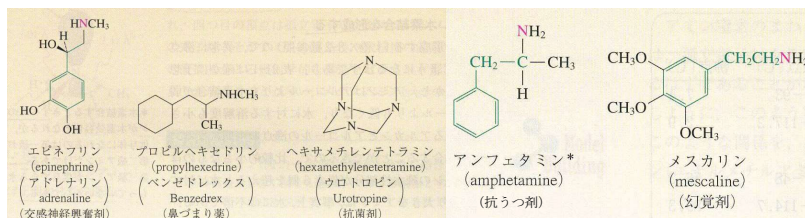
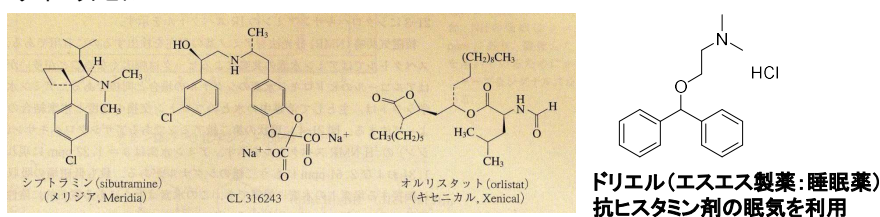


21章 アミンおよびその誘導体

アミン類(医薬品)



ダイエットピル



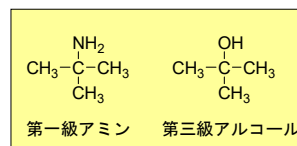
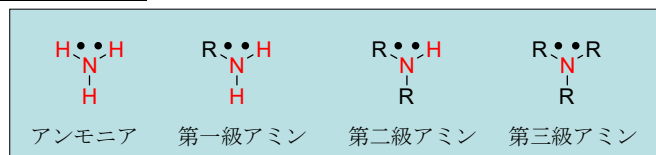
p1254

1

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)、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章1節 参照)。



p1252

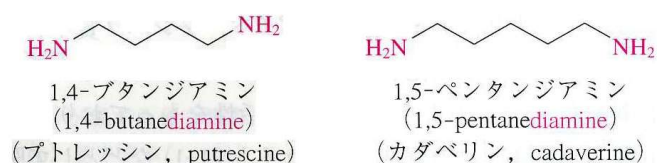
2

アミンの命名2

アミンは、アルカンアミン(alkanamine)として命名するほうが主で、アルカンの語尾の-eを-amineに置き換える(IUPAC命名法:一番大事な命名法)。



アミン官能基を二つ持つ化合物をジアミン(diamine)と呼ぶ。

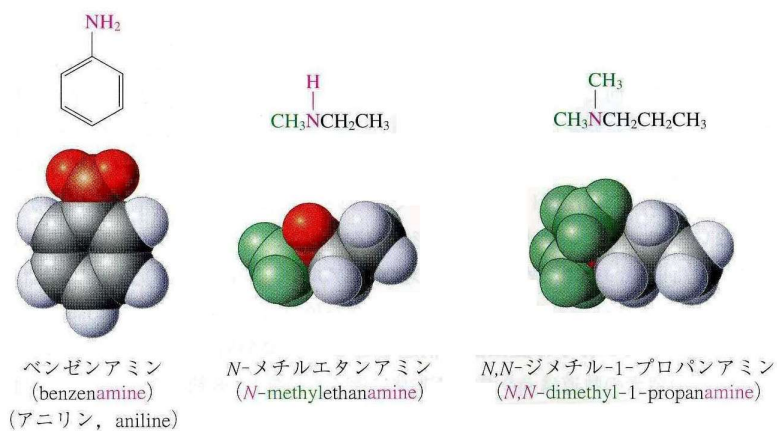


p1252

3

アミンの命名3

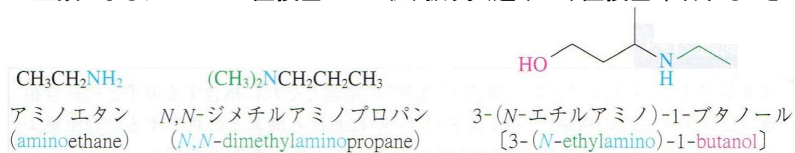
芳香族アミンであるアニリンをベンゼンアミン(benzenamine)という。第二級および第三級のアミンは窒素上の最も長いアルキル鎖をアルカンアミンの主鎖とし、他の置換基はN-という文字の後にその置換基の名称をつける。



4

アミンの命名4

もう一つのアミンの体系的な命名法では、アミノ(-**amino**)という官能基を、主鎖となるアルカンの置換基として取り扱う。(通常は、置換基命名するときに使う。)



慣用名として**アルキルアミン**が用いられる場合もある。

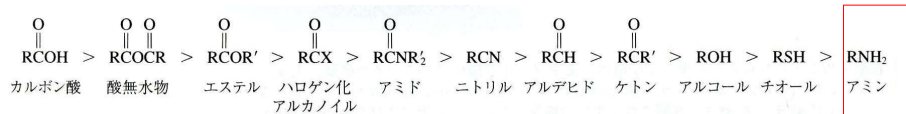


ただし、一番大事なのは、IUPAC命名法

5

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



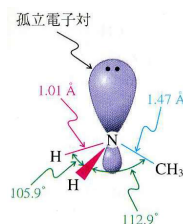
左に行くほど命名における優先順位が高い

p1133

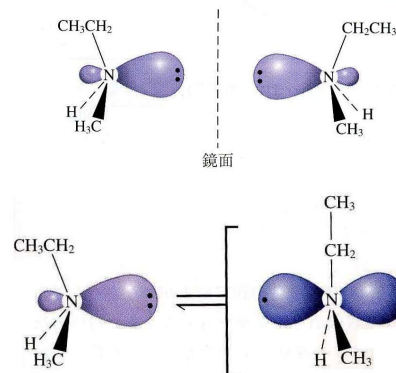
6

21-2 アミンの構造と物理的性質

アミンの窒素の軌道は sp^3 混成に非常に近く、ほぼ正四面体型構造をとる。この四面体の3つの頂点は3つの置換基で占められるが、4つ目の頂点を孤立電子対が占める。窒素と3つの置換基がとる構造をピラミッド形と表現することが多い

