薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
92 (12) 1547-1551 (1972)

UDC 547.94.057 : 615.21.011.5

Benzyne 反応 (第 15 報¹⁾) ハロゲン安息香酸誘導体と 2,3-キシリジンとの Benzyne 反応によるメフェナム酸およびその関連化合物の合成

亀谷哲治,^{2a)} 気賀沢和雄, 柊木峯治, 脇坂菊雄, 斎藤 節^{2b)}
東北大学薬学部,^{2a)} グレラン製薬(株)研究所^{2b)}

Benzyne Reaction. XV.¹⁾ Syntheses of Mefenamic Acid and Its Related Compounds by Benzyne Reaction between Halogenobenzoic Acid Derivatives and 2,3-Xylidine

TETSUJI KAMETANI,^{2a)} KAZUO KIGASAWA, MINEHARU HIIRAGI,
KIKUO WAKISAKA and SETSU SAITO

Pharmaceutical Institute, Tohoku University^{2a)} and Research Laboratories,
Grelan Pharmaceutical Co., Ltd.^{2b)}

(Received June 12, 1972)

Benzyne reaction of 2,3-xylidine with *o*-halogenobenzoic acids (IV) gave mefenamic acid (I) and its isomer, 3-(2,3-dimethylanilino)benzoic acid (II). The same reaction of *m*-halogenobenzoic acid with V also gave I and II. Further, the benzyne reaction of methyl *m*-halogenobenzoate afforded benzamide (XI) and XII. In the above reaction, 3-aryne derivative (VII) seems to be the intermediate. Investigation of the effect on plantar edema induced by carrageenin in the rat was carried out, but compounds more effective than mefenamic acid was not found.

Benzyne 反応は芳香族ハロゲン化合物に金属アミドあるいはアルキルリチウムを作用させ、生成した aryne 中間体を經由する一連の脱離付加の過程を含む反応であり、すでに著者らはこの benzyne 反応を応用し、phenylacetone nitrile 類³⁻⁵⁾ および 2-arylcycloalkanone 類^{6,7)} を合成し、また dibenzopyrrocoline 型、aporphine 型および morphinanedienone 型アルカロイド^{1,8)} の合成に成功した。今回著者らはハロゲン安息香酸誘導体と 2,3-xylidine (V) との benzyne 反応により鎮痛消炎剤として有用なメフェナム酸 mefenamic acid⁹⁾ およびその関連化合物の合成を行なったので報告する。

まず、テトラヒドロフラン (以下 T.H.F. と略す) あるいはジオキサンなどの有機溶媒中ナトリウムアミドの存在下、*o*-halogenobenzoic acid (IVa—c) と 2,3-xylidine (V) との benzyne 反応を行なった。反応温度は用いた溶媒の沸点付近で行ない、生成体をカラムクロマトグラフィー¹⁰⁾ により分離精製を行なった結果、10—24%

- 1) 第 13 報: T. Kametani, K. Kigasawa, M. Hiiragi, T. Aoyama. *J. Org. Chem.*, in press; 第 14 報: T. Kametani, K. Fukumoto, T. Nakano, *Tetrahedron*, in press.
- 2) Location: a) Aobayama, Sendai; b) Sakurashinmachi, Setagaya-ku, Tokyo.
- 3) T. Kametani, K. Ogasawara, T. Terui, K. Yamaki, K. Fukumoto, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **16**, 1584 (1968).
- 4) 亀谷哲治, 気賀沢和雄, 柊木峯治, 脇坂菊雄, *薬誌*, **89**, 1212 (1969).
- 5) T. Kametani, K. Kigasawa, M. Hiiragi, T. Aoyama, O. Kusama, *J. Org. Chem.*, **36**, 327 (1971).
- 6) T. Kametani, S. Noguchi, I. Agata, T. Aono, K. Kigasawa, M. Hiiragi, T. Hayasaka, O. Kusama, *J. Chem. Soc. (C)*, **1971**, 1047.
- 7) T. Kametani, K. Kigasawa, M. Hiiragi, T. Hayasaka, O. Kusama, *J. Chem. Soc. (C)*, **1971**, 1051.
- 8) T. Kametani, K. Ogasawara, *J. Chem. Soc. (C)*, **1967**, 2208.
- 9) メフェナム酸の合成法は種々知られているが、従来の合成法として最も代表的な方法は *o*-halogenobenzoic acid と 2,3-xylidine の銅または銅化合物を触媒とした Ullmann 縮合がある [Parke. Davis and Co. (R.A. Scherrer) Japan Pat. 38-14926, Parke. Davis and Co. (R.A. Scherrer) Japan Pat. 39-223].
- 10) Mallinckrodt 社製 silicic acid ($\text{SiO}_2 \times n\text{H}_2\text{O}$) あるいは関東化学(株)製 silica gel を用いた。

