57. 井川健二：Diphenyl Ether を基核とする Acid Hydrazide 誘導体の合成研究 (第9報*)
Diphenyl Ether 誘導体の Hydrazine Hydrate による開裂反応 その 5

Kenji Ikawa: Syntheses of Acid Hydrazide Derivatives containing Diphenyl Ether Nucleus. IX. Cleavage of Diphenyl Ether Derivatives by Hydrazine Hydrate. (5).

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

Hydrazinolysis of dinitrodiphenyl ether derivatives, possessing nitro groups in different positions on the two phenyl rings, was examined. When the nitro group is present in the *ortho*-position to the phenoxyl, the ether bonding in the compound (I) is preferentially cleaved by hydrazine hydrate to form 2-nitrophenylhydrazine (II) and the corresponding nitrophenol derivatives (III). (II) easily undergoes dehydration to form 1-hydroxybenzotriazole (IIa).

When the nitro group is in the *para*-position to the phenoxyl, as in (IV) and (V), hydrazinolysis is also effected to form 4-nitrophenylhydrazine and *p*- or *m*-nitrophenol (VII or VIII). In this case, the cleavage reaction proceeds more easily under a high pressure than at atmospheric pressure.

When the nitro group is in the *meta*-position to the phenoxyl, hydrazinolysis does not proceed at all, either at ordinary or higher pressure, and only reduction of the nitro group occurs to form the amine (XII).

(Received July 22, 1958)

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 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¹⁾。本報においては NO₂ 基を含まない他方の benzene 核上の置換基として NO₂ 基を有する6種類の diphenyl ether 誘導体についての hydrazinolysis に関して検討した。

エーテル型酸素の両側のベンゼン核上に1箇所ずつの NO₂ 基の置換位置の異なるすべての場合はつぎの6種類ある。これ等合成せる6種類の dinitrodiphenyl ether 誘導体中 (2), (5) 物質は文献未知の物質である。2,4'-dinitrodiphenyl ether (1), 2,3'-dinitrodiphenyl ether (2), 2,2'-dinitrodiphenyl ether (3), 4,4'-dinitrodiphenyl ether (4), 4,3'-dinitrodiphenyl ether (5), 3,3'-dinitrodiphenyl ether (6)。

以上これ等の dinitrodiphenyl ether 誘導体の合成方法は 1-bromo 2-, 3-, 4-nitrobenzene と 4-, 3-, 2-nitrophenol を固型苛性カリおよび銅粉と 130~180° に加熱する Ullmann の反応により合成した。実験例に記載した如く、これ等物質の合成時には急激に反応が起り爆発する故、nitro-bromobenzene に対し nitrophenol は 1.5~2.0 mol 使用して 130° 迄加熱し、ついで徐々に 200° 迄加熱する方法により合成した。

かくして得られた dinitrodiphenyl 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。即ち NO₂ 基の置換位置を異にする dinitrodiphenyl ether 誘導体において、phenoxy に対して *o*-位に nitro 基を有する3種の dinitrodiphenyl ether 誘導体 (I) の物質は常圧にて、hydrazine hydrate と水浴上に加熱する時は容易に

* 第8報, 井川: 本誌 79, 269(1959).

** Imafuku, Amagasaki Hyogo-ken.

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

エーテル結合の開裂を来し、2-nitrophenylhydrazine (II) と対応する nitrophenol 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 (II) 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 (IIa) である。2,2'-dinitrodiphenyl ether 誘導体の場合はエーテル型酸素結合の開裂反応を受くべき機会は同じである。

つぎに NO₂ 基の置換位置を異にする phenoxy に対して *o*-位に NO₂ 基を有する 2 種類の dinitrodiphenyl ether 誘導体、すなわち (IV), (V) の場合に、同様な条件下において hydrazine hydrate を作用せしめる時は一部 hydrazinolysis が起り 4-nitrophenylhydrazine (VI) と 4-nitrophenol (VII), あるいは 3-nitrophenol (VIII) が生成する。しかしながら (IV) および (V) の hydrazinolysis は上記 2-nitrodiphenyl ether 誘導体 (I) に比して進行し難くしたがつて封管中、加圧反応を試みたところ、同一経過をたどり開裂反応が行なわれるが常圧反応に比して開裂反応は容易である。なおこの場合開裂反応生成物 (VII), (VIII) は一部さらに還元を受け 4-amino-phenol (IX), あるいは 3-amino-phenol (X) の微量の生成を認めた。

