



# 実験1

医薬品リドカインの合成

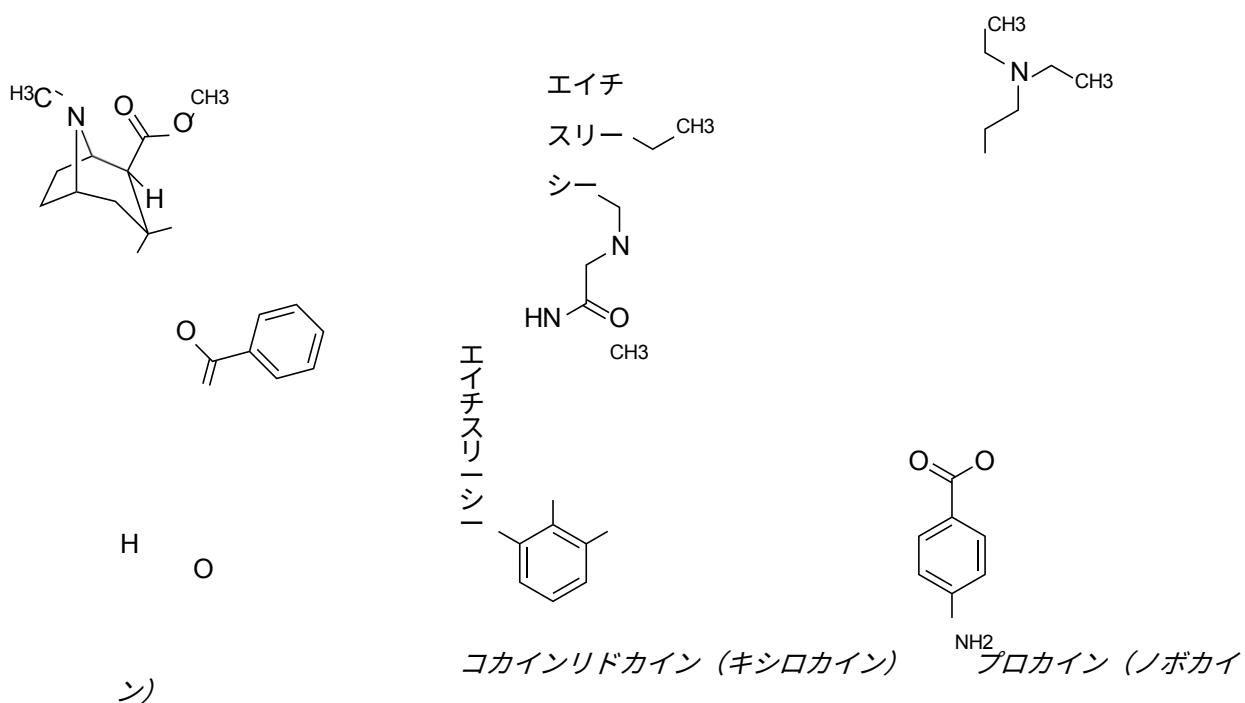
合成医薬品としてのリドカインの合成

石原研究室担当

石原グループ

## はじめに

局所麻酔薬（鎮痛剤）は、サルファ剤と同様に、特定の薬理学的特性を付与する主要な構造的特徴を有する化合物群からなる。これらは合成薬の中でも重要で、よく研究されている。一般的な局所麻酔薬を以下に示す。これらのうち、天然に存在する化合物はコカインだけであり、合成麻薬は前者の麻薬作用を避けるために使用される。合成局所麻酔薬によく使われる接尾辞*caine*は、コカインに由来し、コカインとはコカ植物から得られる窒素化合物を意味するcoca- +*-ine*の組み合わせである。



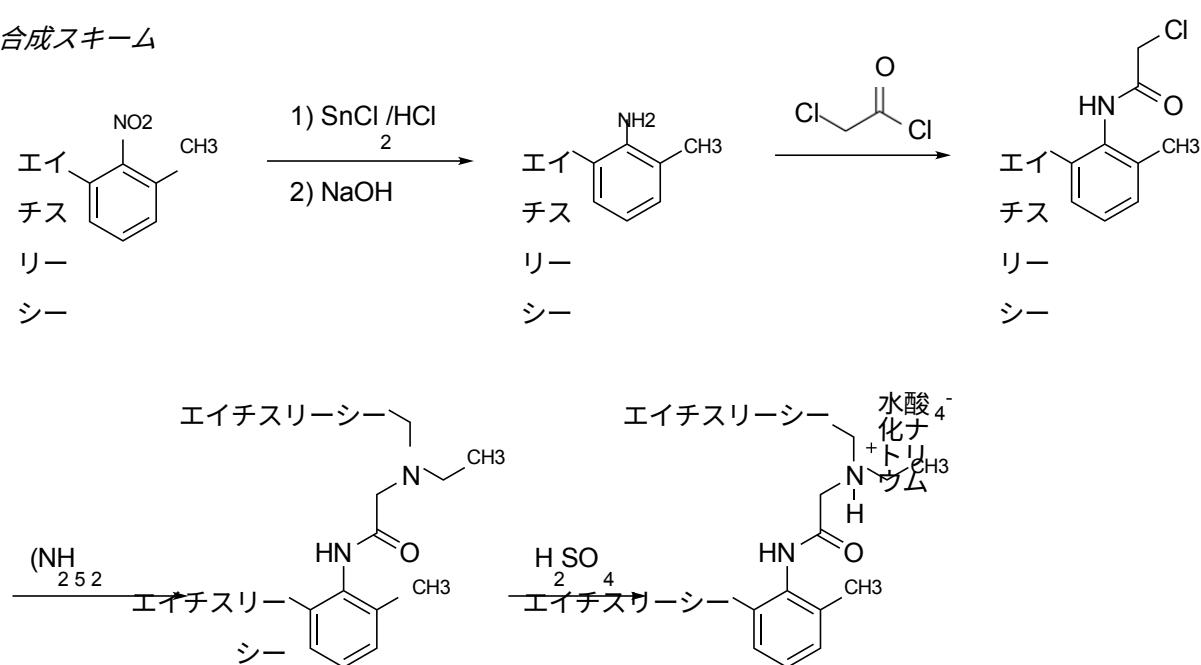
すなわち、安息香酸エステルまたはアニリドであることと、コカインの構造で示されているように、カルボニル中心から1~4原子離れたジアルキルアミノ基を含むことである。ジアルキルアミノ基は、抗ヒスタミン剤、抗マラリア化合物、精神安定剤など、多くの多様な医療用薬剤の構造において特徴的な単位である。

この実験では、局所麻酔薬のリドカインを合成し、その重硫酸塩の形で単離する。塩

酸塩は一般に医療で使用される塩であるが、精製がかなり難しい。リドカイン（一般名）は様々な商品名で販売されており、最も一般的なものは「キシロカイン」である。皮膚に塗布したり、神経に注射したときの麻酔作用が比較的高く、毒性や副作用の発生率が低いことで注目されている。

この合成順序は、いくつかの重要な反応を示している。芳香族ニトロ化合物の還元は、鉄、亜鉛、スズなどの金属を用いるのが最も効果的である。塩化第二スズは反応が均一であるため、より迅速で便利である。合成の第2段階と第3段階は、クロロアセチルクロリドにおける2つの求電子中心の反応性が非常に大きく異なることを示している。

## 合成スキーム

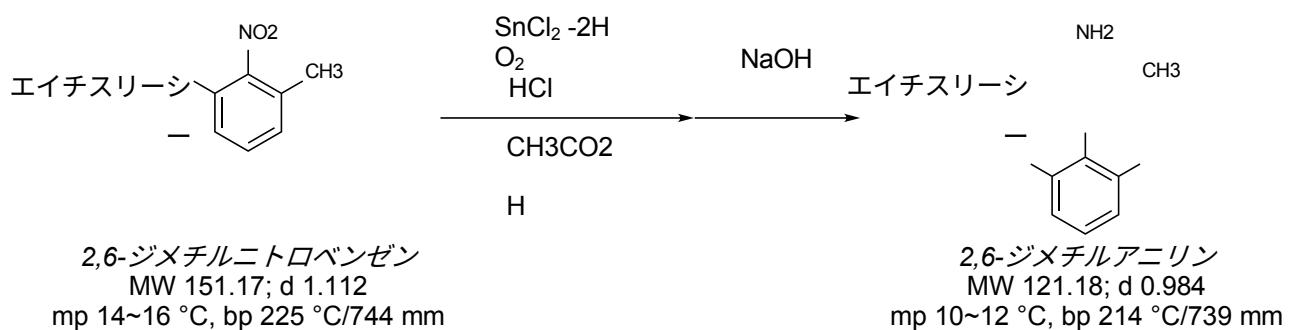


## 実験手順

クロロアセチル

クロライドは催涙物質であるため、実験は換気のよいフードの中で行う。

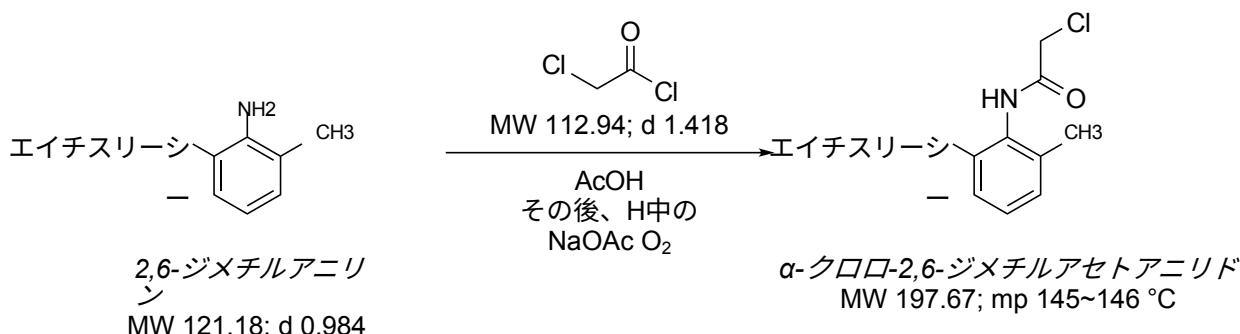
### 1. $\text{SnCl}_2$ 還元による2,6-ジメチルアニリン（2,6-キシリジン）の合成



2,6-ジメチルニトロベンゼン（2-ニトロ-*m*-キシレン）2.5 g を氷酢酸 25 mL に溶かし、100 mL 三角フラスコに入れる。100mLの三角フラスコに、10gの $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ を20mLの濃塩酸に溶かし、必要に応じてオイルバスで加熱する。 $\text{SnCl}_2$ 溶液をニトロキシレン溶

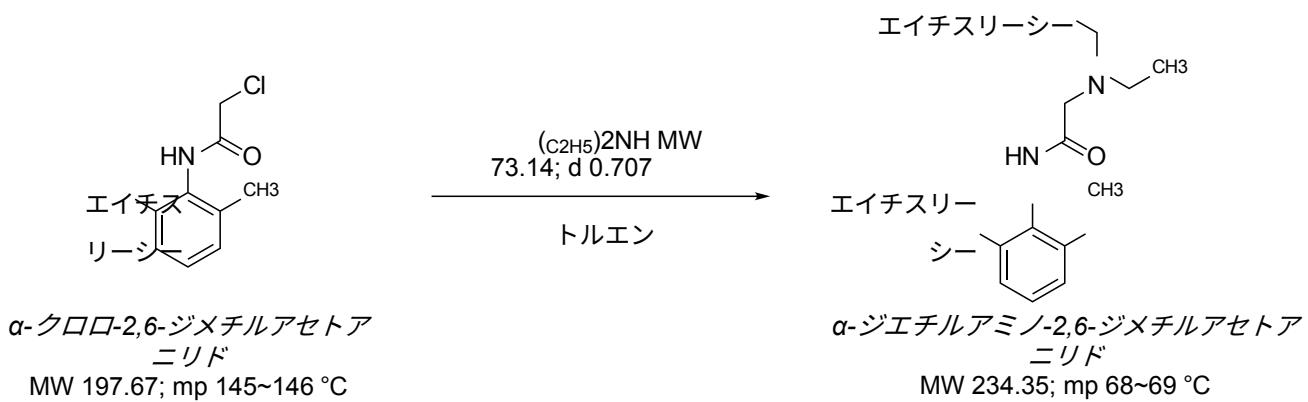
液に1回分ずつ加え、振り混ぜて混合し、混合物を15分間放置する。混合物を冷却し、ブフナー漏斗に結晶塩を集める。湿った結晶を三角フラスコに移し、12 mLの水を加え、30% NaOH溶液を注意深く加えて強塩基性にする（20~25 mL必要）。冷却後、ジエチルエーテル15 mLと10 mLで抽出し、エーテル抽出液を水10 mLで2回、食塩水10 mLで1回洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥する。乾燥・ろ過した溶液を100 mL丸底フラスコに移し（あらかじめ空のフラスコの重量を測定しておくと、生成物の重量測定に便利）、蒸発を完了させる。重量を測定し、2,6-ジメチルアニリンの収率を計算する。

## 2. $\alpha$ -クロロ-2,6-ジメチルアセトアニリド ( $\alpha$ -クロロアセト-2,6-キシリジド) の合成



試験管にキシリジン、氷酢酸（キシリジン1gあたり5mL）、クロロアセチルクロライド1.85g（1.3mL）を順に加える。この溶液をオイルバスで40~50°Cに15~20分間温める。オイルバスから試験管を取り出す。酢酸ナトリウム2.5 gを水50 mLに溶かした溶液に、反応混合物を加えた。混合物を冷却し、生成物をブフナー漏斗に集める。漏斗の中の固体を酢酸臭がなくなるまで水ですすぎ、漏斗の中のフィルターケーキを押したり空気を吸引したりしてできるだけ乾燥させる。ろ紙に移し、次の実験時間まで風乾させる。重量を測定し、キシリドの収率を計算する。