でメフェナム酸 (I) が得られ、さらにその異性体である 3-(2,3-dimethylanilino)benzoic acid (II) が低収率で得られた。両化合物 (I および II) と元素分析値は示性式 $C_{15}H_{15}O_2N$ に一致し、また Mass スペクトルにおいては m/e 241 に分子イオンピークを示し、それぞれ *o*-chlorobenzoic acid (IVa) あるいは *m*-bromobenzoic acid (VIb) と 2,3-xylydine との Ullmann 縮合により別途合成した標品と混融試験および IR スペクトル (KBr) の比較により同定確認した。したがって、本反応においては 3-aryne 中間体 (VII) を経由しているものと考えられる。

Chart 1

Chart 2

Chart 3

つぎに *m*-halogenobenzoic acid (VIa—b) についても同様に benzyne 反応を行なえば中間体として 3-aryne 体 (VII) および 4-aryne 体 (VIII) の関与が考えられるが、実際得られた成績体はメフェナム酸 (I) およびその異性体 (II) であり、予想された成績体 (III) は確認されなかった。したがって本反応では優先的に 3-aryne 体 (VII) が中間体として生成したものと考えられる。なお III は *p*-bromobenzoic acid (IX) と V との Ullmann 縮合で合成することができた。

なお halogenobenzoic acid の benzyne 反応に関しては、液体アンモニア中ナトリウムアミドの存在下 *o*-chlorobenzoic acid と acetonitrile 類あるいは mercaptan 類の反応によってカルボキシル基のメタ位に cyano-methyl 基あるいは thioalkyl 基の導入された化合物とともにオルト位およびメタ位にアミノ基の導入された化合物が得られ、また *m*- および *p*-chlorobenzoic acid を用いた場合はメタ体とパラ体との異性体の生成比は約 1:1 であると報告されている。¹¹⁾ また一般に benzyne 反応においては置換基が同一の芳香族ハロゲン化合物を用いるならば、反応条件などが変化しても配向性はほぼ一定の比率を示すことが報告されている。^{12,13)} 一方、著者らの実験結果では *o*- および *m*-halogenobenzoic acid のいずれにおいても 3-aryne 体 (VII) が中間体であり、成績体としてオルト体 (I) およびメタ体 (II) の両者が得られたことは興味ある事実と考えられる。

最後に methyl *m*-bromobenzoate (X) と 2,3-xylydine との benzyne 反応を行なったところ、同時にエステルに基づくカルボニル基とアミノ基間に縮合が起こり、benzamide 型化合物 (XI および XII) が得られた。両

11) E.R. Biel, Hsueh-Mingli, *J. Org. Chem.*, **33**, 602 (1968).

12) R. Huisgen, W. Mack, K. Herbig, N. Ott, E. Anneser, *Chem. Ber.*, **93**, 412 (1960).

13) G.B.R. de Gratt, H.J. den Hertog, C.C. Melger, *Tetrahedron Letters*, 1965, 963.

