

微量有機合成の研究

Micro Organic Synthesis in Decigramme Quantity

永井芳男*

I. 緒言

世界的に貧困に属するわが国においては、資材の節約と研究の続行は是非行われなければならない。ことに現在および将来にわたると思われる世界情勢の緊迫に関連して、研究用資材も研究空間も研究員も、そして研究費も従来の貧しいレベルがますます低下されるおそれがある今日においては、将来に起り得べき研究の止むなき中絶を予想し、將に肌を粟を生ぜしめる感が深い。ことに有機合成化学においては、その染料、医薬、香料、合成樹脂、合成繊維の如何を問わず研究費の大部分を占めるものは消耗品、すなわち薬品であり器具である。かりに市販 500 g の薬品 1 ビンはこれを精製すれば純品 350 g を得るに止まる。従来の反応の 1 回使用量平均 35 g とすれば、僅かに 10 回の実験が可能である。しかるに温度、時間、量比を変数とした optimum condition の探求は、それぞれの変化実験に最少 3 回の実験を必要とし、計 $3 \times 3 = 9$ 回の実験が要求される。失敗や再検討による消耗も是非考慮しなければならぬから、その係数を 2 とすれば 1 回の最適条件探究には最低 1 kg の薬品が必要となる。

一般に有機合成化学においては、反応工程数が多く、また再結晶による損失も少なく、実験の進むにつれて取扱量は漸次減少し、1 g 以下となる場合がはなはだ多く次第に取扱いに特殊の考慮を要求するようになる。少量取扱い法に関しては従来、薬学ならびに生化学の方面において、また分析化学の立場から、いわゆる Micro-chemistry として常に相当の研究がなされているが、しかし該方面ではもつぱらその学の性質上、量には無関係に純品を取得する場合であつて、定量的にこれを行い、反応曲線を求め、最適条件を求めることはしていない。また文献も洋の東西を問わず見当らない。また従来の 10 ~ 100 g オーダーの実験は、0.1 g オーダーの微量合成よりも、それが中間規模的装置、操作により似ているとして用いる人があつたが、本実験の結果からは、ほとんどその差が認められなかつた。また副生物の問題は微量であるために極めて解決が困難と思われたが、これもクロマトグラフを用いることによつて快的に解決ができた。

筆者は以上の観点から微量有機合成の定量的研究を昭

和 22 年開始し、まず反応各成分を 0.1 g とした。この数字はあまり微量にわたつて、却つて装置の困難を伴うことを避け、有機化学者が若干の注意と努力を払うならば一般に容易に行い得るオーダーとして考えられたものである。前述の薬品使用量 1 回 35 g に比すれば 1/350 であり、例えば米国の研究費をわが国のその 100 倍であるとすれば、薬品に関する限りは net 米国の 3.5 倍の優位を得ることになる。

この研究は一見簡単で容易のようであるが、なかなか困難を極め、例えば器壁と反応液との表面張力、濡れの化学等の物理化学的の諸研究、器材質に対する改良等の無機化学的諸研究、攪拌、測温等に関する物理的、機械的研究に加えてアイデアの問題もはなはだ重要な部分を占めているもので、目的の簡明なのに比して理工学全般の知識を必要とすることはもちろんである。

一般に反応相には気、液、固の 3 相があり、これ等の種々な組合せであるが、まず液-液、液-固、液-気の組合せを選び、かつ反応は最も既知のものを選び、各成分を 0.1 g とつて慎重に反応し、反応曲線を求め、10 g オーダーの場合の曲線と如何に異なるかを検討した。反応管は径 4 mm の試験管型であり、これに攪拌器をつけた。ベンゼンのような揮発性のものの気密手段としては airsealing を用いて目的を達している。

