(10) **2-[(Δ^3 -Butenoxy)-5,6-diallyl-phenol** Allyl-[2-(Δ^3 -Butenoxy)-5-allyl-phenyl]-äther 18g を油浴 (約 270°) 内に於て減圧 (70mm) で 40 分間加熱してアリル基の轉位を行ふ。本品は沸点 155~160°/4mm を示す淡黄色の油である。得量 12g. $C_{15}H_{20}O_2$ 計算値 C 78.69, H 8.20, 実験値 C 78.86, H 7.93.

(11) **[\beta-Diäthylamino-äthyl]-[2-äthoxy-5,6-diallyl-phenyl]-äther** ナトリウム 1.1g を純メタノール 30cc に溶解し, これに 2-Äthoxy-5,6-diallyl-phenol 10g 次で β -デエチルアミノエチルクロリド 8g を混じ, 沸騰水浴上に 6 時間煮沸する。然る後上述 (3) と同様に処理して沸点 172~175°/4mm を示す淡黄色の油 10g を得た。 $C_{20}H_{31}O_2N$ 計算値 N 4.42, 実験値 N 4.32.

(12) **[\beta-Diäthylamino-äthyl]-[2-(Δ^3 -butenoxy)-5,6-diallyl-phenyl]-äther** ナトリウム 1g を純メタノール 30cc に溶解し, これに 2-[(Δ^3 -Butenoxy)-5,6-diallyl-phenol 10g, 次で β -デエチルアミノエチルクロリド 10g を加えて沸騰水浴上に 6 時間加熱する。然る後上述 (3) と同様に処理して沸点 192~195°/4mm を示す淡黄色の油 5.8g を得た。 $C_{22}H_{33}O_2N$ 計算値 N 4.08, 実験値 N 4.63.

(13) **Allyl-[2-allyl-4-methoxy-phenyl]-äther** 2-Allyl-4-methoxy-phenol 22g をアセトン 40cc に溶解し, これに無水炭酸カリ 40g 及びアリルブロミド 25g を加えて沸騰水浴上に 8 時間加熱する。然る後上述 (7) と同様に処理して沸点 128~129°/4.5mm を示す無色の油 20g を得た。 $C_{13}H_{16}O_2$ 計算値 C 76.47, H 7.84, 実験値 C 76.55, H 7.71.

(14) **2,6-Diallyl-4-methoxy-phenol** Allyl-[2-allyl-4-methoxy-phenyl]-äther 19g を油浴 (約 280°) 内に於て 30 分間加熱してアリル基の轉位を行ふ。本品は沸点 143°/4mm を示す淡黄色の油である。得量 8.5g. $C_{13}H_{16}O_2$ 計算値 C 76.47, H 7.84, 実験値 C 76.97, H 8.20.

(15) **[\beta-Diäthylamino-äthyl]-[2,6-diallyl-4-methoxy-phenyl]-äther** ナトリウム 1g を純メタノールに溶解し, これに 2,6-Diallyl-4-methoxy-phenol 8.5g, 次で β -デエチルアミノエチルクロリド 5.6g を加えて沸騰水浴上に 6 時間加熱する。然る後上述 (3) と同様に処理して沸点 168~169°/3mm を示す淡黄色の油 7g を得た。 $C_{19}H_{29}O_2N$ 計算値 N 4.62, 実験値 N 4.29.

京都大学医学部薬学科 (昭和 24 年 5 月 19 日受理)

Summary

Starting with diethylaminoacetone, 1-diethylamino-2-chloro-2-allylpropane was prepared to which C-allylguaiacol was condensed to give the corresponding phenolalkyl ether. The methylene oxide ring of safrol was cleaved by Grignard reagent whereby formed phenols and 2-allyl-4-methoxyphenol passed into basic phenolalkyl ethers.

(Received May 19, 1949)

13. 太田正樹, 佐藤菊正: Dithiazolylsulfone 誘導体の合成研究 (第1報)

2,2'-Diamino-4,4'-diphenyl-5,5'-dithiazolsulfone の合成

Masaki Ohta and Kikumasa Satoh: Syntheses of Dithiazolyl Sulfone

Derivatives. I. Synthesis of 2,2'-Diamino-4,4'-diphenyl-5,5'-dithiazolyl Sulfone.

