(昭和38年9月1日受理)

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2報)

反応生成物について

市川嘉一郎*

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

On the Reaction Products.

Kaichiro ICHIKAWA*

By the reaction of several aliphatic secondary amines with epichlorohydrin, N-(γ -chloro- β -hydroxypropyl) amino compounds were isolated. These compounds were turned easily into quarternary ammonium compounds by standing for long period of time or by heating of their aqueous solution, but it was found that a complete quarternarisation was difficult in case of N,N'-bis(γ -chloro- β -hydroxypropyl) piperazine.

However, N-(γ -chloro- β -hydroxypropyl) amino compounds or quarternary ammonium compounds were unable to be isolated from the reaction product of aliphatic primary amines with epichlorohydrin.

Reactions of aliphatic amines and glycidolsulfonic acid esters gave products difficult for isolation of N-(γ -sulfonyloxy- β -hydroxypropyl) amino compounds but resulted in a directive formation of quarternary ammonium compounds, except for the reaction of piperazine and glycidol-*p*-toluenesulfonic acid esters.

It was confirmed that these quarternary ammonium compounds were formed only as an intramolecular reaction resulting in the azetidinium ring.

I. 緒言

前報で各種脂肪族アミンと各種エポキシプロパン誘導体との反応傾向を調べ、アミンの種類によりその立体構造的障害が大きく作用すること、エポキシプロパン誘導体としてエピクロルヒドリンよりグリシドールスルホン酸エステル類の方が非常に反応性が大きく、四級化し易

く、それに伴う副反応も起り易いことを述べたが本報ではそれらの知見に基づいて若干の反応生成物を単離し、その構造の決定を試みたので報告する。

II. 実験結果とその考察

1. アミノクロルヒドリン体の生成 第一報で取り上げた各種脂肪族アミンとエピクロルヒドリンをメチルアルコール中5~10°Cで反応処理したが第一アミンとエピクロルヒドリンとの反応生成物は減圧蒸留など加熱することにより複雑な重合および分解反応を起すためか単離することはできなかったが、第二アミンとエピクロル

* 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)

ヒドリンとからは若干のアミノクロヒドリン体を単離できた。すなわち次の五種類の化合物である。

一般にアミンとエピクロヒドリンとの反応は前報にも述べたようにきわめて複雑で、単一の反応だけを進行させることは困難であるが、反応温度 20°C で処理した結果から判断するとさらに低温で反応した場合、反応の遅速の相違はあっても一応 N-(γ-クロロ-β-)オキシプロピル) アミン類が主成分として生成するものと考ええる。

2. N-アミノクロヒドリン体の四級化合物 一般に脂肪族第二アミンとエピクロヒドリンとより得られたアミノクロヒドリン体はしばらく放置ただけで容易に四級化して結晶となる。しかし第一アミンからはアミノクロヒドリン体が得られなかったと同様に単離できなかった。

モルホリンとエピクロヒドリンとを反応させ得た N-(γ-クロロ-β-)オキシプロピル) モルホリン (5) について種々の条件で四級アミノ化を試みた結果を 図 1 に示す。

すなわち次に示す条件で処理し一定時間毎にその塩素イオン量を硝酸銀溶液で滴定した。

アミノクロヒドリン体そのまま (20°C, 100°C), 水溶液 (20°C, 100°C), メチルアルコール溶液 (20°C, 65°C) n-ブチルアルコール溶液 (118°C), ジメチルホルムアミド溶液 (20°C, 100°C), ジオキサン溶液 (100°C), アセトン溶液 (56°C), おおの (0.02 mmol/cc 濃度)

処理温度 20°C では水溶液およびアミノクロヒドリン体そのままは若干塩素イオンの生成を認めるがジメチルホルムアミド, メチルアルコール溶液ともほとんど塩素イオンの生成は認められない。

加熱すると水溶液では非常に早く, 2hr でほぼ完全に

図 1 N-(γ-クロロ-β-オキシプロピル) モルホリンの四級化

図 2 N,N'-ビス (γ-クロロ-β-オキシプロピル) ピペラジンの四級化

反応を終り、メチルアルコール溶液、アミノクロルヒドリン体そのまま *n*-ブチルアルコール溶液、ジメチルホルムアミド溶液の順にこれに続き、アセトン溶液ではほとんど反応しない。他のアミノクロルヒドリン体もほぼこれに近い傾向を示すものと思われる。

