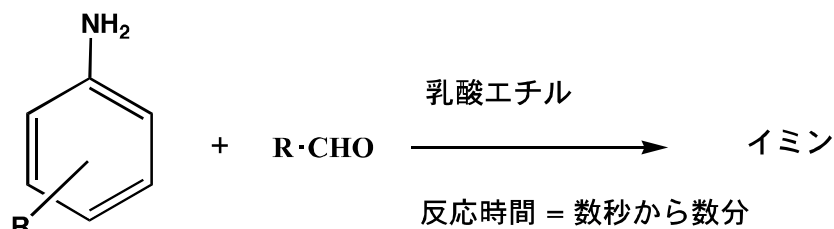


### 問題31. イミンの合成と還元：新しい化合物のグリーン合成



この反応は有機化合物のグリーン合成の一つの例である。ここで皆さんが作ることになる新しくできる官能基は多くの生理学的過程で重要なものであり、同時にこの官能基を含む化合物はいろいろな医薬、例えばコレステロール低減化薬のZetia®や、癌治療薬のGleevec® と Taxol®の合成中間体ともなっている。入手できた中では最も新しい2006年のデータによると、ここに挙げた三つの医薬だけで60億ドル以上の売り上げになっている。

皆さんがこれから作ろうとしている物質は、従来の方法ではジクロロメタンやトルエンなどの溶媒中で何時間もかけて、しばしばその間中ずっと反応溶液を沸騰させながら、合成されている。それに対してここで皆さんは、同じ反応をより環境に優しい溶媒を用い、室温で15分或はそれより短い反応時間で達成しようとしている。

私たちの使う溶媒は乳酸エチル(ELと略す)で、再生可能な資源から誘導され、生分解性を有する。これらの反応については、ELに水を加えてその極性を調整することにより、生成物の品質と反応の速さの兼ね合いが最良になるように既に最適条件が明らかにされている。これらの反応のいくつかでは、数滴の乳酸(LAと略す)を触媒として用いている。乳酸は乳製品(訳者注：我が国では漬け物等も)や疲労した筋肉の中に見られる天然物の酸である。

**Chemicals and Reagents/化学薬品と試薬** 薬品、試薬、器具等は英名/和名併記としています

- Ethyl lactate 乳酸エチル
- Lactic acid 乳酸
- Sodium chloride 塩化ナトリウム
- Substituted aniline (see below) 置換アニリン (下記参照)
- Substituted aldehyde (see below) 置換アルデヒド (下記参照)
- Ethanol エタノール
- Sodium tetrahydridoborate 水素化ホウ素ナトリウム
- Methanol メタノール
- Hydrochloric acid (6 M) 塩酸 (6 M)
- Dichloromethane 塩化メチレン (ジクロロメタン)
- TLC solvent: 50:50 ethyl acetate/hexanes  
薄層クロマトグラフィ(TLC)用展開溶媒：酢酸エチル/ヘキサン(二級)50:50混合液

訳者注：混合比は体積基準で考えてよい。

また、ヘキサン(二級)は直鎖のヘキサンを主成分にした炭素数6の飽和鎖状アルカンの混合物である、いわゆる溶媒の「ヘキサン」で可であって、直鎖状ヘキサンの純品を指定しているわけではないことを意味する。通常の試薬は「特級(GR: Guaranteed reagent)」、「一級(EP: Extra pure)」、「化学用(CP: Chemical pure)」, 分析等その他特殊用途, 等に分けられ, 「二級」は使わないが, 炭素6の飽和鎖状アルカンの混合物である, 留分に対して慣用的に「二級」が用いられている。

## 化学薬品一覧

訳者注：この準備問題集の実験問題の前書きのページ (<http://icho.csj.jp/44/pre/P34.pdf>) および国際化学オリンピック大会 (IChO) 競技規則付録B (<http://icho.csj.jp/regulation.html#fB>) 参照のこと

