

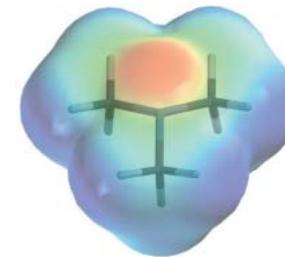
Tema 17. AMINAS



2.- Principales familias de compuestos orgánicos:

- Compuestos halogenados.
- Hidrocarburos alifáticos: *alcanos*, alquenos y alquinos.
- Hidrocarburos aromáticos.
- Alcoholes, fenoles y éteres.
- **Aminas.**
- Compuestos carbonílicos.

Tema 17. AMINAS



2.- Principales familias de compuestos orgánicos:

- Aminas

Introducción

Nomenclatura

Estructura

Basicidad

Reacciones con cetonas y aldehídos

Sustitución aromática en arilaminas y piridina

Alquilación de aminas con haluros de alquilo

Acilación de aminas con cloruros de ácido

Formación de sulfonamidas

Aminas como grupos salientes: eliminación de Hofmann

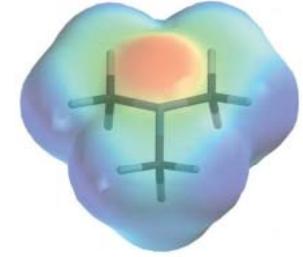
Oxidación de aminas: la eliminación de Cope

Reacciones de aminas con ácido nitroso

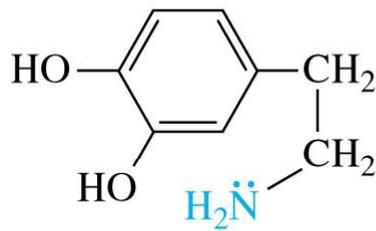
Reacciones de las sales de diazonio aromáticas

Síntesis de aminas

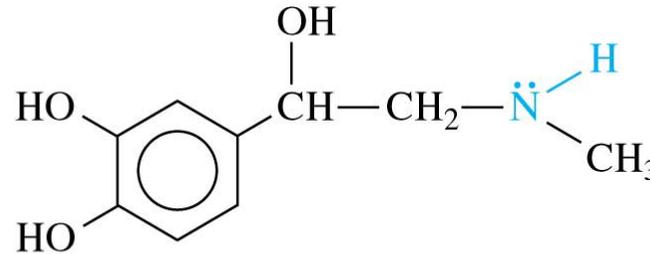
Introducción



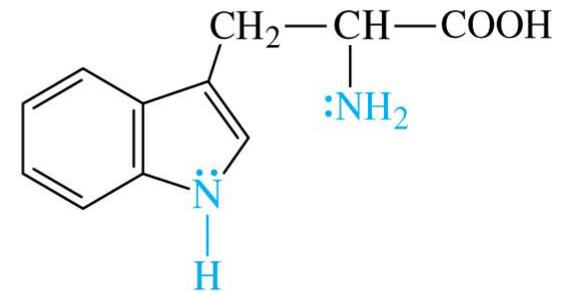
- Derivados orgánicos del amoniaco
- Muchos son activos biologicamente



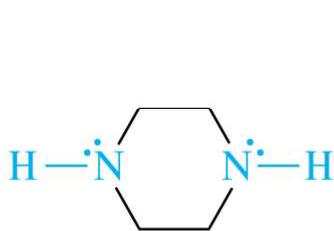
dopamina
neurotransmisor



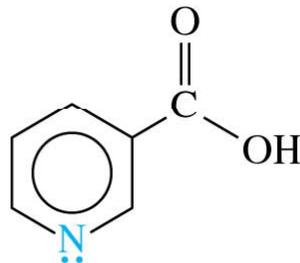
epinefrina¹
hormona adrenal



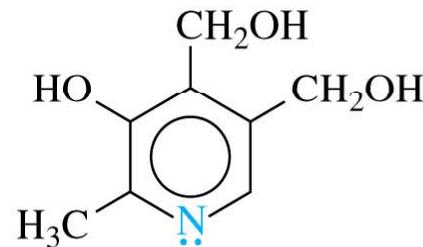
L-triptófano
aminoácido



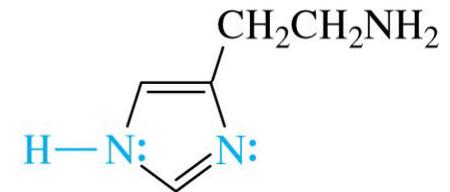
piperazina
mata los gusanos intestinales



ácido nicotínico,
niacina, una vitamina

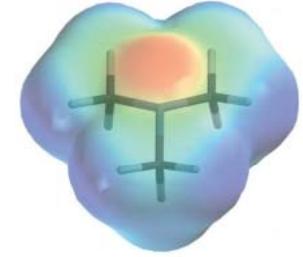


piridosina
vitamina B₆

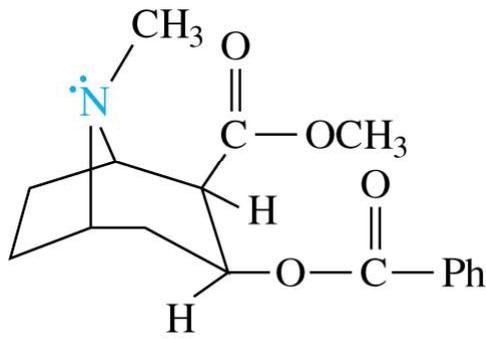


histamina
dilata los vasos sanguíneos

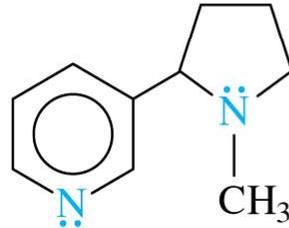
Introducción



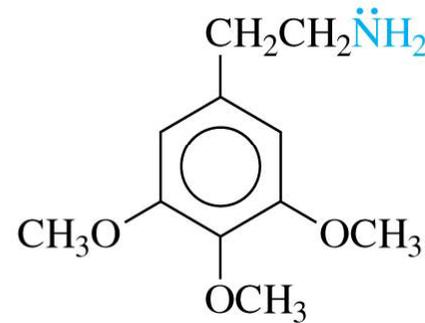
- Derivados orgánicos del amoniaco
- Muchos son activos biologicamente



