

有機化学実験 Unit.6

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

10/7, 8, 9, 14, 15

1 3,6-dymethylphthalic anhydride の合成

1.1 Purpose and Background

図1に示したスキームにより 3,6-dymethylphthalic anhydride を合成する。

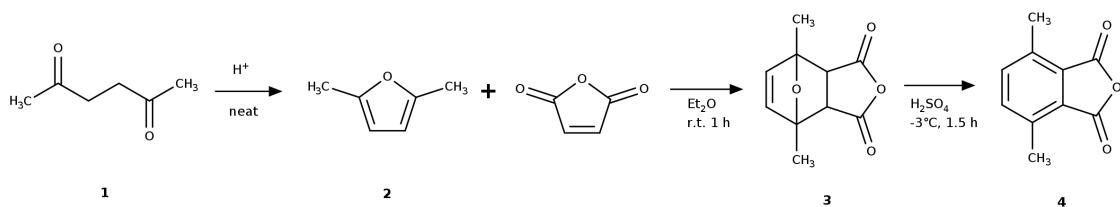


図1: 化合物4の合成スキーム

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。留分は氷冷した。
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。留分は氷冷して得た。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 Na_2SO_4 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、 Et_2O 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かった固体を得た。氷冷した Et_2O 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スペクトル(図5)を測定した。また、この物質の融点の測定値は $71 - 72^\circ\text{C}$ (文献値: $67 - 71^\circ\text{C}$) であった。
8. 乾燥した三角フラスコに濃 H_2SO_4 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 を少しづつ加えた。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、氷冷して析出した固体を固体を吸引濾過、風乾し、白色固体 (0.95 g, 26%) を得た。得られた固体の IR スペクトル (図 6)、¹H NMR スペクトル (図 11) 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冰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。冷却することにより、脱炭酸反応を抑制していると考えられる。

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 (図 11) 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も、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。¹H NMR スペクトル (図 11、帰属結果は表 8) 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を行うと、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、表 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 活性化された Diels-Alder 反応であり、室温での攪拌で進行した。TLC (hexane:EtOAc = 2:1) で反応を追跡したところ、UV 照射下で化合物 **2** は $R_f = 0.26$ でピンク色に呈色した。無水マレイン酸に対応するスポットは確認されなかった。反応進行に伴い、 $R_f = 0.59$ の新たなスポットが出現した。これが産物と考えられる。どちらのスポットも、リンモリブデン酸硫酸溶液を噴射し熱すると青色に呈色した。反応開始後 45 min に固体が急激に析出した。溶液の部分を展開したところ、 $R_f = 0.26$ の点のみが確認されたため、化合物 **3** はほぼ完全に結晶として析出したと考えられる。

析出した固体は黄色がかっていたが、冷却した Et₂O で洗浄すると白色になった。析出した化合物 **3** の結晶に、化合物 **2** が吸着していたと考えられる。化合物 **2** は Et₂O に可溶であるので、洗浄操作により除去ができたと考えられる。

■3 → 4 硫酸溶媒下で脱水反応を行った。上で示した精製過程を経て、白色固体を得た。IR スペクトルでは 1758 cm⁻¹ に C=O 伸縮に対応するピークが観測された (図 4)。また、化合物 **3** と比較すると、芳香族 C-H 伸縮に対応する 1400-1450 cm⁻¹ の領域に新たに吸収ピークが出現しており、図 1 に示した反応様式を支持する。¹H NMR (図 11) では、化合物 **4** に帰属されるピークのみが観測された。

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) 化合物 **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。

2.2 Experimental

- 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。
- 油浴で 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

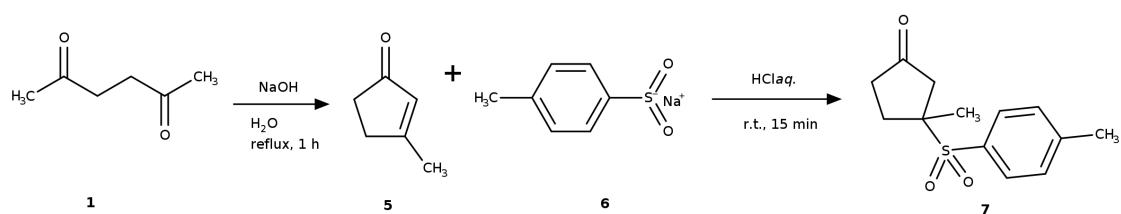


図2: 化合物7の合成スキーム

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 ($R_f = 0.29$) の消失を確認した。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 (35°C/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44°C/20 Torrで1つ目の留分が、75°C/19 Torr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2つ目の留分の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 0.80 g、先ほど調整した7aq.のうち 15 mL、1 M HCl aq. 10 mLを加えると色固体が生じた。
9. さらに攪拌を続けると、白色の濁りが消失したのち、10 min程度経過後に再び白色固体が得られた。
10. 合計 15 min の攪拌後、得られた溶液を吸引濾過し、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。
11. しばらく減圧を続けたところ濁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。
12. 1次結晶、2次結晶を合わせ、IRスペクトル(図8)および¹H NMRスペクトル(図12)を取得した。

