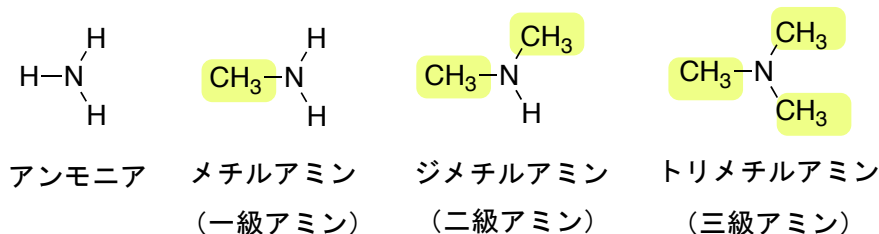


第 13 回「アミン・チオールの反応」

今回は、窒素官能基を持つ物質としてアミン amine を、また硫黄官能基を持つ物質としてチオール thiol・スルフィド sulfide を取り上げる。これらの物質は、有機化学の反応剤として重要であると同時に、天然の生理活性物質としてもさまざまな役割を持っている。

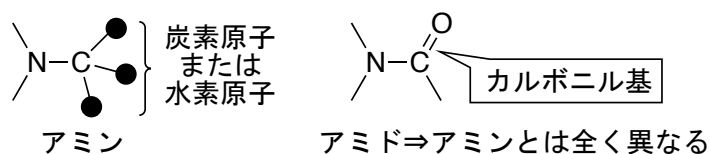
1. アミンの構造と性質

アミン amine とは、アンモニア NH_3 の一つ以上の水素原子を有機置換基で置き換えたものである。窒素原子に結合している有機置換基の数によって、一級アミン・二級アミン・三級アミンと分類する（注 1）。

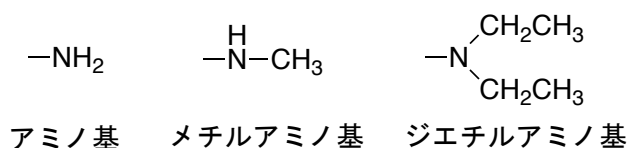


注 1：アルコールの「一級・二級・三級」とは分類の基準が異なるので注意すること。アルコールの場合は、OH 基が結合している炭素原子の種類によって分類する。アミンの場合は、窒素原子の種類によって分類する。

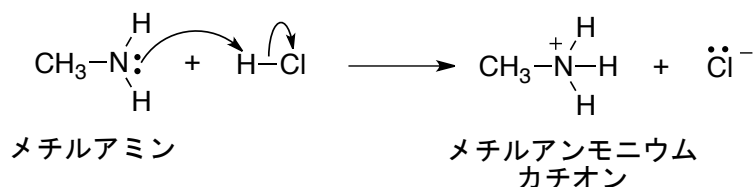
なお、窒素に直接結合している炭素は、炭素・水素のみと結合しているものとする。これ以外の原子が結合している場合、普通のアミンとは性質が異なる場合がある。たとえば、窒素にカルボニル基が結合した化合物は「アミド amide」と呼ばれ、アミンとは大きく性質が異なる。



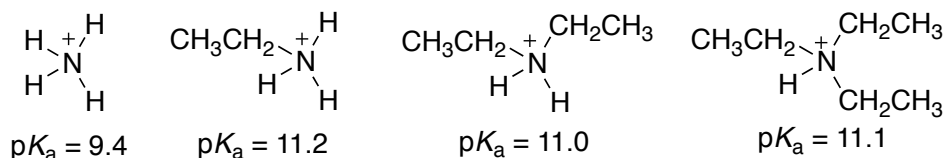
アミンはまた、炭化水素に NH_2 , NHR , NRR' (R , R' は有機置換基) が結合した化合物と見ることもできる。置換基としての NH_2 をアミノ基 amino group と呼ぶ。N 上に置換基を持つアミノ基は置換基名をつけて呼ぶが、総称して「アミノ基」と呼ぶこともある。



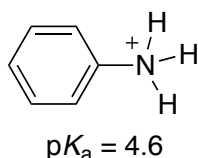
アミンは、窒素原子上にローンペアを持つ。このローンペアは、アンモニアと同様に、 H^+ と結合することができる。つまり、アミンは塩基性を示す。有機化合物で塩基性を示すものを「有機塩基」と呼ぶ。アミンは代表的な「有機塩基」である。