Chart 4

化合物はそれぞれ I および II と 2,3-xylydine の縮合反応によって別途合成した標品と同定確認した。なお VIa あるいは VIb と 2,3-xylydine との benzyne 反応による I の収率向上については目下検討中である。

以上得られた II, III, XI, XII の 4 種のメフェナム酸関連化合物についてはラットにおけるカラゲニン浮腫抑制作用¹⁴⁾を調べたところパラ体 (III) はフェニルブタゾンとはほぼ同等の抑制作用が認められたが、メタ体 (II) についてはほとんどその作用は認められなかった。さらに XI についてはフェニルブタゾンの約 1/2 程度の効力が認められたが、メタ体である XII は作用が認められなかった。

実験の部¹⁵⁾

***o*-Halogenobenzoic Acid (IV) と 2,3-Xylydine (V) との Benzyne 反応** NaNH_2 7.8 g の T.H.F. 懸濁液 (50 ml) に 2,3-xylydine (V) 12.1 g の T.H.F. 溶液 (20 ml) を 1 hr を要して滴下。4 hr 攪拌下還流後、*o*-chlorobenzoic acid (IVa) 7.9 g の T.H.F. 溶液 (30 ml) を滴下し、さらに 4 hr 攪拌下還流。過剰の NaNH_2 を水で分解し、ether を加えて攪拌後水層を分取し ether で洗浄。前記水溶液を conc. HCl で酸性とし ether 抽出。Ether 層は食塩水で洗浄。 Na_2SO_4 乾燥、溶媒留去し赤褐色粘稠油 9.3 g を得。Silicic acid (120 g) を用いたカラムクロマトグラフィーにより精製。ベンゼン-*n*-ヘキサン (1:2) 溶出液より得られた黄褐色粉末を EtOH より再結晶し、mp 227—229° (文献⁹⁾ mp 229—230°) の無色針状晶として mefenamic acid (I) 2.9 g (24%) を得。本品は *o*-chlorobenzoic acid (IVa) と 2,3-xylydine (V) の Ullmann 反応で合成した標品と混融しても融点降下を示さず、また IR スペクトルが標品と完全に一致。さらに EtOH 再結晶母液からくり返し I をとり出した残留物をベンゼンより再結晶し mp 157—159° の無色りん片状晶として 3-(2,3-dimethylanilino)benzoic acid (II) 0.4 g (3.3%) を得。本品は *m*-bromobenzoic acid (VIb) と 2,3-xylydine (V) との Ullmann 反応で合成した標品と IR スペクトルが完全に一致し、混融しても融点降下を示さなかった。さらにベンゼン溶出液より黄色粉末を得。EtOH に溶解し、活性炭処理により IVa 3.2 g (40.5%) を回収。

以下前記同様に反応を行ない以下の結果を得た。

(a) NaNH_2 3.9 g, V 6.0 g, IVa 3.9 g および dioxane 100 ml を用いて 5.5 hr 攪拌下還流し I 1.1 g (18%) を mp 227—228° の無色針状晶として得。

(b) NaNH_2 3.9 g, V 6.0 g, IVa 3.9 g, $(\text{Et})_3\text{N}$ 60 ml および T.H.F. 10 ml を用いて 6 hr 攪拌下還流し、I 0.6 g (10%) を mp 227—228° の無色針状晶として得、さらに IV 2.3 g (58%) を回収。

(c) NaNH_2 5.2 g, V 6.2 g, *o*-bromobenzoic acid (IVb) 6.7 g および T.H.F. 100 ml を用いて 7.5 hr 攪拌下還流し、I 1.4 g (17%) を mp 227—228° の無色針状晶として得。さらに原料 IVb 0.2 g (3%) を回収。

(d) NaNH_2 7.8 g, V 12.1 g, *o*-iodobenzoic acid (IVc) 12.4 g および T.H.F. 50 ml を用いて 7 hr 攪拌下還流し、I 1.6 g (13.2%) を mp 227—228° の無色針状晶として得、さらに原料 IVc 0.8 g (6.5%) を回収。