■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、化合物1の滴下速度を小さくして再合成を試みた。

1. ミツ口フラスコにNaOH 1.15 g、水 100 mLを加え、攪拌して均一な溶液とした。
2. 油浴で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、

Et_2O 50 mL で洗浄し、合わせた有機層を Brine で洗浄した。無水 Na_2SO_4 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、 $79^\circ\text{C}/27 \text{ Torr}$ 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

図 4 に記した。分子内アルドール縮合により 5 員環を形成し、化合物 **5** が生じる。分子間反応が競合して生じると考えられる。その後化合物 **6** が 1,4-付加して化合物 **7** が生成する。この際、1,2-付加と 1,4-付加の可能性があるが、求核剤は soft であり、LUMO の係数がより大きいアルケンの末端に付加し、1,4-付加体が得られると考えられる。

2.3.2 実際の反応について

■**1 → 5** 一回めの反応では、収率が 9.2% と極めて低かった。TLC による反応追跡では、UV 照射下で出発物質 ($R_f = 0.29$) が反応進行に伴って消失し、新たに $R_f = 0.74, 0.19$ 、および 0.2 以下の多数のスポットが観測された。蒸留により精製後の化合物 **5** では $R_f = 0.19$ にスポットが見られ、蒸留後の残渣 (黒色、3 g 程度) には $R_f = 0.74$ および 0.2 以下の多数のスポットが観測された。また、抽出時の水層を同様に展開したところ、極薄い $R_f = 0.19$ のスポットのみが見られた。このことから、若干の水層への化合物 **5** の残存および、多数の副生物が収率低下の原因であることが考えられる。

副生物として、分子間アルドール反応による生成物が考えられる。分子内反応は化合物 **1** の 1 次反応であるのに対して、分子間反応は 2 次反応であると考えられ、反応系中の化合物 **1** 濃度を低く保つことが分子間反応を抑制するのに重要であると考えられる。実際、滴下速度を小さくした再実験では、収率が 34% に向上了。

蒸留精製後の IR スペクトルを図 7、帰属結果を表 5 に示す。共役したカルボニル C=O 伸縮に対応する吸収ピークが見られ、化合物 **5** の結果を支持する。水に由来すると考えられる O-H 伸縮ピークが見られ、脱水が不十分であったと考えられる。

■**5 + 6 → 7** 白色固体 **6** は、攪拌すると水に溶解した。先に得られた化合物 **5** が少量だったため、テキストの 1/4 量で実験を行った。塩酸を加え酸性にすると、はじめ未反応の化合物 **6** がプロトン化されて析出すると考えられる。その後に、攪拌を続けると 1,4 付加が起こり、化合物 **6** に由来する白濁が解消したのちに結晶性の化合物 **7** により反応溶液が白く濁ったと考えられる。酸性条件では、化合物 **5** の酸素原子がプロトン化されて、反応が進行すると考えられる。

精製過程において、予測される不純物としては未反応の化合物 **5,6** である。これらは等量を用いているためどちらも残存の可能性がある。化合物 **6** は水および IPA、化合物 **5** はエーテルへの溶解度が大きいと考えられ、これらの溶媒による洗浄で除くことができると考えられる。さらに、今回 1 次結晶が少なかった原因としては攪拌が不十分であり反応の進行が不十分であったか、結晶化が十分に起きていなかったことが考えられる。

なお、洗浄前の時点での結晶の量は洗浄後と大きくは変わらなかったため、洗浄過程における流出は主要因ではない。しかしながら、この過程でのロスを最小限にするため、2 次結晶の洗浄では氷冷した溶媒を用いて洗

浄した。

吸引濾過の濾液中に残った、結晶化していなかった化合物 **7** が 2 次結晶として得られた要因として、しばらく真空引きを続けていたためにエーテルが揮発し、反応溶液が低温になっていたことが挙げられる。これにより、2 次結晶が収率高く得られた可能性がある。2 次結晶においては純度の低下が懸念されたが、融点測定の結果は、一定の文献値とほぼ一致する融点を示し、純度は十分高いと考えられる。

得られた白色結晶の IR スペクトルの帰属結果は表 6 に示した。C=O 伸縮およびスルホニル基に由来すると考えられる吸収ピークが見られ、化合物 **7** の構造を支持する。

¹H NMR 結果の帰属結果を表 9 に示した。水に由来する 1.56 ppm 程度のピーク以外は、全て化合物 **7** に帰属され、純度よく合成できたと考えられる。

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>
- [3] ウォーレン有機化学下巻 第 2 版 J.Clayden, N.Greeves, S.Warern 著、野依良治, 奥山格, 柴崎正勝, 檜山為二郎 監訳. pp.864-870.