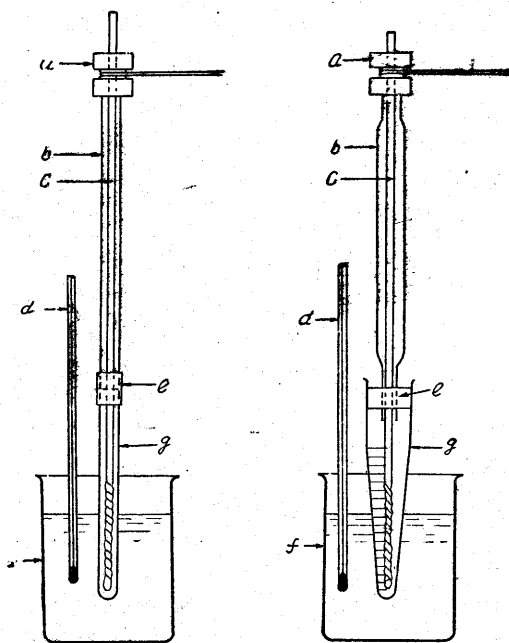
また、今迄行つた次のような諸実験よりの結論としては、常温、常圧で、液-液・反応より不溶性固体の生ずる反応が最も成功的であり、液-気・反応より液体を生ずる反応が最も難しかつた。副生物の捕捉は比較的容易であり、イソピオランスロンの場合のように固体性のものにおいては敢てクロマトグラフを用いずとも従来の分離方法でも支障ないが、ニトロベンゼン中のジニトロベンゼンや未反応ベンゼンを探索分離するにはやはりクロマトグラフを利用するのが望ましかつた。また、反応、分離、濾過、蒸溜等の実験装置には近時相当の巧緻なものが発案されているが、結局、余程優秀なものでない限り見掛倒してあつて、破損、取扱い不便の割に効果がなく、結局は比較的粗野ではあるが丈夫な装置で一応の目的は達せられた。もちろん、実験者は卒業研究をなし得る程度の実験技術を備えた初心者にして貰つた結果ではあるが、その後、経験豊か(?)なわれわれ自身が取扱

* 所属・教授

つて見ても大した差は見とめられなかつた。筆者は、学生諸君や研究者希望者を有機合成実験の教育において初めから、この微量合成の雰囲気におくならばあらゆる面で有利な結果を得るものと考えている。

よくいわれることであるが、ピーカー、フラスコの消耗は大変大きい。しかし、すでに触れたように反応容器としては硝子管の一方を封じた試験管型のもので充分であり、蒸溜フラスコも硝子細工の初歩である T 字管つくりの技術で事足りる程度のもので充分である。また、これ等は内容積に比して硝子の厚みが相当厚くなる当然の結果として大変に丈夫であり、巧に (!) 落せばコンクリート床上に落しても損れない位である。また破壊すれば各人が 5 分以内で自ら新調することができるわけである。従来の経験では、実験する空間も少なくてすむため、また、薬品も比較的の豊富さに恵まれるため、多くは反応を 5 件位併行して行うことができ、大きな時間の節約となつた。また、危険な爆発性のもは取扱つていないが、危険物の取扱いは少量に限ることは周知の事柄である。

一番、興味深く印象的だつたのは例えば、ベンゼンのモニター置換のような揮発性物質を用いる場合で、初めは攪拌器挿入のために 4) のような上開きの容器を試作し、上部にコルクなり、ゴム栓なりをつけて反応したのであるが、ゴムの場合は 0.1g のベンゼン中、約半量が上部の栓中に吸収されるという点から考えれば当然な現象を起し反応は不調な結果を得た。吸収しないような栓を用いる案は一応首肯できたが、材料の問題、取扱いの点で極めて望ましくないため、結局、吸収の原因をベンゼン蒸気の対流作用によるものと考えて、第 1, 2 図のように、単なる長い硝子管を立て、見たところ、目的を完全に果すことができたし、また大変簡便である。コルクを使用することは差支えないが、硝酸による腐蝕のないよう注意することが肝要であつた。また、少量であるから、熱の伝達は直ちに行われ、反応容器を所定温度の湯浴なり、油浴につければ 1 分以内で内部温度は所定の温度に上昇するし、冷却の際も立どころに冷却し得てほとんど理想的に近い反応時間を求めることもできた。緩徐な昇降を求める場合は浴と共に加熱乃至冷却すればよいこともちろんである。個々の実験については順を追うてそのあらましを述べるが、液相、液相の原料より液相の生成物を得る液一液一液の反応にはニトロベンゼンの合成、アニリンの合成(但し鉄粉介在)を撰び、固一固一固の反応にはイソビオランソンの合成を撰び、その中間の状態のものとしてナフタリン・モノスルホン酸、DDT, ANTU¹⁾の合成を撰んで見た。液一気一液の反応としてはクロルベンゼンとニトロクロル・ベンゼンを撰び実験をして見たがなお、検討の余地あり、ここには触れないこととする。²⁾

