

課題情報シート

テーマ名 :	sulfonamide 誘導体の合成				
担当指導員名 :	杉田 稔	実施年度 :	23 年度		
施設名 :	近畿職業能力開発大学校				
課程名 :	専門課程	訓練科名 :	産業化学科		
課題の区分 :	総合制作実習課題	学生数 :	3	時間 :	12 単位 (216h)

課題制作・開発のポイント

【開発（制作）のポイント】

総合制作実習の課題として、講義や実習で学んだ断片的な知識を総合的に応用して目的とする有機化合物を合成し、合成した化合物の抗菌活性やレアメタル抽出性能を測定し、企業で実際に行われている「研究」の一端を体験させることを目的として、一連の sulfonamide 誘導体の合成をテーマとして選定しました。

ターゲットである sulfonamide は、化学構造が比較的単純で合成が容易であり、結晶性もよくて初心者には取り組みやすいテーマです。

【訓練（指導）のポイント】

最近になって、合成ターゲットである aliphatic sulfonamide に抗菌活性が発見されたことや、レアメタルの抽出は話題のテーマであることを伝えて学生の興味を引きました。

sulfonamide の合成班、キレート化合物の合成班、抗菌活性測定班、レアメタル抽出性能測定班の 4 グループが協力してそれぞれのテーマを進める必要があります。指導員は各班の役割を明確にして徹底するとともに、各班の進行度をチェックして最低限必要な調整をしました。

ターゲット化合物を選び、合成経路を決め、実際に反応させ処理をして得た化合物が結晶する様子はまさに感動です。合成班については、全員が決められた時間以外にも実験を希望しましたので、可能な限り学生の自主性に任せ、総合制作実習の時間以外にも実験室を開放して実験をさせましたが、安全と実験操作の正確性については十分に配慮しました。

[学生数の内訳]

レアメタル抽出用新規配位子の合成 : 1 名
benzenesulfonamide 誘導体の合成 : 1 名
m-substituted benzenesulfonamide の合成 : 1 名

課題に関する問い合わせ先

施設名 : 近畿職業能力開発大学校
住所 : 〒596-0103 大阪府岸和田市稲葉町 1778
電話番号 : 072-489-2112 (代表)
施設 Web アドレス : <http://www3.jeed.or.jp/osaka/college.html>

課題制作・開発の「予稿」および「テーマ設定シート」

次のページ以降に、本課題の「予稿」および「テーマ設定シート」を掲載しています。

レアメタル抽出用新規配位子の合成

近畿職業能力開発大学校

産業化学科 藤原 健太

1. 緒言

携帯電話、パソコン、車などは現代生活において欠かせないものになっている。これらの機器にはレアメタル（希少金属）が使用されており、これからも益々需要が伸びていくものと思われる。しかし、世界的に埋蔵量が少なく、特定の地域に偏っていることから価格が高騰し、回収・再利用の重要性が高まっている。一方、我々の研究室では、これまで抗菌剤として sulfanilamide 誘導体 (1) の合成を行ってきた。

本研究では sulfonamide 誘導体の不対電子が図 1 のように、金属イオンと錯形成する可能性に着目し、金属抽出試薬の合成を試みた。合成にあたって、金属イオンとキレート形成しやすいと期待されるアミン

(alkylenediamine、1,4-bis(3-aminopropyl)

-piperazine、*N*-(2-aminoethyl)piperazine) を骨格とした。合成した新規配位子は、レアメタル回収力を確認するために溶媒抽出を検討するグループに提供した。

