

(日本化学会誌, 1976, (1), p.133~137)

トリフルオロアセチル基で保護した芳香族 アミンのニトロ化反応¹⁾²⁾

(1975年6月27日受理)

福永 公寿*・吉田 照正**・木村 允*

トリフルオロアセチル基で保護したいろいろの芳香族アミンのニトロ化を行ない、一般によく行なわれているアセチル保護した場合とのニトロ化における配向性を比較検討した。用いたアミンのうちアニリン誘導体およびナフチルアミンでは配向性の変化はみられないが、*p*-アミノビフェニル、2-フルオレンアミン、3-ジベンゾブラスアミンではアセチル保護した場合と異なるニトロ化異性体が得られ配向性に変化することがわかった。そこで、いろいろの芳香族アミンについて保護基の相違による電子スペクトルの変化を調べて、トリフルオロアセチル基で保護したアミノ基がアセチル保護したアミノ基より大きな電子効果をもつことを明らかにして配向性との関連を考察した。

1 緒 言

芳香族アミンのニトロ化においては硝酸によりアミノ基が酸化されるのを防ぐため、一般にアミノ基をアシル化して一時的に保護する方法がとられている。保護基としては原則的にアシル基ならば何でもよいわけであるが、ベンゾイル基などではアシル基の方にも反応を受けることがあり、また、加水分解してもとのアミンにもどすのが困難になるのでアセチル基(以下 Ac 基と記す)がもっともよく用いられている。アシル基としてトリフルオロアセチル基(以下 TFAc 基と記す)を用いると、カルボニル酸素の高い陽性のためアルカリ加水分解はきわめて容易で、保護基として有用な性質をもつことが期待される。TFAc 保護はすでに炭水化物やペプチドの合成反応においてはさかんに利用されているが³⁾、芳香族アミンの誘導体合成のための保護目的としての研究例は少ない。

そこで、TFAc 保護したいろいろの芳香族アミンのニトロ化反応を検討した結果、物質によっては Ac 保護の場合とまったく異なった配向性を示し、いままで間接的にしか合成できなかった芳香族ニトロアミンが直接合成できることを見いだした。また、TFAc 基が Ac 基にくらべどのような置換基効果の差異をおよぼ

すかなどについても検討した。

2 実 験

2.1 試料の合成

2.1.1 芳香族アミンの *N*-アセチル化: アミンを氷酢酸に溶かし(0-アミノビフェニル、*p*-ニトロアニリンの場合はピリジン溶媒を用いた)、過剰の無水酢酸を加え、水浴上で約 30 分加熱後、氷水にそそぎ、析出した結晶を吸引濾過、再結晶法により精製した。

2.1.2 芳香族アミンの *N*-トリフルオロアセチル化: アミンをベンゼンに溶かし、トリフルオロ酢酸を五酸化リンで脱水して得たトリフルオロ酢酸無水物(bp 39°C)⁴⁾⁵⁾をその 1.2 倍当量滴下した。約 30 分間室温で放置して、析出した結晶を吸引濾過し、母液から回収した結晶と合わせて再結晶法により精製した。

2.1.3 合成試料の性状: 合成した試料の性状ならびに本文中に使用した化合物番号を表 1 に示す。記載されている融点はすべて未補正である。合成した *N*-トリフルオロアセチル化アミンはほとんど新物質であるが、IR および NMR スペクトルでモノトリフルオロアセチル化されていることを確認したので、元素分析はしていない。

2.2 ニトロ化反応の一般操作

TFAc あるいは Ac 保護したアミンとニトロ化剤(表 2, 3 に示した 4 種類) 1.2~2 倍当量を所定温度で所定時間反応させ、反応液を大量の氷水に注ぎ、析出した固体を濾取した。さらに母液からは溶媒抽出により反応物を回収し、得た固体を合わせて加水分解したのち分析試料とした。なお、タール状物質の混入しているものはアルミナカラムを通過させてこれを除去した。ニトロ化物の加水分解は、Ac 保護化合物の場合は[4'], [9']および[12']誘導体をアルカリで、[10']誘導体を硫酸で加水分解した以外はすべて 15% エタノール性塩酸を用いて行ない、TFAc 保護化合

1) この報文を“ニトロ化およびニトロ化合物の応用に関する研究(第 4 報)”とする。

2) 前報(第 3 報), K. Fukunaga, *Synthesis*, 1975, 442.

