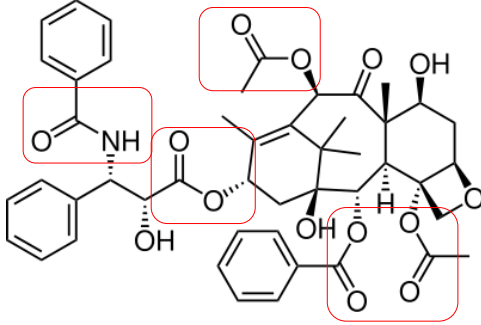


## 20章 カルボン酸誘導体

### カルボン酸誘導体(エステル・アミド)の例

木の皮から取れた抗がん剤  
タキソール(パクリタキセル)

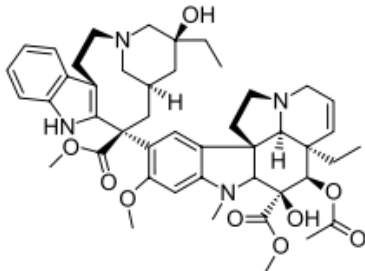


1971年に単離・構造決定。  
1990年にプリストル・マイヤーズ社が  
タキソールとして商標登録。  
最初の全合成は、1994年ロバート・ホルトン  
らによる。

太平洋イチイの木の皮から取れた。  
1966年に制癌作用が発見される。  
乳がん、子宮がん、胃がんの効果有り。  
但し、一人の癌患者を治すのに樹齢200  
年の6本の木が必要・・・合成が必要！

1

### 身近なところから得られた医薬品:ビンブラスチン



ビンブラスチン  
抗癌剤(カポジ肉腫、神経芽腫、乳がん)

2

# 初期の代表的医薬品の歴史

1803年 モルヒネ 単離 (ドイツ)

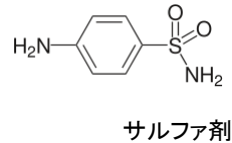
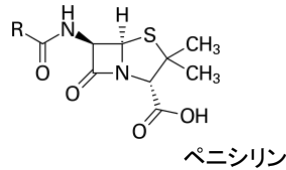
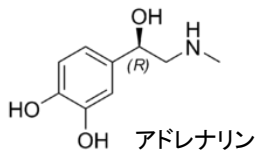
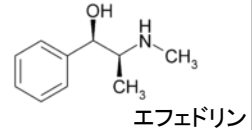
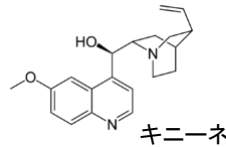
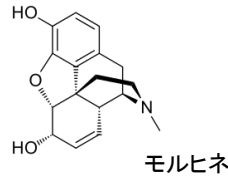
1820年 キニーネ 単離 (フランス)

1887年 エフェドリン 単離 (日本)

1900年 アドレナリン 抽出

1928年 ペニシリン 発見

1938年 サルファ剤 開発

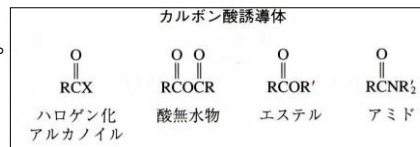


3

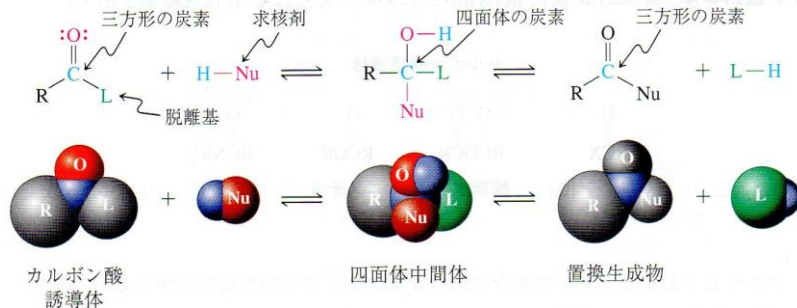
## 20-1 カルボン酸誘導体の相対的反応性 およびスペクトル

重要!

カルボン酸誘導体は、水、有機金属化合物、ヒドリド還元剤のような求核剤と置換反応を起こす。



付加-脱離による求核置換反応



付加反応においては、四面体型の中間体を経由する。

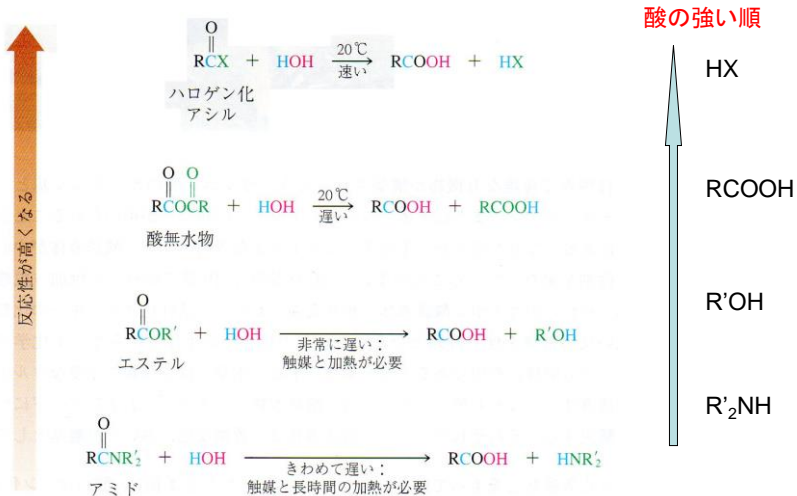
4

# 相対反応性

カルボン酸誘導体の相対反応性は、ある一定の順序になる。  
基本的には、脱離基の能力に依存する。

**重要！**

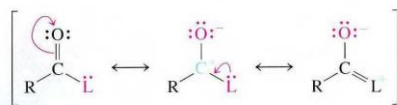
水による求核付加-脱離反応におけるカルボン酸誘導体の相対的反応性



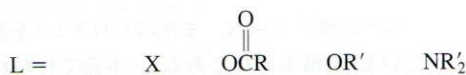
5

# 共鳴効果

カルボン酸誘導体の共鳴構造



アミド > エステル > ハロゲン化アルカノイル (酸ハライド)  
 (中心の寄与構造は8電子則を満たさない  
 ので、主要な寄与体にならない。)



電気陰性度が小さくなる

脱離能が小さくなる

共役酸 HL の酸性度が低くなる

共鳴構造(C)の寄与の度合いが大きくなる

6

表 20-1  $\text{RCL}$  の C-L 結合距離と R-L の単結合距離の比較

L	R-L の結合距離(Å)	$\text{RC-L}$ の結合距離(Å)
Cl	1.78	1.79 (短くない)
OCH <sub>3</sub>	1.43	1.36 (0.07 Å 短い)
NH <sub>2</sub>	1.47	1.36 (0.11 Å 短い)

二重結合性のため短くなる

*N,N*-ジメチルホルムアミドにおける遅い回転

アミドは共鳴効果が大きいため、炭素-窒素結合の回転が抑制される。

単結合なのに回転しにくい！

二重結合性のため

- ・二重結合は回転できないことを思い出しましょう。

p1197

7

共鳴効果 アミド > エステル > ハロゲン化アルカノイル

アセトアミド (acetamide)      塩化アセチル (acetyl chloride)

赤: 電子豊富  
青: 電子不足

アミドは、共鳴安定化(窒素による電子供与)のため、カルボニル炭素の正の荷電が弱まる。


↓


カルボニル基の反応性が低い

8

# IRスペクトル, <sup>13</sup>C スペクトル

IRスペクトル

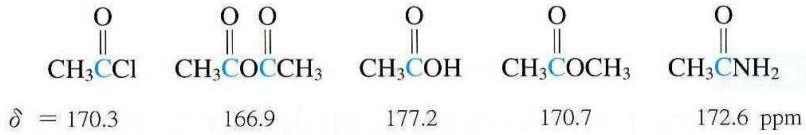
表 20-2  **カルボン酸誘導体 RCL のカルボニル伸縮振動の波数**

L	$\bar{\nu}_{C=O}$ (cm <sup>-1</sup> )	
Cl	1790~1815	
	1740~1790	非対称および対称伸縮運動に対応する
OCR	1800~1850	2本の吸収帯が観測される
OR	1735~1750	
NR <sub>2</sub>	1650~1690	

