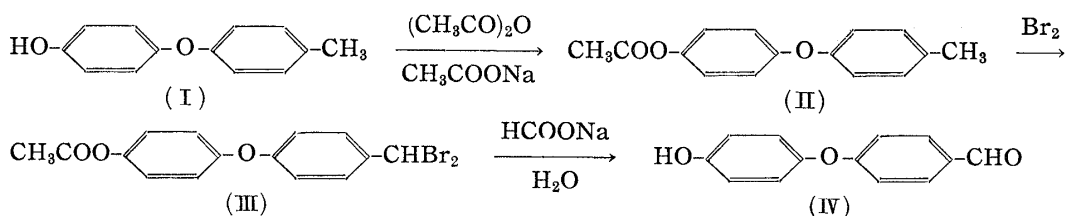


Genzo Ito und Yoshihisa Shibamura : Notiz über einige neue
Diphenyläther-aldehyde und deren Thiosemicarbazone.

(Pharmazeutische Hochschule Meiji*)

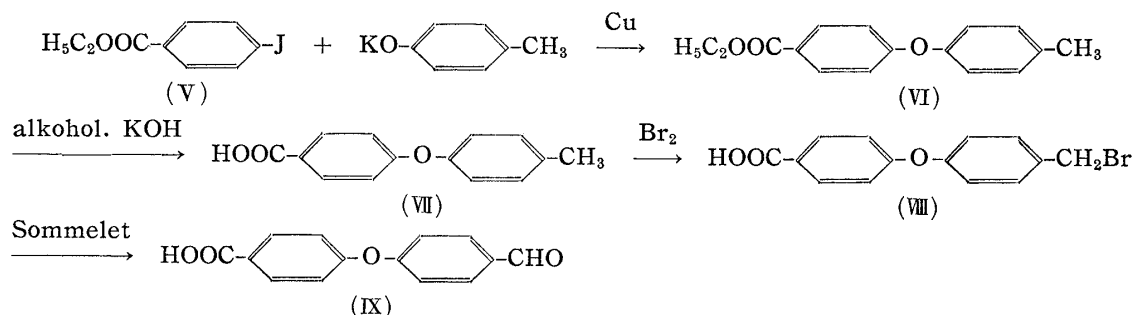
Angeregt von den Veröffentlichungen über die intensive tuberkulostatische Wirkung der Thiosemicarbazone einiger Diphenyläther-¹⁾ und Diphenyl-aldehyde,²⁾ haben wir Thiosemicarbazone der folgenden drei neuen Diphenyläther-aldehyde dargestellt: 4'-Hydroxy-4-formyl-, 4'-Carboxy-4-formyl- und 4,4'-Diformyl-diphenyläther.

4'-Hydroxy-4-formyldiphenyläther (IV) wurde aus 4'-Hydroxy-4-methyldiphenyläther (I) nach der von Eliel³⁾ für die Synthese des *m*-Hydroxybenzaldehyds verwendeten Methode dargestellt:



Das Thiosemicarbazon dieses Hydroxy-aldehyds ist, wie erwartet, in Äthanol, Aceton, Carbitol und Natronlauge leicht löslich.

4'-Carboxy-4-formyldiphenyläther (IX) wurde aus 4'-Carboxy-4-methyldiphenyläther (VII) nach der Sommelet'schen Reaktion⁴⁾ hergestellt:



Das Thiosemicarbazon ist löslich in Äthanol, Aceton, Carbitol (heiss) und Natriumcarbonatlösung. Dieses Solvoteben-Analogon des Diphenyläthers löst sich auch in Diäthanolaminlösung leicht auf.

Wir haben versucht, das Aldehyd auch über Dibrommethylderivat, wie das oben beschriebene Hydroxy-aldehyd, darzustellen. Bei der Hydrolyse in wässrigem Äthanol jedoch scheint die Carboxylgruppe teilweise verestert zu werden, und die freie Säure ist durch Verseifung des Reaktionsprodukts erst nach der Thiosemicarbazonbildung gewonnen worden.