次にピペラジンとエピクロルヒドリンとを反応させ得た *N,N'*-ビス (γ -クロル- β -オキシプロピル) ピペラジン (4) について四級化を試みた結果を 図 2 に示す。

前例で好結果を納めた水溶液はもちろん、*n*-ブチルアルコール溶液を種々の条件で処理温度を変えても一時 60% 前後に塩素イオン含有率が上昇する場合もあるがまた徐々に下降しほぼ 55% 前後となる。

結晶そのまま 130°C の油浴中 30 分および 2 hr 溶融すると前者からは mp 142~149°C、水・メチルアルコール易溶の第三アミン 29%、塩素イオン 52% 含有の物質が、後者からは mp 219~222°C(dec)、水以外の有機溶媒に不溶の吸湿性のきわめて強い、第三アミン 10% 含有の物質がえられるが再結晶はできない。

以上の事実から *N,N'*-ビス (γ -クロル- β -オキシプロピル) ピペラジンの一方のクロルヒドリン側鎖は比較的容易に反応するが、両方同時には困難で、直接溶融した場合は分子間距離が近いのでポリマーとなり四級化しているものと思われる。この場合だけは後述する *N,N'*-ビス [β -オキシプロピレン (α, γ)] ピペラジニウム-ビス-*p*-トルエンスルホン酸塩を R-Cl 型とした強塩基性イオン交換樹脂を通しイオン交換して目的の四級化物をえた。

なお J. Mason ら¹⁾が *N*-(β -クロルエチル) モルホリンを水溶液およびアルコール溶液として処理し、加水分解、アルコールシスを起すことを指摘しているように著者の場合もそのような反応の起る可能性も考慮しなければならない。

四級化には溶媒の誘電恒数が大きく効いているように見受けられる。

3. 各種グリシドールスルホン酸エステル類の合成
アミンとの反応に使用したグリシドールスルホン酸エステル類はグリセロール α -モノクロルヒドリンをアルコール性カセイカリで処理し合成したグリシドール²⁾にベンゼン中トリエチルアミンの存在下に各種スルホン酸クロリドを作用させて³⁾それぞれ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をえた。

4. アミンとグリシドールスルホン酸エステル類との反応生成物

図 3 に示すようにピペラジンをメチルアルコール中 5~10°C の反応温度でグリシドール-*p*-トルエンスルホン酸エステルと反応させると *N,N'*-ビス [β -オキシプロピレン (α, γ)] ピペラジニウムビス-*p*-トルエンスルホン酸塩と考えられる物質 (6) をえる。

しかし反応温度 0~5°C では *N,N'*-ビス [γ -(*p*-トルエンスルホンニルオキシ)- β -オキシプロピル] ピペラジン (7) のエステル型の付加物を得るが非常に (6) に変り

図 3

易い、また前述のようにピペラジンとエピクロルヒドリンからえられる *N,N'*-ビス (γ -クロル- β -オキシプロピル) ピペラジン (4) にアセトニトリル中 *p*-トルエンスルホン酸銀を作用³⁾させても (6) をえる。また一方 (6) を R-Cl 型の強塩基性イオン交換樹脂を通すと *N,N'*-ビス [β -オキシプロピレン (α, γ)] ピペラジニウムジクロリド (8) と考えられる物質となり、逆に (8) を R-SO₃CH₃ 型の強塩基性イオン交換樹脂を通せば (6) を再生する。

次に 図 4 に示すようにモルホリンの場合はピペラジンの場合と異なり前例の (7) に相当するエステル型の物質は非常に不安定のためか単離することはできなくて直接 (9) をえた。

図 4

モルホリンとエピクロルヒドリンとから得られる *N*-(γ -クロル- β -オキシプロピル) モルホリン (5) またはその四級化物と考えられる物質 (10) にアセトニトリル中 *p*-トルエンスルホン酸銀を作用させるか、単に (10) に *p*-

