脂肪族アミンとエポキシプロパン誘導体との 反応および反応生成物に関する研究 (第1報)

脂肪族アミンとエポキシプロパン誘導体との反応

市 川 嘉 一 郎*

Studies on the Reactions of Aliphatic Amines with
Epoxypropane-derivatives and their Products. I

Reactions of aliphatic Amines with Epoxypropane-derivatives

Kaichiro ICHIKAWA*

The reaction of aliphatic primary and secondary amines with epoxypropane-derivatives, such as epichlorohydrin and glycidolsulfonic acid esters in methanol as a solvent at a comparatively low temperature was investigated.

At the reaction temperature of 20°C with an amine and epichlorohydrin, only a simple additive reaction such as aminochlorohydrin formation, occurred, sometimes, trivial side reaction being followed. With amines and glycidolsulfonic acid esters, a considerably strong side reaction always occurred.

At a low temperature of 2~3°C, a simple additive reaction (the formation of aminochlorohydrin by ring opening reaction of epoxy group) was sometimes taken place with amines and glycidolsulfonic acid esters. So, in general there is a suppression of side reaction.

It was considered from the tendency of reaction due to the kind of amines that the effect of steric hindrance was large.

I. 緒 言

エポキシ基と塩素原子を有するエピクロロヒドリンはその高度の反応性に注目し数多くの研究がなされているが、特にアミン類との反応の研究は重合物、医薬品への

誘導など応用範囲が広いので近年急速に開発されてきた。

しかしながらアミンとの付加反応により生成するアミノクロロヒドリン体、およびそれから導びかれる第四アンモニウム塩を主として取り扱った研究は E. Schneider のドイツ特許 1,111,638 以外余り見当たらない。

筆者はアミノクロロヒドリン体より導びかれる分子内第四アンモニウム化合物すなわちアゼチジニウム化合物の反応性から期待される応用に着目し研究を始めたが、

* 山之内製薬, 中央研究所 (東京都板橋区小豆沢町 1 丁目10番地)
Central Research Laboratory of Yamanouchi
Pharm. Co., Ltd. (1-10, Azusawa, Itabashi-ku,
Tokyo, Japan)

さらにエポキシプロパン誘導体としてグリシドール各種スルホン酸エステルからも興味ある化合物がえられることを見出した。

本報はメチルアルコール溶液中比較的低温の反応条件での各種脂肪族アミンとエピクロルヒドリン, およびグリシドール各種スルホン酸エステルの反応性をつぎのような反応様式の可能性を考慮して調べた基礎的研究結果である。

アミンとして第二アミン, エポキシプロパン誘導体としてエピクロルヒドリンを例にとる。

反応〔1〕が主反応と考えられる。

反応〔2〕は〔1〕で生成したアミノクロルヒドリン体が分子内四級化する場合。

反応〔3〕は〔2〕で生成した分子内第四アンモニウム化合物すなわちアゼチジニウム化合物に未反応アミンが作用する場合。

反応〔4〕は〔1〕で生成したアミノクロルヒドリン体が分子間四級化する場合。

反応〔5〕はアミノクロルヒドリン体に未反応のエピクロルヒドリンが作用する場合。

反応〔6〕はアミノクロルヒドリン体にエピクロルヒドリンの塩素原子が作用し四級化する場合。

反応〔7〕はアミノクロルヒドリン体が未反応のアミンに脱塩酸されエポキシ基を再生する場合。

反応〔8〕は〔7〕で再生されたアミノエポキシ体が未反応アミンと作用しビス第三アミン体を生成する場合である。

各反応型式における全アミン量 (遊離の第一, 第二および第三アミン) 見掛けの第三アミン生成量およびエポキシ基量の消長を考えると〔1〕では全アミン量不変, 見掛けの第三アミン生成量はエポキシ基の減少量と等しい。

〔2〕, 〔4〕, 〔5〕, 〔6〕では全アミン量の減少があり, 見掛けの第三アミン生成量はエポキシ基の減少量より少ない。〔3〕〔7〕〔8〕では全アミン量の減少があり, 見掛けの第三アミン生成量はエポキシ基の減少量より多い。ただしいずれの場合も先行した反応を考慮しての判断である。

II. 実験の部

1. 試料

〔第一アミン〕 メチルアミン, エチルアミン, *n*-プロピルアミン, *i*-プロピルアミン, エタノールアミン, *n*-ブチルアミン, *i*-ブチルアミン, *n*-ヘキシルアミン, シクロヘキシルアミン。

〔第二アミン〕 ジメチルアミン, ジエチルアミン, ジ-*n*-プロピルアミン, ジエタノールアミン, ジ-*n*-ブチルアミン, ピロリジン, ピペリジン, ピペラジン, モルホリン。

