UDC 547.562.4.07

296. 井川健二: Diphenyl Ether を基核とする Acid Hydrazide 誘導体の合成研究
(第 14 報*) Diphenyl Ether 誘導体の Hydrazine
Hydrate による開裂反応 その 8

Kenji Ikawa: Syntheses of Acid Hydrazide Derivatives Containing Diphenyl
Ether Nucleus. XIV. Cleavage of Diphenyl Ether Derivatives
by Hydrazine Hydrate. (8).

(Research Laboratory, Shionogi & Co., Ltd.**)

Diphenyl ether derivatives possessing hydroxyl in different positions, with the nitro group present in the position *para* to the phenoxyl, hardly submits to cleavage of ether-oxygen forming a diphenyl ether by the action of hydrazine hydrate at ordinary pressure which the reaction proceeds at higher pressure to form 4-nitrophenylhydrazine (II) and the corresponding amino-hydroxydiphenyl ether derivative (V). Under some conditions, (II) is further decomposed to nitrobenzene (IIa) and 4-nitroaniline (IIb) (cf. Chart 1).

When the nitro group is present in the position *ortho* to the phenyl, hydrazinolysis occurs easily to form 2-nitrophenylhydrazine (IX) and the corresponding dihydrobenzene derivative. Of these, (IX) easily undergoes dehydration reaction to form 1-hydroxybenzotriazole (IXa) (cf. Chart 3).

(Received May 20, 1959)

すでに著者は種々の nitrodiphenyl ether 誘導体において NO₂ 基を含まない他方のベンゼン核上に CH₃ 基, COOH 基, COOCH₃ 基, Cl, NO₂ 基, NH₂ 基, OCH₃ 基等の種々の置換基を有する一連の化合物について hydrazine hydrate によるエーテル結合の開裂反応について報告したり、本報においては NO₂ 基を含まない他方のベンゼン核上の置換基として OH 基を有する nitro-hydroxydiphenyl ether 誘導体についての hydrazinolysis に関して検討した結果を報告する。

diphenyl ether における両側のベンゼン核に 1 箇ずつの NO₂ 基と OH 基を有しその置換位置の異なるすべての場合はつぎの 9 種類ある。

4-nitro-4'-hydroxydiphenyl ether (1)	4-nitro-3'-hydroxydiphenyl ether (2)
4-nitro-2'-hydroxydiphenyl ether (3)	3-nitro-4'-hydroxydiphenyl ether (4)
3-nitro-3'-hydroxydiphenyl ether (5)	3-nitro-2'-hydroxydiphenyl ether (6)
2-nitro-4'-hydroxydiphenyl ether (7)	2-nitro-3'-hydroxydiphenyl ether (8)
2-nitro-2'-hydroxydiphenyl ether (9)	

著者は diphenyl ether の両側のベンゼン核に 1 箇ずつの NO₂ 基と OCH₃ 基を有し、その置換位置のそれぞれ異なる 9 種の nitro-methoxydiphenyl ether 誘導体を合成し¹⁾ 保存してあつたので、これを原料としてブロム水素と氷酢酸とにより脱メチル反応を実施してそれぞれに対応する nitro-hydroxydiphenyl ether 誘導体 9 種を得た。

これら nitro-hydroxydiphenyl ether 誘導体にそれぞれエタノールを溶媒として 70% hydrazine hydrate を作用せしめる時は、NO₂ 基の置換位置、および反応条件の差異により興味ある反応が行なわれる。すなわち NO₂ 基の置換位置を異にする nitro-hydroxydiphenyl ether 誘導体において hydroxy を有する phenoxyl に対して *p*-位に NO₂ 基を有する 3 種の nitro-hydroxydiphenyl ether 誘導体 (I) は常圧にて hydrazine hydrate と反応せしめるも原料を回収するのみであるが加圧反応、すなわち封管中 140~150° にて 10 時間加熱反応

* 第 13 報 (その 7): 本誌 79, 1493(1959).

** Imafuku, Amagasaki, Hyogoken.

1) 富田, 井川: 本誌 75, 449(1955); 井川: 本誌 75, 453, 457(1955); 井川: 本誌 79, 269, 273(1959); 井川: 本誌 79, 769, 1493(1959).

