Farbenreaktion: Durch 90 % ig. Trichloressigsäure entsteht eine sofortige rot-violette Färbung. Durch eine Lösung von SbCl_3 in Chloroform entsteht sofort eine violette Färbung.

Katalytische Hydrierung des Destillats I.

3.5 g des Destillats I wurden in Äther-Eisessiglösung mit 0.7 g Platinoxid in einer Wasserstoffatmosphäre geschüttelt, wobei im ganzen 231.5 ccm Wasserstoff aufgenommen wurden. Die vom Katalysator abfiltrierte Lösung wurde im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde mit Äther warm aufgenommen. Nach dem Erkalten schied sich daraus etwas Nadeln (Smp. 148°) aus. Die Mutterlauge wurde nochmals eingedampft und dann nochmals im Vakuum destilliert. Nach Umkristallisieren des Destillationsrückstands aus Äther kristallisierten, Nadeln, welche bei 148° schmelzen und mit den oben erwähnten Kristallen identisch sind. Der Schmelzpunkt stieg nach wiederholtem Umkristallisieren aus Benzol und Alkohol auf 156° . Bei der Mischschmelzprobe mit 3-Cyclohexylcholestan⁶⁾, welches früher durch katalytische Hydrierung des Phenylcholestan erhalten worden war, war eine Herabsetzung des Schmelzpunktes nicht bemerkbar.

3.045 mg Subst.: 9.724 mg CO_2 , 3.587 mg H_2O .

Ber. für $\text{C}_{33}\text{H}_{58}$. C. 87.14, H 12.86. Gef. C 87.09, H 13.18.

Spez. Drehung: 24.8 mg Subst. in 5 ccm Chloroform (1 dm Rohr)

$\alpha_D = +0.13^\circ$

$[\alpha]_D^{20} = +26.21^\circ$

Über die Konstitution des Dioxychinopyrins. Anhang.

Über die Alkoholyse von Chinolinsäureimid. (Synthese von Naphthyridin-Derivaten, III. Mitteilung.¹⁾)

VON

Eiji OCHIAI und Iwawo ARAI

[Aud d. Pharm. Inst. d. Kaiserl. Univers. Tokyo.]

(Eingegangen am 6. Juli 1939.)

B. Fels²⁾ hatte gezeigt, dass Chinolynylglycinester (I) bei der Behandlung mit Nat-

¹⁾ II. Mitteilung, diese Ztschr. 58, 207 [1938].

²⁾ Ber. 37, 2130.

riummethylat ein Produkt mit der Formel II oder III gibt, indem er eine analoge Umwandlung wie beim Phtalylglycinester erleidet. Das Produkt, das er Dioxychinopyrincarbonensäuremethylester nannte, wurde durch Erhitzen mit Jodwasserstoffsäure zu Dioxychinopyrin entcarbomethoxyliert.

Da die Formel II dem von Ochiai, Miyaki u. Sato³⁾ nach unten gegebenen Stufen deugestellten 1,4-Dioxy-2,5-naphthyridincarbonensäure(3)-methylester (IV) entspricht, haben die Verfasser IV mit dem Dioxychinopyrincarbonensäuremethylester direkt verglichen.

Der von Verfassern nach der Vorschrift von Fels dargestellte Dioxychinopyrincarbonensäureester bildet gelbe Nadeln vom Zers.-Pkt. 219~20° und gibt ein nadelförmiges Monoacetat vom Schmp. 224°. Die Mischprobe beider Präparaten je mit dem IV bzw. seinem Monoacetat⁴⁾ zeigte keine Schmelzpunkterniedrigung. Die Identität

³⁾ Ber. 70, 2018.

⁴⁾ diese Ztschr. original Text. 58, 769 [1938].

vom Dioxychinopyrincarbonsäure-methylester mit dem 1,4-Dioxy-2,5-naphthyridin-carbonsäure(3)-methylester wurde damit festgestellt.

Anhang.

Bei der Darstellung von Chinolinylglycinester aus Chinolinsäureimid-Kalium und Bromessigester wurde nebenbei eine kleine Menge von nadelförmigem Krystall vom Smp. 98° erhalten, welches bei der Einwirkung von Chinolinsäureimid und Bromessigester in alkoholischer Kali-Lösung das Hauptprodukt bildete. Es besitzt eine Formel $C_9H_{10}N_2O_3$, enthält eine Aethoxylgruppe und wurde als Pyridin-2-carbamido-3-carbonsäureäthylester festgestellt, indem es durch Hoffmannsche Abbau in α -Aminonicotinsäure übergeführt wurde. Bei der Alkohololyse von Chinolinsäureimid ist also sein Carbamid in β -Stellung gespalten. Es ist sehr merkwürdig, weil chinolinsäureimid beim Hoffmannschen Abbau β -Aminopicolinsäure gibt. Bei dieser Umwandlung sowie bei der Bildung von Dioxychinopyrincarbonsäureester aus Chinolinylglycinester müsste zuerst sein α -Carbamid aufspalten.

