Journal of the Pharmaceutical Society of Japan

VOLUME 56

August 1936

NUMBER 8

The Action of Acid chlorides and Pottassium cyanide upon Quinoline.

By

S. SUGASAWA and T. TSUDA.

[From the pharm. Instit. of the Imperial Univ. Tokyo]

(Received July 6 th. 1936)

The methods of Rosenmund and of Stephen are two well-known procedures for the preparation of aldehydes from the corresponding acids; the former starting from acid chloride (B. **51**, 585; *ibid.* 594, (1918)), and the latter using acid nitrile as starting material (Soc. **127**, 1974, (1925)).

A. Reissert described in his paper entitled "Ueber die Einführung der Benzoylgruppe in tertiäre cyclische Basen" (B. **38**, 1603, (1905)), that quinoline, when treated with benzoyl chloride and KCN, gives rise to 1-benzoyl-2-cyan-1,2-dihydroquinoline (I), which, on being decomposed by means of conc.-HCl, affords quinaldic acid (II) and benzaldehyde.

In our work upon indole derivatives, quinaldic acid was in need and this was prepared by the Reissert's method, when we confirmed that benzaldehyde was produced in good yield.

A convenient resource for the preparation of aldehyde is to be expected in this reaction, if benzoyl chloride can be replaced by any other acid chloride. Experiments were, therefore, carried out with anisoyl chloride, veratroyl chloride, trimethyl-ethergalloyl chloride, cinnamic chloride, phenylacetyl chloride and heptylic acid chloride; the results were, however, rather disappointing: those aldehydes of pure aromatic series

and cinnamaldehyde were produced, when the condensation products of the acid chlorides with quinoline and KCN (constitution as I) were decomposed by means of conc.-HCl. But the two last acid chlorides failed to give proper condensation-product and no corresponding aldehydes were obtained.

(Experimental)

In the following experiments the substances were used in the proportion mentioned below :

{ Quinoline	20 g.	1 mol.
{ KCN	30 g.	3 mol.
{ Acid chloride		2.08 mol.
{ Water	200 g.	
{ 1-Acyl-2-cyan-dihydroquinoline		5 g.
{ conc.-HCl.		50 cc.

(1) Anisaldehyde

Anisoyl chloride, quinoline and KCN (aqueous solution) were mixed together and the whole was shaken vigorously. Semi-solid mass obtained was separated from water and shaken with a little ether; insoluble substance was filtered with suction, washed with ether and then repeatedly crystallised from alcohol. 1-Anisoyl-2-cyan-1,2-dihydroquinoline was obtained in hexangular plate, m. p. 120-120. 5°. (Found: C, 74. 2; H, 5.1; $C_{18}H_{14}O_2N_2$ requires C, 74.5; H, 4.8). From the ethereal mother liquor some more substance was obtained. Yield 50.6% (crude material) of the theoretical, based upon acid chloride used.

The foregoing substance was mixed with conc.-HCl and was kept for 24 hours at room-temperature in a stoppered bottle. Orange-yellow solution obtained was diluted with water, neutralised with caustic soda and then steam-distilled. The aldehyde in the distillate was extracted by means of ether, and worked up as usual. Yield 57 % of the theoretical. The syn-oxim (m. p. 130°) was prepared for identification.

(2) Veratraldehyde.

1-Veratroyl-2-cyan-1,2-dihydroquinoline was prepared in the same way as was above described. Yield 36.2 %. m. p. 154-155.5° (Found: C, 71.6; H, 5.1; $C_{19}H_{16}O_3N_2$ requires C, 71.2; H, 5.0)

On decomposing this substance by means of conc.-HCl, veratraldehyde was obtained in 57 % yield, and was purified by distilling in vacuum. The pure aldehyde melted at 56°.

(3) 3,4,5-Trimethoxybenzaldehyde.

Similarly 1-trimethylethergalloyl-2-cyan-1,2-dihydroquinoline was prepared, but in much poorer yield. Yellowish thin needles from alcohol, m. p. 179-179.5°. (Found: C, 68.3; H, 5.0; $C_{20}H_{18}O_4N_2$ requires C, 68.5; H, 5.1). From this substance the corresponding aldehyde was obtained in the same way; needles from water, m. p. 77°.

