UDC 547.562.4-562.1

226. 富田眞雄, 佐藤義朗: Cyanodiphenyl Ether の合成並びに液安-ナトリウム開裂反応

Masao Tomita and Yoshiro Sato: Synthesis of Cyanodiphenyl Ether and Cleavage Reaction with Metallic Sodium in Liquid Ammonia.

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

By the Ullmann reaction of bromobenzonitrile and potassium phenoxide, 2-, 3-, and 4-cyanodiphenyl ethers were prepared and their cleavage reaction with metallic sodium in liquid ammonia was examined. In the case of 2-cyano (I) and 4-cyano (II) compounds, the main decomposition products were benzylamine and phenol, and a trace of dibenzylamine was obtained as a by-product. On the other hand, 3-cyano compound was found to form 3-amidinodiphenyl ether as the main product, with a trace of phenol. As a result, it was found that this reaction proceeded towards severance of ether-type oxygen constituting the diphenyl ether of identical type, shown by (I) and (II) in the case of 2- and 4-cyano compounds and that, at the same time, the cyano group was reduced to the benzylamine type. On the contrary, the ether-type oxygen linkage in 3-cyano compound was comparatively resistant to the severance compared to that in the 2- and 4-cyanocompounds.

(Received May 15, 1957)

cyanodiphenyl ether は従来 aminodiphenyl ether の Sandmeyer 反応¹⁾ によつて得られているが, cyano 基を有する化合物から直接 Ullmann 反応によつて合成する試みは報告されていない. 著者等は核に cyano 基をすでに有する化合物の場合の Ullmann 反応について検討すべく数種の cyano 基を有する diphenyl ether 誘導体の合成, 並びにここに得られた cyanodiphenyl ether 類について液体アンモニア中に於ける金属ナトリウムによる開裂反応を行い分解生成物を吟味した.

Ullmann 反応による cyanodiphenyl ether の合成は, 常法により充分乾燥した potassium phenoxide と bromobenzonitrile に硫酸銅より新たに製した銅粉²⁾ を加え 200° 前後にて約 3 時間加熱した. この方法により 2-, 3-, 4-cyano- 及び 4,4'-dicyanodiphenyl ether の 4 種を合成したがそれぞれの収量は 51%, 49%, 41%, 及び 36% に達し置換基の位置による収量への影響は特に認められなかつた. また 2- 或いは 3-cyano 体を蒸留により分別精製した残渣中より少量の 2-phenoxybenzamide (mp 127°)³⁾, 或いは 3-phenoxybenzamide (mp 125°)³⁾ を副生物として検出した.

先ず cyanodiphenyl ether の液安-ナトリウムによる開裂反応であるが Watt⁴⁾ の総説等にもこの方面の記載を欠くため著者等は次の予試験を先ず行つた. すでに Kraus, White⁵⁾ は benzonitrile に液安-ナトリウムを作用せしめた時同定し得べき反応生成物を得て居らず, また Baldinger, Nieuwland⁶⁾ は phenylacetoneitrile に液安-ナトリウムを作用せしむれば sodium salt を形成し, これに alkyl halide を作用せしめると 2-alkyl-2-phenylacetoneitrile を生成し, また還元反応が進行すれば toluene と NaCN に分解すると報告し, Hankin 等⁷⁾ は veratronitrile は同一反応により guaiacol にまで分解される事を指摘している. ここに於いて著者等は本反応を追試した. 即ち benzonitrile に液安-ナトリウムを作用せしむる時は還元反応が進行して benzylamine 及び dibenzylamine を捕捉, また phenylacetoneitrile に同一反応を行う時は微量の benzamide を得るのみで

* Yoshida-konoe-cho, Sakyo-ku, Kyoto.

1) M. C. Suter: J. Am. Chem. Soc. **51**, 2584(1929); G. Lock, F. H. Kempter: Monatsh. **67**, 29(1935).

2) R. Q. Brewster, T. Groening: Org. Syntheses. Coll. Vol. II, 446(1948).