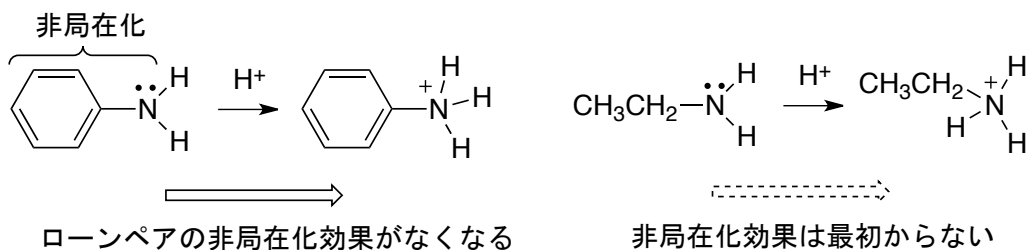
アミンの塩基性は、アンモニアの塩基性よりやや高い。次の図は、アンモニア・アミンの共役酸の pK_a である（共役酸の pK_a が大きいほど、共役酸が弱い酸、つまり塩基として強いことを思い出そう）。トリエチルアミン ($(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{N}$ または Et_3N) は、最もよく使われる有機塩基の一つである。



一方、窒素原子がベンゼン環に直結しているアニリンは、アルキル基のみを持つアミンと比べると、著しく塩基性が低い。

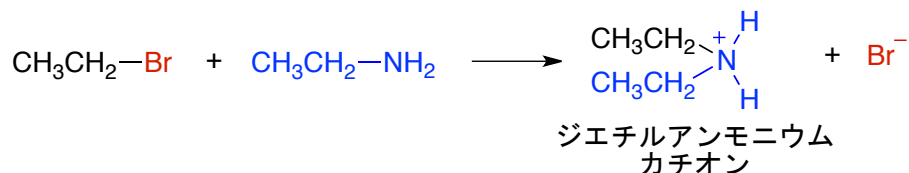


アニリンは N 上のローンペアがベンゼン環に非局在化することで、安定化を受けている。一方、アニリンの共役酸はローンペアを持たないため、非局在化による安定化効果がない。つまり、アニリンは H^+ を受け取ることで安定化の要因を失ってしまう。このため、最初から非局在化効果を持たないアルキルアミンと比べて、塩基性が弱くなる。

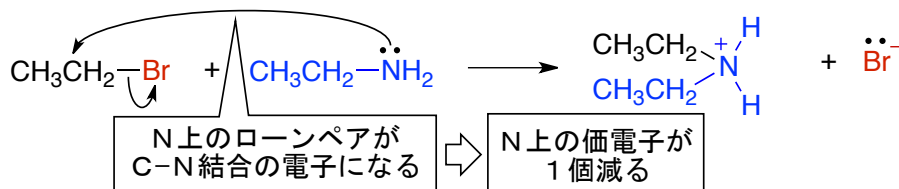


2. アミンの N は求核剤として働く

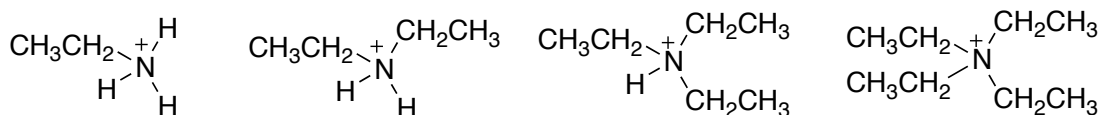
S_N2 反応の章でも述べたが、アミンは N 原子のローンペアを利用して求核剤として働く。