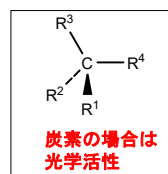


N-メチルエタンアミン(エチルメチルアミン)の実像と鏡像



アミンの窒素周りの置換基が3つとも異なっている場合は、孤立電子対を第4の置換基とみなすと、キラルな化合物であると考えられる。(左図)

しかし、この化合物はアミンの窒素周りで容易に反転するため(下図)、**光学活性ではない**。



p1257

7

アミンの水素結合

アミンはアルコールよりも弱い水素結合をする。このためアルコールほどではないが、分子量の割に沸点は高くなる。

また、水に対する溶解度もある程度あるが、アルコールほど高くない。

表 21-1 アミン、アルコール、およびアルカンの物理的性質

化合物	融点(℃)	沸点(℃)	化合物	融点(℃)	沸点(℃)
CH ₄	-182.5	-161.7	(CH ₃) ₂ NH	-93	7.4
CH ₃ NH ₂	-93.5	-6.3	(CH ₃) ₃ N	-117.2	2.9
CH ₃ OH	-97.5	65.0	水素がなくなると融点低下		
CH ₃ CH ₃	-183.3	-88.6	(CH ₃ CH ₂) ₂ NH	-48	56.3
CH ₃ CH ₂ NH ₂	-81	16.6	(CH ₃ CH ₂) ₃ N	-114.7	89.3
CH ₃ CH ₂ OH	-114.1	78.5	(CH ₃ CH ₂ CH ₂) ₂ NH	-40	110
CH ₃ CH ₂ CH ₃	-187.7	-42.1	(CH ₃ CH ₂ CH ₂) ₃ N	-94	155
CH ₃ CH ₂ CH ₂ NH ₂	-83	47.8	NH ₃	-77.7	-33.4
CH ₃ CH ₂ CH ₂ OH	-126.2	97.4	H ₂ O	0	100

p1258

8

21-3 アミノ基の分光法

赤外分光法

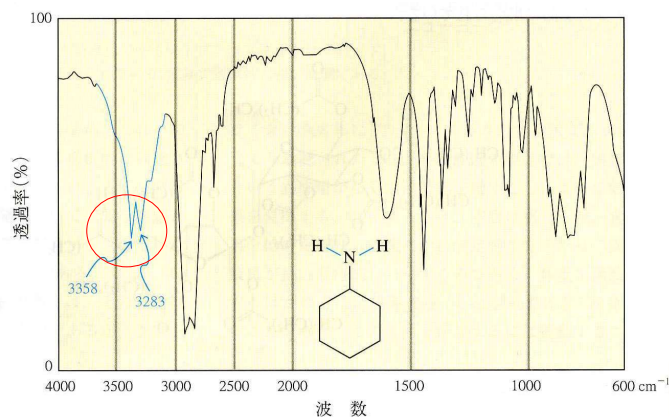
第一級アミンと第二級アミンは、 $3250\sim3500\text{cm}^{-1}$ の間に特徴的な幅広いN-H伸縮振動の吸収を示す。

第一級アミン: 2本

第二級アミン: 1本 を通常示す。

1600cm^{-1} にも NH_2 基のはさみ運動の吸収が見られる。

第三級アミンにはこれらの吸収は見られない(水素が無いため)。

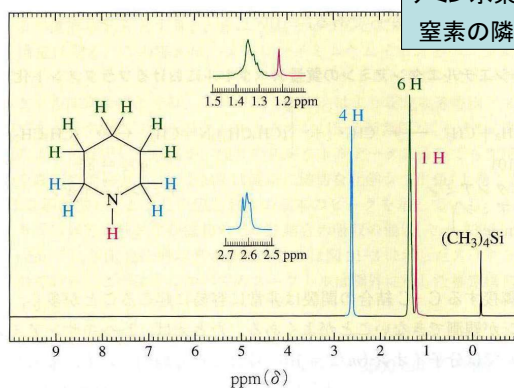


p1258

9

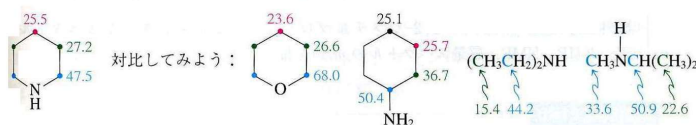
アミノ基の分光法- ^1H , ^{13}C NMR-

アミン水素のピークは幅広になることが多い
窒素の隣接炭素の水素は低磁場で共鳴



アミン類の ^{13}C 化学シフト (ppm)