〔エポキシプロパン誘導体〕 エピクロルヒドリン, グ

リシドールメタンスルホン酸エステル, グリシドールベンゼンスルホン酸エステル, グリシドール-*p*-トルエンスルホン酸エステル。

以上のうちグリシドールスルホン酸エステル類は米国特許 2,755,290 により合成し, メチルアミンおよびエチルアミンは市販の水溶液よりガスとして発生させ無水メチルアルコールに溶解し, 他の試料も市販品を精製し使用した。なおピペラジンは結晶水を除き精製した。

2. 実験方法 第一アミンは 1.5 m mol/cc, 第二アミンおよびエポキシプロパン誘導体は 3 m mol/cc 濃度の無水メチルアルコール溶液としおのおのから同容量 (10~20cc) をとり恒温槽中, 所定温度 (2~3°C, 20°C, 35°C) で反応させ所定時間毎に 1~2cc の反応液を採取し, 全アミン量, 第三アミン量およびエポキシ基量を次に述べる方法で定量した。

3. 分析法

i. **全アミン量** 反応液 1cc を氷酢酸 20cc に秤取り 0.1 N 過塩素酸-氷酢酸溶液で電位差滴定法で滴定した。

ii. **第三アミン量** 反応液 1cc を無水酢酸 2cc 中に秤取り室温に 2 hr 放置し第一および第二アミンはアセチル化体とし, アセチル化されないで残存する第三アミン量を全アミン量の場合と同様 0.1 N 過塩素酸-氷酢酸溶液で滴定した。

iii. **エポキシ基量** エポキシ化合物だけならば最も一般的なエポキシ基に塩化水素を付加させる方法¹⁾ が適用されるが, アミンが共存する場合には塩素イオンを測定する方法が適当であるという報告²⁾ があるが筆者の場合この方法もエポキシ基量測定値を極度に低下させるので, 臭化水素がエポキシ基に速やかに付加することを利用する方法³⁾, すなわち反応液 1cc をベンゼン 10cc 中に秤取り 0.1 N 臭化水素-氷酢酸溶液で電位差滴定法で滴定し, この滴定値から全アミン量の滴定値を差引いてエポキシ基量を求めた。

III. 実験結果

1. 第一アミンとエポキシプロパン誘導体との反応

第一アミンとエポキシプロパン誘導体のメチルアルコール溶液のおのおの同容積 (10cc または 20cc) を 20°C で反応させて二つの傾向に大別される結果をえた。これを図 1 および 図 2 に示す。

エチルアミン, エタノールアミン, *n*-プロピルアミン, *n*-ブチルアミン, *i*-ブチルアミン, および *n*-ヘキシルアミンは図 1 のメチルアミンとほぼ同じ傾向を, シクロヘキシルアミンが図 2 の *i*-プロピルアミンとほぼ同じ傾向を示す。

図 1 メチルアミン

図 2 *i*-プロピルアミン

i. 第一アミンとエピクロヒドリンとの反応 反応〔1〕だけが起きていると思われるアミンは *n*-プロピルアミン, エタノールアミン, *i*-プロピルアミン, *n*-ブチルアミン, *i*-ブチルアミン, *n*-ヘキシルアミン, シクロヘキシルアミンなどでメチルアミン, エチルアミンでは若干〔1〕以外の反応が起きていることがうかがえる。

全アミン量の減少が余り影響しない反応初期段階で第三アミン生成曲線からその生成速度をやや定性的に比較すると

メチルアミン $\gg$ *n*-ブチルアミン, *n*-ヘキシルアミン, *n*-プロピルアミン, エチルアミン, エタノールアミン, *i*-ブチルアミン $\gg$ シクロヘキシルアミン, *i*-プロピルアミン

の順となる。

ii. 第一アミンとグリシドール各種スルホン酸エステルとの反応 どのアミンでも程度の差はあるが例外なく〔1〕以外の反応が同時に起こり, かなり強い全アミン量の減少が見られ減少速度を定性的に見ると

メチルアミン $>$ エチルアミン $>$ *n*-プロピルアミン, *n*-ブチルアミン, *n*-ヘキシルアミン $>$ *i*-ブチルアミン, エタノールアミン, シクロヘキシルアミン, *i*-プロピルアミン

