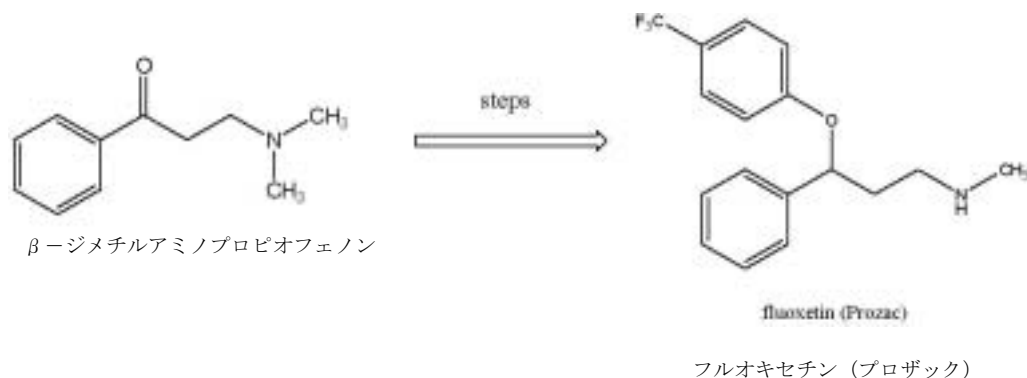


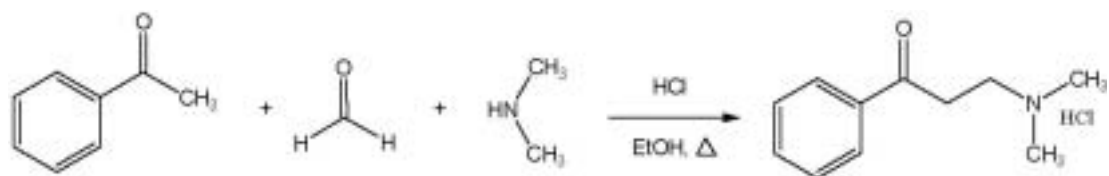
問題 3 5 : β -ジメチルアミノプロピオフェノン塩酸塩の合成

序文

プロザックは有名な抗うつ剤であり、またうつを軽減することができることから、”幸福の薬”としても知られている。プロザックの活性成分はフルオキセチンである。フルオキセチンは4工程にて β -ジメチルアミノプロピオフェノンから合成される。



この標的分子は、3つ、あるいはそれ以上の出発物質をもちいたワンポット反応（ひとつの容器で行われる複数の反応）により合成することができる。ワンポット反応はマルチコンポーネント反応(MCR)としても知られている。古典的な人名反応がMCRで用いられることにより、医薬品の製造において汎用される有機化学反応となった。こうした反応は、低分子の医薬品類似化合物のライブラリー（化合物群）の構築に用いられている。例えば、マンニヒ反応は3つの合成フラグメント（注：ここでは原料と考えるとわかりやすい）からひとつの化合物を合成する「ワンポット」組み合わせ反応である。このMCRは β -ジメチルアミノプロピオフェノンの合成にも用いることが可能で、パラホルムアルデヒドとジメチルアミン塩酸塩をアセトフェノンの存在下で混合することにより、直接 β -ジメチルアミノプロピオフェノンが得られる。



材料

アセトフェノン(R 22-36, S 26)、濃塩酸(R 23-34-37, S 26-45)、
ジメチルアミン塩酸塩(R 22-36/37/38, S 26-36/37)、
パラホルムアルデヒド(R 20/22-37/38-40-41-43, S 26-36/37/39-45)、
エタノール(R 11, S 7-16)、エチルエーテル(R 12-19-22-66-67, S 9-16-29-33)、
ヘキサン(R 11-38-48/20-51/53-62-65-67, S 9-16-29-33-36/37-61-62)、
メタノール(R 11-23/24/25-39/23/24/25, S 7-16-36/37-45)、

酢酸エチル(R 11-36-66-67, S 16-26-33)、炭酸水素ナトリウム、アセトン
過マンガン酸カリウム(R 8-22-50/53, S 60-61)、塩化亜鉛(Ⅱ)(R 22-34-50/53, S
26-36/37/39-45-60-61)
塩化鉄(Ⅲ)(R 22-38-41, S 26-39)、硝酸銀(R 34-50/53, S 26-45-60-61)
水酸化ナトリウム(R 35, S 26-37/39-45)、アンモニア(R 34-50, S 26-36/37/39-45-61)
2、4-ジニトロフェニルヒドラジン(R 1-11-22, S 35)、濃硫酸(R 35, S 26-30-45)

