

二、三の *o*-置換安息香酸無水物の合成

大 島 好 文・北 島 英 彦

Synthesis of Some *o*-Substituted Benzoic Anhydrides

Yoshibumi ŌSHIMA, Hidehiko KITAJIMA

Some *o*-substituted benzoic anhydrides were synthesized from corresponding *o*-substituted benzoic acid and acetic anhydride by the ordinary method.

o-Chlorobenzoic anhydride (mp 79~80°C) (I) was obtained in yield of 91.4% by the reaction of *o*-Chlorobenzoic acid and acetic anhydride. Similarly, *o*-Nitrobenzoic anhydride (mp 133~5°C) (II) was obtained in yield of 42% and *o*-acetoxybenzoic anhydride (acetylsalicylic anhydride, mp 83~4°C) (III), in yield of 55.2%.

In order to confirm the formation of I, II and III, accordingly, they were converted into corresponding acidamides. *o*-Chlorobenzamide (mp 139~140°C, yield 95%), *o*-nitrobenzamide (mp 173~5°C, yield 95.2%) and salicylamide (mp 138~138.5°C, yield 75%) were obtained respectively from I, II and III by warming with 28% aqueous ammonia.

前報¹⁾と同じ目的をもつて、*o*-置換安息香酸無水物、即ち*o*-クロル安息香酸無水物、*o*-トロ安息香酸無水物、および*o*-アセトオキシ安息香酸無水物（アセチルサリチル酸無水物）を合成したので、その結果について報告する。

o-置換安息香酸無水物の製造にも前報と同様に最も一般性のある *o*-置換安息香酸と無水酢酸との反応による方法を採用した。前報においても述べたように、これに関する文献^{2), 3)}は安息香酸無水物について一般製法を詳述したものであつて、*o*-置換安息香酸無水物の合成については全く記載がない。著者等はこの一般製法を参考にして、*p*-置換体の場合¹⁾と全く同様の操作で本報の三 *o*-置換体を合成した。しかしこれらの化合物は他の方法^{4), 5), 6)}により既につくられているので、その融点を参照し、又相当する酸アミドに導いて、著者等の方法によるこれらの化合物の生成を確めた。

o-クロル安息香酸無水物の場合は第1表から、反応時間は6時間でよいが、無水酢酸の対理論倍数の多い方が収率はよい傾向が見られる。常法により、28%アンモニア水と加温すると、文献⁷⁾の融点とよく一致し、定性試験でNを有する*o*-クロルベンズアミドが95%収率で得られた。

o-トロ安息香酸無水物の場合は第2表から、反応時間は6時間でも10時間でも収率に影響なく (No. 11, 12), 無水酢酸の対理論倍数は15倍が最良である (No. 12, 13, 14) ことがわかる。反応後処理にはエーテルを用い、熱エーテル不溶残渣として粗製の目的物を得た。この熱エーテル可溶分から、融点範囲の広い物質 (A) と未反応 *o*-トロ安息香酸とが得られた。(実験之部参照)。A物質を2%炭酸ソーダ水溶液で冷時処理し、これに可溶分 (塩酸で酸性にすると沈澱する) として、約50%の *o*-トロ安息香酸が含まれていることを知つたが、残りの約50%に相当する2%炭酸ソーダ水溶液不溶分については目下のところ不明である。前報¹⁾のように反応後処理に2%炭酸ソーダ水溶液を用いると、この構造不明物質が2%炭酸ソーダ水溶液にとけないで常に生成無水物に混入し分離が困難であつたから、前記のようにエーテルを使用したのである。

o-トロ安息香酸無水物を28%アンモニア水と加温して、文献⁸⁾の融点と一致するo-トロベンズアミドが95.2%収率で得られた。

アセチルサリチル酸無水物の場合は第3表から、反応時間を6時間に一定すると、無水酢酸の対理論倍数が大きいとき、ならびに反応中蒸溜した方が収率はよくなるのがわかる。反応後ある量の無水酢酸を減圧蒸溜してから冷却しても結晶は析出しなかつた。又無水酢酸を減圧のもとにほとんど追い出して得られた残渣は褐色粘稠性で、室温において固化しなかつたので、これに2%炭酸ソーダ水溶液を加えて常法処理を行つたが乳化状となつて生成物が晶出しなかつた。99%アルコールをもつて処理することにより、漸く結晶性の目的物が得られた。なお反応後減圧のもとに無水酢酸を蒸溜除去してから、更にそのまま減圧蒸溜をつづけ、生成物を蒸溜によつて分離せんとしたが、生成無水物は分解するらしく、目的を達することはできなかつた。

アセチルサリチル酸無水物を28%アンモニア水と加温すると、アセチル基も同時に分裂して、文献⁹⁾の融点とよく一致するサリチルアミドが75%収率で得られた。

実 験 之 部

[I] o-クロル安息香酸無水物 (CBA)