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) 9.70 (used)	184.0 100.9	-	93
無水マレイン酸	98.08	8.09	82.5		
3	194.19	17.11 (theoretical) 4.01 (used)	82.5 20.6	68-71	
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) 0.80 (used)	105.1 9.35		108 (75 mmHg)
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

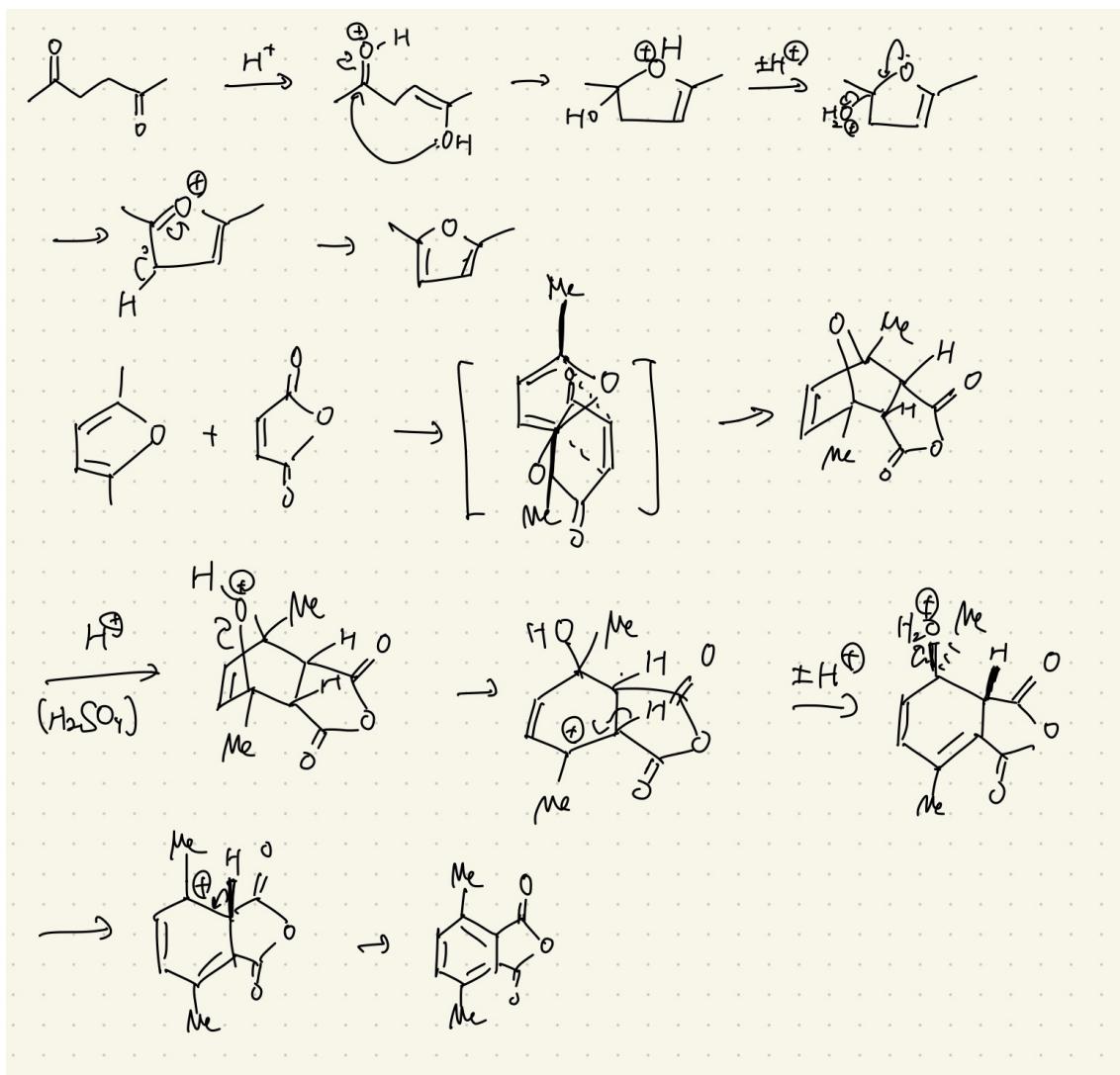


図 3: proposed mechanism for 6-1

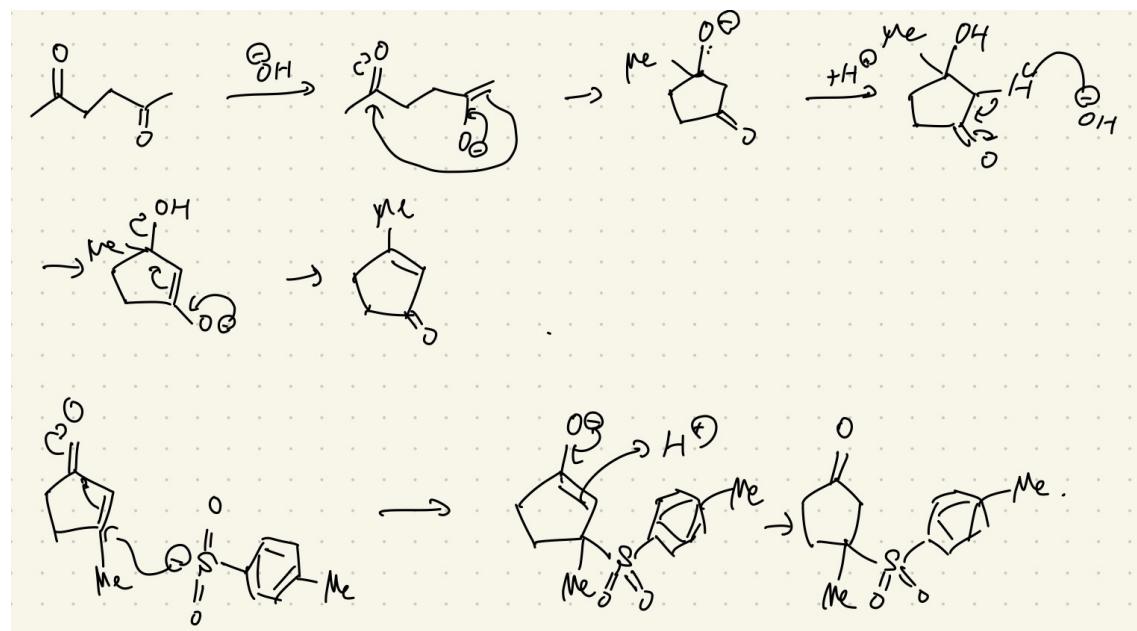


図 4: proposed mechanism for 6-2

3.3 IR

表 3: IR: 3 の帰属 (major なもののみ)

No.	Wavenumber [cm ⁻¹]	Intensity	attribution
1	2924	strong	nujol
2	2853	strong	nujol
3	1660	mid	C=O stretch
5	1463	mid	nujol
6	1377	mid	nujol

表 4: IR: 4 の帰属 (major なもののみ)