さらに NO₂ 基を有する phenoxy に対して *m*-位に NO₂ 基を有する dinitrodiphenyl ether 誘導体、すなわち 3,3'-dinitrodiphenyl ether (XI) の場合は hydrazine hydrate により常圧、加圧反応共 hydrazinolysis はまつたく行なわれず、加圧反応においては収率よく 3,3'-diaminodiphenyl ether (XII) が生成する。なおこの際 monoamino 体は捕捉し得ない。

以上の結果によりエーテル型酸素結合の両方のベンゼン核上に置換位置を異にする NO₂ 基が 1 箇所ずつ存在する dinitrodiphenyl ether 誘導体において phenoxy に対して NO₂ 基が *o*-位にある 3 種の場合は、hydrazine hydrate により優先的に hydrazinolysis が行なわれること、さらに *o*-位の 2 種類の場合においては加圧下に良く hydrazinolysis が行なわれ、開裂反応生成物の一部は nitro 基の還元を受け amino 体となる。並びに *m*-位の場合の 1 種類は常圧、加圧反応共に hydrazinolysis は起らず、両側の nitro 基の還元のみが行なわ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つた京大薬学科富田真雄先生、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) 2,4'-Dinitrodiphenyl ether²⁾ 2-nitrophenol 56 g に粒状 KOH および水少量を加えて溶解し水浴上

† 融点はすべて未補正。

2) C. Haussermann, H. Teichmann: Ber. 29, 1446(1896).

にて蒸発乾固して K 塩を製し, 1-bromo-4-nitrobenzene 40 g をよく混和し油浴上にて 130° で 3 時間, 180° で 2 時間反応. ついで水蒸気蒸留した後, 残部をベンゼン溶媒でクロマトにて分別精製した結晶をベンゼン・EtOH 混液で再結晶. 目的物 4.8 g を得. mp 105° (文献³⁾ mp 103.5°), 帯黄色針晶を得. $C_{12}H_9O_5N_2$ 計算値 C 55.39, H 3.10, N 10.77, 実験値 C 55.45, H 3.47, N 11.00.

2) 2,4'-Dinitrodiphenyl ether の hydrazinolysis 上記物質 1.5 g に 70% $NH_2NH_2 \cdot H_2O$ 0.75 g, 99% EtOH 8 cc を加え水浴上に 4 時間沸騰せしめた後溶媒を留去. ついで残留物をベンゼン抽出し, ベンゼン層に 5% NaOH 液 5 cc を加えて振盪して分液し, ベンゼン層は溶媒を留去して原料微量を回収. 一方アルカリ液は HCl 酸性として Et_2O 抽出し, 溶媒を留去して 4-nitrophenol mp 113.5°, 黄色針晶, 0.4 g を得. 最初のベンゼン抽出残留物に Me_2CO 20 cc を加えて 1 時間加熱した後 Me_2CO を留去し, 残留物を Et_2O 抽出して isopropylidenehydrazine³⁾ および dimethylketazine³⁾ を去り, 残部に 1% HCl を加えて pH 6.4~6.6 に調整すれば結晶析出. 熱湯より再結晶. mp 160°, 無色針晶, 0.4 g を得. 本品を 1-hydroxybenzotriazole⁴⁾ と混融, 融点降下せず.

3) 2,3'-Dinitrodiphenyl ether 2-nitrophenol 19.5 g, 粒状 KOH 5.6 g に少量の水を加え水浴上にて乾固し, さらに 2-nitrophenol 15 g を追加し 1-bromo-3-nitrobenzene 20 g, Cu 粉微量を加えてよく混和し, 内温 130° にて 4 時間, 徐々に加温し 180° にて 4 時間反応. ついでベンゼン抽出しベンゼン層を KOH 液にて洗浄し 2-nitrophenol を除き, ベンゼンを留去し残留物を Al_2O_3 によるクロマトにて精製. mp 74° の黄色針晶, 2.2 g の目的物を得. $C_{12}H_9O_5N_2$ 計算値 C 55.39, H 3.10, N 10.77, 実験値 C 54.97, H 3.15, N 11.15.

4) 2,3'-Dinitrodiphenyl ether の hydrazinolysis 上記物質 0.5 g を 2) の場合と同様反応, 処理して, 開裂反応生成物 1-hydroxybenzotriazole mp 160°, 無色針晶, 0.15 g および 3-nitrophenol mp 96°, 黄色針晶, 0.12 g を得.

