

ノ酸を添加したために安定性が減少したという結果になる。O, P は N, F 収載の同組成のものについて比較量を行うに上記までの各液剤中最も安定度を得たものであつた。O は 6 日後 85%, 16 日後 74.9%, 21 日後 72.6%, P は同日で夫々 91.5%, 85.8%, 81.1% という良好な結果を示した。故にペプシン含有液剤はエリクサーとして投与するのが最も安定であるという結果になる。

要 旨

- 1) 酸類について： ペプシン含有液剤は従来から稀塩酸が多く用いられたが失張り実験結果として稀塩酸が最も優れ次いでクエン酸、酒石酸が良好である (Fig. I).
- 2) 防腐剤について： アルコールが最も安定性を保つ。その濃度は 10 v/v% であつた。プロピレングリコール、グリセリンは良好な結果を示さなかつた。メチルパラベン、マーゾニンは防腐には有用であるが安定性には期待できない。(Fig. II, III).
- 3) アミノ酸について： アミノ酸の添加はペプシンの安定性には関係がなく却て阻害するような結果を示した。(Fig. IV).
- 4) エリクサーについて： N, F のエリクサーについて行つた実験の如く検液 16 種中最も安定度の高いものであつた。これは組成中にアルコール、グリセリンを乳酸又はクエン酸添加溶液中に 20~25% 含むためであることは Fig. III の結果から類推できる。
要するにペプシン含有液剤はエリクサーとして投与するのが最も安定である。(Fig. IV).
- 5) pH について： ペプシン含有液剤の pH は必ずしも強酸性でなくてもよい。それは Fig. I の A は pH 1.2 であるが、Fig. III の J は 5.3, Fig. IV の O は 4.2, P が 5.0 でも最も優れた安定度を得ていることから理解できる。ペプシン液剤の安定度の条件は pH 値よりも防腐することの方が重要な条件であると考えられる。

鍛冶健司, 長島 弘： インドール系アミン誘導体の合成研究⁽¹⁾

Kenji Kaji and Hiromu Nagashima: Studies on the Syntheses of Amino Derivatives of Indole Series.

ヒスタミン拮抗性を有するエチレンジアミン型化合物をインドール誘導体に求める研究は John B. Wright のインドール、 α -フェニール・インドール及びカルバゾール並に夫等のチー及びテトラヒドロ体のピロリヂル及びジメチルアミノエチル誘導体に就ての報告⁽²⁾がある。著者等は α -アルキルインドール及び α -アリルインドール系の *N*-(β -Diethylamino)-ethyl 誘導体の合成を計画し、 α -メチルインドール及び α -アリルインドールに就て数種の誘導体を得、其のヒスタミン拮抗性を検討したので報告する。

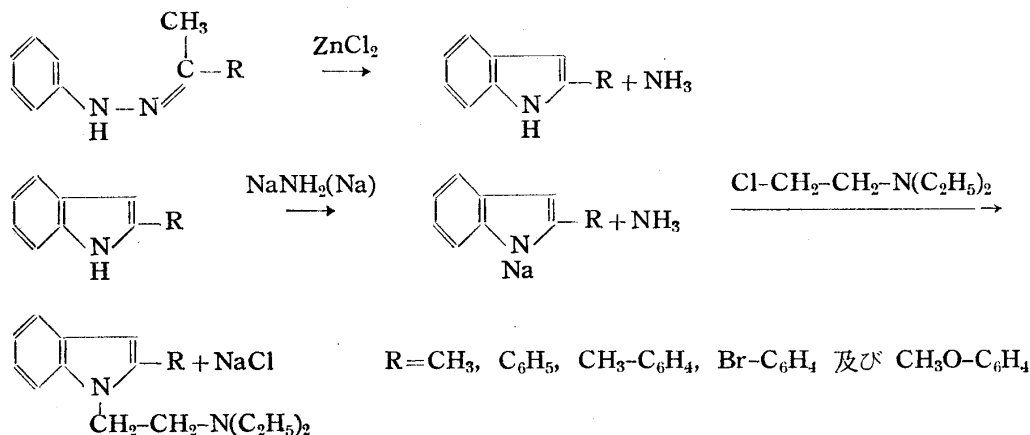
之等の誘導体は、原料インドール類を無水トルエン或は無水キシレン中で金属ナトリウム或はナトリウムアミドと防湿、還流下、数時間油浴上に加熱して、ナトリウム塩を形成し、之を取出すことなく反応混合物を常温に

(1) 薬学雑誌 第 72 卷 第 12 号, より転載.

