(昭和50年9月29日受理)

N, N' -ジシクロヘキシルホルムアミジンからの N, N' -ジシクロヘキシルカルボジイミドの合成

古　元　貞　好*

Synthesis of N, N' -Dicyclohexylcarbodiimide from N, N' -
Dicyclohexylformamidine

Sadayoshi FURUMOTO*

N, N' -Dicyclohexylformamidine (DCFA) was allowed to react with N -bromosuccinimide (NBS) at room temperature in the presence of pyridine to give N, N' -dicyclohexylcarbodiimide (DCC) in 61% yield. An equimolar amount of DCFA and bromine was allowed to react and successively treated with 10% aqueous NaOH to give DCC (78%). On the other hand, DCC was also obtained when DCFA was treated with sodium hypochlorite, 1-chlorobenzotriazole or trichloroisocyanuric acid in the presence of 10% aqueous NaOH. DCFA (1 mol) was allowed to react with NBS (1/2 mol) to give DCFA-HBr salt (44%) and DCC (26%). Similar reaction of DCFA (1 mol) with bromine (1/3 mol) was carried out to give DCFA-HBr salt (54%) and DCC (18%). 1:1 Addition product was formed when DCFA-HBr salt was treated with an equimolar amount of bromine and on treatment with 10% aqueous NaOH, 1:1 addition product afforded DCC in 72% yield.

1. 結　　言

既報において、 N, N' -二置換チオ尿素からのカルボジイミド合成について二、三の報告を行った^{1,2)}。カルボジイミド合成についてはその他に、 N, N' -二置換尿素³⁾、イソシアン酸⁴⁾等を原料とする方法が知られているが、 N, N' -二置換ホルムアミジンからの方法はこれまで見られない。カルボジイミド類のうちジシクロヘキシルカルボジイミド（以下 DCC と略す）は核酸、ペプチド合成において特に多用される。本報では N, N' -ジシクロヘキシルホルムアミジン（以下 DCFA と略す）またはその酢酸塩と臭素、 N -ブロモスクシンイミド(NBS)、次亜塩素酸ナトリウム (NaOCl)、1-クロロベンゾトリ

アゾール（以下 1-CBT と略す）およびトリクロロイソシアヌル酸（以下 TCIA と略す）からの DCC の合成について報告する。また NBS、臭素との反応から得られる副反応生成物についても合わせて報告する。

2. 結果と考察

DCFA またはその酢酸塩は、NBS、臭素または活性ハロゲン化合物によって、ピリジンまたは水酸化ナトリウム溶液中室温で酸化され DCC を与える。

2.1. NBS による方法 NBS と DCFA の反応で、ピリジン不在においてもすでに DCC の生成していることがわかったが、これは 1/2 モルの DCFA が臭化水素受容体として作用する結果であることが明らかになった。したがって DCFA 1 モル、NBS 1/2 モルの反応で DCFA-HBr が単離され、そのろ過液から DCC が得られた。本反応においては、ピリジン存在下の反応でほぼ良結果が得られたが、DCFA における炭素上の水

* 大阪合成有機化学研究所 ()

* Osaka Synthetic Chemical Laboratories, Inc., ()

素または、窒素上の水素のいずれが臭素化を受けるかについては、本報の実験では明らかではないが、臭素化された DCFA がピリジンによって脱臭化水素反応を受け DCC を生成することは明らかである。NBS による -NH- 結合から -NBr- の生成⁵⁾、ピリジン存在下、ヒドラゾ化合物からアゾ化合物の生成⁶⁾などの報告が見られる。

2.2. 臭素との反応 等モルの DCFA と臭素との反応物を水酸化ナトリウム溶液と反応させて DCC を得たが、この反応過程で、ある反応の終点が観察された。すなわち、臭素滴下と同時にただちに反応し無色透明の反応溶液を得るが、約 1/3 約モルの臭素を加えた時点で黄褐色の反応液が得られ、この色は消えない。この変化点で溶媒を留去して DCFA $\cdot$ HBr の結晶が得られた(式[3])。NBS の場合と同様に DCFA が臭化水素受容体として作用するものと思われる。DCFA $\cdot$ HBr のろ取る液から DCC が得られた(実験 III-4)。しかるに、等モルの DCFA、臭素の反応では中間体として DCFA $\cdot$ HBr $\cdot$ Br₂(4) が生成していることを知った(式[4])。DCFA $\cdot$ HBr $\cdot$ Br₂ を水酸化ナトリウム溶液と反応させ DCC を得た。この場合の DCC は、反応式[5]によって生成した次亜臭素酸ナトリウムによって DCFA が酸化され生成したものと推定され、次の次亜塩素酸ナトリウム溶液を用いる場合と同形式の反応である。

