

# 令和 5 年度 化学生命工学実験 3

グリニャール試薬を用いたクロスカップリング反応、  
ルミノールによる化学発光

学籍番号 : 082110424

氏名 : 中村優作

実施日 : 10/26, 27, 31

## 1 目的

遷移金属触媒を用いたクロスカップリング反応は、有機合成において有用なツールである。本実験では、Ni触媒とグリニャール試薬を用いた熊田-玉尾カップリングにより、2,5-ジフェニルチオフェンを合成し、得られた化合物について分析することを目的とする。

また、ルミノールを合成し、化学発光を観察しそのメカニズムについて考察することを目的とする。

## 2 操作

### 2.1 グリニャール試薬を用いたクロスカップリング反応

#### 2.1.1 準備

100mL2 口丸底フラスコに、マグネティックスターラーとマグネシウム 0.16g(6.6mmol) を投入した。丸底フラスコの上にジムロート冷却管を連結し、ジムロート冷却管の上に N<sub>2</sub> を満たしたバルーンを取り付けた。また、もう一方の口にはセプタムラバーを取り付けた。ダイアフラムポンプによりフラスコ内の空気を送り出し、その後コックを回転させ、バルーン内の N<sub>2</sub> を導入した。この操作を 3 回繰り返し、フラスコ内に N<sub>2</sub> を満たした。

#### 2.1.2 グリニャール試薬の精製

12mL シリンジで、1.32M のプロモベンゼンの THF 溶液 5.0mL を吸引した。操作 2.1 で用意したフラスコに、ゴム製セプタムを通して THF 溶液を 1mL 滴下した。反応が始まるまで激しく攪拌し、残りの THF 溶液をすべて加えた。その後マグネシウムが溶け切るまで 30 分ほど攪拌を続けたところ、黄褐色の透明な溶液が調整された。ここで、攪拌を激しくしたことにより、少量のマグネシウムは壁面に残っていた。

#### 2.1.3 ニッケル触媒におけるクロスカップリング反応

12mL シリンジで、操作 2.1.2 の反応溶液を吸引した。0.75M の 2,5-ジオブロモチオフェンの THF 溶液を 4.0mL を別の 2mL シリンジで加えた。窒素ガスを少し流出した。NiCl<sub>2</sub> を 17.1mg をセプタムを外して加え、蓋をし、窒素ガスのコックを元の位置に戻した。ここでグリニャール試薬を滴下して、30 分間 90°C 程度で加熱した。その後一日攪拌をしたところ、濃い茶色の液体が得られた。10mLNH<sub>4</sub>Cl でクエンチした。酢酸エチル 20mL を加え、吸引濾過をしたところ、不純物は発生していなかった。分液ろうとに溶液を移して有機層を回収し、水層を酢酸エチル 10mL で洗い、有機層に加えた。この操作を 3 回繰り返した。得られた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥した。TLC で反応の進行を確認した。その後、SiO<sub>2</sub> を 4.00g を加え、1 分間攪拌した。濾過をして Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> と SiO<sub>2</sub> を除去し、濾液を 100mL 丸底フラスコに入れてエバボレーションをして、溶媒を除いた。30mL のメタノールを加え、吸引濾過をしたところ、0.20g の固体が得られた。溶液と固体それぞれに UV を照射して観察したところ、固体は発光したが、溶液は発光しなかった。

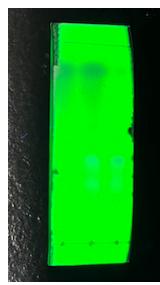


図1: クロスカップリング反応の TLC(254nm)

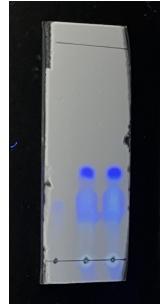


図2: クロスカップリング反応の TLC(365nm)

## 2.2 ルミノールによる化学発光

### 2.2.1 3-ニトロフタルヒドラジド (III) の合成

アルミホイルで蓋をしたチューブに、2-ニトロフタル酸無水物 0.5g と酢酸 2mL を加えた。その後、120°C で加熱し、完全に溶解するまで攪拌したところ、黄色の透明な溶液が得られた。室温になるまで冷却し、ヒドラジン水和物 0.14mL を混合物が固まらないように激しく振りながら攪拌した。120°C で加熱しながら 10 分攪拌した。その後室温まで冷却し、水で複数回、メタノールで一回洗浄しながら吸引濾過をしたところ、黄淡色の結晶が得られた。結晶の重さを測ったところ、0.285g であった。