No.	Wavenumber [cm-1]	Intensity	attribution
14	2954	strong	nujol
15	2923	strong	nujol
16	2853	mid	nujol
19	1758	strong	C=O stretch
22	1461	mid	nujol
23	1401	week	芳香族 C–H stretch
24	1377	mid	nujol

表 5: IR: 5 の帰属 (major るもののみ)

No.	Wavenumber [cm-1]	Intensity	attribution
1	3492	strong (broad)	O-H stretch
3	2916	mid	C-H stretch
4	2857	mid	C-H stretch?
5	1698	strong	C=O stretch
6	1618	mid	C=C stretch?

表 6: IR: 7 の帰属 (major もののみ)

No.	Wavenumber [cm-1]	Intensity	attribution
14	2954	strong	nujol
15	2923	strong	nujol
16	2853	mid	nujol
19	1758	strong	C=O stretch
22	1461	mid	nujol
23	1401	week	芳香族 C–H stretch
24	1377	mid	nujol

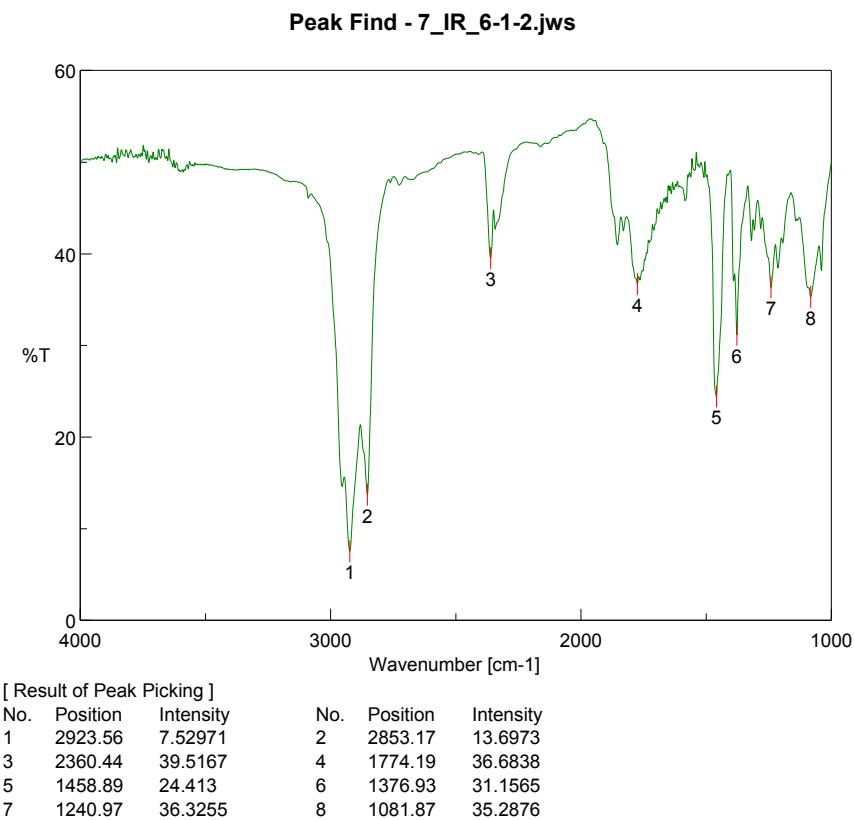


図 5: IR: 化合物 3 (nujol)