(a) o-クロル安息香酸無水物の合成

原料o-クロル安息香酸 (CB) は市販 o-トルイジンを文献 (10) により o-クロルトルオールとなし、次に文献 (11) に従つて合成した。mp 138~9°C。

500ccの丸底フラスコにCB (mp 138~9°C) 50gと無水酢酸 (bp 136~8°C) 326g (対理論量の20倍) を入れ、硝子製三段精溜器を附し、生成する酢酸および無水酢酸を徐々に蒸溜せしめながら6時間反応せしめた。約24分で完全に溶解し、1時間20分で溶液は褐色を帯び、2時間30分頃から溜出がはじまつた。全溜出量 137g。一夜放置し、減圧蒸溜 (溜出量 164g) し、氷冷にて析出せる白色結晶を口過 (口液(B)) してmp 74~6°Cの物質 38.7gを得た。これに氷冷のもと2%炭酸ソーダ水溶液 135ccを加え、附着せる無水酢酸および混在せる未反応のCBを除き、水洗、減圧乾燥してmp 76~8°Cの粗製品 36.7g (I) を得、口液Bを更に減圧濃縮してほとんど無水酢酸を追い出し、残渣について同様に2%炭酸ソーダ水溶液処理を行つてmp 75~7°Cの粗製品 6.2g (II) を得た。粗CBAの収量は42.9g (I + II) (対理論収率91.4%) である。このものをアルコール100ccより再結晶して淡褐色針晶、mp 79~80°C (文献⁴⁾ mp 78~9°C) のCBA 30.3gを得た。

前記二回にわたつて行つた2%炭酸ソーダ水溶液処理の結果得られた溶液に、夫々塩酸を加えて酸性となし、夫々0.5gおよび0.4gのCBを回収した。

実験結果は第1表のとおりである。

第 1 表

実験 No	CB (g)	(Ac) ₂ O		反 応 時 間 (hr)	生 成 物				
		(g)	理 論 倍 数		第一結晶 (g)	mp (°C)	第二結晶 (g)	mp (°C)	収 率 (%)
1	10	48.7	15	6	3.5	78~80	2.9	70~6	68.5
2	50	243.5	15	7.5	26.5	75~8	8.7	67~9	75.0
3	50	326.0	20	6	36.7	76~8	6.2	75~7	91.4

(b) o-クロルベンズアミドの合成

精製CBA (mp 79~80°C) 2gを25ccのマイヤーフラスコにとり、アセトン0.5ccおよび28

%アンモニア水 3cc を加え、還流冷却器を附して、55~8°C の湯浴上に1時間保ち、反応せしめた。放冷し、ろ過、水洗、乾燥して無色結晶 mp 139~140°C (文献⁷⁾ mp 139°C) の *o*-クロルベンズアミド 1.0g (対理論収率 95%) を得た。ろ液に濃塩酸 2cc を加えて中和し、粗 CB, mp 137~8°C, 1.1g を得た。

〔Ⅱ〕 *o*-ニトロ安息香酸無水物 (NBA)

(a) *o*-ニトロ安息香酸無水物の合成

原料*o*-ニトロ安息香酸 (NB) は市販*o*-ニトロトルオールを文献(12)により酸化して合成した。mp 144~6°C。

300cc の丸底フラスコに NB (mp 144~6°C) 40g と無水酢酸 (bp 136~9°C) 180g (対理論量の15倍) を入れ、精溜器を附し、生成する酢酸および無水酢酸を徐々に蒸溜せしめながら、6時間30分反応せしめた (溜出量 100g)。反応後減圧のもとに無水酢酸を大部分蒸溜除去し、放冷してほとんど固化せる黄白色の残渣をろ過、少量の無水酢酸にて洗滌し、mp 52~118°C の黄白色物質 41.8g を得た。このものを熱エーテル約 350cc にて処理し、エーテル不溶分として得たる mp 123~9°C の黄白色粉末 18.5g をベンゾール 70cc より再結晶して mp 129~131°C、黄白色針晶の粗 NBA 16.6g (対理論収率 44.2%) を得た。更にベンゾール 58cc より再結晶すると黄白色針晶、mp 133~5°C (文献⁶⁾ mp 135°C) の NBA 15.8g が得られた。熱エーテル処理液を約 30cc まで濃縮し、析出せる沈澱をろ過、乾燥して黄白色粉末、mp 58~128°C の構造不明物質 (A) 11.2g を得、そのろ液を蒸発乾固して粗 NB (mp 136~142°C) 6.0g を回収した。実験結果は第 2 表のとおりである。

第 2 表

実験 No	NB (g)	(Ac) ₂ O		反応時間 (hr)	粗生成物			NBA		
		(g)	理論数		(g)	mp (°C)	収率 (%)	(g)	mp (°C)	収率 (%)
11	10	45	15	10	4.0	129~131	42.5	-	-	-
12	10	45	15	6	4.0	129~131	42.5	-	-	-
13	10	60	20	6½	0.4	128~130	4.3	-	-	-
14	10	21	7	6	2.7	129~131	28.7	-	-	-
15	40	180	15	6½	16.6	129~131	44.2	15.8	133~135	42.0
16	35.7	155	14.5	6½	16.0	128~129	47.6	14.3	132~134	42.6

