Shigehiko Sugasawa: The Synthesis of 1-(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-6,7-diethoxyisoquinoline.

[From the pharm. Inst. of the Univ. Tokio]

(Received February 20 th. 1935)

According to Slotta and Haberland (Zeit. ang. Chem. **46**, 766-771 1933) the compound in the title is said to be the superior of papaverine in its physiological action. They prepared the base by the usual method, i. e. starting from *o*-nitro-3,4-diethoxystyrene.

According to the author's experience the para-alkoxyl-group to aldehyde-group is of great consequence upon the condensation of nitromethane with aromatic aldehydes; for instance at about 15-20°, at which temperature the formation of *o*-nitro-3,4-methylenedioxy- and *o*-nitro-3,4-dimethoxystyrene proceed smoothly, 3,4-diethoxybenzaldehyd and nitromethane gave only indistinct substance, while at lower temperature, 0°-5°, *o*-nitro-3,4-diethoxystyrene was produced in good yield.

The author attempted the synthesis of the above isoquinoline and the related compounds by the process mentioned below.

For the first example, veratralhippuric acid (II) was prepared by the usual method, from which the carboxyl-group was removed by heating (II) in quinoline in the presence of copper-chromite. The ring-closure of ω -benzamido-3,4-dimethoxystyrene (III) was attempted by means of POCl_3 , P_2O_5 and PCl_5 respectively, but no definite basic substance was produced in each case. The attempts of this kind were already performed by Rosenmund, Nothnagel and Riesenfeldt (B. 60, 392-398, 1927) without success. But ω -benzamidostyrenes obtained by their method seem to be not identical with substances by the present method; for instance, ω -benzamido-3,4-methylenedioxystyrene prepared by them melts at 159° , whereas the one prepared by the author melts at 178 - 179° . They are probably *cis-trans* isomers, and further investigation upon this problem is now under progress. The ring-closure of ω -benzamido-3,4-methylenedioxystyrene was also unsuccessful.

ω -Benzamido-3,4-dimethoxystyrene was, therefore, reduced catalytically, giving β -3,4-dimethoxyphenylethylbenzamide (IV), which was identified with the substance prepared by benzoylating β -3,4-dimethoxyphenylethylamine. The compound (IV) from two different sources gave the same base (V) on ring-closure.

When the above method was applied upon the azlactone prepared from 3,4-diethoxybenzaldehyde and 3,4,5-trimethoxyhippuric acid, 1-(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-6,7-diethoxy-3,4-dihydroisoquinoline (X) was produced, which was then readily dehydrated to the corresponding isoquinoline (XI) by means of Pd-black in xylene as was described by Slotta (*loc. cit.*).

Experimental.

ω -Benzamido-3,4-dimethoxystyrene (III).

Veratralhippuric acid (10 g. dried, pure) was mixed with pure quinoline (40 cc) and to this copper-chromite (1 g.) (Adkins and Connor: J. Amer. 53, 1091, 1931) was added. The whole was heated in an oil-bath; at about 160° the evolution of CO_2 started, which became vigorous at 170 -

180°; the heating was continued for about 20 minutes. On cooling the liquid was decanted into dil. hydrochloric acid, then dirty yellow flocculent substance separated, which was collected on a filter, washed with dil. HCl and then with water. The substance was treated with boiling dil. sodasolution for about 2 hours, and the undissolved substance was crystallized from hot alcohol. Yield 4–5 g. For analysis crystallization was repeated from alcohol; colourless needles, m. p. 138°. ($C_{17}H_{17}O_3N$ requires C, 72.1; H, 6.0, Found, C, 72.2; H, 5.9).

N-[β -(3,4-Dimethoxyphenyl) ethyl] benzamide (IV)

The foregoing substance was reduced catalytically in acetic acid, giving (IV) in theoretical yield. Purified from dil. alcohol, forming colourless needles, m. p. 90°. ($C_{17}H_{19}O_3N$ requires C, 71.6; H, 6.7; Found, C, 71.3; H, 6.6). This substance was identified with the one, which was obtained by benzoylating β -(3,4-dimethoxyphenyl)-ethylamine.