4,4'-Diformyldiphenyläther (XII) wurde aus 4,4'-Dimethylverbindung (X) ebenfalls nach Sommelet dargestellt. Die Gesamtausbeute in dieser Doppel-Sommelet'schen Reaktion war aber verhältnismässig gering (25%).

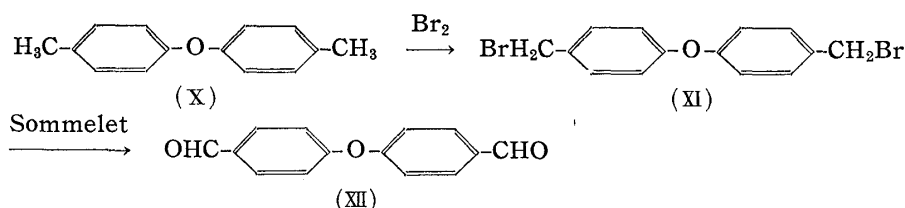
* Setagaya, Tokyo (伊藤源蔵, 柴沼由久).

1) Farbenfabriken Bayer: Brit. Pat. 694,602 (C. A., 48, 8825(1954)).

2) J. Cymerman-Craig, J. W. Loder: J. Chem. Soc., 1956, 100.

3) E. L. Eliel, K. W. Nelson: *Ibid.*, 1955, 1628.

4) G. Ito: Dieses Bulletin, 5, 401(1957).



Das Bisthiosemicarbazon ist löslich in Natronlauge, Formamid und Pyridin, schwer löslich in den gebräuchlichen Lösungsmitteln.

Herrn Prof. M. Tomita danken wir herzlichst für seine freundlichen Ratschläge bei dieser Arbeit. Für die Durchführung der Analyse möchten wir Hrn. T. Onoe, Fr. C. Furukawa und Fr. H. Otsuka des Sankyo-Forschungslaboratoriums unseren Dank aussprechen. Hrn. E. Aihara danken wir für seine experimentelle Mitarbeit.

Experimental

(Alle Schmelz- und Siedepunkte unkorrigiert)

4'-Acetoxy-4-methyldiphenyläther (II)—4'-Hydroxy-4-methyldiphenyläther (I) wird mittels Acetanhydrids und Natriumacetats acetyliert.⁵⁾ Farblose, ölige Flüssigkeit, K_{p14} 182~184°.

4'-Acetoxy-4-dibrommethyldiphenyläther (III)—Eine Lösung von 12.1 g (0.05 Mol) (II) in 50 ccm CCl_4 wird mit einer Lösung von 16 g (0.1 Mol) Brom in 50 ccm CCl_4 unter Sonnenbeleuchtung und Rückfluss bromiert. Nach dem Erkalten wird das Reaktionsgemisch mit Wasser, dann mit NaHCO_3 und wieder mit Wasser gewaschen und schliesslich mit entwässertem Na_2SO_4 getrocknet. Beim Abtreiben des Lösungsmittels bleiben ca. 19 g rohe Substanz zurück.

4'-Hydroxy-4-formyldiphenyläther (IV)—(III) wird ohne weiteres in 100 ccm 95%igem EtOH gelöst und mit 9 g Natriumformiat und 25 ccm Wasser 48 Stdn. lang unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wird mit zugesetzten 3 ccm konz. HCl noch 30 Min. lang verkocht. Nach dem Abdestillieren des EtOH wird das Gemisch mit Natronlauge alkalisch gemacht, mit Benzol geschüttelt und die wässrige Schicht wird aufgenommen. Beim Eiskühlen dieser Lösung scheiden sich weisse Schuppen vom Natriumsalz des Hydroxy-aldehyds aus. Diese werden aufgenommen, in Wasser gelöst und mit HCl angesäuert. Umkristallisiert aus Wasser, Nadeln vom Schmp. 129°. Ausbeute: 2.3 g (22% d. Th.). Leicht löslich in EtOH, ziemlich leicht in heissem Wasser. $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_3$ —Ber.: C, 72.9; H, 4.7. Gef.: C, 72.83; H, 4.94.