5) 2,2'-Dinitrodiphenyl ether の hydrazinolysis 2,2'-dinitrodiphenyl ether (文献⁵⁾ mp 114.5°) 2 g に 70% $NH_2NH_2 \cdot H_2O$ 1 g, 99% EtOH 10 cc を加え水浴上に 4 時間沸騰. 内容物は漸次橙黄色を呈す. 反応後溶媒を留去し 2) の場合と同様処理して開裂反応生成物 1-hydroxybenzotriazole mp 160°, 0.86 g および 2-nitrophenol mp 46~47°, 黄色柱晶 0.35 g を得.

6) 4,4'-Dinitrodiphenyl ether の hydrazinolysis i) 常圧反応: 4,4'-dinitrodiphenyl ether mp 145° (文献⁶⁾ 142.5~143°) 2 g に 70% $NH_2NH_2 \cdot H_2O$ 1 g, 99% EtOH 10 cc を加え水浴上 20 時間加熱反応. 冷後析出する結晶を浮別し, 原料 1.5 g を回収. 浮液より EtOH を留去し 5% NaOH 液 5 cc を加えてベンゼン抽出し, ベンゼン層より溶媒を留去して残留物を Al_2O_3 によるクロマトにて分別精製. 原料 0.06 g を回収. エーテル結合開裂生成物 4-nitrophenylhydrazine⁷⁾ mp 156~157° の微量を得. 一方赤紫色の NaOH 液を HCl 酸性として NaCl にて塩析しつつベンゼン抽出. ベンゼンを留去すれば黄色針晶, mp 113° の 4-nitrophenol 0.1 g を得.

ii) 加圧反応: 常圧反応と同処方にて封管中砲炉内で 120~130° に 5 時間加熱反応. ついで溶媒を留去すれば赤色結晶析出. 結晶を水洗してベンゼンにて再結晶. 帯黄色針晶と赤色骸子状結晶との混合物を得. これをベンゼン溶媒にて Al_2O_3 によるクロマトにて分別精製するに原料 0.05 g と赤色骸子晶, mp 156~157° の 4-nitrophenylhydrazine 0.3 g を得. さきの水溶液は Me_2CO 10 cc を加えて 1 時間加熱後 Me_2CO を留去して 5% NaOH 液 5 cc を加えベンゼン抽出を行ない, dimethylketazine および isopropylidenehydrazine を除去. アルカリ性水溶液は HCl 酸性にし NaCl にて塩析しつつ Et_2O 抽出し, Et_2O を留去し残留物を Al_2O_3 によるクロマトにて分別するに mp 186°, 無色針晶の 4-aminophenol 微量. C_6H_7ON 計算値 N 12.84, 実験値 N 12.67. および mp 113°, 帯微黄色柱晶, 0.65 g を得. 本品は 4-nitrophenol (mp 113.5°) に一致.

7) 4,3'-Dinitrodiphenyl ether 4-nitrophenol 3.6 g に粒状 KOH 1.2 g を少量の蒸留水に溶解せるものを加え水浴上で乾固. この K 塩に 4-nitrophenol 2 g と 1-bromo-3-nitrobenzene 4 g を加えて 130° にて 4 時間加熱し, ついで 200° にて 3 時間反応. 反応終了後ベンゼン抽出を行ない, ベンゼン層を 5% KOH 液にて洗浄して 4-nitrophenol を除去し, ついでベンゼンを留去後残留物を Al_2O_3 クロマトにて分別精製し, 1-bromo-3-nitrobenzene 0.5 g と mp 117°, 帯微黄色の 4,3'-dinitrodiphenyl ether 1.5 g を得. $C_{12}H_9O_5N_2$ 計算値 C 55.39, H 3.10, N 10.77, 実験値 C 55.12, H 3.30, N 10.73.

8) 4,3'-Dinitrodiphenyl ether の hydrazinolysis i) 常圧反応: 上記 4,3'-dinitrodiphenyl ether 1.0 g に 70% $NH_2NH_2 \cdot H_2O$ 0.48 g, 99% EtOH 6 cc を加え 6) の i) の場合と同様反応, 処理して 4-nitrophenylhydrazine 0.05 g と 3-nitrophenol mp 95~96°, 帯黄色針晶, 微量を得.

ii) 加圧反応: 6) の ii) と同様反応, 処理して 4-nitrophenylhydrazine mp 156°, 0.6 g. 3-nitrophenol mp 96~97°, 0.65 g. さらに微量の 3-aminophenol を得. 本物質の picrate mp 164°, 黄色針晶. HCl 塩は

3) T. Curtius: J. prakt. Chem. [2] **44**, 543, 164(1891).

4) P. Schwarz, T. Zincke: Ann. **311**, 332(1900).

5) C. Haussermann, E. Bauer: Ber. **29**, 2083(1896).