(4) Cinnamaldehyde.

To the cooled solution of cinnamoyl chloride in quinoline finely powdered KCN was added and the whole was shaken vigorously. The product was then decomposed by means of ice water, filtered and the solid was washed with ether, after being treated with dilute HCl. 1-Cinnamoyl-2-cyan-1,2-dihydroquinoline separated in nearly colourless flakes from alcohol. Yield 34%, m. p. 150° (Found; C, 79.6; H, 5.1; $C_{19}H_{14}ON_2$ requires C, 79.6; H, 4.9)

The decomposition of this substance was carried out as in the previous case and cinnamaldehyde was obtained in 30% yield. The syn-oxim was prepared and melted at 138.5° (from petroleum ether).

The Synthesis of 5-Hydroxy-6-aminoflavone.

By

S. SUGASAWA.

[From the pharm. Instit. of the Imperial Univ. Tokyo]

(Received July 6 th. 1936)

In my first attempt to synthesise primetin (5,6-dihydroxyflavone, I), 5,8-dihydroxyflavone was likely the final product. (Soc. 1933, 1621). Later on the author prepared 2,6-dihydroxyacetophenone by the so-called Nidhon-process as a possible intermediate for the synthesis of primetin, and on the other hand 5-hydroxyflavone (II), which was yet unknown at the time, was also synthesised (Soc. 1934, 1483). Some time later Baker reported that his attempt to synthesise primetin by applying Dakin oxidation process upon 5-hydroxy-6-acetylflavone (IV), which he prepared from 5-acetoxyflavone (III) by Fries-transformation, has also failed (Soc. 1934, 1953).

る。冷後水に加へ Äther で抽出し Äther の蒸發残渣を Benzol から再結晶すれば Fp. 151-152° の六角板狀晶 0.9 g を得。Alkohol, Aceton, Benzol に可溶性, 石油エーテルに難溶性, Alkohol 溶液は FeCl_3 によるも CaOCl_2 によるも單に黄色を呈するのみである。苛性ソーダに最初無色に溶解するも直に黄色となり, ついで橙黄色より褐紫色となる。

3.710 mg Sb: 9.170 mg CO_2 , 2.330 mg H_2O . — 4.900 mg Sb: 5.270 mg AgJ.

$\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{O}_7$. Ber. C 67.53, H 7.26, $(\text{CH}_3\text{O})_2$ 13.97.

Gef. „ 67.41, „ 7.03, „ 14.21.

Diacetat: 上記 Hydrochinon-誘導體を Pyridin に溶解し當量の Acetylchlorid を加へて得る中性物質である。Benzol-石油エーテル混液 (3:1) から繰返し再結晶すれば無色結晶性粉末となり, 88° で潤化し 100° で熔融する。石油エーテル以外の一般有機溶媒に易溶性で甚だ結晶し難い。

0.1688 mg Sb: 6.12 ccn $\text{N}/_{10}$ KOH (Verseifungsmethode).

$\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{O}_9$. Ber. $(\text{CH}_3\text{CO})_2$ 16.39. Gef. CH_3CO 15.59.

ヒノリンに對する酸クロリドとチアンカリの作用

菅 澤 重 彦

津 田 徹

(帝大藥學科慶松教室)

(昭和 11 年 7 月 6 日受理)

S. Sugasawa und T. Tsuda: Über die Reaktion zwischen

Chinolin, Säure-chlorid und Kaliumcyanid.

カルボン酸類より對應するアルデヒドを製する法として最も有名なるは Rosenmund 氏法にして酸クロリドを適當なる無水溶剤に溶解し熱時硫酸バリウム-パラジウム觸媒の存在に於て水素にて還元を行ふに在りて其應用範圍廣し [Rosenmund: B. 51, 585 (1918); ibid. 594 (1918); u. s. w.]. 更に Stephen 氏は酸ニトリルを原料として無水エーテル溶液中にて精製亞クロール錫及乾燥鹽酸ガスを以て還元して對應するアルデヒドを得たり. [Stephen: Soc. 127, 1874 (1925)]. 以上の外酸或は其誘導體より對應するアルデヒドの製法として二, 三の方法あるも一般に用ひらるる事稀なるが如し。

然るに Reissert 氏 [B. 38, 1603 (1905)] は「第三級環狀鹽基にベンツォイル基の導入」なる

論文中に於てヒノリンをチアンカリ水溶液に浮遊せしめ振盪下に之れに ベンツォイルクロリドを加へ後適當に處理して 1- ベンツォイル-2-チアン-1,2-ジヒドロヒノリン (I) を得, 次之れを濃鹽酸を以て分解してベンツアルデヒドとヒナルデン酸 (II) を得たる事を報ぜり.

