アミンとアルデヒドの反応¹⁾

小 方 芳 郎*・川 崎 貴 史*

The Reactions between Amines and Aldehydes.

Yoshiro OGATA・Atsushi KAWASAKI

一般にカルボニル化合物での

の共鳴のために、陰性試薬はそのカルボニル炭素に容易に付加し、さらに引続いて縮合反応を行なうことも可能である。カルボニル化合物のなかでもアルデヒドはケトンよりも立体障害が少ないことと、アルキル基による電子供給でカルボニル炭素の陽性の低下が少ないので、ケトンよりもずっと反応性に富んでおり、アミン類と容易に付加と縮合を行ない、炭素-窒素結合をもつ化合物を作る。これは孤独対をもつアミンの陰性の窒素がカルボニルの陽性炭素へ付着すると考えてよいのであるが、このほか酸や塩基が触媒になる反応があるところからみると、プロトン化されたカルボニル炭素陽イオンとアミン窒素の反応や、アミン窒素からプロトンがとれて生じた窒素陰イオンと遊離カルボニル炭素の間の反応も考えられよう。

アミンとアルデヒドの反応には、尿素樹脂の製造、メラミン、ベンゾグアナミン、アニリン樹脂の製造、オキシム、セミカルバゾン、ヒドラゾンなどの生成、スクラップ合成、ロイカルト反応、マンニッヒ反応、ヘキサミンの製造など重要な反応を含んでいるから、工業的、学術的に重要であり、またその反応機構に関する研究も相当ある¹⁾。

以下に最近のアミン・アルデヒド反応の機構論に関する文献を集めて論じてみたいと思う。その総括は最後に付表として掲げてある。

I. 溶液の酸度の影響

第一アミンはアルデヒドに容易に付加し、ついで脱水縮合して $\text{N}=\text{C}$ 結合を作る。最後の生成物は Schiff 塩基 (Schiff's base) と呼ばれる。

* 名古屋大学工学部応用化学科(名古屋市中千種区不老町)

一般的にいったアミンの塩基性が比較的弱いときは、酸および塩基の触媒作用がみられる。酸触媒のときはプロトン化されたアルデヒドが中性のアミンと反応し、塩基触媒のときはアミンからプロトンがとれて生じた窒素陰イオンが中性のアルデヒドを攻撃すると考えられる。このほか中性アミンと中性アルデヒドの間の反応も存在することが考えられる。これはたとえばメラミンとホルムアルデヒドの初期反応のとき、その溶液の pH にしたがって、 $\text{pH}=3.0\sim 3.8$ の酸性では

$\text{pH}=5\sim 6$ では

$\text{pH}=10.0\sim 10.6$ のアルカリ性では

のような速度式にしたがうことから明らかである。

これはいずれも

の反応を行なうものであるが、溶液の酸度にしたがって活性化されるのがホルムアルデヒドになるときにメラミンになるときとがあるからであり、したがって酸も塩基もともに触媒になりうる²⁾。

同様なことは尿素とホルムアルデヒドの初期縮合、すなわち尿素樹脂生成の初期反応でもみられる。すなわち尿素のメチロール化

の反応を水溶液中で pH 4~11 で速度を測定してみると、正反応は二分子式、逆反応は一分子式にしたがい、両反応ともにプロトンと水酸イオンによって接触され、それらの速度定数は酸性では $[H^+]$ 、塩基性では $[OH^-]$ に比例する³⁾。これを式示すれば

$$v = k_1[\text{尿素}][\text{アルデヒド}] - k_2[\text{メチロール尿素}] \quad \dots\dots\dots [3]$$

となり、 k_1 と k_2 は酸性では $[H^+]$ 、塩基性では $[OH^-]$ に比例する。このほか酸はホルムアルデヒドの重合に影響をおよぼし、またアルカリはホルムアルデヒドの水和

を破壊して反応を容易にすることも考えられる^{4,12)}。

p-置換フェニル尿素 とホルムアルデヒドの縮合のときにも、つぎの速度式がえられ、 $\overset{+}{C}H_2OH$ の攻撃を暗示している⁵⁾。

$$v = k[HCl][HCHO][p-XC_6H_4NHCONH_2]$$

また**チオ尿素**とホルムアルデヒドの縮合でも尿素樹脂の場合と同様に、正方向の二次速度定数（前式3の k_1 に相当）の対数は、酸性（pH 5 以下）では pH とともに直線的に減少し、中性～塩基性（pH 6 以上）では直線的に増加する^{6,7)}。

以上のべタメラミンや尿素類はアルデヒドと縮合するアミノ基を二つまたはそれ以上もっていたので、縮合が進むにつれて二つ以上のメチロール基が結合されて高分子化合物に縮合するのであるが、アミノ基が一つの場合は、メチロール化またはメチレン化の段階で留まる。

ベンズアミドとホルムアルデヒドの反応は後者の反応に相当する。

図1 メチロールベンズアミドの生成(k_f)および分解(k_r)速度と溶液のpHとの関係, 25°C

この場合でも尿素樹脂生成の初期反応と同様に、正反応の二次速度定数 k_f 、逆反応の一次速度定数 k_r の対数と pH をプロットすると、pH 約 4.6 に極小値をもつ折れた直線を与える⁸⁾。

この反応で緩衝溶液中の速度定数は水反応（水が酸および塩基触媒となる反応）、酸触媒反応 および水酸イオン触媒反応の項の和からなり

$$k_f = k_{f-H_2O}[H_2O] + k_{f-H_3O^+}[H_3O^+] + k_{f-A}[酸] + k_{f-OH}[OH^-] \quad \dots\dots [6]$$

