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

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

A Synthesis of 6,7-Dimethoxyquinoline.

by

Shigehiko SUGASAWA, Kiitiro KAKEMI and Tohru TSUDA.

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

(Received May 1 st. 1938.)

In the projected synthesis of the tetramethoxydibenzopyridocoline-derivative, the possible dehydrogenation-product of homolaudanosoline (S. Sugasawa and H. Yoshikawa: Soc. 1583, 1933), according to the scheme outlined in the recent paper (S. Sugasawa: J. Pharm. Soc. Jap. **57**, 296, 1937), 6,7-dimethoxyquinoline (V) was needed, of which nothing is yet known.

After numbers of fruitless attempts to prepare this new compound by different methods, we managed to find a new route to quinoline (S. Sugasawa and K. Kakemi: J. Pharm. Soc. Jap. **57**, 170, 1937), which also leads to the 6,7-dimethoxy-derivative through following series of reactions (II $\rightarrow$ V):

For the preparation of 6,7-dimethoxy-3,4-dihydrocarbostyryl (II), the action of hydroazoic acid upon 5,6-dimethoxyhydrindone (I) was first attempted, but probably owing to the presence of para-methoxyl to CO-group, the hydrindone was recovered unchanged (cf. Briggs and Gordon: Soc. 456, 1937). 3,4-Dimethoxyhydrocinnamic acid was, therefore, nitrated and the nitro-acid, which was proved to be 6-nitro-derivative

(see experimental), was then reduced catalytically, and 6,7-dimethoxy-3,4-dihydro-carbostyryl (II) was at once produced in good yield.

Contrary to 6,7-dimethoxy- and 6,7-dimethoxytetrahydro-isoquinolines, whose derivatives are so common in the vegetable kingdom, we believe this to be the first description of the corresponding quinolines, and our efforts are being directed to prepare their various derivatives hoping to find compounds of any practical value.

(Experimental)

6-Nitro-3,4-dimethoxyhydrocinnamic acid: 3,4-Dimethoxyhydrocinnamic acid (15 g) in acetic acid was nitrated with HNO_3 (10 cc of D. 1.40) in acetic acid at 40–50°. After 2 hours at this temperature the whole was poured into much water precipitating a nitro-product, which was filtered and purified from alcohol forming yellow pillars, m. p. 188°, yield 15.6 g or 86% of the theoretical. ($\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_6\text{N}$ requires C 51.8, H 5.1, N 5.5; Found C 51.85, H 5.1, N 5.5).

6,7-Dimethoxyhydrocarbostyryl (II): The foregoing acid (10 g) was reduced catalytically in alcoholic solution, ca. 2 atm-pressure being used. The product distilled at 206–207° (bath-temperature) and 1 mm., which soon solidified and purified from hot water forming colourless silky crystal, m. p. 136°, yield 8 g or 80%. ($\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{N}$ requires C 63.8, H 6.3, N 6.8; Found C 63.9, H 5.9, N 6.9).

For identification of this substance, 3,4-dimethoxy-cinnamic acid was nitrated on the other hand and a mono-nitro-acid was obtained, the m. p. of which was 281–282° and was in fine coincidence with that of the authentic 6-nitro-3,4-dimethoxycinnamic acid prepared by Kanewskaja, Schemiakin and Schemiakina (Arch. Pharm. **272**, 774, 1934) from 6-nitro-3,4-dimethoxybenzaldehyde and malonic acid.

When this acid was reduced catalytically, the absorption of H_2 was very sluggish and the end-point was not reached, but from the reduction-product 6,7-dimethoxyhydrocarbostyryl was isolated in very poor yield, which after purification melted at 135–136° and was proved to be identical with the dimethoxyhydrocarbostyryl obtained above. From this fact it is obvious, that the nitro-group of the nitro-3,4-dimethoxyhydrocinnamic acid occupies the 6-position.

6,7-Dimethoxyhydrothiocarbostyryl (III): The foregoing carbostyryl (4.1 g) in dry xylene (150 cc) was treated with P_2S_5 (2.2 g) and K_2S (3.3 g) at 90–95°. After 8 hours

heating the supernatant yellow-brown solution was set aside, yellowish crystalline 6,7-dimethoxythiocarbostyryl being separated and was purified from the same solvent, forming faint yellow rhombic pillars melting at 151° , yield 3.4 g ($C_{11}H_{13}NSO_2$ requires N 6.3; Found N 6.3).

