341. 菅野三郎: *asym*- α -Diketone 誘導体の合成 (第2報)

p-Aminobenzil 誘導体の合成について

Saburo Kanno : Syntheses of *asym*- α -Diketone Derivatives. II.

Syntheses of *p*-Aminobenzil Derivatives.

(Kanagawa Prefectural Public Health Laboratory*)

benzil の *p* 位に-NH₂ 基を持つ化合物としては 1943 年 Kuhn¹⁾ が *p*, *p'*-diaminobenzil を報告しているに過ぎず。*p*-アミノ安息香酸との拮抗性が当然予期されるにも拘らずその誘導体の合成については皆無に等しい状態である。この理由は以下に述べるように、比較的容易に合成し得られる *p*-nitrobenzil 誘導体の直接の還元によつては、ニトロ基のみの還元止まらず -CO-CO- 基も同時に侵される難点を有している事実に戻してよいであろう。筆者は *p*-nitro-*p'*-alcoxybenzil を取りあげその還元について新知見を得ると同時に、目的の *p*-amino-*p'*-alcoxybenzil に到達する経路を見出したので報告する。

(I) *p*-nitro-*p'*-alcoxybenzil の還元

p-nitro-*p'*-alcoxybenzil (I) を直接還元して *p*-amino-*p'*-alcoxybenzil (II) を得ようとする試みは、*p*,*p'*-dinitrobenzil から直接 *p*,*p'*-diaminobenzil を得たとする Kuhn の還元方法を以てしても遂に不成功に終つた。

即ち Kuhn. の方法に従い、アンモニアルカリ性における第一鉄塩による還元方法を適用したが、(I) なる物質のアルコール溶液はアンモニアルカリ性とするのみによつて、第一鉄塩による還元操作着手以前に既に大部分は樹脂化し、その中から僅かに異質の白色針状晶を捕捉する。この結晶は例えば $R=C_2H_5$ に於いては mp 200° , $R=n-C_3H_7$ に於いては mp 154° であり、融点の違いのあることからして NH_3 作用後も R の違いの影響が残存していると考えられる。これらの物質の構造を確定するために接触還元へ附した所、水素も吸収せず原料の回収に止まりニトロ基はもはや存在しないことが判明した。中性物質であり酸アルカリに冷時溶けず長く煮沸すれば侵され酸アミドの性質に類似する。元素分析は例えば $R=C_2H_5$ に於いては *p*-ethoxybenzamide に、 $R=n-C_3H_7$ に於いては *p*-*n*-propoxybenzamid に一致し混融するに何れも融点の降下をみない。

次に苛性アルカリ性に於ける還元を検討するため、苛性アルカリのみでいかなる変化を来すかを調べた。いわゆる benzil 酸転位が期待されるわけであるが結果は全く別の方向を辿る。文献²⁾によれば *p*-nitrobenzil は苛性アルカリで *p*-アゾ安息香酸と *p*-ヒドロキシ安息香酸とに分解する。

しかし今の場合、 p' 位が alcoxy 基によつて占められている如きものにあつては上記の何れでもない黄色及び白色の2種の酸性物質が得られる。一つは R の差異に関係なく常に分解点 360° 以上の同一物質であり一般有機溶媒に不溶ピリデンのみに溶解し、接触還元すれば 1 mol の水素を吸収して p -アゾ安息香酸に変化し、その性質 p -アゾキシ安息香酸 (III) に酷似し元素分析もそのものに一致する。このことの確認のために銀塩を経由してデメチルエステルを作り、他方文献³⁾ 所載の p -アゾキシ安息香酸を p -ニトロ安息香酸の亜硫酸による還元によつて合成し、同様にエステル化して混融するに融点の降下をみない。他の一つは R の差異によつてそれぞれ異なる融点を持つ白色結晶であり、水、有機溶媒に可溶、昇華性であり、混融の結果 p -アルコキシ安息香酸 (IV) であ

* Nakamura-cho, Minami-ku, Yokohama.

1) Ber. **76**, 406 (1943).

2) Z. A. Spl. **3**, 156.

3) Ann. **326**, 334.