2.3. NaOCl 水溶液、1-CBT および TCIA による方法 Schmidt ら⁷⁾は *N,N'*-二置換チオ尿素類の NaOCl 水溶液酸化によって対応するカルボジイミドを得ている。本反応においても Schmidt ら⁷⁾の反応条件で DCFA から DCC が得られた。

1-CBT は最近 Rees ら⁸⁾によって合成されヒドラゾ化合物からアゾ化合物への酸化の例が見られる。著者はさきにチオ尿素類と 1-CBT との反応からカルボジイミド合成について報告したが⁹⁾、本報での反応においても、1-CBT、TCIA とともにピリジン、水酸化ナトリウム水溶液存在下 DCC の生成することがわかった。これら活性クロル化合物が水酸化ナトリウム水溶液中 NaOCl を生成することは Chattaway ら⁹⁾の例にも見られ、実験例の NaOCl 水溶液による場合と同様に反応が起こるものと思われる。1-CBT の場合、DCC を分離後のアルカリ溶液を酢酸酸性にして 1,2,3-ベンゾトリアゾールを得た。Schmidt ら⁷⁾の方法では、チオ尿素の硫黄が同時に酸化されるため 4 モルの NaOCl を必要としているに対し、本報の方法では DCFA に対し等モルの 1-CBT で反応は完結する。

3. 実験

DCFA およびその酢酸塩は Taylor ら¹⁰⁾の方法で合成した。DCFA, mp 102~103°C (文献値¹⁰⁾ mp 102~104°C), 酢酸塩, mp 134~135°C (文献値¹⁰⁾ mp 134~135°C)。1-CBT は Rees ら⁸⁾の方法で合成した。*n*-ヘキサンから再結晶して mp 105~106°C (文献値⁸⁾ mp 105~106°C)。次亜塩素酸ナトリウム溶液は市販品アンチホルミン(有効塩素約 10%)を用い、TCIA は前報⁹⁾のものを用いた。

3.1. ピリジン存在下、DCFA (1 モル)、NBS (1 モル) からの DCC の合成 DCFA 20.8 g を二塩化メチレン (以下 MDC と略す) 150 ml, ピリジン 65 ml の混液に溶解し、かきまぜながら 10~15°C にたもち NBS 19.5 g を 25 分で加える。同温度で 30 分かきまぜたのち、10% 水酸化ナトリウム溶液へ流入する。MDC 層を分離後アルカリ層を 50 ml の MDC で 2 回抽出する。反応 MDC 層と合わせて水洗する。無水硫酸ナトリウム乾燥後減圧下溶媒を留去すると少量の結晶を含む油状残分を得る。150 ml の *n*-ヘキサンを加え析出結晶をろ別し、溶媒留去後蒸留して DCC を得た。12.5 g (61%), bp 125~126°C/2 mmHg (文献値¹¹⁾ bp 154~156°C/11 mmHg), IR (cm⁻¹): 2140, NMR (CCl₄, TMS): δ (ppm), 0.9~2.1 (m, 20H), 3.2 (m, 2H), 分析値ともに標品のそれとよく一致する。稀塩酸で加水分解し

て尿素誘導体, mp 230~231°C (文献値¹²⁾ mp 229~230°C)。

3.2. DCFA (1 モル), NBS (0.5 モル) の反応

実験 III-1 と同様 MDC 中, DCFA 20.8 g, NBS 8.9 g を反応させ, 大部分の MDC を室温で留去する。結晶を含む油状残分にアセトン 120 ml を加えてふりまぜ析出結晶をろ取し, DCFA·HBr 12.8 g (44%) を得た。MDC, アセトン混液から再結晶して mp 224~225°C, 別に合成した標品との混融試験で融点降下を示さず, 分析値, IR ともによく一致した。上で得たアセトンろ液から減圧下溶媒留去後, 残分を 5% 水酸化ナトリウムに溶かし, *n*-ヘキサン抽出し, 抽出液から蒸留によって DCC を得た。5.3 g (26%)。