せしめた場合はエーテル結合の開裂を来し 4-nitrophenyl hydrazine (II) と対応する dihydroxybenzene (III) が生成するが (III) 物質は過剰の hydrazine hydrate と反応して分子化合物 (IV) を形成しており, hydroquinone とは分解点 156° , 無色針状晶として得られるが resorcinol, pyrocatechol とは結晶として得られなかつた. ついでこの (IV) 物質は acetone を作用せしめると dihydroxybenzene (III) を遊離し, 脱離した hydrazine は acetone の hydrazone (dimethylketazine) として得られる. またこの ketazine は塩酸により加水分解して hydrazine の二塩酸塩と acetone に分解する. 遊離した (III) 物質は benzoyl chloride を作用せしめてそれぞれの dibenzoate として確認した. その他反応生成物を検索して NO_2 基の還元体である aminohydroxydiphenyl ether 誘導体 (V) の少量を得た. またこの加圧反応を封管中 250° にて行なつた場合は上記同様の経過をたどり hydrazinolysis が起るが開裂反応生成物の 4-nitrophenyl hydrazine (II) は一部さらに分解が起り nitrobenzene (IIa) および 4-nitroaniline (IIb) を捕捉する. すなわち Green 等²⁾は phenylhydrazine を熱分解して benzene と aniline を得ているが, この場合も 4-nitrophenylhydrazine は高温で分解して nitroaniline を生ずるものと考えられる.

つぎに hydroxy の置換位置を異にする phenoxy に対して *m*-位に NO_2 基を有する 3 種の nitro-hydroxydiphenyl ether 誘導体 (VI) は hydrazine hydrate により常圧, 加圧反応共 hydrazinolysis は全く行なわれず, 加圧反応においては NO_2 基の還元のみが起り 3-amino-hydroxydiphenyl ether 誘導体 (VII) が収率よく得られる.

さらに hydroxy の置換位置を異にする phenoxy に対して *o*-位に NO_2 基を有する 3 種の 2-nitro-hydroxydiphenyl ether 誘導体 (VIII) は常圧にて hydrazine hydrate と水浴上に加熱するときは容易にエーテル結合の

2) A. G. Green, S. Wolff : Ber. **44**, 2574(1911).

開裂を来し 2-nitrophenylhydrazine (IX) と対応する dihydroxybenzene 誘導体 (III) が生成する。しかしながら開裂反応によつて生成した (IX) 物質は容易に脱水反応が進行して実際に捕捉されるのは 1-hydroxybenzotriazole (IXa) である。(III) 物質は (I) 物質の開裂反応の場合と同様 hydrazine と分子化合物を形成するが, acetone にて処理することにより (III) 物質を遊離し, hydrazine は acetone の hydrazone (dimethylketazine) として得られる。なお (III) 物質は benzoyl chloride と作用せしめて, それぞれの dibenzoate として確認した。

Chart 3.

以上の実験結果により OH 基の置換位置を異にする diphenyl ether 誘導体において, その置換位置の如何にかかわらず OH を含まない他方のベンゼン核において hydroxy-phenoxy に対して *p*-位ならびに *o*-位に NO₂ 基を有する場合は難易の差こそあれ hydrazine hydrate によりエーテル結合の開裂を来して, nitrophenylhydrazine と dihydroxybenzene に分解すること, かつそのうち 4-nitro-hydroxydiphenyl ether 誘導体の場合は加圧反応において少量の還元生成体である 4-aminohydroxydiphenyl ether 誘導体を傍生, なお加圧反応条件の差異により開裂生成物である 4-nitrophenylhydrazine はさらに nitrobenzene と nitroaniline に分解することを明らかにすることが出来た。また *m*-位に NO₂ 基を有する場合は如何なる場合も開裂反応は起らずに NO₂ 基の還元のみが進行して 3-amino-hydroxydiphenyl ether 誘導体 that 得られることを証明し得た。

