U. D. C. 547.864

255. 吉岡一郎*, 乙益寛隆**: フェナチンの研究 (第 13 報¹⁾)

Wohl-Aue 反応の機構について

Itiro Yosioka* and Hirotaka Otomasu** : Studies on Phenazines. XIII¹⁾.
On the Mechanism of Wohl-Aue Reaction.

(Kyoritsu College of Pharmacy* and Hoshi College of Pharmacy**)

The mechanism of the Wohl-Aue reaction was assumed as the nucleophilic substitution of aniline into the *ortho*-position of nitrobenzene to form *o*-nitrodiphenylamine, which undergoes reduction and ring cleavage to form phenazine by the action of excess of aniline as the oxygen-acceptor. Nitrobenzene is oxidized to *o*-nitrophenol by the action of alkali but this is thought to be a side reaction.

(Received June 18, 1956)

Wohl, Aue²⁾ はニトロベンゼンとアニリンを苛性カリと共に加熱してフェナチン及びその N-オキシドが得られることを発見した。その後 Kögl, Postowsky³⁾ はこの反応を利用して phenazine- α -carboxylic acid を合成し、反応機構としてまずニトロベンゼンが苛性カリによつて *o*-ニトロフェノールに転位し、これとアニリンが縮合してフェナチン核を生ずるとした。

また Birkofer 等⁴⁾ はこの反応により phenazinedicarboxylic acid を合成したが反応機構として Kögl の説をとっている。

これに対し Abramova⁵⁾ 等は *o*-ニトロフェノールとアニリンを苛性カリと共に加熱してもフェナチンを生じないことを実証し上記の反応機構を否定し、アニリンにナトリウムアミドを作用させて生ずる C_6H_5NHNa とニトロベンゼンを縮合させると 30%の得量でフェナチンが得られることから、アニリンが先づ求核的にニトロベンゼンの *o*-位に置換して 2-nitrodiphenylamine を生じ、これが還元閉環してフェナチン核を生ずると考えた。

著者らは Wohl-Aue 反応の改良法⁶⁾ を利用して多くのフェナチン誘導体を合成したが、この反応機構に興味を持ち Abramova 等とは別に 6-nitrosoresorcinol 3-methyl ether とアニリンを苛性カリと熱したが予期される 2-methoxyphenazine は得られないで mp 270~272°(decomp) の赤色塩基性物質を得た。この物質は分子式 $C_{13}H_{10}O_3N_2$ を示し、mp > 280° のアセテートを作り、希塩酸で紫色を呈し、455 m μ に吸収を示すので aminophenoxazine と推定される。

それ故 Wohl-Aue 反応で中間体としてニトロフェノールを生ずることは否定され、先づアニリンがニトロ

* Shiba Park, Minato-ku, Tokyo.

** 2-chome Ebara, Shinagawa-ku, Tokyo.

1) 第 12 報: Pharm. Bull. (Japan) 4, 投稿中(1956).

2) A. Wohl, W. Aue: Ber. 34, 2442(1901).

3) F. Kögl, J. J. Postowsky: Ann. 480, 293(1903).

4) L. Birkofer, A. Widmann: Chem. Ber. 86, 1295(1953).

5) E. I. Abramova, I. Ya. Postovskii: J. Gen. Chem. U. S. S. R. 22, 502(1952); (C. A. 47, 2182 (1953)).

6) 吉岡: 本誌 72, 1128(1952).

ベンゼンの *o*-位† に求核的に置換して 2-nitrodiphenylamine を生じ、過剰のアニリンが “O-acceptor” となり還元、脱水、閉環してフェナチンを生成すると考えるのが妥当である。実際に 2-nitrodiphenylamine とアニリンを苛性カリと共にトルエン中で加熱するとフェナチンが得られる。

なお Vivian 等⁷⁾ は 2-nitrodiphenylamine 誘導体に “O-acceptor” として修酸鉄を加え加熱して多くのフェナチン誘導体を得ている。

