(昭和43年8月7日受理)

N-スルホメチルベンズアミド類とベンズアミド類, フタルイミド, カルバゾールおよびインドールの反応

谷本重夫*・堀川二郎*・小田良平*

Reactions of N-Sulfomethylbenzamide Derivatives with Benzamide Derivatives, Phthalimide, Carbazole and Indole.

Shigeo TANIMOTO*, Jiro HORIKAWA* and Ryohei ODA*

Four jointed compounds by formaldehyde [N-sulfomethylbenzamide (SMB), *p*-chloro-N-sulfomethylbenzamide (*p*-CSM), N-sulfomethyl-*p*-toluamide (SM-*p*-T) and N-sulfomethyl-*p*-anisamide (SM-*p*-A)] were synthesized, and their transjointing reactions investigated.

Methylenebis-*p*-toluamide (MB-*p*-T), 4,4'-dichloromethylenebisbenzamide (DCM) and diindolymethane (DIM) were obtained by the reaction between SMB and each one of *p*-toluamide, *p*-chlorobenzamide and indole.

Methylenebisbenzamide (MBB), DCM, MB-*p*-T, methylenebis-*p*-anisamide (MB-*p*-A), *p*-chloro-N-phthalimidomethylbenzamide, N-carbazolymethyl-*p*-chlorobenzamide and DIM were obtained by the reaction between *p*-CSM and each one of benzamide, *p*-chlorobenzamide, *p*-toluamide, *p*-anisamide, phthalimide, carbazole, and indole.

MBB, DCM, MB-*p*-T, MB-*p*-A, N-phthalimidomethyl-*p*-toluamide, N-carbazolymethyl-*p*-toluamide and DIM were obtained by the reaction between SM-*p*-T and each one of benzamide, *p*-chlorobenzamide, *p*-toluamide, *p*-anisamide, phthalimide, carbazole and indole.

Similarly, MBB, DCM, MB-*p*-T, MB-*p*-A, N-phthalimidomethyl-*p*-anisamide and DIM were obtained by the reaction between SM-*p*-A and each one of benzamide, *p*-chlorobenzamide, *p*-toluamide, *p*-anisamide, phthalimide and indole, respectively.

I. 緒 言

P_1H , P_2H および P_3H を活性水素を有する化合物とすると、 $P_1-CH_2-P_2$ は P_1H , P_2H をホルムアルデヒドで連結した化合物と考えられる。

[1] および [2] 式で示される反応を筆者らの一人、小田¹⁾は交換連結反応とよんでいる。ベンズアミドと亜硫酸水素ナトリウムのホルムアルデヒドによる連結化合物である N-スルホメチルベンズアミド (SMB) とベンズアミドからメチレンビスベンズアミド (MBB) がえられることについてはすでに報告した²⁾。これは単にスルホン基の置換反応であるといままで考えていた。ゆえにこの反応を利用して、筆者らは非対称メチレンビスベンズ

* 京都大学化学研究所 ()

* The Institute for Chemical Research, Kyoto University ()

アミド誘導体の合成を試みたところ、予想に反して対称形のものしかえられなかった。

すなわち、反応は〔3〕式であるという予想に反して、〔4〕式により進行した。〔4〕式の反応は連結化合物がベンズアミド、ホルムアルデヒドおよび亜硫酸水素ナトリウムの三者に分解し、ホルムアルデヒドが攻撃試薬であるベンズアミドあるいは置換ベンズアミドを再連結したと考えることは妥当でない。これは反応系にホルムアルデヒドを別に加えても何ら収率に影響もないし、また、 P_2H としてフタルイミドおよびカルバゾールを用いたときはスルホン基の置換反応のみしかおきないことより明らかである。すなわち、 P_2H としてベンズアミドおよびその誘導体あるいはインドールを用いたときは〔2〕式の交換連結反応、フタルイミドあるいはカルバゾールを用いたときは〔1〕式の交換連結反応がおきることを認めた。

