at 27°C.

考 察 カワラヨモギ精油含有親水軟膏によりモルモットの実験的白癬症の治療を試み、7, 5, 2, 1% 何れの濃度の場合に於いても1日2回、3~7日間の連用により症状は軽快化し更に治癒し、白癬菌は感染部位から消失すること、また治療停止後数日を経ても白癬症の再発のないことを確認した。

動物の治癒状況からみて、カワラヨモギ精油の力価に応じて(採集時期、産地等により若干の変動がある³⁾) 7~5% 含有軟膏とすれば人体適用時も十分であると考えらる。

終りに臨み、菌株を御分与戴いた順天堂医大高橋教授、有益な御助言を賜わった東大医学部谷奥助教授、植村博士、西山学士に謹謝し、終始御鞭撻を賜わった当社福地研究部長、松居同部次長に深謝する。また軟膏を調製された三共品川工場三瓶製剤第三課長に厚く御礼申し上げる。

三共株式会社高峰研究所

3) 今井, 池田, 田中, 菅原: 1955 年 11 月日本生薬学会関東部会講演, 生薬: **10**, 10(1956).

U. D. C. 547.833.9.07

241. 仲嶋正一: α -アシルアミノ桂皮酸より 1-置換イソキノリンに到る合成について*

Shoichi Nakajima: Studies on the Syntheses of 1-Substituted Isoquinoline from α -Acylaminocinnamic Acids.

(Hoshi College of Pharmacy**)

Since the azlactones of α -acylaminocinnamic acids are easily available, synthesis of 1-substituted isoquinolines from these azlactones through α -acylcinnamic acid, β -acylaminostyrene, and acyl- β -phenethylamide was examined. It was thereby found that 1-phenyl and 1-(3,4-dimethoxyphenyl)-6,7-dimethoxy isoquinolines could be prepared by this route and a new compound, 1-(3,4-dimethoxyphenyl)isoquinoline, was synthesized. However, attempt to prepare 3-substituted norharmanes from α -acylamino- β -indolylacrylic acids failed.

(Received May 15, 1956)

α -アシルアミノ桂皮酸類のアズラクトンは簡単に得られるから、これを原料としてイソキノリン 1-誘導体を作れば実験的に便利であるが、 α -アシルアミノ桂皮酸類にオキシ塩化磷等通常の閉環剤を作用すると、イソキノリン核は出来ずにもとのアズラクトン環を形成するに到る。1935 年菅沢等は 3 つの α -アシルアミノ桂皮酸類について、これを脱炭酸して β -アシルアミノステレン誘導体としこれを還元して β -フェネチルベンザミド誘導体とし、これより閉環脱水素の 2 工程によつて 1-置換イソキノリン類に導いたり。この経路による 1-置換イソキノリン類の合成は以来全く行われていないので、今回著者は本経路を基礎的物質に應用して、次の構造式に示す如くに本経路による 1-置換イソキノリン類の合成を加えた。(XI) は新イソキノリン誘導体である。

この内 (VIII) と (IX) は別途に、ホモベラトリルアミン、またフェネチルアミンをベラトロイル化して合成し同定した。(VII), (VIII) とよりは常法閉環、脱水素によつてそれぞれ 1-phenylisoquinoline²⁾, 1-(3,4-dimethoxyphenyl)-6,7-dimethoxyisoquinoline³⁾ に導く文献がある。 α -acetamidocinnamic acid⁴⁾ についても脱炭酸を試みたが脱炭酸と同時に分解樹脂化した。

更に本法を α -benzamido- β -indolylacrylic acid⁵⁾ に應用する事、また次の如く α -veratramido- β -indolylacrylic acid (XIII) を作つてこれに應用する事により、共に 3-置換ノルハルマンに到らんとする試みは同じ理由のため成功しなかつた。

* 本稿の一部は第 76 回日本薬学会年会 (1956) で講演。 ** 2-Chome Ebara, Shinagawa-ku, Tokyo.

1) 菅沢: 本誌 **55**, 224 (1935); 菅沢, 掛見: 本誌 **55**, 1283 (1935).

2) Decker, Kropp: Ber. **42**, 2076(1909); Pictet, Kay: Ber. **42**, 1976(1909).

