UDC 547.592.1.07

307. 奥田教幸, 鈴木喜久次: シクロヘキシルスルファミン酸塩に関する研究

(第5報^{*1}) ヒドロキシルアミンスルホン酸塩と

シクロヘキシルアミンとの反応

Noriyuki Okuda and Kikuji Suzuki: Studies on Cyclohexanesulfamates. V.

Reaction of Hydroxylaminesulfonates with Cyclohexylamine.

(Funabori Factory, Daiichi Seiyaku Co., Ltd.*2)

Reaction of cyclohexylamine with the acid of hydroxylaminesulfonic acid system was examined and it was considered that only the N-sulfonic acid took part in the formation of cyclohexanesulfamate and that O-sulfonic acid group did not take part in this reaction.

(Received December 23, 1960)

$\text{NH}_3\text{-H}_2\text{SO}_4$ 系の酸としては $\text{N}(\text{SO}_3\text{H})_3$, $\text{HN}(\text{SO}_3\text{H})_2$, $\text{H}_2\text{NSO}_3\text{H}$ が考えられ, このうち $\text{H}_2\text{NSO}_3\text{H}$ とシクロヘキシルアミン (以下 CHA と略記する) との反応についてはすでに文献^{1,2)} に記載されており, $\text{HN}(\text{SO}_3\text{H})_2$ および $\text{N}(\text{SO}_3\text{H})_3$ と CHA との反応については著者等が実験を行ないさきに報告した³⁾. 今回 $\text{HONH}_2\text{-H}_2\text{SO}_4$ 系の酸と CHA との反応を行ない二, 三の知見を得た.

$\text{HONH}_2\text{-H}_2\text{SO}_4$ 系の酸については $\text{HO}_3\text{SON}(\text{SO}_3\text{H})_2$, $\text{HO}_3\text{SONHSO}_3\text{H}$, HO_3SONH_2 , $\text{HON}(\text{SO}_3\text{H})_2$, $\text{HONH-SO}_3\text{H}$ の五種類の酸が考えられる. このうち前三者は hydroxylamine-O-sulfonic acid であり, 後二者は -OH が遊離型で N に結合している hydroxylamine-N-sulfonic acid である.

ヒドロキシルアミン-スルホン酸類の合成は文献記載の方法にしたがって行ない生成物は分析によつて確認した. Chart 1 にその径路を示す.

Chart 1. Preparation of Hydroxylamine Sulfonates

*1 第4報: 本誌 81, 1544(1961).

*2 Minamifunabori-cho, Edogawa-ku, Tokyo.

1) Brit. Pat. 662,800(1951).

2) 斎藤, 国松: 特許公告 5020(1952).

3) 第1報: 本誌 81, 1531(1961); 第2報: 本誌 81, 1535(1961).

4) G.K. Rollefson, C.F. Oldershaw: J. Am. Chem. Soc. 54, 977(1932).

5) E. Divers, T. Haga: J. Chem. Soc. 69, 1665(1896).

6) *Idem*: *Ibid.* 65, 523(1894).

7) A.P. Sabanéff: Z. Anorg. Chem. 17, 48(1898).

8) E. Divers, T. Haga: J. Chem. Soc. 77, 437(1900); T. Haga: *Ibid.* 85, 78(1904).9) E. Frémy, *et al.*: Ann. Chim. Phys. (3) 15, 408(1845).

10) T. Haga: J. Chem. Soc. 89, 240(1906).

