

芳香族カルボン酸の*N,N*-ジメチルアミド化における 反応条件の検討

(愛媛大学教育学部化学教室) 熊谷 隆 至
(愛媛大学教育学部化学教室) 瀬川 徹

Study of Reaction Conditions on *N,N*-dimethylamidation of Aromatic Carboxylic Acids

Takashi KUMAGAI and Tohru SEGAWA

(平成24年6月5日受理)

欧文抄録

We have been investigated reaction conditions on *N,N*-dimethylamidation of three aromatic carboxylic acids. As a result of the experiments, it was proved that the most important factor of this reaction is a temperature.

Key words : Benzoic Acid Derivatives, *N,N*-dimethylamidation, reaction conditions

キーワード : 安息香酸誘導体, *N,N*-ジメチルアミド化, 反応条件

1. はじめに

N,N-ジメチルアミド誘導体は、有機合成化学の分野では有用な合成ブロックとなり得るものとしてよく知られている。筆者らはすでに、芳香族カルボン酸(1)にDMF(*N,N*-ジメチルホルムアミド)中、塩化チオニルSOCl₂を作用させ150℃まで加熱し反応させることにより、芳香族カルボン酸*N,N*-ジメチルアミド誘導体(2)を合成する方法について報告している¹⁾。さらにこれらのアミド誘導体を、触媒量のDBB(4,4'-di-*t*-butylbiphenyl)存在下、粒状リチウムと1時間超音波照射することで1,2-ジケトン(3)へ誘導し、この方法の有効性についても述べている。(図1)

N,N-ジメチルアミド誘導体の合成に関しては、通常、酸塩化物を経由しなければならないが、一段階で、すなわちone-potで合成できる点が非常に効果的であること

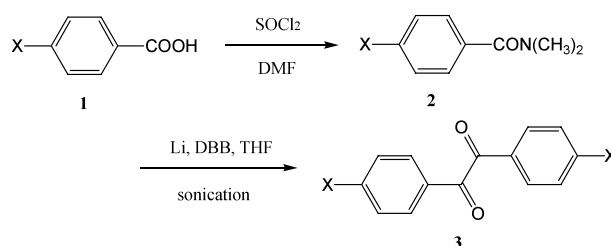


図1

も明らかにしている。この反応の生成機構は、DMFと塩化チオニルによりVilsmeier錯体が生成し反応すると考えられている²⁾。まず、カルボン酸がVilsmeier錯体と反応し、酸塩化物になる。その後、アミドとの交換反応が起こるといものである。(図2)

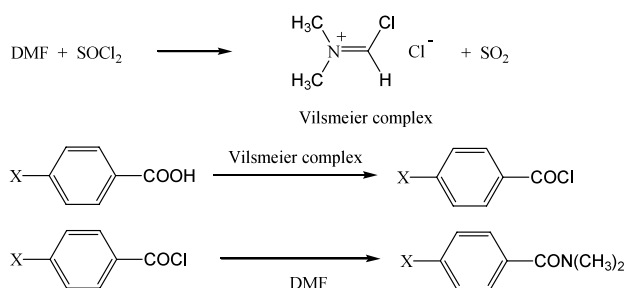


図2

芳香族カルボン酸のアミド化については、すでに述べているところではあるが、その反応条件の検討に関しては、必ずしも十分とはいえない。そこで置換基効果を見ることから、安息香酸(1a: X=H)、パラ位に電子供与

性の t -ブチル基をもつ4- t -ブチル安息香酸 (**1b**: X=C(CH₃)₃), および電子吸引性の塩素をもつ4-クロロ安息香酸 (**1c**: X=Cl) の3種類を選択し, その反応性の違いについて検討することにした。なお, すでに報告してある収率は以下の通りである。これらの反応は, すべて150°Cで5時間でおこなったものである。