共鳴効果が大きい方が、  
カルボニル基の二重結合性が弱まるため  
伸縮振動の波数が小さくなる。

<sup>13</sup>C スペクトル

カルボン酸誘導体のカルボニル炭素の <sup>13</sup>C NMR の化学シフト

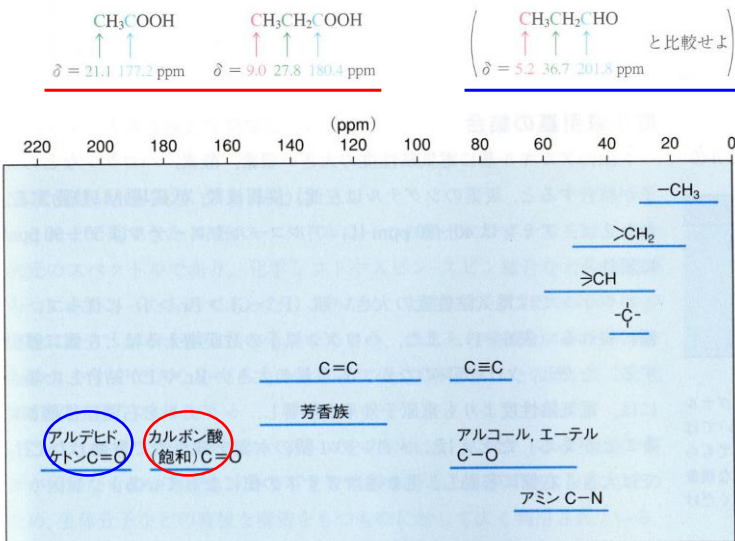


170 ppm近くに現れる (ケトンのときは200 ppmぐらい)

9

## 復習: 19章3節 カルボニル化合物の<sup>13</sup>C NMR化学シフト

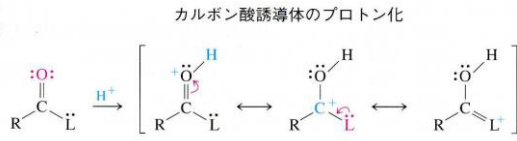
アルカン酸の典型的な <sup>13</sup>C NMR の化学シフト



齋藤勝裕 著 “有機スペクトル解析”より

10

## カルボン酸誘導体のプロトン化(塩基性)



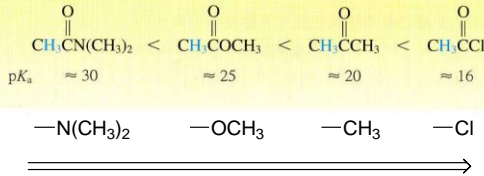
Lの電子供与性が増大するほど、プロトン化は容易となる。  
ただし、プロトン化には強酸が必要

この共鳴構造が比較的大きく寄与するためにプロトン化された化学種が安定化される

カルボン酸と同じで、カルボニル基がプロトン化される

## カルボン酸誘導体の脱プロトン化能力(酸性)

カルボン酸誘導体のα水素の酸性度  
〔プロパノン(アセトン)との比較〕



右に行くほど電子求引性増大  
(左に行くほど電子供与性)

Lの電子求引性が増大するほど、カルボニル基の隣接炭素上の水素の酸性度が向上する。



Lが電子求引性で負電荷が分散  
→安定化  
→酸性度向上

p1199

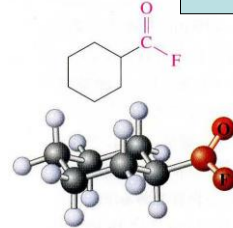
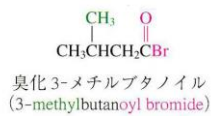
11

## 20-2 ハロゲン化アルカノイルの化学

重要!



塩化アセチル  
(acetyl chloride)



フッ化シクロヘキサン  
カルボニル  
(cyclohexanecarbonyl  
fluoride)

酸ハロゲン化物とも言われる

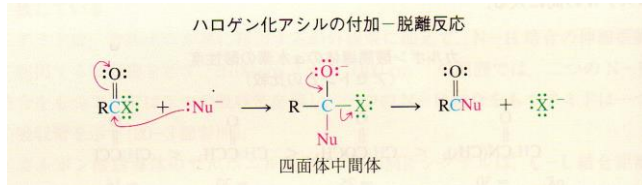
ハロゲン化アルカノイル(alkanoyl halide)は、対応するアルカン酸(alkanoic acid)を基にして、下線部分を書き換えることにより命名する。

シクロアルカンカルボン酸(cycloalkane carboxylic acid)の酸ハロゲン化物の場合、ハロゲン化シクロアルカンカルボニル(cycloalkane carbonyl halide)とよばれる。

p1200

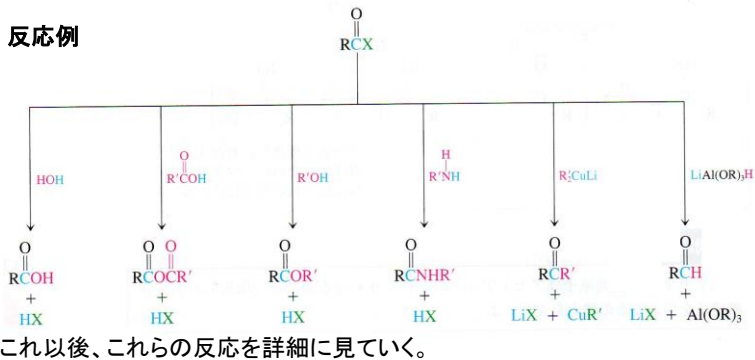
12

# ハロゲン化アルカノイルの付加脱離反応



ハロゲン化アルカノイルは付加脱離反応を起こし  
ハロゲンが脱離基となって、求核剤によって置換される。

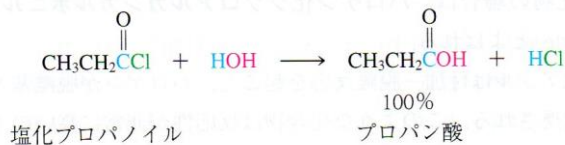
## 反応例



13

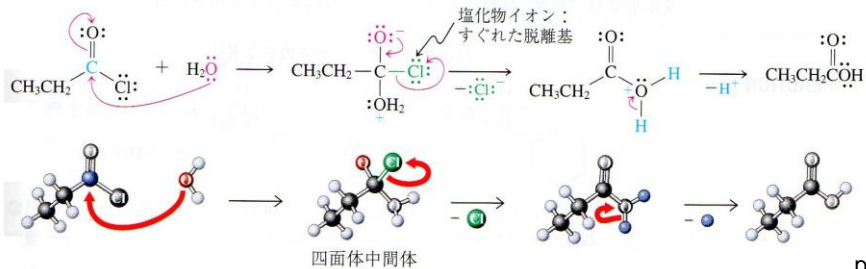
# 水とハロゲン化アルカノイルの反応

## 塩化アシルの加水分解



塩化アルカノイルは、水と激しく反応することが多く、  
対応するカルボン酸と塩化水素が生成する。

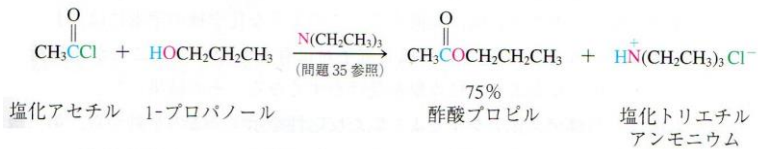
## 塩化アシルの加水分解の反応機構



p1201

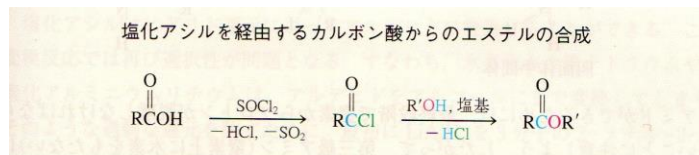
14

## アルコールとハロゲン化アルカノイルの反応



塩化アルカノイルとアルコールの反応は、対応するエステルと塩化水素が生成する。通常は、(アルカリ金属水和物)、ピリジン、または第三級アミンのような塩基を加える。(第一級、第二級アミンはダメ。反応してアミドになる)

一般にカルボン酸とアルコールの縮合よりも効率が良いため広く用いられる。(縮合反応の場合は、平衡の問題が存在し、第二、三級アルコールを使うと脱水反応も併発する。)



(カルボン酸とSOCl<sub>2</sub>(塩化チオニル)の反応は19-8節参照)

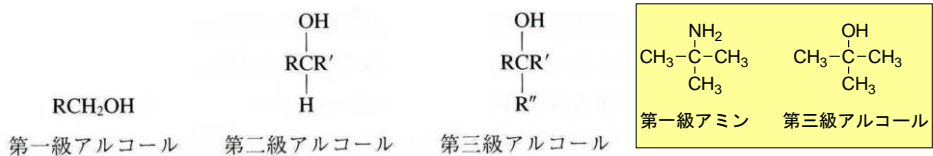
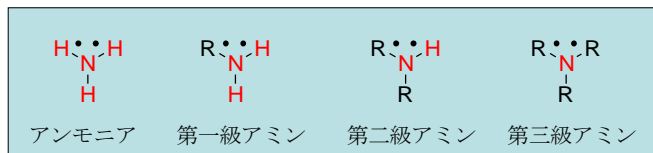
p1201

