ジメチルホルムアミド

Dimethyl Formamide

原 雄 次 郎*

Yujiro HARA

ポリアミド系合成繊維，ポリエステル系合成繊維について第三の合成繊維といわれているポリアクリロニトリル系合成繊維の出現によって昨今わが国においてもこれの企業化が活発である。N, N-Dimethyl formamide (以下 DMF と略す) は従来からもニトロセルローズの溶剤として塗料などに使用されていたが最近では代表的な難溶性ポリマーであるアクリロニトリル系ポリマーにもっとも適した溶剤として注目されている。DMF は極性溶媒として水に可溶な有機溶媒であってその利用分野は広く，基礎化学においては分析化学や有機合成の溶媒として，あるいは formyl 化試薬として使用されており，また工業的応用面としては各種ポリマーの溶剤，アセチレン，エチレン，青酸，硫化水素などのガスの吸収剤としてその用途が開かれつつあるのでここでは DMF の合成法，工業上の用途，有機化学における利用等を中心に紹介する。

I. 性 質

DMF は化学式 $\text{HCON}(\text{CH}_3)_2$ で示される無色透明な液体で人畜に無害であるがやや不快な臭気を放つ塩基性物質である。その物理定数等は表 1 に示すとおりである。DMF は石油系炭化水素溶媒には溶けないが，水，アルコール，二硫化炭素，クロロホルム，四塩化炭素，ベンゼン，エーテル，アセトン等の大抵の溶媒とはどんな割合にも混る。

表 1

分 子 量	73.063
沸 点	153.0°C
融 点	-61°C
屈 折 率(n_D^{25})	1.4294
比 重	0.9496
比 電 導 度(κ^{25})	1.83×10^{-6}
分子屈折率	19.84

また多くの有機化合物をよく溶かすが，特に注目されることはしばしば無機化合物とも錯塩や付加化合物をつくりこれらを溶かすことである。

たとえばヨウ化リチウム，塩化リチウム，三塩化アルミニウム，塩化マグネシウムのような金属ハロゲン化物や三フッ化ホウ素，臭化水素，塩化水素，青酸，無水硫酸，オキシ塩化リン，塩化チオニルなどはおおの DMF と錯塩や付加化合物をつくる。DMF は化学的にきわめて安定な物質で，水溶液中では加水分解されないが高濃度のアルカリと処理すると加水分解される。また熱にもかなり強く 250°C 以上に加熱してもほとんど分解しないが DMF の精製には水流ポンプの減圧下に蒸留することが望ましい。

II. 合 成 法

DMF の合成法についてはすでに 1930 年代から du Pont や IG で研究されている。合成法には数種の方法が知られているが，工業的にはアンモニア，一酸化炭素，メタノールあるいはアミンのカルボニル化による方法が行われる。

まずギ酸とジメチルアミンとからの合成法は 1925 年の IG の特許¹⁾にみることができる。この方法は実験室的製法として適当で，たとえば 50% 濃度のジメチルアミンのメタノール溶液 1370 部に 98 ~ 100% のギ酸 580 部

を 5 ~ 10°C でかきまぜながら 1.5 hr に滴下し，反応生成物を分留すると約 50% の収率で DMF (bp 153 ~ 154°C) が得られる。ギ酸の代りにギ酸エステルを用いると収率は向上する。Winteler ら²⁾の研究によると一酸化炭素は有機アルカリ金属化合物の存在下にアルコールと反応してギ酸エステルとなるので一酸化炭素とメタノールとジメチルアミンとからは DMF が得られる。この反応は二段階に行われ，第一段の反応速度は非常に速く，

* 武田薬品工業 K K 研究所 (大阪市東淀川区十三西之町)

第二段は比較的遅い。触媒としてリチウム、ナトリウムのアルコラート、リチウムエチルアミドなどが用いられ、最適条件は温度 200°C、圧力 250 atm である。

工業的製法の第一としてメタノール、アンモニア、一酸化炭素とからの合成法は 1937 年の du Pont の特許³⁾にみられる。この合成法は強塩基と弱酸との塩を触媒とし、高温高压反応で、たとえば液体アンモニア 85 部、酢酸カリ 20 部、メタノール 32.6 部の溶液を加圧釜に入れ、240~60°C で 900 atm の高压下に一酸化炭素と反応させると DMF が 42%、N-methyl formamide が 18.6%の得量で得られる。他に触媒としてギ酸、脂肪酸、ホウ酸などのアルカリ金属塩も使用される。