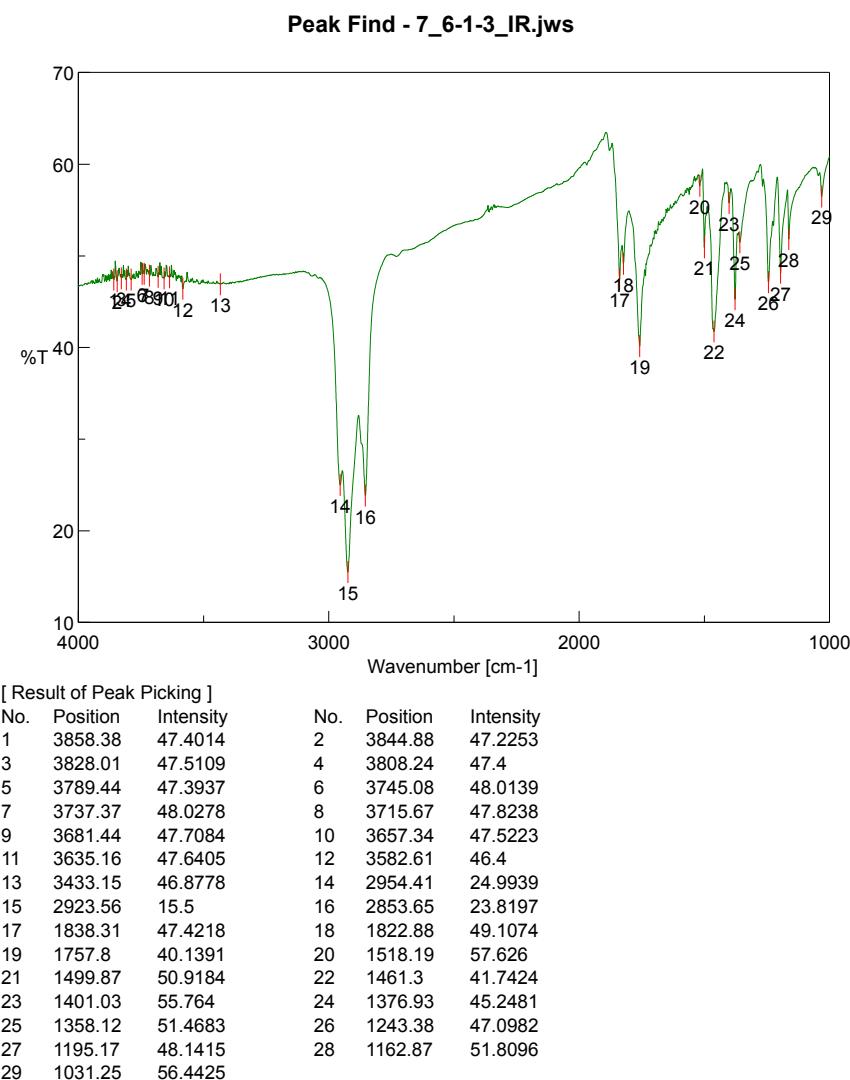


図 6: IR: 化合物 4 (nujol)