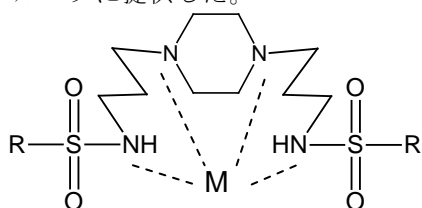


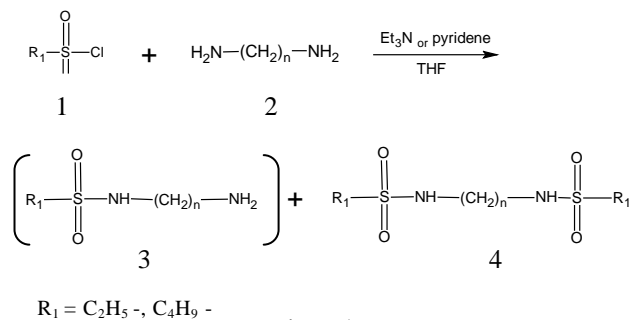
図 1. 期待されるキレート化合物の例

2. sulfonamide 誘導体の合成

① alkylenediamine 誘導体

最初に、我々は、scheme 1 に従って、脱 HCl 剤として pyridine あるいは triethylamine 存在下、alkylenediamine (2) の 1 mol に対して、2 倍 mol の sulfonyl chloride (1) を THF 中、0 ~ 5 °C

で反応させて sulfonamide 誘導体 (4) を合成した。

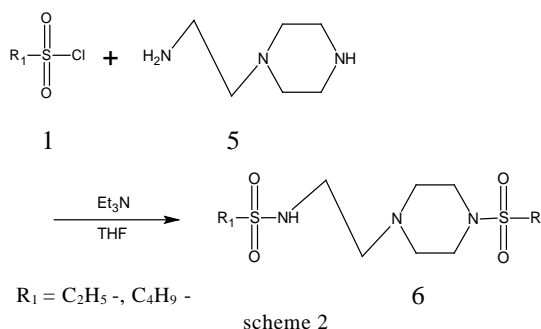


N,N'-bis(1-ethanesulfonyl)-1,2-diaminoethane (8 : R₁ = ethyl, n = 2) については、Ozbek 等¹⁾の方法に従って、

ethanesulfonyl chloride (1 : R₁ = ethyl) の 1 mol に対して ethylenediamine (2 : n = 2) の 2 倍 mol を THF 中、-10 ~ -5 °C で反応させ、bis-sulfonyl 体 (4) 得た。diamine が sulfonyl chloride に対して過剰にあるため、mono-sulfonyl 体 (3) の副生が予測されたが、この場合 mono-sulfonyl 体 (3) は得られなかった。

② *N*-(2-aminoethyl)piperazine 誘導体

scheme 2 に従って、脱 HCl 剤として triethylamine 存在下、*N*-(2-aminoethyl)-piperazine (5) 1 mol に対して R₁ で置換された sulfonyl chloride (1) の 2 倍 mol を用い、THF 中、0 ~ 5 °C で反応させて、目的とする bis-sulfonyl 体 (6) を得た。

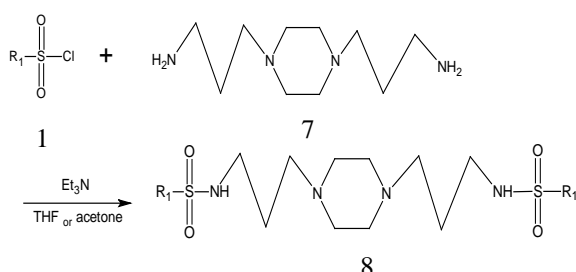


③ 1,4-bis(3-aminopropyl)piperazine

誘導体

scheme 3 に従って、alkylenediamine の場合と同様に、脱 HCl 剤として triethylamine 存在下、R₁ で置換された sulfonyl chloride (1) と 1,4-bis(3-amino-propyl)piperazine (7) を THF あるいは acetone 中、0 ~ 5 °C で反応させて sulfonamide (8) を得た。

N,N'-bis(3-(1-ethanesulfonylamino)-prop-yl)piperazine の合成では、反応温度をあげることにより、収率を約 2 倍まで上げることに成功した。