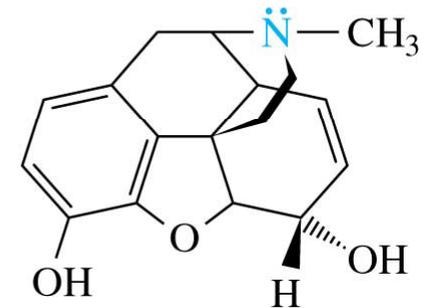
cocaína
en las hojas de coca



nicotina
en el tabaco

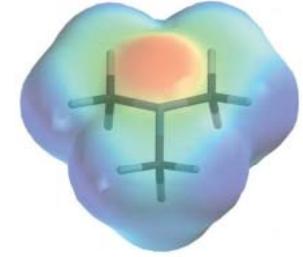


mescalina
en el cactus peyote



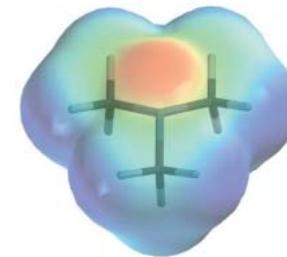
morfina
en la adormidera

Actividad biológica



- **Neurotransmisores:** dopamina
- **Biorreguladores:** epinefrina
- **Vitaminas:** niacina, B₆
- **Alcaloides:** aminos biologicamente activas sintetizados en la mayoría por las plantas para protegerse de los insectos y otros animales.
Ejemplos: nicotina, morfina, cocaína
- **Aminoácidos**

Nomenclatura. Clases de Aminas



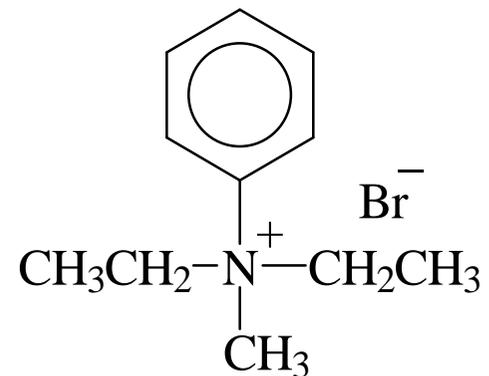
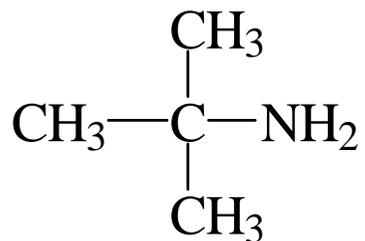
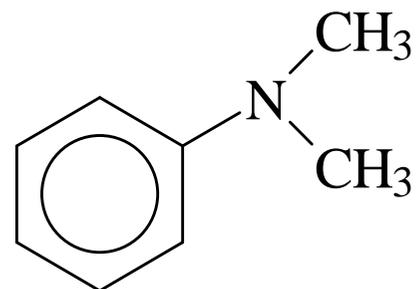
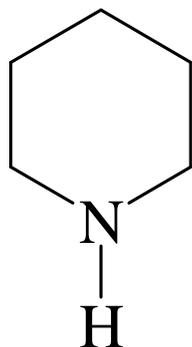
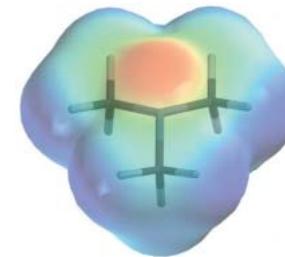
Primaria (1^a): un enlace C-N, dos enlaces N-H.

Secundaria (2^a): dos enlaces C-N, un enlace N-H.

Terciaria (3^a): tres enlaces C-N, ningún enlace N-H.

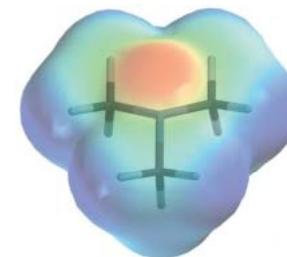
Cuaternaria (4^a): cuatro enlaces C-N y el nitrógeno tiene una carga formal +.

Clasificar estas aminas:



Nomenclatura.

Nombres comunes



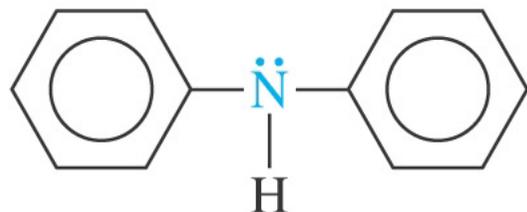
Se forman con los nombres de los grupos alquilo enlazados al nitrógeno, seguidos del sufijo –amina. Se utilizan los prefijos *di-*, *tri-* y *tetra-* para indicar que hay dos tres o cuatro sustituyentes idénticos.



dietilmetilamina

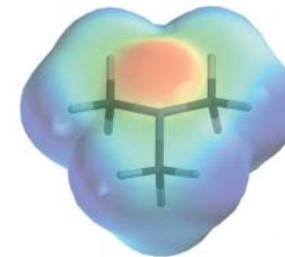


ciclohexildimetilamina



difenilamina

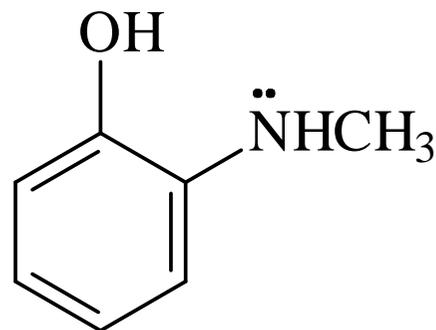
Nomenclatura. La amina como sustituyente



En una molécula con un grupo funcional de mayor prioridad, la amina se nombra como sustituyente.

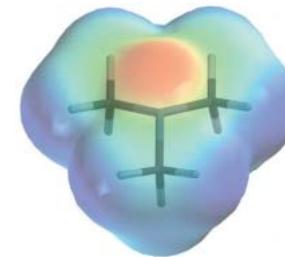


Ácido γ -aminobutírico o
Ácido 4-aminobutanoico



2-metilaminofenol

Nomenclatura. Aminas Aromáticas

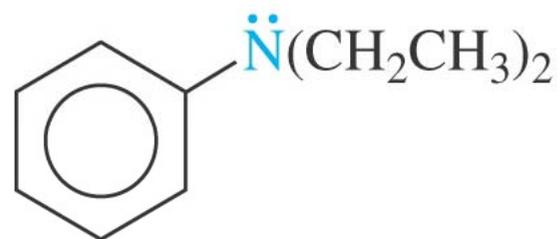


A las aminas aromáticas normalmente se les conocen por sus nombres históricos:

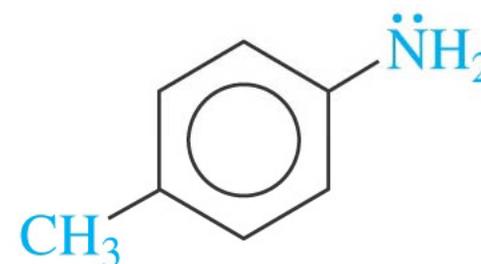
Ej: a la fenilamina se le denomina anilina.



anilina

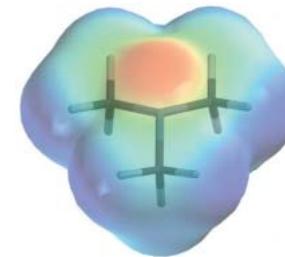


N,N-dietilanilina



4-metilanilina

Nomenclatura. Aminas heterocíclicas



Al heteroátomo se le asigna el número 1.



