改良ホフマン反応によるアミン類の合成

(昭和 43 年 8 月 30 日 受理)

永井 芳男・杉浦 三千夫・越智 美代子*

酸アミドからアミドのカルボニル基を脱離させてアミンを合成する方法はホフマン反応として良く知られている。しかしこの方法はすべてのアミンの合成に適用できるというものではない。

著者らの一人は先に改良ホフマン反応について報告したが、改良ホフマン反応においてはすべての試薬をメタノール溶液として用いるものであり、臭素もメタノール溶液として加える。本研究においてもこの改良ホフマン法の適用を検討し、その結果、従来法に比べて相当量の収率向上が認められた。

すなわち *n*-カプリルアミド、*n*-ラウリルアミドからはそれぞれ対応する *n*-ヘプチルアミン、*n*-ウンデシルアミンが 58.2% (従来法 48%) および 83.3% (78.3%) の収率で得られた。また芳香族アミンとしては、従来ホフマン反応ではできにくいとされていたオルタニル酸が 25.4% (5.0%)、3,5-ジブロム・カルボニルアミノフェノールが 73.4% (41%) の収率で得られた。

1 緒 言

酸アミドから炭素数の一つ少ないアミンを得るいわゆるホフマン反応は良く知られているが、この反応は如何なる酸アミドに対しても有効という訳ではなく、また収率も必ずしも良いとは限らなかった。しかるに永井ら¹⁾によって開発された改良ホフマン反応ともいべきものにおいては従来のアルコール性アルカリ溶液に配するに臭素の方もメタノール溶液として用いるもので、この改良ホフマン反応においては極めて良い結果を与えることがわかったので、さらに数種の酸アミドについてこれを試み、通常法における場合と比較検討した。

合成するアミンとしては脂肪族および芳香族のものを数種類用いて実験を行なった。

2 理 論

2.1 *n*-ヘプチルアミンの合成

n-ヘプチルアミンは *n*-カプリルアミドから普通のホフマン反応²⁾によって収率平均 48% 位で得られているが、これに改良法を適用するとさらに収率の向上が見られることを知った。

通常法では、アミンは水蒸気蒸留などによって反応混合物よりただちに得られるのに対して、改良法では上の反応式に示すようにいったん $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{NHCOOCH}_3$ を経るので、これを加水分解してアミンにする。この反応における原料アミド：臭素：ナトリウムメトキシドのモル比を変化させたと、表 1 に示すような

表 1 *n*-ヘプチルアミンの収率に及ぼすモル比の影響

モル比			アミン	
アミド：臭素：Na メトキシド			収率(%)	沸点(℃)
1	1	2	—	—
1	1	3	58.2	156~157
1	1	4	23.8	156~157
1	1	5	—	—
1	1	6	—	—

結果が得られた。

表 1 から明らかなようにアミド：臭素：ナトリウムメトキシドのモル比は 1:1:3 が最適で最高収率を示す。これは理論的な必要量 1:1:2 に対し大過剰のアルカリは必要ではないが、やや過剰のアルカリの存在がある程度収率の向上に影響を与えることを示している¹⁾。

次に臭素-メタノール溶液の滴下時間 および 反応混合物を反応温度まで昇温するに要する時間等を変化させて実験を行なったがいずれも大した変化は認められなかった。

しかし加水分解時間とアミンの収率との関係を調べたところ、5 時間半付近で最も良い収率が得られた。その一例を示すと 4 時間半では収率 50%、5 時間半では 58%、6 時間半では 54% であった。

2.2 *n*-ウンデシルアミンの合成

直鎖状アミンの炭素数の多いものとして *n*-ウンデシルアミンの合成を行なった。この場合は文献³⁾では *n*-ラウリルアミドのメタノール溶液にナトリウムメトキシドおよび臭素を加え、中間体としてメチルウンデシルウレタンを収率 90% で得ているが、改良法では臭素の方もメタノール溶液として加えることによりなお一層の収率向上をもたらした。

