

О.В. ХИЛЯ, Ю.М. ВОЛОВЕНКО

АЛІФАТИЧНІ АМІНИ ТА АМІНУВАННЯ

КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА

О.В. ХИЛЯ, Ю.М. ВОЛОВЕНКО

АЛІФАТИЧНІ АМІНИ ТА АМІНУВАННЯ

Навчальний посібник
для студентів хімічного та біологічного факультетів



Рецензенти:
д-р хім. наук, проф. В.Г. Сиромятников,
канд. хім. наук, доц. В.Г. Пивоваренко

*Рекомендовано до друку
вченою радою хімічного факультету
(протокол № 1 від 14 вересня 2005 року)*

Хиля О.В., Воловенко Ю.М.

Аліфатичні аміни та амінування : Навчальний посібник для студентів хімічного та біологічного факультетів. – К.: Видавничо-поліграфічний центр "Київський університет", 2006. – 44 с.

Сконцентровано програмний матеріал практичних занять із розділу загального курсу органічної хімії, який описує методи синтезу амінів.

Показано основні стратегічні напрями реакцій амінування. Розглянуто механізми основних реакцій і можливі побічні процеси.

Навчальне видання

**ХИЛЯ Ольга Володимирівна
ВОЛОВЕНКО Юліан Михайлович**

АЛІФАТИЧНІ АМІНИ ТА АМІНУВАННЯ

Навчальний посібник
для студентів хімічного та біологічного факультетів

Редактор *О. Грицаюк*

Оригінал-макет виготовлено Видавничо-поліграфічним центром "Київський університет"
Виконавець Г. Пластуненко



Підписано до друку 18.11.06. Формат 60x84^{1/16}. Вид. № 640. Гарнітура Arial. Папір офсетний.
Друк офсетний. Наклад 100. Ум. друк. арк. 2,56. Обл.-вид. арк. 3,1. Зам. № 26-3648.

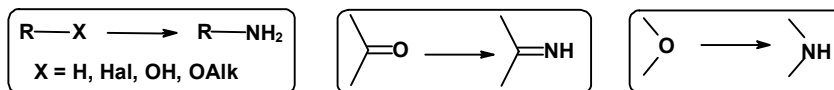
Видавничо-поліграфічний центр "Київський університет"
01601, Київ, б-р Т.Шевченка, 14, кімн. 43,
☎ (38044) 239 32 22; (38044) 239 31 72; тел./факс (38044) 239 31 28.
E-mail: vydav_polygraph@univ.kiev.ua
WWW: <http://vpc.univ.kiev.ua>

Свідоцтво внесено до державного реєстру ДК № 1103 від 31.10.02.

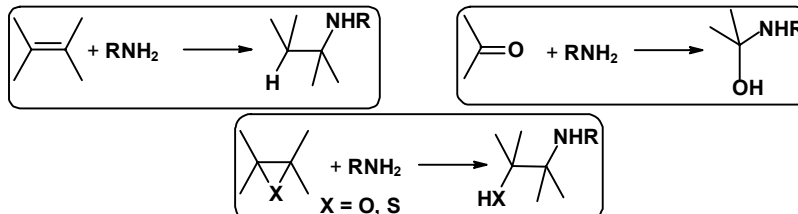
I. БЕЗПОСЕРЕДНЄ ВВЕДЕННЯ АМІНО- АБО ІМІНОГРУПИ, АМІНОМЕТИЛЬНОЇ АБО АЦИЛАМІНОМЕТИЛЬНОЇ ГРУПИ В МОЛЕКУЛУ ОРГАНІЧНОЇ СПОЛУКИ

До цієї групи методів належать такі реакції.

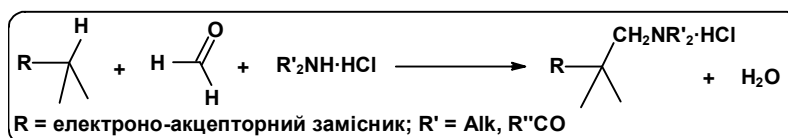
1. Реакції нуклеофільного заміщення нітрогеновмісною групою:



2. Реакції приєднання аміаку або його похідних:



3. Реакції електрофільного заміщення рухливого гідрогену амінометильною або ациламінометильною групою:



1. АГЕНТИ АМІНУВАННЯ

Амінування – це процеси введення аміно-(NH₂) або іміно-(NH) групи в молекулу органічної сполуки або процеси перетворення в ці групи інших нітрогеновмісних груп, що вже є у молекулі.

Розглянемо методи утворення зв'язку **C-N**.

Найрозповсюдженішими агентами для введення аміногрупи є амід натрію, аміак та аміни, фталімід калію, гідроксиламін.

Амід натрію в лабораторних умовах отримують шляхом взаємодії натрію з рідким аміаком. Для введення в реакцію амід натрію зважують під шаром інертного розчинника (наприклад, під абсолютним ксилолом), обережно переносять невеликими порціями в ступку й обережно (*уникаючи ударів!*) подрібнюють під шаром абсолютного етера або іншого розчинника, що використовують у реакції.

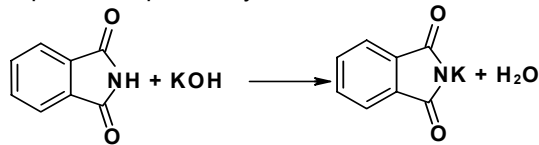
NaNH_2 – білі кристали з $T_{\text{пл.}} 55^\circ\text{C}$, із водою реагує з вибухом. Залишки NaNH_2 знищують, заливаючи бензолом чи толуолом, а потім повільно додають спирт. При роботі з ним одягають захисні окуляри.

Якщо кристали мають жовто-буре забарвлення, що з'являється при зберіганні, використовувати реагент не можна – вибухонебезпечно! Амідні лужних металів реагують з киснем, вуглекислою та вологою повітря з утворенням вибухонебезпечних сумішей, які містять оксиди, карбонати та нітриди. Такий реагент знищують обробкою твердим хлоридом амонію: $\text{NaNH}_2 + \text{NH}_4\text{Cl} \longrightarrow \text{NaCl} + 2\text{NH}_3$.

Аміак, як правило, вводять у реакцію з балону. У лабораторних умовах рівномірний потік газоподібного аміаку можна отримати при нагріванні його концентрованого водного розчину або при дії лугів на концентровані розчини солей амонію. Газоподібний аміак сушать, пропускаючи над плавним KOH , NaOH або CaO .

NH_3 розчиняється в багатьох розчинниках, найлегше в метанолі, етанолі, воді.

Фталімід калію легко одержують (у вигляді білих кристалів) при взаємодії спиртових розчинів фталіміду та KOH :



Гідроксиламін, як правило, використовують у вигляді солей: гідросульфатів, гідрохлоридів ($(\text{NH}_2\text{OH})_2 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$, $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$).

2. РЕАКЦІЇ НУКЛЕОФІЛЬНОГО ЗАМІЩЕННЯ НІТРОГЕНВМІСНОЮ ГРУПОЮ

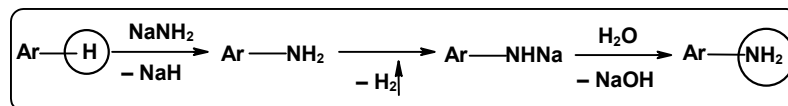
2.1. Заміщення гідрогену аміногрупою

Пряме заміщення гідрогену аміногрупою як метод амінування не є широковживаним і типовим, про що свідчить не дуже велика кількість прикладів у літературі, але є досить цікавим з препаративної точки зору.

Реагентами для такого введення аміногрупи є амідні лужних металів (NaNH_2 , KNH_2) і гідроксиламін (NH_2OH), N-галогенаміни.

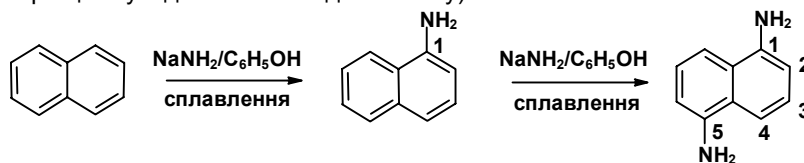
Амінування амідними лужними металами легше відбувається у піридиновому ряду, ніж у нафталіновому і взагалі не відбувається у бензолі.

Амінування ароматичних і гетероциклічних сполук амідом натрію. У загальному вигляді реакцію амінування амідними лужними металами можна записати так:

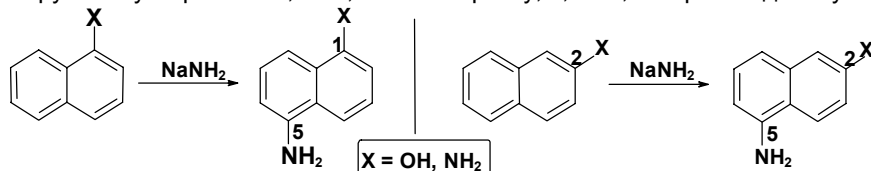


Така реакція має місце в нафталіновому й антрахіноновому ряду при сплавленні реагентів (*реакція Закса*), а також у піридиновому ряду при нагріванні реагентів у нейтральному розчиннику (*реакція Чичибабіна*).

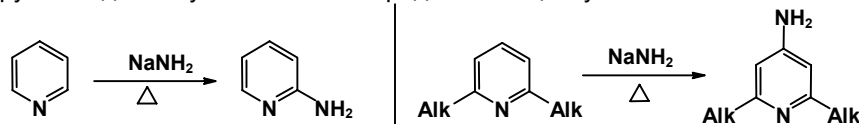
При сплавленні нафталіну з амідом натрію у присутності фенолу відбувається заміщення на аміногрупу одного або двох атомів гідрогену, унаслідок чого утворюється суміш 1-нафтиламіну та 1,5-нафтилендіаміну (фенол при цьому відновлюється до бензолу):



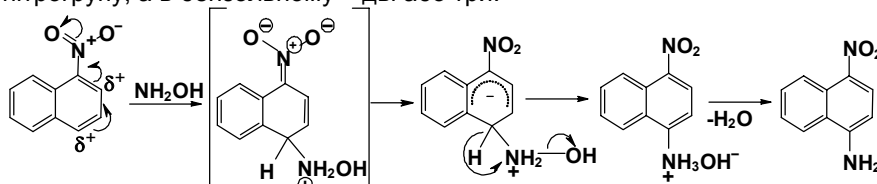
У α - і β -нафтолах та α - і β -нафтиламінах при сплавленні їх з амідом натрію при 205–235 °С атоми гідрогену у положенні 5 циклу також заміщуються аміногрупою з утворенням 1,5- і 2,5-амінонафтолу, 1,5- і 2,5-нафтилендіаміну:



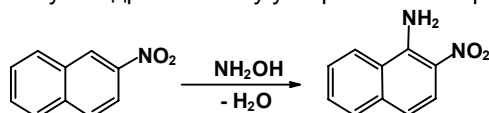
Піридин і його похідні взаємодіють з амідом натрію у середовищі толуолу, ксилолу або іншого нейтрального розчинника при 110–150 °С з утворенням 2-амінопіридину. У випадку заміщених по С-2 і С-6 піридинів аміногрупа вводиться у положення 4 піридинового циклу.



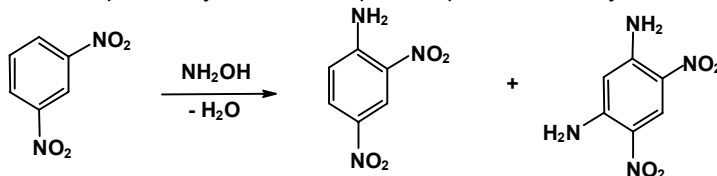
Амінування ароматичних сполук гідроксиламіном. Таке амінування відбувається за наявності сильних електроноакцепторних замісників в ароматичному кільці, що сприяють зменшенню електронної густини (δ^+) у *o*-, *p*- положеннях відносно замісника (за рахунок його $-M$ та $-I$ ефектів), а отже сприяють взаємодії з нуклеофілом ($:\text{NH}_2\text{OH}$). Наприклад, для проведення такої реакції у нафталіновому ряду необхідно мати принаймні одну нітрогрупу, а в бензольному – дві або три.



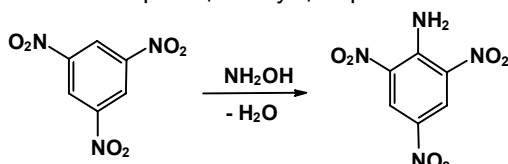
З 2-нітронафталіну та гідроксиламіну утворюється 2-нітро-1-нафтиламін:



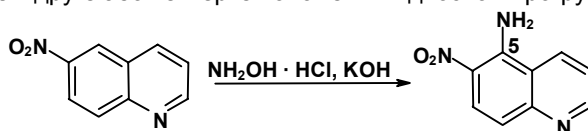
Взаємодія *m*-динітробензолу з гідроксиламіном приводить до утворення суміші 2,4-динітроаніліну та 2,4-динітро-1,5-фенілендіаміну:



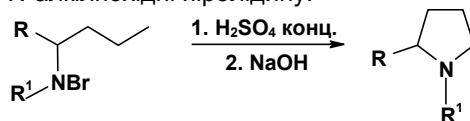
У молекулі 1,3,5-тринітробензолу амінування відбувається ще легше внаслідок збільшення δ^+ на реакційному центрі:



Пряме амінування гетероароматичних нітросполук також легко відбувається при конденсації з гідроксиламіном у лужному розчині, причому аміногрупа вступає в друге або четверте положення відносно нітрогрупи:



Методом внутрішньомолекулярного амінування є циклізація *N*-галогенпохідних вторинних аліфатичних амінів (реакція *Гофмана-Леффлера*). На *N*-галогенпохідну діють концентрованою сірчаною кислотою з наступною обробкою реакційної маси розчином лугу. Таким чином, наприклад, були синтезовані *N*-алкілпохідні піролідину:

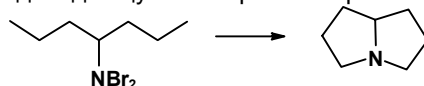


N-Монохлорпохідні первинних амінів також здатні утворювати циклічні аміни в умовах реакції Гофмана – Леффлера.

