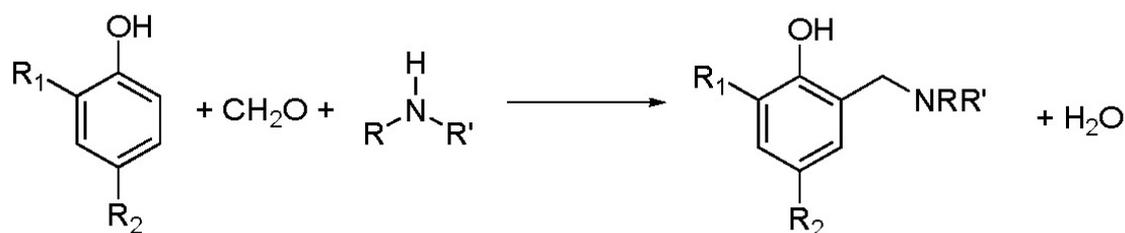


問題33 マンニッヒ塩基の合成：マンニッヒミステリー

マンニッヒ反応は多置換アミンの合成に広く用いられている反応である。多くの場合、アミンとアルデヒドとから系内で発生させたイミニウムイオンに対して、エノラートやその等価体を加えるところがこの反応のカギである。このようにして、三種類の分子が縮合し最終生成物を生成する。特に、フェノール類とホルムアルデヒドを第一級または第二級アミンの存在下で反応させるとベンジルアミンが生成し、その反応はフェノール性ヒドロキシ基に対してオルトまたはパラの活性化された位置で選択的に起こる。



この実験では、2,2-ジメチル-1,3-ジアミノプロパンと過剰の2,4-ジ-*tert*-ブチルフェノールとホルムアルデヒドのマンニッヒ反応について探求する。出発物質のアミンは2つの一級アミノ基をもつため、多くの異なるマンニッヒ生成物がこの反応から形成されると想像できる。実際には一種類の生成物が選択的に生成し、適度な収率で単離できる。

この問題では以下に与えられた¹H-NMRスペクトルからこの生成物の構造式を推定する。

Materials/原料

- 2,2-Dimethyl-1,3-diaminopropane, NH₂CH₂C(CH₃)₂CH₂NH₂
2,2-ジメチル-1,3-ジアミノプロパン
- 2,4-di-*tert*-butylphenol, C₆H₃(C[CH₃]₃)₂OH 2,4-ジ-*tert*-ブチルフェノール
- Aqueous formaldehyde, 37% (w/v) ホルムアルデヒド水溶液
- Ethanol エタノール
- Methanol メタノール
- Hexane/ethyl acetate mixture for TLC (3:1 v/v) ヘキサン/酢酸エチル混合物 (体積比で3:1) 薄層クロマトグラフィー展開溶媒として

<i>Compound</i>	<i>State</i>	<i>S-Phrase</i>	<i>R-Phrase</i>
2,2-Dimethyl-1,3-diaminopropane	Liquid	26 36/37/39 45	10 22 24 35
2,4-di- <i>tert</i> -butylphenol	Solid	22 36	22 36 37 38
Formaldehyde(aq)	37 % solution in water	1/2 26 36/37/39 45 51	23/24/25 34 40 43
C ₂ H ₅ OH	Liquid	7 16 24 25 36 37 39 45	11 20 21 22 36 37 38 40
CH ₃ OH	Liquid	1/2 7 16 36/37 45	11, 23/24/25 39/23/24/25
Hexanes	Liquid	53 45	45 22
Ethyl acetate	Liquid	16 26 33	11 36 66 67

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

Compound 化合物	State 状態	S-Phrase 安全指針	R-Phrase 危険性の説明
2,2-Dimethyl-1,3-diaminopropane 2,2-ジメチル-1,3-ジアミノプロパン	Liquid 液体	26 36/37/39 45	10 22 24 35
2,4-di-<i>tert</i>-butylphenol 2,4-ジ- <i>tert</i> -ブチルフェノール	Solid 固体	22 36	22 36 37 38
Formaldehyde(aq) ホルムアルデヒド水溶液	37% solution in water 37%水溶液	1/2 26 36/37/39 45 51	23/24/25 34 40 43
C₂H₅OH エタノール	Liquid 液体	7 16 24 25 36 37 39 45	11 23/24/25 39/23/24/25
CH₃OH メタノール	Liquid 液体	1/2 7 16 36/37 45	11 23/24/25 39/23/24/25
Hexanes ヘキサン	Liquid 液体	53 45	45 22
Ethyl Acetate 酢酸エチル	Liquid 液体	16 26 33	11 36 66 67