(Laboratory of Organic Chemistry, Tokyo Institute of Technology)

デアミノデフェニルズルフェンを母体とするプロミン又はデアゾンに結核或は癩病の化学療法剤として注目されているが之と類似の構造をもち異項環を含むズルフェン化合物についても従来合成並びに試験が行われてをりプロミゾールの様なチアゾール核を含むもので有望な化合物が見出された。

落合氏等¹⁾は 4,4'-bimethyl-2,2'-dithiazolsulfone を合成しているが之はアミノ基をもつていない。我々が既に報告²⁾した様にアリルメルカプトケトン ($Ar-S-CH_2COR$) 及びアリルズフオンケトン ($Ar-SO_2-CH_2COR$) をプロ

1) 本誌 61, 1 [1941].

2) 本誌 68, 160, 165 [1948].

ム化して得られるブロミッド (Ar-S-CHBr-COR , $\text{Ar-SO}_2\text{-CHBr-COR}$) はチオ尿素と縮合してチアゾール化合物を生ずることがわかつたので之を應用してジアミノフェニルズルフォンと構造類似の 2,2'-diamino-5,5'-dithiazolylsulfone 誘導体の合成を試み先づ phenacylsulfide (I) を原料として行つた実験結果について報告する。

phenacylsulfide (I) のブロム化は Fromm 氏等³⁾ によるとクロロフォルム中でブロム化している。ブロムは先づ -S- に附加した後 Phenacyl 残基に移ると述べその位置については触れていない。我々も亦文献の方法により mp 105~107° (文献 107°) のデブロム体 (II) を得た。之をアルコール中でチオ尿素と縮合させると 2,2'-diamino-4,4'-diphenyl-5,5'-dithiazolylsulfide (III) mp 204~205° (分解) が得られ無醋でアセチル化すると極めて容易に相当するジアセチル体 (IV) mp 269~270° (分解) となり之を醋酸エチル-氷醋混液中で過酸化水素で 70°C で酸化すると 2,2'-diacetamino-4,4'-diphenyl-5,5'-dithiazolyl-sulfone (V) mp 200~201° (発泡分解) が得られる。之を濃塩酸で温度を上げずに加水分解すると目的の 2,2'-diamino-4,4'-diphenyl-5,5'-dithiazolyl-sulfone (VI) mp 208~210° が得られた。尙加水分解を徹底的に行うと -SO₂- の箇所て切れ 2-amino-4-phenyl-thiazole (VII) mp 148~149° (文献 147°) 及一方に 2-amino-4-phenyl-thiazolyl-5-sulfonic acid (VIII) が生ずるものと思われる。以上の結果から dibromophenacylsulfide (II) のブロムは -CO-基と -S- 基の間のメチレン基に入っていることが確定された。

第 1 表

phenacylsulfide の酸化は Fromm 氏等の報告⁴⁾通り行つても phenacylsulfone が得られない。我々はアセトン-氷醋混液中で 10°C 以下で過マンガン酸カリで酸化すると収量よく phenacylsulfone (IX) mp 121~122° (文献 120°) が得られた。

phenacylsulfone (IX) のブロム化も Fromm 氏等⁵⁾ の報告があるが収量もわるく操作上無理がある故クロ、フォルム中でブロム化し dibromophenacylsulfone (X) mp 184~186° (文献 186°) を得た。之をチオ尿素とアルコール中で縮合させると反應中に SO₂ gas と acetophenone の臭を発生し mp 238° (分解) の物質が得られ室素分析の結果之は目的の 2,2'-diamino-4,4'-diphenyl-5,5'-dithiazolyl-sulfone ではなくて 2-amino-4-phenyl-5-hydroxythiazole (XI) と思われる。之をアセチル化すると 2-acetamino-4-phenyl-5-hydroxythiazole (XII) mp 270° 以上を生ずる。しかし 5-hydroxythiazole 誘導体は未だ文献に記載がない。以上の事実は次の様に考えられる。

dibromophenacylsulfone (X) のブロムは対称的な位置に入っていることは Fromm 氏等により明らかにされている。dibromophenacylsulfone (X) がチオ尿素と縮合する場合どちらか一方のブロムが先づチオ尿素と反應してチアゾール核をつくと他の一方のブロムはチオ尿素によつて離れ更に加水分解が起きて SO₂ ガス、アセトフェノン及び 2-amino-4-phenyl-5-hydroxythiazole (XI) を生ずると思われる。この実験的證明については現在進行中である。

3) Ann. 399, 353 [1913].

