1. Group: Synthesis of Iso-quinoline-Derivatives. Paperes hitherto been published:—
 1. S. Sugasawa and H. Yoshikawa: Synthesis of Laudanosoline and its Dehydrogenation. (Soc. 1933, 1583)
 2. S. Sugasawa: Synthesis of 1-(3', 4', 5'-Trimethoxyphenyl)-6, 7-diethoxyisoquinoline. [J. Pharm. Soc. Jap. 55, 224, (1935)]
 3. S. Sugasawa and T. Tsuda: Some Experiments upon the Synthesis of Papaverine. [J. Pharm. Soc. Jap. 55, 1044, (1935)]
 4. S. Sugasawa and K. Kakemi: Synthesis of 1-(3', 4', 5'-Trimethoxyphenyl)-6-propyloxy-7-methoxy-isoquinoline. [J. Pharm. Soc. Jap. 55, 1283, (1935)]
 5. S. Sugasawa and K. Sakurai: Synthesis of 1-(3', 4'-Methylenedioxybenzyl)-3-methylenedioxyisoquinoline. [J. Pharm. Soc. Jap. 56, 563, (1936)]
 6. S. Sugasawa and M. Kuriyagawa: Synthesis of Pyridyl-isoquinolinederivatives (Preriminary Report). [Ber. 69, 2068, (1936)]
 7. S. Sugasawa and K. Kakemi: Synthesis of some 3-Methylisoquinolines. [J. Pharm. Soc. Jap. 57, 173, (1937)]
2. Group: Synthesis of Quinoline-Derivatives.
3. Group: Synthesis of Indol-Derivatives.
4. Group: Synthesis of Condensed Nitrogen-Ring-Compounds.

Studies on the Synthesis of Nitrogen-Ring-Compounds (VIII.)

2. Group: Synthesis of Quinoline-Derivatives. (I.)

A New Synthesis of Quinoline.

by

Shigehiko SUGASAWA and Kiitiro KAKEMI

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

(Received July 12 th. 1937)

With regard to our investigation concerning pyridocoline-derivatives, 6, 7-dimethoxy-quinoline was needed, of which nothing paticular is given in the literature. One of the present authors (S. S) tried to synthesize this compound in vain from 3, 4-dimethoxy-

aniline by means of Skraup-method under various conditions; no definite substance being obtained. 6,7-Ethylenedioxyquinoline, which can be prepared from 3,4-ethylenedioxyaniline by usual Skraup-method without difficulty, is so resistant toward hydrolysis, that the substitution of ethylenedioxy-group by two methoxy-groups was unsuccessful.

According to K. Kindler [A. **431**, 187, (1923)], acid-amides, when treated with P_2S_5 and K_2S in xylene solution, give rise to the corresponding thioamides, which afford amines with same C-number on reduction:

Ruzicka was the first [Helv. **16**, 1323, (1933); *ibid.* **18**, 659, (1935)] to apply this method upon lactams and succeeded in preparing polymethyleneimines:

If the above reactions can be applied upon α -hydrindone, py-tetrahydroquinoline will be prepared, and this was really the case. Since tetrahydroquinoline can easily be dehydrogenated to quinoline by the elegant method of S. Akabori [Bull. Chem. Soc. Jap. **4**, 198, (1929)], quinoline now became obtainable from cinnamic acid through following series of reactions, where any drastic treatment is absent.

Thus the preparation of 6,7-dimethoxyquinoline is now feasible and the investigation will be extended to other quinolines, indoles, phenanthridines and various other types of acid amides and lactams.

(Experimental)

3,4-Dihydrocarbostyryl (I). Beckmann-rearrangement of α -hydrindoneoxim was

undertaken under various conditions using variety of reagents for instance, H_2SO_4 , POCl_3 , PCl_3 , PCl_5 , SOCl_2 , etc., but without success. NaN_3 in conc. H_2SO_4 , which was used by L. P. Walls for the preparation of phenanthridone from fluorenone (Soc. 1935, 1405) was also effective in our case; i. e. in converting hydrindone into dihydrocarbostyryl. α -Hydrindone (5.9 g) was dissolved in cold conc. H_2SO_4 (40 cc) and treated with NaN_3 (4.3 g) in conc. aqueous solution under stirring and cooling. After an hour's stirring the content was poured into ice and kept standing over night, filtered and purified from acetic ester and petrol-ether. Faint yellow rhombic crystall, m. p. 164° . Yield 3.6 g (55%).