***m*-Halogenobenzoic Acid (VI) と 2,3-Xylydine (V) との Benzyne 反応** (a) 液体 NH_3 100 ml 中に金属 Na 9.2 g を加えて NaNH_2 を作り、これらに 2,3-xylydine (V) 24.2 g を 10 min を要して加えた後、*m*-chlorobenzoic acid (VIa) 15.7 g の T.H.F. 溶液を 30 min を要して滴下し、さらに 2.5 hr 攪拌、反応終了後過剰の NaNH_2 を NH_4Cl 20 g で分解し、水、10% NaOH および ether を加えて攪拌し水層を分取。水層を conc. HCl で酸性とし、*n*-BuOH で抽出。抽出液を水洗、 Na_2SO_4 乾燥後溶媒留去し褐色ゴム状物質 18.5 g を得。Silicic acid (130 g) を用いてカラムクロマトグラフィーに付す。ベンゼンおよびベンゼン- CHCl_3 (2:1) で溶出して得られた淡褐色固化物をベンゼンより再結晶し、原料 VIa 5.8 g (37%) を回収。つぎに再結晶母液より溶媒を留去し

- 14) 実験動物は雄性 SD 系ラットを用い、対照化合物としてはフェニルブタゾンを用い、被検化合物は、0.3% CMC 溶液に懸濁し、それぞれ被検液とした。抗浮腫作用は 1% カラゲニン生理食塩水 0.1 ml をラット足趾に皮下注射し、浮腫を起こさせ、カラゲニン投与時間後の浮腫の容量を測定し、薬物投与群と比較し、抑制率を求めた。なお被検薬はカラゲニン投与 30 分前経口投与した。

- 15) 融点未補正。

て得られた固化物を EtOH より再結晶をくり返し, I 680 mg (2.8%) を mp 227—228° の無色針状晶として得。さらに EtOH 再結晶母液を濃縮して得られた固化物をベンゼンより再結晶し mp 158—159° の無色りん片状晶の 3-(2,3-dimethylanilino)benzoic acid (II) 980 mg (4.1%) を得。I および II の機器分析データは各々の標品と一致。

(b) NaNH_2 15.6 g の T.H.F. 懸濁液 (50 ml) に V 24.1 g の T.H.F. 溶液を滴下し, 1 hr 攪拌下還流後 VIa 15.7 g の T.H.F. 溶液 (160 ml) を滴下。さらに 7 hr 攪拌下還流。反応終了後過剰の NaNH_2 を水で分解。Ether を加えて攪拌後水層を分取。conc. HCl で酸性とし *n*-BuOH で抽出。抽出液を食塩水で洗浄し, Na_2SO_4 乾燥, 溶媒留去し暗赤色粘稠油 28 g を得。Silicic acid (200 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付す。ベンゼン溶出液より得られた固化物をベンゼンより再結晶し VIa 6.9 g (43.9%) を回収。再結晶母液より溶媒を留去し, 得られた残留物を EtOH より再結晶し I 2.8 g (11.6%) を mp 227—228° の無色針状晶として得。本品の機器分析データは標品と一致。

(c) NaNH_2 6 g の T.H.F. 懸濁液 (20 ml) に *m*-bromobenzoic acid (VIb) 10 g の T.H.F. 溶液 (30 ml) を滴下し, ついで V 9 g の T.H.F. 溶液 (20 ml) を滴下。さらに反応混合物を 4 hr 攪拌下還流し一夜放置, 過剰の NaNH_2 を水で分解, 10% NaOH を加え, ether で洗浄。水層を分取し conc. HCl 酸性とし *n*-BuOH 抽出。抽出液を食塩水で洗浄, Na_2SO_4 乾燥, 溶媒留去し暗赤色油状物 13 g を得。Silicic acid (150 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付す。ベンゼン- CHCl_3 混液 (2:1) より溶出して得られた淡褐色粉末を EtOH より再結晶し I 2.95 g (24.6%) を mp 227—228° の無色針状晶として得。EtOH 再結晶母液を濃縮し得た固化物をベンゼンより再結晶して II 1.4 g (11.7%) を mp 158—159° の無色りん片状晶として得, I および II の機器分析データは各々の標品と一致。