4) Ann. 394, 310 [1912].

5) 3) に同じ。

第 2 表

終に臨み分析の労を煩はした加藤和雄氏に謝意を表す。

實 験 の 部

Phenacylsulfide Ann. 394, 310 [1912] によつて合成した。mp 78~79° (文獻 77°) 白色針状結晶。

Dibromophenacylsulfide Ann. 399, 353 [1913] によつて合成した。mp 105~107° (文獻 107°) 白色柱状結晶。

2,2'-Diamino-4,4'-diphenyl-5,5'-dithiazolylsulfide dibromophenacylsulfide 8g を 2.8g の粉末チオ尿素を少量のアルコールに溶かした液中に少しづつ落してゆくと反応しプロム体は溶ける。反応液をあたまめ反応を完結させる。水を加え稀炭酸ソーダ水溶液でアルカリ性とし析出する沈澱を集めアルコールから再結晶を行う。微黄色稜状結晶。mp 204~205° (分解) 6g を得た。C₁₈H₁₄N₄S₃ 計算値 N 14.66, 実験値 N 14.93。

2,2'-Diacetamino-4,4'-diphenyl-5,5'-dithiazolylsulfide 2,2'-diamino-4,4'-diphenyl-5,5'-dithiazolylsulfide 5g を 50cc の無醋と 30 分間還流する。結晶は一度溶けるが直ちに析出する。冷後水中に注ぎ生ずる沈澱をアルコール-醋酸エチルから再結晶を行う。白色針状結晶 mp 269~270° (分解) 5g を得た。C₂₂H₁₈O₂N₄S₃ 計算値 N 12.02, 実験値 N 12.34。

2,2'-Diacetamino-4,4'-diphenyl-5,5'-dithiazolylsulfone 2,2'-diacetamino-4,4'-diphenyl-5,5'-dithiazolylsulfide 5g を 100cc の醋酸エチルと 50cc の氷醋混液中に入れ 60~70°C に保ち 30% 過酸化水素水 30 cc を攪拌下で加える。2 時間後結晶は全部溶ける。減圧で溶媒を溜去し残渣の油状物に水を加えると固化する。アルコールから再結晶すると白色柱状結晶 mp 200~201° (発泡して分解) が 4g 得られる。C₂₂H₁₈O₄N₄S₃ 計算値 N 11.24, 実験値 N 11.35。

2,2'-Diamino-4,4'-diphenyl-5,5'-dithiazolylsulfone 2,2'-diacetamino-4,4'-diphenyl-5,5'-dithiazolylsulfone 3g を濃塩酸 20~30cc 中に入れ湯浴中で注意深く温めると結晶が溶け再び白色針状結晶が析出する。結晶の析出が終つたら炭酸ソーダでアルカリ性とし析出する沈澱をアルコールから再結晶する。白色板状結晶 mp 208~210° 2g を得た。C₁₈H₁₄O₂N₄S₃ 計算値 N 13.53, 実験値 N 13.52。

2,2'-diacetamino-4,4'-diphenyl-5,5'-dithiazolylsulfone 3g を 30~50cc の 10% 塩酸に入れ 30~60 分還流させる。結晶が全部溶けるまでには相当時間を要する。冷後炭酸ソーダ水溶液又はアンモニア水でアルカリ性とする沈澱を生ずる。液は薄紫色になり沈澱析出量は著しく減少する。アルコールから再結晶すると白色針状結晶 mp 148~149° の 2-amino-4-phenylthiazole (文獻 147° 混融しても融点降下しない) が得られた。一方確認はしていないが 2-amino-4-phenylthiazole-5-sulfonic acid 生じていると思われる。C₉H₈N₂S 計算値 N 15.34, 実験値 N 15.42。

Phenacylsulfone phenacylsulfide 7g を 60~80cc のアセトンに溶し氷醋酸 30~40cc を加える。攪拌下で粉末過マンガン酸カリ 5g を少しづつ加える。水で冷却し反応温度 10°C 以下とする。過マンガン酸カリを加え終えた後一時間攪拌し水中に注ぎ少量の過酸化水素水で液の色を消し沈澱を集めアルコールから再結晶する。白

色柱状結晶 mp 121~122° (文獻 120°) 6.5g を得た.