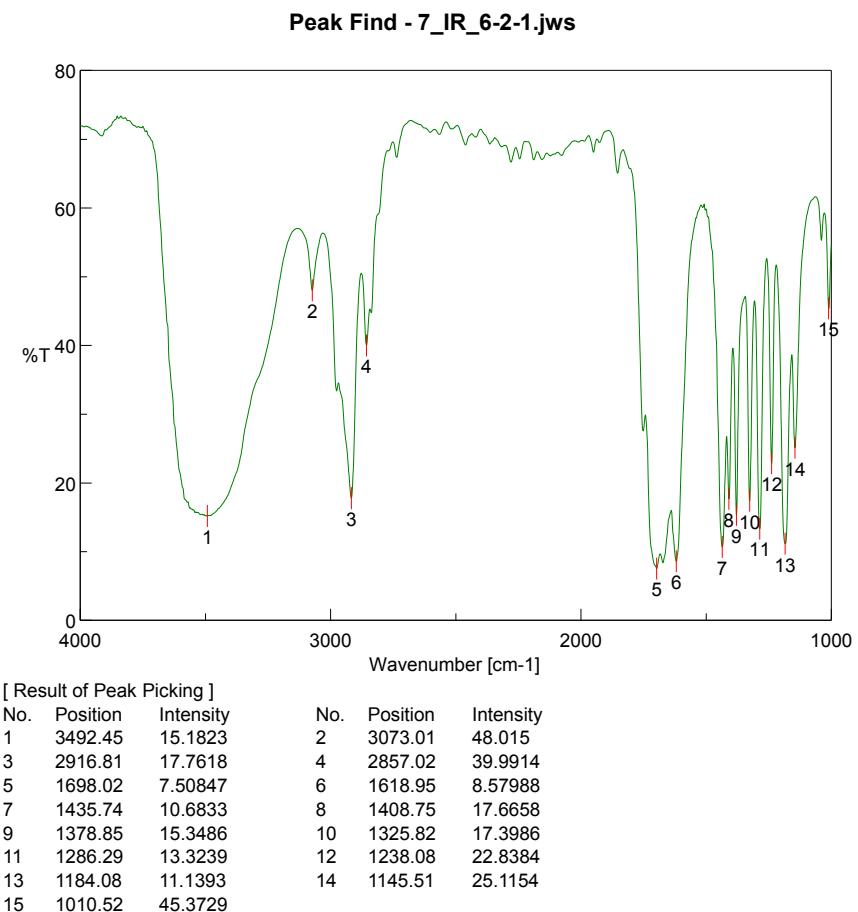


図 7: IR: 化合物 5

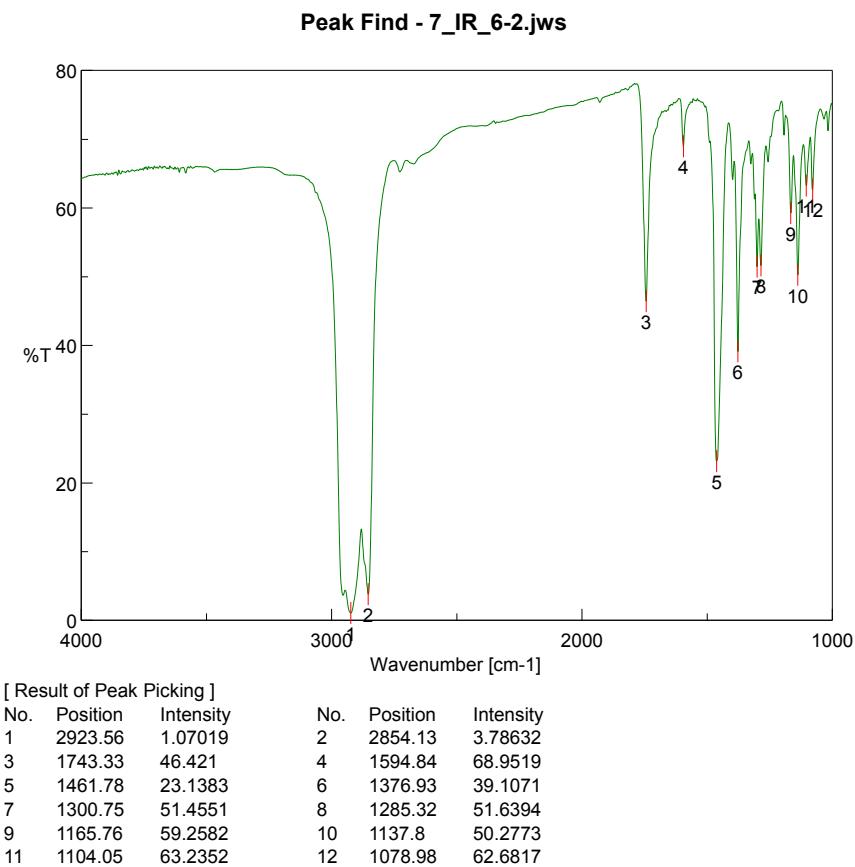


図 8: IR: 化合物 7 (nujol)

3.4 GC

表 7: GC の帰属

time [s]	height	Area	N(理論段数)	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

サンプルの注入途中にシリジンが止まったため、ピークが広がってしまっている。hexane のピークも山が二つあるような形状をしており、化合物 1 に対応すると考えられるピークが 2 つ検出されたのはこれが要因と考えられる。

2 に示した沸点の情報より、5 の沸点は 1 気圧の下で 180°C 程度と換算され、化合物 1 の 191°C と同程度である。よって同程度の流出時間でシグナルが得られることと矛盾しない。