すなわち、*n*-ラウリルアミドを *n*-ヘプチルアミンの場合と同様に反応させ、できたメチルウンデシルウレタンを加水分解して *n*-ウンデシルアミンとしたが、この際中間体としてのメチルウンデシルウレタンの収率は通常法による文献値が 90% であるのに対して、最高収率 95.7% が得られた。またアミド：臭素：アルカリのモル比の影響を比較したところやはり理論量である 1:1:2 よりもアルカリがやや過剰の場合に最高収率が得られた。

2.3 オルタニル酸の合成

o-スルホ安息香酸アミドは Bradshaw⁴⁾によれば通常法によるホフマン反応ではほとんど反応せず、アミンの合成に成功しなかったと報告されているが、著者らは数%の収率で得ることがで

*1 Yoshio NAGAI, Michio SUGIURA, Miyoko OCHI 東京理科大学工学部工業化学科：新宿区神楽坂。

1) 永井, 松尾, 松田, 工化, 67, 1248 (1964)。

2) A. W. Hofmann, *Ber.*, 15, 772 (1882)。

3) E. S. Wallis, J. F. Lane "Organic Reactions", Vol. III (1962) p. 267.

4) H. Bradshaw, *Am. Chem. J.*, 35, 339 (1906)。

き、さらに改良法、すなわち臭素をメタノール溶液として用いる方法によって、さらに数倍の収率で目的物を生成することを知った。

このオルタニル酸の出発原料であるオルトカルバミンベンゼンスルホン酸カリウムは次の反応にしたがって合成した⁵⁾。

すなわち、*o*-スルホ安息香酸イミド(I)を希塩酸で加水分解して*o*-カルボキシベンゼンスルホン酸アンモニウム(II)とし、これをベンゼン溶液中で塩化チオニルと反応させて*o*-カルボキシベンゼンスルホン酸無水物(III)とし、やはりベンゼン溶液中でアンモニアガスを吹込んで*o*-カルバミンベンゼンスルホン酸アンモニウム(IV)を得たのち、これを水酸化カリウム水溶液と加熱して*o*-カルバミンベンゼンスルホン酸カリウム(V)を得た。

このようにして合成した*o*-カルバミンベンゼンスルホン酸カリウムを原料として Bradshaw⁴⁾の方法により通常法によるホフマン反応を行なった。

これはVを水酸化ナトリウム溶液中で臭素の水酸化ナトリウム溶液と反応させたのち塩酸で中和してからオルタニル酸(VI)を単離するもので、収率は5%であった。なお文献⁵⁾の収率の欄は——であった。

一方、同じ原料Vを使って改良ホフマン法を行なったところ、収率25%でVIIが得られた。

この場合はVをナトリウムメトキシドのメタノール溶液に溶解し、これに臭素のメタノール溶液を滴下したのち、その溶液を徐々に所定の時間内に還流温度とし、この温度に所定時間保った後室温に冷却し塩酸で中和しメタノールを留去してVIIを得た。その結果、通常法に比較して約5倍以上の収率向上を見た。

そこでアミドに対するアルカリの影響を調べるためにモル比だけを変えて、その他は同一条件のもとに反応させたところ、表2に示すような結果が得られた。

表2から明らかなようにアミド：臭素：アルカリのモル比は1：1：3が最適で最高収率を示した。

次に臭素-メタノール溶液の滴下時間および反応混合物を反応

表2 オルタニル酸の収率に及ぼすモル比の影響

使 用 ア ミ ド (g)	モ ル 比			ア ミ ン		
	アミド：臭素	Na	メトキシド	収率(%)	融点(°C)	分 解
2.39	1	1	2	18.9	321	
2.39	1	1	3	25.4	321	
2.39	1	1	4	14.4	320	
2.39	1	1	5	2.5	320	
2.39	1	1	6	—	—	

温度まで昇温するに要する時間等を変化させて実験を行なったが、いずれも大した変化は認められず、滴下時間は15分、昇温時間は30分で十分であった。

すなわち、*o*-カルバミンベンゼンスルホン酸カリウムを出発物質としてオルタニル酸を合成する場合の反応条件としてはアミド：臭素：アルカリのモル比は1：1：3で、臭素-メタノール溶液の滴下温度は室温(20~26°C)滴下時間15分、昇温時間30分、還流時間15分で最高収率が得られた。