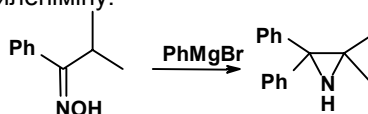
Слід зазначити, що з *N*-хлорпохідних піролідини отримують з більшими виходами (~75 %), ніж із відповідних *N*-бромпохідних.

Метод знайшов застосування також для синтезу *біциклічних третинних амінів*, виходячи з *N*-дибромпохідних первинних амінів. Унаслідок по-

двійного замикання кільця з N-дибром-4-аміногептану синтезовано пірролідин (35 %). Виходи підвищуються при УФ-опроміненні реакційної маси:



Слід згадати ще один метод утворення C-N-зв'язків, що супроводжується циклізацією. Наприклад, при дії на оксими реактивами Гриньяра отримують похідні етиленіміну:



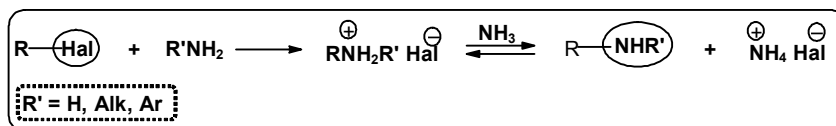
Розглянуті приклади реакцій безпосереднього заміщення гідрогену на аміногрупу свідчать про те, що вони є більш характерними для сполук (гетеро)ароматичного ряду.

2.2. Заміщення галогену аміногрупою

Ця реакція має загальний характер. Як амінуючі агенти використовують аміак, аміни, фталімід калію, амід натрію, *p*-толуолсульфонамід та інші агенти амінування.

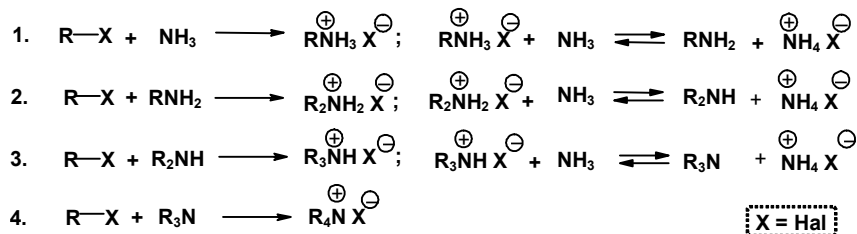
2.2.1. Заміщення галогену аміногрупою в аліфатичних сполуках

Дія аміаку та амінів на алкілгалогеніди (реакція Гофмана) – є загальним методом синтезу аміносполук як аліфатичного, так і жирноароматичного ряду*. Це перетворення є реакцією нуклеофільного заміщення (НУЗ) при насиченому атомі карбону.



Унаслідок взаємодії алкілгалогенідів з аміаком утворюється суміш продуктів амінування: первинний, вторинний, третинний амін, а також сіль четвертинної амонієвої основи. Одержання такої суміші зумовлено реакцією первинного аміну, що утворився на першій стадії, з вихідним алкілгалогенідом, а також його подальшою взаємодією з вторинним і третинним амінами, які є сильнішими основами порівняно з аміаком. Можливість проходження цих реакцій зумовлена тим, що аміак, що знаходиться в реакційній суміші в значному надлишку відносно алкіламіну, що утворився, може витіснити алкіламіни з їх солей, незважаючи на те, що алкіламіни є сильнішими основами, ніж аміак.

*Аміак можна застосовувати у вигляді водного або спиртового розчину, а також – рідкий і газуватий.

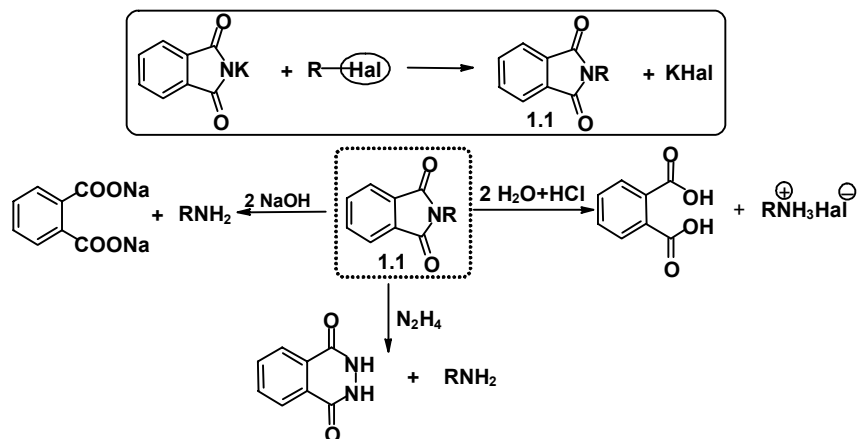


Спрямувати реакцію в бік переважного утворення *первинного* аміну можна використовуючи великий надлишок аміаку, тоді як надлишок алкілгалогеніду переважно дає *третинний* амін з домішкою четвертинної амонієвої солі (при перегонці продуктів реакції з лугом ця сіль розкладається з утворенням третинного аміну (див. с. 57 [1]).

Таким чином, за реакцією Гофмана отримати індивідуальні аміни не можна. Застосовувати цей метод для синтезу того чи іншого аміну доцільно лише у випадку подальшого розділення суміші амінів, що утворилася (див. с. 65 [1]).

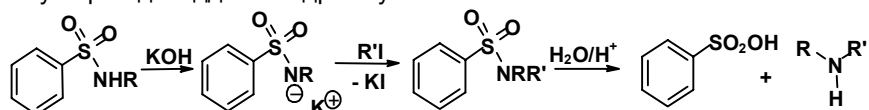
Дія фталіміду калію на алкілгалогеніди (реакція Габріеля, 1877 р.) – це загальний метод одержання індивідуальних первинних амінів без домішок вторинних і третинних. Його можна застосовувати також до алкілгалогенідів, що крім галогену містять ще інші функціональні групи (-NO₂, -CN, -OH, -CHO, -OR, -COOR).

Нагрівання алкілгалогеніду з фталімідом калію приводить до N-алкілфталіміду **1.1**. Фталоїльну групу можна видалити гідролізом (кислотним або лужним) або гідразінолізом, що відбувається в м'якших умовах, ніж гідроліз, а фталілгідразид легко відокремити від цільового продукту реакції (аміну).

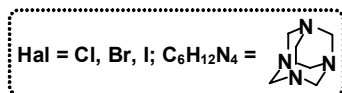
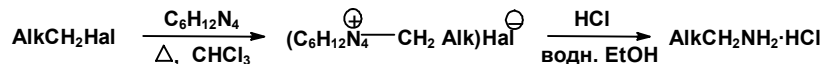


Методом синтезу вторинних амінів з однаковими або різними радикалами може бути реакція, аналогічна реакції Габріеля, у якій замість фталіміда калію використовують калієву сіль N-заміщеного бензосульфаміду. Унаслідок впливу електроноакцепторної сульфонільної групи іміногрупа сульфамідного залишку не виявляє основних властивостей і при взаємодії

з основами утворює солі, що реагують з алкілгалогенідами. Утворені діалкілсульфаміди піддають гідролізу.



Первинні аліфатичні аміни можна синтезувати з високими виходами також за *реакцією Делеліна* – гідролізом четвертинних солей алкілгалогенідів з уротропіном. Цей метод можна використати для синтезу гетероциклічних амінів, амінокетонів та амінокислот.

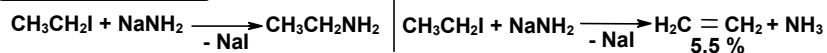


Дія натрійамонію та амідю натрію на алкілгалогеніди. При дії розчину натрію в рідкому аміаку на метилгалогенід крім метиламіну утворюється ще і метан. У цьому випадку відбувається відновлення однієї молекули метилгалогеніду воднем та амінування іншої молекули MeHal амідом натрію ($2\text{NH}_3 + 2\text{Na} \rightarrow \text{H}_2 + 2\text{NaNH}_2$).

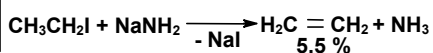


Використання алкілгалогенідів з більшою кількістю атомів карбону дозволяє одержувати аміни, але побічно утворюються алкени (унаслідок дегідрогалогенування під дією сильної основи – NaNH₂).

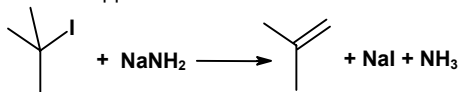
Основна реакція:



Побічна реакція:



Чим більш розгалужений карбоновий ланцюг, тим легше відбувається відщеплення галогеноводню.

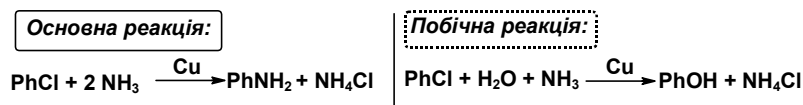


Цій побічній реакції можна запобігти, проводячи таке амінування при нижчих температурах (-55 – -70 °C).

Головні фактори, що впливають на легкість заміщення галогену на аміногрупу в алкілгалогенідах: природа галогену (F < Cl < Br < I) і замісників біля атому вуглецю, який зв'язаний з галогеном (згадайте вплив замісників у реакціях нуклеофільного заміщення!).

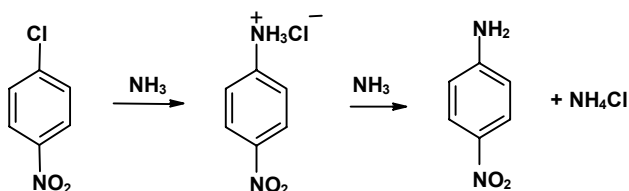
2.2.2. Заміщення галогену аміногрупою в ароматичних сполуках

В арилгалогенідах, що не мають активуючих електроноакцепторних замісників (в *o*-, *p*-положеннях до Hal), заміщення галогену відбувається у жорстких умовах: каталізатор (солі купруму та подрібнена металічна Cu), нагрівання (200–300 °C) з концентрованим водним розчином аміаку, тиск (60–100 атм). Таким чином, наприклад, з хлорбензолу отримують анілін. Але в цих умовах може відбуватися і побічна реакція – гідроліз хлорбензолу у фенол (до 0,5 %).

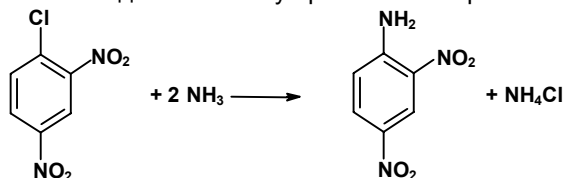


Заміщення галогену відбувається легше і в м'якших умовах за наявності електроноакцепторних груп, що збільшують дефіцит електронної густини на зв'язаному з галогеном атомі карбону.

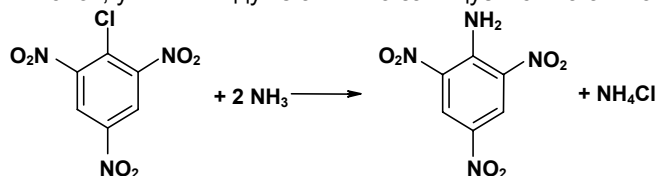
Наприклад, *p*-нітроанілін утворюється при взаємодії *p*-нітрохлорбензолу з концентрованим водним розчином аміаку в досить жорстких умовах: нагрівання 8–16 год, 170–200 °C, 30–45 атм.



У 2,4-динітрохлорбензолі реакція відбувається простіше: нагрівання з концентрованим водним розчином аміаку до 120 °C при тиску 6 атм або при пропусканні газоподібного аміаку при 170 °C і нормальному тиску.



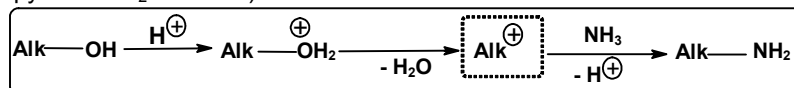
При дії аміаку на пікрілхлорид легко утворюється пікрамід. Рухливість атому галогену в ньому можна порівняти з рухливістю галогену в галогенангідридах кислот, у яких він дуже активно заміщується на аміногрупу.



2.3. Заміщення гідроксильної групи аміногрупою

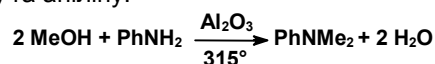
2.3.1. Заміщення гідроксигрупи в спиртах

Безпосереднє нуклеофільне заміщення спиртового гідроксилу відбувається важко внаслідок низької нуклеофугності* гідроксигрупи. Провести таке заміщення можна, наприклад, при нагріванні спирту з комплексною сполукою хлористого цинку й аміаку ($\text{ZnCl}_2 \cdot 2\text{NH}_3$) при 250–300 °С і підвищеному тиску. Легше відбувається реакція при протонуванні спирту (нуклеофугність: $\text{H}_2\text{O} > ^-\text{OH}$).



Заміщення HO-групи на $-\text{NR}_2$ у присутності сірчаної кислоти застосовують у промисловості для отримання третинних жирноароматичних амінів, головним чином, диметиланіліну (нагрівання суміші метанолу й аніліну з невеликою кількістю концентрованої сірчаної або соляної кислоти проводиться в автоклаві).

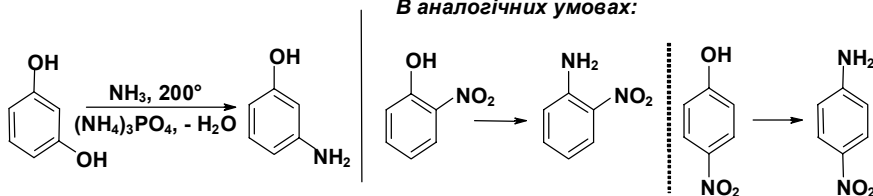
Відомий метод каталітичного амінування. Основою цього методу є реакція сумісної каталітичної дегідратації спирту й аміаку або аміну. Реакція проводиться при контакті реагентів з активними каталізаторами дегідратації – Al_2O_3 , ThO_2 , $\text{ThO}_2/\text{Al}_2\text{O}_3$. Суміш реагентів пропускають через трубку, заповнену каталізатором, що нагрівається до 310–380 °С. При цьому, як і в реакції Гофмана, утворюються суміші амінів. Змінюючи співвідношення реагентів, температурний режим і час реакції, можна в домінуючій кількості отримати один з амінів з невеликими домішками інших. Наприклад, при співвідношенні $\text{MeOH} : \text{PhNH}_2 = 2 : 1$, головним продуктом реакції буде третинний жирноароматичний амін – диметиланілін з домішкою вторинного аміну (PhNHMe) та аніліну.