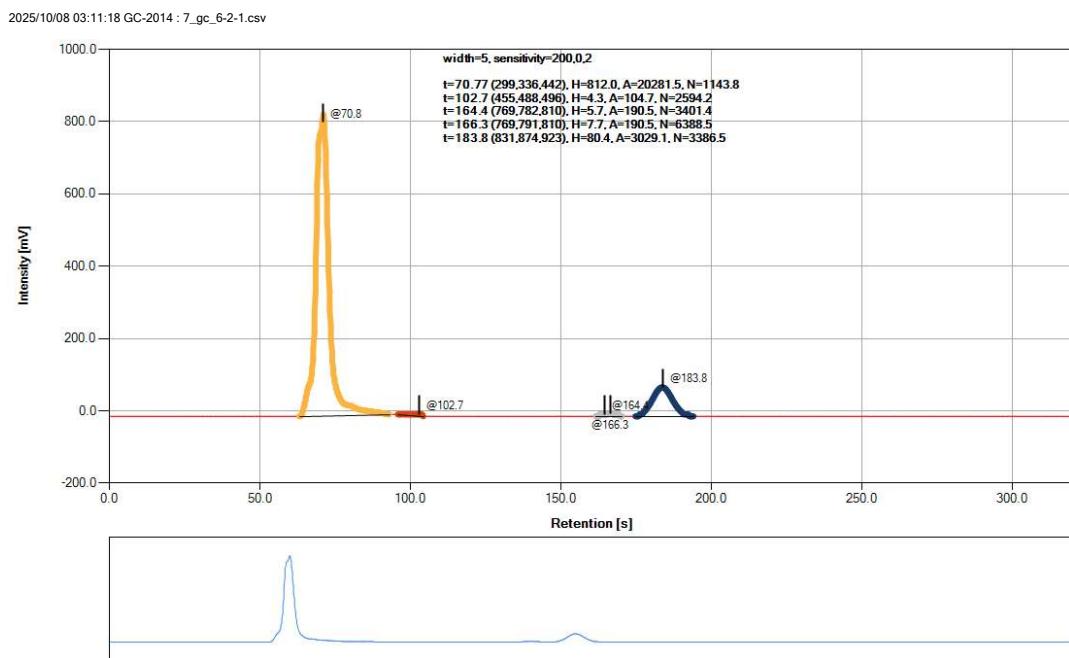


図 9: GC (蒸留後の化合物 5) 充填材: Thermon-3000, Length 4.1 m, Diameter 3.2 mm.

3.5 NMR

化合物 4 は 2 種類の水素のみを持ち、簡単に帰属される。溶媒分子のケミカルシフトは [1] の記載を参考に帰属した。

化合物 7 について、まず積分比 3 程度のシグナルは、芳香環に結合したメチル基の H^a がより低磁場シフトすると考えられるため下のように帰属される。芳香族領域の 2 つのシグナルは、電子吸引性のスルホニル基に隣接した H^c が低磁場シフトすると考えられるため下のように帰属される。

そのほかの H^e から H^j に対しては、同じ炭素に結合したものもプロキラルであり等価でないためケミカルシフトが等しくなく、ジェミナルカップリングが観測される。[3] によると、カルボニル基などの電子吸引基に隣接する炭素に結合する水素間のジェミナルカップリングは特に大きい。2.18 ppm, 3.02 ppm のダブレットは J が等しく、18 Hz のジェミナルカップリングを有する H^e, H^f に帰属した。

残りのピークは、複雑に分裂しており判別が困難である。理論上、ジェミナルカップリングおよび cis および trans で隣接する水素とそれぞれ異なるカップリング定数で結合し、ddd(8 本)になると予想される。ジェミナルカップリング定数は、Hⁱ, H^j の間でより大きいと予想されるが、NMR スペクトルからは判別ができなかった。ケミカルシフトもほぼ同程度であり、決定ができない。