で与えられることがわかった⁸⁾。尿素樹脂の生成反応のときには一般塩基触媒反応と一般酸触媒反応がみられたのであるが³⁾、ベンズアミドでは特殊水酸イオン触媒反応がみられる。水酸イオンのみが触媒になるのは、立体的な要求または極性から、ベンズアミドでは一般の塩基と窒素上の水素の間の錯化合物が生じにくいことを暗示する*。また一般酸触媒反応の存在は、ホルムアルデヒドが一般酸 HA で容易に炭素陽イオンに活性化され

のようにヒドロキシメチル化が起こることを示している。ベンズアミド反応の活性化エネルギーは尿素反応のそれより少し小であるが、反応熱はほぼ等しい。

以上はアミンの塩基性が比較的弱い酸アミドやメラミンなどの場合であって、塩基触媒反応と酸触媒反応の両方がみられたのであるが、アミンの塩基性が比較的強く $R-\overset{+}{N}H$ のような窒素陽イオンが生じにくくなると、当然アルデヒドとの反応では酸触媒反応だけしかみられなくなり、また最初の反応で生じたアミノアルコールは酸触媒の作用で容易に脱水されて（これは炭素陽イオンを作りやすいからであろう） $C=N$ 二重結合化合物を作る。

この種の反応はカルボニル化合物の検出反応としてよく用いられ、R がアルキルまたはアリールのときの生成物は**シッフ塩基**、 $NHCONH_2$ のときの生成物は**セミカルバゾン**、OH のときは**オキシム**、 NH_2 のときは**ヒドラゾン**としてよく知られている。

* これに対して尿素では、たとえば $O=C \begin{matrix} \delta- \\ \text{NH}_2 \end{matrix} \cdots \overset{\delta+}{B}$ のような錯塩の形成が考えられよう（ここでBは一般の塩基）

これら塩基性の比較的強いアミン類は酸によってプロトン化されやすく、プロトン化されたアミン類は陰性試薬としての反応性をほとんど失ってしまうので、速度と pH の関係をプロットすると、ある pH までは酸度増加とともに速度が増加し、その後はプロトン化されたアミンが多くなるので、速度が低下し、速度の極大になる点がある。たとえばセミカルバゾン形成のときには、pH が約 4 の点で速度に極大がみられる^{9,10)}。

d-Carvone などについて測定せられたオキシム、フェニルヒドラゾンおよびセミカルバゾンの生成速度は一般酸触媒反応で、塩類効果はなく、その反応の速度は一般に

$$v = k[\text{カルボニル化合物}][\text{試薬}][\text{酸}] \cdots \cdots [9]$$

で示される¹¹⁾。以上の事実からこの反応の最初にはつぎのような速やかな平衡があり

酸 HA の濃度の増加によって活性のカルボニル化合物 $\text{RR}'\text{C}^+\text{OH}$ の濃度は増加するが、同時に不活性のアミン $\text{R}''\text{-NH}_3^+$ も増加するので、結局、付加反応

の速度が極大となる pH が存在することになる^{9,10,10a,11a)}。無水の液体フッ化水素のような強酸性溶媒中でのオキシム生成でも極大の pH が存在する^{10a)}。

以上は付加[11a]の速度が遅くて、この段階が速度を決定するものと考えて論じたのであったが、最近必ずしも[11a]が遅く[11b]が速いのではなく、溶液の酸度によって、その速度決定段階が変わるのであろうとの説が、つぎの理由からとなえられるようになった¹²⁾。(i) 中性溶液中でのオキシムまたはセミカルバゾンの生成反応で、紫外および赤外吸収を測定すると、反応生成物が生ずるよりずっと前にカルボニル基特有の吸収が消失している。(ii) シッフ塩基(*p*-クロルベンジリデンアニリン)生成反応速度は pH 4 付近で極大となるが、これは一般酸触媒反応とこれと逆の効果をもつアミンのプロトン化によっては説明できない。(iii) *p*-置換ベンズアルデヒドのシッフ塩基生成反応での置換の影響は、極大 pH の両側で異なる。酸側(pH 2.55)では、二次速度定数と陽性置換に用いられる σ^+ のプロットは $\rho^+ = 0.39$ の直線を与え、カルボニル陽性炭素とアミンとの反応と考

図 2 アニリンと *p*-置換アニスアルデヒドとの縮合の二次速度定数と σ^+ との関係

図 3 *N*-*p*-クロルベンジリデンアニリンの加水分解速度と pH との関係
○: 水中, □: 80% エタノール中

えられるが、塩基側(pH 6.05)では *p*-OH と *p*-OCH₃を除けば、置換基によって速度は変化しない(図 2)。(iv) シッフ塩基生成の酢酸の触媒定数は、pH 2.50 では pH 5.10 のときのそれより約 10 倍大きく、したがって速度極大 pH の酸側と塩基側で異なっている。(v) シッフ塩基の加水分解ではその速度対 pH のプロットに不連続点がある(図 3 参照)。

以上の結果からみて、速度決定段階は酸性の水溶液中ではプロトン化されたカルボニル炭素へのアミンの付加[11a]であるが、中性～塩基性での速度決定段階はカルビノールの脱水であって、この脱水が酸触媒反応であると考えたのである(その他合奏機構の考えもある^{12,13)})。

pH に極大がみられるのは、酸によってアミンがプロトン化されて不反応性になる反応と、酸触媒脱水が互に逆の酸度の影響を受けるからであると考えられた。

溶媒の誘電率 (dielectric constant) ϵ と反応速度の関係について、以前からよく研究され、 $\log k$ と ϵ , $(\epsilon-1)/(2\epsilon+1)$ または $1/\epsilon$ との関係が直線になることが論ぜられている^{14,15)}。ところで光学活性な 1-フェニルエチルアミンと *p*-クロルベンズアルデヒドの縮合反応速度が、種々の溶媒について旋光度の測定により求められたが、二次速度定数は、無水メタノール、*n*-ブタノール、ジメチルホルムアミド、ジオキサン、アセトンの順に減少した¹⁶⁾。このように溶媒の誘電率と速度定数との間には相関関係はみられなかったが、これはずっと強い酸触媒効果によって覆われているためと考えられる。また、ジオキサン中、80°C で *m*-ニトロベンズアルデヒドとアニリンの縮合反応では次の関係が認められた¹⁷⁾。

$$\epsilon = \epsilon_0 + \alpha(a-x) + \beta(na-x) + rx + \delta x \quad \dots [14]$$

