

課題 5. リドカインの合成

試薬：

物質名	物質の状態、物性	備考	GHS 危険有害性情報
ジエチルアミン	液体、沸点 55.5 °C, 密度 0.706 g/mL, 分子量 73.14 g/mol	可燃性 腐食性	H225, H302+H332, H311, H314, H335; P210, P280, P301+P312, P303+P361+P353, P304+P340+P310, P305+P351+P338
エタノール (EtOH)	液体、沸点 78.2 °C, 分 子量 46.07 g/mol	可燃性	H225, H319; P210, P233, P240, P241, P242, P305, P351+P338
酢酸エチル (EtOAc)	液体、沸点 77.1 °C, 分 子量 88.11 g/mol	可燃性	H225, H319, H336; P210, P233, P240, P305+P351+P338, P403+P235
ヘキサン	液体、沸点 68.73 °C, 分子量 86.18 g/mol	可燃性	H225, H304, H315, H336, H361f, H373, H411; P201, P210, P273, P301+P310, P303+P361+P353, P331
塩酸 (HCl 水溶液, 3 M)	液体	腐食性	H290, H314, H335, P260, P280, P303+P361+P353, P305+P351+P338
<i>N</i> -(2,6-ジメチルフ ェニル)クロロア セトアミド	固体、 分子量 197.66 g/mol		H315, H319, H335; P261, P264, P271, P280, P302+P352, P305+P351+P338
水酸化ナトリウム (NaOH)	固体、 分子量 40.00 g/mol	腐食性	H290, H314; P234, P260, P280, P303+P361+P355, P304+P340+P310, P305+P351+P338
トルエン (PhMe)	液体、沸点 110.6 °C, 分子量 92.14 g/mol	可燃性	H290, H314; P234, P260, P280, P303+P361+P355, P304+P340+P310, P305+P351+P338
脱イオン水	液体、沸点 100 °C, 分 子量 18.02 g/mol		CLP 規則 (EC) No. 1272/2008 の定める有害物質ではない

課題 5. リドカインの合成

実験器具：

器具・装置	数
50 mL 丸底フラスコ	1
25 mL 丸底フラスコ	1
攪拌子	2
攪拌子リムーバー (磁石で良い)	1
pH 試験紙	指定なし
2.5 mL ホールピペット	2
安全ピペッター	1
15 mL メスシリンダー	1
10 mL メスシリンダー	3
スパチュラ	1
天秤	1 (生徒間で共用)
薬包紙	1
還流冷却器+ホース 2 本	1
オイルバス	1
温度計	1
スターラー付きホットプレート	1
実験スタンド	1
クランプ	3
100 mL 分液ろうと (コック付き)	1
ガラスろうと	1
250 mL 三角フラスコ	2
パスツールピペット	4
スポイト (パスツールピペット用)	1
ブフナーろうと	1
ろ紙	1
吸引ビン+ゴムアダプター+真空ホース	1
氷水浴	1
TLC 展開槽	1

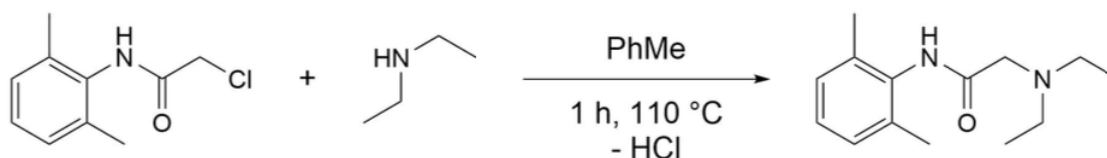
課題 5. リドカインの合成

バイアル (サンプル用)	4
TLC キャピラリ	2
TLC 板 (約 10 cm × 4 cm)	4
ピンセット	1
鉛筆	1
フェルトペン (防水)	1
定規	1
UV ランプ	1 (生徒間で共用)

課題 5. リドカインの合成

はじめに：

リドカインは局部麻酔剤であり、世界保健機構の定める「必須医薬品リスト」に掲載されている。この課題ではリドカイン合成の最終段階を通じて、簡単な反応のモニタリングを行う。



