過酸化ニッケルによる酸化反応 (第 9 報¹⁾) アルデヒドの Ammonoxidation
による酸アミドの合成

中川国夫,^{2a)} 尾上 弘,^{2b)} 南 恭二,^{2b)} 峯尾 哲^{2a)}
徳島文理大学薬学部,^{2a)} 塩野義製薬株式会社研究所^{2b)}

Oxidation with Nickel Peroxide. IX.¹⁾ Syntheses of Amides by
Ammonoxidation of Aldehydes

KUNIO NAKAGAWA,^{2a)} HIROSHI ONOUE,^{2b)} KYOJI MINAMI^{2b)} and SATOSHI MINEO^{2a)}

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokushima University of Arts and
Science^{2a)} and Shionogi Research Laboratory^{2b)}

(Received March 6, 1975)

Some kinds of amides can be obtained in a good yield by a liquid-phase ammonoxidation of aldehydes in ether at -20° to -25° with nickel peroxide. Benzylic and allylic alcohols were also effectively converted into the corresponding amides in a similar way. The reaction proceeds by hydrogen abstraction from the intermediate, α -amino-alcohol, which is in equilibrium with aldehyde and ammonia. Nickel peroxide is considered to be the only effective oxidant in this reaction. The substituent effect on the reaction rates of benzaldehyde derivatives was examined and it was found that the reaction rate decreased in the order of *m*-nitrobenzaldehyde, benzaldehyde, and *p*-methoxybenzaldehyde, which was attributed to the increasing equilibrium concentration of the corresponding α -amino-alcohol, and the rate of hydrogen abstraction from α -amino-alcohols was hardly affected by substituents.

気相における ammonoxidation は広く研究され、工業的な方法として propylene より acrylonitrile の製法などに応用されているが、液相におけるこの反応の研究は比較的少ない。液相における ammonoxidation としてアルデヒドよりニトリルを得る研究が 2, 3 あるが、これらの反応においては中間体 aldimine が酸化されてニトリルを生成するものと考えられ、aldimine はアルデヒドとアンモニアの反応により生成する α -aminoalcohol が脱水されて生成するものである。

Brackman ら,³⁾ Fischer⁴⁾ ならびに Misono ら⁵⁾ は、 CuCl_2 を触媒としてアルデヒドとアンモニアおよび NaOCH_3 のメタノール溶液を 30° で酸素で酸化してニトリルを得ている。この反応では中間体 aldimine が銅コンプレックスによって酸化され、ニトリルを得るものと推定している。Parameswaran ら⁶⁾ はアルデヒドとアンモニアをベンゼン中で四酢酸鉛で酸化して、同様にニトリルを得ている。その他ニトリルの製法としてメタノール中でアルデヒドとアンモニアをヨウ素で酸化する方法が Misono ら⁷⁾ により発見されているが、この反応もヨウ素とアンモニアより生成する iodamine が酸化剤として働くものと報告されている。

著者らは従来より過酸化ニッケル (以下 Ni-PO と略記) を酸化剤として使用する研究をつづけ、合成手段と

- 1) 第 8 報: 峯尾 哲, 中川国夫, 薬誌, **94**, 1180 (1974). なお前報告で表題が第 7 報とあるのは, 第 8 報の誤り, 第 7 報: K. Nakagawa, H. Onoue, K. Minami, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **17**, 1522 (1969); 本報告の一部は, *Chem. Commun.*, **1966**, 17. に発表.
- 2) Location: a) Yamashiro-cho, Tokushima-city; b) Sagisu-kami-2, Fukushima-ku, Osaka.
- 3) W. Brackman P.J. Smit, *Rec. Trav. Chim.*, **82**, 757 (1963).
- 4) E. Fischer, *J. fur Prakt. Chem.*, **29**, 199 (1965).
- 5) A. Misono, T. Osa, S. Koda, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **40**, 912 (1967).
- 6) K.N. Parameswaran, O.M. Friedman, *Chem. & Ind.*, **1965**, 988.
- 7) A. Misono, T. Osa, S. Koda, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **40**, 2875 (1967).

