U.D.C. 547.546:542.942.6:546.171.5

197. 久保田晴壽, 奈良賢一, 大西茂之: 芳香族ニトロ化合物のヒドラジンによる還元

Seiju Kubota, Ken-ichi Nara, and Shigeyuki Onishi: Reduction of Aromatic Nitro Compounds with Hydrazine.

(Pharmaceutical Faculty, University of Tokushima*)

Hydrazine is a strong reducing agent but is comparatively rarely used for the reduction of nitro compounds. Reduction of nitrobenzene with hydrazine hydrate, in the presence of a metal, such as copper, iron, zinc, or aluminum, was carried out. It was found that zinc and aluminum do not show almost any catalytic activity while nitrobenzene was reduced in good yield to aniline in the presence of copper or iron powder. Application of this hydrazine reduction to *o*-, *m*-, and *p*-nitrotoluene, *o*-, *m*-, and *p*-nitrophenol, and *m*-nitrobenzoic acid showed these were all reduced to the corresponding amines. Polynitro compounds, such as dinitrobenzene, 2,4-dinitrotoluene, 2,4-dinitrophenol, and picric acid, were all partially reduced with hydrazine hydrate in ethanol solvent and respectively formed nitraniline, 2-nitro-4-aminotoluene, 4-nitro-2-aminophenol, and picramic acid.

(Received April 23, 1956)

ヒドラジンは強力な還元剤であるが、ニトロ化合物の還元に使われている例は比較的少い。従来の報告によると封管中加熱反応させるか^{1,2)}、高沸点溶媒中、高温で加熱反応させるか³⁾、パラジウム、白金⁴⁾、ラネーニッケル⁵⁾を触媒として還元を行うかしてニトロ化合物よりそれぞれ対応するアミンを得ている。

著者等は銅粉、鉄粉を触媒とするニトロベンゼンの $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ による還元について検討した結果、比較的よく還元が行われる事を知り、これを種々芳香族ニトロ化合物に応用した。

Kuhn⁴⁾ はニトロベンゼン、ジニトロベンゼンをエタノールを溶媒として、 $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ を加えて 18 時間常温に放置しても何等還元が行われないと報告している。著者等はニトロベンゼンをエタノールを溶媒として $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ と 4 時間水浴上に加熱しても殆ど還元が行われず、沸騰水浴上に大過剰の $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ だけを加えて 4 時間攪拌反応せしめた場合、始めて 10% 程度の収率でアニリンが得られる事を知った。ニトロベンゼンを種々異なつた反応条件下で $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ により還元を行つた (Table I)。

ニトロベンゼンを銅粉、鉄粉を触媒としてヒドラジン還元を行つた場合、エタノール溶媒中、常温にて銅粉、鉄粉を加えると直ちに少しずつ発熱と同時に発泡が始り、反応が起るのが認められる。然し Table I, No. 5, No. 6 に示す如く、亜鉛またはアルミニウム未存在下では殆ど還元が認められない。またアニリンの収率は原料ニトロベンゼンに対し、触媒量及び $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ の多い方が良い。No. 12 はニトロベンゼンに直接 $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ を加え、銅粉を触媒として水浴上に加熱、攪拌して反応を行つた場合で比較的好収量でアニリンが得られている。

次にニトロトルエン、ニトロフェノールを銅粉または鉄粉を触媒として $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ とそのまま、またはエタノール溶媒中で加熱することにより還元し、比較的好収量で対応するアミンを得ることが出来た (Table II)。

Table II よりわかるように一般にオルト化合物の収率が良好である。Table II, No. 6 は *o*-ニトロフェノールに触媒及び溶媒エタノールなしで直接 $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ を mol 比 1:4 の割合で加えて水浴上に 7 時間加熱反応せしめた場合であるが、*o*-アミノフェノールは僅かに 12.7% しか得られていない。これに対し No. 7 は銅粉を少量触媒として加え、同様直接 $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ で還元した場合であるが、反応時間 30 分で 89% の好収率で *o*-アミノフェノールを得ている。

m-ジニトロベンゼン、2,4-ジニトロトルエン、2,4-ジニトロ安息香酸は $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ と加熱することにより

* Sho-machi, Tokushima.

1) T. Curtius: J. prakt. Chem. **76**, 233, 300 (1907).2) E. Müller, G. Zimmerman: Ibid. **111**, 277 (1925).3) H. Minlon: J. Am. Chem. Soc. **70**, 2802 (1948). 4) L. P. Kuhn: Ibid. **73**, 1510 (1951).5) D. Balcom, A. Furst: Ibid. **75**, 4334 (1953).