1-Phenyl-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisoquinoline (V)

The foregoing acidamide (5 g.), dry toluene (30 cc) and pure phosphoryl chloride (15 g) were mixed and the whole was boiled gently for about 2 hours. The base was isolated as usual. Colourless stout pillars from acetic ester, m. p. 120–121°. Yield 4 g. The same substance was obtained from β -(3,4-dimethoxyphenyl)-ethylbenzamide from the different source. M. p. 121–121.5° according to Harwood and Johnson (*J. Amer.* **56**, 468–469, 1934). ($C_{17}H_{17}O_2N$ requires C, 76.4; H, 6.4; Found, C, 76.2; H, 6.4)

Trimethylethergalloylglycinnitrile

This substance was prepared as the intermediate of trimethylethergalloylglycin. Aminoacetonitrile-sulphate (5 g.) was dissolved in an excess of sodiumhydroxide solution (5 %) and treated with trimethylethergalloyl chloride (7 g.) dissolved in pure acetone. Trimethylethergalloylglycinnitrile separated was collected, washed and purified from alcohol, colourless needles, m. p.

186–187°, yield 6–6.5 g. ($C_{12}H_{14}O_4N$ requires C, 57.6; H, 5.6; Found, C, 57.7; H, 5.1).

Trimethylethergalloylglycin-ethylester.

The foregoing nitrile (10 g.), absolute alcohol (50 cc) and conc. H_2SO_4 (10 g.) were mixed and the whole was refluxed on a steam-bath for an hour, and then treated as usual. The ester separated was purified from alcohol, forming colourless thin needles, m. p. 109°. ($C_{14}H_{19}O_6N$ requires, C, 56.9; H, 6.9; Found, C, 56.5; H, 6.5).

Trimethylethergalloylglycin

The foregoing ester was hydrolysed as usual, the free acid was purified from alcohol, forming colourless scales, m. p. 218°.

For the preparation of this acid, the following method gives better result.

Glycinethylester-hydrochloride (14 g.) (Org. Synthesis XIV, 46–47) was dissolved in an excess of soda solution (5 %), to this solution trimethylethergalloylchlorid (prepared from acid (21 g.) and PCl_5 (23 g.)) in pure acetone was added in small portions with continuous shaking. Trimethylethergalloylglycinester separated was collected and hydrolysed immediately as usual. Trimethylethergalloylglycin thus obtained was pure enough for further purpose. For analysis it was purified from alcohol, forming colourless scales, m. p. 218°. ($C_{12}H_{15}O_6N$ requires C, 53.5; H, 5.6; Found, C, 53.6; H, 5.6)

2-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-4-(3',4'-diethoxybenzal)-oxazolone (VI)

3,4-Diethoxybenzaldehyde (8 g.), trimethylethergalloylglycin (10 g.) and fused sodium acetate (5 g.) were mixed intimately, and to this acetic anhydride (20 cc) was added and the whole was heated on a steam-bath for an hour; the whole solidified to a yellow mass. On cooling the excess of acetic anhydride was decomposed with alcohol, filtered and the product was treated with dilute soda solution in order to remove the free acid. The undissolved substance was collected on a filter and washed. The azlactone obtained was

pure enough for further purpose. Yield 10–11 g. Purified from acetic acid, forming bright yellow needles, m. p. 163–164°. ($C_{23}H_{25}O_7N$ requires N, 3.3; Found 3.6).

3',4',-Diethoxybenzal-3,4,5-trimethoxyhippuric acid (VII).

The azlactene above mentioned (10 g.) was suspended in soda solution (300 cc of 5 %) and was boiled gently on a wire gauze. After three hours heating nearly colourless clear solution was obtained, filtered and the filtrate was acidified with HCl. The acid separated was collected on a filter, washed and dried. Yield 10 g. Once crystallized from alcohol, forming colourless needles, turning yellow at about 200° and melted at 220–221° with effervescence. ($C_{23}H_{27}O_8N$ requires C, 62.0; H, 6.1: Found, C, 62.4; H, 6.3).

o-Trimethylethergalloylamido-3,4-diethoxystyrene (VIII)

The foregoing hippuric acid (7 g.) was suspended in pure quinoline (21 cc) and to this copper-chromite (0.7 g.) was added and the whole was heated in an oil-bath at 180–190° for 20 minutes. The product was treated as in the case of (III). Yield ca. 4 g. Purified from boiling acetic ester, forming nearly colourless long needles, m. p. 157–158°. ($C_{22}H_{27}O_6N$ requires C, 65.9; H, 6.7: Found, C, 65.6; H, 6.8)

N-[β -(3,4-Diethoxyphenyl)-ethyl]-trimethylethergalloyl-amide (IX)