して興味ある多くの反応を発見した。^{8a-f)} Ni-PO は水ならびに多くの有機溶媒に不溶性の黒色粉末で、その酸化反応は有機化合物を酸化剤の表面に吸着し、酸化剤より供給される OH ラジカルによって水素原子が引抜かれる反応と、さらにこれらの反応によって生成される有機ラジカルに OH ラジカルが結合する反応によって進行するものと推定されている。著者らの研究において、benzylamine が Ni-PO によって容易に酸化され、Denzonitrile を得ているが、^{8b)} この反応においては Chart 1 に示すように benzylamine より、aldimine が生成され、さらにこの中間体が、Ni-PO により酸化されてニトリル体を得るものと考えている。以上の各種の反応より推定して、アルデヒドおよびアンモニアの溶液を Ni-PO 酸化剤として反応せしめる場合、当然ニトリルを得るものと考えられ実験を行なった。

結果と考察

アルデヒド類はエーテル溶液として各種の反応温度でアンモニアガスを飽和しつつ Ni-PO を加え、攪拌して酸化を行なった。反応の結果は期待に反し、 -25° の低温で行なった場合ニトリルはほとんど得られず酸アミドが好収率で得られ、さらに高温で行なった場合酸アミドの収率が減少してニトリルの収率が増加することがわかった。

TABLE I. Ammonoxidation of *p*-Chlorobenzaldehyde

Reaction temperature (°C)	Product (%)			
	<i>p</i> -Chlorobenzonitrile	<i>p</i> -Chlorobenzamide	<i>p</i> -Chlorobenzoic acid	Recovered <i>p</i> -Chlorobenzaldehyde
-25	0	92.3	5.3	0
-20	0	89.4	8.6	0
0	0	72.2	17.4	0.6
10	4.6	56.6	29.0	3.0
20	13.8	36.5	27.9	16.0
35	34.2	4.8	14.8	42.0
78 ^{a)}	50.5	8.5	26.2	10.0

All oxidations were carried out for 5 hr with 0.05 mole of aldehyde in 150 ml. of ether using nickel peroxide at 1.3 times the theoretical amount (available oxygen content in oxidant was determined by iodometry).

a) Benzene was used as solvent.

これらの結果を *p*-chlorobenzaldehyde を例として、反応温度の生成物に対する影響として Table I に示した。二種の生成物を得る反応径路を考察するに Chart 2 のごとくに行進するものと考えられる。なおここで得られる *p*-chlorobenzamide が Ni-PO により *p*-chlorobenzonitrile に変化しないことは確認した。

- 8) a) K. Nakagawa, R. Konaka, T. Nakata, *J. Org. Chem.*, **27**, 1597 (1962); b) K. Nakagawa, T. Ttsuji, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **11**, 296 (1963); c) K. Nakagawa, K. Igano, J. Sugita, *ibid.*, **12**, 403 (1964); d) K. Nakagawa, H. Onoue, J. Sugita, *ibid.*, **12**, 1135 (1964); e) K. Nakagawa, H. Onoue, *Tetrahedron Letters*, **1965**, 1433; f) K. Nakagawa, H. Onoue, K. Minami, *Chem. Commun.*, **1966**, 730.

−25° の低温における酸アミドの生成は、アルデヒドとアンモニアにより平衡反応として生成される α -aminoalcohol が、まず α -位置の水素が引抜かれ次いで OH よりの水素引抜きにより酸化が行なわれて酸アミドを生成するものと考えられ、この際 α -aminoalcohol の脱水反応がほとんど起らず、したがってニトリルの生成が見られないものである。反応温度を上昇せしめる場合、 α -aminoalcohol の脱水反応がその酸化反応より優先的に行なわれ、したがってその酸化反応によりニトリルの生成割合が増加するものとする。しかし、高温においては α -aminoalcohol の平衡濃度が減少するために酸アミドまたはニトリル生成のいずれの見かけの反応速度も減少し、長時間反応を行なってもなお未反応アルデヒドの割合が増加する。