2.4 2,4-ジブロム-6-カルボニルアミノフェノールの合成

2,4-ジブロム-6-カルボニルアミノフェノール(X)の出発原料である3,5-ジブロム・サリチルアミドはKline⁶⁾の方法により、サリチル酸メチル(VIII)にアンモニアを作用させてサリチルアミド(X)とし、さらにSpilker⁷⁾の方法により臭素と反応させて得た。

McCoy⁸⁾の方法による通常法ホフマン分解ではXはVIIから収率41%で得られており、その反応式は次のように示される。

一方、VIIを出発原料として改良法を行なったところ、通常法によるよりもはるかに高い収率73.4%をあげることができた。

この場合もVIIをナトリウムメトキシドのメタノール溶液に溶解しておき、これに臭素のメタノール溶液を加えて所定時間、所定温度で反応させることは2.3の場合と同じである。また、この反応における最適条件を調べるためにモル比、臭素の滴下時間、昇温時間等を変化させて実験を行なった。

その結果、モル比1：1：4、臭素-メタノール溶液の滴下時間45分、反応温度0~2°Cで最高収率73.4%が得られた。これは

6) E. R. Kline, *J. Chem. Educ.*, 19, 332 (1942).

7) A. Spilker, *Ber.*, 22, 2769 (1889).

8) H. N. McCoy, *Am. Chem. J.*, 21, 116 (1899).

5) H. T. Clarke, E. E. Dreger, "Organic Syntheses", Vol. I (1961) p. 14.

McCoy の方法に比較して約 32% の収率向上であった。

3 実験の部

3-1 *n*-カプリルアミドの合成

n-カプリル酸にアンモニアガスを吹き込みながら油浴で 108°C に約 11 時間保ちながら常圧で生成した水を留去した後、減圧下に未反応のカプリル酸を留去した。残留物をベンゼンから再結晶して *n*-カプリルアミドを得た。収率 58.9%, mp 105.1°C。

3-2 通常法による *n*-ヘプチルアミンの合成

水酸化カリウム 2.24 g (0.04 mol) を水 11.5 ml に溶解し氷冷下に臭素 1.6 g (0.01 mol) を加えて溶液とし、この中に *n*-カプリルアミド 1.43 g (0.01 mol) を微粉末として加え完全に溶解し、次いで水浴上で 70~80°C に 1 時間加温した後、水蒸気蒸留に付し留出するアミンをエーテル抽出後蒸留した。bp 153~155°C, 収率 33.6%。

3-3 改良法による *n*-ヘプチルアミンの合成 (反応例)

1 N ナトリウムメトキシド-メタノール溶液 60 ml を 0°C に氷冷しておき、この冷溶液にカプリルアミド 2.86 g (0.02 mol) を微粉末にして加え 0°C 付近に保ちながらよくかきまぜた。これに臭素 3.2 g (0.02 mol)/メタノール 40 ml の臭素-メタノール溶液を滴下して後 60~65°C に 1 時間加温して還流させた。反応液を水蒸気蒸留し留出物をエーテルで抽出し無水硫酸ナトリウムで脱水後ろ過した。ろ液からエーテルを留去したのち残分を水酸化カリウム溶液 (2.6 g/10 ml) とともに 5 時間半加熱還流し加水分解したものを、再び水蒸気蒸留、エーテル抽出を行なった後、蒸留によって *n*-ヘプチルアミンを得た。bp 156°C, 収率 58.2%。

3-4 改良法による *n*-ウンデシルアミンの合成 (反応例)