6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (IV): The finely powdered thio-compound (3 g) was dissolved in 20-%-alcoholic- H_2SO_4 and was reduced electrolytically at lead-cathode (0.1 amp./ 1 cm^2 , $25-35^{\circ}$). After three hours reduction the product was worked up as usual and 6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroquinoline was isolated as dark viscous oil, yield 1.3 g of crude material. The base was identified as its crystalline hydrochloride, nitroso- and benzoyl-derivatives.

Hydrochloride: colourless pillars, m. p. 196° . ($C_{11}H_{16}O_2NCl$ requires C 57.4, H 6.5, N 6.1; Found C 56.9 H 6.8, N 6.2).

Nitroso-derivative: yellow needles, m. p. 137° . ($C_{11}H_{14}O_3N_2$ requires C 59.5, H 6.3, N 12.6; Found C 59.4, H 6.2, N 12.5).

Benzoyl-derivative: colourless needles, m. p. 102° . ($C_{18}H_{19}O_3N$ requires C 72.7, H 6.4, N 4.7; Found C 72.9, H 6.2, N 5.0).

In the above preparation of the tetrahydroquinoline about 0.5 g of the hydrocarbostyryl was recovered, which is undoubtedly the hydrolysis-product of the thiocarbostyryl during the reduction in acid solution.

6,7-Dimethoxyquinoline (V): The dehydrogenation of the foregoing hydrobase was carried out according to Hoshino's prescription (Bull. Chem. Soc. Jap. **11**, 218, 1936). The hydrobase (1.2 g), Pd-black (0.2 g) and cinnamic acid (2.6 g) were melted at about 140° and the melt was heated rapidly to $180-190^{\circ}$, and was kept at this temperature for several minutes. From the solid obtained 6,7-dimethoxyquinoline (V) was isolated as dark viscous oil, which showed no sign of solidifying even after distillation, yield 0.8 g. The liquid base was identified as crystalline hydrochloride and picrate.

Hydrochloride: faint yellow aggregated needles, d. p. 232° . ($C_{11}H_{12}O_2NCl$ requires C 58.5, H 5.3, N 6.2; Found C 58.3, H 5.0, N 6.5).

Picrate: yellow needles, d. p. $251-252^{\circ}$. ($C_{17}H_{14}O_9N_4$ requires C 48.8, H 3.3; N 13.4; Found C 48.6, H 3.2, N 13.6).

含窒素異性環状化合物の合成研究 (XII)

第二類 ヒノリン列化合物の合成 (II)

6.7-デメトキシヒノリンの合成

菅 澤 重 彦

掛 見 喜 一 郎

津 田 徹

(東京帝國大學醫學部藥學科藥品製造學教室)

(昭和 13 年 5 月 1 日受理)

余等は Tetramethoxydibenzochinolin-誘導體の合成を企て (本誌, 57, 1028, 昭 12) 其原料として 6,7-Dimethoxychinolin の必要を生じたり, 然るに本品は未だ文獻に記載なく依て先づ 3,4-Dimethoxyanilin に種々なる條件下に Skraup-反應を應用したるも目的物を製し得ず. 又既知の 6,7-Äthylendioxychinolin を鹼化して Phenol-鹽基となし改めてメチル化して目的物に到達せんとしたるも Äthylendioxy-環が鹼化に對し極めて抵抗強く Phenol-鹽基に到達し得ざりき. 依て著者等は本化合物合成に適する Chinolin の新合成法に就き種々研究中曩に本誌, 57, 745 (昭 12) に記載したる合成法を完成し得たり. 従て同法を 5,6-Dimethoxy-hydrindon-1 に應用せんとし先づ 3,4-Dimethoxyhydrozimtsäure を原料として閉環せしめ 5,6-Dimethoxy-hydrindon-1 (I') となし更に濃硫酸の存在のもとに Natriumazid を作用せしめ 6,7-Dimethoxy-dihydrocarbostyryl (II) を得んと企てたり, 然るに此の方法は 5-位置の Methoxy-基の影響に依りてカルボニール-基の活性が弱められ所期の目的を達するを得ずして原料の回収に終れり. この事實はメチレンジオキシ-基の場合に就きて Briggs, Gordon 兩氏が既に報告せる處にして (Soc. 1937, 456), デメトオキシ-基の場合にても同様なる事實を確認し得たり. 従つて 6,7-Dimethoxyhydrocarbostyryl の製法として前述の 3,4-Dimethoxyhydrozimtsäure を硝酸にて硝化し 6-Nitro-3,4-dimethoxyhydrozimtsäure となし, これをアルコールに溶解し白金觸媒加壓下に接觸還元を行ひ還元と同時に閉環せし 6,7-Dimethoxyhydrocarbostyryl (II) を得たり.