## 3. $\alpha$ -ジメチルアミノ-2,6-ジメチルアセトアニリド（リドカイン）の合成



試験管に、前の実験で得たクロロアセトキシリジドと乾燥トルエン5mLを入れ、キ

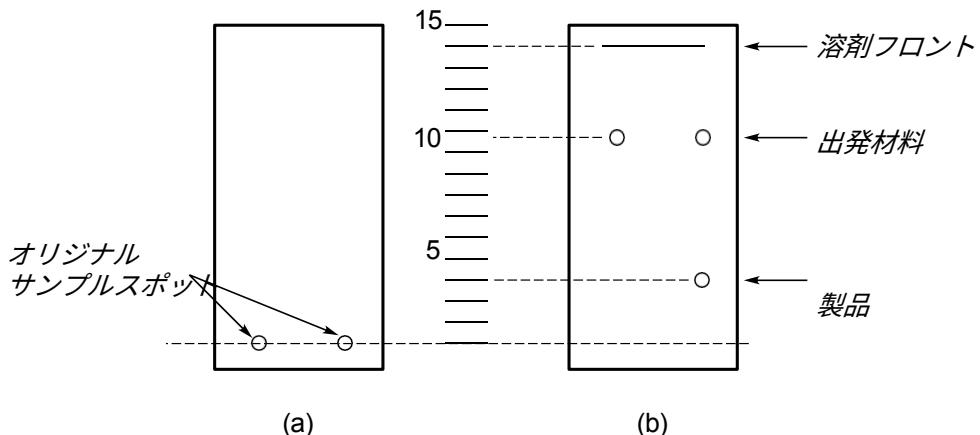
シリイジド1モルあたり6モルのジエチルアミンを加える（TLC比較のために出発物質を数mg残しておく）。溶液をオイルバスで100°Cに温める。反応の進行は、TLC分析によつて30分間隔で簡便にモニターできる（詳細は次のセクションを参照）。[加熱を止め、沸騰が止まった後、細いキャピラリーでサンプルを取る。溶液と出発物質をシリカゲルプレート上にスポットし、ヘキサン-酢酸エチルで現像する。]

出発物質がなくなった後（TLCでチェック）、または3時間後のどちらか早いほうで、混合物を冷却し、結晶を濾別する。

濾液を分液ロートに移し、10 mL の 3 M HCl 2 回で抽出する。三角フラスコで酸性水層を冷却し、溶液が強塩基性になるまで30%NaOH水溶液を注意深く加える。20mLのペンタンで抽出する。ペンタン層を5mLの水6回で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、50mLの丸底フラスコで濃縮して油とする。秤量し、リドカインの収率を計算する。リドカイン試料の<sup>1</sup> H NMR スペクトル（CDCl<sub>3</sub> 溶媒中）を測定する。

### 薄層クロマトグラフィー(TLC)

シリカゲル TLC プレートは研究室にある。反応液（数μL）をTLCプレートの片端から約0.5cm、底から約0.5cmのところに置き、キャピラリーチューブでスポットをつける。スポットの直径は1~2mmとする。スポットを風乾させる。出発物質の別のスポット（1~2%エーテル溶液数 μL）を、最初のスポットと同じように底から約0.5 cmの距離にプレート上に塗布する。再びプレートを風乾させる。



$$R_f = \frac{\text{物質の移動距離}}{\text{溶媒の移動距離}}$$

$$R_f(\text{出発材料}) = \frac{9.8 \text{ cm}}{14 \text{ cm}} = 0.70$$

$$R_f \text{ (製品)} == \frac{3\text{cm}}{14\text{cm}} = 0.21$$

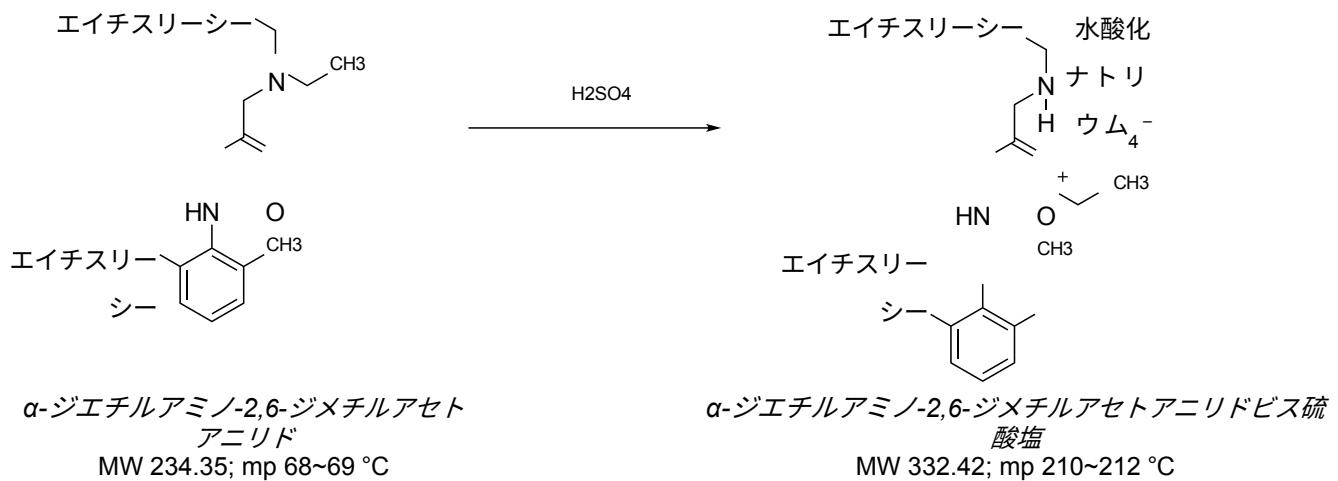
図1. 薄層クロマトグラム： (a) 原版； (b) 現像クロマトグラム。

適当な混合溶媒（ヘキサン/酢酸エチル=1:3の5～10mL）を用意し、現像室の底に0.2～0.3cmの層を作る。ろ紙を折って現像チャンバーに入れる。チャンバーを溶剤の蒸気で満たす。

を振ります。これにより、クロマトグラムの作成中にプレートから溶媒が蒸発するのを防ぐことができます。ろ紙は、この飽和状態の維持に役立ちます。

溶媒がプレートにかかるないように注意しながら、TLCプレートをチャンバーにセットする。スポットは溶媒レベルより上でなければなりません。チャンバーに蓋をする。溶媒がプレートの上端から約5mm以内になるまで上昇させ、プレートを取り出して風乾させる。UVランプと着色剤を用いてスポットを可視化する。

#### 4. $\alpha$ -ジメチルアミノ-2,6-ジメチルアセトアニリドのビス硫酸塩の合成



リドカインをエチルエーテルに溶かし（リドカイン1gあたり10mL）、エタノール中の2.2M硫酸をリドカイン1gあたり2mL加える。攪拌し、ガラス棒で引っ搔いて混合し、結晶化を誘導する。混合物を等量のアセトンで希釈して濾過を助け、小さなブフナー漏斗に塩を集める。漏斗上の固体を数mLのアセトンですすぎ、風乾して粗生成物を量る。等重量の湯に塩を溶かし、この5倍量のアセトンをゆっくり加えて再結晶させる。よく混ぜ、放置して結晶化させる。結晶を集め、アセトンですすぎ、風乾し、重量を量り、生成物の収率を測定する。

ろ液（酸性水）は固体の炭酸ナトリウムで中和し、廃棄する。

## 質問と議論

- (1)  $\text{SnCl}_2$  還元から単離された結晶塩の元素分析結果は以下の通りであった: 33.4%C、4.2%H、36.8%Cl、4.9%N、20.6%Sn。その経験式を計算し、構造を提案しなさい。
- (2)  $\text{SnCl}_2$  還元の平衡方程式を書きなさい。あなたの答えと実際に使用した反応物のモル比を比較しなさい。
- (3) 合成の第二段階における酢酸ナトリウムの機能は何ですか？反応の完全な式を書きなさい。
- (4) 3<sup>rd</sup> のステップで、還流しているトルエンから結晶化する化合物は何ですか？この反応の平衡方程式を書きなさい。

## 参考文献

- (1) 局所麻酔作用を有する薬物の化学的および物理的性質。分子薬理学; Ariens, E. J. Ed.; 第1巻; Academic Press, New York, 1964; pp 352-363.
- (2) A.R. Patel, General Anesthetics. In *Medicinal Chemistry*, 3<sup>rd</sup> ed.; Burger, A. Ed.; Wiley-Interscience, New York, 1970; p 1314-1326.
- (3) 局所麻酔薬。In *Medicinal Chemistry*, 3<sup>rd</sup> ed.; Burger, A. Ed.; Wiley-Interscience, New York, 1970; p 1607-1632.
- (4) 局所麻酔薬の設計。In *Drug Design*; Ariens, E. J. Ed.; Vol III; Academic Press, New York, 1964; pp 244-391.
- (5) Gupta, S. P. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1109.
- (6) Josephson, P; Nykvist, V.; Qasim, W.; Blomqvist, B.; Dinér, P. *J. Chem. Educ.* **2019**, *96*, 1389-1394.

## **実験2**

ルテニウム触媒を用いたアルキンの[2+2+2]環化異性化によるベンゼン  
環の合成

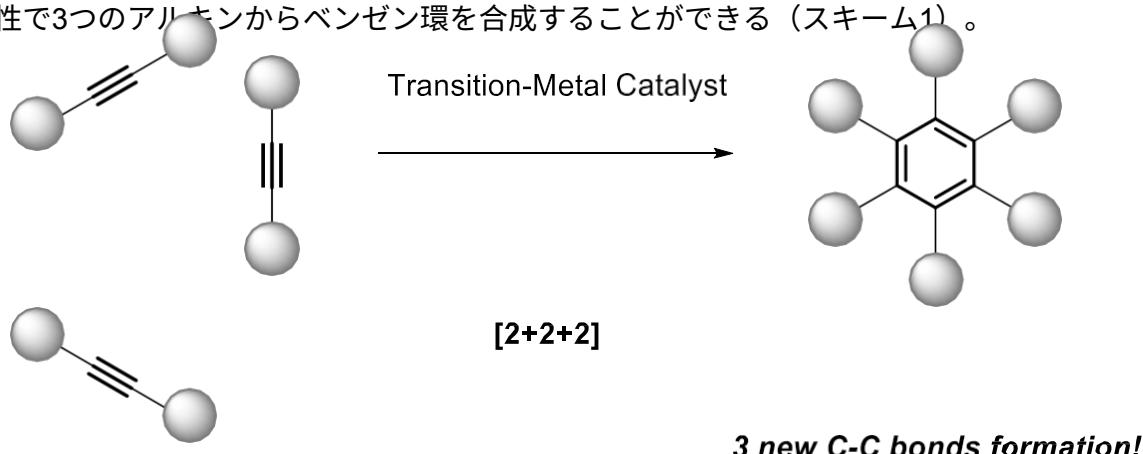
山本研究室担当

山本グループ

## ルテニウム触媒を用いたアルキンの[2+2+2]環化異性化によるベンゼン環の合成

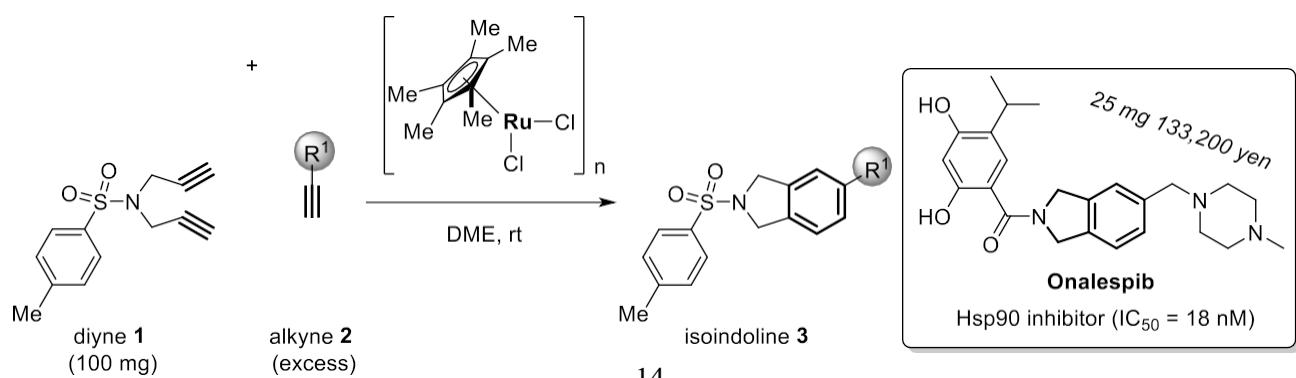
### はじめに

遷移金属触媒は、Pd触媒による鈴木-宮浦クロスカップリング、Ru触媒によるオレフィン（アルキン）メタセシス、Cu触媒によるエノンへの1,4-付加反応など、多くの有機反応に利用されており、新たなC-C結合を形成することができるため、医薬品、農薬、材料などの合成に非常に有用である。Ru触媒による[2+2+2]環化異性化は、最も有用なC-C結合形成反応の一つであり、高い原子経済性で3つのアルキンからベンゼン環を合成することができる（スキーム1）。



スキーム1.遷移金属触媒によるアルキンの[2+2+2]環化異性化反応

ジインとアルキンの分子間環化付加反応、あるいはトリインの分子内環化反応は、単純な非環式前駆体から多環式芳香族骨格を組み立てる有望かつ強力なツールとして開発してきた。例えば、Hsp90の選択的阻害剤であり、早期HCT116ヒト結腸癌異種移植片を持つマウスで抗腫瘍活性を示すオナレスピブは、イソインドリンコアを持つ。この構造は、ジイン1とアルキン2の分子間

