



有機化学学生実験における一考察 (6) :
2-メチルシクロヘキサノールの製造

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2013-11-21 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 東田, 卓, 伊藤, 詣二, 田中, 義光, 光井, 信二 メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.24729/00007881

有機化学学生実験における一考察 (VI) — 2-メチルシクロヘキサノールの製造 —

東田 卓* 伊藤諳二* 田中義光* 光井信二*

A Study of Experiments for Students in Organic Chemistry (VI)
—Preparation of 2-Methylcyclohexanol—

Suguru HIGASHIDA* Keiji ITOH* Yoshimitu TANAKA* Shinji MITSUI*

ABSTRACT

We have reported the development of a series of organic experiments on syntheses of aliphatic compounds for students from the point of view such as modernizing theme, saving expenses, reducing waste generation, and increasing safety. In this paper, we report that the syntheses of 2-methyl-cyclohexanol from 1-methyl-cyclohexene with hydroboration method are applied to the organic experiment for students. We have used $n\text{-Bu}_4\text{NBH}_4\text{-EtBr}$ reagent system as a source of borane, because of the simple and easily handled reagent and solubility for organic solvent, and examined the optimum reaction conditions and post treatment. In this experiment, our students could learn planning the clean experimental method, and the operation of analytical instruments such as IR and GC.

Key Words: Organic experiment, 1-Methylcyclohexene, Alkene, Hydroboration

1. 結 論

近年における有機化学の進歩や、環境問題の重要性の観点、そして価値観の多様化に伴う教育の多様化の見地から、各教育機関において有機化学の学生実験に対して新しい試みがなされている。

本校有機化学実験においても、テーマの近代化、安価で安全でクリーンな実験の方法の開発、試薬の少量化、及び機器分析の導入などを行ってきた¹⁾。また近年の「生物」化学的なものの考え方から糖やアミノ酸等の化合物を用いた反応を行い、ただ単に生物化学だけでなく立体化学的な化合物の合成や分析の検討を行ってきた。

古典的な有機化学学生実験テーマとして、芳香族化合物を用いたベンゼンからニトロベンゼン、次にアニリンへの還元、ジアゾ化、カップリングまたは Sandmeyer 反応によるクロロベンゼンの合成等の一連の実験がある。このテーマはそれぞれ個々の単位反応の理論的重要性や実験操作の体得という意味で優れたものである。これに対して、脂肪族化合物を用いた系統的な学生実験テーマ

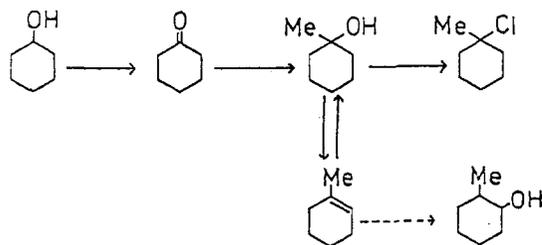
の開発は遅れていると思われる。そこで筆者らは、先に述べたテーマの近代化、クリーンな実験の方法の開発等の観点に立った上で、教育上重要と思われる有機化学の理論を学習できる脂肪族化合物の実験テーマの開発を行ってきた。即ち、シクロヘキサノールからシクロヘキサノへのクリーンな酸化、グリニャール反応による1-メチルヘキサノールの合成、脱水による1-メチルシクロヘキサンの合成、硫酸付加-アルカリ加水分解による1-メチルシクロヘキサノールの合成、SN1反応による1-クロロ-1-メチルシクロヘキサンの合成等である。(Scheme 1)

今回筆者らは昨年度からの懸案事項であった、1-メチルシクロヘキサノールの位置異性体である「2-メチルシクロヘキサノール」の合成を課し、試薬の差異による立体選択性と反応性の変化、及びその生成物の物性の差異を体得させようと試みた。

一般にオレフィンからアルコールを合成する反応は硫酸付加反応²⁾、水素化還元-過酸化水素酸化²⁾、酸化的水銀化-脱水銀²⁾、等が知られているが、収率の問題、配向性、危険性、有害性、経済性の問題等それぞれの方法には一長一短があった。今回は2-メチルシクロヘキサノールを合成するため特に水素化還元-