一方 Chernetskii 等⁸⁾ は 1,2-dichlorophenazine を得る目的で 2,3-dichloronitrobenzene とアニリンの Wohl-Aue 反応を行つたところ予期に反して 1-chlorophenazine を得た。また著者等も 1,2-dimethoxyphenazine を得るために 3-nitroveratrol とアニリンを同様に縮合させたが予期に反し 1-methoxyphenazine が得られた。この場合はニトロ基の *o*-位に求核的置換が起らないでそれぞれ Cl, 及び OCH₃ がアニリンと縮合して HCl 及び CH₃OH を放ちジフェニルアミンを形成したことになる。

またニトロベンゼンは苛性アルカリと熱するとニトロ基の *o*-位が酸化されて *o*-ニトロフェノールを生ずることが知られている。それ故 Wohl-Aue 反応で中間体として *o*-ニトロフェノール誘導体を生じ、これがアニリンと反応して *o*-nitrodiphenylamine を生成する各路も考えられるので前に著者らが methoxyphenazine 類の合成に使用したニトロアニソール類を苛性カリと加熱反応させたところが次の結果を得た。*o*-ニトロアニソールの場合は脱メチル化が起り *o*-ニトロフェノールを得ただけである。これをトルエン溶液中で行えばニトロフェノ

† この場合 *p*-置換体の 4-nitrodiphenylamine も生ずると思われるがこれは反応にあずからない。

7) H. C. Watermann, D. L. Vivian : J. Org. Chem. **14**, 289(1949); D. L. Vivian : J. Am. Chem. Soc. **73**, 457(1951); D. L. Vivian, J. L. Hartwell, H. C. Watermann : J. Org. Chem. **19**, 1136(1954); Ibid. **19**, 1641(1954).

8) P. V. Chernetskii, A. I. Kiprianov : J. Gen. Chem. U. S. S. R. **23**, 1743(1953); (C. A. **48**, 13695 (1954)).

ール類の得量は減少する。次に *o*-ニトロフェノールとアニリンを苛性カリの存在で加熱反応させたがフェナチンは生成しなかつた。

それ故ニトロフェノール類の生成は Wohl-Aue 反応に於いては副反応でありトルエンを溶媒とすると得量の良くなるのはこの副反応が減少するためと思われる。また上述の Chernetskii 等の例の如くジフェニルアミン生成の過程が求核置換反応でない場合もあるが、このような例外がどのような場合に起るかは未だ検討していない。

終りに元素分析を施行された山本純子, 木村栄作, 押部敏子の諸氏に感謝の意を表する。

実 験 の 部

Wohl-Aue 法による 6-nitrosoresorcinol 3-methyl ether とアニリンの反応 6-nitrosoresorcinol 3-methyl ether 10 g, アニリン 10 g, 粉末苛性カリ 20 g をトルエン (150 cc) 中で 6 時間加熱。反応後減圧でトルエンを留去, 残渣に水を加え水蒸気蒸留して過剰のアニリンを除き, 残渣をベンゼンで抽出。ベンゼン液を希塩酸で抽出, 次にアンモニヤ水を加えて中和, 赤褐色の沈澱を生ず。これをベンゼンに溶かしてアルミナのクロマトで精製。濃縮し赤褐色の結晶を得。ベンゼンより再結晶, mp 270~272°(decomp) の赤色針状晶を得。0.1 g. $C_{13}H_{10}O_3N_2$ 計算値 C 64.46, H 4.5, N 11.58, 実験値 C 64.85, H 4.44, N 11.33, U. V. λ_{max} 455 m μ 。アルカリに不溶, 希塩酸に紫色を呈し溶ける。常法により橙赤色のアセテート (mp > 280°) を生ず。

2-Nitrodiphenylamine, アニリン及び苛性カリの反応 2-nitrodiphenylamine 7 g, アニリン 6 g, KOH 30 g をトルエン 100 cc と共に 6 時間加熱煮沸。反応液を濾過, 濾液を水蒸気蒸留, 残渣をベンゼンで抽出し希塩酸で抽出, 次にアンモニヤ水で中和, 粗フェナチン 1 g を得。リグロインより再結晶, mp 173° の黄色板状晶を得。フェナチンと混融, 融点降下せず。ベンゼン層は水洗, 脱水後蒸留し原料 3.5 g を回収。