四つ口フラスコにラウリルアミド 3 g (0.015 mol) を入れメタノール 20 ml を加え溶解させ、これにメタノール 25 ml にナトリウム 0.7 g を溶解して作ったナトリウムメトキシド-メタノール溶液を加えよくかきまぜる。これに臭素 2.4 g/メタノール 40 ml の臭素-メタノール溶液を分液漏斗より徐々に滴下し、滴下終了後水浴上で約 30 分かけてメタノールの沸点まで昇温した。強くかきまぜながらこの温度に 5 分間保った後室温に放置する。これをいったんろ過して少量の副生物を除き、ろ液よりメタノールを留去し残分を水洗したのちリグロインから再結晶した。このようにして得られたメチルウンデシルウレタンは mp 43~45°C であった。収率 95.7%。

次に、このメチルウンデシルウレタン 3.0 g (0.013 mol) を水酸化カルシウム 7.4 g (0.1 mol) とよく混合し 100 ml のクライゼンフラスコに入れ砂浴上で加熱するとまずメタノールが留出するから、これを留去したのち *n*-ウンデシルアミンを蒸留によって得た。bp 231~233°C, 収率 85% (ラウリルアミドからの収率 83.3%)。

3-5 *o*-カルボキシベンゼンスルホン酸アンモニウム (II) の合成

市販 *o*-スルホ安息香酸イミド I より Clarke⁴⁾ の方法により合成した。収率 85~90%, mp 240°C (水から再結晶)。

3-6 *o*-カルボキシベンゼンスルホン酸無水物 (III) の合成

Clarke の方法⁵⁾ により合成した。収率 60~65%, mp 126~128°C (ベンゼンから再結晶)。

3-7 *o*-カルバミンベンゼンスルホン酸カリウム (V) の合成

Sohon ら^{9,10)} の方法により *o*-カルバミンベンゼンスルホン酸アンモニウム (N) を経て合成した。収率 80% (水またはエタノールから再結晶)。

3-8 通常法によるオルタニル酸 (VI) の合成⁴⁾ (反応例)

還流冷却器、温度計、滴下漏斗およびカキマゼ機をとりつけた四つ口フラスコに V 2.39 g (0.01 mol) と水酸化ナトリウム 1.6 g (0.04 mol) とを入れ、水 16 ml を加え室温で原料を完全に溶解し、この溶液を湯浴上で 80°C に加温し、これに臭素 1.6 g (0.01 mol) を 10% 水酸化ナトリウム溶液 13.4 ml に溶解したものを 15 分間に徐々に滴下した。次に還流温度まで加熱して 15 分間保ったのち室温に冷却し塩酸酸性とし、この溶液を濃縮し析出する塩化ナトリウムをのぞいたのち冷却して生成物 VI を得、水から再結晶した。収率 5%, mp 323°C (分解)。

3-9 改良法によるオルタニル酸 VI の合成 (反応例)

還流冷却器、温度計、滴下漏斗およびカキマゼ機をとりつけた四つ口フラスコに V 2.39 g (0.01 mol) と 1 N ナトリウムメトキシド-メタノール溶液 30 ml (0.03 mol) を入れ、室温でよくかきまぜながら臭素 1.6 g (0.01 mol) をメタノールに溶解して全量を 20 ml とした臭素-メタノール溶液を滴下漏斗より徐々に滴下、その溶液を湯浴上で 40 分かけて徐々に還流温度まで加温してから 15 分間加熱還流、これを室温に冷却したのち塩酸酸性とし生成した無機塩をろ別しメタノールを留去した。残分をいったん水に溶解してから濃縮して結晶をとり出し水から再結晶した。収率 25.4%, mp 325°C (分解)。

3-10 サリチルアミドの合成

褐色のナス型フラスコに市販サリチル酸メチル 4.6 g (0.03 mol) を入れ、これに濃アンモニア水 30 ml を加え室温でよくふりまぜたのち強くふたをして約 1 週間放置、これを 1 N の塩酸で中和してサリチルアミドを遊離させ吸引ろ過し冷水で洗浄、これを水から再結晶した。収率 73%, mp 139°C。

3-11 3,5-ジブロム・サリチルアミド VII の合成

サリチルアミド 2.74 g (0.02 mol) を約 20 ml の水に溶かし溶液の温度を 50~60°C に保ちながら、臭素 6.4 g/水 200 ml の溶液を徐々に加えると、反応は急速に進行して白色沈殿が得られ、これをろ過洗浄してアルコールから再結晶した。収率 85%。

