56. 井川健二：Diphenyl Ether を基核とする Acid Hydrazide 誘導体の合成研究 (第8報*)
Diphenyl Ether 誘導体の Hydrazine Hydrate による開裂反応 その 4¹⁾

Kenji Ikawa: Syntheses of Acid Hydrazide Derivatives containing Diphenyl Ether Nucleus. VIII. Cleavage of Diphenyl Ether Derivatives by Hydrazine Hydrate. (4).

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

Hydrazinolysis of nine kinds of nitro-chlorodiphenyl ether derivatives, having chlorine in different position of the phenol ring without nitro group was examined. Of these, the compounds possessing a nitro group in the *para*-position to the chlorophenoxy group, i.e. 4-nitro-chlorodiphenyl ether derivative (I), easily undergoes hydrazinolysis by hydrazine hydrate, irrespective of the position of chlorine, to form 4-nitrophenylhydrazine (II) and chlorophenols (III), while under a high pressure, 4-amino-chlorodiphenyl ether (IV) is partly formed.

In case of (V), where the nitro group is present in the *meta*-position, hydrazinolysis is not effected either at ordinary or higher pressure and reduction of the nitro group occurs under pressure, forming 3-amino-chlorodiphenyl ether (VI). When the nitro group is present in the *ortho*-position, hydrazinolysis proceeds to form 2-nitrophenylhydrazine (VII) and chlorophenol (III), and (VIII) is further dehydrated to 1-hydroxy-benzotriazole (VIIIa).

(Received July 22, 1958)

すでに著者は NO₂ 基の置換位置を異にする種々の diphenyl ether 誘導体で NO₂ 基を含まない他方のベンゼン核上に置換位置を異にする CH₃ 基, COOH 基, COOCH₃ 基等を有する種々の化合物について hydrazine hydrate によるエーテル結合の開裂反応につき報告²⁾した。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クロールを有するつぎの9種類の diphenyl ether 誘導体について hydrazine hydrate によるエーテル結合の開裂反応について吟味した。

4-nitro-4'-chlorodiphenyl ether (1), 4-nitro-3'-chlorodiphenyl ether (2), 4-nitro-2'-chlorodiphenyl ether (3), 3-nitro-4'-chlorodiphenyl ether (4), 3-nitro-3'-chlorodiphenyl ether (5), 3-nitro-2'-chlorodiphenyl ether (6), 2-nitro-4'-chlorodiphenyl ether (7), 2-nitro-3'-chlorodiphenyl ether (8), 2-nitro-2'-chlorodiphenyl ether (9)。

4-nitro-chlorodiphenyl ether 誘導体の合成には 1-bromo-4-nitrobenzene を, 3-nitro-chloro 体の合成には 3-nitro-bromobenzene を, 2-nitro-chloro 体の合成には 1-bromo-2-nitrobenzene をそれぞれ原料としてこれと 2-, 3-, あるいは 4-chlorophenol と苛性カリ, 銅粉を使用して Ullmann 反応によりそれぞれ対応する 4-nitro-chlorodiphenyl ether 誘導体 (I), 3-nitro-chlorodiphenyl ether 誘導体 (V), および 2-nitro-chlorodiphenyl ether 誘導体 (VII) を合成した。

ついでこれ等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。この場合クロールの置換位置には関係なく, またクロールは hydrazine hydrate により還元を受け難い。

すなわち3種のクロールの置換位置を異にする 4-nitro-chlorodiphenyl ether 誘導体 (I) については hydrazine hydrate により hydrazinolysis を起して diphenyl ether を構成するエーテル型酸素結合の開裂を来し, 4-nitrophenylhydrazine (II) と chlorophenol (III) が生成し, (II) 物質はアセトンで処理してその hydrazone として証明した。また (III) 物質は benzoyl chloride により benzoate の結晶として確認した。またこの開裂

* 第7報, 西村, 中島, 井川: 塩野義研究所年報 6, 250(1956). ** Imafuku, Amagasaki, Hyogo-ken.

1) その3, 井川: 本誌 75, 457(1955). 2) 富田, 井川: 本誌 75, 449(1955); 井川: 本誌 75, 453(1955).

