藥 學 雜 誌

第四十八卷 第八號（累號五百五十八）

昭和三年八月發行

〔 報 文 〕

インドール列化合物の合成研究（第二報）

インドールカルボン酸類の合成

藥學博士 慶 松 勝 左 衛 門

藥 學 士 菅 澤 重 彦

S. Keimatsu & S. Sugasawa: Studien zur Synthese der Indol-derivaten II.

Synthese einiger Indolcarbonsäuren

著者等は曩に 其第一報に於て α -フェネトールジアツォニウムクロリドとエチルアセト醋酸エステルとに酒精性苛性ソーダ溶液中にて Japp-Klingemann 氏反應を應用し β -メチル焦性葡萄糖エチルエステル- α -エトキシフェニルヒドラツォンを得、之よりエゼリンの分解成績體なるフィズチグモールエチルエーテルを比較的簡單に合成し得たる事を報告したり（本誌 48 (4), 343-355(1928)）。

此の如く Japp-Klingemann 氏反應を應用する事に依り 他法に依りては製造容易ならざるインドール列化合物に到達するを得ることは實に ロビンソン氏等のハーミン及ハーマリン合成の成功に端緒を發し余等亦爰に ヒントを得たるものに外ならず、依て著者等は茲に更に 3-(β -アミノエチル)-インドールの改良製法を試みんと欲し原料としてベンツォールジアツォニウムクロリドと β -チアンエチルアセト醋酸エステルを取り之に Japp-Klingemann 氏反應を用ひて β -チアンメチル焦性葡萄糖エチルエステルフェニルヒドラツォン (I) を製し之を縮合劑にて所理

して 3-チアンメチルインドール-2-カルボン酸(II)を得更に還元により 3-(β-アミノエチル)-インドール-2-カルボン酸(III)を経て 3-(β-アミノエチル)-インドール(IV)に到達せん事を企てたり。即次式の如し。

然るに (I) の製造には容易に成功したるも之より (II) を得んとして氷醋酸・氷醋酸と無水醋酸との混合物鹽化亜鉛と氷醋酸等を縮合剤として用ふる時は所期の反應起らず、或は本質不明黒色樹脂様の物質を生じ、目的を達する能はず更に又酒精性鹽酸及同硫酸を縮合剤として用ふる時はインドール閉環の起ることは確なれども同時にチアン基が鹽化され終りにて所期するニトリールを得ず却てインドール-3-醋酸-2-カルボン酸(V)を生じたり。

此の如く余等の 3-(β-アミノエチル)-インドールの合成は目下の所以上の方法にては失敗に終りたるも偶々余等の所期せざりしインドール-3-醋酸-2-カルボン酸を比較的簡単に得たるを以て上記の方法は一般的に Indol-α-β-carbonsäuren の合成に適合するものなることを推測し次に同様の方針の下にインドール-3-プロピオン酸の合成を企てたるに幸に之にも亦成功することを得たり。インドール-3-プロピオン酸は最近 L. Kalb 氏等 [Ber. 59, 1858 (1926)] に依り始めて多量に合成し得るに到れるものにして同氏等はベンツォールジアツォニウムクロリドとチクロペンタノン-2-カルボン酸エステルに Japp-Klingemann 氏法を應用し途中 α-ケトアデピン酸エステルフェニルヒドラツ、ーンを経てインドール-3-プロピオン酸を得たるものにして余等の新法は該法に比し優れるものとは稱し得ざるも亦インドール-3-プロピオン酸の一製法として記載する 價值あるものと信ず。其方法の概要を記すれば即ち次の如し。

先づ原料としてトリメチレンクロロプロミドを取り之を靑化カリと作用せしめ γ-クロール-β-酪酸ニトリルを得、アセト醋酸エチルエステルナトリウムと作用せしめて γ-チアン-β-プロピルアセト醋酸エステル (VI) を得、之を酒精性苛性ソーダ溶液中に於てベンツォールジアツォニウムクロリドと作用せしむる時は α-ケト-β-チアン-β-ワレリアン酸エステルフェニルヒドラツ、ーン (VII) を生じ、之を酒精性鹽酸を以て所理する時途中 (VII) を生じ、之を冷水を以て所理してインドール-3-

プロピオン酸-2-カルボン酸 デエチルエステル (IX) を得. 然る後對應する遊離酸 (X) を經, 加熱に依りて 2-位置の炭酸基を脱離しインドール-3-プロピオン酸 (XI) を得たり. (IX), (X) 及 (XI) 等は孰れも Kalb 氏等の記載と一致する融點或は分解點を有す. 反應經過次式の如し.

