を得. 無色鱗片晶. mp 193°. $C_{13}H_{10}O_4N_2$ 計算値 C 60.46, H 3.90, N 10.85, 実験値 C 60.80, H 4.13, N 10.94.

(36) 3-Nitro-3'-carbamoyldiphenyl ether (16) の物質 5 g を (32) と同様反応, 処理して目的物 4.25 g を得. 微黄色針晶. mp 152°. $C_{13}H_{10}O_4N_2$ 計算値 C 60.46, H 3.90, N 10.85, 実験値 C 60.09, H 3.87, N 10.80.

(37) 3-Nitro-2'-carbamoyldiphenyl ether (19) の物質 15 g を (32) と同様反応, 処理して目的物 12 g を得. 微黄色鱗片晶. mp 107°. $C_{13}H_{10}O_4N_2$ 計算値 C 60.46, H 3.90, N 10.85, 実験値 C 60.77, H 3.86, N 10.68.

(38) 2-Nitro-4'-carbamoyldiphenyl ether (23) の物質 10 g を (32) と同様反応, 処理して 8.6 g の目的物を得. 微黄色板晶. mp 179°. $C_{13}H_{10}O_4N_2$ 計算値 C 60.46, H 3.90, N 10.85, 実験値 C 60.25, H 3.95, N 11.10.

(39) 2-Nitro-3'-carbamoyldiphenyl ether (27) の物質 10 g を (32) と同様反応, 処理して目的物 4.2 g を得. 微黄色柱晶. mp 135°. $C_{13}H_{10}O_4N_2$ 計算値 C 60.46, H 3.90, N 10.85, 実験値 C 60.36, H 3.89, N 11.21.

(40) 2-Nitro-2'-carbamoyldiphenyl ether (29) の物質 10 g を (32) と同様反応, 処理して目的物 7.8 g を得. 微黄色柱晶. mp 145°. $C_{13}H_{10}O_4N_2$ 計算値 C 60.46, H 3.90, N 10.85, 実験値 C 60.69, H 3.72, N 11.13.

塩野義製薬株式会社研究所

UDC 547.564.3-564.4.07

162. 井川健二: Diphenyl Ether を基核とする Acid Hydrazide 誘導体の合成研究

(第 11 報*) Nitro-aminodiphenyl Ether 誘導体の合成 その 2

Kenji Ikawa: Syntheses of Acid Hydrazide Derivatives Containing Diphenyl Ether Nucleus. XI. Syntheses of Nitro-aminodiphenyl Ether Derivatives. (2).

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

A series of dinitrodiphenyl ether derivatives, possessing one nitro group in each benzene ring and in different positions were submitted to partial reduction with hydrogen sulfide in ammonia and ethanol. It was thereby found that the compounds possessing nitro groups in symmetric positions produced only one kind of monoamino derivatives while those with nitro groups in non-symmetric positions also produced one kind of monoamino compounds but the nitro group in *meta*-position was preferentially reduced when the nitro is in position *meta* to the phenoxy, irrespective of the position of the other nitro group, and in the absence of a nitro group in *meta*-position, that in *ortho*-position was preferentially attacked over that in *para*-position (Chart 1). Partial reduction of such diphenyl ethers by catalytic reduction over palladium-carbon afforded a mixture of monoamino and diamino compounds as well as other intermediate products (azoxy compounds). The Ullmann condensation of 4-, 3-, and 2-acetamidophenol as a potassium salt with 4-, 3-, and 2-nitrobromobenzene afforded the corresponding acetamido-nitrodiphenyl ether derivatives and their saponification gave 9 kinds of nitro-aminodiphenyl ether derivatives.

