

ヒドロキシルアミン誘導体の研究 (第5報¹⁾) ホルムアルデヒドの関与する
ビス(N-置換ヒドロキシアミノ)メタンの生成反応³⁾

柁井雅一郎, 飯島千之

大阪大学薬学部³⁾

Studies on Hydroxylamine Derivatives. V.¹⁾ The Formation Reaction of
Bis(N-substituted-hydroxyamino)methane in the
Presence of Formaldehyde²⁾

MASAICHIRO MASUI and CHINO YIJIMA

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Osaka University³⁾

(Received July 1, 1968)

The optimum condition for the formation of bis(N-cyanomethyl-N-hydroxyamino)methane has been investigated. The reaction at -20 to -10°C in weakly acidic media and at the molar ratio of formaldehyde-hydroxylamine-hydrogen cyanide of 3:2:2 gave the best yield.

Products possessing an alkyl side-chain were similarly obtained from the reaction of two moles of 2-hydroxyamino-2-alkylacetonitrile with one mole of formaldehyde. The reaction route was discussed to deduce the route *a* as being more likely on the basis of the results obtained and from other observations.

著者等はさきに, ホルムアルデヒドとヒドロキシルアミンまたはホルムアルドキシムにシアン化水素を反応させると hydroxyaminoacetonitrile (I) とともに, bis(N-cyanomethyl-N-hydroxyamino)methane (II) が主生成物として得られることを報告し, この反応が次式に示されるような経路で進行するものであろうと考えた。⁴⁾

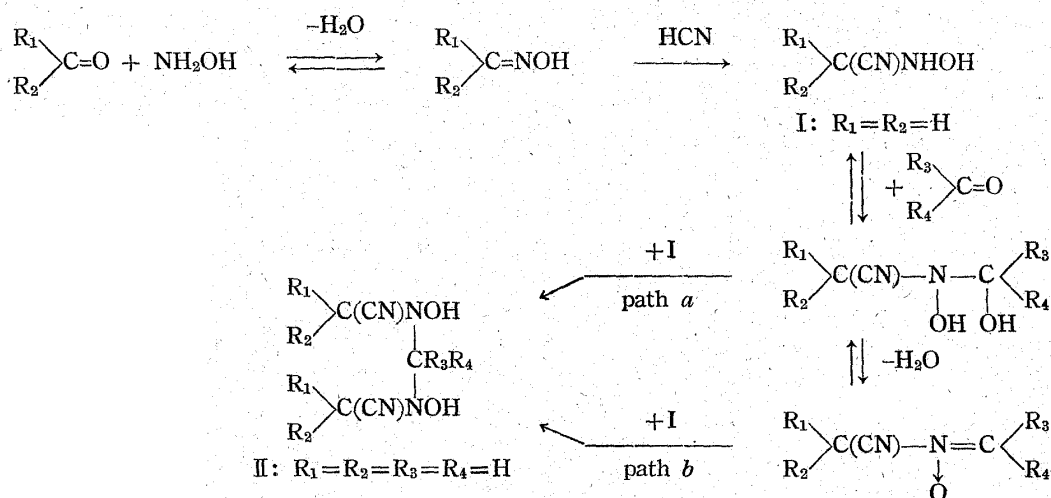


Chart 1

しかるに II の生成条件および生成経路の詳細についてはいまだ不明で, はたして経路 *a*, *b* の両方をとるのか, または一方のみをとるのかは明らかにできなかったのをさらに検討を行なった。

- 1) 第4報: *J. Chem. Soc. (C)*, 1967, 2022.
- 2) 日本薬学会第88年会, 東京, 1968年4月.
- 3) Location: Toneyama, Toyonaka, Osaka.
- 4) 柁井雅一郎, 飯島千之, 薬誌, 87, 702 (1967).

TABLE I. Formation Conditions of Bis(N-cyanomethylhydroxyamino)methane^{a)}

HCHO	NH ₂ OH·HCl	NaCN	pH	Yield II (%)
4	1	1	3—11	none
2	1	1	2.4	48
2	1	1	4.5	67
2	1	1	8.4	32
3	2	2	2.0	31
3	2	2	4.5	93
3	2	2	6.1	91
3	2	2	>9	none
1	1	1	3—6	80
1	2	2	3—6	39
1	2	>2	3—11	none

a) First to third columns indicate mole ratio.
reaction at -20—-10° and 48 hr

Table I にホルムアルデヒド，ヒドロキシルアミン，シアン化ナトリウムの混合比とその反応溶液の液性による II の得量を示した。

ヒドロキシルアミン，シアン化ナトリウムに対しホルムアルデヒドの量が4倍量以上を用いた場合，pH 3—11の実験範囲でまったく II の生成は認められなかった。とくに pH 9 以上の場合反応液はすみやかに黒変しタール状となった。またホルムアルデヒドに対しヒドロキシルアミン，シアン化ナトリウムを過剰に加えた場合も II の生成は認められず，formamidoxime のみが単離された。

Chart 1 の量論式にしたがいホルムアルデヒド 3 モル，ヒドロキシルアミン 2 モル，シアン化ナトリウム 2 モルの割合で，弱酸性溶液の条件で行なうともっともよい結果が得られ，ほぼ 90% 以上の好収率であったが，pH 9 以上の塩基性溶液では黒変しタール状となり生成物は単離できなかった。これは生成物 II をはじめ塩基性水溶液中で非常に不安定な中間体が多いことに基因するのであろう。⁵⁾ 一般にアミンあるいはアミド類とホルムアルデヒドとの反応の場合には塩基触媒が有効であるとされているが，この場合は塩基触媒を用いることは不可である。

I とホルムアルデヒドとの反応から II を得るころみは先にも述べたように I が非常に不安定のために困難であったので，同族体である 2-hydroxyamino-2-alkylacetonitrile (R₁=alkyl, R₂=H or alkyl) を用いて検討を行なった。

