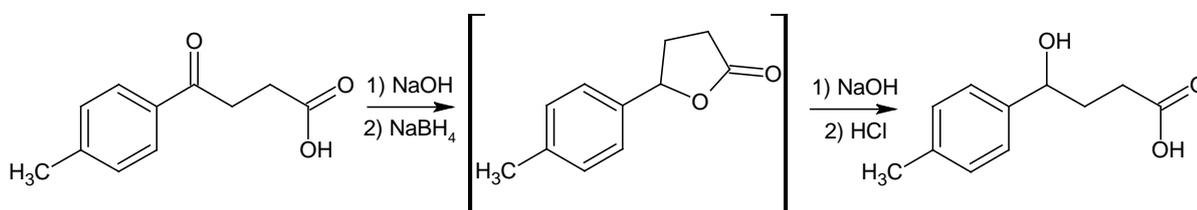


問題 31. 4-(4-メチルフェニル)-4-ヒドロキシ酪酸の合成

カルボニル化合物の酸化還元反応における中間体の炭素の酸化状態は、反応への関与のしやすさをよく示している。反応条件に応じて、カルボニル化合物は（アルデヒドの場合には第一級の、トンの場合には第二級の）アルコールか、または飽和炭化水素に還元される。飽和炭化水素の生成反応は、昇温や高圧条件下での水素化が典型的であるが、例えば Clemmensen 還元や Wolff-Kischner 還元では比較的温和な条件下でも進行する。

カルボニル化合物のアルコールへの還元は、接触水素化により容易に進行する。しかし、実験操作の簡便さや試薬が入手しやすいとの理由から、現在では以下に示す他の方法がよく用いられる。アルミニウム（あるいはホウ素）、そしてアルカリ金属のヒドリド錯体は、多様な温度条件においても高い還元能を示し、また異なる極性の反応溶媒に対しても適宜試薬を選択できることから、有機合成に必要不可欠となっている。本課題では、そのような試薬のひとつである水素化ホウ素ナトリウムについて理解を深める。



試薬類

- β-(4-メチルベンゾイル)-プロピオン酸, 4 g
- 水素化ホウ素ナトリウム, 0.8 g
- 水酸化ナトリウム, 2.5 M 水溶液, 24 mL
- 塩酸, 6 M 水溶液, 20 mL
- 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
$C_{11}H_{12}O_3$	β -(4-メチルベンゾイル)-プロピオン酸	固体	H315, H319, H335
$NaBH_4$	水素化ホウ素ナトリウム	固体	H260, H301+H311, H314
$NaOH$	水酸化ナトリウム	水溶液	H314
HCl	塩酸	水溶液	H302, H314, H318, H335, H402

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
- ビーカー, 100 mL (それぞれ 2 つ)
- pH 試験紙
- ガラス濾過器, 空孔率 2-3
- 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
- Analytical balances (± 0.001 g)
- 化学天秤 (± 0.001 g)

手順

A. 器具の組み立て

問題 30 中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、真空グリースを塗る。

B. 試薬の準備と目的化合物の合成

12 mL の水に 0.8 g の水素化ホウ素ナトリウムを加えた溶液を調製し、予め 0~5°C に冷やしておく。三口フラスコをスタンドに取り付け、攪拌機の上にフラスコがくるように固定する。必要量の試薬を計り分ける。4 g の β -(4-メチルベンゾイル)-プロピオン酸と 12 mL の 2.5 M 水酸化ナトリウム水溶液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。反応溶液の攪拌を開始する。三口フラスコの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。フラスコを氷浴中に置き、反応溶液液が 0~5°C まで冷えたら、激しく攪拌しながらあらかじめ冷やしておいた水素化ホウ素ナトリウム溶液をすばやく加える。氷浴を外し、反応溶液液を室温まで戻す。反応溶液が沸騰するまで徐々に温め、40 分間還流する。その後、加熱したまま反応溶液に 12 ml の 2.5 M 水酸化ナトリウム水溶液を加え、さらに 20 分間還流する。

C. 生成物の単離

加熱を止める。フラスコを室温まで冷やし、続いて塩化ナトリウムを加えた氷浴につける。滴下漏斗に 15 mL の 6 M 塩酸を入れ、激しく攪拌しながらゆっくりとフラスコ内に加える。この際、pH 試験紙を用いて反応溶液の pH を連続して測定する（ガラス棒を使用してフラスコの空いている口から反応溶液の液滴を採取し pH 試験紙にスポットする）。

重要! 反応溶液の温度は 5°C を超えてはならない。温度計の先を反応溶液中に維持し、こまめに温度を制御する。pH を 2 に調整すると、白色の結晶が沈殿してくる。ガラス濾過器で生成物を濾取し、濾液の pH が 4 から 5 になるまで氷水で 2 から 4 回洗浄する。

得られた白色沈殿物を濾紙上で数時間風乾させる。乾燥を早めるためには、沈殿物を丸底フラスコに移し、ロータリーエバポレーターを使用して減圧下で乾燥させる。（生成物の乾燥が進んで純度が上がれば、融点が化合物本来の値に近づくため）融点を測定すれば、生成物の乾燥状態を調べられる。

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数回振りおろし、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。

設問

1. 反応に加えたアルカリは出発原料と反応中間体にどのような影響を与えるだろうか？中性の溶媒中での水素化ホウ素ナトリウムと水との反応式を書きなさい。ラクトンの開環の機構を示しなさい。
2. 合成の最終段階で加えた酸が生成物の沈殿を生じさせるのはなぜだろうか？
3. アルキルアルデヒドとジアルキルケトンと比較した場合、どちらのカルボニル基が水素化ホウ素ナトリウムでより還元されやすいかを説明しなさい。
4. 本問題中で取りあげた反応は、同一分子内にカルボキシル基が存在する場合のケト基の選択的還元の例である。では逆に、カルボニル基が存在する場合に、カルボキシル基を選択的に還元する方法を答えなさい。
5. 触媒量の強酸存在下において、メタノール中で出発化合物がケト酸と等モル量のシクロヘキシルアミンで処理され、続いて水素化ホウ素ナトリウムと反応したとき、分子式が $C_{17}H_{25}NO_2$ である化合物が生じた。最終生成物および中間体の分子構造と、さらに反応の第一段階における反応機構を答えなさい。