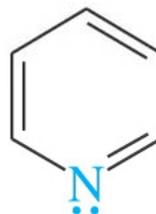
aziridina



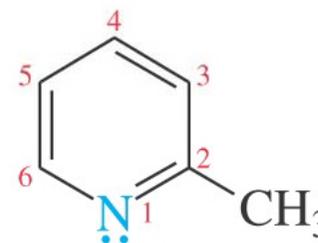
pirrol



pirrolidina

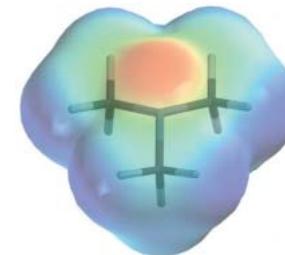


piridina



2-metilpiridina

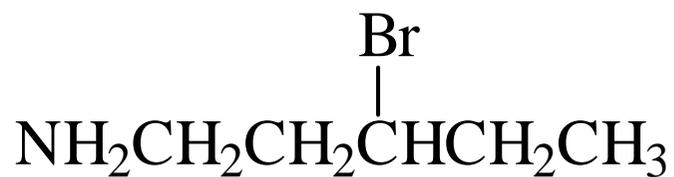
Nomenclatura IUPAC



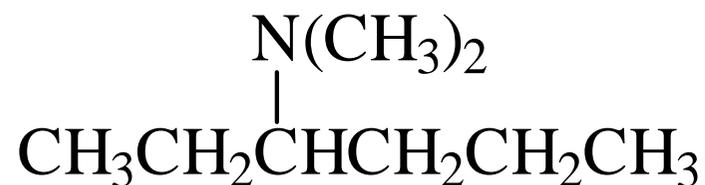
La cadena principal es la que contiene mayor número de átomos de carbono.

Se sustituye la terminación -o del alcano por *-amina*.

Los sustituyentes del nitrógeno tienen un prefijo *N-*.

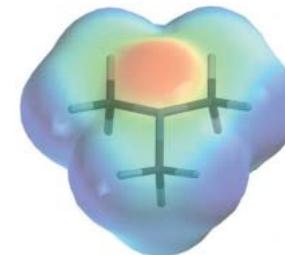


3-bromo-1-pentanamina

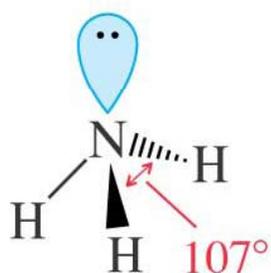


N,N-dimetil-3-hexanamina

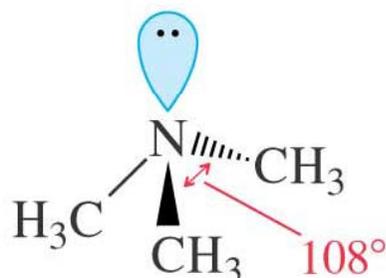
Estructura de las Aminas



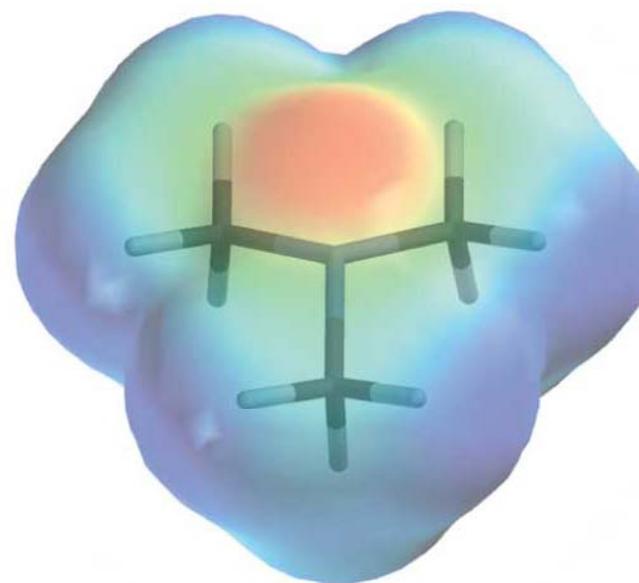
El Nitrógeno sp^3 está hibridizado con un par de electrones en un orbital sp^3 .



amoniaco



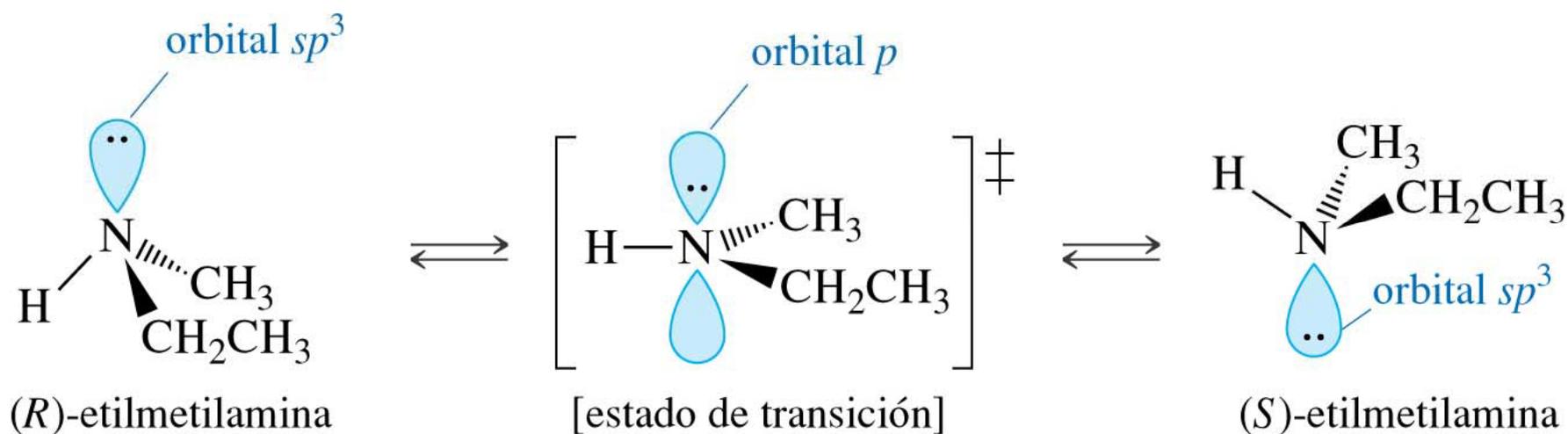
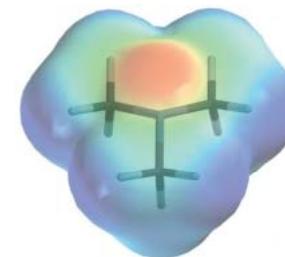
trimetilamina



