麗なる黄色長針状晶, Fp 185-186°, $\text{CH}_2 \begin{smallmatrix} \diagup \text{O} \diagdown \end{smallmatrix}$ 反応陽性, 恐らくヘリオトロピン 1 個の縮合體と思はれるも縮合位が CH_3 か CH_2 かは未決定. 従て原アセタールは遊離ケトン基を有する.

3. 2-Amino-4-methylpyrimidin の生成: 本アセタールと炭酸グアニチンの對應量を水浴上に溶融したるに容易に Fp. 159° の物質を得た. 既知法を以て作つた 2-Amino-4-methylpyrimidin と混融して同一物質である. ピクテートの Fp 234-235°.

Sulfamerazine (VIII) 第 1 法: 無水酒精, 30cc Na 0.81 g (3 アトム) を溶解し之れに物質 (I) 3 g (1 モル) と上に得たアセタール (VII) 2.27 g (1.2 モル) を加へ封管中 140-150° に 14 hrs. 加熱する. 冷後析出せる Na 鹽を集め, 可及的少量の水に溶解, 濾過, 醋酸々性とする. 析出した白色結晶を含水酒精より再結して微細なる無色長板状晶, Fp 231-232°, 別途既知合成法による Sulfamerazine²⁾ と混融して同一物質である. 即ち反應中アセチル基は完全に脱離せる事を知る. 粗製得量 2.3 g (75%).

第 2 法: 無水メタノール 13 cc, に Na 0.21 g (2 アトム) を溶解し之れに物質 (I') 1 g, デメチルアセタール 0.62 g (各 1 モル) を混じ水浴上に煮沸すると暫くして (I') は溶解, 後別の結晶が析出して全液を充たすに到る. 煮沸 1 hr. の後結晶 (サルファメラチン-Na) を濾別, 水に溶解, 濾過, 濾液を醋酸にて中和して得られる物質をアルコールから再結晶すると Fp 231-232° 別法にて製したサルファメラチン²⁾ と混融して同一物質である. 精製品得量 0.7 g, 60%. デエチルアセタールも全く同様に反應する.

尙本品を無水醋酸及濃硫酸 1 滴を以て室温で放置すると 4-位アミノ基のみアセチル化された, 精製後 Fp 240-241° を示すアセチルサルファメラチンを生ずる: 別法製法によるもの²⁾ と混融して同一物質である.

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{N}_4\text{S}$ 計算値 N 18.3 實驗値 18.6

東京大學醫學部藥學科 (昭和 23 年 10 月 4 日受理)

Summary

In order to examine the reactivity of guanidine residue in acetylsulfaguanidine and sulfaguanidine, formylcyclohexanone was applied on the latter two compounds. Acetyl compound easily reacted with formylcyclohexanone in pyridine solution and the objective compound was obtained. In the case of sulfaguanidine, irrespective of the presence of free amino radical in para-position, only the guanidine group reacted giving a dehydrated (1 mol. H_2O) compound in alcoholic solution and dehydrated (2 mol. H_2O) and cyclized compound under the presence of NaOC_2H_5 in an alcoholic solution.

The acetal obtained by the treatment of Na-formylacetone with alcoholic HCl easily gives sulfamerazine by either heating to 140-150°, under pressure, in alcoholic solution with acetylsulfaguanidine under the presence of NaOC_2H_5 , or by refluxing over a water bath with sulfaguanidine. (Received October 4, 1948)

14. 菅澤重彦, 小林勘次郎: エメチン及類似化合物の合成研究 (第 X 報)

4', 5'-Dimethoxy-6 carbäthoxy-8-methyl-3, 4, 5, 6, 7, 8-hexahydro-(1', 2': 1, 2-benzochinolizin) 合成法の改良

Shigehiko Sugawara and Kanjiro Kobayashi: Syntheses of Emetine and Its Allied Compounds. X. Improved Synthetic Method for 4', 5'-Dimethoxy-6-carbäthoxy-8-methyl-3, 4, 5, 6, 7, 8-hexahydro-(1', 2': 1, 2-benzoquinolizine).

(Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, University of Tokyo)

2) 混融用試料を分與された津田助教授に御禮申上げる.

*) 菅澤: 含窒素異環状化合物の合成研究 第 44 報.

