

復習：アミンの代表的合成法

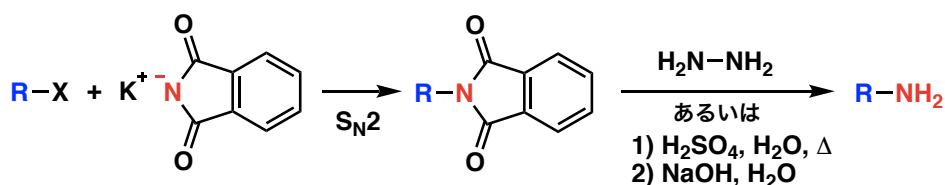
① アルキル化：NH₃またはアミンによるハロアルカンとの S_N2 反応

問題点：アルキル化は1回で止まらず、
生成物は多重アルキル化された化合物との混合物

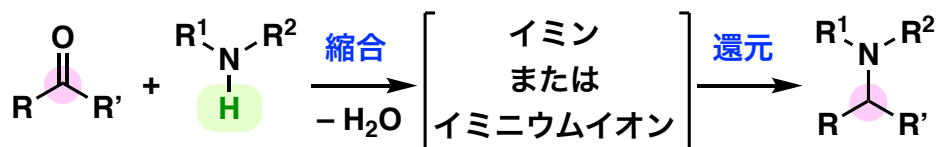


第一級アミン合成には、間接的アルキル化(¯CN or ¯N₃の利用)が望ましい

③ Gabriel 合成：第一級アミンの合成法



④ 還元的アミノ化：第一級～第三級すべてのアミンが合成できる



21章：アミンの合成法について

アミンの合成法は以下に大別できる(p1299も)

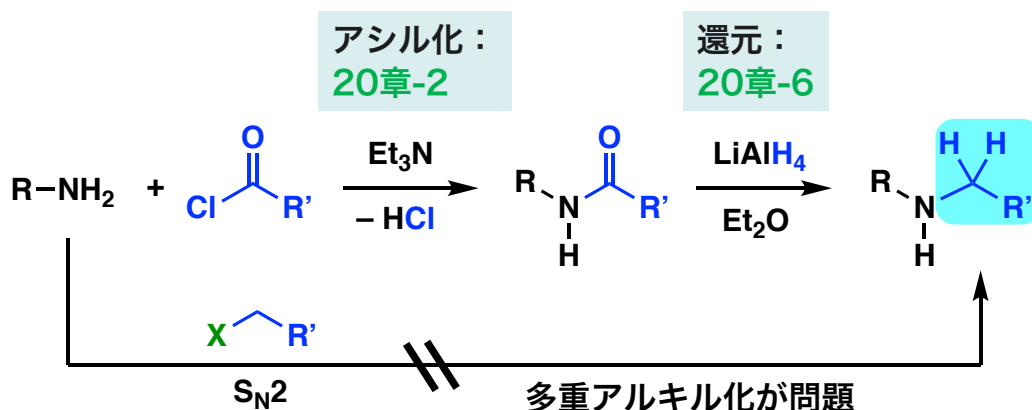
- ① アルキル化
- ② 含窒素求核剤を用いる間接的アルキル化：
¯CN または ¯N₃の利用 → 第一級アミン合成
- ③ Gabriel 合成 → 第一級アミン合成
- ④ 還元的アミノ化：
第一級～第三級まですべてのアミンが合成可能
- ⑤ カルボン酸アミドの還元
- ⑥ Hofmann 転位
- ⑦ その他：共役付加、ニトロ化合物の還元

今回⑤～⑦を説明

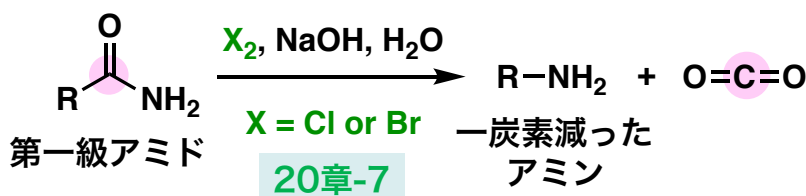
特に、第一級および第二級アミンの合成法に注意する

21-7 : アミンの合成法 ⑤,⑥ p1275

- ⑤ **カルボン酸アミドの還元** : アミンのアシル化-還元の連続反応は、**制御されたモノアルキル化と等価**

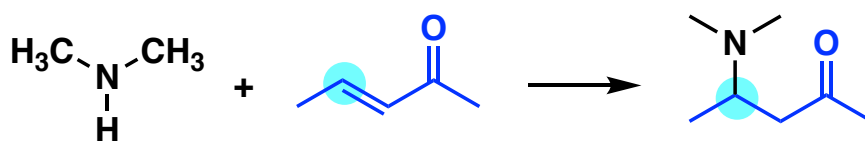


- ⑥ **Hofmann転位** :