R₁ = C₂H₅ -, C₄H₉ -, NO₂-Ph -

scheme 3

3. 結言

金属イオンとキレートを形成しやすい化合物として、sulfonamide 誘導体を合計 9 種の化合物をデザインし、合成した。alkylenediamine 誘導体 (C01) の合成においては、過剰に diamine を用いた場合、mono-sulfonyl 体の副生が予想されたが、bis-sulfonyl 体しか得られなかった。

N-(2-aminoethyl)piperazine 誘導体 (M01、M02) は、triethylamine を脱 HCl 剤として使い、N-(2-aminoethyl)piperazine と sulfonyl chloride から合成することができた。

1,4-bis(3-aminopropyl)piperazine 誘導体 (N01) は、triethylamine を脱 HCl 剤として使い、1,4-bis(3-aminopropyl)piperazine と sulfonyl chloride から反応温度を上げて合成することにより、収率を上げることに成功した。

参考文献

- 1) Ozbek et.al. ; Bioorganic & Medical Chemistry 15,5105-5109 (2007)

表 1. alkylenediamine 誘導体

化合物番号	R ₁	n	収率 (%)	m.p. (°C)	分子式
C01	C ₂ H ₅ -	2	15.3	90.5 - 92.0	C ₆ H ₁₆ N ₂ O ₄ S ₂
C03	C ₄ H ₉ -	2	30.3	110.5 - 112.0	C ₁₀ H ₂₄ N ₂ O ₄ S ₂
C13	C ₂ H ₅ -	3	22.1	61.0 - 63.0	C ₇ H ₁₈ N ₂ O ₄ S ₂
C14	C ₄ H ₉ -	3	37.4	101.0 - 101.0	C ₁₁ H ₂₆ N ₂ O ₄ S ₂

表 2. N-(2-aminoethyl)piperazine 誘導体

化合物番号	R ₁	収率 (%)	m.p. (°C)	分子式
M01	C ₂ H ₅ -	31.3	88.5 - 90.0	C ₁₀ H ₂₃ N ₃ O ₄ S ₂
M02	C ₄ H ₉ -	25.8	—	C ₁₄ H ₃₁ N ₃ O ₄ S ₂

表 3. 1,4-bis(3-aminopropyl)piperazine 誘導体

化合物番号	R ₁	収率 (%)	m.p. (°C)	分子式
N01	C ₂ H ₅ -	10.45	133.5 - 135.5	C ₁₄ H ₃₂ N ₄ O ₄ S ₂
N02	C ₄ H ₉ -	1.6	106.0 - 108.0	C ₁₈ H ₄₀ N ₄ O ₄ S ₂
N03	NO ₂ -Ph -	78.3	229.0 - 231.0	C ₂₂ H ₃₀ N ₆ O ₈ S ₂

benzenesulfonamide誘導体の合成 (1)

～ morpholine, N-aminoethylmorpholine, および N-aminomorpholine 誘導体 ～

近畿職業能力開発大学校
産業化学科 唐治谷 充希

1. はじめに

スルホンアミド剤は感染症の治療に広く使われている薬剤である。その特徴はビタミンの1種である葉酸の生合成を阻害することである。葉酸は細胞内ではプテリジン、p-アミノ安息香酸(PABA)とグルタミン酸を材料として合成されるが、その中の一つであるPABAがスルホンアミド剤の基本構造であるスルファニルアミド部分と類似しているため、スルホンアミド剤がp-アミノ安息香酸(PABA)と競合して細菌の葉酸合成を阻害する。