### 2.2.2 3-アミノフタルヒドラジド (III) の合成

操作 2.2.1 で得られた固体をチューブに入れ、質量パーセント濃度が 10% の NaOH 2.5mL に溶かしたところ、暗赤色の溶液が得られた。白い固体が沈澱しており、スパチュラーで碎いた。その後、亜硫酸水素ナトリウム 1.5g を加え、少量の水でチューブの壁面を洗った。攪拌しながら 5 分間加熱したところ、黄色の溶液が得られた。室温まで冷却した後、1.0mL の酢酸を加えた。流水でチューブを冷却したところ、黄色の沈殿物が形成した。吸引濾過をして、水で洗浄したところ、黄色の固体が得られた。結晶の重さを測ったところ、0.045g であった。

### 2.2.3 ルミノールの化学発光

操作 2.2.2 で得られた固体を 2%NaOH 10mL に溶かした。この溶液を水 15mL で希釈した。また、別のビーカーに 10% フェリシアン酸カリウム水溶液 2.5mL、10%H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 2.5mL および水 10mL を混合したところ、黄色透明の溶液が得られた。これらの溶液を暗所で反応させたところ、青色に発光した。

## 3 結果

### 3.1 グリニヤール試薬を用いたクロスカップリング反応

#### 3.1.1 TLC の確認

TLC で反応の進行を確認したところ、図 1, 2 のようになった。左に原料、右に反応物、真ん中に両方をプロットした。



図3: 生成物のUV照射



図 4: 溶液の UV 照射

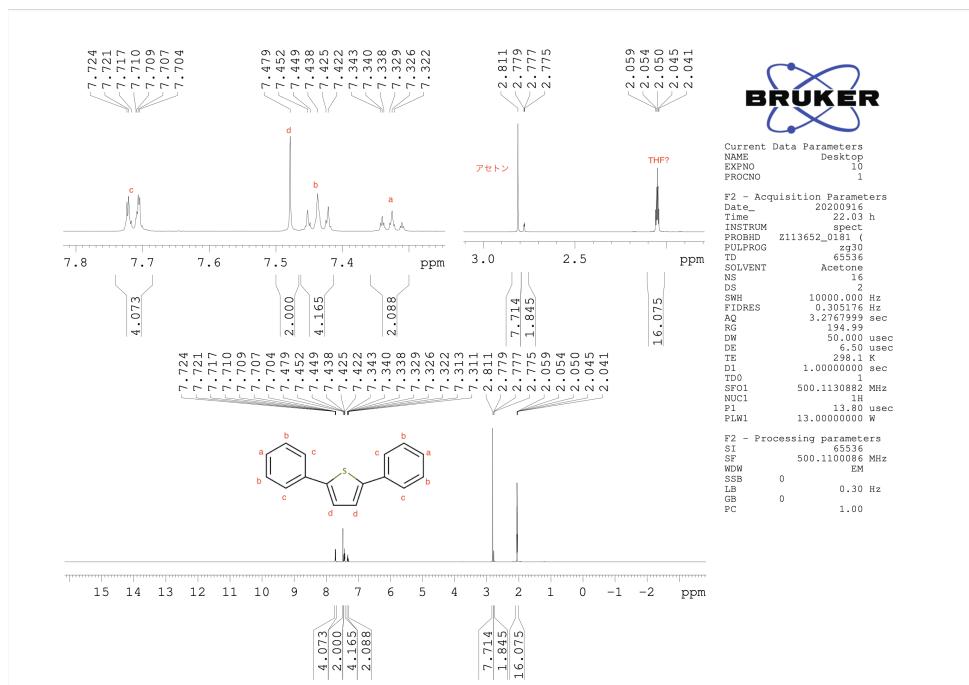


図 5: 得られた個体の NMR

### 3.1.2 UV 照射

最終的に得られた固体と溶液について、UV 照射をしたところ、図 3, 4 のようになった。固体は緑に発光したが、溶液は発光しなかった。

### 3.1.3 得られた個体の NMR

図5に、得られた個体のNMR、帰属を示す。