(Received December 20, 1958)

著者は前報において nitro-aminodiphenyl ether 誘導体の合成法として nitrodiphenyl ether-carboxylic acid を原料とする Curtius 法並びに Hofmann 法を実施してその両方を比較検討したが、本報においては同一目的物を得るため dinitrodiphenyl ether 誘導体を原料とする硫化水素還元法、或いは接触還元法による部分還元を実施し興味ある結果を得た。

またそれぞれ置換位置を異にする potassium acetamidophenoxide と nitrobromobenzene を Ullmann

* 第 10 報: 本誌 79, 760(1959).

** Imafuku, Amagasaki, Hyogo-ken.

反応により nitro-acetamidodiphenyl ether 誘導体を得、これを鹼化して Curtius 法で得た nitro-amino-diphenyl ether 9 種類と同一物質を合成し得た。

Dinitrodiphenyl ether の部分還元：diphenyl ether を構成するエーテル型酸素結合の両側のベンゼン核上に一個ずつの NO_2 基を有し、その置換位置を異にする dinitrodiphenyl ether 誘導体は 6 種類である。これ等誘導体のうち益子等¹⁾は 4,4'-dinitrodiphenyl ether について、また Scarborough²⁾は 2,2'-dinitrodiphenyl ether についてエタノール性アンモニア中硫化水素により、或いは硫化ソーダにて部分還元を実施して 4-nitro-4'-aminodiphenyl ether、或いは 2-nitro-2'-aminodiphenyl ether を得ている。

著者は既に NO_2 基の置換位置を異にする 6 種類の dinitrodiphenyl ether 誘導体を合成³⁾して保存してあつたので 4,4'-dinitrodiphenyl ether、2,2'-dinitrodiphenyl ether についての追試、および新らしく 3,3'-dinitrodiphenyl ether の部分還元を実施してそれぞれの monoamino 誘導体を得たが、一般に前報で報告した Curtius 法に比して収率不良で原料を多く回収する。また Scarborough は硫化水素法による部分還元で得た monoamino 体と、塩酸と錫による還元生成物とを混融により同定しているが追試の結果、塩酸と錫による還

Chart 1.

1) 益子，林，山本：本誌 **71**, 11, 640(1951).3) 井川：本誌 **79**, 273(1959).2) H. A. Scarborough：J. Chem. Soc. **1934**, 716.

元にては殆んど diamino 体が得られ、また硫化水素による部分還元も液性が強酸性側では diamino 体のみを得ることを認めた。

つぎにこれら対称位置に NO₂ 基を有する diphenyl ether 誘導体の部分還元成績体の monoamino 体は唯一種類であるが非対称位置の場合、すなわち 3,4'-dinitrodiphenyl ether, 3,2'-dinitrodiphenyl ether, 2,4'-dinitrodiphenyl ether 誘導体において硫化水素法による部分還元を実施したところ還元生成物は原料回収をともしう場合は monoamino 体のみが生成して diamino 体は得られず、しかも monoamino 体は 1 種類で NO₂ 基の置換位置の異なる 2 種類の混合物は得られない。すなわち還元される位置は選択的に一定であることを確認した。すなわち 3,4'-dinitrodiphenyl ether の場合は 3-amino-4'-nitrodiphenyl ether を、3,2'-dinitrodiphenyl ether の場合は 3-amino-2'-nitrodiphenyl ether を、さらに 2,4'-dinitrodiphenyl ether の場合は 2-amino-4'-nitrodiphenyl ether を得る。これらの還元生成体は Curtius 法により得た monoamino 体とそれぞれ混融比較してその還元位置を証明した。以上の実験結果より dinitrodiphenyl ether 誘導体の硫化水素法による部分還元は NO₂ 基が phenoxy に対して *m*-位にある場合は他の NO₂ 基の置換位置の如何に拘わらず選択的に還元を受け、*m*-位に NO₂ 基のない場合は *o*-位が *p*-位に優先するという興味ある実験結果を得た。

なおこの場合 monoamino 体は 6 種類存在するが 3-nitro-2'-aminodiphenyl ether, 3-nitro-4'-aminodiphenyl ether, 2-nitro-4'-aminodiphenyl ether はかような部分還元法では得られず、これ等はさきに報告した Curtius 法によれば収率よく得られる。