表1 芳香族カルボン酸の N,N -ジメチルアミド化

芳香族カルボン酸	収率 (%)
安息香酸 (1a)	68
4- t -ブチル安息香酸 (1b)	93
4-クロロ安息香酸 (1c)	64

これらの結果からは, 電子供与性のアルキル基をもつ4- t -ブチル安息香酸 (**1b**) は高収率で得られるが, 安息香酸 (**1a**) と4-クロロ安息香酸 (**1c**) の収率は60%台であり, ほとんど差がない。

今回はこれら安息香酸及びその誘導体について, 反応時間・温度を変えた条件で収率を求めたので, その結果について詳細に報告する。

2. 結果及び考察

2-1 安息香酸

まず, 安息香酸 (**1a**) から N,N -ジメチルベンズアミド (**2a**) の合成反応について述べることにする。反応させる量は, 塩化チオニルをシリンジで加えることを考慮し, その量を0.11mL (1.53mmol) に固定し, これらが1.1mol当量になるように安息香酸 (**1a**) をはかりとることにした。またDMFは10mLとした。

最初に150°Cで5時間反応させることから, その実験条件の検討を開始した。なお, この150°Cという加熱温度は, 溶媒に用いたDMFの沸点が153°Cであることから決定したものである。

① 反応温度150°C, 反応時間5時間

安息香酸 (**1a**) 0.178g (1.46mmol) をDMF (10mL) で溶かし, 氷水浴で冷却しながら塩化チオニル0.11mL (1.53mmol) を加えた。その後150°Cで5時間加熱した。反応溶液は, 薄い褐色を示した。放冷後, 水を加えて反応を止め, 次に酢酸エチルを用いて抽出を行ったところ, 褐色の油状物0.227gが得られた。

TLC (展開溶媒: n -ヘキサン: 酢酸エチル=1:1) で生成物を確認したところ, R_f 値約0.2の所に紫外線を吸収するスポットが確認された。また原料に用いた安息香酸 (**1a**) のスポットは, テーリングをしたものとして観察された。生成物のスポットは安息香酸 (**1a**) のスポット形状と R_f 値が異なることから, 目的とする N,N -ジメチルベンズアミド (**2a**) であると判断できる。なお, TLCの検出方法としてよく知られているヨウ素蒸気と50%硫酸噴霧後の加熱ではスポットを検出できなかった。

次に, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: n -ヘキサン: 酢酸エチル=1:1) により N,N -ジメチルベンズアミド (**2a**) を単離したところ, 得られた無色結晶の収量は0.146gであった。収率は67%であり, 報告されていた68%とほぼ同じ値となった。

この反応は基本ともなるべき反応であるので, さらに2回同じ実験を行った。収率は79%, 66%であり, その平均は70%であった。このように収率に大きな変化はなく, ほぼ一定であることが確認できた。

そこでまず最初に加熱時間を5時間から3時間に短くして同じ反応を試みることにした。

② 反応温度150°C, 反応時間3時間

安息香酸 (**1a**) 0.179g (1.46mmol) を, 同じ条件下で150°Cで3時間加熱した。抽出後に得られた褐色油状物0.234gを分離したところ, 収率66%で N,N -ジメチルベンズアミド (**2a**) を単離できた。収率は, 5時間反応させた場合と大差なかった。さらにもう一度この反応を行ったが, 収率は74%となり, 若干の向上がみられた程度である。

このように反応時間を3時間と短くしても, 収率に大きな変化はないことから, さらに反応時間を短くすることにした。

③ 反応温度150°C, 反応時間1時間

安息香酸 (**1a**) 0.179g (1.46mmol) をDMF中塩化チオニルを作用させ, 150°Cで1時間加熱した。常法処理することにより0.268gの褐色油状物が得られた。精製することにより0.134gの N,N -ジメチルベンズアミド (**2a**) を得ることができた。収率は61%であった。この

反応においても、もう一度同じ反応をしたところ収率は67%となった。

このように、反応温度が150℃の時には、反応時間に関係なく収率はほぼ同じであり、ほとんど変化が見られなかった。そこで、今度は反応温度を130℃に下げ、同じ実験を試みることにした。