1990年4月9日受理

*工業化学(Department of Industrial Chemistry)



Scheme 1

ションについて、学生実験に適用するため種々の検討を行った。水素化反応は H. C. BROWN³⁾ らが精力的に研究した、ホウ素化合物を用いオレフィンからホウ素化有機化合物を作る方法である。この方法を用いるとホウ素の小さな電気陰性度と立体障害の影響で他の方法と異なりアンチマルコフニコフ配向となる。しかし学生実験用に適用された例は少なく⁴⁾ 今回のテーマに応用するためにはまだ多くの課題を残している。今回筆者らはそれらの点を克服し、本校の学生実験に応用することができたのでここに報告する。

2. 実験

2.1 使用試薬

シクロヘキセンは薬理化学工業株式会社製一級試薬をそのまま使用した。1-メチルシクロヘキセンは1-メチルシクロヘキサノールをリン酸によって脱水して得た粗生成物を常圧蒸留後 GC 純度 > 99% のものを使用した。

抽出等に用いた酢酸エチル、ジエチルエーテルは薬理化学工業株式会社製一級試薬をそのまま使用した。

その他特筆すべき試薬はその度毎に記載する。

2.2 分析機器

生成物の構造決定や純度の確認は、ガスクロマトグラフ分析、IR、¹H-NMR の測定により行った。機種、型式は下に示す。

GC: 島津製作所 GC-4CPF (カラム; ガラスカラム 4 mm × 1 m, 充填剤: Silicone SE30, 10%, Chromsorb 60-80 メッシュ) 検出器: FID

IR: 日本分光工業株式会社 IRA-2 分光光度計
NaCl Neat

¹H-NMR: 株式会社日立製作所 R-1200

内部標準 TMS

3. 反応条件及び処理方法の検討

まず 1-メチルシクロヘキセンの代わりに入手容易なシクロヘキセンを用いスクリーニングを行った。

最も一般的に用いられているボランテトラヒドロフラン錯塩は 1M 100ml 4100 円と非常に高く学生実験に用いられる値段ではないので、学生実験に既に用いられている既報⁴⁾ を基に反応を行った。尚、本研究で行った結果を Table 1 に示した。

3.1 ジメチル硫酸及びその類縁体による方法

まず文献記載⁴⁾ の方法を行った。従来から行っている少量化の観点から、シクロヘキセン 8.2 g (100 mmol) を出発原料とした。非水系反応で行うため溶媒として乾燥、蒸留後、使用直前にアルミナカラムを通した THF を使用した (以下 THF はこのグレードの物を使用した) THF 60 ml 中、水素化ホウ素ナトリウム 4.5 g (60 mmol)、蒸留したジメチル硫酸 7.6 g (60 mmol) を徐々に加えた。その時点では余り発熱はしなかったが、かき混ぜている最中、ときに激しく反応し、非常に不安定な反応であり温度制御が困難であった。3 時間後、反応を終了させるため冷水を穏やかに注いだが、再び激しく反応した。アルカリを加え、過酸化水素水による酸化の段階でも、穏やかに滴下しているにもかかわらず、三たび激しく反応した。常法処理の後、オイル状の液体であるシクロヘキサノール 8.5 g (収率 85%) を得た。

この様に、高収率で得られたが、不手際な学生が初めての実験として行う場合、反応の暴走による爆発や突沸及び動揺による器具の転倒とそれに引き続く薬品の飛散等は避けられ得ない。また酸化剤として用いているジメチル硫酸は優秀な試薬ではあるが、化審法に指定されている劇物で許容濃度は 0.1 ppm (青酸ガスの約 100 倍)、発ガン性の疑いがあるためこの方法は断念した。

次にジメチル硫酸と同様に骨格内に S-O 結合をもつジメチルスルホキシド (DMSO) を用いて反応を試みた。同様の反応条件で反応を行ったにもかかわらず、DMSO 滴下時にはまったく発熱及び溶液の変化がなかった。THF 還流温度まで上昇後、常法処理を行ったが、目的物は得られなかった。