(2) John B. Wright; J. Am. Chem. Soc. 71, 1028 (1949).

戻してから、之に新に蒸溜した β -Diethylamino-ethyl chloride を加え、再び還流下数時間加熱し、適当な後処理を経て、遊離塩基或は塩酸塩として 43.4%~76.6% の収量で合成した。

母核のインドールは数種の成合法⁽³⁾が見られるが、最も普遍性のあるカルボニル化合物の Phenyl hydranzone を塩化亜鉛の存在下、加熱縮環する Fisher 法⁽⁴⁾ によつて主に合成し、 α -Methyl indole, α -Methyl indoline, α -Phenyl indole, α -(*p*-Tolyl)-indole, α -(*p*-Bromophenyl)-indole 及び α -(*p*-Anisyl)-indole を使用した。



之等誘導体のヒスタミン拮抗性は Magnus 法により、何れも β -Dimethylaminoethyl benzhydraole 塩酸塩のその 1/4~1/10 程度のものであつた。

本研究に当り終始御指導を賜つた菅沢重彦先生に深謝申上げる。又研究の便宜を与えられ御鞭撻を受けた本学、宮道悦男学長、分析を担当された京大、玉村、大野、穂積、今枝及び田中の諸氏諸嬢、生理実験を御依頼戴いた興服産業、北川及び沢井両氏並に研究に協力された本学、宮本仁三郎及び花田俊彦両君に感謝する。又本研究は昭和 25 年文部省科学研究費によつて其の費用の一部を支辨した。併せて謝意を表する。

実験の部

***N*-(β -Diethyl amino ethyl)- α -methyl indole.** α -Methyl-indole 13.1 g (0.1 モル) 及び細末ナトリウムアミド 4.3 g (0.11 モル) を無水キシレン 50 cc に加え、防湿還流下油浴上に 160~170°C に 3 hrs. 加熱してナトリウム塩を完成後、室温に戻し之に新に蒸溜した β -Diethylaminoethyl chloride 13.5 g (0.1 モル) を加え、油浴上に再び 160~170°C に 6 hrs. 還流加熱する。冷後硝子フィルターで反応混合物を濾過、固形分を冷水 100 cc で分解し、之をキシレン 50 cc 宛 3 回抽出し之とキシレン濾液とを合し、無水芒硝で乾燥後、キシレンを出来るだけ常圧下に溜去し、残分を減圧蒸溜に附する。初溜分 3.4 g 溜出後、bp₅ 160~162°C の微黄色液体を得る。之は目的物 *N*-(β -Diethylaminoethyl)- α -methyl indole で収量 12.1 g (理論量の 53.0%)。塩酸塩は生成が困難であるが picrate を生成しアルコールから再結晶して mp 184°C の黄色針状晶を与える。C₂₁H₂₅N₅O₇ (*N*-(β -Diethylaminoethyl)- α -methyl indole picrate)。

計算値 C 54.90, H 5.49, N 15.25. 実験値 C 55.50, H 5.72, N 14.87.

***N*-(β -Diethylaminoethyl)- α -methylindoline.** α -Methyl indoline (bp₉ 78°C) 10 g (0.075 モル) に細末ナトリウムアミド 3.3 g (0.083 モル) を無水トルエン 75 cc に加え、防湿還流下油浴上で 160~170°C に加熱、2.5 hrs. 熱冷後新蒸溜の β -Diethyl aminoethyl chloride 10 g (0.074 モル) を加え、油浴上で再び同温に 5 hrs. 加熱後、前と同様に処理し、トルエン溜去後残分を減圧蒸溜に附し、初溜分 4.5 g 溜出後 bp₄ 140~142°C の微黄色液体を得る。之は目的物であつて収量 10.3 g (理論量の 60.0%)。又之は塩酸塩基生成困難であるが、mp

(3) Madeling: Bev. 45, 1128 (1912); Allen & van Allen: "Org. Synth." Vol. 22, 94 (1942).