同様の反応を酸化剤として四酢酸鉛を用いて行なったところ −25° においては原料アルデヒドがほとんど未反応のまま回収され、0° で反応を行なった場合ニトリルが好収率で得られた。この事実から、 α -aminoalcohol を直接酸化して酸アミドを生成する酸化反応は、四酢酸鉛には認められない Ni-PO 独自の反応で極めて興味ある反応と考えられる。なお活性二酸化マンガンを用い、−25° で同様に行なったが原料アルデヒドを回収した。

TABLE II. Ammonoxidation of Several Kinds of Aldehydes

Aldehydes	Yield (%) of amide	Aldehydes	Yield (%) of amide
Benzaldehyde	89.2	<i>p</i> -Hydroxybenzaldehyde	0
<i>m</i> -Nitrobenzaldehyde	88.0	Furfural	85.8
<i>p</i> -Nitrobenzaldehyde	82.1	β -Naphthaldehyde	80.3
<i>o</i> -Chlorobenzaldehyde	77.3	5-Phenylisoxazol-3-carbaldehyde	82.6
<i>p</i> -Chlorobenzaldehyde	89.4	Thiophene-2-carbaldehyde	89.0
<i>p</i> -Cyanobenzaldehyde	76.8	Cinnamaldehyde	84.7
<i>p</i> -Methoxybenzaldehyde	88.3	Octanal	44.0
<i>p</i> -Methylbenzaldehyde	86.7	Crotonaldehyde	28.1
<i>p</i> -Dimethylaminobenzaldehyde	57.6	Cyclohexanecarbaldehyde	59.8
Piperonal	85.7	Cyclohexene-1-carbaldehyde	33.3
Vanilline	0		

All oxidation were performed in ether at −20° for 5 hr.

各種のアルデヒドを用い、Ni-PO を酸化剤として酸アミドを得る収率を Table II に示した。芳香族アルデヒド、allylic アルデヒドよりは好収率で対応する酸アミドが得られたが、芳香核に水酸基をもつアルデヒドは容易に重合するため酸アミドは得ることができなかった。なお、脂肪族アルデヒドの場合は酸アミド生成の速度は芳香族アルデヒドの場合に比べて遅く、未反応アルデヒドも回収した。この反応速度の差は α -aminoalcohol の α -水素の反応性によるものと考えられる。すなわち芳香族 α -aminoalcohol の場合には benzyl 位水素に相当するため水素引抜きは容易に起るものである。

さきに著者らは、allylic- および benzylic alcohol の Ni-PO による酸化反応を行ない、優れた収率でカルボニル化合物を得たことを報告した。^{8a)} したがって、これらのアルコールをアンモニアの存在で Ni-PO で酸化を行なう場合、まずアルデヒドが生成され、同様に酸アミドが得られることが期待された。その一例として benzyl alcohol のエーテル溶液にアンモニアガスを導入しつつ、さきの例で使用した Ni-PO の量よりアルコールの酸化に要するだけ過剰の Ni-PO を使用し、同様の条件で反応を行ない、71.2% の収率で benzamide を得た。同様に cinnamamide (79.8%), furfuramide (65.1%) が対応するアルコールより得られた。

TABLE III. Ammonoxidation of *p*-Chlorobenzaldehyde with Some Alkylamines

Alkylamine	Yield (%) of N-substituted amide
Ammonia	89.4
Methylamine	23.6
<i>n</i> -Propylamine	17.1
Dimethylamine	0

さらにこの反応を利用して, methylamine, isopropylamine および dimethylamine などのアルキルアミンを使用し, *p*-chlorobenzaldehyde より対応する *N*-アルキル置換酸アミドを得んとしたが, その収率は良好でなかった. Table III にその収率を示す.

核置換ベンツアルデヒドの反応速度論的検討 核置換ベンツアルデヒド反応の際, 置換基により原料アルデヒドの消失速度に差があることがわかった. そこで *m*-nitro-(1), *p*-methoxybenzaldehyde (2) および benzaldehyde (3) を選んで反応性におよぼす置換基の影響をしらべた.

