

化学生命工学実験 3 レポート

医薬品リドカインの合成

LIDOCAINE AS A SYNTHETIC DRUG

班番号：4 班

報告者：082110424 中村優作

共同実験者：戸田明希, 中島志人, 中村里新

提出日：2023 年 11 月 16 日

1 目的

リドカインは局所麻酔薬として用いられ、皮膚に塗布したり、神経に注射した時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。本実験ではリドカインを合成し、それぞれの合成手順での結果について考察することを目的とする。

2 実験操作・結果

2.1 SnCl_2 還元による 2,6-ジメチルアニリンの合成

100mL 三角フラスコに、2,6-ジメチルニトリルベンゼン 2.5g(2.25mL) を冰酢酸 25mL に溶かした。別の 100mL 三角フラスコに 10g $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ を 20mL 塩酸塩に溶かした。調整したこれらの 2 つの溶液を振り混ぜて混合し、15 分間放置した。混合物を冷却し、ブフナー漏斗で結晶塩を集めた。三角フラスコに結晶を移し、12mL の水を加えた。30%NaOH を注意深く加えて強塩基性にした。冷却し、ジエチルエーテル 15mL と 10mL で抽出した。エーテル抽出液を水 10mL で 2 回洗浄した。食塩水 10mL で 1 回洗浄した。 Na_2SO_4 上で乾燥した。濾過した溶液を 100mL 丸底フラスコに移した。エバボレーションにより溶液を蒸発させ、黄色の溶液を得た。重量を測定したところ、0.16g であった。

理論値を計算すると以下のようになつた。

$$\text{Yield} = \frac{2.5\text{g}}{151.17\text{g/mol}} \times 121.18\text{g/mol} = 2.0\text{g} \quad (1)$$

したがつて、収率は $0.155\text{g}/2.00\text{g} \times 100 = 7.8\%$ であった。

2.2 α -クロロ-2,6-ジメチルアセトアニリドの合成

試験管に、2,6-ジメチルアニリン 0.35g、冰酢酸 1.75mL、クロロアセチルクロライド 1.85g(1.3mL)、オイルバス 40~50°C に 15~20 分温めた。酢酸ナトリウム 2.5g を水 50mL 溶かした溶液に加えた。冷却し、生成物をブフナー漏斗で集めた。ろうとの中の固体を酢酸臭がなくなるまで水ですすぎ、濾紙に移して風乾させた。重量を測定したところ、0.375g であった。

キシリジンに対して過剰量のクロロアセチルクロライドを用いたため、理論値を計算すると以下のようになつた。

$$\text{Yield} = \frac{0.35\text{g}}{121.18\text{g/mol}} \times 197.67\text{g/mol} = 0.57\text{g} \quad (2)$$

したがつて、収率 $0.375\text{g}/0.571\text{g} \times 100 = 66\%$ であった。

2.3 α -ジメチルアミノ-2,6-ジメチルアセトアニリドの合成

試験管に、 α -クロロ-2,6-ジメチルアセトアニリド 0.375g、とトルエン 5mL を混合した。0.011g のジエチルアミンを加え、オイルバスで 100°C に温めた。反応の進行を 30 分ごとに 2 回 TLC で確認した。混合物を冷却して濾過したところ、0.261g の固体が得られた。濾液を分液漏斗に移し、10mL の 3M HCl で 2 回抽出し

た。三角フラスコで水層を冷却した。30%NaOH を 10mL 加え、溶液を強塩基性にした。20mL のペンタンで抽出し、ペンタン層を 5mL の水 6 回で洗浄した。Na₂SO₄ で乾燥した。50mL 丸底フラスコに移してエバボレーションを行い濃縮し、生成物の重量を測ったところ、0.13g であった。

TLC の結果、反応液には原料のスポットと生成物のスポットが確認され、完全には反応が進行していなかったと言える。1 回目の TLC の R_f 値を求める以下のようにになった。

$$R_f(\text{原料}) = \frac{2.0\text{cm}}{4.2\text{cm}} = 0.48 \quad (3)$$

$$R_f(\text{反応物}) = \frac{1.3\text{cm}}{4.2\text{cm}} = 0.31 \quad (4)$$

また。理論値を計算すると以下のようなになった。

$$\text{Yield} = \frac{0.375\text{g}}{197.67\text{g/mol}} \times 234.35\text{g/mol} = 0.44\text{g} \quad (5)$$