3, 4-Dihydrothiocarbostyryl (II). Foregoing compound (3 g) was suspended in absolute xylene (30 cc) and the whole was warmed at $70\text{--}80^\circ$ on a steambath. An intimate mixture of P_2S_5 (2.3 g) and K_2S (3.4 g) was added little by little while being stirred. The xylene solution became reddish and after an hour's heating was decanted while hot and the residue was extracted repeatedly with hot xylene. From the combined extract the solvent was removed in vac., and yellowish needles separated was filtered with suction, dissolved in dilute caustic soda, filtered and reprecipitated by HCl . After repeating the purification from dilute alcohol, the compound was obtained in yellowish needles, m. p. 105° . Yield 2 g. ($\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NS}$ requires N, 8.5; S, 19.6; Found, N, 8.5; S, 20.3)

Py-Tetrahydroquinoline (III). The foregoing substance (3 g) was dissolved in 70 cc alcohol and reduced electrolytically with Pb-cathode in the presence of some mineral acid (HCl was used in this case, H_2SO_4 will probably give better result). Using 0.07 amp/cm^2 at $25\text{--}30^\circ$, the reduction was complete in 2 hours. Alcohol was removed in vac, water was added and the solution was treated with ether to remove non-basic substance if present. The filtered aqueous solution was basified with caustic soda and the base liberated was taken up in ether, and dried. The ethereal solution was treated with dried HCl -gas and the hydrochloride of the base precipitated was purified from alcohol and ether, forming colourless needles, m. p. 181° , which was not depressed when admixed with authentic tetrahydroquinoline-hydrochloride. Yield 1.8 g (60%) ($\text{C}_9\text{H}_{12}\text{NCl}$ requires, C, 63.7; H, 7.1; N, 8.3: Found, C, 63.5; H, 7.0; N, 7.9)

The benzoyl-derivative of the base melted at 76° and this was also identified with the authentic specimen. ($\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ON}$ requires N, 5.9; Found N 6.0).

含窒素異性環状化合物の合成研究 (VIII)

第二類 ヒノリン列化合物の合成研究 (I)

ヒノリンの新合成法に就て

菅 澤 重 彦
掛 見 喜 一 郎

(昭和 12 年 7 月 12 日受理)

S. Sugasawa: Synthese der N-haltigen Hetero-ringe (VIII)

II. Gruppe. Synthese in der Chinolin-reihe (I)

S. Sugasawa and K. Kakemi: Neue Synthese des Chinolins.

著者等の一人(菅澤)は其の研究中 6,7-デメトキシヒノリンの必要を生じ之れを文獻に求めたるに確實なる記載なく依て 3,4-デメトキシアニリンを種々なる条件下に於て Skraup 反應に附したるに成績體として酸に可溶性のもの極めて微量にてたとへ本物質全部を所求のヒノリン誘導體又は對應するフェノール鹽基と假定するも到底研究に必要な量の 6,7-デメトキシヒノリンを得る事不可能なるの狀態にありき。依て既知の方法に依り 6,7-エチレンジオキシヒノリンを合成し之れを鹼化して對應するフェノール鹽基となし之れを適當なる方法にてメチル化して目的物に到達せんとしたるもエチレンジオキシ環の抵抗大にして目的を達し得ざりき。

然るに K. Kindler 氏 [Ann. 431, 187 (1923)] は種々なる酸アミドに P_2S_5 と K_2S とを作用せしめて對應するチオアミドを製し之れを電解還元に附して圓滑にアミンを製し得たる事を報告せり。即ち一般式にて示せば下式の如し。

本反應に於て $R \cdot CO \cdot NR'R''$ 形のものも同様に對應するアミンを生ずるを以て環状酸アミド即ちラクタム形の化合物に對し本反應を應用し得るや否やを検せんとし文獻を按ぜしに Ru-zicka 及び協力者等 [Helv. 16, 1323 (1933); ibid. 18, 659 (1935)] は Polymethylenimin の製法に於てケトン为原料としそのオキシムの Beckmann 轉位又はケトンに HN_3 を作用して得らるるイソオキシムを Kindler 氏法に依りチオイソオキシムとなし之れを Tafel 氏還元に附して Polymethylenimin を得たる事を報ぜり。即ち一般式を以て示せば下式の如し。

依て本反應をヒドリンドンに應用する事を得れば下式に示す如く比較的穩かなる反應に依りテトラヒドロヒノリンを製し得べく而してテトラヒドロヒノリンは既に赤堀氏 [Bull. Chem. Soc. Jap. Vol. 4, 198, (1929)] に依り圓滑にヒノリンに脱水素化さるる事報ぜられ居るを以て結局桂皮酸を原料として簡單にヒノリンに到達し得る事となるべし。

先づ常法に依りて製した 3 α -ヒドリンドンオキシムを種々なる試薬に依り Beckmann 轉位に附したるも目的物たるヒドロカルボスチルを得る事不可能なりき。依て次に N_3H を α -ヒドリンドンに作用せしめたるに圓滑に相當の得量を以てデヒドロカルボスチルを得、更に之のものをキシロール溶液中 P_2S_5 と K_2S とを以て所理して對應するチオ化合物を得。之れを鹽酸酒精混液中にて鉛極にて還元したるに容易にテトラヒドロヒノリンを得、一方ヒノリンより接解還元に依りて製したるテトラヒドロヒノリンと比較して其同一なる事を認め得たり。