2.3.2. Заміщення гідроксигрупи у фенолах

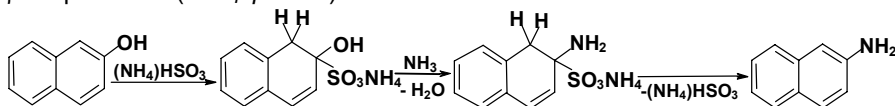
В ароматичному ряду заміщення гідроксилу на аміногрупу відбувається важко. У двоатомних фенолах воно відбувається легше, ніж у фенолі.

В аналогічних умовах:



* лат. *fugare* – бігти.

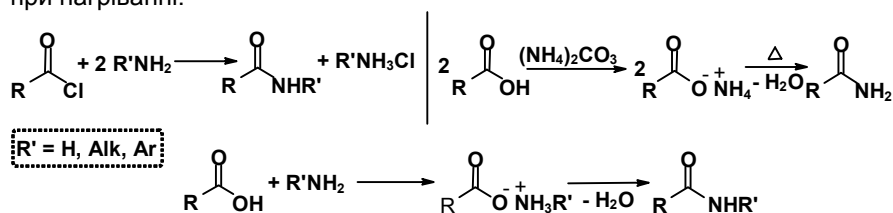
Унаслідок нагрівання β -нафтолу з водним розчином бісульфіту амонію й аміаком при 150°C і 10–15 атм (реакція Бухерера) можна отримати β -нафтиламін (канцероген!).



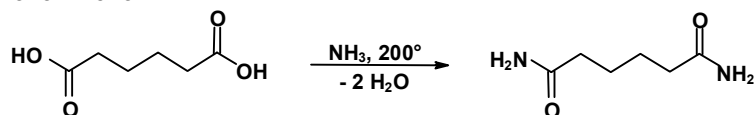
Ця реакція також застосовується для багатоатомних фенолів з гідрокси-групами в *m*-положенні: резорцину (*m*-дигідроксибензолу) і флороглюцину (1,3,5-триоксибензолу), а також похідних 8-оксихіноліну.

2.3.3. Заміщення гідроксигрупи в карбонових кислотах

Заміщення аміногрупою гідроксила карбоксильної групи карбонових кислот приводить до утворення амідів карбонових кислот. Розповсюдженими способами утворення амідів є взаємодія ангідридів і хлорангідридів кислот з аміаком або амінами та відщеплення води від амонійних солей кислот при нагріванні.



Для отримання амідів висококиплячих кислот іноді досить пропускати через них газоподібний аміак при нагріванні вище 100°C до припинення виділення води. Таким чином, наприклад, можна отримати повний амід адипінової кислоти.



2.4. Заміщення алкоксильної групи аміногрупою

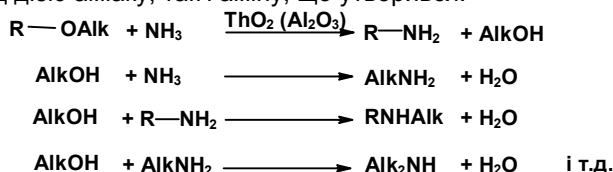
Алкоксильна група (алкоксигрупа – OAlk) є складовою частиною діалкілових етерів (Alk-O-Alk), жирноароматичних етерів (Ar-O-Alk) та естерів (RCOOAlk).

2.4.1. Заміщення алкоксигрупи в етерах

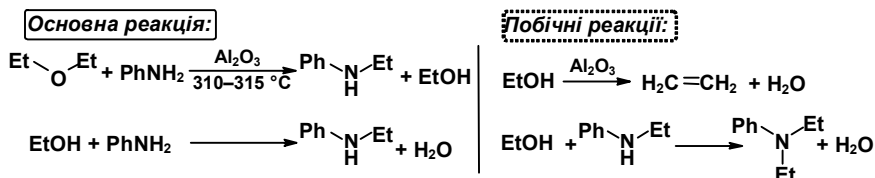
Для здійснення заміщення алкоксигрупи на аміногрупу в **діалкілових етерах** використовують каталітичні методи амінування.

Сумісна дегідратація діалкілових етерів з аміаком при високих температурах у присутності енергійних каталізаторів дегідратації (Al_2O_3 ; ThO_2 ; Al_2O_3 , промотований ThO_2) дає суміші амінів, унаслідок того, що при амо-

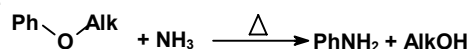
нолізі етеру поряд з аміном утворюється спирт, у якому за цих умов також відбувається заміщення гідроксила аміногрупою. Остання реакція відбувається як під дією аміаку, так і аміну, що утворився.



Таким шляхом із досить високими виходами синтезують *вторинні жирноароматичні аміни*.



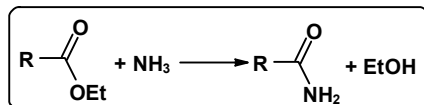
Заміщення алкоксигрупи в *алкіларілових етерах* на аміногрупу відбувається, на відміну від *діалкілових етерів*, порівняно легко під дією аміаку та нагріванні.



2.4.2. Заміщення алкоксигрупи в естерах

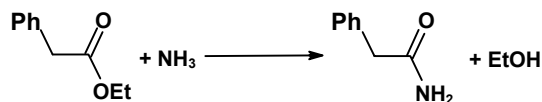
Унаслідок заміщення алкоксигрупи в естерах на аміногрупу утворюються амідні кислот.

Естери нижчих кислот легко утворюють амідні під дією водного аміаку. Наприклад, для отримання ацетаміду (R = CH₃) до етилацетату додають концентрований водний розчин аміаку і при охолодженні насичують реакційну суміш газоподібним аміаком до утворення гомогенної суміші. Після стояння на холоді суміш переганяють: ацетамід отримують із виходом 70 %.



Аналогічно отримують формамід (R = H) та оксамід (R = H₂N(O)C).

Естери вищих кислот повільно реагують з аміаком навіть у спиртових розчинах. У таких випадках рекомендують проводити реакцію в запаяних трубках при нагріванні з водним або спиртовим розчином аміаку. Наприклад, нагрівання етилфенілацетату з насиченим при 0 °C спиртовим розчином аміаку приводить до утворення амідну з виходом 23 % при 125 °C і з виходом 70 % при 170 °C.



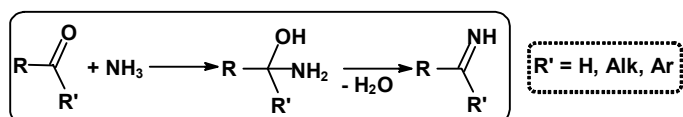
Слід зазначити, що деякі стерично утруднені естери, наприклад, естери триметилоцтової та діалкілмалонової кислот, не реагують з аміаком за жодних умов.

2.5. Заміщення кисню іміногрупою

Безпосереднє заміщення кисню іміногрупою є методом синтезу імідо- та іміносполук.

2.5.1. Заміщення кисню карбонільної групи

Взаємодія альдегідів і кетонів з аміаком та амінами спочатку приводить до утворення нестійких продуктів приєднання по подвійному C=O зв'язку – оксиаміносполукам. Останні внаслідок відщеплення води переходять у відповідні іміносполуки – альдіміни або кетіміни.

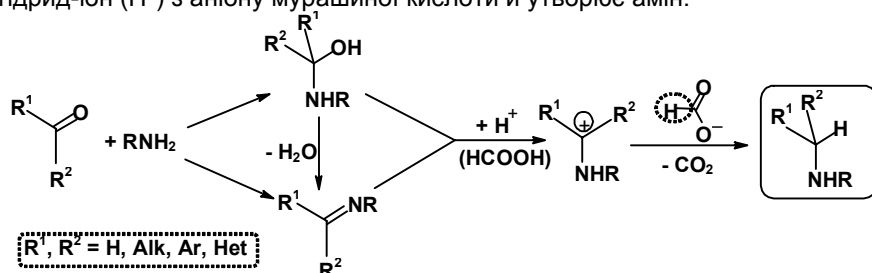


Кетіміни отримують також каталітичним шляхом, пропускаючи суміш кетонів з аміаком над ThO₂ при 300–400 °С. Це ефективний метод синтезу аліциклічних, жирноароматичних та ароматичних кетімінів. Наприклад, дифенілкетімін (R = R' = Ph) отримують з бензофенону майже з кількісним виходом.

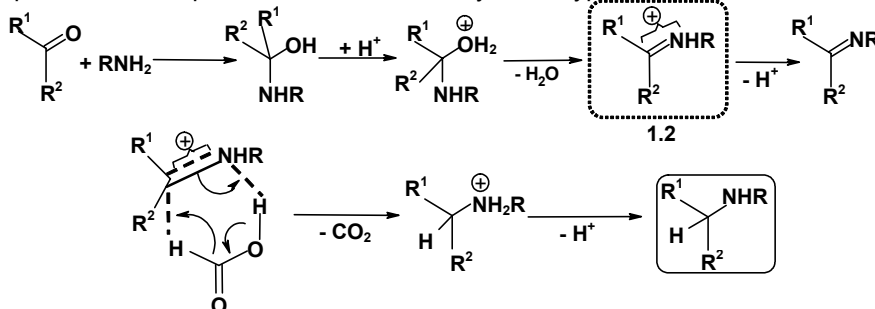
Заміщення кисню іміногрупою в альдегідах і кетонах з одночасним відовленням іміну в присутності відновника – мурашиної кислоти – є одним з випадків відновлювального амінування альдегідів або кетонів при дії аміаку або первинних і вторинних амінів (реакція *Валлаха–Лейкарта*).

Реакція **Валлаха (1905) – Лейкарта (1885)** є важливим методом одержання первинних, а особливо, вторинних або третинних амінів. Вона широко застосовується в органічному синтезі, оскільки дозволяє зберегти наявні у вихідній сполуці групи, що легко відновлюються (наприклад, C=C, NO₂, CN). У реакцію вступають *аліфатичні, аліциклічні, жирноароматичні, ароматичні та гетероциклічні альдегіди та кетони*. Синтез проводять при нагріванні карбонільної сполуки з амонійною сіллю мурашиної кислоти (HCOONH₄) або з формамідом (HCONH₂) або з первинним чи вторинним аміном і мурашиною кислотою (тобто з HCOO⁻ ⁺NH₃R, HCOO⁻ ⁺NH₂R₂). Вважають, що процес може відбуватись за одним з наведених механізмів. За першим механізмом, при взаємодії карбонільної сполуки з аміаком або аміном (що утворюється при термічній дисоціації солі мурашиної кислоти) утворюється відповідно оксиамін або імін. При відновлювальній дії на них

мурашиної кислоти утворюється спочатку карбокатион, який далі приєднує гідрид-іон (H^-) з аніону мурашиної кислоти й утворює амін.



Інший механізм передбачає утворення циклічного перехідного стану, при взаємодії карбоній-імонієвого катіону 1.2 з мурашиною кислотою.

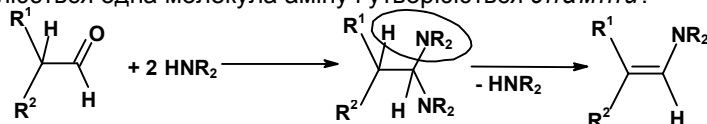


Таким чином, з механізму реакції випливає, що при взаємодії карбонільної сполуки з аміном у присутності мурашиної кислоти можна отримати такі продукти:

Вихідний амін	Продукт
NH_3	RNH_2 (первинний)
RNH_2 (первинний)	R_2NH (вторинний)
R_2NH (вторинний)	R_3N (третинний)

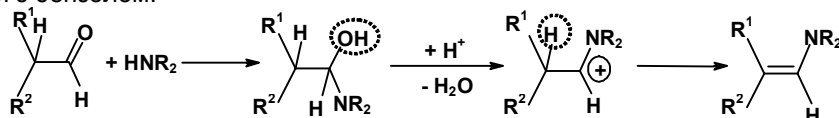
Слід зазначити, що при реакції з аміаком або первинними амінами можуть відбуватись побічні процеси – подальше відновлювальне амінування відповідними первинними або вторинними амінами (що утворились у першому циклі реакції) вихідних альдегідів або кетонів з утворенням більш високоалкільованих амінів.

У певних умовах (наприклад, на холоді, у присутності поташу) альдегиди та кетони реагують з вторинними амінами за іншою схемою: відбувається відщеплення води й утворення діамінопохідних, при перегонці яких відщеплюється одна молекула аміну і утворюються *єнаміни*.

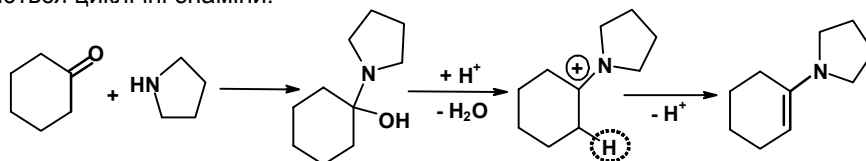


Можна проводити синтез єнамінів і в інших умовах, наприклад, при кип'ятінні реагентів у бензолі в присутності *п*-толуолсульфо кислоти (для по-

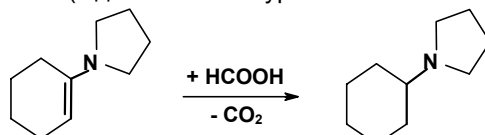
легшення дегідратації). Під час реакції відганяється азеотропна суміш води з бензолом.



