

有機化学実験 Unit.6

実験者/報告者: No.7 05253011 Fumiya Kashiwai / 柏井史哉

2025 年 10 月 23 日

1 3,6-dimethylphthalic anhydride の合成

1.1 Purpose and Background

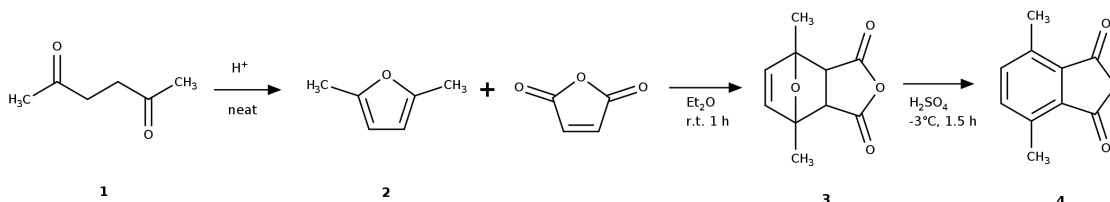


図 1: 化合物 4 の合成スキーム

1.2 Experimental

1. ナスフラスコにアンバーリスト 320 mg、化合物 1 21.17 g をとり、マグネティックスターラーで攪拌しながら 130°C のオイルバスで蒸留して留分を得た。留分は水冷した。
2. 受けに用いていたフラスコが転倒し、産物をロスしたためあらためて操作を行った。
3. ナスフラスコにアンバーリスト 220 mg、化合物 1 21.00 g をとり、スターラーで攪拌しながら 130°C のオイルバスで蒸留して留分を得た。留分は水冷して得た。蒸気温度が 75°C で流出が開始し、蒸気温度が 82°C まで上昇したのち、76°C 程度まで低下し液体の流出が穏やかになったところで蒸留を停止した。
4. 得られた留分は下層 (透明) と、上層 (黄色) にほぼ同体積で分離していた。下の水層をピペットで大方取り除いたのち、無水 Na₂SO₄ を加えて乾燥、ひだつき濾紙により濾過することにより化合物 2 の粗精製物 (9.93 g, 56%) を得た。
5. 三角フラスコに乳鉢で粉碎した無水マレイン酸 8.09 g、Et₂O 6 mL を加え、マグネティックスターラーで激しく攪拌して懸濁させた。
6. 化合物 2 の粗精製物 9.70 g をフラスコに加え、アルミホイルで蓋をして、室温で攪拌したところ、黄色の均質な溶液となった。45 min 程度攪拌を続けると白濁し、白色の沈澱が生じた。反応進行を TLC (hexane: EtOAc = 2:1) で追跡した。
7. 生じた沈澱を吸引濾過すると黄色がかった固体を得た。水冷した Et₂O で洗浄し、白色の固体 3 (8.17 g, 48%) を得た。この固体を風乾し、IR、¹H NMR スペクトルを測定した。また、この物質の融点の測定値は 71 – 72°C (文献値: 67 – 71°C) であった。
8. 乾燥した三角フラスコに濃 H₂SO₄ 40 mL をはかりとり、食塩を加えた氷浴により –6°C 程度に冷却した。温度をモニターしながら、溶液の温度を –3°C 前後に保って固体 3 4.01 g を少しずつ加えた。1 h 程度で固体を加え終わったのち、10 min 攪拌して溶液が均質になった。
9. 氷浴を外して溶液を室温に戻したのち、300 mL の氷水にゆっくりと加えたところ、白濁した。
10. 吸引濾過ののち、水 10 mL で洗浄し粘土状の白色固体を得た。

11. 得られた固体を 10% NaOH_{aq.} 30 mL に溶かし、AcOH 5 mL を加えた。析出した固体をひだ付き濾紙を通して、取り除いた。
12. 濾液に濃塩酸 4 mL を加えると白色の結晶が生じた。この結晶を吸引濾過によりろ別した。時間の都合上、結晶の状態で 4 days 風乾した。
13. 得られた固体を toluene 50 mL に溶解し、常圧蒸留を行った。はじめ蒸気温度 80°C 程度の成分が流出し、蒸気温度が低下したところで一旦加熱を停止し、熱時濾過により固体を除去した。
14. さらに蒸留を行い、蒸気温度 102°C 程度の成分を得た。全量 5 mL 程度まで濃縮し、氷冷して無色透明な固体 (0.95 g, 26%) を得た。得られた固体の IR スペクトル、¹H NMR スペクトルを取得した。測定した融点は 145 – 146°C (文献値: 146 – 147°C) であった。