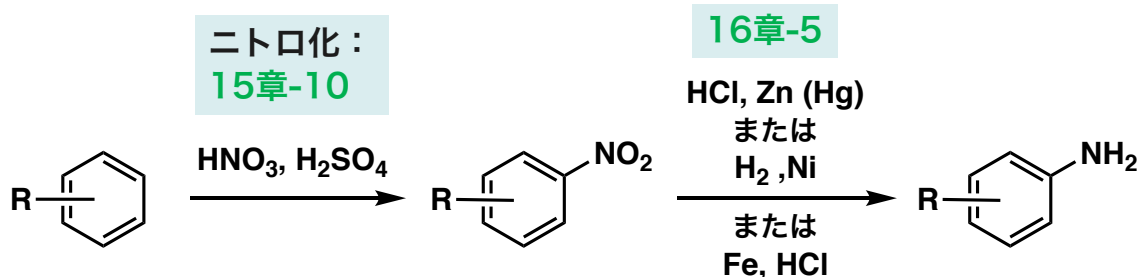
21章 : その他のアミンの合成法 ⑦

- ⑦ **共役付加** : 18章-9



アミンは弱塩基性求核剤なので共役付加(1,4-付加)を優先

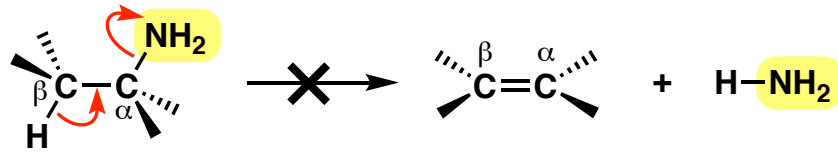
- ⑦ **ニトロ化合物の還元**(16章-5) : ベンゼンのニトロ化-還元
の連続反応は置換アニリンの合成に有用



合成のまとめの表(p1299)も見ておくこと

21-8 : Hofmann脱離(第四級アンモニウム塩の反応) p1276

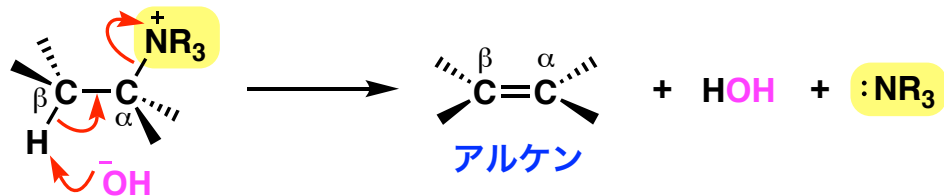
アルコールと同様、アミンは劣った脱離基をもつ



NH_2 は強塩基で脱離能が低いため、上記の β 脱離反応は進行しない

↓ 脱離能の向上

Hofmann脱離 : 第四級アンモニウム塩の二分子脱離反応



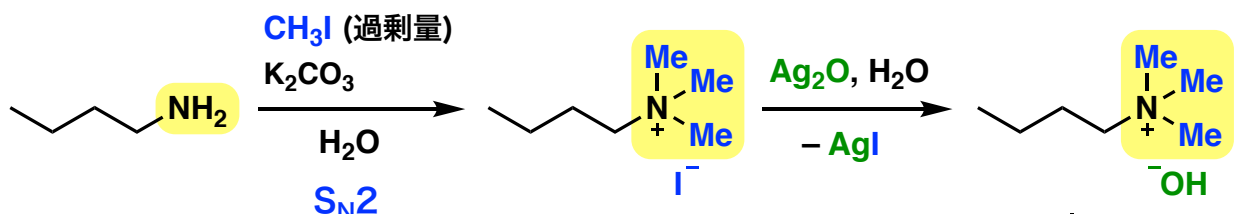
注意 : アミンが脱離基として働く (脱離能 : $\text{NR}_3 > \text{NH}_2$)

