UDC 547.361.2'21.07:547.464.7.07

小林英二, 奥野健三, 湯沢淳雄, 佐藤芳春: アルキルビニルエーテルおよびその誘導体を利用する諸反応について(第8報^{*1}) 塩素を含有する一, 二の化合物の合成

Eiji Kobayashi, Kenzo Okuno, Atsuo Yusawa, and Yoshiharu Sato: Studies on Several Reactions with Alkyl Vinyl Ethers and their Derivatives. VIII. Synthesis of Chlorine-containing Compounds.

(Central Research Laboratory, Mitsubishi Chemical Industries Ltd.*2)

Reaction of vinyl ether and acrolein to form 2-alkoxy-3,4-dihydro-2H-pyran and introduction of chlorine in the cold, in the presence of sodium carbonate and alcohol, afforded 2,6-dialkoxy-3-chlorotetrahydropyran in ca. 72% yield. Its oxidation with nitric acid gave 2-chloroglutaric acid in 74% yield. Reaction of vinyl ether and carbon tetrachloride, with benzoyl peroxide as a catalyst, and acetalization of its product gave 3,3,3-trichloropropionaldehyde acetal. Catalytic reduction of this acetal over palladium-charcoal in ammonia alkalinity afforded 3,4-dichloro-1,1,6,6-tetraalkoxy-3-hexene. 3,3,4,4-Tetrachloro-1,1,6,6-tetraalkoxyhexane was also obtained from this reaction according to the amount of ammonia used.

(Received March 20, 1961)

ビニルエーテル (VE と略) とアクロレインは Diels-Alder 反応により 2-alkoxy-3,4-dihydro-2H-pyran を生ずる^{1,2)} ことが知られている。既知文献^{1,2)} にしたがって 2-methoxy-3,4-dihydro-2H-pyran (I) を合成し (ビニルメチルエーテルに対し理論値の 94% の収率) この成績体をメタノール溶液とし炭酸アルカリを加え塩素により冷時塩素化する方法^{3,4)} で 2,6-dimethoxy-3-chlorotetrahydropyran (II) に誘導し, このものの硝酸酸化により, 2-chloroglutaric acid (III) を合成することができた。

グルタミン酸はこの物質から容易に誘導されるものである。

VE と四塩化炭素とを過酸化ベンゾイル触媒の存在下加熱して alkyl 1,3,3,3-tetrachloropropyl ether が得られる。この成績体はアルコールを注加してアセタール化することにより 3,3,3-trichloropropionaldehyde acetal (IV) に誘導することができる⁵⁾ (ビニルメチルエーテルから (IV) のメチルアセタール誘導体の収率約 96%)。著者等はこの物質 (IV) の還元について種々の方法を試みたが、アンモニアアルカリ性におけるパラジウム炭触媒存在下で水素気流中 (IV) は塩素の結合している炭素同志が2分子間で -C-C- 結合を行ない、そのときのアンモニアの使用量にしたがって dichloro 体, tetrachloro 体がそれぞれ比較的よい得率で得られることを知った。アンモニアを充分過剰に使用して塩素を含まない bisacetal 類を得る可能性も充分考えられる。誘導体中塩素2原子を有する化合物については 1644 cm^{-1} に最も強いラマン線を認めて二重結合の存在を確認し, また IR 吸収により 1637 cm^{-1} に強いピークを認め, 常温において液体の物質を cis-型化合物, 同じく 1637 cm^{-1} に弱いピ

*1 第7報: 本誌 82, 455(1962).

*2 290 Hisamotokamoi-cho, Kawasaki, Kanagawa-ken.

1) C. W. Smith, *et al.*: J. Am. Chem. Soc. 73, 5267(1951).

2) R. I. Longley, jr, *et al.*: *Ibid.* 72, 3079(1950). 3) 小林, 阪田, 山口: 本誌 82, 454(1962).

4) 小林, 奥野, 佐藤: 特許 260,517 (1960).

5) J. W. Copenhaber: U. S. Pat. 2,556,905(1951) (C. A. 46, 131(1952)).