実験手順：

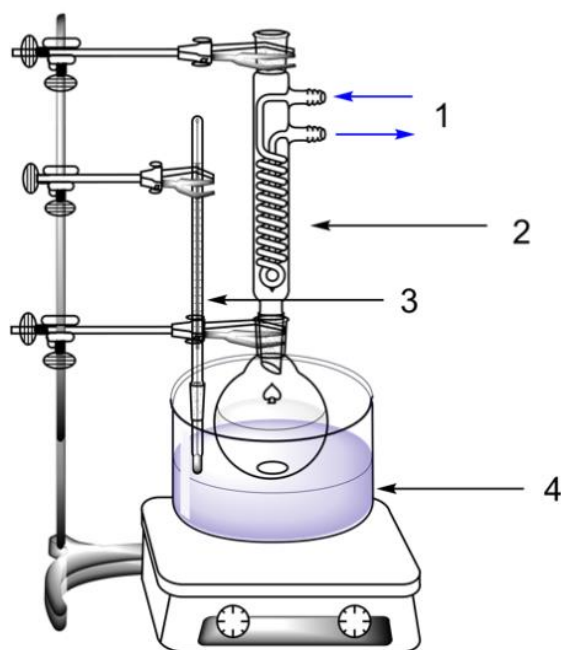


図 1：1 = 冷却水、2 = 還流冷却器、3 = 温度計、4 = オイルバス

1. この実験中、エタノールは常に容器ごと氷水浴で冷却しておく。
2. 後で行う TLC 分析のために、*N*-(2,6-ジメチルフェニル)クロロアセトアミドをスパチュラでひとかけら取り、バイアルに保存しておく。
3. 50 mL 丸底フラスコをクランプでスタンドに固定し、フラスコに攪拌子を入れる。
4. フラスコにジエチルアミン 2.1 mL を入れ、トルエン 13 mL をスターラーで攪拌しながら加えて溶解させる。続いて *N*-(2,6-ジメチルフェニル)クロロアセトアミドを 1.0 g 加える。
5. フラスコに還流冷却器を取り付ける。冷却器をホースで水道管につなぎ、水を流し始める。

課題 5. リドカインの合成

6. フラスコをオイルバスに入れて、還流状態になるまでホットプレートで加熱する(約 110 °C。図 1 を参考に、温度計でオイルバスの温度を確認する)。1 時間還流させた後、クランプの位置を調整してフラスコをオイルバスから引き上げる。
7. TLC で反応の進行度合いを確認する。
 - (a) *N*-(2,6-ジメチルフェニル)クロロアセトアミドがひとかけら入ったバイアルに酢酸エチルを 1 mL 加え、希薄溶液とする。
 - (b) フラスコ内の液体の沸騰が収まったら、冷却器を短時間だけ外し、反応溶液をパスツールピペットで数滴分とって新しいバイアルに入れる。
 - (c) 補遺(課題 9・B)を参考に、*N*-(2,6-ジメチルフェニル)クロロアセトアミド(出発物)と反応溶液のサンプル(生成物)の TLC 分析を行う。展開溶媒にはヘキサンと酢酸エチルを 2:1 で混合したものをを用いる。
 - (d) TLC の展開が終了したら、TLC プレートを乾燥させてから UV ランプでスポットを確認する。確認できた全てのスポットの輪郭を鉛筆で優しくなぞり、印をつける。
8. TLC から反応が完了していると判断されれば、手順 11 に進む。完了していなかった場合、反応溶液を再度加熱してさらに 30 分還流を行う。
9. 手順 7 と同様に TLC 分析を行い、反応の進行度合いを確認する。
10. TLC から反応が完了していると判断されれば、手順 11 に進む。完了していなかった場合、反応溶液を再度加熱してさらに 30 分還流を行い、TLC で確認する。
11. 反応を終了させるため、クランプの位置を調整してフラスコをオイルバスから引き上げ、室温になるまで放冷する。続いて還流冷却器を取り外し、冷却水を止める(訳注: フラスコに着いたシリコンオイルは、拭いたあとにヘキサンで湿らせたキムタオルやトイレットペーパーでふき取るとよい)。
12. スタンドに 100 mL の分液ろうとをクランプで固定し、ガラスろうとを取り付ける。
13. ガラスろうとを使って反応溶液を分液ろうとに移す。さらに水 20 mL を入れ、分液ろうとに栓をする。この状態で分液ろうとをしっかりと振って中身を十分に混ぜる。途中で必ず、分液ろうとの注ぎ口をドラフト内に向けた状態でコックを開け、排気することを数回行う。振り終わったらもう一度排気し、コックを閉めてスタンドに分液ろうとを固定する。栓を外し、下層(水層)と上層(有機層)が十分に分離するまで待つてから、コックを開いて下層の溶液のみを三角フラスコに流し出す(この水溶液はすぐには捨てない)。