3) Slotta, Haberland: Angew. Chem. **46**, 771(1933).

4) Herbst, Shemin: Org. Syntheses **19**, 1(1939). 5) Ellinger, Flamand: Ber. **40**, 3029(1907).

脱炭酸に用いるキノリンは可及的純粋なる事を要し、また脱炭酸後の物質が褐色を帯びる時は、キノリンを含む溶媒より再結晶する事によつて精製され易い。

本研究は本学学長村田重夫氏、菅留吉教授に終始御懇篤なる御指導御鞭撻を賜わつた。元素分析を施行された本学押部敏子嬢及び東大薬学科中央分析室の諸氏に感謝する。

実 験 の 部

β-Benzamidostyrene (IV) α-benzamidocinnamic acid 7 g をキノリン 14 g に懸濁し copper chromite⁶⁾ 0.7 g を加えて予め 150° に保つた油浴中につけると、炭酸ガスが烈しく発生、30 分にしてやむ。メタノール 50 cc を加えて熱時戸過、汙液より mp 177° の粗結晶 5.2 g が析出。メタノールより再結。白色板状晶 mp 179°。母液のメタノールを留去、後塩酸酸性となし生ずる褐色沈澱を希塩酸、5% 炭酸ソーダ水溶液、水にて順次洗滌し、キノリン含有メタノール、ついでメタノールより再結、更に少量を得。C₁₅H₁₃ON 計算値 C 80.69,

6) Adkins: "Reactions of Hydrogen with Organic Compounds over Copper-Chromium Oxide and Nickel Catalysts" (University of Wisconsin Press, Madison) 12(1937).

H 5.87, 実験値 C 80.40, H 5.88. 本物質は別法による Komppa⁷⁾ 及び Rosenmund 等⁸⁾ による二つの合成法があるがそれぞれ mp 161° 及び mp 175° を与えている.

N-Phenethylbenzamide (VII) (IV) 1 g をメタノール中 10% パラジウム炭 0.1 g を用いて接触還元. メタノールより再結, 収率定量的. 白色板状晶 mp 117°. 文献の融点に一致. $C_{15}H_{15}ON$ 計算値 C 79.96, H 6.71, 実験値 C 80.11, H 6.85.

α -Veratramido-3,4-dimethoxycinnamic acid (II) 2-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-(3,4-dimethoxybenzylidene)-5(4H)-oxazolone⁹⁾ 0.2 g を 0.5% 苛性ソーダ水溶液 15 cc にて水浴上加温して加水分解する. 塩酸性にすれば微黄白沈 0.1 g 析出, メタノールより再結. mp 213~219° の白色針状晶. $C_{20}H_{21}O_7N$ 計算値 C 62.00, H 5.47, 実験値 C 62.17, H 5.72.

β -Veratramido-3,4-dimethoxystyrene (V) (II) 0.4 g を (IV) の場合と同様処理. 粗結晶の収量 0.3 g. メタノールより再結, 白色針状晶 mp 187°. $C_{19}H_{21}O_5N$ 計算値 C 66.43, H 6.17 実験値 C 66.42, H 6.42.

N-(3,4-Dimethoxyphenethyl)veratramide (VIII) i) (V) を (VII) の場合と同様接触還元. メタノールより再結, mp 152°. $C_{19}H_{23}O_5N$ 計算値 C 66.06, H 6.71, 実験値 C 65.72, H 6.78. ii) ホモベラトリルアミン 0.9 g にベラトロイルクロライドの当量の水冷下苛性ソーダ濃厚水溶液中に加え, 加え終つて 1 時間放置後白色沈澱をとり水洗乾燥. 粗結晶 0.75 g. メタノールより再結, 白色針状晶 mp 152°. 前項 i) に得たるものと混融, 一致した. $C_{19}H_{23}O_5N$ 計算値 C 66.06, H 6.71, 実験値 C 66.19, H 6.63.

本物質はベンゼン中生石灰を用いて同じくホモベラトリルアミンとベラトロイルクロライドより合成する Slotta 等の文献があつて mp 142° を記載しているが, これは 152° に訂正すべきである. Gardent はまた別法により合成して mp 152° を記している¹⁰⁾.