アミンは「電荷を持たない求核剤」であるため、 S_N2 反応を起こした後、N 上に正の形式電荷ができる。巻き矢印で電子の動きを書いてみれば、理解できるだろう。

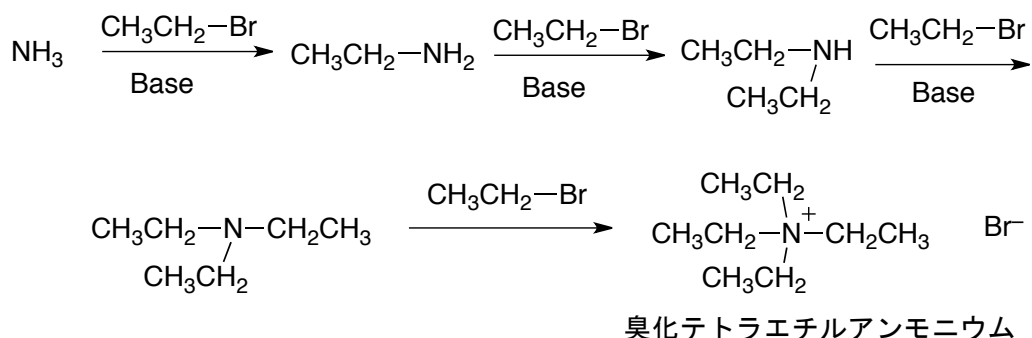


N 上に正電荷と 4 本の単結合を持つイオンを総称してアンモニウムカチオン ammonium cation と呼ぶ。また、アンモニウムカチオンが他のアニオンと対を作ったイオン性の物質をアンモニウム塩 ammonium salt と呼ぶ。狭義のアンモニウムカチオンは NH_4^+ を指すが、広義のアンモニウムカチオンは NH_4^+ の H 原子を有機置換基で置き換えたものを指す。アミンの場合と同様に、N に結合する C には炭素・水素のみが結合しているものとする。



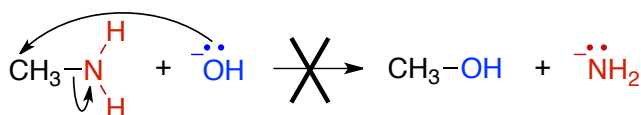
エチルアンモニウム カチオン ジエチルアンモニウム カチオン トリエチルアンモニウム カチオン テトラエチルアンモニウム カチオン

アンモニウムカチオンも、アミンと同様に、N に結合している炭素の数によって、一級～四級に分類する。特に重要なのは、四級アンモニウムカチオンである。これは、塩基性条件下で、過剰量のハロゲン化アルキルとアンモニアを反応させることで、合成できる (S_N2 の章も参照すること)。



3. アミンの N は脱離能が低い

アミンの置換基であるアミノ基は、「電気陰性の原子(N)」を持っている。しかし、アミノ基は脱離能が極めて低い。従って、次のような反応は起こらない。



この事実は、すでに学んだ「塩基性と脱離能の関係」から容易に理解できる。エタノールとエチルアミンについて、OH 基と NH₂ 基の脱離能を比較してみる。「脱離基の塩基性 (の強さ)」は、「脱離基の共役酸の酸性 (の弱さ)」から判断できる。共役酸の酸性の強さは H₂O > NH₃ なので、脱離基の塩基性の強さは -OH < -NH₂ である。つまり、NH₂ 基は脱離能が低いことがわかる。

	CH ₃ CH ₂ -OH	CH ₃ CH ₂ -NH ₂
脱離基	OH ⁻	NH ₂ ⁻
脱離基の共役酸	H ₂ O	NH ₃
pK _a	15.7	36

脱離能は極めて低い

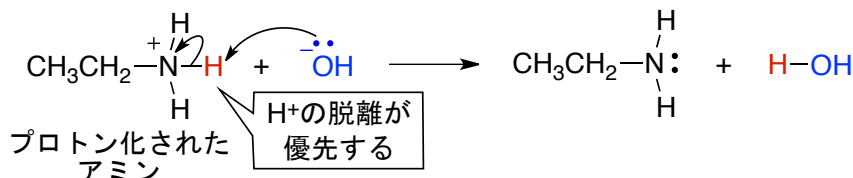
アルコールの場合は、OH 基をプロトン化することで脱離能を高めて、他の求核剤と置き換えたり、脱離させたりすることができた。しかし、アミンの場合は、プロトン化してもまだ脱離能は低く、置換反応や脱離反応を起こすことは容易ではない。

	CH ₃ CH ₂ -OH ₂ ⁺	CH ₃ CH ₂ -NH ₃ ⁺
脱離基	H ₂ O	NH ₃
脱離基の共役酸	H ₃ O ⁺	NH ₄ ⁺
pK _a	-1.7	9.4