菅澤, 櫻井, 岡山¹⁾は rac-Emetin-Pyman 合成への中間體として既に數年前題記化合物の合成を公にしたが其の得量が餘りよくないので最初の合成計畫を一先づ放棄した。其の後菅澤, 櫻井²⁾及菅澤, 茂原³⁾は全く別の構想の元に研究を進め rac-C-nor-Emetin-Pyman の合成法及びその改良法を發表した。引きつゞき現著者等は更に rac-Emetin-Pyman を合成せんとして多數の合成計畫を實行に移したが何れも失敗に終り結局さきに一度放棄された題記化合物を再び取り上げる事とし其の得量の増加を計る事を目的として仕事を進めた所幸にして舊法に於ける二, 三の點に改良を施し以て本化合物を rac-Emetin-Pyman 合成原料として用ふる事を可能ならしめ得た。原料及反應經過は舊法と全く同一で次式による。

即ち (II) 化合物の合成に當り フォルミール化を 5~10g 單位の少量にて行ひ、反應溫度を比較的低溫に保つ事に依り收率は 5% 程度上昇する。(III) への接觸還元は室溫にては極めて反應速度遅く、40~45° に加溫し白金觸媒を比較的多量用ひ、速度低下の都度追加すれば 20% 以上上昇する。又 (III) を粗製物の儘閉環すれば蒸溜精製の際の熱分解による減量を避ける事が出来、(IV) を一度 Jodid となして處理する事に依り Chlorid の濃縮の際のエステルの鹼化を防ぎ得る。かくじて (II) の使用量に對しその 1.3 量 Benzochinolizin-carbonsäure (V.R=H) 鹽酸鹽を得た。

本研究費用の一部は昭和 22 年度學研風土病委員會研究補助金を以て支辨した謹みて感謝する。尙實驗に協力された鈴田幸男、竹内公武兩君及原素分析を施行された藥學科中央分析室宮原、落合、太田諸氏に感謝する。

實 驗 之 部

α -Methyl- α -formylglutarsäurediäthylester (II) 無水エーテル 60cc, ナトリウム線 1.37g (1.2 アトム) α -Methylglutarsäurediäthylester 10g, 蟻酸エチル 5.5g (1.5 モル) より文獻¹⁾ 同様行ひ氷水浴中に 3 時間、後氷のみを除き冷水浴冷却のまま一夜放置すれば、ナトリウムは完全に消費され淡帶赤橙色透明液中に少量の橙色狀液の存在する状態となる本反應を同時に 5 個のコルベンにて行ひ全内容物を合し氷水にて振盪抽出し、直ちに淡帶赤橙色水層に若干の氷を加へエーテルを積層し、よく攪拌しつゝ 10% 磷酸 90cc を除々に滴加後よく振盪し、エーテル層を文獻同様處理す、Kp₄ 108~32°, 得量 23~24.3g (40.4~42.5%), 回收 Methylglutarsäureester (純品) 18.3~16g (36.8~113%), 回收エステルを計算すれば收率は 77.2~76.5%。本反應を一度に多量行ふ時は反應終末前の數時間は特に反應激烈となり易く暗褐色タール様物質を多量副生し收率極めて低下す。原料エステル 5g 程度の量にて行へば最高 52% の收率である。

N- β -(3'-4'-Dimethoxyphenyläthyl)-3-methyl-piperidon-2-carbonsäureäthyl-ester-5 (III)

物質 (I) 23g (1 モル), β -Homoveratrylamin (I) 18.1g (1 モル) を混ずれば發熱し水滴を生じて淡黃色粘稠の Schiff-Base を形成す。之に無水アルコール 500cc を加へて一夜放置後氷醋酸 1~2cc, 無水アルコール 150cc を追加し Adams-PtO₂ 0.6g を加へ 40~45° に加溫しつゝ接觸還元を行ひ、以後 8 時間毎に同觸媒 0.6g を追加し 40 時間にて理論量の約 2 割過剰の水素 (2700cc) を吸収す。後文獻同様處理し淡黃色粘稠胎體

1) 菅澤, 櫻井, 岡山: Ber. 74, 537 (1941); 本誌 62, 78 (昭 17) 2) 菅澤, 櫻井: 本誌 62 82 (昭 19); Proc. Imp. Acad. XVII, 501 (1941) 3) 菅澤, 茂原: Proc. Imp. Acad. XX, 370 (1944); 本誌 65, 甲 4, 1.

31 g(88%) を得. Kp $0.1-0.2$ $210-230^{\circ}$ (浴温) にて淡黄色粘稠胎状 (25 g, 71%) に溜出するも蒸溜中一部分解して不揮発性部分を副生する爲次の閉環反應には粗製物の儘用ひる方が以後の收率は良好である.