④ 反応温度130℃、反応時間5時間

安息香酸 (1a) 0.178g (1.46mmol) をDMFに溶かし、塩化チオニルを加え、130℃で5時間加熱した。抽出後得られた褐色油状物の収量は0.301gであった。さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより単離し濃縮を行った結果、0.147gの無色結晶が得られた。収率は67%であり、大きな変化はなかった。

次に同様の条件下で反応時間を短くすることにした。

⑤ 反応温度130℃、反応時間3時間

安息香酸 (1a) 0.178gを130℃で3時間加熱して反応させた。粗生成物0.293gをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製したところ、収量は0.153gであった。収率は70%であり、この場合も大きな変化は認められなかった。

そこでさらに反応時間を短くすることにした。

⑥ 反応温度130℃、反応時間1時間

安息香酸 (1a) 0.178g (1.46mmol) を同じ条件下で、130℃で1時間加熱した。同様の過程で抽出を行った結果、粗収量は0.232gであった。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより単離し濃縮を行った結果、収量は0.144gとなった。収率は66%であり、130℃で反応させた場合は反応時間に関係なくほぼ一定の収率であることが明らかになった。

温度を130℃下げて反応させた場合は、収率にはほとんど影響が見られなかったことから、次に反応温度をさらに低くすることにした。

⑦ 反応温度100℃、反応時間5時間

安息香酸 (1a) 0.178gをDMFに溶かし、塩化チオニルを加え、100℃で5時間加熱した。得られた淡黄色油状物を0.245gをシリカゲルカラムクロマトグラフィー

により精製したところ、目的とするアミド誘導体 (2a) が得られた。収量は0.131gであり、収率は60%であった。この場合、収率は若干下がることが明らかになった。

そこで今度は反応時間をさらに短くしてみた。

⑧ 反応温度100℃、反応時間1時間

安息香酸 (1a) 0.178g (1.46mmol) を同じように100℃で1時間反応させた。抽出した後の褐色油状物の収量は、0.318gであった。さらに精製を行ったところ、目的物の収量は0.119gであった。収率は55%となり、さらに低くなる傾向がみられた。

下の表は、安息香酸を出発物質とした場合の*N,N*-ジメチルアミド誘導体合成反応の、各条件に応じた収率をまとめたものである。なお、同じ条件で何回か試行した場合は、その平均を取っている。

表2 安息香酸 (1a) の*N,N*-ジメチルアミド化

反応温度 (°C)	反応時間 (時間)	収率 (%)
150	5	70
	3	70
	1	64
130	5	67
	3	70
	1	66
100	5	60
	1	55

反応温度の影響を検討すると、150℃と130℃の場合は、ほぼ同じ結果が得られている。3時間以上反応させた時は、70%前後の収率でベンズアミド (2a) が生成する。しかしながら、100℃で実験を行った時には、明らかに少しではあるが、収率の低下が認められる。したがって、この場合、反応温度は130℃以上が必要であると考えられる。また、反応時間を1時間にした時、すべての場合において、若干収率が下がる傾向が確認できる。そのため、反応時間は3時間以上は必要であると推察された。

2-2 4-*t*-ブチル安息香酸

次に、4-*t*-ブチル安息香酸 (1b) から*N,N*-ジメチル

-4-*t*-ブチルベンズアミド (2b) の合成反応について述べていくことにする。

最初に述べた通り、4-*t*-ブチル安息香酸 (1b) を DMF 中塩化チオニルと 150℃ で 5 時間加熱することにより、*N,N*-ジメチル-4-*t*-ブチルベンズアミド (2b) が収率 93% で合成されること¹⁾ を報告している。そこでまず、初めに報告されている 150℃ 5 時間加熱の条件で反応させた後、反応時間を変化させて、収率がどの程度変化するか調べてみることにした。また安息香酸 (1a) の場合と同様、出発物質の 4-*t*-ブチル安息香酸 (1b) は 1.45mmol、塩化チオニルは 0.11mL (1.53mmol)、DMF の量は 10mL として、反応を行うことにした。