mapa de potencial electrostático de la trimetilamina

Estructura de las aminas.

Quiralidad de las Aminas



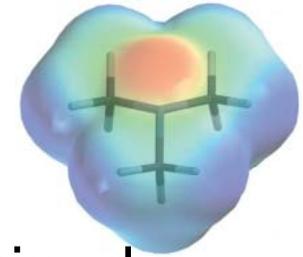
con hibridación sp^2

El Nitrógeno puede tener 3 grupos diferentes y un par solitario pero los enantiómeros no se pueden aislar por la inversión alrededor del átomo de Nitrógeno.

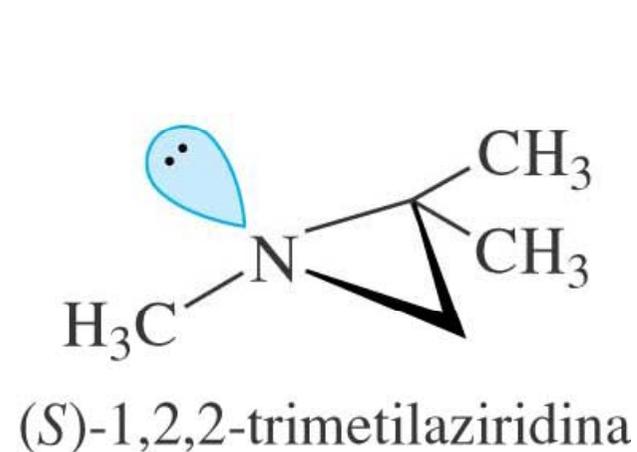
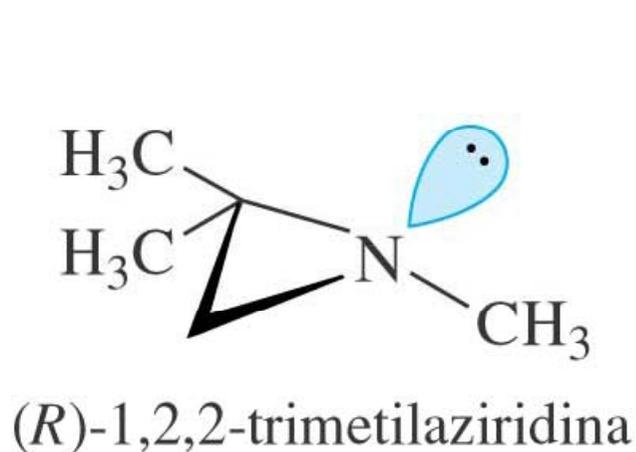
Pero...

Estructura de las Aminas.

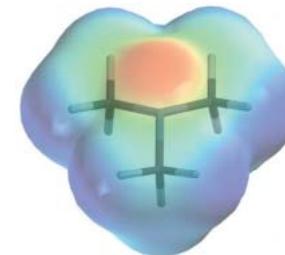
Aminas Quirales



- Aminas cuya quiralidad se debe a la presencia de **átomos de carbono asimétricos**.
Ej: 2-butanamine.
- Sales de amonio cuaternario con **átomos de nitrógeno asimétricos**.
- Las aminas **no** adquieren el estado de transición con hibridación sp^2 para la **inversión del nitrógeno**.

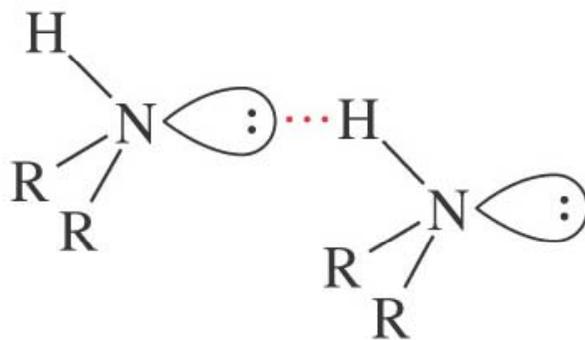


Propiedades físicas: Temperatura de ebullición



N-H menos polar que O-H.

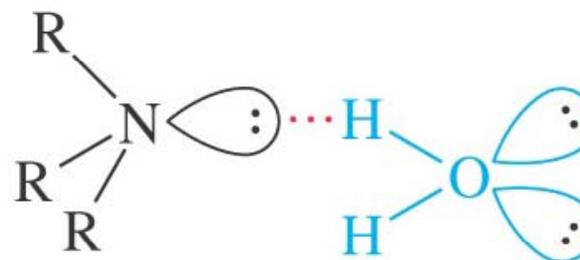
El enlace por puente de hidrógeno es más débil.



Amina primaria o secundaria:



Enlace de hidrógeno



Amina terciaria

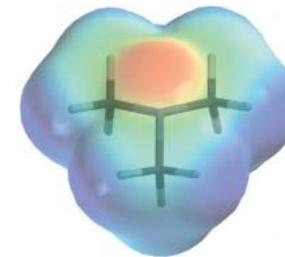


Solo enlace de hidrógeno como aceptor



Las aminas terciarias tienen puntos de ebullición menores que las aminas secundarias o primarias

Propiedades físicas: Solubilidad y olor



Aminas pequeñas (<6 C) son solubles en agua.

Todas las aminas aceptan enlaces de hidrógeno a partir de agua y alcohol.