反応は加圧においては常圧反応に比して hydrazinolysis は容易に進行し、また加圧反応においてのみ僅かに NO_2 基の還元された 4-amino-chlorodiphenyl ether (IV) の少量をも捕捉した。

つぎに3種のクロールの置換位置を異にする 3-nitro-chlorodiphenyl ether 誘導体 (V) においては hydrazine hydrate により常圧反応では原料回収に止まり、また加圧反応においても hydrazinolysis はまったく起らず nitro 基の還元のみが進行して 3-amino-chlorodiphenyl ether 誘導体 (VI) が得られる。

続いて3種のクロールの置換位置を異にする 2-nitro-chlorodiphenyl ether 誘導体 (VII) の場合は、常圧反応においていずれの場合も簡単に hydrazinolysis が起り、すでに報告³⁾した 2-nitrodiphenyl ether 誘導体の場合と同一経過をたどり 2-nitrophenylhydrazine (VIII) と chlorophenol 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 (VIII) 物質は容易に脱水反応が進行して実際捕捉されるのは 1-hydroxybenzotriazole (VIIIa) である。なおこの 2-nitro-chlorodiphenyl ether 誘導体のうち 2-nitro-4'-chlorodiphenyl ether の hydrazinolysis についてはすでに第3報³⁾で報告済みである。

以上の結果により3種のクロール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拘らずクロールを含有しない他方のベンゼン核において chlorophenoxy に対して *o*-位、ならびに *p*-位に nitro 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、nitrophenylhydrazine 誘導体と chlorophenol 誘導体 が得られ、かつ 4-nitro-chlorodiphenyl ether 誘導体の場合には、加圧反応において少量の還元生成体である 4-amino-chlorodiphenyl ether 誘導体 が得られること、また *m*-位に nitro 基を有する場合は、いかなる場合も開裂反応は起らずに nitro 基の還元のみ起り 3-amino-chlorodiphenyl ether 誘導体 が得られることを証明し得た。

本研究にあたり終始懇篤なる御指導を賜わった京大薬学科富田真雄先生、御鞭撻御配慮を賜わった当研究所長

3) 富田, 井川: 本誌 **75**, 450, 453(1955).

武田健一博士に深謝する。また元素分析を施行された家城、宮原、大勝、近藤の諸氏に対しここに記して謝意を表する。

実験の部

1) 4-Nitro-4'-chlorodiphenyl ether の hydrazinolysis i) 常圧反応： 4-nitro-4'-chlorodiphenyl ether⁴⁾ (mp 75°, 帯微黄色柱晶) 2 g, 70% hydrazine hydrate 1.2 g, 99% EtOH 8 cc を水浴上にて 12 時間沸騰させた後溶媒を留去し、残留物に Me₂CO 20 cc を加えて 1 時間沸騰させる。Me₂CO 留去後残渣をベンゼンに溶解し Al₂O₃ によるクロマトにて分別するに原料 1.6 g を回収し、次いで黄色針晶の 1-isopropylidene-2-(4-nitrophenyl)hydrazine⁵⁾ mp 148°, 0.10 g を得。C₉H₁₁O₂N₂ 計算値 C 55.96, H 5.70, N 21.76, 実験値 C 55.87, H 5.72, N 21.80。カラム上部の Al₂O₃ に吸着したフェノール性物質は 10% NaOH 液中で溶出し、HCl 酸性として析出する油状物質を Et₂O 抽出。次いで Et₂O 留去後、残留物をアルカリ性で BzCl にて benzoate としこれを EtOH より再結晶して mp 94~95°, 無色針晶の 4-chlorophenyl benzoate⁶⁾ 0.15 g を得。C₁₃H₉O₂Cl 計算値 C 67.11, H 3.89, Cl 15.24, 実験値 C 67.32, H 4.05, Cl 15.23。その他反応生成物を検索するも還元生成物は得られない。

ii) 加圧反応： i) と同一処方にて封管中 120~130° にて 8 時間反応後、常圧反応の場合と同様処理して原料 0.5 g を回収。還元生成物 4-amino-4'-chlorodiphenyl ether mp 100~101°, 無色針晶。0.12 g。C₁₂H₁₀ONCl 計算値 C 65.60, H 4.56, N 6.38, 実験値 C 65.57, H 4.95, N 6.20。および帯黄色針晶, mp 147~148° の 1-isopropylidene-2-(4-nitrophenyl)hydrazine 0.85 g を得。またフェノール性物質は 4-chlorophenyl benzoate mp 94~95° として 0.65 g を得。なお 4-nitrophenylhydrazine hydrochloride は無色針晶, mp 212° (decomp)。C₆H₅O₂N₃Cl 計算値 C 37.99, H 4.22, N 22.16, Cl 18.73, 実験値 C 38.32, H 4.47, N 22.23, Cl 18.99。

