396. 高取吉太郎, 上田晶国: 安息香酸フェニルに依るベンゾイル化 (第1報)

芳香族アミン及び異項環族アミンのベンゾイル化

Kichitaro Takatori and Masakuni Ueda: Benzoylation by Phenyl Benzoate. I
Benzoylation of Aromatic and Heterocyclic Amines.

(Gifu College of Pharmacy*)

Organic Syntheses 26 巻 92 頁 (1946) には Salol と *o*-Toluidin とを溶媒 1,2,4-Trichlorbenzol 中で加熱縮合せしめ好収量に Salicyl-*o*-toluidid を合成する方法¹⁾を記載している。且つ其の Notes の部に同様の方法で他のサリチル酸アニドを合成し得る事、溶媒として 1,2,4 Trichlorbenzol の他 α -Methylnaphtalin を使用し得る事、之等の溶媒無しで Salol とアミンとを熔融しても同様の縮合を行い得る事を附記している。

著者等は安息香酸フェニルと芳香族アミン或は異項環族アミンとを之等の溶媒中で加熱縮合せしめ、或は之等の溶媒無しで熔融する事に依り好収量にベンゾイル化物が得られる事を知つた。此の方法はベンゾイル化法としては文献に記載されていない様である。

先に著者の一人高取は 2-Amino-6-methylbenzthiazol がベンゾイル化の方法により Monobenzoyl 化物或は Dibenzoyl 化物或は両者の混合物を與える事を報告した。²⁾ 今当量の安息香酸フェニルと 2-Amino-6-methylbenzthiazol とを溶媒 α -Methylnaphtalin 中で或は溶媒無しで 180~200°, 2~3 時間加熱する事により好収量に Monobenzoyl 化物のみ得る事を知つた。

一般に N を含む異項環族化合物に於て N の隣の C にアミノ基の存在する場合、即ち N の α 位にアミノ基を有する含窒素異項環族化合物には次の互変異性が認められる。例えば 2-Aminopyridin, 2-Aminochinolin, 2-Aminothiazol, 2-Aminobenzthiazol, 2-Aminopyrimidin 等のアルキル化アチル化の際に此の互変異性が認められる。

一般に之等の化合物はアチル化の際、アチル基の種類によつて異つた態度を採る。即ち普通の方法によるアセチル化に対しては Monoacetyl 化物のみを與えるのに、ベンゾイル化に対しては其の方法によつて Monobenzoyl 化物, Dibenzoyl 化物の一方或は両方を生成する可能性が予想され、同時にベンゾイル化剤として塩化ベンゾイルを使用した時にはベンゾイル化物の塩酸塩、無水安息香酸を使用した時にはベンゾイル化物の安息香酸塩を生成する可能性も予想される。従つて此の1群のアミンのベンゾイル化成績体は今日でも文献未整理の状態にある。著者等は本ベンゾイル化法が此の問題に解決法の一つを提供するものと予想して更に検討を進めた。(尙之等のアミンは *p*-AcNHC₆H₄SO₂Cl との縮合に際しては所謂モノ体, ビス体の問題を生じる。³⁾ 本問題も此のベンゾイル化の問題と平行して考察するべきであらう。)

2-Aminopyridin のベンゾイル化に就いては Huntress 及び Walter が過去の撞着した文献⁴⁾を次の如く明快地整理している。⁵⁾

* Kokonoe-cho, Gifu.

1) 原報は Cohn: J. prakt. Chem. (2), 61, 547 (1900).

2) 高取, 西田: 本誌 70, 272 (1950).

3) 太田: 本誌 67, 196 (1947); 津田: 本誌 68, 105 (1948); 高取, 西田: 本誌 70, 273 (1950).

芳香族アミンに対しても此のベンゾイル化法は優秀に適用できる. 且つ *m*-Aminophenol, *p*-Aminophenol の如き水酸基とアミノ基とを同一分子内に併有する化合物ではアミノ基のみが選択的にベンゾイル化を受ける事を知った. 芳香族アミンベンゾイル化成績体の融点, 得量を Table II に示す. 尙 Benzamid 及び Benzolsulfonamid を本法でベンゾイル化せんとしたが原料回収に終つた.