本研究にあたり終始御懇篤なる御指導を賜わつた京大富田真雄先生, 御鞭撻, 御配慮を賜わつた当研究所長武田健一博士ならびに浜元 要研究員に深謝する。また元素分析を施行された家城, 宮原, 大勝, 稲葉の諸氏に謝意を表する。

実 験 の 部^{*1}

(1) 4-Nitro-4'-hydroxydiphenyl ether の Hydrazinolysis (i) 常圧反応 4-nitro-4-methoxydiphenyl ether³⁾ に HBr, AcOH を加え 115~118° に 4 時間反応せしめて得られる 4-nitro-4'-hydroxydiphenyl ether⁴⁾ (mp 171~172°, 黄緑柱状晶。C₁₂H₉O₄N 計算値 C 62.35, H 3.92, N 6.06, 実験値 C 62.44, H 4.03, N 5.76) 2 g に 70% NH₂NH₂·H₂O 1.5 g, 99% EtOH 15 cc を加え水浴上に 40 時間還流せしめた後溶媒を留去するに原料 1.9 g を回収。その他反応生成物を検索するも開裂反応生成物を認めない。(ii) 加圧反応 (i) の場合と同一処方にて封管中 140~150° に 10 時間反応後溶媒を留去するに mp 155~156°(decomp), 無色針状晶。0.2 g を得。本品は hydroquinone と NH₂NH₂·H₂O を作用せしめて得られる分子化合物 (mp 156°(decomp)), 無色針状晶。(C₆H₁₀O₂N)_n 計算値 C 50.69, H 7.09, N 19.71, 実験値 C 51.10, H 7.09, N 19.51) と混融するに融点降下を示さない。一方結晶を溶解した溶液に Me₂CO 20 cc を加えて 30 分間水浴上に還流せしめ, ついで溶媒を留去しベンゼンに溶解し Al₂O₃ によるクロマトにて分別するに原料 0.1 g, 1-isopropylidene-2-(4-nitrophenyl)-hydrazine⁵⁾ mp 147~148°, 黄色針状晶。0.35 g, その他還元生成物として 4-amino-4'-hydroxydiphenyl ether 0.25 g を得。mp 151°, 無色板状晶。C₁₂H₁₁O₂N 計算値 C 71.63, H 5.51, N 6.96, 実験値 C 71.56, H 5.51, N 6.73。本品の HCl 塩は mp 239~241°(decomp), 無色針状晶。C₁₂H₁₂O₂NCl 計

*1 融点はすべて未補正。

3) 井川: 本誌 79, 1493(1959)。

4) S. Buchan, H. A. Scarborough: J. Chem. Soc. 1934, 706.

5) E. Bamberger, H. Sternitzki: Ber. 26, 1306(1893)。

算値 C 60.64, H 5.09, N 5.89, Cl 14.92, 実験値 C 60.62, H 4.92, N 5.72, Cl 15.05. その他 nitrobenzene 臭のある物質微量を得. カラム上部の Al_2O_3 を MeOH にて抽出し, ついで溶媒を留去して得た油状物質をアルカリ性とし Me_2SO_4 にてメチル化し mp 56° , 無色板状晶を得. 本品を hydroquinone dimethyl ether⁶⁾ と混融するに融点降下を示さない. この加圧反応を 250° にて 8 時間実施した後上記同様処理して上記反応生成物以外に nitrobenzene 0.35 g, mp 147.5° の 4-nitroaniline 0.2 g を得.

(2) 4-Nitro-3'-hydroxydiphenyl ether 4-nitro-3'-methoxydiphenyl ether³⁾ 5 g に HBr 50 cc, AcOH 20 cc を加え $118\sim 120^\circ$ に 5 時間還流した後溶媒を留去して析出する結晶をベンゼンより再結晶. mp $96\sim 97^\circ$, 微黄色針状晶. 3.8 g を得. $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{O}_4\text{N}$ 計算値 C 62.35, H 3.92, N 6.06, 実験値 C 62.20, H 3.91, N 5.86.