ついで 4,4'-dinitrodiphenyl ether について酢エス、或いはエタノールを溶媒としてパラジウム炭により接触還元を実施して一個の NO₂ 基の還元に必要な水素 3 mol を吸収せしめた後、反応液を処理するに monoamino 体, diamino 体の他に還元中間体の一つである azoxy 体 (mp 174°, 黄色粒晶) の混合物が得られる。中間体である azoxy 体は再度パラジウム炭にて接触還元を行うと monoamino 体, diamino 体、および樹脂様物質の混合物が得られる。すなわち以上の結果から接触還元法による monoamino 体の生成は中間還元体, diamino 体を同時に生成するため収率は良好とはいえない。一方 dinitrodiphenyl ether をポーラログラフィーにてその電解電位を測定し二つの NO₂ 基の還元波を分離した。またこれはアルカリ性側では特に明瞭に分離し得ること、また各々の誘導体の標準電解電圧の差により上記実験結果を支持するデータを得たが、これについては別の機会に報告する。

Ullmann 法による amino-nitrodiphenyl ether の合成：Ray⁴⁾, Rarick⁵⁾等は potassium 4-acetamidophenoxide と 4-nitro-1-chlorobenzene を銅粉触媒にて反応せしめて 4-nitro-4'-acetamidodiphenyl ether を合成し、ついでこれを鹼化して 4-nitro-4'-aminodiphenyl ether に誘導している。著者もこの方法に倣い potassium 4-, 3-, 2-acetamidophenoxide と 4-, 3-, 2-nitro-1-bromobenzene とを銅粉触媒にてメタノール溶媒中にて反応せしめそれぞれに対応する acetamido-nitrodiphenyl ether とし、ついでこれを酸により鹼化して対応する nitro-aminodiphenyl ether 9 種類が得られるが 4-nitro-aminodiphenyl ether 誘導体を除き他の誘導体は収量不良で特に 2-nitro-2'-aminodiphenyl ether の場合は位置障害のため収量特に不良である。また溶媒を使用しなければ殆んど樹脂化して殆んど目的物は得られない。またこの Ullmann 反応において原料を acetamidobromobenzene と potassium nitrophenoxide とを縮合せしめた場合は前法に比して甚しく収率は低下し殆んど樹脂化する。

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 (孝) の諸氏、

4) F.E. Ray, L. Soffer : J. Org. Chem. **15**, 1037(1950).

5) M.J. Rarick, R.Q. Brewster, F.B. Dains : J. Am. Chem. Soc. **55**, 1289(1933).

ポーラログラフィーを実施された稲葉 (昌) 氏に謝意を表する。

実 験 の 部^{*1}

(1) H_2S 法による 4,4'-dinitrodiphenyl ether の部分還元 4,4'-dinitrodiphenyl ether 1 g に 28% NH_4OH 7 cc, 99% EtOH 70 cc を加え 30° にて 0.8 g の増量を見る迄 H_2S を導入後溶媒を減圧にて留去し 10% HCl にて塩基性物質を抽出し, 28% NH_4OH にて中和すれば黄色結晶析出。結晶を Et_2O にて抽出後溶媒を水洗, 脱水後溶媒を留去して析出せる mp 130~133° の結晶を EtOH より再結晶, mp 133°, 黄色プリズム晶 0.25 g を得。本品を 4-nitro-4'-aminodiphenyl ether と混融, 融点降下せず。非塩基性物質を EtOH より再結晶して原料 0.6 g を回収。その他塩基性物質を検索するも diamino 体は認められず。