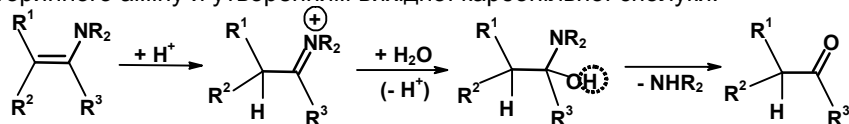
Якщо в реакцію вводять циклічні кетони та циклічні аміни, то утворюються циклічні енаміни:



Отримані енаміни (зокрема, циклічні) можна використовувати для синтезу третинних амінів (відновленням мурашиною кислотою):



Енаміни легко гідролізуються розбавленими кислотами з відщепленням вторинного аміну й утворенням вихідної карбонільної сполуки:

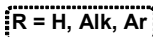
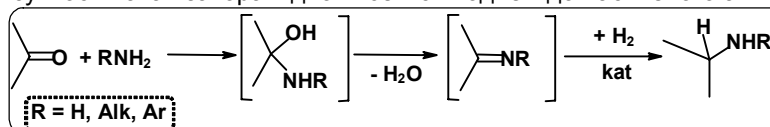


Цю властивість енамінів часто використовують для захисту однієї з карбонільних груп у дикетонах від дії різноманітних агентів (наприклад, алюмогідриду літію). Після проведення реакції регенерують карбонільну групу внаслідок гідролізу енамінної групи.

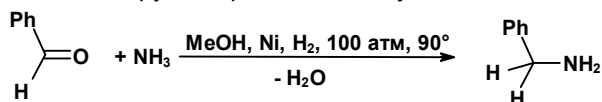
2.5.2. Каталітичне гідроамінування альдегідів і кетонів

Шляхом каталітичного гідроамінування альдегідів і кетонів у присутності аміаку, первинних або вторинних амінів при підвищеному тиску можна отримати відповідні первинні, вторинні або третинні аміни.

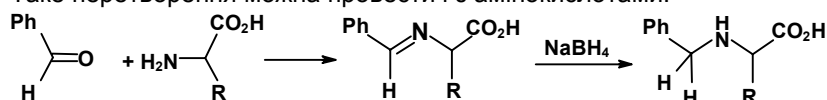
Реакція відновлювального каталітичного амінування включає стадію дегідратації проміжного продукту, що утворився унаслідок приєднання аміну по карбонільній групі. Утворений імін або азометин (основа Шиффа) у присутності каталізатора відновлюється воднем до насиченого аміну.



Наприклад, таким чином можна отримати бензиламін з бензальдегіду. Для цього бензальдегід розчиняють у метанолі, насиченому аміаком, додають нікель Ренея і гідрують при 90 °С і тиску водню 100 атм:



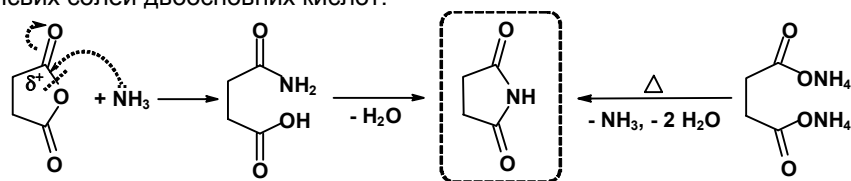
Таке перетворення можна провести і з амінокислотами:



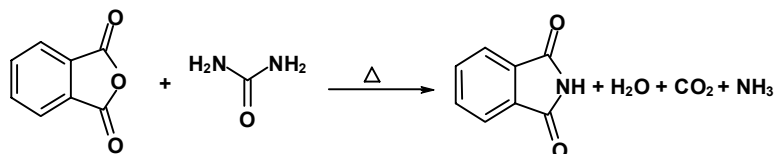
2.5.3. Заміщення ангідридного кисню

Заміщення кисню в ангітридах кислот. Ця реакція має важливе значення для одержання імідів двоосновних кислот і здійснюється нагріванням або перегонкою кислот у струмі аміаку, а також нагріванням з сечовиною.

Наприклад, імід бурштинової кислоти (сукцинімід) утворюється при пропусканні струму сухого аміаку через розплавлений ангідрид кислоти ($t_{\text{пл.}} 119.6^\circ\text{C}$) або за звичайним методом отримання амідів – нагріванням амонієвих солей двоосновних кислот:

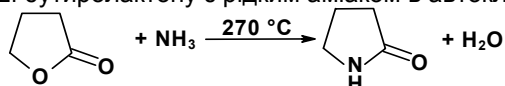


Фталімід отримують нагріванням фталевого ангідриду з сечовиною при 135–160 °С:

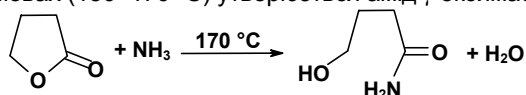


Заміщення циклічно зв'язаного (лактонного) кисню лактонів.

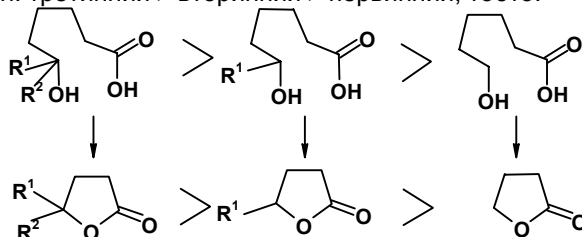
У γ -лактонах кисень заміщується іміногрупою важче, ніж в ангітридах двоосновних кислот, особливо у тому випадку, коли лактон утворений за участю первинної спиртової групи. Наприклад, заміщення кисню в бутиролактоні (з утворенням лактаму) відбувається в жорстких умовах – при нагріванні суміші бутиролактону з рідким аміаком в автоклаві при 270 °С:



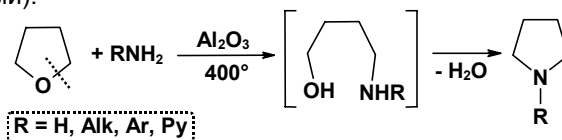
У м'якших умовах (150–170 °С) утворюється амід γ -оксимасляної кислоти:



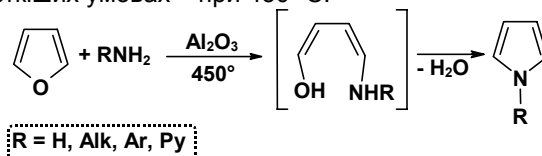
Легкість заміщення лактонного оксигену іміногрупою залежить від природи спирту, що брав участь в утворенні лактонного циклу, і змінюється у послідовності: третинний > вторинний > первинний, тобто:



Заміщення оксигену в циклічних етерах (реакція Юр'єва). У п'яти- і шестичленних циклічних етерах – в тетрагідрофурані (фуранідин, γ -оксид) і відповідно в тетрагідропірані (δ -оксид) – заміщення оксигену іміногрупою при дії аміаку або амінів відбувається за реакцією Юр'єва у присутності активного каталізатора дегідратації при нагріванні (300–400 °С). Наприклад, тетрагідрофуран при пропусканні в струмі аміаку через трубку, що заповнена Al_2O_3 і нагріта до 400 °С, перетворюється в піролідін, при пропусканні в суміші з первинним аміном – у N-заміщений піролідін (з високими виходами).



Для заміщення циклічно зв'язаного оксигену іміногрупою в гетероароматичній сполуці – фурані також застосовують каталітичний метод Юр'єва, але в ще жорсткіших умовах – при 450 °С.



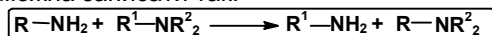
Високоєфективним каталізатором у цих реакціях є Al_2O_3 , промотований 5 % ThO_2 , що дозволяє знизити температурний режим реакції ~ на 100 °С.

2.6. Заміщення нітрогенвмісної групи іншою нітрогенвмісною групою

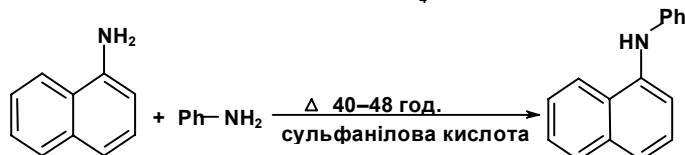
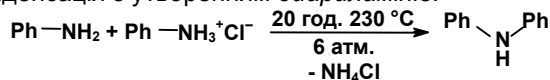
У цьому розділі розглянемо такі методи утворення нового C-N – зв'язку, як переамінування та переамідування.

2.6.1. Переамінування

Переамінування (або обмін аміногруп) – це реакція унаслідок якої при взаємодії аміаку з амінами або двох амінів між собою, формально відбувається обмін аміногрупи одного аміну на аміногрупу іншого. У загальному вигляді реакцію можна записати так:

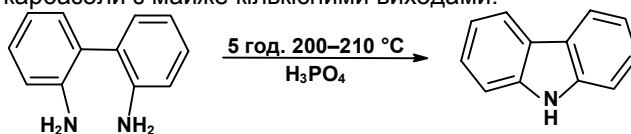


Наприклад, при нагріванні первинних ароматичних амінів у присутності кислот (HCl, H₃PO₄, *p*-толуолсульфокислота) у деяких випадках легко відбувається конденсація з утворенням *диариламінів*.



Високі виходи *N*-арил- α -нафтиламінів отримують у присутності каталітичних кількостей йоду (0,5–1 %).

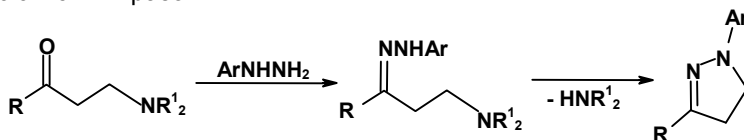
Нагрівання 2,2'-діамінодіфенілу та його похідних з H₃PO₄ дозволяє отримувати карбазолі з майже кількісними виходами:



В аліфатичному ряду внаслідок такої ж циклізації одержують піролідини та піперидини.

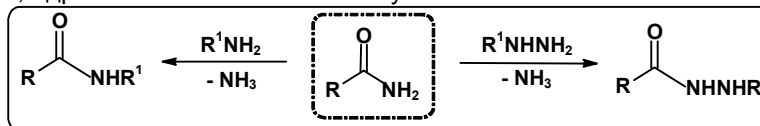
Третинні та четвертинні основи Манніха часто легко та в м'яких умовах вступають у реакцію обміну аміногрупи, якщо амінний компонент застосовують у надлишку, а вторинний або третинний амін, що виділяється, досить леткий. Таким чином можна отримати і первинні аміни, якщо обміняти амінний залишок основи Манніха на фталімідну групу, а отриманий продукт піддати гідролізу.

Обмін аміногрупи в основах Манніха може відбуватись також під дією сульфонамідів, гідроксиламінів і фенілгідазину. Основи Манніха, що синтезовані з кетонів, при взаємодії з гідразинами спочатку перетворюються у гідразони, що потім циклізуються з обміном аміногрупи та перетворюються в піразоліни:



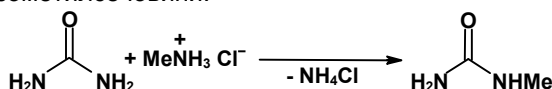
2.6.2. Переамідування

Група NH_2 амідів карбонових кислот здатна обмінюватись на залишки амінів, гідразинів та аналогічних сполук.



Найлегше ця реакція відбувається за відсутності замісників біля амідного атома нітрогену. Наприклад, при нагріванні амінів з формамідом у вакуумі вже при температурах до 70°C утворюються формільні похідні амінів. Амідні вищих карбонових кислот зазнають подібних перетворень при $150\text{--}200^\circ\text{C}$. Переамідування відбувається легше при сплавленні амідів карбонової кислоти з гідрохлоридом аміну.

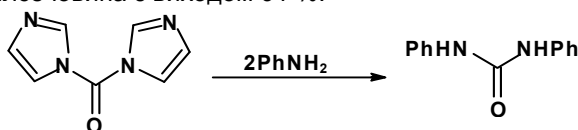
Гідрохлориди амінів реагують також із киплячими водними розчинами сечовини. Відомим прикладом є отримання метилсечовини з сечовини при нагріванні її упродовж 3 год із розчином гідрохлориду метиламіну під час синтезу нітрозометилсечовини:



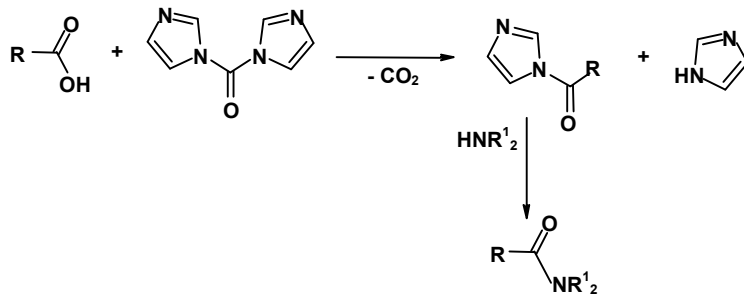
Діациламіди, включаючи циклічні іміди дикарбонових кислот, наприклад сукцинімід або фталімід, більш реакційноздатні, ніж прості амідні.

Для того, щоб перевести гідрозид карбонової кислоти в амід, краще спочатку отримати азид з гідрозиду й азотистої кислоти, а потім вже проводити реакцію з аміном (азидний залишок обмінюється значно легше, ніж гідрозидна група). Обмін азидного залишку на амін має важливе значення в хімії пептидів.

Цікаві реакції переамідування можна здійснити з надзвичайно реакційноздатними N-ацилімідазолами. Карбонілдіімідазол (легко утворюється з фосгену й імідазолу) реагує з амінами іноді вже при кімнатній температурі з утворенням відповідних сечовин. Наприклад, з аніліну в середовищі тетрагідрофурану (ТГФ) при кімнатній температурі впродовж 30 хв утворюється дифенілсечовина з виходом 91 %.



Імідазоліди карбонових кислот (утворюються з карбонілдіімідазолу та карбонових кислот у середовищі ТГФ) легко переходять в інші амідні при взаємодії з амінами при кімнатній температурі, причому реакцію проводять в одну стадію без виділення імідазолідів.

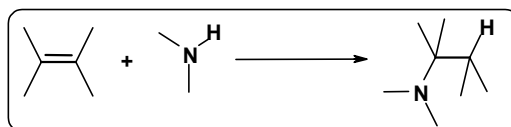


Завдяки легкості отримання амідів цей метод знайшов застосування у пептидній хімії для утворення пептидного зв'язку.

