



Title	極性非プロトン溶剤中での酸塩化物によるアミノ基のアシル化
Author(s)	多田, 出一三; Tadaide, Kazumi; 丹, 一夫 他
Citation	北海道大學工學部研究報告, 70, 99-105
Issue Date	1974-02-20
Doc URL	<a href="https://hdl.handle.net/2115/41193">https://hdl.handle.net/2115/41193</a>
Type	departmental bulletin paper
File Information	70_99-106.pdf



# 極性非プロトン溶剤中での酸塩化物 によるアミノ基のアシル化

多田出一三 丹 一夫  
横田和明 高田善之

(昭和48年7月30日受理)

## Acylation of Amino Groups with Acid Chloride in Polar Aprotic Solvents

Kazumi TADAIDE Kazuo TAN  
Kazuaki YOKOTA Yoshiyuki TAKADA

(Received July 30, 1973)

### Abstract

The acylation of amino groups with benzoyl chloride was attempted in polar aprotic solvents namely, N-methylpyrrolidone, dimethylformamide and dimethylacetamide. Aniline, o-toluidine and cyclohexylamine produced N-benzoyl derivatives by reaction with benzoyl chloride in N-methylpyrrolidone and dimethylacetamide in high yields. Particularly, with excess benzoyl chloride the N-benzoyl derivatives were obtained in yields 95% higher than that of theoretical values. In dimethylformamide, the yield was significantly less than in N-methylpyrrolidone.

p-Acetylamino benzenesulfonamide produced N<sup>1</sup>-benzoyl-N<sup>4</sup>-acetylsulfanilamide by reaction with excess benzoyl chloride in N-methylpyrrolidone in good yields. The yield was lowered considerably in dimethylformamide and dimethylacetamide. The lowering was more significant in dimethylformamide than in dimethylacetamide.

Anthranilic acid produced N-benzoylanthranilic acid in N-methylpyrrolidone and dimethylacetamide in high yields. Whereas the benzoylation of glycine was difficult because of its poor solubility among the solvents above described. The benzoylation of benzamide was also difficult.

### 1. 緒 言

アミノ基のアシル化には、カルボン酸、酸無水物、酸塩化物とアミノ基との反応、特に酸塩化物とアミノ基との反応がよく用いられている。アミノ基は酸塩化物と非常に反応し易いが、生成する塩化水素が未反応のアミノ基と反応して塩酸塩を生成する為に酸塩化物との反応が困難になり、アミノ化合物の半量のみがアシル化されて、残りのアミノ化合物は塩酸塩となって残留する。生成した塩酸塩を更に酸塩化物と反応させてアシル化する為には、反応温度を上昇させる方法、脱塩化水素剤としてピリジン等の塩基性溶剤を使用する方法、炭酸アルカリを使用する方法、水酸化アルカリ又は炭酸アルカリの水溶液を加える Shotten-Baumann 法等<sup>1)</sup>が用いられている。

極性非プロトン溶剤のジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホルアミド等はプロトンの受容性が大きいことが知られており<sup>2)</sup>、ジメチルホルムアミドは塩化第二銅によるケトンのハロゲン化反応に於て、生成する塩化水素を中和して反応を容易にする<sup>3)</sup>といわれている。

プロトン受容性がある極性非プロトン溶剤中で酸塩化物によりアミノ基をアシル化すると、溶剤がプロトンの受容体として作用して、アミノ基が効率よくアシル化されると考えられる。極性非プロトン溶剤の中で、入手し易いジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドンの3種について、塩化ベンゾイルによるアミノ基のアシル化の際の溶剤としての作用を検討し、興味ある結果を得たので報告する。

アミンとしてアニリン、o-トルイジン、シクロヘキシルアミンを用いた。これ等のアミンはN-メチルピロリドンとジメチルアセトアミド中では塩化ベンゾイルにより容易に高収率でN-ベンゾイル化合物を生成した。特に塩化ベンゾイルを過剰に使用した場合には95%以上の高収率が得られた。しかしジメチルホルムアミド中での反応では、ジメチルアセトアミドやN-メチルピロリドンの場合に比較して可なり低収率であった。これはジメチルホルムアミドのプロトン受容性がN-メチルピロリドン等よりも低い為であろう。

