

マイクロ波を用いるアニソールの Vilsmeier 反応

The Vilsmeier Reaction of Anisole Using Microwaves

新潟生命歯学部

鈴木 常 夫
種 村 潔

Tsuneo SUZUKI and Kiyoshi TANEMURA

The Nippon Dental University, School of Life Dentistry at Niigata
Hamaura-cho, Chuou-ku, Niigata 951-8580, JAPAN

Abstracts: 4-Methoxybenzaldehyde (**3**) was obtained by the reaction of anisole (**1**) with *N*-methylformanilide (NMFA) and diphosphoryl chloride under microwave (MW) irradiation in good yield. On the other hand, by using NMFA and chlorides such as phosphorus oxychloride, thionyl chloride, oxalyl chloride and by using dimethylformamide (DMF) and chlorides such as diphosphoryl chloride, phosphorus oxychloride, thionyl chloride, oxalyl chloride the corresponding aldehyde **3** was obtained in poor yield for the formylation of **1** under MW conditions, respectively. Similarly, by the treatment of anisole (**1**) with *N,N*-dimethylchloromethyleneiminium chloride under MW irradiation the corresponding aldehyde **3** was obtained in very low yield.

Key words: microwave, anisole, 4-methoxybenzaldehyde, 2-methoxybenzaldehyde, Vilsmeier reagent

(2017年3月10日 受理)

1. 緒論

近年、有機合成化学においてマイクロ波(MW)を利用した有機合成反応が数多く報告されている。¹⁾

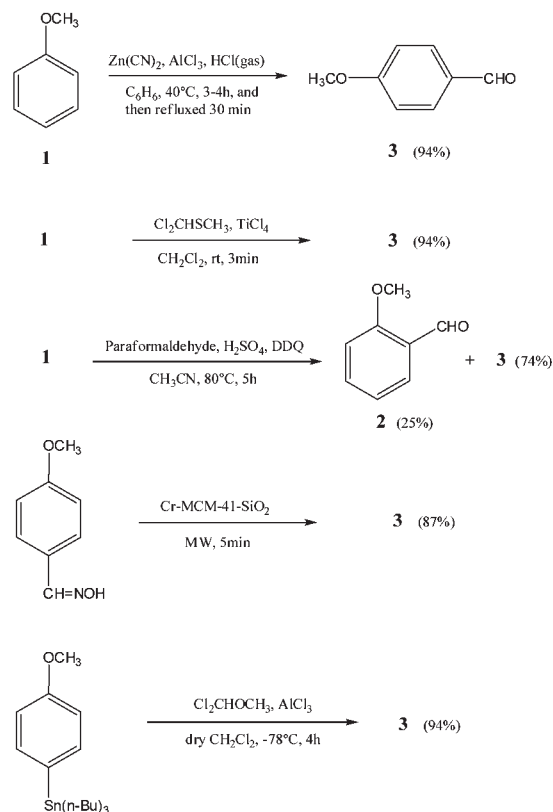
我々も芳香族化合物や複素環化合物の Vilsmeier 反応に対するマイクロ波の効果を研究しマイクロ波の加速効果を報告している。²⁾ 4-メトキシベンズアルデヒド (アニスアルデヒド) (**3**) の合成法は多くの研究者によって開発されている。Scheme 1 にその代表例を挙げた。Adams らはアニソール(**1**)の修正 Gattermann 合成法により、収率良く相当するアルデヒド **3** を合成している。³⁾ Gross と Matthey はジクロロメチルメチルスルフィドと四塩化チタンを用いて **3** を高収率で合成している。⁴⁾ Branytska と Neumann はアニソール(**1**)とパラホルムアルデヒドおよび硫酸から生成した中間体のベンジルア

ルコールを DDQ で酸化し化合物 **3** と 2-メトキシベンズアルデヒド(**2**)を得ている。⁵⁾ Nagarapu らは、マイクロ波照射下 4-メトキシベンズアルドキシムの酸化的脱保護により短時間で相当するアルデヒド **3** を効率よく合成している。一方、Niestroj と Neumann らは $\text{Cl}_2\text{CHOCH}_3$ と AlCl_3 を用いて *p*-tributylstannylanisole からアルデヒド **3** を収率良く合成している。⁶⁾ これらの方法では有害な青酸が生じる、臭気性のある硫黄化合物を用いている、合成原料としてアルドキシムやスズ化合物を用いているなど、有害廃棄物の発生や別途、原料の合成が必要になるなど環境に負荷をかけています。一方、簡便な Vilsmeier 反応が芳香族化合物や複素環化合物のホルミル化にひろく用いられている。しかし、出発物質の芳香族化合物が電子的に活性でなけ

