Journal of the Pharmaceutical Society of Japan

VOLUME 60

January 1940

NUMBER 1

Friedel-Crafts-Reactions with Halogenides Containing Sulfur (I). A Synthesis of 4,4'-Diamino-diphenylsulfone.

by

Shigehiko SUGASAWA and Kiiti SAKURAI

(From the Pharmaceutical Institute, Imperial University, Tokyo.)

(Received, December 13th. 1939.)

Little is known of the Friedel-Crafts-reaction¹⁾ with halogenides containing sulfur such as sulfuryl chloride, thionyl chloride, benzenesulfonic chloride, etc. In the course of our work concerning this problem, we succeeded in synthesizing 4,4'-diamino-diphenylsulfone, the therapeutic value of which is lately reported by various authors²⁾.

Until quite recently the method of Fromm and Wittmann³⁾ was the only procedure for the preparation for this interesting compound, when Raiziss, Clemence, Severac and Moetsch⁴⁾ described a new and better method, through which 4-hydroxy-4'-amino-diphenylsulfone was also made accessible. Our present method is quite different from those mentioned above and we believe that ours is not inferior, if not superior, in yield and simplicity to the latter method, so far the preparation of 4,4'-diamino-diphenylsulfone is concerned.

If one mol. of sulfuryl chloride undergoes the Friedel-Crafts-reaction ordinarily with two mol. of acetanilide diacetamino-diphenylsulfone must be the product. Both substances were, therefore, treated with $AlCl_3$ under a variety of conditions, but in none

¹⁾ cf. Kränzlein: *Aluminiumchlorid in der org. Chemie*. II. Auflage (1932). Pages 33, 41, 49, 63.

²⁾ cf. Mietsch: *Zur Chemotherapie der bakteriellen Infektionskrankheiten*, B. 71, Teil A. 15 (1933).

³⁾ *Ber.* 41, 2270 (1908).

⁴⁾ *J. Amer. Chem. Soc.* 61, 2763 (1939).

of the cases the formation of the desired substance was observed, and *p*-chloroacetanilide was the only product isolated.

When thionyl chloride was substituted for sulfuryl chloride in the above reaction, the results were quite different and 4,4'-diacetamino-diphenylsulfoxide was obtained in good yield in case carbon sulfide was used as solvent, while in tetrachloroethane solution no formation of the sulfoxide was recognized even at reaction-temperature of 60–70°; acetanilide being recovered nearly quantitatively.

4,4'-Diacetamino-diphenylsulfoxide thus obtained melted at 278° alone or admixed with an authentic specimen prepared according to Fromm and Wittman, and gave 4,4'-diacetamino-diphenylsulfone on being oxidized by means of potassium dichromate in acid solution, which also showed correct melting and mixed melting points. Acid hydrolysis of this sulfone yielded 4,4'-diamino-diphenylsulfone in good yield, from which 4,4'-(di-*p*-acetaminobenzenesulfamino)-diphenylsulfone was prepared.

(EXPERIMENTAL)

4,4'-Diacetamino-diphenylsulfoxide: Finely powdered acetanilide (10.8 g) and pure thionyl chloride (4.8 g) were dissolved in dry carbon sulfide (120 cc) and to this mixture AlCl_3 (22 g) was introduced in small portions. The reaction was initiated by warming the whole on a water-bath and completed by boiling the mixture for further an hour after the evolution of hydrogen chloride had ceased. The product was isolated as usual and purified from dil. alcohol, forming colourless leaflets of m.p. 278°. Yield 10.7 g or 85% of the theoretical.

4,4'-Diacetamino-diphenylsulfone: The foregoing sulfoxide (11 g) in acetic acid (330 cc) was treated with chromic acid mixture prepared from $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ (33 g), H_2SO_4 (27.5 g) and H_2O (143 cc). The oxidation was carried out at 40–45° and the reaction mixture was then poured into much water. After standing for some time yellow substance separated was filtered and washed with water free from acid. Yield 9.2 g or 80% of the theoretical. Purified from alcohol, in which the substance is difficultly soluble, forming colourless needles of m.p. 283°. (Found C 58.1, H 4.5; $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{N}_2\text{S}$ requires C 57.8, H 4.8).