3) G. Lock, F. H. Kempter: Monatsh. **67**, 24(1935).4) G. W. Watt: Chem. Revs. **46**, 355(1950).5) C. A. Kraus, G. F. White: J. Am. Chem. Soc. **45**, 770(1923).6) L. H. Baldinger, J. A. Nieuwland: Ibid. **55**, 2851(1933).7) K. E. Hankin, F. E. Fischer: Ibid. **75**, 5119(1953).

あることを知った。

次いで著者等は 2-cyanodiphenyl ether の液安-ナトリウム開裂反応を行つたところ (I) 式に従つて開裂が進行し phenol (tribromide として証明) と benzylamine を主分解生成物として確認, また少量の dibenzylamine を副生物として証明した. また 4-cyanodiphenyl ether に対する同様の反応も反応成績体は (I) の場合と全く同一物質であつて (II) 式に従つて切断されることを知つた. これに反し 3-cyanodiphenyl ether に於いてはその生成物を検索した結果 主として生成するものは 3-amidinodiphenyl ether であつて, その他微量の 3-phenoxybenzamide 及び phenol を得たのみである.

(I)

(II)

(III) CN

従つて以上の実験結果より 2-, 3- 及び 4-cyanodiphenyl ether に液安-ナトリウム開裂反応を行う時は, 2- 及び 4-cyano 体では液安-ナトリウムにより先ず cyano 基の還元が起り続いて diphenyl ether を構成するエーテル型酸素が切断されるのか, 或いはその逆に反応が進行するのかまだ確認はされていないが, 結果は全く同一で (I) 及び (II) の同一機構によりエーテル型酸素結合が切断されることを証明. また 3-cyano 体のみは 2- 或いは 4-cyano 体に比してエーテル結合が切断されにくいことを証明することが出来た.

また 4,4'-dicyano 体に於いては反応経過が相当複雑らしく, 少量の mp 226° (decomp) を示す中性の結晶を得ているが, 本物質に関してはまだ精査していない.

本研究に於ける元素分析は本学微量元素分析センター穂積啓一郎博士並びにその協力者によつて施行されたものでここに記して謝意を表する.

実 験 の 部

2-Cyanodiphenyl ether *o*-bromobenzonitrile⁹⁾ (mp 53.5~55°) 9.2 g, potassium phenoxide 6.6 g 及び銅粉 50 mg をよく混和, 冷却器を付し, 油浴中で徐々に加熱. 反応は浴温 150° 附近で激しく始まるが反応が緩和になるに至り浴温を上げ 190~200° で 3 時間加熱. 冷後エーテルで抽出, エーテル抽出液は 10% KOH で洗浄, 次いで水洗後無水 K₂CO₃ で乾燥, エーテルを留去. 赤褐色油を得. これを減圧蒸留し bp₆ 150~154° の部分を集め再留精製. 収量 5.0 g, 収率 51%. C₁₃H₉ON 計算値 C 79.98, H 4.65, 実験値 C 80.06, H 4.85. 本物質は 20% エタノール性カリと煮沸, 鹼化すれば diphenyl ether-2-carboxylic acid^{3,9)} (mp 112~113°) を得.

3-Cyanodiphenyl ether *m*-bromobenzonitrile¹⁰⁾ (mp 40~41.5°) 10.0 g, potassium phenoxide 7.3 g, 銅粉 50 mg を油浴中で前項と同一条件で反応処理. bp₆ 149~159° の留分を集め再蒸留, 精製. 収量 5.2 g, 収率 49%. C₁₃H₉ON 計算値 C 79.98, H 4.65, 実験値 C 79.86, H 4.71. これをエタノール性カリで鹼化すれば diphenyl ether-3-carboxylic acid (mp 143~145°) を得.