* 山口大学工学部反応工学教室, 755 宇部市常盤台

** 東洋曹達工業株式会社中央研究所, 746 新南陽市大字富田

3) たとえば, F. Weggand, H. Rinno, *Chem. Ber.*, 92, 517 (1959); P. A. Owickshank, J. C. Sheehan, *Anal. Chem.*, 36, 1191(1964); H. Newman, *J. Org. Chem.*, 30, 1287 (1965); A. Darbe, K. Blau, *Biochem. Biophys. Acta*, 100, 298(1965); M. L. Wolfrom, H. B. Bhat, *Chem. Commun.*, 1966, 146; C. A. Panetta, T. G. Casanova, *J. Org. Chem.*, 35, 4275(1970); E. Schröder, K. Lübke, "The Peptides", Vol. I, "Methods of Peptide Synthesis", Academic Press, New York, N. Y. (1965) p. 6.

4) F. Swarts, *Bull. Acad. Roy. Belg.*, 8, 343(1922).

5) O. T. Schmidt, W. Staab, *Ber.*, 87, 388(1954).

Table 1 *N*-Trifluoroacetylated and *N*-acetylated aromatic amines

Ar-NHCOCF ₃ mp(°C) (Recrystn. solvent)	Ar-NHCOCH ₃ mp(°C) (Recrystn. solvent)
[1] <i>N</i> -(Trifluoroacetyl)aniline 81~82(Water) (90) ^{a)}	[1'] Acetanilide 112~113(Acetic acid-Water) (113) ^{b)}
[2] <i>p</i> -Acetyl- <i>N</i> -(trifluoroacetyl)aniline 156~158(Acetone-Water)	[2'] <i>p</i> -Acetylacetanilide 167~168(Acetone) (166~167) ^{c)}
[3] <i>p</i> -Chloro- <i>N</i> -(trifluoroacetyl)aniline 122~123(Methanol-Water)	[3'] <i>p</i> -Chloroacetanilide 176~177(Methanol) (174) ^{d)}
[4] <i>N</i> -(Trifluoroacetyl)- <i>p</i> -anisidine 111~112(Water)	[4'] <i>p</i> -Acetanisidide 125~126(Water) (126) ^{e)}
[5] <i>N</i> -(Trifluoroacetyl)- <i>o</i> -toluidine 86~87(Water)	[5'] <i>o</i> -Acetotoluidide 110~111(Water) (110) ^{f)}
[6] <i>N</i> -(Trifluoroacetyl)- <i>p</i> -toluidine 101~103(Ethanol-Water)	[6'] <i>p</i> -Acetotoluidide 151~152(Water) (146) ^{g)}
[7] <i>p</i> -Nitro- <i>N</i> -(trifluoroacetyl)aniline 153~155(Ethanol-Water)	[7'] <i>p</i> -Nitroacetanilide 214~215(Ethanol) (215~216) ^{h)}
[8] <i>o</i> -(<i>N</i> -Trifluoroacetamido)biphenyl 108~109(Ethanol-Water)	[8'] <i>o</i> -Acetamidobiphenyl 123~125(Ethanol) (120) ⁱ⁾
[9] <i>p</i> -(<i>N</i> -Trifluoroacetamido)biphenyl 198~199(Methanol-Water)	[9'] <i>p</i> -Acetamidobiphenyl 168~169(Methanol-Water) (171) ^{j)}
[10] <i>N</i> -(Trifluoroacetyl)-2, 4, 5-trimethylaniline 98~99(Ethanol-Water)	[10'] 2', 4', 5'-Trimethylacetanilide 159~160(Ethanol) (161) ^{k)}
[11] <i>N</i> -(Trifluoroacetyl)-1-naphthylamine 101~102(Methanol-Water)	[11'] <i>N</i> -Acetyl-1-naphthylamine 163~165(Ethanol) (159) ^{l)}
[12] <i>N</i> -(Trifluoroacetyl)-2-fluoreneamine 197~198(Ethanol)	[12'] <i>N</i> -Acetyl-2-fluoreneamine 191.5~192(Acetic acid) (189) ^{m)}
[13] <i>N</i> -(Trifluoroacetyl)-3-dibenzofuranamine 202~203(Methanol)	[13'] <i>N</i> -Acetyl-3-dibenzofuranamine 176~177(Acetic acid) (177~177.5) ⁿ⁾

a) S. R. Hartshorn, R. B. Moodie, K. Schofield, *J. Chem. Soc.*, (B), 1971, 2454.

