(日本化学会誌, 1976, (3), p. 488~491)

芳香族ビグアニドと過剰の塩化ベンゾイルとの反応

(1975 年 9 月 2 日 受理)

結城 康夫*・井上 勝博**

フェニルビグアニドと過剰の塩化ベンゾイルとの反応をアセトン溶液中で行ない、2-ベンズアミド-4-アニリノ-6-フェニル-1,3,5-トリアジン〔2a〕とトリベンゾイルフェニルビグアニド〔3a〕を得た。同様に *p*-トリルビグアニド, *p*-メトキシフェニルビグアニド, *p*-クロロフェニルビグアニド, *m*-ニトロフェニルビグアニドと塩化ベンゾイルとの反応により, いずれも〔2〕型と〔3〕型の生成物を得た。*p*-ニトロフェニルビグアニドとの反応では〔3〕型の生成物は得られなかった。〔3a〕は加水分解により〔2a〕を生じ, ついで2-アミノ-4-アニリノ-6-フェニル-1,3,5-トリアジン〔1a〕を生成した。また〔3a〕と無水安息香酸との反応によりテトラベンゾイルフェニルビグアニド〔8〕が得られた。

1 緒 言

ビグアニド類はカルボン酸誘導体との反応による 2-アミノ-4-置換アミノ-6-置換-1,3,5-トリアジン (グアナミン) の合成原料としてよく知られており, その報告も多い¹⁾。そのほかにも五つの窒素原子をもつビグアニド類の反応に注目して, カルボジイミド²⁾, イソシアナート³⁾, チオイソシアナート⁴⁾, アセト酢酸エチル⁵⁾などとの反応が報告されている。

カルボン酸誘導体との反応は中間体としてアシルビグアニドを生じ, ついで閉環, 脱水してグアナミンを生成すると考えられている⁶⁾。しかしながらビグアニド類と一般のカルボン酸誘導体との反応生成物についてはグアナミン以外まったく報告がない。

著者らはさきに塩化ベンゾイル (以下 BzCl と略記する) あるいは無水酢酸とニトロフェニルビグアニド⁷⁾, フェニルビグアニド⁸⁾

との反応のさい, 少量ではあるが *N*-アシルグアナミンが副生することを認めた。従来, 酸塩化物とビグアニド類との反応はアセトンあるいはアセトニトリルにビグアニド類を溶解し, 酸塩化物を滴下する方法が行なわれている。ところで通常とは逆に過剰の酸塩化物をアセトンに溶解し, ビグアニド類を添加する方法で反応を行なったところ, 従来とは異なる生成物が得られることを知ったのでここに報告する。

2 結果と考察

まずフェニルビグアニドと 2 倍モル比の BzCl との反応を行なった。BzCl をアセトンに溶解しフェニルビグアニドのアセトン溶液を滴下した。その結果フェニルビグアニド塩酸塩とともに白色結晶〔3a〕が沈殿として得られた。〔3a〕は mp 191°C で元素分析値は C₂₉H₂₃N₅O₃ の組成と一致した。IR スペクトルでは 1700 cm⁻¹ にカルボニル基の特性吸収がみられるが, トリアジンの吸収はみられない。これは後記のことからトリベンゾイル体であることを確認した。またアセトン溶液からは 2-ベンズアミド-4-アニリノ-6-フェニル-1,3,5-トリアジン〔2a〕が得られた。〔2a〕は別途合成により確認した。なお〔2a〕に対し〔3a〕は約 2 倍量生成した。また従来の方法による主生成物である 2-アミノ-4-

Table 1 The product distribution in the reaction of arylbiguanide and aroyl chloride in acetone^{a)}

