寺川敏治, 大内 肇, 禪野久直, 中西和夫, 海尾登則: 3,4-ジメチルベンゾニトリルの合成

Toshiji Terakawa, Hajime Ouchi, Hisanao Zenno, Kazuo Nakanishi, and Suminori Umio: Syntheses of 3,4-Dimethylbenzonitrile.

(Kyoto Research Laboratory, Fujisawa Pharmaceutical Industries, Ltd.*)

著者等はスルファミン剤 *N'*-3,4-Dimethylbenzoylsulfanilamid の合成中間体として 3,4-Dimethylbenzonitril を必要とし¹⁾, この化合物の工業的新合成法を研究し些か知見を得たので報告する。

3,4-Dimethylbenzonitril の合成法として次の三法が考えられる。

(i) 法に於いて *o*-キシロールのニトロ化は目的とする 4-ニトロ化合物の収率僅かに 20~30%に過ぎない²⁾。

別法³⁾ は原料的に安価な *p*-ニトロトルオールを出発物質とするが多量の塩酸ガスを要し、且つ刺激性の中間物質の処理や収率等に於いて工業的に難点がある。(ii) 法⁴⁾ は好収率と報告されているが未だ追試していない。著者等は今回 (iii) 法を考案した。即ち *o*-キシロールをブロム化し青化銅を反応させて題記化合物を得る。

o-キシロールのブロム化は 94~97%の好収率で 4-Brom-*o*-xytol がえられる⁵⁾。著者等の使用した *o*-キシロールの品質は凝固点 -31° で純度 90~95%と推定され、之れのブロム化は約 91%であつた。芳香族核ブロム化合物は青化銅によりニトリル体を生じる⁶⁾ので著者等は此の反応を利用した。4-Brom-*o*-xytol と青化銅の等 mol を $210\sim 240^\circ$ に 5~6 時間反応し、溶媒抽出し減圧蒸留する。粗製物の収率 84~90%で再結晶すれば収率 55~

* Hiwada-cho, Shimokyo-ku, Kyoto.

1) 藤沢, 水野: 本誌 **72**, 694 (1952); 藤沢, 出口: 本誌 **72**, 696, 698 (1952).

2) Crossley, Renouf: J. Chem. Soc. **1909**, 207, 215. 3) 日本特許 162,726 (March 12, 1944).

4) Houben, Fischer: J. prakt. Chem. [2] **123**, 313 (1929); Ber. **63**, 2464 (1930); **64**, 2645 (1931); **66**, 339 (1933). 5) Wisansky, Ansbacher: Org. Syntheses **28**, 22.

6) Rosenmund, Struck: Ber. **52**, 1749 (1919); Braun, Manz: Ann. **488**, 111 (1931); Mowry: Chem. Revs. **42**, 207 (1948).

63%に減じる。再結による収量の減少は後述する。此のニトリル化反応に於いて 4-Brom-*o*-xylol の沸点 210° に達してよりハロゲンの置換反応が 4~5 時間後に始めて起り其の間如何に加熱しても反応時間を短縮しえない。又この反応が大量の場合相当の発熱反応で置換反応が一旦始まるや急激に沸騰還流し短時間で反応が終了する事を認めた。Koelsche 等は⁷⁾ 青化銅による此の種反応を閉管中にて行い生成物を定量する事によつて芳香族ニトリル体及び硫酸銅が触媒作用のある事を報告している。4-Brom-*o*-xylol と青化銅が最初徐々に反応してニトリル体が生成し、之れが触媒となつて反応が急激に進展するものと思われる。従つて反応当初からニトリル体を添加しておくとも反応時間が極めて短縮されニトリル体無添加の時は 4~5 時間を要したものが、添加により 40~60 分に短縮される。尙もニトリル蒸留の残渣もニトリル体と同様の触媒作用のある事が分つた。然し Koelsche 等の報ずる如く硫酸銅の触媒作用は認められなかつた。之れ等の実験結果は Table I に記載した。前述の如くこの反応の急激な突沸を避ける為に溶媒を使つた。既にピリジンが触媒作用のある事が報告されているが⁸⁾、著者等はヒノリンにも同様の作用のある事を認めた。然し之れ等の溶媒は高価であるのでニトロベンゾール、ガソリン(Kp 230~290° の留分)、ジメチルアニリンを用いたが前二者は長時間加熱したが反応が進まず、後者はジメチルアニリン其の物が反応に参与して樹脂化した。然し溶媒を使用せずに原料ブROM体と青化銅を少量宛分割的に投与する事により順次ニトリル体を生成し、反応の円滑な進行をもたらす事が分つた。