A. Galat & H. L. Friedmann: J. Am. Chem. Soc. 70, 1280 (1948).

(4) Fischev: Bev. 19, 1563 (1886); R. L. Shriner, W. C. Ashley & Welch: "Org. Synth." Vol. 22, 98 (1942).

114°C の黄色板状晶の picrate を与える。C₂₁H₂₇N₅O₇ (*N*-β-(Diethyl amino ethyl)-α-methyl indoline picrate). 計算値 C 54.65, H 5.90, N 15.17. 実験値 C 55.04, H 5.97, N 14.80.

***N*-(β-Diethyl amino ethyl)-α-phenyl indole.** α-Phenyl indole 19.3 g (0.1 モル) に細末ナトリウムアミド 8.6 g (0.22 モル) を無水キシレン 80 cc 中で防湿還流下, 油浴上で 130~150°C に 1 hr., 次に 150~170°C に 6 hrs. 加熱, 冷後新蒸溜の β-Diethylamino ethyl chloride 8.8 g (0.065 モル) を加え再び油浴上で 150~160°C に 1 hr., 次に 170°C で 12 hrs. 加熱後, 前と同様に処理し, キシレン溜去残分を減圧蒸溜に附する. 若干の初溜分溜出後, bp_s 219°C の微黄色液体を得る. 之は目的物であつて収量は 14.3 g (β-Diethyl amino chloride) に対して理論量の 76.6%. 本物質は塩酸塩生成が困難であるが, mp 158°C の黄色針状晶の picrate を与える. C₂₆H₂₇N₅O₇ (*N*-(Diethyl amino ethyl)-α-phenyl indole picrate) 計算値 C 59.74, H 5.22, N 13.43. 実験値 C 56.92, H 5.12, N 13.30.

α-(*p*-Tolyl)-indole. *p*-Methyl acetophenone 40.2 g (0.3 モル) と phenyl hydrazine 32.4 g (0.3 モル) とをよく混じ, 之を水浴上で加熱すると, 水を放出して反応する. 約 1 hr. 加熱し冷却すれば phenyl hydrazone は固体となつて析出するから, 反応混合物を 95% アルコール 70 cc で抽出し, アルコール溶液を氷水で冷却, 析出する結晶を濾取し, 20 cc の冷アルコールで 2 回洗滌すれば微黄色の phenyl hydrazone (mp 95°C) 60.0 g (理論量の 89.3%) を得る. 次に上記 phenyl hydrazone 56.9 g (0.25 モル) に無水塩化亜鉛 250 g (1.8 モル) をよく混和し, 油浴上で 170~180°C に加熱すると反応を惹き, 白色昇華性物質を生ずるから, 直ちに反応混合物を冷却し, 之に稀塩酸 (濃塩酸 25 cc 及び水 800 cc) を加え, 水浴上で加熱塩化亜鉛を溶解後, 濾過. 残渣を 95% アルコール 500 cc で熱時抽出, 濾過, 濾液から冷後析出する結晶を濾取する. 95% 冷アルコール少量で結晶を洗滌し, 乾燥する. mp 217°C の α-(*p*-Tolyl)-indole 30.5 g (理論量の 59.1%) を得る.

