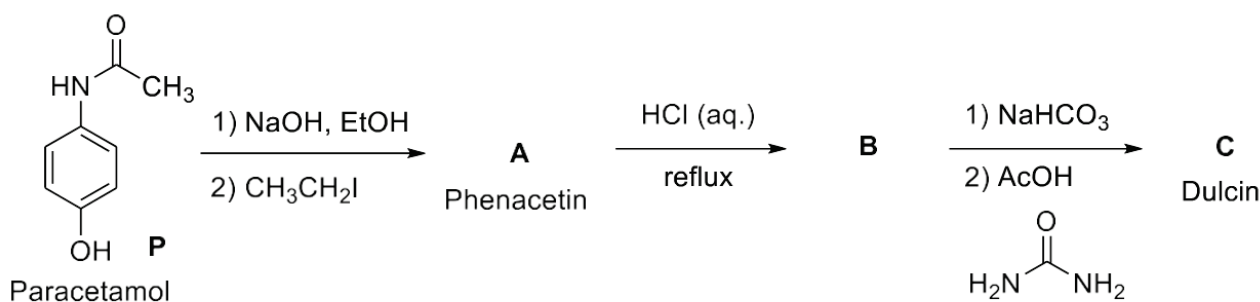




## 問題P8. 医薬品から甘味料への変換

この課題では、Paralen®などの名称で薬局などで販売されているパラセタモール（アセトアミノフェン）の錠剤から、人工甘味料であるズルチンの多段階合成を行う。

（訳注：日本国内で市販されているアセトアミノフェン製剤は他の成分を含んでいるものがほとんどであるため、実験には試薬として入手したアセトアミノフェンを用いることを推奨する。またズルチンには肝毒性があるため現在は食品への添加が禁止されており、合成したズルチンは口に入れてはならない）



### 使用する薬品

- パラセタモール1.00 gを含むパラセタモール錠剤（または純粋なパラセタモール1.00 g）
- 1.0 M 水酸化ナトリウム溶液（95%エタノール）, 8 cm<sup>3</sup>
- ヨードエタン, 1 cm<sup>3</sup>
- 6.0 M 塩酸（20% w/w）, 5 cm<sup>3</sup>
- 炭酸水素ナトリウム, 3.00 g
- 氷酢酸, 2滴
- 尿素, 1.37 g
- ヘキサン, 5 cm<sup>3</sup>（訳注：原文では安全のためヘキサンの異性体混合物だが、どちらでもよい）
- 95%エタノール, 5 cm<sup>3</sup>
- 酢酸エチル, 5 cm<sup>3</sup>

化学式	物質	状態	GHS危険有害性情報
C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>2</sub>	パラセタモール	錠剤又は純粋な固体	H302, H315, H317, H319
NaOH	水酸化ナトリウム	95%エタノールの溶液	H314
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> I	ヨードエタン	液体 (シリンジ内)	H302, H315, H317, H319, H334, H335
HCl	塩酸	水溶液	H315
NaHCO <sub>3</sub>	炭酸水素ナトリウム	固体	有害危険性無し
NH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	尿素	固体	有害危険性無し
CH <sub>3</sub> COOH	酢酸	液体	H226, H314
C <sub>6</sub> H <sub>14</sub>	ヘキサン異性体混合物	液体	H225, H304, H315, H336, H411
CH <sub>3</sub> COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	酢酸エチル	液体	H225, H319, H336
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH	エタノール	共沸混合物	H225, H319
CH <sub>3</sub> COCH <sub>3</sub>	アセトン	液体 (洗瓶内)	H225, H319, H336



## 器具・装置

- スタンドとクランプ
- ホットプレート付きマグネチックスターラーと攪拌子（前者は、油浴とマグネチックスターラーの組み合わせでも良い）
- 水流アスピレーター、または吸引濾過が可能な他の減圧用装置
- 50 cm<sup>3</sup>二口丸底フラスコ
- 50 cm<sup>3</sup>丸底フラスコ（2個）
- 25 cm<sup>3</sup>丸底フラスコ
- 還流冷却器と水を流すホース
- 100 cm<sup>3</sup>吸引瓶（2個）とゴムアダプター
- グラスフィルター付き漏斗（桐山漏斗またはブフナー漏斗と濾紙の組み合わせでも良い）
- メスシリンダー（10 cm<sup>3</sup>以上、2個）
- TLCプレート（UVランプで発光するもの）とキャピラリー
- TLC用展開槽、またはペトリ皿と小さいビーカー
- UVランプ（254 nm）
- 50 cm<sup>3</sup>または100 cm<sup>3</sup>三角フラスコ（2個）
- 桐山漏斗またはブフナー漏斗と濾紙
- パスツールピペットとピペットヘッド
- 1 cm<sup>3</sup>シリンジと針
- セプタムラバー
- pH試験紙
- ミクロスパーテル
- **P, A, C**のラベルを貼ったサンプル管（各1個、計3個）
- 乳鉢と乳棒
- ガラス棒
- 洗瓶
- 油浴
- 氷浴
- 融点測定器