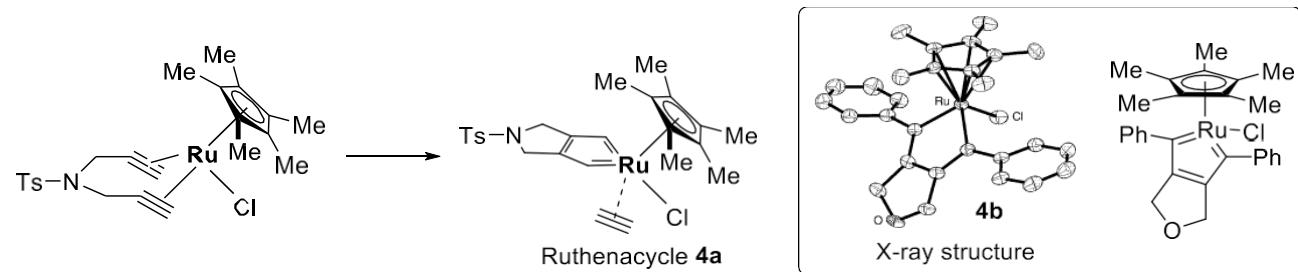


[2+2+2]環化異性化反応によって容易かつ効率的に合成できる（驚くべきことに、オナレスピブの価格はわずか25mgあたり133,200円！）。

#### スキーム 2.Ru触媒によるジイン1とモノアルキン2の[2+2+2]環化異性化反応

反応は、ジイン1から調製したルテナサイクル中間体4aを経由して進行するはずである。

ルテニウム触媒を用いた（スキーム 3）。**4b**のルテナサイクル構造は、X線回折研究によって明確に確認された。単離された**4b**はアセチレン雰囲気下40°Cで5日間加熱され、予想される環化付加体が得られたことから、ルテナサイクル錯体はジインとアルキンの[2+2+2]環化付加反応の中間体である可能性がある。



スキーム3.ルテナサイクル中間体

この実験では、ルテニウム触媒 $[Cp\text{-}RuCl_2]_n$ を用いて、ジイン1とアルキン**2a-c**（下図）のいずれかを[2+2+2]環化異性化することにより、イソインドリン誘導体を合成する。

### アルキン類

#### **2a**

Chemical Formula:  $C_8H_6$   
Molecular Weight: 102.14  
density = 0.93 g/mL

#### **2b**

Chemical Formula:  $C_3H_4O$   
Molecular Weight: 56.06  
density = 0.95 g/mL

#### **2c**

Chemical Formula:  $C_4H_6O$   
Molecular Weight: 70.09  
density = 0.93 g/mL

### 参考文献

- Y.Yamamoto *et al.* *Chem.Soc.* **2003**, *125*, 12143-12160.
- J.Woodhead *et al.* *Chem.* **2010**, *53*, 5956-5969.

## 実験手順 1日目

### アルキン2aを用いた反応では

酢酸エチル(EtOAc, 2 mL)中のジイン1(100 mg, 0.40 mmol)の溶液を、室温で、EtOAc(3 mL)中のRu触媒(3 mg, 0.01 mmol)およびアルキン2a(**0.2 mL**)の溶液に滴下添加する(**5分以上**)。反応はTLC分析（溶離液：ヘキサン-EtOAc=4: 1）でモニターする。反応終了後（TLC上の基質スポットの消失は20分以内に観察される。生成物のスポットは基質のスポットに非常に近い！）、反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：ヘキサン-EtOAc=4: 1）で直接精製する。集めた画分（各30mL）をTLCでチェックし、目的の生成物を含む画分を丸底フラスコに集め、ロータリーエバポレーターで濃縮する。残渣をEtOAc（**約3 mL**）で懸濁し、透明な溶液になるまで70°Cに加熱し、ヘキサン（**約10 mL**）を貧溶媒としてゆっくり加える。結晶を濾過して集め、約20 mLのヘキサンで洗浄し、風乾して目的物を得る。

### アルキン2bを用いた反応

酢酸エチル(EtOAc, 2 mL)中のジイン1(100 mg, 0.40 mmol)の溶液を、室温で、EtOAc(3 mL)中のRu触媒(3 mg, 0.01 mmol)およびアルキン2b(**0.1 mL**)の溶液に滴下添加する(**5分間かけて**)。反応はTLC分析（溶離液：ヘキサン-EtOAc=1: 2）でモニターする。反応終了後（TLC上の基質スポットの消失は20分以内に観察される）、反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：ヘキサン-EtOAc=1: 2）で直接精製する。集めた画分（各30mL）をTLCで確認し、目的の生成物を含む画分を丸底フラスコに集め、ロータリーエバポレーターを用いて濃縮する。残渣をEtOH（**約4 mL**）に懸濁し、透明な溶液になるまで70°Cに加熱し、貧溶媒として水（**約15 mL**）を加える（白色の固体が析出する）。結晶を濾過して集め、約20 mLの水で洗浄し、風乾して目的物を得る。

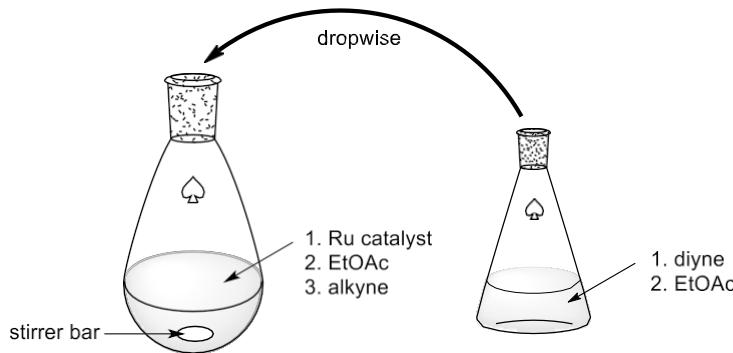
## アルキン2cを用いた反応では

酢酸エチル(EtOAc, 2 mL)中のジイン1(100 mg, 0.40 mmol)の溶液を、室温で、EtOAc(3 mL)中のRu触媒(3 mg, 0.01 mmol)およびアルキン2c(**0.15 mL**)の溶液に滴下添加する(**5分以上**)。反応は TLC分析（溶離液：ヘキサン-EtOAc=1: 2）でモニターする。反応終了後（TLC上の基質スポットの消失は20分以内に観察される）、反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：ヘキサン-EtOAc=1: 2）で直接精製する。集めた画分（各30mL）をTLCで確認し、目的の生成物を含む画分を丸底フラスコに集め、ロータリーエバポレーターで濃縮する。残渣をEtOAc（**約2 mL**）で懸濁し、70°Cに加熱する。

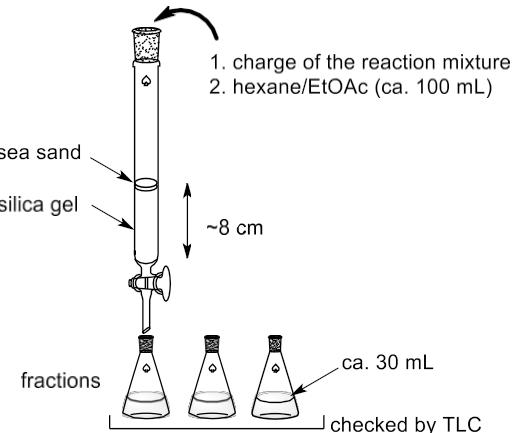
澄明な溶液にヘキサン（約10 mL）を貧溶媒としてゆっくり加える（白色の固体が析出する）。

結晶を濾過して集め、約20mLのヘキサンで洗浄し、風乾して目的の生成物を得る。

Schematic diagram of the reaction



Column chromatography



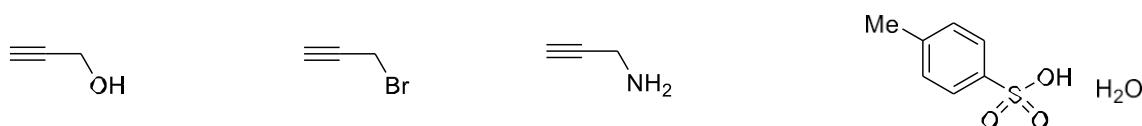
## 2日目

製品は、医療用包装紙を使用して 2 mL のバイアルに移される。<sup>1</sup> H NMRで構造情報を確認する  
必要があるため、製品を廃棄しないでください。

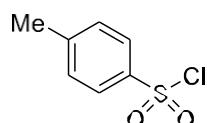
## 質問

1. 使用したアルキン<sup>2</sup>の構造と、推定される製品の構造を記述し、その理由を説明しなさい。
2. 基質（ジイン<sup>1</sup>、アルキン<sup>2</sup>）および生成物の全炭素原子への sp、sp<sup>2</sup>、sp<sup>3</sup>。<sup>3</sup>
3. 過剰量のアルキン<sup>2</sup>を使用し、ジイン<sup>1</sup>を反応混合物にゆっくりと加える必要があるのはなぜですか？その理由を説明しなさい。もし1当量のアルキン<sup>2</sup>を使用し、かつ／またはジイン<sup>1</sup>を反応混合物に直ちに添加した場合、何が起こるでしょうか？
4. ジイン<sup>1</sup>の実用的な合成経路を提案しなさい（参照：合成に関連すると思われる市販の試薬を次ページに示す）。

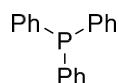
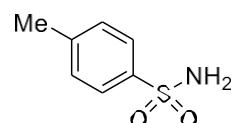
### Commercially available reagents regarding question 4



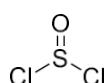
Propargyl alcohol  
25 mL 2000 yen      Propargyl Bromide  
25 g 4000 yen      Propargyl amine  
5 mL 8400 yen      *p*-Toluenesulfonic Acid Monohydrate  
25 g 1600 yen



*p*-Toluenesulfonyl Chloride  
25 g 2300 yen      *p*-Toluenesulfonamide  
25 g 1700 yen      Ammonia (28% in Water)  
500 mL 1600 yen      Phosphorus Tribromide  
300 g 3300 yen



Triphenylphosphine  
25 g 1800 yen      Bromine  
500 g 5500 yen      Potassium Carbonate  
500 g 1450 yen      Sodium Bicarbonate  
500 g 1350 yen      Thionyl Chloride  
500 mL 3100 yen



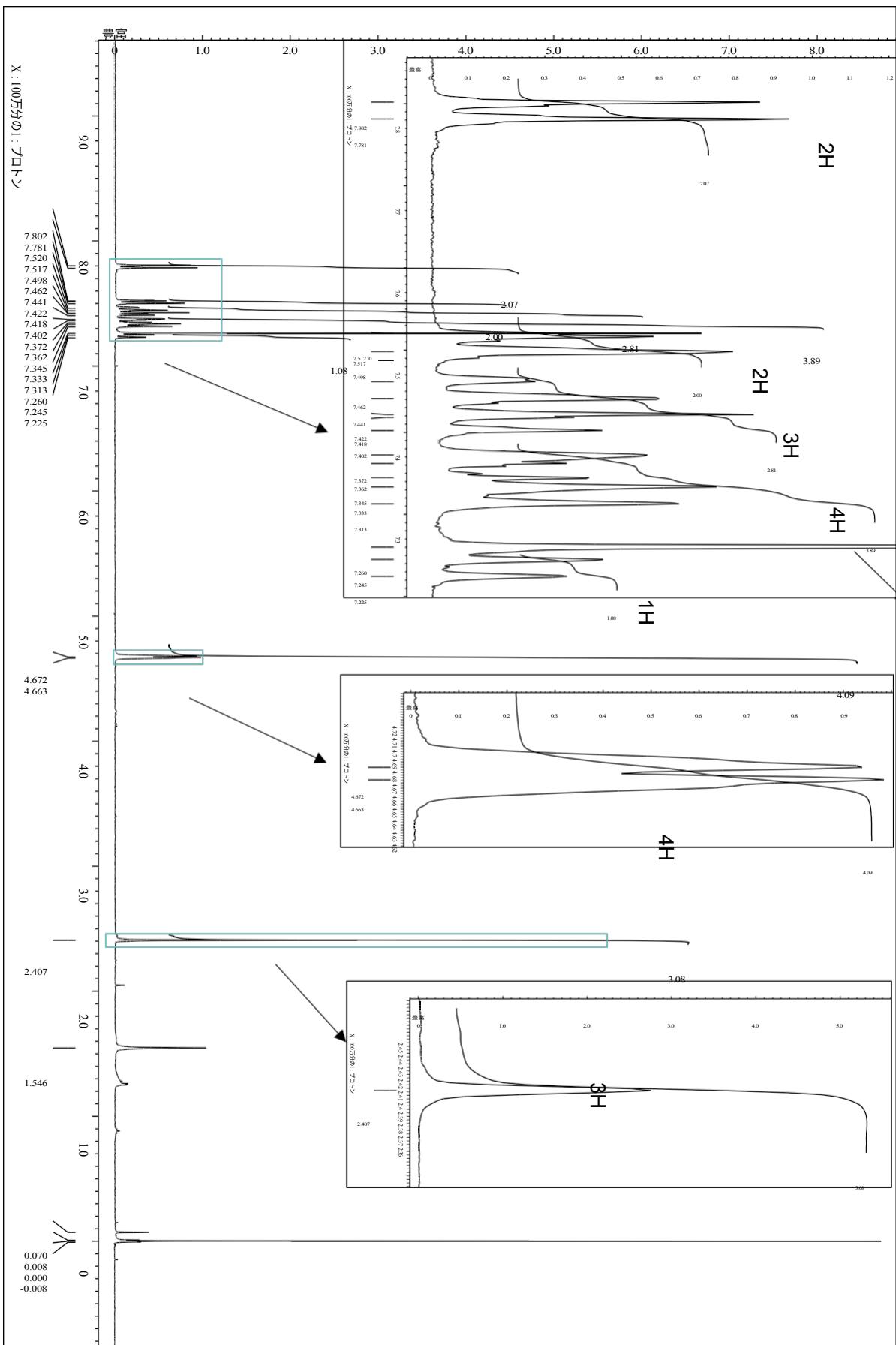
### レポートに関する指示

1. A4サイズ、2ページ以内（実験ノートのコピーと質問への回答を除く）。
2. レポートには、反応スキーム、使用した試薬の情報、反応の操作、TLC情報、結果、実験の総論と考察を含めること。反応の過程や操作については、反応状態も含めてフローチャートで記述すること。
3. 実験ノートのコピーをレポートに添付すること。
4. 質問に対する回答（A4サイズ、2ページ以内）をレポートに添付すること。