ここで、 ϵ は誘電率の測定値、 α, β, r , および δ は、それぞれ、各反応体および生成物に特有な定数、 a は *m*-ニトロベンズアルデヒドの初濃度、 na はアニリンの初濃度、 x は時間 t の間に消費された濃度を示す。この式を用いて誘電率の変化の測定から反応速度および平衡定数が求められた¹⁷⁾。

II. 置換基の影響

アミン・カルボニル反応は、アミンの陰性の窒素がカルボニル化合物の陽性部分を攻撃する反応であるから、アミンの陰性が増すほど、すなわち電子供給基がつくことによって反応が促進され、逆にカルボニルの陽性が増すほど、すなわち電子吸引基の導入によって、反応速度が増すと考えられる。たとえばアニリン・ホルムアルデヒドの初期縮合で、アニリン上の電子供給基は速度を増す効果があり、速度は次の順に減少する¹⁸⁾。

なおアニリンの場合にはアミノ基の *o*- と *p*-位置も反応点であるから、*p*-CH₃ の速度が比較的遅いというような複雑さがみられる。同様に *p*-置換フェニル尿素 *p*-XC₆H₄NHCONH₂ とホルムアルデヒドの反応の置換基効果はハメット式を満足し、 $\rho = -0.765$ で、電子供給基

は反応を促進する¹⁹⁾。

また *p*-置換アセトフェノンのセミカルバゾン生成では、置換基の電子吸引力の増すほど反応が促進され、

その二次速度定数にはハメット則が成立し、その ρ 値は正 (0.91) である¹⁹⁾。ところが類似の反応である置換ベンズアルデヒドのセミカルバゾン生成²⁰⁾、置換ベンゾフェノンのオキシム生成²¹⁾、置換ベンズアルデヒドのオキシムとフェニルヒドラゾン生成²²⁾、置換ベンズアルデヒドと *n*-ブチルアミンとの反応²³⁾ではハメット則は成立しないことがわかった。

この理由としてカルボニル基が基底状態から遷移状態に移るときに (これが速度決定段階になる)、芳香環と CO の間の共鳴が失われるためだと考え、普通の σ 値よりも陽性置換に対して用いられる σ^+ 値を用いると、

$$\log (k/k_0) = \sigma\rho + \sigma^+\rho' \quad \dots [16]$$

の形でよく置換基効果が表わされるとの考えがある²¹⁾。これに対して Noyce ら²⁰⁾は、アミンの付加とそれに引続いて起こる脱水の二段階の速度に大差がないためで、付加が脱水よりもずっと遅いケトンの反応ではもっと直線関係に近付くとしている。さらに Anderson, Jencks は²⁴⁾、すでに述べたように、溶媒の酸度によって付加 [12a] と脱水 [12b] のいずれが速度を決定するかが変わり、置換基効果が [12a] と [12b] では異なるためである

表 1 セミカルバゾン生成の速度および平衡定数, 25% エタノール中, 25°C

ベンズアルデヒド置換基	K_1	$K_2 \times 10^{-5}$	$K_{\text{全}} \times 10^{-5}$	$k_{\text{全}} \times 10^{-7}$	$\sigma: \rho$ 比
H	1.32	5.2	6.9	1.08	—
<i>o</i> -MeO <i>p</i> -MeO	1.67 0.34	4.9 4.5	8.2 1.5	4.75 0.43	11.0
<i>o</i> -OH <i>p</i> -OH	0.33 0.073	13.7 15.5	4.5 1.1	1.03 0.46	2.2
<i>o</i> -Me <i>p</i> -Me	1.05 0.62	6.7 5.5	7.0 3.4	1.49 0.92	1.6
<i>o</i> -Cl <i>p</i> -Cl	19.0 4.14	1.2 2.5	23.3 10.5	1.94 0.86	2.3
<i>o</i> -NO ₂ <i>p</i> -NO ₂	27.1 40.1	2.8 2.1	75 83	0.52 0.96	0.54
ρ	1.81	-0.17	1.64	0.07	—

K_1 : 付加段階 [12a] の平衡定数 l/mol

K_2 : 脱水段階 [12b] の平衡定数 l/mol

$K_{\text{全}}$: 全段階の平衡定数 l/mol

$k_{\text{全}}$: 全段階の速度定数 $l^2/\text{mol}^2 \cdot \text{min}$

と考えた。セミカルバゾン生成において、全段階の置換基効果は付加での効果と平行的であるが、脱水段階では非常に小である²⁵⁾。

ここで興味があるのは、置換ベンズアルデヒドとセミカルバジド、ヒドロキシルアミン、フェニルヒドラジン、*p*-トルイジンなどとの反応のとき、*o*:*p*比はベンズアルデヒド上の置換基と関係なく多くの場合1よりも大きいことである²⁵⁾。たとえばセミカルバゾン生成について表1にみられるように、*o*:*p*の速度比は $\text{MeO} > \text{HO} \approx \text{Cl} > \text{Me} > \text{H}(=1) > \text{NO}_2$ の順に減じ、ニトロ基を除けば、立体障害のあるはずのオルト位置の方がパラ位置よりも常に早く反応している。