器具

25 mL 丸底フラスコ、50 mL 三角フラスコ、スターラー、温度調節器、マントルヒーター、
砂、スタンド、クランプ、クランプホルダー、融点測定器、キャピラリー、かくはん子、
還流冷却器、ホース、ブフナー漏斗、吸引瓶、ガラス棒、ろ紙、100 mL ビーカー、TLC プ
レート(シリカゲル 60 F₂₅₄, 層厚: 250 μm, ガラス板上に固定)、マイクロシリンジ、フ
タ付きの展開層、紫外線ランプ

実験手順

ドラフトの中でアセトフェノン 2 mL、ジメチルアミン塩酸塩 0.65 g、及びパラホルムアル
デヒド 1.76 g を25 mL 丸底フラスコに入れる。このフラスコに 4 mL の 95% エタノー
ルを加えた後に、40 μL の濃塩酸を加える。かくはん子を入れ、フラスコに還流冷却器を
取り付けた後、あらかじめ120℃に加熱した砂浴にフラスコを入れ、混合物を2時間加熱還
流する。反応混合物をすこし冷却し(50-80℃まで)、小さな三角フラスコに移す(注ぎ入
れること、生成物がピペット内で固まることがあるので、ピペットを用いないこと)。こ
のフラスコにアセトン16 mLを加えた後、室温まで冷却し、ガラス棒で十分にかくはんする。
混合物を氷浴につけて、完全に結晶化させた後に、吸引瓶につけたブフナー漏斗を用いて
ろ過し、固体を4 mL のアセトンで洗う(最後にフラスコに残った固体を移すために 1 mL の
アセトンを用いてもよい)。漏斗上で最低20分間、生成物を乾燥させた後、生成物の質
量を測定し、融点を測る。

TLC で展開するために、塩になっていないアミンを炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて有
機層に抽出する。まず、約0.1 g の生成物を蒸留水に溶解し、溶液を小さな分液漏斗に移
す。次に、有機溶媒としてエチルエーテルを加え、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液を用
いて中和する。液性の確認にはpH 試験紙を用いること。このようにして、TLC用の有機層
を得る。TLCの展開は、酢酸エチル：ヘキサン(体積比 2：1)または、酢酸エチル：
メタノール(体積比 2：1)を用いて行うこと。

定性試験

以下の試験を行い、観察結果を報告せよ。

1) バイヤー試験(過マンガン酸カリウム): アルケン及びアルキン

(*この試験は多くのオレフィン、またはアセチレン官能基の存在を明らかにするのに有用
である)

生成物30 mgを2 mLの水に溶解した溶液に、0.1 M 過マンガン酸カリウム水溶液を滴下した時
の、結果を報告せよ。

2)ルーカス試験:アルコール

(*この試験は低分子量の第一級、第二級、及び第三級アルコールを識別するのに有用である)

塩化亜鉛136 gを濃塩酸89 mLに氷冷しながら溶解し、ルーカス試薬を調製する。次に、試験管に30 mgの生成物を入れ、ルーカス試薬2 mLを加える。不溶性の塩化アルキルが生成するには時間がかかり、塩化アルキルは溶液層、あるいは乳濁液となるので注意すること。

3)塩化鉄試験:フェノール

(*この試験はフェノールを識別するのに有用である)

水2 mL、またはエタノールと水の混合溶媒2 mLに30 mgの生成物を溶かし、最大3滴の2.5%塩化鉄水溶液を加える。フェノールが存在する場合、たいてい赤、青、紫、あるいは緑色に呈色する。エノールが存在する場合には赤、紫、あるいは茶褐色に呈色する。

4)トレンス試薬(銀-アンモニア錯イオン):アルデヒド

(*この試験はアルデヒドをケトン、あるいは他のカルボニル化合物と識別するのに有用である)

きれいな試験管に5%硝酸銀水溶液2 mL、および10%水酸化ナトリウム水溶液1滴を加える。よく振り混ぜながら、暗色の酸化銀の沈殿がちょうど溶解するまで2 M水酸化アンモニウム溶液を1滴ずつ加える。調製した試薬全量を使い、(液体の試料を一滴または)、生成物30 mgを加え、試験管を振り混ぜて混合し、室温にて20分間放置する。何もおこらない場合には試験管を、水を入れたビーカー中にて35°C、5分間加熱する。

注) トレンス試薬をそのまま保存すると爆発性の物質が生成する可能性があるため、必ず実験直前に調製する。反応液も危険なので保管しない。

5)2,4-ジニトロフェニルヒドラジン試験:アルデヒド及びケトン

(*この試験はアルデヒドとケトンを識別するのに有用である)