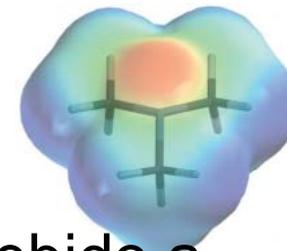
La **ramificación** aumenta la solubilidad.

La mayoría de las aminas huelen a pescado podrido.



1,5-pentanodiamina o cadaverina

Basicidad de aminas



Una amina es un nucleófilo (una **base de Lewis**) debido a que el **par solitario de electrones no enlazantes pueden formar un enlace con un electrófilo** del nitrógeno puede aceptar un protón de un ácido.

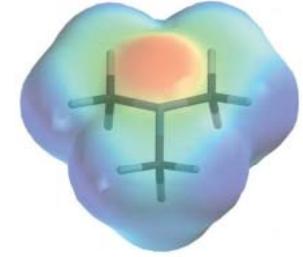
Puede actuar como **base de Bronsted-Lowry aceptando un protón de un ácido.**

Las soluciones acuosas son básicas.

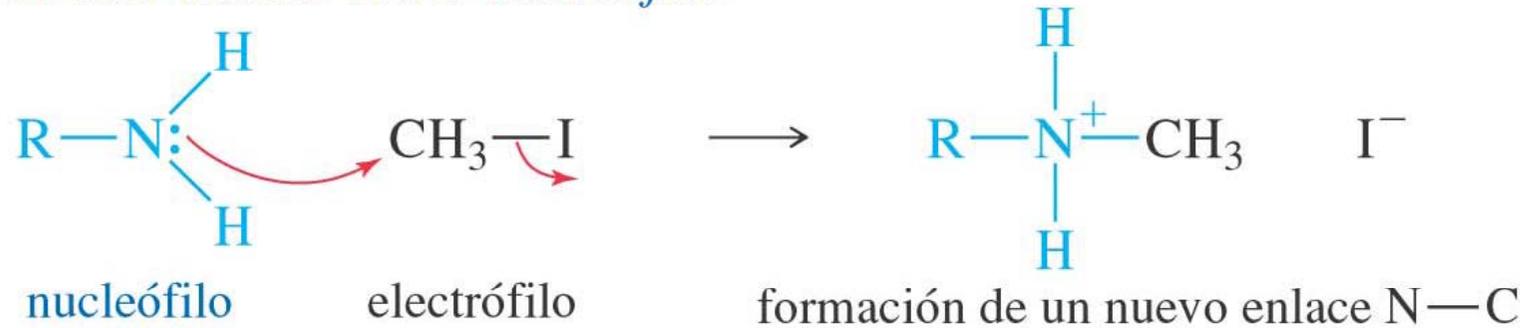
Amoniaco $pK_b = 4.74$.

Aminas alquílicas son bases más fuertes que el amoniaco. Al aumentar el número de grupos alquilo, la solvatación disminuye y las aminas 2^a y 3^a son parecidas a las aminas 1^a en basicidad.

Basicidad de aminas



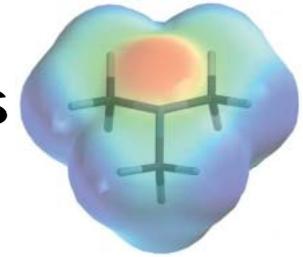
Reacción de una amina como nucleófilo



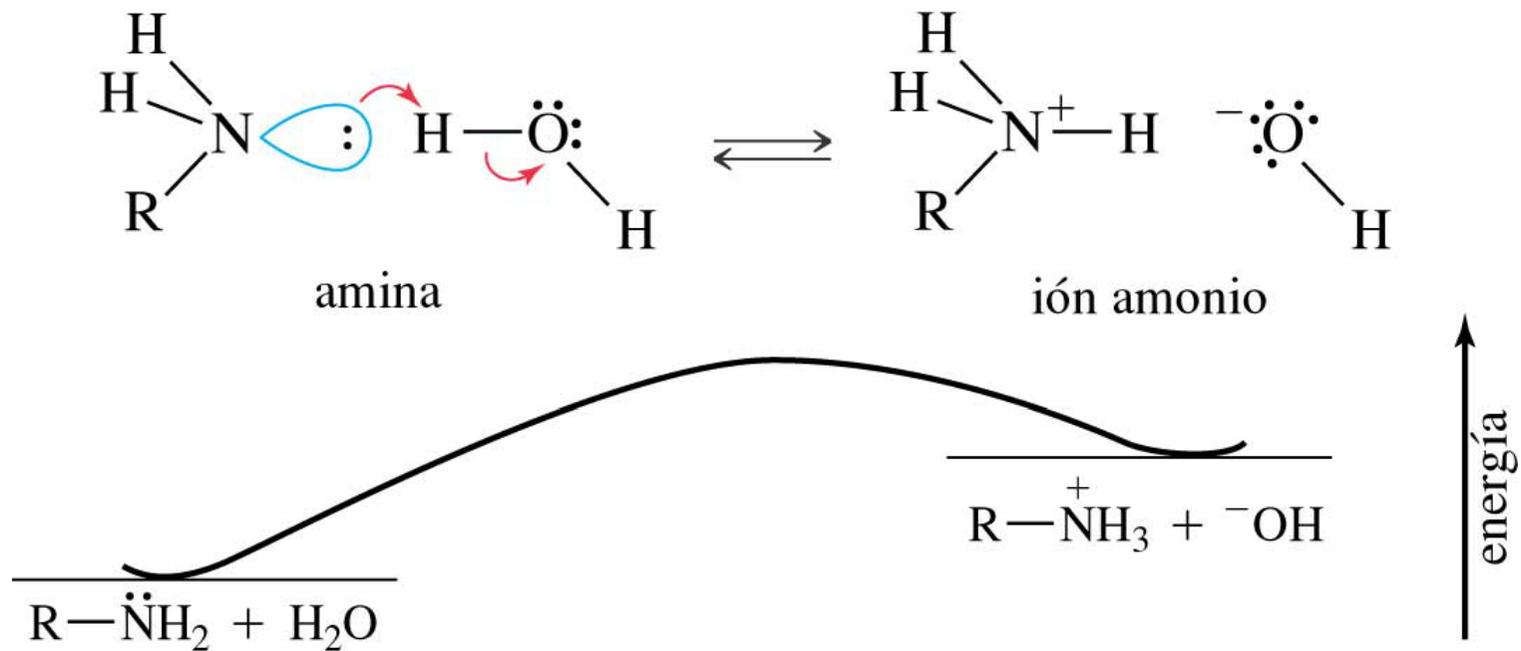
Reacción de una amina como base



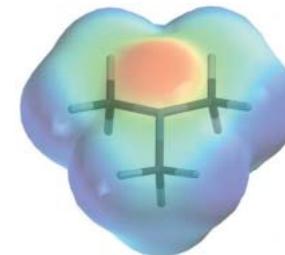
Efectos sobre la basicidad de las aminas



