

有機合成入門マニュアル ver.1

※気づいたことがあったら書き込んでください。

1. 反応について

反応開始の手順（基本型）、試薬の取り出し方・保存、窒素下反応・ダブルライン、加熱反応、

2. ワークアップ

分液、各種ろ過、カラムクロマトグラフィー、溶媒留去・乾燥、再結晶

1. 反応について

反応開始の手順（基本型）

参考文献がある場合や反応特有の手順が必要な場合はもちろんその通りに行うべきですが、基本的な順番は以下の通りです。（まず、反応が起こらない試薬の組み合わせで均一な溶液を作り、これに対して反応を開始させるための試薬や加熱を加える。）

1. 固体を入れる
2. ダブルラインを使う場合は、ここで窒素雰囲気中に置換する
3. 液体を入れて、攪拌を開始する
4. 簡易版の窒素下反応では、ここで窒素バブリングを行う（少なくとも容積の3～5倍くらいは窒素を流しましょう）
5. 反応活性な試薬を入れる、もしくは加熱を開始する

試薬の取り出し方・保存

ラベルに記載されている冷蔵・不活性雰囲気下・遮光保存といった情報と化学構造から取り扱い方を考える。特に冷蔵・冷凍庫は結露等で水を拾いやすいので、必要性の有無をよく考えること。

<固体>

1. 空気安定：特に注意事項なし
2. ゆっくりと空気と反応・吸湿：操作は手早く行い、蓋を開けている時間を短くする。使用後は窒素を瓶に向かって吹き付けて瓶の内部を窒素に置換する（容積の3～5倍くらいの量が目安）。パラフィルムを忘れずに巻く。
3. 速やかに空気と反応・吸湿：操作は手早く行い、蓋を開けている時間を可能な限り短くする。窒素置換は行わない。パラフィルムをしっかりと巻く。

<液体>

1. 空気安定かつ水と混和しない：特に注意事項なし
2. 空気安定だがそれなりに水が溶ける：操作は手早く行い、蓋を開けている時間を短くする。パラフィルムを忘れずに巻く。（沸点が高く、酸/塩基性・毒性などが低い安全なものなら使用後は窒素を瓶に向かって吹き付けて瓶の上部の空気を窒素に置換する）
3. 空気不安定・超脱水溶媒：セプタムを使って窒素陽圧下で扱う。

- i) 蓋をセプタムに素早く付け替える
- ii) 窒素ラインの先を針にしてセプタムにさすことで瓶内を窒素陽圧にする
- iii) 瓶内の気体を吸って、外に吐き出す手順を3回繰り返してシリンジ内の空気を窒素に置換する（窒素の供給が間に合うようにゆっくりと吸いあげること）
- iv) 試薬を吸って反応容器に入れる
- v) セプタムを蓋に素早く付け替える
- vi) パラフィルムを忘れずに巻く

※使用頻度が高いもので反応性・吸湿性もそれほどでなければパラフィルムは巻かなくて構いません。

窒素下反応・ダブルライン

<ダブルラインの使い方>

1. 真空ポンプをつける・窒素を流す（1秒回に数回くらい窒素の気泡が出てくるのが普通の流速）
2. 三方コック等を用いて窒素置換したい容器を取り付ける
3. 真空につないで30秒ほど待ち（2-5 hPa くらいまで引ききる）、窒素につないで気泡が出てくるまで待つ。この操作を3回繰り返す。いずれも固体が舞わないようにゆっくりとコックを回すこと。

cf. 100 mL の容器の酸素： $100 \times 0.2 \times (5/1000)^3 = 2.5 \times 10^{-6}$ mL： 1.1×10^{-7} mmol

ex. 分子量 1000 くらいの化合物を 10 mg 使う反応：0.010 mmol なので酸素は 10^{-5} 程度、1 mol%の触媒に対しても 10^{-3} 程度。2回だとそれぞれ $10^{-3} \cdot 10^{-1}$ となって理想値でもギリギリの水準となる。