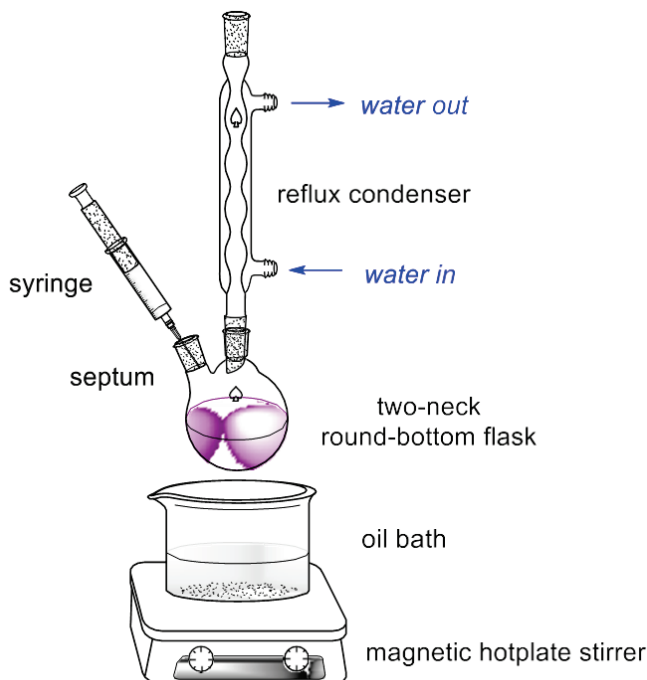
## 手順

### I. フェナセチン (A) の合成

1. パラセタモール1.0 gを含む錠剤、または純粋なパラセタモール1.0 gを乳鉢ですりつぶす。そのうちの少量（ミクロスパーテルの小さじ1杯）を**P**のラベルを貼ったサンプル管に移し、TLC用のサンプルとする。攪拌子を入れた50 cm<sup>3</sup>二口丸底フラスコに、漏斗または薬包紙を使って残りの粉末を全て移す。
2. パスツールピペットを用い、NaOHの1 Mエタノール溶液 8 cm<sup>3</sup>をフラスコに加える。フラスコの斜めの口にセプタムをはめ、ふちのゴムを折り返して密着させる。フラスコの垂直な口に還流冷却器を取り付けて冷却水を流し、フラスコを油浴に浸ける。攪拌しながら溶液を加熱し、沸騰が始まってから15分間還流させる（エタノールの沸点は78 °Cである）。
3. 火傷に注意してフラスコを油浴から取り出す。ニードルを取り付けた1 cm<sup>3</sup>シリンジにヨードエタン1.0 cm<sup>3</sup>を取り、セプタムに刺して熱い溶液にヨードエタンを滴下する（Figure P8）。シリンジを抜き、フラスコを再び油浴に浸けてさらに15分間還流させる。
4. グラスフィルターを用いた吸引濾過の準備をする。吸引瓶には約25 cm<sup>3</sup>の氷水を入れておく。フラスコを油浴から取り出し、還流冷却器を外して混合物が熱いまま吸引濾過する。不溶性固体（錠の成形剤）を取り除き、濾液を約2分放置する。吸引瓶の中に沈殿が生じるので、



他の減圧濾過装置を組み立て、固体をガラスフィルターで吸引濾過する。最初の吸引瓶は、少量 ( $5 \text{ cm}^3$ ) の氷水で2回洗浄し固体を集める。TLC分析のため、**A**のラベルを貼ったサンプル管に少量 (ミクロスパーテルの小さじ1杯) の固体**A**を取っておく。



**Figure P8.** ヨードエタンをシリンジで入れる

(訳注 : reflux condenser...還流冷却器、two-necked round-bottom flask...二口丸底フラスコ)