アルキン2a付加体の場合

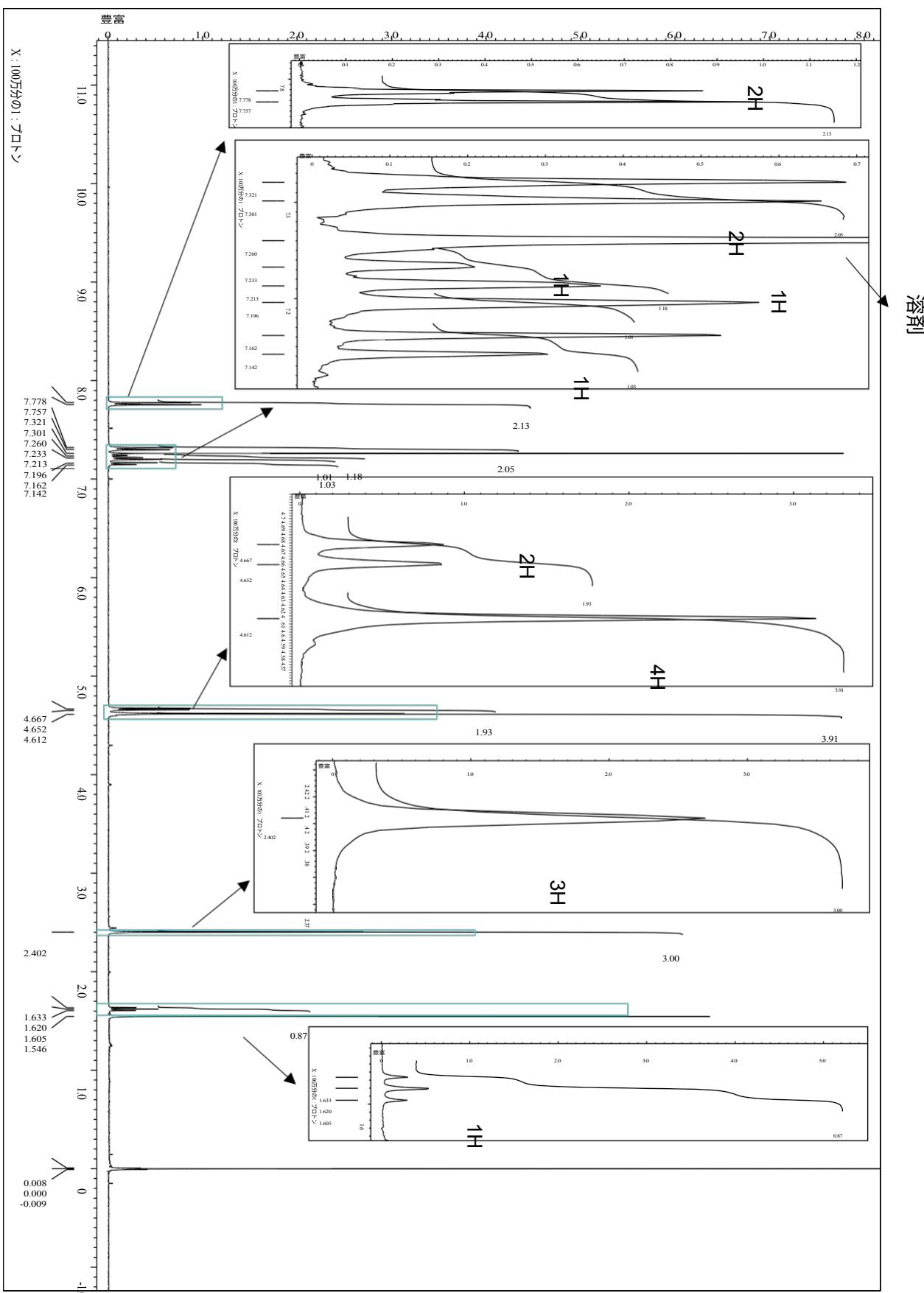
溶剤 場合

<sup>1</sup>H NMRスペクトル



アルキン2b付加体の

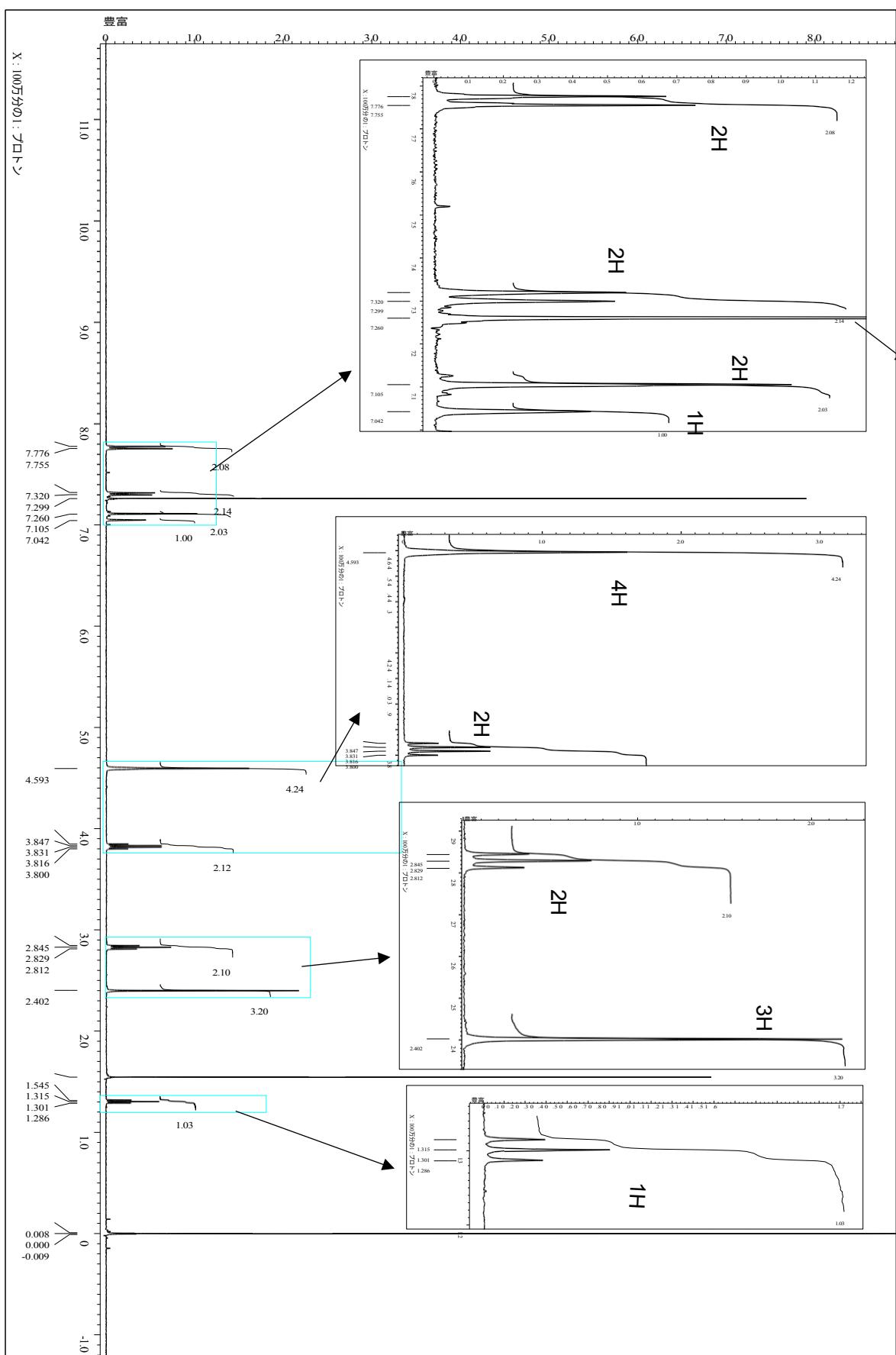
場合



アルキン2c付加体の場合

場合

溶剤



# **実験3**

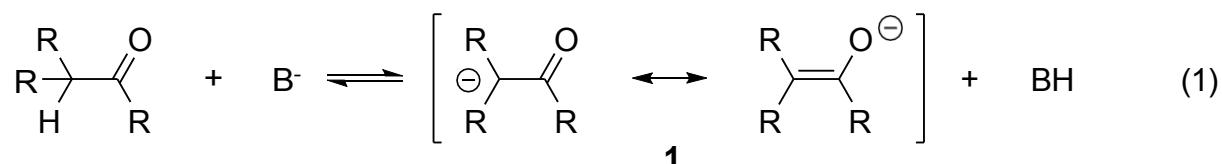
エノラートアニオンによる炭素-炭素結合形成

山下研究室担当

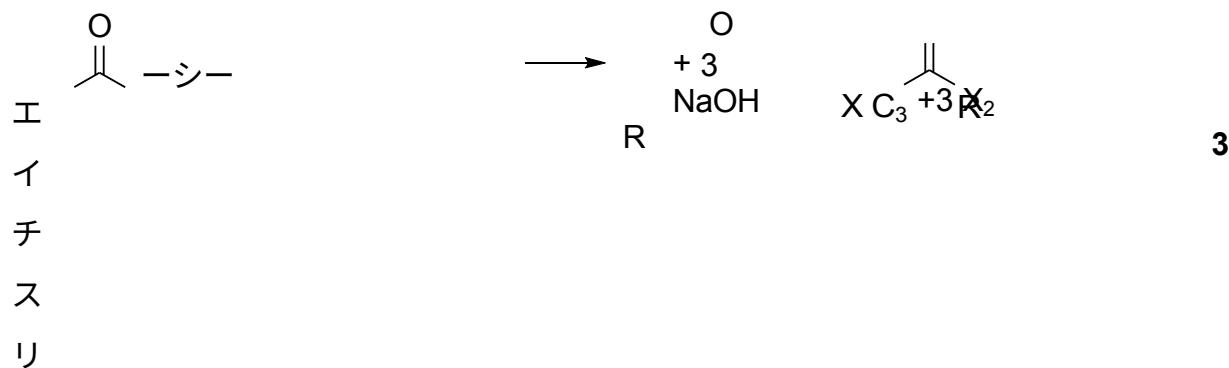
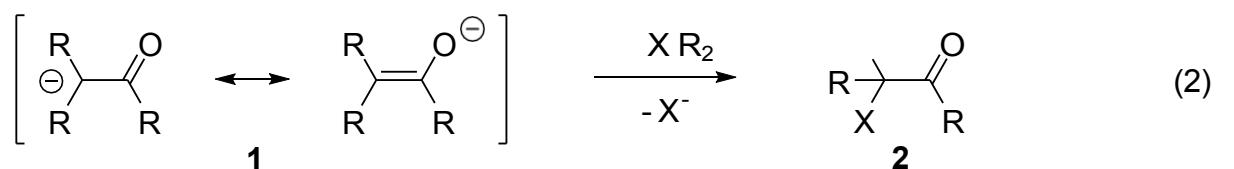
山下グループ

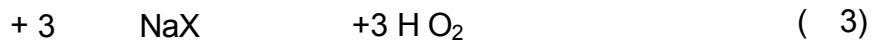
## エノラートアニオンによる炭素-炭素結合形成

カルボニル基の性質は、隣接する $\alpha$ -および $\beta$ -炭素原子に影響を与える。カルボニル炭素上の部分的な正電荷は、 $\alpha$ -炭素上の水素（「 $\alpha$ -水素」）を酸性にし、結果として生じるカルバニオンがカルボニルπ電子系との共鳴によって安定化されたエノラートアニオンを生成する（1, 式1）。



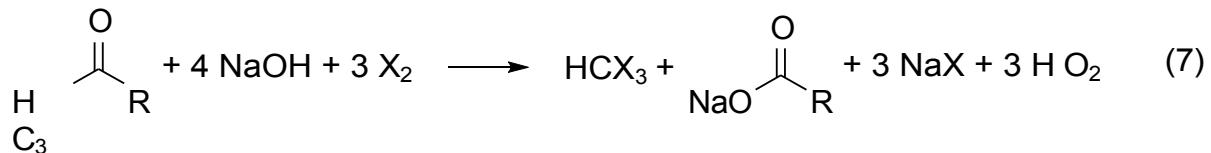
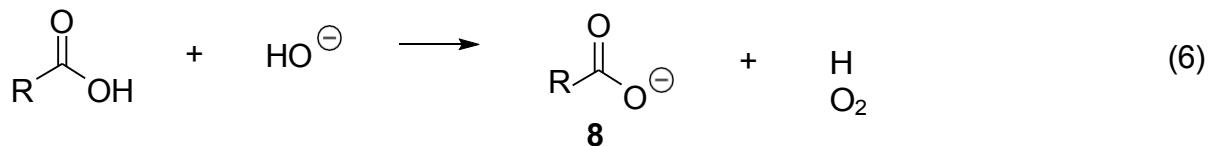
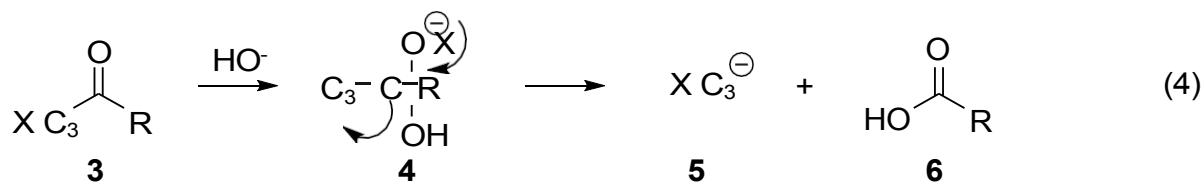
**ハロホルム反応。**  $\alpha$ -水素を持つアルデヒドまたはケトンを塩基性媒体中でハロゲンで処理すると、エノラートアニオンがハロゲンと急速に反応する（式2）。メチルケトンの場合、メチル基の3つの $\alpha$ -水素はすべてハロゲンで置換され、3が得られる（式3、R = Hまたはアルキル）。