15

## (21-1 アミンの命名)

アミン(amine)はアンモニアの誘導体で、アルキル基やアリアル基でその水素が一つ置換された化合物(第一級)、二つ置換された化合物(第二級)、および三つとも置換された化合物(第三級)がある。

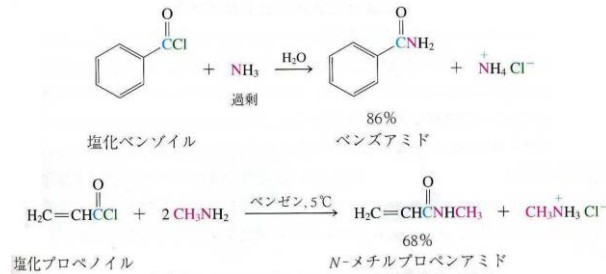
注) 第一級、第二級、第三級という表記法は、アルコールの時とは異なるので注意(上巻8-1参照)。



16



## アミンとハロゲン化アルカノイルの反応



塩化アルカノイルとアミンの反応は、対応するアミドと塩化水素が生成する。生成した塩化水素は、過剰の塩基(通常はアミン)によって、中和される。

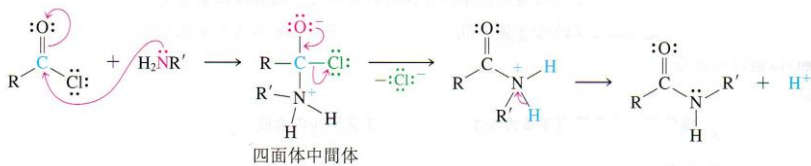
反応は、第一級、第二級アミンのときに起こる。

アミンが高価な場合は、求核剤としてアミンを1当量使い、塩基として、トリエチルアミンやピリジンを用いる(練習問題20-8)

p1202

17

### 塩化アシルからのアミドの生成の反応機構



アミンがカルボニル炭素を攻撃

### 第三級アミノアルコールのアセチル化

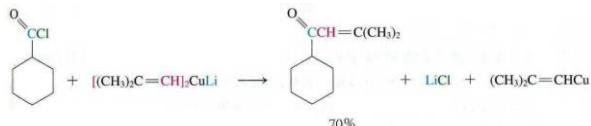


分子内に第三級アミノ基があるアルコールは容易にアセチル化させる

18

## 有機金属反応剤とハロゲン化アルカノイルの反応

有機金属試薬が塩化アルカノイルと反応すると対応するケトンを与える。  
 しかし、生じたケトンも求核攻撃を受けやすいため、さらに反応して  
 アルコールを与える(上巻8章8節「アルコールの合成」、および17章5節参照)。  
 ケトンの生成に最もよい方法は、**二有機キュプラート反応剤**  
 (13章10節、および18章10節を参照)を用いることである。



### 13章10節

有機キュプラートの調製の一例



ジメチル銅リチウム  
 (有機キュプラート反応剤)

仮に有機リチウム試薬を使うと・・・

ケトンで反応が止まらない

p1203

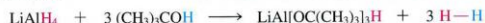
19

## 還元剤とハロゲン化アルカノイルの反応

還元剤が塩化アルカノイルと反応すると対応するアルデヒドを与える。  
 しかし、生じたアルデヒドは還元反応を受けやすいため、さらに反応して  
 アルコールを与える(上巻8-6:「アルコールの合成」参照)。  
 アルデヒドの生成には、 $\text{LiAlH}_4$ とtert-ブチルアルコールを反応させ  
 3つの水素をアルコキシドに変換した試薬が用いられる。

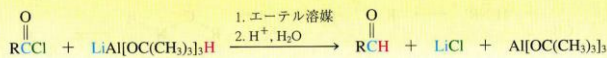
修飾した水素化アルミニウムリチウムによる還元

反応剤の調製



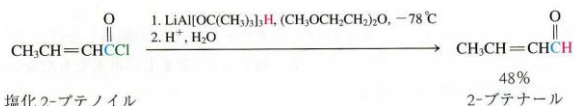
水素化トリ(tert-ブトキシ)  
 アルミニウムリチウム

還元



重要!

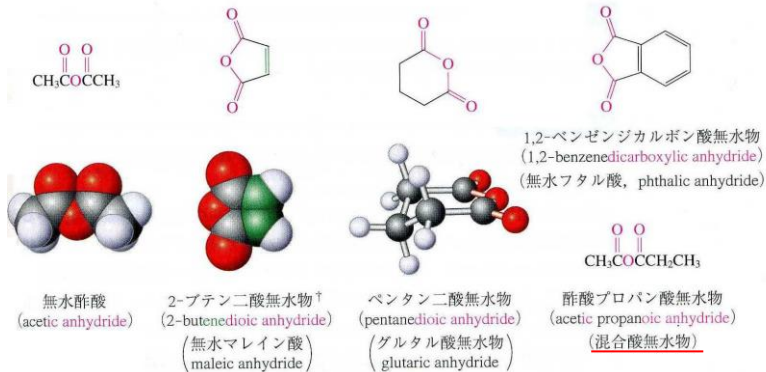
$\text{LiAlH}_4$ では、アルコール  
 まで還元してしまう



p1204

20

## 20-3 カルボン酸無水物の化学



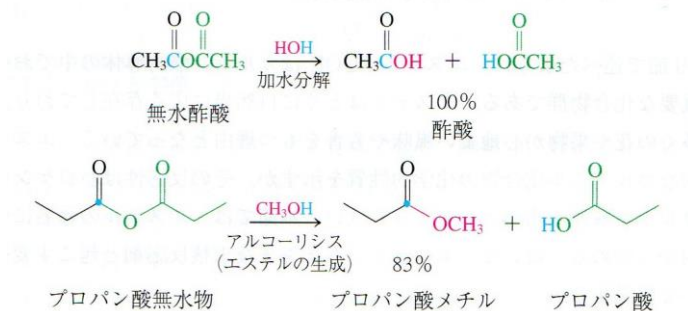
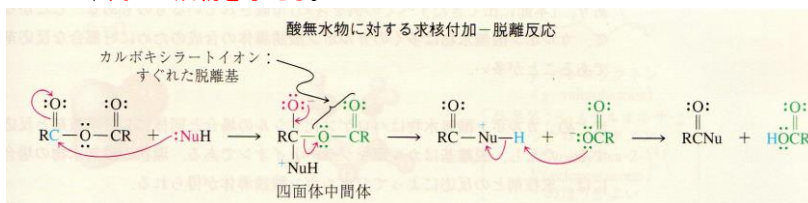
カルボン酸無水物は、対応するアルカン酸(alkanoic acid)を基にして、下線部分を anhydride に書き換えることにより命名する。日本語名は、最後に「無水物」を付ける。

p1204

21

## カルボン酸無水物と求核剤の反応

カルボン酸無水物と求核剤の反応は、ハロゲン化アルカノイルの反応ほど激しくない。しかし、同じ生成物を与える。

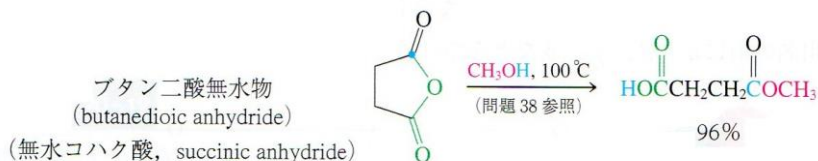


p1205

22

環状カルボン酸無水物と求核剤の反応は、開環した生成物を与える。

環状酸無水物の求核的開環反応



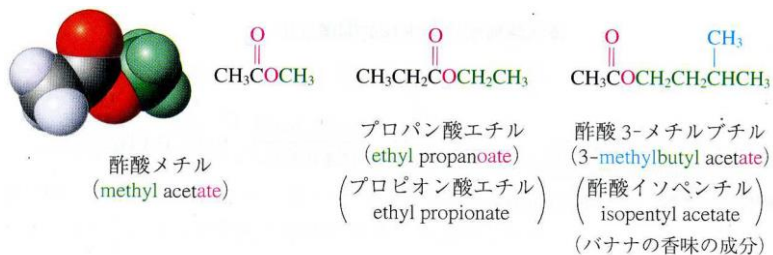
23

## 20-4 エステルの化学的性質

重要!