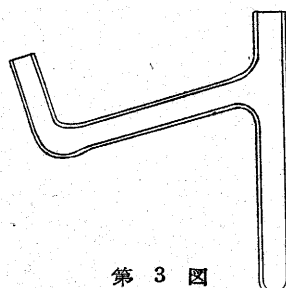


第 1 図

第 2 図

II. 実験例

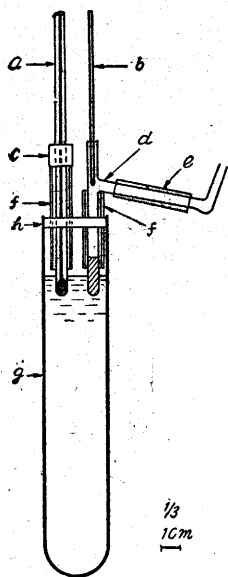
1) ニトロベンゼンの合成³⁾ 初め第 1 図のような装置を採用した。内径 8 mm, 高さ 50 mm の試験管型反応容器 (g) 上に air-sealing 管 (b) を備え、g との接続はゴム管 (e) にて行い、これを湯浴 (f) 中にて攪拌 (a, c) した。d は温度計である。反応容器はあとでは第 2 図のように改めた。まず、反応容器中に精製ベンゼン約 100 mg 附近を正確に採り、混酸 (硝酸 66%, $d_4^{25} = 1.403$: 硫酸 96% = 1:1.5) 1.4 モル比附近を冷時一挙に添加した。此際マクロ法 (従来の ~100 g オーダーの薬品使用による合成法) のように混酸を少し宛滴下して行くことは操作上困難であつたので断念し、始めより一時に添加することとした。反応後の処理は常法の通り、順次混酸分離、水洗、炭酸ソーダ液洗滌、水洗、塩化カルシウムにて脱水乾燥し、次で蒸溜管 (第 3 図, 内径 4 mm)



第 3 図

に入れ、第 4 図のように装置して 204~207°C の溜分を採つた。第 4 図において g は磷酸トリクレシルの加熱浴、b は径 3 mm, 長さ 27 cm の 360°C 細型温度計、e は水で湿した冷却用布である。

これらの処理形式で反応温度・収率曲線・量比・収率曲線並に反応時間 収率曲線を求めたが、それ等の型はマクロ法と全く変りがない。そしてその平均最高収率は 85% であるが各個的には ±10% の実験偏差があつた。これ等の原因は、第一



第 4 図

ある。ニトロベンゼン、ジニトロベンゼンは純粋なものを用いた。

これより見れば蒸溜による損失は 3~5% に止まる。hold-up は DS の方が DL より変動がない。この hold-up は蒸溜中原液がな

に不可避免的な hold-up の問題、第二には避けられるべき処理損失の累積、第三には反応条件の敏感な影響等が考えられるが、このニトロベンゼン合成の場合のように液一液一液の反応においては何といつても hold-up の問題が最重要であろう。

