〔薬学雑誌〕
YAKUGAKU ZASSHI
86 (2) 107 ~ 109 (1966)

UDC 547.269.11.07

17. 亀谷哲治, 浅黄 節, 中村誠一, 佐藤満生, 我妻永利, 高野誠一: アミノ基, 水酸基,
またはカルボキシル基などを有するポリファンクショナルな化合物とメシル
クロリドとの反応 (複素環式化合物の合成研究 第137報^{*1})

**Tetsuji Kametani, Setsu Asagi, Seiichi Nakamura, Mitsuo Satoh, Nagatoshi
Wagatsuma, and Seiichi Takano: Reactions of Several Polyfunctional
Compounds containing Amino, Hydroxyl, or Carboxyl Groups
with Mesyl Chloride. (Studies on the Syntheses of
Heterocyclic Compounds. CXXXVII.)**

(Pharmaceutical Institute, Tohoku University School of Medicine^{*2})

Reaction of 2-(2-aminoethylamino)ethanol, aniline, and *p*-nitroaniline with mesyl chloride and pyridine afforded normal mesylated compounds but the same reaction of *o*-aminophenethyl alcohol (IV), anthranilic acid (V), and 2-(2-thenylamino)pyridine (VI) gave interesting reaction products (VIII, XI, XIII).

(Received April 27, 1965)

1953 年 Timmis,¹⁾ さらに Haddow 等²⁾ は $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{OSO}_2\text{CH}_3$ ($n=2\sim10$) で示される一群のメタンスルホネート (とくに $n=4$ が有効) に腫瘍の発育を抑制する作用のあることを明らかにした. 著者等はすでに種々のアルコールおよびフェノール類のメタンスルホネートを合成し, それらの生物学的活性を調べた.³⁾ 今回は同一分子中にアミノ基, 水酸基またはカルボキシル基をもつようなポリファンクショナルな化合物を選んでそれらとメシルクロリドとの反応を試みたところ, 予期した成績体のほかに 2, 3 の興味ある反応成績体が得られたので報告する.

まず 2-(2-aminoethylamino)ethanol, aniline および *p*-nitroaniline のメシル化は予期したように正常な反応を示し, それぞれ目的とするメシル化体 (I, II, および III) が得られた. I は元素分析の結果確認し, N-(methylsulfonyl)aniline⁴⁾ (II) (m.p. 98~99°) および N-(methylsulfonyl)-*p*-nitroaniline⁵⁾ (III) (m.p. 178~179°) は文献記載の融点とそれぞれ一致した.

しかし *o*-aminophenethylalcohol (IV), anthranilic acid (V) および 2-(2-thenylamino)pyridine (VI) などについてメシル化反応を検討したところ興味ある事実が認められた.

^{*1} 第135報 T. Kametani, K. Ohkubo: J. Chem. Soc., 1966, in press; 第136報, T. Kametani, H. Sugahara, H. Yagi: J. Chem. Soc., 1966, in press. ^{*2} Kita-4-bancho, Sendai.

1) G. M. Timmis: Brit. Pat., 700,677 (1953) (C. A., 49, 1773 (1955)).

2) A. Haddow, W. C. J. Ross: Nature, 177, 995 (1956).

3) 亀谷, 梅沢, 関根, 織田, 石黒, 水野: 本誌, 84, 237 (1964).

4) H. Schröder: Ber., 12, 564 (1879); T. Tkaczyński: Acta Polon. Pharm., 15, 347 (1958); France Pat., 1, 238, 352 (1960).

5) A. O. M. Stoppani: J. Biol. Chem., 157, 1 (1945); W. S. Johnson, B. G. Buell: J. Am. Chem. Soc., 74, 4517 (1952); O. Süss: U. S. Pat., 2, 665, 985 (1954) (C. A., 48, 5007e (1954)).

すなわち *o*-aminophenethylalcohol (IV) をピリジンに溶解し、常法のようにメシル化すると、予期したメタンスルホネート (VIIb) は得られず、N-(methylsulfonyl)indoline (VIII) が得られた。これは IV が脱水閉環して indoline^{6,7)} (IX) を生成し、さらにメシル化されるか、あるいは一度 VIIa が中間体となって分子内 N-アルキル化が起こり、さらに N-メシル化されて生成したとも考えられるが、Vaughan 等⁸⁾ の atezidine 合成研究によるとピリジン中、3-aminopropanol と *p*-toluenesulfonyl chloride との反応では 95% の収率で 3-(*p*-toluenesulfonamido)propyl *p*-toluenesulfonate のみを与え、ついでこれをエタノール中ソジウムエチレートとともに長時間加熱することによってはじめて閉環体である *p*-toluenesulfonatezidide を生成したことが報告されているので VIII の生成の場合もおそらくジメシル体 (VIIb) を経由するものではないと考えられる。

anthranilic acid (V) の場合にも目的とするメシル化体 (X) は得られず 2 分子間で縮合閉環したモノメシル化体 (XI) が得られた。なお当量のメシルクロリドを用いた場合に XI が得られるのは当然であるが、メシルクロリドを大過剰用いてもジメシル体は得られず XI のみが得られた。本物質は NMR, 元素分析ならびに Rast 法による分子量測定の結果より確認した。