II. 実験および結果

1. 原料合成 p -クロル-N-スルホメチルベンズアミド (p -CSM), N-スルホメチル- p -トルアミド (SM- p -T) および N-スルホメチル- p -アニスアミド (SM- p -A) はすべて文献未記載の新化合物であるゆえ、合成法の一例を p -CSM によって示す。 p -クロルベンズアミド 27 g とオキシメタンスルホン酸ナトリウム 25 g を乳鉢で十分混合し、油浴上 220~230°C にて、かきまぜながら 2~3 時間加熱した。一度熔融した反応混合物は水を失って再び固化した。多量の水にとかし、ろ過してロ液を 70~80 ml まで濃縮した。冷却して析出した結晶をとった。このさい大部分の未反応オキシメタンスルホン酸ナトリウムは損失する。この結晶をできるだけ少量の熱水にとかし、熱ろ過して冷却し、析出結晶をとった。エーテルで十分洗浄してから 90% エタノールで再結晶した。収量 24 g。収率 51%。分析値 N 5.04%, 計算値 N 5.16%。

同様に、 p -トルアミド 12 g とオキシメタンスルホン酸ナトリウム 13.4 g を 210~220°C に 1.5 時間加熱して SM- p -T 10.7 g をえた。収率 48%。分析値 N 5.38%, 計算値 N 5.56%。

同様に、 p -アニスアミド 22.6 g とオキシメタンスルホン酸ナトリウム 22 g を 210~220°C に、2~3 時間加熱して SM- p -A 11 g をえた。収率 27%。分析値 N 5.01%, 計算値 N 5.24%。

2. SMB とベンズアミド誘導体の反応 エタノール 25 ml 中に金属ナトリウム 0.5 g をとかし、SMB 3.5 g と p -トルアミド 10 g を加え、加熱してエタノールを留去してから、190~200°C に 4.5 時間加熱した。反応後熱水で十分洗浄した。粗収量 2.9 g。粗収率 70%。エタノールから再結晶して mp 216~218°C (文献値²⁾ 209~210°C)。

分析値 C 72.38% H 6.43% N 9.96%
 $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ に対する計算値 C 72.32% H 6.43% N 9.92%
 mp および分析値のみからえられたものがメチレンビス- p -トルアミド (MB- p -T) であるか 4-メチルメチレンビスベンズアミドであるかの判定はつきにくい。ゆえに、MBB の合成法をまねて、 p -トルアミド、37%ホルマリン、エタノールおよび濃塩酸を用いて別途合成した MB- p -T の標品 (mp 214~216°C) と混融して mp の低下を示さず、同一物であることを認めた。

つぎに、SMB と p -クロルベンズアミドを反応させた。すなわち、 p -クロルベンズアミド 11.5 g を用い、他は p -トルアミドの場合と全く同様。粗収量 3.5 g。粗収率 73%。エタノールから再結晶して mp 239~241°C。

分析値 C 55.63% H 3.72% N 8.34%
 $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ に対する計算値 C 55.74% H 3.74% N 8.66%
 MBB の合成法をまねて、 p -クロルベンズアミド、37%ホルマリン、エタノールおよび濃塩酸を用いて別途合成した 4,4'-ジクロルメチレンビスベンズアミド (DCM) の標品 (mp 236~239°C) と混融して mp の低下を示さず、同一物であることを認めた。

3. SMB とインドールの反応

少量のエタノール中に金属ナトリウム 1.2 g をとかし、SMB 9 g とインドール 22 g を加え、加熱してエタノールを留去してから、190~200°C に 5 時間かきまぜ反応させた。反応後、約 100 ml の冷水で洗浄、さらに 100~200 ml の熱水で洗浄して未反応のインドールを回収した。さらに残渣を水蒸気蒸留してインドールを残らず回収。水蒸気蒸留されずに残ったものをとった。粗収量 6.0 g。粗収率 64%。水、エタノール混合溶

