取水洗しアンモニア水に溶かし稀塩酸で沈澱せしめる。回収量 500 mg, mp 286° (decomp) で (III) と混融するに融点降下せず。更にこれを無水メタノールと乾燥塩酸ガスでメチル化するに mp 262° (decomp) の黄色針状品を得。(IV) と混融するに融点降下せず。

4,8-Dihydroxyquinaldine (V) 4-Hydroxy-8-methoxyquinaldine 3.8 g, HI (d=1.72) 50 cc を直火で 1 hr 煮沸し、冷後析出する結晶を濾取し、多量の熱水に溶かし $\text{N-Na}_2\text{CO}_3$ でアルカリ性にし氷冷析出する結晶を濾取。水から再結晶, mp 276° (decomp), 白色針状品。得量 2.2 g. $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{O}_2\text{N}$ 計算値 C 68.56, H 5.18, N 8.00, 実験値 C 68.81, H 4.99, N 8.23.

神戸女子薬科大学

Summary

As a reagent for testing the properties of oxine derivatives in inducing diabetes, oxine homologs and their azo derivatives were synthesized, and the following facts were found:

- 1) Compounds which have better inducing properties than oxine: 8-Hydroxyquinaldine, 2,4-dimethyl-8-hydroxyquinoline, and 5-(phenyl)-azo, 5-(*p*-tolyl)-azo, and 5-(*p*-hydroxyphenyl)-azo derivatives of oxine and 8-hydroxyquinaldine.
- 2) Compounds which do not induce diabetes: 5-(*p*-Sulfophenyl)- and 5-(*m*-carboxyphenyl)-azo-8-hydroxyquinoline, 2,4-dihydroxyquinaldine, xanthurenic acid, 8-methoxyquinoline, and 8-methoxyquinaldine.
- 3) Compounds which induce diabetes and which selectively dyes the Langerhans' island cells: 5-(*p*-Hydroxyphenyl)-azo-8-hydroxyquinoline and 5-(*p*-hydroxyphenyl)-azo-8-hydroxyquinaldine.

The syntheses of xanthurenic acid and 2,4-dihydroxyquinaldine gave slightly different melting points of the intermediate of the former and that of the latter from those described by Mebane and Wiederkehr^{4,5,8}.

(Received July 9, 1952)

410. 犬伏康夫, 天野為之: 3,2',6'-Trimethoxydiphenyl Ether-5,4'-dicarboxylic Acid 及び 2,3,2',6'-Tetramethoxydiphenyl Ether-5,4'-dicarboxylic Acid の合成

Yasuo Inubushi and Tameyuki Amano: Synthesis of 3,2',6'-Trimethoxydiphenyl Ether-5,4'-dicarboxylic Acid and 2,3,2',6'-Tetramethoxydiphenyl Ether-5,4'-dicarboxylic Acid.

(Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, University of Kyoto*)

我々は methoxydiphenylene dioxide 誘導体の液体アンモニア中金属ナトリウムによる開裂反応によつて得られる diphenyl ether 誘導体を検索する必要から上記 2 種の新化合物を合成したので、ここに報告する。

3,2',6'-trimethoxydiphenyl ether-5,4'-dicarboxylic acid (III, R=H) は methyl 3-bromo-5-methoxybenzoate (I) と methyl 4-hydroxy-3,5-dimethoxybenzoate (II) を Ullmann の反応にて縮合せしめ合成した。この場合原料 (I) は benzoic acid をニトロ化し次でこれを硫化水素で部分還元し、更にこれをデアゾ化し Sandmeyer 法によつて 3-bromo-5-nitrobenzoic acid とする。次にこれを還元して 3-bromo-5-aminobenzoic acid となし、次いでデアゾ化して 3-bromo-5-hydroxybenzoic acid に誘導した。本物質は mp 233.5° の白色針状結晶である。これを更にメチル化して (I) を得た。

* Yoshidakonoe-cho, Sakyo-ku, Kyoto.