1.3 Result and Discussion

1.3.1 反応機構

図 3 に示した反応機構で進行すると推測される。酸触媒下での反応であり、分子間および分子内アルドール反応と目的の反応が競合すると予測される。しかしながら、アルドール反応は可逆であり、目的の反応は脱水を伴うため基本的には不可逆である。そのため最終生成物としては化合物 **2** が優先的に生成すると考えられる。

その後、無水マレイン酸と化合物 **2** の間で Diels-Alder (DA) 反応が生じる。求ジエン **2** は電子豊富、無水マレイン酸は電子不足であり、この DA 反応は良好に進行すると期待される。実際、今回の実験では室温で 45 min で完了したと考えられる。この際、endo 付加体および exo 付加体が生じる可能性がある。しかしながら、後述のように TLC は 1 種類の化合物のみの存在を支持しており、どちらかが選択的に生じたと考えられるが一般則から endo 体が major であると考えられる。その後、硫酸溶媒下で脱水反応を起こして化合物 **4** を得る。この反応は (E2 ではなく) E1 機構で進行すると考えられ、なぜなら major であると考えられる **3** の endo 体では脱離すべき官能基が anti 配座を取り得ないためである。

3 → **4** の反応は脱水反応であり、生じた水は溶媒の硫酸との溶媒和で熱を生じる。加えて、**3** → **4** では芳香環が形成されるため、大きく安定化すると予測され、この反応は非常に発熱的であると期待される。実際、この反応は食塩を加えた水浴により冷却しながら行ったが、化合物 **3** の粉末を反応溶液に加えると溶液温度の上昇が見られた。

1.3.2 精製過程について

化合物 **4** の粗精製物に含まれると考えられる副生成物としては、未反応の化合物 **3** および、化合物 **3**、**4** が加水分解されたジカルボン酸が挙げられる。精製では、水で希釈した時に析出した固体を塩基性溶液に溶かし、弱酸性にした時に析出した固体を除いたのちに、強酸性にして白色の結晶を得た。化合物 **4** は強酸性条件では水に溶解しない (白色固体として析出する) が、弱酸性-塩基性溶液には溶解していた。この性質を用いることで、他の弱酸性溶液での不純物をまず除くことができると期待される。また、化合物 **4** は芳香環を有するため、toluene への溶解性が良いと期待される。対して化合物 **3** は溶解性が悪いと考えられ、toluene 溶液の熱時濾過により除去できると考えられる。toluene 溶液の蒸留では、最初に 80°C 程度の留分が流出した。toluene と水は 85°C で共沸する [2] ことから、これにより水を除くことができたと考えられる。その後は 102°C の留分として toluene (沸点 110.6°C) が得られ、残渣を冷却すると **4** が析出した。¹H NMR スペクトル

ル (fig.9) では不純物は観測されず、純度よく精製できたと考えられる。

1.3.3 実際の実験について

各ステップの収率は **1** → **2**: 56%、**2** → **3**: 48%、**3** → **4**: 26% であった。IR スペクトルおよび ^1H NMR スペクトルの帰属結果は、チャート同様に Appendix に示した。IR は各目的化合物の存在を支持した。融点測定値は、どの化合物もほぼ一定の融点を示し、かつ文献値と概ね一致した。fig.9 では化合物 **4** に由来するピークのみが観測されており、高純度で合成することができたと考えられる。

■**1** → **2** 蒸留を加熱と同時に行うと、ほぼ同量の水と黄色油状の産物が得られた。反応機構に示した通り、この反応は形式的に脱水反応であり、系から水を除去することで反応の進行が促進すると考えられる。また、table.1 に示した通り、化合物 **1** と化合物 **2** の融点を比較すると後者の方が 100°C 程度も低く、蒸留を用いることで効率的に分離ができると同時に水の除去ができると考えられる。

■**2** → **3**

1.4 Conclusion

2 3-methyl-3-(*p*-tolylsulfonyl)-cyclopentanone の合成

2.1 Purpose and Background

図 2 に示したスキームにより、3-methyl-3-(*p*-tolylsulfonyl)-cyclopentanone (**8**) を合成する。Section.1 と同じ出発物 **1** を用い、塩基性の水を溶媒として (やや不安定な) **5** を合成したのち、化合物 **7** を酸性条件下で 1,4-付加させて最終生成物の **7** を得る。

