

# マイクロ波を用いた *N*-メチル-*N*-フェニルカルバモイルクロリドの 合成と反応

## Synthesis and Reaction of *N*-Methyl-*N*-phenylcarbamoyl Chloride 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:** *N*-methyl-*N*-phenylcarbamoyl chloride was synthesized by the reaction of *N*-methylformanilide and thionyl chloride under microwave irradiation. By the treatment of *N*-methyl-*N*-phenylcarbamoyl chloride with sodium ethoxide and *N*-methylaniline ethyl *N*-methyl-*N*-phenylcarbamate and *N,N*-dimethyl-*N,N*-diphenylurea was obtained, respectively.

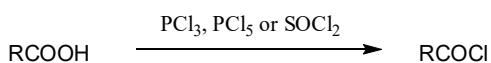
**Key words:** microwave, carbamoyl chloride, thionyl chloride, *N*-methylformanilide

(2016年3月14日 受理)

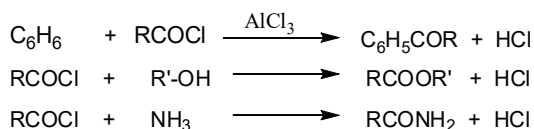
### 1. 緒論

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。<sup>1)</sup>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。<sup>2)</sup> 一般に、酸クロリド類はカルボン酸と五塩化リン、三塩化リンおよび塩化チオニルとの反応によって合成される。そして、それは高い活性を持つため、ケトン、エステルおよびアミドなどの合成試薬として用いられている(Schemes 1 and 2)。<sup>3)</sup> Scheme 3に塩化 *N*-メチル-*N*-フェニルカルバモイル(**2**)の合成を示した。*N*-メ

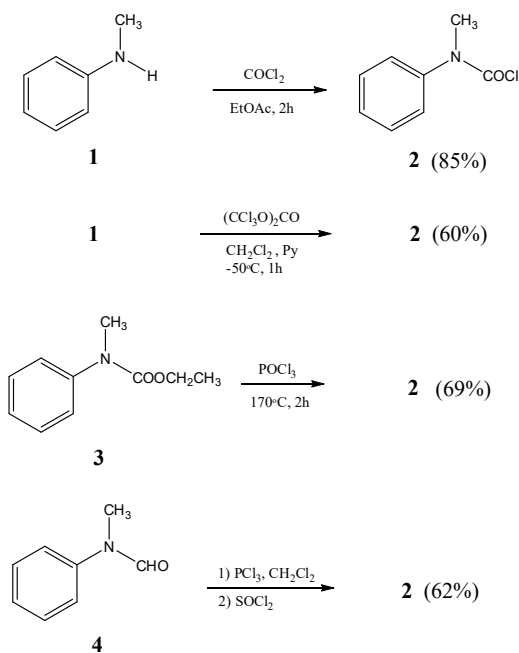
チルアニリン(**1**)とホスゲンまたはトリホスゲンとの反応、<sup>4a,b)</sup> エチル *N*-メチル-*N*-フェニルカルバマート(**3**)とオキシ塩化リンとの反応<sup>4c)</sup>が報告されている。Schindler と Plöger らは *N*-メチルホルムアニリド(**4**)を三塩化リン、続いて塩化チオニルとの反応から相当する塩化カルバモイル **2** を収率 62 % で合成している。<sup>5)</sup> 我々は化合物 **4** と塩化チオニルの反応をマイクロ波照射下に行い塩化 *N*-メチル-*N*-フェニルカルバモイル(**2**)を合成したのでここに報告する。また、相当するエチルエステル **3** と尿素 **5** の合成に関しても併せて報告する。



Scheme 1. Synthesis of acid chlorides



Scheme 2. Synthesis of ketones, esters and amides



Scheme 3. Synthesis of chloride 2

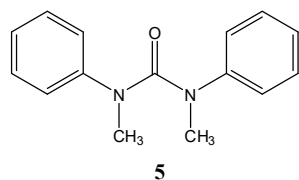


Fig. 1

## 2. 実験

### 2.1 試薬・装置

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。沸点は SIBATA glass oven GTO-350RS 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。<sup>1</sup>H 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) である。照射終了時の温度測定には Radiation thermometer IT-314 (As One) を用いた。N-メチルホルムアニリド (1) (Sigma-Aldrich)、オキシ塩化リン (Wako) は市販品を用いた。カラムクロマトグラフィーには Kiesek gel 60 (Merk) を、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 3<sup>6)</sup> と 5<sup>4b)</sup> 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 塩化 N-メチル-N-フェニルカルバモイル (2) の合成