この理由として考えられた一つは、(1)のような原ア

ルデヒドでの水素結合の形式のためとされたが²⁶⁾、この水素結合の生成によってカルボニル炭素の陽性は減ずるはずである。第二には、(2)のように活性化複合物での水素結合の生成によるとの説は、メチル基の促進効果を説明できない。第三には、アルデヒドでの電子供給基の共鳴効果はオルトよりもパラ位置に強く現われるため、カルボニル基の陽性はパラ位の電子供給基によるほうがオルトよりも弱められやすく、反応性を一層低下させるとするものである²⁵⁾。最後の説が最も無難と思われる。

7種のカルボニル化合物の水溶液中 (pH=7) でのチオセミカルバゾン生成速度について、Taft 式の σ^* との関係は成立しなかったが、セミカルバゾンとチオセミカルバゾンの生成の速度定数の対数は図4に示すように直

図4 セミカルバゾン生成速度とチオセミカルバゾン生成速度との関係

線関係にあり、両反応の機構が似ていることを示す²⁷⁾。

ピペロナルと種々の脂肪族第一アミンとのメタノール中での Schiff 塩基生成反応のとき、二次速度定数 k とアミンの塩基度の間に平行関係はなく、むしろトリメチルホウ素との相当する付加化合物の解離 $[\text{R}-\text{NH}_2^+-\text{B}(\text{CH}_3)_3] \rightleftharpoons \text{RNH}_2 + \text{B}(\text{CH}_3)_3$ の自由エネルギーと $\log k$ の間に直線関係がみられる。すなわち標準酸を水からトリメチルホウ素に変えると直線的自由エネルギー関係が成立するのは、水溶液中でのアミンの見掛けの塩基度が溶媒和に影響されるためであろうと思われる²⁸⁾。

図5 Schiff 塩基生成速度と第一アミンのトリメチルボロンの錯化合物の分解の自由エネルギーとの関係

III. アニリン類とホルムアルデヒドの反応

アニリンの窒素がホルムアルデヒドによってメチロール化されるのはアミドや尿素のアミノ基窒素と異ならないが、アミノ基の *p*- または *o*- 位置の炭素も共鳴によって陰性活性をもっているから

酸触媒の存在でメチロールアミンから生ずる炭素陽イオンは別のアニリンの *p*- または *o*- 位置に結合し、引続いて高重合化合物を与えるか、環化してアンヒドロホルムアルデヒドアニリンを生ずる。

反応のくり返して

または

一般に中性では後のアンヒドロホルムアルデヒドアニリンがおもに沈殿し、強酸性ではアニリン樹脂が主として生ずる。pH 0.7~1.6 の酸性溶液中でのアニリン樹脂の生成速度をアルデヒドの減少速度から測定してみると、速度は

$$v = ka^2(f-x)/([H^+] + C) \cdots \cdots [22]$$

(a : アニリン初濃度, $f-x$ は残存ホルムアルデヒド濃度, C は定数) にしたがう。このように速度がアニリン初濃度 a に関係し $a-x$ に関係しないのは一寸ふしぎであるが、反応の初期にはアニリン上の反応点がオルト、パラに3箇所存在して濃度減少が無視できるからであろう¹⁸⁾。上の速度式は、式[19]のような炭素陽イオンとアニリン類の反応が速度を決定すると考えて説明できる。しかし液が中性 (pH 2~7) に近づくと三量体が沈殿し、アニリン樹脂の生成は遅くなり、式は成立しなくなる。

アニリンの窒素の上の水素がアルキル基に変わった *N*-メチルアニリンでは窒素に対してホルムアルデヒド炭素は結合できないから、ジメチルアミノ基の *p*-位置の炭素に結合する。そして生じた *p*-ジメチルアミノベンジルアルコール (DB と略す) はすみやかに未変化のジメチルアニリンと反応して *p*, *p'*-テトラメチルジアミノジフェニルメタン (TMD と略す) を生じ、樹脂状物は生じない。反応の速度は

$$v = k[\text{ジメチルアニリン}][\text{HCHO}] \cdots \cdots [23]$$

の二次式にしたがうが k と溶液内に触媒として存在している塩酸との関係から、つぎの反応機構が考えられる²⁹⁾。

このように炭素陽イオンまたはそれと水との反応で生じる DB がジメチルアニリンと反応するのが全速度に比し

て非常に速いことは、DB を合成して反応させて確かめられている³⁰⁾。これは DB が電子供給基をもっているため、ホルムアルデヒドよりも DB からのほうが、はるかに炭素陽イオンが生じやすく、その濃度が大きいからであろう。

アニリン誘導体とホルムアルデヒドからメチレンジアミンが生じ、これがベンジン転位と似た転位をするという機構は^{31, 32)}、たとえば

上述の *N*-ジメチルアニリンでも同じ縮合が起こることから考えて疑問である。

IV. マンニヒ反応

アンモニアまたは第一または第二アミンとホルムアルデヒドおよび活性水素化合物との縮合は、マンニヒ反応とよばれる³³⁾。

この反応の機構について、アミンとホルムアルデヒドから生じた炭素陽イオン R_2NCH_2^+ と活性水素化合物 $\text{R}'\text{H}$ から生ずる炭素陰イオン R'^- との間の縮合であるとの説も出されたが³⁴⁾、以下に説明するように、この説はうけいられない³⁵⁾。すなわち反応は三次であるが、速度決定段階がこれらの炭素陽イオンと炭素陰イオンとの反応であるとすれば、イオン強度の増加により反応速度は減少するはずであるが、このような塩類効果はみられなかった。また速度式は

$$v = k[\text{R}_2\text{NCH}_2^+][\text{R}']$$

で表わされることになるが、イオンの形成は

であるから、結局

$$v = \frac{kK_1K_2}{[\text{H}_2\text{O}]} [\text{R}_2\text{NCH}_2\text{OH}][\text{R}'\text{H}]$$