アミンが高収率でベンゾイル化合物を生成することが明らかになったので、次にスルホンアミド基のアミノ基のベンゾイル化について検討した。

スルホンアミド基を有する化合物としてp-アセチルアミノベンゾールスルホンアミドを用いた。p-アセチルアミノベンゾールスルホンアミドはN-メチルピロリドン中では過剰の塩化ベンゾイルにより高収率でN<sup>1</sup>-ベンゾイル-N<sup>4</sup>-アセチルスルファニルアミドを生成した。塩化ベンゾイルを計算量の1.3倍使用した場合には、収率は84%であった。同じ条件下にジメチルアセトアミド中では約70%、ジメチルホルムアミド中では約50%に収率が低下した。

スルホンアミド基のアミノ基はスルホニル基の影響により塩基性が著しく弱く、弱酸性を示す為にアシル化には可なり強い反応条件が必要である<sup>4),5)</sup>。M. L. Crossley等によるとp-アセチルアミノベンゾールスルホンアミドはピリジン中100~110°Cで酸塩化物を作用させると容易に収率良くN<sup>1</sup>-アシル-N<sup>4</sup>-アセチルスルファニルアミドが得られるが、トルオール中ではp-アセチルアミノベンゾールスルホンアミドと塩化ベンゾイルとを12時間還流下に反応させた後でもベンゾイル化合物の収率は40%であった。極性非プロトン溶剤中ではスルホンアミド基のアミノ基が容易にアシル化され、特にN-メチルピロリドン中では容易に収率良くN<sup>1</sup>-アシル化合物を生成することが明らかになった。

N-メチルピロリドン中ではスルホンアミド基が高収率でN<sup>1</sup>-ベンゾイル化合物を生成することから、次にカルボン酸アミドのアシル化についても検討した。しかしカルボン酸アミドのアシル化は困難であり、ベンズアミドからジベンズイミドは得られなかった。

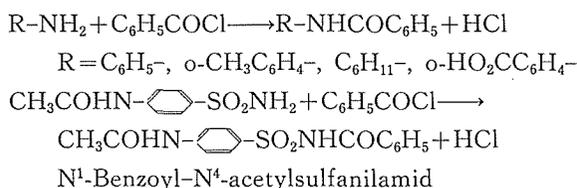
アミノ酸はアミノ基とカルボキシル基とが分子内塩を生成している為に、そのままでは酸塩化物によるアシル化は困難であり、主にSchotten-Baumann法<sup>6)</sup>が用いられている。アミノ酸としてアントラニル酸とグリシンについて、極性非プロトン溶剤中での塩化ベンゾイルによるアシル化を検討した。

アントラニル酸は良い収率でN-ベンゾイルアントラニル酸を生成したが、グリシンは上述の極性非プロトン溶剤には難溶であり、ベンゾイルグリシンは得られなかった。

以上より、アミノ基は極性非プロトン溶剤であるN-メチルピロリドン、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド中で塩化ベンゾイルにより、収率に差はあるが容易にベンゾイル化

され、特に N-メチルピロリドンとジメチルアセトアミド中では高収率で N-ベンゾイル化合物が得られること、p-アセチルアミノベンゾールスルホンアミドのスルホンアミド基も容易にベンゾイル化され、特に N-メチルピロリドン中では良い収率を示すことが明らかになった。なおジメチルホルムアミドを溶剤にすると一般に N-ベンゾイル化合物の収率が低い、これはジメチルホルムアミドのプロトン受容性が低い為であろう。

アシル化の溶剤として屢々用いられるピリジンは悪臭があり有毒である。N-メチルピロリドンとジメチルアセトアミドは毒性が極めて低く、殆んど無臭であり、又溶解能が大きいのでアシル化の溶剤として使用する場合の使用量が少量で十分である等の長所を有している。N-メチルピロリドンとジメチルアセトアミドはアミノ基を酸塩化物によりアシル化する際の溶剤として適当と考える。