さらに XI を加水分解したところ XIa または XIb と考えられる物質が得られたが塩基性を有せずアルカリに可溶であること、diazo 反応陰性であること、および無水酢酸で処理すると XI を再生することなどにより XIa であることを明らかにした。

2-(2-thenylamino)pyridine (VI) の場合にも目的としたメシル化体 (XII) は得られず、さらに分解して生じたと考えられる XIII を得た。そこで本反応が脱ベンジル化反応に利用できるのではないかと考え、2-(benzylamino)pyridine (XIV) に応用したが、この場合は脱ベンジル化は起こらず、XV が得られた。さらに XV を塩酸と加熱したがベンジル基は脱離されず、原料回収に終わった。

以上の諸反応の結果、他の官能基を有するアミン類のメシル化反応に際しては異常な反応の起こる場合があるので、これら反応の成績体に関しては十分注意する必要があることを認めた。

実 験 の 部

2-(2-Aminoethylamino)ethanol のメシル化 2-(2-aminoethylamino)ethanol⁴⁾ 3 g. にピリジン 13.8 g. を加え 5° 以下に保ちつつ CH₃SO₂Cl 9.9 g. を少量ずつ攪拌下加える。添加後冷暗所に 1 夜放置した後過剰の水を加え、析出せる淡黄色結晶を濾別し、メシル化体 3.5 g. を得。これを AcOEt から再結晶し、m.p. 93~94° の淡黄色無晶形粉末 (I) を得。C₇H₁₃O₇N₂S₃ Anal. Calcd.: C, 24.84; H, 5.36; N, 8.27. Found: C, 25.39; H, 5.76; N, 7.91. IR cm⁻¹: ν_{NH} 3289, ν_{as SO₂} 1307, ν_{s SO₂} 1143 (KBr).

***o*-Aminophenethylalcohol のメシル化** *o*-aminophenethylalcohol⁵⁾ (IV) 3 g. (0.02 mole) をピリジン 5.2 g. (0.06 mole) 中に溶かし、NaCl-氷により冷却し、10° 以下に保ちながら CH₃SO₂Cl 5.0 g. (0.04 mole) を攪拌し

6) S. Sabetay, J. Bléger, *et al.*: Bull. Soc. Chim. France, [4] 49, 3 (1931).

7) G. M. Bennet, M. M. Hafez: J. Chem. Soc., 1941, 287.

8) W. R. Vaughan, *et al.*: J. Org. Chem., 26, 138 (1961).

ながら 20 min. を要して滴下, 滴下終了後, 氷室に 1 夜放置後水 150 ml. を加え, つぎに CHCl_3 (50 ml., 3 回) で抽出, 10% HCl (20 ml., 2 回), 10% Na_2CO_3 (20 ml., 2 回), さらに水で洗浄後, CHCl_3 層を Na_2SO_4 で乾燥, CHCl_3 を減圧留去した後析出した粘稠物質をベンゼン 2 ml. とヘキサン 100 ml. の混合溶媒に溶かし, 少量の活性炭を加え, 熱時濾過, 冷後無色針状晶 (VIII) 1.5 g. を得. これをヘキサンより再結晶し m.p. $69.5\sim 70.5^\circ$ の無色針状晶 1 g. (23.2%) を得. $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_2\text{NS}$ Anal. Calcd.: C, 54.80; H, 5.62; N, 7.10. Found: C, 54.80; H, 5.93; N, 6.96. IR cm^{-1} : $\nu_{\text{as SO}_2}$ 1340, $\nu_{\text{s SO}_2}$ 1160 (KBr).

11-Methylsulfonyl-5,11-diazo-5,6,11,12-tetrahydridibenzo[*b, f*]cyclooctene-6,12-dione (XI) a) アン
トラニル酸 (V) 3 g. (1 mole) をピリジン 3.5 g. (2 mole) 中に溶かし氷-NaCl により冷却し 10° 以下に保ちな
がら $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ 2.51 g. (1 mole) を攪拌下 20 min. を要して加え, 氷室に 1 夜放置後 H_2O 150 ml. を加え, 不溶
物を吸引濾取し, これを MeOH に懸濁させた後, 再び吸引濾過し, これを AcOEt より再結晶し, m.p. $208.5\sim$
 209.5° (decomp.) のメシル化体 (XI) 1.2 g. を得た. $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_4\text{N}_2\text{S}\cdot\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ Anal. Calcd.: C, 55.38; H, 4.03; N, 8.61;
mol. wt., 316.34. Found: C, 55.85; H, 4.15; N, 8.37; mol. wt. (Rast), 307.69. IR cm^{-1} : $\nu_{\text{amide C=O}}$
1773, 1718, $\nu_{\text{as SO}_2}$ 1345, $\nu_{\text{s SO}_2}$ 1155 (KBr). NMR (in CDCl_3) τ : 2.0~2.7 (8H, C_6H_4 -), 6.83 (3H, SCH_3).^{*3}