Table II

Compound Synthesized : <i>N</i> -Benzoyl-deriv. of	M.p.	Yield %	Compound Synthesized : <i>N</i> -Benzoyl-deriv. of	M.p.	Yield %
Aniline	161°	54	α -Naphthylamine	160°	60
<i>o</i> -Toluidine	143°	42	β -Naphthylamine	162°	65
<i>m</i> -Toluidine	125°	55	<i>m</i> -Aminophenol	171°	62
<i>p</i> -Toluidine	158°	57	<i>p</i> -Aminophenol	213°	54

御激励を賜つた東大薬学科落合英二先生, 伊藤四十二先生, 岐阜薬科大学学長宮道悦男博士に深謝す.

実 験 の 部

I. 一般的方法 (1) 溶媒を用いる方法 著者等は溶媒として α -Methylnaphtalin の他 Tetralin が良好な結果を與える事を知つた. 反應装置としては適当な大きさの茄子型コルベンに空氣冷却管と底まで届く溫度計とを裝備して使用した. 此のコルベン中に当量の原料アミン, 安息香酸フェニルを入れ, 兩者の重量の和とほぼ等量の溶媒を加え, 油浴内に加熱して内容物の溫度を 180~200° に保ち 2~3 時間反應せしめる. 放冷すると多くの場合結晶を析出して固結するから吸濾後リグロインで洗滌し陶土板上に乾燥する. 之を適当な溶媒から再結晶して精製する. 但し 2-Aminopyridin, 2-Aminothiazol, 2-Amino-4-methylthiazol, 2-Aminopyrimidin, 2-Aminochinolin だけは冷後結晶を析出せぬから, 反應成績体より溶媒, 生成フェノール, 未反應原料アミンを減圧留去し, 其の残留物を適当な溶媒から再結晶して目的物を得た.

(2) **溶媒を用いない方法** 同様の装置で異項環族アミンでは 180~200° で 2~3 時間, 芳香族アミンでは 200~230° で 3~5 時間加熱する. 熔融物をアルコール或は其の他の溶媒中に注ぎ脱色炭を加え沸騰せしめ熱時濾過する. 溶媒量は熱時飽和溶液を得る様に調節する. アルコールの場合は熱濾液中に水を加えて熱時濁濁を生じ始める点に到り放冷して好結果を得.

II. 異項環族アミンのベンゾイル化

2-Benzoylamino-6-methylbenzthiazol²⁾ (イ) 溶媒を用いる方法 2-Amino-6-methylbenzthiazol 8.2 g (0.05 モル) 安息香酸フェニル 10 g (0.05 モル), α -Methylnaphtalin 20 cc を 100 cc 茄子型コルベンに入れ, 空氣冷却管と底まで届く溫度計を裝したコルク栓を締め, 油浴内 180~200° 3 時間加熱, 冷後析出する淡黄色結晶を吸濾, リグロインで洗滌した. 粗結晶 (Fp 190° 位) の得量 12.2 g (91%). 25~30 倍量のアルコールより再結晶し Fp 212° の白色針晶. 冷アセトン, 醋酸エチル易溶. 熱メタノール, アルコール, ベンゾール可溶. 約 50 倍量の熱エーテル可溶. 水, 塩酸, 稀苛性アルカリには冷熱時とも難溶. $C_{15}H_{12}ON_2S$ 計算値 N 10.45, 実験値 N 10.81.

(ロ) 溶媒を用いない方法 2-Amino-6-methylbenzthiazol 8.2 g, 安息香酸フェニル 10 g を 180~200°, 3 時間熔融後 300 cc のアルコール中に注ぎ脱色炭を加えてから熱時濾過. 粗結晶 (Fp 211°) の得量 8.7 g (65%). アルコールより再結晶し Fp 212° の白色針晶.