氷水冷却下、50mL のなす形フラスコに塩化チオニル (2.38g, 1.44mL, 20 mmol) をシリンジで分注した後、さらにホルムアミド (4) (2.70g, 2.47mL, 20mmol) を加えた。室温で 20 分攪拌後マイクロ波を Power 1 で 30 分照射した。反応混合物を氷水で冷却し氷水 200mL に注いだ。6M-NaOH 水溶液で塩基性にした後、エーテル 200mL で 2 回抽出した。合わせたエーテル溶液を、6M-HCl 40mL で、次に水 40mL で 3 回洗浄した。エーテル溶液を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥した後減圧下濃縮した。得られた残渣 1.87g をフラッシュクロマトグラフィーにかけてヘキサン-エーテル (5:1 vol/vol) で続いてヘキサン-アセトン (10:1~20:3 vol/vol) で溶出し、塩化 N-メチル-N-フェニルカルバモイル (2) を 1.02g (30%) 得た。一方、原料 4 は検出できなかった。

同上の反応をモル比、照射出力、照射時間を変えて行い、結果を Table 1 にまとめた。

N-Methyl-N-phenylcarbamoyl chloride (2): colorless crystals from acetone-hexane, mp 85.5-86.9 °C (lit. 85 °C<sup>5)</sup>); ir (KBr):  $\nu_{\max}$  3058, 2941, 1747 and 1732 (C=O), 1598, 1498, 1362, 1267, 863, 851, 772, cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  3.36 (3H, s, N-CH<sub>3</sub>), 7.40-7.50 (5H, m, Ar-H); <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  40.7 (N-CH<sub>3</sub>), 128.5, 129.2, 130.4, 144.5, 148.7. Anal. for C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>ClNO: C, 56.65; H, 4.76; Cl, 20.90; N, 8.26. Found C, 56.82; H, 4.73; Cl, 21.38; N, 8.23%.

### 2.3 エチル N-フェニルカルバモイル (3) の合成

ナトリウムエトキシド (245mg, 3.60mmol) を含む

エタノール溶液に、化合物 **2** (306mg, 1.80mmol) を溶かしたジクロロメタン溶液 (20mL) を攪拌しながら約 5 分で滴下した。室温で 30 分攪拌後、飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 (約 50mL) を加えて反応を停止した。続いて少量の 6M-HCl を加えて弱酸性にした。ジクロロメタン溶液を分液した後 30mL のジクロロメタンで 2 回抽出した。合わせたジクロロメタン溶液を水 20mL で水洗し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥した。溶媒を減圧下留去し残渣を 318mg 得た。カラムクロマトグラフィーにかけてヘキサン-エーテル (6:1 vol/vol) で溶出し、化合物 **3** (309mg) を収率 96% で得た。

Ethyl *N*-Methyl-*N*-phenylcarbamate (**3**): colorless oil bp 125 °C at 6 mmHg (Kugelrohr distillation) (lit.,<sup>6</sup>) 79-80 °C at 0.45 mmHg); ir (neat):  $\nu_{\max}$  2980, 1705 (C=O), 1598, 1499, 1375, 1345, 1155, 1024, 768, 697 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 60 MHz):  $\delta$  1.22 (3H, t, J=7.0 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.28 (3H, s, N-CH<sub>3</sub>), 4.15 (2H, q, J=7.0 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.25 (5H, s, Ar-H).

#### 2.4 *N,N'*-ジメチル-*N,N'*-ジフェニル尿素 (**5**) の合成

塩化物 **2** (492mg, 2.90mmol) を溶かしたジクロロメタン溶液に *N*-メチルアニリン (**1**) (311mg, 315 $\mu$ L, 2.90mmol) をシリンジで加えた。続いてトリエチルアミン (294mg, 404 $\mu$ L, 2.90mmol) を同様に加えた。室温で 15 時間攪拌後、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液を 10mL 加えて反応を停止した。ジクロロメタン溶液を分取した後、ジクロロメタン 30mL で 2 回抽出した。ジクロロメタン溶液を合わせた後、飽和 NaCl 水溶液 20mL で 3 回洗浄した。ジクロロメタンを減圧下留去し、残渣を 800mg 得た。カラムクロマトグラフィーにかけてヘキサン-エーテル (5:1 vol/vol) で溶出し原料 **2** を 211mg (43%) 回収した。続いてヘキサン-アセトン-メタノール (20: 1: 2 vol/vol) で溶出し、尿素 **5** を 331mg (50%) 得た。