Apparatus and Glassware 装置とガラス器具

- Balance (± 0.01 g precision or better) 天秤 (± 0.01 g以上の精度)
- Erlenmeyer flask, 125 mL 三角フラスコ
- Teflon-coated stirbar テフロン被覆かき混ぜ磁石
- Hotplate/stirrer ホットプレート付き磁気式のかき混ぜ装置

- Graduated cylinder, 10 mL メスシリンダー(10 mL)
- Büchner funnel ブフナーロート
- Filter flask and source of vacuum (e.g., water aspirator)
吸引ビンと減圧装置 (水流アスピレーターなど)
- Silica gel-coated TLC plates and development chamber
シリカゲルが塗布されたTLC板と展開用容器
- Melting point apparatus 融点測定装置
- Ice water bath 氷浴用バス
- Spatulas スパチュラ

Procedure/実験手順

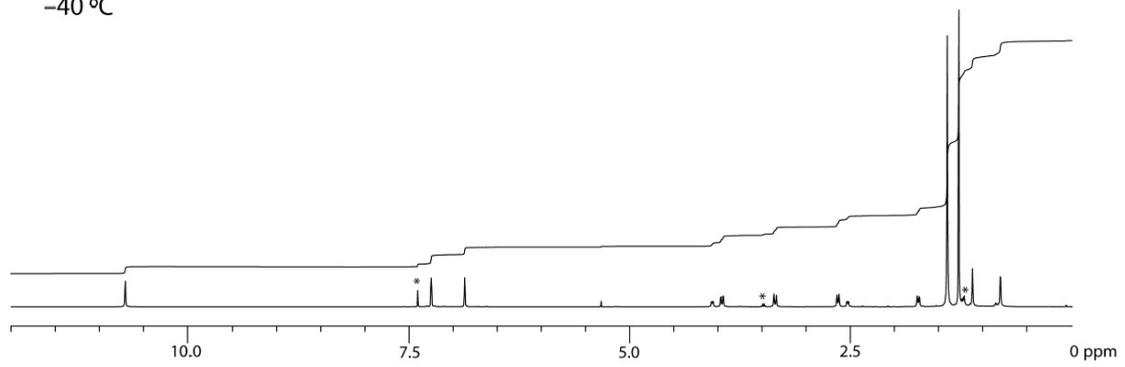
1. 125 mLの三角フラスコに2,2-ジメチル-1,3-ジアミノプロパン0.35 g、2,4-ジ-*tert*-ブチルフェノール2.2 g、エタノール10 mL、かき混ぜ磁石 (かくはん子) を入れ、その後37%ホルムアルデヒド水溶液1.0 mLを加える。
[訳者注] : 37%ホルムアルデヒド水溶液はホルマリンで代用可。
2. ホットプレート付き磁気式のかき混ぜ装置(ホットスターラーでもよい)の上でかき混ぜながら穏やかに沸騰するように混合物を加熱しなさい。穏やかな沸騰を1.5時間維持しなさい。この操作は、加熱用マントルヒーターまたは油浴を用いて還流冷却器を付けた丸底フラスコを加熱する方法に代えてもよく、この場合、溶液は1.5時間還流させなさい。
3. フラスコをホットプレートから外し、溶液からかき混ぜ磁石を取り除きなさい。そして反応混合物を室温まで冷却させなさい。もし、固形物が生成していなかったら結晶化を開始させるためにスパチュラでフラスコの内壁をこすりなさい。溶液が室温になったらフラスコを少なくとも10分間氷浴で冷却しなさい。
4. ブフナーロートを用いて沈殿を吸引ろ集しなさい。得られた固体から10 mLのメタノールを用いて未反応の2,4-ジ-*tert*-ブチルフェノールを洗い流しなさい。洗浄後、減圧のまま(沈殿を通して空気を吸い込むよう)少なくとも15分間沈殿物をブフナーロート上に放置しなさい。この操作により、残存したメタノールをできるだけ取り除くことができ、固体を乾燥させるのに役立つ。
5. 固体を秤量した容器にかき取り、生成物の収量を量りなさい。
6. 生成物の融点 (200-250°Cの範囲) を測定し、薄層クロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン・酢酸エチル3:1 (体積比) で展開) を行うことで、同定しなさい。