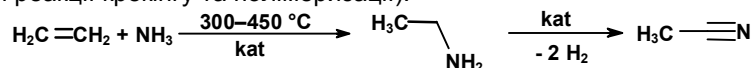
3. РЕАКЦІЇ ПРИЄДНАННЯ АМІАКУ Й АМІНІВ ДО ЗВ'ЯЗКІВ C=C ТА C=O, А ТАКОЖ ДО ТРИЧЛЕННИХ ЦИКЛІЧНИХ ОКСИДІВ (α-ОКСИДІВ) І СУЛЬФІДІВ

3.1. Приєднання аміаку й амінів до подвійного C=C зв'язку

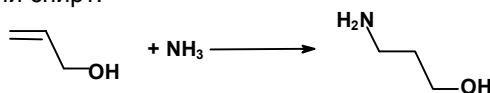
Сполуки, що містять C=C зв'язок, приєднують аміак та аміни за такою схемою:



Приєднання аміаку до етиленових вуглеводнів. Процес відбувається лише при підвищених тиску та температурі у присутності каталізаторів. Ця каталітична реакція ускладнюється побічними процесами і тому цільові сполуки утворюються з низькими виходами. Наприклад, при взаємодії етилену з аміаком (кобальтовий каталізатор, 300–350 °С, 100–200 атм) основна маса аміну дегідрується у нітрил (крім того, паралельно також відбуваються реакції крекінгу та полімеризації):

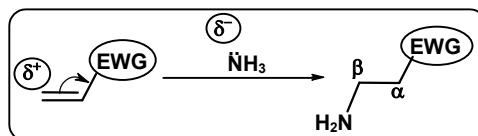


Приєднання аміаку до α,β-ненасичених спиртів. Реакція відбувається у присутності великої кількості алкоголяту натрію цього спирту при нагріванні в автоклаві. Наприклад, із алілового спирту отримують γ-амінопропіловий спирт:

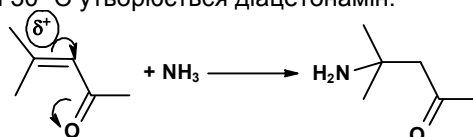


3.1.1. Приєднання аміаку до активованого C=C зв'язку

Порівняно з наведеними вище реакціями приєднання аміаку до алкенів і α,β -ненасичених спиртів, дуже легко відбувається приєднання аміаку та амінів до C=C зв'язку, активованого електроноакцепторним замісником (EWG*). Активуюча дія такого замісника проявляється в поляризації зв'язку C=C. Найпоширенішими представниками сполук, що містять активований C=C зв'язок, є α,β -ненасичені: альдегіди, кетони, нітрили, кислоти. Приєднання аміногрупи відбувається до β -карбону.

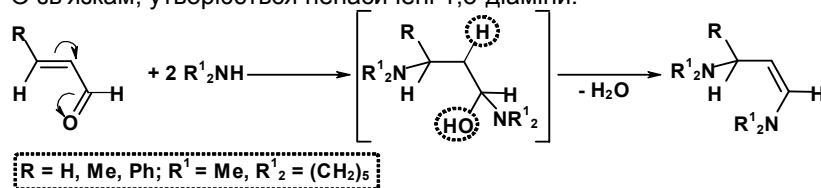


Приєднання аміаку й амінів до α,β -ненасичених кетонів. Приєднання аміаку й амінів до α,β -ненасичених кетонів відбувається лише за зв'язком C=C (C=O – група не реагує) і приводить до утворення β -амінокетонів. Наприклад, з окису мезитилу при взаємодії з концентрованим водним розчином аміаку при 30 °C утворюється діацетонамін.

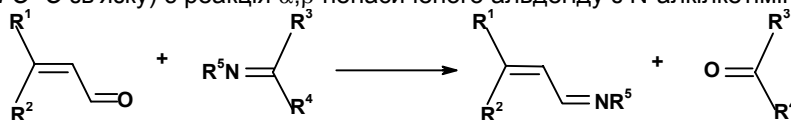


β -Амінокетони використовуються як вихідні сполуки для синтезу аміноспиртів, діамінів і нітрогеновмісних гетероциклічних систем.

Приєднання вторинних амінів до α,β -ненасичених альдегідів. Приєднання вторинних амінів (наприклад, диметиламіну, піперидину) до α,β -ненасичених альдегідів (кротонового, коричного, акролеїну) відбувається як по зв'язку C=C, так і по карбонільній групі. Унаслідок відщеплення води від продукту приєднання двох молекул вторинного аміну по C=C і C=O зв'язкам, утворюється ненасичені 1,3-діаміни:

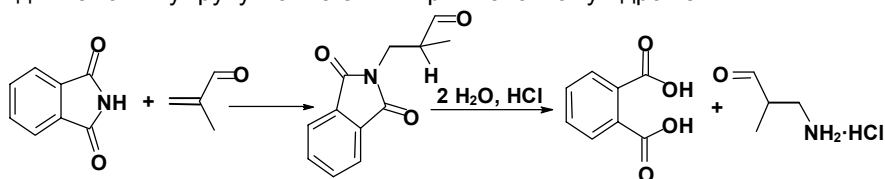


Найкращим шляхом для отримання α,β -ненасиченого іміну з α,β -ненасиченого альдегіду (тобто продукту взаємодії по C=O зі збереженням C=C зв'язку) є реакція α,β -ненасиченого альдегіду з N-алкілкетіміном:

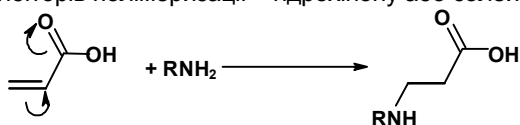


*EWG – electron-withdrawing group

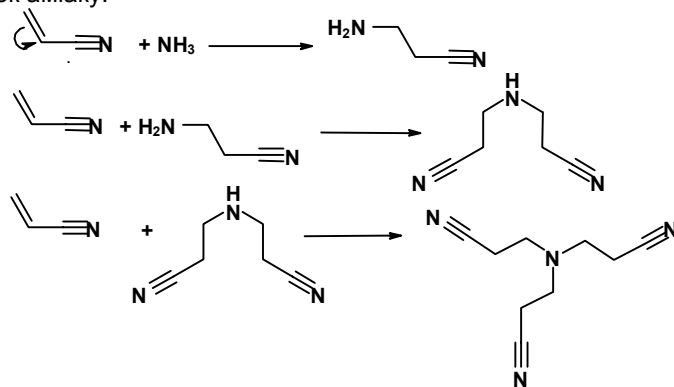
Іміди дикарбонових кислот (сукцинімід, фталімід) у спиртовому розчині у присутності слідов етилату натрію при 30–50 °С приєднуються до α,β -ненасичених альдегідів лише по зв'язку C=C з утворенням N-заміщених аміноальдегідів. Наприклад, при взаємодії фталіміду з α -метилакролеїном утворюється α -метил- β -фталімідопропіоновий альдегід. Фталоільну групу можна зняти при кислотному гідролізі:



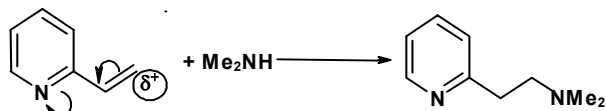
Приєднання аміаку й амінів до α,β -ненасичених кислот. Унаслідок взаємодії аміаку й амінів з α,β -ненасиченими кислотами утворюються β -амінокислоти. Наприклад, первинні та вторинні аміни в водному або спиртовому розчині приєднуються до акрилової кислоти при 70–100 °С з утворенням N-заміщеної β -амінопропіонової кислоти (рекомендується проводити реакцію у присутності інгібіторів полімеризації – гідрохінону або солей купруму):



Приєднання аміаку й аліфатичних амінів до α,β -ненасичених нітрилів. Легко відбувається реакція аміаку й аліфатичних амінів з акрилонітрилом (реакція ціанетилування аміаку й амінів). При взаємодії акрилонітрилу з аміаком отримують суміш первинного (β -ціанетиламіну), вторинного (біс-(β -ціанетил)-аміну) і третинного (трис-(β -ціанетил)-аміну) амінів. Тому для отримання первинного аміну необхідно використовувати дуже великий надлишок аміаку.



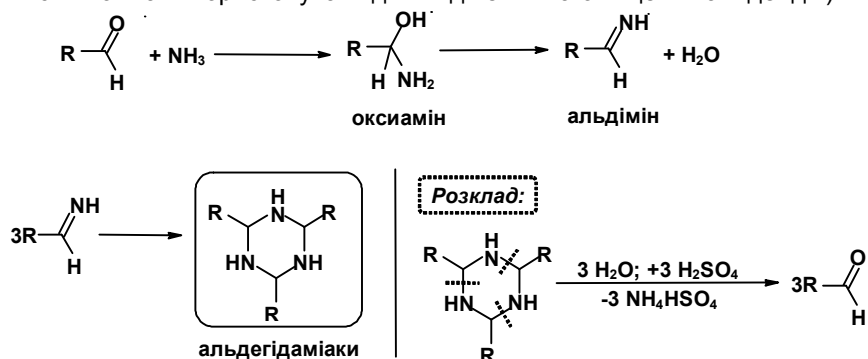
Аналогічно відбувається приєднання амінів до 2-вінілпіридину (реакція піридинетилування амінів). Піридинове кільце виконує у цій реакції електроноакцепторні функції (подібно до нітрильної групи акрилонітрилу):



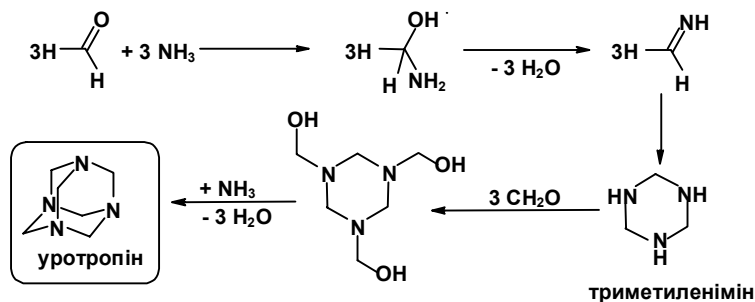
Таким чином, приєднання аміаку й амінів до етиленових вуглеводнів та їх похідних відбувається лише по зв'язку C=C, а функціональна група (OH, CO, COOH, CN), що є в молекулі, не вступає у реакцію. Винятком є α, β -ненасичені альдегіди, що реагують по C=C і C=O зв'язкам (але цій реакції можна запобігти, як зазначалося вище).

3.2. Приєднання аміаку й амінів до подвійного C=O зв'язку

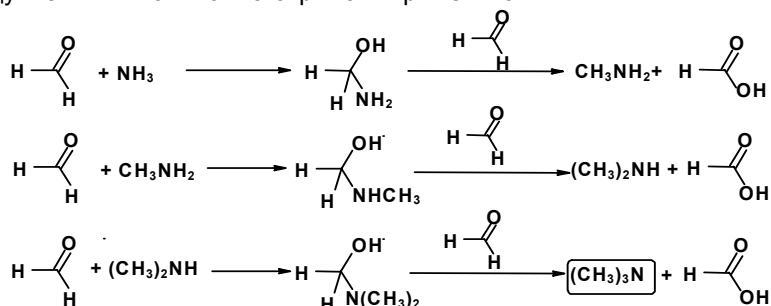
Реакція між альдегідами (починаючи з ацетальдегіду та вище) або кетонами й аміаком або амінами відбувається легко. Наприклад, при пропусканні сухого аміаку у розчині альдегідів в етері утворюються кристалічні альдегідаміаки. Це малостійкі сполуки, нагрівання яких з розведеною мінеральною кислотою приводить до утворення вихідних речовин (цю властивість можна використовувати для виділення та очищення альдегідів).



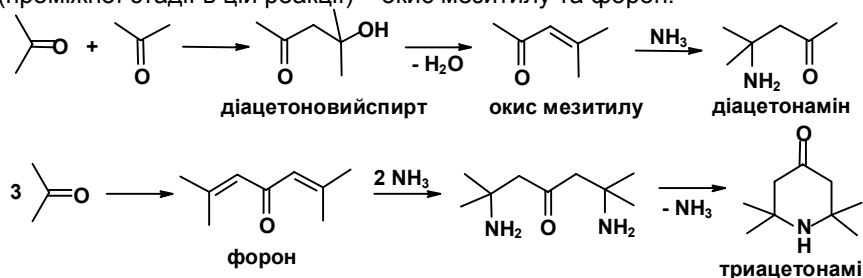
Реакція формальдегіду з аміаком не зупиняється на стадії утворення альдегідаміаку. При взаємодії формальдегіду (у вигляді формаліну або параформу) з невеликим надлишком водного аміаку й упарюванні реакційної суміші отримують гексаметилентетрамін (уротропін). Проміжна сполука – альдегідаміак (триметиленімін) зазнає оксиметилування формальдегідом по трьом аміногрупам. Відщеплення води (при конденсації з аміаком) від триметилольної похідної, що утворилась на попередній стадії, приводить до утворення уротропіну.



Інший напрямок реакції спостерігається *при великому надлишку формальдегіду*. Наприклад, при нагріванні формальдегіду з аміаком при 85–105 °С і далі до 160 °С (краще під тиском). У цих умовах надлишок формальдегіду відіграє роль відновника оксиамінів, що утворюються при взаємодії аміаку (аміну) з карбонільною групою формальдегіду. Продукт відновлення – амін далі конкурентно взаємодіє з карбонільною групою формальдегіду. Таким чином можна отримати триметиламін:



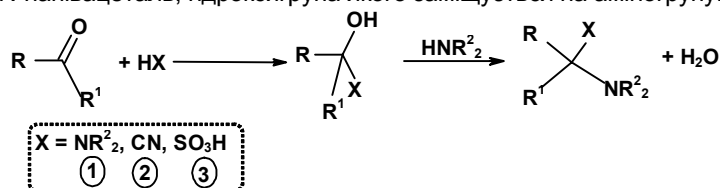
Реакції *кетонів з аміаком та амінами* відбуваються складніше. Наприклад, з ацетону й аміаку утворюється діацетонамін і триацетонамін. Перший утворюється з діацетонного спирту або окису мезитилу й аміаку, другий – з форону й аміаку. Реакція відбувається як приєднання аміаку до α, β -ненасичених кетонів, якими є продукти кротонової конденсації ацетону (проміжної стадії в цій реакції) – окис мезитилу та форон:



Реакції кетонів з первинними амінами відбуваються важче, іноді під дією енергійних каталізаторів (HCl, ZnCl₂).