物質	物質の状態	安全指針(S-Phrase)	危険性の説明(R-Phrase)
Ethyl lactate 乳酸エチル	液体	2 24 26 39	10 37 41
Ethanol エタノール	液体	7 16 24 25 36 37 39 45	11 20 21 22 36 37 38 40
Methanol メタノール	液体	1/2 7 16 36/37 45	11 23/24/25 39/23/24/25
Sodium tetrahydridoborate 水素化ホウ素ナトリウム	固体	22 26 36 37 39 43 45	25 34 43
HCl 塩酸(塩化水素の水溶液)	6 M 水溶液	26 36 37 39 45	23 25 34 38
Dichloromethane 塩化メチレン(ジクロロメタン)	液体	23-24/25-36/37	40
<i>p</i> -Anisidine <i>p</i> -アニシジン	固体	45 53	45 23/24/25 68
<i>p</i> -Bromoaniline <i>p</i> -ブロモアニリン	固体	26 36/37/39	20/21/22 36/37/38
<i>p</i> -Chloroaniline <i>p</i> -クロロアニリン	固体	53 45 60 61	23/24/25 43 45 50/53
<i>p</i> -Ethoxyaniline <i>p</i> -エトキシアニリン	液体	28 36/37 45	23/24/25 33
<i>p</i> -Fluoroaniline <i>p</i> -フルオロアニリン	液体	26 36/37/39 45	22 34
<i>p</i> -Iodoaniline <i>p</i> -ヨードアニリン	固体	36/37	20/21/22 37/38
<i>p</i> -Toluidine <i>p</i> -トルイジン	固体	53 45 61	45 23/25 36 50
<i>p</i> -Nitrobenzaldehyde <i>p</i> -ニトロベンズアルデヒド	固体	26 28	36 37 38 41
Salicylaldehyde サリチルアルデヒド	液体	24/25	21/22
<i>o</i> -Vanillin <i>p</i> -バニリン	固体	26 36 37 39	20 21 22 36 37 38
<i>p</i> -(Dimethylamino)benzaldehyde <i>p</i> -ジメチルアミノベンズアルデヒド	固体	22 24/25 26 36/37/39	22 36/37/38
<i>p</i> -Fluorobenzaldehyde <i>p</i> -フルオロベンズアルデヒド	固体	16 26 36	10 36/37/38
Hexanes ヘキサン(二級)	液体	53 45	45 22
Ethyl acetate 酢酸エチル	液体	16 26 33	11 36 66 67

アニリン類化合物とアルデヒド類化合物の組み合わせと反応に使う溶媒  
(L-乳酸エチル：水)の組成の指示一覧

アニリン類化合物	アルデヒド類化合物	溶媒量(mL単位), L-乳酸エチルの分量比率/コメント
<i>p</i> -Anisidine ( <i>p</i> -methoxyaniline) <i>p</i> -アニシジン ( <i>p</i> -メトキシアニリン)	<i>p</i> -Nitrobenzaldehyde <i>p</i> -ニトロベンズアルデヒド	26 mL, 80% / 23 mLを, <i>p</i> -ニトロベンズアルデヒドを溶解するのに使用
<i>p</i> -Bromoaniline <i>p</i> -ブロモアニリン	Salicylaldehyde サリチルアルデヒド	5 mL, 80%
<i>p</i> -Bromoaniline <i>p</i> -ブロモアニリン	<i>o</i> -Vanillin <i>o</i> -バニリン	5 mL, 80%
<i>p</i> -Chloroaniline <i>p</i> -クロロアニリン	<i>p</i> -Nitrobenzaldehyde <i>p</i> -ニトロベンズアルデヒド	26 mL, 90% / 23 mLを, <i>p</i> -ニトロベンズアルデヒドを溶解するのに使用
<i>p</i> -Ethoxyaniline ( <i>p</i> -phenetidine) <i>p</i> -エトキシアニリン ( <i>p</i> -フェネチジン)	<i>p</i> -Nitrobenzaldehyde <i>p</i> -ニトロベンズアルデヒド	26 mL, 90% / 23 mLを, <i>p</i> -ニトロベンズアルデヒドを溶解するのに使用
<i>p</i> -Fluoroaniline <i>p</i> -フルオロアニリン	Salicylaldehyde サリチルアルデヒド	5 mL, 90%
<i>p</i> -Fluoroaniline <i>p</i> -フルオロアニリン	<i>p</i> -Nitrobenzaldehyde <i>p</i> -ニトロベンズアルデヒド	26 mL, 90% / 23 mLを, <i>p</i> -ニトロベンズアルデヒドを溶解するのに使用
<i>p</i> -Iodoaniline <i>p</i> -ヨードアニリン	<i>p</i> -Fluorobenzaldehyde <i>p</i> -フルオロベンズアルデヒド	5 mL, 80%
<i>p</i> -Iodoaniline <i>p</i> -ヨードアニリン	<i>o</i> -Vanillin <i>o</i> -バニリン	5 mL, 80%, 乳酸2滴を添加
<i>p</i> -Toluidine <i>p</i> -トルイジン	Salicylaldehyde サリチルアルデヒド	5 mL, 80%
<i>p</i> -Toluidine <i>p</i> -トルイジン	<i>p</i> -(Dimethylamino)benzaldehyde <i>p</i> -(ジメチルアミノ)ベンズアルデヒド	8 mL, 80%, 乳酸2滴を添加
<i>p</i> -Toluidine <i>p</i> -トルイジン	<i>p</i> -Nitrobenzaldehyde <i>p</i> -ニトロベンズアルデヒド	26 mL, 90% / 23 mLを, <i>p</i> -ニトロベンズアルデヒドを溶解するのに使用