此の如く本法に依れば比較的穩かなる條件下にヒノリンを合成し得べきを以て 6,7-ジメトキシヒノリンも亦同様に製し得べきものと思推し、目下此の方面の研究竝に本反應を應用して種々なる含窒化合物例之オキシンドールよりインドール、フルオレノンよりフェナントリジン等々の研究を行ひつつあり。

テトラヒドロヒノリン合成徑路を式示すれば下の如し。

實 驗 之 部

3,4-Dihydrocarbostyryl α -Hydrindon (A. 376, 271) 5.9 g を 40 cc の濃硫酸に溶解せしめ、外部より氷水にて冷却しつつ攪拌下にナトリウムアチド 4.3 g の濃厚水溶液を一時間半に亘りて滴加す。劇しく窒素瓦斯を放ち次第に黄色の沈澱析出す。滴加後一時間攪拌を續け十分反應せしめたる後、注意しつつ内容を氷水中に投じ一夜放置して吸引濾過す。これを醋酸エステル、石油エーテルの混液より再結晶して微黄色稜柱狀品を得。Fp. 164° 得量 3.6 g (55%)。

3,4-Dihydro-thiocarbostyryl 前記 Hydrocarbostyryl 3 g を無水キシロール 30 cc に浮遊せしめ水浴上 70~80°C に保ちつつ、攪拌下に五硫化磷 2.3 g、硫化加里 3.4 g の混合粉末を少量宛加ふ。キシロール次第に赤色を呈し添加後一時間にして熱時傾瀉し、更に反覆無水キシロールにて抽出し、前後に得たる抽出液を合し減壓にてキシロールを溜去せば微黄色針狀品析出す。これを吸引濾過し 10% の苛性ソーダに溶解せしめ不溶物質を去り 10% の鹽酸にて酸性となし析出せしめ、更にこれを 20~30% の稀薄アルコールより再結晶をなすに黄色針狀品を得。Fp. 105° 得量 2 g (60%)。

物質 5.047 mg N_2 0.390 cc (759.1 mm 31.2°), 物質 8.222 mg $BaSO_4$ 12.166 mg $C_9H_{11}NS$ として理論數 N% 8.5 S% 19.6 實驗數 N% 8.5 S% 20.3

Tetrahydrochinolin-鹽酸鹽 Dihydro-thiocarbostyryl 3 g を 70 cc のアルコールに溶解せしめ少量の濃鹽酸を加へ、鉛極にて電解還元に附す。一平方センチに就き 0.07 Amp, 25~35°C に保ち 2 時間にて還元終了。減壓にてアルコールを去り水を加へ未反應の原料をエーテルに採りたる後、液をアルカリ性

なし Tetrahydrochinolin を遊離せしめ, エーテルに採り芒硝にて乾燥す。濾過後乾燥鹽酸瓦斯を通導し, 鹽酸鹽を沈澱せしめ, アルコール, エーテルの混液より再結晶を繰り返すに無色長針狀品を得。Fp. 181° 得量 1.8 g (60%) 他方ピコリンより T. S. Hamilton, Roger Adams の法 (J. Am. Ch. Soc. 50, 2260, (1928) にて直接 Tetrahydrochinolin-鹽酸鹽を製し, 混融を行ひしに融點降下せず。

物質 4.987 mg CO₂ 11.602 mg H₂O 3.100 mg C, 63.45% H, 6.95% C₉H₁₂NCl としるの理論値は C, 63.71% H, 7.08% 物質 5.092 mg N₂ 3.63 cc (755.7 mm, 28.8°) N 7.87% C₉H₁₂NCl としるの理論數 8.26%

更に兩者の Benzoyl 誘導體即ち N-Benzoyl-tetrahydrochinolin (Fp. 76°) を合成したるに, 夫々文獻記載の融點と一致し兩者を混融するも融點降下せず。

物質 7.568 mg N₂ 0.412 cc (761 mm 30.2°) C₁₆H₁₅ON としる理論數 N% 5.9 實驗數 6.0

2,4,6-トリメチルピリミジンと ベンツアルデヒドとの縮合 (第一報)

近 藤 平 三 郎

梁 井 光 二

(昭和 12 年 7 月 10 日受理)

Heisaburo Kondo, Mitsuji Yanai: Ueber die Kondensation von
2,4,6-Trimethylpyrimidin und Benzaldehyd. (I. Mitteilung)

ピリジンの α 位の CH₃ 基は次の如く互變異性にして活性を呈するは周知の事實なり。例へば α -ピコリンはベンツアルデヒドと縮合し, α -Cinnamethylpyridin を成生す。

此關係はピリミジンの窒素に隣れる CH₃ 基に於ても同様に推定せらるる處にして種々のアルデヒドと同様の縮合體成生する事を豫期するを得べし。