① 反応温度 150℃, 反応時間 5 時間

4-*t*-ブチル安息香酸 (1b) 0.259g (1.46mmol) を DMF (10mL) に溶かし、氷水浴で冷却しながら塩化チオニル 0.11mL (1.53mmol) を加え、その後 150℃ で 5 時間加熱した。酢酸エチルを用いて抽出を行い、濃縮したところ、淡黄色油状物が 0.338g 得られた。TLC (展開溶媒: *n*-ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1) で分析すると、*R_f* 値約 0.47 に UV 吸収のあるスポットが検出された。出発物質の 4-*t*-ブチル安息香酸はテーリングのあるスポットとして確認されることから、このスポットは目的とする *N,N*-ジメチル-4-*t*-ブチルベンズアミド (2b) であると判断できる。なお、今回も TLC の検出方法としてよく知られているヨウ素蒸気と 50% 硫酸噴霧後の加熱ではスポットを確認できなかった。

次に、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: *n*-ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1) により *N,N*-ジメチル-4-*t*-ブチルベンズアミド (2b) の分離を行ったところ、無色固体を収率 98% で得ることができた。報告してあるように、ほぼ定量的に反応していることがわかる。そこで、まず加熱時間をどこまで短くできるのかを検討するため、まず 3 時間にして同じ反応を試みた。

② 反応温度 150℃, 反応時間 3 時間

4-*t*-ブチル安息香酸 (1b) 0.259g (1.46mmol) を同じ条件で、150℃ で 3 時間反応させた。同様の処理を行ったところ、淡黄色油状物が 0.355g 得られた。さらに精製することにより *N,N*-ジメチル-4-*t*-ブチルベンズアミド

(2b) 0.2886g を得た。収率は 96% であり、5 時間反応させた場合と大差なかった。

反応時間が 3 時間でも比較的良い結果が得られたので、さらに反応時間を短くすることにした。

③ 反応温度 150℃, 反応時間 1 時間

4-*t*-ブチル安息香酸 (1b) 0.259g (1.46mmol) を 150℃ で 1 時間反応させた。粗収量は 0.379g であり、目的とする生成物の収量は 0.284g であった。収率は 95% であり、大きな変化はなかった。

このように 150℃ の場合は、加熱時間に関係なく、収率はほぼ同じであることが明らかになった。そこで、反応温度の影響を調べるため、130℃ での反応を行うことにした。

④ 反応温度 130℃, 反応時間 5 時間

4-*t*-ブチル安息香酸 (1b) 0.259g (1.46mmol) を DMF に溶かし、塩化チオニルを加え、130℃ で 5 時間加熱した。同様の処理を行ったところ、目的とするアミドが 0.266g 得られた。収率は 89% となり、若干ではあるが減少する傾向が見られた。

そこで、反応時間をさらに短くした場合について検討を行った。

⑤ 反応温度 130℃, 反応時間 1 時間

4-*t*-ブチル安息香酸 (1b) 0.260g (1.46mmol) を、130℃ で 1 時間反応させた。同様の処理を行ったところ、褐色油状物が 0.352g 得られた。カラムクロマトグラフィーにより、0.254g の目的物を単離した。収率は 85% であり、さらに減少することが確認できた。

これらの結果を表にまとめた。

表 3 4-*t*-ブチル安息香酸 (1b) の *N,N*-ジメチルアミド化

反応温度 (°C)	反応時間 (時間)	収率 (%)
150	5	98
	3	96
	1	95
130	5	89
	1	85

150℃で反応させた場合は、加熱時間に関係なくほぼ定量的に*N,N*-ジメチルアミド誘導体が得られる。しかし加熱時間を130℃にした場合は、収率が若干下がることが明らかになった。これ以上温度を下げた場合は、さらに収率が低くなると予想される。この反応においては、加熱温度は150℃が最適であると思われる。