部分還元を受けてそれぞれ *m*-ニトロアニリン及びメチル基, カルボキシル基に対して *p* 位のニトロ基が還元された 2-ニトロ-4-アミノトルエン²⁾, 2-ニトロ-4-アミノ安息香酸⁶⁾ が得られる事が知られている. 著者等はジニトロベンゼンを同様溶媒なしで銅粉を触媒として $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ と反応させると, 極めて激しく発熱して反応し黒色樹脂状となるが, 水で冷して反応させる時は *m*-ニトロアニリンが得られ, エタノールを溶媒としてもなお常温で発熱, 発泡しつつ反応して *m*-ニトロアニリンが得られる事を認めた.

然るに 2,4-ジニトロフェノール, ピクリン酸の場合はこれと全く反対に OH 基に対して *o* 位のニトロ基が部分還元を受けて, 4-ニトロ-2-アミノフェノール及びピクラミン酸が得られた (Table III).

これらの還元は芳香族ポリニトロ化合物の硫化水素塩類による部分還元とよく類似している.

終りに終始御鞭撻を賜わつた京大石黒武雄教授並びに種々御助言を頂いた徳島大平形照男教授に深謝する. またヒドラジンを御供与下さつた大塚製薬に感謝する.

実 験 の 部

ニトロベンゼン, ニトロトルエンの $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ による還元 1) ニトロベンゼンの還元: ニトロベンゼン 5 g に 80% $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 所定量を加え, 更にエタノールを加えて均一に溶解し, 銅粉または鉄粉を加えて水浴上に加熱還流. 反応後, 銅粉を濾去, エタノールを留去, 過剰の濃 HCl を加えて未反応の $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ を難溶性の塩酸塩として除き, エーテルにて数回母液を振盪して未反応のニトロベンゼンを去り, NaOH にてアルカリ性としてエーテル抽出, KOH 乾燥後蒸留, bp 175~182° の留分を取る. アセトアニリドとして確認.

2) *o*, *m*, *p*-ニトロトルエンの還元: 1) と同様に反応処理. *o*-トルイジン bp 195~201° の留分を取る. *m*-トルイジン bp 198~203° の留分を取る. *p*-トルイジン bp 195~201°, mp 45°. 何れもアセチル体として確認.

ニトロフェノールの $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ による還元 1) *o*-ニトロフェノールの還元: *o*-ニトロフェノール 5 g に 80% $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 9 g を加えるに橙色となる. これに銅粉 0.2 g を加えて水浴上に加熱, 発泡して反応し徐々に褪色. 加熱 30 分後, 熱時銅粉を濾去, 放冷するに無色板状晶析出. 母液を濃縮, 更に結晶を得. 水より再結. 収量 3.5 g. mp 173~174°, *o*-アミノフェノールに一致.

2) *m*-ニトロフェノールの還元: *m*-ニトロフェノール 2 g に 80% $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 5.4 g を加えるに赤橙色となる. これに銅粉 0.5 g を加えて水浴上に加熱, 発泡して反応. 3 時間後, 熱時銅粉濾去, 濃 HCl で強酸性とし, エーテルにて未反応のニトロフェノールを除き, NaOH で中和, NaCl 飽和. 析出する結晶を濾取, 母液はエーテル抽出により更に結晶を得. 合せてトルエンより再結. 収量 1.2 g. 無色針晶, mp 122~123°, *m*-アミノフェノールに一致.

3) *p*-ニトロフェノールの還元: *p*-ニトロフェノール 2.5 g, 80% $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 4.5 g, 銅粉 0.5 g より (2) と同様に反応処理. 無色鱗片状結晶 1.3 g を得. mp 184~185°. *p*-アミノフェノールに一致.

***m*-ニトロ安息香酸の $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ による還元** *m*-ニトロ安息香酸 3.3 g をエタノール 5 cc に溶かし, 80% $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 5 g を加えるに発熱して淡褐色を呈する. 銅粉 0.5 g を加えて水浴上に加熱, 激しく発泡して反応. 水浴上加熱 3 時間, 希 HCl にて中和, 水酢酸性とするに結晶析出. 水より再結. 収量 1.0 g. mp 172~174°, *m*-アミノ安息香酸に一致.

ポリニトロ化合物の $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ による還元 1) *m*-ジニトロベンゼンの還元: *m*-ジニトロベンゼン 2 g をエタノール 10 cc に水浴上加熱溶解し, これに 80% $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 4 g を加えるに血赤色となり結晶析出. これに銅粉 0.5 g を加えるに直ちに発熱発泡しつつ黒褐色に变ず. 約 5 時間放置後, 銅粉濾去, HCl 酸性にして未反応のジニトロベンゼンを除き, NH_4OH アルカリ性にして生ずる橙黄色沈澱を水より再結. 得量 0.6 g. mp

6) T. Curtius: J. prakt. Chem. 76, 281(1907).