今、実験の後処理で常に遭遇する蒸溜管並にピペットへの附着損失について実験データを示すと第 1 表の通りである。

第 1 表

蒸気の接触面積=21.3 cm² の蒸溜管 (DS) 使用の場合

実験番号	ニトロベンゼン量 (mg)	溜 分		蒸溜管への附着			ピペットの附着		残	
		(mg)	(%)	(mg)	(%)	蒸溜管単位面積當りの附着量 mg/cm ²	(mg)	(%)	(mg)	(%)
1	514.6	496.5	96.5	11.4	2.2	0.53	2.2	0.4	4.5	0.9
2	805.9	785.2	97.4	11.6	1.4	0.53	6.2	0.8	2.9	0.4
平均	—	—	97.0	11.5	—	0.53	4.2	—	—	—

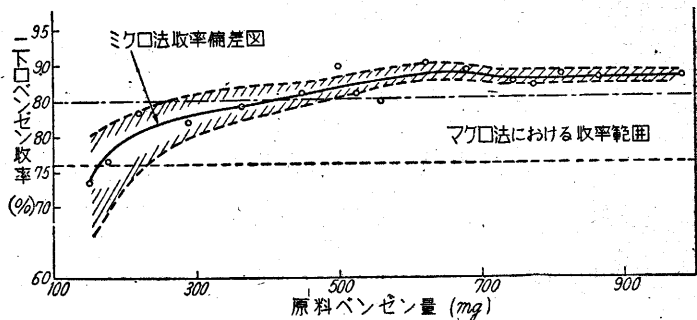
蒸気の接触面積=36.4 cm² の蒸溜管 (DL) 使用の場合

実験番号	ニトロベンゼン量 (mg)	溜 分		蒸溜管への附着			ピペットの附着		残	
		(mg)	(%)	(mg)	(%)	蒸溜管単位面積當りの附着量 mg/cm ²	(mg)	(%)	(mg)	(%)
3	1,377.5	1,300.7	94.4	41.5	3.0	1.14	5.7	0.4	26.0	1.9
4	1,535.7	1,456.2	94.8	26.6	1.7	0.73	8.1	0.5	—	—
平均	—	—	94.6	34.1	—	0.94	6.9	—	—	—

ニトロベンゼンと m-ジニトロベンゼンの混合を蒸溜した場合

実験番号	蒸溜管	ニトロベンゼン量 (mg)	ジニトロベンゼン量 (mg)	溜 分		蒸溜管への附着			ピペットへの附着		残	
				(mg)	(%)	(mg)	(%)	蒸溜管の単位面積當りの附着量 mg/cm ²	(mg)	(%)	(mg)	(%)
5	DS	719.1	11.2	647.6	90.1	11.4	1.6	0.53	2.4	0.3	57.7	8.0
6	DL	872.4	10.2	846.1	97.0	17.9	2.1	0.49	4.2	0.5	4.2	0.4

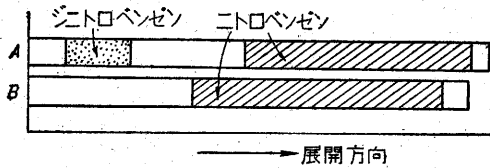
くなると、もはや蒸気が発生しなくなり、後からの熱の供給が絶たれるため、蒸気が器壁に凝縮して残るものでいわゆる釜残である。ピペットの hold-up は 2.2~8.1 mg と変動しているが、これは溜液を何回にかけて採取したか、溜液をどの辺まで吸ひ上げたかによつて異なり、残は主として温度計、径への hold-up で、凝縮しないで逃げ去つたものは少い。比較的合法的にデータの出せる蒸溜管については上述の通りであるが、炭酸ソーダ洗滌、水洗滌の如き場合の損失探究は相当に困難であつて、これに対する直接的なことはまだやつていない。しかし、結局は(原料)ベンゼンの量に関係することなので、その間の解決策の一つとして、一定の操作方式下における原料ベンゼンの量と収率の関係を調べたところ、第 5 図