Thiosemicarbazon: Nadeln aus absl. EtOH, Zers. Pkt. 213~214°. $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}_3\text{S}$ —Ber.: C, 58.5; H, 4.6; N, 14.6. Gef.: C, 59.20; H, 4.94; N, 14.24.

p-Jod-benzoesäureäthylester (V)—Aus p-Aminobenzoesäureäthylester (Anästhesin), durch Diazotierung und anschließende Umsetzung mit KJ, gewinnt man diese Substanz in 76%iger Ausbeute. Farbloses Öl, K_{p13} 151~152°(Kindler⁶⁾) gibt den K_{p16} 154°.

4'-Carbäthoxy-4-methyldiphenyläther (VI)—27.7 g (0.1 Mol) (V) und 14.7 g (0.1 Mol) p-Kresolkalium werden nach Ullmann zum Äther kondensiert. K_{p10} 202~204°, Ausbeute: 9.2 g (36% d. Th.). Aus MeOH umkristallisiert, Blättchen vom Schmp. 40~41°. $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_3$ —Ber.: C, 75.0; H, 6.3. Gef.: C, 75.35; H, 6.38.

4'-Carboxy-4-methyl-diphenyläther (VII)—25.6 g (0.1 Mol) Äthylester werden mittels alkoholischer Kalilauge verseift, Ausbeute: 21.0 g (91% d. Th.). Nadeln aus abs. EtOH, Schmp. 177°. $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_3$ —Ber.: C, 73.7; H, 5.3. Gef.: C, 73.89; H, 5.54.

4'-Carboxy-4-brommethyldiphenyläther (VIII)—34 g (0.15 Mol) (VII) werden in 100 ccm Äthylenbromid gelöst und mit einer Lösung von 24 g (0.15 Mol) Brom und 20 ccm Äthylenbromid unter Sonnenbeleuchtung bromiert. Nach dem Erkalten werden die ausgeschiedenen Kristalle abgesaugt. Umkristallisiert aus CHCl_3 , Schuppen vom Schmp. 155°. $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{O}_3\text{Br}$ —Ber.: C, 54.9; H, 3.6. Gef.: C, 54.77; H, 3.45.

4'-Carboxy-4-formyldiphenyläther (IX)—(VIII) wird in 100 ccm CHCl_3 gelöst und mit einer Lösung von 24 g Hexamethylentetramin in 160 ccm CHCl_3 3 Stdn. lang unter Rückfluss erhitzt. Das hier ausgeschiedene Kondensationsprodukt wird abfiltriert, mit wenig CHCl_3 gewaschen und getrocknet. Das Hexaminiumbromid wird mit 140 ccm 50%iger AcOH 3 Stdn. lang unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abtreiben der AcOH unter vermindertem Druck wird der Rückstand mit Wasser gewaschen und mit einem Gemisch von je 100 ccm konz. HCl, Wasser und AcOH noch weiter 30 Min. lang gekocht. Beim Abkühlen scheiden sich die Kristalle aus, Ausbeute: 12.5 g (34% d. Th.). Um-

5) M. Tomita, H. Tsuruya: J. Pharm. Soc. Japan, **64B**, 349(1944).

6) K. Kindler: Ann., **450**, 15(1926).

kristallisiert aus wässriger AcOH, Schuppen vom Schmp. 174~177°. Leicht löslich in EtOH, weniger in Wasser. $C_{14}H_{10}O_4$ —Ber. : C, 69.4; H, 4.2. Gef. : C, 69.34; H, 4.06.

Thiosemicarbazon : Kristallinisches Pulver aus MeOH, Zers. Pkt. 305~310°. $C_{15}H_{13}O_3N_3S$ —Ber. : C, 57.1; H, 4.2; N, 13.3. Gef. : C, 56.80; H, 4.36; N, 13.03.