3.3. DCFA, 臭素からの DCC の合成 MDC 100 ml に DCFA 20.8 g (0.1 モル) を溶解し, 0~5°C にたもち, 臭素 17.5 g (0.11 モル) を 30 分で滴下する。室温で 30 分かきまぜたのち実験 III-1 と同様に処理し, DCC 16.0 g (78%) を得た。

3.4. DCFA (1 モル), 臭素 (1/3 モル) の反応 実験 III-3 と同様に, MDC 100 ml, DCFA 20.8 g の混液に, 臭素 5.3 g, MDC 30 ml からなる溶液を滴下する。室温で MDC を留去し, 残分にアセトン 100 ml を加え析出結晶をろ取する。MDC, アセトン混液から再結晶して, DCFA·HBr 15.5 g (54%) を得た。上で得たアセトンろ液から蒸留によって DCC を得た。3.7 g (18%)。

3.5. DCFA (1 モル), 臭素 (1 モル) の反応——DCFA·HBr·Br₂ の単離 実験 III-3 と同様, DCFA 20.8 g の MDC 溶液に臭素 16.0 g を滴下する。MDC を室温で留去し, 残分にエーテル 200 ml を加える。析出した DCFA·HBr·Br₂ (4) をろ取し, 酢酸から再結晶して 21.0 g (47%), mp 90~91°C。別に合成した標品との混融試験で融点降下を示さず, 分析値, IR ともによく一致した。

3.6. DCFA·HBr·Br₂ (4) からの DCC の合成

10% 水酸化ナトリウム溶液 500 ml, *n*-ヘキサン 150 ml の混液を 10~15°C にたもち, かきまぜながら DCFA·HBr·Br₂ 22.5 g (0.05 モル) を約 10 分で加える。1 時間同温度でかきまぜる。少量の不溶物をろ別後, *n*-ヘキサン層を分離し, アルカリ層を *n*-ヘキサン 100 ml で 2 回抽出し, 反応 *n*-ヘキサン層と合わせ, 水洗, 蒸留によって DCC を得た。7.4 g (72%)。

3.7. DCFA·HBr および DCFA·HBr·Br₂ (4) の合成 DCFA 10.4 g (0.05 モル) をエーテル 120 ml に溶解し, 48% 臭化水素酸 20 ml を滴下する。減圧下エ

ーテルを留去し, アセトン 80 ml を加え析出した DCFA·HBr をろ取する。MDC, アセトン混液から再結晶して 13.1 g (91%), mp 224~225°C。

分析値 C 53.92%, H 8.67%, N 9.64%, Br 27.73% C₁₃H₂₅N₂Br としての計算値

C 53.98%, H 8.71%, N 9.68%, Br 27.62% IR (cm⁻¹): 1690, その他に 2920, 1550, 1450 NMR (CDCl₃·TMS): δ (ppm), 0.9~2.1 (m, 20H), 3.4~4.5 (m, 2H), 7.2~8.5 (m, 1H), 8.8~9.6 (m, 2H)

上で得た DCFA·HBr 5.8 g (0.02 モル) を MDC 50 ml に溶解し, 臭素 3.5 g (0.022 モル) を室温で滴下する。30 分放置後, 室温で MDC を留去し, 結晶残分を酢酸から 2 回再結晶して DCFA·HBr·Br₂ (4) 7.6 g (85%) を得た。

分析値 C 34.70%, H 5.65%, N 6.18%, Br 53.44% C₁₃H₂₅N₂Br₂ としての計算値

C 34.77, H 5.61%, N 6.24%, Br 53.38% IR (cm⁻¹): 3300, 2940, 1700, 1460 NMR (CDCl₃·TMS): δ (ppm) 0.9~2.1 (m, 20H), 3.4 m, 1H), 7.4~8.6 (m, 2H)。

3.8. 1-CBT からの方法 10% 水酸化ナトリウム 150 ml, MDC 150 ml および DCFA 酢酸塩 26.8 g (0.1 モル) の混合液に, 1-CBT 18 g (0.12 モル) を 10~15°C で加える。1 時間かきまぜたのち実験 III-1 と同様に処理して DCC 13.0 g (63%) を得た。