ークを認め、mp 38° の物質を *trans*-型化合物と推定した。-CH=CH- 型でないことは 3100 cm⁻¹ 付近に吸収曲線の現われないことより明白である。

実 験 の 部

2-Chloroglutaric acid (III) の合成 文献^{1,2)} によつて合成した 2-methoxy-3,4-dihydro-2*H*-pyran (I) 114 g と MeOH 224 g および Na₂CO₃ 127 g を混合、-10°~20° に冷却保持して Cl₂ 70 g を約 2 hr を要して導入して反応させ、KI-デンプン紙で Cl₂ の存在を検し過剰の Cl₂ の存在を認めれば導入を停止。Cl 化を終えた反応混合物を徐々に沸騰温度まで昇温し、30 min 攪拌後放冷。副生 NaCl および過剰の Na₂CO₃ などを汙去し、汙液を蒸留、MeOH を留去後、2,6-dimethoxy-3-chlorotetrahydropyran (II) bp₁₀ 95~97° 130 g を得、収率 72.5%。C₇H₁₃OCl Anal. Calcd. C 46.60, H 7.20, Cl 19.40. Found C 46.73, H 7.07, Cl 19.31.

誘導体：(II) と 2,4-dinitrophenylhydrazine とを EtOH 中で dil HCl と加熱すると (II) は開裂、加水分解され 2-chloroglutaraldehyde bis(2,4-dinitrophenylhydrazone) mp 164° が得られる。C₁₇H₁₃O₈N₃Cl Anal. Calcd. Cl 7.17. Found Cl 6.90.

比重 1.42 の HNO₃ 50 cc をとり NaNO₂ 5 g を加えて溶解させ、よく冷却し激しく攪拌して (II) 30 g を滴下しつつ反応させる。反応温度は 10° 以下になるように保持、滴下所要時間約 5 hr。さらにこの温度で 1.5 hr 攪拌しつつ 20~23° で 2 hr 攪拌し反応液が淡黄色となつたら減圧で反応混液から水分を除去、20 cc の水を加えて蒸発する操作を繰り返えし、HNO₃ を除去。最後に残つた固体はベンゼン 200 cc に Et₂O 30 cc を混合した溶剤で加熱抽出、熱時不溶の NaNO₂ を汙去、汙液を冷却して 2-chloroglutaric acid (III)⁶⁾ 20.5 g の無色針状晶を得、収率 74%、mp 97~98°.*³ C₅H₇O₄Cl Anal. Calcd. Cl 21.3. Found Cl 21.4.

3,3,3-Trichloropropionaldehyde acetal (IV) の reductive coupling i) CCl₄ と VE を Bz₂O₂ の存在下で反応させて^{7,8)} 誘導した 3,3,3-trichloropropionaldehyde methyl acetal (IV) 20.8 g を NH₃ を含有する MeOH 6 g に溶解し、これに触媒として 5% Pd-C 0.75 g を加え常温常圧下に H₂ 流中で接触還元すると約 4 hr で H₂ 3000 cc が吸収された。反応液は汙過して触媒および副生 NH₄Cl を除去し、汙液から MeOH を留去後減圧下に精留し 3,4-dichloro-1,1,6,6-tetramethoxy-3-hexene (VI) bp₂ 116~118° 10.1 g を得、収率 73.8%。C₁₀H₁₈O₄Cl₂ Anal. Calcd. C 43.96, H 6.63, Cl 25.96. Found C 43.66, H 6.47, Cl 25.24. これを室温で放置すると結晶析出、この部分は mp 38°, 前述のような IR 吸収曲線を示すのでこの結晶部分を *trans* 型、液状の物質を *cis* 型と推定。(VI) の IR 吸収曲線は Fig. 1 に示す。

Fig. 1. 3,4-Dichloro-1,1,6,6-tetramethoxy-3-hexene
(*cis* and *trans*)

*³ 5) によれば mp 99° (corr).

6) E. Fischer, *et al.*: Ber. **45**, 2450(1912).

7) E. Levas, *et al.*: Compt. rend. **232**, 521(1951) (C. A. **45**, 7004(1951)).