の順となる。

またエピクロヒドリンの場合見られたように *i*-プロピルアミンとシクロヘキシルアミンは第三アミンの見掛けの生成速度はきわめて遅い。

つぎにスルホン酸の種類別の全アミン量の減少速度はアミンの種類にかかわらず

ベンゼンスルホン酸 $>$ *p*-トルエンスルホン酸 $>$ メタンスルホン酸

の順となり, 見掛けの第三アミン生成速度は丁度この逆の

メタンスルホン酸 $>$ *p*-トルエンスルホン酸 $>$ ベンゼンスルホン酸

の順となる。しかも一たん生成した第三アミンが減少する。

3. 第二アミンとエポキシプロパン誘導体との反応 第一アミンの場合と同じ要領で反応させて 図 3~5 までの結果をえた。

ジエチルアミン, ジ-*n*-プロピルアミンは図 3 のジメチルアミンとほぼ同じ傾向を, ジ-*n*-ブチルアミンは図 4 のジエタノールアミンとほぼ同じ傾向を, ピロリジン, ピペラジンおよびモルホリンは図 5 のピペリジンとほぼ同じ傾向を示す。

図 3 ジメチルアミン

図 4 ジエタノールアミン

図5 ピペリジン

i. 第二アミンとエピクロルヒドリンとの反応 反応[1]だけが起きていると思われるアミンはピペラジン、モルホリン、ジエタノールアミンなどで、他のアミンは全部[1]以外の反応が起きている。

そして全アミン量の減少が余り影響しない反応初期の第三アミンの生成速度を見ると、

ジメチルアミン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン>モルホリン>ジエチルアミン、ジ-*n*-ブチルアミン、ジ-*n*-プロピルアミンの順となる。

ii. 第二アミンとグリシドール各種スルホン酸エステルとの反応 第一アミンの場合と同様どのアミンも[1]以外の反応を伴い全アミン量の減少も激しく

ピペリジン、ピロリジン>ジメチルアミン>ジエチルアミン>ジ-*n*-ブチルアミン>ピペラジン>ジ-*n*-プロピルアミン>モルホリン>ジエタノールアミンの順となる。

またスルホン酸の種類別の全アミン量の減少速度および第三アミンの生成速度は第一アミンの場合と同じ傾向を示す。

4. 反応温度の影響 反応温度が反応様式とどんな関係があるか調べた。

i. モルホリンとエピクロルヒドリンとの反応 モル

図6 モルホリンとエピクロルヒドリン

図7 ピペラジンとグリシドールベンゼンスルホン酸エステルモルホリンとエピクロルヒドリンのおのメチルアルコール溶液を 20°C および 35°C で反応させて 図6 の如き結果をえた。

反応温度 20°C では反応[1]だけが起きていると考えられ、反応度 35°C では若干全アミン量の減少が認められるが第三アミン生成量とエポキシ基減少量とがほとんど等しいことから[1]以外の反応が互いにその影響を相殺し合っているとも考えられる。

ii. ピペラジンとグリシドールベンゼンスルホン酸エ

ステルとの反応 ピペラジンとグリシドールベンゼンスルホン酸エステルのおおのメチルアルコール溶液を 2~3°C および 20°C で反応させ 図 7 の如き結果をえた。

2~3°C の場合なお全アミン量の減少は認められるが第三アミン生成量とエポキシ基減少量とがほぼ等しい。

20°C で反応させると最初急激にエポキシ基は減少するが 2 hr 目位から 5 hr 目位にわたりその減少速度が弱まるばかりかエポキシ基の増加する傾向さえ認められるが前に述べた反応〔7〕によりエポキシ基の再生が行なわれていることを示す。2~3°C の場合もわずかながらこの現象が見られる。

iii. モルホリンとグリシドール-*p*-トルエンスルホン酸エステルとの反応 モルホリンとグリシドール-*p*-トルエンスルホン酸エステルのおおのメチルアルコール溶液を 2~3°C および 20°C で反応させ反応の状態を観察した。

2~3°C の反応温度では反応は遅いがモルホリンとエピクロルヒドリンとを 20°C で反応させた場合と同様〔1〕だけが起っていると考えられる。

20°C の反応温度では全アミン量の減少を認め第三アミンと量エポキシ基との間のアンバランスが見られるが余り顕著なエポキシ基の再生は見られない。

iv. モルホリンとグリシドールベンゼンスルホン酸エステルとの反応 モルホリンとベンゼンスルホン酸エステルのおおのメチルアルコール溶液を 20°C および

35°C で反応させ 図 8 の如き結果をえた。

20°C の場合はグリシドール-*p*-トルエンスルホン酸エステルの場合よりエポキシ基の再生傾向が強く 35°C の場合は予想される如く全アミン量の減少、エポキシ基の減少、第三アミンの生成などは相当早い、エポキシ基の再生も相当強く認められ、一方生成する第三アミンの減少も急激である。