したがって、収率は $0.131\text{g}/0.445\text{g} \times 100 = 29\%$ であった。

3 考察及び課題

3.1 SnCl₂ 還元による 2,6-ジメチルアニリンの合成

3.1.1 反応機構

反応機構を図 1 に示す。電気陰性度の大きい酸素原子に結合して求電子性が高い状態の窒素原子に対し、スズが求核攻撃をすることで反応が始まる。酸素原子は、溶媒中のプロトンに結合し、水として脱離し、最終的にアミンとなる。

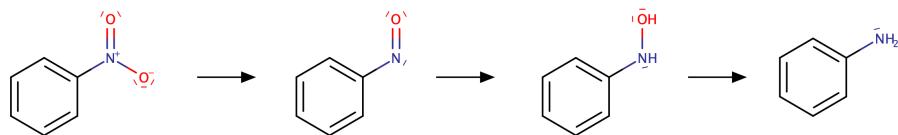


図 1: SnCl₂ 還元による 2,6-ジメチルアニリンの合成の反応機構

3.1.2 問 1 の回答

元素分析の結果から、分子量で割ってモル比を求めたところ、C : H : Cl : N : Sn = 16 : 24 : 6 : 2 : 1 となった。反応に用いた 2,6-ジメチルアニリンの分子式が C₈H₉NO₂ であることとから、図 2 のような構造が考えられる。

3.1.3 問 2 の回答

SnCl₂ 還元の化学反応式は以下のようになる。Sn が還元剤として働き、2 値から 4 値に酸化される。



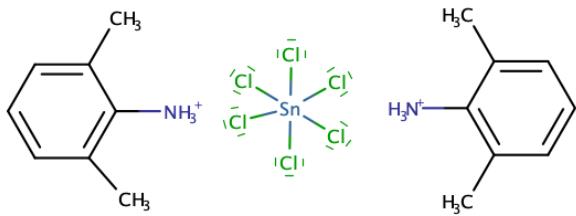


図 2: 単離された結晶塩の構造

実際に使用した反応物のモル比は、2,6-ジメチルニトリルベンゼン : $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ = 0.0165 : 0.0443 = 1 : 2.7 であった。理論値は 1 : 2 であるため、過剰量の $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ を用いたと考えられる。

3.1.4 収率が低い原因

収率が 7.8% と、極端に低くなってしまった。原因として、溶液を 15 分間放置して固体を析出させる際、十分に固体が析出しておらず、ブフナー漏斗で回収できなかったことが考えられる。

3.2 α -クロロ-2,6-ジメチルアセトアニリドの合成

3.2.1 反応機構

反応機構を図 3 に示す。クロロアセチルクロライドはカルボン酸誘導体であり、アミノ基のような求核剤と置換反応を起こす。Cl の電気陰性度は大きく、脱離能が高いため、カルボン酸誘導体の共鳴構造での Cl の寄与は小さく、求核剤による反応を受けやすい。[1]

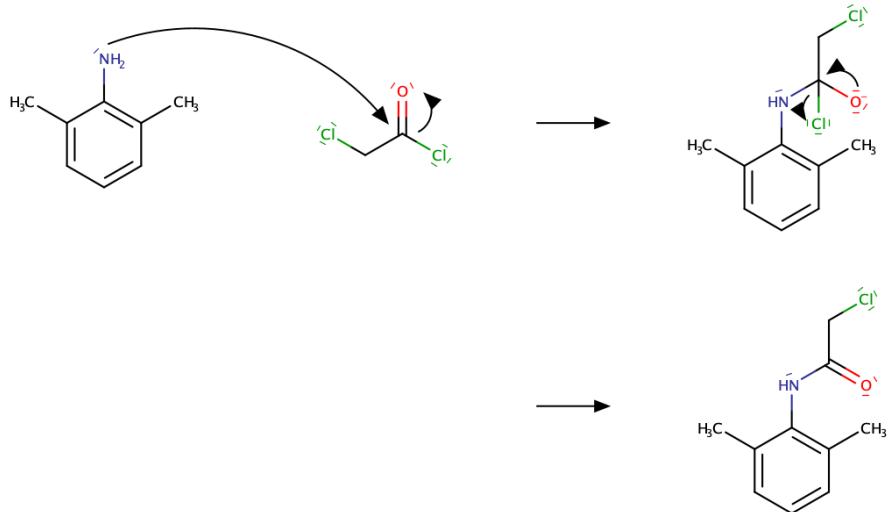


図 3: α -クロロ-2,6-ジメチルアセトアニリドの合成の反応機構

3.2.2 問 3 の回答

酢酸ナトリウム溶液を加えることで、アミン由来のプロトンが酢酸ナトリウムによって中和されるためだと考えられる。 α -クロロ-2,6-ジメチルアセトアニリドが共役酸として溶媒中に残るため、図 4 のように、酢酸イオンが求核剤として働き、プロトンが脱離する。このような中和反応を利用して目的の化合物を析出させるための役割を果たしていると考えられる。