媒 (1:1 容積比) およびベンゼンから再結晶して mp 166~166.5°C (文献値³⁾ 169°C)。

分析値 C 82.66% H 5.86% N 11.50%
C₁₇H₁₁N₃ に対する計算値 C 82.90% H 5.73% N 11.37%

4. *p*-CSM とベンズアミド誘導体の反応 ベンズアミド誘導体としてベンズアミド、*p*-クロルベンズアミド、*p*-トルアミドおよび *p*-アニスアミドを用いておこなった。*p*-CSM 0.5 g, ベンズアミド 4.0 g, 水酸化ナトリウム 0.5 g を混合し、油浴上 150°C に、0.5 時間かきまぜ反応させた。反応後、冷却固化した反応混合物を粉砕してから、多量の熱水で十分洗浄して熱水不溶の残渣をとった。mp 200~205°C。粗収量 0.25 g。粗収率 53%。エタノールから再結晶して mp 217~218.5°C (文献値¹⁾ 219~219.5°C)。

分析値 C 70.46% H 5.38% N 10.88%
C₁₅H₁₁N₂O₂ に対する計算値 C 70.85% H 5.55% N 11.02%
p-クロルベンズアミド、*p*-トルアミドおよび *p*-アニスアミドを用いておこなった場合の結果を表 1 に示す。

5. *p*-CSM とフタルイミドの反応

p-CSM 1.0 g, フタルイミド 6.0 g, 水酸化ナトリウム 0.5 g を 200~220°C に 0.5 時間加熱し、さらにフタルイミド 1.0 g を加えて同じ温度に 0.5 時間加熱して反応させた。冷却固化した反応混合物を粉砕したのち、多量の熱水で洗浄、残渣に 37% ホルマリン 12 ml, 水 30 ml を加え、油浴温度 105~110°C に 2 時間還流煮沸した。熱口過し、口塊を熱水洗浄した。このフタルイミ

ドのメチロール化反応を二度くり返して残渣 0.45 g をえた。粗収率 39%。エタノールから再結晶して mp 215~217°C。

分析値 C 60.77% H 3.75% N 9.11%
C₁₆H₁₁ClN₂O₃ に対する計算値 C 61.06% H 3.52% N 8.90%

6. *p*-CSM とカルバゾールの反応

p-CSM 1.0 g, カルバゾール 4.0 g, 水酸化ナトリウム 0.5 g を 220~240°C に 1.5 時間加熱して反応させた。冷却固化した反応混合物を粉砕したのち、多量の熱水で洗浄、残渣に 37% ホルマリン 40 ml, 亜硫酸水素ナトリウム 4 g, エタノール 80 ml および水 200 ml を加え、油浴上 1 時間還流煮沸した。熱口過し、口塊を熱水で洗浄した。このカルバゾールのメチロール化反応を二度くり返して残渣 0.74 g をえた。粗収率 59%。エタノールから再結晶して mp 205~207°C。

分析値 C 71.57% H 4.77% N 8.07%
C₂₆H₁₅ClN₂O に対する計算値 C 71.75% H 4.52% N 8.37%

7. *p*-CSM とインドールの反応 *p*-CSM 0.5 g, インドール 4.0 g, 水酸化ナトリウム 0.5 g を 220~240°C に 3 時間加熱した。反応後、反応混合物を冷水ついで熱水で十分洗浄して残渣 0.41 g をえた。粗収率 91%。50% エタノールから再結晶して mp 164~166.5°C (文献値³⁾ 169°C)。

表 1

原 料		反 応 条 件		反 応 生 成 物				
<i>p</i> -CSM (g)	P ₃ H (g)	水酸化ナトリウム (g)	反応温度(時間) [°C(hr)]	生成物名	粗収量 (粗収率) [g(%)]	再結晶溶媒	mp (文献値) (°C)	確 認 方 法
1.0	<i>p</i> -クロルベンズアミド 4.0	0.5	190~200(0.5)	DCM	1.00(84)	エタノール	243~244	分析値 (%) C 55.13(55.74)*1 H 3.70(3.74) N 8.30(8.66) 2. で合成した標品と混融
0.5	<i>p</i> -トルアミド 4.0	0.5	180~200(2)	MB- <i>p</i> -T	0.48(92)	エタノール	217~217.5 ²⁾ (209~210)	分析値 (%) C 71.52(72.32) H 6.69(6.43) N 9.86(9.92) 2. で合成した標品と混融
2.0	<i>p</i> -アニスアミド 8.0	1.0	160~170(1)	メチレンビス- <i>p</i> -アニスアミド (MB- <i>p</i> -A)	1.74(75)	エタノール	207.5~209	分析値 (%) C 65.00(64.96) H 5.70(5.77) N 8.84(8.91)