p-置換体は昨年合成されているので¹⁾近い10種類のm-置換体を合成した。

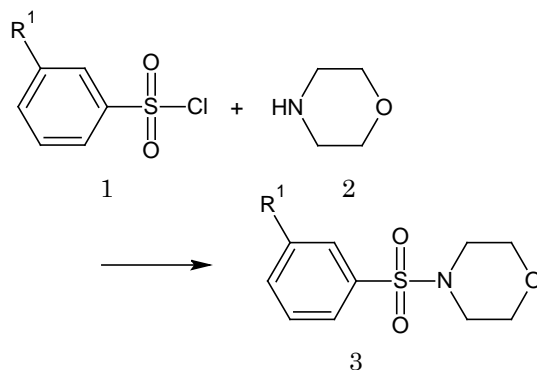
合成した10種類のスルホンアミド化合物を抗菌力測定グループに提供した。

2. 実験及び考察

2.1. morpholine誘導体の合成

4種類のmorpholine誘導体を合成した。R¹がNitro、Methoxy、Hであるbenzene-sulfonyl chloride (1)とmorpholine (2)をtetrahydrofuran中、5℃以下で反応させてsulfonamide (3)を合成した。

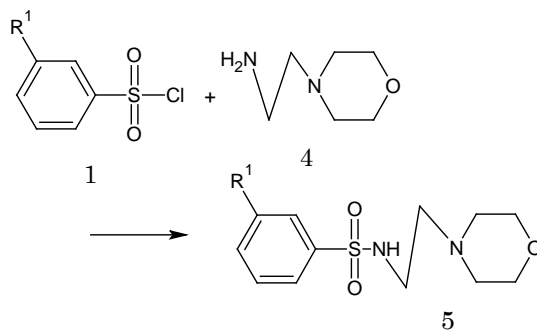
amino-誘導体 (3:R¹=NH₂)はNitro-誘導体 (3:R¹=NO₂)をPd-Cとtetrahydrofuran中で接触還元を行い、合成した。合成した4種類のmorpholine誘導体(3)の収率、融点、分子式を表1に示す。



2.2. N-aminoethylmorpholine誘導体の合成

3種類のN-aminoethylmorpholine誘導体を合成した。R¹がNitro基、Methoxy基のbenzenesulfonyl chloride (1)とN-aminoethylmorpholine (4)をtetrahydrofuran中、5℃以下で反応させ、塩酸を除くためにtriethylamineを加えてsulfonamide (5)を合成した。

amino-誘導体 (5:R¹=NH₂)はPd-Cとtetrahydrofuran中で接触還元を行い合成した。合成した3種類のN-aminoethylmorpholine誘導体 (5)の収率、融点、分子式、を表2に示す。



2.3. N-aminomorpholine誘導体の合成

3種類のN-aminomorpholine誘導体を合成した。R¹がNitro基、Methoxy基のbenzenesulfonyl chloride (1)とN-aminomorpholine (6)をtetrahydrofuran中、5℃以下で反応させ、塩酸を除くためにtriethylamineを加えてsulfonamide (7)を合成した。amino-誘導体(7:R¹=NH₂)は接触還元して合成した。合成した3種類のN-aminomorpholine誘導体 (7) の収率、融点、分子式を表3に示す。

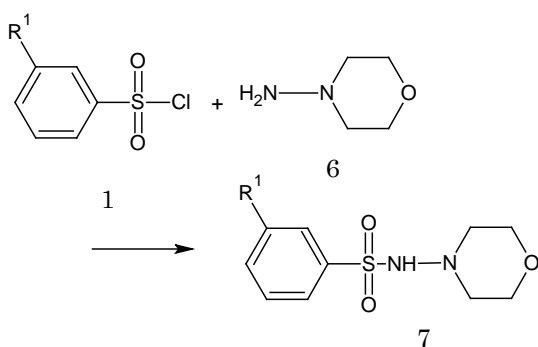


表1. morpholine誘導体

化合物番号	R ¹	分子式	m.p.	収率
O01	Nitro	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ SO ₅	185.0~187.0℃	39.6%
O02	Amino	C ₁₀ H ₁₄ N ₂ SO ₃	140.5~142.0℃	60.7%
O03	Metoxy	C ₁₁ H ₁₅ NSO ₄	146.9~148.1℃	68.2%
O04	H	C ₁₀ H ₁₃ NSO ₃	113.0~115.0℃	53.2%

