薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
103 (8) 867—870 (1983)

メタノール中でのアセト酢酸エチルのアニリンによる
酸触媒アミノ化反応の速度論

古家義朗,^{*,a} 林田真司,^a 富山昌美,^a 大塚宣文,^a 上田 甫^b
熊本大学工学部工業化学科,^a 熊本工業大学教養部化学科^b

Kinetic Studies of the Acid-Catalyzed Amination of
Ethyl Acetoacetate with Aniline in Methanol

YOSHIAKI FURUYA,^{*,a} SHINJI HAYASHIDA,^a MASAMI TOMIYAMA,^a
NORIFUMI OHTSUKA^a and HAJIME UEDA^b

Department of Industrial Chemistry, Faculty of Engineering, Kumamoto University,^a
Kurokami, Kumamoto, 860, Japan and Department of
Chemistry, Faculty of General Education,
Kumamoto Institute of Technology,^b
Ikeda, Kumamoto, 860, Japan

(Received March 19, 1983)

Ethyl β -anilinocrotonate was given by the reversible reaction of ethyl acetoacetate with aniline in the presence of sulfuric acid in methanol at 35°C. The reactions were followed by spectrophotometry and the following rate equation for the forward reaction was obtained.

$$\text{Rate}_{\text{forward}} = \{(k_{2\text{AE}} - k_{3\text{AAE}}C_A) + (k_{3\text{AEE}} - k_{4\text{AAEE}}C_A)C_E\}C_A C_E$$

The four rate constants contain the acidity term of the reaction medium and were governed by the activation entropy. Furthermore, an increase in aniline concentration hinders the rate for this reaction. From these findings, a probable reaction mechanism is discussed and illustrated.

Keywords—ethyl acetoacetate; aniline; ethyl β -anilinocrotonate; acetoacetanilide; β -anilinocrotonanilide; kinetics; activation energy and entropy; reaction mechanism; ethyl β -anilinoisocrotonate; ethyl β -methoxycrotonate

ケト・エノール互変系化合物は酸触媒で容易にエノール型水酸基を酸素¹⁾や窒素のような陰性原子で置換する。アセト酢酸エチルもまたケト・エノール互変系に属する。よって、期待通り低温で β -エトキシクロトン酸エチルを与える。¹⁻³⁾ この反応の機構についてはすでに報告した。⁴⁾ ここでは β -アニノクロトン酸エチルのみを与える理由とその反応機構を論じる。

実 験 の 部

試薬 アセト酢酸エチル (EAA) は市販一級品を減圧蒸留で精製した。bp (27 mmHg) 86—87°C. (文献⁵⁾ bp (760 mmHg) 184°C). アニリン (A) およびメタノールも蒸留に付した。アニリン bp (24 mmHg) 85°C, メタノール bp 65.3°C. β -アニノクロトン酸エチルは少量の酢酸を含むベンゼン中、等モルのアニリンとアセト酢酸エチルを 125°C に加熱して合成した。⁵⁾ bp (1 mmHg) 116°C (文献⁵⁾ bp (2 mmHg) 128—130°C, 収率 70%.

水分の定量 反応溶媒であるメタノール中の水分はカルフィッシャー法で求めた。

生成物の確認 0.57 M のアニリンとアセト酢酸エチルおよび 0.03 N の硫酸を含むメタノール溶液を 30°C に 10 h 保つ。反応後 1 N 水酸化ナトリウムのメタノール溶液で媒触酸を正確に中和し、無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、メタノールを留去した。残分を減圧蒸留にかけた。収率 68%, bp (1 mmHg) 114—116°C. このものの沸点は文献値⁵⁾ とよく一致し、また別途合成したものの紫外吸収 (UV) スペクトルとも一致した。さらに、 λ_{max} における $\epsilon = 22000$ であり、Org. Syntheses に拠って別途合成したものと一致した。よって、反応生成物は β -アニノクロトン酸エチルであることは間違いない。さらに、後述するように本反応が β -アニノクロトン酸エチルのみ生成すると仮定して作成した検量線上を歩み、まったく外れないことから考えても標題反応は生成

物として β -アニロクロトン酸エチルのみを与えることが裏付けられる。

速度追跡法 EAA, A および β -アニロクロトン酸エチルを反応率 0, 20, 40, 60, 80 および 100% になるよう混合し、反応物と生成物の和が $3 \times 10^{-5} \text{ M}$ になるようメタノールで希釈する。もちろん、このとき触媒硫酸も存在する。この検量線作成時には希釈後の硫酸濃度は $2.3 \times 10^{-6} \text{ N}$ であった。6 個の試料の 235, 300 および 340 nm での吸光度を測定し、その差 ($A_{300} - A_{235}$) 対 ($A_{300} - A_{340}$) をプロットすると 6 点は一直線となる。ここで A_{300} は波長 300 nm での吸光度をあらわす。($A_{300} - A_{235}$) をベースとして計算した 4 つの点の反応率は設定した値とほとんど一致し、偏差はすべて 1% 以下であった。よってこの方法で標題反応の速度追跡は可能である。