## Equipment and Glassware/ 実験装置とガラス器具

- Graduated cylinders, 10 mL (2) メスシリンダー, 10 mL (2)
- Beral pipets (6) ポリエチレン製の柔軟な一体型ピペット (6)
- Beakers, 50 mL (2) ビーカー, 50 mL (2)
- Hot plate 加熱実験用ホットプレート
- Spatulas スパチュラ
- Buchner filter funnel with filter flask and filter paper ブフナー吸引漏斗(吸引フラスコ, 濾紙)
- Small flasks for recrystallization (2) 再結晶用の小サイズ三角フラスコ (2)
- Melting point apparatus and capillaries 融点測定計および融点測定用キャピラリー
- Small vials with caps (2) 密栓蓋付き小バイアル(サンプルびん) (2)
- Vials with caps (preferably without liner), 20 mL (2) 20 mLの蓋付きバイアル (内塗りの無いものが望ましい) (2)
- UV lamps (optional) 紫外光照射ランプ (後半でTLC分析を行う場合に使用)
- TLC spotters TLCスポット用具(先端が平らなガラスキャピラリー管)
- TLC plates (silica with fluorescent indicator A254) TLC板(254 nm光用の蛍光指示薬を含んだシリカゲル塗膜付きのもの)

訳者注: 本手順ではプラスチック基板のTLC板を想定しているようであるが, ガラス基板のものでも可。

- Chamber for TLC development TLC展開槽
- Magnetic stirrer 磁気式かき混ぜ装置
- Ice water bath 氷浴

### イミンの調製の実験手順:

1. **反応物質。** 反応させる物質の対を選びなさい。
  - i. 選んだ2つの物質それぞれについて, 0.010 mol に相当する質量を計算しなさい。
  - ii. 反応物質それぞれの構造と, この反応物質の対から期待されるイミン化合物の構造を描きなさい。
2. 50 mLのブライン(飽和食塩水)と50 mLの蒸留水を氷浴中で冷却しなさい。
3. **反応溶媒。** 皆さんの選んだ反応に適した溶媒の組成を, 上掲の反応物一覧表で探しなさい。溶媒の組成は蒸留水中の(L)-乳酸エチルの量を百分率(%)で表して示されている。溶媒の合計体積は特に示されていない限り5.0 mLである。乳酸エチルと水の体積はメスシリンダーで量りなさい。乳酸(LA)を加える必要がある場合は, 指示された滴数を加えなさい。溶液が均一になるようによくかき混ぜなさい。
4. **反応物質を調製しなさい。** 50-mLのビーカー2つが区別できるように印をつけなさい。そして, 下に示したもののうちの皆さんの反応物質の状態に対応した手順に従って溶液を調製しなさい。アステリスク(\*)のついた段階については上掲の反応物質一覧表で各段階において用いる体積を確認しなさい。

### 両方とも液体の場合：

印を付けた一つ目のビーカーに0.010 molに相当する質量のアニリン類を直接量り取りなさい。アルデヒド類についても同様に、印をつけた二つ目のビーカーに秤量しなさい。