ればならない、また反応時間が長いなどの短所があります。Scheme 2 にアニソール(1)から2-メトキシアニソール(2)と4-メトキシアニソール(3)の合成例を示した。Vergne らはアルデヒド 2 と 3 をホスゲンを用いて定量的に合成している。⁷⁾ また、Buu-Hoï らも DMF とオキシ塩化リンを用いアルデヒド 3 を 70 % の収率で合成している。⁸⁾ 同様に Downie らはジホスホリルクロリドと NMFA および DMF を用いてアルデヒド 3 を同じような収率で得ている。⁹⁾ 更に、Martínez らは DMF と $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{O}$ を用いて同じような収率で 2 と 3 を合成している。¹⁰⁾ いずれの反応も長時間の加熱が必要である。我々はアミドとして NMFA および DMF、クロリドとして $\text{P}_2\text{O}_3\text{Cl}_4$ 、 POCl_3 、 SOCl_2 、 $(\text{COCl})_2$ を、更に *N,N*-ジメチルクロロメチレンイミニウムクロリドを用いてアニソール(1)の Vilsmeier 反応を行い、アルデヒド 2 と 3 の生成に対する効果を検討したのでここに報告する。

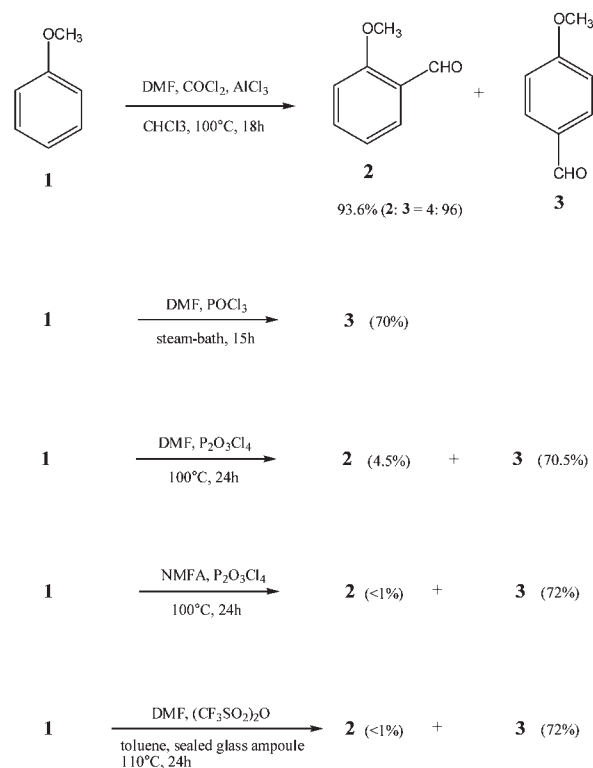
1. 実験

2.1 試薬・装置



Scheme 1. Synthesis of 2- and 4-methoxybenzaldehydes (2 and 3)

融点は YAMATO melting point apparatus MP-21 を用いて測定し、温度補正はしていない。赤外線吸収スペクトルの測定には JEOL FT/IR-620 赤外分光計を用いた。 ^1H NMR スペクトル (60 MHz) の測定には HITACHI R-1200 核磁気共鳴装置を用いた。内部標準物質としてテトラメチルシランを用いた。MW 照射には SHIKOKU INSTRUMENTATION 簡易型マイクロ波テスト装置を用いた。照射パワーは 1 で約 65W (照射周期: 照射時間 5 秒、非照射時間 49 秒)、3 では約 195W (照射周期: 照射時間 8 秒、非照射時間 19 秒)、4 では約 260W (照射周期: 照射時間 11 秒、非照射時間 17 秒)、5 では約 325W (照射周期: 照射時間 14 秒、非照射時間 14 秒)、7 では約 455W (照射周期: 照射時間 19 秒、非照射時間 8 秒) である。MW の照射終了後の温度測定には Radiation thermometer IT-314 (As One) を用いた。アニソール(1) (Wako)、*N*-メチルホルムアミド (Sigma-Aldrich)、無水 DMF (Wako)、オキシ塩化リン (Wako)、ジホスホリルクロリド (TCI)、塩化チオニル (Wako)、塩化オキサリル (Wako)、*N,N*-ジメチルクロロメチレンイミニウムクロリド (Wako) など



