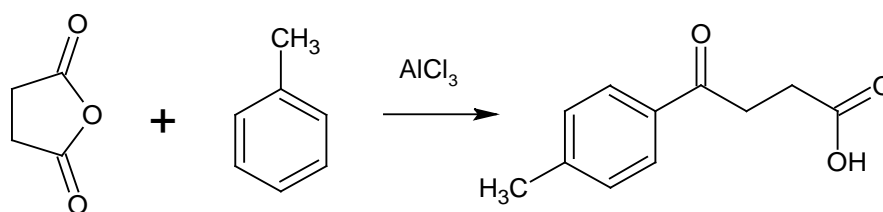


問題 30. 3-(4-メチルベンゾイル)プロピオン酸の合成

Friedel-Crafts 反応は、1877年にソルボンヌで C. Friedel と J. Crafts により開発された、アシル化やアルキル化（さらにあまり重要でない他の置換）を行う一連の合成反応である。

Friedel-Crafts アシル化は、芳香族環へのアシル基導入に用いられる。この際、アシル化試薬にはハロゲン化アシルもしくはカルボン酸無水物が適宜用いられ、触媒には強力なルイス酸が使われる。今日では、Friedel-Crafts アシル化は、芳香族ケトンやアルキル基で置換された芳香族ケトンを供給する重要な合成方法となっている。これらの化合物は、薬剤や染料、その他の有益な化合物を製造するための重要な中間体となっている。



一方で、Friedel-Crafts アルキル化ではアルキルの多置換体が生じ、これらが混在した状態で与えられる。このため、Friedel-Crafts アルキル化はあまり用いられない。

そこで、アルキル化の対応策として、Friedel-Crafts アシル化で合成した化合物を対応するアルカンに還元する手法（例えば、Clemmensen 還元もしくは Wolff-Kishner 還元）がとられる。これらの還元反応は容易に進行する。

試薬類

- トルエン（脱水）, 25 g
- 無水コハク酸, 5 g
- 塩化アルミニウム（無水物）, 13.3 g
- ジクロロメタン（塩化メチレン）, 100 mL
- ヘキサン, 75 mL
- 濃塩酸, 25 mL
- 硫酸ナトリウム（か焼）, 20 g
- 蒸留水, 100 mL

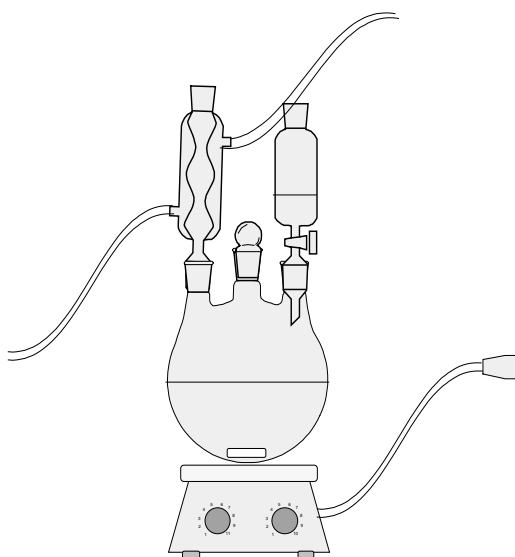
物質	名前	状態	GHS(化学品の分類および表示に関する世界調和システム) 危険有害性情報
C_7H_8	トルエン	液体	H225, H304, H315, H336, H361, H373
$C_4H_4O_3$	無水コハク酸	固体	H302, H319, H335
$AlCl_3$	塩化アルミニウム	固体	H315, H319, H335, H402
CH_2Cl_2	ジクロロメタン	液体	H302, H315, H320, H351
C_6H_{14}	n-ヘキサン	液体	H225, H304, H315, H335, H336, H361, H373, H411
HCl	塩酸	水溶液	H302, H314, H318, H335, H402
$NaSO_4$	硫酸ナトリウム	固体	H317

設備とガラス器具

- スタンドとクランプ
- 三口フラスコ, 250 mL
- 還流冷却器
- 滴下漏斗, 100 mL
- 加熱機能付き攪拌器
- テフロン製攪拌子
- ホース
- ジョイント付き温度計
- ガラス栓
- 氷浴
- メスシリンダー, 50 mL
- ビーカー, 100 mL
- 分液漏斗, 250 mL
- ロータリーエバポレーター
- 濾紙
- ガラス濾過器, 空孔率 2-3 真空濾過用ブンゼンフラスコ
- ガラス棒
- 融点測定器
- 融点測定用キャピラリー (2-3 本ずつ)
- ガラスキャピラリー保存用ガラス管
- スパチュラ
- ガラス器具継ぎ手用テフロンスリーブもしくは真空グリース
- 化学天秤 (± 0.001 g)