2) 4-Nitro-3'-chlorodiphenyl ether の hydrazinolysis i) 常圧反応： 1-bromo-4-nitrobenzene 10 g, 3-chlorophenol 8.6 g, KOH 3.4 g, Cu 粉 0.01 g を 160~170° に加熱して 4-nitro-3'-chlorodiphenyl ether 4.8 g を得。mp 61°, 黄色柱晶。C₁₂H₉O₃NCl 計算値 C 57.73, H 3.23, N 5.61, Cl 14.21, 実験値 C 58.16, H 3.66, N 5.70, Cl 14.12。上記 4-nitro-3'-chlorodiphenyl ether 2 g を 1) の i) と同様の条件で反応せしめた後、処理して原料 1.4 g を回収。エーテル結合開裂生成物として 1-isopropylidene-2-(4-nitrophenyl)hydrazine mp 148°, 黄色針晶, 0.04 g および benzoate として 3-chlorophenyl benzoate⁶⁾ 無色針晶, mp 70°, 0.02 g を得。C₁₃H₉O₂Cl 計算値 C 67.11, H 3.89, Cl 15.24, 実験値 C 66.87, H 4.09, Cl 15.33。その他反応生成物を検索するも還元生成物は得られない。

ii) 加圧反応： 1) の ii) の場合と同様反応、処理して原料 0.6 g を回収。1-isopropylidene-2-(4-nitrophenyl)hydrazine mp 147~148°, 0.15 g。3-chlorophenyl benzoate mp 70°, 0.06 g。還元生成物 4-amino-3'-chlorodiphenyl ether mp 42°, 無色針晶, 0.08 g。C₁₂H₁₀ONCl 計算値 C 65.60, H 4.56, N 6.38, 実験値 C 65.46, H 4.86, N 6.18。

3) 4-Nitro-2'-chlorodiphenyl ether の hydrazinolysis i) 常圧反応： 1-bromo-4-nitrobenzene 10 g, 2-chlorophenol 8.7 g, KOH 3.5 g, Cu 粉 0.01 g を 160~170° に加熱して 4-nitro-2'-chlorodiphenyl ether 5.0 g を得。mp 74°, 帯微黄色柱晶。C₁₂H₉O₃NCl 計算値 C 57.73, H 3.23, N 5.61, Cl 14.21, 実験値 C 58.00, H 3.59, N 5.45, Cl 14.01。本物質 2 g を 1) の i) の場合と同様反応、処理して原料 1.62 g を回収。エーテル結合開裂生成物 1-isopropylidene-2-(4-nitrophenyl)hydrazine mp 147~148°, 0.02 g。フェノール性物質は 3-nitrobenzoyl chloride と反応せしめて 2-chlorophenyl-3-nitrobenzoate⁶⁾ mp 98~99°, 無色針晶, 0.03 g を得。C₁₃H₉O₄NCl 計算値 C 56.22, H 2.83, N 5.05, Cl 12.79, 実験値 C 56.27, H 3.10, N 5.08, Cl 12.99。その他還元生成物は得られない。

ii) 加圧反応： 1) の ii) の場合と同様反応、処理して原料 0.65 g を回収。還元生成物 4-amino-2'-chlorodiphenyl ether mp 82.5°, 無色柱晶, 微量を得。C₁₂H₁₀ONCl 計算値 C 65.60, H 4.56, N 6.38, Cl 16.17, 実験値 C 65.83, H 4.82, N 6.49, Cl 16.12。

4) 3-Nitro-4'-chlorodiphenyl ether の hydrazinolysis i) 常圧反応： 3-nitro-4'-chlorodiphenyl ether⁷⁾ (mp 60°, 黄色柱晶) 2 g, 70% hydrazine hydrate 1.2 g, 99% EtOH 8 cc を沸騰水浴上で 15 時間反応させたが 1.9 g の原料回収。

ii) 加圧反応： 4) の i) と同一処方にて封管中 120~130° にて 8 時間反応後 EtOH を留去し、残留物に Me₂CO 20 cc を加え水浴上に 1 時間還流させた後溶媒を留去し、残留物をベンゼンに溶解し Al₂O₃ によるクロマトで分別。原料 0.2 g 回収。また 3-amino-4'-chlorodiphenyl ether の帯黄色油状物質を得てこれを HCl 塩とする。

† 融点はすべて未補正。

4) L. C. Raiford, J. C. Colbert: J. Am. Chem. Soc. 48, 2660(1926).

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

6) W. J. Wohlleben: Ibid. 42, 4369(1909).

7) H. A. Scarborough: J. Chem. Soc. 1929, 2365.

mp 173~174°, 無色針晶, 1.25 g. $C_{12}H_{11}ONCl_2$ 計算値 C 56.27, H 4.33, N 5.47, Cl 27.69, 実験値 C 56.19, H 4.45, N 5.84, Cl 27.58.