エステルは、カルボン酸誘導体で最も重要な化合物である。  
 エステルは、広く天然に存在し、心地よい風味や芳香の理由となっている。  
 エステルの反応性は、ハロゲン化アルカノイル、カルボン酸無水物の  
 どちらよりも低い。

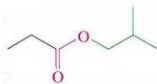
### エステルの命名



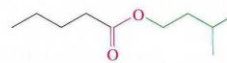
エステルは、アルカン酸アルキルとして命名する。  
 英語では、**Alkyl alkanoate**となる。(順序が逆になるので注意)  
 環状エステルは、ラクトンと呼ばれる。

p1207

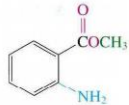
24



プロパン酸 2-メチルプロピル  
(2-methylpropyl propanoate)  
(プロピオン酸イソブチル)  
isobutyl propionate  
(ラム酒の香味の成分)





ペンタン酸 3-メチルブチル  
(3-methylbutyl pentanoate)  
(吉草酸イソペンチル)  
isopentyl valerate  
(リンゴの香味の成分)

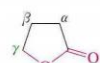
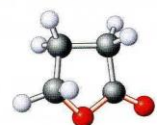


2-アミノ安息香酸メチル  
(methyl 2-amino benzoate)  
(アントラニル酸メチル)  
methyl anthranilate  
(ブドウの香味の成分)

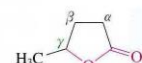

アミンよりも  
エステルの方が優先する

$\beta$ -プロピオラクトン  
( $\beta$ -propiolactone)  
この化合物は発がん性物質であり、体系名はオキサ-2-シクロブタンオン (oxa-2-cyclobutanone)<sup>†1</sup> である。25-1 節参照

$\gamma$ -ブチロラクトン  
( $\gamma$ -butyrolactone)  
体系名：オキサ-2-シクロペンタンオン (oxa-2-cyclopentanone)<sup>†1</sup> のほうがよい

$\gamma$ -バレロラクトン  
( $\gamma$ -valerolactone)  
体系名：5-メチルオキサ-2-シクロペンタンオン (5-methyloxa-2-cyclopentanone)<sup>†1</sup> のほうがよい


25

重要

## (参考19-1 カルボン酸の命名 1)

カルボン酸 > 酸無水物 > エステル > ハロゲン化アルカノイル > アミド > ニトリル > アルデヒド > ケトン > アルコール > チオール > アミン (太字が以前に習っている)

$\text{RCOH}$	$\text{RCOOCR}$	$\text{RCOR}'$	$\text{RCX}$	$\text{RCNR}'_2$	$\text{RCN}$	$\text{RCH}$	$\text{RCR}'$	$\text{ROH}$	$\text{RSH}$	$\text{RNH}_2$
カルボン酸	酸無水物	エステル	ハロゲン化 アルカノイル	アミド	ニトリル	アルデヒド	ケトン	アルコール	チオール	アミン
カルボン酸	カルボン酸誘導体			カルボニル化合物			アルコール類		アミン	



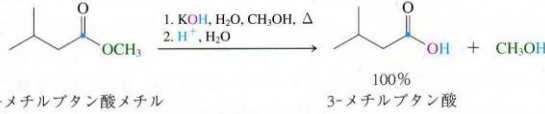
左に行くほど命名における優先順位が高い

26

# エステルの加水分解反応

エステルと求核剤の反応は、ハロゲン化アルカノイルや酸無水物の反応ほど激しくないが、**同じ生成物を与える**。反応には、**酸または塩基**の触媒作用が必要となることが多い。

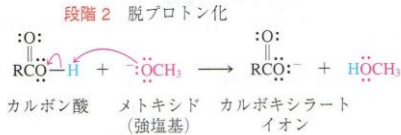
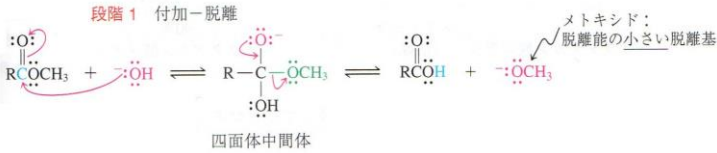
## 塩基触媒加水分解反応



## 反応機構



塩基による水酸化物イオンの生成



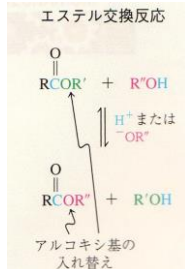
酸でも加水分解できるが、最終段階でカルボキシラートになり、平衡が戻りにくいので**塩基性加水分解のほうが良く用いられる**

p1210

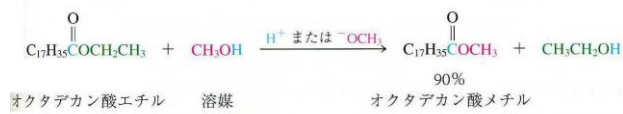
27

# アルコールとのエステル交換反応

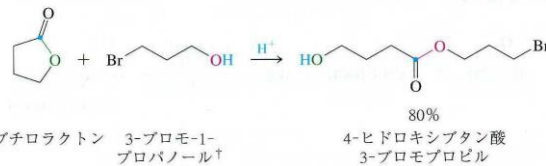
エステルは酸または塩基触媒下でアルコールと**エステル交換反応**を起こす。この反応はエステル化と同様に、**可逆反応**であるため、平衡を移動させるために普通は大過剰のアルコールを用いる。



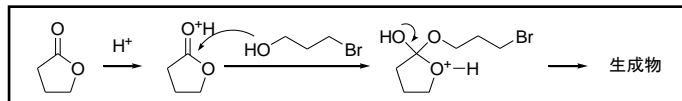
エステルのアルコール部位が交換するので**エステル交換反応**と言う



ラク톤はエステル交換によって開環してヒドロキシエステルになる。



反応機構は、酸、塩基触媒のエステル加水分解反応に類似している。



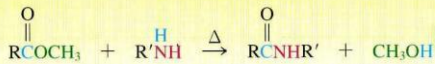
p1211

28

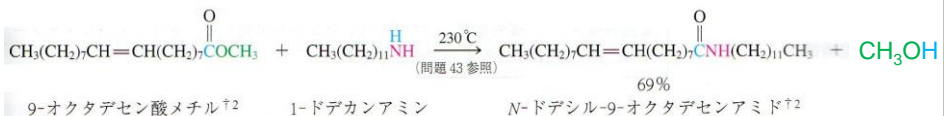
## エステルとアミンの反応

エステルはアミンと反応してアミドを与える。アミンはアルコールよりも求核性が強いいため触媒無しでも反応は進行するが、加熱が必要となる。

メチルエステルからのアミドの生成



アミドへのエステルの非触媒的変換



p1213

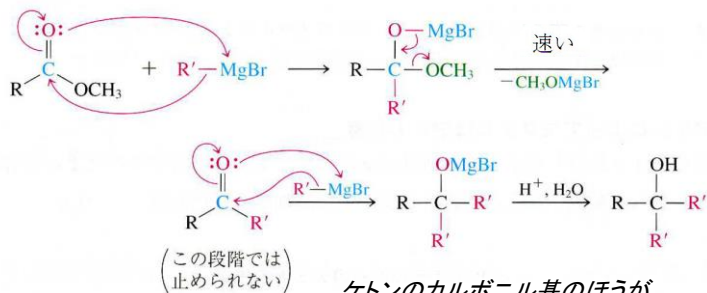
29

## エステルのGrignard試薬との反応1

エステルは2当量のGrignard試薬と反応してアルコールに変換される。  
(Grignard試薬はアルキルハライドから合成できる)  
分かりにくいので、反応機構から見ていく。

**重要!**

反応機構



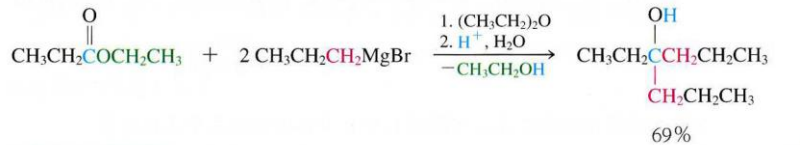
ケトンのカルボニル基のほうが、  
エステルのカルボニル基よりも反応性が高い

ケトンで反応を止めたい場合は20章2節で出てきた  
ハロゲン化アルカノイルと有機銅試薬の反応を用いる。

30

## エステルとGrignard試薬との反応2

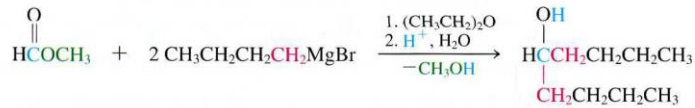
実例 エステルと Grignard 反応剤からのアルコールの合成



プロパン酸エチル 臭化プロピルマグネシウム

4-エチル-4-ヘプタノール<sup>†2</sup>

第三級アルコールを与える。



ギ酸メチル 臭化ブチルマグネシウム

5-ノナノール<sup>†2</sup>

ギ酸エステルからは第二級アルコールを与える。

Grignard試薬が二箇所に入っていることに注意！

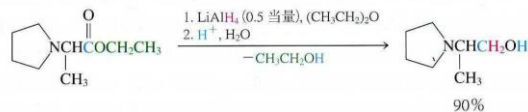
31

## エステルとヒドリド還元剤の反応

**重要！**

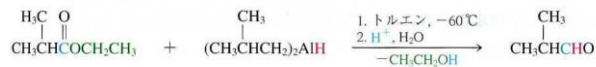
エステルはヒドリド還元剤との反応によってアルコール，またはアルデヒドとなる。

エステルのアルコールへの還元



第一級アルコール  
を与える

エステルのアルデヒドへの還元



2-メチル  
プロパン酸エチル  
(ethyl 2-methyl-  
propanoate)