***N*-(β-Diethyl amino ethyl)-α-(*p*-tolyl)-indole.** α-(*p*-Tolyl)-indole 20.7 g (0.1 モル) に細末ナトリウムアミド 8.6 g (0.22 モル) を無水キシレン 80 cc に加え, 防湿還流下, 油浴上で 170°C に加熱すること 6 hrs., 冷後之に新蒸溜 β-Diethyl amino ethyl chloride 13.6 g (0.1 モル) を加え油浴上に再び同温で 12 hrs. 加熱する. 冷却キシレンで抽出し, 前と同様にキシレン濾液と合する. 此のキシレン溶液を 3% 塩酸 30 cc 宛で 3 回抽出し, 塩酸酸性水溶液から暫時にして析出する結晶を濾取し, 水洗すれば微紅色板状晶を得る. 之は目的物塩酸塩で水から再結して mp 106~108°C の板状晶となる. 収量 20.0 g (理論量の 58.4%). 又此の塩酸塩をアルカリで分解後エーテルで抽出し, エーテル溶液を乾燥後, エーテルを減圧濃縮, デシケーター中に放置すれば, mp 52°C の骸子晶 (アルコールから再結) の遊離塩基を得る. 又 picrate を生成し之はアルコールから再結して mp 162~163°C の黄色針状晶を与える. C₂₇H₂₉N₅O₇ (*N*-(Diethyl amino ethyl)-α-(*p*-tolyl)-indole). 計算値 C 60.89, H 5.31, N 12.90. 実験値 C 60.55, H 5.46, N 13.08.

α-(*p*-Bromophenyl)-indole. *p*-Bromo acetophenone 39.8 g (0.2 モル) と phenyl hydrazine 21.6 g (0.2 モル) とを混じ水浴上に加熱すれば, 水を放出して反応し phenyl hydrazone を形成する. 2 hrs. 加熱して反応を完結し, 冷後析出する結晶を 90% アルコール 70 cc で熱時抽出し, アルコール溶液を氷水冷却して析出する結晶を濾取する, これを減圧塩化カルシウム・デシケーター中で 30 min. 乾燥し, 次に陶土板上で乾燥すれば mp 124°C のもの 49.0 g を得る. 更に母液を濃縮し, 同様にして 0.6 g を得る. 合計 phenyl hydrazone の収量は 49.6 g (理論量の 85.8%).

次に上記 phenyl hydrazone 49.0 g (0.17 モル) と無水塩化亜鉛 170 g (1.25 モル) とをよく混和し, 油浴上で加熱すれば, 浴温 170°C で全体は一樣に熔け, 暗褐鬚松塊を得る. 冷後之に稀塩酸 (濃塩酸 17 cc 及び水 800 cc) を加えて水浴上に加温し, 塩化亜鉛を溶解させ, 不溶残渣を 95% アルコール 600 cc で熱時抽出する. アルコール溶液を冷却し析出する結晶を濾取し, これを冷アルコール少量で洗滌し, デシケーター中で乾燥すれば淡白緑色の α-(*p*-Bromo phenyl)-indole 25.5 g (mp 209°C) を得る. 母液を減圧濃縮して更に結晶 7.6 g を得る. 目的物はアルコールから再結を繰返して mp 211°C を与える, 収量は 32.1 g (理論量の 69.2%).

***N*-(β-Diethyl amino ethyl)-α-(*p*-bromo phenyl)-indole.** α-(*p*-Bromo phenyl)-indole 13.6 g (0.05 モル)

に細末ナトリウムアミド 2.15 g (0.055 モル) を無水キシレン 60 cc に加え防湿還流下, キシレンの軽い沸騰下に 5 hrs. 加熱する. 冷後之に新蒸溜の β -Diethyl amino ethyl chloride 6.78 g (0.05 モル) を加え油浴上で 140 に加熱する. 冷後, 反応混合物にキシレン 20 cc を加え沸騰後冷却し, 之を硝子フィルターで濾過する. キシレン濾液に 1% 塩酸 900 cc を加えてよく振盪すれば固体が析出する. 之を濾取する. 之は目的物塩酸塩で, 之を 0.5% 塩酸から再結すると mp 122°C の三角板状品を与える. 粗製塩酸塩の収量 9.2 g (理論量の 45.0%). 塩酸塩はアルカリで分解級エーテルで抽出し, エーテルを減圧溜去した残分をアルコールから再結すると mp 56°C の遊離塩基を得る. 又塩酸塩水溶液から picrate を得る. 之はアルコールから再結して mp 137°C の黄色針状品を与える. $C_{20}H_{24}N_2ClBr$ (*N*-(Diethyl amino ethyl)- α -(*p*-bromo phenyl)-indole 塩酸塩). 計算値 C 58.90, H 5.93, N 6.87. 実験値 C 59.28, H 5.90, N 7.15.