(3) 4-Nitro-3'-hydroxydiphenyl ether の Hydrazinolysis (i) 常圧反応 物質 1 g を (1) の (i) と同様反応, 処理して原料 0.9 g を回収. その他反応生成物を検索するも開裂反応生成物は認めない. (ii) 加圧反応 物質 2 g を (1) の (ii) と同様反応, 処理して原料 0.12 g, 1-isopropylidene-2-(4-nitrophenyl)-hydrazine mp $147\sim 148^\circ$, 黄色針状晶. 0.3 g, resorcinol mp 110° , 無色板状晶. 0.2 g, 還元生成物として 4-amino-3'-hydroxydiphenyl ether mp $177\sim 178^\circ$, 無色鱗片状晶, 0.3 g を得. $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}$ 計算値 C 71.63, H 5.51, N 6.96, 実験値 C 71.95, H 5.47, N 6.74. 本品の HCl 塩は mp $251\sim 252^\circ$ (decomp). $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{NCl}$ 計算値 C 60.64, H 5.09, N 5.89, Cl 14.92, 実験値 C 60.41, H 5.01, N 5.65, Cl 14.77.

(4) 4-Nitro-2'-hydroxydiphenyl ether の Hydrazinolysis (i) 常圧反応 4-nitro-2'-methoxydiphenyl ether³⁾ に HBr, AcOH を加え $115\sim 118^\circ$ に 8 時間反応して得られる 4-nitro-2'-hydroxydiphenyl ether⁴⁾ (mp 109° , 微黄色粉末状晶. $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{O}_4\text{N}$ 計算値 C 62.35, H 3.92, N 6.06, 実験値 C 62.62, H 3.93, N 5.88) 2 g を (1) の (i) と同様反応, 処理して原料 1.75 g を回収. その他反応生成物を検索するも開裂反応生成物を認めない. (ii) 加圧反応 (4) の (i) と同一処方に (1) の (ii) の場合と同様反応, 処理して原料 0.45 g, pyrocatechol を bis-4-nitrobenzoate, として 0.5 g を得. mp $165\sim 166^\circ$, 微黄色針状晶. $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{O}_8\text{N}_2$ 計算値 C 58.83, H 2.96, N 6.86, 実験値 C 59.07, H 2.80, N 6.60. その他還元生成物として 4-amino-2'-hydroxydiphenyl ether 0.2 g を得. mp $174\sim 174.5^\circ$, 無色針状晶. $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}$ 計算値 C 71.63, H 5.51, N 6.96, 実験値 C 71.40, H 5.40, N 6.96. 本品の HCl 塩は mp $282\sim 283^\circ$ (decomp). 無色板状晶. $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{NCl}$ 計算値 C 60.64, H 5.09, N 5.89, Cl 14.92, 実験値 C 60.59, H 4.98, N 5.71, Cl 15.30.

(5) 3-Nitro-4'-hydroxydiphenyl ether 3-nitro-4'-methoxydiphenyl ether³⁾ を (2) と同様反応, 処理して得られる. 収率 76%, mp $47.5\sim 49^\circ$, 微黄色針状晶. $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{O}_4\text{N}$ 計算値 C 62.35, H 3.92, N 6.06, 実験値 C 61.98, H 4.03, N 6.02. 本品の benzoate は mp $85\sim 86^\circ$, 微黄色柱状晶. $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{O}_5\text{N}$ 計算値 C 68.06, H 3.91, N 4.18, 実験値 C 67.98, H 4.03, N 3.94.

(6) 3-Nitro-4'-hydroxydiphenyl ether の Hydrazinolysis (i) 常圧反応 物質 2 g に 70% $\text{NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ 1.5 g, 99% EtOH 15 cc を加え水浴上に 20 時間加熱還流せしめた後, 溶媒を留去するに原料 1.9 g を回収. その他反応生成物を検索するも開裂反応生成物を認めない. (ii) 加圧反応 上記 (i) と同一処方に封管中 $140\sim 150^\circ$ に 15 時間反応せしめた後溶媒を留去し, ついで Me_2CO 20 cc を加え 30 分間還流した後溶媒を留去し, ベンゼン 5 cc を加えて放置するに結晶析出. 結晶を別し EtOH より再結晶. 3-amino-4'-hydroxydiphenyl ether 1.35 g を得. mp $128\sim 128.5^\circ$, 無色錠子状晶. $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}$ 計算値 C 71.63, H 5.51, N 6.96, 実験値 C 71.28, H 5.55, N 6.78. 結晶母液をベンゼンに溶解し Al_2O_3 によるクロマトにて分別するに上記 amino 体 0.1 g, dimethylketazine の他に開裂反応生成物は認めない.