The foregoing styrene was reduced catalytically in acetic acid and then worked up as usual. Purified from acetic ester-light petroleum, forming aggregate of colourless bright needles, m. p. 130–131°. M. p. 132° according to Slotta and Haberland (loc. cit) ($C_{22}H_{29}O_6N$ requires C, 65.5; H, 7.2: Found, C, 65.2; H, 7.4)

1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-6,7-diethoxy-3,4-dihydroisoquinoline (X)

The foregoing acidamide (3 g.), pure toluene (15 cc) and phosphoryl chloride (9 g.) were mixed and boiled gently for 2 hours. The product was worked up as usual and purified from benzene-light petroleum, forming colourless dices, m. p. 163–164°; m. p. 168° according to Slotta. ($C_{22}H_{27}O_5N$

requires C, 68.8; H, 7.0: Found, C, 68.7; H, 7.2).

1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-6,7-diethoxyisoquinoline (XI)

The dihydro-base (2 g.) was dissolved in pure xylene (15 cc) and to this Pd-black (0.5 g.) was added and the whole was heated in an oil-bath at 150° for 3 hours. The filtrate from the catalyst was evaporated in vac. and the residue was crystallized from benzene-light petroleum. The isoquinoline (XI) was obtained as aggregate of colourless slender needles m. p. 117–118°. Yield 1.1 g. (C₂₂H₂₅O₅N requires C, 68.9; H, 6.5: Found, C, 69.2; H, 6.6)

The free base dissolves in dil. HCl giving yellow solution, from which faint yellow needles separated on standing. Crystallized from hydrochloric acid, forming light yellow needles, m. p. 210–212° (decomposition); m. p. 212° according to Slotta.

Heisaburo Kondo und Ichiro Keimatsu: Über die Alkaloide von *Stephania cepharantha*, Hayata (III). (XL Mitteilung über die Alkaloide von *Sinomenium*- und *Cocculus*-arten von H. Kondo).

[Aus dem pharm. Inst. d. Univ. Tokyo]

(Eingegangen am 20 ten Februar 1935)

Nach langer Zeit, wo das Cepharanthin als eine einzige, in Äther lösliche, nicht phenolische Base in *Stephania cepharantha*, Hayata angesehen wurde, wurde vor Kurzem eine zweite dem gleichartige Base, Isotetrandrin genannt, aus demselben isoliert. Da das Isotetrandrin aus Äther leicht krystallinisch sich abscheidet, wurde es bisher immer mit Trockenmittel abgeworfen. Die Ausbeute dieser Base beträgt etwa 1/3 der des Cepharanthins. Das Isotetrandrin besitzt eine Zusammensetzung C₃₈H₄₂N₂O₆ und ist isomer mit dem Tetrandrin, ewt. mit Oxyacanthinmethylläther und Berbaminmethylläther.

Das Isotetrandrin krystallisiert aus Aceton in schönen Würfeln vom Fp.

以上の如きものは一見して、イタドリと區別し得れども多數を鏡檢するに、イタドリに類似するものもあり、遂に確然たる區別困難なるに至れり。

ケイタドリ *Reynoutria japonica* Houtt. var. *ugoense* Honda

材料は上州水上にて採集せるものなり。

根莖に於ける皮部の髓線中に稍橢圓形をなす膜壁の薄き石核細胞現る事あるも稀有のことにして鏡檢的には寧ろオホイタドリに近きものなるが、其の他特別なる差異を見出し得ず。

フイリイタドリ *Polygonum Reynoutria* var. *variegatum* Makino メイゲツサウ *P. Reynoutria* f. *Colorans* Makino 共に構造上イタドリに殆ど等し。

パパヴェリン類似化合物の合成研究(第二報)

1-(3',4',5'-トリメトキシフェニル)

-6,7-ヂェトキシイソヒノリンの合成

菅 澤 重 彦

(帝大薬學科藥品製造學教室)

(昭和 10 年 2 月 20 日受理)

S. Sugawara: Synthese der papaverinverwandten Verbindungen (II).

Synthese des 1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-6,7-diäthoxyisochinolins.