※特に大きな反応容器を窒素置換するときには、窒素の気泡が出てくるまで待たずに繰り返し回数を増やす方が効率的になる。

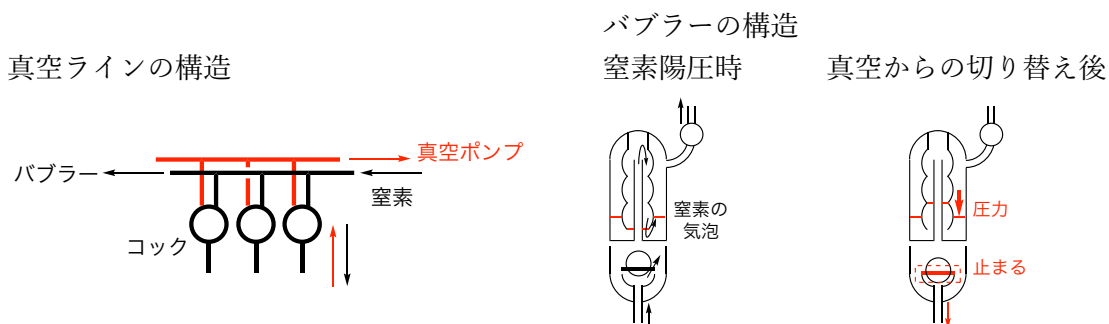
$$(5/1000)^3 = 1.3 \times 10^{-7} \text{ 倍、窒素使用量：(容器サイズ) } \times 3$$

$$(5/100)^5 = 3.1 \times 10^{-7} \text{ 倍、窒素使用量：(容器サイズ) } \times 0.5$$

4. 溶媒を入れるなどして反応を始める。長時間反応や還流・沸点近くまでの加熱を行う際にはバルーンに繋ぎかえる（気体が発生する反応時はバブラーに向かって窒素をゆっくり流し続けるなど）。内圧変化の小さい反応時は密閉してよいが、クリップを忘れずにつけること。

5. 真空ラインを開圧してから、真空ポンプと窒素を止める。

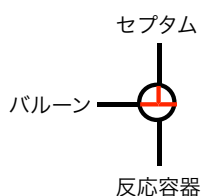
※大きな反応容器を窒素置換するときはコックをひねる段階の時だけ、窒素の流速を早くすると操作を速くできる。終わって溶媒等を入れるときは忘れずに流速を元に戻すこと。



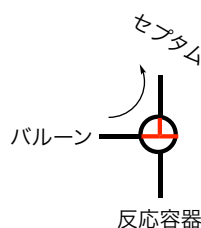
<バルーンの使用法>

1. 3回ほど使用する気体で軽く膨らませて気体を捨てる操作を繰り返す。
 2. バルーンを膨らませる。反応容器の大きさにもよるが、それなりに手応えのあるところまで入れる。
 3. 気体が逃げないようにした三方コックに取り付ける。
 4. 少し気体を流して三方コックの管の部分に窒素置換する。
 5. 反応容器につなぐ。バルーン本体は三方コックより高い位置に置いておくとよい（いちおう揮発した溶媒がバルーン本体に溜まることを防いでおく）。
- ※水素などを扱う際には必ずドラフト内で行うこと。

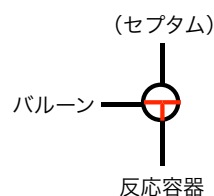
3.



4.



5.



加熱反応

- 温度を均一にするため、反応溶液とオイルバスの液面の液面は同じくらいの高さにしておく。(cf. どちらを少し高くしておくかなどには流派があるが、筆者は大差ないと考えている)
- 還流する時は溶媒の沸点プラス 10 度くらいに設定するのが一般的（多少は溶質による沸点上昇がある）。勢いよく沸騰させる必要はなく、液面より少し高い位置の容器外面が十分に温められているようなら十分。

TLC

用途は主に以下の 4 つ。長さは 4-5 cm が一般的で横幅は 1 点用 (0.6 cm くらい)・3 点用 (1.2 cm)・多点用 (2 cm) くらいの規格を作っておくとよい。