さらに、中心硫黄の酸化数の高いスルホン構造を持つスルホランを用いて検討を行った。しかし DMSO の場合と同様に反応を起こさなかった。

以上の結果をまとめると、水素化ホウ素ナトリウムか

Table 1 reaction conditions

run	olefin	reagent	condition	yield/%
1	cyclohexene	Na BH ₄ + Me ₂ SO ₄	40°C 3 h	85
2	cyclohexene	Na BH ₄ + DMSO	60°C 2 h	no reaction
3	cyclohexene	Na BH ₄ + Sulfolane	60°C 2 h	no reaction
4	cyclohexene	Na BH ₄ + AlCl ₃	60°C 2 h	55
5	cyclohexene	T B A B *	r. t.	100 **
6	1-methyl cyclohexene	T B A B *	r. t.	100 **
7	1-methyl cyclohexene	T B A B *	r. t.	70

* tetra-n-butylammoniumborate

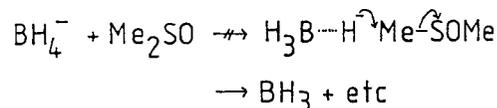
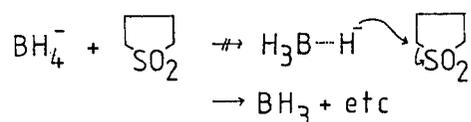
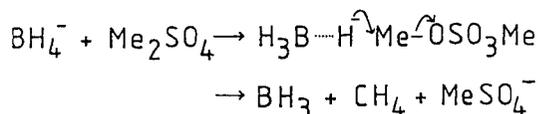
** containing alkylammoniumborate

らボランを発生させる還元剤として用いられ得る硫黄源は S(+VI) の酸化数を持つ硫酸エステルのみであり, S(+IV) のスルホンや S(+II) のスルホキンドでは反応が進行しないことがわかった。(Scheme 2) しかし他の硫酸エステルでも毒性及び危険性はジメチル硫酸と大差ないものと考えこの方法は断念せざるを得なかった。

3.2 ルイス酸を用いる方法

次に Brown らの報告している³⁾ ルイス酸と水素化ホウ素ナトリウムを用いてボランを発生する方法を検討した。ルイス酸として最もよく用いられているのは三フッ化ホウ素エチルエーテル錯体であるが、これも毒性が高く、かつ少量の水と反応することにより発生するフッ化水素はガラスを溶かすだけでなく呼吸粘膜も強く侵すため、初心者である学生には不向きであると判断した。そこで無水塩化アルミニウムについて検討を行った。アルゴン雰囲気下、THF 50ml, 水素化ホウ素ナトリウム 1.89 g (50mmol), 無水塩化アルミニウム 2.27 g (17 mmol) を順次穏やかに加えたところ、激しく発泡した。次に穏やかにシクロヘキセン 8.21 g (100 mmol) を加えたが何の変化も見られなかった。2時間の還流の後、常法処理により 5.5 g の粗成物を得た (55%)。GC の check でもまだ幾分かの原料が残っており、反応も激しく危険なわりに収率がよくなく、また空気中の水分と

塩化アルミニウムが反応し大量の塩化水素ガスが出るため、やはり初心者には余り向いていないと考えられる。そこで抜本的な改良を加えることを試みた。



Scheme 2

3.3 テトラヒドロほう酸テトラノルマルブチルアンモニウムを用いる方法

種々の文献検索の結果、筆者らは Brandstrom らの⁵⁾ 報告を参照にスクリーニングを行った。これはボラート

の対イオンとして相間移動触媒としてよく用いられるテトラノルマルブチルアンモニウムイオンを使い、他のナトリウム塩より反応性を制御しつつ、均一溶液中に反応させることによりスムーズに反応を進行させる方法である。この方法を用いると若干手間はかかるが室温で行え、かつ安全であるという利点がある。

