薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
101 (5) 415-420 (1981)

純硫酸中シクロヘキサンカルボン酸のニトロシル硫酸による三酸化
硫黄触媒ニトロソ化反応の速度論的研究

古家義朗,^a 伊藤和夫,^{*,b} 小杉善雄,^c 石橋正剛,^a 松本 清^a
熊本大学,^a 第一薬科大学,^b 名古屋大学^c

The Kinetics of the Sulfur Trioxide-catalyzed Nitrosation of Cyclohexane-
carboxylic Acid with Nitrosyl Hydrogensulfate in Sulfuric Acid

YOSHIAKI FURUYA,^a KAZUO ITOHO,^{*,b} YOSHIO KOSUGI,^c SEIGO
ISHIBASHI,^a and KIYOSHI MATSUMOTO^a

Department of Industrial Chemistry, Faculty of Engineering, Kumamoto University,^a
Kurokami, Kumamoto, Daiichi College of Pharmaceutical Sciences,^b Tamagawa-cho,
Minami-ku, Fukuoka and Department of Applied Chemistry, Faculty of
Engineering, Nagoya University,^c Furo-cho, Chikusa-ku, Nagoya

(Received November 11, 1980)

The rates of nitrosation of cyclohexanecarboxylic acid (CCA) with nitrosyl hydrogensulfate (NHS) in 7.29–14.28% oleum forming ϵ -caprolactam have been followed by the volumetric determination of evolved carbon dioxide. The reaction does never occur without sulfur trioxide. The rate of the reaction is expressed by

$$\text{Rate} = \{k_{2es} - k_{3ens} C_{\text{NHS}}\} C_{\text{CCA}} C_{\text{SO}_3} - \{k_{2ec} - k_{3ecn} C_{\text{NHS}}\} C_{\text{CCA}}^2$$

A probable mechanism which involves pentamethyleneketene (PMK) formed by the elimination of sulfuric acid and proton from the protonated hexahydrobenzoyl hydrogensulfate (2) and proton, and the cyclohexanecarboxylic anhydride (CCAN) formed by the elimination of proton, sulfur trioxide and water from an adduct of 2 and CCA, was discussed.

Keywords—cyclohexanecarboxylic acid (CCA); cyclohexanecarboxylic anhydride (CCAN); pentamethyleneketene (PMK); nitrosyl hydrogensulfate (NHS); sulfur trioxide (SO_3); ϵ -caprolactam; carbon dioxide; nitrosation; SNIA VISCOSA; kinetics; mechanism

さきに硫酸中シクロヘキシル・アリルケトン類と亜硝酸から ϵ -カプロラクタムを生成する反応, いわゆるスニア法の速度論的研究を行なった.^{1,2)}

スニア (SNIA) 法では, ペンタメチレンケテン (PMK) を中間体として経由することが示唆され,^{3,4)} PMK のニトロソ化による ϵ -カプロラクタムの合成法は工業化されている.⁵⁾ また, 発煙硫酸中カルボン酸の α -クロル化反応で, 中間体としてケテンが生成することが認められている.⁶⁾

本研究では, 標題反応の速度を追跡し, あわせて中間生成物と考えられる無水シクロヘキサンカルボン酸 (CCAN) の速度論的検討を加えて若干の知見を得たので, 反応機構について論議した.

実 験 の 部

試薬 ニトロシル硫酸は, 発煙硝酸に乾燥させた二酸化硫黄を低温で吸収させて調製した. 残留する硝酸を吸収除去するため陶板上に広げ, 硫酸を用いたデシケーター中冷暗所に数日間保存して,⁷⁾ その純度を過マンガン酸カリウム滴定で決めた. 純度 92.0–93.0%.

純硫酸は, 試薬特級品を新たに蒸留して共沸混合物 (bp 327–329°, 98.3%) の留分を分取し, これに純度 98% の無水硫酸 (SO_3) を計算量加えて調製した. 含量は, カールフィッシャー法による水分測定と, アルカリ滴定によって 100% であることを確認した.

シクロヘキサンカルボン酸 (CCA, mp 29.0°), および 50% 発熱硫酸は市販の試薬特級品および市販品をそのまま用いた.