反応生成物を減圧蒸留し蒸留物(冷時固化)をメタノール再結すると 3,4-Dimethylbenzonitril が無色板状晶としてえられるが、再結母液中に全蒸留物の 1/4 量程度の油分が残る。之の油分に就いて究明を行つた。本油分は Kp₁₅ 104~110° の留分で比重は 1.000 で原料のブROMキシロール(比重 1.375)でない。又文献記載の *o*-, *m*-, *p*-キシロールのニトリル化合物は何れも結晶で、本油分は寒剤にても結晶しなかつた。75%硫酸で酸化すると Fp 90~103° の粗カルボン酸がえられ、カルシウム塩として再結して Fp 166° の物質及び Fp 144° の物質を得た。両者をカメレオン酸化を試み、夫々 Hemimellitsäure (III) 及び Trimellitsäure (IV) を得た。従つて本油分は融点及び酸化成績体より 2,3-Dimethylbenzonitril (II) 及び 3,4-Dimethylbenzonitril (I) を含有する。(II) は文献未知物質である。上記カルシウム塩による (II) と (III) の分離は収量悪く操作も煩雑である。Berger 等によると *o*-位にメチル基を有する 2,6-Dimethylbenzonitril は加水分解に極めて抵抗する⁹⁾ ので、著者等は *o*-位メチル基の存否を利用して両者を分離した。50%硫酸では未反応物多く目的を達しえなかつたが 10%苛性ソーダで行つた所 Fp 156° の結晶が析出し、母液からは酸性にする事により Fp 166° の 3,4-Dimethylbenzoessäure が夫々純度高く而も高収率でえられた。前者 Fp 156° 物質は文献未記載の物質で 75%硫酸と加熱すると Fp 144° の 2,3-Dimethylbenzoessäure がえられるし、逆にこの酸を常法により酸アミドとすると Fp 156° 物質に返る。又分析結果より 2,3-Dimethylbenzoessäureamid に一致した。斯様に 10%苛性ソーダが *o*-メチル基の存否により一方はカルボン酸アミドで停止し、他方はカルボン酸迄加水分解することは興味がある。本油分中に含有される両者ニトリル異性体の生成は 3,4-Dimethylbenzonitril の存在は当然であるが、2,3-Dime-

7) Koelsche, Whitney: J. Org. Chem. **6**, 795 (1941).

8) Braun: U. S. pat. 2,195,076 (1940); Ger. Pat. 728,943 (1942).

9) Berger, Oliver: Trav. Chim. **46**, 600 (1927); **48**, 588 (1929).

thylbenzonitril の存在に問題がある。之れに就いて著者等は *o*-キシロールのブロム化の際 4-Brom-*o*-xylof の副産物として 3-Brom-*o*-xylof を生成し、両者の分離が困難である為後に後者の生成が見逃がされているものと考える。著者等の研究によれば *o*-キシロールのブロム化に於いて 4-ブロム体と 3-ブロム体が約 4:1 の割合で生成しており、之れ等混合物のニトリル化は 84~90% の好収率で置換反応が行われる。因みに 3,4-Dimethylbenzoesäureamid の融点が Gatterman 等のそれ¹⁰⁾ と異なるので報告する。3,4-Dimethylbenzonitril (Fp 65°) を 10%苛性ソーダで短時間加水分解したものの融点と、一方 3,4-Dimethylbenzoesäure (Fp 164°) より常法により酸クロリドとなし、炭酸アンモンで酸アミドとしたものの融点も共に Fp 113~114° で記載の Fp 130~131° と異なる。