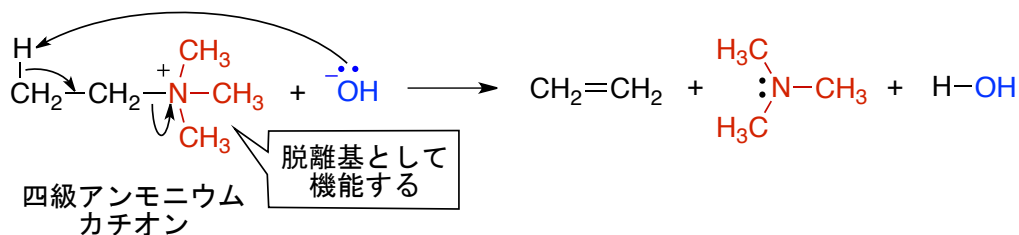
脱離能は低い

「脱離能が低くても、強い求核剤を使えば反応が起きるのでは？」と考えるかもしれ

ないが、プロトン化されたアミンでは、うまくいかない。この場合、強い求核剤が塩基として働いて、プロトン化されたアミンから H^+ が脱離する反応が優先的に起きてしまう。

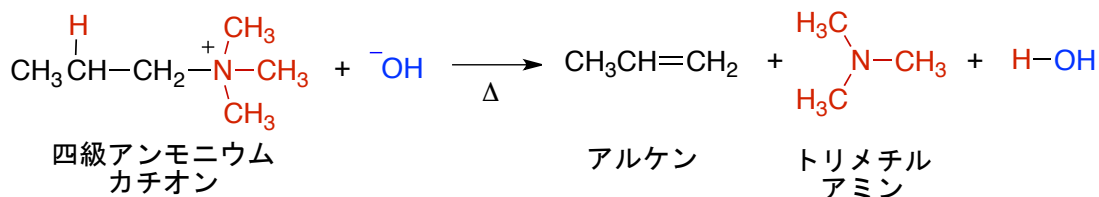


アミンの N が脱離基として働く可能性があるのは、N に 4 個のアルキル基が結合した「四級アンモニウムカチオン」quaternary ammonium cation の場合である。プロトン化で活性化する場合と異なり、四級アンモニウムカチオンとの反応では、強塩基を用いることができる。N 上から H^+ が脱離する反応が起きないため、「 $\text{N}(\text{CH}_3)_3$ 」(トリメチルアミン) が脱離基として働くことができる。



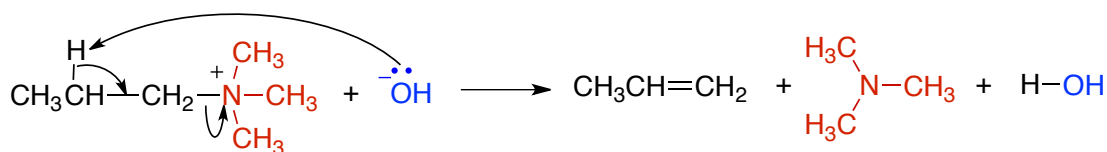
4. 四級アンモニウムカチオンの E2 反応 : Hofmann 脱離

四級アンモニウムカチオンを HO^- と反応させると、三級アミンを脱離基とする E2 反応が起きる。この反応は Hofmann (ホフマン) 脱離と呼ばれる。



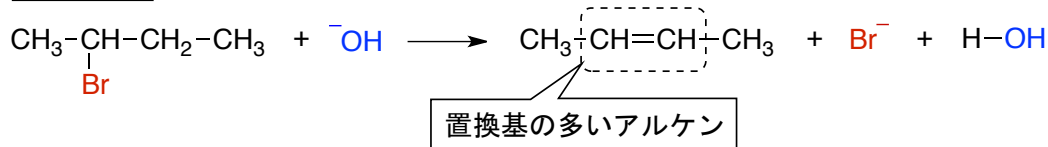
脱離基として働くのは三級アミン (上の例ではトリメチルアミン) である。三級アミンは脱離能が比較的低いため、Hofmann 脱離は加熱を要することが多い。(反応式の矢印の下に書かれた「 Δ 」は、加熱することを表す。)

反応は、E2 機構で進行する。

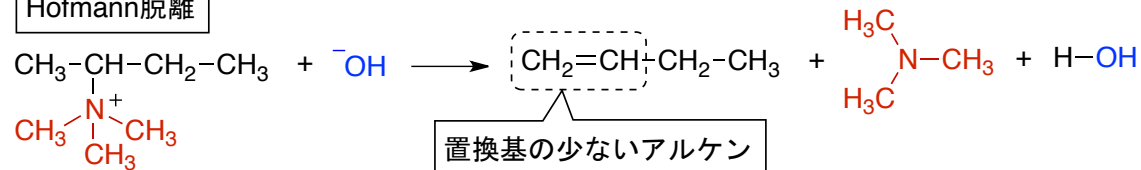


Hofmann 脱離は、通常の E2 脱離とは異なる顕著な特徴がある。それは、二重結合の位置選択性である。通常の E2 脱離が、置換基の多いアルケンを優先的に生成するのに対して、Hofmann 脱離は、置換基の少ないアルケンを優先的に生成する。