4,4'-Diamino-diphenylsulfone: The foregoing acetamino-compound was boiled with an excess of 10% HCl until the clear solution resulted. On basifying the cooled filtered solution with caustic soda 4,4'-diamino-diphenylsulfone was at once

precipitated. Yield 87% of the theoretical. Separates in colourless needles from dil. alcohol, m.p. 176°.

4,4'-(Di-*p*-acetaminobenzenesulfamino)-diphenylsulfone ($\text{CH}_3\text{CONH}-\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4)_2\text{SO}_2$: 4,4'-Diamino-diphenylsulfone (1.8 g) and *p*-acetaminobenzenesulfochloride (3.6 g) were dissolved in pure acetone (ca. 60 cc) added with NaHCO_3 (1.5 g), and the whole was kept standing over night. The reaction was then completed by boiling on a water-bath for 2 hours, acetone was removed and the residue was dissolved in dil. caustic soda, filtered and the filtrate was acidified with HCl , causing the reaction product to separate. Yield 3.9 g or 83% of the theoretical. Purified from dil. alcohol, forming colourless needles of m.p. 273–74°. (Found C 52.1, H 4.7; $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{O}_8\text{N}_4\text{S}_3$ requires C 52.3, H 4.1).

**Experimenteller Nachweis der dritten Form (der dritten
Oszillationsformel) der Antipyrine.
(Über die Konstitution des Antipyrins und verwandter
Verbindungen: V. Mitteil.)¹⁾**

von

Ryoiti KITAMURA

[Aus Kitamura's Chemischem Institut, Osaka.]

(Eingegangen am 11. Januar 1940.)

In der IV. Mitteil.²⁾ über die Konstitution des Antipyrins u. verwandter Verbindungen hat Verf. erklärt, dass sich nämlich die Molekularstruktur der Antipyrine, in einem Oszillationszustand folgender 3 Formeln befindet. In der vorliegenden

¹⁾ Die I.-IV. Mitteil. über dieses Thema hat Verf. bisher in seiner fortlaufenden Arbeit über „Reaktion zwischen organ. Schwefelverbindungen u. Wasserstoffsuperoxyd“ berichtet. Von der vorliegenden Mitteil. an behandelt Verf. das Thema unter dem selbständigen Titel. Arbeiten, die mehr mit der H_2O_2 -Reaktion zu tun haben, wenn sie auch Forschungen über Antipyrine sind, wird er jedoch wie bisher in seiner oben- genannten fortlaufenden Arbeit berichten.

²⁾ Diese Ztschr. 59, 73 (1939). (Chem. Zentr. 1939, II. 1657).

含硫ハロゲン化合物を用ふるフリーデルクラフツ反應 (第一報)

4,4'-ジアセトアミノチフェニルスルフォンの合成

菅澤重彦 櫻井喜一

東大薬學科薬品製造學教室 (昭和 14 年 12 月 13 日受理)

Friedel-Crafts-反應に於て硫黄を含有するハロゲン化合物を用ひたる例は余等の知る範圍に於て文獻に其記載極めて乏しく¹⁾, 従て余等は先づ入手容易なる Thionylchlorid, Sulfurylchlorid, Benzolsulfochlorid-類等を鹽化アルミニウムに依り種々なる芳香族化合物と反應せしめたる際得られたる結果の中の興味ある一例につき報告せんとす。

Buttle, Stephenson, Smith, Dewing 及 Foster 氏²⁾等の報告に依れば連鎖狀球菌に對する效力は單に Sulfamid-團を有する化合物例之 Prontosil, Prontosil-weiss, Sulfapyridin 等に限らず 1908 年 Fromm 及 Wittman 氏等³⁾が合成せし 4,4'-Dinitro-diphenylsulfon 及び 4,4'-Diamino-diphenylsulfon 化合物も亦連鎖狀球菌に對し著效ありと云ふ。更に Fourneau, Trefouël, Nitti 及 Bovet 氏²⁾等も亦上記の事實を認め更に 4,4'-Diacetylamino-diphenylsulfon が連鎖狀球菌に對する以外肺炎菌に對しても優秀なる效力を有する事を發見したり。