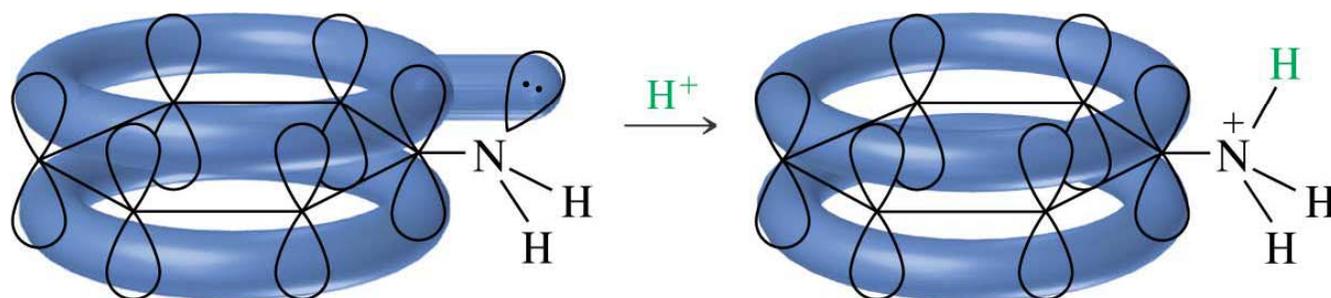
Los grupos alquilo son electrodonadores y estabilizan el catión.



Efectos de Resonancia

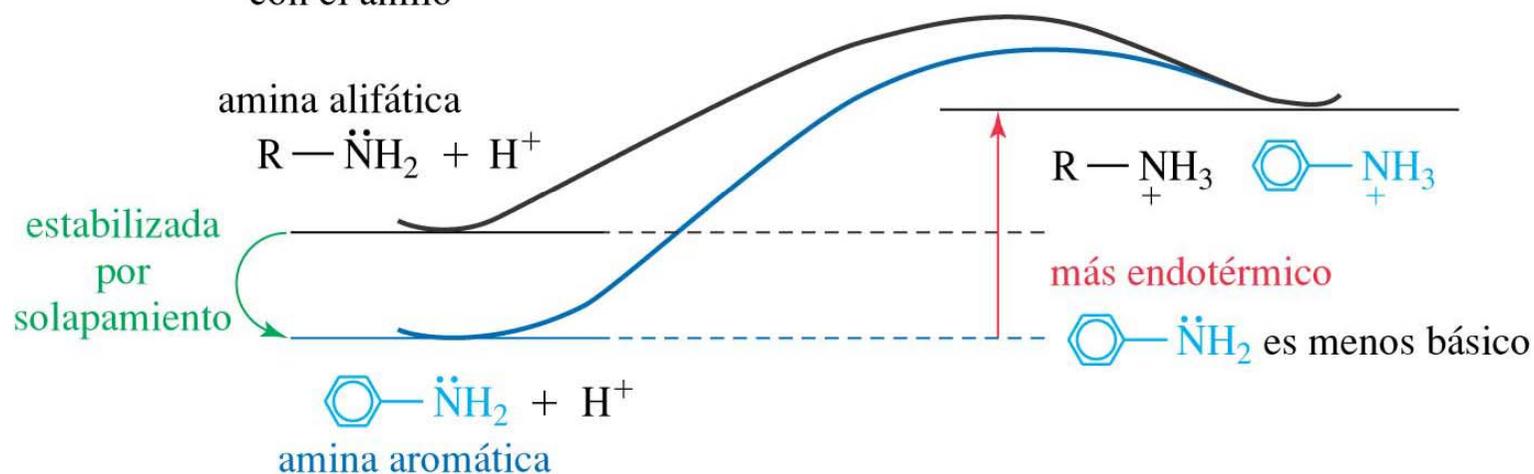


Cualquier deslocalización de los electrones debilita la base.

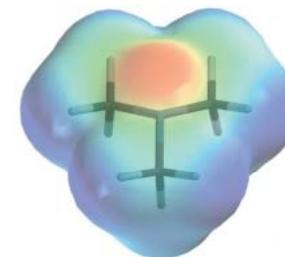


anilina
estabilizada por solapamiento
con el anillo

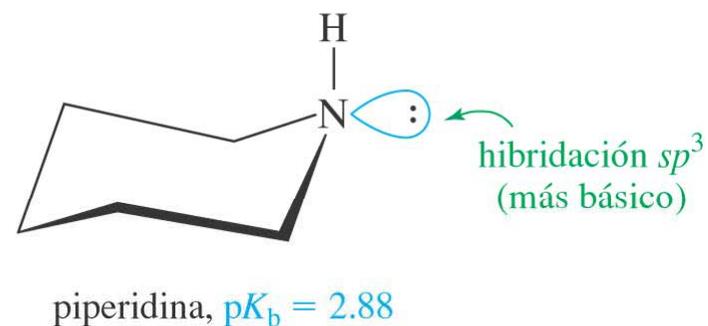
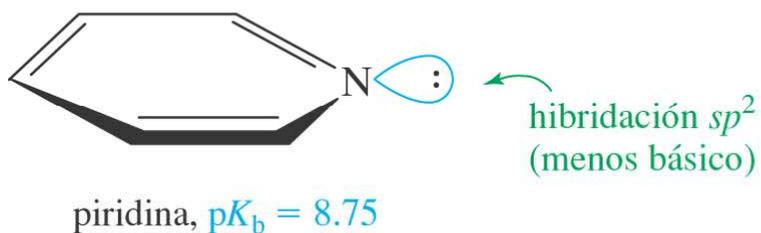
ión anilinio
no es posible el solapamiento



