(昭和41年9月12日受理)

置換ベンゼンスルホニル・カルバミン
酸誘導体の研究 (第3報)

N-置換ベンゼンスルホニル-N'-アルキル-カルボジイミドの合成法

児 玉 勉*・上 原 勤*
久 田 捷 那*・篠 原 成 一*Studies on Derivatives of Substituted Benzene-sulfonyl
Carbamic Acid. III.

Synthesis of N-Substituted benzene-sulfonyl-N'-alkyl-carbodiimides.

Tsutomu KODAMA*, Kin UEHARA*

Katsukuni HISADA*, Shigekazu SHINOHARA*

Upon treatment with alkali, N-substituted benzenesulfonyl-N'-alkyl-chloroform-amidines were found to give the corresponding carbodiimides in the presence of hydrophobic solvents, such as chloroform and benzene, etc., in a theoretical yield. When N-substituted benzenesulfonyl-N'-alkyl-chloroformamidine was heated above its melting point, hydrogen chloride was liberated and the corresponding carbodiimide was produced.

The above mentioned carbodiimides were again converted back to the original chloroformamidines when treated with hydrogen chloride.

N-substituted benzenesulfonyl-N'-alkyl-urea, used as an antihypertensive agent, O-methylisourea, and guanidines were prepared in good yields from the carbodiimides as obtained above.

I. 緒 言

従来、カルボジイミド誘導体に関する研究はきわめて多いが、そのうち非対称性のカルボジイミドに関するものは比較的少なく、その代表的合成法として対応するチオ尿素体を酸化水銀で処理する方法が知られている。この方法を用いて、広岡²⁾は N-置換ベンゼンスルホニル-

N'-アルキル-カルボジイミドの合成を試みたが、目的物は得られなかった。その後、H. Ulvich は³⁾、これらのカルボジイミドを、対応するチオ尿素体より五塩化リンまたはホスゲンを作作用させる方法で得ているが、収率が低く、また詳細は不明である。

筆者らは、先に報告した N-置換ベンゼンスルホニル-N'-アルキル-クロルホルムアミジン¹⁾を疎水性溶媒中で希アルカリ水溶液に接触させることにより、水に不安定なカルボジイミド類、および尿素体がともに容易に得られることを見だし、それらを定量的に得る条件を検

* 富山化学工業株式会社 (富山市下奥井8番地)

* Toyama Chemical Co., Ltd. (8-Shimookui Toyama-shi, Japan)

討した。また、これらクロルホルムアミジンの熱分解により、カルボジイミドを得る方法についても検討した。

さらに、これらカルボジイミドと水、アルコール、またはアミン類との反応により、それぞれ対応する尿素体、O-メチルイソ尿素体、またはグアニジン体を容易に得ることができたので、ここに合わせて報告する。

なお、以下、つぎのように略記する。

II. 実験結果と考察

筆者ら¹⁾は、先に、チオ尿素、S-メチルイソチオ尿素体に、五塩化リンまたは塩素を作用させる新方法により、つぎに示す N-置換ベンゼンスルホニル-N'-アルキルクロルホルムアミジンを得た。

上記のクロルホルムアミジンを原料として、脱塩化水素反応によって対応するカルボジイミドを合成しようとし、詳細に検討した結果、疎水性溶媒中常温下で希アルカリ処理する方法と、原料クロルホルムアミジン体の直接熱分解による方法を見いだした。特に前者により高収率にカルボジイミドを合成することができた。

反応式はつぎのようである。

1. N-置換ベンゼンスルホニル-N'-アルキルカルボジイミドの確認法

i. 脱塩化水素量と生成物の赤外吸収スペクトル 希アルカリ処理法および直接熱分解法の両法とも、原料ク

ロルホルムアミジンから当量の塩化水素を脱離して同一物質が得られ、元素分析の結果、カルボジイミドに一致した。さらに赤外吸収スペクトル測定の結果、表1に示すようにいずれもカルボジイミド特有の強い吸収、およびスルホニル基、*p*-ジ置換ベンゼンの吸収が認められたことにより確かめた。

ii. 水和反応による尿素体の合成 カルボジイミドは水和反応により、ともに対応する尿素体を与える。このことは、別に既知方法²⁾で得られた尿素体との混融試験、ならびに赤外吸収スペクトル測定結果より確認した。すなわち、[1] 式の反応により尿素体がえられたものと考えられる。