以下の合成方法は全く Chinolin の場合 (loc. cit.) と同様にして, 無水キシロールに溶解し硫化加里, 五硫化磷を作用せしめ 6,7-Dimethoxy-dihydrothiocarbostyryl (III) となし, これを硫酸を 20% 含有するアルコールに溶解せしめ, 電解還元を行ひ 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (IV) を得たり. これは油狀物質にして, 鹽酸鹽, ペンツオイル-, ニトロソ-誘導體をつくり分析にて確めたり. 更にこれを星野氏の方法 (Bull. chem. Soc. Jap. 11,

219 [1936]). 即ち Pd-Schwarz と Zimtsäure の存在のもとに 180~190°C の高温に 5~7 分急激に加熱して脱水素化を行ひ所期の 6,7-Dimethoxychinolin (V) を得たり. このものを亦油状物質にして, 鹽酸鹽, Pikrat をつくり同様分析によりて確認せり.

我々はここに 6,7-Dimethoxychinolin を合成し得たるを以て, これを原料とし Dibenzochinolin 誘導體の合成を行はんとす. 尙天然植物鹽基中には 6,7-Dimethoxyisochinolin 特に Tetrahydroisochinolin 誘導體は其種類極めて多きに拘らず, 對應する Chinolin 誘導體は我々の知る範圍に於ては之を知らず. 尙上記方法にては中間成績體として Tetrahydrochinolin を得るを以て今後此等の Chinolin 及 Tetrahydrochinolin を原料として醫療的價值ある藥品の合成研究を行はんとす.

分析は里田博士の手を煩はせり. この機會に深謝の意を表す.

實驗の部

6-Nitro-3,4-dimethoxy-hydrozimtsäure (I)*

Veratrumaldehyd, Malonsäure 及び少量の Piperidin を Pyridin 溶液となし加熱して得たる 3,4-Dimethoxyzimtsäure を Natriumamalgam 又は電解還元によりて良好なる得量を以て 3,4-Dimethoxyhydro-

* 脚註 Nitro-基が6-位置に入れる事は次の如くして確めたり. 即ち 3,4-Dimethoxyzimtsäure を同様の方法にて硝化して得られたる Nitro-誘導體は精製品 Fp. 281-2° の針晶にして Kanewskaja, Schemiakina u. Bamdass-Schemiakina 氏等 [Arch. 272, 774 (1934)] が 3,4-Dimethoxy-6-nitro-benzaldehyd と Malonsäure の縮合にて得たる 3,4-Dimethoxy-6-nitrozimtsäure と一致す. 本品を直ちに接觸還元へ附するに還元の完結困難なるも反應成績體より 6,7-Dimethoxy-3,4-dihydrocarbostyryl (精製品の Fp. 135°) を得, 本品は Nitro-dimethoxy-hydro-zimtsäure を接觸還元へ附して容易に得らるる Dimethoxydihydrocarbostyryl と全く一致す.

zimtsäureを得。(Soc. 127 1714, [1925.]) この Hydrozimtsäure 15 g を氷醋酸 40 cc に浮遊せしめ、これに硝酸 (1.40) 10 cc を 7 cc の氷醋酸に溶解せしめ、40~50° にて徐々に滴下す。その温度に 2 時間加熱後多量の氷水中に投じ析出する沈澱を濾別し、10% 炭酸ソーダに一旦溶解せしめこれを酸性となし、更にアルコールより再結晶す。得量 15.6 g (86%) Fp. 188° 黄色稜柱状晶を得。