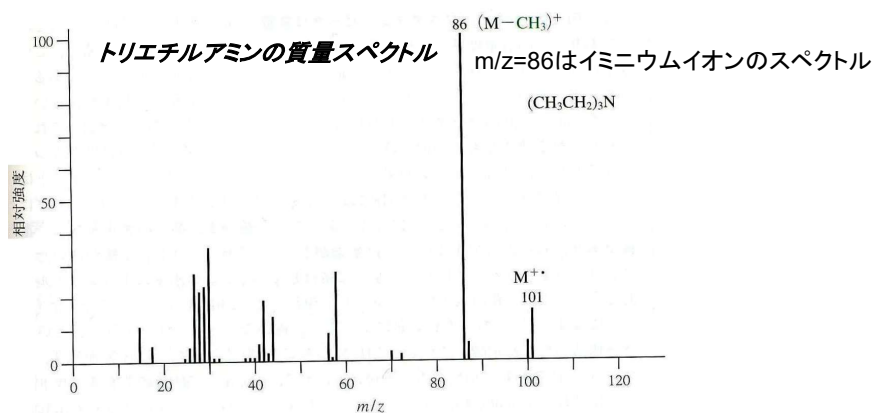
窒素の結合している炭素は低磁場で共鳴



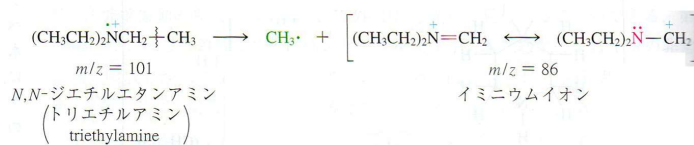
p1260

10

質量分析

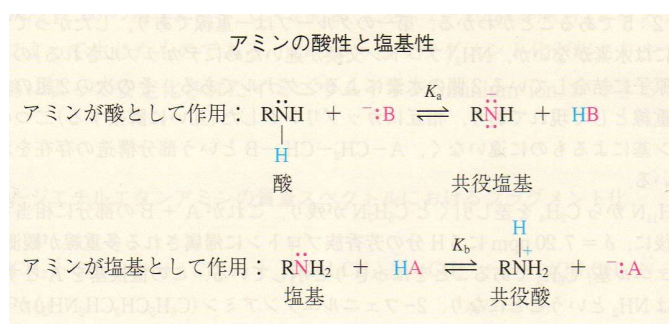


N,N -ジエチルエタンアミンの質量スペクトルにおけるフラグメント化



11

21-4 アミンの酸性度と塩基性度

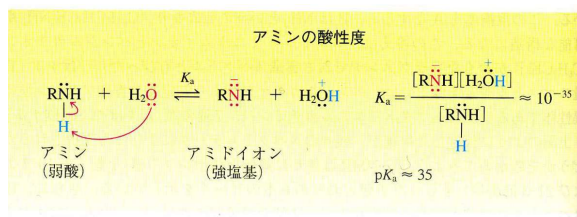


基本的にアミンは**塩基性**である。
強い塩基が存在するときだけ、アミンは酸として振る舞う。

p1263

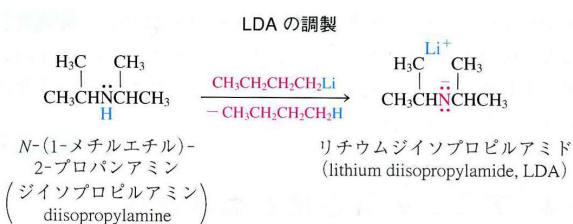
12

アミンの酸性度



かなり強い塩基を使わないと脱プロトン化は出来ない。

↓
酸性度は低い



LDA: かさだかく強力な塩基
求核性が低い
(ブチルリチウムのような強力な塩基で合成する) $pK_a=42$

重要な試薬

これまでに、エノラートの形成反応などで何度か出てきた。

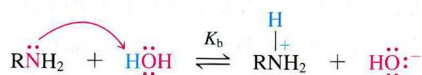
アミンが弱い酸であるので、脱プロトン化されたアミドが、強い塩基となることを利用

p1263

13

アミンの塩基性度

アミンの塩基性度



アミン

アンモニウムイオン

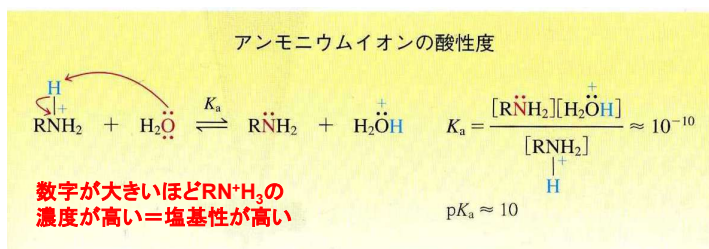
アミンは塩基性である。

アミンと酸が反応してできるアンモニウムイオン (RNH_3^+ など) は、酸性となる。

アンモニウムイオンの pK_a 値が大きいほど、対応するアミンの塩基性が高い

(アンモニウム塩が H^+ を放出しにくい = アミンが H^+ と親和性がある = 塩基性が高い)

つまり・・・アンモニウムイオンの pK_a 値を比較すると、アミンの塩基性が分かる



p1264

14



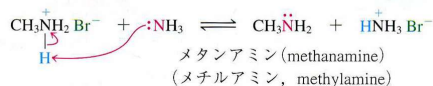
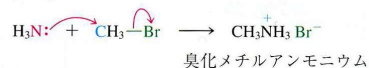
では次にアミンをどう合成するのかをしてみる p1267

21-5 アルキル化によるアミンの合成

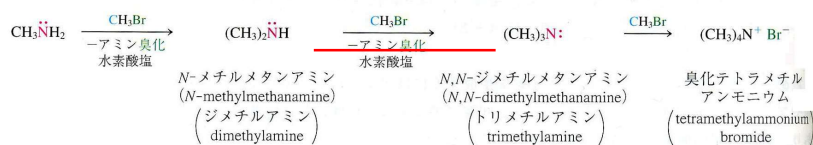
ハロアルカンからアミンを合成する方法：一番最初に思いつく方法→直接法

アンモニアのメチル化

最初のアシル化 第一級アミンを生成



続いて起こるアルキル化 それぞれ第二級, 第三級アミンあるいはそれらのアンモニウム塩, および第四級アンモニウム塩を生成



アミンは求核剤として, ハロアルカンと反応することでアンモニウム塩となる。
通常は同時に進行していく。このため, 間接的なアルキル化が用いられる。

p1268

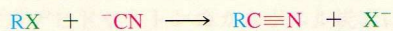
17

第一級アミンの合成法—間接的合成

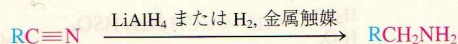
ハロアルカンのシアノ化, 還元法: 炭素数は一つ増える

重要!