第 5 図

のような関係を得た。すなわち、100 mg 附近では収率の変動が ±10% 位であるに対し、500 mg 附近以上ではその変動は ±2% となり、収率も高くなつてゐる。したがつてニトロベンゼン合成の如き液一液一液の反応では少くとも 500 mg の程度に原料を採らなければならぬだろう。

副生物の探索並に分離についてはアルミナによるクロマトグラム展開が最も好ましく、例えば第 6 図 A, に見るように、ジニトロベンゼンとニトロベンゼンは明瞭に分けることができる。なお B はク

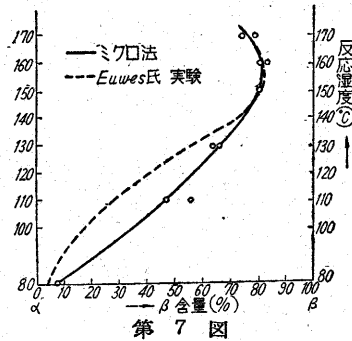


第 6 図

ロマトグラフ的純粋なニトロベンゼンのクロマトグラムである。

2) ナフタリン・モノスルホン酸の合成⁴⁾ 本反応は固一液一固の反応で特徴としては昇華性あるナフタリンの使用、生成物は濾過法と再結晶法の後処理を施して得るもので、 α , β の分離には Euwes 氏の鉛塩法⁵⁾ を採用して見た。反応容器は第 1 図に示すものと同じであり、濾過装置はマイクロ化学における常用のものである。反応温度・収率曲線、量比・収率曲線並に反応時間・収率曲線を求めたがほとんどマクロ法と大差はなかつた。

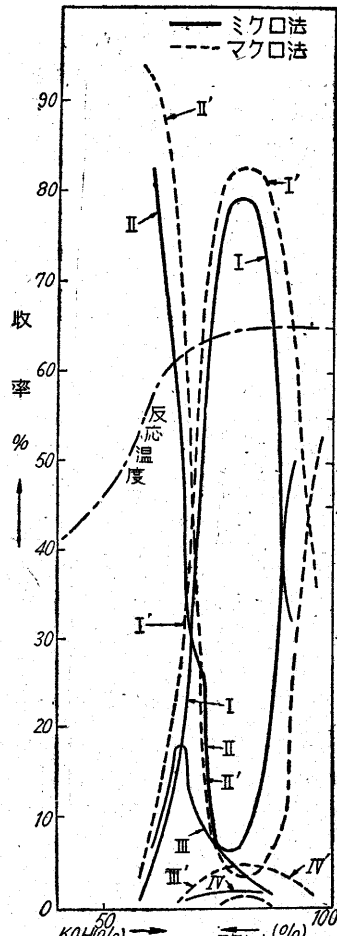
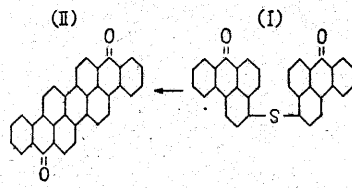
例えば第 7 図に示すように α , β 生成比と反応温度の関係も Euwes 氏によるマクロ法と最大値には一致している。収率の偏差は 5~15% であるが、この原因としては i) 昇華現象、ii) 反応自体の不均一性、iii) 蒸発乾涸の際の損失、iv) 容器壁への附着による損失、v) 再結晶による損失等が考えられる。その詳細は他に譲ることとするが、本合成は 200 mg 附近で大約マクロ法に劣らぬ結果を得ることができた。