Versuchsteil.

Dioxychinopyrincarbonsäuremethylester.

Nach der Vorschrift von Fels dargestellt. Gelbe Nadeln vom Zp 219~220°

$C_{10}H_8O_4N_2$	Ber.	C 54.5,	H 3.6,	N 12.7.
	Gef.	C 54.32,	H 3.76,	N 12.87.

Pikrat: Zp 220°.

Monoacetat. 0.15 g Ester, 0.05 g Natriumacetat und 1 g Essigsäureanhydrid wurden in einem Rohr 20 Minuten auf 140~50° erhitzt. Farblose Nadeln aus Essigester. Smp. 224°.

$C_{12}H_{10}O_5N_2$.	Ber.	C 54.9,	H 3.74.
	Gef.	C 55.08,	H 3.78.

Einwirkung von Bromessigester auf Chinolinsäureimid.

1 g Chinolinsäureimid wurde in 30 cc abs. Aethanol gelöst, 1.5 g Bromessigester und eine Aethanol-Lösung von 0.88 g Kaliumhydroxyd hinzugefügt und 30 Minuten auf dem Wasserbade erhitzt.

Nadeln vom Smp. 98°.

$C_7H_5O_2N_2(OC_2H_5)$.	Ber.	C 55.7,	H 5.1,	N 14.4,	OC_2H_5 23.2.
	Gef.	C 55.60	H 5.16,	N 14.78,	OC_2H_5 24.0.

2 g Natriumhydroxyd wurden in 20 cc Wasser gelöst, unter Kühlung mit Eis und Kochsalz 3.2 g Brom hinzugefügt, fein pulverisierte 1 g Probe (Smp. 98°) portionsweise versetzt und unter dauernder Kühlung bis Lösung umgeschüttelt. Hierauf wurden 20 cc von 20 proz. Natronlauge hinzugefügt und auf dem Wasserbade 1 Std. erhitzt. Nach dem Erkalten mit Essigsäure schwach sauer gemacht und auf ein Drittel eingedampft. Nach dem Erkalten die ausgeschiedene Krystalle wurde abgesaugt und aus Wasser umkrystallisiert. Zp. 295~96°.

$C_6H_6N_2O_2$	Ber.	C 52.17,	H 4.34.
	Gef.	C 51.58,	H 4.49.

Synthetische Versuche in der Reihe der heterocyclischen Derivate vom Sulfanilamid.

von

Kyosuke TSUDA, Zentaro ITIKAWA und Dosho SO

[Aus dem Pharm. Institut d. Kaiserl. Universität, Tokyo.]

(Eingegangen am 6. Juli 1939.)

Für den chemotherapeutischen Zweck haben die Verfasser einige heterocyclische

デオキシヒノピリンの構造に就て
附 ヒノリン酸イミドのアルコリーゼ
(ナフチリデン誘導體の合成 第三報)¹⁾

落 合 英 二

荒 井 岩 夫

(東京帝大薬學科薬化學教室)

(昭和 14 年 7 月 4 日受理)

B. Fels は Chinolinylglycinester (I) をナトリウムメチラートにて處理すれば Phthalylglycinester と同様轉位して (II) 又は (III) に相當する化合物を生じ之を Dioxychinopyrin-carbonsäureester と命名し又之をヨード水素酸にて脱カルボキシル化せるものを Dioxychinopyrin と命名せり、但し其構造が (II) なるか (III) なるかを確證する事なかりき。

最近落合, 宮木, 佐藤は β -[3-Carboxypyridyl-(2)]-glycerinsäuremethylester を原料として次の階程により 1,4-Dioxy-(2,5)-naphthyridincarbonsäure-3-methylester (IV) 及び 1,4-Dioxy-(2,5)-naphthyridin (V) を合成せるが (IV) は Fels の (II) 式に一致す³⁾

¹⁾ 第二報 落合, 宮木: 本誌 58, 764 [昭 13].

²⁾ Ber. 37, 2130 [1904].

³⁾ Ber. 70, 2018 [1937], 本誌 58, 764 [昭 13].