CCAN は、エーテル中ピリジンの存在で CCA とシクロヘキサンカルボン酸クロリドから調製した。⁷⁾ 収率 41.2%. bp (25 mmHg) 160°. ケン化価: 468 (計算値, 471). シクロヘキサンカルボン酸クロリドは触媒量のピリジンの存在で, CCA と塩化チオニルから調製した。⁸⁾ 収率 92.0%. bp (30 mmHg) 80°.

反応生成物の同定 CCA (4.0 g) と NHS (2.4 g) を純硫酸 1.3 ml に溶かし, 氷冷下撹拌しながら 23.3% 発煙硫酸 1.7 ml を加えた. 室温で数時間撹拌したのち, 45° に 6 時間保った. 反応混合物溶液は特許の方法⁹⁾ によって処理した. ϵ -カプロラクタムの収率は 77.4% (1.58 g). mp 66.5—67.5°.

発生したガスは, ガスクロマトグラフィーによって確認した. 1 m ステンレスカラム (ϕ 3 mm). モレキュラーシーブ 13 X. キャリヤガス: 窒素 (20 ml/min). カラム温度: 60°. t_R : 7 min. (標品 t_R : 7 min).

速度測定の実例 CCA (1.074 g) と NHS (0.698 g) を純硫酸 0.7 ml に溶解し, 氷冷下に撹拌しながら 23.3% 発煙硫酸を 0.3 ml 加えて, 数時間よく撹拌混合したのち, 45° に加熱した. 45° に一定に保って, 反応進行に伴って発生するガスをガスビュレットに導いてその体積を測定した. ガス量は 25° のそれに換算した. なお, CCA, NHS および三酸化硫黄 (SO_3) の濃度は発煙硫酸 1000 ml 中のそれぞれのグラム分子量であらわした. 記号は m を用いた.

CCAN からの反応生成物の同定 CCAN (3.379 g) を氷冷下に NHS (1.483 g) の純硫酸 (2.0 ml) 溶液に加えて, 室温で 30 分間撹拌したのち, 50° に 6.5 時間保った. ϵ -カプロラクタムの収率 70.4%, mp 67—69°. 発生するガスは, シリカゲルを用い, カラム温度 60° のガスクロマトグラフィーで二酸化炭素であることを確認した. ガスビュレットを用いたガス量の測定から, その収率は 73.0% であった.

CCAN の速度測定の実例 CCAN (1.0161 g) を 50 ml の丸底フラスコに秤取し, 氷冷下に撹拌しながら純硫酸 1 ml に NHS (0.3094 g) を溶かした溶液を加えた. 室温で 30 分間撹拌したのち, 50° に保った. 発生するガスをガスビュレットに導いて適当な時間間隔で測定し, これを温度 25° の体積に換算した.

結果と考察

反応は CCA について擬一次式に適合した (Fig. 1). この擬一次速度定数 $k_{1\text{obs}}$ を CCA の濃度に対してプロットすると, 原点を通らない直線を与えた (Fig. 2). それゆえ, 見掛けの擬一次速度定数 $k_{1\text{obs}}$ は次式であらわされる. すなわち,

$$k_{1\text{obs}} = k_1 - k_2 C_{\text{CCA}} \quad (\text{a})$$

ここで, k_1 および k_2 は Fig. 2 で求められる切片および傾斜をあらわし, C_{CCA} は CCA の初濃度をあらわす. k_1 および k_2 を NHS の濃度に対してプロットすると, Fig. 3 に示されるように, いずれも負の傾斜を持つ直線を与えた. これから, k_1 および k_2 は, それぞれ次のようにあらわされる.

$$k_1 = k_{1c} - k_{2en} C_{\text{NHS}} \quad (\text{b})$$

$$k_2 = k_{2ec} - k_{3cen} C_{\text{NHS}} \quad (\text{c})$$

Fig. 1. Determination of the Reaction Order in Pure Sulfuric Acid containing 1.79 m Sulfur Trioxide at 45°

Initial concn. of CCA: 10.60 m.
Initial concn. of NHS: 5.61 m.