となり、速度は酸の濃度 $[\text{HA}]$ に無関係のはずであるが、これは事実と反する。

ジメチルアミン・ホルムアルデヒド・エチルマロン酸

の酸性溶液中での反応のとき、速度は3成分の濃度積に比例し、反応条件下でもアルデヒドとエチルマロン酸(活性水素化合物)の縮合が起こらないことから、まずアミンとアルデヒドの縮合が起こった後、活性水素化合物(マロン酸のエノール型)との速度決定縮合が起こると考えられた³⁵⁾。

なお $R_2NCH_2^+$ なる陽イオンは着色陽イオンを生ずる化合物で証明された³⁶⁾。

以上は酸性溶液中での反応であったが、塩基性溶液中でも反応を行なうことができ、塩基触媒作用がみられる。改良ヨード法を用いてシクロヘキサノンとジメチルアミンのマンニッヒ反応の三次速度定数が測定され、定数と pH の関係から塩基性では以下のような別の機構をとると考えられた³⁷⁾。すなわち pH=1~5 の範囲では、三次速度定数は pH に無関係にほぼ一定であり、pH=5~9 の範囲では三次式に適合しなくなり、9~11 では pH の増加とともに速度定数も増し、その値は酸性溶液のそれよりも大きい。これから塩基性でつぎの機構が提案された。

これから速度は

$$v = k_4 K_1 K_2 K_3 [R_2NH][CH_2O][R'H][OH^-] \quad \cdots \cdots [32]$$

ゆえに三次速度定数 k は次式で示され

$$k = k_4 K_1 K_2 K_3 [OH^-] \quad \cdots \cdots [33]$$

事実と一致する。これに対して酸性での反応は、上述のように、 $R_2NCH_2^+$ とカルボニル化合物のエノール型との反応であるとされた。ケト・エノール間の平衡

の平衡定数 K_7 として

とすれば、速度は

$$v = k_8 K_1 K_5 K_6 K_7 [R_2NCH_2^+][HCHO][R_2'CH-CR''O] \quad \cdots [38]$$

$$k = k_8 K_1 K_5 K_6 K_7 \quad \cdots \cdots [39]$$

ゆえに k は $[H^+]$ や $[OH^-]$ を含まず、したがって上述のように、強い酸性では速度は酸度と無関係になるのだと考えられる。なお pH 5~9 の中性付近で三次式にしたがわないのは、二つの機構が組合わされて複雑になっているからであろう。

V. スルホメチル化反応

ホルムアルデヒド水溶液を重亜硫酸ソーダとアンモニアと 70~75°C に熱すると、次式のようにアミノメタンスルホン酸ソーダを生ずる^{38~40)}。反応は最初ホルムアルデヒドと重亜硫酸塩が反応した後、アンモニアと反応すると考えられている。

このように CH_2SO_3Na 基を水素の代わりに入れる反応をスルホメチル化(sulfomethylation)とよびフェノール、アミン、ケトンなどをスルホメチル化しうる⁴⁰⁾。

これと関連してフクシンを用いるアルデヒドの検出反応、すなわちシッフ試薬によるテスト反応⁴¹⁾、の機構が研究された⁴²⁾。これは赤色色素フクシンに亜硫酸を作用させて、無色に変えた水溶液にアルデヒド水溶液を加えると再び赤色にもどるもので、とくにホルムアルデヒドの鋭敏なテストである。

フクシンと亜硫酸とで作られる無色塩の構造は(3)のようで、これにホルムアルデヒド、ついで亜硫酸が結合してスルホメチル化合物を作り、ついで中央の炭素原子から重亜硫酸イオンが脱離して着色した共鳴イオンを先ずると考える⁴²⁾。

SO_3H^- の濃度を増すと最初速度は増すが、後で解離平衡が成立するとともに速度を低下させ、 $[\text{SO}_3^-]:[\text{CH}_2\text{O}]$ が 1:1 のとき極大となる。また速度は $[\text{CH}_2\text{O}]^2$ に比例する。これらの事実は上の機構と一致する。アセトアルデヒドをホルムアルデヒドの代わりに用いると、着色はすみやかに消失するが、これは平衡で存在しているアルデヒドが重亜硫酸塩と付加化合物を作りやすいので、生じた色素が再び逆反応を受けやすいためと思われる。

VI. アンモニアとアルデヒドの反応

アンモニアとホルムアルデヒドの水溶液を熱すると、容易に縮合して定量的にヘキサメチレンテトラミン（またはヘキサミン、ウロトロピン）を生成する。

ヘキサミンは消毒薬、フェノール樹脂生成の触媒、加硫促進剤、ホスゲン吸収剤などに利用されるから反応は工業的に重要である。アンモニアとホルムアルデヒドのような単純な分子からヘキサミンのように複雑な分子が定量的に生ずるのはどんな機構を通して進むかは興味ある問題である。

Baur ら⁽⁴³⁾はアンモニアの消失速度から

$$v = k[\text{CH}_2\text{O}]^2[\text{NH}_3]$$

の三次式を提出したが、反応機構との関係はいまいである。Bose⁽⁴⁴⁾はヨード滴定法を改良してホルムアルデヒドを定量することによって、やはり三次速度式が成立することを認め、脱水縮合を含むつぎの機構を考えている。

すなわちメチレンイミン $\text{CH}_2=\text{NH}$ は塩基としてカルボニル炭素を攻撃するとともに活性水素化合物としても働くと考えた。しかし速度式でのホルムアルデヒドとアンモニアの次数が明

確でなく、全体で3次というにすぎないし、また $\text{CH}_2=\text{N}-\text{CH}_2-\text{N}=\text{CH}_2$ の生成が速度を決定するか、その後の反応が速度を決定するのかはまだ明確でない。