(R はアルキル、アリール、アルアルキル基)

第二の工業的製法としては Reppe 反応の一環であるアミンのカルボニル化反応による合成法がある。このカルボニル化反応については Reppe ら⁴⁾の詳細な報告があるが一級から三級までのアミンはカルボニル化触媒によって一酸化炭素と反応してカルボニル化される。このようなカルボニル化触媒として Reppe らは Co-MgO-ThO₂ 触媒を、BASF の特許⁵⁾ではヨウ化ニッケル触媒が、Sternberg⁶⁾は dicobalt octacarbonyl 触媒を用いて 75~90%の収率をあげている。また Gianchino⁷⁾は Cu₂Cl₂、酢酸カリなどの触媒で 89%の好収率をあげてお

り、連続合成法として Al₂O₃-Cu₂Cl₂ 触媒による気相反応を採用している。Sternberg は dicobalt octacarbonyl 触媒によるジメチルアミンのカルボニル化反応機構をつぎのように説明している。すなわち dicobalt octacarbonyl は過剰のジメチルアミンの中では 1 mol のジメチルアミンと反応して錯塩 (1) を形成するが、この錯塩のカチオン [(CH₃)₂NHCo(CO)₄]⁺ の 4 個のカルボニル基はさらにジメチルアミンと水素結合をむすび錯塩 (2) をつくりこの溶液は淡緑黄色を呈している。錯塩 (2) は不安定で室温におくと DMF と二価のコバルトイオンとに分解する。

一酸化炭素の代りに炭酸ガスを反応させても DMF をつくることができ、しかも収率はほとんど定量的に近いという。すなわち一級、二級のアミンはアルカリ金属、

(1)

アルカリ土類金属のアルコラート触媒で炭酸ガスと高压下に反応させることができる⁸⁾。たとえばジメチルアミン 3 mol、メタノール 520 g、10%ナトリウムメチラート 100 g の溶液に 30 atm の炭酸ガスを導びき 60°C で反応させると収率 97.8%で DMF が得られる。この方法は反応温度が比較的低く行われるのが特徴である。

以上のほかにジメチルアミン塩酸塩とホルムアミド、またヘキサメチレンテトラミンとホルムアミドと水素とからの製法などがある。

このように工業的製法としてはアンモニア、メタノール、一酸化炭素からの方法またはアミンのカルボニル化反応による方法がとられるが、いずれも一長一短がある。この両者はどちらもアンモニア、メタノール、一酸化炭素を原料とするが、前者では一工程で DMF が得られるが比較的収率が悪くまた monomethyl formamide を副生するのに反し後者では二工程とするが収率、純度の点ですぐれている。

III. 工業用途

DMF は数あるアミド系溶媒のうち N-dimethyl acetamide (DMA) とともにアクリロニトリル系ポリマーの溶剤および可塑剤として代表的なもので、価格低廉、供給容易であることはよく知られている。これに関する特許権はわが国においては du Pont⁹⁾ と Cassella 社¹⁰⁾によってとられている。これらのポリマーは DMF に溶けて 20~25%濃度の溶液となり、湿式、乾式いずれの方法によってもハクや繊維にすることができる。また DMF を水溶液中から回収することも容易で熱にも安定である。これらについては最近の総説¹¹⁾があるので参照されたい。

高分子工業におけるもう一つの大きな用途は DMF の触媒作用である。すなわちセルローズをアセチル化するさいに反応溶液中に DMF を添加するか、あるいはセルローズを DMF で前処理した後に、アセチル化すると反応速度は一躍 20~30 倍に飛躍する¹²⁾。このような

効果は DMF の大きな誘電率によるもので、DMF のほかに diethyl formamide, 4-formyl morpholine, 4-acetyl morpholine, N-acetyl toluidine などの dialkyl amide 類や, γ -butyrolactone, γ -valerolactone などの lactone 類にみられるが特に DMF においていちじるしい。