以上5個の型の構造をなす場合のおおの理論物理恒数をまとめると 表 1 のようになる。

表 1

	赤外吸収スペクトルエステル吸収	分子量	イオン数 (100% 解離)	全アミン量含有率 (%)
(6)	なし	542	3	0
(11)	あり	1084	4	25
(12)	なし	1084	5	0
(13)	あり	1084	3	50
(9)	なし	315	2	0
(14)	あり	630	2	50
(15)	なし	630	3	0

次にこれらの実測値を 表 2 に示す。

表 2

	赤外吸収エステル	実測分子量 (氷点降下法)	逆算イオン数 (理論分子量/実測分子量)	全アミン量含有率 (%)
ピペラジン系	なし	211.3 (1.06%水溶液)	単量体とすると 2.57	4.52
			二量体とすると 5.14	
モルホリン系	なし	172.8 (1.24%水溶液)	単量体とすると 1.82	3.21
			二量体とすると 3.59	

また別にピペラジン系について 1.06% 水溶液で温度 0°C で電気伝導度を測定し解離度を計算すると約 0.84 となることからおおの単量体であって (6), (9) が適当な構造式と考えられる。なお全アミン量が若干測定されるのは滴定時氷酢酸中で一部次の平衡がなりたつためと考える。

著者が単離し得たその他の反応生成物はおおの次のとき構造をなすものであろう。

したがってアミノクロルヒドリン体の四級化物も次の構造であるといえる。

III. 実験の部

1. N-(γ -クロル- β -オキシプロピル) ジエチルアミン (1) および N-[β -オキシプロピレン (α, γ)] ジエチルアンモニウムクロライド (1)' の合成 エピクロルヒドリン 4.6 g (0.05 mol) を氷水中 5~10°C に冷却し かくはんしながらジエチルアミン 37 g (0.05 mol) をメチルアルコール 20cc に溶かした溶液を加え、氷室に 2 日間放置してから 40°C 以下の温度の水浴上減圧で溶媒を留去し、残った油を減圧蒸留すると bp 83~84°C/6 mm Hg の (1) 5.8 g を得る。取得率 70%, 数日後結晶化して (1)' となる。吸湿性強く融点測定, 元素分析など不可能, ピクリルスルホネート mp 192~193°C(dec) 淡クリーム色, 長針状晶

2. N-(γ -クロル- β -オキシプロピル) ジ-n-プロピルアミン (2), および N-[β -オキシプロピレン (α, γ)] ジ-n-プロピルアンモニウムクロライド (2)' の合成 エピクロルヒドリンとジ-n-プロピルアミンとを 1 同様に反応処理し bp 99~101°C/5 mm Hg の (2) を 46.8 % の取得率で得るがこれも数日後結晶化して (2)' となる。

本品も吸湿性が強い。ピクリルスルホネートは mp 154~155°C 無色針状晶。

3. N-(γ -クロル- β -オキシプロピル) ピペリジン (3), および N-[β -オキシプロピレン (α, γ)] ピペリジニウムクロライド (3)' の合成 エピクロルヒドリンとピペリジンとを 1. と同様に反応処理し bp 125~

～130°C/5 mm Hg の (3) がえられるがこれは間もなく結晶化するからメチルアルコールとエーテルから再結晶し mp 145～146°C (文献⁴⁾では 141～142°C), 吸湿性のプリズム状晶の (3)' が 62.4% の収得率でえられる。ピクラート mp 192.5～193.5°C, 黄色プリズム状晶。

4. N,N'-ビス(γ-クロル-β-オキシプロピル) ピペラジン (4) の合成 無水ピペラジン 129 g (1.5 mol) をエチルアルコール 420cc に溶かした溶液を氷水で冷却しながらエピクロルヒドリン 277.5 g (3 mol) を滴下反応させると途中から多量の結晶が析出する。徐々に温度を室温に戻し一夜室温に放置後結晶を集め、冷エチルアルコールで洗い乾燥させると定量的収得率で粗結晶を得るがメチルアルコールで再結晶を繰返えし mp 123.5～124.5°C (文献⁴⁾は 101.5～103°C) を示すプリズム状晶の純粋な (4) をえる。第三アミン量理論の 99.52%, 塩酸塩は mp 249～250°C 短冊状晶, ピクリルスルホネートは mp 243～244°C(dec) 淡クリーム色針状晶, p-トルエンスルホン酸塩は mp 255°C(dec) 針状晶である。