*N,N'*-Dimethyl-*N,N'*-diphenylurea (**5**): colorless crystals from acetone-hexane, mp 119-121 °C (lit.,<sup>4b</sup>) 122 °C); ir (KBr):  $\nu_{\max}$  3054, 2935, 1650 (C=O), 1591, 1496, 1430, 1364, 1122, 753, 697 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 60 MHz):  $\delta$  3.18 (6H, s, two N-CH<sub>3</sub>), 6.67-7.07 (10H, s, two C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

### 3. 結果と討論

最初に、塩化 *N*-メチル-*N'*-フェニルカルバモイル (**2**) を *N*-メチルホルムアニリド (**4**) と塩化チオニルから合成した。化合物 **4** と塩化チオニルのモル比、照射時間、照射出力を変えて反応を行い、それらの結果を Table 1 にまとめた。化合物 **4** と塩化チオニルをモル比 1:1 で 20 分マイクロ波を Power 1 で照射した。反応中あまり塩化水素の発生は無く、還流も穏やかであった。照射終了後、反応温度は 85.5 °C を示し、反応混合物は淡黄色であった。常法にて反応混合物を処理し、化合物 **2** を収率 2.2% で得た。原料 **4** を 68% で回収した (Entry 1)。**2** の収率が低いので照射時間を 30 分にした。照射終了後の反応温度は 92.5 °C であり、反応混合物は赤黄色を呈した。化合物 **2** の収率は 5.9%、原料 **4** の回収は 68% であった (Entry 2)。再び、同じ条件下、塩化水素の発生がやむまでマイクロ波を照射した。照射時間は 30 分、反応温度は 123.5 °C、反応混合物は粘性の高い赤黒色であった。塩化物 **2** の収率は 30%、**4** は回収されなかった (Entry 3)。酸素の影響を調べるためアルゴン雰囲気下反応を行った (Entry 4)。反応温度は 132.5 °C、反応混合物色は黒色であった。ここでは化合物 **2** を 6.1% で得た。一方、原料 **4** は検出されなかった。**2** が低収率なのは、用いた反応容器が 25mL と小さくなったため反応温度が 132.5 °C と高くなり、その結果生成物 **4** が反応中分解したものと考えられる。

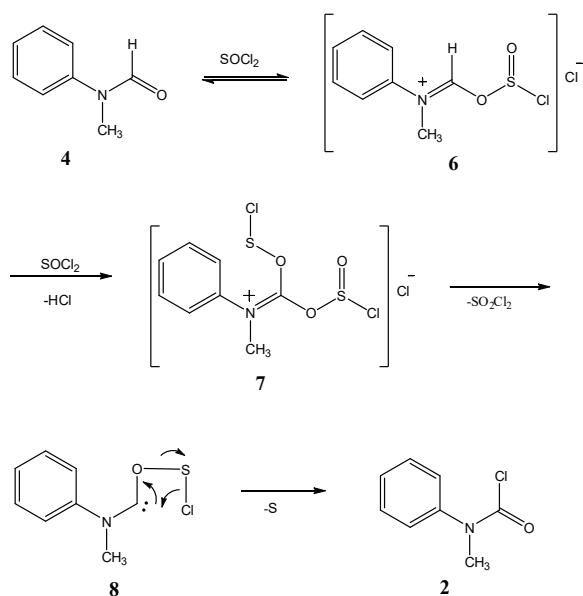
Table 1. Synthesis of chloride **2** by the reaction of anilide **4** with thionyl chloride

Entry	A molar ratio ( <b>4</b> : Thionyl chloride)	MW (Power, Irradiation time)	RT/°C <sup>a)</sup>	Yield of <b>2</b> /%	Recovery of <b>4</b> /%
1	1 : 1	Power 1, 20 min	85.5	2.2	77
2	1 : 1	Power 1, 30 min	92.5	5.9	68
3	1 : 1	Power 1, 30 min	123.5	30	0
4	1 : 1	Power 1, 20 min	132.5	6.1	0
5 <sup>b)</sup>	1 : 1	Power 3, 13 min,	136.5	21	16
6	1 : 2	Power 1, 30 min	73.5	18	38
7 <sup>c)</sup>	1 : 2	Power 1, 30 + 20 min	84, 100	30	15

a) The reaction temperature was measured after irradiation finished; b) Glycerin (100mL) in 200mL beaker was placed in the oven; c) Microwave irradiation was performed two times for 30 min followed by 20 min.