## II. ズルチン (C) の合成

1. 濾過した固体 (生成物**A**) をきれいな  $50 \text{ cm}^3$  丸底フラスコに移し、攪拌子を入れる。6 M 希塩酸  $5 \text{ cm}^3$  をパスツールピペットで加えた後、フラスコに還流冷却器を取り付けて攪拌しながら油浴で15分間加熱還流させる。
2. フラスコを油浴から取り出し、熱い溶液に3 gの  $\text{NaHCO}_3$  を3から5回に分けて固体のまま加えて中和する。この時、二酸化炭素の発生に注意しつつ、激しく攪拌して全体が固まらないようにすること。ガラス棒とpH試験紙を用いて、混合物のpHを測る。pHが6.0–6.5より低ければ固体の  $\text{NaHCO}_3$  を加え、高ければ希塩酸を加えて pHを調節する。
3. 中和が完了したら、混合物に対し尿素1.37 gと氷酢酸をパスツールピペットで2滴を加える。フラスコに還流冷却器を取り付け、油浴で60分加熱還流させる。
4. フラスコを油浴から取り出し、10分間放冷してから氷浴に漬ける。固体が沈殿するので、ガラスフィルターを用いて生成物**C**を吸引濾過する。得られた固体は氷水  $5 \text{ cm}^3$  で2回洗浄する。

## III. ズルチン (C) の再結晶

1. 生成物**C**をきれいな  $50 \text{ cm}^3$  丸底フラスコに移し、攪拌子を入れる。水  $15 \text{ cm}^3$  を加え、還流冷却器を取り付ける。固体が全て溶解するまで混合物を油浴で加熱還流する。必要であれば水を加える (ただし  $15 \text{ cm}^3$  以上は加えないこと)。
2. フラスコを油浴から取り出し、濾紙を用いて溶液が熱いまま濾過して濾液を三角フラスコに受ける。溶液を室温まで放冷した後、10分間氷浴に浸ける。結晶が析出し始めるので、十分



固体が生じたら生成物**C**をガラスフィルターを用いて吸引濾過する。得られた固体は氷水5 cm<sup>3</sup>で2回洗浄する。固体をガラスフィルター上で乾燥させる。

3. もし生成物が不純物を含んでいる（茶色が残っている）場合は、有機溶媒を用いて再結晶操作をもう一度行う。生成物を25 cm<sup>3</sup>丸底フラスコに移して攪拌子を入れ、ヘキサン5 cm<sup>3</sup>を加えて還流冷却器を取り付ける。混合物を油浴で加熱還流し、固体が全て溶解するまでパスツールピペットでエタノールを数滴ずつ加える。フラスコを油浴から取り出し、濾紙を用いて溶液を熱いまま濾過して濾液を三角フラスコに受ける。5分間放冷した後、氷浴に10分間浸ける。析出した結晶性固体を、2と同じ手順の吸引濾過で集める。
4. あらかじめ重量をはかったシャーレに生成物を移す。
5. 固体（**C**）のごく一部は、TLC分析用に**C**のラベルを貼ったサンプル管に取っておく。
6. 生成物の重量をはかり、**C**の融点を測定する。
7. パラセタモールの標準サンプル（**P**）とあなたのサンプル**A**と**C**をTLCで分析する。シリカゲルプレートを用い、酢酸エチルを展開溶媒とする。

### 結果の解析と設問

- P8.1 化合物**A**、**B**および**C**の構造式を描け。
- P8.2 用いた原料**P**の量に基づいて、**C**の理論収量（mg）を求めよ。
- P8.3 得られた**C**の収率（%）を求めよ。
- P8.4 **C**の融点を記せ。
- P8.5 化合物**P**、**A**および**C**の*R*値を記せ。
- P8.6 実験事実と予想される反応性に基づき、正しい選択肢を全て選べ。
- a) NaOHはパラセタモールの-OHを脱プロトン化し、色の付いたフェノラートを生じる。
  - b) NaOHはアセトアミドのメチル基を脱プロトン化する。
  - c) NaOHはパラセタモールとは反応せず、ヨードエタンの添加後に生じるH<sup>+</sup>とのみ反応する。
  - d) 脱プロトン化され負電荷を帯びた基質は、電氣的に中性なパラセタモールよりも反応性がはるかに高い。
  - e) ヨードエタンとの求核置換反応は、通常はS<sub>N</sub>1反応である（すなわち反応速度は求核剤の濃度と反応性に依存しない）。
  - f) アセトアミド部位は希塩酸に対して安定である。
  - g) アセトアミド部位は塩基（NaOHエタノール溶液）に対して安定である。
  - h) アリールエチルエーテルは希塩酸に対して安定である。
  - i) 生成物**B**は塩である（陽イオンと陰イオンを含む）。
  - j) 生成物**C**は塩である。
- P8.7 合成の最終段階で、尿素と酢酸が反応することで酢酸アンモニウムと共に生じる反応活性種はどれか。
- a) シアン化水素 H-C≡N
  - b) 雷酸<sup>(-)</sup>O-N<sup>(+)</sup>≡C-H
  - c) イソシアン化水素 H-N<sup>(+)</sup>≡C<sup>(-)</sup>
  - d) イソシアン酸H-N=C=O