6) C. Haussermann, H. Teichmann: Ber. **29**, 1448(1896).

7) E. Bamberger, H. Sternitzki: Ibid. **26**, 1306(1893).

mp 229°⁸⁾, 無色針晶.

9) 3,3'-Dinitrodiphenyl ether の hydrazinolysis i) 常圧反応: 3,3'-dinitrodiphenyl ether⁹⁾ (帯黄色針晶, mp 124°) 2 g に 70% $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 1 g, 99% EtOH 10 cc を加え水浴上にて 20 時間加熱反応せしめたが原料 1.9 g を回収せるのみ. その他反応生成物を検索するもエーテル結合開裂生成物を認めず.

ii) 加圧反応: 常圧反応と同一処方にて封管中 120° にて 5 時間反応せしめた後 EtOH を留去. 残留油状物質を Et_2O 抽出し, Et_2O 層を水洗して hydrazine hydrate を除き, 水層を検索するも phenol 性物質を認めず. Et_2O 層は乾燥 HCl ガスを導入するに帯微褐色の沈殿物を得. この沈殿を濾別した後 Et_2O 層の溶媒を留去して得た残留物をクロマトにて分別精製するにわずかに原料 dinitro 体の回収を認めた. 上記の沈殿 (HCl 塩) は EtOH に溶解し, 濃縮途中で析出せる結晶を濾別. 無色針晶, mp 88~89°, 0.05 g を得. $\text{H}_5\text{N}_2\text{Cl}$ 計算値 H 7.30, N 40.87, 実験値 H 7.76, N 39.89. 本品は hydrazine monohydrochloride に一致. EtOH 濾液より溶媒を留去し残部に 5% NaOH 液を加えてアルカリ性にてベンゼン抽出してクロマトにて分別精製し, 再度乾燥 HCl ガスを導入して析出する HCl 塩を EtOH より脱色再結晶. mp 270~272°, 無色針晶. $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ON}_2\text{Cl}_2$ 計算値 C 52.76, H 5.17, N 10.26, Cl 26.01, 実験値 C 52.71, H 5.49, N 10.04, Cl 25.96. 本品は 3,3'-diaminodiphenyl ether dihydrochloride に一致.

塩野義製薬株式会社研究所

8) M. Busch, K. Schulz: Ber. **62**, 1466(1929).

9) 富田, 高瀬: 本誌 **75**, 1077(1955).

UDC 615.412-014.1

58. 伊田忠夫: プロテクティブコーティングの研究 (第7報*)

コーティングの必要量および基剤の毒性

Tadao Ida: Studies on Protective Coating. VII. Necessary Amount of Coating and Toxicity of Coating Agents.

(Osaka Research Laboratory, Tanabe Seiyaku Co., Ltd.**)

Examinations were made on the amount to be used and toxicity of various protective coating agents, whose syntheses have already been described, in order to use them for practical application.

For examination of the amount of the coating necessary to give a perfect coating, tablets were coated and relationship between the number of coating, and the amount of coating and thickness of the coated agent was examined. Measurements were also made on the amount of moisture absorption by tablets with different number of coatings. The time it takes for disintegration of tablets with different number of coatings was examined in distilled water and simulated gastric juice.

It was thereby found that a coating of 60~100 μ in thickness gave the perfect coating and such a coating was sufficient as a protective agent. Toxicity tests with these coating agents using mice showed them to be free from toxicity.

(Received July 22, 1958)

第 1~6 報において, セルロース誘導体, 糖類, 多価アルコール類およびポリビニル誘導体のアミノ基を有する各種の化合物を合成して, それ等のプロテクティブコーティング剤としての有用性を検討し, 合計 21 種の化合物を得たことを報告したが, 本報ではこれらのプロテクティブコーティング剤によつて完全なコーティングを施し, その目的とする保護作用を十分に発揮せしめるために必要なコーティング量, 並びにそれら各コーティング基剤の毒性について検討を行った.

プロテクティブコーティング剤によつて, その目的とする保護作用を十分に発揮せしめるためには, まずそれらのコーティング剤の完全な被膜を施さねばならないが, そのために必要なコーティング量を知るために, さきに得た 21 種のプロテクティブコーティング剤中, アミノセルロース誘導体から benzylaminomethylcellulose を, セルロース誘導体のアミノ酸エステルとして acetylcellulose *p*-aminobenzoate を, 糖類のアミン誘導体か

* 第 6 報: 本誌 **78**, 635(1958).

** Kashima-cho, Higashiyodogawa-ku, Osaka.