ハロアルカンのシアノ化物イオンによる置換—還元法を利用する炭素数の一つ多い同族体アミンへの変換



(20章8節参照)

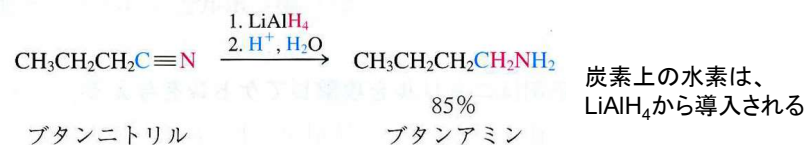


p1270

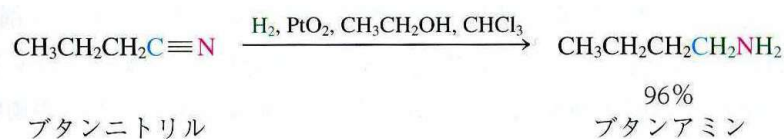
18

復習～20章8節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。



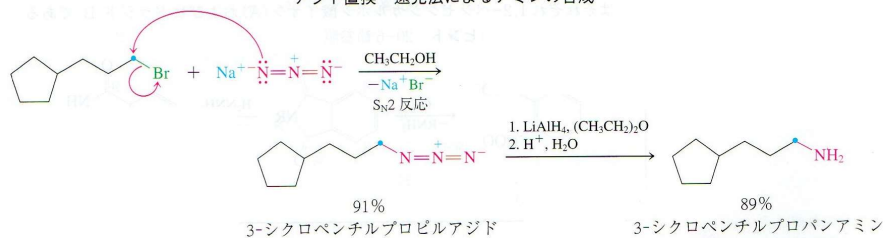
p1229

19

第一級アミンの合成法－間接的合成

ハロアルカンのアジ化, 還元法: 炭素数は増えない

アジド置換－還元法によるアミンの合成



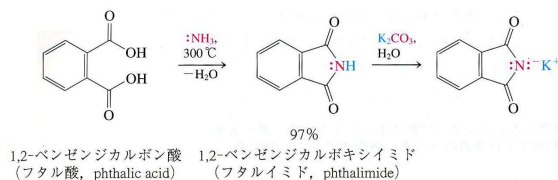
20

第一級アミンの合成法—間接的合成

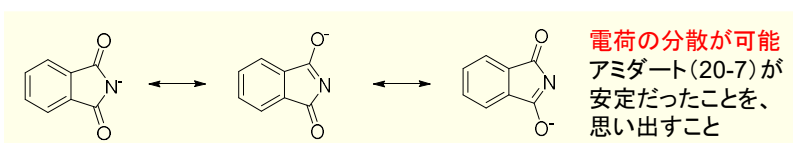
重要！

Gabriel合成: 炭素数は増えない。還元反応を経由しないので、還元されうる官能基を持つ場合に用いられる。

第一級アミンの Gabriel 合成



イミドの形成(19章10節)
酸性度が非常に高い



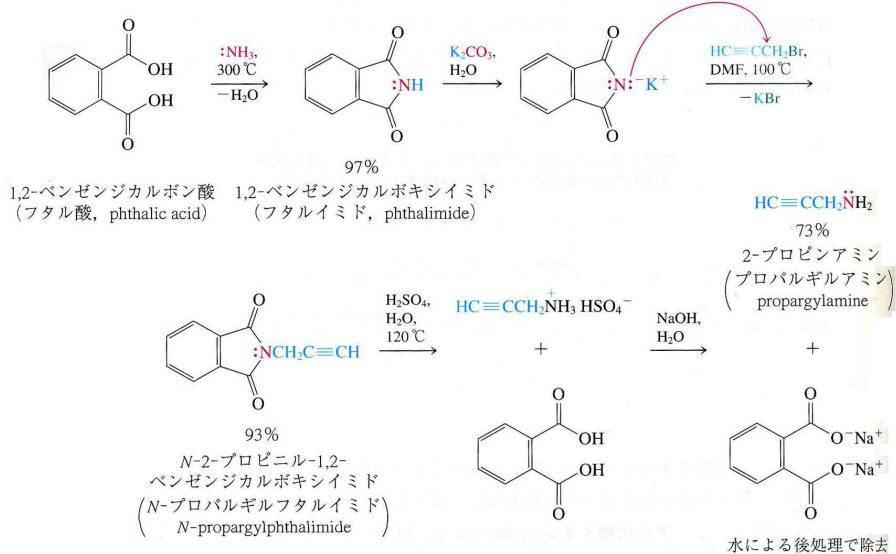
練習問題20-21で出題

p1271

21

つづき...

第一級アミンの Gabriel 合成

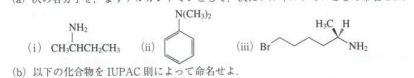


三重結合を有するので還元反応が使えない！→Gabriel合成

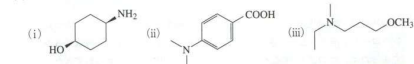
22

練習問題 21-1

(a) 次の各分子を、まずアルカンアミンとして、次にアルキルアミンとして命名せよ。



(b) 以下の化合物を IUPAC 則によって命名せよ。



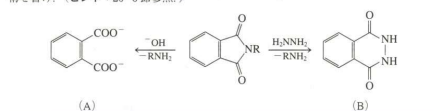
練習問題 21-2

次の化合物の構造を書け([]内は慣用名)。

(a) 2-プロピルアミン[プロパルギルアミン]、(b) (N-2-プロペニル)フェニルメタンアミン[N-アルペンジルアミン]、(c) N,2-ジメチル-2-プロパンアミン[tert-ブチルメチルアミン]、(d) 1-(trans-3-アミノシクロペンチル)-1-エタノール、(e) 2-アミノ安息香酸メチル。