筆者らの研究では、反応速度式はホルムアルデヒドについて二次、アンモニアについて一次であることを確かめた⁽⁴⁵⁾。したがってジヒドロキシメチルアミン $\text{NH}-(\text{CH}_2\text{OH})_2$ またはメチレンイミノメタノール $\text{CH}_2=\text{N}-\text{CH}_2\text{OH}$ の生成が速度を決定するものと思われる。

また、アンモニアとホルムアルデヒドの反応の途中で酢酸を加えて弱酸性として、そのとき残存するアンモニアとホルムアルデヒドを定量した。しばらく室温に放置して不安定な中間体を加水分解させたのち（このとき生成物のヘキサミンは加水分解されない）、ふたたびアンモニアとホルムアルデヒドを定量して、それぞれ加水分解前の値との差をとると、中間体から加水分解によって生じたアンモニアとホルムアルデヒドのモル比が求められる。このモル比は 1:2 であったから、中間体はアンモニアとホルムアルデヒドのモル比 1:2 から生じたもので、 $\text{NH}-(\text{CH}_2\text{OH})_2$ または $\text{CH}_2=\text{N}-\text{CH}_2\text{OH}$ のようなものと考えられる。また pH と速度定数の関係は塩基側に極大が存在する。これは塩基性では、遊離のアンモニアの濃度が増大するため速度が増大するが、強塩基性では活性なホルムアルデヒドの濃度が減少するために再び速度が減少するのであろうと考えられる。

初期の反応は、次のようであり、

ついで

または

のように進むものと考えられる。

ベンズアルデヒドとアンモニアの反応ではヒドロベンズアミドを生ずる。

反応の速度は、 $v = k[\text{PhCHO}][\text{NH}_3]$ で示され^{46,47)}、反応は可逆である。反応はおそらく

のどちらかの段階を速度決定段階とするのであろう。ベンズアルデヒド環に電子吸引基を入れると速度が増するもの上のようなアンモニアの陰性攻撃の機構を支持している⁴⁶⁾。ただ *p*-メチル基は電子供給基であるのに速度を増しているのはふしぎである⁴⁶⁾。塩化アンモニウムの添加や水酸イオンの添加は速度を増す傾向があるが、これは遊離のアンモニア濃度を増すためであろうと考えられる⁴⁶⁾。これらの点について目下当研究室で速度論的研究を進めている。(昭和37年9月6日受理)

文 献

- 1) アミン・アルデヒド反応の総説は、
 - a) 小方, “有機反応論” 新版 p. 257 丸善 (1962)
 - b) J. F. Walker, “Formaldehyde” 2nd Ed., 14章 Reinhold (1953)
- 2) 岡野, 小方, *J. Am. Chem. Soc.* **74** 5728 (1952)
- 3) J. I. de Jong, J. de Jonge, *Rec. trav. chim.* **71** 643 (1952)
- 4) L. E. Smythe, *J. Am. Chem. Soc.* **74** 2713 (1952); **75** 574 (1953)
- 5) 井本, 谷垣, 前野, *工化* **64** 389 (1961)
- 6) 川合, 井上, 名工研報告, No. **17** 13, 20 (1957)
- 7) J. Lemaitre, G. Smets, R. Hart, *Bull. Belg.* **63** 182 (1954); *C.A.* **48** 12530 (1954)
- 8) J. Ugelstad, J. de Jonge, *Rec. trav. chim.* **76** 919 (1957)
- 9) J. B. Conant, P. D. Bartlett, *J. Am. Chem. Soc.* **54** 2881 (1932)
- 10) F. H. Westheimer, *J. Am. Chem. Soc.* **56** 1964 (1934)
- 10a) K. Wiechert, H. Heilmann, *Chem. Ber.* **94** 3223 (1961)
- 11) G. H. Stempel, Jr., G. S. Schaffel, *J. Am. Chem. Soc.* **66** 1158 (1949)
- 12) W. P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.* **81** 475 (1959)
- 13) E. H. Cordes, W. P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.* **84** 826, 832, 439 (1962)
- 14) 小方, “有機イオン反応機構” p. 57 誠文堂 (1961)
- 15) a) E. S. Amis, *J. Chem. Educ.* **30** 351 (1953)
- b) E. S. Amis et al., *J. Am. Chem. Soc.* **66** 1823 (1944)
- 16) G. Kresze, K. Becker, *Z. Naturforsch.* **12B** 45 (1957)
- 17) G. Kresze, H. Goetz, *Z. Naturforsch.* **10B** 370 (1955)
- 18) 小方, 岡野, 菅原 *J. Am. Chem. Soc.* **73** 1715 (1951)
- 19) R. P. Cross, P. Fugassi, *J. Am. Chem. Soc.* **71** 22 (1949)
- 20) D. S. Noyce, A. T. Battini, S. G. Smith, *J. Org. Chem.* **23** 752 (1958)
- 21) J. D. Dickinson, C. Eaborn, *J. Chem. Soc.* **1959** 3036
- 22) G. Vanon, P. Montheard, *Bull. soc. chim. France* **7** 551 (1940)
- 23) G. M. Santerre, C. J. Hansrote, Jr., T. I. Crowell, *J. Am. Chem. Soc.* **80** 1254 (1958)
- 24) B. M. Anderson, W. P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.* **82** 1773 (1960)
- 25) R. Wolfenden, W. P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.* **83** 2763 (1961)
- 26) S. Pinchas, *Chem. & Ind.* 1451 (1959)
- 27) I. D. Fiarman, J. D. Gettler, *J. Am. Chem. Soc.* **84** 961 (1962)
- 28) R. L. Hill, T. I. Crowell, *J. Am. Chem. Soc.* **78** 2284 (1956)
- 29) 小方, 岡野, *J. Am. Chem. Soc.* **72** 1459 (1950)
- 30) L. H. Smith, K. N. Welch, *J. Chem. Soc.* **1934** 1136
- 31) O. Ya. Fedotova, M. A. Askarov, I. P. Losev, *Zhur. Obshchei, Khim.* **27** 775 (1957); *C.A.* **51** 16369h (1957)
- 32) O. Ya. Fedotova, M. A. Askarov, A. B. Kucharev, *Doklady Akad. Nauk Uzbek. SSR* **31** (1958); *C.A.* **53** 7092h (1959)
- 33) マンニッヒ反応の総説は, E. E. Blicke, *Org. Reactions* **1** 303 (1942)
- 34) S. V. Lieberman, E. C. Wagner, *J. Org. Chem.* **14** 1001 (1949)
- 35) E. R. Alexander, E. J. Underhill, *J. Am. Chem. Soc.* **71** 4014 (1949)
- 36) H. Hellmann, G. Opitz, *Chem. Ber.* **90** 8 (1957)
- 37) T. F. Cummings, J. R. Shelton, *J. Org. Chem.* **25** 419 (1960)
- 38) F. Raschig, *Ber.* **59** 859 (1926)
- 39) H. J. Backer, H. Mulder, *Rec. trav. chim.* **52** 454 (1933); **53** 1120 (1934)