\* 2.0–2.5 mLの溶媒を両方のビーカーに加えなさい。容器内壁の洗い流し用に準備しておく分として、0.5–1.0 mLの溶媒を残しておくことを忘れないこと。排気装置つき実験台上でそれらのビーカーをゆっくり加熱し、両方の固体を溶解しなさい。この部分の操作は数秒で終らせること。溶液をよくかき混ぜて均一になるようにし、両方の溶液を室温まで冷却しなさい。

### 一方が固体、もう一方が液体の場合：

印を付けた一つ目のビーカーに0.010 molに相当する質量のアニリン類を量り取りなさい。アルデヒド類についても同様に、印をつけた二つ目のビーカーに秤量しなさい。

\* 3.5 mLの溶媒を、固体を量り取ったビーカーに加えなさい。1.0 mLの溶媒を、液体を量り取ったビーカーに加えなさい。容器内壁の洗い流し用に準備しておく分として0.5 mLの溶媒を残しておくこと。溶液をよくかき混ぜて均一になるようにしなさい。溶液をゆっくり加熱して固体を溶かし、そのあと溶液を室温まで冷却しなさい。液体を量り取った方のビーカーは加熱しないこと。

### 両方が液体の場合：

印を付けた一つ目のビーカーに0.010 molに相当する質量のアニリン類を直接量り取りなさい。アルデヒド類についても同様に、印をつけた二つ目のビーカーに秤量しなさい。

2.0–2.2 mLの溶媒を両方のビーカーに加えなさい。容器内壁の洗い流し用に準備しておく分として0.6–1.0 mLの溶媒を残しておくことを忘れないこと。溶液をよくかき混ぜて均一になるようにしなさい。加熱は不要である。

5. **反応。** 次のこの操作は可能な限り素早く行うこと。二つのビーカーの溶液を合わせ、数回振り混ぜてよく混ぜなさい。これらの反応のうちいくつかは数秒以内に完結する。0.5 mLの溶媒でビーカーをゆすぎ、ゆすぎ液を反応溶液側のビーカーに入れなさい。直ちに、ビーカー内の溶液を数回揺すりながらかき混ぜ、溶液が完全に均一になったことを確認しなさい。この段階5の全操作は5秒以内に終了しなくてはならない。この“かき混ぜた時刻”を記録しておきなさい。
6. **観察しなさい。** 反応液を揺すらないように気をつけて15分程度静置しなさい。注意深く反応系を視て、観察事項を全て記録しなさい。最初の結晶が見えた時刻を正確に記録し、この時刻を“結晶化開始時刻”として明示しなさい。  
結晶生成が完結したように見えたら、この時刻も“結晶化終了時刻”と明示して記録しなさい。この時点での結晶の色を記録しなさい。  
さらに5分間、反応混合液を揺すらないようにして静置させなさい。このとき、色の変化があったか否かを記録しなさい(いくつかの反応では色が明るくなるので、その場合はその旨を示しておくこと)。次いで、反応液の入ったビーカーを5分間氷浴に浸しなさい。これらの時刻を記録しておくこと。
7. **洗浄。** 氷冷したブライン10 mLを固体の出た反応混合物に加えなさい。きれいなスパチ

ユラを用いブライン中の固体を少しずつ潰して固体の固まりが残らないようにしなさい。いくつかの生成物は非常に稠密で、塊が残らないようにするためには、固体の表面をすり剥がす必要があるかもしれない。懸濁液が得られるまで、この作業を続けること。

訳者注：この洗浄作業の最初の指示に疑問があります。この文、原文は「固体に氷冷したブラインを加えよ」と書いてあります。文法的には倒置は考えにくい文です。また、この時点で「固体」となると、この前までに何らかの方法で固体を取り出したこととなります。そこで、「固体を含む反応液5 mL」にブライン10 mLを加えると理解したのですが、5 mLの反応液に10 mLの氷冷ブラインを加えるという変な話になります。これから判断すると、「氷冷ブライン10 mLに、反応混合液5 mLを注ぐ」というのがありそうな操作だと判断しています。

8.この混合物を吸引濾集しなさい。

9. 洗浄して再度吸引濾過しなさい： ビーカーを10 mLの氷冷した蒸留水で洗い流し、液体をブフナー漏斗上の結晶に均等に注ぎかけなさい。この段階では、結晶の表面から、結晶表面に付着している全ての物質を洗い流すこと確実に実行することに気を配ること。スパチュラについての残存物も全てこそぎ落としブフナー漏斗上の結晶に加えなさい。