2-Benzoylamino-4-pyridin⁴⁾⁵⁾ 2-Aminopyridin 4.7 g (0.05 モル), 安息香酸フェニル 10 g (0.05 モル), α -Methylnaphtalin 10 g を混合するに溫度降下を認めた. 油浴内で 180~200°, 90 分加熱後放冷, 冷後結晶析出せず. 減圧蒸留に附し冷後固結する残留物を得. 之をリグロインより再結晶して白色針晶 (Fp 82~83°) 4.4 g (44%) を得. 10 倍量のリグロインより数回再結晶するも Fp 変化せず. 冷メタノール, アルコール, アセトン, エーテル, ベンゾール, クロロホルム, 醋酸エチル及び塩酸に易溶. 冷時稀苛性アルカリに相当溶け酸を加えると再び沈澱する. 炭酸アルカリには難溶, 水, リグロインには冷時難溶, 熱時可溶. $C_{12}H_{10}ON_2$ 計算値 N 14.14, 実験値 N 14.58,

2-Benzoylamino-2-pyrimidin 2-Aminopyrimidin 4.8 g (0.05 モル), 安息香酸フェニル 10 g (0.05 モル) α -Methylnaphtalin 15 g を油浴内で 180~200°, 90 分加熱した. 減圧蒸留して白色昇華物 2-Aminopyrimidin 0.8 g を回収, 残留物をアルコールより再結晶し粗結晶 (Fp 140°) 2.2 g (26%) を得. 10 倍量の水或は 20 倍量のベンゾールより再結晶し Fp 142° の無色柱晶を得. 冷塩酸, 稀苛性アルカリ, 氷醋酸, クロロホルム易溶. 熱メタノール, アルコール, アセトン, 水, 醋酸エチル, ベンゾール可溶. エーテル, リグロインには冷熱時とも難溶である. $C_{11}H_9ON_3$ 計算値 N 21.11, 実験値 N 21.23.

2-Benzoylamino-1-thiazol⁶⁾ 2-Aminothiazol 10 g (0.1 モル), 安息香酸フェニル 20 g (0.1 モル) を 200~220° 3 時間加熱後アルコール 120 cc 中に注ぎ脱色炭を加えてから熱時濾過, 粗結晶 (Fp 151°) の得量

13.2 g (65%). 10 倍量のアルコールより再結晶し Fp 153° の淡黄色針状薄片晶。冷稀苛性アルカリ, クロロホルム, ジオキサン易溶。冷水醋, ベンゾール, 醋酸エチルに幾分可溶。熱メタノール, アルコール, エーテル, リグロイン易溶。C₁₀H₈ON₂S 計算値 N 13.73, 実験値 N 13.46.

2-Benzoylamino-4-methylthiazol 2-Amino-4-methylthiazol 11.4 g (0.1 モル), 安息香酸フェニル 20 g (0.1 モル) より (4) と同様の方法で粗結晶 (Fp 150°) の得量 41.5 g (53%). 10 倍量のアルコールより再結晶し Fp 151° の淡黄色板晶。2-Benzoylaminothiazol より有機溶媒に対する溶解性を増す。C₁₁H₁₀ON₂S 計算値 N 12.84, 実験値 N 12.84.

2-Benzoylaminochinolin 2-Aminoquinolin 7.2 g (0.05 モル), 安息香酸フェニル 10 g (0.05 モル), α-Methylnaphtalin 15 g を 180~200° 2 時間加熱, 冷後結晶析出せず。減圧蒸留に附し冷後固結する残留物をリグロインから再結晶。粗結晶 (Fp 122°) の得量 10 g (81%). 30 倍量のリグロインから再結晶し Fp 125° の白色針晶。原料アミン (Fp 129.5°) と混融し約 30° の融点降下を認めた。冷塩酸, アセトン, ベンゾール, 醋酸エチル, クロロホルム, 氷醋易溶, 冷時苛性アルカリ, 稀炭酸アルカリ難溶。熱メタノール, アルコール, リグロイン, エーテル易溶。水には冷熱時とも難溶。C₁₆H₁₃ON₂ 計算値 N 11.29, 実験値 N 11.44.