*1 () 内は計算値を示す

表 2

原 料		反 応 条 件		反 応 生 成 物				
SM- <i>p</i> -T (g)	P ₃ H (g)	水酸化ナ トリウム (g)	反応温度(時間) [°C(hr)]	生成物名	粗 収 量 (粗収率) [g(%)]	再結晶溶媒	mp (文献 値) (°C)	確 認 方 法
2.0	ベンズアミド 8.0	1.0	190~200 (1)	MBB	0.81(40)	エタノール	216.5~218 (219~219.5) ¹⁾	分析値 (%) C 71.32(70.85)*1 H 6.24(5.55) N 10.67(11.02) 4. でえたものと混融
1.0	<i>p</i> -クロロベン ズアミド 4.0	0.5	200 (1.5)	DCM	0.80(62)	エタノール	243~244	分析値 (%) C 56.02(55.74) H 3.96(3.74) N 8.66(8.66) 2. で合成した標品と混融
1.0	<i>p</i> -トルアミド 8.0	1.0	150~160 (1)	MB- <i>p</i> -T	0.91(81)	エタノール	217~217.5 (209~210) ²⁾	分析値 (%) C 72.53(72.32) H 6.71(6.43) N 10.15(9.92) 2. で合成した標品と混融
1.0	<i>p</i> -アニスアミ ド 4.0	0.5	160~170 (0.5)	MB- <i>p</i> -A	0.63(51)	エタノールおよび 90%エタ ノール	205.5~207	分析値 (%) C 65.50(64.96) H 6.12(5.77) N 9.07(8.91) 4. でえたものと混融
2.0	フタルイミド 12+2*2	1.0	200~220 (0.5+0.5)*2	N-フタル イミドメチ ル- <i>p</i> -トル アミド	0.47(20)	エタノール	194~196	分析値 (%) C 69.43(69.38) H 4.95(4.79) N 9.66(9.52)
1.0	カルバゾール 4.0	0.5	230~240 (2.5)	N-カルバ ゾリルメチ ル- <i>p</i> -トル アミド	0.31(25)	エタノール	194~196	分析値 (%) C 80.35(80.23) H 6.05(5.77) N 8.72(8.91)
2.0	インドール 16.0	2.0	190~200 (2)	DIM	1.41(72)	50%エタ ノール	164~166 (169) ³⁾	3. でえたものと混融

*1 () 内は計算値を示す

*2 フタルイミド 12g を加えて 0.5 時間加熱し、さらにフタルイミド 2g を加えて 0.5 時間加熱したことを意味する

表 3

原 料		反 応 条 件		反 応 生 成 物				
SM- <i>p</i> -A (g)	P ₃ H (g)	水酸化ナ トリウム (g)	反応温度(時間) [°C(hr)]	生成物名	粗 収 量 (粗収率) [g(%)]	再結晶溶媒	mp (文献 値) (°C)	確 認 方 法
2.0	ベンズアミド 7.0	1.0	130~140 (0.5)	MBB	0.29(15)	エタノール	219~220 (219~219.5) ¹⁾	分析値 (%) C 70.94(70.85) H 5.63(5.55) N 11.10(11.02) 4. でえたものと混融
2.0	<i>p</i> -クロロベン ズアミド 8.0	1.0	170~180 (1)	DCM	1.40(58)	エタノール	235~236.5	分析値 (%) C 55.29(55.74) H 3.74(3.74) N 8.79(8.66) 2. で合成した標品と混融
2.0	<i>p</i> -トルアミド 8.0	1.0	140~150 (0.5)	MB- <i>p</i> -T	0.95(45)	エタノール	217~218 (209~210) ²⁾	分析値 (%) C 65.48(72.32) H 6.81(6.43) N 9.91(9.92) 2. で合成した標品と混融
1.0	<i>p</i> -アニスアミ ド 4.0	0.5	160~170 (0.5)	MB- <i>p</i> -A	0.66(56)	エタノール	205.5~207.5	分析値 (%) C 65.48(64.96) H 6.30(5.77) N 8.86(8.91)
2.0	フタルイミド 8+2*2	1.0	210~220 (0.5+0.5)*2	N-フタル イミドメチ ル- <i>p</i> -アニ スアミド	0.38(16)	エタノール	192.5~193.5	分析値 (%) C 65.74(65.80) H 4.75(4.55) N 9.23(9.03)
2.0	インドール 16.0	2.0	210~220 (2)	DIM	1.26(68)	90%エタ ノール	164~166 (169) ³⁾	3. でえたものと混融