接触還元法による 4,4'-dinitrodiphenyl ether の部分還元 1% $PdCl_2$ 液 3.1 cc, 水 3 cc, 炭末 0.5 g より製した Pd-C を 4,4'-dinitrodiphenyl ether 2 g を 99% EtOH 400 cc に溶解した液に加え H_2 を通じて還元を行なう。50 分を要して 516 cc を吸収せしめた後, 触媒を汙別し溶媒を留去後 30 cc のベンゼンを加えて放置するに原料の黄色結晶析出 (mp 145°)。結晶を汙別しベンゼン層を Al_2O_3 によるクロマトにて分離するに 4,4'-bis(4-nitrophenoxy)azoxybenzene 0.7 g。黄色針晶, mp 174°。 $C_{24}H_{16}O_3N_4$ 計算値 C 61.02, H 3.41, N 11.86, 分子量 472.40, 実験値 C 61.32, H 3.44, N 11.74, 分子量 484.20。その他 monoamino 体 mp 132°, 黄色プリズム晶 0.25 g を得。つぎに 4,4'-bis(4-dinitrophenoxy)azoxybenzene 0.5 g を 99% EtOH 100 cc に溶解し, 1% $PdCl_2$ 2 cc, 炭末 0.2 g より製した Pd-C を加え接触還元を行い 71 cc の H_2 を吸収せしめた時還元を止め触媒を汙別し溶媒を減圧留去し, 残部をベンゼンに溶解し Al_2O_3 によるクロマトにて原料 0.1 g。monoamino 体 mp 132°, 0.2 g。4,4'-diaminodiphenyl ether mp 186° の微量を得。

(2) H_2S 法による 3,3'-dinitrodiphenyl ether の部分還元 3,3'-dinitrodiphenyl ether 2 g に 28% NH_4OH 10 cc, 99% EtOH 90 cc を加え 40~50° にて増量 1.0 g をみる迄 H_2S を導入し後溶媒を留去し, 5% HCl にて塩基性物質を溶出し, 未溶解の S と未還元原料を除き NH_4OH 液にて中和し, Et_2O にて抽出後 Al_2O_3 によるクロマトにて分別し HCl 塩として mp 197°。無色粉末晶 1.0 g を得。本品を 3-nitro-3'-aminodiphenyl ether hydrochloride と混融, 融点降下せず。その他原料 0.5 g を回収。3,3'-diaminodiphenyl ether は得られず。

(3) H_2S 法による 2,2'-dinitrodiphenyl ether の部分還元 2,2'-dinitrodiphenyl ether 5 g に 99% EtOH, 28% NH_4OH 5 cc を加え 50° にて 1.8 g の増量をみる迄 H_2S を導入後, 溶媒を留去し 10% HCl を加えて加温後汙過し, 汙液を NH_4OH にて中和後 Et_2O にて抽出, 溶媒を留去し残部をベンゼンに溶解し Al_2O_3 によるクロマトにて分別し, picrate として mp 156~157°。黄色板晶, 0.9 g を得。本品を 2-nitro-2'-aminodiphenyl ether の picrate と混融, 融点降下せず。HCl 不溶物質は Et_2O にて S を除き mp 114° の原料 3.8 g を回収。

(4) H_2S 法による 4,3'-dinitrodiphenyl ether の部分還元 4,3'-dinitrodiphenyl ether 2 g に 99% EtOH 80 cc, 28% NH_4OH 10 cc を加え 40~50° にて増量 1.0 g になる迄 H_2S を導入すれば内容物は漸次暗褐色を呈す。減圧にて溶媒を留去し 10% HCl にて塩基性物質を溶出し, Et_2O にて未反応の dinitro 体を抽出し, 原料 0.3 g を回収。HCl 水溶液は 5% NaOH にて中和後 Et_2O にて抽出し, 水洗脱水後溶媒を留去して析出する結晶を EtOH にて再結晶, mp 76~76.5°。黄色板晶 0.85 g を得。本品を 4-nitro-3'-aminodiphenyl ether と混融, 融点降下せず。再結晶母液を蒸発乾固しベンゼンに溶解し, Al_2O_3 によるクロマトにて分別するも単一吸着帯のみを認め, その HCl 塩は mp 196~196.5° にして 4-nitro-3'-aminodiphenyl ether hydrochloride と混融, 融点降下を示さず。その他 diamino 体, あるいは 3-nitro-4'-aminodiphenyl ether の生成は認め得ず。