残った有機層に再び水 20 mL を加えて、同じ手順で分液を繰り返す。この分液操作は 3 回以上行うこと。
14. 有機層に 3 M 塩酸を 7 mL 加えて、上記の手順で分液を行う。この分液では新しい三角フラスコを用意し、酸性の水層をそこに移す。その後、有機層に水 10 mL を加えて再び分液する。この際の水層は酸性水溶液と同じ三角フラスコに集める。

課題 5. リドカインの合成

15. 酸性の水溶液が入った三角フラスコに攪拌子を入れ、クランプでスタンドに固定する。スターラーの上に氷水浴を置き、三角フラスコが氷浴に浸かるように位置を調整する。次の手順に進む前に、フラスコを冷却しながら溶液をスターラーで5分間攪拌する。
16. 水酸化ナトリウム水溶液 (3 M) を用意する。三角フラスコの溶液を攪拌したまま、沈澱が生じるまで NaOH 水溶液をパスツールピペットで一滴ずつゆっくり加える。この時、溶液の温度が上がらないよう注意すること。定期的に NaOH 水溶液の追加を止めて pH 試験紙で溶液の pH を確認し、pH 10 程度に調整する。pH の確認は、パスツールピペットで溶液を少量とって試験紙に滴下することで行い、pH 試験紙を溶液に直接浸けてはいけない。溶液の pH が 10 程度になると、生成物が粒状の白い沈澱として析出する。
17. 攪拌子を攪拌子リムーバーで回収する。
18. 補遺 (課題 9・A) を参考に吸引ろ過を行い、この固体を取り出す。ブフナーろうとに回収した固体を、水とエタノールの 1:1 混合溶液を氷冷したもので洗う。
19. 吸引したまま 2~3 分放置し、生成物を乾燥させる。その後真空装置を停止し、生成物を 15 分以上風乾させる。
20. 乾燥した生成物を用いて、手順 7 に従って TLC を行う。
21. 生成物をスパチュラで新しいバイアルに移し、「最終生成物」とラベルする。

課題 5. リドカインの合成

課題：

- 1時間加熱還流した時点で反応は完了していたか。
 はい いいえ
- (手順 8 を行った場合のみ) 1.5 時間加熱還流した時点で反応は完了していたか。
 はい いいえ
- (手順 10 を行った場合のみ) 2 時間加熱還流した時点で反応は完了していたか。
 はい いいえ
- 反応終了後、反応溶液に水を加えて複数回分液した理由を説明せよ。
- この実験では、*N*-(2,6-ジメチルフェニル)クロロアセトアミドに対して過剰量のジエチルアミンが用いられている。
 - 用いたジエチルアミンの物質量が *N*-(2,6-ジメチルフェニル)クロロアセトアミドの何倍であったか計算せよ。
 - この反応の収率を向上させるために過剰量のジエチルアミンが必要な理由を説明せよ。
- 反応終了後に有機層を 3 M 塩酸で分液すると、生成物 (リドカイン) は HCl によってプロトン化され、塩として存在する。この塩の構造を対となるイオンを含めて書け。