DMF をアクリロニトリル共重合体の溶剤として使用する例は多くの特許にみられるが、セラック、尿素ポリマー、ペークライト、高分子電解質、polyvinylidene cyanide などの難溶性ポリマーにも使用される。高分子電解質の溶剤として用いた例としては Gregor ら¹³⁾は約 1:3 の割合のダイネール (塩化ビニルとアクリロニトリルの共重合体) とポリスチレンスルホン酸の混合物をこれらの共通溶剤である DMF にとかした後製膜してイオン交換膜をつくっている。このような膜は陽イオンを選択的に透過することができ、水溶液中で使用される。すでに米国においては Nalfilm-1 の商品名で National Aluminate Corp. から市販されている。

つぎに DMF は種々のガスの吸収剤、溶剤として利用される。DMF はアセチレン、エチレン、プロピレン、亜硫酸、硫化水素、青酸、三フッ化ホウ素、無水硫酸などの吸収剤または溶剤である。たとえばアセチレンについてみるとアセトン中では 18°C でアセトン 1 容に対してアセチレンは 18.2 容とけるのに対し、DMF 中では 20°C で約倍近くの 33~37 容もとけるからアセチレンの溶剤として好適である。窒素、水素、飽和炭化水素はほとんどとけないから、これらのガスの混合物からアセチレンやオレフィンガスの分離や精製を行うことができ、これらに関した数多くの特許¹⁴⁾がみられる。青酸ガスは DMF によくとけるので青酸ガスの回収にも使用される。また DMF と無水硫酸、carbonyl sulphate, クロルスルホン酸エステル、クロルスルホン酸の塩、ピロ硫酸、無水硫酸一ジオキサン付加物などと容易に付加化合物をつくるが、これらは緩和なスルホン化剤としてキノン類のスルホン化に使用される。

DMF はいろいろの染料合成中間体や染料の合成のさいの溶媒や formyl 化剤としても使用される。たとえば DMF はアゾ色素をよくとかすので diazo coupling 反応の溶媒として用いることもできる¹⁵⁾。また formyl 化剤として styryl 系染料中間体の合成に用いられる¹⁶⁾。

一例をあげると triphenyl amine は DMF-POCl₃ で

phenyl 基のパラ位に formyl 基が導入され *p,p',p''*-triformyl 体となる。つぎに DMF は有機金属化合物も溶かすことができるので Rodamine や Victoria Blue のリンタングステン酸などの色素は DMF にとかされ紙印刷用、繊維製品プリント用、レーザー印刷用の特殊インクとして使用される¹⁷⁾。

DMF をフルフラール中に 0.01~0.4% 程度添加するとフルフラールの重合をいちじるしく阻止するのでフルフラールなどのアルデヒド類の安定剤として使用される。また水に難溶な医薬品などを水溶化するために溶解補助剤として用いられることがある。たとえば抗生物質 chloramphenicol を 30% DMF 水溶液にとかすと 50~60% の高濃度の液が得られ、この溶液は保存中きわめて安定で、これを生理食塩水、ぶどう糖液、血清などで希釈しても結晶を析出することがなく、毒性も弱いので注射液として用いられる¹⁸⁾。

IV. 有機合成上の用途

大別して DMF には formyl 化剤および溶剤としての二つの用途がある。formyl 化剤として用いるときには DMF とオキシ塩化リンとの錯化合物を求電子試薬として作用させる方法と、有機リチウム化合物に DMF を反応させる方法とがある。DMF は従来から formyl 化剤として広く用いられていた N-methyl formanilide に比べて価格が低廉で、分子量は約半分であるのでモル当量は少なく済み、また formyl 化の収率も一般によいので N-methyl formanilide の代りとして最近段々用いられてきた。Smith¹⁹⁾によると DMF-POCl₃ による formyl 化反応のときに過剰の DMF を用いると収率はいちじるしく増加するという。Smith はインドールの formyl 化のさい中間体として mesomeric cation (3)

の存在を確認した。(3) は酸性、中性溶液中では安定であるがアルカリ性ではただちに加水分解して 3-formyl indol となる。DMF-POCl₃ による formyl 化は pyrrole, thiophene, aniline, anthracene, pyrazolone, styrene, N-phenyl amine などに応用されている。これらは一括して表 2 および表 3 にあげた。