*1 () 内は計算値を示す

*2 フタルイミド 8g を加えて 0.5 時間加熱し、さらにフタルイミド 2g を加えて 0.5 時間加熱したことを意味する

(DIM) と混融して同一物であることを認めた。

分析値 C 82.90% H 5.98% N 11.08%

C₁₇H₁₄N₂ に対
する計算値 C 82.90% H 5.73% N 11.37%

8. SM-*p*-T における交換連結反応 *p*-CSM における場合と同様にして反応させた。後処理もほぼ同じ。すなわち、フタルイミドおよびカルバゾールと反応させたときは、メチロール化反応によって過剰のフタルイミドおよびカルバゾールを除去した。その他の場合は水洗のみである。結果を表 2 に示す。

9. SM-*p*-A における交換連結反応 *p*-CSM あるいは SM-*p*-T の場合とほぼ同様にして反応させた。結果を表 3 に示す。

III. 考 察

SMB と *p*-トルアミドの反応の場合, [3] 式の反応によって 4-メチルメチレンビスベンズアミドがえられたのか, [4] 式の反応によって MB-*p*-T がえられたのか判然としなかった。これはその mp からの判別は難しいし, 分析値 C 72.38%, H 6.43%, N 9.96% は 4-メチルメチレンビスベンズアミド (C₁₆H₁₆N₂O₂) に対する計算値 (C 71.62%, H 6.01%, N 10.44%) および MB-*p*-T (C₁₇H₁₄N₂O₂) に対する計算値 (C 72.32%, H 6.43%, N 9.92%) のいずれにも近い。結局 MB-*p*-T を別途合成し混融して [4] 式の反応がおきたことを確かめたわけである。別途合成法はベンズアミドから MBB の製法が既知なのを真似たわけであって, [8] 式の反応

で MB-*p*-T 以外のものができる可能性はほとんどない。SMB と *p*-クロルベンズアミドの反応の場合にも同様にしたわけである。以後 SMB およびその類似化合物とベンズアミド誘導体の反応が [2] 式型の反応であることを予測して実験をおこなった。これとインドールの反応の場合が [2] 式型であって, 攻撃試薬であるベンズアミド誘導体あるいはインドールの量を当量にしても [1] 式型の反応はおきなかった。逆にフタルイミドあるいはカルバゾールとの反応の場合は, それらを過剰に用いても [6] および [7] 式に示すような [1] 式型の反応しかおきなかった。これらの理由, さらに反応の機構については詳しく考えてない。たとえば, このような反応が elimination-addition 機構でおきるものか, C₆H₅CONH-CH₂⁺ なるカチオンを経由しておきるものか検討はしていない。また, 筆者らは N-スルホメチルフタルイミド, N-スルホメチルカルバゾール, N-スルホメチルベンゼンスルファミド等を用いて同様な交換連結反応の研究をおこなったが, 成功しなかった。

文 献

- 1) 小田, 谷本, 野村, 西村, 京, 工化 **60** 18 (1957)
- 2) E.E. Magat, B.F. Faris, J.E. Reith, L.F. Salisbury, *J. Am. Chem. Soc.* **73** 1028 (1951)
- 3) H.F.v. Dobeneck, G. Maresch, *Angew. Chem.* **63** 469 (1951)