5. N,N'-ビス[β-オキシプロピレン (α, γ)] ピペラジニウムジクロライド (8) の合成 N,N'-ビス[β-オキシプロピレン (α, γ)] ピペラジニウムビス-p-トルエンスルホン酸塩 (後記) 7 g (0.013 mol) を蒸留水 200 cc に溶解し R-Cl 型としたアンバーライト IRA-400 の 120cc カラム中を 1cc/min の流速で通し 500cc の蒸留水で溶出し, 溶出液を 35°C 以下の水浴上減圧で濃縮乾固し析出した結晶をメチルアルコールとエーテルで順次洗えば mp 97～100°C を示す (8) が 2.3 g 得られる。収得率 65.5%, 吸湿性, 不安定で再結晶困難, 塩素イオン含有率は理論の 97.94%。

本品を R-SO₃HCH₃ 型のアンバーライト IRA-400 に通し融点および赤外吸収スペクトルから (6) が再生されることがわかった。

6. N-(γ-クロル-β-オキシプロピル) モルホリン (5) および N-[β-オキシプロピレン (α, γ)] モルホリニウムクロライド (10) の合成 エピクロルヒドリンとモルホリンとを 1. と同様に反応処理し bp 123～125°C/5 mm Hg の (5) を 59.2% の収得率で得る。

本品を等量の水に溶解し水浴上 2 hr 加温し, 減圧濃縮し得られる結晶をエチルアルコールとアセトンから再結晶すれば mp 75～80°C を示すプリズム状晶の (10) を 83.4% の収得率で得る。また単に (5) を室温に一週間放置しても得られる。吸湿性が強く元素分析できないが塩素イオンは理論量の 98.64% 含有されることが滴定された。また第三アミン量は 3.61% 含有する。(蒸留直後の (5) は 92.59% 含有する)。

ピクラートは mp 179.5～182°C 黄色針状晶

7. グリシドールメタンスルホン酸エステルの合成³⁾

グリシドール 37 g (0.5 mol) 無水ベンゼン 200cc, トリエチルアミン 52.5 g (0.52 mol) の溶液を氷水 0～5°C に冷却しカクハンしながらメタンスルホン酸クロリド 59.5 g (0.52 mol) を滴下さらに 1 時間カクハン, 室温に一夜放置し析出したトリエチルアミン塩酸塩をろ去, 水洗後, ベンゼンを減圧留去, 残留液を減圧蒸留し bp 115～116°C/2 mm Hg を示すやや粘稠な油状のグリシドールメタンスルホン酸エステル 62 g を得る。収得率 81.7%。

8. グリシドールベンゼンスルホン酸エステルの合成³⁾ 7. と同様にしてグリシドールとベンゼンスルホン酸クロリドから bp 154～155°C/1.5 mm Hg を示すやや粘稠な油状のグリシドールベンゼンスルホン酸エステルを 71.9% の収得率で得る。

9. グリシドール-p-トルエンスルホン酸エステルの合成³⁾ 7. と同様にしてグリシドールと p-トルエンスルホン酸クロリドから bp 161.5～162°C/1 mmHg を示すグリシドール-p-トルエンスルホン酸エステルを 66.4% の収得率で得られる。また本品は結晶化することからエーテルまたはメチルアルコールから再結晶すれば mp 41～43°C (文献³⁾では 37.2～37.8°C) を示すプリズム状晶として 79.4% の収得率で得ることができる。

10. N-[β-オキシプロピレン (α, γ)], N-(γ-ベンゼンスルホンニルオキシ-β-オキシプロピル) メチルアンモニウムベンゼンスルホン酸 (16) の合成 グリシドールベンゼンスルホン酸エステル 38 g (0.18 mol) をメチルアルコール 10cc に溶かした溶液を氷水で 0～5°C に冷却しながら 39% メチルアミン-メチルアルコール溶液 7.3 g (0.092 mol) を滴下し, さらに 3 時間同温度でカクハンし一夜氷室に 2 日間室温に放置後, 40°C 以下の温度の水浴上減圧で溶媒を留去し, 残留物を少量のエチルアルコールに溶解しエーテルを加え放置し析出する結晶を集めメチルアルコールとエーテルから再結晶すれば mp 98～99°C を示す粒状晶の (16) が 4 g 得られる。収得率 8.4%。