今 (IV,) (V) を夫々 Fels の Dioxychinopyrincarbonsäuremethylester 及び Dioxychinopyrin と比較すれば次の如く, 兩者の異同を断定する能はず。

IV (落合, 宮木, 佐藤)	Dioxychinopyrincarbonsäuremethylester (Fels)
淡黄色針晶, Zp 220° (Auftau.-pkt. 207°)	銀灰色針晶, Zp 203~05° (Auftau.-Pkt. 約 200°)
V (落合, 宮木) 黄色柱晶 Zp > 310°	Dioxychinopyrin 黄色針晶 Zp なし

余等は Fels の記載に従ひ Dioxychinopyrin を合成し直接比較する事とせり。

即ち Fels の法に従ひ Chinolinylglycinäthylester を ナトリウムメチラート と処理し, Zp 219~20° $C_{10}H_8O_4N_2$ の黄色針晶を得たり。之を 1,4-Dioxynaphthyridincarbonsäure-3-methylester と混融するも變化なく, 又之を無水醋酸と処理し白色針狀 Fp 224° の結晶を得之を 1,4-Dioxynaphthyridincarbonsäure-3-methylestermonoacetat と混融し, 全く同一物なる事を確むるを得たり。

即ち Chinolinylglycinester の ナトリウムメチラート による轉位により生成するものは (II) なる事を確證し得たり。

附。

本研究中余等はヒノリン酸イミドカリとモノブrom醋酸エステルより Chinolinylglycinester を合成する際少量の Fp 98° の白色針狀晶を得たり。又ヒノリン酸イミドとモノブrom醋酸エステルとを酒精性加里液中に反應せしむれば Chinolinylglycinester は得られず主として前記 Fp 98° の針晶を生ずるを知れり。

本物質は冷水, エーテルに難溶, クロロホルムに可溶 $C_9H_{10}O_3N_2$ に一致し, OC_2H_5 基一個を有し, Chinolinsäuremonoamidmonoäthylester なる事を知る。其構造を決定する爲次亞ブrom酸でホフマン分解すれば Zp 295~96° の Aminopyridincarbonsäure ($C_6H_6O_2N_2$) を成生す。之を β -Aminopicolinsäure (Zp 210°) 及び α -Aminonicotinsäure (Zp 310°) の記載と比較すれば後者に近似し, 前者と異なる事明かなり。

Sucharda は Chinolinsäureimid のホフマン分解により, β -Aminopicolinsäure を生成する事を記載せるが⁴⁾ 余等は之を追試し, Zp 211° の酸を得且つ之が硫酸鐵に橙黄色を呈し, 著名なデアゾ反應を呈する事を確め β -Aminopicolinsäure なる事を確認せり。

前記 Zp 296° のアミノ酸を β -Aminopicolinsäure と混融すれば Fp 203~04° に降下し明かに異なる事を知る。然も本酸は硫酸鐵に呈色せず, デアゾ反應を呈せざるを以て少々不純の α -Aminonicotinsäure なる事を断定するを得。

⁴⁾ Ber. 58, 1727 [1925].

従つて前記 Fp 98° の Chinolinsäuremonoamidmonoäthylester は Pyridin-2-carbamido-3-carbonsäureäthylester なる事を知る.

之等の反應を一括すれば次の如し.

即 Chinolinsäureimid は Alkolyse に際しては β 位の Carbonyl と Imid 基の結合開裂するに反し Hydrolyse に於ては α -位の Carbonyl と Imid 基間の結合開裂するを知る. 又余等は Chinolinylglycinäthylester が ナトリウムメチラート により 1,4-Dioxy-2,5-naphthyridin-carbonsäure-3-methylester を生成する事を明かにし得たるを以て α 位の Carbonyl と窒素との結合開裂せる事明かなり.

之等 Chinolinsäureimid 及び其誘導體の Imid 環開裂は一定の型式を示さず複雑なる因子を含む事推定せらる.

實 験 の 部

Chinolinylglycinäthylester: 白色針晶 Fp 122°. Chinolinsäureimid と Bromessigester とより Fels の處理によりて合成す.

Chinolinylglycinäthylester のナトリウムメチラートによる轉位 0.15 g ナトリウムを 4 cc の無水メタノールにとかし, 之に 0.5 g の Chinolinylglycinäthylester を加へ閉管中 100° に 45 分加熱す. 冷後内容物に約 30 cc のエーテルを加へ攪拌後沈澱を濾別す. 之を少量の水にとかし, 炭酸ガスを飽和せる後クロロホルムにて振盪す. クロロホルム液を芒硝で乾燥後溶媒を去り灰黄白色の殘渣をメタノールアセトン混液で再結晶す. 黄色針晶, Zp 219~220°.

試料 3.020 mg: CO₂ 6.015 mg, H₂O 1.015 mg :—試料 3.680 mg: 0.396 cc N₂ (15.5°768 mm).

C₁₀H₈O₄N₂ 計算値 C 54.5, H 3.6, N 12.7.