Silverstein ら²⁰⁾はこの formyl 化反応の機構についてつぎのように説明している。まずオキシ塩化リンは Lewis の酸として DMF と 1:1 の錯塩を形成し、この

表 2 DMF-POCl₃ による formyl 化反応例

原 料 化 合 物	ア ル デ ヒ ド	収率	文 献
N, N, N', N',-tetraethyl <i>m</i> -phenylenediamine	N, N, N', N',-tetraethyl-3,5-diaminobenzaldehyde		20
N, N'-dimethyl-N, N'-diphenyl ethylenediamine	N, N'-ethylene bis-[(methylamino)-benzaldehyde]		20
triphenylamine	<i>p, p, p'</i> -triformylphenyl amine		16
diphenylmethylamine	<i>p, p'</i> -diformylphenyl-methyl amine		16
indol	3-formylindole	72	21
		95.5	19
pyrrole	2-formylpyrrole	83	19
N-methylpyrrole	N-methyl-2-pyrrolealdehyde	48, 89	26
thiophene	2-thenaldehyde	72.7	22, 23
5-methyl thiophene	5-methyl-2-thenaldehyde		22
5-chlorothiophene	5-chloro-2-thenaldehyde		22
N, N-dimethylaniline	<i>p</i> -dimethylaminobenzaldehyde	70.5	23, 24
5-acetamidothiophene	5-acetamido-2-thenaldehyde	47.5	23
anthracene	9-anthraldehyde	62.5	23
pyrazolone (antipyrine)	4-formylantipyrine	88.1	25

表 3 Styrene 類の formyl 化例²⁷⁾

Styrene Ar-C=CH R R'			Cinnamaldehyde Ar-C=C-CHO R R' の収率
Ar	R	R'	
phenyl	H	H	41
<i>p</i> -tolyl	H	H	46
phenyl	CH ₃	H	37
<i>p</i> -tolyl	CH ₃	H	62
<i>p</i> -isopropylphenyl	CH ₃	H	34
<i>p</i> -anisyl	H	CH ₃	68
3,5-methylenedioxy phenyl	H	CH ₃	27

に金属リチウムを作用して得られる thienyl lithium 化合物に DMF を反応させて 2-thenaldehyde 体を得ている。その他 3-methyl thiophene, 3,5-dimethyl thiophene についても同じようにして 2-thenaldehyde 体を得られる。最近 Braude ら²⁹⁾ はこのような方法を

α, β -不飽和アルデヒド類の合成に試みているが収率はあまり思わしくない。

DMF を有機合成反応の溶媒として使用するとしばしば特異な挙動を示すことが知られている。Holysz³⁰⁾ は DMF 溶媒中で dihydrocortisone acetate を臭素化したところ酢酸溶媒中の臭素化で得られる臭素化物と異なる物質を得た。これらはそれぞれ 4 位の炭素のハロゲンの立体配置を異にする 4- β 体 (7) と 4- α 体 (8) である。4- β 配置の臭素は隣接 5 位の炭素に付いている水素と cis の配置にあるために通常の方法では脱ハロゲン化水

錯塩は共鳴により安定化した cation (4) として反応に寄与して電子密度の高い位置を攻撃するものと考えられている。

もう一つの formyl 化法としてつぎに有機リチウム化合物に直接 DMF を反応させるとまず金属付加体 (6) ができるが、これはさらに formyl 化合物とジメチルアミンとに分解する。Sice²⁸⁾ は 3-methoxy thiophene

素されにくい。ところがこれを DMF 溶媒中で塩化リチウムとともに加熱すると脱ハロゲン化水素反応は容易に進行して良好な収率で cortisone acetate が得られる。塩化リチウムの外にベリリウム、マグネシウム、アルミニウムなどの塩化物も同じような促進作用がある。この脱臭化水素反応は中間に 4-β-Br 体 (7) と塩化リチウムと DMF との間で 6 員環 (9) の変遷状態を形成するために容易に進行するものと考えられる。

つぎに一般に Ullmann 反応は無溶媒かトルエン、*p*-cymene, ナフタリン, biphenyl, anthracene などの溶媒中で行われるが DMF は比較的その沸点が低いのかかわらず Ullmann 反応のよい溶媒であって biaryl の収率は向上する³¹⁾。たとえば DMF の採用により 2-chloro-3-methoxy-nitrobenzene の Ullmann 反応の収率は 70% から 84% に増加する。