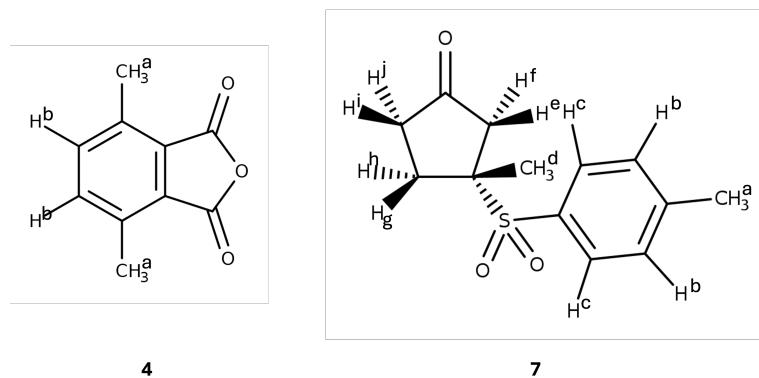


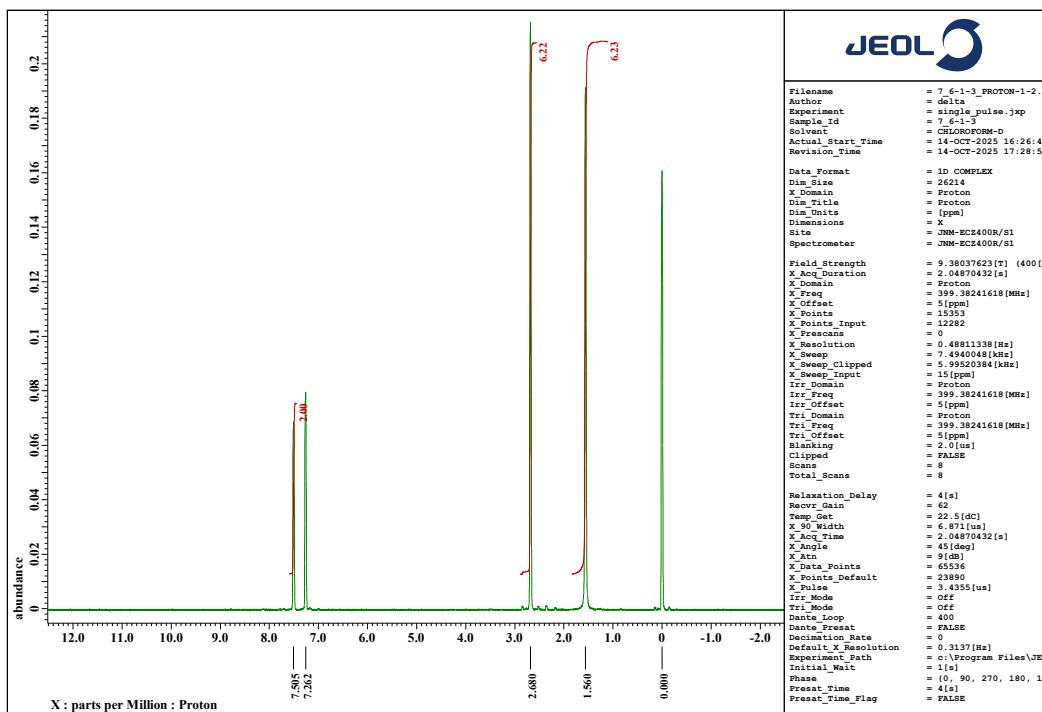
図 10: NMR

表 8: 化合物 4 の NMR の帰属

chemical shift [ppm]	integration ratio	coupling	species
1.56	(6.23)	s	(H ₂ O)
2.68	6.22	s	H ^a
7.26	-	s	(CHCl ₃)
7.51	2.00	s	H ^b

表 9: 化合物 7 の NMR の帰属

chemical shift [ppm]	integration ratio	coupling	species
1.42	3.00	s	H ^d
1.56	-	broad	(H ₂ O)
1.95	1.02	m	{H ^g , H ^h } または {H ⁱ , H ^j }
2.18	1.02	d (J = 18 Hz)	{H ^e , H ^f }
2.34	1.02	m	{H ^g , H ^h } または {H ⁱ , H ^j }
2.42	3.07	s	H ^a
2.57	1.03	m	{H ^g , H ^h } または {H ⁱ , H ^j }
2.78	1.00	m	{H ^g , H ^h } または {H ⁱ , H ^j }
3.02	1.01	d (J = 18 Hz)	H ^e , H ^f
7.38	2.00	d (J = 8 Hz)	H ^b
7.77	2.00	d (J = 8 Hz)	H ^c

図 11: NMR: 4 (溶媒: CDCl_3)

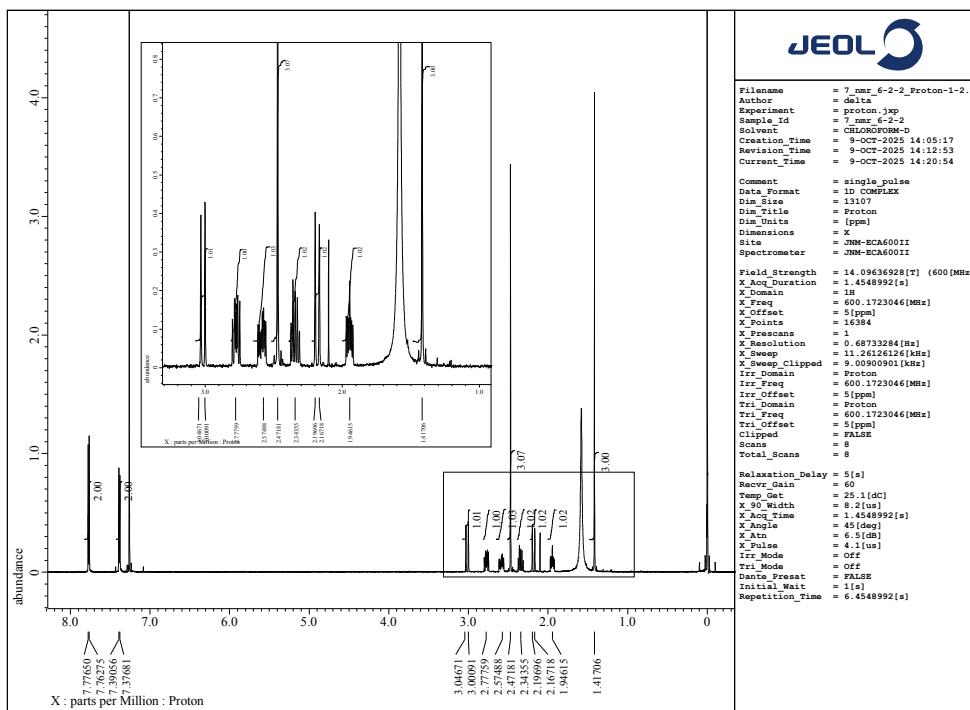


図 12: NMR: 7 (溶媒: CDCl₃)