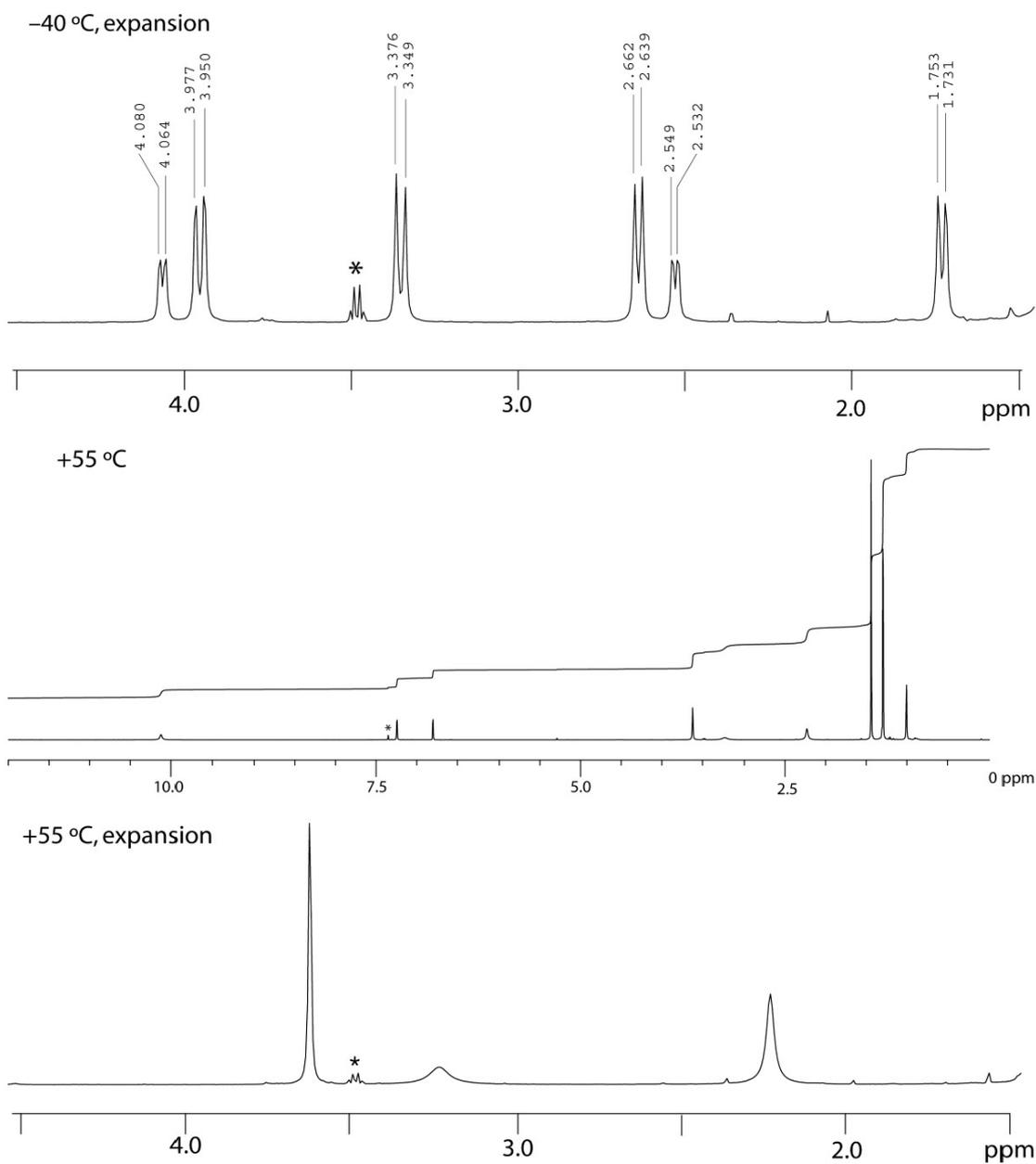
Questions and Data Analysis/質問とデータ分析

- a) 500MHz NMR分光計を用いて、-40°Cと55°Cで測定された生成物の重クロロホルム溶液の¹H NMRスペクトルを以下に示す。各温度に対し、0-12 ppmの全体と1.5-4.5 ppm領域を拡大したスペクトルが示されている。記載されているピークの位置はppmで与えられている。溶媒中に含まれているいくつかの小さな不純物ピークが観察されているが、アステリスク(*)で記されており、無視してよい。これらのスペクトルに基づき、この生成物

の構造式を示しなさい。

-40 °C





- b) 温度を変えたときに現れた¹H NMRスペクトルの形の変化について説明しなさい。
- c) 生成物の収率 (%) を計算しなさい。
- d) 化合物の融点と R_f 値を報告しなさい。