b) J. K. Sanford et al., *J. Amer. Chem. Soc.*, 67, 1942(1945).

c) F. Kunckell, *Ber.*, 33, 3642(1900).

d) W. Hentschnel, *ibid.*, 30, 2645(1897).

e) J. K. Sanford et al., *J. Amer. Chem. Soc.*, 67, 1942(1945).

f) A. Kaufmann, *Ber.*, 42, 3481(1909).

g) J. K. Sanford et al., *J. Amer. Chem. Soc.*, 67, 1942(1945).

h) A. Kaufmann, *Ber.*, 42, 3481(1909).

i) S. Sako, *Bull. Chem. Soc. Jap.*, 9, 55(1934).

j) R. B. Sandin et al., *J. Amer. Chem. Soc.*, 74, 5073(1952).

k) E. Edler, *Ber.*, 18, 629(1885).

l) W. M. Dehn, *J. Amer. Chem. Soc.*, 34, 1399(1912).

m) O. Diels, E. Schill, S. Tolson, *Ber.*, 35, 3284(1902).

n) W. Borsche, B. Schacke, *ibid.*, 56, 2498(1923).

物の場合はすべて5% エタノール性水酸化カリウムを用いて行なった。予想されたように TFAc 保護基のアルカリ加水分解はきわめて容易であった。

2.3 生成物の分析と同定

[10] および [10'] の反応では加水分解液をそのまま水蒸気蒸留して直接ニトロアミンをとりだして定量した。[9], [9'], [12], [13] および [13'] の反応では加水分解で得られた粗結晶

を再結晶によって精製したのち定量した。[12'] の反応では加水分解生成物をキシレンに溶解し、ベンゼンを展開溶媒とするアルミナクロマトグラフィーを行なって分離定量した。そのほかの化合物の反応では加水分解生成物をガスクロマトグラフィー分析した(充てん剤: Tenax GC(日本クロマト工業), キャリヤーガス: He)。生成物の同定はそれぞれ文献記載の方法, または常法にしたがって合成した標準試料と比較して行なった。

2.4 *N*-(トリフルオロアセチル)-3-ジベンゾフランアミン [13] のニトロ化

一例として [13] のニトロ化について述べる。容量 100 ml の三つフラスコに [13] 5.5g (0.02 mol) と氷酢酸 20 ml を入れ、よくかきまぜながら常温で 98% 硝酸 2.57 g (0.04 mol) を少量ずつ添加し、徐々に 60°C まで昇温して同温度で 2 時間反応させる。放冷後、内容物を大量の水に注ぎ、析出した結晶を濾取して氷酢酸から再結晶し 6.2 g の 7-ニトロ-[13] を得た (mp 241~242°C, 収率 95.7%)。7-ニトロ-[13] 3.25 g (0.01 mol) を 50 ml のエタノールに分散させ、10 ml の 5% 水酸化カリウム水溶液を加えて 30 分間煮沸還流し、冷却後、析出した結晶を濾取してアセトンから再結晶して 2.24 g の 7-ニトロ-3-ジベンゾフランアミンを得た (mp 264~265°C, 文献値⁶⁾ 268°C, 収率 98.2%)。

2.5 電子スペクトルの測定

スペクトル測定に用いたメタノールは特級市販品を常法により

精製した。シクロヘキサンはシリカゲルカラムを通過させたのち精留して用いた。スペクトルは島津 UV-200 形分光光度計を用いて室温で測定した。

3 結果と考察

いろいろの芳香族アミンの反応を比較検討した結果、表 2 に示すように (表には一部の反応結果しか載せていない)、アニリン誘導体およびナフチルアミンでは TFAc 保護しても Ac 保護した場合とニトロ化に対する配向性は変わらない。しかし、表 3 に示すように [9], [12] および [13] の化合物については対応する Ac 保護化合物である [9'], [12'] および [13'] とまったく異なった配向性を示すことがわかった。これらの結果を説明するには、まず、-NHCOCF₃ 基と -NHCOC₂H₅ 基との間にどのような電子効果の差異があるか調べる必要がある。共鳴や感応効果 (I 効果) は芳香族置換反応の配向性に大きな影響をもっているので芳