第 7 図

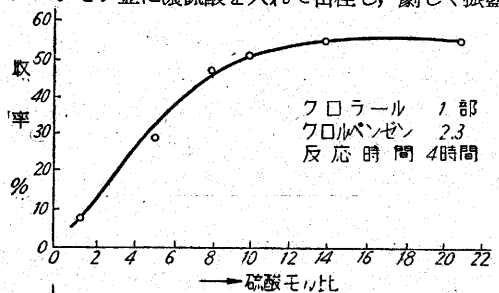
3) イソビオランスロンの合成⁶⁾ 生成物が不溶に近い化合物であるため、器壁への附着による損失、濾過の際濾面に留まる損失等を妨げはその定量性はマクロ法とほとんど同一であることがわかつた。本実験の反応容量は第 1 図のものを用い、原料として 100 mg の Bz-1, Bz-1'- 硫化ツベンズアンスロニル (I) を用い所定量のアルコール・フェノール・苛性カリ混合体にてイソビオランスロン (II) 環化⁷⁾ を行わしめた。

反応温度・収率曲線、量比・収率曲線、及び反応時間・収率曲線を求めたが特に副生物の捕捉にも努力した。第 8 図に示すようにマイクロ法とマクロ法の反応曲線は殆ど大差がない。目的物イソビオランスロン (I, I')

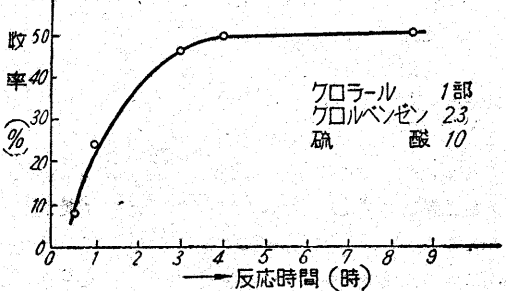


第 8 図

試験管型の小型反応管 (c.f. 第 1 図) にクロラール、クロルベンゼン並に濃硫酸を入れて密栓し、劇しく振盪す



第 9 図



第 10 図

の収率はほぼ 90% に達している。アルカリ可溶分 (III, III'), の特異性を除けばクロルベンゼン可溶分 (II, II'), 氷醋酸可溶分 (IV, IV') 等も同断であり、この反応は 100 mg にて充分行えることを知つた。曲線 III の特異性の原因については他日にゆずりたい。

4) D.D.T. の合成⁸⁾ 本反応は常温常圧の反応で、しかも、液一液一固の反応であるのでマイクロ法の操作を熟練したのものにとつては、収率偏差も $\pm 2\%$ を出ない。よほど悪く行つて最大 $\pm 5\%$ 程度であろう。反応装置としては

る方法をとつた。反応後の処置は常法の通りである。硫酸モル比・収率曲線並に反応時間・収率曲線を求めるとそれぞれ第9図、第10図の通りであるが、その最高収率は54%であり、マクロ法の60%⁹⁾ または70%¹⁰⁾とは異なるが70%の場合は発煙硫酸を使用している場合であり、比較することはできない。大体マクロ法に比敵する成果と考へるべきであろう。

III. 結 論

有機合成条件を100mgオーダーで行わんとする試みは既述のように極めて有望であると思う。諸種の反応曲線実験者がマクロ法との根本的相違は見られない。従つて線に於て今少し熟練することによつて既述のような最高収率の若干の差はいくらでも短縮することができると思ふにしているし、また新装置、近代的思考をさらに加味することによつてマクロ法に全く劣らない条件を比較的簡便に求め得る日も近いと思う。たゞ、このやうな研究

(26 ページより続く)