實驗の部

(A) インドール-3-醋酸-2-カルボン酸の合成(森島義一實驗協力)

1). チアンエチルアセト醋酸エステル

先づ原料としてエチレンクロールヒドリンを取り之をチアンソーダと酒精溶液中にて反應せしめ (Organic synthesis Vol. III. 57) エチレンチアンヒドリンとなし更にクロロフォルム溶液中にてチオニールクロリドを作用せしめ β -クロールプロピオニトリルを製す.

此くして得たるクロールプロピオニトリール 1 モルに對しアセト醋酸エステル 1 モル, 及ナトリウム 1 モルを酒精溶液中重湯煎上に反應せしむる時直ちに食鹽を析出し 1-2 時間にて反應を終る. 依て食鹽を吸濾し濾液より酒精を去り 殘留物を減壓下に蒸溜するに所期の β -チアンエチルアセト醋酸エステルは 156° (18mm) にて溜出するも其量僅少にして得量理論數の 20% 内外に不過蒸溜殘渣は多量にして暗褐色を呈し粘潤なる結狀物質なれども冷却する時は結晶性となる. 依て之を酒精より再結晶を繰返す時無色砂狀の結晶となり融點 83° 度にして其量上記液狀エステルの 2-3 倍に及ぶ. 分析の結果本物質はビス-(β -チアンエチル)-アセト醋酸エステルにして從來文獻に記載なきを以て茲に記するものなり. 水に不溶, 有機性溶劑に易溶なり.

分析

物質	0.0655g	C%	H%	N%
CO ₂ :	0.1465g	H ₂ O:	0.0376g	61.01 6.29

物質	0.0963g	N ₂ Vol. 10.3cc(765.5mm, 23°)	12.21
CH ₃ ·CO·C(CH ₂ ·CH ₂ ·CN) ₂ ·COOC ₂ H ₅ として理論數			
		61.00	6.8 11.9

かかる現象はアセト醋酸エステルにベンツォイル基を導入する如く一般に其アチル化に際し遭遇するものにして従てモノアチル誘導體を製する法として知らるる L. Claisen 氏法 (B. 27, 3182, 1894) 即エーテル溶液中アセト醋酸エステル、炭酸加里、酸クロリドを以てする法、更に又 L. Claisen 氏法 (A. 291, 65-69) に従ひて行ひたるも良好なる結果を得ず。依て次にクロールプロピオニトリル 1 モルに對しアセト醋酸エステル 3 モル、ナトリウム 3 モルを用ひ酒精溶液中にて反應せしめ後同様に所理し醋酸酸性となしエーテルにて抽出し乾燥後エーテル溜去殘渣を減壓下に蒸溜するに始め過剰のアセト醋酸エステル溜出し後上記同様 155 度 (18 mm) にてチアンエチルアセト醋酸エステルを溜出す。得量約 70% にして更にアセト醋酸エステル及ナトリウム各 4 モルを用ふる時は尙少しく得量を高め得たるも 75% を越ゆる事なかりき。

分析

物質	0.0915g	N ₂ Vol. 6.1cc (755mm, 15°)	N%	7.79
CH ₃ ·CO·CH(CH ₂ ·CH ₂ ·CN)·COOC ₂ H ₅ として理論數				7.6

2). チアンメチル焦性ブドー酸エステル

フェニルヒドラツォン (I)

アニリン 9.3g, 濃鹽酸 50cc 及亞硝酸ソーダ 7g より常法に依り ベンツォールヂアツォニウムクロリド液を製し別にチアンエチル醋酸エステル 18.3g, 苛性ソーダ 12g (水 30cc), 酒精 180cc より上記エステルの酒精性アルカリ液を製し冷却と攪拌の元にベンツォールヂアツォニウムクロリド液を滴下する時液直ちに赤變し漸次チアンメチル焦性ブドー酸エステルフェニルヒドラツォンの赤褐色沈澱を析出す。ヂアツォニウム液注下後室温にて約 1 時間攪拌し後沈澱を吸濾し水洗す。濾液に水を和するに少量の樹脂様物質を析出するに止る。結晶は酒精次にベンツォールを以て再結晶精製する時黄色結晶を得られ融點 155° なり。得量約 9g