3-12 通常法による 2,4-ジブロム-6-カルボニルアミノフェノール X の合成

還流冷却器、温度計、滴下漏斗およびカキマゼ機をとりつけた四つ口フラスコに 0.56 g (0.01 mol) の水酸化カリウムを水 22 ml に溶かした溶液を入れ 0°C に冷却し、これに 1.48 g (0.005 mol) の VII を入れてよくかきまぜ溶解させた。一方、水酸化カリウム 0.7 g (0.0125 mol) を水 10 ml に溶解し、さらに臭素 0.8 g (0.005 mol) を溶解したものを氷冷しておき、これを滴下漏斗から約 40 分かけてゆっくりフラスコ中の溶液に加えて行くが、この間反応容器中は 0~2°C に保った。滴下終了後析出した白色結晶をろ過し水 50 ml に溶かし、これを希酢酸で酸性とし、遊離した結晶を回収し、水洗、ベンゼンから再結晶した。収率 41%, mp 255°C。

9) M. D. Sohon *Am. Chem. J.*, 20, 269 (1898).

10) W. B. Holmes, *Am. Chem. J.*, 25, 206 (1901).

3・13 改良法による 2,4-ジブロム-6-カルボニルアミノフェノールの合成 (反応例)

還流冷却器、温度計、滴下漏斗およびカキマゼ機を取りつけた四つ口フラスコに 1N ナトリウムメトキシド 22.5 ml を入れ、氷冷下に VII を 1.48 g (0.005 mol) 加えて溶解し 1/2 mol/l の臭素-メタノール溶液を 10 ml とり、氷冷しておき 45 分間にゆっくり加えたが、その間反応溶液は 0~2°C に保った。滴下終了後さらに 10 分間かきまぜを続け、反応溶液を 3 倍量の水で希釈し

希酢酸で酸性とした。遊離した白色結晶をろ過水洗し約 2 倍モル量の水酸化ナトリウム溶液に溶解したのち、炭酸ガスを吹込んで析出した結晶をとり出し、よく水洗した。ベンゼンから再結晶、収率 73.4%, mp 255°C。

(昭和 42 年 4 月、日本化学会第 20 年会講演)

この研究を行なうに当って鶴見 武、杉山英雄、横塚 健、寺山睦夫、諸氏の協力を得た。

チオフェノール類によるパラフィンの酸化防止

(昭和 43 年 4 月 15 日受理)

吉田 善一・三好 宏^{*1}

パラフィン (mp 52~53°C) の自動酸化に対するチオフェノール類の酸化防止効果を自動記録ワールブルグ検圧計を用いて 150°C で検討した。無置換および電子供与基を有する置換チオフェノール類を用いた場合には誘導期を過ぎるまで、ほとんど酸素の吸収が認められず、誘導期を過ぎると急激に酸素の吸収が始まる。誘導期は置換基の電子供与性の大小によって $\text{CH}_3\text{O} > \text{CH}_3 > \text{H}$ の順に長い。これに対して電子吸引基を有する置換チオフェノールの存在下では、初期にある程度酸素の吸収が起こるが、一定量に達すると酸素の吸収速度は遅くなり、その後急激な吸収が起こるまでかなり長時間を要する。一方ベンゼンスルフィン酸類の存在では、核置換基の電子的性質の如何に関せず初期に特に顕著な酸素の吸収が起こることなく、徐々に酸素を吸収する。この場合核置換基として電子供与基をもつベンゼンスルフィン酸の存在下では対応するチオフェノール類の存在する場合よりも誘導期が長くなる。チオフェノール類およびベンゼンスルフィン酸類の挙動から無置換および電子供与基をもつチオフェノール類の存在ではベンゼンスルフィン酸がほとんど生じないが、電子吸引基 (とくに NO_2) をもつチオフェノール類ではベンゼンスルフィン酸類を生ずる可能性が考えられる。