Chart 3

著者らは Chart 3 の経路によって (1), (2), (3) のアルデヒドを用いて置換基の反応速度に及ぼす影響を考察した.

実験はアルデヒドのエーテル溶液中に絶えずアンモニアガスを導入して飽和しつつ, Ni-PO を一度に加えて行なった. この系において, おのおののアルデヒドについて α -aminoalcohol と原料アルデヒドの間の平衡恒数 K とアンモニア濃度の積は反応の終始を通じて一定であるはずである. ここに K は I と II の間の平衡恒数を示し, $[\text{NH}_3]$, $[\text{I}]$, $[\text{II}]$ はそれぞれ反応系におけるアンモニア, I および II の濃度を示すものとする.

$$K[\text{NH}_3] = \frac{[\text{II}]}{[\text{I}]} = \text{constant} \quad (1)$$

酸アミドの生成反応は II より III に移る水素引抜き反応が律速と考えられ, I と II の間の平衡は速やかに得られるとともに, III より IV に移る過程も容易に進行するものと考えられるので, 次の二次速度式が考えられる.

$$\frac{d[\text{IV}]}{dt} = k_2[\text{II}][\text{Ni-PO}] \quad (2)$$

ここに k_2 は二次速度恒数, $[\text{IV}]$ は生成される酸アミドの濃度を示し, $[\text{Ni-PO}]$ は Ni-PO の濃度をその中に含まれる活性酸素の濃度で示している.^{8a)} ここで II の濃度は I と平衡にあるため, 直接に測定することはできない. そこで著者らは, I と II の合計の濃度を測定するため, 反応液の一部を取りアンモニアを除き, ガスクロマトグラフィーによって定量した. (3) 式で k'_2 は見かけの二次速度恒数で (4) 式のごとく与えられる.

$$\frac{d[\text{IV}]}{dt} = k'_2 \{[\text{I}] + [\text{II}]\} [\text{Ni-PO}] \quad (3)$$

$$k'_2 = k_2 \times \frac{[\text{II}]}{[\text{I}] + [\text{II}]} = k_2 \times \frac{K[\text{NH}_3]}{1 + K[\text{NH}_3]} \quad (4)$$

各アルデヒドに対する 0° , -20° の見かけの二次速度恒数を Table IV に示した. Table IV に見るように, 0° , -20° でそれぞれの見かけの反応速度は (1) > (3) > (2) の順に反応性が減少した.

式 (4) でわかるように, 見かけの反応速度は平衡恒数と水素引抜き速度の両方に関係してくるので, おのおの別個に考えることとする. 化合物 (2), (3), (1) のおのおの 1 mmole のエーテル 5 ml 溶液に, 0° で吸収されるアンモニアガスをガスビューレット法で測り, これよりエーテル 5 ml に吸収される量を差引くと, 3.2, 6.1,

TABLE IV. Substituent Effect on the Rate Constants

Aldehyde	Temp., ($^\circ\text{C}$)	k'_2 , l/mole.min.	$K[\text{NH}_3]$	k_2 , l/mole.min.
<i>p</i> -Methoxybenzaldehyde	-20	5.2×10^{-2}	0.152	5.66×10^{-1}
	0	7.6×10^{-3}		
Benzaldehyde	-20	10.2×10^{-2}	0.335	6.29×10^{-1}
	0	15.8×10^{-2}		
<i>m</i> -Nitrobenzaldehyde	-20	33.0×10^{-2}		3.30×10^{-1}

30.2 ml であった。1 mmole のアルデヒドは 25°, 1 気圧のアノモニアガス 24.3 ml に相当するので、系中には (2), (3) は 21.1, 18.2 ml のアノモニアに相当する量が存在し、残りの 3.2, 6.1 ml のアノモニアに相当する α -aminoalcohol が生成していることになる。