## 2. 実験と結果

### 2.1 アミンのベンゾイル化

アミン 1/100 モルに所定量の極性非プロトン溶剤の半量を加えて溶解、残りの溶剤に所定量の塩化ベンゾイルを溶解した。アミンの溶液に塩化ベンゾイル溶液を室温で 3~5 分を要して滴下した。発熱して反応し、塩化水素を発生した。時々振盪しながら 5~10 分間放置した後に、炭酸ナトリウム水溶液を加えて攪拌、析出した固塊を粉碎して濾別、水洗、乾燥、融点と赤外吸収スペクトルを測定して生成物を確認した後に収率を求めた。

### 2.2 アニリンのベンゾイル化

芳香族アミンとしてアニリンを用いて、反応条件とベンズアニリドの収率との関係を調べた。

#### 2.2.1 N-メチルピロリドン中でのベンゾイル化

2.2.1.1 N-メチルピロリドンの量とベンズアニリドの収率 アニリン 0.97 g (1/100 モル)、塩化ベンゾイル 1.40 g (1/100 モル) に対して N-メチルピロリドンの量を 1.5/100~2.0/100 モルの範囲で変えて、2.1 に従って反応させ、ベンズアニリドの収率を求めた。その結果を表 1 に示す。生成物は Fp 161°C ベンズアニリド (Fp 162°C) との混融で融点が降下しなかった。

アニリン 1/100 モルに対して N-メチルピロリドンが 1.5/100~2.0/100 モルの範囲では、N-メチルピロリドンの

表 1 N-メチルピロリドン及び塩化ベンゾイルの量とベンズアニリドの収率

N-メチルピロリドン (mol)	塩化ベンゾイル (mol)	ベンズアニリド 収率* (%)
1.5/100	1/100	87.3
1.6/100	1/100	86.8
1.8/100	1/100	88.3
1.9/100	1/100	88.3
2.0/100	1/100	89.3
1.5/100	1.2/100	97.5
1.5/100	1.3/100	98.0
1.6/100	1.2/100	98.0
1.6/100	1.3/100	98.0
1.7/100	1.3/100	98.5

アニリン 1/100 mol, アニリンを基準にしての計算量に対する収率

量はベンズアニリドの収率に殆んど影響しないことが明らかになった。

**2・2・1・2 塩化ベンゾイルの量とベンズアニリドの収率** アニリン 1/100 モル, N-メチルピロリドンがそれぞれ 1.5/100, 1.6/100, 1.7/100 モルの場合について, 塩化ベンゾイルの量を 1.2/100 と 1.3/100 モルに増加させて反応させ, ベンズアニリドの収率を求めた。その結果を表 1 に示す。

いずれの場合も略 98% の高収率を示し, 塩化ベンゾイルを過剰に使用すると半定量的な収率でベンズアニリドが得られることが明らかになった。

**2・2・1・3 反応温度とベンズアニリドの収率** アニリン 1/100 モル, 塩化ベンゾイル 1/100 モル, N-メチルピロリドン 1.5/100 モルを室温から 80°C までの範囲で, 反応温度を変えて反応させ, ベンズアニリドの収率を求めた。

反応温度が室温から 80°C までの範囲では, 収率に殆んど差が認められず略 87% の良い収率を示した。

**2・2・2 ジメチルホルムアミド中でのベンゾイル化** アニリン 1/100 モル, ジメチルホルムアミド 1.10 g (1.5/100 モル) に対して, 塩化ベンゾイルの量を 1.2/100~1.5/100 モルの範囲で変えて反応させ, ベンズアニリドの収率を求めた。その結果を表 2 に示す。

ベンズアニリドの収率は 47~77% で, N-メチルピロリドン及びジメチルアセトアミドを溶剤にした場合に比較すると可なり収率が低かった。

### 2・2・3 ジメチルアセトアミド中でのベンゾイル化

アニリン 1/100 モル, ジメチルアセトアミド 1.70 g (2.0/100 モル) に対して, 塩化ベンゾイルの量を 1/100 ~1.5/100 モルの範囲で変えて反応させ, ベンズアニリドの収率を求めた。その結果を表 3 に示す。

