Summary

Diphenyl ether-4-acetic acid was synthesized from diphenyl ether-4-carboxylic acid by the application of Arndt-Eistert reaction and in good yield. The acid chloride obtained by the application of SOCl_2 to diphenyl ether-4-carboxylic acid is led to diazoketone by the action of diazomethane to crystals of decompn. 69° . The decomposition of this ketone in EtOH with AgNO_3 in NH_3 -alkaline state gives crystals of diphenyl ether-4-acetamide, m.p. 172° , which is decomposed by alkali into the acetic acid, white plates, m.p. $78\sim 79^\circ$.

(Received May 30, 1949)

15. 富田眞雄, 木村勝美: デフェニルエーテル-4,4'-ジ醋酸の合成

Masao Tomita and Katsumi Kimura: Synthesis of Diphenyl Ether-4,4'-diacetic Acid.

(Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, University of Kyoto)

著者等の一人富田は別報告のとおり Arndt-Eistert 反応を應用して Diphenylether-4-acetic acid¹⁾並に 6-Methoxy-diphenylether-3,4'-diacetic acid²⁾ を合成したが今回は Diphenylether を原料としてそのクロルメチル化反応を行いこれを Diphenylether-4,4'-diacetic acid に誘導合成したのでここに報告する. その合成経路を次図に示す.

デフェニルエーテルを氷醋酸を溶媒とし塩化亜鉛の存在の下にホルマリン並に塩酸を熱時作用させる時は醋酸エステルより白色鱗片状に結晶する融点 64° の物質を得る. 本物質はクロルを含有し分析の結果 $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{OCl}_2$ なる組成を有し Dichloromethyl-diphenylether に一致する. 更にこの2個のクロルメチル基のデフェニルエーテル核上の置換位置を決定するために本物質を過マンガン酸カリで酸化すれば融点 300° 以上の酸となる. 次で之をデアゾメタンでメチル化すれば融点 154° のメチルエステルとなりこれを Diphenylether-4,4'-dicarboxylic acid dimethylester と混融するにその融点降下を示さず同一物質であることを確認した. 即ち上記のクロルメチル化反応により得られる物質は 4,4'-Dichloromethyl-diphenylether であり2個のクロルメチル基はデフェニルエーテルの 4,4' の位置を置換していることが明かとなった.

次に本物質にアルコール溶液で靑酸カリを作用せしむれば 4,4'-Dicyanomethyl-diphenylether を得る. これは含水メタノールより再結晶すれば融点 $53\sim 56^\circ$ の結晶となる.

更に Dinitril を硫酸で酸化するれば Diphenylether-4,4'-diacetic acid となる. 本物質はエーテルより融点 $207\sim 208^\circ$ の結晶として得られ分析結果も $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_5$ を示し目的物に一致する.

本研究に於てその研究費は文部省科学研究費の援助によつたものでありここに謝意を表する.

實 験 の 部

(1) 4,4'-Dichloromethyl-diphenylether デフェニルエーテル 10g を氷醋酸 15g に溶解し 40% ホルマリン 15g, 塩化亜鉛 5g を加えて沸騰水浴中に加熱し置き乾燥塩酸ガスを急速に導入する. 塩酸ガスの導入につれ

1) 本誌 70, 42. 2) 富田, 里見, 池田: 本誌 58, 492 [昭 13].

て内容は黄変する。反応時間約3時間、反応終了後内容物を水中に投入し、これをエーテルで抽出する。エーテル溶液は5%炭酸ソーダ液、次で水でよく洗滌する。次でエーテル溶液を無水芒硝で脱水乾燥し溶媒を溜去する。残渣を減圧で分溜し1.5 mm・の減圧の下に165°までの初溜分(主としてデフェニルエーテルを回収する)及び165~175°の主溜分に分ける。主溜分は放置すれば漸次結晶固化する。(融点61~63°)。之を醋酸エチルより再結晶すれば融点64°の白色鱗片状結晶となる。本品はクロルの定性反応陽性である。 $C_{14}H_{12}OCl$ 計算値 C 62.54, H 4.49. 実験値 C 62.65, H 4.48.

(2) 4,4'-Dichloromethyl-diphenylether の酸化 (Diphenylether-4,4'-dicarboxylic acid の生成)

Dichlorodimethyl-diphenylether 1g を水 35cc に浮遊せしめ置き沸騰水浴中で熱時過マンガン酸カリ結晶を少々づつで脱色せざるに至るまで加う。所要量約 3g. 反応物は少量のアルコールを加えて過マンガン酸カリの色を消し濾過して褐石を分離する。褐石は稀炭酸ソーダ液で洗滌後洗液を上を濾液に合併し濃縮、次で塩酸で酸性とすると白色結晶を析出する。本物質を無水アルコールより再結晶すればその融点 300° 以上である。次で之をエーテル溶液で常法によりデアゾメタンでメチル化すれば融点 154° のメチルエステルの結晶を得る。これを Diphenylether-4,4'-dicarboxylic acid dimethyl ester 融点 154° の標本と混融するもその融点降下を認めない。

(3) 4,4'-Dicyanomethyl-diphenylether 4,4'-Dichloromethyl-diphenylether 5g をアルコール 20cc に溶解し置き 35%シアンカリ水溶液 10cc を加え水浴中にて加熱沸騰せしむ。加熱時間5時間。次で反応成績体はアルコールを減圧にて溜去した後ベンゾールにて抽出する。ベンゾール溶液は水洗、次で脱水乾燥後溶媒をとばす。残渣は油状物質でこれを減圧分溜し主溜分として 3~4mm の減圧で 200~227° にて蒸溜する部分を集める。これは放置すれば結晶固化する。ほとんどすべての有機溶媒に可溶で再結晶、精製困難であるが含水メタノールの混液より再結晶すれば融点 53~56° の白色結晶となる。本物質は窒素定性反応陽性である。

(4) Diphenylether-4,4'-diacetic acid 上の Dinitrile を過剰の 50% 硫酸と共に直火にて軽く沸騰させる。反応時間1時間。内容少しく褐変する。反応物は水を加えエーテルで抽出する。エーテル溶液は 5% 炭酸ソーダで振り酸性物質をアルカリに転溶したる後再び稀塩酸で酸性となし酸を遊離せしめエーテルで抽出する。エーテル溶液は脱水乾燥後溶媒をとばすと少しく褐色を帯びた結晶を得る。これをエーテルより再結晶を繰返せば融点 207~208° の結晶となる。 $C_{16}H_{14}O_5$ 計算値 C 67.13, H 4.88, 実験値 C 67.03, H 4.83.

京都大学医学部薬学科教室 (昭和24年5月30日受理)

Summary

Application of formaline and HCl-gas in glacial AcOH solution of diphenyl ether under the presence of $ZnCl_2$ gives 4,4'-dichloromethyl-diphenyl ether, m.p. 64°, white, scaly crystals with the formula of $C_{14}H_{12}OCl_2$. This gives a methyl ester of m.p. 154° by methylation of the acid obtained by oxidation with $KMnO_4$. This compound was determined by the mixed fusion with dimethyl diphenyl ether-4,4'-dicarboxylate. This proves the fact that the chloro-methylation occurs in the 4,4'-position of diphenyl ether nucleus. This dichloromethyl derivative can be led to dicyanomethyl derivative and then decomposed by 50% H_2SO_4 to 4,4'-diphenyl ether-4,4'-diacetic acid, m.p. 207~208°, which gives a formula of $C_{16}H_{14}O_5$ by analysis and corresponds to the objective substance.

(Received May 30, 1949)