遊離酸: 上記エステルを 2% アルコール性苛性カリと共に水浴上 1 時間煮沸鹼化後常法通り處理し粗製酸 (收率 80 %) をメタノールより 4~5 回再結すれば粗製物の約 1.3 量の Fp $196-7^{\circ}$ の無色板状晶を得. 之等の再結晶母液よりは $160-180^{\circ}$ 間の種々の不鋭敏な融點を有する酸 (全て板状晶) を得, 再結晶によるも最早一體に精製し難い. その内 Fp $177.5-180^{\circ}$, Fp $169-174^{\circ}$ の種の板状晶の分析結果から考へてもラセミ體の混合物なる事は明かで 上記 Fp $196-7^{\circ}$ の結晶は單一のラセミ體と考へられる.

Fp. $196-7^{\circ}$ 酸 $C_{17}H_{23}O_5N$ 計算値 C 63.55, H 7.16, N 4.36 實驗値 C 63.73, H 7.29, N 4.47.

Fp. $177.5-180^{\circ}$ の酸 計算値 N 4.36, 實驗値 N 4.42.

Fp. $169-174^{\circ}$ の酸 計算値 N 4.36 實驗値 N 4.53.

上記 Fp $196-197^{\circ}$ の酸に就き Arndt-Eistert 反應⁴⁾を應用し Piperidon の 5-位に炭素の遞増を試みたが目的を達しなかつた.

4',5'-Dimethoxy-6-carbäthoxy-8-methyl-3,4,5,6,7,8-hexahydro-9,10-dehydro-(1',2': 1,2-benzochinoliniziniumjodid) (IV: X=J) 物質 (III) 粗製物 30 g, 無水ベンゾール 150cc, 酸鹽化磷 90 g の混合物を水浴上 1 時間煮沸後減壓下にベンゾール, 過剰の酸鹽化磷を溜去し, 暗赤色粘稠残渣を水にて再三抽出し稍々多量の暗赤色タールを瀝去し, 瀝液をエーテルにて洗滌後ヨードカリを加へて析出する赤褐色油状の Jodid をクロロホルムにて數回抽出, 水洗, 乾燥後減壓にて溶媒を溜去し, 暗赤色粘稠胎状體約 24 g (60 %) を得. 少量のアルコールを加へ, 研磨すれば直ちに結晶化す. アルコールより再結すれば淡黄色針晶, 88° 邊より漸次暗色となり收縮し. $180-182^{\circ}$ にて暗赤色に熔融す. 酸化され易く放置するか再結晶中に比較的速かに暗赤色樹脂状に變化す. 粗製物のまゝ直ちに Chlorid となす.

4',5'-Dimethoxy-6-carbäthoxy-8-methyl-3,4,5,6,7,8-hexahydro-(1',2': 1,2-benzochinolinizin) (V: R=C₂H₅) 上記粗製 Jodid 24 g をアルコール 100cc に溫溶し, 新製鹽化銀とよく混じ, 1 時間水浴上に穩かに煮沸後放冷, 吸濾し螢光を有する橙色液に就き文献同様接觸還元を行ひ, 黄褐色, 結晶性粗製エステル 11 g (63 %) を得. 稀メタノールより再結すれば無色針晶 Fp. $115-156^{\circ}$ となり, 文献記載に一致す. 次反應には粗製物にて十分である.

遊離酸・鹽酸鹽 (V: R=H) 粗製エステル 11 g を 10% アルコール性苛性カリと水浴上 1 時間煮沸後アルコールを溜去し, 残渣を少量の水に溶解し微量の不溶體をエーテルに振取, 水層に稍々過剰の濃鹽酸を加へ氷室に一夜放置析出する. 微黄褐色結晶を吸濾, 水洗後アルコールにてよく洗滌すれば殆ど無色となる. 次いでエーテルにて洗ひ, 乾燥す. 得量 8 g (71 %), Zp $262-263^{\circ}$. 精製せず次反應に用ひ得る. 含水酒精より再結すれば無色毛狀針晶, Zp 263° . 水, アルコールに難溶. アミノ酸は水に易溶にして純粹に得る事は困難である. $C_{15}H_{21}O_4N \cdot HCl$ 計算値 C 59.82, H 7.03, N 4.10. 實驗値 $^{\circ}C$ 59.60, H 7.26, N 4.01.

東京大學醫學部藥學科 (昭和 23 年 10 月 4 日受理)

Summary

A few improvements were made in the synthetic process of the compound mentioned in the subtitle as an intermediary in the synthesis of rac-emetine-Pyman. By these means, the yield was increased, making it possible to employ the compound as a raw material for the said synthesis.

(Received October 4, 1948)

4) Arndt, Eistert: Ber. 68, 200, 2392 (1935); Eistert: Ber. 69, 1074 (1936); Angew. Chem. 54, (1941).