反応速度測定の代表例 0.25 M アニリンのメタノール溶液 1.6 ml, 0.35 N 硫酸のメタノール溶液 0.1 ml およびメタノール 7.1 ml の入った共栓フラスコと 0.25 M アセト酢酸エチルのメタノール溶液 1.2 ml の入った容器を 30°C の恒温槽に浸漬して温度平衡に達せしめたのち、両者を混合して反応を開始した。適当な時間間隔で反応液 0.1 ml あて採取し、メタノールで希釈して UV 測定を行った。反応率は、あらかじめ作成した検量線を用いて図的に求めた。

結果および考察

実際の反応は Fig. 1 に見られるように β -アニロクロトン酸エチルのみが生成するとして作成した検量線上

Fig. 1. Calibration Curve for the Acid-Catalyzed Amination of Ethyl Acetoacetate with Aniline in Methanol at 30°C

Concn. of H_2SO_4 : 0.0035 N, initial concn. of EAA: 0.03 M, initial concn. of A: 0.03 M.

Fig. 2. Reversible Second-Order Rate Plot for the Acid-Catalyzed Amination of Ethyl Acetoacetate with Aniline in Methanol at 30°C

Concn. of H_2SO_4 : 0.0035 N, initial concn. of EAA: 0.03 M, initial concn. of A: 0.03 M.

を歩み、まったく外れないからメタノールの存在にもかかわらず β -メトキシクロトン酸エチルは全然生成しない。また、アセトアセトアニリドや β -アニロクロトンアニリドなど⁶⁾の生成もみられなかった。しかし、この反応はある反応率で進行を停止し、水を加えると、この検量線を逆に辿る。このことから、ケト・エノール互変系の他の例と同様に可逆反応であることがわかる。結果的には次式が得られる。

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} = & [k_{2AE} - k_{3AAE}(b-x)] \\ & + \{k_{3AEE} - k_{4AAEE}(b-x)\}(a-x) \\ & \times (a-x)(b-x) - k_{-2}(c+x)x \quad \dots\dots(1) \end{aligned}$$

ここで、 x は時刻 t における β -アニロクロトン酸エチルの生成濃度で、 a , b および c はそれぞれ EAA, A および水の初濃度をあらわす。また、速度定数 k の添字中数字は反応次数を、A および E はそれぞれアニリンおよび EAA が関与することを示す。

上式は積分困難であるから、 x の小さな範囲、すなわち、初速度を扱えばつぎのように書ける。

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} = & [k_{2AE} - k_{3AAE}b] + \{k_{3AEE} - k_{4AAEE}b\}(a) \\ & \times (a-x)(b-x) - k_{-2}(c+x)x \\ = & k'_{2AE}(a-x)(b-x) - k_{-2}(c+x)x \quad \dots\dots(2) \end{aligned}$$

平衡の条件を代入して k_{-2} を消去し、 k'_{2AE} を求めると (3) 式を得る。

$$\begin{aligned} \log \frac{m+x}{z-x} = & \frac{ab(c+2z) - (a+b+c)z^2}{2.303z(c+z)} k'_{2AE} \\ & + \log \frac{m}{z} \quad \dots\dots(3) \end{aligned}$$

ただし,

$$m = \frac{ab(c+z)}{ab-(a+b+c)z}$$

ここで z は平衡時の x の値である. こうして求めた初速度 k''_{2AE} について EAA と A の濃度変化を行うと, k_{2AE} , k_{3AAE} , k_{3AEE} および k_{4AAEE} が得られる. 以下, 反応率は 20% 内外までしかプロットには用いていない.

式 (3) の適合性は Fig. 2 にみられるように良好である. よって, 次式が得られる.

$$\text{Rate}_{\text{forward}} = k''_{2AE} C_A C_E \quad \dots\dots(4)$$

ここで C_A および C_E はそれぞれアニリンおよび EAA の濃度をあらわす. また, k''_{2AE} は A 濃度と EAA 濃度の各一次, 計 2 次の速度定数であり, 式 (3) の k_2 である. つぎに k''_{2AE} 対 EAA 濃度をプロットすると, Fig. 3 のように切片をもつ直線が得られるから,

$$k''_{2AE} = k_{2AE} + k'_{3AAE} C_E \quad \dots\dots(5)$$

また, 式 (5) の各速度定数はアニリンの濃度変化でつぎのようになる (Fig. 4).

$$\left. \begin{aligned} k'_{2AE} &= k_{2AE} - k_{3AAE} C_A \\ k'_{3AEE} &= k_{3AEE} - k_{4AAEE} C_A \end{aligned} \right\} \quad \dots\dots(6)$$

式 (4)–(6) をまとめると, 式 (7) を得る.

$$\text{Rate}_{\text{forward}} = \{(k_{2AE} - k_{3AAE} C_A) + (k_{3AEE} - k_{4AAEE} C_A) C_E\} C_A C_E \quad \dots\dots(7)$$

上式の 4 つの速度定数はいずれも $C_{H_2SO_4}$ の 1 乗項を含むと考えられる. なぜならば, k'_{2AE} 対硫酸濃度をプロットすると原点を通る直線を与え, かつ, $\log k'_{2AE}$ 対 $\log C_{H_2SO_4}$ のプロットは傾斜 1.10 の直線を与えるからである.