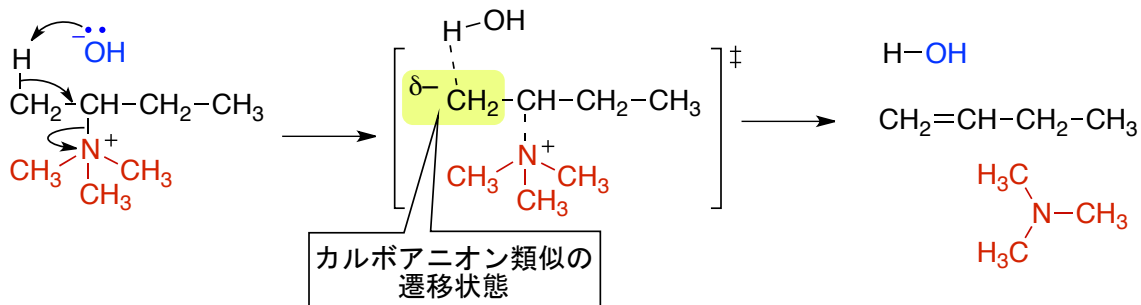
通常のE2



Hofmann脱離



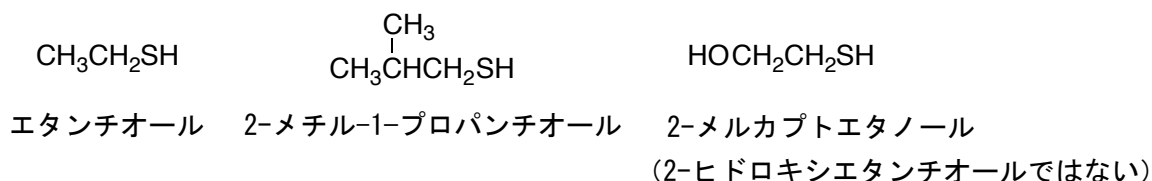
Hofmann 脱離の特殊な位置選択性は、「脱離基の脱離能が低い」と関係している。この反応は E2 機構で進行するが、脱離基が離れにくいいため、遷移状態では H⁺の引き抜きの方が先に進行する。その結果、遷移状態は H⁺が引き抜かれた「カルボアニオン」に近い状態になる。



カルボアニオンは、カルボカチオンとは逆に、アルキル置換基が多いと不安定化する。これは、アルキル置換基が「電子を与える」性質を持っているためである。従って、カルボアニオン類似の遷移状態を通る反応では、なるべくアルキル置換基の少ない炭素原子上で H⁺が引き抜かれる方が有利になる。

5. チオールの構造と性質

チオール thiol は、メルカプト基 SH を持つ有機化合物である。「アルコールの酸素原子を硫黄原子に置き換えたもの」と考えてもよい（このことから、チオールは「アルコールの硫黄類縁体 sulfur analog である」と言われることもある）。



チオールは、アルコールと同様に、硫黄原子上にローンペアを持つ。しかし、硫黄原子の方が酸素原子よりもローンペアの原子軌道が大きいため、アルコールと比較するとさまざまな性質の違いが見られる。

(1) チオールは、同じ炭素数のアルコールと比べると、沸点が低い。これは、チオールはエタノールと違って、分子間の水素結合が極めて弱いためである。

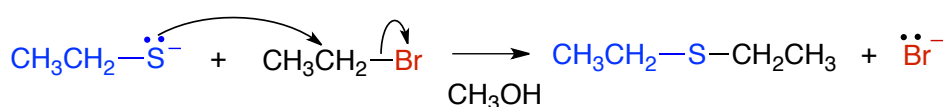


(2) チオールはアルコールよりも酸性度が高い。理由は、硫黄原子の方がローンペアの入る原子軌道が大きく、電子反発が軽減されることによる。



(3) チオールの共役塩基は、プロトン性溶媒中でアルコールの共役塩基よりも高い求核性を持つ。これは、プロトン性溶媒中では O^- が水素結合で強く安定化されるのに対して、 S^- に対する安定化は小さいためである。