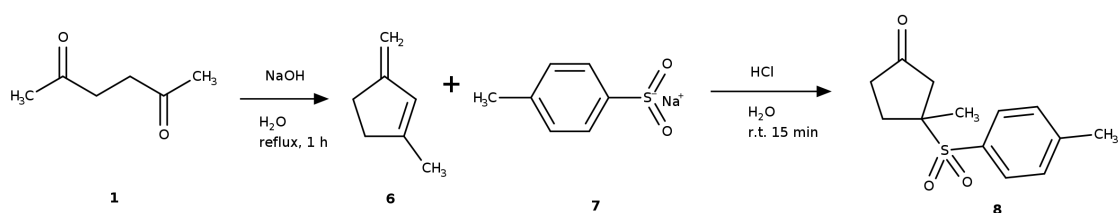


図 2: 化合物 **7** の合成スキーム

2.2 Experimental

1. ミツロフラスコに NaOH 1.15 g、水 100 mL を加え、攪拌して均一な溶液とした。
2. 湯浴で 120°C に加熱し、穏やかに還流させながら滴下管から化合物 **1** 12.60 g を 5 min かけて滴下した。
3. TLC により反応の進行をモニターし、20 min 後に出発物 ($R_f =$) の消失確認した。滴下終了後 30 min 攪拌し、反応を終了とした。

4. 氷冷により室温まで冷却したのち、NaCl 10.56 g を加え、Et₂O 50 mL で 3 回抽出し、合わせた有機層を Brine で洗浄したのち、無水 Na₂SO₄ で乾燥、濾別して得られたエーテル溶液を、エバポレーターによる減圧下 (300 mmHg) で溶媒を留去し、8.02 g に減容した。
5. 得られた黒色の液体を減圧蒸留した。はじめ減圧すると液体が沸騰し、沸騰がおさまったのちに加熱すると 20 Torr/ 44°C で 1 つ目の留分が、19 Torr/ 75°C で 2 つ目の留分 (無色油状, 0.98 g, 9.2%) が得られた。蒸気の温度が 50°C まで低下したところで蒸留操作を終了した。
6. 得られた無色油状の液体 **6** の GC、IR スペクトルを取得した。
7. 白色固体 **7** 9.95 g を水に溶かし 50 mL とした。
8. 三角フラスコに液体 **6**、先ほど調整した **7**aq. のうち 15 mL、1 M HCl_{aq.} を加え、攪拌すると白色固体が生じた。
9. 吸引濾過し、得られた白色固体を水、イソプロピルアルコール (IPA)、Et₂O の順に洗浄し、風乾したところ白色固体 (0.05 g) が得られた。この固体の融点の測定値は 88 – 89°C (文献値: 86 – 87°C) であった。
10. しばらく減圧を続けたところ濾液が白濁したため再度吸引濾過を行い、氷冷した IPA、Et₂O の順に洗浄したところ、白色固体 (0.63 g) が得られた。この固体の融点の測定値は 90°C であった。1 次結晶、2 次結晶を合わせた収量は 0.68 g (34%) であった。

■Appendix: **1 → 5 の再合成** 1 度目の反応で、1 段階目の反応の収率が著しく低かったため、**1** の滴下速度を小さくして再合成を試みた。

1. ミツロフラスコに NaOH 1.15 g、水 100 mL を加え、攪拌して均一な溶液とした。
2. 湯浴で 120°C に加熱し、穏やかに還流させながら滴下管から化合物 **1** 12.02 g を 40 min かけて滴下した。
3. 滴下終了後 20 min 攪拌したのち加熱を終了した。
4. 氷冷により室温まで冷却したのち、Et₂O 50 mL で 2 回抽出した。水層を NaCl で飽和させたのち、Et₂O 50 mL で洗浄し、合わせた有機層を Brine で洗浄した。無水 Na₂SO₄ で乾燥、濾別して得られたエーテル溶液を、エバポレーターによる減圧下 (300 mmHg) で溶媒を留去し減容した。
5. 得られた黒色の液体を減圧蒸留した。はじめ減圧すると液体が沸騰し、沸騰がおさまったのちに加熱すると、27 Torr/ 79°C で無色油状の留分 (3.42 g, 33.9%) が得られた。蒸気の温度が 50°C まで低下したところで蒸留操作を終了した。

2.3 Result and Discussion

2.3.1 反応機構

2.4 Conclusion

3 Appendix

3.1 物性など

表 1: **1** → **4** の化合物の物性、等量一覧

compound	Mw	weight / g	mmol	m.p. / °C	b.p. / °C
1	114.14	21.00	184.0	-	191
2	94.13	17.67 (theoretical)	184.0	-	93
		9.70 (used)	100.9		
無水マレイン酸	98.08	8.09	82.5		
3	194.19	17.11 (theoretical)	82.5	68-71	
		4.01 (used)	20.6		
4	178.17	3.67 (theoretical)	20.6	146-147	

表 2: **1** → **7** の化合物の物性、等量一覧

compound	Mw	weight / g	mmol	m.p. / °C	b.p. / °C
1	114.14	12.60	184.0	-	191
5	96.13	10.11 (theoretical)	105.1		
		0.80 (used)	9.35		
6	266.18 (4 水和物)	2.5	9.40		
7	238.3	2.23 (theoretical)	9.35	86-87	