つぎに活性化パラメータを求め Table I に掲げた. 活性化エネルギーは一般に小さく, エントロピーの値も第

Fig. 3. The Plots of k''_{2AE} vs. Concentration of Ethyl Acetoacetate for Its Acid-Catalyzed Amination with Aniline in Methanol at 30°C

Concn. of H_2SO_4 : 0.0035 N, initial concn. of A: 1, 0.003 M; 2, 0.04 M; 3, 0.05 M.

Fig. 4. The Plots of k'_{2AE} and/or k'_{3AEE} vs. Concentration of Aniline for the Acid-Catalyzed Amination of Ethyl Acetoacetate with Aniline in Methanol at 30°C

Concn. of H_2SO_4 : 0.0035 N.

TABLE I. Rate Data and Activation Parameters

Temp. °C	$10^3 k_{2AE}$ $M^{-1} s^{-1}$	$-10^3 k_{3AAE}$ $M^{-2} s^{-1}$	$10 k_{3AEE}$ $M^{-2} s^{-1}$	$-k_{4AAEE}$ $M^{-3} s^{-1}$
20	2.34	4.93	5.44	8.00
30	6.57	6.84	6.07	10.90
40	10.50	8.70	6.54	12.28
$\Delta H^\ddagger$ (kcal/mol)	13.17	4.55	1.12	3.52
$\Delta S^\ddagger$ (e.u.)	-25.1	-48.9	-55.9	-42.2

1 項を除いてはプロトン関与の値よりはるかに小さいから、水素結合等で複雑な形態をもつ遷移状態が考えられる。アセトンやその同族体の pK_a 値は -7.2 であるから、⁷⁾ EAA のカルボニル基の pK_a 値もその程度であろう。これに対してアニリンのそれは 4.6 であり、⁸⁾ プロトンは当然アニリンと結合せざるを得ない。こうしてつぎの 2 種のアンモニウム塩 (I, II) が生じるであろう。

この 2 種のアンモニウム塩が EAA と水素結合で遷移状態を形成すると考えると、 β -アニリノクロトン酸エチルのみ生じて β -アニリノイソクロトン酸エチルを与えない理由が納得できる。

ここで、S は溶媒 (メタノール) を表わす。

この径路 (第 1 項) と同様なのが第 3 項である。硫酸の第二のプロトンが溶媒と水素結合をつくるか EAA に水素架橋するかの違いだけである。ところが II の場合では I の場合と大きく変わってくる。すなわち、たとえ IIIa 類似の遷移状態が生じたとしても残りのアニリニウムカチオンの硫酸アニオンへの求引力がつよく、折角 EAA のカルボキシル酸素の水素架橋したアニリニウムカチオンをアニリンに戻すため遷移状態から逆もどりするのであろう。ア

ニリン濃度に逆比例して k'_{AE} も k'_{AEE} も値が小さくなることも上述の見解を支持している。

謝辞 本研究遂行にあたり、有益な御助言をたまわった第一薬科大学助教授 伊藤和夫氏に深謝いたします。

文献および注

- 1) Y. Furuya, I. Urasaki, K. Itoho, A. Takashima, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **42**, 1922 (1969).
- 2) R. S. Curtiss, *Am. Chem. J.*, **17**, 435 (1895).
- 3) S. Coffey, J. K. Thomson, F. J. Wilson, *J. Chem. Soc.*, **1936**, 856.
- 4) Y. Furuya, I. Urasaki, K. Itoho, S. Miyazaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **42**, 1769 (1969).
- 5) G. A. Reynold, C. R. Hauser, "Organic Syntheses," Coll. Vol. III, ed by E. C. Horning, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1955, p. 374.
- 6) C. R. Talpade, L. H. Gadgil, *J. Univ. Bombay*, Sect. A **28**, Pt. 3, 32 (1959); *idem*, *J. Univ. Bombay, Sci.*, **29**, 20, 27, 31 (1960); *idem*, *ibid.*, **30**, 16, 19 (1961).
- 7) S. Patai, "The Chemistry of the Carbonyl Group," Interscience Publishers, New York, 1966, p. 430.
- 8) S. Patai, "The Chemistry of the Amino Group," Interscience Publishers, New York, 1968, p. 182.