チオールの共役塩基をチオラートアニオン *thiolate anion* と呼ぶ。チオラートアニオンは、比較的塩基性が弱く、高い求核性を持つため、 $\text{S}_\text{N}2$ 反応に適した求核剤である。



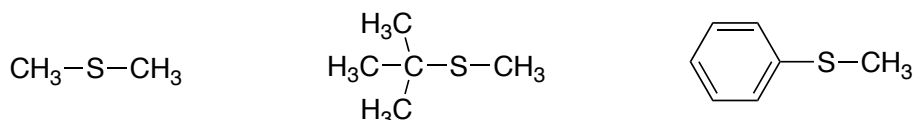
チオールの際立った特徴に、強い悪臭を持つことがある。例えば、スカンクの発する臭いはチオールによるもので、2-メチル-1-プロパンチオールと *trans*-2-ブテン-1-チオールが主成分と言われている(注2)。また、都市ガスが漏れると臭いで感知できるが、都市ガスの主成分はほとんど無臭であるため、臭いをつけるために 2-メチル-2-プロパンチオールなどが添加されている(注3)。

注2 : K. A. Andersen and D. T. Bernstein, *J. Chem. Educ.* **1978**, *55*, 159-160. <https://doi.org/10.1021/ed055p159>

注3 : 町野ら、分析化学、1997, 46, 869-874. <https://doi.org/10.2116/bunsekikagaku.46.869>

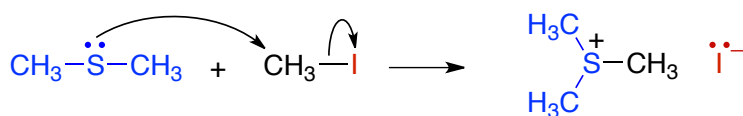
6. スルフィドの構造と性質

スルフィド sulfide は、エーテルの酸素原子を硫黄原子に置き換えたものである。「チオエーテル」と呼ぶこともある。前項の反応例に示した通り、スルフィドはチオラートアニオンのアルキル化で合成することができる。



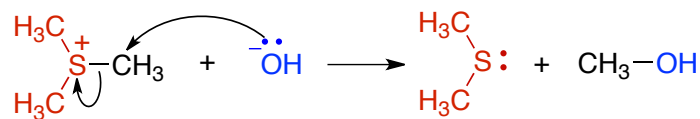
ジメチルスルフィド t-ブチルメチルスルフィド フェニルメチルスルフィド
(メチルチオベンゼン)

スルフィドの硫黄原子も、ローンペアを持っている。このローンペアは、エーテルの酸素原子のローンペアと異なり、比較的高い求核性を持つ。たとえば、ジメチルエーテルはヨードメタンと反応しないが、ジメチルスルフィドはヨードメタンと反応して、ヨウ化トリメチルスルホニウムを生成する。このように、正の形式電荷を持つ硫黄原子に三つの置換基が結合したイオンをスルホニウムカチオン sulfonium cation と呼ぶ。また、スルホニウムカチオンが他のアニオンと対を作ったイオン性の物質をスルホニウム塩 sulfonium salt と呼ぶ。

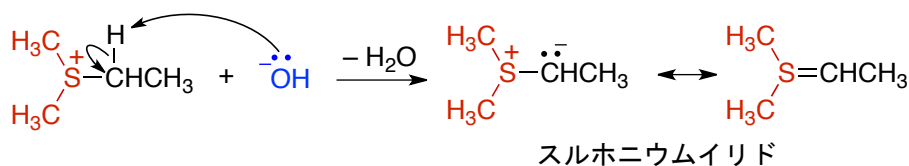


ヨウ化トリメチルスルホニウム

一方、スルフィドは脱離基としても働くことができる。スルホニウムカチオンは、S_N2 による求核置換反応を受けて、脱離基としてスルフィドを放出する（注4）。



注4：アンモニウムカチオンと違って、スルホニウムカチオンは E2 反応によるアルケン生成には適さない。S の隣の炭素原子から H が引き抜かれ、スルホニウムイリドを生成する反応が起きるためである。



7. 今回のキーワード

- ・ アミン
- ・ アミンの塩基性
- ・ アニリンの塩基性
- ・ アミノ基の脱離能
- ・ アミンの求核性
- ・ Hofmann 脱離
- ・ チオールの構造と性質
- ・ スルフィドの構造と性質

【教科書の問題（第 11 章）】

39, 42, 43, 44, 76, 80