4-Cyanodiphenyl ether i) *p*-bromobenzonitrile¹¹⁾ (mp 110~112°) 5.0 g, potassium phenoxide 3.7 g, 銅粉 20 mg より前項と同様に操作. bp₄ 170~174°. 放置すれば結晶固化. 石油エーテルより再結晶. mp 44~47.5°. 収量 2.0 g, 収率 37%. C₁₃H₉ON 計算値 C 79.98, H 4.65, 実験値 C 79.89, H 4.56. 20% エタノール性カリで鹼化, diphenyl ether-4-carboxylic acid¹²⁾ (mp 158~159°) を得.

ii) potassium *p*-cyanophenoxide¹³⁾ 1.2 g, bromobenzene 3.0 g, 銅粉 6 mg を油浴中で加熱. 温度の上昇につれて bromobenzene は反応器中の少量の水を伴つて留出するから, 水層を分離後流出した bromobenzene をフラスコ上部に附した分液漏斗から再び反応容器中に滴下. 浴温 210~215° で 4 時間加熱. 収量 0.61 g, 収率 41%. mp 46.5~47.5° (石油エーテル). 前法 i) で得たものとの混融の結果同一物質なることを確認.

4,4'-Dicyanodiphenyl ether *p*-bromobenzonitrile 1.82 g, potassium *p*-cyanophenoxide 0.79 g, 銅粉 6 mg を 250~260° の油浴中に 3 時間加熱. エタノールより再結晶. mp 176~178° の淡黄色結晶. 収量 0.40 g, 収率 36%. Ashley, Barber 等の文献¹⁴⁾ mp 178~180° と全く一致. 50% H₂SO₄ で鹼化後ジアゾメタンでメチ

† 融点はすべて未補正.

8) M. Schöpf: Ber. **23**, 3436(1890).

9) 富田, 樋口: 本誌 **74**, 1279(1954).

10) J. R. Johnson, C. G. Gauerke: Org. Syntheses Coll. Vol. I, 123(1948).

11) H. T. Clarke, R. R. Read: J. Am. Chem. Soc. **46**, 1001(1924).

12) 富田, 岡島, 成行, 吉田: 本誌 **70**, 43(1950). 13) F. Ahrens: Ber. **20**, 2954(1887).

14) J. N. Ashley, H. J. Barber, A. J. Ewins, G. Newberg, A. D. H. Self: J. Chem. Soc. **1942**, 113.

ル化, diphenyl ether-4,4'-dicarboxylic acid dimethyl ester¹⁵⁾ (mp 153~155°) を得.

Benzonitrile の液安-Na による反応 液体アンモニア約 500 cc に金属 Na の小片を加えて溶解青色を呈せしめ, この溶液を攪拌下 benzonitrile 4.01 g の無水エーテル溶液を青色が消えるまで加える. 消失後再び Na を追加し以下同様に操作. エーテル溶液の全量を加えて更に Na を追加して, 青色が 15 分以上持続するように至らしむ. Na の所用量 4.5 g. 反応終了後常温に放置, アンモニアを揮散せしめ, 残留物は少量の水に溶かしエーテル抽出. エーテル抽出液は更に 5% HCl で抽出, 塩基性部分を除く. エーテル層よりメタノールから再結晶出来る少量の mp 227~228° の淡黄色針状品を得たが構造未定. 実験値 C 80.51, 80.47, H 5.55, 5.48 N 10.19. 一方 5% HCl 抽出液は減圧濃縮乾固した後熱エタノール処理により更に可溶と難溶の 2 種の結晶に分離. 可溶の結晶 benzylamine hydrochloride mp 253~254°(decomp). 収量 3.63 g. $C_7H_{10}NCl$ 計算値 C 58.54, H 7.02, N 9.75, 実験値 C 58.90, 58.55, H 6.57, 6.39, N 9.99, 9.87. 難溶の結晶 dibenzylamine hydrochloride mp 264°(decomp). 収量 0.01 g. $C_{14}H_{16}NCl$ 計算値 C 71.94, H 6.90, 実験値 C 71.86, 72.14, H 6.86, 6.98.

Phenylacetone の液安-Na による反応 phenylacetone 10.09 g の無水エーテル溶液を液安約 600 cc 中に攪拌しながら加え, 一方 Na の小片を少量ずつ加え 20 分以上持続する青色を呈するに至り反応を中止. アンモニア揮散後前項に従い $CHCl_3$ で抽出. 5% HCl 洗浄後, $CHCl_3$ 抽出液を処理. benzamide 0.3 g を得. mp 126~127° (ベンゼンより再結). C_7H_7ON 計算値 C 69.40, H 5.83, N 11.56, 実験値 C 69.13, 69.40, H 5.93, 6.18, N 11.70, 11.87. 一方 benzamide の結晶を分離した $CHCl_3$ 母液, 並びに 5% HCl 洗浄液を処理したが同定し得べき物質を得ず.