K. H. Slotta 及び G. Haberland 氏等の研究 [Zeitsch. ang. Chem. **46**, 766-771 (1933)] に依れば 1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-6,7-diäthoxyisochinolin(I) は同氏等の合成したる種々なる類似型化合物の中其生理作用最も卓越したるものにしてPapaverin よりも優秀なりと云ふ。兩氏は(I)を常法に従ひ 3,4-Diäthoxybenzaldehyd とニトロメタンを縮合せしめて得られたる Nitrostyrol 誘導體を電解還元にて 3,4-Diäthoxyphenyläthylamin を製し之れを Trimethyläthergallussäure と縮合せしめて得られたる酸アミドを酸鹽化磷に依りて閉環せしめ得られたる Dihydroisochinolin 誘導體を脱水素化して (I) に到達したり。

然るに著者は或る機會に於て 3,4-Diäthoxyphenyläthylamin の必要を生じ Pi-

peronal 及び Veratrumaldehyd がニトロメタン、マロン酸或は醋酸エステル等と縮合して不飽和化合物を生ずる条件下に於て即ち 3,4-Diäthoxybenzaldehyd とニトロメタンを無水酒精中少量の鹽酸メチルアミンと炭酸ソーダの存在に於て室温〔該實驗當時 20-25°(昭和九年五月一六月)〕, アルデヒドとマロン酸とをピリデン溶液中少量のビペリデンの存在に於て熱時, アルデヒドと醋酸エステルとをナトリウムエチラートの存在に於て作用せしめたるも何れの場合に於て満足なる結果を得る事不可能にして従て Diäthoxyphenyläthylamin を得る事不可能なりき。此實驗の結果よりすれば (I) を Slotta 氏等法に依りて合成する事も亦不可能なるべきなり。

〔最近の實驗(昭和十年二月五日)に依れば Diäthoxybenzaldehyd とニトロメタンとの縮合は反應溫度の影響を蒙る事頗る大にして 0-5° の間に放置する時は其縮合極めて順調にして同溫度に 2-3 日放置する時は理論数の 90% 以上の得量を以て ω -Nitro-3,4-diäthoxystyrol を得る事を確め得、従て Slotta 氏等の記載の眞なる事の確信を得たり。斯くアルデヒドとニトロメタンとの縮合はアルデヒド基に對し p-位置に存在するアルコキシ基の影響を蒙る事大なるが如く目下種々なる Vanillin-äther を製し夫等とニトロメタンとの縮合の實驗を行ひつつあり。
——昭和十年二月十五日附記〕

然るに Diäthoxybenzaldehyd を無水醋酸と脱水醋酸ソーダの存在に於て馬尿酸と加熱する時は極めて容易に黃色結晶塊を生じ Azlakton の生成を思はしむ。依て一般にかかる Azlakton 體を原料として之より Isochinolin 誘導體に到達し得るや否やを檢せんとして余は先づ予實驗として原料の得易く且つ製品の比較に便利なる意味より Veratrumaldehyd と馬尿酸とより得らるる Azlakton (II) を原料として 1-Phenyl-6,7-dimethoxydihydro-isochinolin (VI) の合成を企てたり。即ち本 Azlakton を稀薄なる炭酸ソーダ溶液の過剰と加熱して Azlakton 環を開きて Veratralhippursäure (III) となす。之れを再結晶精製乾燥して H. Adkins 氏法に従ひて製したる Kupferchromit と共に Chinolin 溶液中加熱する時容易に炭酸を脱離して 3,4-Dimethoxy- ω -benzamidostyrol (IV) を得。本品を精製して直ちに Isochinolin 閉環を行はしめんとしたるも本法は目下の所不成功にして猶研究中に屬す。(IV) 型化合物より直ちに Isochinolin 誘導體に到達せんとする事は既に數年前 Rosenmund, Nothnagel u. Riesenfeldt 氏等〔B. 60, 392-398(1927)〕が

ω -Bromstyrol 誘導體と Benzamid より醋酸銅の存在に於て製したる ω -Benzamidostyrol 誘導體に就て實驗を重ね失敗に終れる記載あるも同氏等法に依りて得たる ω -Benzamidostyrol-體が余が上法に依りて得たるものと其融點一致せず、例之 ω -Benzamido-3,4-methylenedioxytyrol は Rosenmund 氏等に依れば Fp. 159°, 余の製したるものは Fp. 178-179° にして恐らく彼れの cis-型なるに反し余のものは trans-型ならんと想像にて或は余のものに就きて其閉環の可能ならんかとも思ひたるも目的を達し得ざりき。此等兩法に依りて得られたる ω -Benzamidostyrol 誘導體の二型に就きては目下種々なる化合物を製し其性質を研究中なり。