此等 Diphenylsulfon-誘導體の合成法として從來知らるるものは上掲の Fromm 及 Wittmann 氏等に依る *p*-Chlornitrobenzol と硫化ソーダとよりする法のみにして余等は本法を追試したるに原料は極めて入手容易なるも各工程の得量一般に良好ならず且つ究極物質を純粹狀態に得る事は相當困難なりき。然るに最近 Raiziss, Clemence, Severac 及 Motetsch 氏⁴⁾等は同様に *p*-Chlornitrobenzol より出發して *p*-Amino-thiophenol-natrium を作り之れを更に *p*-Chlornitrobenzol と作用せしめて *p*-Acetoamino-*p'*-nitrodiphenylsulfid を製し之れより 4,4'-Diamino-diphenylsulfon 及び 4-Oxy-4'-amino-diphenylsulfon を製したる事を記載したり。

之よりさき余等は 含硫ハロゲン化合物を用ふる Friedel-Craft 反應研究中本法を利用して 4,4'-Diacetoaminodiphenylsulfon の合成を企て Sulfurylchlorid 1 Mol と Acetanilid 2 Mol を作用せしむる事により一舉にして其目的物に到達せんとし種々なる條件下に兩化合物を鹽化アルミニウムに依り反應せしめたるに成績體とし常に良好なる得量を以て *p*-Chloracetanilid を得たるに止りたり。

然るに Thionylchlorid の反應は之れと全く異り溶媒として Tetrachloräthan を用ふる時は

1) Kränzlein: Aluminiumchlorid in der org. Chem. II. Auflage: 33, 41, 49, 63.

2) Fritz Mietsch: Zur Chemotherapie der bakteriellen Infektionskrankheiten B. 71, Teil A. 15 (1938). 3) B. 41, 2270 (1908). 4) J. Amer. Chem. Soc. 61, 2763 (1939).

Acetanilid を未反應の儘回収するも硫化炭素を用ふる時は極めて圓滑に反應して 4,4-Diacetamino-diphenylsulfoxyd を生ずる事を認め得たり。本品は曩に Fromm 氏等に従ひ合成したる 4,4'-Diacetamino-diphenylsulfoxyd と同一の融點及び混融點を有し更に同氏等の法に従ひ硫酸・性重クロム酸カリに依り容易に酸化されて所求の 4,4-Diacetamino-diphenylsulfon 生じたり。更に之を稀薄なる鹽酸にて所理する事に依り圓滑に 4,4'-Diamino-diphenylsulfon を得たり。

以上の如く本 Diphenylmefon 合成法は原料も極めて入手し易く各工程とも實驗の部記載の如く良好なる得量を以て圓滑に進行し Fromm 氏等法に比し遙に良好, Raiziss 氏等法に比しても 4,4'-Diamino-diphenylsulfon の製造に關する限り敢て遜色なきものと信ず。

本研究實驗の一部は三年級學生小澤光君 (昭和十四年三月卒業) 之れを擔當したり。

尙分析は芹川喜久子君に依るものなり。

實 驗 の 部

i) 溶媒に Tetrachloräthan を使用せし場合: Acetanilid 5.4 g, を Tetrachloräthan 20 cc に溶解し之にチオニルクロリド 2.4 g を加へ少量宛鹽化アルミニウム 8 g を添加せしも反應せず 40-50° に加温し。鹽化アルミニウムを加へ終りて後少時加熱す。鹽酸瓦斯を發生し反應せし如く見えたと此の反應物質を鹽酸を加へし氷水にて處理したるに原物質 Acetanilid を回収せしのみなり。又温度を高め 60-70° にて行へるも同様なりき。

ii) 溶媒に二硫化炭素を使用せし場合: Acetanilid 10.8 g を二硫化炭素 120 cc に可及的に溶解し。之にチオニルクロリド 4.8 g を加へ、次に鹽化アルミニウム 22 g を少量宛添加す、反應不活の潑爲水浴上加熱し煮沸の程度に至らしむ。加へ終りて約 1 時間水浴上加熱煮沸反應を光結せしめ、内容物を鹽酸を加へし氷水中に投じよく攪拌し二硫化炭素を空氣を通じて除去し所求の 4,4'-Diacetamino-diphenylsulfoxyd の白色結晶性物質を得稀酒精より再結晶し無色小葉狀晶 Fp 278° (文獻と一致す) 得量 10.7 g 得率 85%, 數回反覆し最高 85-86% を得たり。

Sulfoxyd の酸化: (4,4'-Diacetylamino-diphenylsulfon) 前記 Sulfoxyd 11 g を氷醋酸 330 cc に可及的に溶解し之に重クロム酸カリ 33 g, 濃硫酸 27.5 g, 水 143 cc の混溶液を攪拌下に滴下せしめ温度を 40-45° に保つ、反應液は褐赤色の澄明なる液となりて原物質は全く溶解し反應せり。尙暫く攪拌を續くるに温度の下降に従ひ液中に微細なる粉晶析出し來る、次いで多量の水中に内容物を投じ暫時攪拌後黃色微細なる粉晶を濾取す。得量 9.2 g, 得率 80%。

酒精に難溶なり。酒精より再結晶するに無色針晶 Fp 283° (文獻記載のものは 280° なり)。

試料 3.056 mg: CO₂ 6.506 mg, H₂O 1.227 mg.