ヒドロキシルアミンスルホン酸類の加水分解については前記合成経路 (Chart 1 — のところ) より明らかにように hydroxylamine-trisulfonic acid (I) は hydroxylamine-N,O-disulfonic acid (IV) へ, また hydroxylamine-N,N-disulfonic acid (II) は hydroxylamine-N-sulfonic acid (III) へと進む. Raschig¹²⁾ によれば (IV) の塩の加水分解生成物中より hydroxylamine-O-sulfonic acid (V) の塩を取り出していないが, Chart 2 のような経路が予想されている. すなわち N-スルホン酸基より O-スルホン酸基の方が加水分解され難いことが知られている

Chart 2. Hydrolysis of Hydroxylamine Sulfonates

つぎにこれらのヒドロキシルアミン-スルホン酸類と CHA との反応を 5~10 時間還流した常圧下および 170°, 3~4 時間加熱した加圧下について行なった. 仕込原料 1 mol に対する生成物の収率を mol 数で Table I に示す. Na 塩, K 塩の場合はこれら金属塩が CHA 中で $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NH}_3$ 塩に変わるように当量の NH_4Cl を添加して行なった. この考え方はさきに報告したニトロスルホン酸ナトリウムと CHA との反応の場合と全く同様である*1.

Table I. Reaction of Hydroxylamine Sulfonates with Cyclohexylamine

Materials	Reaction under normal pressure	Reaction under pressure
$\text{HON}(\text{SO}_3\text{Na})_2$	CHSCHA ^{a)} 0.25 mol $\text{NaN}(\text{SO}_3\text{Na})_2$ 0.5 mol	CHSCHA 1.2 mol
$\text{HON}(\text{SO}_3\text{NH}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O} \cdot \frac{1}{2}\text{NH}_3$	CHSCHA 0.8 mol $\text{HN}(\text{SO}_3\text{HC}_6\text{H}_{11}\text{NH}_2)_2$ 0.2 mol	CHSCHA 1.2 mol
$\text{HONHSO}_3\text{NH}_4$	CHSCHA 0.43 mol	CHSCHA 0.7 mol
$\text{KO}_3\text{SON}(\text{SO}_3\text{K})_2 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$	did not react.	
$\text{NH}_4\text{O}_3\text{SON}(\text{SO}_3\text{NH}_4)_2 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$	CHSCHA 0.63 mol	CHSCHA 1.6 mol
$\text{NH}_4\text{O}_3\text{SONHSO}_3\text{NH}_4$	CHSCHA 0.83 mol	CHSCHA 0.8 mol
HO_3SONH_2	reacted vigorously could not get CHSCHA	

a) CHSCHA: $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NHSO}_3\text{HC}_6\text{H}_{11}\text{NH}_2$

Table I の結果を本報の初頭に述べた 5 種類のヒドロキシルアミン-スルホン酸に分類して原料 1 mol に対するそれぞれの cyclohexanesulfamate の最高収率を記すと Table II のようになる.

Table II.

Starting material	Yield of cyclohexanesulfamate (mole)
(I) $\text{HO}_3\text{SON}(\text{SO}_3\text{H})_2$	1.6
(IV) $\text{HO}_3\text{SONHSO}_3\text{H}$	0.83
(V) HO_3SONH_2	none
(II) $\text{HON}(\text{SO}_3\text{H})_2$	1.2
(III) HONHSO_3H	0.7

ヒドロキシルアミン-スルホン酸と CHA との反応は複雑でその機構を明確にすることは困難であるが, Table II に示した cyclohexanesulfamate の生成量より考察すると O-スルホン酸のスルホン基は cyclohexanesulfamate の生成に関与せず N-スルホン酸のスルホン基のみが cyclohexanesulfamate の生成に関与すると考え

11) F. Sommer, H.G. Templin: Ber. 47, 1221(1914).

12) F. Raschig: Ber. 39, 245(1906).

られる。後述するように (II) は CHA 中で着色副反応を生ずるが、(I) は生じないので (I)→(II) のような分解は起こっていないと考える。(IV)→(III) の分解を考えてみると、(IV) と CHA の常圧反応は cyclohexanesulfamate の収率が 0.83 mol であり (III) と CHA の常圧反応の cyclohexanesulfamate の収率は 0.43 mol であるが、この場合 (IV)→(III) の分解が起こるためには O-スルホン酸が cyclohexanesulfamate の生成に関与するとしにくい限り説明がつかない。もしそうすれば (III) と CHA との加圧反応では cyclohexanesulfamate が 0.7 mol 得られているので、(IV) と CHA との加圧反応は当然 1 mol 以上の cyclohexanesulfamate を生成することとなり実験結果と一致しない。(I) が CHA 中で加アミン分解 (cyclohexylammonolysis) を起こし cyclohexanesulfamate を生成してゆく順序は、中間体を捕捉していないので積極的な説明はなし得ないが、(I)→(IV)→(V) の経路で加アミン分解が行なわれ (I)→(II), (IV)→(III) のように分解は行なわれないと考えられるのは加水分解の場合と軌を一にするものである。