Scheme 2. The Vilsmeier formylation of anisole (1)

の試薬は市販品を用いた。フラッシュクロマトグラフィーには Silicagel 60 spherical (Kanto) を担体として用いた。生成物 **2**¹⁰⁾ と **3**¹⁰⁾ の構造は文献既知の方法で合成した既知化合物の各種スペクトルと比較して同定した。

2.2 アニソール(**1**)の Vilsmeier 反応によるアルデヒド **2** および **3** の合成

氷水冷却下、 $P_2O_3Cl_4$ (7.55g, 4.15 mL, 0.030mol) に NMFA (4.06g, 3.71mL, 0.030mol) をシリンジで加えた。室温に戻し 20 分撹拌した後、再び冷却しアニソール(**1**) (1.08g, 1.09mL, 0.010mol) をシリンジで加えた。室温に戻し、MW を Power 4 で 8min 照射した。そのときの容器の温度は 144 °C であった。氷水で冷却後反応混合物を氷水 100mL に注いだ。6M-NaOH 水溶液(約 35mL) で塩基性にし、エーテル 200mL で 2 回抽出した。エーテル層を 6M-HCl (40mL) で、次に水(40mL) で 3 回洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒をロータリーエバポレーターで濃縮し 2.3683g の残渣を得た。フラッシュカラムクロマトグラフィーにかけてヘキサン-エーテルの混合溶媒 (30 : 1 – 5 : 1) で展開し、原料 **1** を 11.4mg (<1%)、アルデヒド **2** を 103.6mg (7.6%)、**3** を 1.1876g (87.2 %) を得た。

MW の照射出力を変え、化合物 **1** と NMFA および $P_2O_3Cl_4$ のモル比を変え、更にアミドとクロリドの種類を変えて同様な反応を行い、それらの結果を Table 1、2、および 3 にまとめた。また、化合物 **1** と *N,N*-ジメチルクロロメチレンイミニウムクロリドとの反応を行い Table 3 に結果を掲げた。

3. 結果と討論

最初に、アニソール(**1**) の Vilsmeier 反応におけるマイクロ波の出力と照射時間の影響を調べ、Table

1 にその結果を挙げた。MW の照射時間 5 分にしてい、出力を 1, 3, 5, 7 と変えたとき、化合物 **3** の収率は 2.2 から 50.4 % に変化した (Entry 1、2、4、6)。出力 5 のとき **3** の収率が 50.4 % であったので照射時間を 8 分に延ばしたとき **3** の収率は 53.9 % と増加した (Entry 5)。出力を 4 にして 8 分の照射で 57.6% の収率で **3** を得た (Entry 3)。異性体 **2** は 2.1 から 5.7 % の収率であった (Entry 2-6)。以上のことから、アニソール(**1**) と NMFA と $P_2O_3Cl_4$ のモル比が 1 : 1.2 : 1.2、MW の出力が 4、照射時間が 8 分が最適の条件だと判明した。

次に、アルデヒド **2** と **3** の生成に対するアニソール(**1**)、NMFA、 $P_2O_3Cl_4$ のモル比について検討し、それらの結果を Table 2 に掲載した。モル比を 1 : 1.2 : 1.2 から 1 : 4.0 : 4.0 に漸次大きくしたとき (Entry 1-5)。モル比が 1 : 3.0 : 3.0 のとき、化合物 **3** の収率が 87.2 %、化合物 **2** が 7.6 % となり最も良い結果を与えた (Entry 4)。