3.2 反応機構

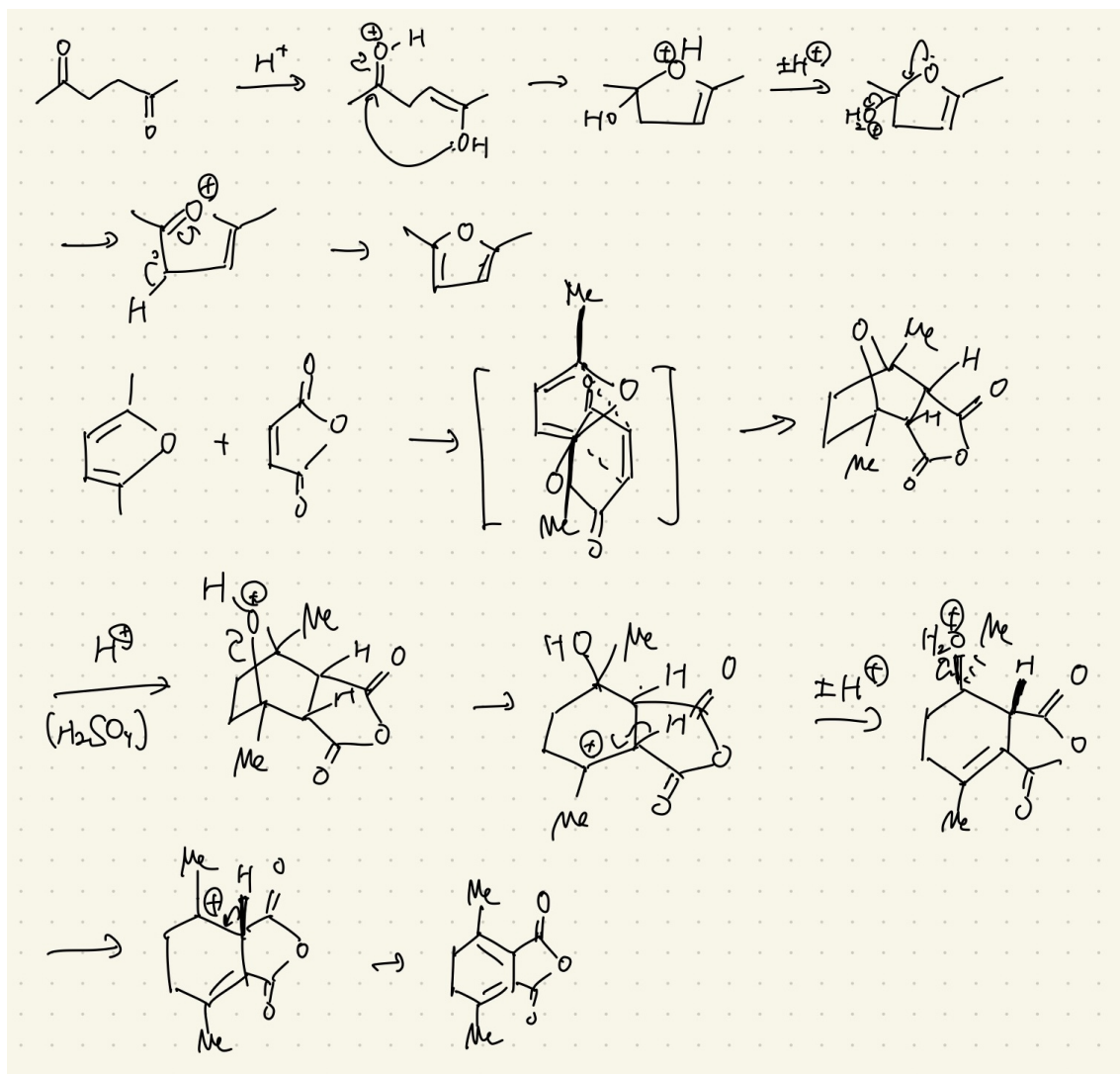


図 3: proposed mechanism for 6-1

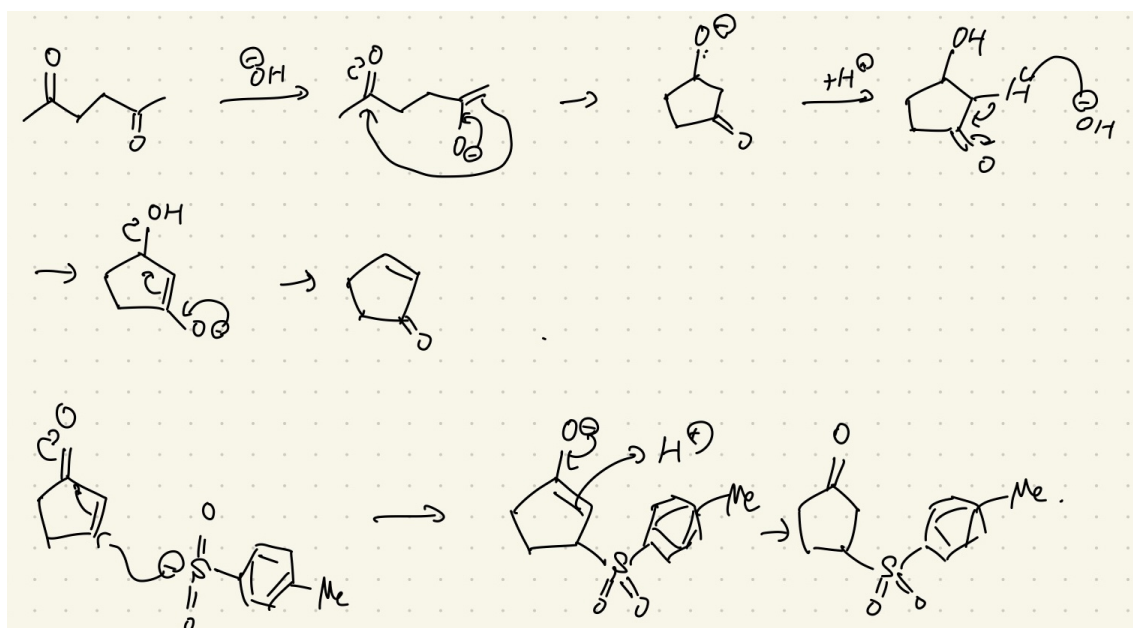


図 4: proposed mechanism for 6-2

3.3 IR

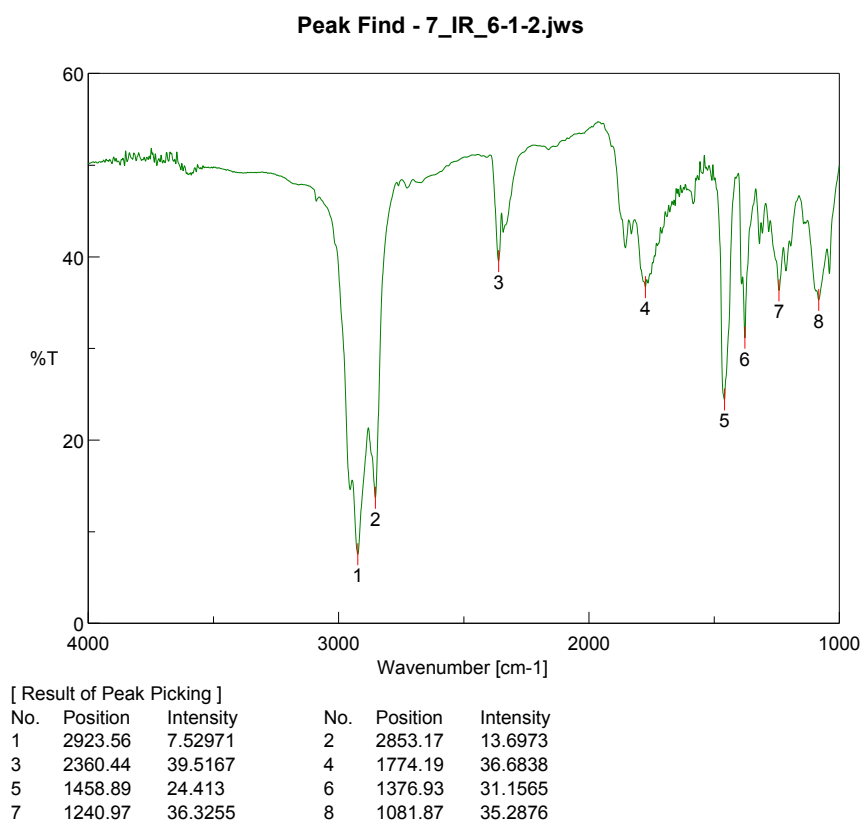
表 3: IR: **3** の帰属

No.	Wavenumber [cm-1]	Intensity	attribution
1	2924	strong	nujol
2	2853	strong	nujol
3	1660	mid	C=O stretch
4	1612	mid	?
5	1463	mid	nujol
6	1377	mid	nujol
7	1241	week	
8	1082	week	