- a. 反応解析：反応開始前・反応開始前+反応後（重ね打ち）・反応後の 3 点をとる。
- b. カラムの極性決定：対象物質が $R_f = 0.3$ くらいになる溶媒系を決める。精密に分離したい時は $R_f = 0.2$ くらいまで極性を落とすとよい。
- c. カラムフラクションの同定：全てのフラクションを順に打つのが基本形。2-5 個おきに打って、後から境界決定を行う流派もあり。分離がよく各スポットが明瞭なときは、展開せずにスポット強度の推移とカラム前の TLC から同定することも可。
- d. 二次元 TLC：正方形にカットしたプレートを使って x 軸方向にあげた化合物を y 軸方向にあげて対角に来るかを見ることでシリカゲル上での安定性を検証できる。

2. ワークアップ

分液

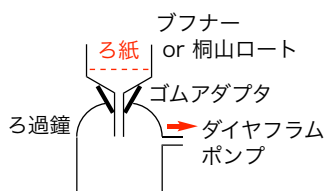
1. コックを閉めて、水 or 水溶液を入れる。(コックの閉め忘れによって化合物を失うことを防止するため、この癖をつけておくのがよい)
2. 反応液を流し入れる。
3. 口部分(と栓)を水と有機溶媒で洗って栓をする。(固体がつくと開けにくくなる)
4. ひっくり返して、コックを開ける。以降、開圧時にコックの先はドラフト奥の方に向けること。
5. 軽く回し混ぜて気体発生が激しく起こらないことを確認する。
6. コックを閉じて、数回振る。コックを開けて気圧を逃す。
7. 大丈夫そうなら、コックを閉じて縦に 20 回ほど振る・コックを開けて開圧する手順を 3 回ほど繰り返す。
8. 下の層から順に液体を取り出す。

各種ろ過

<セットアップ>

- a. ろ紙：固体をとってくるとき、ろ液が欲しいが詰まりやすいとき。
 1. 洗浄に使う溶媒でろ紙を湿らせ、吸引しながらブフナー・桐山ロートに密着させる。
 2. サンプルを流し入れる。少量の時はピペットでろ紙上に滴下した方が液量を減らせる。
 3. 吸引を止めて、洗浄液を入れる。(必要なら薬さじ等でかき混ぜる。) 吸引して、ろ液を除く。この操作は 2,3 回繰り返す。
- b. アダプター+ナスフラスコ：ろ液が欲しいとき。スピードは速い。
 1. 脱脂綿を詰めて、その上にセライトなどを 2,3 cm 積む。溶媒を入れてかき混ぜることで均一な層を作る。
※溶液を入れた時に掘れるのが気になる人は上に海砂を積むとよい。
 2. 吸引しながらサンプルを流し入れる。
 3. 溶媒で 2,3 回洗浄する。

a. ろ紙



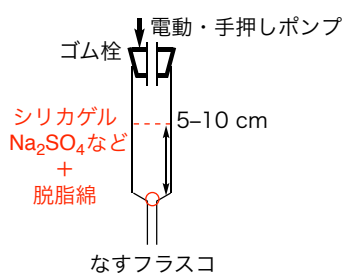
b. アダプター+ナスフラスコ



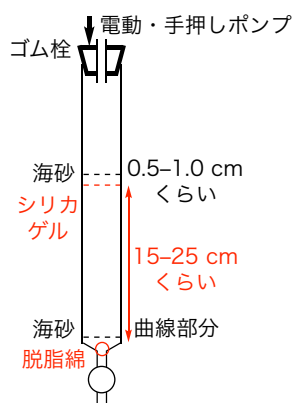
c. エリユート管：溶液が欲しいとき。様々な条件で分離可。

1. 脱脂綿を詰めて、その上に無水硫酸ナトリウム・シリカゲルなどを5-10 cm 積む。溶媒を入れてかき混ぜることで均一な層を作る（硫酸ナトリウムはその必要なし）。
2. サンプルを流し入れる。電動・手押しポンプなどで上から圧力をかけると速く流せるが、無水硫酸ナトリウムときは押さずにゆっくり流すのがよいとされる。
3. 積んだ長さの2倍程度の溶媒で洗浄する。