又 2,3,2',6'-tetramethoxydiphenyl ether-5,4'-dicarboxylic acid (V, R=H) は methyl 5-bromoveratrate (IV) と methyl 4-hydroxy-3,5-dimethoxybenzoate (II) を Ullmann 反応により縮合して得た。

ここに合成された 2 種の文献未記載の diphenyl ether 誘導体並びにこれと類似の構造を有する 2,3,2'-trimethoxydiphenyl ether-5,4'-dicarboxylic acid (VI)¹⁾につきそれ等の遊離酸並びにデメチルエステルの融点を比較すれば Table I の通りである。(VI) の dimethyl ester は文献に記載がないので今回新たに合成した処 mp 108.5~110° の柱状晶である。

Table I

	Acid	Dimethyl ester
 (III)	m.p. 283~284° (methanol)	m.p. 114.5~116° (ether)
 (V)	m.p. 274~275° (decomp.) (methanol)	m.p. 101° (methanol)
 (VI)	m.p. 243° (methanol)	m.p. 108.5~110° (ether)

本実験は富田教授の御指導の下に行われたものであり深謝する。又元素分析を担当された 京大薬学科穂積、今校、田中の諸氏に感謝する。

1) 近藤, 里見, 池田: 乙卯研 2, 13 (1951).

実 験 の 部

3,2',6'-Trimethoxydiphenyl ether-5,4'-dicarboxylic acid (III, R=H) の合成

3-Amino-5-bromobenzoic Acid 安息香酸をニトロ化して得られる 3,5-dinitrobenzoic acid²⁾ (mp 204~205°) をアンモニアアルカリ性で硫化水素で還元して 3-nitro-5-aminobenzoic acid (橙黄色針状結晶, mp 207~208°)³⁾ とし, 次いでこれをブロム水素酸々性でジアゾ化し, Sandmeyer 法により分解して 3-nitro-5-bromobenzoic acid⁴⁾ (黄色結晶 mp 158~161°) とする. これは更に錫と塩酸とで還元して 3-amino-5-bromobenzoic acid⁴⁾ (淡褐色針状結晶 mp 215°) に誘導する.

3-Hydroxy-5-bromobenzoic acid 200 cc のナスコルベンに 3-amino-5-bromobenzoic acid 4.0 g, conc H₂SO₄ 20 cc, 水 40 cc を入れ攪拌冷却しながら亜硝酸ソーダ 1.34 g を水 9 cc に溶解した溶液を少量ずつ滴下する. 温度 0~5°. 一方 300 cc のナスコルベンに芒硝 7 g, 水 30 cc, conc H₂SO₄ 30 cc を加え 130~135° に加熱し置きこれに上記の diazonium salt 溶液を滴下する. 冷後エーテルで抽出し脱水芒硝で乾燥後エーテルを留去, 残渣を水より再結晶し mp. 233.5° の 3-hydroxy-5-bromobenzoic acid を得. 収量 2.7 g. C₇H₅O₃Br 計算値 C 38.71, H 2.30, 実験値 C 38.99, H 2.13.

Methyl 3-methoxy-5-bromobenzoate 上に得た物質 3.3 g をエーテル 70 cc に溶解しジアゾメタンのエーテル溶液を加えて放置後エーテルを留去, 真空蒸留する. bp₃ 119~120.5° の無色の油 2.2 g を得. C₉H₉O₃Br 計算値 C 44.08, H 3.67, 実験値 C 44.40, H 3.50.

3,2',6'-Trimethoxydiphenyl ether-5,4'-dicarboxylic acid (III, R=H) 金属カリウム 0.17 g を無水メタノール 8 cc に溶解し, 之に methyl 4-hydroxy-3,5-dimethoxybenzoate (II) 0.86 g を含む無水メタノール 4 cc の溶液を加え減圧にて溶媒を留去する. この乾燥カリウム塩に methyl 3-methoxy-5-bromobenzoate 1 g, Cu 粉 0.1 g, 無水醋酸銅 0.1 g を加えよく混合し油浴中で 195~205° に 5 時間加熱する. 反応後内容をエーテルで抽出し抽出液は 1% 苛性加里水溶液, 次で水で洗滌し脱水炭酸加里で乾燥後エーテルを留去し残渣をエーテルより再結晶し, mp 114.5~116° の白色微細結晶を得. dimethyl ester (III, R=CH₃) の収量 0.25 g. C₁₉H₂₀O₈ 計算値 C 60.64, H 5.32, 実験値 C 60.50, H 5.37.