表 4: IR: 4 の帰属

No.	Wavenumber [cm-1]	Intensity	attribution
14	2954	strong	nujol
15	2923	strong	nujol
16	2853	mid	nujol
17	1838	mid	?
18	1823	mid	?
19	1758	strong	C=O stretch
20	1518	very week	?
21	1500	week	?
22	1461	mid	nujol
23	1401	week	?
24	1377	mid	nujol

3.4 NMR

図 5: IR: 化合物 **3** (nujol)

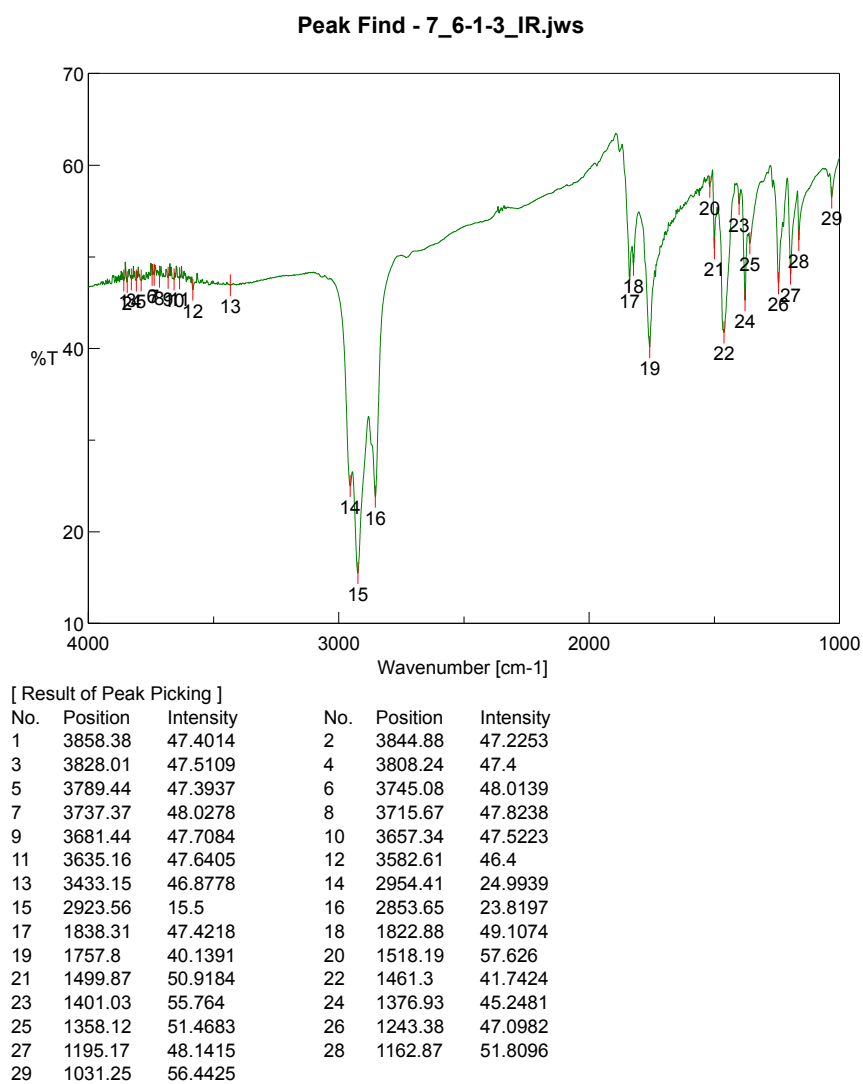


図 6: IR: 化合物 4 (nujol)