余等は他の問題に關する研究中ヒナルデン酸の必要を生じ上記 Reissert 氏法を追試したるに所報の如くヒナルデン酸を得ると同時に良好なる得量を以てベンツアルデヒドを得たり. 依て本法に於て他の酸クロリドを以て同様に對應するアルデヒドを生ずればアルデヒドの製法として價值あるものと思惟し種々なる酸クロリドを用ひて本反應を行ひたるに其結果は豫期の如く進行せず芳香族酸クロリドを用ふる時には實驗之部記載の如く兎も角對應するアルデヒド類を生ずるもフェニル醋酸及純脂肪族酸クロリドを用ふる時には對應するアルデヒドを得る事不可能なりき. 即ち本法は酸を原料として對應するアルデヒドを製する法としては價值なきものの如く從てトルイル酸, ナフトエ酸, ニコチン酸, ヒナルデン酸等に就ては特に實驗を行はざりき.

實 驗 之 部

以下記載の實驗に於て原料の採取量次の如し.

ヒノリン	20 g	1 モル
チアンカリ	30 g	3 モル
酸クロリド		2.08 モル
水	200 g	
1-アチル-2-チアンジヒドロヒノリン		5 g
濃鹽酸		50 cc

1) アニソアルデヒド

アニス酸クロリドとヒノリンの混合物にチアンカリ水溶液を加へく激しく振盪する時黄色半固形狀の塊となる. 水層を捨て一度水洗後少量のエーテルにて振盪する時之に不溶性なる白色物質とエーテル層とに分るるを以て之を吸引濾過しエーテルにて洗滌した後アルコールより再三再結晶を繰り返して融點 120-120.5° の六角板狀結晶を得. エーテル母液及洗液は之を合し稀鹽酸, 水, 稀炭酸ソーダ水溶液, 水の順序にて洗滌した後エーテルを溜出し殘渣をアルコールより再結晶す. 合計得量 50.6% (クロリドより計算して).

分析物質	3.921 mg;	CO ₂ :	10.644 mg;	H ₂ O:	1.784 mg
	C ₁₈ H ₁₄ O ₃ N ₂ として理論數	C:	74.5%;	H:	4.8%
	實驗數	„	74.2%;	„	5.1%

上に得たる 1-アニソイル-2-チアン-1,2-ジヒドロヒノリンに濃鹽酸を加へ密栓して一日放置

する時橙黄色澄明の液となる。之れを水にて稀釋し苛性ソーダ液にて中和して水蒸氣蒸溜を行ふ時アニスアルデヒドを溜出す。之れをエーテルにて振取り乾燥蒸溜する事常法の如し。得量 57%, 常法に依りオキシムを製するに Fp. 130° (石油エーテルより再結晶せるもの) のものを得たり。即ち文獻記載の syn-オキシムに一致す。

2) ベラトルムアルデヒド

ベラトルム酸クロリドとヒノリンを混じ之れを温めて一樣なる液となし冷後チアンカリ水溶液を加へ激しく振盪し後前同様に處理したり。かくして得られたる 1-ベラトロイル-2-チアン-1,2-ジヒドロヒノリンは Fp. 154-155.5° の無色小針晶にして酸クロリドよりの得量は 36.2% なり。

分析 物質	3.152 mg;	CO ₂ :	8.279 mg;	H ₂ O:	1.449 mg
	C ₁₉ H ₁₆ O ₃ N ₂ として理論數	C:	71.2%;	H:	5.0%
	實驗數	„	71.6%;	„	5.1%

上に得たる物質を濃鹽酸にて分解後水にて稀釋し苛性ソーダにて中和しエーテルにて抽出す粗製アルデヒドは Fp. 48° にして得量 57% にして之れを蒸溜精製する時 Fp. 56° のものを得、文獻の記載に一致す。