(II) と CHA との反応は反応液が強く茶褐色となる副反応を生じ中間体に cyclohexylammonium imidodisulfate を生ずる。このことは (II) から単純にスルホン酸基が遊離して CHA と反応して cyclohexanesulfamate を生ずるものではなく、一旦還元されて生じた cyclohexylammonium imidodisulfate を経て cyclohexanesulfamate となる部分があることを示している。この着色副反応を防ぐには亜硝酸ナトリウムを添加するのが良いことがわかった。このような点にもヒドロキシルアミン-O-スルホン酸と N-スルホン酸との性質の差異が見られる。

(V) と CHA との反応は (I)~(IV) の場合と全く異なる。(V) を CHA 中に加えると白煙を生じ烈しく反応する。また逆に (V) 中に数滴の CHA を加えても烈しく発煙分解し黒褐色液体となる。いずれの場合も cyclohexanesulfamate は全く得られない。Keller 等¹³⁾ によれば HO_3SONH_2 は H_2SO_4 および NH ラジカルに分解し NH ラジカルは AlCl_3 存在下で芳香族化合物を直接アミノ化するという¹⁴⁾。このような性質のために CHA と反応しても cyclohexanesulfamate を生成しないものと思われる。

$\text{HONH}_2\text{-H}_2\text{SO}_4$ 系化合物と CHA との反応は $\text{NH}_3\text{-H}_2\text{SO}_4$ 系化合物と CHA との反応に比較して複雑であり定量的に cyclohexanesulfamate は生成しない。しかしその反応の様子は、水溶液中で N-スルホン酸の方が O-スルホン酸より先に加水分解されると同様に CHA 中でも N-スルホン酸の方が先に加アミン分解 (cyclohexylammonolysis) を受けると推定される。

実 験 の 部

Hydroxylamine-N,N-disulfonates と CHA との反応 i) アンモニウム塩 原料物質は Divers 等^{4,5,6)} の方法に準じて次の通り製造した。 KNO_3 139.5 g, K_2CO_3 103.5 g, 水 1.5 L を 0° 以下に氷冷しながら SO_2 を通ずる。pH 4.0 で析出結晶を濾取し冷水、MeOH, Et₂O で洗浄、乾燥し 379 g を得。この結晶 $[\text{HON}(\text{SO}_3\text{K})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}]$ 103 g を NH_3 アルカリ性の水 500 cc に溶解し $\text{BaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 82 g, $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ 52.5 g の溶液を加えると塩基性 Ba 塩が析出、濾取水洗し 146 g を得。これを水 500 cc に懸濁、市販 $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ 40 g, 28% NH_4OH 30 cc を加え交換分解し生じた BaCO_3 を濾去、濾液を NH_3 アルカリ性で減圧濃縮し残液に MeOH を加え氷冷、析出した白色柱状晶を濾取し 43 g を得。 $\text{HON}(\text{SO}_3\text{NH}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O} \cdot \frac{1}{2}\text{NH}_3$ Anal. Calcd. NH_2OH 13.02, S 25.27, NH_3 3.36, 乾燥減量 7.12. Found NH_2OH 12.54, S 24.96, NH_3 3.30, 乾燥減量 6.27. $\text{NH}_2\text{-OH}$ は検体を dil H_2SO_4 で加水分解し生じた NH_2OH を鉄明パン、 KMnO_4 で滴定定量。乾燥減量は P_2O_5 上に 10 mmHg, 24 hr 真空乾燥。ここに得た $\text{HON}(\text{SO}_3\text{NH}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O} \cdot \frac{1}{2}\text{NH}_3$ 12.7 g (0.05 mol), CHA 50 cc を 5 hr 還流反応。後水を加え過剰 CHA を留去、残留物を水より再結し mp 193~195° の白色針晶 $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NHSO}_3\text{H} \cdot \text{C}_6\text{H}_{11}\text{NH}_2$ 11.1 g (0.04 mol) を得。母液を蒸発乾固し MeOH より再結し mp 237~239° の白色鱗片晶 $\text{HN}(\text{SO}_3\text{HC}_6\text{H}_{11}\text{NH}_2)_2$ 3.4 g (0.009 mol) を得。