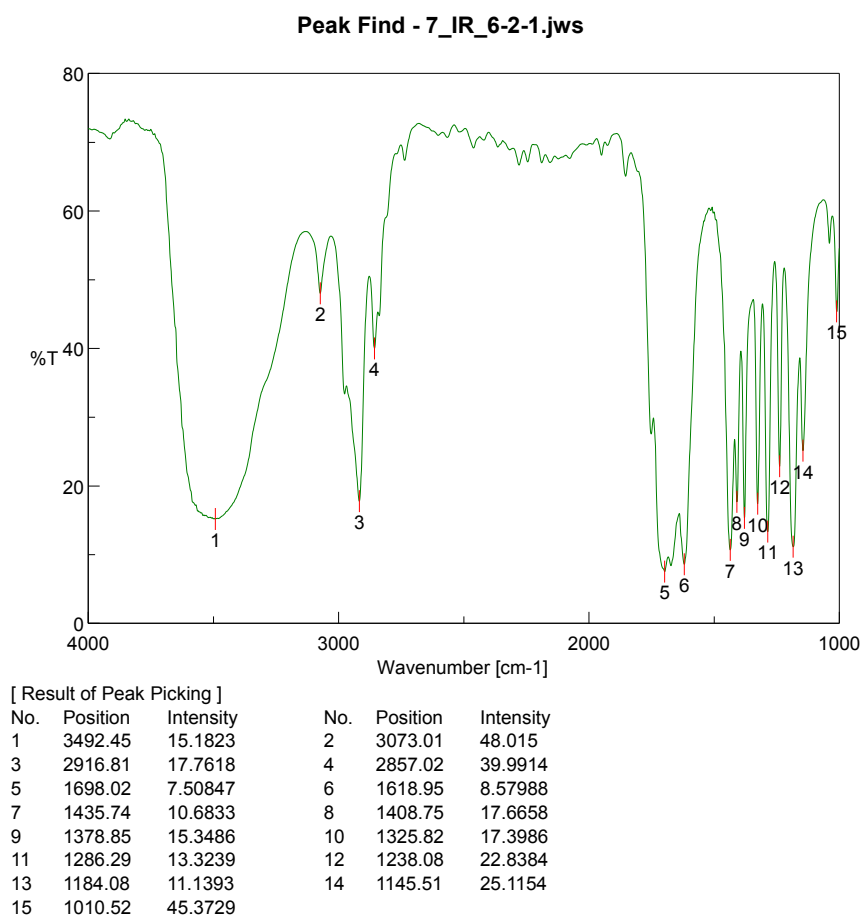


図 7: IR: 化合物 5

3.5 GC

表 5: GC の帰属

time [s]	H	Area	N	species
70.77	812	20281.5	1143.8	hexane
102.7	4.3	104.7	2594.2	noise?
164.4	5.7	190.5	3401.4	化合物 1
166.3	7.7	190.5	6388.5	化合物 1
183.8	80.4	3029.1	3386.5	化合物 5