Взаємодія амінів з карбонільними сполуками може відбуватись не лише з утворенням С=N зв'язку, як це було представлено вище. У деяких випадках можлива також стабілізація О,N-напівацеталей (що утворюються на першій стадії реакції) унаслідок заміщення гідроксильної групи нітрогенвмісною (1).

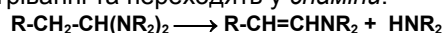
Аналогічний тип реакції спостерігається при взаємодії карбонільних сполук з ціановоднем (2) або бісульфітом натрію (3) у присутності амінів; у даному випадку на першій стадії реакції утворюється адукт приєднання по С=О зв'язку – О,N-напівацеталь, гідроксигрупа якого заміщується на аміногрупу.



Синтез N,N-ацеталей. О,N-Напівацеталі, що утворюються внаслідок приєднання вторинних амінів до карбонільних сполук, не можуть стабілізуватись за рахунок відщеплення води й утворення основ Шиффа, як це спостерігається при взаємодії з первинними амінами. Замість цього відбувається обмін гідроксигрупи на вторинний амініний залишок і утворюються N,N-ацеталі (1).

N,N-Ацеталі, або "амінали", є досить стійкими порівняно з О,N-напівацеталями, легко утворюються навіть при недостатній кількості аміну. Якщо взаємодія відбувається повільно, то воду, що утворюється внаслідок реакції, зв'язують за допомогою поташу (K₂CO₃). Під дією кислот відбувається гідроліз N,N-ацеталей.

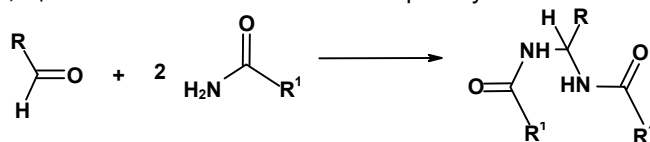
Амінали з рухливим атомом гідрогену у β-положенні легко відщеплюють 1 моль аміну при нагріванні та переходять у *єнаміни*.



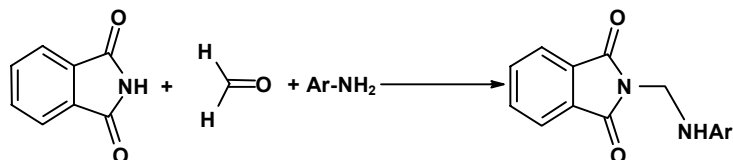
На цій реакції базується простий метод отримання єнамінів з карбонільних сполук і вторинних амінів. Слід зазначити, що синтез можна проводити без виділення N,N-ацеталей. (Див. розділ 2.5.1. *Заміщення кисню карбонільної групи*).

З первинних амінів амінали утворюються рідко. У таких реакціях переважає тенденція до утворення основ Шиффа і лише інколи супроводжується побічною реакцією утворення аміналей.

Деяко простіше утворюються N-ацильовані амінали з альдегідів та амідів кислот, що не містять замісників біля нітрогену:



Відомі змішані N,N-ацеталі амідів кислот та амінів. N-Ариламінометилфталіміди утворюються з високими виходами при кип'ятінні впродовж 30 хв спиртового розчину суміші фталіміду, формальдегіду та первинних ароматичних амінів:

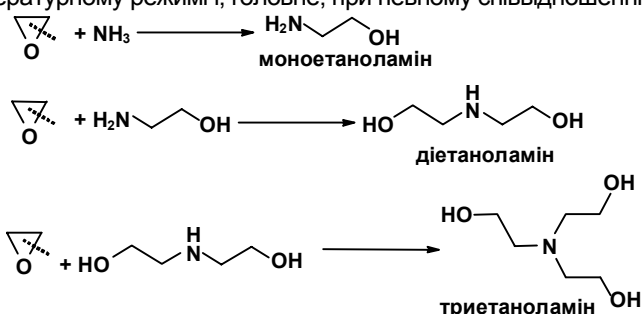


Їх можна застосовувати для ідентифікації амінів, оскільки вони є сполуками з чіткими температурами плавлення.

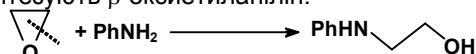
Аналогічно реагують *вторинні ароматичні й алифатичні* аміни.

3.3. Приєднання аміаку й амінів до тричленних циклічних оксидів і сульфідів

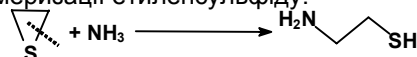
Приєднання аміаку й амінів до тричленних циклічних оксидів і сульфідів є методом *отримання β-етаноламінів і β-етантиоламінів*. Під дією аміаку або амінів на оксид етилену відбувається розкриття циклу по зв'язку C—O з приєднанням фрагментів аміаку або амінів. Унаслідок цієї реакції утворюються суміші аміноспиртів, оскільки аміноспирт з первинною чи вторинною аміногрупою, що утворився, також конкурентно реагує з оксидом етилену. Переважного утворення одного з можливих продуктів реакції можна досягти, якщо проводити її в певному температурному режимі і, головне, при певному співвідношенні реагентів:



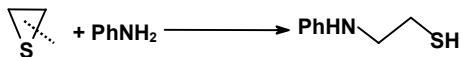
При взаємодії оксиду етилену з первинними ароматичними амінами можна отримувати вторинні жирноароматичні аміни. Наприклад, з хорошим виходом синтезують β-оксиетиланілін:



При дії аміаку на етиленсульфід в особливих умовах утворюється β-меркаптоетиламін (цистеамін), але реакція може супроводжуватись певним ступенем полімеризації етиленсульфідів:



Реакція етиленсульфідів зі слабшою основою, наприклад первинним ароматичним аміном, не супроводжується полімеризацією етиленсульфідів і продукт реакції – N-(β-меркаптоетил)-ариламін – утворюється з хорошим виходом:



* * *

Таким чином, для отримання *амінів* та *імінів*, *амідів* та *імідів* як агенти амінування застосовують *аміак* та *аміни* і лише в деяких *специфічних випадках* – *амід натрію* та *гідроксиламін*.

Найбільш широкоживані сполуки (що обмінюють свою функціональну групу на аміногрупу) для отримання амінопохідних:

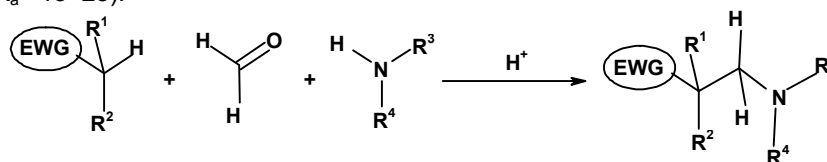
СПОЛУКА		ПРОДУКТ
- галогенпохідні - спирти - феноли - етери	→	аміни
- кислоти - ангідриди кислот - галогенангідриди кислот - естери кислот	→	аміди
- ангідриди дикарбонових кислот	→	іміди

4. РЕАКЦІЇ ЕЛЕКТРОФІЛЬНОГО ЗАМІЩЕННЯ АМІНОМЕТИЛЬНОЮ АБО АЦИЛАМІНОМЕТИЛЬНОЮ ГРУПОЮ РУХЛИВОГО ГІДРОГЕНУ

Поряд з реакціями *нуклеофільного заміщення* гідрогену, галогену, гідроксилу й інших груп аміногрупою, а також реакціями *нуклеофільного приєднання* аміаку й амінів до зв'язку C=C і C=O, до тричленних циклічних оксидів і сульфідів, що є реакціями безпосереднього амінування органічних сполук, існують реакції *електрофільного заміщення рухливого гідрогену* амінометильною й ациламінометильною групою. Ця реакція приводить до утворення амінів або ациламінів, що мають на один атом карбону в ланцюгу більше, ніж вихідна сполука з рухливим гідрогеном.

4.1. Реакція амінометилування (реакція Манніха)

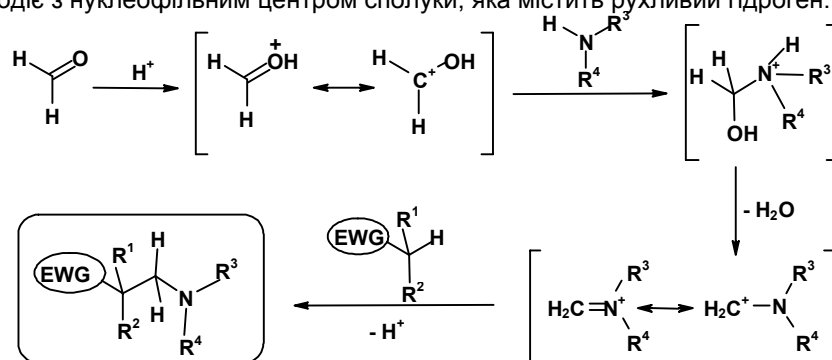
Реакція амінометилування полягає в конденсації *аміаку*, *первинних* або *вторинних амінів* (як правило, у вигляді гідрохлориду) з *формальдегідом* (у вигляді 20–40 % формаліну або параформу) і *сполуками*, що містять хоча б один *рухливий атом гідрогену* (оптимальна CH-кислотність – $pK_a \sim 15-25$).



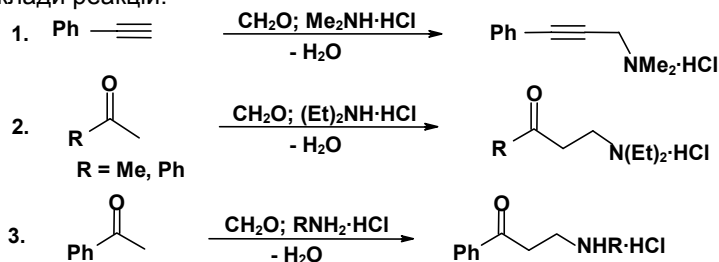
При реакції амінометилування – конденсації, що супроводжується відщепленням води, амінометильна група заміщує рухливий атом гідрогену. У реакцію вступають альдегіди, кетони, нітроалкани, кислоти, α -ацетилені й інші сполуки з рухливим (унаслідок наявності електроноакцепторних замісників у молекулі) гідрогеном, а також (гетеро)ароматичні сполуки з електронодонорними замісниками.

Щоб запобігти утворенню побічних продуктів реакції, пов'язаних з конкуренцією між амінами (аміаком або первинним аміном і більш високоалкільованим аміном – продуктом реакції амінометилування) краще використовувати вторинні аміни. Також слід зазначити, що нуклеофільна реакційна здатність аміна повинна бути вищою, ніж у сполуки з рухливим гідрогеном; інакше формальдегід буде переважно реагувати з нею замість аміна.

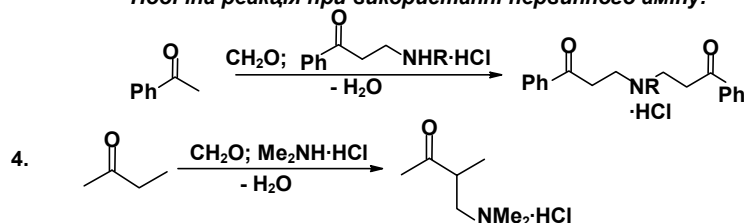
Механізм реакції Манніха можна уявити так. На першій стадії реакції протонований формальдегід реагує з аміном, утворюючи катіон, що взаємодіє з нуклеофільним центром сполуки, яка містить рухливий гідроген.

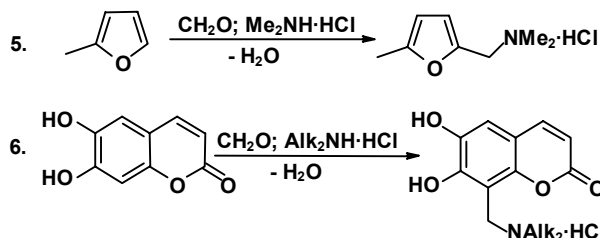


Приклади реакцій:



Побічна реакція при використанні первинного аміну:





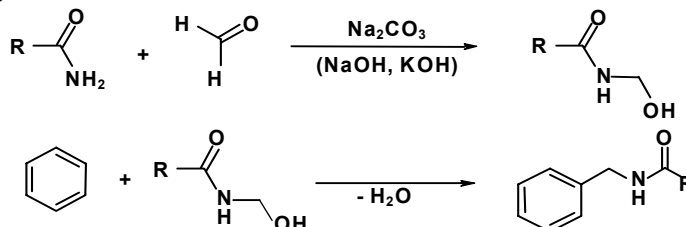
При дії сильних основ на продукти реакції – хлоргідрати амінометильних похідних, легко виділяються самі основи, так звані основи Манніха (наприклад, $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ – основа Манніха з ацетону).

Основи Манніха (з кетонів), що є β -амінокетонами, під дією сильних основ легко відщеплюють вторинний амін. Унаслідок цієї реакції утворюються β -вінілкетони (α,β -ненасичені кетони), що широко використовують у синтезі карбо- і гетероциклічних сполук.

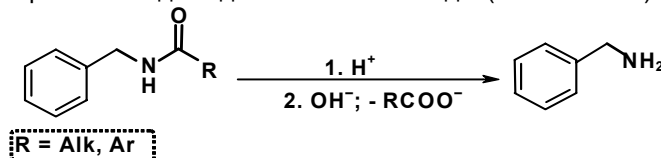
4.2. Реакція ациламінометилування (реакція Неніцеску)

Реакція ациламінометилування також є реакцією конденсації, що супроводжується відщепленням води. Оскільки за цією реакцією ациламінометильною групою заміщується ароматично зв'язаний гідроген (менш рухливий, ніж у п'ятичленних гетероциклах), то конденсація відбувається лише за участю таких енергійних конденсуючих агентів, як сірчана кислота або суміш сірчаної та льодяної оцтової кислот.