- テトラヒドロほう酸テトラノルマルブチルアンモニウムの合成

200 ml のエーレンマイヤーフラスコに純水20ml及び臭化テトラノルマルブチルアンモニウム 32.2 g (100 mmol) を入れよくかきまぜ、氷浴下 25 ml, 5 N-NaOHaq を滴下した。次に水素化ホウ素ナトリウム 3.78 g (110 mmol) を純水 10 ml に溶かした溶液を滴下した。滴下終了後、塩化メチレンで抽出し、炭酸カリウムで乾燥後、濃縮しテトラヒドロほう酸テトラノルマルブチルアンモニウムの粗結晶 26 g (quant.) を得た。

- テトラヒドロほう酸テトラノルマルブチルアンモニウムを用いての反応

THF と同様にアルミナカラムを通した塩化メチレンを使用し、200 ml の3つ口フラスコをよくアルゴン置換し、テトラヒドロほう酸テトラノルマルブチルアンモニウム 6.43 g (25 mmol)、塩化メチレン 50 ml、シクロヘキセン 4.11 g (50 mmol) を順次入れ、氷浴下よくかき混ぜながら臭化エチルを滴下した。滴下終了後、室温に戻したところ、穏やかにエタンガスの発生がみられた。30分後、ガスの発生が終わったので反応を終了させるため、12.5 ml のエタノール続いて酸化のため 10 ml の 3 N-NaOHaq、6.8 g の 30% H_2O_2 を滴下した。

エーテルを用い抽出乾燥後、エバポレータで濃縮したところ 7.2 g (> 100%) のシクロヘキサノールを得た。GC では副成物の臭化テトラノルマルブチルアンモニウムの存在が確認されたが、今までのデータの中で最も優秀な結果であったので本方法を学生実験に適用することにした。

3.4 2-メチルシクロヘキサノールの合成及び反応操作の決定

まずシクロヘキセンの場合と同様な条件で反応を試みた。アルゴン雰囲気下、テトラヒドロほう酸テトラノルマルブチルアンモニウム 6.43 g (25 mmol)、塩化メチレン 50 ml、1-メチルシクロヘキセン 4.81 g (50 mmol) を入れ、氷浴下臭化エチル 10.90 g (100 mmol) を滴下した。30分の室温かきまぜ後、12.5 ml のエタノール処理及び 10 ml 3 N-NaOHaq、6.8 g 30% H_2O_2 酸化処理後、エーテル抽出を行った。無水硫酸ナトリウム乾燥後、オイル状の粗生成物 9.0 g (> 100%)

を得た。しかし GC による純度測定の結果、かなりの量の副生成物であるテトラヒドロほう酸テトラノルマルブチルアンモニウムが存在することがわかった。そこでアルコールを溶かしテトラヒドロほう酸テトラノルマルブチルアンモニウムを溶かすににくいエーテルを加え、さらにその溶液を純水で水洗することを試みた。その結果、2.5 g (50%) の所期のアルコールを得ることができた。GC 純度 (> 90%)

しかし収率の点で問題があるため、反応はまったく同一条件のまま、エーテル抽出の後純水で3回洗浄したところ、GC 純度 (> 90%) のアルコール 3.5 g (70%) を得ることができた。以上の結果より、所期の目的であった1-メチルシクロヘキセンから安全かつ高収率で2-メチルシクロヘキサノールを得ることができた。

3.5 機器分析結果

IR の比較を行うため1-メチルシクロヘキサノールのチャートと重ねて Fig. 1 に示した。図は 1000~1200 cm^{-1} の C-O 伸縮振動の吸収を示す。一般に6員環を含むアルコールは低波数にずれるが原則として第2アルコールは 1100 cm^{-1} 、第3アルコールは 1150 cm^{-1} であり⁶⁾ Fig. 1 はその結果をよく表している。また¹HNMR は既知データとよく一致している。