水素化ビス(2-メチルプロピル)  
アルミニウム

[bis(2-methylpropyl)-  
aluminum hydride]

(水素化ジイソブチルアルミニウム)  
(diisobutylaluminum hydride, DIBAL)

2-メチルプロパナル  
(2-methylpropanal)

アルデヒドへの反応では、水素化ジイソブチルアルミニウム(DIBAL)を用い、低温で反応させる必要がある。(…今後、このDIBAL試薬は良く出てきます)

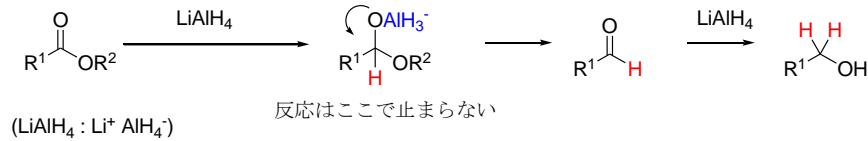
p1214

32



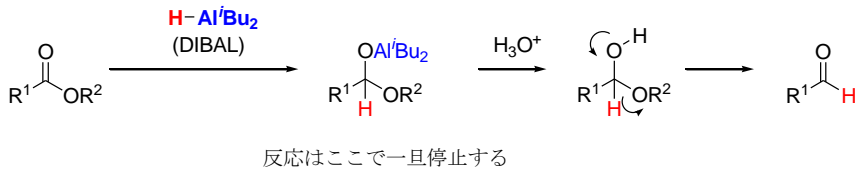
### LiAlH<sub>4</sub>によるエステルの還元反応機構

LiAlH<sub>4</sub>だと、配位するイオンが最初から負電荷を持っているため、酸を加える前に系内でアルデヒドができてしまう。



### DIBALによるエステルの還元反応機構

エステルをアルコールまで還元せず、アルデヒドまで還元して止める反応。



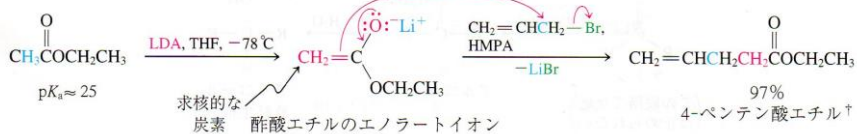
LiAlH<sub>4</sub>: Alは水素4つと結合。空軌道はない。  
HAl<sup>t</sup>Bu<sub>2</sub>: Alは3価、空軌道を持つ。

33

## エステルエノラートの形成とその反応

エステルのα-水素は酸性度が大きいので強塩基によって処理するとエステルエノレートとなる。エステルエノレートはケトンエノレートと同様に反応し、アルキル化できる(18章参照)。

エステルエノラートのアルキル化



低温で合成する。Claisen縮合が起こらないように(23章p1118ページ)

LDA: リチウムジイソプロピルアミド 立体障害が大きく、プロトンを引き抜く力が強い  
詳しくは21章4節参照。(18章1節でも出てきた)

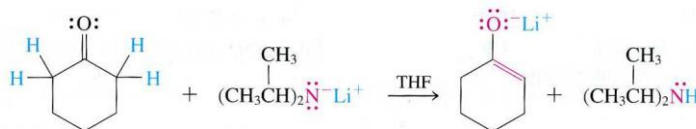
p1215

34

## 復習

エノラートの調製には、下記のLDA(21章4節参照)のような、かさ高い塩基が良く用いられる。

エノラートの調製



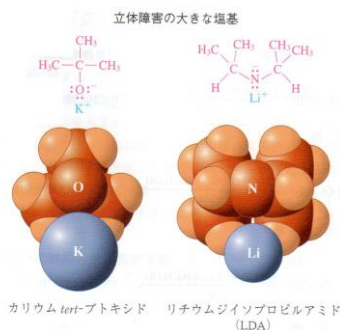
**LDA**  
リチウムジイソプロピルアミド  
求核性が低い

シクロヘキサノン  
エノラートイオン

$((\text{CH}_3)_2\text{CH})_2\text{NH}$ の $\text{p}K_a$ は36であり弱酸である。そのリチウム塩は強塩基となる。

仮に、エノラートの調整に、ブチルリチウム、Grignard試薬などを使うと、付加反応をしてしまう。

(LDA: 7章8節でも出てきた詳しくは21章4節)



(7章8節)

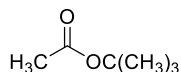
35

## 練習問題20-5

塩化アセチルの酸素原子は、アセトアミドのそれよりもはるかに弱い塩基である。共鳴構造を書いてその理由を説明せよ

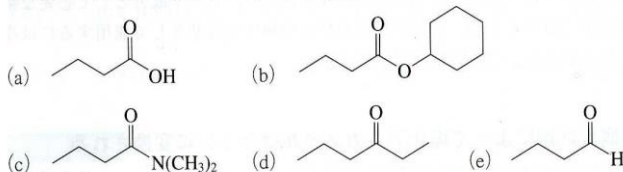
## 練習問題20-7

2-メチル-2-プロパノールが酸の存在下で脱水されることは、すでに学んだ(9章2節)。酢酸から酢酸1,1-ジメチルエチルを合成する方法を示せ。アルコールが脱水される条件を避けること。



## 練習問題20-9

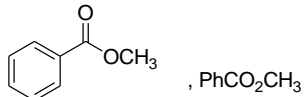
次に示す化合物を塩化ブタノイルから合成せよ。



36

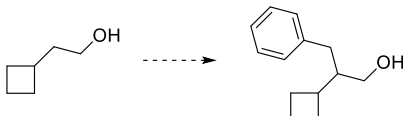
### 練習問題20-16

安息香酸メチル(下図)とブロモトルエンから出発して、  
トリフェニルメタノール $\text{Ph}_3\text{COH}$ を合成する方法を考えよ。



### 練習問題20-17

- a) シクロヘキサンカルボン酸エチルが次の化合物と、または次の条件下で反応したときの生成物を書け(必要ならば反応後に酸性水溶液を用いた後処理を行うこととせよ)  
(a)  $\text{H}^+$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , (b)  $\text{HO}^-$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , (c)  $\text{CH}_3\text{O}^-$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ , (d)  $\text{NH}_3$ ,  $\Delta$ ,  
(e)  $2 \text{CH}_3\text{MgBr}$ , (f)  $\text{LiAlH}_4$ , (g) 1.  $\text{LDA}$ , 2.  $\text{CH}_3\text{I}$
- b) 以下の変換を数工程で行う方法を示せ。逆合成で考えよ



予習復習をしっかりとすること

37

## 20-5 自然界に存在するエステル： ろう, 脂肪, 油, 脂質

教科書を読んでおいてください

p1216

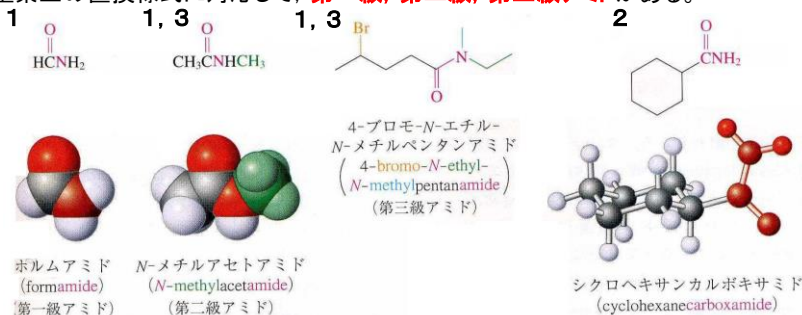
38

## 20-6 アミド: 最も反応性の乏しい カルボン酸誘導体

重要!