DMF 溶媒中で芳香族化合物をハロゲン化するとポリハロゲン化合物が得られる³²⁾。たとえば benzenesulfonilide (10) をニトロベンゼン中で塩素化すると二

塩素置換体となり, DMF 中では三置換体を得られ, また *p*-phenylenediamine dibenzene sulfonamide (11) ではニトロベンゼン中の塩素化でジクロリドが得られるのに対し DMF 中ではテトラクロリドとなる。

天然産サントニン (12) はトランス・ラクトン環を有しているがこれを鉍酸で処理するとラクトン環のシス化とともに A 環の dienone-phenol 転位が起きて desmo-

troposantonin となる。石川³³⁾ は A 環の desmotropo 化を阻止してラクトン環のみを反転させようとして天然サントニンを DMF 溶媒中塩化水素と処理したところラクトン環の反転のみが起った。同じようなラクトン環の反転は他のサントニン同族についてもみられる。このような現象は DMF と塩化水素との間で形成される錯塩が鉍酸としての作用を適当に調節された触媒として反応にあずかるためである。

V. 分析化学における用途

DMF は大きい電導率を有する水溶性溶媒であるので分析化学ではしばしば用いられる。非水溶性溶媒としては液体アンモニアなどに比べると取扱いが容易で, たとえば Fritz³⁴⁾ は thymol blue, azoviolet などを指示薬として DMF 溶媒中ナトリウムメチラートでアンモニア, 脂肪族アミンなどの塩基を滴定し好成績をあげている。また弱酸も DMF 中で滴定することができる³⁵⁾。さらに高周波分析法による非水溶液滴定では 0.001 mol の希薄な酸の溶液も滴定することができる³⁶⁾。このように DMF は有機化合物分析用の溶媒としては適当である。

文 献

- 1) I. G., *DRP* 454,459
- 2) H. Winteler, A. Bieler, A. Guyer, *Helv. Chim. Acta* **37** 2370 (1954)
- 3) du Pont, *USP* 2,204,371
- 4) W. Reppe et al., *Ann.* **582** 38 (1953)
- 5) BASF, *DBP* 863,800
- 6) H. W. Sternberg et al., *J. Am. Chem. Soc.* **75** 3148 (1953)
- 7) M. T. Gianchino, *USP* 2,677,706
- 8) Deutsche Gold- u. Silber-scheideanstalt vorm Roessler, *BP* 690,131
- 9) du Pont, 日特公 昭 26-6008
- 10) Cassela 社, 日特公 昭 31-10089
- 11) 沢村, 化学工業 **8** 1090 (1957); 片山, 化学技術 **1** No.2 8 (1957)
- 12) du Pont, *USP* 2,632,007, 2,705,710
- 13) H. P. Gregor et al., *J. Phys. Chem.* **61** 141 (1957)
- 14) du Pont, *USP* 2,146,448; Vacuum Oil Co., *USP* 2,445,520; Union Oil Co., *USP* 2,679,540; Monsanto Chem. Co., *USP* 2,715,947; I. C. I., *BP* 690,944
- 15) Bayer, *DBP* 818,222
- 16) du Pont, *USP* 2,558,285
- 17) du Pont, *USP* 2,225,604