塩化ベンゾイルが 1/100 モルの場合にベンズアニリドの収率は約 92%, 1.5/100 モルでは 98% の高収率を示した。

ジメチルアセトアミド中では, N-メチルピロリドン中での反応と同様に, 高収率が得られることが明らかになった。

### 2・3 o-トルイジンのベンゾイル化

o-トルイジン 1.14 g (1/100 モル), N-メチルピロリドン 1.67 g (1.5/100 モル), 塩化ベンゾイル 1.40 g (1.2/100 モル) を 2・1 に従って反応させた。生成物は Fp 144°C でベンズ-o-トルイジド (Fp 145~146°C) に一致した。収率 97%。

### 2・4 シクロヘキシルアミンのベンゾイル化

脂肪族アミンとしてシクロヘキシルアミンを用いて, 塩化ベンゾイルとの反応条件を検討した。

**2・4・1 N-メチルピロリドン中でのベンゾイル化** シクロヘキシルアミン 0.99 g (1/100 モル), N-メチルピロリドン 1.5/100 モルに対して, 塩化ベンゾイルの量を 1/100~1.4/100 モルの範囲で変えて反応させ, 生成物の収率を求めた。その結果を表 4 に示す。生成物は Fp 145°C で N-

アニリン 1/100 モル, ジメチルホルムア

表 2 ジメチルホルムアミド中での  
アニリンのベンゾイル化

塩化ベンゾイル (mol)	ベンズアニリドの収率 (%)
1/100	47.2
1.2/100	62.8
1.4/100	74.5
1.5/100	77.4

アニリン 1/100 mol  
ジメチルホルムアミド 1.5/100 mol

表 3 ジメチルアセトアミド中での  
アニリンのベンゾイル化

塩化ベンゾイル (mol)	ベンズアニリドの収率 (%)
1.0/100	92.5
1.3/100	94.4
1.5/100	97.8

アニリン 1/mol  
ジメチルアセトアミド 2.0/100 mol

ベンゾイルシクロヘキシルアミン (Fp 147°C)<sup>8)</sup> との混融で融点が降下しなかった。

N-メチルピロリドン中でのベンゾイル化により高収率で N-ベンゾイル化合物が得られたが、特に塩化ベンゾイルを 1.3/100 モル程度に過剰に使用すると 98% と半定量的な収率で得られることが明らかになった。

#### 2.4.2 ジメチルホルムアミド中でのベンゾイル化

シクロヘキシルアミン 1/100 モル、ジメチルホルムアミド 1.5/100 モルに対して、塩化ベンゾイルの量を 1/100~1.4/100 モルの範囲で変えて反応させ、生成物の収率を求めた。その結果を表 5 に示す。

アニリンの場合と同様に、N-メチルピロリドンやジメチルアセトアミド中でのベンゾイル化に比較して可なり収率が低かった。

#### 2.4.3 ジメチルアセトアミド中でのベンゾイル化

シクロヘキシルアミン 1/100 モル、ジメチルアセトアミド 2.0/100 モルに対して、塩化ベンゾイルの量を 1/100~1.5/100 モルの範囲で変えて反応させた。その結果を表 6 に示す。

ジメチルアセトアミド中では、N-メチルピロリドンの場合と同様に良い収率で N-ベンゾイル化合物を生成することを認めた。

### 2.5 p-アセトアミノベンゾールスルホンアミドのベンゾイル化

p-アセチルアミノベンゾールスルホンアミド (以下 p-ABS と略記する) 2.14 g (1/100 モル) を所定量の溶剤に加温して溶解し、室温に冷却した後に所定量の塩化ベンゾイルを速やかに滴下した。滴下速度がおそ過ぎると結晶が析出して固化し、反応が不均一になる。発熱して反応するので、発熱が終了するまで放置、熱湯を添加、析出した固塊を粉碎、熱時に濾過、少量の熱湯で洗淨、濾別物を少量のメタノールと還流下に加熱、冷後に濾別、少量のメタノールで洗淨、未反応の p-ABS を除去した。生成物は Fp 280°C で、N<sup>1</sup>-ベンゾイル-N<sup>4</sup>-アセチルスルファニルアミド (Fp 285°C)<sup>9)</sup> (以下 N<sup>1</sup>-BAS と略記する) に一致した。