化合物 (1) の場合には、理論量以上のアノモニアガスが吸収されるのが見られることより、ほぼ全量が α -aminoalcohol に変化したと考えられる。したがって、(1) 式より次の値が得られる。

$$K^{p-\text{OCH}_3}[\text{NH}_3]=0.152$$

$$K^{\text{H}}[\text{NH}_3]=0.335$$

$$K^{m-\text{NO}_2}[\text{NH}_3]=\infty$$

ここに得られる値を (4) 式に代入して、Table IV 中の水素引抜きの見かけの速度恒数の値を用いて計算することにより、反応速度恒数 k_2 が求まり、これを Table IV に記した。

以上の結果より、水素引抜き反応はこれらの置換基によりほとんど影響されず、反応速度は中間に生成する α -aminoalcohol の平衡濃度により支配されることが明らかとなった。

実験の部⁹⁾

Ni-PO の製法 Ni-PO は第 1 報^{8a)} に報告した方法により、NaOH 水溶液中で NiSO_4 と NaOCl より製造した。

Ni-PO の有効活性酸素定量法 Ni-PO 中の活性酸素は先の報告^{8a)} によりヨードメトリーにより定量した。加熱により逐次活性酸素を減少するが、室温で湿気を避けて保存すると、ほとんどその活性を減少しない。

***p*-Chlorobenzaldehyde の -25° における Ammonoxidation** *p*-Chlorobenzaldehyde 7.03 g (0.05 mole) をエーテル 150 ml に溶解し、アセトソードライアイスで -25° に冷却しつつ乾燥アノモニアガスを飽和する。Ni-PO 18.2 g (0.065 g-atom 活性酸素含有) を 1 時間内に少量ずつ加え、なおアノモニアを飽和しつつ -25° で 4 時間攪拌する。反応混合物をガラスフィルターで吸引ろ過し、熱メタノール 300 ml でよく洗い、ろ液、洗液より溶媒を留去し得られる粗成物を酢酸エチルで再結晶し、*p*-chlorobenzamide, mp 179—180°, を 7.179 g 得た。

反応後のろ液中には未反応 *p*-chlorobenzaldehyde および *p*-chlorobenzonitrile はガスクロマトグラフィーによって認められない。なお、回収した酸化剤を希塩酸に溶し、エーテル抽出して粗製の *p*-chlorobenzoic acid が少量得られた。

***p*-Chlorobenzaldehyde の 78° における Ammonoxidation** *p*-Chlorobenzaldehyde 7.03 g (0.005 mole) と Ni-PO 18.2 g (0.065 g-atom 活性酸素含有) をベンゼン 150 ml 中に入れ還流冷却器をつけて、沸騰温度において 5 時間加熱攪拌する。この際、乾燥アノモニアガスを反応溶液に通じて絶えず飽和する。反応混合液をろ過し、酸化剤を 400 ml のベンゼンで洗い、ろ液、洗液を合せ、その一部をとって 2,4-dinitrophenylhydrazone とし、未反応アルデヒドを定量する。*p*-Chlorobenzonitrile はガスクロマトグラフィーより benzonitrile を内部標準物質として定量する。ガラスフィルター上の酸化剤をさらに熱メタノール 200 ml で洗い、さきのベンゼン液と合せて溶媒を除き、残留する粗製物を酢酸エチルで再結晶して *p*-chlorobenzamide 0.66 g, mp 179° を得る。*p*-Chlorobenzoic acid は前記の -25° における反応の場合と同様にして得られる。

各種アルデヒド、アルコールよりアミドの製法 原料アルデヒド (0.05 mole) またはアルコール (0.05 mole) を攪拌しつつやや過剰のエーテルに溶解し、ポンプより得られるアノモニアガスを KOH で乾燥してアセトソードライアイスで -20° に冷却した反応液に導入して飽和する。理論必要量の 1.3 倍量の Ni-PO を 1 時間を要して少量ずつ加える。絶えずアノモニアガスを導入しつつ -20° で約 2—5 時間攪拌し TLC により原料アルデヒドが完全に消失するまで反応する。反応液をガラスフィルターで吸引ろ過し、約 300 ml の熱メタノールで酸化剤をよく洗い、ろ液、洗液を合せて溶媒を留去し、残留せる粗製アミドを酢酸エチルより再結晶する。