最初の $\alpha$ -水素がハロゲンで置換されると、この $\alpha$ -炭素原子に結合している残りの水素は、電気陰性ハロゲン原子の誘導効果によってより酸性になるため、この部位でのハロゲンによるさらなる置換は、他の $\alpha$ -炭素原子よりも急速に起こる。3つのハロゲンの誘導効果により、カルボニル基の炭素原子はヒドロキシアニオンの求核付加を特に受けやすくなる。中間付加体4は、式4に示すようにC-C結合の開裂を容易に受け、その断片5と6は、式5と6に示すように、生成物であるハロゲン化体7とカルボン酸塩8に直ちに変換される（7と8は、単に6から5へのプロトンの移動によっても生成する）。

ケトンまたはアセトアルデヒド ( $R = H$ ) を式7に示す。



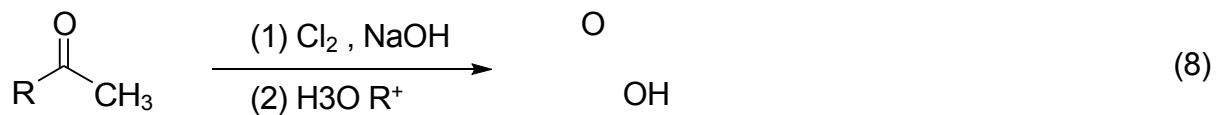
$\alpha$ -水素を持つすべてのカルボニル化合物は $\alpha$ -位でハロゲン化を受けるが、メチルケトンだけは炭素-炭素開裂を受ける。この事実は2つの重要な方法で利用される。(1)ヨードホルム( $\text{CHI}_3$ )は非常に不溶性の結晶性の黄色固体で、特徴的なにおいがあるので、その生成はここに示した構造部分 ( $R = H$ 、アルキル、アリール) の定性試験として用いられる。なお、以下に示すアルコールは、ハロゲンが部分的に酸化して対応するカルボニル化合物に変化するので、これも陽性となる。(2)メチルケトンからカルボン酸への変換



スリー

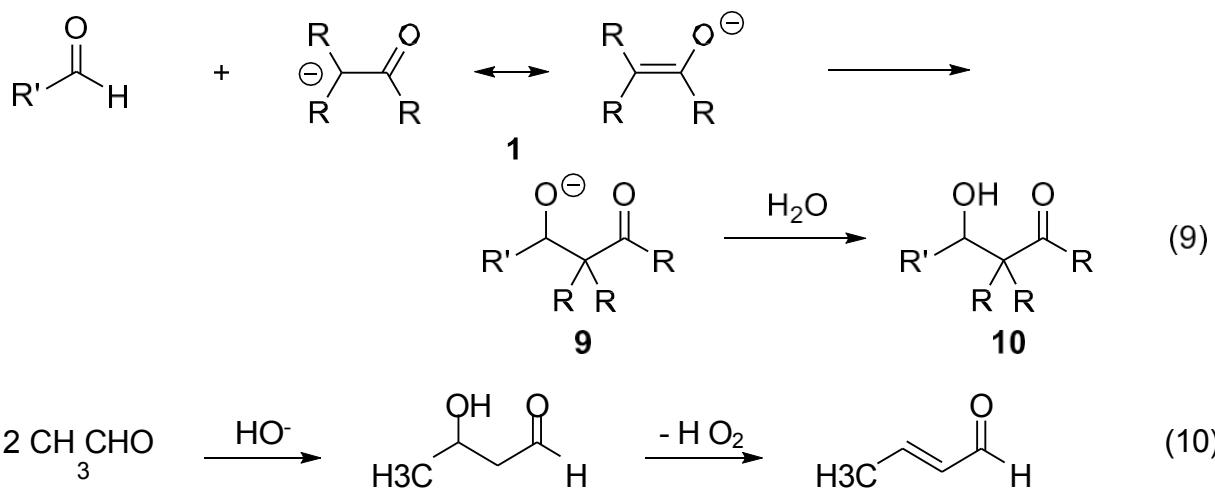
シー

炭素原子が1つ少ないハロゲンは、合成においてしばしば有用である。この場合、塩素がハロゲンとして選択される。



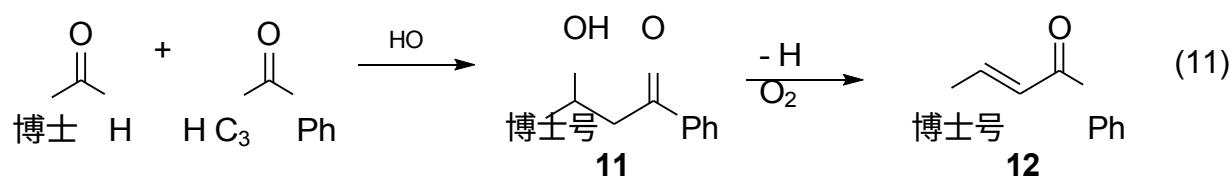
**アルドール付加と縮合。** エノラートアニオンのもう一つの重要な反応は、カルボニル基への付加反応である。このようにして、式9に示すように、溶媒(水またはアルコール)からプロトンを抽象化することによって安定化するアニオン性生成物9が生成する。  $\beta$ -ヒドロキシカルボニル化合物

アルデヒドであると同時にアルコールでもあることから、「アルドール」と呼ばれる。アルドール付加」という用語は、アルデヒドだけでなく、ケトンの塩基触媒による自己付加にも一般的に適用される。アセトアルデヒドの反応の全体的な変化は、式10で与えられる。ほとんどの $\beta$ -ヒドロキシアルデヒドとケトンは容易に脱水反応を起こし、 $\alpha,\beta$ -不飽和アルデヒドとケトンになる。この場合、付加物から水1分子が除去されるので、反応全体は「アルドール縮合」と呼ばれる。

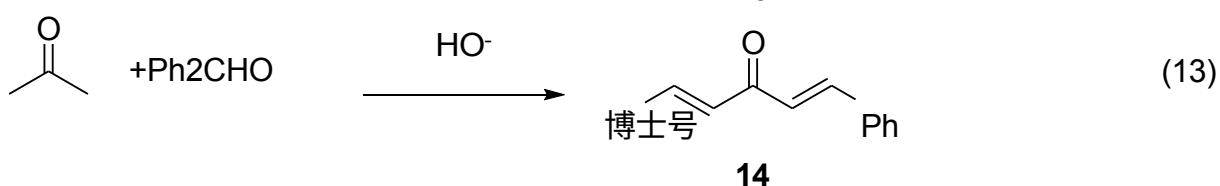
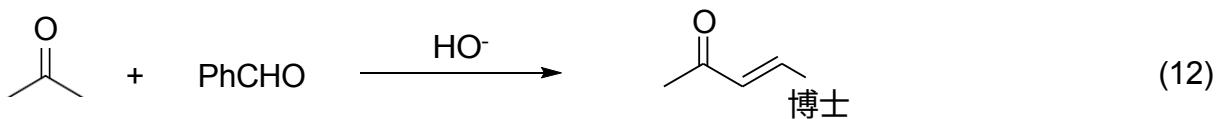


一般に、ケトンはアルデヒドほど容易に自己付加を起こさない。実際、このような反応でよい収率を得るには、通常、特別な条件を採用しなければならない（例えば、アセトンの反応については教科書を参照）。実際、このような反応では通常、良い収率を得るために特別な条件を用いなければならない（例えばアセトンの反応については教科書を参照）。2つの異なるアルデヒドまたはアルデヒドとケトンのペアの間の「混合（またはクロス）アルドール縮合」は可能である。このような混合縮合が合成学的に実用的なのは、(1) $\alpha$ -水素を持たず、それゆえ求電子剤としての役割しか果たさないアルデヒドと、(2)エノラートを形成できるが自己縮合を起こしにくいケトンまたはアルデヒドの間だけである。好例

は、希水酸化ナトリウム水溶液存在下でのベンズアルデヒドとアセトフェノンの反応である（式11）。生成物12はベンズアセトフェノン（1,3-ジフェニルプロペン-1-オン）と呼ばれる。実験の条件下では、アルドール11の脱水反応は自然に起こる。

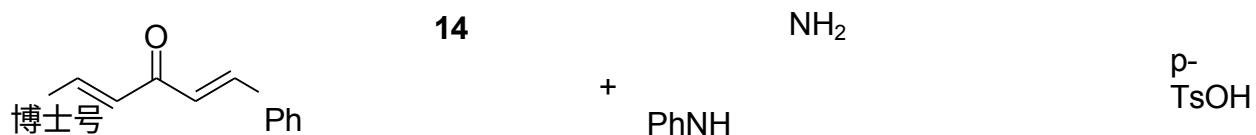


しかし、アセトフェノンの代わりにアセトンを用いると、2当量のベンズアルデヒドの存在下、通常の水性塩基性条件下で両方の $\alpha$ -炭素が等しくアルドール縮合し、ジベンズアセトン（1,5-ジフェニル-1,4-ペントジエン-3-オン14）を与える。ベンズアセトン（4-フェニル-3-ブテン-2-オン13）の選択的生成には、わずかに制御された操作が必要である。



### ジベンズアセトンの反応。

2,4-ジニトロフェニルヒドラゾンとフェニルヒドラゾン。アルデヒドおよびケトンの2,4-ジニトロフェニルヒドラゾンおよびフェニルヒドラゾンは、類似の方法で調製される。しかし、2,4-ジニトロフェニルヒドラゾン誘導体は、一般にフェニルヒドラゾン誘導体よりも調製や精製が容易である。そのため、特に低分子量のカルボニル化合物では、通常この誘導体が選択される。2,4-ジニトロフェニルヒドラゾン14は、通常の条件下で均一に生成する。しかし、2,4-ジニトロフェニルヒドラゾンの代わりにフェニルヒドラゾンを加えると、触媒量のパラトルエンスルホン酸の存在下、得られたヒドラゾンが連続して反応し、ピラゾリン15が得られる（式14）。





博士

15

## 実験手順

### A. ジベンズアセトン14の調製（1日目）

攪拌棒を備えた100mLの丸底フラスコに、水酸化ナトリウム(2.0g)を水(25mL)に溶解し、その溶液をエタノール(20mL)で希釈した。室温で激しく攪拌した溶液に、ベンズアルデヒド(2.6 g)とアセトン(0.73 mL)の混合物の半分を加えた。

g) を加えた。5分以内に黄色い雲が観察され、それはすぐに凝集沈殿物に変わった。次に、この混合物に残りの混合試薬を加えた。混合試薬の容器を少量のエタノールで洗い、エタノール溶液を反応混合物と合わせた。合わせた混合物をさらに30分間激しく攪拌し、ドロドロになったものをビュヒナー漏斗で吸引ろ過した。粗生成物を水で十分に洗浄し、ろ紙で3回挟んで圧搾して乾燥させた。収量は2.57 g (理論量の88%) で、104~107 °Cで融解する生成物であった。

粗生成物1gあたり2.5mLの酢酸エチルを用い、粗ジベンザラセトンを熱い酢酸エチルから再結晶した。この精製における回収率は約55%であった。精製品は110-111°Cで融解する。

<sup>1</sup> H NMRスペクトルを図1に示す。

## B. ジベンザラセトンの2,4-ジニトロフェニルヒドラゾンの生成（2日目、3日目）

50mLの三角フラスコに2,4-ジニトロフェニルヒドラジン(0.19g)とエタノール(15mL)を入れた。混合物を80°Cの水浴中で5~10分間攪拌した。混合物にジベンザラセトン (0.24 g) をエタノール (5 mL) に溶解し、パラトルエンスルホン酸 (10 mg、固体として) を加えた。ジベンザラセトンの容器を少量のエタノールで洗浄し、エタノール溶液を反応混合物と合わせた。合わせた混合物を水浴中で以下の温度で加熱する。

80 °C で 30 - 60 分間、暗赤色の固体が現れるまで反応させる。反応混合物を室温まで冷却する。

温度を別のウォーターバスで調整した。生成した結晶を濾過して集め、10mLのエタノールで洗浄した。次に、暗赤色の結晶を最小量の酢酸エチルに溶解する。を80°Cに保ち、4-5mLのヘキサンを透明な溶液に加える。で1晩静置する。

常温で暗赤色の角柱を得た。濾過後、純粋なジベンザラセトンの2,4-ジニトロフェニルヒドラゾンを得た； 収量0.14 g； m.p.173.5-175.0°C。

### C. フェニルヒドラジンとジベンザラセトンの反応（2日目）

50mL三角フラスコにジベンザラセトン(0.33g)、ノパラトルエンスルホン酸(10mg)、フェニルヒドラジン(0.36g)およびエタノール(10mL)を装入した。混合物を80°Cで1時間攪拌し、周囲温度で12時間保持した。形成された黄色の沈殿物を濾過により集め、10 mLの水性エタノール（70 vol. %）で洗浄し、0.10 gの粗生成物を得た。この黄色固体を80°Cで最小量のエタノールに溶解し、3 mLのヘキサンを透明な溶液に加える。氷水浴で溶液を冷却すると、ピラゾリンの黄色の微小粒が得られた； 収量0.04 g； m.p. 146.0 - 148.0 °C。ピラゾリンの<sup>1</sup> H NMRスペクトルを図2に示す。