表2. N-aminoethylmorpholine誘導体

化合物番号	R ¹	分子式	m.p.	収率
P01	Nitro	C ₁₂ H ₁₇ N ₃ SO ₅	140.2~143.4℃	26.2%
P02	Amino	C ₁₂ H ₁₉ N ₃ SO ₃	102.4~102.8℃	87.3%
P03	Metoxy	C ₁₃ H ₂₀ N ₂ SO ₄	液体	53.2%

表3. N-aminomorpholine誘導体

化合物番号	R ¹	分子式	m.p.	収率
S01	Nitro	C ₁₀ H ₁₃ N ₃ SO ₅	152.0~153.0℃	46.4%
S02	Amino	C ₁₀ H ₁₅ N ₃ SO ₃	181.0~183.0℃	3.4%
S03	Metoxy	C ₁₁ H ₁₆ N ₂ SO ₄	95.0~97.0℃	68.6%

3. おわりに

morpholine誘導体 (O01~O04)、N-aminoethylmorpholine誘導体 (P01~P03) N-aminomorpholine誘導体 (S01~S03) について10種類のスルホンアミド化合物を合成した。合成したスルホンアミド化合物の構造はI Rスペクトルより確認した。合成したスルホンアミド化合物を抗菌力測定グループに提供し、M I C測定において弱い抗菌活性が認められた。

参考文献

- 1) 藤原等；近畿職業能力開発大学校 産業化学科
平成23年度卒業研究論文

m-substituted benzenesulfonamideの合成 (2)

～ ethylenediamine, piperazine および N-aminopiperazine 誘導体 ～

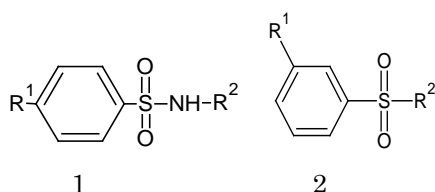
近畿職業能力開発大学校
産業化学科 山上 陽輔

1. はじめに

スルホンアミド剤は感染症の治療に広く使われている薬剤である。その特徴はビタミンの1種である葉酸の生合成を阻害することである。葉酸は細胞内では puteridine、p-aminobenzoic acid(PABA) 及び glutamic acid を材料として合成されるが、その中の一つである PABA がスルホンアミド剤の基本構造であるスルファニルアミド部分と類似しているので、スルホンアミド剤が p-aminobenzoic acid (PABA) と競合して細菌の葉酸合成を阻害する¹⁾。

化合物 (1) における benzene 環の p-位の置換基 R¹ を Nitro, Amino, Methoxy に、あるいはスルホンアミドの置換基 R² を脂肪族アミンに変えたものはすでに合成され弱い抗菌力がみられた²⁾。

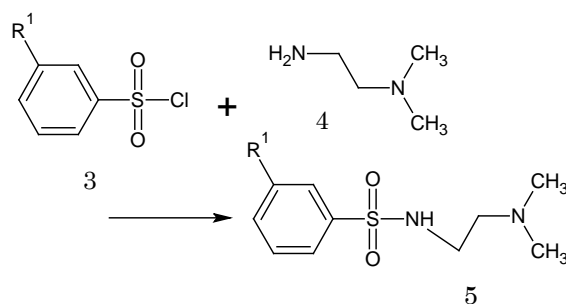
そこで我々は化合物 (2) のように p-位を m-位に変えた化合物を合成し抗菌力測定グループに提供した。



2. 実験および考察

2.1 ethylenediamine 誘導体の合成

R¹ で置換された benzenesulfonyl chloride (3) と N,N-dimethylethylenediamine (4) を tetrahydrofuran あるいは tetrahydrofuran-acetone 混合溶媒中で、