2番目に、マイクロ波の出力の影響を調べた。同じ条件下、Power 3でマイクロ波を照射したところ、照射時間は13分になり、反応温度は136.5℃になった(Entry 5)。塩化物2の収率は21%、原料4の回収は16%であった。

3番目に、モル比の影響を検討した。化合物4と塩化チオニルとのモル比を1:2にして、マイクロ波をPower 1で30分照射したとき、塩化物2の収率は18%、原料の回収は38%であった。収率が低いので照射時間を50分に延長したところ、化合物2の収率が30%、原料4の回収が15%であった。それぞれ、照射後の反応温度は73.5℃と100℃であった。ホルムアミド4と塩化チオニルのモル比を1:2にするとモル比1:1に比べて反応温度が低いことがわかった。このように、マイクロ波の加熱は系中の反応物質の損失係数とその量の影響を受けるために、同じ出力で同じ時間照射しても反応の進行状態により、反応温度の違いが出てくるものと思われる。この反応で塩化物2の収率が低いのは、反応中に多量の重合物や分解物が生成するためと思われる。

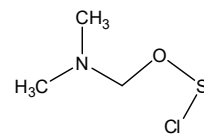


Scheme 4. The plausible reaction pathways for the formation of chloride 2

Schindler と Plöger はアニリド4と三塩化リン、続いて塩化チオニルとの反応において、化合物2は中間体8から生成することを報告している。<sup>5)</sup> また、Hasserodt は *N,N*-ジメチルホルムアミドと二塩化硫黄との反応で中間体9を提案している。<sup>7)</sup> Scheme 4に化合物2のありそうな生成経路を示した。最初に、アルデヒド4は塩化チオニルと反応し

て塩6を生成する。6は再び塩化チオニルと反応し中間体7を経て、中間体8を与える。中間体8は硫黄を脱離して塩化物2を与える。

最後に、化学的に塩化物2の構造を確認するために、エステル3と尿素5の合成を行った。ナトリウムエトキシドと塩化物2を室温で30分反応させ相当するエステル3を収率96%で合成した。また、化合物2を *N*-メチルアニリン(1)と室温で15時間攪拌し、尿素5を収率50%で合成した。



9

Fig. 2

#### 4. 結論

*N*-メチルホルムアニリド(4)と塩化チオニルとの反応から塩化 *N*-メチル-*N*-フェニルカルバモイル(2)を合成した。また、塩化物2を既知化合物のエチル *N*-メチル-*N*-フェニルカルバマート(3)および *N,N*-ジメチル-*N,N'*-ジフェニル尿素(5)に変換し、2の構造を確認した。

#### 謝辞

<sup>1</sup>Hおよび<sup>13</sup>C NMRスペクトル(400 MHz)を測定して頂いた日立化成テクノサービス株式会社分析・技術部門と元素分析をして頂いたシステムズエンジニアリング化学分析部門に深謝いたします。

#### 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. In 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. T. Morrison and R. N. Boyd, 中西香爾, 黒瀬昌康, 中平靖弘訳."モリソンボイド有機化学"第6版、東京化学同人, 907-1003, (1994).
- 4) F. Weygand and R. Mitgau, *Chem. Ber.*, **88**, 301-308 (1955); b) G. Barany, A. L. Schroll, A. W. Mott and D. A. Halsrud, *J. Org. Chem.*, **48**, 4750-4761 (1983) and references cited therein; c) L. Lemoucheux, J. Rouden, M. Ibazizene, F. Sobrio and Marie-Claire Lasne, *J. Org. Chem.*, **68**, 7289-7297 (2003).
- 5) N. Schindler and W. Plöger, *Chem. Ber.*, **104**, 969-971 (1971).
- 6) Y. Yoshida, S. Ishii, A. Kawato, T. Yamashita, M. Yano and S. Inoue, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **61**, 2913-2916 (1988).
- 7) U. Hasserodt, *Chem. Ber.*, **101**, 113-120 (1968).