## 問題点

1. ベンズアラセトンの生成メカニズムを段階的に書きなさい。
2. ジベンズアセトンとフェニルヒドラジンの反応から生成した1,5-ジフェニル-3-スチリルピラゾリン（図2）の<sup>1</sup>H NMRスペクトルを解析する。特にδ2.9～5.4付近のシグナルのカップリングパターンの説明に注意すること。
3. 1,5-ジフェニル-3-スチリルピラゾリン生成の段階的メカニズムを書き、ジベンザラセトンをフェニルヒドラジンと2,4-ジニトロフェニルヒドラジンで処理したときに生成物が異なる理由を説明しなさい。

図1 ジベンザラセトンの<sup>1</sup>H NMRスペクトル (300MHz)

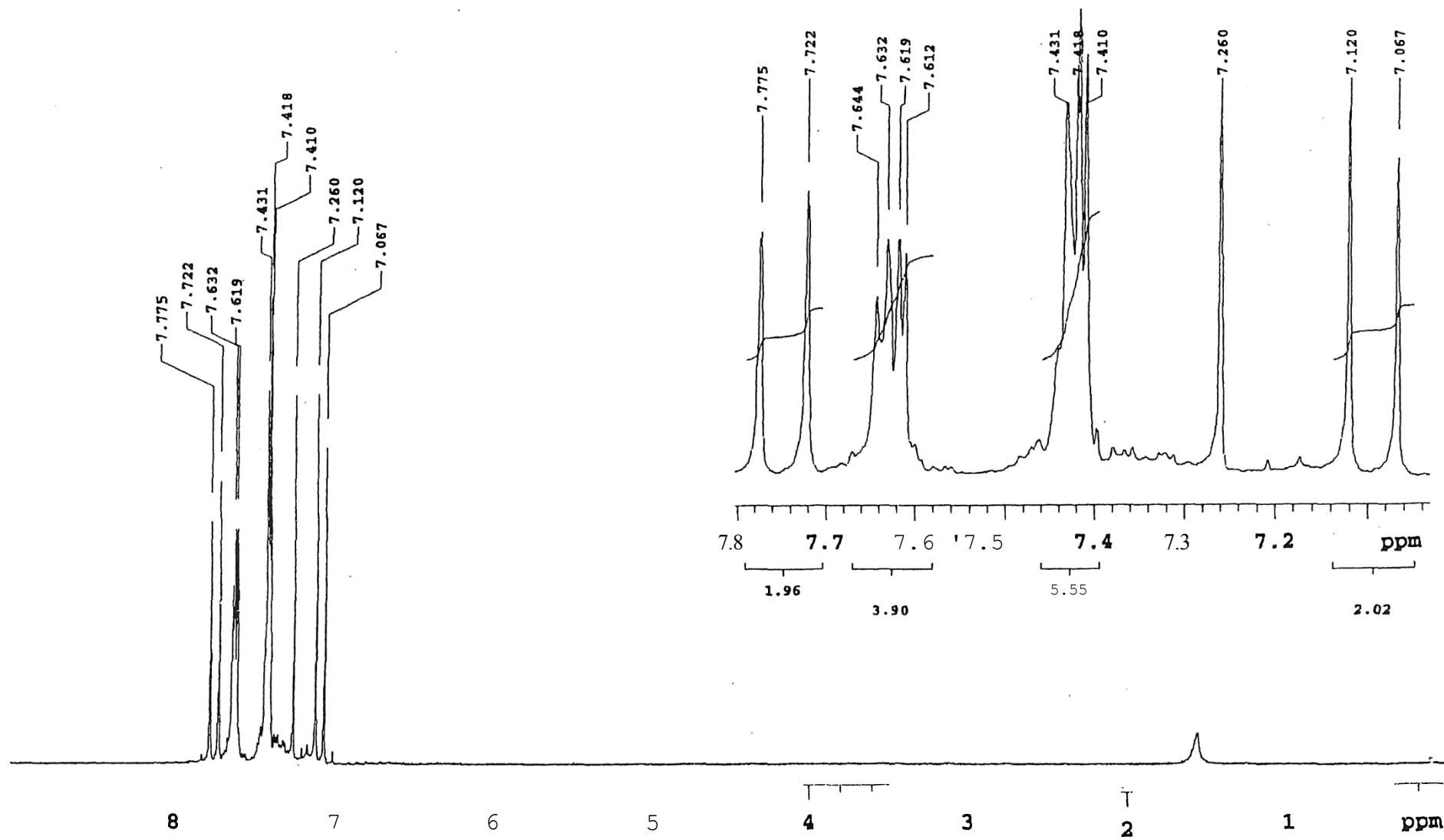
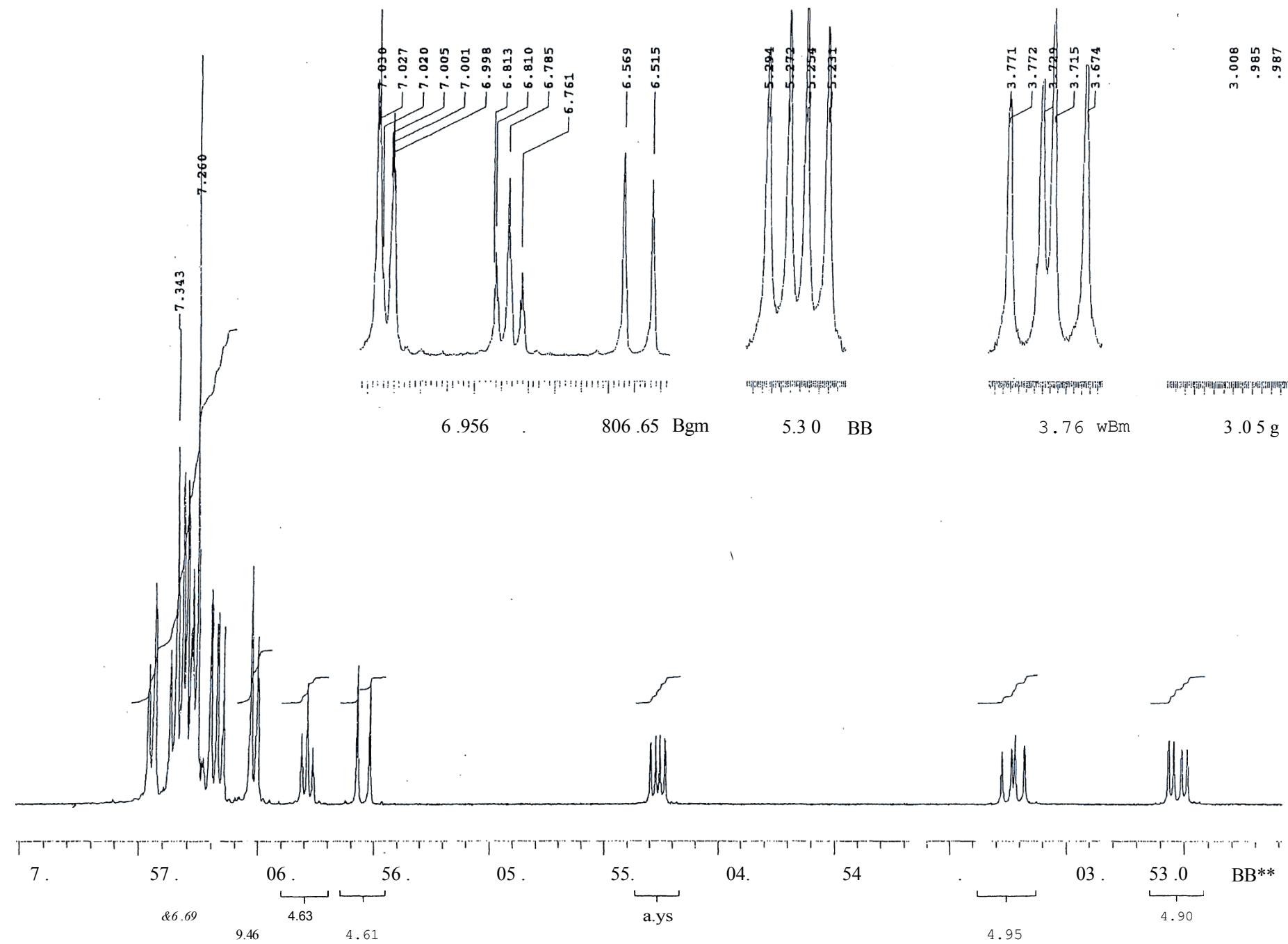


図2. 「図2 1,5-ジフェニル-3-イリルピラゾリンのH NMRスペクトル (300MHz)



# 実験4

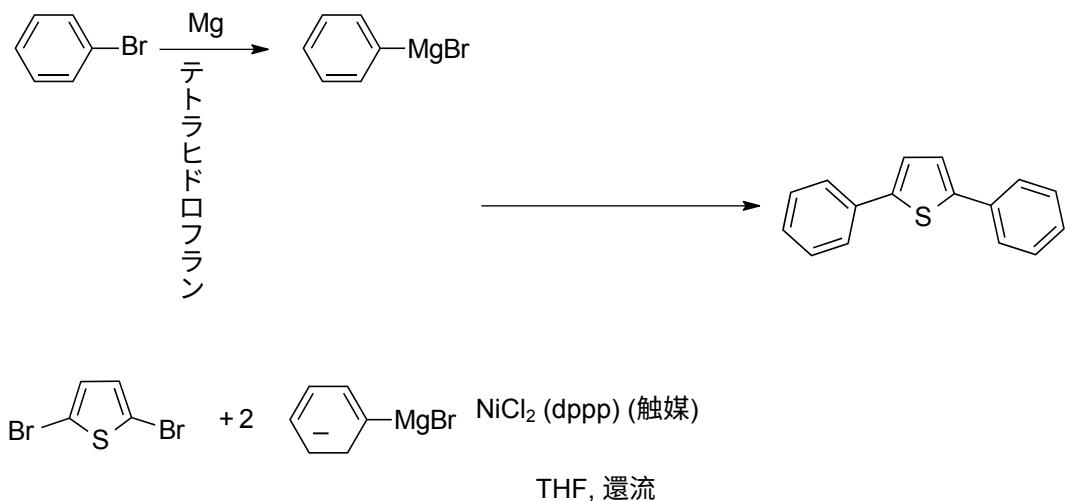
グリニヤール試薬を用いたクロスカップリング反応  
ルミノールによる化学発光

忍久保研究室担当

篠塙グループ

## I. ニッケル触媒によるグリニヤール試薬とのクロスカップリング反

応（熊田-多摩大-Corriuカップリング）（2日間）



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。ここでは、Ni(II)触媒とグリニヤール試薬を用いた熊田-多摩大-コリウカップリングにより、2,5-ジフェニルチオフェンを合成する。この実験を通して、湿気や空気に敏感な反応の扱い方や、機能性有機色素の単離方法を学ぶ。

この反応は湿気や空気に敏感です。必ず乾燥した  
窒素雰囲気下での装置と溶媒。

表1.試薬の分子量

化合物	<i>Mw</i>
マグネシウム	24.31
ブロモベンゼン	157.01
2,5-ジブロモチオフェン	241.93
1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパンニッケルジクロリド	542.04
2,5-ジフェニルチオフェン	236.33

## 1. 準備

還流冷却器、N<sub>2</sub>入りバルーン付き三方活栓、ゴム製セプタムを取り付けた二つ口丸底フラスコ（100 mL）に、磁気攪拌棒とマグネシウム（6.6 mmol）を入れる（図1参照）。フラスコを排気し、以下の手順に従ってN<sub>2</sub>を3回補充する（図2）。

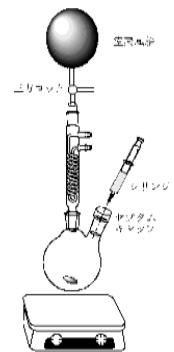


図1.