2,4-ジニトロフェニルヒドラジン3 gを15 mLの濃硫酸に溶解し、この溶液を水20 mLと95%エタノール70 mLの混合溶媒によくかくはんしながら加えて2,4-ジニトロフェニルヒドラジン試薬を調製する。100 mgの固体生成物を95%エタノール2 mLに溶解し、この溶液をジニトロフェニルヒドラジン試薬2 mLに加えて、試験管をよく振り混ぜる。もし沈殿が直ちに生成しない場合には、溶液を室温にて15分間放置する。

結果

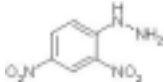
一 試薬及び生成物 (計算の過程も示せ)

試薬 (化合物名)	分子量 (g/mol)	使用したグラム数 (あるいは mL)	使用した mmol 数	当量	物理的性質
生成物 [分子量 = _____ g/mol] 重量: _____ g 収率: _____ %					

一 融点: _____ °C (測定値)

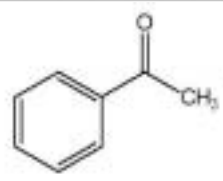
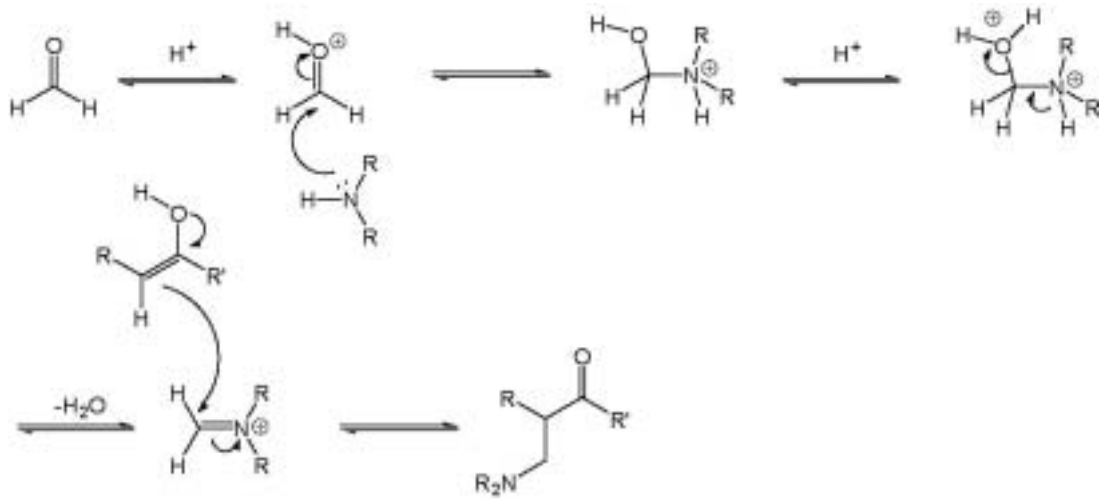
_____ °C (文献値)

一 R_f 値 (R_f 値およびそれぞれのスポットの大きさ、及び形状を記録せよ)
(計算の過程も示せ)

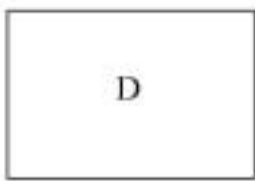
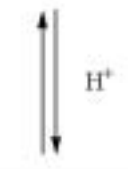
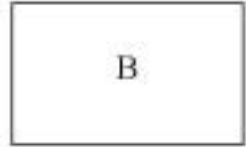
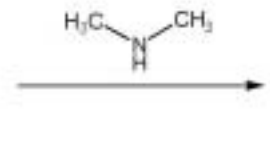
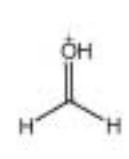
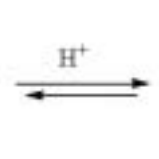
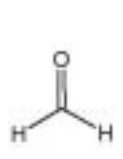
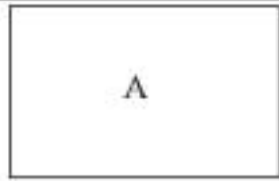
試験試薬	試験結果	
	観測結果	予想された結果
1) KMnO_4 (バイヤー試験)		
2) HCl , ZnCl_2 (ルーカス試験)		
3) FeCl_3 (塩化鉄溶液)		
4) $\text{AgNO}_3/\text{NaOH}/\text{NH}_3$ (トレンス試薬)		
5) 2,4-ジニトロフェニルヒドラジン試験 		

問

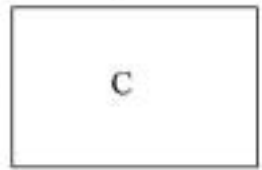
マンニッヒ反応の一般的な反応機構の代表例を以下に記す。反応全体を段階的に説明せよ。試験で行われた反応について機構 (すなわち、電子の“押し出し”) を記述せよ。



keto-enol tautomerism
 ケト-エノール互変異性



+ H₂O



A + D