Dibromophenacylsulfone phenacylsulfone 5g を60ccのクロロホルムに溶し冷水で冷しながらブロム5.3gを滴下する. 2時間後ブロムの色は消え結晶析出する. 此の結晶は mp 182~184° で再結晶をしなくても次の反應に用いて差支えない. クロロホルムを減圧で溜去し残渣を水で洗いアルコールで再結晶を繰返えすと mp 184~186° (文獻 186°) 白色針状結晶 4g が得られた.

上記ブロム体 3g を粉末チオ尿素 1.5g をアルコールにとかした液中に少量づつ加えると反應を起して溶ける. 反應完結させる為液を沸騰させると亜硫酸ガスの発生が認められる. 水を加えて後稀炭酸ソーダ水溶液でアルカリ性とし生ずる沈澱をアルコールから再結晶する. 白色針状又は稜状結晶 1.5g mp 238° (分解) が得られた. 尚アルカリ性とした時生じた沈澱を再結晶する時アセトフェノン臭が認められる. $C_9H_8ON_2S$ (2-amino-4-phenyl-5-hydroxythiazole として) 計算値 N 14.65, 実験値 N 14.77.

上記物質を過剰の無醋と 30 分間還流した後水中に注ぎ生ずる沈澱を集めアルコールから再結晶する. 白色微細結晶 mp 270° 以上のアセチル体が得られる. $C_{11}H_{10}O_2N_2S$ (2-acetamino-4-phenyl-5-hydroxythiazole として) 計算値 N 11.96, 実験値 N 12.16.

東京工業大学有機化学教室 (昭和 24 年 5 月 26 日受理)

Summary

2,2'-Diamino-4,4'-diphenyl-5,5'-dithiazolyl sulfone was synthesized by bromination of phenacyl sulfide in $CHCl_3$ to dibromophenacyl sulfide, condensed with thiourea to 2,2'-diamino-4,4'-diphenyl-5,5'-dithiazolyl sulfide which was oxidized to sulfone compound by H_2O_2 after acetylation and then hydrolyzed with HCl. From this fact, the position of Br was determined. An attempt to carry out this synthesis by the oxidation of phenacyl sulfide to the sulfone compound, its bromination to the dibromo compound and condensation with thiourea was not successful. The mechanism of this reaction and its product are now under study.

(Received May 26, 1949)

14. 富田眞雄, 岡島藥太郎, 吉田圭治, 成行 弘: デフェニルエーテル-4-醋酸の合成

Masao Tomita, Yakutaro Okajima, Keiji Yoshida and Hiroshi Nariyuki:

Synthesis of Diphenyl Ether-4-acetic Acid.

(Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, University of Kyoto)

デフェニルエーテルを基核とする醋酸誘導体としてすでに文献に記載のあるのは 6-Methoxy-diphenylether-3,4'-diacetic acid が唯一のものである. 本物質の合成に就ては 4-Methoxy-3-bromophenylacetic acid methyl ester と 4-Hydroxyphenylacetic acid methyl ester のカリウム塩を Ullmann 反應により縮合せしむる方法¹⁾, 或わ 6-Methoxy-diphenylether-3,4'-dialdehyde を原料としてこれを常法により馬尿酸と縮合せしめて Aznolactone を経て過酸化水素で酸化する方法²⁾, 更に 6-Methoxy-diphenylether-3,4'-dicarboxylic acid を原料としてその Acid chloride にデアゾメタンを作用せしめてデアゾケトンとなし之に Arndt-Eistert 反應を行つて目的物を得る方法³⁾が報告されている. 著者等はデフェニルエーテルを基核とする窒素異項環状化合物の合成原料として Diphenylether-4-acetic acid の多量を合成の必要を生じ Arndt-Eistert 反應を應用して本化合物を合成したのでここに報告する. 即ち次図に示す経路によりこれを合成した.

1) 近藤, 上尾: 本誌 53, 557 [昭 8].

2) 近藤, 成田, 上尾: 本誌 55, 372 [昭 10].

3) 富田, 里見, 池田: 本誌 58, 492 [昭 13].