- 40) C.M. Suter, P.K. Bair, F.G. Bordwell, *J. Org. Chem.* **10** 470 (1945)
 41) H. Schiff, *Compt. rend.* **60** 32, 913 (1865); *Ann.* **140** 92 (1866)
 42) H. Hormann, W. Grassmann, G. Fries, *Ann.* **616** 125 (1958)
 43) E. Baur, W. Rüetschi, *Helv. Chim. Acta* **24** 754 (1941)
 44) S. Bose, *J. Ind. Chem. Soc.* **34** 663 (1957)
 45) 小方, 川崎, 日本化学会, 東海支部大会講演, 11 月 (1962); Tetrahedron 投稿中
 46) F. Dobler, *Z. physik. Chem. (Leibzig)* **101** 1 (1922)
 47) R.K. McLeod, T. I. Crowell, *J. Org. Chem.* **26** 1094 (1961)
 48) T. I. Crowell, D. W. Peck, *J. Am. Chem. Soc.* **75** 1075 (1953)
 49) F. B. Price, Jr., L. P. Hammett, *J. Am. Chem. Soc.* **63** 2387 (1941)
 50) L. E. Smythe, *J. Am. Chem. Soc.* **75** 574 (1953); **74** 2713 (1952); **73** 2735 (1951)
 51) G. A. Crowe, Jr., C. C. Lynch, *J. Am. Chem. Soc.* **70** 3796 (1948); **71** 3731 (1949)
 52) G. A. Crowe, Jr., C. C. Lynch, *J. Am. Chem. Soc.* **72** 3622 (1950)
 53) R. Květon, F. Hanousek, *Chem. Listy* **48** 1205 (1954); **49** 63 (1955); *C.A.* **49** 6970 f; 6970 i (1955)
 54) R. Květon, F. Hanousek, M. Králová, *Chem. Listy* **46** 739 (1952); *C.A.* **47** 12259h (1953)
 55) G. Kresze, H. Manthey, *Z. Elektrochem.* **58** 118 (1954)
 56) J. Koskikallio, *Acta Chem. Scand.* **10** 1267 (1956); *C.A.* **52** 8704 (1958)

付 表

アミンとアルデヒドの反応とその速度式

ア ミ ン A	アル デ ヒ ド B	生 成 物 C	速 度 式 v	溶媒, その他	文 献
セミカルバジド	置換ベンズアルデヒド $\text{XC}_6\text{H}_4\text{CHO}$	セミカルバゾン	$k[\text{A}][\text{B}]$	水, pH 変化	9, 20, 25
(X=H, <i>p</i> -Et ₂ N, <i>p</i> -MeO, <i>m</i> -MeO, <i>p</i> -Me, <i>m</i> -Me, <i>p</i> -Cl, <i>m</i> -Cl, <i>p</i> -NO ₂ , <i>m</i> -NO ₂)					
セミカルバジド	フルフラール	セミカルバゾン	$k[\text{A}][\text{B}]$	リン酸緩衝水溶液	9, 12, 49
セミカルバジド	<i>d</i> -カルボン	セミカルバゾン	$k[\text{A}][\text{B}][\text{酸}]$	エタノール-水	11
セミカルバジド	アセトアルデヒド	セミカルバゾン	$k[\text{A}][\text{B}]$	リン酸緩衝水溶液	9
セミカルバジド	トリメチルアセトアル デヒド	セミカルバゾン	$k[\text{A}][\text{B}]$	リン酸緩衝水溶液	9
チオセミカルバジド	フルフラール	チオセミカルバゾン	$k[\text{A}][\text{B}]$	リン酸緩衝水溶液	27
ヒドロキシルアミン	フルフラール	オキシム	$k[\text{A}][\text{B}]$		12
ヒドロキシルアミン	<i>d</i> -カルボン	オキシム	$k[\text{A}][\text{B}][\text{酸}]$	エタノール-水	11
フェニルヒドラジン	<i>d</i> -カルボン	フェニルヒドラゾン	$k[\text{A}][\text{B}][\text{酸}]$	エタノール-水	11
1-フェニルエチルア ミン	<i>p</i> -クロルベンズアル デヒド	<i>N</i> -(<i>p</i> -クロルベンジ リデン)-1-フェニルエ チルアミン	$k[\text{A}][\text{B}]$	メタノール, ブタノ ール, ジメチルホルム アミド, ジオキサン, ア セトン	16
アルキルアミン RNH ₂	ピペロナル	<i>N</i> -ピペロニリデンア ルキルアミン	$k[\text{A}][\text{B}]$	メタノール	48, 28
(R=Me, Et, <i>n</i> -Pr, <i>i</i> -Pr, <i>n</i> -Bu, <i>i</i> -Bu, <i>s</i> -Bu, <i>t</i> -Bu)					
<i>n</i> -ブチルアミン	置換ベンズアルデヒド $\text{X-C}_6\text{H}_4\text{CHO}$	<i>N</i> -ベンジリデン- <i>n</i> -ブ チルアミン	$k[\text{A}][\text{B}]$ $k=k_0+k'[\text{HAc}]$	酢酸緩衝メタノール溶 液	23
(X= <i>p</i> -Me ₂ N, <i>p</i> -MeO, <i>p</i> -Me, <i>m</i> -OH, H, <i>p</i> -Cl, <i>m</i> -NO ₂ , <i>p</i> -NO ₂ , 3,4-CH ₂ O ₂)					