Aryl substituent	Aroyl substituent	Product and yield(%)		〔3〕/〔2〕 molar ratio
		〔2〕	〔3〕	
H	H	〔2a〕 4.3	〔3a〕 10.0	2.3
<i>p</i> -CH ₃	H	〔2b〕 13.1	〔3b〕 9.7	0.7
<i>p</i> -CH ₃ O	H	〔2c〕 7.0	〔3c〕 6.9	1.0
<i>p</i> -Cl	H	〔2d〕 15.2	〔3d〕 9.5	0.6
<i>p</i> -NO ₂	H	〔2e〕 11.6	〔3e〕 0	0
<i>m</i> -NO ₂	H	〔2f〕 12.6	〔3f〕 4.3	0.3
H	<i>p</i> -NO ₂	〔2g〕 32.5	〔3g〕 10.8	0.3
<i>p</i> -Cl	<i>p</i> -NO ₂	〔2h〕 26.6	〔3h〕 13.0	0.5

a) Product No. was in Table 2 and 3.

Condition ; 0~5°C, 4~5 hr and biguanide/aroyl chloride = 0.5 (molar ratio).

* 名古屋工業大学繊維高分子工学科, 466 名古屋市昭和区御器所町

** 現在 ユニチカ宇治工場, 611 宇治市宇治戸ノ内

- たとえば, E. M. Smolin, L. Rapoport, "s-Triazine and Derivatives", Interscience Pub. Inc., New York (1968) p. 226 ; S. L. Shapiro, C. G. Overberger et al., *J. Amer. Chem. Soc.*, **76**, 97, 1061(1954).
- F. Kurzer, E. D. Pitchfork, *J. Chem. Soc.*, 1964, 3459.
- F. Kurzer, E. D. Pitchfork, *ibid.*, 1967, 1886.
- F. Kurzer, E. D. Pitchfork, *ibid.*, 1965, 6296 ; 1967, 1878.
- F. H. S. Curd, F. L. Rose, *ibid.*, 1946, 362.
- S. L. Shapiro, V. A. Parrino, L. Freedman, *J. Org. Chem.*, **25**, 379, 384(1960).
- Y. Yuki, T. Kakurai, T. Noguchi, *Bull. Chem. Soc. Jap.*, **44**, 2444(1971).
- 結城康夫, 毛利俊甫, 名工大学報, **25**, 419(1973).

Table 2 Characterization of 2-arylamino-4-(substituted anilino)-6-(substituted phenyl)-1,3,5-triazine [2]

Compound No.	4-Substituent	2- and 6-Substituent	mp (°C)	UV ^{a)} $\lambda_{\max}(\epsilon \times 10^{-4})$ (nm)	Elementary analysis (Calcd.)		
					C (%)	H (%)	N (%)
[2 a]	H	H	252	260 (4.6) 277 s (3.2)	71.75 (71.92)	4.68 4.66	19.51 19.06; C ₂₂ H ₁₇ N ₅ O
[2 b]	<i>p</i> -CH ₃	H	237	261 (3.8)	72.42 (72.42)	4.76 5.18	18.61 18.36; C ₂₃ H ₁₉ N ₅ O
[2 c]	<i>p</i> -CH ₃ O	H	234	259 (4.4) 291 s (2.1)	69.83 (69.51)	4.51 4.82	17.82 17.62; C ₂₃ H ₁₉ N ₅ O ₂
[2 d]	<i>p</i> -Cl	H	227	261 (4.7) 285 s (3.3)	65.81 (65.75)	3.58 4.01	17.36; 17.43; C ₂₂ H ₁₆ N ₅ OC1
[2 e]	<i>p</i> -NO ₂	H	267	258 (4.1) 350 (2.3)	64.38 (64.07)	3.62 3.91	20.41 20.38; C ₂₂ H ₁₆ N ₅ O ₃
[2 f]	<i>m</i> -NO ₂	H	266	261 (3.9)	63.96 (64.07)	3.66 3.91	20.53 20.38; C ₂₂ H ₁₆ N ₅ O ₃
[2 g]	H	<i>p</i> -NO ₂	202	269 (3.5)	57.79 (57.77)	3.33 3.31	21.37 21.44; C ₂₂ H ₁₆ N ₇ O ₅
[2 h]	<i>p</i> -Cl	<i>p</i> -NO ₂	228	268 (2.7)	53.85 (53.72)	3.16 2.87	19.67 19.93; C ₂₂ H ₁₄ N ₇ O ₅ Cl

a) Measured in Methyl Cellosolve.