III. 芳香族アミンのベンゾイル化 Benzanilid⁷⁾ アニリン 4.7 g (0.05 モル), 安息香酸フェニル 10 g (0.05 モル) を 200~220°, 3 時間熔融後 60 cc のアルコール中に注ぎ脱色炭を加えてから熱時濾過, 粗結晶 (Fp 161°) の得量 5.3 g (54%). 10 倍量のアルコールより再結晶し Fp 161° の無色板晶。冷アセトン, 醋酸エチルに相当溶け, 熱メタノール, アルコール, ベンゾール易溶。水, エーテル, リグロインには冷熱時とも難溶。C₁₃H₁₁ON 計算値 N 7.11, 実験値 N 6.96.

Benz-o-toluidid (上) と同様にして得量 42%. 7~8 倍量のアルコールから再結晶し Fp 143° の白色針晶。Toluidid は Anilid に比べ $m > o > p$ の順序で有機溶媒に対する溶解性を増す。C₁₄H₁₃ON 計算値 N 6.64, 実験値 N 6.61.

Benz-m-toluidid (上) と同様にして得量 55%. 30 倍量のリグロインから再結晶し Fp 124~125° の無色板晶。C₁₄H₁₃ON 計算値 N 6.64, 実験値 N 7.08.

Benz-p-toluidid (上) と同様にして得量 57%. 10 倍量のアルコールから再結晶し Fp 158° の白色針晶。C₁₄H₁₃ON 計算値 N 6.64, 実験値 N 6.73.

Benzoyl-α-naphtylamin 220~230° 5 時間熔融した時の得量 60%. 10~15 倍量のアルコールより再結晶し Fp 160° の白色針晶。冷アセトン, 醋酸エチル易溶。熱メタノール, アルコール, ベンゾール易溶。水, エーテル, リグロインには冷熱時とも難溶。C₁₇H₁₃ON 計算値 N 5.67, 実験値 N 5.77.

Benzoyl-β-naphtylamin (5) と同様の方法で得量 60%. α-Methylnaphtalin を使うと得量 65%. Fp 162° の白色針晶。C₁₇H₁₃ON 計算値 N 5.67, 実験値 N 5.92.

4-Benzaminophenol *p*-Aminophenol 5.5 g (0.05 モル), 安息香酸フェニル 10 g (0.05 モル) を 200° 2 時間熔融後 100 cc のアルコール中に注ぎ脱色炭を加えてから熱時濾過。粗結晶 (Fp 211°) の得量 5.8 g (54%). 10 倍量の氷醋或は 20 倍量の醋酸エチルから再結晶し Fp 212~213°. 冷稀苛性アルカリ, アセトン易溶。熱メタノール, アルコール, 醋酸エチル, 氷醋易溶。水, エーテル, ベンゾール, リグロインには冷熱時とも難溶。C₁₃H₁₁O₂N 計算値 N 6.57, 実験値 N 6.74.

3-Benzaminophenol (7) と同様にして熔融物をベンゾール中に注ぐ事に依り粗結晶 (Fp 166°) の得量 62%. 150 倍量のベンゾールから再結晶し Fp 171° の板晶。前者より有機溶媒易溶性。C₁₃H₁₁O₂N 計算値 N 6.57, 実験値 N 6.84.

岐阜薬科大学

Summary

1) A new method of benzoylation in which phenyl benzoate and aromatic or heterocyclic amines are heated in or without a solvent to effect condensation was examined.

2) By this method of benzoylation, heterocyclic compounds of nitrogen that contain an amino group in the α-position of nitrogen and are likely to give mono- and di-benzoyl compounds, such as 2-amino-pyridine, -thiazole, -pyrimidine, -quinoline and -benzothiazole, all give monobenzoyl compounds.

3) By this method of benzoylation, compounds containing amino and hydroxyl groups inside a molecule, such as *m*-amino- and *p*-amino-phenols, give only the *N*-benzoylated compounds.

4) 2-Benzoylamino compounds of pyridine, thiazole and pyrimidine, differing from other benzoylated compounds, are soluble in cold, diluted caustic alkalis. This speci-

ficity was assumed to have some relationship to the possession of strong antibacterial power by sulfapyridine, sulfathiazole and sulfadiazine. (Received July 19, 1951)

397. 高取吉太郎, 上田晶国: 安息香酸フェニルに依るベンゾイル化 (第2報)

芳香族ズルフオンアミドのベンゾイル化

Kichitaro Takatori and Masakuni Ueda: Benzoylation by Phenyl Benzoate. II. Benzoylation of Aromatic Sulfonamides.