(5) H_2S 法による 2,3'-dinitrodiphenyl ether の部分還元 2,3'-dinitrodiphenyl ether 1 g に 99% EtOH 50 cc, 28% NH_4OH 6 cc を加え 40~50° にて増量 0.6 g になる迄 H_2S を導入し, 溶媒を留去後 5% HCl にて塩基性物質を溶解し Et_2O にて抽出し原料 0.1 g を回収。水層を脱色汙過し 5% NaOH にて中和後, Et_2O にて抽出。脱水後溶媒を留去し, 残部をベンゼンに溶解し Al_2O_3 によるクロマトにて精製。淡褐色油状物質 0.68 g を得。本物質の HCl 塩は無色針晶, mp 217~218° にて 2-nitro-3'-aminodiphenyl ether と混融, 融点降下せず。その他反応生成物を検索したが 2,3'-diaminodiphenyl ether, あるいは 3-nitro-2'-aminodiphenyl ether の生成は認められない。

(6) H_2S 法による 4,2'-dinitrodiphenyl ether の部分還元 4,2'-dinitrodiphenyl ether 2 g に 99% EtOH 80 cc, 28% NH_4OH 10 cc を加え 70~75° にて増量 1.2 g になる迄 H_2S を導入し (4) の場合と同様処理して原料 1.2 g を回収。mp 120°, 黄色板晶の 4-nitro-2'-aminodiphenyl ether 0.45 g を得。その他反応生成物を検索したが diamino 体, あるいは 4-amino-2'-nitrodiphenyl ether は認められない。

(7) 4-Nitro-4'-aminodiphenyl ether (Ullmann 法) KOH 2.2 g を MeOH 25 cc に溶解し, 4-N-acetamidophenol 6 g, Cu 粉 0.05 g, 4-nitro-1-bromobenzene 8 g を加え 1 時間還流せしめた後 MeOH を留去

*1 融点はすべて未補正。

しながら徐々に加温し内温 160~165° に 1 時間反応。内容物をベンゼンにて溶出後、過、ベンゼンは 5% NaOH にて水洗し、脱水後溶媒を留去すれば残部は固化。ベンゼンより再結晶し黄色鱗片晶。mp 153° の 4-nitro-4'-acetamidodiphenyl ether 4.0 g を得。C₁₄H₁₂O₄N₂ 計算値 C 61.76, H 4.44, N 10.29, 実験値 C 62.03, H 4.51, N 10.37。本品 3 g を 3% HCl にて鹼化し目的物 2.1 g を得。mp 132°, 黄色プリズム晶。

(8) 4-Nitro-3'-aminodiphenyl ether (Ullmann 法) 3-acetamidophenol を用いて (7) と同一処方にて反応、処理して 4-nitro-3'-acetamidodiphenyl ether mp 134~134.5°, 微黄色鱗片晶 3.0 g を得。C₁₄H₁₂O₄N₂ 計算値 C 61.76, H 4.44, N 10.29, 実験値 C 61.97, H 4.44, N 10.02。本品を鹼化して 4-nitro-3'-aminodiphenyl ether mp 79~79.5°, 黄色粉末晶 1.9 g を得。

(9) 4-Nitro-2'-aminodiphenyl ether (Ullmann 法) 2-acetamidophenol を用いて (7) と同一処方にて反応、処理して 4-nitro-2'-acetamidodiphenyl ether mp 151~152°, 微黄色鱗片晶。収量 1.9 g。C₁₄H₁₂O₄N₂ 計算値 C 61.76, H 4.44, N 10.29, 実験値 C 61.87, H 4.66, N 10.25。本品を鹼化して 4-nitro-2'-aminodiphenyl ether mp 120°, 黄色板晶。収量 1.2 g。