Table 3 The characterization of N², N⁴, N⁶-triaroyl-N¹-(substituted phenyl)biguanide [3]

Compound No.	Substituent	Aroyl group	mp (°C)	UV ^{a)} $\lambda_{\max}(\epsilon \times 10^{-4})$ (nm)	Elementary analysis (Calcd.)		
					C (%)	H (%)	N (%)
[3 a]	H	Bz ^{b)}	191	239 (3.3) 274 (3.6)	71.20 (71.15)	4.75 4.75	14.26 14.31; C ₂₉ H ₂₃ N ₅ O ₃
[3 b]	<i>p</i> -CH ₃	Bz	178	240 s (2.7) 274 (3.3)	71.25 (71.56)	4.77 5.00	14.25 13.91; C ₃₀ H ₂₅ N ₅ O ₃
[3 c]	<i>p</i> -CH ₃ O	Bz	164	239 (3.0) 273 s (2.9)	69.16 (69.35)	5.18 4.85	13.34 13.47; C ₃₀ H ₂₅ N ₅ O ₄
[3 d]	<i>p</i> -Cl	Bz	197	241 s (3.5) 262 (4.0)	66.68 (66.48)	4.25 4.23	13.18 13.36; C ₂₉ H ₂₂ N ₅ O ₃ Cl
[3 f]	<i>m</i> -NO ₂	Bz	185	245 (3.5) 262 (4.1)	64.84 (65.16)	3.75 4.15	15.93 15.72; C ₂₉ H ₂₂ N ₅ O ₃
[3 g]	H	NBz ^{c)}	174	276 (6.0)	55.90 (55.77)	3.22 3.23	18.18 17.94; C ₂₉ H ₂₀ N ₈ O ₃
[3 h]	<i>p</i> -Cl	NBz	204	274 (5.8)	52.94 (52.86)	2.84 2.91	17.07 17.00; C ₂₉ H ₁₉ N ₈ O ₃ Cl

a) Measured in Methyl Cellosolve.

b) Bz=Benzoyl. c) NBz=*p*-Nitrobenzoyl.

アニリノ-6-フェニル-1,3,5-トリアジン [1 a] は得られなかった。

p-トリルビグアニド, *p*-メトキシフェニルビグアニド, *p*-クロロフェニルビグアニド, *p*-ニトロフェニルビグアニド, *m*-ニトロフェニルビグアニドを用いて BzCl と同様の反応を行なった結果 *p*-ニトロフェニルビグアニドを除き, いずれも [2] 型と [3] 型の生成物が得られた。*p*-ニトロフェニルビグアニドの場合は [2] 型の生成物だけで [3] 型は得られなかった。生成物の収率などを表 1 に, 生成物の分析は表 2, 3 に示す。また BzCl よりも親電子性の強い *p*-ニトロベンゾイルクロリドを用いて, フェニルビグアニドおよび *p*-クロロフェニルビグアニドと同様の反応を行ない, 同表に示した。いずれも [2] 型と [3] 型の生成物を得, 収率は向上した。

[3 a] の構造を決定するため, [3 a] の加水分解を行なった。すなわち [3 a] を水に分散し, アルカリ触媒下で加水分解した。

反応時間を変えた結果, まず [2 a] が主生成物として得られ, さらに反応すると [1 a] が得られた。また同様に [2 a] を加水分解した結果, 好収率で [1 a] が得られた。これより [3 a] から [2 a] が生成し, ついで [1 a] となることがわかった。