物質 2.521 mg; H₂O, 1.140 mg CO₂, 4.793 mg, C, 51.85% H, 5.1% 物質 3.114 mg; N₂ 0.144 cc (763.8 mm 10°C) N, 5.5% C₁₁H₁₃O₆N とするの理論数 C, 51.81% H, 5.1% N, 5.5%

6,7-Dimethoxyhydrocarbostyryl (II)

6-Nitro-3,4-dimethoxyhydrozimtsäure 10 g をアルコール溶液となし白金觸媒、加壓下 (水銀柱 160 cm 位) にて接觸還元を行ふ。後減壓にてアルコールを溜去し残渣を減壓蒸溜す。浴温 206~7°C, 1 mm にて無色の物質蒸溜し直ちに固化す。Fp. 135~6° 更に水より再結晶するとき無色絹絲状晶 Fp. 136° を得。得量 8 g. (80%)

文献 (Archiv 272, 775, [1934]) にはこの融點 127~8° との記載あり

物質 2.673 mg H₂O 1.419 mg CO₂ 6.265 mg C, 63.9% H, 5.9% 物質 4.547 mg N₂ 0.265 cc (763.0 mm 9°C) N, 6.9% C₁₁H₁₃O₃N とするの理論数 C, 63.8% H, 6.3% N, 6.8%

6,7-Dimethoxyhydrothiocarbostyryl (III)

前記 Carbostyryl 4.1 g (2 Mol.) を無水キシロール 150 cc に溶解せしめ、水浴上 90~95°C にて攪拌下に五硫化磷 2.2 g (1 Mol.) 硫化加里 3.3 g (3 Mol.) の混合粉末を少量宛加ふ。添加後 8 時間加熱し熱時傾寫し更に二回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黄色晶析出す。これをキシロールより再結晶を繰返すとき黄色稜柱状晶 Fp. 151° を得 得量 3.4 g (75%)

物質 3.672 mg; N₂ 0.185 cc (764.5 mm 11°C) N, 6.1% C₁₁H₁₃NSO₂ とするの理論数 N, 6.3%

6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (IV)

Thiocarbostyryl 3 g を 20% H₂SO₄-含有アルコールに溶解せしめ鉛極にて電解還元す 0.1 Amp./1 cm², 25~35°C, 3 時間にて還元終了し、水を加へたる後アルコールを減壓にて蒸溜し、析出する少量の油状物質はエーテルにて採る (これ原料の Thiocarbostyryl が加水分解を受け Dimethoxyhydrocarbostyryl となるものにして其量 0.5 g) 水溶液をアルカリ性となし Dimethoxytetrahydrochinolin を遊離せしめエーテルに採り芒硝にて乾燥す。エーテルを溜去するに微暗色の油状物質 1.3 g を得たり。これを鹽酸鹽、ニトロソ、及ベンツォイル誘導體とせり。

鹽酸鹽 無水アルコール無水エーテルの混液より再結晶して無色針状晶 Fp. 195~6°

物質 2.922 mg; CO₂ 6.097 mg H₂O 1.765 mg C, 56.9% H, 6.8% 物質 4.249 mg; N₂ 0.218 cc (765.7 mm 9°C) N, 6.2% C₁₁H₁₅O₂NHCl とするの理論数 C, 57.4% H, 6.5% N, 6.1%

ニトロソ化合物 アルコールより再結晶して黄色針状晶 Fp. 136.5°

物質 2.844 mg; CO₂ 6.194 mg H₂O 1.576 mg H₂O 1.576 mg C, 59.4% H, 6.2% 物質 2.655 mg; N₂ 0.283 cc (756.0 mm 11°C) N, 12.5% C₁₁H₁₄O₃N₂ とするの理論数 C, 59.5% H, 6.3% N, 12.6%

ベンツォイル化合物 エーテル及石油エーテルの混液より再三再結晶を繰返し無色針状晶 Fp. 102°

物質 3.304 mg; CO₂ 8.830 mg, H₂O 1.836 mg C, 72.9% H, 6.2%, 物質 4.415 mg; N₂ 0.187 cc (756.5 mm 10.5°C) N, 5.0%, C₁₈H₁₉O₃N とするの理論数 C, 72.7% H, 6.4% N, 4.7%