11. N-[β-オキシプロピレン (α, γ)] N-(γ-p-トルエンスルホンニルオキシ)-β-オキシプロピル) メチルアンモニウム-p-トルエンスルホン酸塩 (17) の合成 グリシドール-p-トルエンスルホン酸エステルとメチルアミン-メチルアルコール溶液を 10. の場合と同様に反応処理しメチルアルコールとエーテルから再結晶して mp 165～166°C を示す針状晶またはリン片状晶の (17) を 18.4% の収得率で得る。

ピクラートは mp 99~130°C 黄色針状晶

12. N-[β -オキシプロピレン(α, γ)] N, N'-ビス(β -オキシエチル) アンモニウム-*p*-トルエンスルホン酸塩 (18) の合成 ジエタノールアミンのメチルアルコール溶液とグリシドール-*p*-トルエンスルホン酸エステルとを 10 の場合と同様反応処理, 再結晶して mp 193.5~194.5°C を示す針状晶 (18) のを収得率 16.8% で得る。

13. N-[β -オキシプロピレン(α, γ)] N, N'-ジ-*n*-ブチルアンモニウム-*p*-トルエンスルホン酸塩 (19) の合成 グリシドール-*p*-トルエンスルホン酸エステルとジ-*n*-ブチルアミンとを 10 の場合とほぼ同様に反応処理再結晶し mp 80~81°C を示す粒状晶の (19) を 10.1% の収得率で得る。

14. N-[β -オキシプロピレン(α, γ)] ピペリジニウム-*p*-トルエンスルホン酸塩 (20) の合成 グリシドール-*p*-トルエンスルホン酸エステルとピペリジンとを 10 の場合とほぼ同様に反応処理, 再結晶し mp 110.5~111.15°C を示す粒状晶の (20) を 43.4% の収得率で得る。

ピクラートは mp 192.5~193.5°C 黄色プリズム状晶

15. N, N'-ビス[β -オキシプロピレン(α, γ)] ピペラジニウムビスメタンスルホン酸塩 (21) の合成 グリシドールメタンスルホン酸エステル 20.1 g (0.132 mol) をメチルアルコール 15cc に溶かした溶液を 0~5°C に冷却カクハンしながら脱水ピペラジン 5.6 g (0.066 mol) をメチルアルコール 15cc に溶かした溶液を約 1 hr を要し滴下し, さらに同温度に 2 hr カクハン, 一夜氷室に放置, 翌日 5 hr 室温でカクハンし 40°C 以下の温度の水浴上減圧で溶媒を留去, 氷庫に放置し析出する結晶をメチルアルコールとエーテルから再結晶し mp 247~248°C (dec) を示す小葉状晶の (21) 6.7 g を得る。収得率 25.1%。

16. N, N'-ビス[β -オキシプロピレン(α, γ)] ピペラジニウムビスベンゼンスルホン酸塩 (22) の合成 グリシドールベンゼンスルホン酸エステルとピペラジンとを 15 の場合と同様に反応処理, 再結晶し mp 255~256°C (dec) を示す小葉状晶の (22) を 23.5% の収得率で得る。

17. N, N'-ビス[β -オキシプロピレン(α, γ)] ピペラジニウムビス *p*-トルエンスルホン酸塩 (6) の合成

a) 法 グリシドール *p*-トルエンスルホン酸エステルとピペラジンとを 15 の場合と同じ要領で滴下反応温度のみ 5~10°C とやや高くして処理, 再結晶し mp 254~255°C (dec) を示す小葉状またはリン片状晶の (6) を