2-Cyanodiphenyl ether の液安-Na による反応 液体アンモニア約 300 cc を -40~-50° に保ち金属 Na の小片を溶かす. Na により濃青色を呈した液安中に攪拌下 2-cyanodiphenyl ether 1.00 g の無水エーテル溶液を青色の消失する迄滴加. 更に Na の小片を加え同様の操作を繰返し, エーテル溶液の全量を加えて後も青色が 15 分以上持続する迄 Na を追加. 反応時間約 3 時間. 反応終了後常温に放置. アンモニアを揮散せしめ, 残留物を少量の水に溶かしエーテル抽出. エーテル層は 5% HCl で洗浄, 塩基性部分と中性部分を分離. 5% HCl 抽出液は減圧蒸発乾固後熱エタノールと処理して不溶性の dibenzylamine hydrochloride mp 263°(decomp) 0.01 g と可溶性の benzylamine hydrochloride mp 253~254°(decomp) 0.15 g を確認.

一方反応物をエーテルで抽出した水性母液は塩酸酸性とした後エーテルで抽出, フェノール分を集める. フェノール分はエーテル除去後残留物を水に溶かし, ブロム水を加え, ここに析出する結晶を集める mp 93~94°, tribromophenol. 収量 1.21 g. 中性部分よりは残留物を認めたが少量のため確認し得ず.

3-Cyanodiphenyl ether の液安-Na による反応 3-cyanodiphenyl ether 1.06 g を用い 2-cyano 化合物の場合と全く同一条件の下に反応. 前法と同様に抽出分離. phenol (tribromophenol として収量 0.52 g) を証明. 5% HCl 抽出液を減圧濃縮し冷時析出する白色柱状品を 20% HCl より再結晶, 3-amidinodiphenyl ether hydrochloride monohydrate mp 222~223° 0.28 g を得. 90°/5 mmHg, P_2O_5 で乾燥すれば結晶水を失い無水物を得. mp 223~224°. $C_{13}H_{13}ON_3Cl$ 計算値 C 62.78, H 5.27, 実験値 C 62.88, H 5.43. 本物質を 10% KOH と煮沸鹼化すれば 3-phenoxybenzoic acid を得. また一方に於いて Short 等¹⁶⁾ の方法に従い 3-cyanodiphenyl ether に尿素及び $ZnCl_2$ を作用せしめて作った 3-amidino 体 (mp 220~222°) と比較同定確認.

また中性部分からは少量の 3-phenoxybenzamide, mp 125~126° を得. $C_{13}H_{11}O_2N$ 計算値 C 73.22, H 5.20, N 6.57, 実験値 C 73.08, H 5.16, N 6.87. 本物質は 3-phenoxybenzoic acid より酸クロライドを経て合成したものと比較混融確認.

4-Cyanodiphenyl ether の液安-Na による反応 4-cyanodiphenyl ether 1.00 g の無水エーテル溶液を 2-置換体の場合と同様反応. benzylamine hydrochloride 0.17 g, dibenzylamine hydrochloride 0.01 g, tribromophenol 1.37 g を各々確認したが, 中性部分及び aminophenol 部分は微量で確認し得ず.

4,4'-Dicyanodiphenyl ether の液安-Na による反応 4,4'-dicyanodiphenyl ether 0.43 g を同様に反応処理, 中性部分としてエタノールから再結晶し得る淡黄色結晶 mp 226°(decomp) 0.04 g を得たが構造未定. 実験値 C 81.38, H 4.82, N 12.09.

京都大学医学部薬学科

15) 富田, 木村: 本誌 70, 45(1950).

16) P. Oxley, M.W. Partridge, W.F. Short: J. Chem. Soc. 1947, 1110.