(7) 3-Nitro-3'-hydroxydiphenyl ether 3-nitro-3'-methoxydiphenyl ether³⁾ を (2) と同様反応, 処理して得られる. 収率 74%, mp $94\sim 94.5^\circ$, 黄色針状晶. $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{O}_4\text{N}$ 計算値 C 62.35, H 3.92, N 6.06, 実験値 C 61.96, H 3.95, N 5.92.

(8) 3-Nitro-3'-hydroxydiphenyl ether の Hydrazinolysis (i) 常圧反応 物質 2 g を (5) の (i) と同様反応, 処理して原料 1.8 g を回収. その他反応生成物を検索するも開裂反応生成物を認めない. (ii) 加圧反応 物質 2 g を (6) の (ii) と同様反応, 処理して還元生成物 3-amino-3'-hydroxydiphenyl ether 1.3 g を得. mp $119\sim 120^\circ$, 無色針状晶. $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}$ 計算値 C 71.63, H 5.51, N 6.96, 実験値 C 72.05, H 5.58, N 6.67.

(9) 3-Nitro-2'-hydroxydiphenyl ether 3-nitro-2'-methoxydiphenyl ether⁴⁾ を (2) と同様反応, 処理して得られる. 収率 78%, mp $100\sim 101^\circ$, 無色針晶. $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{O}_4\text{N}$ 計算値 C 62.35, H 3.92, N 6.06, 実験値 C 62.33, H 4.02, N 6.12. 本品の benzoate は mp $88\sim 89^\circ$, 無色板状晶. $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{O}_5\text{N}$ 計算値 C 68.06, H 3.91, N 4.18, 実験値 C 67.82, H 4.18, N 3.82.

(10) 3-Nitro-2'-hydroxydiphenyl ether の Hydrazinolysis (i) 常圧反応 物質 2 g を (6) の (i) と同様反応, 処理して原料 1.85 g を回収. その他反応生成物を検索するも開裂反応生成物は認めない. (ii) 加圧反応 物質 2 g を (6) の (ii) と同様反応処理して還元生成物 3-amino-2'-hydroxydiphenyl ether 1.4 g を得. mp 121° , 無色針状晶. $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}$ 計算値 C 71.63, H 5.51, N 6.96, 実験値 C 71.36, H 5.53, N 6.97.

(11) 2-Nitro-4'-hydroxydiphenyl ether 2-nitro-4'-methoxydiphenyl ether⁷⁾ を (2) と同様反応, 処

6) F. Ullmann: Ann. **327**, 116(1093).

7) R. Q. Brewster, H. S. Choguill: J. Am. Chem. Soc. **61**, 2702(1939).

理して得られる。収率 75%。mp 109.5°, 黄緑色針状晶。C₁₂H₉O₄N 計算値 C 62.35, H 3.92, N 6.06, 実験値 C 61.98, H 4.06, N 5.96.

(12) 2-Nitro-4'-hydroxydiphenyl ether の Hydrazinolysis 物質 2 g に 70% NH₂NH₂·H₂O 1.5 g, 99% EtOH 8 cc を加え水浴上に 10 時間還流後溶媒を留去, ついで Me₂CO 20 cc を加えて 30 分間還流した後溶媒を留去し, 残留物をベンゼン 50 cc に溶解し, 水 20 cc にて振盪しベンゼン層と水層を分け, ベンゼン層は Na₂SO₄ にて脱水後 Al₂O₃ によるクロマトにて分別して原料 0.05 g と dimethylketazine 0.3 g を得。水層は Et₂O 200 cc にて抽出。Et₂O を脱水後溶媒を留去し, 残留物を BzCl と作用せしめて hydroquinone dibenzoate⁹⁾ 1.6 g を得。mp 203°, 無色針状晶。C₂₀H₁₄O₄ 計算値 C 75.46, H 4.43, 実験値 C 75.47, H 4.37。水層は減圧濃縮後, HCl 酸性とすれば結晶析出。熱湯より再結晶。1-hydroxybenzotriazole 0.7 g を得。mp 160°, 無色針状晶。