(Gifu College of Pharmacy)

当量の Benzolsulfonamid と安息香酸フェニルとを混和し油浴内で 180~200° に 3 時間熔融したが, 芳香族或は異項環族第一級アミンと安息香酸フェニルを同様の条件で熔融する場合とは異り, 両者間に何等の反応も起らないで原料の回収に終つた。しかるに無水炭酸カリを添加して熔融すると熔融物は 120° 附近から激しく発泡, 温度急上昇して 160~180° を保ち, 20~30 分後には発泡衰えて, 炭酸カリ少量の時には透明な, 炭酸カリ多量の時には底部に炭酸カリを残存した熔融物を得る。冷後固化した熔融成績体は大部分稀炭酸アルカリに溶けるから此の性質を利用して抽出, 不溶物濾去後, 濾液を酸性にすると白沈析出する。反応成績体として得られた物質は *N*-Benzoyl-benzolsulfonamid であつた。抽出残渣は稀炭酸アルカリ不溶の原料即ち Benzolsulfonamid 或は安息香酸フェニル或は両者の混合物である。反応成績体である *N*-Benzoyl-benzolsulfonamid は次の反応式に依り生成すると考えられる。

添加する炭酸カリ量は此の反応式に依れば Benzolsulfonamid 2 モル, 安息香酸フェニル 2 モルに対して 1 モルが計算量である。著者等の実験例では Benzolsulfonamid 2 モル, 安息香酸フェニル 2 モルに対して炭酸カリ 1 モルを加えた時は *N*-Benzoyl-benzolsulfonamid (粗結晶) の得量 77%, 2 モルを加えた時は得量 77%, 3 モルを加えた時は得量 65%であつた。添加する炭酸カリの量の増加は粗結晶の着色を増し融点を低くする傾向がある。之は反応生成物と過剰の炭酸カリとを更に熔融する結果となる為と考えられる。従つて添加すべき炭酸カリ量は 1~2 モルが適當の様である。また此の反応は短時間に即ち 20~30 分間で完結すると考えられる。それは発泡の終熄から推察できるし, また徒らに長時間熔融を続けると粗結晶の着色を増し融点を低くする傾向からも推察できる。本反應に於ける Benzolsulfonamid と安息香酸フェニルとの量比は Benzolsulfonamid の量を増せば安息香酸フェニルから計算した得量を増加し, 逆に安息香酸フェニルの量を増せば Benzolsulfonamid から計算した得量を増加する。之は質量作用の法則から当然であるが, 本反應は拡張して他の芳香族ズルフオンアミドと他の酸のフェニルエステルを原料とした芳香族ズルフオンアミド *N*-アチル化物の製法として優秀に利用出来る故, 両原料中, 安価な方の分量を増加する事により高価な方から計算した得量を増加せしめ得る点で実用的な意義がある。

無水炭酸カリの代りに無水炭酸ソーダを用いてもほぼ同様の結果を得た。たゞ炭酸カリを用いた時は反應後熔融物が得られ冷後固化するのに, 炭酸ソーダを用いた時は熱時既に固結した白色多孔性の物質を得る点が違ひ, 之は *N*-Benzoyl-benzolsulfonamid の K 塩と Na 塩との性質の差であると考えられる。

此の反應が Benzolsulfonamid アルカリ塩を経過して, 即ち前に挙げた反應式の (1) の段階を経過して安息

1) E. Miller, H. J. Rock, M. L. Moore: J. Am. Chem. Soc. **61**, 1198 (1939); 上井, 井沢, 福本: 本誌 **65**, 乙 396 (1945).

2) M. L. Crossley, E. H. Northey, M. E. Hultquist: J. Am. Chem. Soc. **61**, 2950 (1939); 上井, 井沢, 福本: 本誌 **65**, 乙 396 (1945).