依て次に (IV) を還元して 3,4-Dimethoxyphenyläthylamin のベンツォイル誘導體 (V) となし本品を常法に従ひ純トルオール中酸鹽化磷と加熱して 1-Phenyl-6,7-dimethoxyphenyl-3,4-dihydroisochinolin (VI) を得たり。猶 (V) 及 (VI) の構造に誤なきを證する爲別に既知の方法に依り 3,4-Dimethoxyphenyläthylamin を製し其 Benzoyl-化物を上にて得たる (V) と比較して全く同一なる事を確め更に之れより得たる Dihydroisochinolin 誘導體が (VI) と全く同一物質なる事を確め得たり。尙 (VI) は本研究中 Harwood & Johnson 氏等 [J. Am. Soc. 56, 468-469 (1934)] が別法に依りて製したるものとも其 Fp. 一致せり。

上に行ひたる合成徑路を式示すれば下の如し。

尙上法に於て脱炭酸操作と還元操作を前後して先づ(III)を還元して Dihydro-

zimtsäure 誘導體となし之を Chinolin 中 Kupfer-chromit と共に加熱したるも本化合物の炭酸基を脱離せしむる事は Chinolin の沸騰温度に於ても尙不可能なりき。

依て上記方法を用ひて 1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-6,7-diäthoxyisochinolin (I)の合成を試みたり。此際原料として必要なる Trimethyläthergalloylglucin(VII)を得るには先づ鹽化アンモン、青化ソーダ及び Formalin より Methylenaminoacetonitril を製し (Org. Synthesis IV. 47-48) 之を酒精、鹽酸にて所理して鹽酸グリチンエチルエステルを得(Org. Synthesis XIV, 46-47) 本品を炭酸ソーダの存在に於て Trimethyläthergalloylchlorid を以て所理する時容易に Trimethyläthergalloylglucinを得。斯くして得たる馬尿酸誘導體を常法に従ひ Protocatechualdehyddiäthyläther と縮合せしむるに極めて容易に對應する Azlaktonを生ず。本品を所理する事全く前と同様にして1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-6,7-diäthoxy-3,4-dihydroisochinolin(IX)を得、更に之を乾燥キシロール中パラジウム黒と加熱して 1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-6,7-diäthoxyisochinolin (I)を得たり。本合成途中に得られたる Trimethyläthergalloyl-3,4-diäthoxyphenyläthylamin (VIII)及び其閉環成續體 (IX) は何れも Slotta 氏等の記載に一致し (I) 又は鹽酸鹽として同氏等の記載に一致す。

尙ほ目下本合成法を應用し得る範圍を知らんとして類似型化合物の合成を行ひつつあり。

實 驗 之 部

3,4-Dimethoxy- ω -benzamidostyrrol (IV)

原料 Veratrahippursäure は精製して充分乾燥するを要す。本品 10g を純 Chinolin 40cc と混じ之れに Kupfer-chromit [Adkins and Connor: J. Am. Soc. 53, 1091(1931)] 1g を加へ空氣冷却管を附して豫め 120° 附近に温めたる油浴に入れ温度を上昇せしむるに 160° 附近にて炭酸の脱離始まり 170°-180° に於て盛んに炭酸を發生す。該温度に保つ事約 20 分にして反應終る。依て放冷せしめて接觸劑をよく沈澱せしめ上澄液を氷片を浮べたる冷稀鹽酸の過剰中に攪拌しつつ加ふる時は直ちに汚黃褐色の物質を沈着す。コルベン中に殘留したる觸媒は熱酒精を以て二、三度洗ひ、洗液は上記鹽酸中に混す。數時間靜置後沈澱を吸濾し先づ稀鹽酸次に水にて洗滌し更に 3% 炭酸ソーダ水溶液と 2-3 時間煮沸し冷後不溶性の物質を吸濾水洗し熱酒精より再結晶精製す。得量約 5g 尙二回酒精より再結精製する時は光輝ある無色集針晶として得らる。Fp. 138°。

分 析

物 質	0.0650g	CO ₂ :	0.1716g	;	H ₂ O:	0.0340g
C ₁₇ H ₁₇ O ₃ N として理論數		C :	72.1%	;	H :	6.0%
實驗數	„	„	72.2%	;	„	5.9%

β -(3,4-Dimethoxyphenyl)-äthyl-benzamid (V)