ることが判明した。

以上に記したことからニトロ基のみを選択的に還元することを目的とする方法としてアノモニヤ又は苛性アルカリ性に於ける硫化水素、第一鉄塩等を以てしては成功し得ないことが明らかである。

次に酸性又は中性に於ける還元は $-\text{CO}-\text{CO}-$ 基の侵されるのを免れることはできない。例えば *p*-nitro-*p'*-alcoxybenzil の接触還元によつてニトロ基のみならず $-\text{CO}-\text{CO}-$ 基も還元を受けることは、後記の *p*-acetamino-*p'*-alcoxybenzil もまた急速に水素を吸収することからも知られる。水素吸収量 2 mol, ケトン試薬と反応せず、ピリジン溶媒で無水酢酸によりトリアセタートを作ることからグリコール誘導体であることが分る。

いずれにしても *p*-nitro-*p'*-alcoxybenzil から直接還元によつて *p*-amino-*p'*-alcoxybenzil を得ようとする試みは困難であり、次に記すように別の経路をたどらねばならない。

(II) *p*-amino-*p'*-alcoxybenzil の合成

表記の物質は *p*-nitro-*p'*-alcoxybenzil の直接還元によつて得られないことは上述の通りであるが、それならば次の何れかの如くして誘導し得る筈である。

(I) から (II) を得ようとする目的で接触還元し又は鉄粉による還元を試みると $\text{R}=\text{C}_2\text{H}_5$ の場合 mp 130° の白色板晶を得るが、ケトン性を有せず元素分析は *p*-aminobenzyl-*p'*-alcoxyphenyl carbinol (VII) に一致する。すなわち還元に対するケトン基の相当の活性が知られる。これを避けるため *p*-ニトロフェニル酢酸の還元例にみられる如く NH_3 アルカリ性で H_2S に依る温和なる還元を試みた所、原料の回収にとどまつた。

同じ $\text{O}_2\text{N}-\phi-\text{CH}_2\text{CO}-$ 基を持つ所の $\text{O}_2\text{N}-\phi-\text{CH}_2\text{COOH}$ 及び (I) であるに拘らず H_2S によつて前者が円滑に還元され後者が原料の回収にとどまるということは全く予期に反することである。もし強いて理由を求め得べくば、後者は NH_3 アルカリ性ですら強く呈色すること、従つてキノイド型の擬酸の状態に変化すること、これに反し前者は呈色せずそのままであることの違いにあるかも知れない。換言すればいわゆる擬酸型の状態のニトロ基は H_2S による還元抵抗するのかも知れない。

もしこの理由にして当を失っていないとするならば擬酸型になり得ない 4'-nitro-4-alcoxy-isonitrosodesoxybenzoin (IV) を同条件に於いて操作するならば、その還元成績体たる 4'-amino-5-alcoxy-isonitrosodesoxybenzoin (V) が得られる筈である。事実、好収率で (V) を得ることができる。これらのことから擬酸型のニトロ基の還元は H_2S によつて困難であることが一般にいい得るかも知れないが更に精査したい。次に (V) をアルコール溶媒中塩酸で加水分解することにより好収量で目的の 4-amino-4'-alcoxybenzil (VI) に到達することができる。中性のアルコールから再結晶する時は往々樹脂化する傾向があるが塩酸添加アルコールからは好調に

再結晶でき、塩を作らない。空气中安定である。

以上のことから *p*-aminobenzil 誘導体の合成には一般に 4'-nitroisonitrosodesoxybenzoin 誘導体を經由し還元後加水分解することが得策である。新たに得られた諸化合物の性質を表示すれば次の如くなる。

R	CH ₃	C ₂ H ₅	<i>n</i> -C ₃ H ₇	<i>n</i> -C ₄ H ₉
$\text{H}_2\text{N}-\phi-\text{C}-\text{CO}-\phi-\text{OR}$ $\parallel$ NOH	黄色粉末品	黄色粉末品	シラップ	シラップ
$\text{H}_2\text{N}-\phi-\text{CO}-\text{CO}-\phi-\text{OR}$	淡黄色針晶 210°	淡黄色針晶 202° 118°	淡黄色針晶 195°	淡黄色針晶 185°

終りにのぞみ本研究に対し御鞭撻御便宜を頂いた兒玉所長、文献調査の労を煩わした東大薬学科選科生鈴木茂生君、元素分析の労を取られ東大薬学科元素分析係の諸氏に感謝する。

実 験 の 部

***p*-Nitro-*p'*-ethoxybenzil の NH₃ 分解** *p*-nitro-*p'*-ethoxybenzil 3 g を純アルコール 100 cc に溶かし 28% NH₃ 水 20 cc を加え水浴上 30 分加温後減圧で溶媒を留去し樹脂化せる残渣を脱色炭を用いてメタノールから再三再結晶する。白色小針晶 0.3 g を得。mp 200°。C₉H₁₁O₂N 計算値 C 65.45, H 6.67, N 8.49, 実験値 C 65.89, H 6.63, N 8.04。別途合成せる *p*-ethoxybenzamide と混融して融点降下せず。

***p*-Nitro-*p'*-propoxybenzil の NH₃ 分解** 上記の場合と同様に処理し白色小針晶を得。mp 154°。C₁₀H₁₃O₂N 計算値 C 67.04, H 7.26, N 7.82, 実験値 C 67.23, H 7.30, N 7.90。