$\delta$ 7.7(*m*, 4*H*, *H*<sub>c</sub>),  $\delta$ 7.4(*s*, 2*H*, *H*<sub>a</sub>),  $\delta$ 7.4(*m*, 4*H*, *H*<sub>b</sub>),  $\delta$ 7.3(*m*, 2*H*, *H*<sub>a</sub>) のように帰属した。なお、2.8ppm に存在するピークは、洗浄に用いたアセトンによるもの、2.7, 2.0ppm に観測されたピークは溶媒などに由来する別の物質のピークと考えられる。



図 6: ルミノールの化学発光

### 3.2 ルミノールの化学発光

ルミノールの発光による化学発光の結果を図 6 に示す。

## 4 設問/課題

### 4.1 グリニヤール試薬を用いたクロスカップリング反応

4.1.1 この実験のクロスカップリング反応の反応機構を示せ。また、遷移金属触媒を用いたクロスカップリング反応の例を 2 つ挙げろ。

図 7 に、本実験でのクロスカップリングの反応機構を示す。クロスカップリングの反応機構は 3 つの素反応により成り立つ。まず、溶媒中で 0 値の Ni が 2,5-ジブロモチオフェンと反応し、Ph-Br 結合が切れて Ni に結合する (酸化的付加)。次に、Ni-Br 結合とグリニヤール試薬が反応し、ハロゲンは反応から出していく (トランスマタル化)。最後に、Ni に付加している 2 つが Ni から脱離しながら結合することにより、生成物が得られる (還元的脱離)。[1]

クロスカップリング反応には多くの反応があり、違いは使用するアリール金属試薬である。アリール金属試薬の反応性が高ければ、反応は進行しやすいが使用できる気質が限定されてしまう。そのため、金属試薬の反応性を下げて、利用可能な気質の範囲を広げることを目的にクロスカップリングが研究されてきた。本実験で使用した、熊田-玉尾カップリングは、Grignard 試薬を使用しており、反応性が高すぎることが問題点として挙げられている。Grignard 試薬は水と激しく反応し少量の水でも発火するため、試薬の長期保存が難しく、反応条件も水や空気をフラスコから完全に除くことが必要となる。[1]