(IV) を酸化白金-白金黒を接觸劑として還元する際溶劑として酒精を用ふる時は水素吸收速度極めて緩慢なるも氷醋を用ふる時は還元極めて圓滑に進行す。即ち原料 5g を氷醋酸約 50cc に溶解し常法通り還元する時は約 30 分にして還元完了す。還元成績體を常法通り所理して得らるる (V) は (IV) に比し遙に酒精に易溶性にして稀酒精より再結精製する時 Fp. 90° の無色針狀結晶として得らる得量殆んど定量的なり。

分 析

物 質	0.0687g	CO ₂ :	0.1795g	;	H ₂ O:	0.0403g
C ₁₇ H ₁₉ O ₃ N として理論數		C :	71.6%	;	H ₂ O:	6.7%
實驗數	„	„	71.3%	;	„	6.6%

尙常法に依りて 3,4-Dimethoxyphenyläthylamin を製し之をベンツォイル化し

て得たる物質も亦 Fp. 90° にして兩者混融に依りて融點の降下を認めず。

1-Phenyl-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisochinolin (VI)

上に得たる酸アミド 5g を無水トルオール 30g, 精製酸鹽化磷 15g と混じ油浴中にて加熱穏かに煮沸せしむる時 1.5 時間にして閉環を終る。冷後多量の石油エーテルを注加, 靜置析出する物質を常法通り所理す。遊離鹽基は純醋酸エステルより短柱狀晶として得らる。Fp. 120-121°. 得量約 4g.

分 析

物 質	3.530mg	CO ₂ :	9.866mg	;	H ₂ O:	2.006mg
C ₁₇ H ₁₇ O ₂ N として理論數		C :	76.4%	;	H :	6.4%
實驗數	„	„	76.2%	;	H :	6.4%

尙念の爲常法に依りて製したる 3,4-Dimethoxyphenyläthylbenzamid より同様にして得たる鹽基も亦其結晶形及融點同一にして混融に依ても融點の降下なし。

又 Harwood & Johnson 氏等 [J. Am. Soc. 56, 468-469(1934)] が別法に依りて製したる 1-Phenyl-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisochinolin は Fp. 121-121.5° と記載さる。

Protocatechualdehyddiäthyläther と縮合せしむべき Trimethyläthergalloylglycin を得る爲めに Org. Synthesis XIV, 46-47 記載の方法に依り Glycinäthylesterhydrochlorid を製し之れを Trimethyläthergalloylchlorid と作用せしむる方法と Aminoacetonitrilsaureessulfat をアルカリ溶液中 Trimethyläthergalloylchlorid と作用せしめて先づ Trimethyläthergalloylglycinnitril を製し更に之れをエステル化し次に鹼化して Trimethyläthergalloylglycin を得る兩法を試みるに前法の方結果良好なれども後法に依る中間成績體に一, 二の新化合物あるを以て之れを記載すべし。

Trimethyläthergalloylglycinnitril

Aminoacetonitrilsulfat $\text{NH}_2\cdot\text{CH}_2\text{-CN}\cdot\text{H}_2\text{SO}_4$ 5g を 5% 苛性ソーダ溶液の過剰に溶解し之れに氷片を浮べて Trimethyläthergalloylchlorid 7g を乾燥アセトンに溶解したるものを攪拌下に徐々に加へ尙冷時に暫く激しく振盪す。約一時間後析出せる Trimethyläthergalloylglycinnitril を吸濾水洗し酒精より再結晶す。無色小針晶 Fp. 186-7° 得量 6-6.5g. (C₁₂H₁₄O₄N₂ として理論數 C:57.6%; H: 5.6%;

實驗數 C: 57.7%; H: 5.1%)

Trimethyläthergalloylglycinäthylester.

上記ニトリル 10g, 無水酒精 50cc, 濃硫酸 10g を混じ全體を水浴上にて1時間煮沸せしめ冷後多量の冷水中に注入する時對應エステルは無色結晶狀に析出す。之を吸濾水洗し酒精より再結晶する時は無色細針晶として得らる。Fp. 109° ($\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_6\text{N}$ として理論數 C: 56.9; H: 6.9; 實驗數 C: 56.5; H: 6.5)

Trimethyläthergalloylglycin (VII)

上記エステルを稀酒精製カリを以て鹼化し後常法通り所理する時良好なる得量を以て對應遊離酸を得。酒精より無色鱗片狀結晶を得。Fp. 218°.