Table I. 触媒添加によるブロムキシロールのニトリル化反応

番 号	原 料		触 媒		内温 210° ヨリ 240°迄ノ上昇 時間 (分)	Xylonitril		
	Bromxylof (g)	CuCN (g)	種 類	(g)		蒸留物(g)	精製物(g)	精製物収率%
1	150	90	A	20	40	85	64	59.3
2	150	91.5	A	24	45	90	62	57.4
3	150	91.5	B	20	40	95	72.5	66.2
4	150	91.5	B	15	30	97.5	74	68.9
5*	{ 100 100	{ 61.5 61.5	A	12.5	35	100	87.5	60.7
6*	{ 100 100	{ 61.5 61.5	B	12.5	40	115	86.5	60.1

A: Xyloniril, B: Xylonitril 蒸留残渣. * 2 回の分割投入の場合を示す。

終りに終始御指導を賜つた恩師刈米教授に謹謝し併せて御激励をいただいた植田高三、宮崎道治の両氏、並びに元素分析の労をとられた京大岩田秀子氏に感謝する。

実 験 の 部

3,4-Dimethylbenzonitril 4-Brom-*o*-xylof⁵⁾ 100 g, 青酸銅 (100° で 3 時間乾燥せるもの) 61 g 及び触媒として 3,4-Dimethylbenzonitril 10~15 g を 300 cc の三頸コルベンに入れ塩化カルシウム管付の空気冷却器と温度計を附す。塩類浴 (硝酸カリ 100: 亜硝酸ソーダ 85) 中に加熱しつつ攪拌する。内容物は 210° 附近で盛に還流するが約 30 分後内温が 240° に達するから同温度に 2 時間加熱還流する。反応後塩類浴を取り内温が約 120° になつた時温トルオールを加え煮沸水中で抽出する。トルオール層を傾斜して流出し、更に 75, 50 cc のトルオールで 2 回抽出する。抽出液は合併し溶媒を留去後減圧蒸留する。Kp₂₀ 123~128°。留出物は冷後固化する。収量 50 g。之をメタノールから再結すると無色板状晶を得。Fp 65~66°, 収量 43.7 g, 収率 61.7%。

3,4-Dimethylbenzoesäure (I) の酸化 3,4-Dimethylbenzoesäure (I) 1 g を 5%カメレオン 80 cc 及び 10%苛性ソーダ 3 cc と 3 時間還流し冷後希硫酸で酸性として 30 分間煮沸し、亜硫酸ソーダを加え熱時汙過し汙液をエーテル抽出すれば Zp 233° の結晶を得。之は Hemimellitsäure Zp 238° に相当する。

2,3-Dimethylbenzoesäure (II) の酸化 2,3-Dimethylbenzoesäure (II) 1 g を 5%カメレオン 80 cc 及び 10%苛性ソーダ 3 cc とから上記実験例と同様に反応処理。Fp 195° の残渣を得る。之を水より再結し Trimellitsäure と同じ Fp 197° の結晶を得る。

75%硫酸による油分の鹼化 粗製の 3,4-Dimethylbenzonitril のメタノール再結母液から得られる Kp₁₄ 104~110° の油分 22 g, 75%硫酸 110 cc を 1 時間還流し反応物を水水中に注加し析出した結晶を汙取。Fp 108°, 収量 12.8 g。之を希苛性ソーダにとかし塩化カルシウム液を加えて析出した結晶 10.2 g を得。之を熱湯から再結し塩酸酸性とすれば 3,4-Dimethylbenzoesäure Fp 162° 2.1 g を得。再結母液を濃縮し上と同様にカルシウム塩としてから処理して Fp 158° の結晶 1.2 g を回収す。

50%硫酸による油分の酸化 油分 25 g, 50%硫酸 125 cc を 12 時間還流し油状の上層を分取し苛性ソーダアルカリ性としてエーテル抽出す。アルカリ層を塩酸酸性とすれば Fp 129~132° の粗結晶 8.2 g を得。アルコール再結し Fp 163° の結晶 1.2 g を得。上記エーテル層は溶媒留去し 75%硫酸で 1 時間還流し Fp 108~112° の結晶を得。アルコール再結して 2,3-Dimethylbenzoesäure と同じく Fp 142° の酸を得た。