Table 2 Nitration of *N*-trifluoroacetyl and *N*-acetyl aromatic amines

Ar-NHCOR	Nitration method (Molar ratio HNO ₃ /Ar-NHCOR)	Temp. (°C)	Time (hr)	Conversion (%)	Product	Proportion (%)
[1]	A (1.2)	10	2	100	<i>o</i> -Nitroaniline	5
					<i>m</i> - "	1
[1]	B (1.2)	20	1	97	<i>p</i> - "	94
					<i>o</i> - "	64
[1']	A (1.2)	10	2	100	<i>p</i> - "	36
					<i>o</i> -Nitroaniline	7
[1']	B (1.2)	20	1	99	<i>m</i> - "	1
					<i>p</i> - "	92
[3]	A (1.2)	0	2	100	<i>o</i> - "	76
					<i>p</i> - "	24
[3']	B (1.2)	25	2	39	2-Nitro-4-chloroaniline	99
					3- "	1
[4]	A (1.2)	10	1	100	2- "	100
					2-Nitro-4-chloroaniline	100
[4']	B (1.2)	10	1	98	"	100
					2-Nitro-4-methoxyaniline	22
[5]	A (1.2)	10	1	100	3- "	78
					2-Nitro-4-methoxyaniline	94
[5']	B (1.2)	10	1	100	3- "	6
					2-Nitro-4-methoxyaniline	18
[8]	C (1.5)	60	2	43	3- "	82
					3-Nitro- <i>o</i> -toluidine	78
[8']	B (1.2)	10	1.5	94	5- "	22
					3-Nitro- <i>o</i> -toluidine	78
[11]	B (1.4)	20	20	68	5- "	22
					3-Nitro-2-aminobiphenyl	21
[11']	B (1.4)	20	20	75	5- "	47
					3-Nitro-2-aminobiphenyl	13
[11']	B (1.4)	20	20	75	4'- "	32
					3-Nitro-2-aminobiphenyl	47
[11']	B (1.4)	20	20	75	4'- "	40
					2-Nitro-1-naphthylamine	28
[11']	B (1.4)	20	20	75	4- "	72
					2-Nitro-1-naphthylamine	31
[11']	B (1.4)	20	20	75	4- "	69

Method A : 98% HNO₃ + 95% H₂SO₄/95% H₂SO₄

Method B : 98% HNO₃ + Ac₂O/Ac₂O

Method C : 98% HNO₃/AcOH

Method D : 98% HNO₃ + 95% H₂SO₄/AcOH

6) N. M. Cullinane, *J. Chem. Soc.*, 1932, 2365.

Table 3 Nitration of *N*-trifluoroacetyl and *N*-acetyl aromatic amines

Ar-NHCOR	Nitration method (Molar ratio HNO ₃ /Ar-NHCOR)	Temp. (°C)	Time (hr)	Conversion (%)	Product	Proportion (%)
[9]	C (1.4)	70	2	88	4'-Nitro-4-aminobiphenyl ^{a)}	100
[9']	C (1.4)	70	2	92	3-Nitro-4-aminobiphenyl ^{b)}	100
[12]	D (2.0)	60	1	84	7-Nitro-2-fluoreneamine ^{c)}	100
[12']	D (2.0)	60	2	85	{ 3-Nitro-2-fluoreneamine ^{d)} 7-Nitro-2-fluoreneamine ^{e)}	{ 71 29
[13]	{ C (2.0) D (2.0)	60	2	94	7-Nitro-3-dibenzofuranamine ^{e)}	100
[13]	{ C (2.0) D (2.0)	70	2	96	7-Nitro-3-dibenzofuranamine ^{e)}	100
[13']	C (2.0)	60	2	82	2-Nitro-3-dibenzofuranamine ^{f)}	100

a) mp 199~200°C(Ethanol)(mp 200~201°C, R. Willstätter et al., *Ber.*, 39, 3474(1906)).

b) mp 168~169°C(Ethanol)(mp 167~169°C, N. Campbell et al., *J. Chem. Soc.*, 1940, 446).

c) mp 232~234°C(Acetone)(mp 234~235°C, M. J. Namkung et al., *J. Org. Chem.*, 25, 740(1960)).

d) mp 201~202°C(Acetic acid)(mp 202~203°C, E. Sawicki et al., *ibid.*, 21, 754(1956)).

e) mp 264~265°C(Acetone)(mp 268°C, N. M. Cullinane, *J. Chem. Soc.*, 1932, 2365).

f) mp 227~228°C(Acetone)(mp 228~229°C, Y. Oshima et al., *Fukudaigakukogakubu-kenkyuhokoku*, 15, 59(1967)).

