

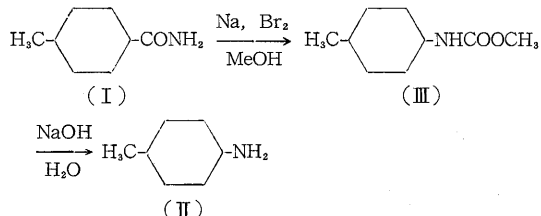
p-トリール酸アミドのホフマン分解

Hoffmann Reaction of p-Toluamide

永井 芳男・後藤 信行・上野 恒明

Yoshio NAGAI・Nobuyuki GOTOU and Tuneaki UENO

p-トリール酸アミド (I) のホフマン分解による p-トルイジン (II) の合成について研究を行なった。その結果、次亜臭素酸ナトリウム水溶液法¹⁾ (以下通常法という) では、II を 65% しか生成しないが、永井、松尾らの改良ホフマン法²⁾ (以下永井改良ホフマン法という) によれば、きわめて容易に反応し、中間体として、4-メチルフェニル・カルバミン酸メチル (III) (収率 94.3%) を経て、II を 85.7% の好収率で生成することを知った。この永井改良ホフマン法は、通常の臭素・金属ナトリウム・メタノール法における臭素の代りに臭素・メタノール溶液を用いることを特徴としている。



すなわち、I を所定量の金属ナトリウム・メタノール溶液に冷却下に加え分散し、これに所定量の臭素・メタノール溶液を滴下して後、所定時間内に徐々に還流温度とする。この温度で所定時間保った後、メタノールを減圧留去し、中間体の III をとり出し、ついで、III を水酸化

ナトリウム水溶液と所定時間還流し、生成した II を水蒸気蒸留する。

まず、中間体 III の合成の最適条件を見出すために、1. アミドに対する酸化剤のモル比、2. 臭素に対するナトリウム・メトキシドのモル比、3. 反応温度、また、III の加水分解における条件として、4. アルカリ加水分解におけるアルカリのモル比、5. アルカリ加水分解時間、などを換え、これらの因子の収率に及ぼす影響について検討した。得られた結果を表・1、表・2 に示した。

これらの結果をもとにして考察を試みる。

1. アミドに対する酸化剤 (臭素) のモル比

アミドに対する酸化剤の量を変え、最高収率のところを求めた (図・1)。

この図から、正確にアミドと酸化剤のモル比が 1:1 のところで最高収率を示し、酸化剤が増すにつれ、徐々に収率は低下し、1:2 のところでは 16.3% となり、逆に副生成物が増している。なお、永井改良ホフマン法は Cram の方法³⁾ による臭素のみの滴下の場合よりも、約 10% 収率が向上しており、臭素・メタノール溶液を用いることにより、反応性にもある程度、差を生じ、好結果を得たのであろう。

2. 臭素に対するナトリウム・メトキシドのモル比

表・1 永井改良法によるホフマン分解に及ぼす諸因子の影響

実験番号 No.	使用アミド (I) (g)	モル比 アミド:臭素 ^{*1)} :ナトリウム・メトキシド	収量 (III) (g)	収率 (III) (%)	融点 (III) (°C)	副生成物 ^{*2)} (IV) (g)
16	2.70	1.0:2.0:4.0	0.54	16.3	87~93	2.16
17	"	1.0:1.0:2.0	2.32	70.3	89~96	0.58
18	"	1.0:1.5:3.0	3.05	92.5	94~97	trace
19	3.80	1.0:1.0:3.0	4.35	94.3	94~97	0
20 ^{*3)}	2.70	1.0:1.0:3.0	2.80	84.7	92~97	0
21	"	1.0:1.75:3.5	2.90	87.9	90~97	0.40
22 ^{*4)}	"	1.0:1.0:3.0	2.80	84.7	88~97	0

*1) 臭素滴下時間: 25~30 分

*2) 粗製の III をメタノール抽出したときの不溶解分

*3) 臭素滴下後、20°C で反応した

*4) 臭素のみを反応液に滴下した

表・2 III の加水分解

実験番号 No.	使用カル バミン酸メチル(III) (g)	アルカリ (モル比)	還流時間 (時間)	収量 (II) (g)	収率 (II) (%)	融点 (II) (°C)
1	1.60	KOH 5.0	5	0.85	81.2	42.5~45.0
2	1.80	" "	2	1.00	85.5	40.2~43.0
3	3.05	" 2.0	"	1.70	85.6	38.5~42.0
4	3.10	" 1.0	"	1.70	83.6	33.0~65.0
5	3.10	NaOH 2.0	"	1.85	91.0	41.0~43.0