2. クロルホルムアミジンの脱塩化水素反応によるカルボジイミドの合成条件

i. 希アルカリ水溶液で処理する方法 原料クロルホルムアミジンに希アルカリを接触させると、つぎに示す式[2]の反応により、相応するカルボジイミドが得られる。

これらの合成条件をつぎの方法にわけて検討した。

a 法：疎水性溶媒を用いる方法

b 法：親水性溶媒を用いる方法

c 法：無溶媒で行う方法

これらの結果を示すと、表2のとおりである。

a 法 クロルホルムアミジンをベンゼン、クロロホル

表1 カルボジイミドの主な赤外吸収スペクトル

カルボジイミド	-N=C=N-	-SO ₂ -	アルキル	<i>p</i> -ジ置換ベンゼン
(1)-N=C=N-Bu(n)	2150(cm ⁻¹)	1320, 1160(cm ⁻¹)	2950(cm ⁻¹)	820(cm ⁻¹)
(2)-N=C=N-Pr(n)	2250(cm ⁻¹)	1340, 1165	"	840

表2

		反 応 条 件					反 応 生 績 体		
No.		原 料	g (mol)	溶 媒 (cc)	H ₂ O (cc)	N-NaOH 消費量(cc)	反応温度 (°C)	カルボジイミド 得量g 収率(%)	尿 素 体 得量g 収率(%)
1	a 法	(1)-N=C(Cl)-NHBu(n)	3.5(1.21×10 ⁻²)	クロロホルム 20	10	12.3	18~20	2.9 (92)	—
2		(2)-N=C(Cl)-NHPr(n)	4.0(1.36×10 ⁻²)	クロロホルム 20	15	13.7	18~20	3.2 (91)	—
3	b 法	(1)-N=C(Cl)-NHBu(n)	3.5(1.21×10 ⁻²)	アセトン 30	5	24.2	5~10		3.2 (98)
4		(2)-N=C(Cl)-NHPr(n)	4.0(1.36×10 ⁻²)	アセトン 30	5	27.3	5~15		3.7 (98)
5	c 法	(1)-N=C(Cl)-NHBu(n)	3.5(1.21×10 ⁻²)	—	20	16.1	15~20	2.2 (72)	0.6 (18)
6		(2)-N=C(Cl)-NHPr(n)	4.0(1.36×10 ⁻²)	—	20	1.75	15~22	2.5 (70)	0.6 (16)

ムなどの疎水性溶媒に溶かし、水冷下に希アルカリ水溶液を加えると、すみやかに反応し、収率 90~95% でカルボジイミドが得られた。この際アルカリ消費量は原料クロルホルムアミジンに対して等モルであった。

一方、水層を Volhard 法で定量した結果、クロルホルムアミジン体 1 モルに対し、塩化水素 1 モル脱離した量に一致したが、カルボジイミドの水和反応によって生成する尿素体は、検出されなかった。このことは、水冷下、二相界面での反応であるので、この条件下では、生成したカルボジイミドの水和反応がおこり難くしたがって、〔2〕式の反応が、ほとんど定量的に進行したものと解される。

しかし、a 法を用いて、40°C 以上で行ったときは、尿素体およびアルカリ不溶性の不明物質が多量に生成しカルボジイミドはほとんど得られなかった。

b 法 疎水性溶媒のかわりに、アセトンなどの親水性溶媒を用いて、a 法と同様に行う。このときは、反応がつねに均一状態で行われ、0°C 以下でも、すみやかに反応し〔3〕式に示すようにクロルホルムアミジン 1 モルに対し、2 モルのアルカリが消費された。また、この反応液よりアセトンを減圧下に留去後、希硫酸でメチルオレンジ中性まで中和すると、硫酸は 1/2 モル消費され、尿素体が定量的に析出した。