(10) 3-Nitro-4'-aminodiphenyl ether (Ullmann 法) KOH 6.5 g, MeOH 50 cc, 4-acetamidophenol 18 g, Cu 粉 0.1 g, 3-nitro-1-bromobenzene 20 g を用いて (7) と同様反応、処理して 3-nitro-4'-acetamidodiphenyl ether mp 159°, 黄色鱗片晶, 10.5 g を得。C₁₄H₁₂O₄N₂ 計算値 C 61.76, H 4.44, N 10.29, 実験値 C 61.91, H 4.51, N 10.15。本品を鹼化して 3-nitro-4'-aminodiphenyl ether mp 71°, 黄色粒晶。収量 7.6 g。

(11) 3-Nitro-3'-aminodiphenyl ether (Ullmann 法) 3-acetamidophenol を用い (10) と同一処方にて反応処理して 3-nitro-3'-acetamidodiphenyl ether mp 116~117°, 微黄色粒晶。収量 3.5 g。C₁₄H₁₂O₄N₂ 計算値 C 61.76, H 4.44, N 10.29, 実験値 C 61.87, H 4.66, N 10.25。本品を鹼化して 3-nitro-3'-aminodiphenyl ether mp 73°, 微黄色粒晶。収量 26. g。

(12) 3-Nitro-2'-aminodiphenyl ether (Ullmann 法) 2-acetamidophenol を用い (10) と同一処方にて反応、処理して 3-nitro-2'-acetamidodiphenyl ether mp 119~120°, 微黄色柱晶。収量 2.0 g。C₁₄H₁₂O₄N₂ 計算値 C 61.76, H 4.44, N 10.29, 実験値 C 62.04, H 4.54, N 10.01。本品を鹼化して 3-nitro-3'-aminodiphenyl ether bp₃ 187~188°. n_D^{25} 1.6267。黄色油状物質。収量 1.15 g。

(13) 2-Nitro-4'-aminodiphenyl ether (Ullmann 法) KOH 8.8 g, MeOH 60 cc, 4-acetamidophenol 25 g, Cu 粉 0.1 g, 2-nitro-1-bromobenzene 35 g を用いて (7) と同様反応、処理して 2-nitro-4'-acetamidodiphenyl ether mp 143°, 黄色鱗片晶。収量 8.6 g。C₁₄H₁₂O₄N₂ 計算値 C 61.76, H 4.44, N 10.29, 実験値 C 62.10, H 4.59, N 10.20。本品を鹼化して 2-nitro-4'-aminodiphenyl ether mp 92°, 黄色柱晶。収量 5.5 g。

(14) 2-Nitro-3'-aminodiphenyl ether (Ullmann 法) 3-acetamidophenol を用いて (13) と同様反応、処理して 2-nitro-3'-acetamidodiphenyl ether 黄色油状物質。 n_D^{25} 1.6063。収量 3.1 g。C₁₄H₁₂O₄N₂ 計算値 C 61.76, H 4.44, N 10.29, 実験値 C 61.55, H 4.87, N 10.33。本品を鹼化して 2-nitro-3'-aminodiphenyl ether bp_{1.8} 203~205°. n_D^{25} 1.6560。収量 2.2 g。

(15) 2-Nitro-2'-aminodiphenyl ether (Ullmann 法) 2-acetamidophenol を用い (13) と同一処方にて反応処理して 2-nitro-2'-acetamidodiphenyl ether 黄色油状物質。 n_D^{25} 1.6014。収量 1.45 g。C₁₄H₁₂O₄N₂ 計算値 C 61.76, H 4.44, N 10.29, 実験値 C 61.38, H 4.77, N 10.51。本品を鹼化して 2-nitro-2'-aminodiphenyl ether を picrate として 0.75 g を得。黄色板晶。mp 157°。本品を Curtius 法にて得た 2-nitro-2'-aminodiphenyl ether の picrate と混融、融点降下しない。

塩野義製薬株式会社研究所