最後に、MW の Power を 4、照射時間 8 分、化合物 **1**、アミド、クロリドのモル比を 1 : 3.0 : 3.0 とする反応条件で、アミドとクロリドの種類を変えて同様な反応を行なった。そして、それらの結果を Table 3 に載せた。アミドとして NMFA、クロリドとして $P_2O_3Cl_4$ を使用したとき、**3** が 87.2 %、**2** が 7.6 % となり最も良い結果を与えた (Entry 1)。NMFA と $POCl_3$, $SOCl_2$, $(COCl)_2$ のとき **3** と **2** の収率はそれぞれ 25.6-5.7% と 2.0-0.3% であった (Entry 3、5、7)。Entry 5 では、*N*-メチル-*N*-フェニルカルバモイルクロリドが 49.1% の収率で生成した。¹²⁾ また、NMFA を DMF にして $P_2O_3Cl_4$ 、 $POCl_3$ 、 $(COCl)_2$ の組み合わせでもアルデヒド **3** と **2** の収率はおのおの 27.2-1.3% と 3.9-0.1% であった (Entry 2、4、8)。さらに、DMF と $SOCl_2$ の組み合わせではアルデヒド **3** と **2** の生成は認められなかった (Entry 6)。同

Table 1. Effects of power of MW and irradiation time for the Vilsmeier reaction of anisole (**1**)^{a)}

Entry	Reaction conditions Power, Irrad. time	Reaction Temp. /°C	Yield of Product/%		Recovery of 1 /%	Total Yield/%
			2	3		
1	Power 1, 5min	42.5	Trace	2.2	24.3	26.5
2 ^{b)}	Power 3, 5min	71.0	2.1	9.5	21.2	32.8
3 ^{b)}	Power 4, 8min	130.0	5.6	57.6	9.5	72.7
4 ^{b)}	Power 5, 5min	120.0	5.3	50.4	3.0	58.7
5 ^{b)}	Power 5, 8min,	126.5	5.7	53.9	2.9	62.5
6 ^{b)}	Power 7, 5min	141.0	4.6	48.9	8.3	61.8

a) A molar ratio of compound **1**, NMFA and $P_2O_3Cl_4$ is 1: 1.2 : 1.2. After irradiation of MW the reaction temperature of reaction mixture was measured with a radiation thermometer; b) Glycerin (100mL) in 200mL beaker was placed in a heating chamber.

Table 2. Effects of a molar ratio of **1**, NMFA and $P_2O_3Cl_4$ for the Vimeier reaction^{a)}

Entry	Molar Ratio 1: NMFA:P ₂ O ₅ Cl ₄	Reaction Temp./°C	Yield of Product/%		Recovery of 1/%	Total Yield/%
			2	3		
1	1: 1.2: 1.2	130.0	5.6	57.6	9.5	72.7
2	1: 1.8: 1.8	133.0	5.8	63.9	Trace	69.7
3	1: 2.4: 2.4	146.0	6.3	72.2	4.0	82.5
4	1: 3.0: 3.0	144.0	7.6	87.2	<1.0	95.8
5	1: 4.0: 4.0	126.5	7.6	82.1	Trace	89.7

a) Power of MW is 4. Irradiation time is 8 min. After irradiation of MW reaction temperature of a reaction mixture was measured with a radiation thermometer. Glycerin (100mL) in 200 mL beaker is placed in a heating chamber.

Table 3. Effects of several amides and chlorides for the Vilsmeier reaction of 1^{a)}

Entry	Amide	Chloride	Reaction Temp. /°C	Yield of Product/%		Recovery of 1/%	Total Yield/%
				2	3		
1	NMFA	P ₂ O ₅ Cl ₄	144.0	7.6	87.2	<1.0	95.8
2	DMF	P ₂ O ₅ Cl ₄	118.5	3.9	27.2	14.0	45.2
3	NMFA	POCl ₃	138.5	2.0	25.6	29.0	56.6
4	DMF	POCl ₃	122.5	1.6	9.2	22.4	32.2
5 ^{b)}	NMFA	SOCl ₂	109.5	— ^{c)}	5.7	21.4	27.1
6	DMF	SOCl ₂	152.5	— ^{c)}	— ^{c)}	12.9	12.9
7	NMFA	(COCl) ₂	120.0	0.3	8.9	25.6	34.8
8 ^{d)}	DMF	(COCl) ₂	125.5	0.1	1.3	52.0	53.4
9 ^{e)}	[Me ₂ N=CHCl] ⁺ · Cl ⁻		149.0	Trace	1.4	58.7	60.1