c. エリユート管



cf. 本カラム



<ろ過媒体>

- a. ろ紙：固体をとってくるとき、詰まりやすいとき。一定以上の大きさの固体と溶液を分離する。
 - b. 脱脂綿のみ：粒の大きな固体とその他の分離。細い部分に集中する分、細かな固体があるとすぐに詰まる。
 - c. 無水硫酸ナトリウム：少量の水分の除去。相当量を含む場合は本式（三角フラスコ中で溶液に無水硫酸ナトリウムを入れてかき混ぜる）必要がある。水分が多いとエリユート管内で固まるので、ドライヤーで管表面を加熱するか熱湯で硫酸ナトリウムを溶かすなどして解決する。
 - d. セライト：金属触媒（や無機塩）などを除く。
 - e. シリカゲル：溶出液にもよるが高極性のものを除く。酸性（中性シリカもあり）。
 - f. アルミナ：同上。塩基性（中性のものもあり）。シリカよりも分離能は低め。
- ※無水硫酸ナトリウムとシリカゲルを順に積んで、脱水とカラムの原点除去の両方を一度に行うこともできる。

カラムクロマトグラフィー

1. 1 番目の分離対象が $R_f = 0.3$ くらいになる極性の溶媒系を準備して、サンプルを溶解させる。このとき、ナスフラスコ底部の溶液と同じくらいの面積をもつ太さのカラムが適切とされる。
2. カラムのコック上部に脱脂綿を詰め、太さが一定になるところまで海砂を入れる。
3. 溶媒を 15 cm くらい入れ、少し流して脱脂綿付近の気体を除く。
4. 海砂が平らになるようにして、カラムを水平にセットする（奥の金属パイプ複数個と見比べて水平性を確認する）。

5. 適量のシリカゲルをビーカーに入れ、溶媒を加えてかき混ぜることでシリカ表面の気体を追い出す。
6. カラム上から（海砂を掘らないように）シリカゲルの分散液を流し入れる。展開液を流して液面をシリカゲル上面に一致させる（高さは 20 cm くらいが標準的）。シリカゲルを掘らないように、上から海砂を 0.5–1.0 cm くらい積む（*n*-hexane などの比率が高い時は省略可）。
7. サンプルを壁面に沿わせるようにして積んだのち、シリカゲル上面まで流す。同様に溶媒を 0.5–1.0 cm くらい積んだのち、シリカゲル上面まで流す操作を 3 回繰り返す。
8. 溶媒をカラム上部まで入れて流し、分離を開始する。（電動・手押しポンプなどで上から圧力をかけると速く流せる。小さいカラムで 100 mL、大きいもので 300 mL くらいは溶媒を再利用できる。TLC 等で確認すると安心）
9. NMR 等で化合物の確認が終わってから、溶媒を流しきってシリカゲルを廃棄する。

溶媒留去・乾燥

<エバポレーター>

- 粘性が高い液体は突沸しやすいので注意する
- 融点が高い溶媒は性質の似た沸点の少し低い溶媒を入れて共沸させるとよい

<真空乾燥機>

- 固体が舞わないようにゆっくりとコックを回すこと。
- **真空ポンプを切るときは、必ず圧力を解放してからにすること。**

再結晶

<熱再結晶>

1. 加熱しながら溶媒に溶解させる。
2. 室温・冷蔵庫で冷却する。
3. ろ過時の洗浄液は必要なら冷却する。

<2 溶媒系>

1. 少量の良溶媒に溶解させる。
2. （たいていは等量くらいの）貧溶媒をゆっくりと加えて、混和して結晶が析出するのを待つ。
3. ろ過する。

※良溶媒が貧溶媒よりも低沸点の場合（*ex.* CH₂Cl₂/*n*-hexane）は、良溶媒の蒸発・エバポレーターを用いた留去によって、結晶を取り出せる。除きすぎると不純物も析出してくるので注意。

※一般的には、加温して冷ますと結晶の粒径が大きくなる。