8) S. A. Glickman: U. S. Pat. 2,560,219 (1951).

ii) 3,3,3-trichloropropionaldehyde methyl acetal (IV) 20.8 g を 27% NH_4OH 9.5 g および MeOH 40 cc の混合液に加え、これに 5% Pd-C 0.75 g を加えて常温常圧下、 H_2 気流中で接触還元すると約 2 hr で 2000 cc の H_2 が吸収され、反応液は i) と同様に処理して 3,3,4,4-tetrachloro-1,1,6,6-tetramethoxyhexane (V) mp 71° 8.5 g を得。 $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{Cl}_4$ Anal. Calcd. C 34.90, H 5.27, Cl 41.22. Found C 34.59, H 5.55, Cl 41.16. この tetrachloro 誘導体は同条件でふたたび接触還元を行なえば前記の dichloro 誘導体を得られる。 ethyl 誘導体としては 3,4-dichloro-1,1,6,6-tetraethoxy-3-hexene bp₂₅ $128\sim 129^\circ$ を収率 68% で得。

三菱化成工業株式会社研究部

UDC 547.833.1.07

(故) 森本保雄: Bischler-Napieralski 反応による 1 位異項環置換イソキノリン誘導体の合成研究 (第2報^{*1}) ピリジン系イソキノリン類の合成

(the late) Yasuo Morimoto: Studies on Some 1-Substituted Heterocyclic Isoquinoline Derivatives by Bischler-Napieralski Reaction. II.

Syntheses of Isoquinoline Derivatives of Pyridine Series.

(The Kiryu Technical College^{*2}, Gumma University)

Synthesis of isoquinolines possessing 2-picolyl in 1-position was carried out, in order to see if it were possible to effect cyclization of the acid amide compounds by the Bischler-Napieralski reaction and to examine pharmacological activity of the synthesized isoquinolines. Starting with 2-picoline, ethyl 2-pyridineacetate (I) was prepared and (I) was derived through the hydrazide (II) to its azide (III). Condensation of this azide (III) and an amine (IV) afforded the acid amide (V) whose cyclization with phosphoryl chloride alone did not furnish the desired isoquinoline compound (VI). Condensation of the ester (I) and the amine (IV) was attempted by their direct fusion and N-(α -methyl- β -methoxy-3,4-methylenedioxyphenethyl)-2-(2-pyridyl)acetamide (V) was obtained. Isoquinoline cyclization of this amide (V) by the Bischler-Napieralski reaction using phosphoryl chloride alone finally afforded the desired 1-(2-pyridylmethyl)-3-methyl-6,7-methylenedioxyisoquinoline (VI).

(Received March 9, 1961)

1 位に脂肪族あるいは芳香族置換基を有する isoquinoline 誘導体は天然品および合成品に多数発表されている。しかし含窒素置換基を有するものは天然品中にもその例が少なく、合成品中にもその例は極めて少ない。わずかに菅沢等,¹⁾ 藤沢,²⁾ 森本,³⁾ Clemo⁴⁾ により報告されているに過ぎない。そこで著者は 1 位に含窒素複素環として 2-pyridylmethyl 基を有する 1-(2-pyridylmethyl)-3-methyl-6,7-methylenedioxyisoquinoline の合成を行ない、二、三の知見を得たので報告する。本合成の目的は 1 位に含窒素複素環として 2-pyridylmethyl 基を持つ isoquinoline 体の合成を主とし、でき得れば薬理作用と酸アミドが Bischler-Napieralski 法によるイソキノリン閉環が可能かどうかをあわせて検討しようとするものであるが、実験の結果は一応合成と閉環可能との結果を得て目的は達した。しかし薬理作用の研究には未だ充分な量の物質は得られなかつた。

著者は原料として ethyl (2-pyridine) acetate (I) を作つた。そのためには 2-picoline より出発して 2-picoline 1-oxide,⁵⁾ 2-pyridinemethanol acetate,⁶⁾ 2-pyridinemethanol,⁶⁾ α -chloro-2-picoline,⁷⁾ 2-pyridine-

*1 第1報: 本誌 82, 386 (1962).

*2 Tenjin-cho, Kiryu, Gumma-ken.

1) 菅沢, 桜井, 藤沢, 杉本: 本誌 60, 140(1940).

2) 藤沢: 本誌 65, 2(1945).

3) 森本: 本誌 62, 446(1942); 72, 92(1952).

4) G. R. Clemo, H. McIlwain, W. McG. Morgan: J. Chem. Soc. 1936, 610.

5) V. Boeckelheide, et al.: J. Am. Chem. Soc. 76, 1286(1954).

6) G. Kobayashi, S. Furukawa: Pharm. Bull. (Japan) 1, 347(1953).

7) 板井, 小倉: 本誌 75, 296(1955).