Ациламінометилуючими агентами є метилолациламіди, що легко утворюються при взаємодії амідів кислот із формальдегідом у присутності соди або луку:

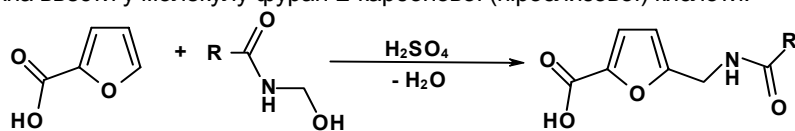


За цією реакцією можна отримати ацильовані бензиламіни, при гідролізі яких утворюються відповідні амінометилпохідні (бензиламіни):

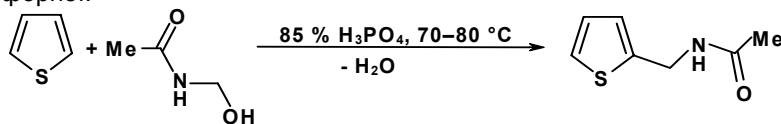


Реакцію ациламінометилування можна застосовувати і до п'ятичленних гетероароматичних сполук (фурану та тіофену). Оскільки конденсуючим агентом є концентрована сірчана кислота, то реакцію можна застосовувати лише до таких сполук фурану, що містять електроноакцепторні замісники та стабілі-

зують цей ацидофобний цикл. Наприклад, ациламінометильне угруповання можна ввести у молекулу фуран-2-карбонової (пірослизивої) кислоти:



Тіофен і його гомологи стійкі до дії кислот і тому легко ациламінометилуються у присутності концентрованих мінеральних кислот – сірчаної або фосфорної:



Реакції амінометилування й ациламінометилування є важливими методами синтезу амінів різної будови, зокрема β-амінокетонів, що є вихідними сполуками для подальших перетворень.

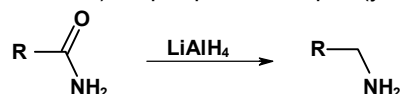
II. ПЕРЕТВОРЕННЯ НА АМІНОГРУПИ ІНШИХ НІТРОГЕНВІСНИХ ГРУП, ПРИСУТНІХ У МОЛЕКУЛІ

До цієї групи методів можна віднести чотири основні реакції: відновлення, гідроліз, розщеплення та перегрупування.

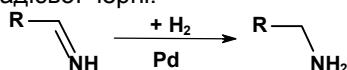
1. Відновлення

Відновлення нітрогенвмісних сполук, що мають нітроген, зв'язаний з карбоном простим зв'язком (наприклад, амідів кислот – RC(O)NH_2 , нітросполук – R-NO_2 , нітрозосполук – R-NO) або кратним зв'язком (наприклад, імінів – RCH=NH , нітрилів – $\text{RC}\equiv\text{N}$, ізонітрилів – $\text{RN}^+\equiv\text{C}^-$, оксимів – RCH=NOH , гідразонів – RCH=N-NHAr), приводить до утворення амінів.

Відновлення амідів кислот. Відновлення амідів кислот до амінів можна здійснити за допомогою алюмогідриду літію, каталітичного гідрювання (висока температура та тиск), боргідридом натрію (у присутності POCl_3).



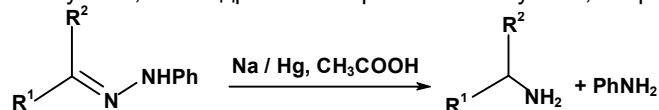
Відновлення імінів. Іміни відновлюються до амінів електрохімічним методом у кислому (H_2SO_4 , HCl), нейтральному або лужному (NH_4OH) розчині, воднем "у момент виділення" – натрієм у спирті, амальгамою натрію або цинковим пилом у лужному середовищі (NaOH), алюмогідридом літію, а також каталітичним шляхом при пропусканні водню в етеровий розчин іміну у присутності паладієвої черні:



Відновлення основ Шиффа (анілів). З основ Шиффа каталітичним відновленням, а також за допомогою цинкового пилю та гідроксиду натрію або алюмогідриду літію (і боргідриду калію) можна отримати *вторинні жирноароматичні аміни*, наприклад:

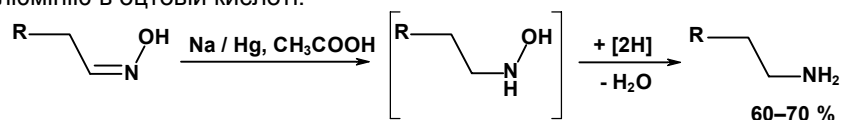


Відновлювальне розщеплення фенілгідразонів. При відновленні фенілгідразонів воднем "у момент виділення" (наприклад, амальгамою натрію в льодяній оцтовій кислоті) відбувається не лише приєднання водню по подвійному зв'язку $\text{C}=\text{N}$, але і гідрогеноліз простого зв'язку $\text{N}-\text{N}$, наприклад:

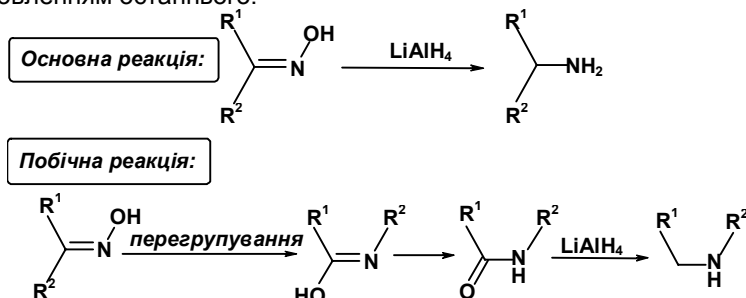


Таким чином, унаслідок цієї реакції утворюється суміш *первинних амінів* – аліфатичного й ароматичного. Завдяки різниці в основності таких амінів їх суміш легко розділити на компоненти (див. [1], С. 65-67).

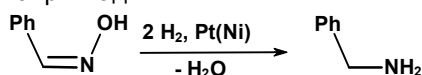
Відновлення оксимів. Відновлення оксимів в аміни (якщо оксими легко можуть бути виділені в індивідуальному стані) є зручнішим методом, ніж відновлювальне розщеплення фенолгідрозонів, оскільки продуктом реакції є лише один амін. Як відновники використовують амальгами натрію або алюмінію в оцтовій кислоті:



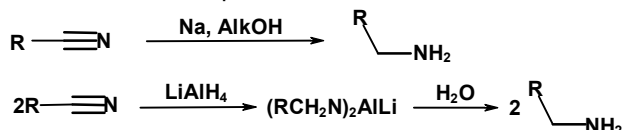
Алюмогідрид літію також відновлює оксими до первинних амінів. Але при такому відновленні кетоксимів іноді як побічний продукт реакції утворюється ізомерний вторинний амін. Його поява обумовлена перегрупуванням частини оксиму в заміщений амід (перегрупування Бекмана, див. далі) і відновленням останнього:



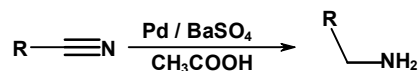
Відновлення оксимів в аміни можна здійснити також і каталітично в рідкій фазі – воднем у присутності платини або нікелю при звичайному або підвищеному тиску, наприклад:



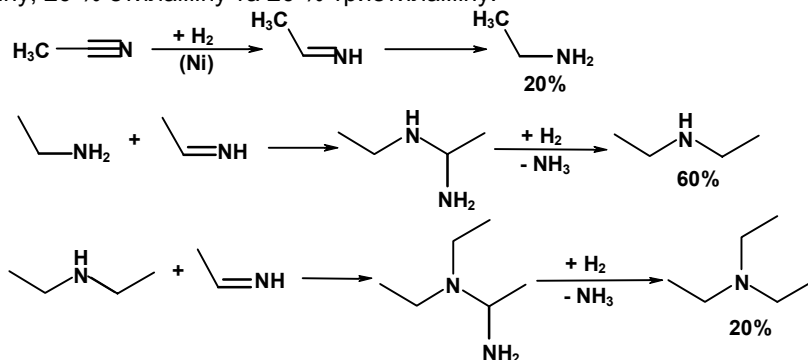
Відновлення нітрилів. Відновлення нітрилів є зручним методом одержання первинних амінів. Відновлення здійснюють воднем "у момент виділення". Як відновники використовують цинк або олово з соляною або сірчаною кислотою, натрій в абсолютному спирті (краще в бутиловому або аміловому), а також алюмогідрид літію:



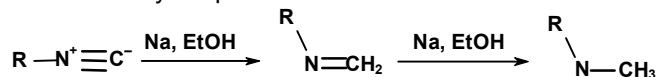
При каталітичному відновленні нітрилів у рідкій фазі – у льодяній оцтовій кислоті в присутності паладію (на сульфаті барію) або в присутності платини в оцтовому ангідриді – первинні аміни утворюються з високими виходами:



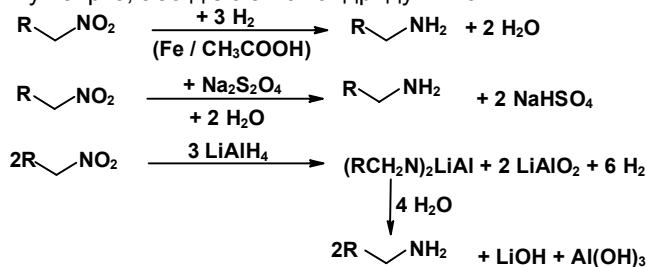
При парофазному гідруванні аліфатичних нітрилів у присутності нікелю при 200–250 °С головним продуктом реакції є *вторинний амін*, що зумовлено конденсацією первинного аміну з проміжним продуктом – альдіміном. Наприклад, при такому гідруванні ацетонітрила отримують 60 % діетиламіну, 20 % етиламіну та 20 % триетиламіну:



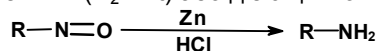
Відновлення ізонітрилів. Відновлення ізонітрилів у *вторинні аміни* (у яких одна із груп, зв'язаних з нітрогеном, завжди є метильна) проводять натрієм в абсолютному спирті або каталітично:



Відновлення нітроалканів. Відновлення аліфатично зв'язаної нітрогрупи в аміногрупу здійснюється нагріванням нітросполук із залізними ошурками й оцтовою кислотою, або кип'ятінням з концентрованим розчином дитіоніту натрію, або дією алюмогідриду літію:

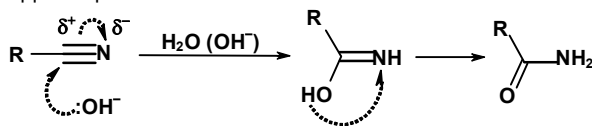


Відновлення нітрозосполук. З нітрозосполук амінопохідні отримують каталітичним відновленням (H₂ / Pt) або дією цинком у соляній кислоті:

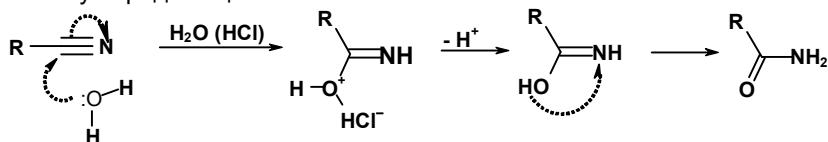


2. ГІДРОЛІЗ

Гідроліз нітрилів до амідів кислот. Кінцевим продуктом гідролізу нітрилів (який проводять у присутності кислот або основ) є карбонові кислоти. Перша стадія реакції – приєднання води з утворенням аміда кислоти – у лужному середовищі:



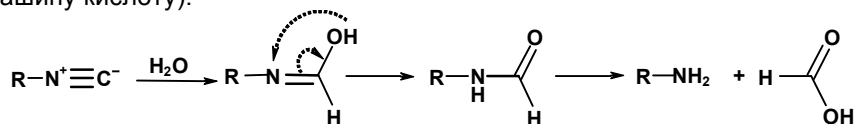
у кислому середовищі:



При дії другої молекули води відбувається гідроліз аміду до карбонової кислоти й аміаку.

Проведення реакції в м'яких умовах дозволяє затримати її на стадії утворення аміду. Реакція зупиняється на цій стадії, якщо амід не зазнає гідролізу в звичайних і навіть жорсткіших умовах.

Гідроліз ізонітрилів. Гідроліз ізонітрилів швидко відбувається у *розведених кислотах* і приводить до утворення *первинних амінів* (як проміжна сполука утворюється форміламін, що гідролізується далі в амін і мурашину кислоту):



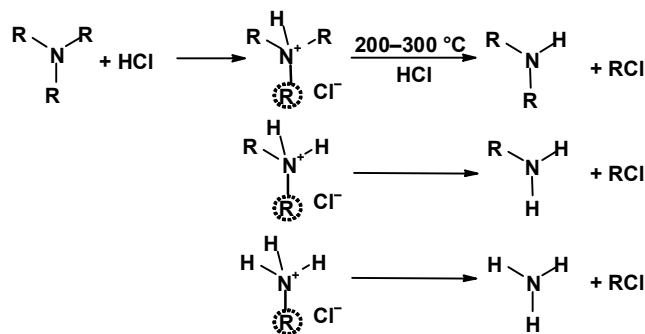
Ізонітрил нагрівають з водою до 180 °С або обробляють водою на холоді у присутності *розведеної* мінеральної кислоти (у присутності *концентрованих* кислот реакція відбувається з *вибухом!*).

3. РЕАКЦІЇ РОЗЦЕПЛЕННЯ

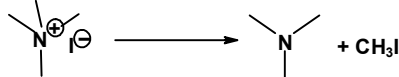
Ці реакції приводять до утворення менш алкільованих похідних аміаку, тобто є реакціями дезалкілювання.

Розщеплення солей амінів і солей четвертинних амонієвих основ. Гофман встановив, що дезалкілювання жирних амінів відбувається важче, ніж їх утворення (алкілювання аміаку алкілгалогенідами).