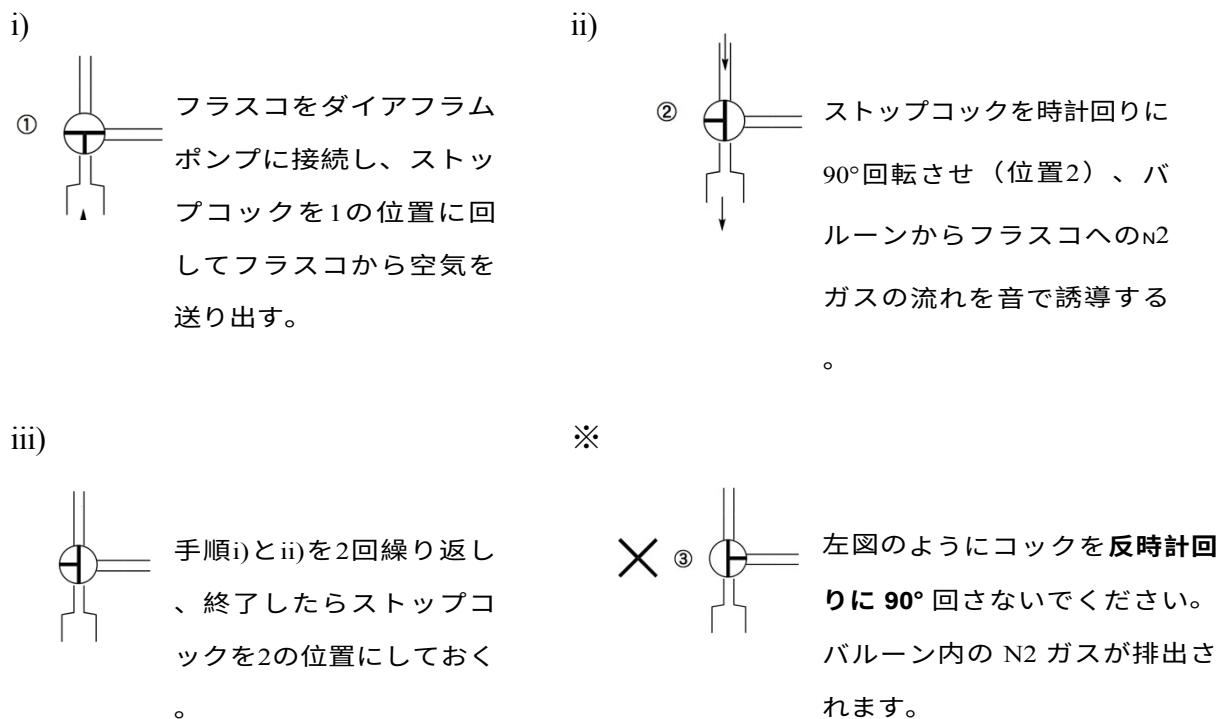


図2.三方活栓を使用した脱気工程の説明書

## 2. グリニヤール試薬の生成

ブロモベンゼンのTHF溶液（1.32 M、5.0 mL）を12 mLシリングで滴下する。セクション1で準備した丸底フラスコに、このブロモベンゼン溶液（約1 mL）をシリングでゴム製セプタムを通して滴下する。得られた混合物を、反応が始まるまで激しく攪拌する。反応開始後、残りのブロモベンゼン溶液を滴下する。（注意！ 反応は発熱性である。溶液を一度に加えないこと）。すべての溶液を加えた後、混合物を室温でさらに15分間攪拌する。

\* グリニヤール試薬の生成に伴う色の変化を注意深く観察すること。

## 3. ニッケル触媒によるクロスカップリング反応

グリニヤール試薬の溶液を、12 mL のシリングでセプタムに通す。（2,5-ジブロモチオフェンのTHF溶液（0.75 M、4.0 mL）を別の12 mLシリングで丸底フラスコに加える。三方

活栓を45°回転させ、窒素ガスを静かに流出させる。1,3-bis(diphenylphosphino)propane nickel(II) dichloride (0.033 mmol) をセプタムを外して加える。その後、できるだけ早くフラスコをセプタムで密閉する。ストップコックを元の位置に戻す。保存しておいたグリニヤール溶液を、注射器でセプタムを通して滴下する。反応混合物を還流まで30分間加熱する。

反応物を室温で1日攪拌した後、NH<sub>4</sub>Cl<sub>(aq)</sub>(10 mL)でクエンチする。混合物に酢酸エチル(20 mL)を加える。不溶物を吸引ろ過で除去する。不溶物を酢酸エチル(10 mL)と水(10 mL)で洗浄する。得られた溶液を分液ロートに移し、有機層を回収する。水層を酢酸エチルで洗浄する。

(約10mL) を2回加える。有機層を合わせ、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させる。TLCで反応の進行を確認する。TLCを確認した後、溶液にSiO<sub>2</sub> (約4 g) を加える。溶液を1分間旋回させた後、濾過によりNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>とSiO<sub>2</sub>を除去する。ろ液を100mLの丸底フラスコに入れる。ロータリーエバポレーターを用いて減圧下で溶媒を除去する。残渣にMeOH (約30mL) を加える。得られた懸濁液を吸引ろ過する。濾液を乾燥させると、淡黄色の固体物が得られる。

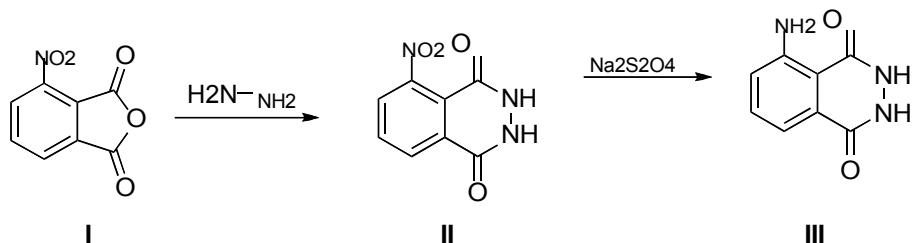
#### 4.2,5-ジフェニルチオフェンのルミネッセンス

UV照射による2,5-ジフェニルチオフェンの発光を、溶液および固体状態の両方で観察する。

#### 質問

1. この実験のクロスカップリング反応の反応機構を記述しなさい。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つ挙げなさい。
2. 過剰量の臭化フェニルマグネシウムと次の3種類の求電子剤との反応によって得られる生成物をそれぞれ示せ：アセトアルデヒド、酢酸エチル、アセトン。また、これらの求電子剤を反応性の高い順に並べなさい。

## II. ルミノールの化学発光（1日）



3-アミノフタルヒドラジド（III）はルミノールとして知られている。酸化により化学発光を示す。この実験では、3-ニトロフタルヒドラジド（II）を介して3-ニトロフタル酸無水物（I）から化合物IIIを調製する。次に、塩基性溶液中で、IIIを過酸化水素とフェリシアン酸カリウムで処理したときの化学発光を観察する。

### 1.3-ニトロフタルヒドラジド(II)の合成

アルミホイルで蓋をしたチューブに3-ニトロフタル酸無水物（0.50 g）と酢酸（2 mL）を加える。得られた混合物を120°Cで加熱する。固体が完全に溶解するまで攪拌する。溶液を室温まで冷却する。ヒドラジン一水和物<sup>\*1</sup>（0.14 mL）を、混合物が固まらないようにチューブを激しく振りながら滴下する。（注意！ヒドラジン一水和物は有害であるため、取り扱い時には手袋を着用すること）。得られた混合物を再び120°Cで加熱し、10分間攪拌する。室温まで冷却すると、白い沈殿物が生成する。真空濾過後、水、少量のメタノールで洗浄すると、淡黄色の固体（0.5 g）が得られる（m.p.> 300°C分解）。（生成物はメタノールに中程度に溶ける。メタノールでの洗浄は1回で十分である）。

### 2.3-アミノフタルヒドラジド(III)の合成

セクション1で合成した3-ニトロフタルヒドラジドをチューブに入れ、10%（w/w） $\text{NaOH}_{(\text{aq})}$ （2.5 mL）に溶かす（固体試料が溶け残っている場合は、ヘラで割って混合物を攪拌する）。

得られた暗赤色の溶液に亜硫酸水素ナトリウム（1.5 g）を加え、少量の水で壁を洗う。溶液を攪拌しながら5分間加熱する（色の変化を見よ！）。室温まで冷却した後、酢酸（1.0 mL）を加え、黄色の沈殿物の形成が完了するまで流水でチューブをさらに冷却する。濾過すると、化合物IIIが淡黄色固体（0.2 g）として得られる（m.p.=316-320°C）。

### 3. ルミノールの化学発光

ルミノール (0.1-0.15 g) を 2% NaOH<sub>(aq)</sub> (10 mL) に溶かす。この溶液 (5 mL) を水 (15 mL) で希釈する (溶液 A)。10% フェリシアン酸カリウム水溶液(2.5 mL)、10% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sub>(aq)</sub>(2.5 mL)、および水(10 mL)を混合して別の溶液を調製する(溶液B)。溶液AとBを、暗所で大型漏斗を使って300mLの三角フラスコに注ぐ。

### 質問

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しなさい
  -
2. なぜルミノールは化学発光を示すのか? その発光メカニズムを説明しなさい。

## 実験5

キラル相間移動触媒を利用したフェニルアラニンの不斉合成

キラル相間移動触媒を用いたフェニルアラニ

ンの不斉合成

および

(±)-シトロネラールの誘導体

化

大井研究室担当

大井グループ

分子とは、共有結合で結ばれた原子の集まりで、1つのユニットとして振る舞うものである。分子内の原子の相対的な配置は、分子の物理的・生物学的特性や機能に大きな影響を与える。この関係を理解し制御することは、有機化学の重要な目標の一つである。今回の学生実験の目的は、分子の構造がいかに重要であるかを理解することであり、「キラル相間移動触媒を用いたフェニルアラニンの不斉合成（詳細は1-3章参照）」と「(±)-シトロネラールの誘導体化（4章）」の2つの課題を実施する。**いずれも初日から実験を開始する。**

## 1. 不斉相間移動触媒反応

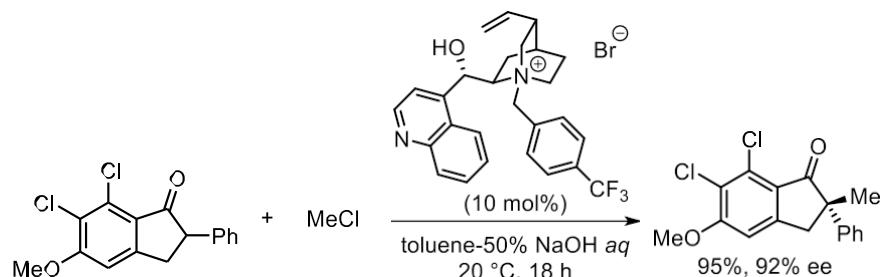
### 1.1 はじめに

相間移動触媒反応は、簡単な実験操作、温和な反応条件、安価で環境に優しい試薬や溶媒、大規模な調製が可能であることなどから、古くから有機合成の汎用性の高い方法論として、産業界や学術界の研究室において認知されてきた。特に、この20年以上の間に、構造的によく定義されたキラルな非ラセミ触媒の使用に基づく不斉相間移動触媒反応は、大きな科学的関心を集め�テーマとなり、近年の多大な努力の結果、温和な相間移動触媒条件下で様々な結合変換反応を行うことが可能となり、顕著な成果が得られている。最適な不斉触媒反応に不可欠な課題は、目的とする反応のための触媒を合理的に設計することであり、これにより、高効率かつ立体選択的に求電子剤と反応する、よく定義されたキラルイオン対を生成することができる。このコンセプトは、相間移動触媒の合成の多様性とともに、非常に価値の高い有機化合物の実用的な不斉合成のための信頼性の高い一般的な戦略を提供する。

### 1.2 不斉アルキル化のためのキナアルカロイド由来キラル相間移動触媒(PTC)

第4級アンモニウム塩やホスホニウム塩に代表される第4級オニウム塩は、有機合成化学において日常的に使用されており、化学量論的試薬、反応中間体、イオン液体、触媒として様々な重要な

な役割を果たしてきた。この種の化合物、特にキラルな非ラセミ体化合物の触媒としての利用は、化学的安定性、取り扱いの容易さ、アニオン種の反応性を直接制御できるなどのユニークな特性から、大きな注目を集めている。キラル4級オニウム塩の不斉触媒反応に成功した最初の例は、1984年にMerckの研究グループによって報告された。キナアルカロイド由来のアンモニウム塩をPTCとして用い、二相条件下でエノラートのエナンチオ選択的アルキル化に成功したのである（スキーム1）。



### 1.3 相間移動触媒によるアルキル化の代表的メカニズム

第4級アンモニウム塩触媒による塩基性条件下での相間移動アルキル化は、図1に示すような界面メカニズムによって支えられている。有機相と水相の界面で無機塩基 (MOH) の影響により金属カルバニオン  $[M^+ - C^-]$  が生成し、続いてPTCとしてのアンモニウムイオンの作用により、界面領域から有機相にカルバニオンが抽出される。有機相で新しいイオン対  $[Q^+ - C^-]$  が形成されると、同時に4級アンモニウム塩の初期アニオン ( $X^-$ ) が  $[M^+ - X^-]$  の形で水相に遊離する。続く  $[Q^+ - C^-]$  のハロゲン化アルキル ( $RX$ ) とのC-C結合形成により、アンモニウム塩  $[Q^+ - X^-]$  の再生を伴う生成物が得られる（図1）。

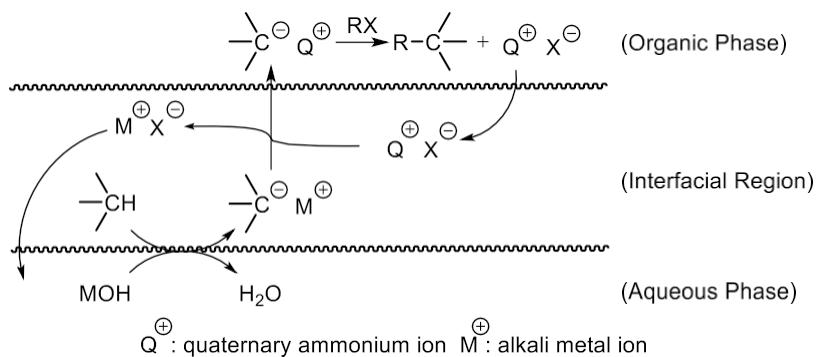


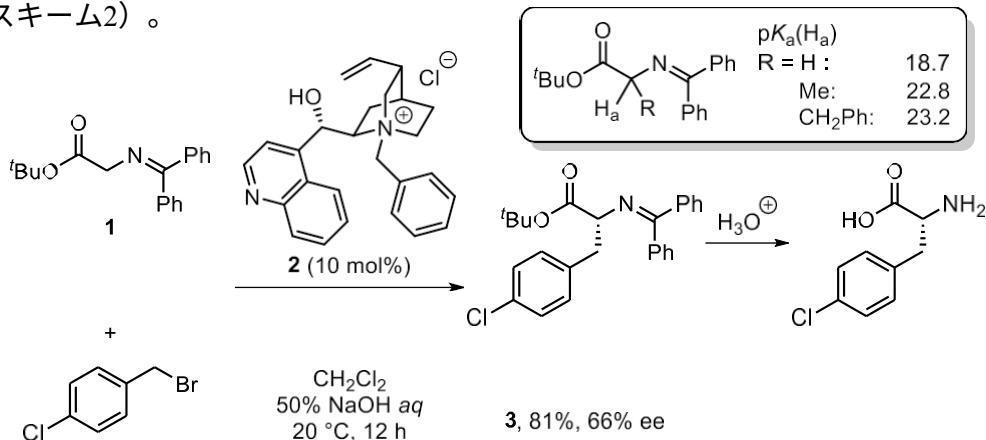
図1.相転移アルキル化の推定メカニズム。

### 2. グリシン由来シップ塩基のモノアルキル化による $\alpha$ -アミノ酸合成

1989年、O'Donnellらは、tert-ブチルグリシネートベンゾフェノンシップ塩基1を主要基質とする $\alpha$ -アミノ酸の不斉合成に、キナルカロイド由來のキラル四級アンモニウム塩を利用することに成功した。1の不斉アルキル化は、N-ベンジルシンコニウムクロライド2を触媒として穩やかな相間