21-8 : Hofmann 脱離の詳細 p1277

Hofmann 脱離を経て、アミンは**3段階**でアルケンに変換される

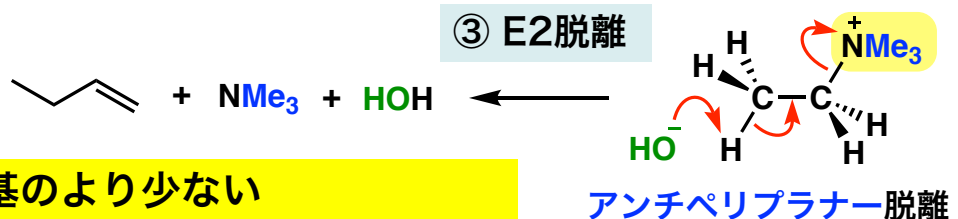
① 徹底メチル化

② 強塩基 OH^- の供給



塩基性 : $\text{OH}^- > \text{I}^-$

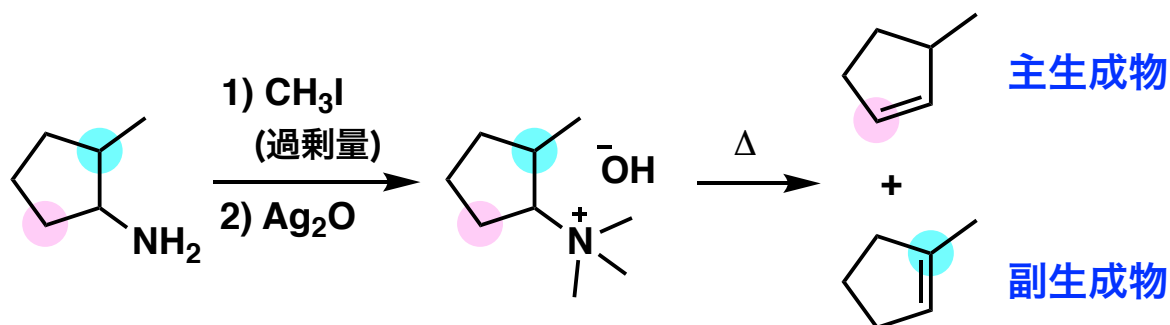
③ E2脱離



重要 : 置換基のより少ないアルケンが主生成物(速度論支配)

21-8 : Hofmann 脱離の詳細 p1277

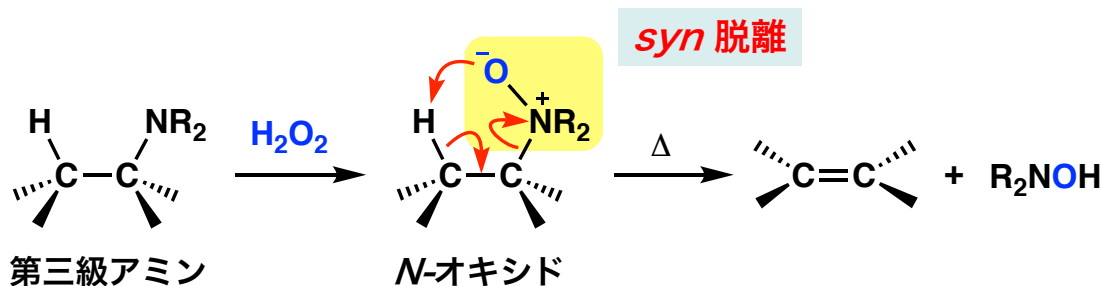
Hofmann 脱離を経て、アミンは3段階でアルケンに変換される



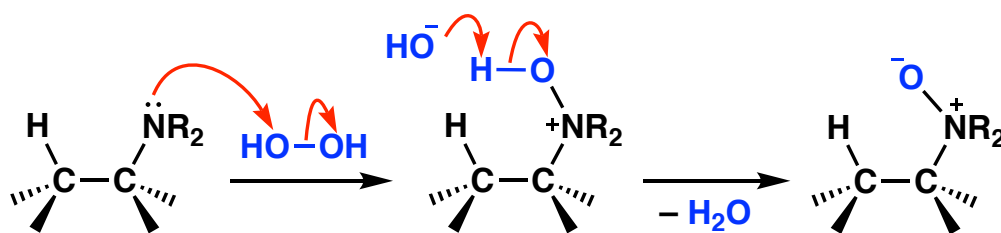
重要 : 置換基のより少ないアルケンが主生成物(速度論支配)

参考 : Cope 脱離 (アミンオキシドの脱離)

Cope 脱離 : アミンオキシド(N-オキシド)の脱離反応



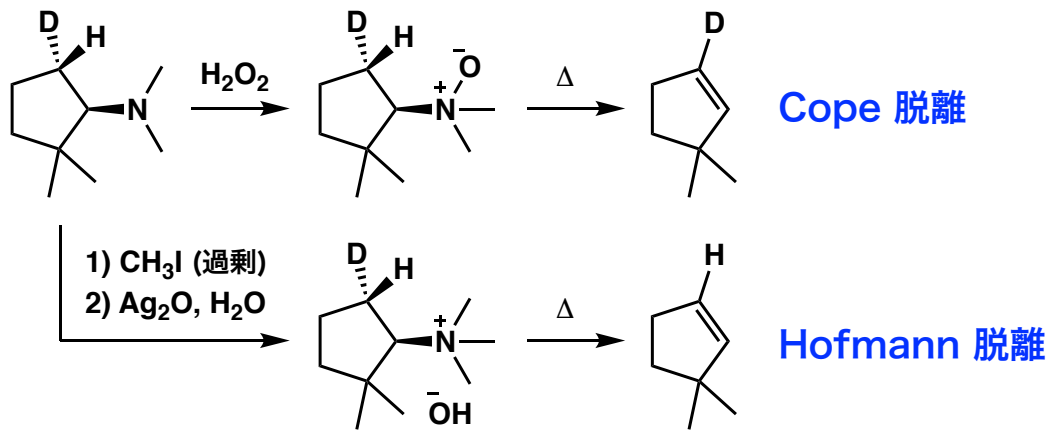
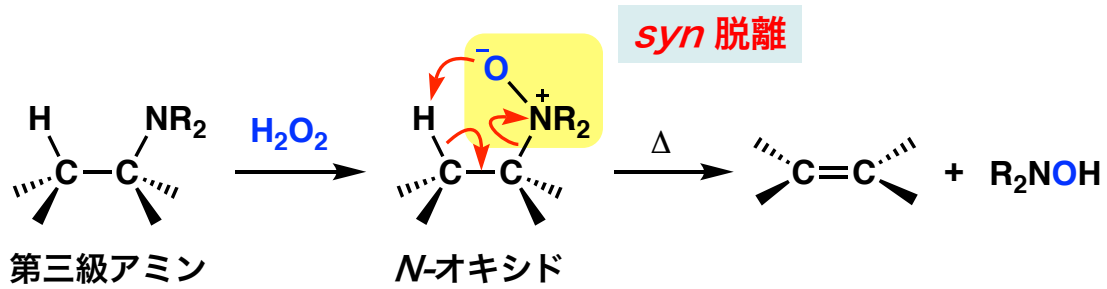
N-オキシドの生成機構



