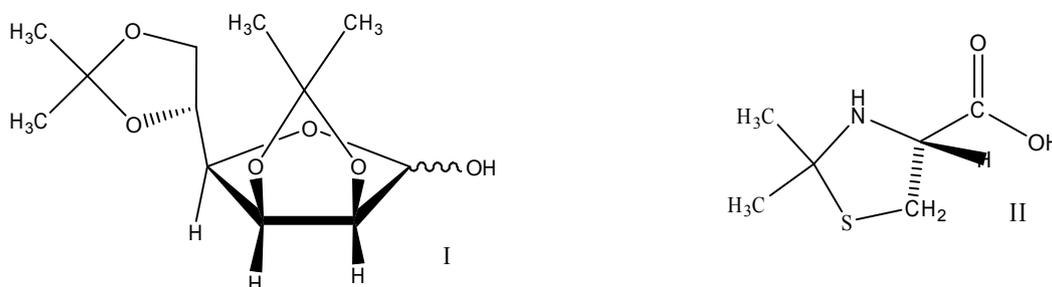


問題 3 3. アセトンによる官能基の保護

保護基は現代の有機合成において重要な役割を果たしている。それは、保護基によって反応性の高い X-H 基 (X = O, N, S) を主に求核剤や酸化剤の作用から守ることができるからである。また、特定の試薬を穏やかな反応条件下で作用させることで、保護基は容易に外すことができる。アセトンは、有機溶媒として汎用されるが、保護試薬としても有機合成に広く使われている。アセトンは、ヒドロキシ基、アミノ基、およびチオール基に対して反応し、これらの求核性の X-H 基の数や配置に応じて、広範にヘミケタールやケタール (あるいは対応する N-および S-ケタール) を形成する。アセトンの (ヘテロ) ケタールが形成されると、保護された分子の中で、アセトン由来の部分は 1,3-位にヘテロ原子を持つ飽和 5 員環の一部になる。

この課題では、炭水化物である *D*-マンノースおよび α -アミノ酸である *L*-システインからアセトンで保護した誘導体 (*D*-マンノースからは I、*L*-システインからは II) を合成する。



薬品と試薬 (Chemicals and Reagents)

- *D*-マンノース
- ヨウ素 (結晶)
- アセトン (無水)
- Na₂S₂O₃ 水溶液
- クロロホルム
- 無水 Na₂SO₄
- *L*-システイン塩酸塩
- ニンヒドリン溶液 (3%の酢酸ナトリウムを含む、ニンヒドリンの0.3%1-ブタノール溶液)

化学薬品表 (Table of Chemicals)

薬品	状態	リスク評価 (R-Ratings)	安全予防措置 (S-Provisions)
$C_6H_{12}O_6$, D-マンノース	固体	-	28
I_2	固体	20/21 50	23 25 61
$CH_3C(O)CH_3$	液体	11 36 66 67	2 9 16 26
$Na_2S_2O_3$	水溶液	-	24/25
$CHCl_3$	液体	22 38 40 48/20/22	2 36/37
Na_2SO_4	固体	-	-
$C_3H_8NO_2SCl$, L-システイン塩酸塩	固体	22 36/37/38	25 26 36/37/39
$C_9H_6O_4$, ニンヒドリン	溶液	22 36/37/38	26 28A 37/39
C_4H_9OH , 1-ブタノール	液体	10 22 37/38 41 67	2 7/9 13 26 37/39 46
CH_3COONa	溶液	-	-

装置とガラス器具 (Equipment and Glassware)

- ホットプレート付マグネチックスターラー
- 攪拌子
- 50 または 100 mL ビーカー (2 個)
- 50 mL 丸底フラスコ
- 還流冷却管
- 金属のリングとクランプのついたスタンド
- 温度計
- 滴下漏斗
- 分液漏斗
- ろ過ビン
- グラスフィルター (2 個)
- ロータリーエバポレーター
- 水流あるいは真空ポンプ
- 分析天秤 (± 0.001 g)
- ピペット