實驗値 C 54.32, H 3.76, N 12.87.

之を 1,4-Dioxy-(2,5)-naphthyridin-carbonsäure-3-methylester と混融するも變化なし.

ビクラート: Zp220°.

Monoacetat: 試料 0.15 g 無水醋酸ソーダ 0.05 g, 無水醋酸 1 g を閉管中 140~150° に 20 分加熱後管を

開き過剰の無水醋酸を減壓で溜去し, 水を加へれば微細結晶析出. 之を醋酸エステルより再結晶するに白色針晶となる $Fp\ 224^\circ$.

之を 1,4-Dioxy-(2,5)-naphthyridinecarbonsäure-3-methylester の Monoacetat と混融するに融點降下せず.

試料 3.350 mg: $CO_2\ 6.815\ mg$, $H_2O\ 1.125\ mg$.

$C_{12}H_{10}O_6N_2$ 計算値 $C\ 54.9$, $H\ 3.74$. 實驗値 $C\ 55.08$, $H\ 3.78$.

Chinolinsäureimid と Monobromessigester との反應.

i. Chinolinsäureimid 1 g を無水エタノール 30 cc に溶かし, 濕を避けつつ 0.26 g カリウムを無水酒精 5 cc に溶かせるものに加へよく攪拌したる後倍量の無水エーテルを混和すれば白色沈澱析出. 之を静置後上澄液を斜傾し去り Monobromessigester 1.5 g を加へ水浴上 30 分加温す. 然る後殘餘の溶媒を溜去し石油エーテルにて未反應の Bromessigester を洗去, クロロホルムにて浸出し, 浸液を濃縮し析出する Chinolinylglycinester を水より再結晶す. $Fp\ 122^\circ$. 得量 0.7 g. クロロホルムに易溶の部分より水に難溶の $Fp\ 98^\circ$ の無色針晶を少量得たり.

ii. Chinolinsäureimid 1 g を無水酒精 30 cc にとかし之に苛性カリ 0.88 g の酒精溶液及び Bromessigester 1.5 g を加へ 30 分水浴上に加熱す. 反應液を i. 同様に處理するに Chinolinylglycinester は全く得られず主として $Fp\ 98^\circ$ の針晶を得たり. 之を i. により得たるものと混融し, 同一物なるを確む.

試料 3.215 mg: $CO_2\ 6.585\ mg$, $H_2O\ 1.500\ mg$. — 試料 15.60 mg; $N_2\ 1.97\ cc$ (18.6° , 766 mm) — 試料 25.6 mg: $AgJ\ 32.06\ mg$.

$C_7H_5O_2N_2(OC_2H_5)$ 計算値 $C\ 55.7$, $H\ 5.1$, $N\ 14.4$, $OC_2H_5\ 23.2$.

實驗値 $C\ 55.6$, $H\ 5.16$, $N\ 14.78$, $OC_2H_5\ 24.0$.

$C_6H_6O_2N_2(OC_2H_5)$ ($Fp\ 98^\circ$) の Hofmann 分解 苛性ソーダ 2 g を水 20 cc に溶かし, 氷及び食鹽にて冷却し, ブローム 3.2 g を加ふ. 之に試料 1 g を少量づつ加へ全部溶解する迄冷却下に振盪す. 之に 20% 苛性ソーダ液 20 cc を加へ暫時放置後水浴上に一時間加熱す. 之を放冷し醋酸にて中和し. 適當に濃縮後放置し析出する結晶を水より再結晶す. 針狀 $Zp\ 295\sim 96^\circ$ を示す.

試料 3.075 mg: $CO_2\ 5.815\ mg$, $H_2O\ 1.245\ mg$.

$C_6H_6N_2O_2$ 計算値 $C\ 52.17$, $H\ 4.34$. 實驗値 $C\ 51.58$, $H\ 4.49$.

Chinolinsäureimid の Hofmann 分解 Chinolinsäureimid を前記 Hofmann 分解と同様次亜ブロム酸ソーダを作用せしむ. 反應液を醋酸にて中和し, 之に醋酸銅飽和溶液を加へ析出する銅鹽を遠心分離す. 銅鹽は數回遠心分離法により水洗後水に浮遊せしめ水浴上に加熱しつつ硫化水素を通じて分解し, 遠心分離す. 上澄液を濃縮し, 得たる結晶を水より再結晶し $Zp\ 211^\circ$ (發泡)の針晶を得たり.

試料 3.140 mg: $CO_2\ 5.940\ mg$, $H_2O\ 1.275\ mg$.

$C_6H_6O_2N_2$ 計算値 $C\ 51.58$, $H\ 4.49$. 實驗値 $C\ 51.61$, $H\ 4.51$.