アニリン	<i>p</i> -クロロベンズアルデヒド	<i>N</i> - <i>p</i> -クロロベンジリデンアニリン	$k[A][B]$		13
アニリン	<i>m</i> -ニトロベンズアルデヒド	<i>N</i> - <i>m</i> -ニトロベンジリデンアニリン	$k[A][B]$	ジオキサン	17
<i>N</i> -メチルアニリン	アニスアルデヒド	—	—	ベンゼン	17
<i>N, N</i> -ジメチルアニリン	アニスアルデヒド	—	—	ベンゼン	17
<i>p</i> -ジメチルアミノアニリン	<i>p</i> -ニトロベンズアルデヒド	<i>N</i> -(<i>p</i> -ニトロベンジリデン)- <i>p</i> -ジメチルアミノアニリン	$k[A][B]$	酢酸緩衝水溶液	55
ベンズアミド	ホルムアルデヒド	<i>N</i> -メチロールベンズアミド	$k[A][B]$	酢酸, リン酸緩衝水溶液	8

$$k = k_{H_2O}[H_2O] + k_{H_3O}[H_3O^+] + k_{AH}[酸] + k_{OH}[OH^-]$$

プロピオンアミド	ホルムアルデヒド	<i>N</i> -メチロールプロピオンアミド	$k[A][B]$	水	8
クロルアセトアミド	ホルムアルデヒド	<i>N</i> -メチロールクロルアセトアミド	$k[A][B]$	水	8
ベンズアミド	ホルムアルデヒド	<i>N</i> -メチロールベンズアミド	$k[A][B]$	水, pH 8.6~12.7	
アセトアミド	ホルムアルデヒド	<i>N</i> -メチロールアセトアミド	$k[A][B]$	水	56
尿 素	ホルムアルデヒド	メチロール尿素	$k[A][B]$	酢酸, リン酸緩衝水溶液	3

$$k = k_{H_2O}[H_2O] + k_{H_3O}[H_3O^+] + k_{HA}[酸] + k_{OH}[OH^-] + k_B[塩基]$$

尿 素	ホルムアルデヒド	メチロール尿素	$k[A][B]$		50, 51, 52
メチル尿素	ホルムアルデヒド	メチロールメチル尿素	$k[A][B]$	水	50
エチル尿素	ホルムアルデヒド	メチロールエチル尿素	$k[A][B]$	水	50
フェニル尿素	ホルムアルデヒド	メチロールフェニル尿素	$k[A][B][HCl]$	HCl-水	5
チオ尿素	ホルムアルデヒド	メチロールチオ尿素	$k[A][B]$	水, pH 変化	6, 7
メラミン	ホルムアルデヒド	モノ, ジ, トリ-メチロールメラミン	$k[A][B] - k'[C]$		2, 53
ジシアンジアミド	ホルムアルデヒド	モノ, ジ-メチロールジシアンジアミド	$k[A][B]$	水	54
<i>N</i> -ジメチルアニリン	ホルムアルデヒド	<i>p, p'</i> -テトラメチルジアミノジフェニルメタン	$k[AH^+][B]$	HCl-水	29
アニリン	ホルムアルデヒド	<i>N</i> -(<i>p</i> -アミノベンジリデン)-アニリン	$\frac{k[A]^2[B]}{[H^+] + \text{const}}$	HCl-水	18
アンモニア	置換ベンズアルデヒド $X-C_6H_4CHO$	ヒドロベンズアミド	$k[A][B]$	95%エタノール	46

$$(X = p\text{-Me}, p\text{-MeO}, p\text{-Cl}, m\text{-NO}_2, p\text{-NO}_2, o\text{-NO}_2)$$

アンモニア	2,4-ジメチルベンズアルデヒド	ヒドロベンズアミド	$k[A][B]$	95%エタノール	46
アンモニア	ケイ皮アルデヒド	ヒドロベンズアミド	$k[A][B]$	95%エタノール	46
アンモニア	<i>p</i> -ジメチルアミノベンズアルデヒド	<i>N</i> - <i>p</i> -ジメチルアミノベンジリデンアニリン	$k[A][B]$	メタノール	47
アンモニア	ホルムアルデヒド	ヘキサミン	$k[A][B]^2$	水	43, 45
アンモニア	ホルムアルデヒド	ヘキサミン	$k[B]^3 ?$	水	44

マンニッヒ反応

アミン A	アルデヒド B	活性水素化合物 C	生成物	速度式	溶媒, その他	文献
ジメチルアミン	ホルムアルデヒド	シクロヘキサノン	2-ジメチルアミノ-メチルシクロヘキサノン	$k[A][B][C]$	水 pH 1~11	37
ジメチルアミン	ホルムアルデヒド	エチルマロン酸	ジメチルアミノメチルエチルマロン酸	$k[A][B][C]$	水	35