3.9. NaOCl 水溶液からの方法 NaOCl 水溶液 200 ml, MDC 150 ml, DCFA 酢酸塩 26.8 g (0.1 モル) の混合液を 10~15°C で 1 時間かきまぜ, 実験 III-8 と同様に処理して DCC 14.2 g (69%) を得た。

3.10. TCIA からの方法 10% 水酸化ナトリウム 150 ml, MDC 100 ml, DMFA 酢酸塩 26.8 g (0.1 モル) を混合し, TCIA 7.4 g (0.12 モル) を約 15 分で加える。10~15°C で 1.5 時間かきまぜる。不溶物をろ別後, 実験 III-8 と同様に処理して DCC 13.5 g (65%) を得た。

終りに, 本研究に対して種々ご指導を賜りました近畿大学理工学部平尾子之吉教授に深く感謝いたします。また元素分析にご助力いただいた大阪府立工業技術研究所平松勤司博士に厚くお礼申し上げます。

文 献

- 1) 古元貞好, 日化 1973 1502
- 2) 古元貞好, 有合化 32 727 (1974)
- 3) C.L. Stevens, G.H. Singhal, A.B. Ash, *J. Org. Chem.* 32 2895 (1967)
- 4) H. Ulrich, A.A.R. Sayigh, *J. Chem. Soc.* 1963 5558

- 5) L. Mester, A. Messmer, *J. Chem. Soc.* **1957** 3802
- 6) H.B. Milne, W. Kilday, *J. Org. Chem.* **30** 64 (1965)
- 7) E. Schmidt, M. Seefelder, *Ann.* **571** 83 (1951)
- 8) C.W. Rees, R.C. Storr, *Chem. Commun.* **1968** 1305
- 9) F.C. Chattaway, J.M. Wadmore, *J. Chem. Soc.* **81** 200 (1902)
- 10) E.C. Taylor, W.A. Ehrhart, *J. Org. Chem.* **28** 1108 (1963)
- 11) E. Schmidt, F. Hitzler, E. Lade, *Ber.* **71** 1933 (1938)
- 12) A. Skita, H. Rolfes, *Ber.* **53** 1246 (1920)

こ だ ま

第9回フッ素化学懇談会

3ヵ月後に国際フッ素化学シンポジウムを迎える京都において、定例のフッ素化学懇談会は約50名の出席者を得て、昭和51年5月14日午後1時より京都堀川会館で開催された。会次第は次の通り行われた。

世話人あいさつ (13:00-13:10) 安藤貞一 (京大工) 講演1). (13:10-14:00) 岩崎又衛 (原研), 原子力とフッ化物利用プロセス, 2). (14:10-15:00) 新宮春男 (京大工) 含フッ素有機材料の合成と性能開発に関する研究雑感, 報告 (15:00-15:30) 渡辺信淳 (京大工) 第8回国際フッ素化学シンポジウムについて, 休憩, (15:40-16:30) 懇談。

岩崎氏は原子力開発におけるフッ化物の役割と原子力開発の現状を説明されたあと、ウラン濃縮工程および燃料処理の問題点を同氏の長い研究経験を通じて詳細に説明され、最後に、新しい話題として、フッ化物熔融塩原子炉、核融合、レーザー同位体分離等を紹介された。原子力におけるフッ素化学の役割とその開発がフッ素化学の分野においても重要であり、また極めて困難であることを認識させられた。

新宮氏は今春京大を定年退職されるまでの40年におよ

ぶ研究の歴史を自己紹介を兼ねて述べられ、次いで有機材料の合成と性能開発には USE 理論を基礎においてなされるべきであることを実例をもって強調され、その結果、含フッ素有機材料こそ理想の高分子材料であると結論された。また今後もこのような立場に立って研究を続けてゆきたいとのファイトを示され一同深い感銘をうけた。

国際フッ素化学シンポジウムについての報告は筆者が運営委員長の立場から、その内容と現状を報告した。社会的に厳しい現状であるにもかかわらず、理解あるご援助で準備が順調に進められていることに謝意を表するとともに会員一同のなお一層のご支援をお願いした。

5分間の休憩の後、自己紹介を兼ねて本懇談会への希望などなごやかな懇談が行われた。インフォーマルな会ではあったが、フッ素化学に関心をもつ人々が毎年増えており、活発な意見の交換もあり、有意義な会合であったと思う。国際会議の開催という記念すべき事業を契機として、フッ素化学のわが国における位置も高くなることと信じる。

(渡辺信淳)