(b) *o*-ニトロベンズアミドの合成

25cc のマイヤーフラスコに NBA (mp 133~5°C) 2g をとり、28% アンモニア水 3cc を加え還流冷却器を附し、50~58°C の湯浴上にて1時間反応せしめた。放冷し、ろ過、水洗、乾燥して黄白色結晶、mp 173~5°C (文献⁸⁾ mp 174°C) の *o*-ニトロベンズアミド 1.0g (対理論収率 95.2%) を得た。ろ液に濃塩酸 2.5cc を加えて酸性となし、析出せる沈澱を集め、mp 144~5°C の NB 1.0g を得た。

〔Ⅲ〕 アセチルサリチル酸無水物 (*o*-アセトオキシ安息香酸無水物) (ASA)

(a) アセチルサリチル酸無水物の合成

原料アセチルサリチル酸 (AS) はサリチル酸を文献 (13) によりアセチル化して合成した。mp 136~7°C。

300ccの丸底フラスコに AS (mp 136~7°C) 40g と無水酢酸 (bp 136~7°C) 180g (対理論量の 15.9倍) を入れ、硝子製三段精溜器を附し、生成する酢酸および無水酢酸を徐々に蒸溜せしめながら、6時間反応せしめた。次に減圧蒸溜により残存せる無水酢酸を十分除き、暗褐色粘稠性の残渣 40.8g を得た。このものに氷冷のもと、99% アルコール 20cc を加え、未反応の AS をとがすと、白色の結晶が析出した。これをろ過 (ロ液(C))、アルコール洗濯、乾燥して mp 71~5°C の粗製品 26.8g を得た。このものを 99% アルコール 55cc より再結晶して、無色針晶、mp 83~4°C (文献⁹⁾、mp 85°C) の ASA 21g (対理論収率 55.2%) が得られた。ロ液 C からアルコールをほとんど完全に追い出し、粗 AS (mp 127~9°C) 4g を回収した。

実験結果は第 3 表のとおりである。

第 3 表

実験 No	AS (g)	(Ac) ₂ O		反 応 時 間 (hr)	粗 生 成 物		ASA			備 考
		(g)	理 論 倍 数		(g)	mp (°C)	(g)	mp (°C)	収 率 (%)	
21	20	90	15.9	6	12	72~5	8.7	83~4	46	反応中蒸溜せず
22	40	180	15.9	6	26.8	71~5	21	83~4	55.2	
23	40	180	15.9	6	23.4	70~4	17.7	83~4	46.6	
24	40	96	8.5	6	17.2	71~5	7.5	81~3	20	

(b) サリチルアミド (*o*-オキシベンズアミド) の合成

ASA (mp 83~4°C) 2g を 25cc マイヤーフラスコにとり、28% アンモニア水 10cc を加え、還流冷却器を附し、47~54°C の湯浴上にて 1 時間反応せしめた。アンモニア水を加えはじめると激しく発熱し、ASA はとけ、完全に清澄液になつた。放冷し、濃塩酸 6.2cc を加えて弱アルカリ性にとどめ、生じた沈澱を集め、淡黄色鱗片状結晶、mp 138~138.5°C (文献⁹⁾、138~9°C) のサリチルアミド 0.6g (対理論収率 75%) を得た。

前記ロ液に濃塩酸 2cc を加えて酸性となし、粗サリチル酸 (mp 147~153°C) 0.85g を得た。

「本研究費は文部省科学研究費 (昭 28) によつた。実験の一部は 卒論学生、田原英雄、林輝一、伊藤茂男の諸君の協力を得た。併せて深甚なる感謝の意を表する」

文 献

- (1) 大島・北島：福井大学工学部報告 4, 58 (1955)
- (2) W. Antewrieth, G. Thomae : Ber. 57, 431 (1924)
- (3) E. Eerliner, L. H. Altschul : J. Am. Chem. Soc. 74, 4110 (1952)
- (4) Adams, Wirth, French : J. Am. Chem. Soc. 40, 427 (1918)
- (5) D. R. P. 201325, Beil. 10, 85
- (6) Bischaf, Rach : Ber. 17, 2789 (1884)
- (7) Kekulé : A. 117, 154 (1861)
- (8) Baethlein : Ber. 10, 1713 (1877)
- (9) Claisen, Stock : Ber. 24, 138 (1891)
- (10) Organic Syntheses Coll. Vol. I. 176 (1935)
- (11) Vanino : Handbuch der Präparativen Chemie, 572 (1937)
- (12) Ullmann : Ber. 36, 1799 (1903)
- (13) Vanino : Handbuch der Präparativen Chemie, 582 (1937)