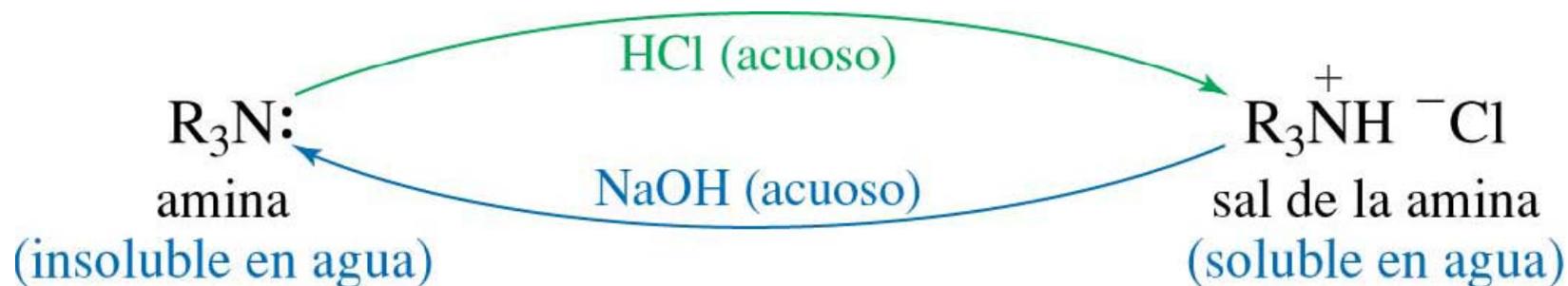
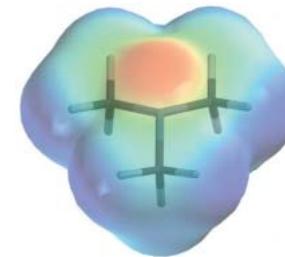
Efectos de la hibridación



Los electrones se mantienen más ajustados a los orbitales con más carácter s, así estos compuestos son bases más débiles.



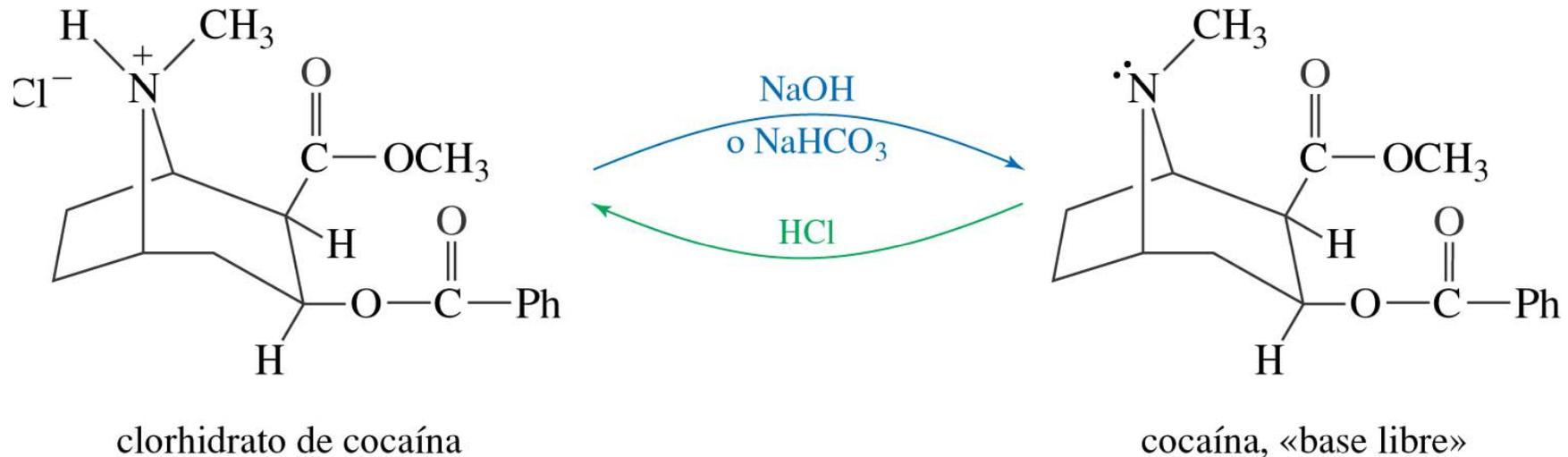
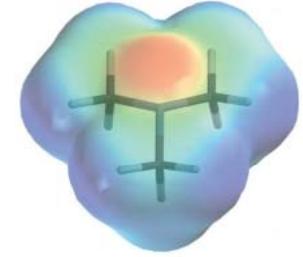
Sales de amonio



Los sólidos iónicos tienen puntos de fusión altos.
Solubles en agua.
No tienen olor a pescado.

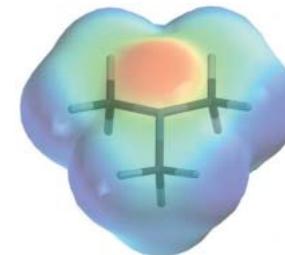
Aplicación: muchos fármacos y aminas biológicamente importantes

Sales de amonio

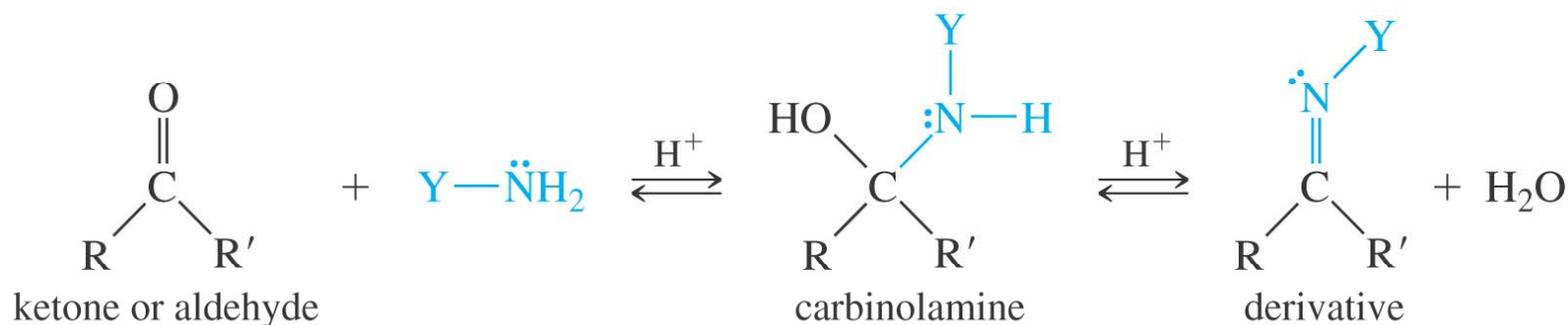


La cocaína se consume en forma de clorhidrato, que es más estable y tiene un olor más suave para que pueda pasar más desapercibida ante los controles legales.