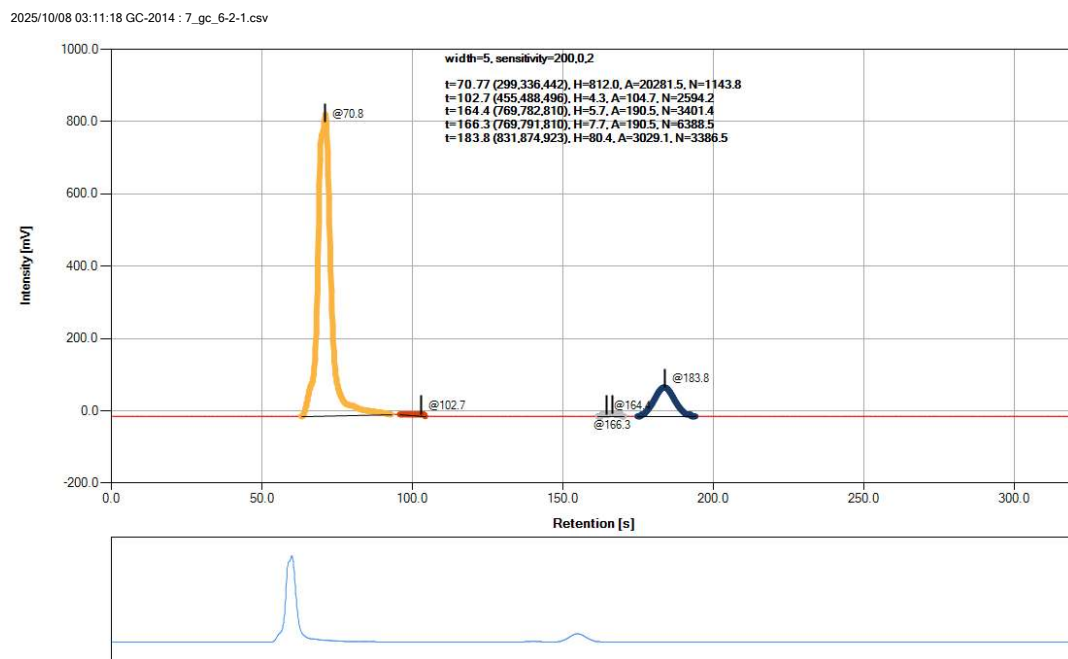
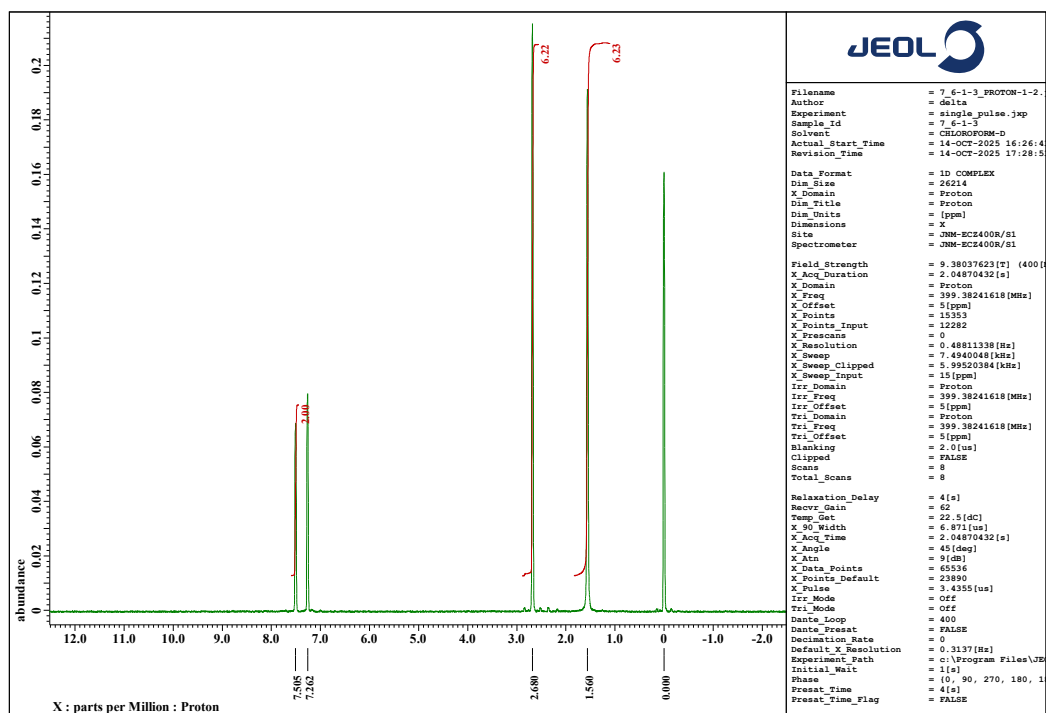
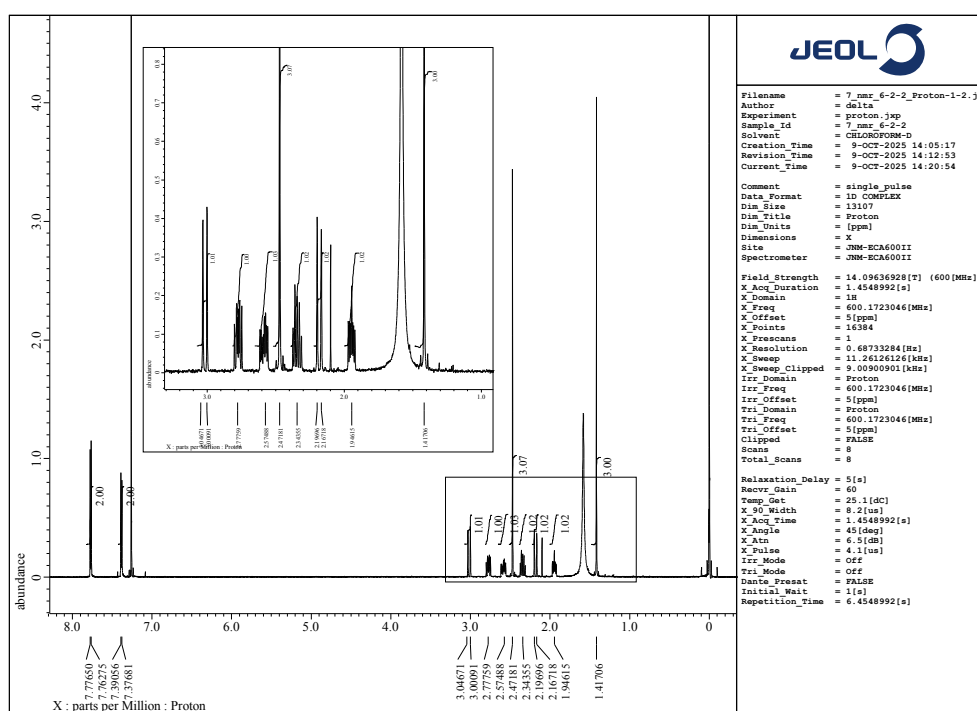


図 8: GC Thermon-3000, Length 4.1 m, Diameter 3.2 mm

図 9: NMR: 4 (溶媒: CDCl_3)

Reference

- [1] Hugo E. Gottlieb, Vadim Kotlyar, and Abraham Nudelman, NMR Chemical Shifts of Common Laboratory Solvents as Trace Impurities J. Org. Chem. 1997, 62, 7512-7515
- [2] <https://www.tcichemicals.com/assets/cms-pdfs/organic-solvents-j.pdf>

図 10: NMR: **6** (溶媒: CDCl_3)