TABLE II. Bis[N-(1-cyano)alkyl-N-hydroxyamino]methanes

R ₁	R ₂	mp (°C) (uncorr.)	Yield (%)	Formula	Analysis (%)						NMR (10% in CD ₃ COCD ₃) τ	
					Calcd.			Found				
					C	H	N	C	H	N	>CH ₂	>NOH
<i>n</i> -Pr	H	130—131	91	C ₁₁ H ₂₀ N ₄ O ₂	54.98	8.39	23.32	54.98	8.16	23.22	6.13	2.06
<i>i</i> -Pr	H	134—135	82	C ₁₁ H ₂₀ N ₄ O ₂	54.98	8.39	23.32	55.07	8.35	23.22	6.11	2.12
Me	Me	119—120	93	C ₉ H ₁₆ N ₄ O ₂	50.93	7.60	26.40	51.08	7.56	26.40	6.09	1.99
	-(CH ₂) ₅ -	141—141.5	65	C ₁₅ H ₂₄ N ₄ O ₂	61.62	8.27	19.16	61.71	8.24	19.29		

Table II に示すように 2-hydroxyamino-2-alkylacetonitrile 2 モルとホルムアルデヒド 1 モルとの反応により bis[N-(1-cyano)alkyl-N-hydroxyamino]methane (以下 III とする) が好収率で得られた。Zinner および

5) 生成物 I, II の塩基性水溶液は，その pH が増大するにしたがいタール化の傾向は大となり，苛性アルカリでは瞬間的に黒変タール化する。

Kliegel⁶⁾ は N-alkylhydroxylamine および N, O-dialkylhydroxylamine と脂肪族アルデヒドとの反応により III と同様な誘導体が得られることを報告しており、彼等は N-alkylhydroxylamine とホルムアルデヒドから相当するニトロンの存在を IR により主張し、経路 *b* の可能性を示唆している。また N, O-dialkylhydroxylamine との反応においても III と同様な誘導体を得ているが、この場合には相当するニترون誘導体の形は取り得ない。そして N-メチロール体を単離し、この N-メチロール体とアミンとの反応により III と類似した脱水付加生成物を得ているところより N-alkylhydroxylamine の N-メチロール体は反応性に富んでいるものと予想される。われわれも単離することはできなかったが、2-hydroxyamino-2-alkylacetonitrile とホルムアルデヒドとの反応溶液中に相当するニترونが生成していることを、UV 吸収、ポーラログラフィーにより確認することができた。⁷⁾ ニترونに対する 1,3 付加反応は多くの実験例からも知られており、またヒドロキシルアミン類もアミンと同様に求核試薬として反応性に富むことから経路 *b* の可能性は大きいわけである。したがって反応溶液中に水が存在するとニترونはヒドロキシルアミン誘導体とカルボニル化合物に分解し、それらが速い平衡関係にあるため、経路 *a*, *b* を区別することができなくなる。そこでさきに報告したニترون¹⁾ [N-alkylidene-N-(1-cyano-alkyl) N-oxide] と 2-hydroxyamino-2-alkylacetonitrile を無水エタノール中、1:1 の割合で室温で反応させ、その反応の様子を経時的に薄層クロマトグラフを用いて追跡したが、原料以外の反応生成物は認められなかった。また長時間経過後の反応溶液からも目的物はついに単離できなかった。*b* の経路に相当する、ニترونに対してヒドロキシルアミンの付加反応はこのような条件下では進行しないことが示されたわけである。以上経路 *a* に対する積極的な証明は得られなかったが、経路 *b* の可能性が上記のようにきわめて小さいことより、経路 *a* で示される diol 体から II あるいは III が生成すると考えるのが妥当であろう。

実験の部

NMR の測定は日立パーキンエルマー H 60 を用い、 CD_3COCD_3 中 TMS を内部標準とし、濃度約 10% で行なった。緩衝溶液は 1 M 酢酸-酢酸ナトリウム、1 M 第一リン酸ナトリウム、第二リン酸ナトリウムおよびトリエチルアミン、NaOH を用いて調製した。反応溶液の pH は反応後の溶液について東亜電波 HM-5A 型 pH メーターを用いて測定した。

Bis(N-cyanomethyl-N-hydroxyamino)methane (II) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ 0.2 mole と HCHO 0.3 mole とを pH 3—6 の緩衝溶液 50 ml に溶解し、水-NaCl で外部より冷却しながら NaCN 0.2 mole を少量ずつ加えて後、密栓し、 -20 — -10° で 2 日間放置、析出する白色沈殿を濾取し、エタノールより再結晶した。

Bis[N-(1-cyano)alkyl-N-hydroxyamino]methane (III) 2-Hydroxyamino-2-alkylacetonitrile 0.02 mole と HCHO 0.01 mole を 40 ml 無水エタノールにて溶解混和し、 30 — 40° で数時間放置、析出する結晶、あるいは溶媒を減圧で除去し残渣を取りエチルエーテル 50 ml で洗い III を得た。

謝辞 終わりに臨み元素分析を担当された阪大薬学部 福田 稔博士、NMR の測定を担当された鈴木美代子技官に感謝します。

6) G. Zinner, W. Kliegel, *Chem. Ber.*, **99**, 895 (1966); G. Zinner, W. Kliegel, W. Ritter, *Chem. Ber.*, **99**, 1285 (1966); G. Zinner, W. Kliegel, *Chem. Ber.*, **99**, 2688 (1966).

7) 2-Hydroxyamino-2-alkylacetonitrile と過剰のホルムアルデヒドとの反応において、ニترون生成を確認したが、N-メチロール体の生成の確認および単離はできなかった。