練習問題 21-9

N-アルキル-1,2-ベンゼンジカルボキシミド(N-アルキルフタルイミド)の分解は、塩基やヒドラジン(H_2NNH_2)を用いて行うことが多い。これら二つの反応の生成物はそれぞれ1,2-ベンゼンジカルボン酸イオン(A)およびヒドラジド(B)である。両反応の機構を書け。(ヒント: 20-6節参照)



練習問題 21-10

次の各アミンの合成に、Gabriel 法をどのように利用すればよいかを示せ。

(a) 1-ヘキサミン、(b) 3-メチルペンタンアミン、(c) シクロヘキサミン、(d) アミノ酸であるグリシン($\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{H}$)。[注意: グリシンの合成では、カルボン酸官能基に気をつけなければならない。なぜだかわかるだろうか。]この四つの合成反応のそれぞれについてアジド置換-還元法と比較したとき、あとの方法がより有利か、不利か、あるいは同程度であるかを答えよ。

23

アミンの合成まとめ

原料	生成物	用いる試薬は？
R-X (ハロアルカン) (Rに還元されやすい置換基が無い時)	RNH ₂	
R-X (ハロアルカン) (Rに還元されやすい置換基がある時)	RNH ₂	
R-X	RCH ₂ NH ₂	
R-COX (ハロゲン化アルカノイル)	RNH ₂	
R-COX	RCH ₂ NH ₂	

24

21-6 還元アミノ化によるアミンの合成

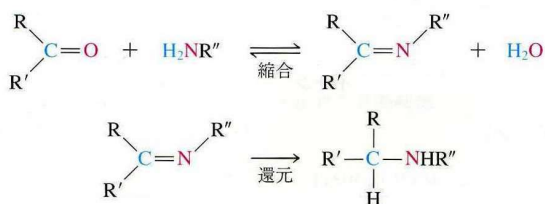
還元アミノ化: アルデヒド、ケトンとアミンを反応させた後に生じるイミンを還元する。

重要!