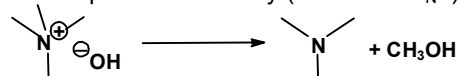
Дезалкілювання жирних амінів здійснюють нагріванням з концентрованими галогеноводнями при 200–300 °С. У таких умовах третинні та вторинні аміни (у вигляді солей) втрачають алкільну групу, перетворюючись у первинні аміни та навіть в аміак:



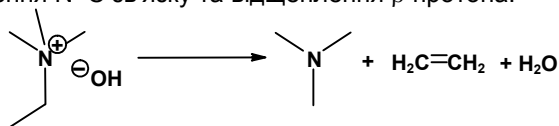
Галоїдні солі четвертинних амонієвих основ розщеплюються при нагріванні з утворенням третинного аміну й алкілгалогеніду:



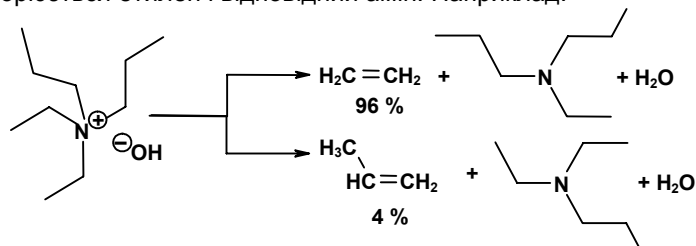
Розщеплення четвертинних амонієвих основ за Гофманом. Гофман встановив, що вільні четвертинні амонієві основи розщеплюються при нагріванні з утворенням третинного аміну (механізм S_N2):



При нагріванні четвертинної амонієвої основи, у якій принаймні одна алкільна група має більше одного атома карбону, переважно відбувається реакція β-елімінування, а не нуклеофільного заміщення. Такий напрямок реакції обумовлений тим, що до позитивно зарядженого атому нітрогену зміщується електронна густина від оточуючих його атомів, що приводить до послаблення N–C зв'язку та відщеплення β-протона:



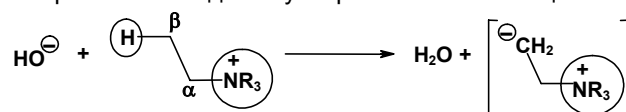
Слід зазначити, що при термічному розкладі четвертинних амонієвих основ з різними аліфатичними радикалами, одним з яких є *етил*, переважно утворюється етилен і відповідний амін. Наприклад:



На основі великого експериментального матеріалу Гофман сформулював емпіричне правило: при піролізі четвертинних амонієвих основ у вигляді-

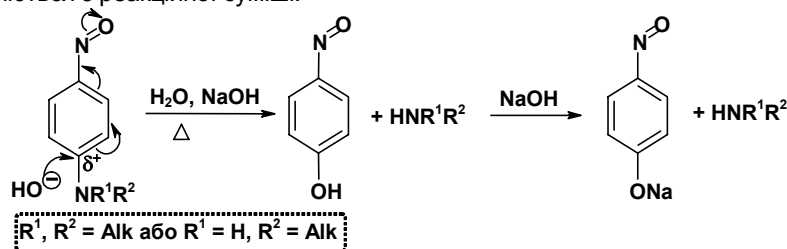
ді алкену переважно відщеплюється група, що здатна утворити найменш заміщений алкен.

Цей факт можна пояснити, якщо припустити, що у процесі елімінування, яке, як вважають, відбувається за механізмом E₂ (синхронне елімінування), відщеплення протону дещо випереджає відхід третинного аміну. Таким чином, перехідний стан набуває карбаніонного характеру, а алкільні групи дестабілізують карбаніон унаслідок фіксації негативного заряду на одному атомі карбону (на відміну від їх впливу на стабільність карбокатиону), а отже енергетично вигідніше утворення менш заміщеного карбаніону:



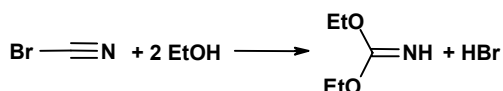
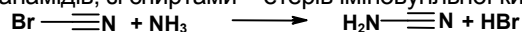
Розщеплення четвертинних амонієвих основ за Гофманом є одним з загальних методів одержання алкенів, а також має велике значення для дослідження будови алкалоїдів.

Розщеплення *p*-нітросоариламінів. *p*-Нітросопохідні вторинних і третинних жирноароматичних амінів легко розщеплюються при нагріванні з лугом, утворюючи відповідно *первинний* або *вторинний жирний амін* і *p*-нітрософенол. Ця реакція дезарилування жирноароматичних амінів дозволяє одержувати жирні аміни в індивідуальному стані. Наприклад, *p*-нітросоетиламініл і *p*-нітросодіетиламініл при кип'ятінні з водним розчином гідроксиду натрію розщеплюються з утворенням відповідно етиламіну та діетиламіну, що легко відганяються з реакційної суміші:



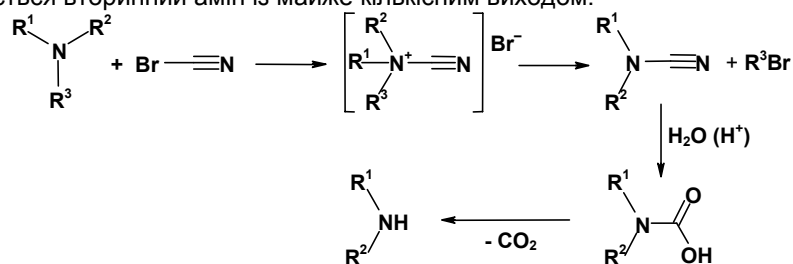
Розщеплення третинних амінів бромціаном (реакція Брауна). Для одержання *вторинних амінів з третинних* з успіхом використовують метод Брауна – дія на них бромціану.

Бромціан (кристалічна речовина, $t_{\text{пл.}} = 52^{\circ}\text{C}$, летка та дуже отруйна (!)) можна розглядати як галогенангідрид ціанової кислоти. Його отримують дією бромцю на ціанід калію або ціановодень. З аміаком та амінами бромціан реагує з утворенням ціанамідів, зі спиртами – етерів іміновугільної кислоти:

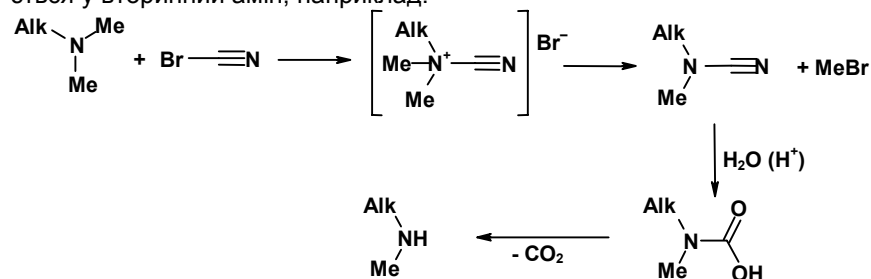


При взаємодії третинного аміну з бромціаном утворюється четвертинна сіль, що при нагріванні легко відщеплює алкілбромід і переходить у діалкі-

лціанамід. Унаслідок кислотного гідролізу діалкілціанаміду та подальшого декарбоксілювання діалкілкарбамінової кислоти (проміжна сполука) утворюється вторинний амін із майже кількісним виходом:



Як правило, у цій реакції разом з бромом відщеплюється найменший радикал, утворюючи алкілбромід і діалкілціанамід, який далі перетворюється у вторинний амін, наприклад:



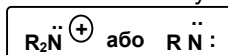
Можна узагальнити вплив природи замісника (R) у третинному аміні ($R^1R^2R^3N$) на регіоселективність цієї реакції:

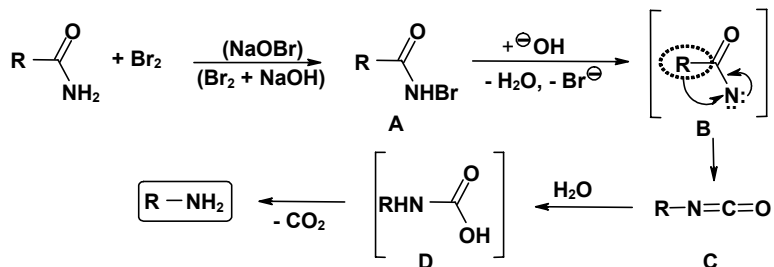
	R^1	R^2	R^3	Алкілбромід	Амін
Природа замісника R	Alk	Alk	найменший Alk радикал	R^3Br	R^1R^2NH
	Alk, Ph	Alk, Ph	Bn	BnBr	R^1R^2NH
	Bn*	Alk, Ph	$CH_2-CH=CH_2$ (аліл)	$CH_2-CH=CHBr$	R^1R^2NH

* $CH_2Ph = Bn$ – бензил (бензильний радикал)

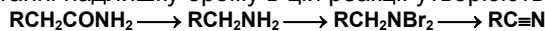
4. ПЕРЕГРУПУВАННЯ НІТРОГЕНВІСНИХ СПОЛУК

Крім розглянутих раніше методів одержання амінів з інших нітрогенвісних сполук досить важливим для синтезу *первинних амінів* є перегрупування до електронодефіцитного атома азоту:

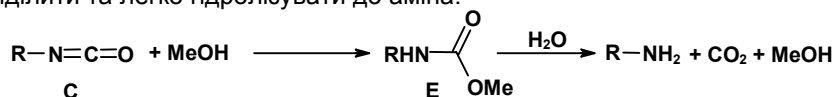




При використанні надлишку броду в цій реакції утворюються нітрили:

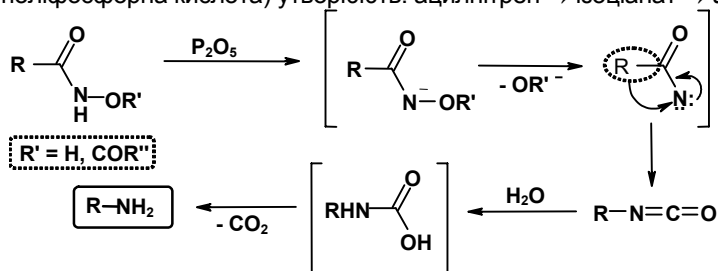


Якщо замість луку у реакції застосовувати розчин метилату натрію в метиловому спирті, то внаслідок приєднання спирту до продукту **C** утворюється *уретан* – етер N-заміщеної карбамінової кислоти (**E**), що можна виділити та легко гідролізувати до аміна:



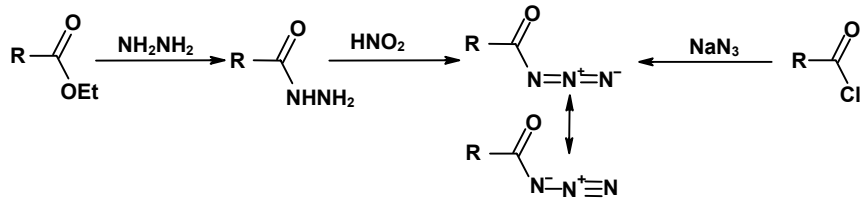
За цією реакцією отримують *алифатичні, ароматичні, аlicиклічні, гетероциклічні аміни й амінокислоти*. Наприклад, з фталіміда (в умовах реакції Гофмана) у промисловості синтезують антранілову кислоту, яку використовують у синтезі азобарвників, індиго, тіондиго, тіосаліцилової кислоти. З сукциніміду можна одержати β-аланін. З діамідів дикарбонових кислот утворюються діаміни.

Перегрупування Лоссена. Ця реакція має принципово той же проміжний продукт, що і попереднє перегрупування. Використовують гідроксамові кислоти та їх похідні, що під дією дегідратуючих агентів (P_2O_5 , SOCl_2 , Ac_2O , нагрівання, поліфосфорна кислота) утворюють: ацилнітрен → ізоціанат → *амін*.



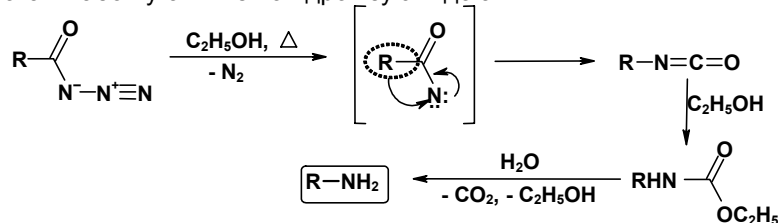
Перегрупування Курціуса – термічний розклад азидів карбонових кислот є ще одним прикладом перегрупування, що відбувається через нітревний інтермедіат. Вихідні сполуки – азиди карбонових кислот – є близькими аналогами вихідних реагентів перегрупувань Гофмана та Лоссена $\text{R}-\text{CO}-\text{N}^--\text{X}$. У азидів X є групою ($-\text{N}^\ominus\equiv\text{N}$), що дуже легко відщеплюється внаслідок утворення молекулярного азоту.

Азиди карбонових кислот легко утворюються при дії азотистої кислоти на гідразиди кислот (утворюються при взаємодії естерів з гідразином) або при взаємодії хлорангідридів кислот з азидом натрію:



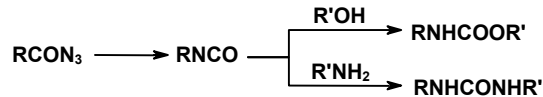
З азидами треба працювати обережно! Азиди легко вибухають при нагріванні; не слід їх виділяти з реакційної суміші. При роботі з ними одягайте захисні окуляри!

При слабкому нагріванні азидів зі спиртом відбувається розщеплення, яке супроводжується бурним виділенням азоту, і утворюються *уретани* – етери N-заміщених карбамінових кислот. Останні сполуки при нагріванні з кислотами або лугами легко гідролізують до амінів:

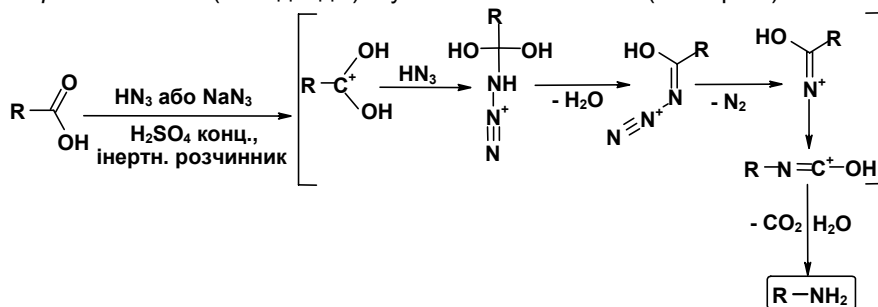


Реакцію можна застосовувати до аліфатичних, аліциклічних, ароматичних і гетероциклічних азидів та азидів, що містять різні функціональні групи. Перегрупування каталізується сильними кислотами.

Цей метод широко застосовують для синтезу *ізоціанатів*, *уретанів* і *N,N'*-*дизаміщених сечовин*:



Перегрупування Шмідта. Ця реакція є спорідненою до перегрупування Курціуса. Вона полягає у взаємодії карбонільних сполук з азотистоводневою кислотою з утворенням *амінів* (з карбонових кислот), *амідів* (з кетонів), суміші *нітрилів* та *амідів* (з альдегідів) і суміші кетонів та амінів (з олефінів).



Виходячи із заміщених малонових кислот можна синтезувати *α-аміно-кислоти*, оскільки в реакцію вступає лише одна карбоксильна група.