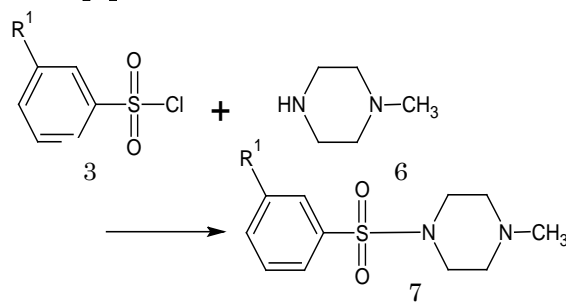


Scheme.1

5°C 以下、攪拌下に反応させて sulfonamide (5) を得た。また反応で生じる塩酸のトラップには triethylamine を用いた。

アミノ誘導体 (5 : R¹=NH₂) はニトロ誘導体 (5 : R¹=NO₂) をパラジウムカーボンを用いた接触還元で合成した。

2.2 piperazine 誘導体の合成



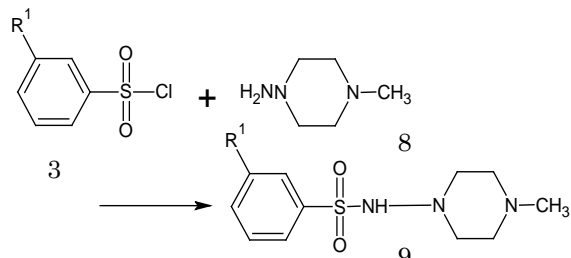
Scheme.2

R₁ で置換された benzenesulfonyl chloride (3) と 1-methylpiperazine (6) を tetrahydrofuran あるいは tetrahydrofuran-acetone 混合溶媒中で、5°C 以下、攪拌下に反応させて sulfonamide (7) を得た。また反応で生じる塩酸のトラップには triethylamine を用いた。

アミノ誘導体 (7: R¹=NH₂) はニトロ誘導体 (7: R¹=NO₂) をパラジウムカーボンを用いた接触還元で合成した。

アミノ誘導体 (9: R¹=NH₂) はニトロ誘導体 (9: R¹=NO₂) をパラジウムカーボンを用いた接触還元で合成した

2.3 N-aminopiperazine誘導体の合成



R¹で置換されたbenzenesulfonyl chloride(3)とN-aminopiperazine(8)をtetrahydrofuran

あるいはtetrahydrofuran-acetone混合溶媒中で、5℃以下、攪拌下に反応させてsulfonamide(9)を得た。また反応で生じる塩酸のトラップにはtriethylamineを用いた。

3. おわりに

ethylenediamine誘導体、piperazine誘導体、N-aminopiperazine誘導体の9種類のスルホンアミド化合物を合成し、抗菌力測定グループに提供した。

MIC測定により Q01~Q03 および R01と T03 に弱い抗菌活性が認められた。

参考文献

- 1) 前野等;近畿職業能力開発大学校 産業科学科
平成23年度卒業研究論文
- 2) 藤原亮太;近畿職業能力開発大学校 産業科学科
平成23年度卒業研究論文
加藤慎吾;近畿職業能力開発大学校 産業科学科
平成23年度卒業研究論文
稲毛章紀;近畿職業能力開発大学校 産業科学科
平成23年度卒業研究論文

表1 ethylenediamine誘導体の合成

化合物番号	R ¹	収率(%)	m.p.(°C)	分子式
Q01	NO ₂	28.7	85.2~87.4	C ₈ H ₁₅ N ₃ SO ₄
Q02	NH ₂	70	液体	C ₈ H ₁₇ N ₃ SO ₂
Q03	CH ₃ O	64.5	液体	C ₉ H ₁₈ N ₂ SO ₃

表2 piperazine誘導体の合成

化合物番号	R ¹	収率(%)	m.p.(°C)	分子式
T01	NO ₂	23.8	172.1~173.5	C ₁₁ H ₁₆ N ₄ SO ₄
T02	NH ₂	14	127.1~129.1	C ₁₁ H ₁₆ N ₄ SO ₂
T03	CH ₃ O	14	127.2~130.1	C ₁₂ H ₁₉ N ₃ SO ₃