アンモニアを用いて反応させると、第一級アミン、
第一級アミンを用いて反応させると、第二級アミン
第二級アミンを用いて反応させると、第三級アミンを与える。

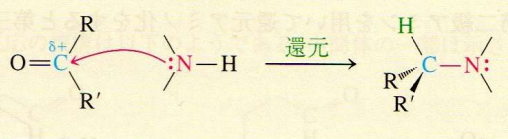
ケトンの還元アミノ化

級数を一つずつ上げることができる



イミン(17章9節参照)の
還元にはヒドリド還元剤、
水素還元(接触還元)が用いられる

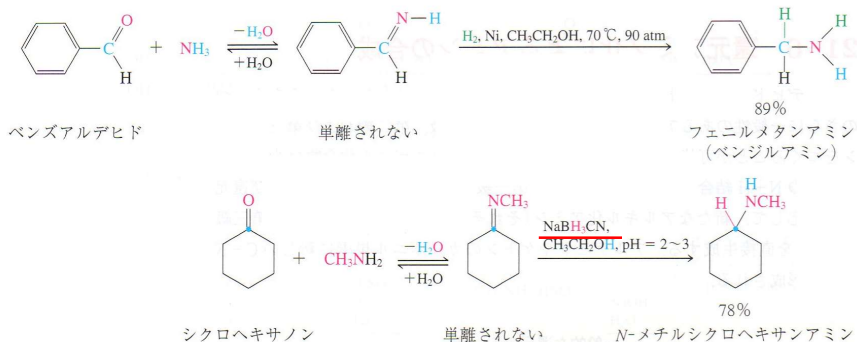
一般的な還元アミノ化



p1272

25

還元アミノ化によるアミンの合成



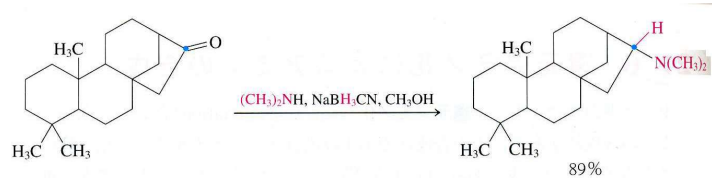
酸性条件下で NaBH_3CN が
還元剤として使用される



H が H^- として遊離する能力
が減少するため、この反応剤
は H^+ と反応しにくくなる。

26

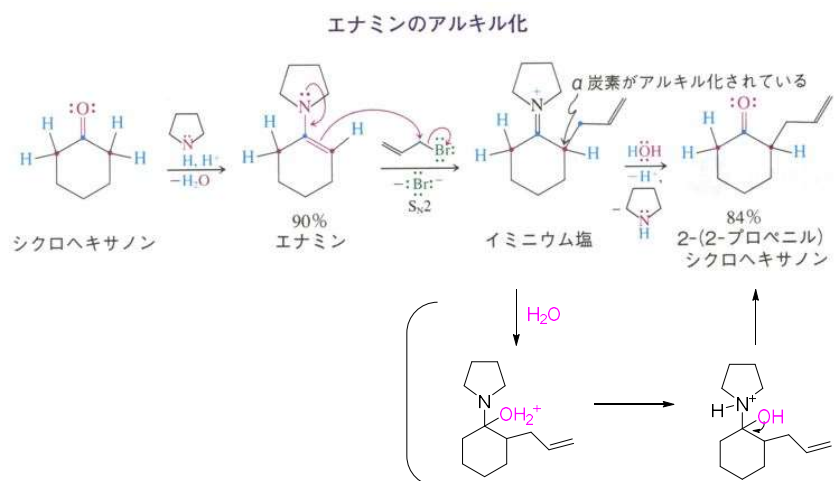
第三級アミンの合成例-還元アミノ化-



反応はイミニウムイオン(iminium ion)中間体を経由して進行し、この中間体がシアノ水素化ホウ素の H^- の付加によって還元される。

27

復習18-4: アルデヒドおよびケトンのアルキル化



17章9節も参照すること

p1088

28

21-7 カルボン酸アミドからのアミンの合成

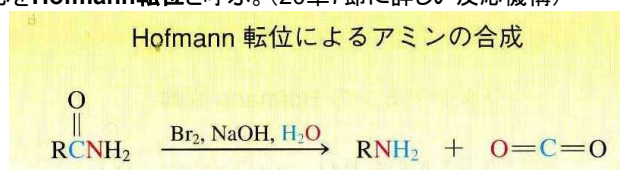
カルボン酸アミドは水素化アルミニウムリチウムで還元するとアミンに変換される。

重要！



エステルの還元反応(20章4節)とは少し異なる反応機構

水酸化ナトリウムの存在下、臭素あるいは塩素で酸化すると、アミンに変換できる。
この反応を**Hofmann転位**と呼ぶ。(20章7節に詳しい反応機構)



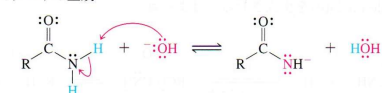
この変換反応では、二酸化炭素を放出するので、
出発原料よりも一つ炭素の短いアミンとなる。

p1275

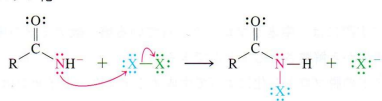
31

(20-7 Hofmann転位: 反応機構)

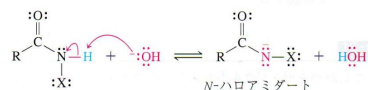
段階1 アミダートの生成



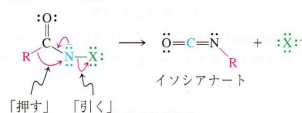
段階2 ハロゲン化



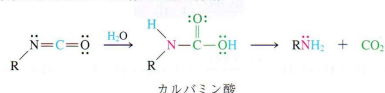
段階3 N-ハロアミダートの生成



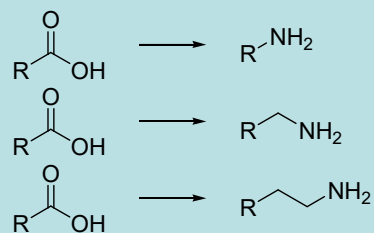
段階4 ハロゲン化物イオンの脱離をともなう転位



段階5 水によるカルバミン酸の生成と分解



問題: どうやって合成しますか?



滑るように転位するので
立体保持する。

要復習！！

p1227

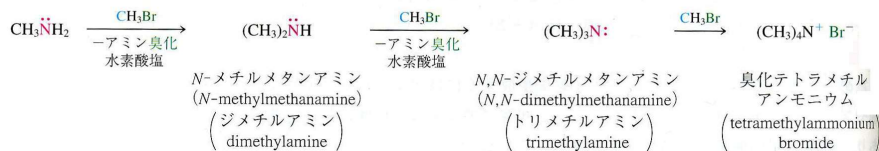
32

21-8 第四級アンモニウム塩: Hofmann脱離

重要!

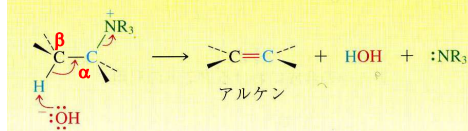
(復習: 21章5節ハロアルカンからアミンを合成する方法)

続いて起こるアルキル化 それぞれ第二級, 第三級アミンあるいはそれらのアンモニウム塩, および第四級アンモニウム塩を生成



テトラアルキルアンモニウム塩は強塩基と反応して, アルケンを放出する。
この反応をHofmann脱離と呼ぶ。(Hofmann則, Hofmann転位と同一人物が発見)

第四級アンモニウムイオンの二分子脱離反応



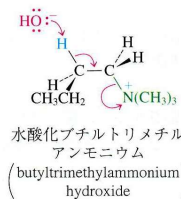
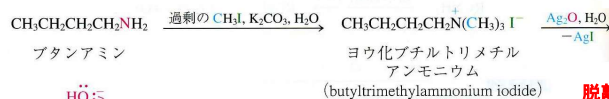
p1276