- 融点測定用キャピラリー (2-3 本)
- キャピラリーに結晶を詰めるためのガラス管
- 融点測定器
- ろ紙
- ガラス棒
- 氷浴

手順

A. アセトンによる *D*-マンノースの保護

磁気攪拌子を入れたビーカーを、リングを用いてスタンドに固定する。200 mg の *D*-マンノース、60 mg のヨウ素の結晶、および 12 mL の無水のアセトンビーカーに入れる。温度計をスタンドに取り付け、測温部が反応混合物に浸かるようにする。反応混合物を攪拌しながら 35°C で約 30 分間加熱する。*D*-マンノースが全て溶解したらヒーターのスイッチを切り、反応混合物を室温まで冷やす。ついで、リングを用いて、ビーカーの上部に滴下漏斗を設置する（コックが閉じていることを確認せよ！）。薄い $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液を滴下漏斗に入れ、反応混合物の茶色い色が消えるまで滴下しながら加える。10 mL の水を加え、反応混合物をビーカーから分液漏斗（リングでスタンドに設置する）に移す（コックが閉じていることを確認せよ！）。10 mL のクロロホルムを加え、分液漏斗の上部の口に栓をして閉じる。分液漏斗をひっくり返し、細い足が上向きになるように掌の上に載せる（足の先を自分自身に向けないように）。注意深くコックを開け、中の圧力を抜き、再び閉じる。分液漏斗を激しく何回も振り、上述のように中の圧力を抜く。振盪と圧抜きを 3 回繰り返す。ついで、分液漏斗をリングに戻し、水層と有機層がきれいに分かれるまで待つ。分液漏斗の上部の口から栓を外す。注意深くコックを開け、下層の有機層をビーカーに注ぎ出す。上層の水層は分液漏斗の中に残す。分液漏斗に 10 mL のクロロホルムを新たに加え、抽出操作を繰り返し、同じビーカーに有機層を注ぎ出す。集めた有機層は、きれいな分液漏斗を用いて 10 mL の水で洗浄する。有機層を入れたビーカーに無水 Na_2SO_4 を入れる。ビーカーをマグネチックスターラーの上に置き、攪拌子を入れ、有機層と無水 Na_2SO_4 の混合物を 15 分間攪拌する。乾燥剤（無水 Na_2SO_4 ）をろ去する。ロータリーエバポレーターを用いてろ液

から溶媒を除く¹。得られた白色の生成物の重さを測り、収率を計算する。さらに融点を測定するために、生成物の結晶を数個取り分けておく。

B. L-システインのアセトンによる修飾

丸底フラスコをスタンドに固定する。フラスコに 100 mg の L-システイン塩酸塩と 2 mL の無水のアセトンを入れる。還流冷却管をつけ、混合物を加熱して沸騰させる。最初に入れたアミノ酸塩酸塩はすぐに溶解し、間を置かずに生成物が沈殿してくる。約 30 分間還流を続けてから、還流冷却管を外して反応混合物を氷浴で冷却する。フラスコの中身をほぐしてガラスフィルター上に移す。電動ポンプあるいは水流ポンプのスイッチを入れ、ろ過ビンにつなぎ、沈殿をろ取する。ろ液が落ちなくなったら真空系（電動ポンプあるいは水流ポンプ）からろ過びんを外し、ガラスフィルターを取り外す。反応フラスコにろ液（母液）を戻して洗浄し、ガラスフィルターをろ過びんの上に置き直したら、反応フラスコの中身を全てろ液と共にガラスフィルターにあけ、ろ過ビンを真空系につなぎ吸引する。ろ液が落ちなくなったら、ろ過びんを真空系から外す。沈殿に 1 mL の無水のアセトンを加え、ガラス棒でほぐすように洗い、ろ過ビンを再び真空系につなぐ。よく乾かすために、沈殿をガラス棒で何度も押す。生成物を真空下で少なくとも 10 分間乾燥させる。さらに融点を測定するために、生成物の結晶を数個取り分けておく。

確認試験

アセトンによるシステインの保護反応が完了しているかどうかを確かめるために、以下の試験を行え。

ニンヒドリン試験：数 mg の生成物を含水アセトンに溶解し、その溶液をすぐにろ紙に一滴たらし。そのスポットにニンヒドリン溶液を一滴かける。ろ紙を穏やかに加熱する。同じ試験を出発原料のアミノ酸で行なえ。結果を比較し、違いを説明せよ。

融点の決定

問題 31 の手順にしたがって生成物の融点を決定せよ。

¹ 実験補助者に行なってもらって構わない。生徒はロータリーエバポレーターの使い方に習熟する必要はない。

問題

1. アセトンと 1,2-ジオールから 1,3-ジオキソラン環が生成する反応機構を書け。酸と塩基のどちらが触媒として用いられるか？ なぜか？
2. アセトンと *trans*-あるいは *cis*-シクロヘキサン-1,2-ジオールが反応した時の生成物を書け。どちらの生成物が熱力学的により好ましいか？
3. 問題 2 の解答をもとに、*D*-マンノースとアセトンとの反応生成物の性質と立体化学について説明せよ。その際、*D*-マンノースにおける隣接した炭素原子上のヒドロキシ基どうしの相対立体配置に注意を払え。最初 6 員環のピラノースだった *D*-マンノースが 5 員環のフラノースに変換されるのはなぜか？糖の化学では、どのような経路でそのような変換が起こるか？
4. ジアセトンマンノース (I) から保護基のアセトンを取り除くのに、どのような反応条件と試薬を用いればよいか？
5. システインとアセトンとの反応で生成物が得られる反応機構を書け。*L*-システインを塩酸塩として用いた理由を説明せよ。
6. システインとニンヒドリンの反応の反応機構と生成物を書け。反応混合物で発色のもととなる生成物の構造式を示せ。