このことから、この条件下では、〔3〕式のように反応しているものと考えられる。

さらに、クロルホルムアミジンのアセトン溶液に、〔2〕式当量のアルカリを作用させた後、前記同様にアセトンを留去したところ、〔4〕式に示すようにほとんど定量的に尿素体 1 モルと塩化ナトリウム 1 モルを生成していることが確認され、一方カルボジイミドは得られなかった。

このことは、〔2〕式の反応によりいったんカルボジイミドが生成するが、親水性溶媒中で水とカルボジイミドは共存することができず、ただちに水和反応がおこり尿素体が生成するためであると考えられる。

c 法 クロルホルムアミジンを水に懸濁し、過剰のアルカリを作用させると原料の結晶が、除々に油状物質に変化する。結晶が消失した時点で、クロルホルムで抽出、その抽出液を分液し、濃縮後、減圧蒸留すると、カルボジイミドが約 70% の収率で得られ、一方、水層を鉍酸酸性にすると、尿素体が得られた。

以上より、カルボジイミドを製造するには、クロルホルムアミジンを疎水性溶媒に溶解し、常温以下で希アルカリと接触させる条件 (a 法) が最も好ましい。

ii. 熱分解法

クロルホルムアミジンを融点付近に加熱すると、〔5〕式に示すように、塩化水素を発生しながら分解する。反応後、この反応混合物を減圧蒸留すると、対応するカルボジイミドが得られる。収率 75~80%

一方、発生した塩化水素を、水に吸収させ、Volhard 法で定量した結果、クロルホルムアミジン体 1 モルより、塩化水素 1 モル脱離した量に一致した。

蒸留残留物として、黒カッ色樹脂状物質がわずかに残るが、これは、カルボジイミドが重合したものと思われる。

2. カルボジイミドの性状と示性反応

i. 性状 これらのカルボジイミドは、いずれもつぎのような沸点のわずかに芳香を有する微黄色の液体である。

アセトン、エーテル、四塩化炭素、クロルホルム、ベンゼン、トルエンなど、ほとんどすべての有機溶媒に可溶であるが、リグロインなどの脂肪族炭化水素にはほとんど溶けない。120°C 付近では、ほとんど樹脂化は起こらないが、160°C 以上に加熱すると除々に着色をとまって樹脂化する。

ii. 水和反応による尿素体の合成 これらのカルボジイミドは水和反応により容易につぎに示す尿素体を生成する。

この水和反応の条件により、生成する尿素体の収率がかなり異ることがわかったので、(1)-N=C=N-Bu(n) を用いて、この反応条件を検討した結果を示すと、表 3 のとおりである。

表 3 尿素体の合成条件

No.	(1)-N=C=N-Bu(n)g	溶媒 (cc)	H ₂ O (cc)	反応温度 (°C)	収率 (%)
1	2.0	—	30.0	40	80~85
2	3.0	クロルホルム 20	30.0	40~50	70~80
3	3.0	アセトン 30	30	20~25	97~98

実験 No. 1 は無溶媒、実験 No. 2 は疎水性溶媒とし

てクロロホルムを用いた場合でともに水和反応が不均一な状態で行われるため、常温では反応しにくく、加温して反応させたが、ともに、つねに若干アルカリに不溶性の不明物質が副生し、収率が悪い。

実験 No. 3 は親水性溶媒としてアセトンを用いた場合である。このときは水和反応後、生成した尿素体が析出しない程度にアセトンを使用すると、つねに均一状態で水和反応が行われるため、常温ですみやかに反応が起り収率もほとんど定量的であった。

(2)-N=C=N-Pr(n) の水に対する挙動もほとんど同様である。ここに得られた尿素体は、既知方法¹⁾ で得られた尿素体と混融試験および赤外吸収スペクトルで同一物質であることを確認した。

iii. 塩化水素付加によるクロロホルムアミジンの合成 これらのカルボジイミドに直接または、四塩化炭素中で塩化水素を作用させると、もとのクロロホルムアミジン体が結晶として得られる。