4,4'-Bis-brommethyldiphenyläther (XI)—99 g (0.5 Mol) 4,4'-Dimethyldiphenyläther (X) und 1 g Benzoylperoxyd werden in 100 ccm Äthylenbromid gelöst und mit einer Lösung von 160 g (1 Mol) Brom in 100 ccm Äthylenbromid unter Sonnenbeleuchtung bromiert. Ausbeute : 115 g (65% d. Th.). Schuppen aus Petroläther, Schmp. 94°. $C_{14}H_{12}OBr_2$ —Ber. : C, 47.2; H, 3.4; Br, 44.9. Gef. : C, 47.29; H, 3.53; Br, 44.74.

4,4'-Diformyldiphenyläther (XII)—71 g (0.2 Mol) (XI) werden durch Kondensation mit Hexamethylentetramin und durch anschließende Hydrolyse mittels wässriger AcOH ins Dialdehyd übergeführt, Ausbeute : 11.2 g (25% d. Th.). Umkristallisiert aus Et_2O , Prismen vom Schmp. 65°. Leicht löslich in EtOH, Aceton und Benzol, schwer in Petroläther. $C_{14}H_{10}O_3$ —Ber. : C, 74.3; H, 4.5. Gef. : C, 74.03; H, 4.63. Bisphenylhydrazon : Blättchen aus Essigester, Zers. Pkt. 228°. $C_{26}H_{22}ON_4$ —Ber. : C, 76.8; H, 5.5; N, 13.8. Gef. : C, 76.96; H, 5.21; N, 14.05.

Bisthiosemicarbazon : Prismen aus Formamid und Wasser, Zers. Pkt. >300°. $C_{16}H_{16}ON_6S_2$ —Ber. : C, 51.6; H, 4.3; N, 22.6. Gef. : C, 51.82; H, 4.41; N, 22.71.

Tuberkulostatische Wirkung der obenbeschriebenen Thiosemicarbazonen *in vitro**

Minimale Wachstumshemmende Konzentration (Mol/L) gegen humane Tuberkelbazillen $H_{37}Rv$.

4'-Hydroxy-4-formyldiphenyläther-thiosemicarbazon	1:500,000
4'-Carboxy-4-formyldiphenyläther-thiosemicarbazon	20,000
4,4'-Diformyldiphenyläther-bisthiosemicarbazon	10,000

* Von Hrn. Nakajima des Shionogi-Forschungslaboratoriums ausgeführt.

Zusammenfassung

4'-Hydroxy-4-formyl-, 4'-Carboxy-4-formyl- und 4,4'-Diformyldiphenyläther wurden aus den entsprechenden Methyldiphenyläthern über Bromverbindungen synthetisiert und deren Thiosemicarbazone dargestellt.

(Eingegangen am 27. August, 1957)

UDC 547.831.2

Eiji Ochiai und Hiroshi Tanida : Über ein phenolisches Nebenprodukt bei der Darstellung von Lepidin-N-oxyd.

(Pharmazeutisches Institut, Mediz. Fakultät, Universität Tokyo*)

Anlässlich der Darstellung von Chinaldin-N-oxyd aus Chinaldin durch Einwirkung von Wasserstoffperoxyd in Eisessig-Lösung haben wir gezeigt,¹⁾ dass 3-Hydroxychinaldin-N-oxyd nebenbei in kleiner Menge entsteht. Bei analoger Darstellung von Lepidin-N-oxyd aus Lepidin haben wir auch ein nadelförmiges phenolisches Nebenprodukt vom Schmp. 218~220° in sehr kleiner Menge isoliert. Es besitzt die Zusammensetzung $C_{10}H_9O_2N$, und seine Konstitution wurde aus den unten beschriebenen Daten als 3-Hydroxy-4-methylcarbostyryl geschlossen.

(i) Sein UV-Spektrum zeigt bathochromische Verschiebung beim Zusatz von Kalilauge (Fig. 1). Es zeigt keine Diazoreaktion, färbt sich jedoch violettbraun mit Eisenchlorid-Lösung. Diese Daten weisen darauf hin dass es ein 3-Hydroxyepidin-Derivat ist.

(ii) Das Produkt enthält keine N-Oxyd-Gruppe, weil es bei der katalytischen

* Hongo Tokyo (落合英二, 谷田 博).

1) E. Ochiai, H. Tanida : Dieses Bulletin, 5, 188(1957).