Fig. 2. The plots of $k_{1\text{obs}}$ vs. the Concentration of CCA in Pure Sulfuric Acid containing 1.79 m Sulfur Trioxide at 45°

Initial concn. of NHS: 1, 3.58 m; 2, 4.47 m;
3, 5.61 m; 4, 6.26 m.

Fig. 3. The Plots of k_1 and/or k_2 vs. the Concentration of NHS in Pure Sulfuric Acid containing 1.79 m Sulfur Trioxide at 45°

Fig. 4. The Plots of k_{1c} and/or k_{2cn} vs. the Concentration of Sulfur Trioxide at 45°

ここで、 k_{1c} , k_{2cn} , k_{2cc} および k_{3cen} は、それぞれ CCA について一次、CCA および NHS について各一次、計二次、CCA について二次および CCA について二次、NHS について一次、計三次の速度定数をあらわす。 C_{NHS} は NHS の初濃度である。

k_{1c} および k_{2cn} は SO_3 の濃度と共に直線的に増加し (Fig. 4) たが、 k_{2cc} および k_{3cen} は、Fig. 5 から明らかのように、 SO_3 の濃度項を含んでいない。これらの結果から、これらの速度定数は、それぞれ、次式のようになる。

$$k_{1c} = k_{2cs} C_{SO_3} \quad (d)$$

$$k_{2cn} = k_{3cns} C_{SO_3} \quad (e)$$

$$k_{2cc} = \text{constant} \quad (f)$$

$$k_{3cen} = \text{constant} \quad (g)$$

以上の各々の速度定数の解析の結果から、本反応の全速度式は次式であらわされる。

$$\text{Rate} = \{k_{2cs} - k_{3cns} C_{NHS}\} C_{CCA} \cdot C_{SO_3} - \{k_{2cc} - k_{3cen} C_{NHS}\} C^2_{CCA} \quad (h)$$

ここで、 k_{2cs} および k_{3cns} は、それぞれ CCA および SO_3 について一次、計二次、CCA, NHS および SO_3 についてそれぞれ一次、計三次の速度定数をあらわす。速度定数の値は、Table I に示した。

k_{2cc} および k_{3cen} は媒体の酸度の影響を受けないが、 k_{1c} および k_{2cn} を $H_0^{10)}$ に対してプロットすると、それぞれ傾斜 -0.93 および -1.09 の直線を与えた。したがって、式 (h) の第一項および第二項によってあらわされる二つの経路は、共に速度決定段階前にそれぞれプロトン一個が関与することが判かる。

CCA, NHS および SO_3 をそれぞれ、単独で純硫酸に溶解した場合、および CCA と SO_3 の組み合わせを除く、これらのものの各二成分の組み合わせを純硫酸に溶解した場合は、発熱が認められなかった。しかし、CCA と SO_3 を純硫酸に溶解すると、著しい発熱が認められ両者の間で明らかに何等かの反応が行なわれているものと考えられる。 SO_3 は純硫酸中で酸として挙動することは報告¹¹⁾ されており、

また、CCA と SO_3 から hexahydrobenzoyl hydrogensulfate が形成されることも知られている。^{12,13)} プロトン化 hexahydrobenzoyl hydrogensulfate (2) から硫酸が脱離して PMK を与え、³⁾ PMK は NHS の速やかな

Fig. 5. The Plots of k_{2cc} and/or k_{3cen} vs. the Concentration of Sulfur Trioxide at 45°