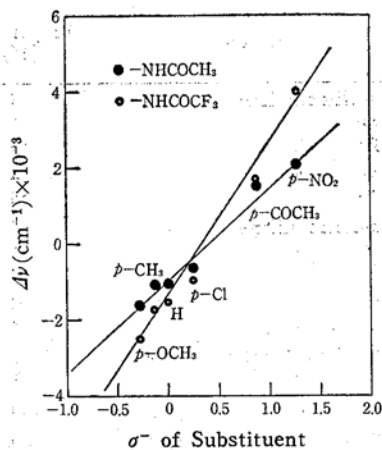


Fig. 1 Plots of the wave number shifts ($\Delta\nu$) of L_a -band of *p*-X-substituted anilines due to *N*-trifluoroacetylation and *N*-acetylation against the σ^- -values of X

香族化合物の置換反応の配向性と電子スペクトルの間にはなんらかの相関関係があることが期待される。そこで、*p*-置換アニリン類の *N*-TFAc 化による L_a 帯のシフト ($\Delta\nu = \nu - \nu'$; ν : アニリン類の L_a 帯の波数, ν' : トリフルオロアセトアニリド類の L_a 帯の波数) を置換基の σ^- 値⁷⁾ に対してプロットし、同様に *N*-Ac 化による L_a 帯のシフトをプロットしたのが図1である。表4にはシクロヘキサン中での L_a 帯の測定波長を示した。アニリン類の L_a 帯に対する *N*-Ac 化の効果についてはいろいろ議論されているが^{8)~10)}, Ungnade の考えにしたがえば *N*-Ac 化による L_a 帯のシフトは窒素原子上の見かけの電気陰性度増大効果によるものと解釈される⁹⁾。したがって、図1の L_a 帯のシフトから *N*-TFAc 化により窒素原子上の見かけの電気陰性度は *N*-Ac 化したときより

7) σ^- 値はつぎの著書から引用した。

J. Hine, "Physical Organic Chemistry", McGraw-Hill Co., Ltd. (1962) 2nd Edn., p. 90.

8) H. E. Ungnade, *J. Amer. Chem. Soc.*, 76, 5133(1954).

9) H. Baba, S. Suzuki, *J. Chem. Phys.*, 32, 1706(1960).

10) 日野原忠男, 香山隆一, 松井弘次, 日化, 1974, 297.

Table 4 Spectral data of *p*-substituted anilines and their *N*-trifluoroacetyl and *N*-acetyl derivatives (*p*-X-C₆H₄-NHR) in cyclohexane

Substituent X	L_a Band max (nm) R		
	-H	-COCH ₃	-COCF ₃
H	234	240	243
CH ₃ CO	288	275	274
Cl	242	246	248
OCH ₃	237	247	252
CH ₃	237	243	247
NO ₂	322	302	285

Table 5 Spectral data of *N*-trifluoroacetyl and *N*-acetyl derivatives of 4-aminobiphenyl, 2-fluoreneamine, and 3-dibenzofuranamine

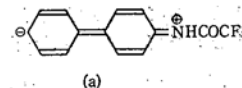
Compound	L_a Band max (nm) (log ϵ)	L_b Band max (nm) (log ϵ)
[9]	{ 273 (4.48) ^{a)} 274 (4.49) ^{b)}	—
[9']	{ 271 (4.54) ^{a)} 272 (4.54) ^{b)}	—
[12]	{ 290 (4.54) ^{a)} 289.5 (4.52) ^{b)}	314.5 (4.51) ^{a)} 312 (4.47) ^{b)}
[12']	{ 288 (4.60) ^{a)} 287.5 (4.57) ^{b)}	316.5 (4.52) ^{a)} 314 (4.48) ^{b)}
[13]	297.5 (4.52) ^{a)}	313 (4.52) ^{a)}
[13']	296 (4.56) ^{a)}	314.5 (4.58) ^{a)}

a) Solvent: Cyclohexane.

b) Solvent: Methanol.