酸化剤は MCPBA (p662) でも可

参考：Hofmann 脱離と Cope 脱離の比較

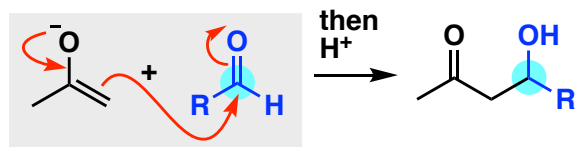
Cope 脱離：アミンオキシド(*N*-オキシド)の脱離反応



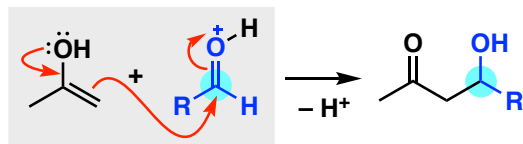
重要：21-9 Mannich 反応 p1278

ポイント：アルドール付加と類比して理解する

塩基性条件の
アルドール付加(18章-5)



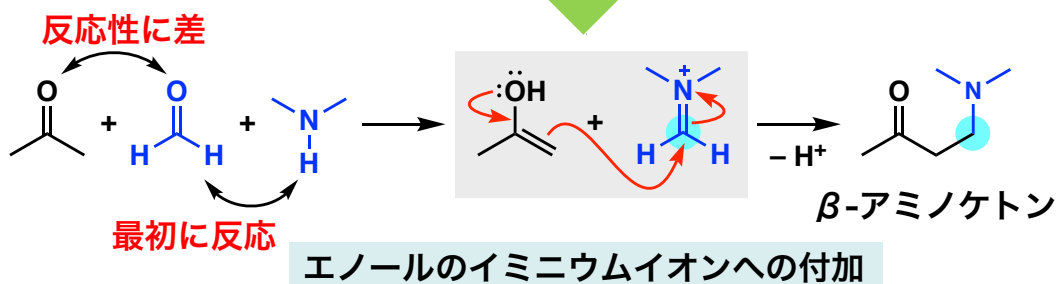
酸性条件の
アルドール付加
(18章演習問題, 6/27)



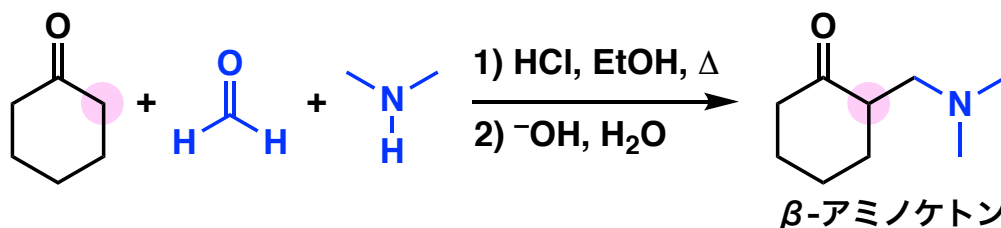
マンニヒ

Mannich 反応：3成分の反応

類比

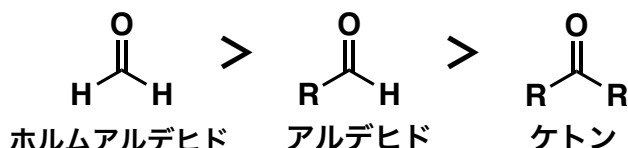


重要：21-9 Mannich 反応とその反応機構 p1278

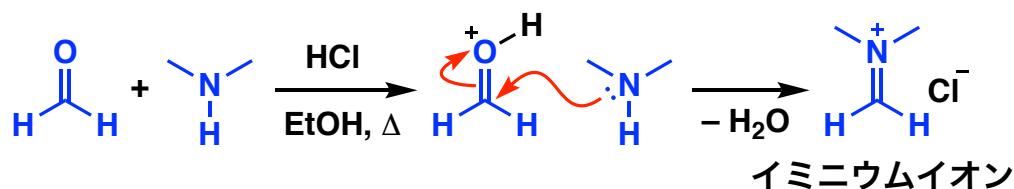


反応機構：3成分の連結反応なので、**反応順に注意**

カルボニル化合物の
反応性(第2回講義)