移動条件下でスムーズに進行し、中程度のエナンチオ選択性でアルキル化生成物を良好な収率で得た。シップ塩基**1**は活性メチレン化合物であり、グリシンのカルボン酸基とアミノ基の両方がプロトン脱離に対して保護されている。さらに、この反応のもう一つの重要な点は、出発基質としてベンゾフェノンシップ塩基を用いる限り、**1**と**3**の間にかなりの酸価の差があるため、望ましくないジアルキル化生成物を同時に形成することなく、モノアルキル化生成物**3**を選択的に形成することである。この酸性の弱まり

効果は、反応条件下で新たに生成した $\alpha$ -立体発生中心の配置安定性を確保するためにも極めて重要である（スキーム2）。



スキーム2。

オドネルの報告後、世界中の研究グループがこの化学分野に大きく貢献した。このような努力の積み重ねにより、PTCを用いた不斉アルキル化は、天然および非天然の $\alpha$ -アミノ酸だけでなく、様々な生物学的に活性な天然物の構築のための強力なツールとして確立された。さらに、この方向への主要な努力は、最近、温和な相間移動条件下で様々なエナンチオ選択的結合形成反応を実施することが可能になったという顕著な成果をもたらし、キナルカロイド由来のPTCや他の形態のキラルPTCのさらなる設計を触発した。

### 参考文献

1. *Asymmetric Phase Transfer Catalysis*; Maruoka, K., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2008.2. 「有機分子触媒の新展開」 柴崎正勝編, CMCブックス, 2006.
3. 「進化を続ける有機触媒-有機合成を革新する第三の触媒」 丸岡啓二編, 化学同人, 2009.
4. 丸岡恭一; 大井智子; *Chem.Rev.* **2003**, *103*, 3013-3028.
5. Ooi, T; Maruoka, K. *Angew.Chem.Ed.* **2007**, *46*, 4222-4266.

### 3. 実験1

\*\*\*\*\*

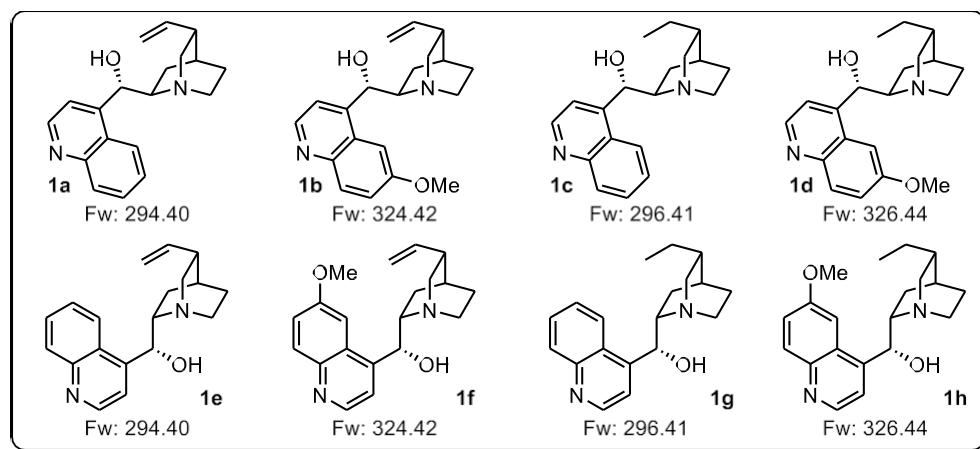
#### "事前の準備"

キナアルカロイド類似体（コアユニットA）とハロゲン化アルキル（サブユニットB）から触媒分子1つを合成する。従って、コアユニットAとサブユニットBの好きな組み合わせを以下のリストから選びなさい。選択の過程で、グリシネートシップ塩基を持つ触媒の遷移状態構造を考慮する必要がある。

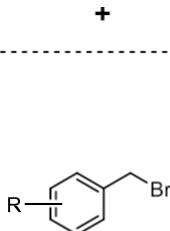
\*\*\*\*\*

#### 3.1 コアユニットAとサブユニットBのリスト

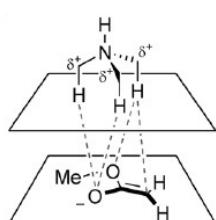
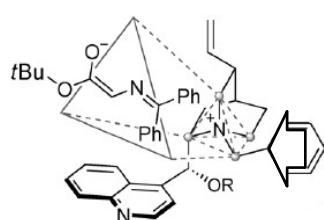
Core Unit A: Cinchona Alkaloids



Subunit B: Alkyl Halides



Chose one unit from 6 candidates.  
The structures differ between first and second halves.

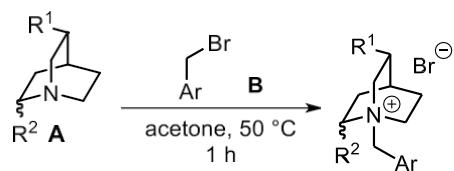


**ヒント[遷移状態での構造提案]**

参考文献Corey, E. J.; Xu, F.; Noe, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12414-12415.

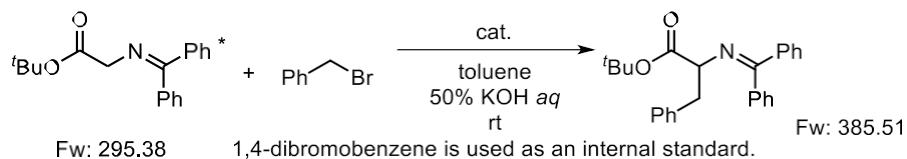
図2.

### 3.2 チンコナ由来キラルPTCの合成

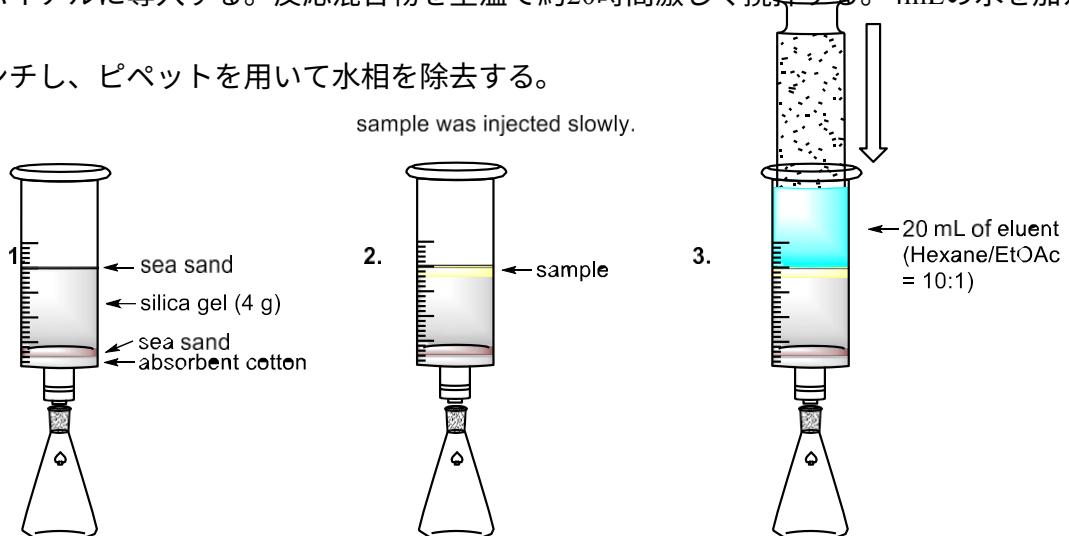


ハロゲン化アルキルB (>0.2 mmol)、および選択したキナアルカロイドA (0.2 mmol)を試験管に入れる。室温で2mLのアセトンを加えた後、得られた懸濁液を50°Cで1時間激しく攪拌する。反応混合物を室温まで冷却し、8 mLのヘキサンで希釈する。攪拌をさらに数分間続けた後、沈殿物を濾過し、ヘキサンで洗浄して、対応する臭化アンモニウムを粉末状物質として回収する。

### 3.3 相間移動条件下での不斉モノアルキル化反応



*N*-(ジフェニルメチレン)グリシンtert-ブチルエステル(0.29 g, 1.0 mmol)、1,4-ジブロモベンゼン(0.24 g, 1.0 mmol)、および臭化アンモニウム(0.02-0.03 g)を6.0 mLのトルエンに溶解する。バイアルに導入する。次に、臭化ベンジル溶液(トルエン中1.1 M、1.1 mmol)および50%水性KOH 2.0 mLを順次バイアルに導入する。反応混合物を室温で約20時間激しく攪拌する。4mLの水を加えて反応をクエンチし、ピペットを用いて水相を除去する。



**図3.**

残りの有機相をショートパスのシリカゲルカラムに通す（溶離液ヘキサン/酢酸エチル  
キラル固定相HPLC分析による目的生成物の収率およびエナンチオ  
マー過剰量の測定のために、回収した溶液を少量提出する。

(DAICEL CHIRALCEL OD-H、ヘキサン:イソプロパノール=10:1、流速=0.75 mL/min、保持時間;内部標準物質4.8分、*R*-異性体5.3分、*S*-異性体6.8分)。

計算SM: シップ塩基、P: 製品、IS: 内部標準、RF: 反応係数

- 製品収量

$$\text{mmol (P)} = \frac{\text{面積 (P(R) + P(S))} \times \text{mmol (IS)}}{\text{面積 (IS)} \times \text{RF}} \quad (\text{RF}=3.544) .$$

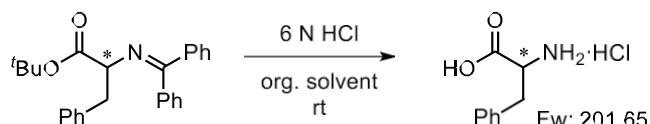
$$\text{収率 (P)} = \frac{\text{mmol (P)}}{\text{mmol (SM)}} \times 100$$

- エナンチオマー過

剰

$$\text{ee (P)} = \frac{\text{面積\% (P(major))} - \text{P(minor)}}{\text{面積\% (P(\rightarrow Lu_TD445))} + \text{P(\rightarrow Lu_TD446))}} \times 100$$

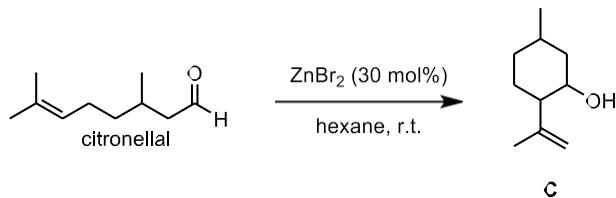
### 3.4 アルキル化生成物の完全脱保護によるフェニルアラニン塩酸塩の調製



シップ塩基の残りの溶液に6N塩酸水溶液4mLを加え、混合物全体を20時間以上激しく攪拌する。混合物を4mLのH<sub>2</sub>Oで希釈し、5分間静置する。その後、水相を100 mLの丸底フラスコに移し、穏やかに加熱（50 °C）しながら真空中（30-50 hPa）で濃縮して白色の固体を得、これを10 mLの酢酸エチルの助けを借りて濾過し、乾燥してフェニルアラニン塩酸塩を無色固体として得る（mp = <220°C）。

## 4. 実験2

### 4.1 (±)-シトロネラールのエネ反応



臭化亜鉛(0.37 g, 1.65 mmol)をマグネチックスターを備えた丸底フラ

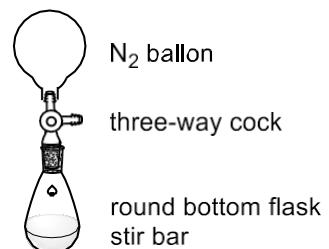
スコに入れる。室温でヘキサン15 mLを加えた後、シトロネラール (1.0

mL、5.5 mmol) を導入する（この操作はヒュームフード内で行う）。そ  
の後、三方コックと窒素バルーンを取り付け、混合物全

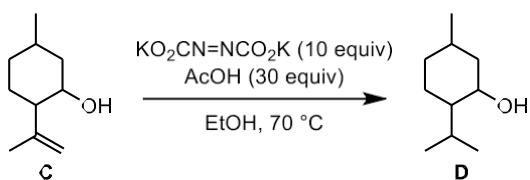
体を室温で一晩攪拌する。

その後、ヘキサンを用いて濾過を行い、得られた濾液を次のようにする。

を蒸発させて溶媒を除去した。粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [固定相としてFuji silysia NH (1g)、溶離液としてEtOAc/ヘキサン=1: 10 (20mL) を使用] により精製し、化合物**C**を無色オイルとして得る。



### 4.2 化合物Cの還元



化合物**C** (0.15 mL、~1 mmol) とアゾジカルボン酸カリウム (1.9 g、10 mmol) をマグネチックスターを備えた試験管に入れる。5mLのEtOHを加えた後、懸濁液を70°Cで加熱する（乾燥アルミニウムブロックバスを使用）。次に、EtOH (5mL) 中の酢酸 (1.2mL、20mmol) の溶液を反応混合物に滴下添加する。一晩攪拌した後、反応混合物を室温まで冷却する。混合物をNaHCO3の飽和水溶液 (10 mL) で希釈し、酢酸エチルで抽出する (2回)。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、Na2SO4上で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、化合物**D**を含む物質を得る。