#### 2.5.1 N-メチルピロリドン中でのベンゾイル化

p-ABS 1/100 モル、N-メチルピロリドン 1.5/100 モルに対して、塩化ベンゾイルの量を 1.0/100~1.5/100 モルの範囲で変えて反応させ、生成物の収率を求めた。

表 4 N-メチルピロリドン中でのシクロヘキシルアミンのベンゾイル化

塩化ベンゾイル (mol)	N-ベンゾイルシクロヘキシルアミンの収率 (%)
1/100	79.3
1.1/100	83.7
1.2/100	93.6
1.4/100	98.5

シクロヘキシルアミン 1/100 mol  
N-メチルピロリドン 1.5/100 mol

表 5 ジメチルホルムアミド中でのシクロヘキシルアミンのベンゾイル化

塩化ベンゾイル (mol)	N-ベンゾイルシクロヘキシルアミンの収率 (%)
1/100	53.2
1.1/100	63.1
1.2/100	66.0
1.3/100	74.9
1.4/100	79.8

シクロヘキシルアミン 1/100 mol  
ジメチルホルムアミド 1.5/100 mol

表 6 ジメチルアセトアミド中でのシクロヘキシルアミンのベンゾイル化

塩化ベンゾイル (mol)	N-ベンゾイルシクロヘキシルアミンの収率 (%)
1/100	82.8
1.3/100	89.1
1.5/100	97.1

シクロヘキシルアミン 1/100 mol  
ジメチルアセトアミド 2/100 mol

表 7 N-メチルピロリドン中での p-アセチルアミノベンゾールスルホンアミドのベンゾイル化

塩化ベンゾイル (mol)	N <sup>1</sup> -ベンゾイル-N <sup>4</sup> -アセチルスルファニルアミドの収率 (%)
1/100	76.1
1.1/100	79.0
1.2/100	81.8
1.3/100	83.9
1.5/100	95.8

p-アセチルアミノベンゾールスルホンアミド 1/100 mol  
N-メチルピロリドン 1.5/100 mol

その結果を表7に示す。

N<sup>1</sup>-BASの収率は塩化ベンゾイルの量が多くなるとともに増加し、塩化ベンゾイルが1.5/100モルの場合には約96%の高収率を示した。

#### 2.5.2 ジメチルホルムアミド中でのベンゾイル化

p-ABS 1/100モル、所定量のジメチルホルムアミドと塩化ベンゾイルを2.5に従って反応させ、生成物の収率を求めた。その結果を表8に示す。

塩化ベンゾイルが1.5/100モルの場合でもN<sup>1</sup>-BASの収率は約55%であり、N-メチルピロリドンと比較して可なり収率が低かった。

#### 2.5.3 ジメチルアセトアミド中でのベンゾイル化

p-ABS 1/100モル、ジメチルアセトアミド2/100モルに対して、塩化ベンゾイルの量を1/100~1.5/100モルの範囲で変えて反応させた。その結果を表9に示す。

ジメチルホルムアミドの場合よりも可なり収率が増加しているが、N-メチルピロリドンの場合よりも低く、塩化ベンゾイルが1.5/100モルの場合にはN<sup>1</sup>-BASの収率は約72%であり、両溶剤の中間の収率を示した。

### 2.6 アントラニル酸のベンゾイル化

アントラニル酸1.37g(1/100モル)に所定量の溶剤を加え、加温して溶解、室温に冷却した後に塩化ベンゾイル1/100モルを速やかに滴下した。発熱が終了した後に熱湯を加えて80~90°Cに約5分間加熱、析出物を粉碎、吸引濾過、少量の熱湯で洗浄して未反応のアントラニル酸と安息香酸を除去、生成物の収率を求めた。その結果を表10に示す。生成物はFp 96°Cで、N-ベンゾイルアントラニル酸(Fp 98°C)に一致した。

N-メチルピロリドンとジメチルアセトアミド中では95%前後の高収率でN-ベンゾイルアントラニル酸を生成したが、ジメチルホルムアミド中では収率が低く、約53%であった。