33

Hofmann脱離の反応例

ブタンアミンの Hofmann 脱離

徹底メチル化

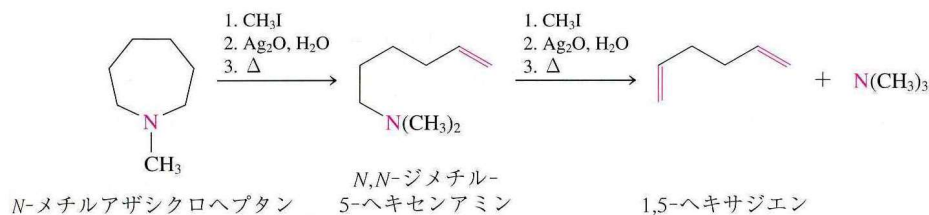


1-ブテン

脱離反応の配向性は置換基の少ないアルケンのほうに脱離する。

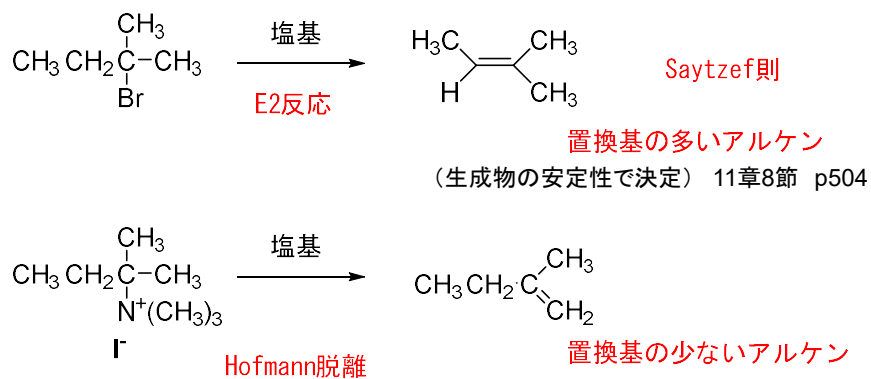
Ag₂O:
水酸化物イオンの供給源

Hofmann脱離のアルキル化はメチル化を行う。
脱離するベータ水素がないため。



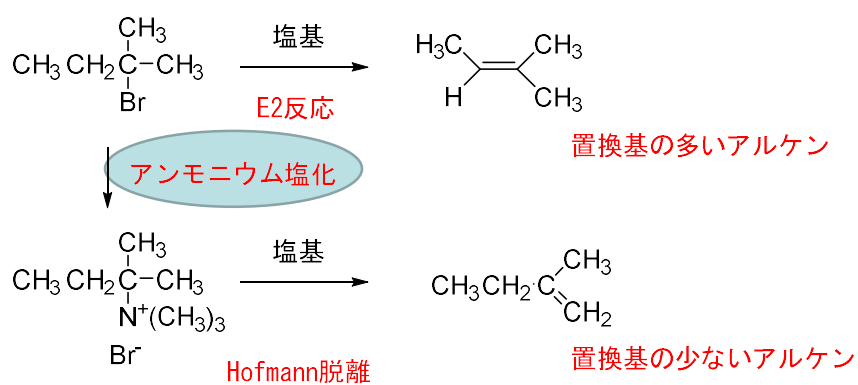
34

参考 E2反応



35

参考



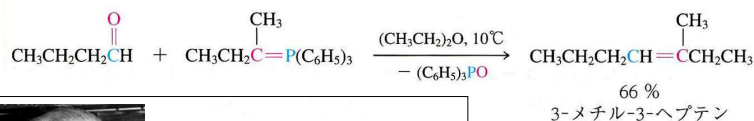
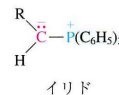
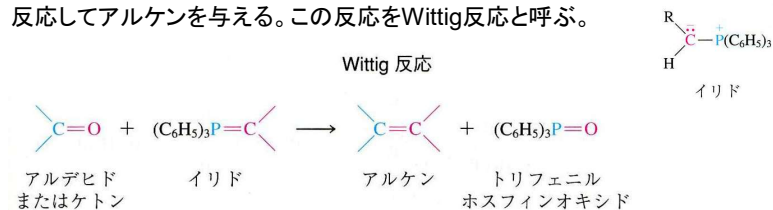
異性体を作り分けもできますが、一番いい二重結合形成反応は……

36

(参考アルケン合成の別法)

17-12 リンイリドの付加: Wittig反応

有機リン化合物から生じるリンイリド(右図)とカルボニル化合物は反応してアルケンを与える。この反応をWittig反応と呼ぶ。



Georg Friedrich Karl Wittig

Wittig反応の発見を評価され
1979年ノーベル賞受賞

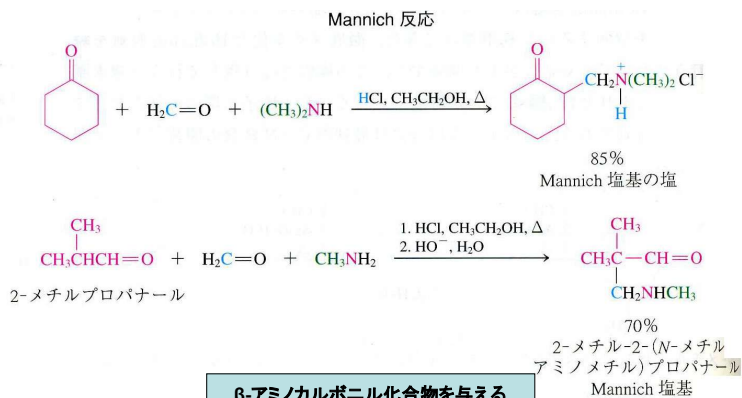
すべてを合わせて覚えると良い

37

21-9 Mannich反応: イミニウムイオンによる エノールのアルキル化

重要!

エノールが、カルボニル化合物とアミンから形成されるイミニウムイオンに求核攻撃する反応を、**Mannich反応**と呼ぶ。(アルドール反応: 18章5節に類似)

