# 医薬品の合成

3607 小栗颯平 3533 三尾寛太 3611 木村建介

## 要旨

簡単に手に入る物質で鎮痛薬の成分であるエテンザミドを合成することを目指した。サリチル酸からサリチル酸メチル、サリチルアミドを経て、エテンザミドを合成する過程のうち、サリチル酸メチルの合成を成功させ、その後にサリチル酸メチルからサリチルアミドを経てエテンザミドの合成までを行い、少量のエテンザミドを得た。

その後、サリチル酸から、エテンザミドまでの全合成を成功させた。

#### 目的

サリチル酸から鎮痛薬の成分である、エテンザミドを合成する。

## 使用した器具・装置

# (1)器具

湯浴器 試験管 シリカゲル板 還流管 加熱撹拌器 ロータリーエバポレーター 撹拌子 撹拌機 分液ろうと



ロータリーエバポレーター



加熱撹拌器

# (2) 使用した物質

サリチル酸 メタノール 炭酸水素ナトリウム飽和溶液 アンモニア水 塩化メチレン 水酸化ナトリウム水溶液(10%) ジエチル硫酸 展開液( $^{+}$  サリチルアミド エタノール



硫酸ジエチル

# 方法

エテンザミドの合成には下のような過程を踏む。

サリチル酸を出発原料として、メタノール中で、硫酸を触媒として加熱することによりサリチル酸メチルとなる。

次にアンモニアと反応させてサリチルアミドとなる。

最後に、水酸化ナトリウムによる塩基性条件下でジエチル硫酸と反応させることによりエテンザミドができる。

## 実験 1

まず、下図のように各過程に分けて実験をおこなった

1

2

(3)

サリチル酸 → サリチル酸メチル

→ ન

チルアミド

エテンザミド





- ① サリチル酸 2g にメタノール 8ml、濃硫酸 2ml を加え、70 で加熱。 このとき、加熱時間を 30 分と 50 分の 2 パターンで実験した。 この反応液を冷水で冷やし油層に炭酸水素ナトリウム飽和溶液を加える。
- ② サリチル酸メチル 8.10g をアンモニア水 150ml に溶かして 50℃に保って 2 日間加熱撹拌する。 その後溶媒を除去し、残渣を水 30ml に溶かし、塩化メチレン 150ml で 3 回抽出する。抽出後の 液に無水硫酸ナトリウムを加えて脱水し、濾過をする。溶媒を除去することで結晶が得られる。
- ③ サリチルアミド 100mg にエタノール 1ml と水酸化ナトリウム溶液 1 ml、ジエチル硫酸 0.38ml を加える。

60℃の水浴で30分間加熱撹拌する。

加熱撹拌後、氷水で溶液を冷却し反応を終了する。

## 結果

① サリチル酸メチルの生成量

湿布薬のような匂いが発生したためサリチル酸メチルが生成されたことが確認された。

加熱時間と生成量の関係は以下の通りである。

加熱時間	30分	50分
生成量	ごく微量	1 ml

② 薄層クロマトグラフィーをした結果サリチルアミドが確認された。

③ 薄層クロマトグラフィーをした結果、エテンザミドは確認されなかった。 塩化鉄(Ⅲ)を加えた結果、紫色に呈色した。

# 考察

- ① 結果より加熱時間に生成量との相関関係があると考えられる。
- ② この方法でサリチルアミドが合成されることが分かった。
- ③ エテンザミドは合成されず、サリチルアミドが反応しないまま残ったと考えられる。

## 実験2

サリチル酸メチルを出発原料として上記の過程②③を連続して行った。

実験 1 の方法②を行い、得られた結晶をエタノールに溶かし飽和させた溶液を 1 ml 計り取り、実験 1 の方法③にならって反応を行った。

## 一回目

#### 結果

薄層クロマトグラフィーでエテンザミドは確認されなかった。 また反応液に塩化鉄Ⅲを加えて反応を確認したところ、紫色に呈色した。

# 考察

実験後に冷やす作業を行わなかったため、エテンザミドがサリチルアミドに可逆反応が起こったことが考えられる。又は、サリチルアミドが生成した後に時間がたっていた事も原因と考えられる。

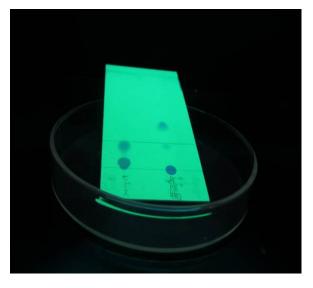
# 二回目

# 結果

一回目と同様に確認したところ、塩化鉄(Ⅲ)を加えると紫色に呈色した。

薄層クロマトグラフィーを行った結果、若干ではあるが市販の鎮痛薬(新セデス錠)と同じ成分 が含まれていることが確認された。





## 考察

ほとんどのサリチルアミドは反応せずそのまま残ったため塩化鉄(Ⅲ)により呈色したが、ごく少量のエテンザミドが生成されたため、市販の鎮痛薬と同じ成分が検出されたと考えられる。

## 実験3

サリチル酸を出発原料としてエテンザミドの合成に挑戦した。

手順①においてサリチル酸メチルの収率を上げるためにサリチル酸 70 g を直火で色が変わるまで加熱した。

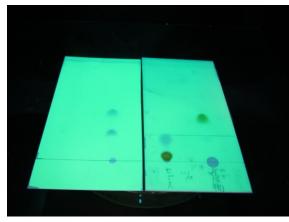
生成したサリチル酸メチルを抽出し、手順②を行った。

加熱撹拌を終了した液体を抽出してサリチルアミドを取り出した。

手順③を行った。

# 結果

サリチル酸 70gからサリチル酸メチル 6.49gを生成した。このサリチル酸メチルからサリチルアミドを生成し、エテンザミドの合成を行った。薄層クロマトグラフィーの結果、最終的にエテンザミドと考えられるスポットを検出した。生成量は不明。



# 考察

市販の鎮痛薬と同じ成分が検出されたことから、サリチル酸からエテンザミドの合成は成功した といえる。

#### 今後の展望

エテンザミドの全合成に成功したが、最後に得た物質の分離ができなかったため、純粋なエテンザミドを取り出すことに挑戦したい。また、収率を上げることにも挑戦したい。

## 参考文献、引用文献

http://web.fukuyama-u.ac.jp/sciencelab/19/pdf/04h.pdf サイエンスビュー科学総合資料(実教出版編集部)

Inorganic chemistry,vol.42,no.14,2003 4401