TABLE I. Rate Data for the Sulfur Trioxide-catalyzed Nitrosation of CCA at 45°

C_{CCA} m	C_{NHS} m	C_{SO_3} m	$10^5 k_1$ s^{-1}	$10^5 k_{1cs}^{-1}$ $10^5 k_{2cn}$ $m^{-1}s^{-1}$	$10^4 k_{2cs}$ $m^{-1}s^{-1}$ $10^5 k_{3cns}$ $m^{-2}s^{-1}$	$10^6 k_2$ $m^{-1}s^{-1}$	$10^6 k_{2cc}$ $m^{-1}s^{-1}$ $10^6 k_{3ccn}$ $m^{-2}s^{-1}$	$10^5 k_{2cc}$ $m^{-1}s^{-1}$ $10^6 k_{3ccn}$ $m^{-2}s^{-1}$
9.07—14.68	3.58	1.79	12.5	19.9	2.08	6.28	10.1	1.07
9.39—14.47	4.47	1.79	10.4			5.36		
5.30—13.78	5.61	1.79	8.5			4.05		
6.10—10.64	6.26	1.79	6.9			3.59		
11.83—15.93	3.65	2.45	14.4	25.0	2.91	6.24	10.5	1.17
10.72—15.28	4.56	2.45	11.8			5.16		
8.15—12.74	5.46	2.45	8.9			3.95		
6.52—10.37	6.38	2.45	6.4			3.06		
12.28—16.48	4.13	3.11	15.8	32.5	1.04	6.02	10.8	1.07
11.04—15.96	4.95	3.11	12.4			4.81		
10.11—14.49	5.57	3.11	10.0			3.97		
6.63—11.01	6.50	3.11	6.5			2.86		
13.44—17.92	4.20	3.81	17.4	36.8	1.19	5.65	10.8	1.02
11.83—16.80	5.04	3.81	13.7			4.65		
10.66—15.19	5.67	3.81	10.5			3.54		
6.84—11.75	6.33	3.81	8.0			3.22

攻撃を受けて cyclohexanone oxime hydrogensulfate と二酸化炭素を生成し、引き続いてベックマン転位が起こる。^{4,5)} 式 (h) の第一項は恐らく段階 (3) であると考えられる。それは、段階 (4) でも速度論的には同等で

あるが、プロトン脱離は速やかであると考えられるから、速度決定段階としては (3) の方が可能性が大きい。第二項は段階 (5) の逆反応と考えると、段階 (4)、(3)、(2) および (1) の各々の逆反応経路を通して、結果的に CCA を生ずるものと考えれば無理なく説明できる。

第三項は次に示す段階 (8) の逆反応である CCAN の加水分解をあらわすと考えれば、この項が $k_{2cc} \cdot C_{CCA}$ と

あらわされ、かつ SO_3 の濃度項およびプロトンの関与がないことが納得できる。第四項は次下に示す段階 (9) であると考えられる。CCA のニトロソ化反応は SO_3 なしでは進行しないが、CCAN が SO_3 なしで上記素反応過

程に従って反応するとすれば、生成した cyclohexanone oxime hydrogensulfate は既に記したように、引き続いて速やかなベックマン転位とそれにつづく加水分解によって、 ϵ -カプロラクタムを生成するはずである。

CCA の発煙硫酸中のニトロソ化反応において、系中に酸無水物が生成することは示唆されている。¹³⁾ そこで、もし上記 (9)–(12) の素反応が確実だとすれば、CCAN は SO_3 なしで NHS と反応して ϵ -カプロラクタムを生成する筈であるから、CCAN を出発物質として、純硫酸中で NHS と反応させればよいことは明らかである。著者らは CCAN を別途合成し、純硫酸中 NHS によるニトロソ化反応を速度論的に検討した。その生成物の同定および速度測定の方法などについては実験の部に述べた通りである。結果は予想通り CCAN は SO_3 なしで純硫酸中 NHS と反応し、 ϵ -カプロラクタムが生成することがわかった。その速度式は次式であらわされる。すなわち、

$$\text{Rate} = k_{2\text{obs}} \cdot \text{CCAN} \cdot \text{CNHS} \quad (\text{i})$$

ここで、 $k_{2\text{obs}}$ は見掛けの二次の速度定数をあらわし、 CCAN および CNHS は既に上で記したのと同じである。 $k_{2\text{obs}}$ は SO_3 および CCAN の濃度によっては変化しないが、NHS の濃度に対しては、正の切片と負の傾斜をもつ直線を与えた。したがって、 $k_{2\text{obs}}$ は次のように書きあらわされる。

$$k_{2\text{obs}} = k_2 - k_3 \cdot \text{CNHS} \quad (\text{j})$$

ここで、 k_2 および k_3 は、それぞれ $k_{2\text{obs}}$ 対 CNHS のプロットにおける切片と傾斜として求められ、二次および三次の速度定数をあらわす。以上のことから、CCAN の NHS によるニトロソ化反応の全反応速度式は、次式のようになる。

$$\text{Rate} = \{k_2 - k_3 \cdot \text{CNHS}\} \text{CCAN} \cdot \text{CNHS} \quad (\text{k})$$