吸引管をもう一度つなぎ、濾紙を通して、液体を流下させなさい。濾液を廃液溜に廃棄しなさい。

10. 再結晶しなさい。漏斗上の結晶をできるだけよく乾燥させ、そして粗生成物をエタノールまたはメタノールを用いて再結晶し純粋な試料を得なさい。

訳者注：結晶を新しい2枚の濾紙に挟んで押し付けて乾かす手法も時間短縮を意図してしばしば用いられる。

11. 重量を量り、融点を測定しなさい。ブフナー漏斗上の再結晶した生成物をできるだけ乾燥させ、融点を測定しなさい。乾燥した生成物の重量を量りなさい。

12. 蛍光発光(該当する場合)： 多くのイミン化合物は美しい蛍光発光を示す。以下の手順に従ってこの現象を観察しなさい：

- a) エンドウ豆程度の量の粗生成物を2つの小バイアル(密栓蓋付き)に移しなさい。片方のバイアルに” W” , もう片方に” HCl”の印を付けなさい。
- b) “W”の印をつけた小バイアルに2滴の蒸留水を加えなさい。“HCl”の印をつけた小バイアルに2滴の6 M塩酸を加えなさい。両方のバイアルの蓋をしっかりと締め、揺すらないように気をつけて少なくとも5分間静置しなさい。(固体は溶解しない) 小さなものも含め、色の変化を全て記録しなさい。バイアルを暗室に移動しなさい。バイアルを上下逆さにして部屋が完全に暗い中で両サンプルの蛍光発光を比較評価しなさい。水を含んだバイアルが酸を含んだバイアルの蛍光発光挙動の比較基準の役割を果たす。観察結果を記録しなさい。

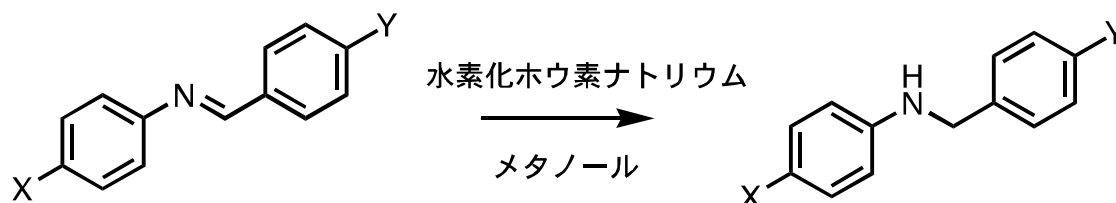
訳者注：ここではバイアルにUVランプの光を当ててバイアル内容物の変化を観察する操作を行うこととなります。

長波長紫外光：UVランプを365 nmに設定して用いなさい。

短波長紫外光：UVランプを254 nmに設定して用いなさい。UVランプの電源が入っている時にランプを覗き込まないこと-目を傷つけることがある。

#### 実験手順-イミンの還元：

イミン類とアミン類の毒性は不明である。実験操作を通して、手袋を実験用保護眼鏡と実験着(白衣)に加えて着用すること。



1. 収量と化学量論の計算：使用するイミンの量に基づいて、還元生成物の理論収量を計算しなさい。
2. 少なくとも6本のTLCスポット用ガラス管(キャピラリー)を用意しなさい。スポット用ガラス管はすぐ使えるように乾燥させたきれいなビーカーに入れておきなさい。
3. 原料のイミンのTLC用標準サンプルを用意しなさい：約0.05 gのイミンを小バイアルに入れなさい。約2 mLの塩化メチレン(ジクロロメタン)に溶解しなさい。蓋をしっかりと締め、溶媒が蒸発しないようにしなさい。
4. 還元と反応液の後処理：
  - a) おおよそ0.8-1.0 gのイミンを20 mLのバイアルに入れなさい。正確な使用量を記録しなさい。
  - b) 元のバイアルにイミンを少量残しておきなさい。後で、色や融点の比較ができるようにするためです。
  - c) 小バイアルに0.2-0.3 gの水素化ホウ素ナトリウムを量り取り、蓋をしっかりと締めなさい。
  - d) 20 mLのバイアルにイミンと5 mLのメタノールを加えなさい。バイアルに小さなかき混ぜ用磁石を入れ、緩く蓋をして、かき混ぜを始めなさい。試料は溶解しないが、懸濁液を与える。
  - e) イミンのメタノール懸濁液にスパチュラを用いて大体1/5の量の水素化ホウ素ナトリウムを加えなさい。バイアルに「緩く」蓋をしなさい。反応は発熱的で、水素ガスの発生を伴う。強く蓋をすることはバイアルの破裂を引き起こす可能性がある。蓋を全くしないとメタノールの蒸発が起きる可能性がある。