5) 3-Nitro-3'-chlorodiphenyl ether の hydrazinolysis i) 常圧反応: 1-bromo-3-nitrobenzene 10 g, 3-chlorophenol 8.5 g, KOH 3.3 g, Cu 粉 0.01 g を 140~150° に 6 時間加熱して 3-nitro-3'-chlorodiphenyl ether 4.8 g を得. mp 44~45°, 帯微黄色柱晶, $C_{12}H_9O_3NCl$ 計算値 C 57.73, H 3.23, N 5.61, Cl 14.21, 実験値 C 58.13, H 3.28, N 5.68, Cl 14.05. 本品 2 g を 4) の i) と同様反応, 処理するも原料回収.

ii) 加圧反応: 4) の ii) の場合と同様反応, 処理して原料 0.1 g 回収. 3-amino-3'-chlorodiphenyl ether の黄色油状物質を HCl 塩として mp 138~139°, 無色針晶, 1.2 g を得. $C_{12}H_{11}ONCl_2$ 計算値 C 56.27, H 4.33, N 5.47, Cl 27.69, 実験値 C 56.03, H 4.61, N 5.68, Cl 27.79.

6) 3-Nitro-2'-chlorodiphenyl ether の hydrazinolysis i) 常圧反応: 1-bromo-3-nitrobenzene 10 g, 2-chlorophenol 8.5 g, KOH 3.4 g, Cu 粉 0.01 g を 140~150° に 6 時間加熱して 3-nitro-2'-chlorodiphenyl ether 4.4 g を得. bp_{0.8} 155~157°, 帯黄色油状物質. $C_{12}H_9O_3NCl$ 計算値 C 57.73, H 3.23, N 5.61, Cl 14.21, 実験値 C 57.93, H 2.95, N 5.95, Cl 14.03. 本品 2 g を 4) の i) と同様反応処理するも原料回収.

ii) 加圧反応: 4) の ii) の場合と同様反応, 処理して原料 0.3 g 回収. 3-amino-2'-chlorodiphenyl ether の油状物質は HCl 塩として mp 155~156°, 無色針晶, 1.0 g を得. $C_{12}H_{11}ONCl_2$ 計算値 C 56.27, H 4.33, N 5.47, Cl 27.69, 実験値 C 56.07, H 4.65, N 5.37, Cl 27.24. 原料を Sn と HCl にて還元して得た 3-amino-2'-chlorodiphenyl ether HCl 塩 mp 156~157° と混融, 融点降下せず.

7) 2-Nitro-3'-chlorodiphenyl ether の hydrazinolysis 2-nitro-3'-chlorodiphenyl ether mp 39~40°, bp_s 180°, 帯微黄色柱晶 (文献⁸⁾ 黄色油, bp_s 204°) 2 g, 70% hydrazine hydrate 1.2 g, 99% EtOH 8 cc を沸騰水浴上 3 時間加熱反応させる. 液色は帯赤色より漸次褪色して帯微黄色となる. 反応終了後 EtOH を留去し残留物に Me₂CO 20 cc 加えて 1 時間煮沸後, 溶媒を留去し, 蒸留水 5 cc を加えて放置するに結晶析出. 結晶を濾別してベンゼンにてよく洗浄し, 熱湯より再結晶. mp 160°. 無色針晶の 1-hydroxybenzotriazole⁹⁾ 0.85 g を得. ベンゼン層より水洗後 5% NaOH 液 5 cc を加えてベンゼン層を分離し, 水層を HCl 酸性とし塩析された油状物質を Et₂O 抽出し Et₂O を留去した残留物をアルカリ性にて BzCl により 3-chlorophenyl benzoate mp 70°, 無色針晶, 0.9 g を得. $C_{13}H_9N_2Cl$ 計算値 C 67.11, H 3.89, 実験値 C 67.04, H 3.92.

8) 2-Nitro-2'-chlorodiphenyl ether の hydrazinolysis 2-nitro-2'-chlorodiphenyl ether⁸⁾ (mp 47~48°, 黄色柱晶) 2 g を 7) の場合と同様反応, 処理して原料 0.1 g. 1-hydroxybenzotriazole mp 160°, 無色針晶, 0.85 g. 2-chlorophenol は 3-nitrobenzoyl chloride と作用せしめて mp 98~99°, 無色針晶, 1.1 g を得. 本品は 2-chlorophenyl 3-nitrobenzoate に一致.

塩野義製薬株式会社研究所

8) E. Robert, E.E. Turner: J. Chem. Soc. **1925**, 2008.

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