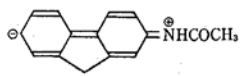
増大しているといえる。このことは $-\text{NHCOCF}_3$ 基は $-\text{NHCOCH}_3$ 基より大きな電子効果を有するものと解釈してよいであろう。表5には化合物 [9], [9'], [12], [12'], [13], [13'] の吸収スペクトル測定値を示した。

[9] と [9'] のスペクトルを比較すると、 L_a 帯は [9] の方が長波長シフトしており、[9] ではつぎの (a) の電荷移動構造の

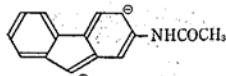


寄与が大きいものと考えられる。

一方, [12] のスペクトルでは [12'] のそれより L_a 帯は長波長シフトし, L_b 帯は短波長シフトしており, [12] では L_a 構造 (b) の寄与が大きく, [12'] では L_b 構造 (c) の寄与が大きい。

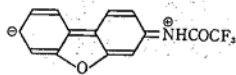


(b)

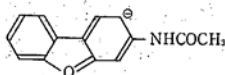


(c)

[13] のスペクトルでも同様に [13'] のそれより L_a 帯は長波長シフト, L_b 帯は短波長シフトしており, [13] では L_a 構造 (d), [13'] では L_b 構造 (e) の寄与が大きいものと考えられる。



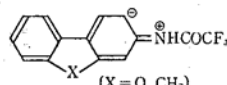
(d)



(e)

したがって, [9], [12], [13] の化合物では, (a), (b), (d) 型の電子効果の伝達により $-NHCOCF_3$ 基を含まない方の芳香環への試薬の攻撃が容易になるものと考えられる。[9], [12], [13] はいずれも $-NHCOCF_3$ 基に対しパラ位に異なったベンゼン核がある化合物で, この配置では I 効果のほかにメゾメリー効果が加わるため, 置換基の影響はいっそう増大してくるので $-NHCOCF_3$ 基と $-NHCOCH_3$ 基の間のわずかな電子効果の差異でも配

向性の相違となって反映されるのであろう。しかし, 完全に (a), (b), (d) のような共鳴だけが配向性を支配するものであれば, TFAc, Ac 保護化合物間の反応速度の差はほとんどないだろうし, また, 当然, (f) のような共鳴の寄与もあり若干のオルソ置



(f)

換異性体の生成があるはずなので, 選択的に他環にニトロ化が起こるのは TFAc 基の強い電子吸引効果が同一環内への陽性置換を妨げる効果もかなり作用していると考えねばならない。

4 結 論

TFAc 保護したいろいろの芳香族アミンのニトロ化を行ない, $-NHCOCF_3$ 基は $-NHCOCH_3$ 基より大きな電子効果を有するので, 置換基のわずかな電子効果の変化でも大きく配向性に影響してくる構造のアミン (ここでは, *p*-アミノビフェニル, 2-フルオレンアミン, 3-ジベンゾフランアミン) では Ac 保護した場合とニトロ化に対する配向性が異なることがわかった。

3-ジベンゾフランアミン誘導体の L_a 帯, L_b 帯の帰属に有益な助言をいただいた福井大学工学部の毛海敬博士に謝意を表します。

(1974年10月, 日本化学会第31年会(一部)講演)

Nitrations of *N*-Trifluoroacetyl Aromatic Amines†

Kimitoshi FUKUNAGA, Terumasa YOSHIDA and Makoto KIMURA

Faculty of Engineering, Yamaguchi University;
Tokiwadai, Ube-shi 755 Japan

Nitrations of *N*-trifluoroacetyl aromatic amines (Ar-NHCOCF₃) were studied in comparison with those of *N*-acetyl aromatic amines (Ar-NHCOCH₃). The substituent $-NHCOCF_3$ was an *o,p*-orienting group in analogy with the substituent $-NHCOCH_3$ in nitrations of Ar-NHCOCH₃ (Ar=phenyl or naphthyl groups) (Table 2). However, these substituents showed the reverse orienting influences in nitrations of *p*-RCONH-biphenyl ([9]; R=CF₃, [9']; R=CH₃), 2-RCONH-fluorene ([12]; R=CF₃, [12']; R=CH₃), and 3-RCONH-dibenzofuran ([13]; R=CF₃, [13']; R=CH₃) (Table 3). These curious effects of the substituent $-NHCOCF_3$ are considered to be due to the interaction between inductive effects, resonance effects, and the electrostatic repulsion induced in the course of the ortho attack.

† Studies on the Nitration and Utilization of the Nitro Compounds. IV.