114°, *m*-ニトロアニリンに一致。

2) 2,4-ジニトロトルエンの還元：2,4-ジニトロトルエン 2 g をエタノール 30 cc に溶かし $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 4 g を加えるに血赤色を呈す。銅粉 0.5 g を加え水浴上に 2 時間加熱。反応後銅粉を除去し、エタノールを留去し、10% HCl にてコンゴーレッド酸性にして未反応のジニトロトルエンを除き、 NH_4OH アルカリ性にして生ずる黄色結晶を水より再結。得量 0.6 g。黄色針状晶，mp 78°，2-ニトロ-4-アミノトルエンに一致。

3) 2,4-ジニトロフェノールの還元：2,4-ジニトロフェノール 2 g をエタノール 20 cc に溶かし、これに $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 2 g を加えるに黄色のヒドラジン塩を生ず。これに銅粉 0.5 g を加え、水浴上に加熱、次第に血赤色となつて溶解。2 時間反応後、銅粉を除去し、エタノールを留去し、水約 30 cc を加えると橙黄色ブリズム晶を析出。水より再結。mp 80~90°。硫酸デシケーター中に乾燥するに mp 142~143° となり 4-ニトロ-2-アミノフェノールに一致。収量 1.25 g。

4) ピクリン酸の還元：ピクリン酸 1 g をエタノール 30 cc に溶解し、注意して 80% $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 0.6 g を加えるに黄色のヒドラジン塩を生ず。そのまま銅粉 0.5 g を加えるに液は赤色に變じ、発熱発泡して反応。暫く常温に放置後、沸騰水浴上に 2 時間加熱。銅粉を除去し、エタノールを留去し、水約 30 cc を加え、10% H_2SO_4 でコンゴーレッド酸性となし放置するに血赤色針状晶を析出。mp 168~169°。ピクリン酸に一致。収量 0.65 g。

徳島大学薬学部

U.D.C. 547.873' 853.07

198. 志甫傳逸，田上昇一郎，高林 昇，本田陸子：ピリミジン類のヒドラチノ

誘導体について（第 5 報*）

s-Triazolo[4,3-*c*]pyrimidine 類の合成**

Den-itsu Shiho, Shoichiro Tagami, Noboru Takahayashi, and Rikuko Honda :

Hydrazino Derivatives of Pyrimidine. V. Synthesis of

s-Triazolo[4,3-*c*] pyrimidines.

(Pharmaceutical Faculty, University of Toyama***)

2,5-Dimethyl-4-methoxy-6-chloropyrimidine, b.p. 70°, was prepared from 2,5-dimethyl-4,6-dichloropyrimidine and was derived by hydrazine hydrate to 2,5-dimethyl-4-methoxy-6-hydrazinopyrimidine, m.p. 142°. The reaction of the latter with R-COOH , ROCl , and pyridine, or with R-COOR' afforded monoacyl compounds whose heating with phosphoryl chloride or the treatment of the hydrazino compound directly with $(\text{RCO})_2\text{O}$ and a minute amount of conc. sulfuric acid afforded 5,8-dimethyl-7-methoxy-6-alkyl-*s*-triazolo[4,3-*c*]pyrimidines, where R is hydrogen, methyl, ethyl, propyl, isobutyl, or phenyl group. Application of cold nitrous acid to the hydrazino compound yielded 5,8-dimethyl-7-methoxy-1,2,3-tetrazolo[4,3-*c*]pyrimidine, m.p. 68~68.5°.

(Received April 24, 1956)

ピリミジン類の双環状化合物中薬理的に有効な物質例は多く、その文献も多いが、*s*-triazolopyrimidine 類は例が少ない¹⁾。殊に 4 or 6-hydrazinopyrimidine 類を出発物質として *s*-triazolo[4,3-*c*]pyrimidine 類を合成する方法は文献未知である。著者等は Henze, Clegg²⁾ 等の方法に従つて、acetamide と diethyl methylmalonate とをナトリウムアルコラートの存在下に縮合させて、2,5-dimethyl-4,6-dihydroxypyrimidine を合成し、これに 6 倍量の POCl_3 を加えて塩素化し、生成した 4,6-dichloro 化合物に 1 当量のナトリウムメチラートを反応させて 4-methoxy-6-chloro 化合物 (I) bp. 70° の物質を得た。これに過剰の hydrazine hydrate を作用させて 2,5-dimethyl-4-methoxy-6-hydrazinopyrimidine (II) mp 142° を得て、この hydrazino 化合物 (II) と有機酸等との縮合反応を試み、数種の 2,5-dimethyl-4-methoxy-6-acylhydrazinopyrimidine 類及びそれ等の脱水閉環体である 3-alkyl-5,8-dimethyl-7-methoxy-*s*-triazolo[4,3-*c*]pyrimidine 類を合成し

* 第 4 報：本誌 75, 898(1955)。

** 第 76 回日本薬学会年会講演 (1956)。

*** Okuda, Toyama.

1) E. Joachim Birr, W. Walther : Ber. 86, 1401(1953)。

2) H. R. Henze, W. J. Clegg : J. Org. Chem. 17, 1320(1952)。