10%苛性ソーダによる油分の鹼化 油分 10 g に 10%苛性ソーダ 50 cc を加え 6~8 時間還流する。冷後結晶が析出する。Fp 156° (水から再結)。分析値は 2,3-Dimethylbenzoesäureamid に一致する。C₉H₁₁NO 計算値 C 72.38, H 7.43, N 9.38, 実験値 C 71.95, H 7.10, N 9.72。汙液は一度エーテルで油分を除き、10%硫酸酸性とすると結晶析出。メタノールから再結, Fp 158~161°。収量 3.3 g。之は 3,4-Dimethylbenzoesäure

10) Gatterman, Schmidt: Ann. 244, 52 (1888)。

(I) に相当する。

藤沢薬品工業株式会社京都研究所

Summary

3,4-Dimethylbenzonitrile was prepared by a novel method of applying copper cyanide to 4-bromo-*o*-xylene obtained by the bromination of *o*-xylene. Catalytic action of nitrilation and industrial manufacturing processes were studied. It was found that 2,3-dimethylbenzonitrile was formed as a by-product and the manner of its simple separation was studied.

(Received January 20, 1954)

谷 千秋, 石橋健一, 和田町子: ベルベリン型アルカロイド誘導体の研究 (第2報)
d 及び *l*-Canadine-N-methyl 誘導体の合成

Chiaki Tani, Ken-ichi Ishibashi, and Machiko Wada: Studies on the
 Derivatives of Berberine and Allied Alkaloids. II. Synthesis
 of N-Methyl derivatives of *d*- and *l*-Canadine.

(The Kobe Women's College of Pharmacy*)

ベルベリンは本邦に産する豊富なアルカロイド資源であつて、我々はこの物質並びにこの系統のアルカロイド誘導体の生理作用を研究する目的で若干の誘導体を合成中である。

本研究第1報¹⁾に於て、tetrahydroberberine-N-alkyl 誘導体のうち N-methyl rhodanide の β -型に強い血圧降下作用のあることを報告した。tetrahydroberberine は *d*-及び *l*-canadine のラセミ体であつて、この N-alkyl 誘導体には理論的に4種の光学活性体と2種のラセミ体が存在し得るわけである。今回これ等異性体の血圧降下作用を比較する目的で本研究を行った。

tetrahydroberberine は berberine の還元体であつて、亜鉛末、酢酸及び硫酸による還元は Gadamer²⁾等によつて行はれているが、この還元法では収量悪く 40~50%に過ぎない。我々はラネーニッケルを触媒とし高圧還元を行つて好収量で得ることが出来た。この接触還元の場合塩酸ベルベリンのメタノール溶液に対応量の酢酸ソーダを添加することにより還元は円滑に行われ、酢酸ソーダを使用しないと反応は進行しない。圧と温度による収量の関係は Table I の如くである。

Table I. The Yield % of Tetrahydroberberine by Hydrogenation of Berberine-HCl

Temp (°C)	25~30°	60~65°	80~85°	100~105°	120~125°
Press. kg./cm ²					
25	—	22.0	70.5	81.5	63.9
50	—	74.5	83.0	81.5	71.5
75	—	74.7	86.0	69.3	63.0

tetrahydroberberine より *d*-及び *l*-canadine の分離法及びそれぞれの N-alkylhalide の α -及び β -型の分離法は Gadamer³⁾等によつて発表されている。この方法で *d*-及び *l*-canadine に分離し次にそれぞれを N-methyl methosulfate とし、これを α 及び β に分離し、この各々にロダンアンモンを作用させて、それぞれの N-methyl rhodanide とした。

これ等の誘導体の血圧降下作用の実験は塩野義製薬研究所、峰下鉄雄博士により行われ、その詳細は同氏により発表される筈であるが、要約すると *d*-canadine 誘導体は *l*-canadine 誘導体より強く、又 α -型より β -型

* Motoyama-cho, Higashinada-ku, Kobe.

1) 本誌 72, 447 (1952).

2) Gadamer: Arch. Pharm. 248, 55 (1910).

3) Gadamer: Arch. Pharm. 239, 648 (1901).