ii) ナトリウム塩 NaNO_3 50 g, Na_2CO_3 37 g, 水 150 cc, SO_2 とから K 塩の場合と同様に製造した水溶液に MeOH を加え結晶を析出させ $\text{HON}(\text{SO}_3\text{Na})_2$ 150 g を得。本品の純度は $\text{HON}(\text{SO}_3)_3\text{Na}$ 80.7%, $\text{N}(\text{SO}_3\text{-Na})_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 11.4%。これは K 塩の場合は難溶のため直ちに析出して純粋なものが得られるが、Na 塩の場合は水溶性のため一度生成した disulfonate が一部スルホン化され trisulfonate を混ずるためである。本品 150 g (0.57 mol), NaNO_3 21 g (0.3 mol), NH_4Cl 80 g (1.5 mol), CHA 1.5 kg をオートクレーブに仕込む。始め常圧下に 1 hr 加熱後加圧下 170° に 4 hr 反応。後過剰 CHA を留去、残留物を 20% NaOH に溶解し CHA をヒドレートとして完全に回収し残液を脱色後濃縮して粗 $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NHSO}_3\text{Na}$ wet 210 g を得。水より再結して精製

13) R. N. Keller, Peter A. S. Smith: J. Am. Chem. Soc. 68, 899(1946).

14) *Idem*: Ibid. 66, 1122(1944).

品 138 g (0.69 mol) を得. 収率 60%.

Hydroxylamine-N-sulfonates と CHA との反応 原料物質は Divers 等⁷⁾ の方法に準じて次のように製造した. $\text{HON}(\text{SO}_3\text{K})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 102 g, 水 500 cc を加熱すると加水分解し酸性となる. NH_3 で中和し $\text{BaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 82 g を加えて SO_4^{2-} を BaSO_4 として除去. 母液に $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ 110 g を加え塩基性 Ba 塩を析出させた後, これを母液し (62 g). 水 300 cc に懸濁させ, 市販 $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ 27 g, 28% NH_4OH 20 cc を加え交換分解, 生じた BaCO_3 を母液, 母液を NH_3 アルカリ性で減圧濃縮し残液に MeOH を加え析出した結晶を母液し 20 g を得. 吸湿性, $\text{HONHSO}_3\text{NH}_4$ Anal. Calcd. NH_2OH 25.38, S 24.64. Found NH_2OH 24.06, S 24.66. 本品 6.5 g (0.05 mol), CHA 30 cc を 5 hr 還流加熱, NH_3 および甘い臭のするガスを発生. 後水を加え CHA を留去, 残留物と水より再結して mp 193~195° の白色針晶. $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NHSO}_3\text{HC}_6\text{H}_{11}\text{NH}_2$ 6.5 g (0.024 mol) を得. $\text{HONHSO}_3\text{NH}_4$ 3.9 g (0.03 mol), CHA 30 cc を封管中 170°, 3 hr 反応. 後水を加え CHA を回収し残留物を水より再結, mp 193~195° の白色針晶. $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NHSO}_3\text{HC}_6\text{H}_{11}\text{NH}_2$ 5.8 g (0.021 mol) を得. 母液より SO_4^{2-} を BaSO_4 として 1.3 g (0.006 mol) を得.