1. アミドはアルカンアミドと命名され、アルカン主鎖の最後の-eを、-amideに置き換えて命名する。慣用名では、カルボン酸名称の最後の-ic acidを、-amideに変える。
2. 環状アミドは、最後のカルボン酸(-carboxylic acid)をカルボキサミド(-carboxamide)に置き換える。
3. 窒素上の置換基はその数に応じて、N-または、N,N-によって示される。  
(2位に結合しているメチル基を“2-メチル・・・”と言うように  
窒素についているメチル基は、“N-メチル・・・”と命名する。)

窒素上の置換様式に対応して、**第一級**、**第二級**、**第三級アミド**がある。



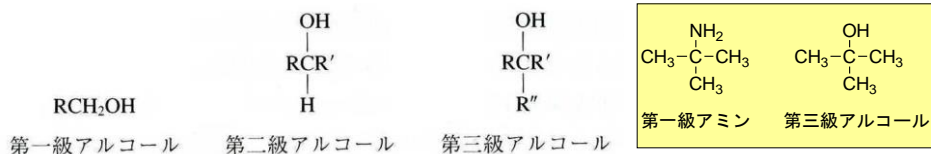
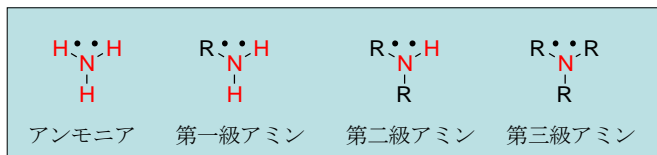
p1219

39

## (21-1 アミンの命名)

アミン(amine)はアンモニアの誘導体で、アルキル基やアリール基でその水素が一つ置換された化合物(第一級)、二つ置換された化合物(第二級)、および三つとも置換された化合物(第三級)がある。

注) 第一級、第二級、第三級という表記法は、アルコールの時とは異なるので注意(上巻8-1参照)。

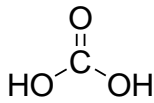


級数の付け方は、アミンとアミドは同じ

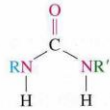
40

## アミド 命名法その2

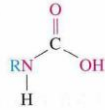
炭酸 ( $\text{H}_2\text{CO}_3$ ) のアミド誘導体も存在する。



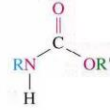
炭酸



尿素  
(urea)

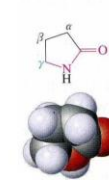


カルバミン酸  
(carbamic acid)

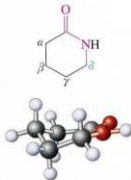


カルバミン酸  
エステル  
(carbamic ester)  
(ウレタン, urethane)

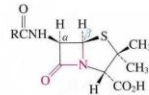
環状アミドは**ラクタム**と呼ばれる。命名はラクトンと同様である。



$\gamma$ -ブチロラクタム  
( $\gamma$ -butyrolactam)  
体系名: アザ-2-シクロペンタノン  
(aza-2-cyclopentanone)



$\delta$ -バレロラクタム  
( $\delta$ -valerolactam)  
体系名: アザ-2-シクロヘキサノン  
(aza-2-cyclohexanone)



ペニシリン  
(penicillin)  
( $\beta$ -ラクタム誘導体)

**抗生物質:**  
微生物の産生物に由来する  
化学療法剤 のこと

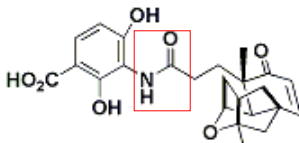
p1220

41

アミドは、医薬品にも多く含まれる構造である。

ペニシリン→ストレプトマイシン→エリスロマイシン→バンコマイシン→チゲサイクリン  
の順に開発されたが、薬剤耐性を持つ細菌が出現してきている……

### プラテンシマイシン —抗生物質の切り札—



Platensimycin

Nature 2006, 441, 358 J. Wang ら



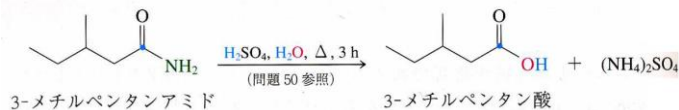
細菌の脂肪酸合成を行う酵素 (FabF) との相互作用  
これまでにない作用機構

42

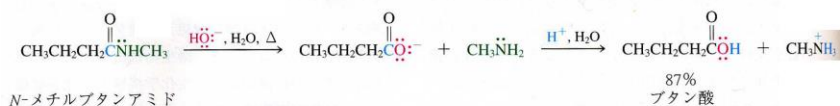
## 酸または塩基によるアミドの加水分解反応

アミドは、カルボン酸誘導体の中で最も反応性が乏しい。  
強酸性、または強塩基性の水の中で長時間加熱する必要がある。

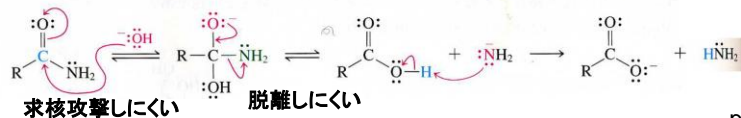
酸によるアミドの加水分解



塩基によるアミドの加水分解



塩基によるアミドの加水分解の反応機構



p1221

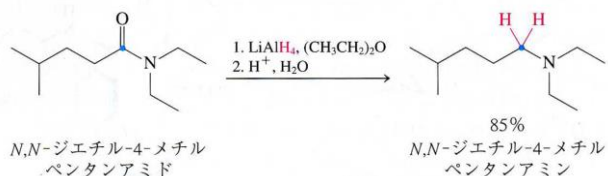
43

## アミドの還元反応1

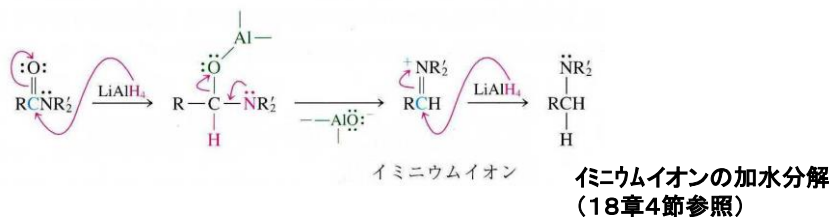
**重要!**

アミドは、水素化アルミニウムリチウムとの反応において、アミンを与える。  
(アルコールを与えるエステルの還元反応とは、反応機構が異なる。p963参照)

アミドのアミンへの還元



LiAlH<sub>4</sub>によるアミドの還元反応機構



理由: 窒素の電子供与性が高いため

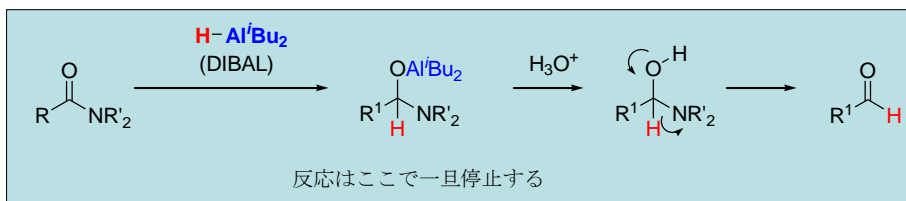
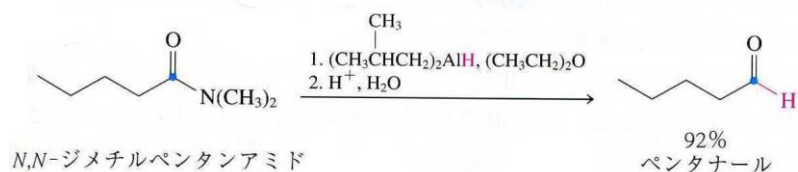
p1224

44

## アミドの還元反応2

水素化ジイソブチルアルミニウムを用いてアミドを還元すると、アルデヒドが得られる。  
(エステル反応と同じ)

アミドのアルデヒドへの還元



基本的にエステルのDIBALによる還元と同じ

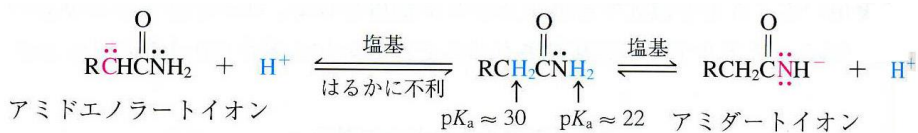
p1224

45

## 20-7 アミダートとそのハロゲン化反応: Hofmann転位

重要!