分 析

物 質	0.812g;	CO_2 :	0.1594g	;	H_2O :	0.0405g
$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_6\text{N}$ として理論數	C :	53.5%	;	H :	5.6%	
實驗數	„	53.6%	;	„	5.6%	

Glycinäthylesterhydrochlorid 14g を 5% 炭酸ソーダ溶液の過剰に溶解し氷片を浮べ Trimethyläthergalloylchlorid (Säure 21.2g と五鹽化磷 23g とより製したるもの)を純アセトンに溶解したるものを攪拌下に加ふ。加へ終りて尙 30 分程盛んに振盪す。析出せる Trimethyläthergalloylglycinäthylester を吸濾し水洗す。得量 20-24g. 該エステルを直ちに稀酒精製カリを以て鹼化し常法通り所理して Trimethyläthergalloylglycin を得。得量約 17g 本品は乾燥後直ちに次工程の原料として用ひ得。酒精より再結精製する時は Fp. 218°, 上記別法にて得たるものと同一物質なり。

Glycinäthylesterhydrochlorid と Trimethyläthergalloylchlorid との縮合に際し苛性アルカリを用ふる時は直ちに成績體として Trimethyläthergalloylglycin を得るもかくして得たるものは常に Trimethyläthergallussäure を混じ居り兩者の分離に困難を伴ふ。

2-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-4-(3',4'-diäthoxybenzal)-oxazolou

Protocatechualdehyddiäthyläther 8g, Trimethyläthergalloylglycin 10g, 乾燥醋酸ソーダ 5g を密に混じ之れに無水醋酸 20cc を加へて水浴上に加熱する時全體は暫時の後黄色結晶塊に變ず. 約 1 時間加熱後冷却し適量の酒精を混じて無水醋酸を分解し後吸濾, 水洗し次に極めて稀薄なる 炭酸ソーダ水溶液中に移しよく攪拌して Trimethyläthergalloylglycin を溶去し不溶解の儘殘留せる Oxazon 誘導體を吸濾水洗す. 得量 10-11g. 氷醋より再結晶精製する時は鮮黄色, 輕き集針晶として得らる. Fp. 163-164°. 一般有機性溶劑に冷時難溶性, 熱氷醋酸及び熱酒精に可溶性なり.

分 析

物 質	4.357mg	N ₂ Vol 0.140cc (18°, 758mm)
C ₂₃ H ₂₅ O ₇ N とし理論數		N: 3.3%
實驗數		„ 3.6%

3',4'-Diäthoxybenzal-3,4,5-trimethoxyhippursäure

上に得たる Azlakton 體 10g を 3% 炭酸ソーダ溶液 300cc と混じ金網上に穏やかに煮沸する時結晶漸次溶消して約 3 時間の後微に黄色を帶べる溶液を得るを以て之れを濾過し濾液を冷却し鹽酸々性となす時は無色の上記馬尿酸誘導體を沈澱す. 暫時放置後吸引濾過, 洗滌す. 得量 10g. 酒精より再結精製する時無色輕き針晶を得. 之れを加熱する時 200° 附近にて黄色に變じ 220-221° にて發泡しつつ黄褐色澄明なる液となる. 即ち熱に依り再び原 Azlakton 體を生じたるものなるべし.

分 析

物 質	3.652mg;	CO ₂ :	8.349mg	; H ₂ O:	2.047mg
C ₂₇ H ₂₇ O ₈ N とし理論數		C :	62.0%	; H :	6.1%
實驗數		„	62.4%	; „	6.3%

尙本酸は容易に Natriumamalgam にて水溶液中還元せられ對應する飽和酸 Trimethyläthergalloyl-3,4-diäthoxyphenylalanin を生ず. 本品は稀醋酸より無色細針晶として得らる. Fp. 188-189° 本品を Chinolin 溶液中 Kupferchromit と共に 250° 迄加熱するも炭酸の脫離を認め得ず.

ω -Trimethyläthergalloylamido-3,4-diäthoxystyrol

上記 Hippursäure 誘導體 7g を純 Chinolin 21cc と混じ之れに Kupferchromit 0.7g を加へ豫め 120° 位に加熱したる油浴中に浸し温度を上昇せしむるに 170° 位にて炭酸の脱離起り 180-190° に於て炭酸の發生極めて旺盛なり。約 20 分にして炭酸の發生熄むを以て全體を放冷し上層液を多量の氷片を浮べたる稀鹽酸中に攪拌下に注入する時汚黄色の絮狀沈澱を得。残留觸媒を 2-3 回少量の氷醋を以て洗ひ出し洗液は上記鹽酸中に加ふ。析出せる沈澱を吸濾し水洗後稀炭酸ソーダ液と 2-時間程煮沸し不溶解の儘残留せる物質を吸濾、水洗後多量の熱酒精にて再結晶せしむる時無色長針狀晶を得。得量約 4g。今一度熱醋酸エステルより再結晶精製する時純品を得。Fp, 157-158°。熱時酒精、醋酸エステルに可溶、熱氷醋酸に易溶なり。冷時に於ては之等の溶劑に溶け易からず。