次にここに得た ester 0.4 g を N-アルコール性加里溶液 16 cc と水浴上で加熱し反応後溶媒を留去し残渣を水 10 cc に溶解しエーテルで洗滌し次で塩酸で酸性となし, エーテルで抽出し, 脱水芒硝で乾燥後エーテルを留去し残渣をメタノールより再結晶し mp 283~284° の結晶 (III, R=H) を得. 収量 0.3 g. C₁₇H₁₆O₈ 計算値 C 58.62, H 4.60, 実験値 C 58.69, H 4.83.

2,3,2',6'-Tetramethoxydiphenyl ether-5,4'-dicarboxylic acid (V, R=H) の合成 金属カリウム 0.15 g を無水メタノール 8 cc に溶解した溶液に methyl 4-hydroxy-3,5-dimethoxybenzoate (II) 0.74 g をメタノール 4 cc に溶解した溶液を加え減圧にて溶媒を留去し残渣に methyl 5-bromoveratrate (IV) 0.82 g, Cu 粉 0.1 g, 無水醋酸銅 0.1 g を加えよく攪拌し浴温 200°, 4 時間加熱し冷後内容エーテルで抽出しエーテル液は 1% 苛性加里水溶液, 次で水で洗滌し脱水芒硝で乾燥後エーテルを留去, 残渣を減圧蒸留する. (1) bp₂ 130~131°, 0.5 g 及び (2) bp_{0.1} 185~190°, 0.23 g を得る. (1) は放置すると結晶化しその融点は methyl veratrate に一致する. (2) は少量のメタノールを加えて放置すると dimethyl ester (V, R=CH₃) は結晶化し, メタノールより再結晶するに mp 101° である. C₂₀H₂₂O₉ 計算値 C 59.11, H 5.41, 実験値 C 58.90, H 5.43.

ここに得た ester 0.2 g を N-アルコール性加里溶液にて鹼化し, 少量のメタノールより再結晶すれば遊離酸 (V, R=H) は mp 274~275° の微細結晶として得らる. 収量 0.15 g (130°, 真空乾燥 12 時間) C₁₈H₁₈O₉ 計算値 C 57.14, H 4.76, 実験値 C 57.39, H 4.44.

2,3,2',6'-Trimethoxydiphenyl ether-5,4'-dicarboxylic acid のメチル化 mp 243° の遊離酸 (VI) 0.2 g をエーテルに溶解しこれに 3 g の nitrosomethylurea より発生したジアゾメタンのエーテル溶液を加え放置後 1% 苛性加里水溶液次に水で洗滌し脱水芒硝で乾燥しエーテルを留去する. 残渣は真空蒸留し浴温 200~250°, 0.1 mm の留分を得. これは容易に結晶し難いがエーテルを少量加えて放置すると柱状晶が析出する. これを少量のエーテルより再結晶すると mp 108.5~110° の dimethyl ester (VI の ester) を得. C₁₉H₂₀O₈ 計算値 C 60.64, H 5.32, 実験値 C 60.87, H 5.52.

京都大学医学部薬学科

Summary

3,2',6'-Trimethoxydiphenyl ether-5,4'-dicarboxylic acid and 2,3,2',6'-tetramethoxydiphenyl ether-5,4'-dicarboxylic acid were synthesized. Their data are given in Table I.

(Received July 11, 1952)

2) "Org. Synth." 22, 48

4) Hübner: Ann, 222, 166 (1884).

3) Hübner: Ann. 222, 81 (1884).