表8 ジメチルホルムアミド中でのp-アセチルアミノベンゾールスルホンアミドのベンゾイル化

塩化ベンゾイル (mol)	N <sup>1</sup> -ベンゾイル-N <sup>1</sup> -アセチルスルファニルアミドの収率 (%)
1/100	41.3
1.3/100	52.4
1.5/100	54.8

p-アセチルアミノベンゾールスルホンアミド  
1/100 mol  
ジメチルホルムアミド2.5/100 mol

表9 ジメチルアセトアミド中でのアセチルアミノベンゾールスルホンアミドのベンゾイル化

塩化ベンゾイル (mol)	N <sup>1</sup> -ベンゾイル-N <sup>1</sup> -アセチルスルファニルアミドの収率 (%)
1/100	59.7
1.3/100	69.3
1.5/100	72.3

p-アセチルアミノベンゾールスルホンアミド  
1/100 mol  
ジメチルアセトアミド2/100 mol

表10 アントラニル酸のベンゾイル化

溶 剤	溶剂量 (mol)	N-ベンゾイルアントラニル酸の収率 (%)
N-メチルピロリドン	1.5/100	94.2
ジメチルホルムアミド	2.5/100	53.1
ジメチルアセトアミド	2.0/100	97.5

アントラニル酸1/100 mol  
塩化ベンゾイル1/100 mol

### 3. ま と め

1. 極性非プロトン溶剤であるN-メチルピロリドン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドはプロトン受容性があるので、これ等を溶剤として塩化ベンゾイルによるアミノ基のアンル化について検討した。

2. アニリン、o-トルイジン、シクロヘキシルアミンはいずれもN-メチルピロリドンとジメチルアセトアミド中では高収率でN-ベンゾイル化合物を生成した。ジメチルホルムアミド中では可なり収率が低かったが、これはジメチルホルムアミドのプロトン受容性が低い為であろう。

3. p-アセチルアミノベンゾールスルホンアミドはN-メチルピロリドン中で過剰の塩化ベンゾイルにより高収率でN<sup>1</sup>-ベンゾイル-N<sup>4</sup>-アセチルスルフェニルアミドを生成した。ジメチルアセトアミドとジメチルホルムアミド中では、この順に可なり収率が低下した。

4. アントラニル酸はN-メチルピロリドンとジメチルアセトアミド中では高収率でN-ベンゾイルアントラニル酸を生成したが、グリシンは上述の溶剤に難溶であり、ベンゾイル化は困難であった。

5. ベンズアミドはベンゾイル化が困難であった。

本研究に際し、N-メチルピロリドンを御恵与下さった北海道有機株式会社の花岡実氏に厚く御礼申し上げます。

#### 文 献

- 1) Houben, J.: Die Methoden der Organischen Chemie, Bd. 4 (1924), S. 392, Georg Thieme.  
山口誠太郎: 実験有機化学 (昭27), p. 542, 南江堂.  
落合英二: 化学実験学 8巻 (昭18), p. 237, 河出書房.
- 2) 吉田善一・米田茂夫: 極性溶媒を用いる新しい有機合成 (化学増刊, 52号, 昭47), p. 6.
- 3) Koswer, E. M., Cole, W. J., Wu, G. S., Cardy, D. E. and Meister, G.: J. Org. Chem., 28 (1963), p. 630.
- 4) Crossley, M. L., Northey, E. H. and Hultquist, M. E.: J. Am. Chem. Soc., 61 (1939), p. 2950.
- 5) 第7改正日本薬局方第一部解説書 (昭36), p. C-483, 広川書店.
- 6) Rosenmund, K. W.: Houben-Weyls Die Methoden der Organischen Chemie, Bd. 4 (1924), S. 566. Georg Thieme.  
Greenstein, J. P. and Winitz, M.: Chemistry of the Amino Acids, Vol. 2 (1961), p. 1266, John Wiley and Sons.  
赤堀四郎・水島三一郎編: 蛋白質化学, 1巻 (昭29), p. 118, 共立出版社.
- 7) Heilbron, I.: Dictionary of Organic Compounds Vol. 4 (1953), p. 522, Oxford University Press.
- 8) ibid., Vol. 1, p. 640.
- 9) ibid., Vol. 1, p. 186.