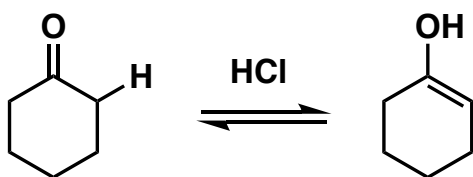


段階1：イミニウムイオンの生成(17章-9)

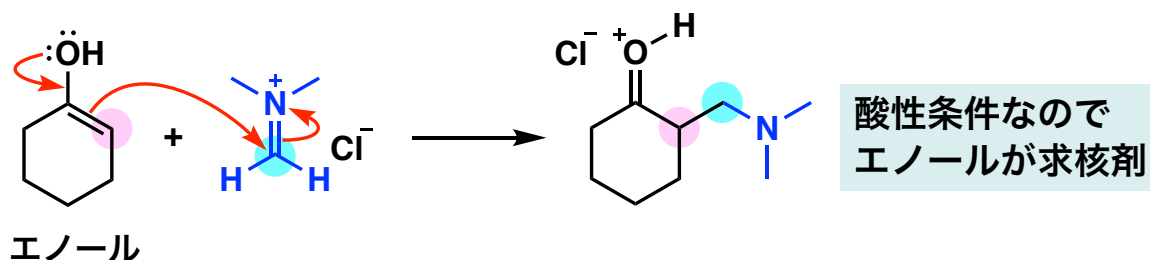


21-9：Mannich 反応の反応機構 p1279

段階2：エノール化(18章-2)



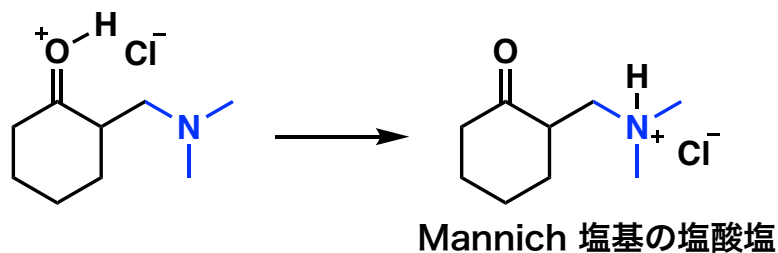
段階3：炭素-炭素結合の形成(エノールの付加)
酸性条件の**アルドール付加と類似**