各々の速度定数の値および活性化パラメータは Table II に示した。

いま、 $\text{CCA} = 4.27 \text{ m}$, $\text{CNHS} = 3.44 \text{ m}$, 温度 45° における式 (h) の第四項の値と式 (k) の速度値とを較べると、それぞれ $7.53 \times 10^{-5} \text{ m}^{\text{s}^{-1}}$ および $7.64 \times 10^{-5} \text{ m}^{\text{s}^{-1}}$ となり、極めてよい一致を示した。なお、このときの $k_{3\text{cen}}$ お

TABLE II. Rate Data and Activation Parameters

Reaction Temp °C	$10^5 k_2$ $m^{-1}s^{-1}$	$10^6 k_3$ $m^{-2}s^{-1}$
45	3.10	7.50
50	5.00	10.00
55	7.50	14.00
$\Delta H^\ddagger$ kcal/mol	17.6	12.3
$\Delta S^\ddagger$ e.u.	-24.0	-43.6

よび k_{2obs} の値は、それぞれ $0.12 \times 10^{-5} m^{-2}s^{-1}$ および $0.52 \times 10^{-5} m^{-1}s^{-1}$ であった。これらの事実から、第四項に対する上記の推定は正しかったことが明らかとなった。

なお、第四項も CCAN と NHS の反応についての検討から、さらにマイナス項を含む二項の和であることが明らかとなったが、NHS の濃度によって速度は変化するが、最終的な ϵ -カプロラクタムの収率は同じであった。また、Table II の活性化パラメータからわかるように、第二項は極めて小さな活性化エントロピーを与え、この段階がエントロピー支配であること、その遷移状態ないし不安定中間体は、ひずんだ形態をとるものと考えられる。

謝辞 本研究に際し、実験遂行の上で種々御協力をいただいた宮崎新一氏に感謝いたします。

引用文献および注

- 1) Y. Ogata, Y. Furuya, M. Ito, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 3649 (1963).
- 2) Y. Ogata, Y. Furuya, M. Ito, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **37**, 1414 (1964).
- 3) L. Giuffrè, E. Tempesti, G. Sioli, M. Fornaroli, G. Airolidi, *Chem. & Ind.*, **1971**, 1098.
- 4) L. Giuffrè, E. Tempesti, M. Fornaroli, G. Sioli, R. Mattone, G. Airolidi, *Hydrocarbon Processing*, **1973**, 199.
- 5) G. Sioli, L. Giuffrè, *Hydrocarbon Processing*, **1974**, 124.
- 6) Y. Ogata, T. Harada, T. Sugimoto, *Can. J. Chem.*, **55**, 1268 (1977).
- 7) M.P. Gerchuk, M.M. Katsnelson, *Compt. rend. acad. sci. U.R.S.S. [N.S.]*, **4**, 417 (1936).
- 8) C.A. Buehler, D.E. Peason, "Survey of Organic Synthese," Wiley-Interscience, John Wiley & Sons, Inc., New York, London, Sydney, Toronto, 1970, p. 860.
- 9) SNIA VISCOSA, Italian Patent 603606; 604795 (1960) [*Chem. Abstr.*, **55**, P. 19796 g, P. 19797 f (1960)].
- 10) H_o 関数は, J.C.D. Brand, W.C. Horning, M.B. Thornly, *J. Chem. Soc.*, **1952**, 1374 中の H_o vs. $SO_3\%$ の表から算出した。
- 11) G.N. Lewis, J. Bigeleisen, *J. Am. Chem. Soc.*, **65**, 1144 (1943).
- 12) G. Sioli, L. Giuffrè, E. Losio, G. Scaltritti, *Chim. Ind.*, (Milan), **51**, 23 (1969).
- 13) L. Giuffrè, G. Sioli, E. Losio, G. Airolidi, *Chem. Ind.*, (Milan), **51**, 33 (1969).