C₁₆H₁₆O₅N₂S 計算値 C 57.8, H 4.8. 實驗値 C 58.1, H 4.5

Sulfrylchlorid の場合: Acetanilid 5.4 g 二硫化炭素 60 cc スルフリルクロリド 2.7 g, 鹽化アルミニウム 11 g にて前記チオニルクロリドの場合と全く同様に行ひしも所期の物質は得られず p-Chloracetanilid を得たり。

又溶媒にニトロベンゾールを使用して行へど同様に p-Chloracetanilid を得しのみ。

脱アセチル: (4,4'-Diamino-diphenylsulfon) 4,4'-Diacetylamino-diphenylsulfon 1.9 g に 10% 鹽酸 40 cc を加へ。直火にて約 1 時間加熱煮沸するに物質全溶す溶液を濾過し濾液を苛性ソーダ液にて微弱に

アルカリ性となし析出せる結晶を濾取す。得量 1.2 g 得率 87%。

稀酒精より再結晶す。無色針狀晶にして Fp 176° (文獻記載のものに一致す)。

4,4'-(Di-*p*-acetamino-benzolsulfonamino)-diphenylsulfon: $(\text{CH}_3\text{CONHC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NHC}_6\text{H}_4)_2\text{SO}_2$ 新に製造し可及的乾燥せしめたる *p*-Acetaminobenzolsulfochlorid 3.6 g と 4,4'-Diamino-diphenylsulfon 1.8 g をアセトン約 60 cc に溶解し之に重曹 1.5 g を加へ一夜放置後尙反應完結せしむる爲水浴上約 2 時間加熱煮沸す。後アセトンを溜去し、5% NaOH に溶解し一度不溶物を濾去し濾液を鹽酸にて微に酸性となすに結晶析出す。得量 3.9 g 得率 83%。

稀酒精より再結晶し無色針狀晶 Fp 273-274°。

試料 3.093 mg: CO₂ 5.913 mg, H₂O 1.300 mg.

C₂₆H₂₆O₈N₄S₃ 計算値 C 52.3, H 4.1. 實驗値 C 52.1, H 4.7.

食肉類中の Trimethylaminoxid に関する研究（第四報） Trimethylaminoxid よりホルムアルデヒドの化生機構に就て

附 Trimethylaminoxid の水加物 Hydroxytrimethylammonium-hydroxyd 並 5 價窒素有機性アムモニウム化合物の原子價の不等性に就て

服 部 安 藏

厚生省東京衛生試験所（昭和 15 年 1 月 11 日受理）

第 1 章 總 説 第 1 節 緒 言

著者¹⁾は曩に北海道産やり烏賊よりホルムアルデヒドの化生に就きて研究の結果其の原因は夫等の魚肉中に自然に含存する Trimethylaminoxid の加熱分解に基くものなることを確認せり。然るに Trimethylaminoxid は既に諏訪氏²⁾並吉村及西田兩氏³⁾等によりて鮫及鰻肉中に檢出せられ又 W. R. Dunstan 及 E. Goulding⁴⁾兩氏は其の合成品に就き研究し本物質の水溶液を加熱すればホルムアルデヒドを化生することを報告せり依つて著者は Trimethylaminoxid よりホルムアルデヒドの化生機構は Dunstan 及 Goulding 兩氏の式に従ひ Trimethylaminoxid 1 分子より直接デメチルアミン及ホルムアルデヒド各 1 分子を化生するものならんと報告せり。

1) 本誌 54, 1081 [昭 9]; 衛生試報. 45, 131 [昭 10].

2) G. 1909 II, 80 460, 997; Pflügers. Arch. d. physiol 128, 421~26; 129, 231~39.

3) 農化, 6, 153 [昭 4]. 4) J. Chem Soc., 75, 792 [1887].