2-3 4-クロロ安息香酸

最後に、4-クロロ安息香酸 (1c) から*N,N*-ジメチル-4-クロロベンズアミド (2c) への誘導反応についての結果を述べることにする。

すでに4-クロロ安息香酸 (1c) をDMF中塩化チオニルと150℃で5時間反応させることにより、*N,N*-ジメチル-4-クロロベンズアミド (2c) が収率 (64%) で合成されること¹⁾ が報告されている。

そこで今回も、初めに報告されている150℃で5時間加熱の条件で反応させた後、加熱時間を変化させて、収率がどの程度変化するか調べてみることにした。

① 反応温度150℃, 反応時間5時間

4-クロロ安息香酸 (1c) 0.228g (1.46mmol) をDMFに溶かし、塩化チオニルを加え、150℃で5時間加熱した。酢酸エチルを用いて抽出を行ったところ、淡黄色油状物が0.362g得られた。TLC (展開溶媒: *n*-ヘキサン: 酢酸エチル=1:1) においては、*R_f*値約0.26にUV吸収のあるスポットが生成物として検出された。原料の4-クロロ安息香酸 (1c) のスポットは、テーリングのあるスポットであり、TLC分析においても容易に確認できる。なお、この反応においてもTLCの検出方法としてよく知られているヨウ素蒸気と50%硫酸噴霧後の加熱ではスポットを確認出来なかった。

次に、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: *n*-ヘキサン: 酢酸エチル=1:1) により*N,N*-ジメチル-4-クロロベンズアミド (2c) を無色固体として単離した。収量は0.221gであり、収率は82%であった。この値は報告されていた64%よりかなり良い収率であった。そのため、再度同じ実験を試みたが、収率はまったく同じものとなった。

そこで次に反応時間を5時間から3時間に短くして同じ反応を試みることにした。

② 反応温度150℃, 反応時間3時間

4-クロロ安息香酸 (1c) 0.228g (1.46mmol) を用いて、150℃で3時間加熱した。同様の過程で濃縮まで行った結果、褐色油状物が0.289g得られた。精製することにより、無色固体0.2206gを得た。収率は82%であり、5時間反応させた場合と同じ収率となった。

全く同じ反応を再度行ったところ、収率は85%とやはり比較的高いものであった。

反応時間が3時間でも比較的良好な結果が得られたので、さらに反応時間を短くしてみた。

③ 反応温度150℃, 反応時間1時間

4-クロロ安息香酸 (1c) 0.228g (1.46mmol) を、同じ条件下で150℃1時間反応させた。粗収量は0.362gであり、精製後のジメチルアミドの収率は86%となり、ほぼ同じ値となった。

反応時間を短くしても、収率に大きな変化は認められなかった。そこで、この反応においては、反応時間をもっと長くして反応性に変化がないかを調べることにした。

④ 反応温度150℃, 反応時間20時間

4-クロロ安息香酸 (1c) 0.228g (1.46mmol) をDMFに溶かし、塩化チオニルを加え、150℃で20時間加熱した。同様の処理を行った結果、淡黄色油状物が0.287g得られた。

単離した生成物の収量は0.229gとなり、収率は82%であった。やはり収率に大きな変化はなく、ほぼ同じ結果となった。

そこで今度は、温度を下げて実験を行うことにした。

⑤ 反応温度130℃, 反応時間5時間

4-クロロ安息香酸 (1c) 0.229g (1.46mmol) を用いて、130℃で5時間反応させた。常法処理後、淡黄色油状物の収量は0.328gであった。カラムクロマトグラフィーによる分離後の収率は79%となり、若干ではあるが減少する傾向が見られた。

そこで、反応時間をさらに短くしたならば、どのように変化するかを調べるため、反応時間を1時間にして実験を行った。

⑥ 反応温度130℃, 反応時間1時間

4-クロロ安息香酸 (1c) 0.229g (1.46mmol) をDMFに溶かし, 塩化チオニルを加え, 130℃で1時間加熱した。同様の処理を行ったところ, 収率は77%となり, 収率に大きな変化は認められなかった。