Hydroxylamine trisulfonates と CHA との反応 原料物質は Divers 等^{8,9)} の方法に準じて次のように製造した. $\text{HON}(\text{SO}_3\text{K})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 91.5 g, 水 800 cc, KOH 10 g, PbO_2 100 g を沸騰水浴中加熱. 反応液は次第に濃青紫色となり, ついで退色し始め 2 hr 後には無色となる. $\text{Pb}(\text{OH})_2$ を母液した母液を減圧濃縮して光輝ある薄稜形晶 63.5 g を得. $\text{KO}_3\text{SON}(\text{SO}_3)_2 \cdot 1\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ Anal. Calcd. NH_2OH 7.98, S 23.21. Found NH_2OH 8.06, S 23.01. 上記 K 塩 41.4 g の水溶液に $\text{Pb}(\text{OAc})_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 227.4 g, NaOH 36 g から製した塩基性酢酸鉛を加えると交換分解して trisulfonate の塩基性鉛塩が析出, 母液し 165 g を得. これと水 300 cc に懸濁, $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ 52 g で交換分解し生じた PbCO_3 を母液. 母液を NH_3 アルカリ性で減圧濃縮し残液に MeOH を加えて氷冷し白色薄稜形晶 26.2 g を得. $\text{NH}_4\text{O}_3\text{SON}(\text{SO}_3\text{NH}_4)_2 \cdot 1\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ Anal. Calcd. NH_2OH 9.90, S 28.86. Found NH_2OH 9.80, S 28.65. 上記 NH_4 -塩 6.6 g (0.02 mol), CHA 70 cc を 10 hr 還流. trisulfonate が CHA に不溶のためか反応は非常に遅い. 後水を加え CHA を回収し残渣を水より再結し mp 193~195° の白色針晶 $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NHSO}_3\text{HC}_6\text{H}_{11}\text{NH}_2$ 3.5 g (0.0126 mol) を得. 同上仕込みで NH_4Cl 1 g (0.02 mol) を添加した場合は $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NHSO}_3\text{HC}_6\text{H}_{11}\text{NH}_2$ 5.4 g (0.02 mol) を得. また同上仕込みで 170°, 3 hr 反応するときには $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NHSO}_3\text{HC}_6\text{H}_{11}\text{NH}_2$ 9.0 g (0.031 mol) を得.

Hydroxylamine-N,O-disulfonates と CHA との反応 原料物質は Haga 等¹⁰⁾ の方法に準じて次のように製造した. $\text{NH}_4\text{O}_3\text{SON}(\text{SO}_3\text{NH}_4)_2 \cdot 1\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ 20 g, 水 200 cc に dil H_2SO_4 1 滴を加え室温に 3 日間放置. これに $\text{Ba}(\text{OH})_2$ 溶液を加え SO_4^{2-} を BaSO_4 として母液, 母液を NH_3 アルカリ性で減圧濃縮し残液に MeOH を加え白色粒状晶 11.0 g を得. $\text{NH}_4\text{O}_3\text{SONHSO}_3\text{NH}_4$ Anal. Calcd. NH_2OH 14.54, S 28.23. Found NH_2OH 14.60, S 28.51. 上記 NH_4 -塩 2.3 g (0.01 mol), CHA 20 cc を 4 hr 還流. 後水を加えて CHA を回収し, 残留物を水より再結して mp 193~195° の白色針晶 $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NHSO}_3\text{HC}_6\text{H}_{11}\text{NH}_2$ 2.3 g (0.0083 mol) を得. 同上仕込みで 170°, 3 hr 封管反応を行ない $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NHSO}_3\text{HC}_6\text{H}_{11}\text{NH}_2$ 2.2 g (0.008 mol) を得.

本研究を発表する機会を与えられた第一製薬株式会社 篠田淳三社長, 御校閲を賜わった東京大学 落合英二名誉教授, 東京大学 岡本敏彦教授に謹謝します. 御激励頂いた石黒武雄研究所長, 上枝誠一船堀工場長, 山上 淳製造部長, 研究所 清水正夫博士に深謝します.

第一製薬株式会社