訳者注：この反応は簡易型空冷コンデンサー(例えば、パスツールピペットの先端をバーナーであぶって丸くしたものを刺したコルク栓など)を使うことが望ましい。また、バイアルの代わりに小さなナスフラスコないし三角フラスコを用いる方がよい。

- f) 反応系からの発泡が終るのを待つ間に、イミン基準試料のTLC分析を行っておきなさい。TLC板の展開開始点に微量の試料をスポットし、溶媒を蒸発させ、そして、

UVランプで254 nmの紫外光を当てて、十分な量の試料がTLC板上に付いていることを確認しなさい。酢酸エチル/ヘキサンの50/50混合液でTLC板を展開しなさい。展開後、UVランプを用いて移動したスポットの位置を視覚化しなさい。 $R_f$ 値を計算しなさい。

- g) 発泡が収まったら、また大体1/5の量の水素化ホウ素ナトリウムを加えなさい。全ての水素化ホウ素ナトリウムを使い切るまで、この操作を繰り返し行いなさい。この操作全てを10-15分程度で終わらせなければいけない。
- h) この水素化ホウ素ナトリウムを加える段階のどこかで、用いたイミンが一旦溶け、そしてすぐに淡黄色なしは白色の沈澱が生成するであろう。観察したことを全て記録しておきなさい。
- i) 発泡が完全に収まったところで、またTLC分析を行いなさい。今回は2本の展開線への試料のスポットを行う。一つの展開線には最初のTLC分析に用いた基準イミン試料の新しいものを付ける。もう一方には生成物の混合物を付け、そのTLC分析は次のように行う：パスツールピペットを用いて、最終反応混合物の懸濁液を1-2滴小さなバイアルに移しなさい。この混合物を1-2 mLの塩化メチレン(ジクロロメタン)に溶解しなさい。この溶液をTLC板へのスポットに用いなさい。ここでも十分な量の試料がスポットされたことを確認するためにもう一度UVランプを用いなさい。前と同様にTLC板を展開しスポットの移動状況を可視化しなさい。TLC分析を終えたところで、両方のTLC板を描き写し提出する報告書に載せなさい。実験時間の終わりに提出する際に、対応するページの上端にTLC板をステープレアー(ホチキス)で留めなさい。
- j) 得られた反応混合物に10 mLの5%炭酸水素ナトリウム水溶液を加えなさい。液をよくかき混ぜて、生成した固体を濾集しなさい。

訳者注：「イミンの調製の実験手順：7」と同様、この作業も、「5%炭酸水素ナトリウム水溶液10 mLに、反応混合液5 mLを注ぐ」というのがより妥当な操作だと判断しています。

- k) 全ての固体を濾紙上に移し終わったら、10 mLの冷却した蒸留水でその固体を洗いなさい。得られた試料を風乾させなさい。メタノールを用いて生成物を再結晶するとよい。

## 5. 還元生成物の分析：

- a) 融点を決めなさい。生成物のいくつかは、融点がやや高いかもしれない。
- b) 可能であれば $^1\text{H}$  および  $^{13}\text{C}$  NMR スペクトル測定を行いなさい。

### データの処理

- a) 置換アニリン、アルデヒド、イミン、還元生成物の構造を示しなさい。
- b) イミンと還元生成物の融点を報告しなさい。
- c) 可能な場合の追加課題：イミンと還元生成物の $^1\text{H}$  と $^{13}\text{C}$  NMR のスペクトルについて報告しなさい。また、イミンの蛍光発光について観察したことを報告しなさい。