b) V 4 g. (1 mole), $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ 7 g. (2.05 mole) および pyridine 5 g. を用いて前記方法と同様に反応処理し,
m.p. $208.5\sim 209^\circ$ の淡黄色針状晶 (XI) 3.5 g. を得.

c) 後記加水分解成績体 (XIa) 0.2 g. を Ac_2O 2 ml. と 30 min. 油浴中加熱還流後, 氷水中に注加し, 析出
する黄褐色固型物を吸引し, EtOAc より再結晶し, 上記針状晶 (XI) を得, 前記標品と混融の結果, 融点の降下を
認めず, IR Chart もまったく一致した.

前記 XI の加水分解 XI 1 g. を 5% EtOH 性 KOH 溶液に溶解し, 2 hr. 還流後, EtOH 留去し, 水を加
えてから CHCl_3 抽出し, アルカリ水溶液を 10% HCl で中和し, 析出する白色物質を吸引し, CHCl_3 より再結
晶し, m.p. $188\sim 190^\circ$ の無色針状晶 (XIa) 0.95 g. を得. diazo 反応陰性, S の定性反応陽性, NaHCO_3 に可溶,
10% HCl に不溶. $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_5\text{N}_2\text{S}$ Anal. Calcd.: C, 53.88; H, 4.22; N, 8.38. Found: C, 53.72; H, 4.48;
N, 8.27.

2-(2-Thenylamino)pyridine (VI) のメシル化 VI (m.p. $78\sim 80^\circ$)⁹⁾ 5 g. をピリジン 6 g. 中に溶解させ, 氷
冷下 10° 以下に保ちながら $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ 4.5 g. を攪拌下添加後約 5 min. 間振盪し 1 夜放置後 H_2O 約 50 ml. を
加えてピリジン HCl 塩を溶解させた後 CHCl_3 で抽出. CHCl_3 層を飽和 NaCl 水で洗浄後 Na_2SO_4 乾燥. 溶媒
留去し赤褐色油状物を真空蒸留に付し, N-(2-pyridyl)methanesulfonamide (XIII) を b.p. $180\sim 190^\circ$ の無色留分
として得た. 冷後固化したのでアセトンより再結晶し, m.p. $192\sim 194^\circ$ の無色針状晶 1.5 g. を得. 文献¹⁰⁾ の融
点と一致した. $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_2\text{SO}_2$ Anal. Calcd.: C, 41.61; H, 4.66; N, 16.19. Found: C, 42.08; H, 4.82; N,
16.28. IR cm^{-1} : $\nu_{\text{as SO}_2}$ 1330, $\nu_{\text{s SO}_2}$ 1140 (KBr).

2-(Benzylamino)pyridine¹¹⁾ (XIV) のメシル化 ピリジン 1.7 g. に XIV 2.0 g. を溶解し $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ 1.5 g.
を氷冷攪拌しつつ少量ずつ加えた後放冷すると pyridine-HCl 塩を析出. 3 日後反応物に少量の水を加え, HCl
塩を溶解させた後, CHCl_3 で抽出. CHCl_3 層を飽和 NaCl 水, 水で洗浄後, Na_2SO_4 で乾燥. 溶媒留去し赤褐色
油状物を真空蒸留に付し, b.p. $180\sim 192^\circ$ の淡黄色油状物 (XV) (放冷により針状晶として結晶化) 2.4 g. を得.
EtOH より再結晶し m.p. $80\sim 82^\circ$ の無色針状晶を得. $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}$ Anal. Calcd.: C, 59.53; H, 5.38; N,
10.68. Found: C, 59.59; H, 5.48; N, 10.72.

本品 (XV) 0.5 g. に 20% HCl 溶液 30 ml. を加え 2 hr. 加熱還流後, 反応溶液を 10% NaOH で中和しベン
ゼンで抽出, Na_2SO_4 乾燥後溶媒留去し, 定量的に原料を回収した.

東北大学医学部薬学科

*3 Varian 製 Model A-60, tetramethylsilane を内部規準物質として測定した.

9) A. A. Weston: U. S. Pat., 2,713,048 (1955).

10) A. G. Kestsova: Zhur. Obshechei Khim. (J. Gen. Chem.), 22, 1428 (1952).

11) 平尾, 林: 本誌, 74, 853 (1954).