根岸カップリングは、Ni や Pd 触媒とアリール亜鉛試薬との組み合わせでのカップリング反応である。ア

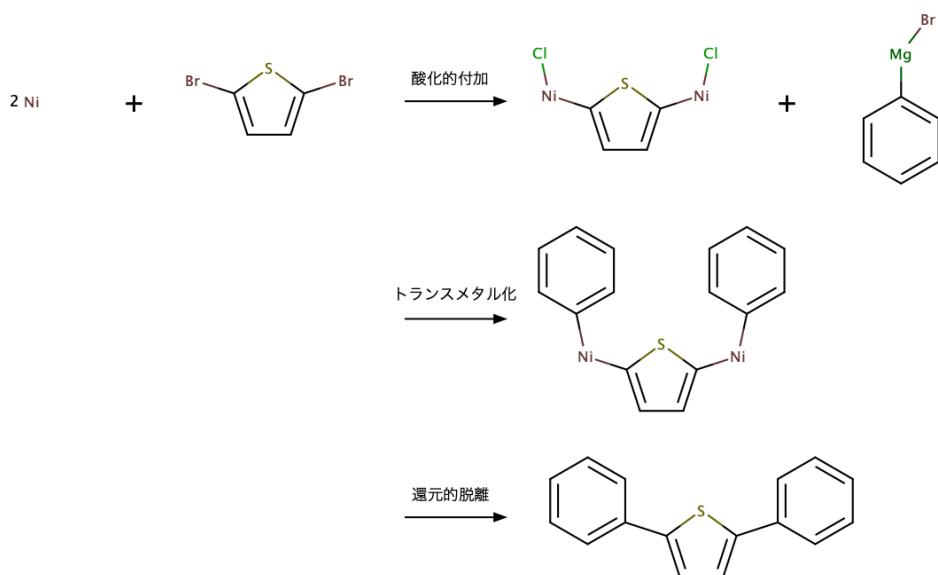


図 7: クロスカップリング反応の反応機構

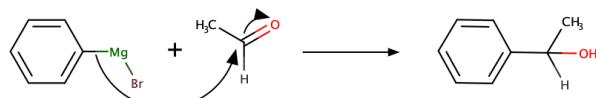


図 8: 臭化フェニルマグネシウムとアセトアルデヒドの反応機構

リール亜鉛試薬は Grignard 試薬に比べて、高い反応性を維持したまま、基質適用範囲を改善でき、副反応も少なく、毒性もほとんどないことが利点となる。アリール亜鉛試薬はアリール Grignard や Li 試薬と ZnCl<sub>2</sub> を混ぜて調整される。しかし、この反応も水や空気をフラスコから除くことが要求される。また、カルボン酸、ヒドロキシル基、アルデヒド基など酸性度の高い水素や反応性の高い官能基が存在する気質は使用できない。[1]

鈴木-宮浦カップリングは、ホウ素試薬を使用するカップリングである。ホウ素試薬は水や酸素に非常に安定で長期保存が可能であり、空气中で反応させることができる。ホウ素が安定であることは、反応が進行しにくいとも言えるが、塩基を添加し、ホウ素の安定性を向上させることで克服している。塩基はホウ素の空の p 軌道に配位し、Ate 錯体と呼ばれる錯体を作り、トランスメタル化の反応性をあげている。[1]

#### 4.1.2 過剰量の臭化フェニルマグネシウムと次の 3 種類の求電子剤（アセトアルデヒド、酢酸エチル、アセトン）との反応によって得られる生成物をそれぞれ示せ。また、これらの求電子剤を反応性の高い順に並べよ。

臭化フェニルマグネシウムと 3 種類の求電子剤の反応機構を図 8, 9, 10 に示す。[2][3]

これらの求電子剤を反応性の高い順に並べると、アセトン、酢酸エチル、アセトアルデヒドとなる。アルコールにおいて、級数が高いほど安定性が増すため、第二級アルコールが生成されるアセトアルデヒドが最も反応性が低いと考えられる。また、アセトンと酢酸エチルでは、最終的な生成物での立体障害が大きいと考えられる酢酸エチルの方が反応性が低いと考えられる。

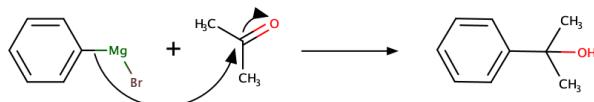


図 9: 臭化フェニルマグネシウムとアセトンの反応機構

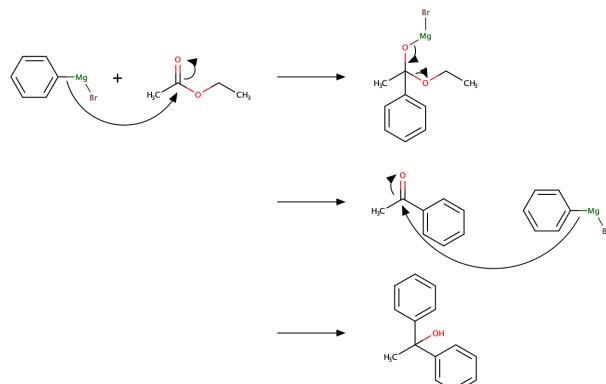


図 10: 臭化フェニルマグネシウムと酢酸エチルの反応機構

## 4.2 ルミノールの化学発光

### 4.2.1 操作 2.2.1 の溶液を NaOH 溶液で処理すると、色が無色から暗赤色に変化する理由を説明せよ。

3-ニトロフタルヒドラジドと NaOH が反応することにより、吸収波長が増大して、暗赤色を示すようになったと考えられる。吸収光の補色がヒトの感じる色であり、暗赤色の補色の青～緑の光を吸収したと考えられる。[4] そのため、3-ニトロフタルヒドラジドと NaOH が反応し、450～500nm の波長を吸収する共役化合物が生成したと考えられる。