1 緒 言

有機イオウ化合物は酸化防止剤として多く用いられ、その酸化防止効果は過酸化水素分解作用に由来するとされている¹⁾。このさい特にスルフィド類はスルホキシドを生成し、このものが有効であるという報告もある²⁾。著者らは、チオール類が活性な水素をもつこと、最終酸化生成物に至るまで種々の中間体が存在すること³⁾に興味を持ち、またチオール類の自動酸化について塩基性ではかなり研究がある⁴⁾が、中性ではあまり行なわれていないことに注目し、パラフィンの自動酸化に対するチオフェノール類の影響を検討した。これまでの報告において自動酸化防止効果は脂肪族チオールで大きく、芳香族チオールでは小とされている⁵⁾。しかし芳香族チオールは置換基効果の定量的取扱いが可能であるから研究上便利である。そこで著者らは、パラフィンの自動酸化に

対する各種置換基をもつチオフェノール類の挙動を検討した。

2 実 験

2・1 X-置換チオフェノールの合成

(1) $\text{Cl}-$, CH_3- , $\text{CH}_3\text{O}-$, $m-\text{NO}_2-$: 対応する核置換アニリン ($X = p-\text{Cl}$, $m-\text{Cl}$, $o-\text{Cl}$, $p-\text{CH}_3$, $m-\text{CH}_3$, $o-\text{CH}_3$, $p-\text{CH}_3\text{O}$, $m-\text{CH}_3\text{O}$, $o-\text{CH}_3\text{O}$, $m-\text{NO}_2$) より出発し、常法にしたがってそのジアゾ化物をキサントゲン酸エステルと作用させ、ついで加水分解することにより対応するチオフェノールを得た⁶⁾。

(2) p -ニトロチオフェノール：相当するジスルフィドを合成、水酸化ナトリウムで還元することにより合成した⁷⁾。

2・2 二置換ジフェニルジスルフィド類の合成

常法により合成した。すなわち相当する置換チオフェノールを水酸化ナトリウム水溶液に溶解、氷冷しこれに 30% 過酸化水素水を加えてジスルフィドとした⁸⁾。

2・3 X-置換ベンゼンスルフィン酸の合成

(1) $X = p-\text{CH}_3-$, $p-\text{Cl}$, $p-\text{NO}_2-$ の場合：Gattermann の方法⁹⁾により合成した。

(2) $X = p-\text{CH}_3\text{O}-$, H の場合： p -メトキシベンゼンスルホン酸クロリド (ベンゼンスルホン酸クロリド) を亜硫酸ナトリウム

*1 Zen-ichi YOSHIDA, Hiroshi MIYOSHI 京都大学工学部合成化学教室：京都市左京区吉田本町。

- 1) 根来健二, 有機合成化学, 23, 227 (1965); W. L. Hawkins, H. Sautter, *J. Polym. Sci.*, A-1, 3499 (1963) など。
- 2) D. Barnard, L. Bateman, M. E. Cain, T. Colclough, J. I. Cunneen, *J. Chem. Soc.*, 1961, 5339.
- 3) E. Vinkler, F. Klivényi, *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.*, 11, 15 (1957); J. L. Kice, N. E. Pawlowski, *J. Am. Chem. Soc.*, 86, 4898 (1964); H. J. Backer, H. Kloosterziel, *Rec. trav. chim.*, 73, 129 (1954).
- 4) H. Berger, *ibid.*, 82, 773 (1963); T. J. Wallace, A. Schriesheim, *J. Org. Chem.*, 27, 1514 (1962).
- 5) I. A. Rubinshtein, E. P. Sobolov, *Khim. i Tekhnol. Topliv i Masel*, 10(1), 45 (1965).

6) "Org. Syn", Coll. Vol., 3, p. 809 に準じて行なう。

7) C. C. Price, G. W. Stacy, *J. Am. Chem. Soc.*, 68, 498 (1946).

8) C. C. Price, G. W. Stacy, *Org. Syn.*, 28, 14 (1948).

9) L. Gattermann, *Ber.*, 32, 1136 (1899); M. E. Hanke, *J. Am. Chem. Soc.*, 45, 1321 (1923).