Methyl 3-Bromobenzoate (X) と 2,3-Xylidine (V) との Benzyne 反応 NaNH_2 7.8 g の T.H.F. 懸濁液 (30 ml) に加熱攪拌下 2,3-xylidine (V) 8 g の T.H.F. 溶液 (30 ml) を 1 hr を要して滴下し, さらに 1 hr 攪拌下還流し methyl 3-bromobenzoate (X) 10.8 g の T.H.F. 溶液 (30 ml) を 1 hr を要して滴下後 5 hr 攪拌下還流。反応終了後過剰の NaNH_2 を冷却下注意深く水で分解し, ether 抽出。Ether 層は 5% NaOH, 水, 5% HCl および水で洗浄し Na_2SO_4 乾燥, 溶媒留去し赤褐色油状物 6.7 g を得。これを silicic acid (130 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付しベンゼン溶出液より得られた無色固化物を EtOH より再結晶し, mp 198—199° (decomp.) の無色微細針状晶として N-(2,3-dimethylphenyl)-2-(2,3-dimethylanilino)benzamide (XI) 470 mg (2.7%) を得。Anal. Calcd. $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{ON}_2$: C, 80.20; H, 7.02; N, 8.13. Found: C, 80.11; H, 6.96; N, 8.12. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3310, 3210 (NH), 1660 (C=O). NMR (CDCl_3) ppm: 2.15 (6H, singlet, $2 \times \text{CH}_3$), 2.25 (6H, singlet, $2 \times \text{CH}_3$). Mass Spectrum *m/e*: 344 (M^+), 224 ($\text{M}^+ - 120$). つぎにベンゼン- CHCl_3 (1:1) 溶出液より得られた赤褐色油状物を ether で刺激し固化。EtOH より再結晶し mp 188—189° の無色りん片状晶として N-(2,3-dimethylphenyl)-3-(2,3-dimethylanilino)benzamide (XII) 510 mg (3.0%) を得。Anal. Calcd. $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{ON}_2$: C, 80.20; H, 7.02; N, 8.13. Found: C, 80.65; H, 7.13; N, 8.45. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3420, 3400 (NH), 1675 (C=O). NMR (CDCl_3) ppm: 2.01 (6H, singlet, $2 \times \text{CH}_3$), 2.13 (3H, singlet, CH_3), 2.15 (3H, singlet, CH_3). なお化合物 (XI) は次のようにして別途合成した。すなわち I 0.6 g, V 0.4 g および decalin 1.5 ml の混合物を 2 hr 加熱還流させ放冷後, 反応混合物をベンゼンで抽出。抽出液を 10% NaOH, 食塩水, 10% HCl, 最後に食塩水で洗浄し, Na_2SO_4 乾燥後溶媒留去して得られた赤褐色油状物を silica gel を用いたカラムクロマトグラフィーに付して, ベンゼン溶出液より得られた無色粉末を EtOH より再結晶して mp 198—199° (decomp.) の無色微細針状晶として XI 180 mg (20.9%) 得, これは前記物質の IR スペクトルが完全に一致した。

さらに化合物 (XII) は次のようにして別途合成した。すなわち II 250 mg, V 400 mg および decalin 1.5 ml の混合物を 3.5 hr 加熱還流し放冷後, 反応混合物を ether で抽出。抽出液を 10% NaOH, 食塩水, 10% HCl, 最後に食塩水で洗浄し, Na_2SO_4 乾燥後溶媒留去して得られた褐色油状物を silica gel を用いたカラムクロマトグラフィーに付し, ether 溶出液より得られた淡褐色粉末を EtOH より再結晶し mp 188—189° の無色りん片状として XII 15 mg (4.1%) を得。これは前記標品の IR スペクトルが完全に一致した。