表・1 から、ナトリウム・メトキシドを理論量 (2 モル比量) の 50% 増し用いると、収率は約 24% 向上することがわかり、過剰のアルカリは収率の向上に必要であるといえる。これはアルカリが副反応である尿素誘導体の生成をおさえるためであろう⁴⁾。

3. 反 応 温 度

臭素・メタノール溶液を反応液に滴下後、還流温度まで昇温せず、20°C で反応した場合、収率は 84.7% で還流した場合に比して、約 10% 収率が低いことから、反応は低温で進むが、還流してはじめて完結するものと考えられる。

4. および 5. アルカリ加水分解におけるアルカリのモル比および加水分解時間のモル比および加水分解時間

表・2 から、加水分解には長時間 (5 hr) は必要とせず 2 時間が適当であることがわかる。また、アルカリは理論量 (1:1 (モル比)) では、生成物中に III が残っており、過剰量が必要である。

以上の結果から、筆者らは、I の永井改良 Hofmann 分解の最適条件として、次の結論を得た。

1. アミドに対する臭素およびナトリウム・メトキシドのモル比; アミド:臭素:ナトリウム・メトキシド = 1.0:1.0:3.0
2. 昇温時間 (0~2°C→還流温度); 60 分
3. 還流時間 (65~66°C); 15 分
4. III に対するアルカリのモル比; III:アルカリ = 1.0:2.0
5. 還流時間; 2 時間

この条件による合成収率; III, 94.3%, II, 91% (III に対する理論収率), 85.7%, (I に対する通算収率)。

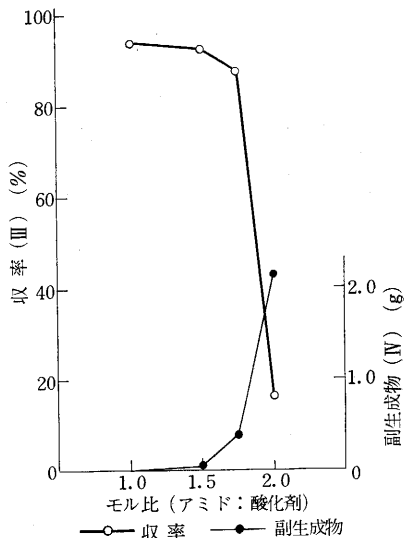
なお、永井改良 Hofmann 法によって得られる中間体, III はアルコール、ベンゼンなどによく溶解、含水メタノールで再結晶すると、白色針状結晶が得られる。mp. 98.0~99.0°C(補正)。文献値, mp. 98.5~99.5°C⁵⁾

また、酸化剤を過剰に用いたとき、副生成物として、アルコールに不溶の生成物を得たが、氷酢酸で再結晶すると、白色微針状結晶が得られる。mp. 216.2~219.8°C (補正)。バイルシュタインテスト (-)。元素分析 (C, H, N) および赤外吸収スペクトル解析により、次の構造と同定した。

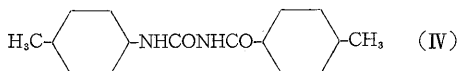
表・3 通常法による Hofmann 分解の結果

実験番号 No.	使用アミド (I)(g)	モル比 アミド:臭素*	NaOH (モル)	昇温時間 (分)	収量 (II)(g)	収率		融点 (II)(°C)
						(II)(%)	(II)(%)	
2	1.35	1.0:1.20	0.06	30	0.60	56.1	40~44	
4	"	1.0:1.60	"	"	0.50	46.7	39~44	
6	"	1.0:1.20	0.04	60	0.30	28.0	38~42	
14	"	1.0:1.20	0.06	"	0.70	65.4	41~45	

* 臭素滴下時間: 5~10 分



図・1 アミドに対する酸化剤の影響



最後に比較のため、通常法によって得られた、II の合成結果を表・3 に示した。

表・3 から、酸化剤が増すと収率は低下し、融点が表示するように生成物の純度は低下する。一方、反応系は十分アルカリ性であることが望ましく、理論量 (臭素:アルカリ=1:2(モル)) 近くでは、収率が急に低下している。これは副反応による、尿素誘導体の生成のためと思われる⁴⁾。このように通常法による Hofmann 分解では、I の水に対する親和性が比較的少ないこと、また、分子量が大きいことのために収率が低く、副反応をとまなうものと推察される。

この研究にあたり、岩倉利安氏の協力を得た。

(1965 年 12 月 8 日受理)

文 献

- 1) "Org. Reactions, Vol. 3" (1956) P. 280
- 2) 永井, 松尾ら; 工化, 67, 1248~1250 (1964)
- 3) D.J. Cram; J. Am. Chem. Soc. 74, 2158 (1952)
- 4) 実験化学講座 Vol. 20 (有機化合物の合成) (1956) P. 539
- 5) C.A. 59, 9848 d (1963)