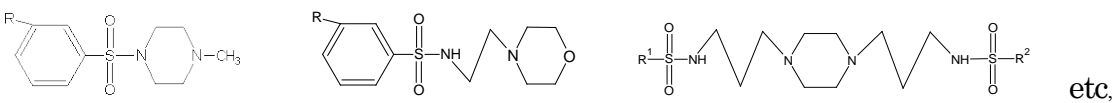
表3 N-aminopiperazine誘導体の合成

化合物番号	R ¹	収率(%)	m.p.(°C)	分子式
R01	NO ₂	59.2	102.7~105.5	C ₁₁ H ₁₅ N ₃ SO ₄
R02	NH ₂	11.6	186.2~189.2	C ₁₁ H ₁₇ N ₃ SO ₂
R03	CH ₃ O	26.6	63.0~65.5	C ₁₂ H ₁₈ N ₂ SO ₃

課題実習「テーマ設定シート」

作成日： 4月 1日

科名： 産業化学科

教科の科目		実習テーマ名	
総合制作実習		sulfonamide 誘導体の合成	
担当教員		担当学生	
○産業化学科 杉田 稔		○藤原 健太	
産業化学科 領木邦浩・大井浩・宮道隆・大井博己		唐治谷 充希	
		山上 陽輔	
課題実習の技能・技術習得目標			
合成するターゲット化合物に対する合成ルートの設定、反応における仕込み量の決定、反応条件の設定、単離精製方法の決定、具体的な操作方法の習得、合成した化合物の構造決定法、等について指導する。			
実習テーマの設定背景・取組目標			
実習テーマの設定背景			
<p>サルファ剤とは、<i>p</i>-aminobenzenesulfonamideの構造($p\text{-H}_2\text{N}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{SO}_2\text{NHR}$)を有する合成化学療法剤である。これまでに実用化されたサルファ剤のほとんどは、PABA(<i>p</i>-aminobenzoic acid)に相当する<i>p</i>-aminobenzenesulfonic acidとaromatic amine ($\text{R}\cdot\text{NH}_2$)が縮合した構造であるが、分子中にaromatic ringを含まないaliphatic sulfonamideの抗菌および抗真菌活性が報告された。一方、銀や白金などの金属錯体の抗菌活性が注目されている。また、総合制作実習(宮道班)によりaliphatic sulfonamideがrare metal とキレート化合物を作り易いことが発見され、rare metal の抽出薬としての応用が期待される。</p>			
実習テーマの特徴・概要			
<p>従来の構造に見られるaromatic amineをaliphatic amineに替え、さらに金属イオンとキレート結合し易い、下記を含む2,7化合物をデザインして合成し、抗菌活性を測定する。また本化合物を用いて金属とのキレート化合物が大井博己班により合成され、rare metal の抽出に関する性能が宮道班により測定される。</p>			
			
No	取組目標		
①	文献を調査し、合成のターゲットになる化合物の決定する。		
②	文献を調査し、各中間化合物の合成ルートを決定する。		
③	過去の実験を参考にして、各反応における反応条件を決定する。		
④	試薬類、フラスコ、攪拌機、エバポレーター、等、実験に必要なものを揃える。		
⑤	仕込み量を計算し、実験に使用する反応容器を選定し反応装置を組み上げる。		
⑥	反応を行い、反応混合物から目的物を単離する。		
⑦	再結晶溶媒を選定し、再結晶を行う。結晶化しない場合はクロマトグラフィーも行う。		
⑧	赤外線吸収スペクトルの測定、融点測定、などを行う。		
⑨	機器分析のデータに基づいて、合成した化合物の構造を確認する。		
⑩	5S(整理、清掃、清潔、整頓、躰)の実現に努め、安全衛生活動の重要性を認識する。		