分析

物質	0.0659g	CO ₂ = 0.1533g	H ₂ O = 0.0382g		
„	0.0641g	N ₂ Vol. 9.5cc (763.3mm, 18°)			
			C%	H%	N%
			實驗數	63.43	6.47 17.24
			C ₁₃ H ₁₅ O ₂ N ₃ として理論數	63.7	6.1 17.1

3). インドール-3-醋酸-2-カルボン酸ジエチルエステル

上記ヒドラツォンをチアン基を變化せしめずしてインドール縮合を行はしめんとしたるも既記の如く成功せざりき。インドール縮合を行ひ得たるものはチアン基鹼化を受けインドール-3-醋酸-2-カルボン酸を生ず。

ヒドラツォン 5g を 2-3 倍量の無水酒精に浮遊せしめ水浴上にて沸騰せしめつつ乾燥鹽酸ガスを導通する時は液漸次暗紫色を呈し更に褐色に變ずるに従ひ鹽化アンモンを析出す。飽和後尙 30 分間鹽酸を通じ後放冷し多量の氷水中に投ずる時は析出する油狀物質は漸次絮狀の沈澱となる。之を吸濾し稀酒精より再結晶を繰返し精製する時は無色葉狀品を得。融點 $85-86^{\circ}$ にして分析數はよくヂエチルエステルに一致す。

分析

物質	0.0746g	$\text{CO}_2=0.1786\text{g}$; $\text{H}_2\text{O}=0.0421\text{g}$			
	0.1161g	$\text{N}_2 \text{ Vol. } 5.4\text{cc}(770\text{mm. } 19^{\circ})$			
			C%	H%	N%
		實驗數	65.31	6.32	5.44
		$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{N}$ として理論數	65.4	6.2	5.1

4). インドール-3-醋酸-2-カルボン酸(V)

上記ヂエチルエステルを取り對應量の酒精性加里と混じ水浴上に暫時加熱し鹼化を了し場合に依りては酒精を溜去し殘留物に水を加へ濾過し濾液を稀硫酸々性となす時は直ちにインドール-3-醋酸-2-カルボン酸を析出す。酒精より再結晶を行ふ時分解點 228° 無色の結晶として得らる。

分析

物質	0.0578g	$\text{CO}_2=0.1284\text{g}$; $\text{H}_2\text{O}=0.0234\text{g}$.		
			C%	H%
		實驗數	60.5	4.5
		$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{O}_4\text{N}$ として理論數	60.2	4.2

尙本物質を其分解點に加熱してインドール-3-醋酸を製せんとしたるも兩炭酸基脫離してスカトールのみを得其目的を達し得ざりき。

(B). インドール-2-プロピオン酸の合成

(粕谷義一實驗協力)

1). チアンプロピルアセト醋酸エステル

常法に依りトリメチレンクロ、プロミドにチアン加里を作用せしめてγ-クロールブチロニトリルを製し次に其 1 モルを酒精溶液中にてアセト醋酸エステル 1 モル、ナトリウム 1 モルと重湯煎上に 4 時間作用せしめ析出したる食鹽を濾取し濾液より酒精を溜去し水を加へ析出せる油をエーテルを以て抽出し乾燥後エーテル溜去殘渣を減壓下に蒸溜する時未反應のアセト醋酸エステル溜出後 2mm にて $142-147^{\circ}$ にて溜出する部分を更に 1mm にて再溜を行ふ時大部分 $135-139^{\circ}$ にて溜出す。得量理論數の 48% なり。此場合はチアンエチルアセト醋酸エステルの如くビス置換誘導體の生成を認め得ざりき。恐らくチアン基の位置遠き爲其影響

少き爲ならん。

本品は微黄色粘稠なる油状物質にして特異臭を有し水に 不溶一般有機性溶媒に可溶性なり。

分析

		C%	H%	N%
物質	0.0730g $\text{CO}_2=0.1642\text{g}$; $\text{H}_2\text{O}=0.0518\text{g}$	61.2	7.92	
	0.0972g $\text{N}_2\text{Vol. } 6.2\text{cc (761.0mm, } 20^\circ\text{C)}$			7.27
	$\text{CH}_3\cdot\text{CO}\cdot\text{CH}(\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CN})\cdot\text{COOC}_2\text{H}_5$ として理論數	60.9	7.6	7.1

2). α -ケト- δ -チアン- η -ワレリアン酸エステル

フェニルヒドラツォン(VII)