a) A molar ratio of 1, amide and chloride is 1: 3: 3. Power of MW is 4. Irradiation time is 8 min. After irradiation of MW reaction temperature of a reaction mixture was measured with a radiation thermometer. Glycerin (100mL) in 200 mL beaker is placed in a heating chamber; b) *N*-methyl-*N*-Phenylcarbamoyl chloride (49.1%) was produced. (ref.12); c) Product was not detected; d) Power of MW is 3. Irradiation time is 8 min and then 6 min; e) 1: [Me₂N=CHCl]⁺ · Cl⁻ = 1: 2.9.

じく、1 と [(CH₃)₂N=CHCl]⁺ · Cl⁻ の反応でもアルデヒド 3 の収率は 1.3 %、2 は痕跡量であった (Entry 9)。¹⁰⁾

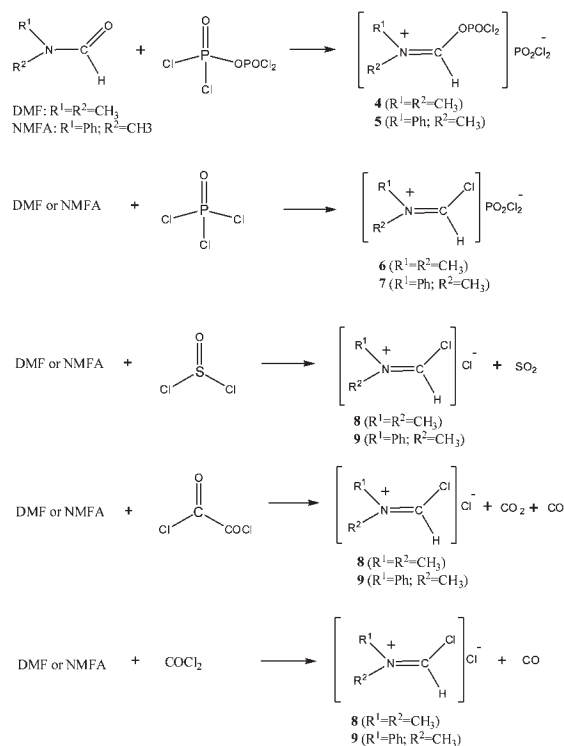
Scheme 3 にこの反応の求電子種である Vilsmeier 錯体の生成を示した。DMF、NMFA と P₂O₅Cl₄ からは 4 と 5 が、¹⁰⁾ POCl₃ からは 6¹³⁾ と 7¹⁴⁾ が、SOCl₂ からは 8¹⁵⁾ と 9 が、(COCl)₂ からは 8¹⁵⁾ と 9 が、COCl₂ からも 8 と 9 がおのおの生成する。¹⁵⁾ Table 3 からアニソール (1) と NMFA と P₂O₅Cl₄ の組み合わせの場合のみアルデヒド 2 と 3 が最も良い収率で得られた。一方、Downie らは同様な反応において、通常加熱法で DMF と P₂O₅Cl₄、NMFA と P₂O₅Cl₄ を用いてアルデヒド 3 をおのおの 70.5 と 72 % で得ている。(Scheme 2)。¹⁰⁾ このことから、マイクロ波照射では NMFA-P₂O₅Cl₄ から生じる Vilsmeier 錯体 4 のみが MW 加熱で安定であり、NMFA と POCl₃、SOCl₂、(COCl)₂ から生成する錯体 7、9 および DMF とクロリドから生じる

Vilsmeier 錯体 4、6、8 は MW 加熱で分解されやすいことが示唆された。錯体 8 が MW 加熱で不安定なのは Entry 9 の結果からも裏付けされている。