3-Nitroveratrol とアニリンの Wohl-Aue 反応 1-methoxyphenazine の生成 3-nitroveratrol 7.5 g, アニリン 7.5 g, KOH 22.5 g をトルエン 113 cc と共に 6 時間加熱反応。反応後常法に従い処理, 粗結晶 1.25 g を得。これをベンゼン溶液としてアルミナのクロマトで精製, mp 171° (リグロイン) の黄色結晶を得。1-methoxyphenazine と混融, 融点降下せず。

***p*-ニトロアニソールに対する KOH の作用** *p*-ニトロアニソール 8 g に粉末苛性カリ 30 g を加えよく混和し 80~90° に 12 時間加熱後水を加え水蒸気蒸留。未反応の原料 1.3 g を留去。残渣を放冷すると黄褐色沈澱析出。これをベンゼンにとり活性炭処理後リグロインより再結晶, mp 114°, 透明点 132° の淡黄色板状晶 0.45 g を得。これは 4,4'-dimethoxyazobenzene⁹⁾ に一致した。 $C_{14}H_{14}O_3N_2$ 計算値 N 10.89, 実験値 N 10.67。上記物質を濾過した母液を硫酸で中和, 結晶 (2.8 g) が析出。メタノールより再結晶, mp 94~95° の淡黄色針状晶を得。4-nitrosoresorcinol 1-methyl ether¹⁰⁾ と混融, 融点降下せず。 $C_7H_7O_4N$ 計算値 N 8.28, 実験値 N 7.77。

***m*-ニトロアニソールに対する KOH の作用** *m*-ニトロアニソール 10 g に苛性カリ 30 g を加え前記の場合と同様に操作。未反応の原料 3.6 g を回収。水蒸気蒸留残渣をエーテル抽出。エーテルを留去し, 残渣をメタノールより再結晶, mp 51° の淡黄色鱗片状晶 0.6 g を得。3,3'-dimethoxyazobenzene¹¹⁾ に一致。 $C_{14}H_{14}O_3N_2$ 計算値 N 10.89, 実験値 N 10.91。エーテル抽出残渣を中和して水蒸気蒸留すると橙色板状晶が留去。 mp 62°, 4.3 g。3-nitroguaiacol¹²⁾ に一致。 $C_7H_7O_4N$ 計算値 N 8.28, 実験値 N 8.17。

なおこの物質をメチル化し淡黄色針状晶 mp 64° を得。これは 3-nitroveratrol¹³⁾ に一致。 $C_8H_9O_4N$ 計算値 N 7.65, 実験値 N 7.40。

***o*-ニトロアニソールに対する KOH の作用** *o*-ニトロアニソール 10 g に苛性カリ 30 g を冷却しながら加え常温に 8 時間放置後 55~60° に 8 時間加熱後, 水を加え水蒸気蒸留して未反応物を除き (4.6 g) 残渣よりタールを濾去し, 濾液を酸性にして放置すれば結晶が析出。この母液をエーテルで抽出して前の結晶と合す (2.6 g)。希エタノールより再結晶, mp 45° の淡黄色針状晶を得。*o*-ニトロフェノールと一致。 $C_6H_5O_3N$ 計算値 C 51.79, H 3.59, 実験値 C 51.64, H 4.10。

***o*-ニトロフェノール, アニリン及び KOH の反応** *o*-ニトロフェノール 10 g, アニリン 10 g, 苛性カリ 30 g を混合し 6 時間油浴中に加熱。冷後 Wohl-Aue 反応の場合と同様に処理したがフェナチンを得ることはできなかった。

共立薬科大学, 星薬科大学

9) L. Gattermann, A. Ritschke: Ber. **23**, 1741(1890).

10) H. H. Hodgson, H. Clay: J. Chem. Soc. **1929**, 2777.

11) T. Rotarski: Ber. **41**, 865(1907).

12) H. Kaufmann, W. Frenek: Ber. **39**, 2725(1906).

13) H. Kaufmann, Cousin: Ann [7] **13**, 498(1898).