2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-4-benzylidene-5(4H)-oxazolone (I) ベンズアルデヒド 4.5 g, N-ベラトロイルグリシン 9.6 g を無水酢酸 20 cc, 無水酢酸ソーダ 5 g と水浴上加温, 黄赤色に溶かし, 冷後, 水を大量に加えて酢酸を薄めると固結. 水洗, 温 10% 重曹水で洗い乾燥して粗結晶 7 g. メタノールより再結, 黄色板状晶 mp 164~169°. $C_{18}H_{15}O_4N$ 計算値 C 69.90, H 4.89, 実験値 C 70.35, H 4.85.

α -Veratramidocinnamic acid (III) (I) 6 g を (II) の場合と同様処理. 粗結晶約 5 g. エタノールより再結, 白色結晶性粉末, mp 225°(decomp). $C_{18}H_{17}O_5N$ 計算値 C 66.04, H 5.23, 実験値 C 66.11, H 5.14.

β -Veratramidostyrene (VI) (III) 4.4 g を (IV) の場合と同様処理. mp 176° の粗結晶 2.5 g. メタノールより再結, 白色針状晶, mp 182°. $C_{17}H_{17}O_5N$ 計算値 C 72.06, H 6.05, 実験値 C 71.85, H 5.78.

N-Phenethylveratramide (IX) i) (VI) をアセトン中 (VII) の場合と同様接触還元. メタノールより再結, 白色長柱状晶 mp 121.5°. $C_{17}H_{19}O_3N$ 計算値 C 71.53, H 6.71, 実験値 C 71.73, H 6.54. ii) フェネチルアミン 6.2 g に当量のベラトロイルクロライドを (VIII) の場合と同様処理. mp 116° の粗結晶 5.5 g. メタノールより再結, 白色長柱状晶 mp 121.5°. 前項 i) に得たるものと混融, 一致した. $C_{17}H_{19}O_3N$ 計算値 C 71.53, H 6.71, 実験値 C 70.63, H 6.82.

1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3,4-dihydroisoquinoline (X) (IX) 3.2 g を 30 cc のオキシ塩化磷と 2 時間加熱して閉環する. 冷後リグロインを加えて生ずる褐色飴状沈澱を 10% 塩酸にて加温抽出し, アンモニアルカリ性としてエーテル抽出, 水洗乾燥してエーテルを留去, 淡黄色の飴状物質 1.8 g を得. これをエタノールに溶解して水を加え白濁せしめるに白色針状晶を析出, mp 87°. ピクラート: エタノールより再結, 黄色板状晶 mp 166~167°. $C_{17}H_{17}O_2N \cdot C_6H_3O_7N_3$ 計算値 C 55.65, H 4.06, 実験値 C 55.81, H 4.05.

1-(3,4-Dimethoxyphenyl)isoquinoline (XI) (X) 0.3 g をキシロール 20 cc, パラジウム炭 0.1 g と 5 時間還流触媒除去してキシロールを減圧濃縮すると冷後 mp 116° の白色粗結晶 0.2 g を得. エタノールと水より再結, 針状晶 mp 121°. $C_{17}H_{15}O_2N$ 計算値 C 76.96, H 5.70, 実験値 C 76.55, H 5.72.

2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-4-indolidene-5(4H)-oxazolone (XII) インドールアルデヒド 1.8 g と N-ベラトロイルグリシン 3.5 g とより (I) の場合と同様にして作る. 鮮橙色結晶性粉末 3.8 g, ベンゼンより再結. 針状晶 mp 226.5°. $C_{20}H_{16}O_4N_2$ 計算値 C 68.95, H 4.63, 実験値 C 69.01, H 4.29.

α -Veratramido- β -indolylacrylic acid (XIII) (XII) 2.1 g を (II) の場合と同様処理. 粗結晶 1.9 g. 大量のメタノールより再結, 微黄色結晶性粉末, mp 243°(decomp). $C_{20}H_{18}O_5N_2$ 計算値 C 65.55, H 4.95, 実験値 C 65.06, H 4.89.

星薬科大学

7) Komppa: Ber. 26, 677(1893).

8) Rosenmund, Nothnagel, Riesenfeldt: Ber. 60, 394(1927).

9) Redel, Bouteville: Bull. soc. chim. France 1949, 443.

10) Gardent: Compt. rend. 236, 2249(1953).