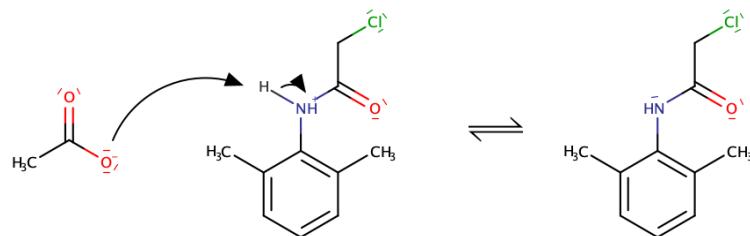


図 4: 酢酸ナトリウムの働き

3.3 α -ジメチルアミノ-2,6-ジメチルアセトアニリドの合成

3.3.1 反応機構

反応機構を図 5 に示す。ジエチルアミンが求核剤として働き、 $\text{Sn}2$ 反応が起こり、電気陰性度が高く脱離能が高い Cl^- が脱離する。ケトンのカルボニル炭素の方が求電子性は大きいと考えられるが、ジエチルアミンはかさ高い塩基であり、立体障害的にカルボニル炭素に対して求核攻撃をすることは難しいと考えられる。

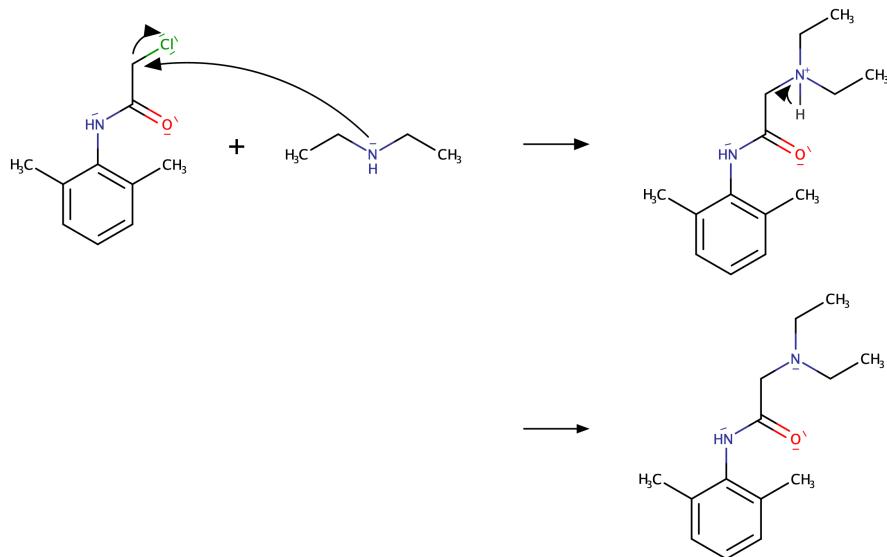


図 5: α -ジメチルアミノ-2,6-ジメチルアセトアニリドの合成の反応機構

3.3.2 収率が低い原因

収率が 29% と、低くなってしまった。原因として、反応が完全に進行していなかったことが考えられる。TLC の結果、反応液には原料のスポットと生成物のスポットが確認され、完全には反応が進行していなかったと言える。そのため、完全に反応が進行したことを確認してから、次の工程に進むことで収率を上げることができたと考えられる。

3.3.3 溶液を強塩基性にする理由

この反応はプロトンの脱離を伴う反応である。塩基性条件下では、 OH^- が求核剤として働いてプロトンが脱離する。逆に塩基性条件下でない場合、ジエチルアミンが求核剤として働いてジエチルアミンがプロトン化されたものが生成すると考えられる。この場合、 α -ジメチルアミノ-2,6-ジメチルアセトアニリドの合成の反応が進行しづらくなるため、溶液を強塩基性にする必要があると考えられる。

3.3.4 問 4 の回答

3.3.3 で述べたように、ジエチルアミンがプロトン化されたものと、塩化物イオンとが結晶を生成したと考えられる。この反応の平衡方程式は以下のようになる。



4 結論

目的のリドカインを合成することができた。しかし、全体的に収率が低くなってしまったため、完全に結晶を析出させる、反応が完全に進行したことを確認するなどの工夫が必要であると考えられる。

参考文献

- [1] ポルハルト・ショアー現代有機化学第 8 版下, 20 章