Scheme 1

したがって [3a] の元素分析値および加水分解生成物から、[3a] はフェニルビグアニドのトリベンゾイル体であると推定される。

つぎに [3a] の生成について考察する。一般にフェニルビグアニド過剰の系では [1a] が主生成物として得られるが、本研究のように酸塩化物過剰の系では [2a] と [3a] とが得られ、[1a] は得られない。また上記と同じ条件で [1a] と BzCl とを反応させても [2a] は得られなかった。したがって本反応系における反応経路は図式 1 に示すように中間体としてベンゾイルフェニルビグアニド [4a] およびジベンゾイルフェニルビグアニド [5a] を通るアシル化と脱水閉環反応との競争反応と考えられ、この条件ではモノベンゾイル体からの脱水閉環は起こらず、ジベンゾイル体の生成が圧倒的であると考えられる。なお高田ら⁹⁾は、*N,N'*-ジベンゾイルアセトグアナミンの加水分解で [5] 型と類似の中間体を考えている。したがってベンゾイル基の結合位置は [5a] が *N*², *N*⁴-ジベンゾイルフェニルビグアニドであり、[3a] は *N*², *N*⁴, *N*⁵-トリベンゾイルフェニルビグアニドが妥当であると思われる。

他の芳香族ビグアニドと BzCl との反応も同様の中間体を通ると考えられる。*p*-ニトロフェニルビグアニドを用いた場合は、[2e] を生成したが [3] 型は得られなかった。これはビグアニジノ基の電子密度が *p*-ニトロ基の電子吸収性のため低下するとともに、*N*² に結合しているカルボニル基の電子密度を低下させ分子内閉環が優先したためと考えられる。

つぎに *N*¹, *N*⁵-ジフェニルビグアニドと BzCl との反応を試みた。その結果、2,4-ジアミノ-6-フェニル-1,3,5-トリアジン [6] のみが得られ、ジベンゾイル体 [7] の生成は確認できなかった。

った。

以上から芳香族ビグアニドと過剰の酸塩化物との反応により、最高 3 分子の酸塩化物が付加することを見いだした。しかし本来一置換ビグアニドには五つの窒素原子があり、それらが親電子試薬と反応する可能性がある。そこで [3a] と安息香酸無水物とをクロロホルム中で還流し、白色結晶 [8] を得た。[8] は 1755 cm⁻¹ にカルボニル基の特性吸収が見られ、元素分析値は C₃₆H₂₇N₅O₄ に一致した。したがって [8] はテトラベンゾイルフェニルビグアニドと考えられる。なお [8] のベンゾイル基の位置は *N*¹, *N*², *N*⁴, *N*⁵- であるか *N*², *N*³, *N*⁴, *N*⁵- であるかは明らかでない。

3 実験

3.1 試薬

芳香族ビグアニドは Cohn¹⁰⁾ の方法により相当する芳香族アミン塩酸塩とジシアンジアミドとの反応により合成した。*N*¹, *N*⁵-ジフェニルビグアニドはフェニルジシアンジアミド¹¹⁾ とアニリン塩酸塩から合成した。mp 145~146°C (文献値¹¹⁾ 145~146°C)。[1a] はフェニルジシアンジアミドとベンズニトリルから合成した。mp 196°C (文献値¹²⁾ 199~201°C)。その他の試薬は市販品を必要により蒸留または再結晶して用いた。

3.2 フェニルビグアニドと BzCl との反応

BzCl 14.05g (0.10mol) をアセトン 150ml に溶解し 0~5°C にたもち、これにかきまぜながらフェニルビグアニド 8.85g (0.05mol) をアセトン 100ml に溶解して滴下した。4 時間反応後結晶を濾別し、熱水で洗浄して [3a] 2.44g (収率 10.0%) を得た。DMF で再結晶した。mp 191°C。一方、アセトン溶液を濃縮し淡黄色の結晶を得た。エーテルで安息香酸を除き [2a] 0.79g (収率 4.3%) を得てメチルセロソルブ-水系で再結晶した。mp 252°C。

その他の芳香族ビグアニドと塩化ベンゾイルまたは *p*-ニトロベンゾイルクロリドとの反応も同様に行なった。

3.3 [2a] の別途合成

文献¹³⁾にしたがい、[1a] 2.63g (0.01mol) と安息香酸無水物 2.71g (0.012mol) をジオキサン 70ml に溶解し、6 時間還流した。反応後水に注ぎ、メタノールで洗浄し [2a] 1.02g (収率 27.8%) を得た。メチルセロソルブ-水系で再結晶した。mp 251°C。これは前項の [2a] と IR スペクトルが完全に一致した。