***p*-Nitro-*p'*-methoxybenzil の苛性アルカリ分解** 原料 1 g を純アルコール 200 cc に溶かし KOH 1 g + H₂O 10 cc を加え水浴上 10 分間加温する。熱時水酢酸で酸性とすれば黄色粉末結晶が析出、*p*-アゾキシ安息香酸の収量 0.4 g。mp 360° (decomp) 以上。C₁₄H₁₀O₅N₂ 計算値 C 58.74, H 3.50, N 9.79, 実験値 C 59.28, H 3.39, N 9.69。上の結晶を濾過した濾液を減圧で濃縮し残留物を熱水で抽出し脱色炭と共に瞬時煮沸後（長く煮沸すると昇華し去るから注意）濾過すれば濾液から白色針状晶析出。収量 0.2 g。mp 184° アニス酸と混融して融点降下せず。

***p*-Nitro-*p'*-ethoxybenzil の苛性アルカリ分解** 上記と同様にして *p*-アゾキシ安息香酸を得。C₁₄H₁₀O₅N₂ 実験値 C 59.53, H 3.86, N 9.52。濾液から mp 196° の白色針晶を得。別途合成せる *p*-エトキシ安息香酸と混融して融点降下せず。

***p*-Nitro-*p'*-*n*-propoxybenzil の苛性アルカリ分解** 上記と同様にして *p*-アゾキシ安息香酸を得。C₁₄H₁₀O₅N₂ 実験値 C 58.67, H 3.63, N 9.61。濾液から mp 145° の白色小針晶を得。別途合成せる *p*-*n*-プロポキシ安息香酸と混融して融点降下せず。

***p*-アゾキシ安息香酸のデメチルエステル** 上記の苛性アルカリ分解によつて得られた mp 360° 以上 (decomp) の物質 1 g を KOH 0.4 g + H₂O 50 cc に溶かし稀酸で僅かに沈澱を認めるまで中和した後濾過し濾液に煮沸しつつ AgNO₃ 1.5 g + H₂O 50 cc を加える。析出した銀塩を濾取しアルコール次にエーテルで洗う。収量 1.6 g。これをベンゼン 50 cc に懸濁しヨードメチル 5 g を加え 1 時間還流。濾過後濾液を濃縮すれば黄色針状晶析出。収量 0.7 g。mp 202°。別途合成せる *p*-アゾキシ安息香酸のデメチルエステルと混融して融点降下せず。

***p*-Acetamino-*p*-methoxybenzil の接触還元** 原料 (後記) 1.5 g を純アルコール 150 cc に懸濁し Pd 炭で接触還元。水素吸収量 240 cc (約 2 mol)。触媒を留去しアルコールから再結晶。白色板状晶。mp 193° 収量 1.2 g。C₁₇H₁₉O₄N 計算値 C 67.77, H 6.31, N 4.65, 実験値 C 68.04, H 6.40, N 4.70。

***p*-Acetamino-*p'*-ethoxybenzil の接触還元** 上記と同様にして白色板状晶を得。mp 165°。C₁₈H₂₁O₄N 計算値 C 68.57, H 6.67, N 4.44, 実験値 C 68.60, H 7.10, N 4.62。

***p*-Acetamino-*p'*-methoxy-hydrobenzoin の acetyl 化** 原料 0.2 g をピリジン 2 cc に溶かし無水酢酸 1 cc を加え水浴上 2 時間加温後水中に投入、析出せる結晶をアルコールから再結晶。白色板状晶。mp 182°。C₂₁H₂₃O₆N 計算値 C 65.45, H 5.97, N 3.64, 実験値 C 65.01, H 6.05, N 3.80。

4'-Amino-4-methoxyisonitroso-desoxybenzoin 4'-nitro 化合物 10 g をアルコール 50 cc, 28% NH₃ 水 10 cc に溶かし冷却下 H₂S を通じた後、酢酸酸性にし析出した硫黄を濾去。濾液を減圧で濃縮し析出する結晶をアセトン・クロロホルムから再結晶。黄色粉末状結晶。mp 169°。収量 6 g。C₁₅H₁₄O₃N₂ 計算値 C 66.67, H 5.19, N 10.28, 実験値 C 66.80, H 5.25, N 10.20。

***p*-Amino-*p'*-methoxybenzil** 上記の isonitroso 化合物 5 g をアルコール 30 cc, 濃 HCl 30 cc に溶かし加温すること 2 時間、熱時結晶析出。これをアルコール 50 cc に溶かし濃 HCl 20 cc + H₂O 5 cc を加え放置すれば淡黄色針晶析出。収量 3 g。mp 210° (decomp)。一部を取りアルコール少量に溶かし濃 HCl 数滴を加

え放置すれば白色板状晶. mp 210° (decomp). $C_{15}H_{13}O_3N$ 計算値 C 70.59, H 5.10, N 5.49, 実験値 C 71.20, H 5.25, N 5.44. アセタート: 淡黄色粉末晶. mp 189°.