ここに得られたクロロホルムアミジンは、筆者らが先に報告した方法¹⁾ で得られたクロロホルムアミジンと混融試験および赤外吸収スペクトルで同一物質であることを確認した。

以上のことから、この反応はつぎのようである。

iv. メタノールとの反応による O-メチルイソ尿素体の合成 カルボジイミドにメタノールを作用させると、O-メチルイソ尿素体がほとんど定量的に得られる。70% メタノールまたは 70% アセトンより再結晶し、つぎに示す純品を得た。

得られた O-メチルイソ尿素体は、既和方法¹⁾ で得られた O-メチルイソ尿素体と、混融試験および赤外吸収スペクトルの結果、同一物質であることを確認した。

v. アミン類との反応による Guanidine 体の合成 カルボジイミドにアンモニア、またはアルキルアミンを作用させると、はげしく発熱して反応し、定量的に Guanidine 体を生成する。70% アセトンより再結晶し、つぎに示す純品を得た。

ここに得られた Guanidine 体は、それぞれ既知方法²⁾ で得られた Guanidine 体と混融試験および赤外吸収ス

ペクトルで同一物質であることを確認した。

III. 実験の部

1. カルボジイミドの合成

i. 希アルカリ水溶液で処理する方法 (1)-N=C(Cl)-NHBu(n) 3.5g (1.21×10^{-2} モル) をクロロホルム 20cc に溶解し、水冷下にかくはんしながら、水約 10cc を加えて後(フェノールフタレンを指示薬として)、N-NaOH を滴下すると、すみやかに反応する。N-NaOH が消費しなくなった時点で反応を止め、クロロホルム層を分液して、水洗、乾燥後、クロロホルムを留去し、減圧蒸留すると、bp 160~165°C/1~2mmHg の淡黄色液体として (1)-N=C=N-Bu(n) 2.9g を得た。収率 92%。(N-NaOH 消費量は 12.2~12.3cc であった)。

ほとんど同様にして、(2)-N=C(Cl)-NHPr(n) 4.0g (1.36×10^{-2} モル) より (2)-N=C=N-Pr(n) 3.2g を得た。収率 91%。(N-NaOH 消費量は 13.7cc であった)。

ii. 熱分解法 (1)-N=C(Cl)-NHBu(n) 5.2g (1.80×10^{-2} モル) を 102~5°C に加熱すると、塩化水素の発生をともないながら溶融する。塩化水素の発生がかんまんとなった時点で、窒素ガスを通じながら、なお 102~5°C にたもち、完全に塩化水素を追い出す。反応後、内容物を減圧蒸留して、bp 160~165°C/1~2mmHg の (1)-N=C=N-Bu(n) 3.6g を得た。収率 80%。

また、(2)-N=C(Cl)-NHPr(n) 5.6g (1.70×10^{-2} モル) を 115~120°C で熱分解し、前記同様に処理し、(2)-N=C=N-Pr(n) 3.1g を得た。収率 71%。

カルボジイミドの元素分析値は、つぎのとおりでそれぞれよく計算値と一致した。

カルボジイミド		N(%)	C(%)	S(%)	Cl(%)
(1)-N=C=N-Bu(n)	実測値	10.98	57.60	12.56	
	計算値	11.10	57.91	12.70	
(2)-N=C=N-Pr(n)	実測値	10.31	46.45	12.30	13.58
	計算値	10.41	46.50	12.70	13.73

2. 誘導体の合成

i. 水和反応による尿素体の合成 (1)-N=C=N-Bu(n) 3.0g (1.19×10^{-2} モル) をアセトン 30cc に溶かし、かくはんしながら水約 3cc を滴下する発熱をともないながら反応する。反応後、水約 30cc を加え、N-NaOH 15cc を加えて生成した尿素体をナトリウム塩とし、アセトンを留去後、鉍酸酸性にすると、(1)-NH-CO-NHBu(n) が油状物質となって析出し、まもなく結晶となる。ろ過、水洗、乾燥後、粗 (1)-NH-CO-NHBu(n) (mp 127.5°C) 3.1g を得た。収率 97%。70% アセトンより