(13) 2-Nitro-3'-hydroxydiphenyl ether 2-nitro-3'-methoxydiphenyl ether³⁾ を (2) と同様反応, 処理して得られる。収率 77%。黄色油状物質, *n*_D²⁵ 1.5902。C₁₂H₉O₄N 計算値 C 62.35, H 3.92, N 6.06, 実験値 C 62.25, H 3.97, N 5.91.

(14) 2-Nitro-3'-hydroxydiphenyl ether の Hydrazinolysis 物質 2 g を (12) と同様反応, 処理して原料 0.1 g を回収。開裂反応生成物として resorcinol を dibenzoate として 1.45 g。mp 117°, 無色板状晶。C₂₀H₁₄O₄ 計算値 C 75.46, H 4.43, 実験値 C 75.18, H 4.55。1-hydroxybenzotriazole 0.66 g を得。

(15) 2-Nitro-2'-hydroxydiphenyl ether 2-nitro-2'-methoxydiphenyl ether¹⁰⁾ を (2) と同様反応, 処理して得られる。収率 72%。mp 50.5°, 微黄色板状晶。C₁₂H₉O₄N 計算値 C 62.35, H 3.92, N 6.06, 実験値 C 61.92, H 4.24, N 5.80.

(16) 2-Nitro-2'-hydroxydiphenyl ether の Hydrazinolysis 物質 2 g を (12) と同様反応, 処理して原料 0.1 g を回収。開裂反応生成物として pyrocatechol 0.55 g, mp 104~105°, 灰白色鱗片状晶と 1-hydroxybenzotriazole mp 160°, 無色針状晶 0.65 g を得。

塩野義製薬株式会社研究所

8) O. Döbner : Ann. **210**, 256, 263(1881).

9) P. Shwarz, T. Zincke : Ann. **311**, 332(1900).

10) H. A. Scarborough, J. Sweeten : J. Chem. Soc. **1934**, 868; N. M. Cullinan, H. G. Devey, H. J. H. Padfield : J. Chem. Soc. **1934**, 717.

UDC 615.777.96-07 : 615.36/.37

297. 原 幸子, 岡本仲子, 松村 剛*, 水野傳一 : 生物学的製剤中の水銀防腐剤の定量

Sachiko Hara, Nakako Okamoto, Go Matsumura*, and Den'ichi Mizuno :

A New Assay Method for Organo-mercuric
Antiseptics in Biological Products.

(National Institute of Health**)

A new analytical method for organo-mercuric antiseptics was established using chemical and microbiological assay collaterally. Chemical analysis was carried out using the absorption decrease at 620 mμ of dithizone solution in CCl₄ after the sample and the reagent were mixed. Microbiological assay was done employing the cylinder plate method measuring the growth inhibition zone of *Staphylococcus aureus* 209 P. Formaldehyde and phenol possibly present in the biological products did not interfere the method. Discussion was made to use the two methods collaterally.

(Received may 20, 1959)

マーチオレート (エチルマーキョリチオサリチル酸ナトリウム) を代表とする水銀防腐剤の, 防腐効力のある濃度における定量法は, 未だ充分に確立されていない。著者等は化学定量と微生物定量とを組合わせて, ほぼ完全な定量法を確立できたと信ずるので報告する。化学定量はジチゾンによる比色定量を用い¹⁾ 微生物定量は *Sta-*

* Present address : Tokyo Women's Medical College. Ichigaya-Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo.

** Kamiosaki Chojamaru, Shinagawa-ku, Tokyo.

1) B. L. Vallee, J. G. Gibson, Jr. : J. Biol. Chem. **176**, 435(1948); V. L. Miller, D. Polley, C. J. Gould : Anal. Chem. **23**, 1286(1951).