用のものであつてCaO分は高く、第5表のような分析例を持つている。従つて製品中のCaCl₂も比較的高く、その分析例は第6表に示した。

6. 水マグ中のCaO分—むすび

前記のように水マグ中にはCaO分その他の不純物が入りやすく、純度の高い無水MgCl₂を製造するには、その第一段階をしてどうしても高純度のMg(OH)₂が必要である。水マグの製造方法に関しては、当研究室においては研究を行つていないが、諸誌に多数の研究が発表されている。水マグ中にCaO分が入るとそれから製造された無水MgCl₂中にもCaCl₂が残り、これがMg電解に影響をおよぼす。電解浴中にCaCl₂が含有される場合は、当研究室の実験結果によるとむしろ好影響があり、MgCl₂:NaClを3:7の比としてこれに5, 10~25%のCaCl₂を添加した場合の770°C—1hrの電解における陰極電流能率は第9図のように15%で最高値92.8%に達する。(なお、MgCl₂—NaCl—CaCl₂の状態図、電気伝導度については本誌第3巻第10号第388頁、および「軽金属」第2号第28頁を参照していただきたい。)従つて、CaCl₂が電解浴中この程度入ることは電解の妨げとならないが、電解浴に補給するMgCl₂中にCaCl₂が多量にある場合にはこれが浴中に蓄積して、同一組成の電解浴による電解が維持されない。従つて組成調節上から見て、やはりMgCl₂にCaCl₂が相当量入つてくることは好ましくない。故に海水から純度の高い水マグを工業的に製造する方法の確立が重要な課題である。このようにして得られた水マグは、前記のように塩化炉によつて有利に無水MgCl₂に製造され、高純度の

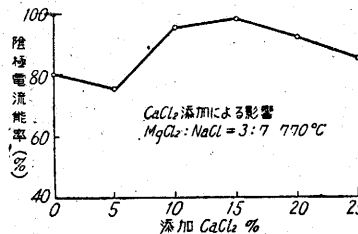
は極めて地味な研究であるにかかわらず、片手間ではやり難い種類のものであり、同好の士のよりよき連絡によつて体系化したいと念願している。(1952.7.26)

これ等の研究は石井義郎助教授、後藤信行講師並に田辺正土助手の協力指導を得た。実験された人々は山下雄也、井口光雄、吉原 健、長瀬邦彦、梯 茂男、桃井直達、大爺彰男、石渡淳一並に坂川浦伸也の9氏である。なお昭和25年度に文部省科学研究費の交附を受けた。

文 献

- 1) 紙面の関係上他日にゆする。
- 2) 永井; 日化関東支部常会総説講演, 昭 25.9.30.
- 3) 永井・石井・山下; 川浦日化第1年回講演, 昭 23.4.3.
- 4) 永井・石井・吉原; 同上.
- 5) Rec. trav. Chim. Pay-Bas Belgique 2^e, 298 (1908)
- 6) 永井・石井・長瀬; 日化第1年金講演, 昭 23.4.3.
- 7) 永井; 有機化学誌; 報 31, 昭 14.
- 8) 永井・石井・梯・桃井; 日化第1年金講演, 昭 23.4.3.
- 9) 吹・矢部; 工化年会講演, 昭 22.4.4.
- 10) S. F. Darling; J. Chem. Ed. 22, 170 (1945)

これ等の研究は石井義郎助教授、後藤信行講師並に田



第 9 図

無水 MgCl₂ を電解浴に補給することによつて有利に電解操作を行うことができるのである。当研究室においては、さらに塩化物電解法そのもの

の改良およびその中間試験研究も併用して進めているが、こゝに水マグから無水MgCl₂を製造する二三の実験例を報告し、わが国の現状に必要なと有利性を持つ海水利用の道が、独特の電解法と共に新しい工業的生産方式の発展を生むことを期待する次第である。(1952.7.28)

生産研究技術報告予告

糸川英夫, 清水健太郎, 大野昭三, 氏家秋果共著 英文
「脳波による麻酔深度のメーター指示」(第2巻第8号)
“Meter indication of the depth of anesthesia”

糸川英夫著 英文「音響インピーダンスによる微小変位測定法とその表面仕上げ検査機およびスピーカーペーパーコーンの振巾、位相分布測定への応用」
(第2巻第9号)
“A New method of measuring a small displacement by acoustic impedance change, with applications to profile-recorder and the measurements of vibrating speaker-paper-cone”

糸川英夫, 吉山巖, 大野昭三, 米田円生, 金沢盛夫, 清谷 章共著「超低周波帯における微小電圧の増巾、記録に関する研究、特に生研式インクライターとその脳波心電図等への応用」(第2巻第10号)