Furfural より Furfuramide の製法 Furfural 4.81 g (0.05 mole) をエーテル 150 ml に溶解し、-20° でアノモニアガスを飽和する。なおアノモニアガスを導入しつつ Ni-PO 21.4 g (0.065 g-atom 活性酸素含有) を 1 時間を要して加え、-20° で攪拌して TLC で, furfural が完全に消失するまで反応する。反応液をろ過し、300 ml の熱メタノールで洗い、ろ液、洗液を合せ、溶媒を回収し残留物を酢酸エチルで再結晶し, furfuramide 4.767 g (収率 85.8%) を得た。mp 141.5—143° (文献値 142—143°)。

Cinnamyl Alcohol より Cinnamamide の製法 Furfural の場合と同様の操作で、Ni-PO を上述の二倍量使用して行う。

N-Methyl-*p*-chlorobenzamide の製法 エーテル 150 ml 中に 7.029 g (0.05 mole) の *p*-chlorobenzaldehyde を溶解し -20° において methylamine ガスを通じ飽和せしめる。-20° を保ちながら Ni-PO 19.1 g (理論必要量の 1.3 倍量) を少量ずつ加え、なおその間 methylamine を導入しつつ 5 時間攪拌する (methylamine 導入量 30.6 g)。酸化剤を吸引ろ取し、エーテルで洗いエーテル溶液より溶媒を回収し、残留物を酢酸エチルで再結

9) 融点は未補正。

晶して, N-methyl-*p*-chlorobenzamide 2.00 g を得る. mp 158—159.5°. *Anal.* Calcd. C_8H_8ONCl : C, 56.64; H, 4.76; N, 8.26; Cl, 20.90. Found: C, 56.83; H, 4.93; N, 8.53; Cl, 21.00.

N-Propyl-*p*-chlorobenzamide の製法 *p*-Chlorobenzaldehyde 7.029 g (0.05 mole) をエーテル 150 ml に溶解し, propylamine 17.73 g (0.3 mole) を加えて -20° に冷却し, 攪拌しつつ Ni-PO 19.1 g (理論必要量の 1.3 倍量) を少量ずつ加える. 同温度で約 5 時間攪拌し, 吸引ろ過しエーテルで充分洗う. ろ液, 洗液を合せ, その一部を取って 2,4-dinitrophenylhydrazone として未反応アルデヒドを定量する (回収率約 80%). 他のすべての溶液は 100 ml まで濃縮し, 10% $NaHSO_3$ 溶液で抽出して未反応アルデヒドを除き, さらにエーテルを留去して粗製物を得, ヘキサンより再結晶して N-propyl-*p*-chlorobenzamide 1.69 g (収率 17.14%) を得る. mp 100.5°. *Anal.* Calcd. $C_{10}H_{12}ONCl$: C, 60.75; H, 6.13; N, 7.09; Cl, 17.93. Found: C, 60.90; H, 6.31; N, 7.28; Cl, 18.17.

Ammonoxidation の速度測定におけるアルデヒドのガスクロマトグラフィーによる測定 反応に使用する原料アルデヒド 0.05 mole とガスクロマトグラフィーによる定量のため内部標準物質としてナフタレン 4 g をエーテル 150 ml に溶し, 攪拌しつつアセトン—ドライアイスで所要の温度に冷却し, 乾燥アンモニアガスを飽和する. Ni-PO (理論所要量の 1.5 倍) を一度に加え, 所要の温度を保って攪拌反応せしめる. 規定した反応時間の後反応液の一部をろ過しエーテルで洗い, 適當の容量まで濃縮し, 常法によって熱電導度型ガスクロマトグラフにより分析を行った.

謝辞 本研究にあたり元素分析を実施して頂いた塩野義製薬研究所分析室の諸氏に感謝します.