分 析

物 質	3.616mg	CO ₂ :	8.692mg	;	H ₂ O :	2.182mg
C ₂₂ H ₂₇ O ₆ N として理論數		C :	65.9%	;	H :	6.7%
實驗數		..	65.6%	;	..	6.8%

N-Trimethyläthergalloyl-β-3,4-diäthoxyphenyläthylamin (VIII)

上に得たる Styrol 誘導體 5g を約 50cc の氷醋酸に溶解し酸化白金-白金黒を觸媒として常法通り還元する時極めて容易に 1-Mol の水素を吸収す。觸媒を濾去したる液を減壓にて濃縮し水を加へて析出する沈澱を集め酒精より再結晶する時殆んで定量的の得量を以て上記還元成績體を得。更に醋酸エステル石油エーテル混液より再結晶精製する時無色光輝ある集針晶として得らる。Fp. 130-131° Slotta 氏等が別法にて得たるものは Fp. 132° との記載あり。

分 析

物 質	3.607mg	CO ₂ :	8.621mg	;	H ₂ O :	2.391mg
C ₂₂ H ₂₉ O ₆ N として理論數		C :	65.5%	;	H :	7.2%
實驗數		..	65.2%	;	..	7.4%

1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-6,7-diäthoxy-3,4-dihydroisochinolin (IX)

上に得たる酸アミド 3g を乾燥トルオール 15cc、酸鹽化磷 9g と混じ還流冷却

器を附し空気中の湿氣を遮斷して 115-120° に加熱穩かに煮沸せしむる事 1.5-2 時間にて閉環を終る。冷後多量の石油エーテルを加へて數時間冷所に放置し上澄液を傾瀉し去り結晶性の残渣を熱時稀鹽酸に溶解し濕潤濾紙を以て濾過し濾液を苛性ソーダにて鹽基性となし析出する鹽基をベンツォールエーテル混液(1:1)にて振取り液を乾燥後溶劑を適度に溜去濃縮し放置する時は遊離鹽基の結晶を得。之れをベンツォール石油エーテル混液より再結精製する時無色小骸子狀結晶を得。得量 2g. Fp. 163-164°. Slotta に依れば 168° なり。

分 析

物 質	4.118mg	CO ₂ :	10.367mg	;	H ₂ O :	2.662mg
C ₂₂ H ₂₇ O ₅ N とし理論數		C :	68.8%	;	H :	7.0%
實驗數	„	„	68.7%	;	„	7.2%

1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-6,7-diäthoxy-isochinolin (I)

上に得たる Dihydrobase 2g を乾燥キシロール 15cc に加へ之れにパラジウム黒 0.5g を添加して油浴中にて加熱沸騰せしむる事 2 時間の後觸媒を濾別し濾液を減壓にて濃縮し残渣をベンツォール-石油エーテル混液より再結晶を繰り返し無色集針晶を得たり。得量 1.1g Fp. 117-118°.

本鹽基の Fp. は原 Dihydrobase より高きものと期待し居たるに實際には豫期に反し遙に低きものを得たり。

分 析

物 質	3.633mg	CO ₂ :	9.216mg	;	H ₂ O :	2.148mg
C ₂₂ H ₂₅ O ₅ N とし理論數		C :	68.9%	;	H ..	6.5%
實驗數	„	„	69.2%	;	„	6.6%

遊離鹽基を稀鹽酸に熱時溶解し黄色を呈せる液を放冷する時は微黄色小針晶を析出す。本品は 122-123° 位にて一度發泡分解し之れを放冷せしめ固結せるものを更に加熱するに 210-212° にて分解熔融す。Slotta 氏等に依れば鹽酸鹽の Fp. 212° なり。

尙本研究に當り恩師慶松教授の指導を得たる事を感謝す。

本研究の費用は文部省自然科學獎勵金に依る。茲に謹みつ謝意を表す。

(東京帝大藥學科慶松教室)