6,7-Dimethoxychinolin (V)

Dimethoxytetrahydrochinolin 1.2 g にパラヂウム黒 0.2 g 及び桂皮酸 2.6 g を加へ140° 位に加熱して熔融、混合せしめ後油浴を 180~90° に達せしめ 5~7 分間加熱す。冷後 3% の炭酸ソーダにて酸を溶解せしむると共に Chinolin を遊離せしめ吸引濾過にてパラヂウム黒を濾別し、濾液をエーテルにて振り芒硝にて乾燥後蒸溜せば微黄色油状物質 0.8 g を得。(66%) これを鹽酸鹽, Pikrat となせり。

鹽酸鹽 無水アルコール, 無水エーテルより再結晶して微黄色針狀晶 Zp. 232°

物質 2.851 mg; CO₂ 6.098 mg H₂O 1.577 mg C, 58.3% H, 5.0%, 物質 2.497 mg; N₂ 0.135 cc (760.6 mm 11°C) N, 6.5% C₁₁H₁₁O₂HCl とするの理論數 C, 58.5% H, 5.3% N, 6.2%

Pikrat 氷醋酸より再結晶して黄色針狀晶 Zp. 251~2°

物質 2.848 mg; CO₂ 5.073 mg, H₂O 0.820 mg C, 48.6% H, 3.2% 物質 3.633 mg; N₂ 0.419 cc (759.5 mm 10°C) N, 13.6% C₁₇H₁₄O₉N₄ とするの理論數 C, 48.8% H, 3.3% N, 13.4%

Rhapontin の構造に就て

河 村 俊

(株式會社武田長兵衛商店研究部)

(昭和 13 年 5 月 1 日受理)

Rhapontin は Schürhoff 等¹⁾ に依れば *Rheum Rhaponticum* L. (pontischer Rhabarber) 及其の栽培による各變種 (Altai-, sibirische-, Tientsin-, Himalaya-Rhabarber 等) 即 Rhapontik-wurzel に含有せられる Glykosid で, 下劑として賞用される大黃中之を含むものは低級品とされて居る. S. K. Creur²⁾, Schürhoff u. Plettner¹⁾ 等は大黃中 Rhapontin の存否, 或は真正大黃に贗造品として Rhapontin 含有の大黃が混合されて居るか否かを鑑識する方法について報告して居る.

Rhapontin は 1822 年 Hornemann³⁾ により初て Rhapontik-wurzel から結晶として取出され Rhaponticin と命名された物質である. 其後 Weppen⁴⁾ は本品の存在を否定したが, Tschirch u. Christofletti⁵⁾ が Hornemann の報告の正しい事を證し, 次で Gilson⁶⁾ (同じものを取出し Ponticin と命名した), O. Hesse^{7) 8)} により稍々その性質が檢明せられたのである.

Hesse は Radix Rhei Rhapontici 及び Radix Rhei austriaci を Aether 及び Aceton で浸出し, 黄白色の結晶を取出して Rhapontin と命名し, 前の Rhaponticin 及び Ponticin と同一物であるとした. そして Rhapontin を初は C₂₂H₂₄O₉ としたが, 後 C₂₁H₂₄O₉ なる Glykosid であると訂正した. Rhapontin は熱すれば 215° で褐色に着色し初め 230-236° で熔融して黑色となり, $[\alpha]_D^{15} = -63^\circ$ (Aceton-水 [1:1] に溶す), Benzol, Ligroin, Chloroform に不溶, Äther, absol. Alkohol, Aceton に難溶, 稀 Alkohol, 稀 Aceton に熱時易溶で, Pentaacetylrrhapontin (Fp 95°), Hexaacetylrrhapontin (Fp 138°) を生成する. Rhapontin を稀硫酸で煮沸すれば Rhapontigenin (Fp 188°) C₁₅H₁₄O₄ と Glukose となる. Rhapontigenin は Triacetat (Fp 112°) を生じ, 又 Methoxyl 基 1 個を有する事から C₁₄H₈(OCH₃)(OH)₃