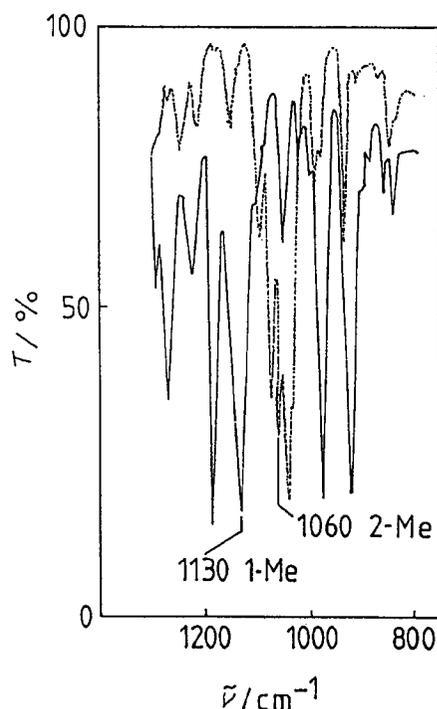


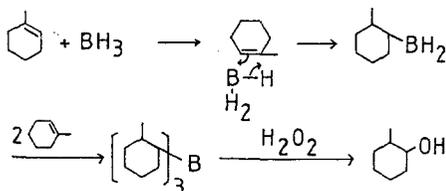
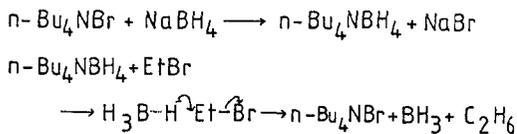
Fig. 1

4. 考 察

これらの反応はすべて、化学量論的には水素化ホウ素ナトリウムからヒドリドイオンを奪い、ボランを発生させる方法である。しかし直接ワンポットで奪う方法は反応としては過激であり初学者である学生には向かない。今回検討したテトラヒドロほう酸テトラノルマルブチルアンモニウムを用いる方法は、水素化ホウ素ナトリウムから相間移動触媒である臭化テトラノルマルブチルアンモニウムを用い安定で、学生にも取り扱いやすいテトラヒドロほう酸テトラノルマルブチルアンモニウムとし、ヒドリドイオンを穏やかに酸化する臭化エチルを加え、問題のヒドリドイオンをエタンガスとして系外に出す方法である。(Scheme 3)

この方法は他の方法に比べワンステップ増えるため実際の合成化学的な目的としては若干劣るかも知れないが、危険な試薬を使わずかつ室温で行える点で本学生実験に於いては非常に有用な方法といえる。

発生したボランはオレフィンに親電子付加する。この際、ホウ素の電気陰性度のため及び立体障害の影響で必ずアンチマルコフニコフ配向となる。(一般にオレフィンへの付加は親電子付加反応は途中カルボカチオンを経由するため必ずマルコフニコフ配向となる。)そこでアルカリ条件下、 H_2O_2 により酸化すると所期のアルコールが得られ、異性体である 1-メチルシクロヘキサノールは GC 比で 5%以下となる。この異性体の副成収率が低い得られた 2-メチルシクロヘキサノールを蒸留等単離精製する事なく、IR によりさきに挙げた C-O 伸縮振動のシフト値を 1-メチル体と比較することがで



Scheme 3

き、非常に優秀な方法であると考えられる。以上の方法により学生実験に用いることができた。

5.1 学生実験への適用

- 1-メチルシクロヘキセンから 2-メチルシクロヘキサノールの合成

< 2-メチルシクロヘキサノール >

200 ml の四つ口フラスコにテトラヒドロほう酸テトラノルマルブチルアンモニウム 3.2 g を入れ温度計、滴下ロート、還流冷却管、かくはん機を付け、よくアルゴン置換する。(滴下ロート、還流冷却管には着脱可能な風船付きゴム栓を準備しておく。)

両方の風船にはわずかに膨らんでいる程度アルゴンを入れておく。滴下ロートを通し氷浴下 1-メチルシクロヘキセン 2.4 g、塩化メチレン 25 ml を入れる。よくかきまぜながら、 $0^\circ C$ 前後に保ち臭化エチル 5.5 g を穏やかに滴下する。滴下終了後、室温でさらに 30 分かきまぜる。その時風船が膨らみ始めたら、風船をとりはずす。発泡が終わったら反応を停止させるため、再び氷浴に戻す。6 ml のエタノール、次に 5 ml 3N-NaOH aq 3.4 g 30% H_2O_2 の順にゆっくり滴下する。KI でんぷん紙を用い反応の終了を確認後、エーテルで 3 度抽出する。純水で 2 度洗浄後、無水硫酸ナトリウム乾燥し、溶媒を留去する。