4'-Amino-4-ethoxyisonitroso-desoxybenzoin methoxy 化合物と同様にして黄色粉末晶を得. mp 174°. $C_{16}H_{16}O_3N_2$ 計算値 C 67.60, H 5.63, N 9.86, 実験値 C 67.91, H 5.65, N 9.84.

p-Amino-p'-ethoxybenzil methoxy 化合物の加水分解の場合と同様にして黄色針晶を得. mp 118° (decomp). これをアルコールに溶かし濃 HCl 1~2 滴を加え放置すれば白色板状晶. mp 202° (decomp) となるが, 放置することにより白色板状晶のままで mp 118° (decomp) に低下. いずれも HCl を含まず異性体と考えられる. $C_{16}H_{16}O_3N$ 計算値 C 71.38, H 5.58, N 5.20, 実験値 C 71.05, H 5.60, N 4.80. アセタート: mp 162°.

p-Amino-p'-propoxybenzil . 4'-nitro-4-n-propoxydesoxybenzoin 5 g を原料とし第 1 報に記載の如くして得たシラップ体のイソニトロ化合物をクロロホルムで抽出し, その蒸留残渣を前記同様 $(NH_4)_2S$ で還元し, 得られた 4'-amino-4-propoxy-isonitrosodesoxybenzoin (油状) をクロロホルムで抽出. クロロホルム蒸留残渣を氷酢酸に溶かし濃 HCl を氷酢酸量の $\frac{1}{4}$ 量加え 2 時間煮沸後, 減圧で溶媒を留去し, 水中に注ぎ析出した結晶を塩酸添加アルコールから再結晶. 淡黄色結晶, mp 195° (decomp). 収量 1 g. $C_{17}H_{17}O_3N$ 計算値 C 72.08, H 6.01, N 4.95, 実験値 C 72.55, H 6.45, N 4.60.

p-Amino-p'-n-butoxybenzil propoxy 化合物の場合と同様にして淡黄色針晶. mp 185° (decomp). $C_{18}H_{19}O_3N$ 計算値 C 72.73, H 6.40, N 4.71, 実験値 C 72.23, H 6.21, N 5.05.

4'-Nitro-4-ethoxydesoxybenzoin の還元 (a) 接触還元 原料 1.4 g をアルコールに溶かし Pd 炭で接触還元すれば約 4 mol に相当する 480 cc の H_2 を吸収する. アルコールから再結晶. 白色板状晶 mp 130° (decomp). (b) Fe 粉による還元 原料 1 g を水 50 cc に懸濁し塩化アンモン 0.5 g を加え Fe 粉 2 g で加温しながら還元する. 約 2 時間後冷却し水層を去り, 残渣をアセトンで抽出. アルコールから再結晶し (a) と同様のものである. $C_{16}H_{19}O_2N$ 計算値 C 74.71, H 7.39, N 5.45, 実験値 C 74.94, H 6.72, N 6.05.

神奈川県衛生研究所

Summary

Several kinds of *p*-amino-*p'*-alcoxybenzil compounds were prepared by the hydrolyzation of 4-amino-4-alcoxyisonitrosodesoxybenzoin, which was easily obtained by the reduction of 4-nitro-4-alcoxyisonitrosodesoxybenzoin with ammonium sulfide. Attempt to obtain the objective by the reduction of the corresponding nitro compounds was unsuccessful due to the decomposition by reducing agents to α -diketones.

(Received June 17, 1952)

342. 菅野三郎: *asym*- α -Diketone 誘導体の合成 (第 3 報) *p'*-Hydroxy- 及び *p'*-Methyl-*p*-aminobenzil の合成について

Saburo Kanno: Syntheses of *asym*- α -Diketone Derivatives. III.
Syntheses of *p'*-Hydroxy- and *p'*-Methyl-*p*-aminobenzil.

(Kanagawa Prefectural Public Health Laboratory)

Kuhn の報告によれば *p*,*p'*-diaminobenzil (A) は sulfapyridin と同等の抗菌性を持つとのことであるが, それならばそのアミノ基 1 個の代りに -OH 又は -CH₃ を置換した *p*-amino-*p'*-hydroxybenzil (B) 及び *p*-amino-*p'*-methylbenzil (C) も Grimm の法則に徴して, 何らかの抗菌性を示すものと考え表記二物質の合成を企図した.

第 2 報で記したように *p*-amino-*p'*-alcoxybenzil の合成は *p*-nitro-*p'*-alcoxybenzil (III) の直接還元によつては困難であり, 4'-nitro-4-alcoxyisonitrosodesoxybenzoin (II) を還元後加水分解することによつて可能である. しかしながらこの際 (II) は 4'-nitro-4-alcoxydesoxybenzoin (I) と重硝酸アミルとの作