アミドにおいては、アミドカルボニルの隣接炭素原子、および窒素原子の水素はともに酸性である。NH水素が引き抜かれると、**アミダートイオン**を生じる。窒素が置換されている第三級アミド以外は、アミドエノラートを形成させるのは難しい。



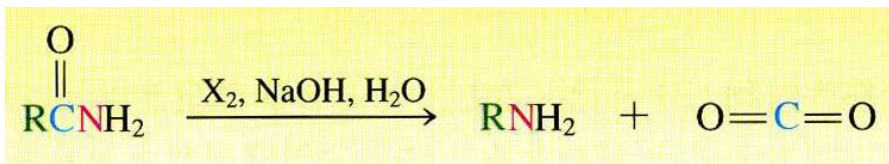
p1226

46

## アミダートイオンの反応: Hofmann転位

(E2反応のHofmann則と同一人物が発見)

塩基の存在下で第一級アミドは、ハロゲンと反応し、Hofmann転位を起こす。  
この反応では、炭素鎖から一つの炭素が減った第一級アミンが得られる。



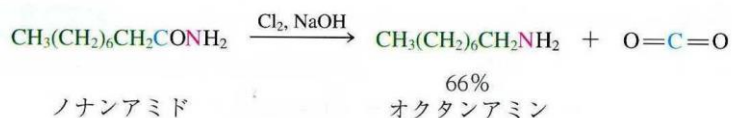
二酸化炭素が脱離する反応は、**脱炭酸反応**と言う(今後よく出てきます)。

p1227

47

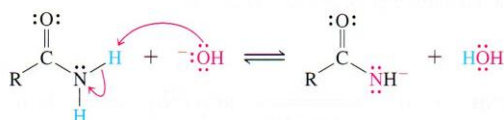
## Hofmann転位: 反応機構1

実際の反応例

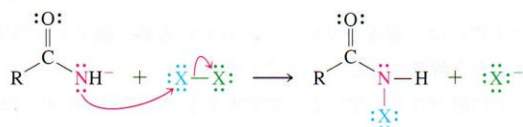


反応機構(その1)

段階1 アミダートの生成



段階2 ハロゲン化



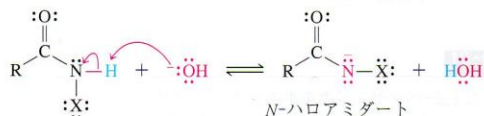
p1227

48

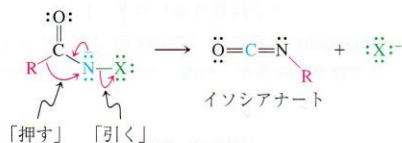


# Hofmann転位: 反応機構2

段階3 N-ハロアミダートの生成



段階4 ハロゲン化物イオンの脱離をとまなう転位



滑るように転位するので  
立体保持する。

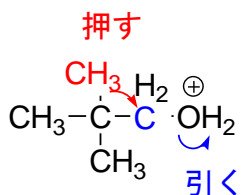
段階5 水によるカルバミン酸の生成と分解



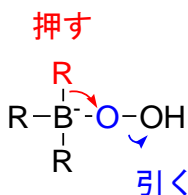
段階5の詳細な反応機構  
(水和、脱炭酸反応)  
練習問題20-23

49

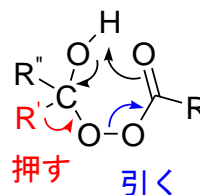
似た「押す—引く」遷移状態のまとめ



9章3節



12章8節

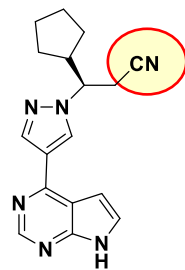


17章13節

50

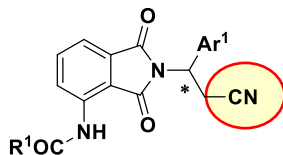
## 20-8 アルカンニトリル： 特殊なカルボン酸誘導体

### 生物活性ニトリル化合物



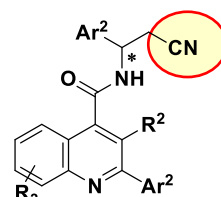
ruxolitinib

骨髄繊維症治療薬



isoindoline derivatives

抗癌作用



alkylnitrile quinolines

自律神経疾患  
治療候補薬

Ruxolitinib: 2011年11月16日 アメリカ食品医薬品局(FDA)によって承認。  
非常に効果的な医薬品で優先審査を行い、3ヶ月で承認された(8月3日申請)。

51

## 20-8 アルカンニトリル： 特殊なカルボン酸誘導体

**重要!**

ニトリルは、 $C\equiv N$ 基を有する化合物であり、カルボン酸誘導体とみなされる。  
それは、ニトリル炭素の酸化状態の様相と  
容易に他のカルボン酸誘導体に変換される性質による。

### 命名法

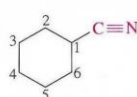
ニトリル類は、アルカンニトリルと命名される。慣用名はカルボン酸の最後の **-ic acid** を **-nitrile** に置き換えて命名する。主鎖の原子の位置番号は、カルボン酸と同様につける。  
環状ニトリルは、シクロアルカンカルボニトリルと命名される。  
CNは置換基名としてはシアノ基と呼ばれる。



エタンニトリル  
(ethanenitrile)  
(アセトニトリル)  
(acetonitrile)



ブタンジニトリル  
(butanedinitrile)  
(スクシノニトリル)  
(succinonitrile)



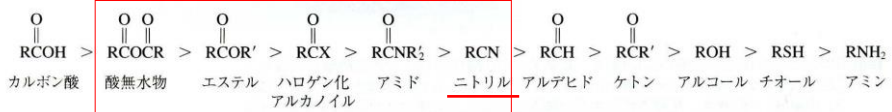
シクロヘキサンカルボニトリル  
(cyclohexanecarbonitrile)

p1229

52

## 命名法上の順位

カルボン酸 > 酸無水物 > エステル > ハロゲン化アルカノイル > アミド > ニトリル > アルデヒド > ケトン > アルコール > チオール > アミン



カルボン酸                  カルボン酸誘導体                  カルボニル化合物   アルコール類   アミン

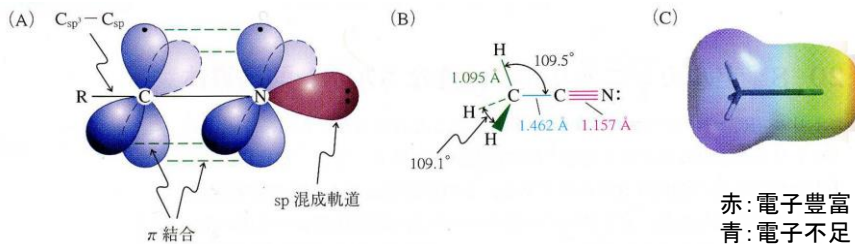


左に行くほど命名における優先順位が高い

p1133

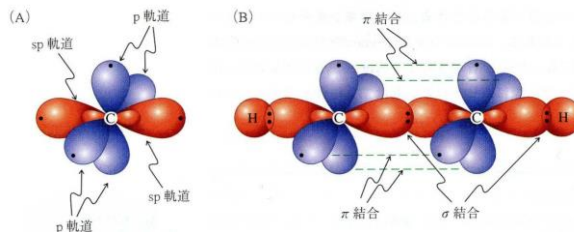
53

## ニトリルの構造



ニトリルの炭素も窒素原子もsp混成である。窒素上には孤立電子対が存在している。アルキンの構造と似ている。

### アルキンの構造



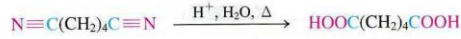
IRスペクトル  
C≡N伸縮振動  
C≡C伸縮振動  
ともに2250cm<sup>-1</sup>  
に現れる

(13章2節)