IV. 考 察

1. アミンの種類による第三アミン生成速度傾向

反応温度で 20°C アミンとグリシドールスルホン酸エステル類とを反応させる場合はいずれも〔1〕の正常な付加反応以外の反応も強く起こり如何なる反応様式により反応が進むか解析することはきわめて困難であるが、アミンとエピクロルヒドリンとの反応の場合は第一アミンではこの〔1〕の反応速度すなわち第三アミン生成速度はカッコ内に示した如くアミン相互間に塩基強度 (pKa)⁹⁾ に大差がないにもかかわらず、メチルアミン (10.65) が飛び抜けて早く、つぎに *n*-ブチルアミン (10.61), *n*-ヘキシルアミン (10.65), *n*-プロピルアミン (10.58), エチルアミン (10.67), エタノールアミン (9.44), *i*-ブチルアミン (10.42) などがそれにつづき中程度に早く、シクロヘキシルアミン (10.64), *i*-プロピルアミン (10.63) が極度に遅くなっている。

第二アミンでも〔1〕以外の反応の影響が比較的少ない反応初期段階で見ると pKa 値に無関係にジメチルアミン (10.71), ピロリジン (11.27), ピペリジン (11.13), ピペラジンなどがほぼ同程度に非常に早く、つぎにモルホリンがつづき、ジエチルアミン (10.98), ジ-*n*-ブチルアミン (11.31), ジ-*n*-プロピルアミン (10.91), ジエタノールアミン (8.88) がそれにつづく。

このような順序を示すのは第一アミンの場合はアルキル基の大小による立体障害的影響がメチル基からエチル基になると急に効いてくるためと思われる、シクロヘキシルアミンと *i*-プロピルアミンはそのアルキル基が大きい上にアミノ基が第二炭素に直接結合しているための障害が加算されてくるためと思われる。エタノールアミンが遅いのは水素結合を形成しているための障害であろう。

第二アミンの場合はピロリジン、ピペリジン、ピペラジンなどは脂環化合物でアルキル基の自由廻転がないのであまり障害を受けることがなく、これにつづくモルホリンと共に相当早い。ジエタノールアミンの遅いのも水素結合のためと思われる。

2. アミンの種類による全アミン量の減少速度の傾向

図 8 モルホリンとグリシドールベンゼンスルホン酸エステル

全アミン量の減少速度の傾向はエピクロルヒドリンとの反応の場合、第三アミンの生成速度の傾向に見られたような顕著な立体障害の影響はないが傾向は大体似ている。

グリシドールスルホン酸エステル類との反応の場合は塩素より強いスルホン酸エステルの電子吸引性に起因する強い反応性のため全アミン量の減少が強く現われる。これらの場合もほぼ立体障害と考えられる順序に全アミン量の減少が遅くなるがピペラジンとモルホリンが特に遅くなりその順序が入れ替るがその構造上の何等かの理由と思われるが説明がつかない。

スルホン酸エステルの種類による全アミン量の減少速度の順もその電子吸引性の相違のためと思われる。

3. 反応温度と反応傾向 反応温度 20°C ではモルホリンとエピクロルヒドリンとの反応では反応〔1〕だけ、モルホリンとグリシドールベンゼンスルホン酸エステルまたはグリシドール-*p*-トルエンスルホン酸エステルとの反応、ピペラジンとグリシドールベンゼンスルホン酸エステルとの反応などでは〔1〕はもちろんそのほかの反応も起こる。

反応温度 2~3°C ではモルホリンとグリシドール-*p*-トルエンスルホン酸エステルとの反応では〔1〕の反応だけが起こり、ピペラジンとグリシドールベンゼンスルホン酸エステルとの反応では〔1〕以外の反応も少ないながらも認められることなどから、一般に脂肪族アミンと筆者の扱っているエポキシプロパン誘導体とのメチルアルコール中の反応では 0°C に近い温度で反応させれば反応〔1〕だけか、あるいは反応〔1〕を主反応として進めさせることができる。

後記 本研究の遂行に当りご指導とご助言を載いた東京工業大学鶴岡信三教授、前当社基礎研究部長森沢清博士、本研究の発表を許可され、ご鞭撻を載いた当社研究所長村上増雄博士、ならびにご協力を載いた研究員諸氏に厚くお礼申し上げます。

文 献

- 1) J. Mitchell, Jr. et al., *Organic Analysis Vol. I* 127 (1953) Interscience Publishers, New York.
- 2) 加倉井ら, 工化 **63** 293 (1960)
- 3) A.J. Durbetaki. *Anal. Chem.* **28** 2000 (1956)
- 4) N.F. Hall et al., *J. Am. Chem. Soc.* **54** 3469 (1932)