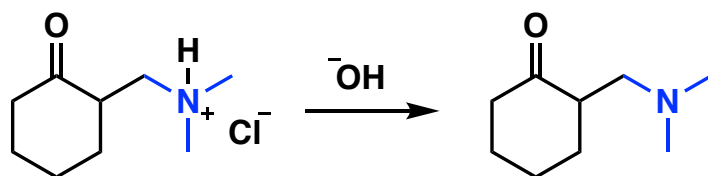
注意：カルボニル基よりもイミニウムイオンと速く反応する

21-9 : Mannich 反応の反応機構 p1279

段階4 : プロトン移動



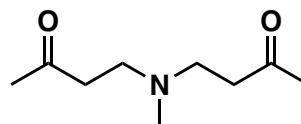
段階5 : 脱塩



ヘミアセタールやヘミアミナールの生成、アルドール付加など生成物以外への反応過程は、**可逆的**で行き止まりの反応

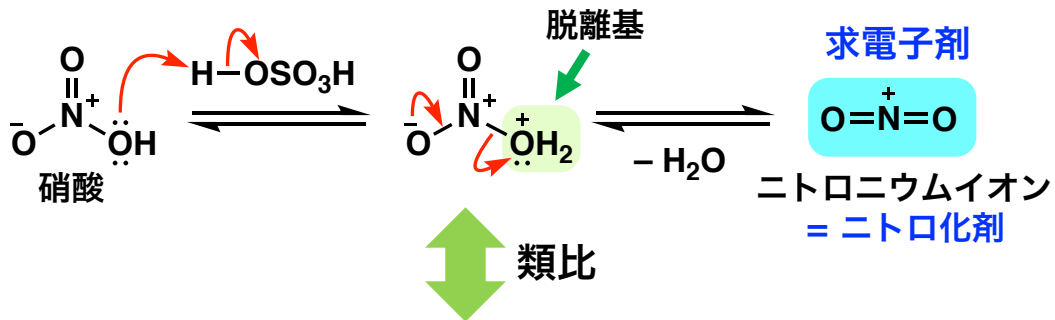
練習問題

右の化合物を Mannich 反応で合成する方法を示せ。

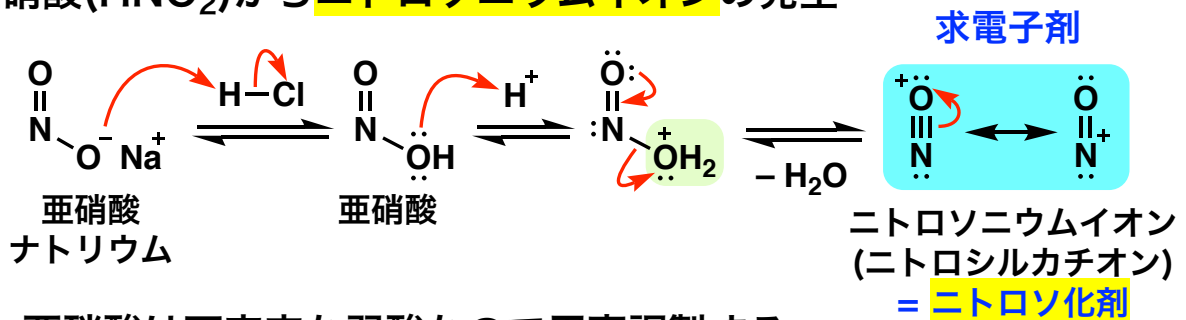


21-10 アミンと亜硝酸との反応：ニトロソ化 p1281

復習(15章-10)：硝酸からニトロニウムイオンの発生

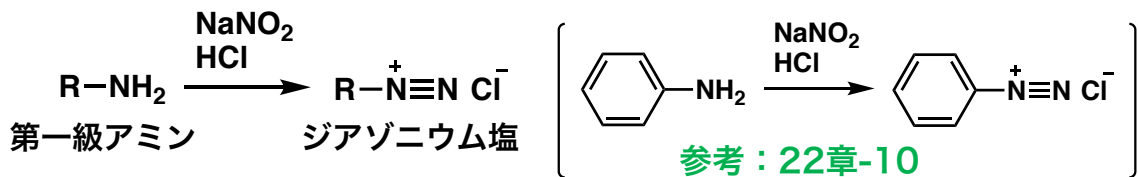


亜硝酸(HNO₂)からニトロソニウムイオンの発生