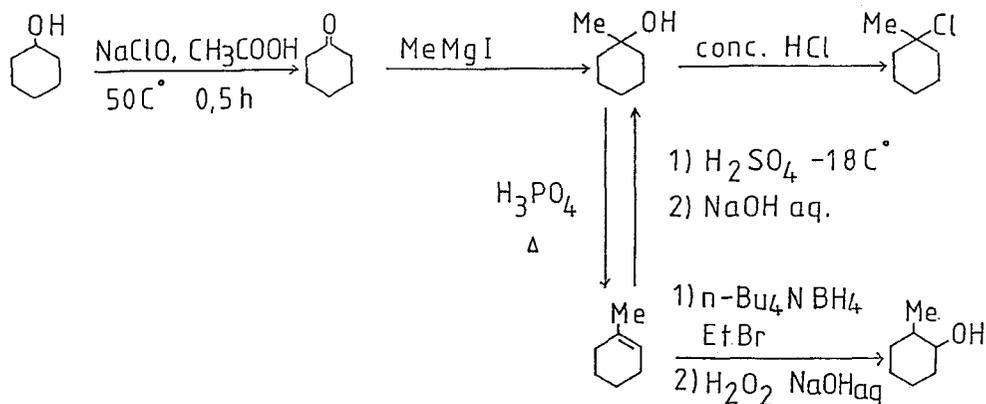
5.2 実施結果

以上の条件で学生に本実験を果した。ほとんどの学生が GC による定性及び定量と IR による帰属ができるに十分な収率で当該アルコールを得た。

6. まとめ

以上本研究により、ハイドロボレーションとして一般的に用いられていた硫酸ジメチルを使う方法やルイス酸を用いる方法の欠点を克服し、安全かつ高収率でテトラヒドロほう酸テトラノルマルブチルアンモニウムを用いてハイドロボレーションを進行させる方法を確立することができた。またこの反応が収率よく進行したことにより学生実験のため考案した一連の実験サイクルにおけるルートが完成した。(Scheme 4)

本研究により未だかつてない「脂肪族」に関する一連の学生実験ルートができた。またこのルートの中には脂肪族反応には欠かせない、酸化還元、グリニャール反応



Scheme 4

脱水、付加、置換等の重要なテーマが含まれており、有機化学に関する初学者である学生にとって最初のテーマとして非常に価値があるものと考えられる。

化学教育における実験の必要性として実験の中で実際に出会う様々な体験を通しての学習興味の喚起、及び化学技術者として必要な実験技術の修得が挙げられる。

今回のこれらの実験を通し反応の理論や原理、薬品の物性、有効な実験技術などの他に、環境保全の問題や反応過程の計画、安全性、経費の節減、分析機器の利用など、化学者としてとるべき態度をより生きたものとして体験させることができ、教育上大きな効果があったものとする。

なお、この研究及び一連のテーマを進めるにあたり種々御尽力頂いた林伸光氏、故古沢健二氏に深く感謝致します。

参 考 文 献

- 1) 林 伸光, 伊藤詣二, 田中義光, 光井信二: 有機化学学生実験における一考察, (I), (II), (III), (IV), (V), 大阪府立高専紀要, Vol 19, P73-79(1985). Vol 20, P27-32(1986). Vol 21, P43-48(1987). Vol 22, P21-24 (1988). Vol 23, P47-50(1989).
- 2) 日本化学会編「新実験化学講座」14巻有機化合物の合成と反応 [1] 丸善株式会社, 昭和52年11月
- 3) H.C.BROWN ボラン 守谷一郎訳 東京化学同人 1975
- 4) 例えば 総合有機化学実験 I S.ヒューニッヒ P62
- 5) Arne Brandstrom, Ulf juggren and Bo Lamm. Tetrahedron Letters 31, 3173 (1972)
- 6) 赤外線スペクトル 大木道則 1967 東京大学出版会 P186