γ -チアンプロピルアセト酷酸エステル 20g を酒精 150cc に溶解し之に 18g の苛性ソーダを 30cc の水に溶解せるものを加へ此混液にアニリン 12g, 亞硝酸ソーダ 11g, 濃鹽酸 60cc より製せるベンツォールジアツォニウムクロリド溶液を加へ室温にて激しく攪拌する事 1 時間の後反應物を多量の冷水中に投じ一夜放置する時はヒドラツォンは褐色樹脂様物質と混じ器底に沈著す。之を精製再結晶せるものは稜柱狀黄褐色を呈せる美麗なる結晶として得られ其融點 93° なり。得量 7g なり。

分析

		C%	H%	N%
物質	0.0850g $\text{CO}_2=0.2032\text{g}$; $\text{H}_2\text{O}=0.0504\text{g}$	65.18	6.64	
„	0.0764g $\text{N}_2\text{Vol. } 11.1\text{cc (762mm; } 21^\circ\text{C)}$			16.5
	$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N}_3$ として理論數	64.9	6.6	16.2

3). インドール-3-プロピオン酸-2-カルボン酸(X)

上記フェニルヒドラツォン 4g を無水酒精 20cc 中に加へ水浴上に沸騰せしめつつ之に乾燥鹽酸ガスを導通飽和せしめ尙約 1 時間加熱を續くる時鹽化アンモンの析出に先ち器内に無色鱗片晶を多量に析出す。恐らく中間成績物なるイミノエーテル鹽酸鹽なるべし。冷後多量の氷中に注ぎ放置する時はインドール 3-プロピオン酸-2-カルボン酸ジエチルエステルを沈著す。之を酒精より、獸炭脱色を行ひ再結晶精製せしむる時は融點 95° の小板狀或は針狀晶として得られ文獻記載に一致す。得量 4g。

ジエチルエステル 8g を 10% 酒精性苛性ソーダ液 20cc と混じ水浴上に 30 分間溫め鹼化を了し析出せるナトリウム鹽を吸濾し其水溶液に骨炭を加へ脱色し稀鹽酸々性とするれば無色のインドール-3-プロピオン酸-2-カルボン酸を析出す。之を稀酒精より再結晶精製すれば融點 195° にして同時に分解する針狀簇晶を得。得量 2.2g

分析

			C%	H%	N%
物質	0.0672g	CO ₂ =0.1510g; H ₂ O=0.0294g	61.43	5.04	
	0.1024g	N ₂ Vol. 5.5cc			6.15
C ₁₂ H ₁₁ O ₄ N	として理論數		61.8	4.7	6.0

4). インドール-3-プロピオン酸(XI)

インドール-3-プロピオン酸-2-カルボン酸 1.3g を砂浴上にて其融點以上 220-230° に加熱する事 30 分全く炭酸瓦斯を放出せざるに到り熔融成績物を Kalb 氏等に従ひ熱湯を以て浸出し骨灰を加へて脱色を行ひ濾液を放冷する時インドール-3-プロピオン酸は光輝ある鱗片狀晶として析出す。融點 134° にして Kalb 氏等の記載に一致す。得量 0.9g.

分析

			C%	H%	N%
物質	0.0842g	CO ₂ =0.2168g; H ₂ O=0.0440g	70.02	5.35	
„	0.0988g	N ₂ Vol. 6.7cc			7.7
C ₁₁ H ₁₁ O ₂ N	として理論數		69.8	5.3	7.4

(附) 2,3-デメチルインドールの合成(竹内千助實驗)

上記研究には全く關係なきも著者等は α -アセトアミドエチルベンツォールをナトリウムアミドと熔融する際の反應經過を研究し 2,3-デメチルインドールを得たるを以て茲に附記する事とせり。

Verley[Bull. Soc. chim. (4, 35) 1039 (1924)] は α -アセトトルイドをナトリウムアミドと熔融してメチルケトールを得たり。依て若しメチルの代りにエチルを導入し同様の縮合を行ふ時インドール縮合を行ふか或はヒノリン誘導體を生ずるやを知らんとして V 氏と全く同様に所理し成績物を水蒸氣蒸溜に附したるに溜液にヒノリンと覺しき油狀物質少しもなく約 50% の得量を以て融點 106° の物質即ち 2,3-デメチルインドールを得たり。

(昭和三年四月帝大藥學科慶松教室にて)