下の表は, 4-クロロ安息香酸 (1c) を出発物質とした場合での*N,N*-ジメチルアミド誘導体合成反応の収率をまとめたものである。

表4 4-クロロ安息香酸 (1c) の*N,N*-ジメチルアミド化

反応温度 (°C)	反応時間 (時間)	収率 (%)
150	5	82
	3	84
	1	86
	20	82
130	5	79
	1	77

150℃で反応させた場合は, 80%以上の収率で目的とするジメチルアミドが得られる。この場合, 反応時間にはほとんど関係がないように思われた。また, 反応温度を下げた場合は, 明らかに収率が若干下がる傾向が認められた。したがって, これ以上温度を下げた場合は, 明らかに収率が下がるものと推定される。

2-4 まとめ

150℃で反応させた場合は, すべての出発物質において収率が高いものであった。この場合, 反応時間にはほとんど影響を受けず, このことから150℃における反応速度はかなり速いものと考えられる。反応温度を下げると, 収率は若干下がっていくが, 極端に低くなることはなかった。また4-クロロ安息香酸 (1c) においては, 従来報告した結果よりも良い結果を与えている。これらの結果は, 置換基効果については, 誘起効果ばかりではなく, 共鳴効果も大きく寄与しているのかもしれない。今後は, さらに他の芳香族カルボン酸やジカルボン酸についても, 同様の条件検討をする必要があると考えている。

3. 実験の部

反応に用いたDMF (ナカライ, 特級) は市販品に120℃で3時間加熱乾燥したモレキュラーシーブス4A (ナカライ) を加え, 一週間以上放置したものを使用した。塩化チオニル (ナカライ) とカラムクロマトグラフィーおよび抽出に用いた*n*-ヘキサン (ナカライ, 特級), 酢酸エチル (ナカライ, 特級) は市販品をそのまま使用した。カラムクロマトグラフィーに使用したシリカゲルはシリカゲル60 (Merck, 70-230メッシュ) を, またTLCはTLCアルミシートシリカゲル60F254 (Merck) を5×1cmに切断後使用した。

油浴の温度調節器には, 東邦電子のパールサーモFP-673を用いた。

IRスペクトルの測定は日立215型赤外分光光度計を使用し, NMRスペクトルは日本電子JNM-MY60型核磁気共鳴装置を用いて測定した。

実験後の廃液等は, 「愛媛大学における排水, 廃液についての手引」にしたがって処分した。

基本的に反応操作は同じであることから, 安息香酸を出発物質とした場合の反応例を示す。

N,N-ジメチルベンズアミド (2a)

安息香酸 (1a) 0.1783g (1.46mmol) をDMF (10mL) で溶かし, 塩化カルシウム管を取り付け, 氷水浴で冷却した。5分以上攪拌した後, シリンジを用いて塩化チオニル0.11mL (1.53mmol) をゆっくり加えた。フラスコ表面の水を拭き取り, あらかじめ150℃に設定してある油浴につけ5時間加熱した。反応溶液は, やがて薄い褐色を示した。放冷後, 水を加えて反応を止め, その後酢酸エチルを用いて2回抽出 (20mL×2) を行い, 有機層はまとめて, 水, 飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥し, ろ過後ロータリーエバポレーターを用いて濃縮した。

次に, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: *n*-ヘキサン: 酢酸エチル=1:1) により*N,N*-ジメチルベンズアミド (2a) 0.1458gを単離した。

物理データは参考文献1) を参照されたい。

参考文献

- 1) Takashi Kumagai, Tomohiro Anki, Takahiro Ebi, Akihito Konishi, Kouzou Matsumoto, Hiroyuki Kurata, Takashi Kubo, Kenta Katsumoto, Chitoshi Kitamura, Takeshi Kawase, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 66, 8968-8973.
- 2) Karaman, R.; Fry, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 46, 6267-6270.