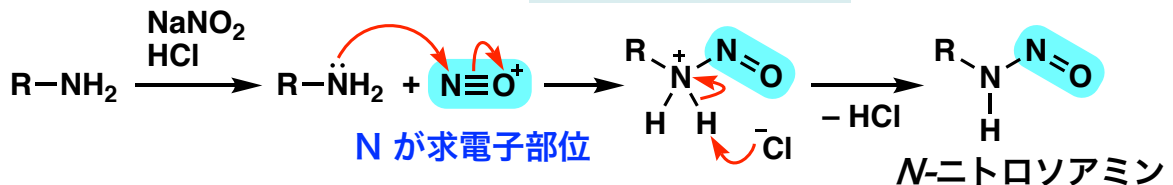


21-10：アミンと亜硝酸との反応 p1284

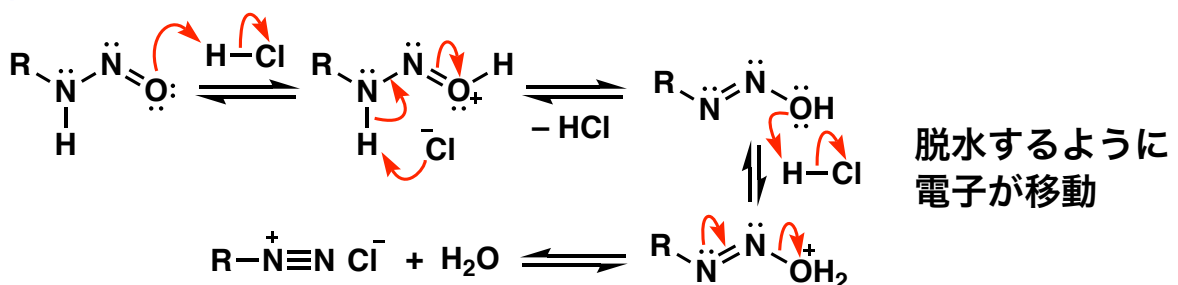
1) 第一級アミンとの反応：ジアゾニウム塩の生成



段階1：N-ニトロソアミンの生成 -N=O：ニトロソ基

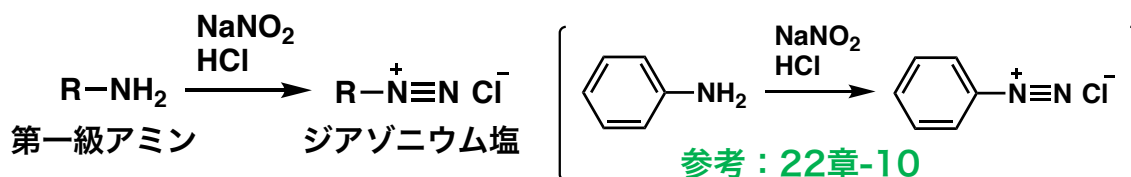


段階2：ジアゾニウム塩の生成



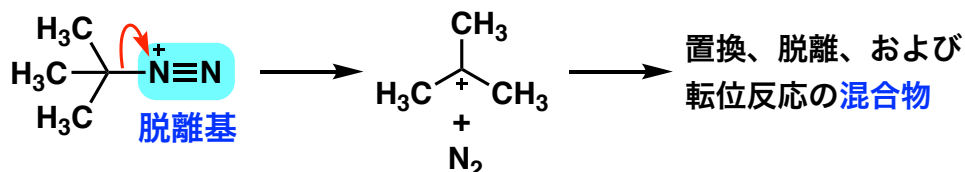
21-10：アミンと亜硝酸との反応 p1284

1) 第一級アミンとの反応：ジアゾニウム塩の生成

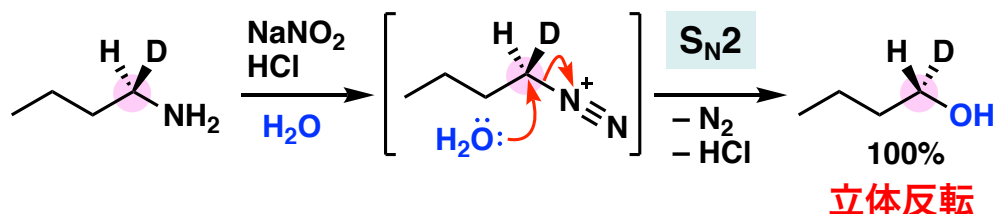


ジアゾニウム塩の性質

- アルキルジアゾニウム塩は不安定で、一般的に**有用な化合物ではない**

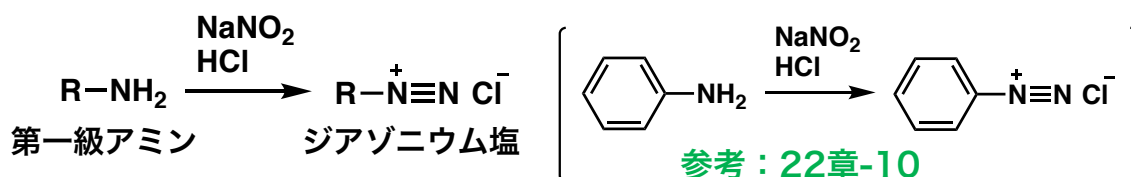


置換成功例は限られる (p1285欄外)