表 5 グアニジン体の合成

No.	カルボジイミド g(mol)	アミン類 (cc)+溶媒 (cc)	反応温度	グアニジン体	
				得量(g)	収率(%)
1	(1)-N=C=N-Bu(n) 1.1(4.4×10^{-3})	25% アンモニア水 20cc	常 温	1.1	(94)
2	(1)-N=C=N-Bu(n) 2.9(7.9×10^{-3})	BuNH ₂ 3.0g+アセトン 20cc	"	2.5	(97)
3	(2)-N=C=N-Pr(n) 1.5(5.8×10^{-3})	30%MeNH ₂ 3cc+アセトン 15cc	"	1.5	(90)

再結晶し, mp 129°C の純品を得た。

ほとんど同様にして, (2)-N=C=N-Pr(n) 3.5g (1.30×10^{-2} モル) より, mp 126~7°C の (2)-NH-CO-NH Pr(n) 3.6g を得た。収率 97%。

ii. 塩化水素付加によるクロルホルムアミジンの合成 (1)-N=C=N-Bu(n) 2.5g(1.0×10^{-2} モル) を四塩化炭素 15cc に溶解し, 乾燥塩化水素ガスを通ずると, (1)-N=C(Cl)-NHBu(n) の結晶が析出してくる。これをろ別して mp 102°C の (1)-N=C(Cl)-NHBu(n) 2.5g を得た。収率 86%。

ほとんど同様にして, (2)-N=C=N-Pr(n) 3.0g (1.1×10^{-2} モル) より, mp 114°C の (2)-N=C(Cl)-NHPr(n) 3.1g を得た。収率 90%。

iii. メタノールとの反応による O-メチルイソ尿素体の合成 (1)-N=C=N-Bu(n) 2.1g(8.3×10^{-2} モル) をメタノール 30cc に溶かし, 50~60°C に約 30min たもった後, メタノールを減圧下に留去した後, 内容物を水 15~20cc 中に投入すると, (1)-N=C(OCH₃)-NHBu(n) が油状物質となって分離し, まもなく結晶となる。これをろ別して, 粗 (1)-N=C(OCH₃)-NHBu(n) 2.3g を得た。収率 96%。70% メタノールより再結晶し, mp 82.7°C の純品を得た。

ほとんど同様にして, (2)-N=C=N-Pr(n) 1.1g(4.2×10^{-3} モル) より, mp 86~7°C の (2)-N=C(OCH₃)-NHPr(n) 1.1g を得た。収率 90%。

iv. アミン類との反応によるグアニジン体の合成

(1)-N=C=N-Bu(n) 1.1g(4.4×10^{-3} モル) を 25% アンモニア水 20cc 中に加えると, はげしく発熱して反応する。反応後, 煮沸して過剰のアンモニアを追い出し, 常温まで冷却すると, 粗 (1)-NH-C(=NH)-NHBu(n) が得られる。70% メタノールより再結晶し, mp 118~9°C の純品を得た。収率 94%。

なお, 他のグアニジン体もほとんど同様に合成できるので, これらを表 5 に示す。

実験 No. 2 および 3 は, それぞれつぎに示すグアニジン体を得られる。

No. 2 (1)-N=C(NHBu(n))₂

No. 3 (2)-N=C(NHMe)-NHPr(n)

終りに, 本研究にあたり, 種々ご鞭達下さった当社児玉寛研究所長ならびに赤外吸収スペクトルおよび元素分析を担当された当社試験室伊藤照弥, 石尾勇両君に深く感謝いたします。

文 献

- 1) 児玉, 上原, 久田, 篠原, 有合化 **24** 778 (1966)
- 2) 広岡, 日化 **83** 166 (1962)
- 3) H. Ulrich, A.A.R. Sayigh, *Angew. Chem.* **76** 781 (1964)
- 4) 武田薬工, 日特公 昭 38-2521
- 5) P.N. Namirok, C. Belzeck, *C.A.* **54** 8693 (1960)