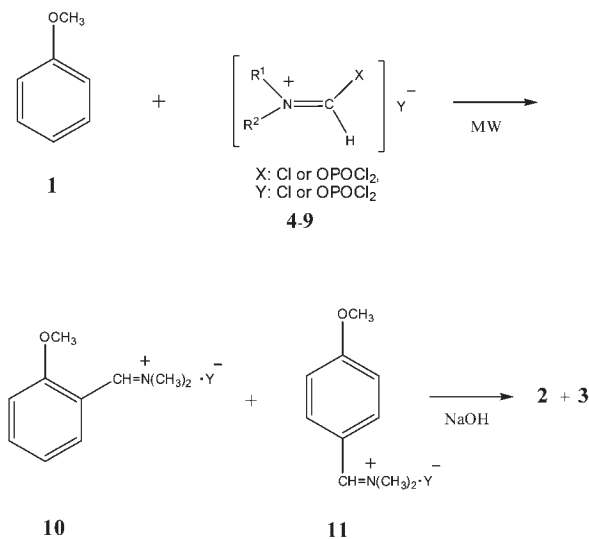
Scheme 4 にアルデヒド 2 と 3 の生成経路を示した。アミドとクロリドから生じた錯体 4-9 がアニソール (1) のパラ位とオルト位を攻撃して求電子置換反応を行い、生じた中間体 10 と 11 を加水分解することでアルデヒド 2 と 3 がおのおの生成する。

4. 結論

アミド (DMF、NMFA) およびクロリド (P₂O₅Cl₄、POCl₃、SOCl₂、(COCl)₂) を用いたアニソール (1) のホルミル化反応において、*N*-メチルホルムアニドおよびジホスホリルクロリドの組み合わせたとき最も収率良く 4-メトキシベンズアルデヒド (3) と 2-メトキシベンズアルデヒド (2) を与えた。一方、化合物 1 と *N,N*-ジメチルクロロメチレンイミニウムクロリドの反応は 3 を収率良く与えなかった。



Scheme 3. Formation of Vilsmeier complexes 4-9



Scheme 4. Reaction of 1 with Vilsmeier complexes 4-9

文献

- 1a) A. Loupy ed "Microwaves in Organic Synthesis" Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, weimheim (2002); b) S. Caddick and R. Fitzmaurice, *Tetrahedron*, **65**, 3325-3355 (2009); c) C. O. Kappe, *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, **43**, 6250-6284 (2004); d) P. Lidström, J. Tierney, B. Wathey and J. Westman, *Tetrahedron*, **57**, 9225-9283 (2001).
- 2a) T. Suzuki and K. Tanemura, *This Bullten*, **44**, 21-29 (2015); b) T. Suzuki and K. Tanemura, *ibid.*, **43**, 1-6 (2014); c) T. Suzuki, K. Tanemura and Y. Nishida, *ibid.*, **39**, 27-32 (2010).
- 3) R. Adams and E. Montgomery, *J. Am. Chem. Soc.*, **46**, 1518-1521 (1924).
- 4) H. Gross and G. Matthey, *Chem. Ber.*, **97**, 2606-2613 (1964).
- 5) O. Branytska and R. Neumann, *Synlett.*, 1575-1576 (2004).
- 6) L. Nagarapu, N. Ravirala, and D. Akkewar, *Synth. Commun.*, **32**, 2195-2202 (2002).
- 7) M. Niestroj and W. P. Neumann, *Chem. Ber.*, **129**, 45-51 (1996).
- 8) G. Vergne, O. Dabard, and F. Cornille, *Fr. Demande* 2824555 (2002).
- 9) N. P. Buu-Hoi, N. D. Xuong, M. Sy, G. Lejeune, and N. B. Tien, *Bul. Soc. Chem. Fr.*, 1594-1597 (1955).
- 10) I. M. Downie, M. J. Earle, H. Heaney, and K. F. Shuhaibar, *Tetrahedron*, **49**, 4015-4034 (1993).
- 11) A. G. Martinez, R. M. Alvarez, J. O. Barcina, S. de la Moya Cerero, E. Teso Vilar, A. G. Fraile, M. Hanack, and L. R. Subramanian, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1571-1572 (1990).
- 12) T. Suzuki and K. Tanemura, *This Bullten*, **45**, 17-20 (2016).
- 13) G. Martin and M. Martin, *Bull. Soc. Chem. Fr.*, 1637-1646 (1963).
- 14) M. L. Martin, G. Ricolleau, S. Poignant, and G. L. Martin, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 182-186 (1976).
- 15) H. H. Bosshard, R. Mory, M. Schmid, and H. Zollinger, *Helv. Chim. Acta*, **42**, 1654-1658 (1959).