p1230

54

# ニトリルの加水分解反応1

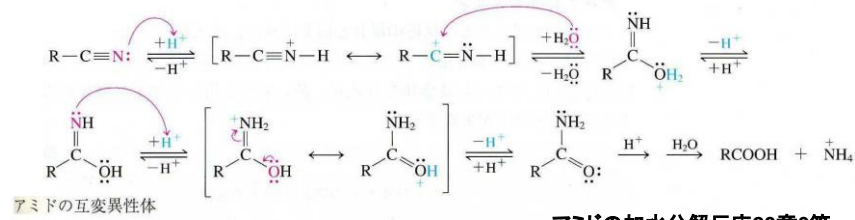


ヘキサジニトリル  
(hexanedinitrile)  
(アジポニトリル)  
adiponitrile

97%  
ヘキサン二酸  
(hexanedioic acid)  
(アジピン酸)  
adipic acid

ニトリルは、加水分解されて対応するカルボン酸を与える(19章6節参照)。  
通常は、濃い酸、または濃い塩基による高温での反応が必要である。

## 反応機構-酸触媒-



アミドの加水分解反応20章6節

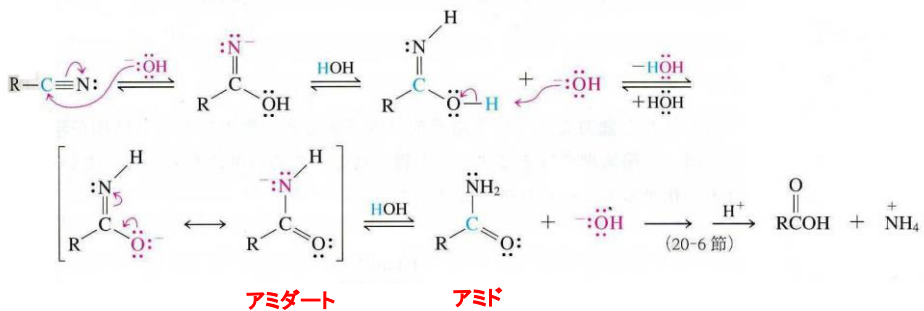
p1230

55

# ニトリルの加水分解反応2

塩基による加水分解では、水酸化物イオンが直接ニトリルに求核攻撃することによって開始する。

## 反応機構-塩基触媒-



塩基性加水分解の方が、効率が良い場合が多い。

p1231

56

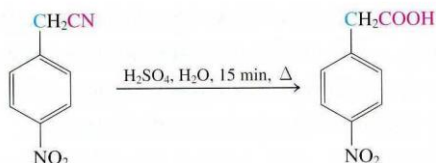
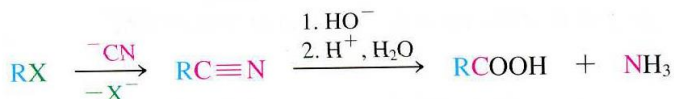
## 復習: 19章6節 カルボキシ官能基の導入法3

ニトリルの加水分解反応による合成

ニトリルを、酸または塩基で加水分解するとカルボキシ基へと変換できる。

CN<sup>-</sup>の求核攻撃を行い、加水分解することで対応するカルボン酸を得ることが出来る。

ニトリルを経由するハロアルカンからのカルボン酸の合成



(4-ニトロフェニル)エタンニトリル

(4-ニトロフェニル)酢酸  
95 %

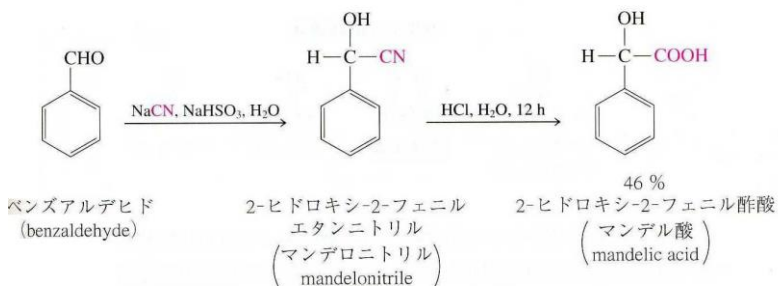
この場合も、  
ハロゲン化アルキルから見て  
やはり一炭素  
増えたカルボン酸を与える。

反応機構は20章8節で習う

57

## 復習: 19章6節

アルデヒドへのCN<sup>-</sup>の付加, 加水分解反応によるα-ヒドロキシカルボン酸の合成



ベンズアルデヒド  
(benzaldehyde)

2-ヒドロキシ-2-フェニル  
エタンニトリル  
(マンデロニトリル)  
(mandelonitrile)

46 %  
2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸  
(マンデル酸)  
(mandelic acid)

α-ヒドロキシカルボン酸の合成法として有用

この場合は、酸で加水分解する必要がある  
・・・通常、塩基で加水分解したほうが良いが、  
酸を用いる必要がある場合もある。

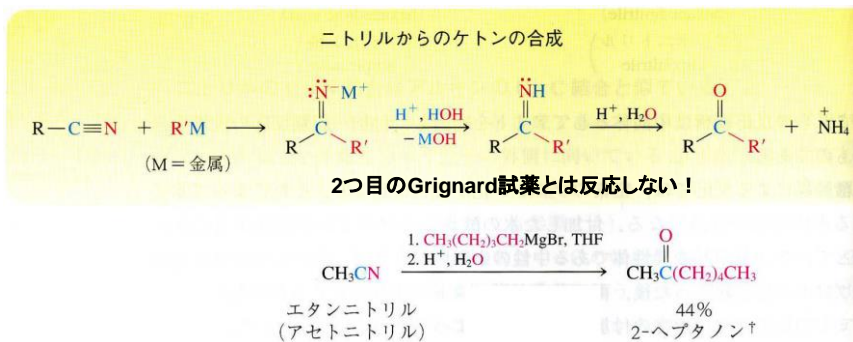
p1149

58

## ニトリルとGrignard試薬の反応

重要!

有機金属反応剤がニトリルに付加すると、アニオン性のイミン塩が生成する。酸性水溶液による中和によって、イミンが生成し、さらにケトンへと加水分解される。



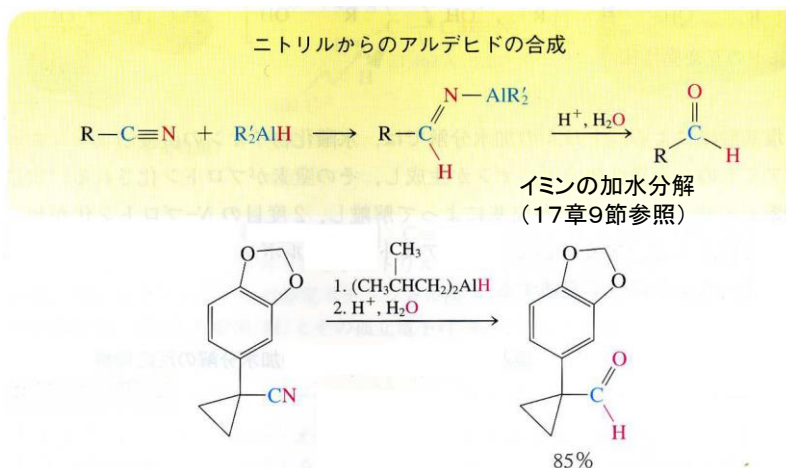
p1231

59

## ニトリルと還元試薬の反応1

重要!

エステルやアミドの反応と同様に、水素化ジイソブチルアルミニウム (DIBAL) はニトリルに一度だけ付加して、イミン誘導体を与える。加水分解によって最終的にはアルデヒドが生成する。

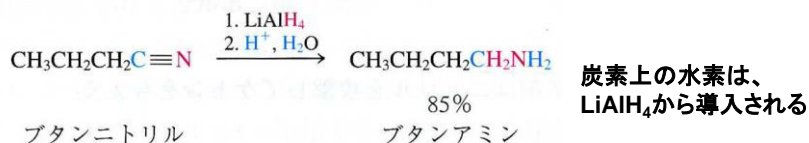


p1232

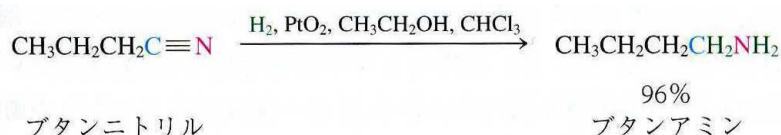
60

## ニトリルと還元試薬の反応2

ニトリルを水素化アルミニウムリチウムのような強力な還元剤で処理するとアミンまで還元される。



触媒によって活性化された水素によって、炭素-窒素の三重結合は還元されアミンを与える。



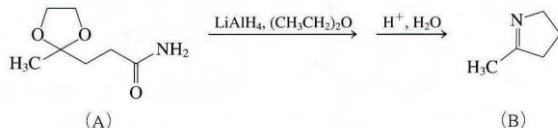
三重結合をもつアルキンの場合と似ている。

p1232

61

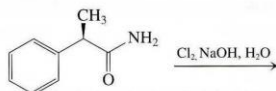
### 練習問題20-19

アミド(A)をLiAlH<sub>4</sub>で処理し、酸性水溶液を用いて後処理を行うと化合物(B)が得られた。その理由を説明せよ。



### 練習問題20-22

次の Hofmann 転位反応の生成物を書け。 **反応機構も示せ**



### 練習問題20-23

塩基性条件下でのイソシアナートへの水の付加、および生成するカルバミン酸の脱炭酸について、詳細な反応機構を書け。

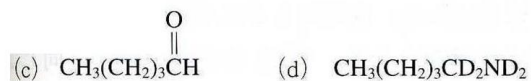
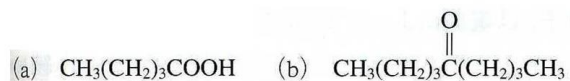
62

### 練習問題20-26

LiAlH<sub>4</sub>によるニトリルのアミンへの還元では、炭素-窒素三重結合に4個の水素原子が付加する。すなわち還元剤から2個、水から2個である。この変換反応の反応機構を式で示せ。

### 練習問題20-27

次の化合物をペンタンニトリルから合成する方法を示せ。



予習復習をしっかりとくること