3.4 [3a] の加水分解

[3a] 1.00g を 5% NaOH 水溶液 20ml 中に懸濁し 5 時間還流した。沈殿を濾別し、熱メタノールで洗浄し不溶部から [2a] 0.07g (収率 9.7%) を得た。可溶部を水に注ぎ [1a] 0.29g (収率 55.4%) を得た。

3.5 [2a] の加水分解

[2a] 10g を 10% NaOH 水溶液 100ml 中で 30 時間還流した。沈殿として [1a] 7.36g (収率 96.6%) を得た。溶液を中和して安息香酸 3.50g を得た。

10) G. Cohn, *J. Prakt. Chem.*, 84, 394(1911).

11) F. H. S. Curd, F. L. Rose, *J. Chem. Soc.*, 1946, 729.

12) W. Oldham, U. S. P., 2, 309, 663(1943).

13) C. Grundmann, E. Beyer, *Ber.*, 83, 452(1950).

3.6 N^1, N^5 -ジフェニルビグアニドと $BzCl$ との反応

3.2 と同様にして N^1, N^5 -ジフェニルビグアニド 10.1 g (0.04 mol) と $BzCl$ 11.2 g (0.08 mol) とを $0^\circ C$, 5 時間反応させた。 N^1, N^5 -ジフェニルビグアニド塩酸塩の沈殿を濾別し, 溶液を濃縮して [6] 2.8 g (収率 20.7%) を得た。メチルセロソルブで再結晶した。mp $213^\circ C$ (文献値¹⁴⁾ $212 \sim 213.5^\circ C$)。

3.7 [3a] と安息香酸無水物との反応

[3a] 1.4 g (2.9 mmol) と安息香酸無水物 2.07 g (8.7 mmol) と

をクロロホルム 50 ml に溶解し, 13 時間還流した。反応液を乾固し, アセトンで抽出して不溶部から [3a] 0.73 g を回収した。可溶部を乾固しエーテル抽出により安息香酸を除き, [8] 0.4 g (収率 23.7%) を得た。mp $175^\circ C$ 。

[8] の分析値 C 72.64%, H 4.43%, N 12.08%

$C_{96}H_{27}N_6O_4$ としての

計算値 C 72.84%, H 4.59%, N 11.80%

(1971 年 10 月, 中部学協会連合秋季大会 (一部) 講演)

- 14) D. Sheehan, A. P. Bentz, J. C. Petropoulos, *J. Appl. Polym. Sci.*, 6, 47 (1962).

The Reaction of Arylbiguanide with Excess of Benzoyl Chloride

Yasuo YUKI and Katsuhiro INOUE

Department of Polymer and Fiber, Nagoya Institute of Technology;
Gokiso, Showa-ku, Nagoya-shi 466 Japan

4-Anilino-2-benzamido-6-phenyl-1,3,5-triazine [2a] and N^2, N^4, N^5 -tribenzoyl- N^1 -phenylbiguanide [3a] were obtained by the reaction of N^1 -phenylbiguanide with excess of benzoyl chloride in acetone. Similarly 2-benzamido-4-(substituted anilino)-6-phenyl-1,3,5-triazine [2b ~ 2d and 2f] and N^2, N^4, N^5 -tribenzoyl- N^1 -(substituted phenyl)biguanide [3b ~ 3d and 3f] were obtained by the reaction of N^1 -(*p*-tolyl)biguanide, N^1 -(*p*-methoxyphenyl)biguanide, N^1 -(*p*-chlorophenyl)biguanide and N^1 -(*m*-nitrophenyl)biguanide with benzoyl chloride, respectively. The properties of the products are shown in Table 2 and Table 3. [2a] and 2-amino-4-anilino-6-phenyl-1,3,5-triazine [1a] were obtained by the hydrolysis of [3a]. N^2, N^3, N^4, N^5 -Tetrabenzoyl- N^1 -phenylbiguanide was obtained by the reaction of [3a] with benzoic anhydride.