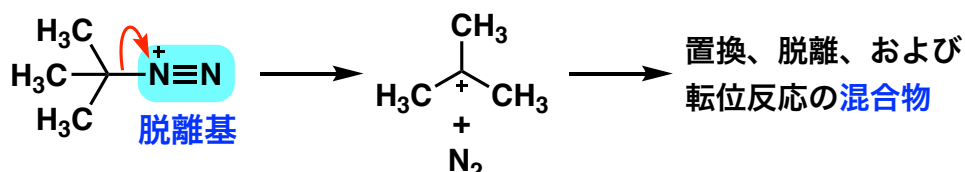
21-10：アミンと亜硝酸との反応 p1284

1) 第一級アミンとの反応：ジアゾニウム塩の生成

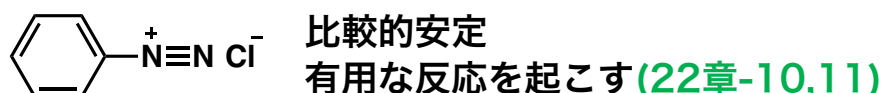


ジアゾニウム塩の性質

- アルキルジアゾニウム塩は不安定で、一般的に**有用な化合物ではない**

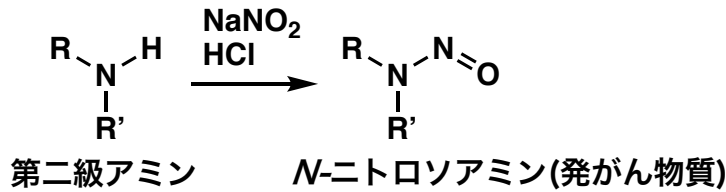


- アリールジアゾニウム塩は**有用な合成中間体(22章-10)**

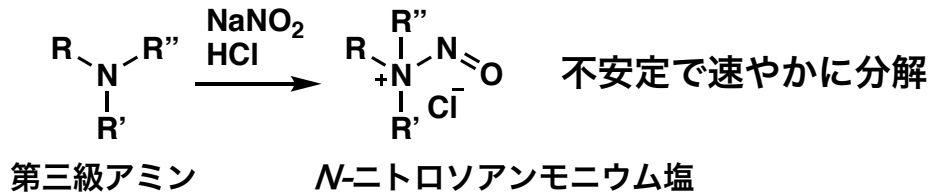


21-10 : アミンと亜硝酸との反応 p1285

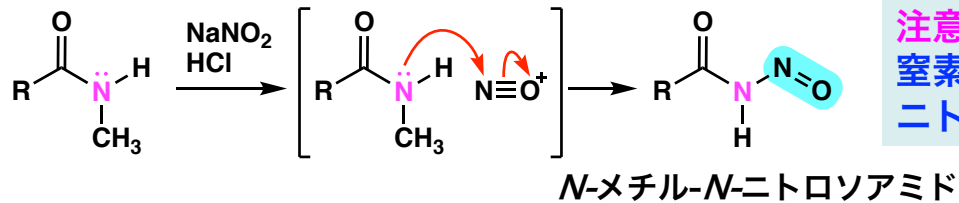
2) 第二級アミンとの反応 : *N*-ニトロソアミンの生成



3) 第三級アミンとの反応 : *N*-ニトロソアンモニウム塩の生成

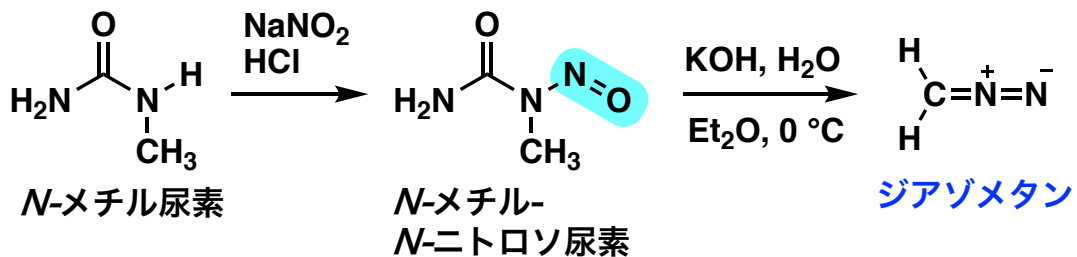


参考 : *N*-メチルアミドとの反応

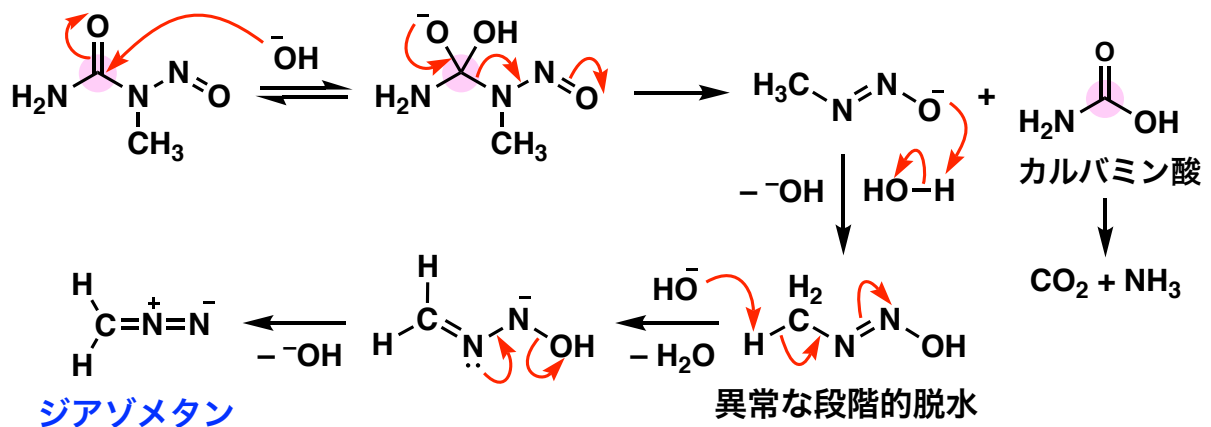


注意 :
窒素原子上で
ニトロソ化

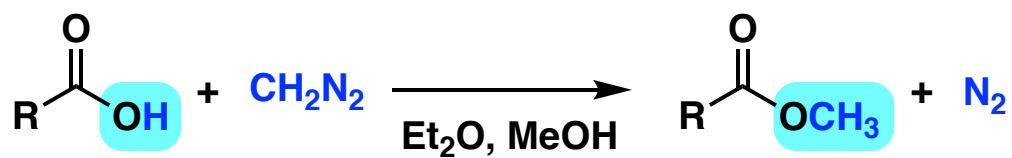
重要 : 21-10 ジアゾメタンの発生法 p1287



反応機構 :



重要：21-10 メチルエステル化 p1287



利点：中性条件で進行

復習：ジアゾメタンの反応(12章-9, シクロプロパン化)

反応機構：

ジアゾメタンの
共鳴構造