N-(2,3-Xylyl)anthranilic Acid (Mefenamic Acid) (I) *o*-Chlorobenzoic acid (IVa) 15.7 g の dimethylformamide (以下 D.M.F. と略す) 沸騰溶液中 K_2CO_3 13.8 g を加え, 160° で 1 hr 加熱攪拌後過剰の K_2CO_3 を分別し母液を濃縮する。残留物に 2,3-xylidine (V) 12.1 g, N-methylmorpholine 10.7 g, Cu (OAc) $_2$ 1.0 g および D.M.F. 60 ml を加え, 混合物を内温 150° で 1.5 hr 加熱攪拌する。反応終了後濃塩酸 10 ml を加え同量の水で希釈し ether で抽出。抽出液は 10% HCl および水で洗浄し Na_2SO_4 乾燥。溶媒留去し暗黒色結晶 18.0 g を得。EtOH に溶解し活性炭で処理後, EtOH より再結晶し mp 227—229° (decomp.) の無色針状晶 (I) 9.0 g (36.8%) を得。

3-(2,3-Dimethylanilino)benzoic Acid (II) *m*-Bromobenzoic acid (VIb) 5 g, V 3 g, K_2CO_3 1.8 g, 水 30 ml および Cu 粉 600 mg の混合物を 70 hr 攪拌下還流。反応終了後 10% NaOH を加え ether で洗浄。conc. HCl で酸性とし ether 抽出。Ether 層は食塩水で洗浄後 Na_2SO_4 乾燥, 溶媒留去し得られた固化物を silica gel を用いたカラムクロマトグラフィーに付し, ベンゼン溶出液より得られた粗結晶をベンゼンより再結晶し, mp 158—159° の無色りん片状晶 (II) 750 mg (12.5%) を得。Anal. Calcd. $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}$: C, 74.66; H, 6.27; N, 5.81. Found: C, 74.97; H, 6.18; N, 6.08. NMR (CDCl_3) ppm: 2.25 (3H, singlet, CH_3), 2.35 (3H, singlet,

CH_3). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3310 (NH), 1680 (C=O). Mass Spectrum m/e : 241 (M^+).

4-(2,3-Dimethylanilino)benzoic Acid (III) *p*-Bromobenzoic acid (IX) 5 g, V 3 g, K_2CO_3 2 g, 水 30 ml および Cu 粉 500 mg の混合物を 72 hr 攪拌下還流. 反応後 10% NaOH 25 ml を加え, ether で洗浄, 水層を conc. HCl で酸性とし ether 抽出. Ether 層は 食塩水で洗浄, Na_2SO_4 乾燥, 溶媒留去し得られた固化物を EtOH より再結晶すると原料 XI 4.2 g (85%) が回収される. 再結晶母液を濃縮し得られた固化物を silicic acid を用いたカラムクロマトグラフィーに付し, ペンゼン-*n*-ヘキサン混合液より溶出して得られた粗結晶をペンゼンより再結晶し mp 197—199° の無色顆粒状晶 (III) 250 mg (4.2%) を得. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}$: C, 74.66; H, 6.27; N, 5.81. Found: C, 75.03; H, 5.72; N, 5.68. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3380 (NH), 1640 (C=O). NMR (CDCl_3) ppm: 2.40 (3H, singlet, CH_3), 2.50 (3H, singlet, CH_3).

謝辞 終りにのぞみ元素分析を測定していただいた東北大学薬学部薬品製造学教室分析室の河上綾子嬢, および吉田知愛子嬢ならびにマススペクトルを測定していただいた平田尚司氏に深謝いたします.