α -(*p*-Anicyl)-indole. *p*-Methoxy acetophenone 50.0 g ($\frac{1}{2}$ モル) と phenyl hydrazine 36.0 g ($\frac{1}{2}$ モル) とを混じり, 水浴上で攪拌下 1 hr. 加熱後, 反応混合物にアルコール 500 cc を加えて生成 phenyl hydrazone の部分抽出を熱時行う. アルコール溶液を氷水冷却し析出する結晶を濾取する. 母液で以て上記反応混合物を更に熱時抽出の操作を 2 回繰返す. アルコール溶液を冷却した際に析出する結晶を合して減圧デシケーター中に乾燥する. mp 135°C の *p*-Methoxy acetophenone phenyl hydrazone 75.5 g (理論量の 94.4%) を得る. 此の phenyl hydrazone はアルコールより再結して mp 139°C を与える.

上記 phenyl hydrazone 7.6 g に無水塩化亜鉛 42 g (0.3 モル) をよく混和し, 油浴上で徐々に加熱し 170°C に 5 min. 保つ. 此の間時々攪拌する. 冷後之に稀塩酸 (濃塩酸 7 cc 及び水 100 cc) を加え水浴上で加熱して塩化亜鉛を溶解し, 不溶の粗製目的物を濾取する. 之をアルコールから再結して mp 227°C の α -(*p*-Anisyl)-indole 3.95 g (理論量の 53.0%) を得る. $C_{15}H_{13}NO$ (α -(*p*-Anisyl)-indole). 計算値 C 80.69, H 5.87, N 6.27. 実験値 C 80.68, H 5.81, N 6.61.

***N*-(Diethyl amino ethyl)- α -(*p*-anisyl)-indole.** α -(*p*-Anisyl)-indole 11.2 g (0.05 モル) に細末ナトリウムアミド 4.3 g (0.11 モル) を無水キシレン 80 cc に加え防湿還流下 160~170°C に 7 hrs. 加熱する, 冷後之に新蒸溜の β -Diethyl amino ethyl chloride 6.8 g (0.05 モル) を加え, 無水キシレン 20 cc を追加し, 再び 160~170°C で 15.5 hrs. 加熱する. 前と同様に処理してキシレン溶液を得る. (此の操作中, 未反応の原料インドール 2.1 g を回収) 之を 10% 酢酸 30 cc 宛で 3 回抽出し, 酢酸溶液を炭酸ソーダで塩基性として析出する油分をエーテルに移し, エーテル溶液を無水炭酸カリで乾燥後エーテル溜去残分を減圧蒸溜に附し, 若干初溜分溜出後, bp₇ 236~240°C 微黄色液体を得る. 之は目的物であつて収量 5.6 g (反応の与つた原料インドールに対し理論量の 43.4%) 又之は picrate を生成し, アルコールから再結して mp 126~127°C の黄色針状品を与える. $C_{27}H_{29}N_5O_8$ (*N*-(Diethyl amino ethyl)- α -(*p*-anisyl)-indole picrate). 計算値 C 58.79, H 5.30, N 12.70. 実験値 C 58.82, H 5.11, N 12.73.

原田利一, 加藤智雄: タマザキツヅラフチ施肥条件の検討

Toshikazu Harada and Tomoo Kato: The Effect of Nutritional Conditions on the Alkaloidal Content of *Stephania Cepharantha Hayata*.

抗生物質セファランチンを産出するタマザキツヅラフチ *Stephania Cepharantha Hayata* は自生地が南支及び台湾であるため, 従来我が国では主として南伊豆で栽培され, 又千葉県下等で栽培試験が試みられているが, 山本由松博士によれば台湾に於ける垂直分布は北部では平地で 760 m, 中部では 600~1300 m, 南部は 700~1600