25.2% の収得率で得る。

b) 法³⁾ (8) 27 g (0.01 mol) をアセトニトリル-メチルアルコール混液 (8:2) 100cc に溶かした溶液に *p*-トルエンスルホン酸銀塩 56 g (0.02 mol) を同上混液 25cc に溶かした溶液を加え遮光下 40°C に加温し 50 時間反応させ塩化銀をろ去, 母液を a) と同様に処理, 再結晶し mp 255~256°C を示す (6) を 1.1 g 得る。収得率 20.3%。

c) 法 (8) を 5 の場合と同じ要領で R-SO₃φCH₃ 型のアンバーライト IRA-400 を通し mp 255~256°C (dec) を示す小葉状晶の (6) を 64.8% の収得率で得る。

ピクラートは mp 239~240°C (dec) 黄色結晶性粉末

18. N, N'-ビス[γ -(*p*-トルエンスルホンニルオキシ) β -オキシプロピル] ピペラジン (7) の合成 17 の合成で反応温度を 0~5°C に保ち一夜氷庫に放置し結晶を集めれば 120°C で溶融し 240~250°C で分解する粗製の (7) を約 60% の収得率で得る。室温でジメチルホルムアミドに溶解し, ただちに水を加え析出させれば非常に回収率が悪いが mp 245~246°C (dec) を示す純品が得られる。本品は有機溶媒 (メチルアルコール, ジオキサン, ジメチルホルムアミド) に常温で溶解ししばらく放置すれば容易に (6) となる。

19. N-[β -オキシプロピレン(α, γ)] モルホリニウムメタンスルホン酸塩 (23) の合成 グリシドールメタンスルホン酸エステルとモルホリンとを 10 の場合と同様反応処理, 再結晶し mp 162~163°C を示す粒状晶の (23) を 81.2% の収得率で得る。

20. N-[β -オキシプロピレン(α, γ)] モルホリニウム *p*-トルエンスルホン酸塩 (9) の合成

a) 法 グリシドール *p*-トルエンスルホン酸エステルとモルホリンとを 10 の場合と同様反応処理, 再結晶し mp 145~146°C を示すリン片状晶の (9) を 89.2% の収得率で得る。ピクラートは mp 178.5~180°C 黄色針状晶

b) 法³⁾ (5) または (10) と *p*-トルエンスルホン酸銀塩とをアセトニトリル中 40°C で 24 hr 反応 17 の b) と同様に処理し, 再結晶すれば mp 145~146°C を示すリン片状晶の (9) 7.8 g を得る。収得率 85.2%。

c) 法 (10) 3 g (0.00167 mol) を水 20cc に溶かした溶液に *p*-トルエンスルホン酸 3 g (0.0174 mol) を加え溶解させてから 40°C 以下の水浴上減圧で水を留去し残留物質を再結晶し mp 145~146°C を示すリン片状晶の (9) 4.7 g を得る。収得率 89.0%。

d) 法 (10) を 17 の c) の場合と同様にアンバーライト IRA-400 で処理し mp 145~146°C を示すリン片

状晶の(9)を88.9%の収得率で得る。

以上得られた化合物の元素分析結果はすべて十分満足すべき結果であった。

後記 本研究の遂行に当りご指導とご助言を戴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, ご鞭撻を戴いた当社研究所長村上増雄博士, ならびにご協力を戴いた研究員諸氏に厚くお礼申し上げます。

文 献

- 1) J.P. Mason, H.W. Block, *J. Am. Chem. Soc.* **62** 1443 (1940)
- 2) J.H. Rider, A.J. Hill, *J. Am. Chem. Soc.* **52** 1526 (1930)
- 3) A.C. Mueller, *USP* 2,755,290; R. Köhler, H. Pietsch *Ger P.* 935, 433
- 4) E. Schneider, *Ger. P.* 1,111,638
- 5) J.M. Sprague, E.L. Engenhardt, *USP* 2,671,105

有機合成化学研究発表

—講演募集—

主催 有機合成化学協会東海支部
日本化学会東海支部

期 日 11月11日(水), 12日(木)の2日間

場 所 名古屋市立工業研究所
(名古屋市熱田区六番町)

—講演申込要項—

1. 申込締切 8月20日
2. 要旨締切 9月30日
3. 要 旨 500字～600字
4. 申 込 先 名古屋大学工学部応用化学教室内
有機合成化学協会東海支部
(名古屋市千種区不老町)