- 18) Parke Davis Co., *USP* 2,671 748
- 19) G. F. Smith, *J. Chem. Soc.* **1954** 3842
- 20) du Pont, *USP* 2,437, 370
- 21) F. T. Tyson, J. T. Shaw, *J. Am. Chem. Soc.* **74** 2274 (1952)
- 22) W. S. Emerson, T. M. Patrick, *USP* 2,581,009
- 23) E. E. Campaigne, W. L. Archer, *J. Am. Chem. Soc.* **75** 989 (1953)
- 24) *Org. Syntheses* **23** 27 (1953)
- 25) 伊藤, 薬誌 **76** 167 (1956)
- 26) R. M. Silverstein, E. E. Ryskiewicz, C. Willand, R. C. Koehler, *J. Org. Chem.* **20** 668 (1955)
- 27) C. J. Schmidle, P. G. Barnett, *J. Am. Chem. Soc.* **78** 3209 (1956)
- 28) J. Sicé, *J. Am. Chem. Soc.* **75** 3697 (1953) ; *J. Org. Chem.* **19** 70 (1954)
- 29) E. A. Braude, E. A. Evans, *J. Chem. Soc.* **1955** 3334
- 30) R. P. Holysz, *J. Am. Chem. Soc.* **75** 4432 (1953)
- 31) R. N. Kornblum, D. L. Kendall, *J. Am. Chem. Soc.* **74** 5782 (1952)
- 32) R. Adams, B. H. Braun, *ibid.* **74** 3171 (1952)
- 33) 石川, 薬誌 **76** 504, 507 (1956)
- 34) J. S. Fritz, *Anal. Chem.* **24** 306 (1952)
- 35) J. S. Fritz, *ibid.* **26** 1701 (1954) ; F. Z. Deal, G. E. A. Wyld, *ibid.* **27** 47 (1955)
- 36) J. A. Dean, C. Cain, *ibid.* **27** 212 (1955)

日本化学工業協会創立10周年記念懸賞論文募集について

日化協では創立 10 周年を記念して下記要綱により懸賞論文を募集していますのでお知らせします。

1 論 題 (次の論題より選定)

- (1) わが国化学工業の課題と見通し
- (2) わが国化学工業と産業構造の在り方
- (3) わが国化学工業の技術振興策 論文の長さは 400 字詰原稿用紙 5 枚以内

2 原稿の締切および審査の発表予定期日

締 切 日: 昭和 33 年 4 月 20 日; 郵送の場合は 4 月 18 日付消印有効

発 表: 昭和 33 年 6 月上旬予定 入賞論文は逐次「日化協月報」に掲載発表

3 賞状ならびに副賞金の贈呈 入賞の方には副賞金を添え賞状を贈呈

一等 50,000 円, 二等 30,000 円, 三等 10,000 円

4 論文提出先ならびに連絡先

東京都千代田区霞ヶ関 3 の 4

日本化学工業協会 調査部 宛

電 話 (58) 1 1 3 1

渡航費支給フルブライト奨学金についてのお知らせ

在日合衆国教育委員会(フルブライト委員会)は1958—1959年度フルブライト往復旅費のみの給付に関する選考要領を発表した。

1. 応募資格

- i 志願者は日本の国籍を有すること
- ii 米国大学, 研究所, 病院などより招聘, または在籍許可を得ていること
- iii 米国における充分なドル資金による滞在費を確保していること

2. 応募種別

- i 教授, 研究員 日本の博士号を有するもの, または同等以上の学力, 経験を有し, 米国大学などにおいて正規の講義を行うか, または高度の研究を実施するもので, 臨床医学以外の全科を含む 申込締切日 4 月 21 日
- ii 大学院学生 日本の大学卒業, または同等以上の学力を有し米国大学院, 研究所などにおいて所定の課程を履習するか, または同等の研修を受けるもので, 臨床医学以外の全科を含む 申込締切日 4 月 28 日

3. 応募手続

応募希望者は下記事務局内該当係にそれぞれ文書に

より問合せること

4. 宛 先

東京都千代田区九段 2—11

在日合衆国教育委員会事務局内

○教授・研究員・一般係 ○大学院学生係

【協会事務局注】★フルブライト奨学渡航費の授与をうける者は, 日本における在任地より米国の所属機関までの, 最短距離を往復するために要する渡航費が支給されるが, たゞし現金支給ではない。したがって健康傷害保険金を除き, 身体検査, 旅券, 予防接種, 関税申告その他チップなどは各人の負担となる。

★最低滞米期間は客員教授 6 ヶ月, その他の者は学年期(約 10 ヶ月)で, 渡航費有効期間は 12 ヶ月である。

★渡航費支給は, 申請する時, すでに在籍証明と生活費保証とを得ている者に対してのみ考慮される。

★渡航者の年齢は, 大学院留学生 35 才まで, 教授, 研究員は制限がない。ただし博士号保持者, またはそれと同等以上の学識経験を有する助教授級以上であること。

★申請者は滞米中の一切の費用, すなわち部屋代, 食事代, 諸雑費, および授業料または研究費の一部などを賄うのに充分な米ドル貨が保証されていることを示す書面を提出しなければならない。