### 4.2.2 ルミノールが化学発光を示すメカニズムを説明せよ。

アルカリ溶液中で、鉄などの金属が触媒となり、ジアザキノン中間体を形成することで、フタル酸ジアニオンの励起状態が生じる。さらに反応が進むと、最終的に 2-アミノフタル酸ジアニオンが形成され、基底状態に戻る。この励起状態から基底状態への遷移による発光が、ルミノールの化学発光である。

## 5 考察

### 5.1 グリニヤール試薬を用いたクロスカップリング反応

NMR の帰属から、得られた生成物は 2,5-ジフェニルチオフェンであると考えられる。0.2g の固体が得られたが、理論値は 0.71g であるため、収率は 28% であった。収率が低い原因として、以下のことが考えられる。

1. クロスカップリング反応で反応が完全には終了していない。

TLC の結果からもわかるように、生成物のレーンで原材料の点が少し残っている。このことから、完全には反応が終了していないといえる。グリニヤール試薬の精製時に少量のマグネシウムが壁面に

残っていたことから、グリニャール試薬が十分に精製されなかった可能性がある。

## 2. 不純物が生成し、水層に溶けてしまった。

2等量でグリニャール試薬が反応する必要があるため、グリニャール試薬が十分でない場合、2,5-ブロモチオフェンの片方にのみクロスカップリング反応が進行する可能性がある。この場合、生成物の極性は大きく、水層に溶けてしまう可能性がある。また、少量のマグネシウムが壁面に残っていたことから、2,5-ブロモチオフェンがグリニャール試薬として生成し、2,5-ブロモチオフェン同士で反応が進行してしまった可能性も考えられる。

### 5.1.1 なぜ N<sub>2</sub> 環境で反応させる必要があるのか

グリニャール試薬は求核性が強く、水や二酸化炭素と反応する。水と激しく反応することで、金属水酸化物とアルカンに加水分解される。<sup>[2]</sup> また、二酸化炭素と炭酸塩化反応を起こし、カルボン酸塩を生成する。これは、グリニャール試薬が CO<sub>2</sub> の求電子的炭素に付加し、プロトン化によってカルボン酸マグネシウム塩からカルボン酸が遊離することによって起こる。<sup>[7]</sup> 空気中ではこれらの反応が副反応として起こる可能性があるため、N<sub>2</sub> 環境で反応させる必要がある。

## 5.2 ルミノールの化学発光

### 5.2.1 3-ニトロフタルヒドラジンの合成

理論値は 0.53g であったが、実験値は 0.285g であり、収率は 54% であった。収率が低い原因としては、生成物がメタノールに溶けるため、吸引濾過をした際に、固体が失われてしまった可能性がある。

### 5.2.2 3-アミノフタルヒドラジドの合成

理論値は 0.24g であったが、実験値は 0.045g であり、収率は 19% であった。収率が低い原因としては、水で壁を洗った際の量が多く、加熱で水が蒸発した際に、固体が失われてしまった可能性がある。

## 参考文献

- [1] クロスカップリング入門, 東京工業大学, 秋山勝宏,  
[https://www.jstage.jst.go.jp/article/jaesjb/53/7/53\\_499/\\_pdf](https://www.jstage.jst.go.jp/article/jaesjb/53/7/53_499/_pdf)
- [2] ポルハルトショアー現代有機化学第 8 版上, 8 章, 化学同人
- [3] ポルハルトショアー現代有機化学第 8 版下, 20 章, 化学同人
- [4] 色と吸収スペクトル, 飛田 滿彦,  
[https://www.jstage.jst.go.jp/article/fiber1944/43/5/43\\_5\\_P161/\\_pdf](https://www.jstage.jst.go.jp/article/fiber1944/43/5/43_5_P161/_pdf)
- [5] 化学発光と生物発光の基礎化学, 平野 誉,  
[https://www.jstage.jst.go.jp/article/kakyoshi/64/8/64\\_376/\\_pdf](https://www.jstage.jst.go.jp/article/kakyoshi/64/8/64_376/_pdf)
- [6] ルミノール反応実験キット, FUJIFILM,  
[https://labchem-wako.fujifilm.com/jp/product\\_data/docs/01997502\\_doc01.pdf](https://labchem-wako.fujifilm.com/jp/product_data/docs/01997502_doc01.pdf)
- [7] ポルハルトショアー現代有機化学第 8 版下, 19 章, 化学同人