3) 3,4,5-トリメトキシベンツアルデヒド

トリメチルエーテルガルルス酸クロリドを用ひベラトルムアルデヒドの場合と全く同一に處理す。得られたる 1-トリメチルエーテルガロイル-2-チアン-1,2-ジヒドロヒノリンは Fp. 179-179.5° の淡黄色針晶なり。得量良好ならず。

分析 物質	3.291 mg;	CO ₂ :	8.251 mg;	H ₂ O:	1.484 mg
	C ₂₀ H ₁₈ O ₄ N ₂ として理論數	C:	68.5%;	H:	5.1%
	實驗數	„	68.3%;	„	5.0%

之を分解抽出する事に同じ。得たる粗製アルデヒドは Fp. 74-75°; 水より再結晶する時 Fp. 77-78° の針晶を得。

4) チムトアルデヒド

桂皮酸クロリドとヒノリンとを混じ温めて一樣の液となし冷後之に粉末チアンカリを加へてよく振盪する時深黄色となる。直ちに氷水を加へてよく振盪破碎し吸引濾過し殘渣を稀鹽酸にて所理後エーテルにて洗滌す。アルコールより再結晶する時 1-チンナモイル-2-チアン-1,2-ジヒドロヒノリンは Fp. 150° の鱗片狀晶となる。得量約 34% なり。

分析 物質	0.0747 g;	CO ₂ :	0.2182 g;	H ₂ O:	0.0344 g
	C ₁₉ H ₁₄ ON ₂ として理論數	C:	79.6%;	H:	4.9%
	實驗數	„	79.6%;	„	5.1%

此場合チアンカリ水溶液を用ひて縮合を行ふ時は黒紫色樹脂狀物質を生じて求むる物質は得られざりき。

本物質の分解はアニスアルデヒドの場合と同様に行ひ得量約 30% を得たり。常法に依りオキシムを作り石油エーテルにて温浸して Fp. 138.5° の絹絲狀結晶を得即ち文獻記載の syn- オキシムに一致す

以上の外脂肪族酸の一例としてエナント酸クロリド、脂肪芳香族酸の一例としてフェニル醋酸クロリドをとり種々なる條件下にヒノリン及チアンカリと作用せしめたるも上記の場合の如く目的物得られずして油狀又は樹脂狀物質を生じ此等物質は濃鹽酸にて所理するも何等反應を生起せず。

5-オキシ-6-アミノフラボンの合成

菅 澤 重 彦

(昭和 11 年 7 月 6 日受理)

S. Sugasawa: Synthese des 5-Oxy-6-aminoflavons.

余は嘗てプリメチン (Primetin: 5,6-デオキシフラボン) を合成せんとしてナルコチンの分解成績體なるヘミピン酸より其イミドを製し之れに Rodionov 及び Kupinskaja 兩氏に依る Hofmann 氏分解 [B. 62, 2563-67 (1929)] を用ひて 5,6-デメトキシアントラニール酸を製し此れを原料として其目的に到達せんとしたるも究極成績體はプリメチンの同分異性體なる 5,8-デオキシフラボンなりしが如し [Soc. 1933, 1621; 藥學雜誌: 昭和 9 年 295]. 依て次に其原料として 2,6-デオキシアセトフェノンを選び之れよりプリメチンの合成を企て尙一方に於て當時未知のモノオキシフラボンなる 5-オキシフラボンの合成を同一原料より行ひたり, [Soc. 1934, 1483; 藥學雜誌 55, 637 (昭和 10 年)].

此れと殆んど時を同ふして Baker 氏は余と同一の法に依り 5-オキシフラボンを製し其のアセチル誘導體 (I) を Fries 轉位に附して得られたる 5-オキシ-6-アセチルフラボン (II) を Dakin 氏酸化に依り一舉にしてプリメチン (III) に到達せん事を企てたるも 5-位置に在る水酸基がフェノール性弱き爲所期通りの酸化目的を達し得ずプリメチンの合成は未だ不可能なる状態にあり (Soc. 1934, 1953).

依て余は Baker 氏が得たる 5-オキシ-6-アセチルフラボン (II) を原料とし之れを其の