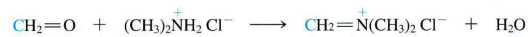


(アルドール反応の求電子剤がカルボニル化合物から、イミニウムイオン、イミンになっただけ)
p1278

38

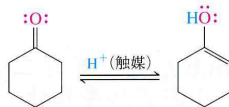
Mannich反応の反応機構

段階1 イミニウムイオンの生成



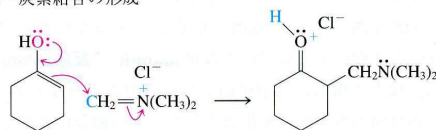
18章4節

段階2 エノール化

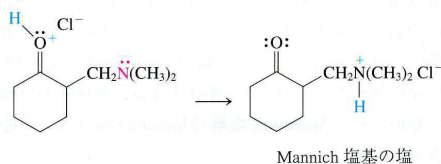


18章1節

段階3 炭素-炭素結合の形成

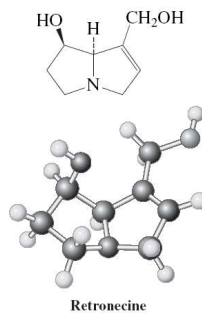


段階4 プロトン移動



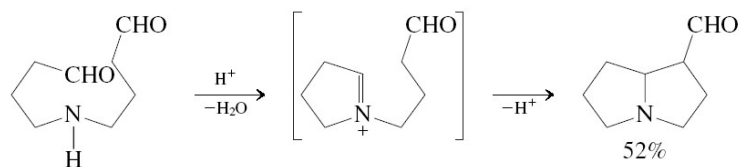
39

Mannich反応の利用例



レトロネシン
幹細胞毒性アルカロイド

Mannich Reaction in Synthesis

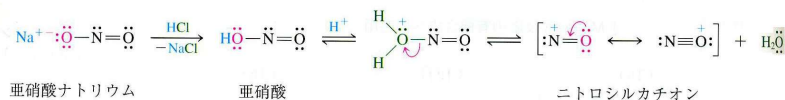


40

21-10 アミンのニトロソ化

アミンと亜硝酸を反応させると、ニトロシルカチオンへのアミンの求核的反応によって *N*-ニトロソアンモニウム塩を生じる。

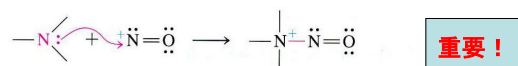
亜硝酸からのニトロシルカチオンの発生



亜硝酸ナトリウム

亜硝酸

ニトロシルカチオン

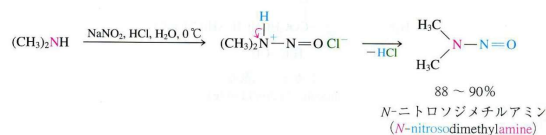


重要！

N-ニトロソアンモニウム塩

第三級アミンからの *N*-ニトロソアンモニウム塩は、不安定。

第二級アミンからの *N*-ニトロソアンモニウム塩は *N*-ニトロソアミンを与える。



あまり重要
ではない

p1281

41

アミンのニトロソ化-2

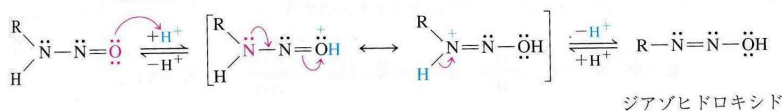
かなり重要！

重要なのは・・・
第一級アミンとの反応

第一級アミンは類似のニトロソアミンをまず与えるが、
水素移動とプロトン化、脱離反応を経て、
ジアゾニウム塩を与える。

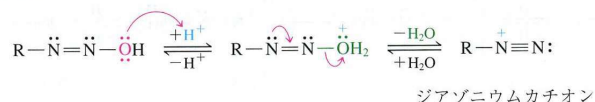
第一級 *N*-ニトロソアミンの分解の機構

段階1 ジアゾヒドロキシドへの転位



ジアゾヒドロキシド

段階2 水の脱離によるジアゾニウムイオンの生成



ジアゾニウムカチオン

段階3 窒素の脱離によるカルボカチオンの生成



22章10節でこれらを用いる反応を習います。

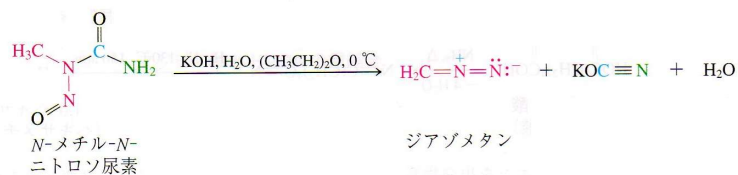
p1282

42

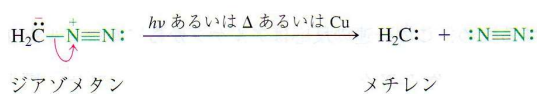
アミンのニトロソ化－3

ジアゾメタンの生成: *N*-メチル-*N*-ニトロソアミドを塩基で処理すると
ジアゾメタンに変換される。

ジアゾメタンの調製

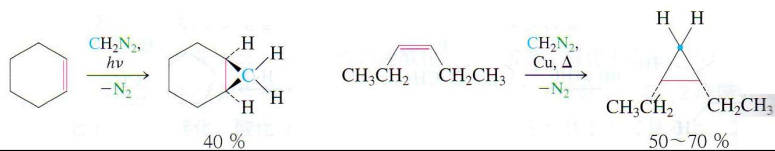


ジアゾメタンってなんだっけ？



12章9節参照

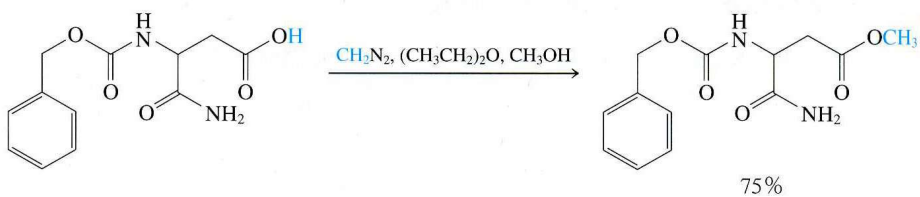
二重結合へのメチレンの付加



p1285

43

ジアゾメタンは、カルボン酸と反応するとメチルエステルへと変換される。
酸・塩基などに不安定な化合物のメチルエステル化に用いられる。

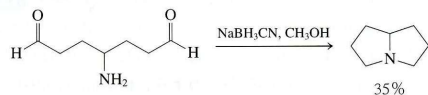


p1287

44

練習問題21-12

次に示す反応の機構を説明せよ。



練習問題21-14

N-メチルヘキサンアミンのC-N結合 (N-CH₃)を指示された逆合成的な結合切断に従って任意の出発物質から形成できる反応を3つ示せ。

練習問題21-19

次のそれぞれのMannich反応の生成物を書け。

- a) 1-ヘキサンアミン + ホルムアルデヒド + 2-メチルプロパナール
- b) N-メチルメタンアミン + ホルムアルデヒド + アセトン
- c) シクロヘキサンアミン + ホルムアルデヒド + シクロヘキサノン