手順**A. 器具の組み立て**

この下の図に示されるように器具を組み立てる。すべての接合部にはテフロンスリーブを用いるか、もしくは真空グリースを塗る。

**B. 試薬の準備と目的化合物の合成**

三口フラスコをスタンドに取り付け、フラスコが攪拌機の上になるように固定する。25 g のトルエンと 5 g の無水コハク酸を攪拌子とともにフラスコに入れ、還流冷却器および滴下漏斗を取り付ける。続いて、溶液の攪拌を開始し、攪拌したまま三口フラスコの空いている口から 13.3 g の細かい粉末状の無水塩化アルミニウムを少しずつ加える。加え終わったら、空いている口に温度計を取り付ける。この際、温度計の先が反応液に浸るように固定する。加熱を開始したら、フラスコの口を栓で塞ぎ、反応混合液を 60°C で 1 時間激しく攪拌する。

C. 生成物の単離

フラスコを室温に戻し、氷浴上に置く。60 mL の氷で冷やした水を滴下漏斗に満たす。反応混合液を激しく攪拌したまま、滴下漏斗からゆっくりと全量の水を滴下する。冷水を加え終わったら、(武田コメント：滴下漏斗から) 25 mL の濃塩酸を滴下し、さらに 60 mL のジクロロメタンを加える。反応液を分液漏斗に移し、しっかりと栓をする。

分液漏斗を上下に動かして反応液を数分間激しく浸透したのち、静置して相分離を待つ。十分に相分離しない場合には、さらに 10 mL の水と 10 mL のジクロロメタンを加える。相分離後に有機溶媒層を回収する。抽出率を高めるために、残った水層に 20 mL のジクロロメタンを加え上記と同様の分離操作を行う。これを 2 回繰り返す。回収した有機溶媒層を分液漏斗中にまとめ、分液漏斗を用いて 30 mL の水で洗浄する。有機溶媒層を取り出し、か焼した硫酸ナトリウムを加え 1 時間乾燥させる。濾紙もしくはガラス濾過器を使用し乾燥剤を濾取する。濾液を体積が 20% 程度になるまでロータリーエバポレーターで濃縮する。

D. 生成物の精製

ロータリーエバポレーターで濃縮後、残渣をビーカーに移し 30 mL のヘキサンを加える。この操作により、反応生成物の結晶化が始まる。ビーカーを氷浴に 20 分間置き、完全に結晶化させる。結晶をガラス濾過器で濾取し、生成物を 1 回あたり 15 mL のヘキサンで 3 回洗浄する。

E. 生成物の分析

生成物を秤量する。収率を計算する。

生成物の結晶をキャピラリー（ガラス細管）に封入するため、片端を閉じたキャピラリーの閉じられていない方の先を結晶に押し入れる。キャピラリーを逆さにして振りおろし、閉じられた端の先まで結晶を落とす。キャピラリーの閉じられた端の先まで生成物が満たされているかどうかを確認する。融点測定器にキャピラリーをセットし、生成物の融点を記録する。参照データ値と測定値を比較し、生成物の純度について考察する。

注記. 得られた生成物の純度が高い場合は、問題 31 の出発原料として使用することができる。

設問

1. Friedel-Crafts 求電子置換反応により、芳香環に 2 つのアシル基を導入することは可能だろうか？ 1,4-ジアセチルベンゼンを得るための方法を答えなさい。

2. 中性溶媒（例えば THF）中での O-アシル化反応について、フェノール、*p*-ニトロフェノール、*p*-メトキシフェノールの反応性を比較しなさい。選択した最も反応性が高い化合物とプロピオン酸クロリドとの反応スキームを答えなさい。
3. Friedel-Crafts アルキル化と比べて Friedel-Crafts アシル化が頻繁に使用されるのはなぜか答えなさい？
4. 本項中に述べたもの以外で、Friedel-Crafts アシル化に使用できる試薬を答えなさい？
5. 反応終了時にすぐに反応液に氷で冷やした水と濃塩酸を加えるのはなぜか答えなさい？
6. 塩化アルミニウムは 2 倍量と過剰に使用しているのはなぜか答えなさい？