Reacciones del C=O



Ataque nucleofílico y deshidratación.



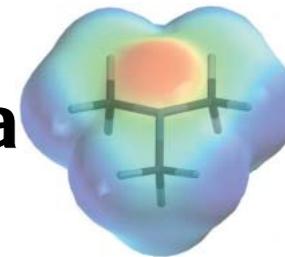
Y = H or alkyl gives an imine (Schiff base)

Y = OH gives an oxime

Y = NHR gives a hydrazone

El amoniacaco y las aminas primarias reaccionan con el grupo carbonilo para dar **iminas** (base de Schiff).

Sustitución Electrofílica de la Anilina



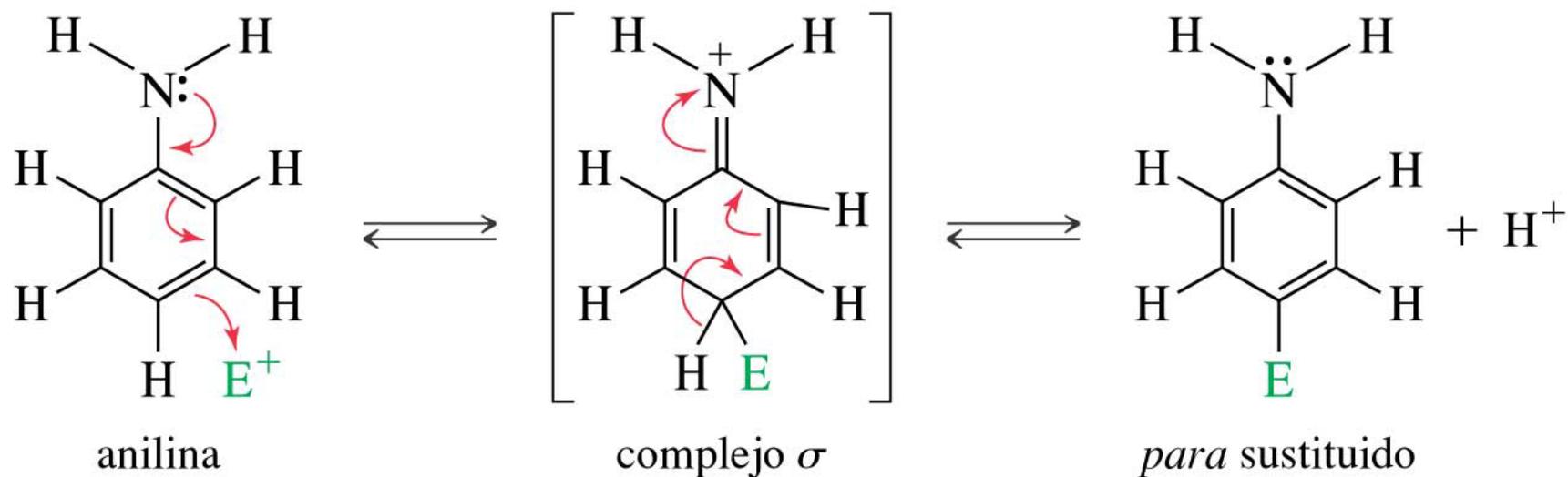
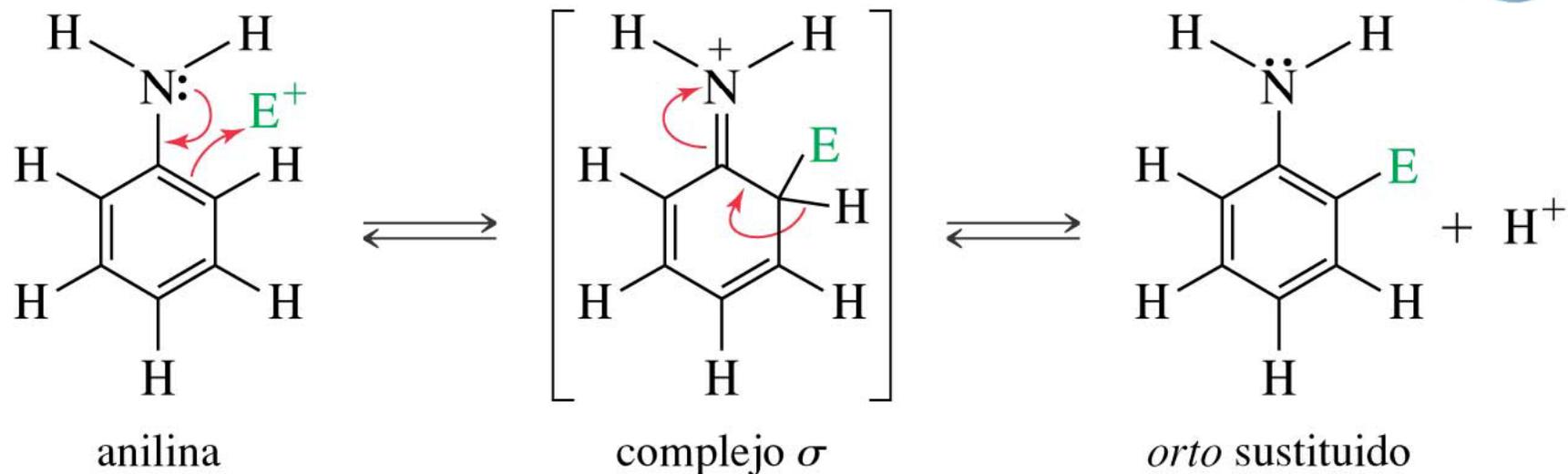
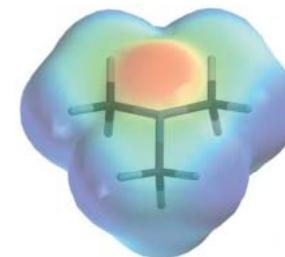
El -NH_2 es un activante fuerte, *o*-,*p*-dirigente.

Con un **exceso de reactivo** la anilina se puede sustituir hasta tres veces.

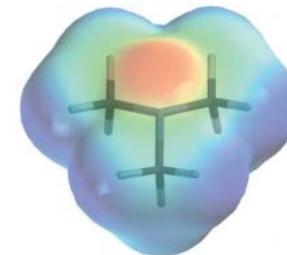
H^+ cambia el -NH_2 a -NH_3^+ , un *meta*-desactivante.

¡Atención!. Al nitrar la anilina se puede producir una reacción violenta.

Sustitución de la Anilina



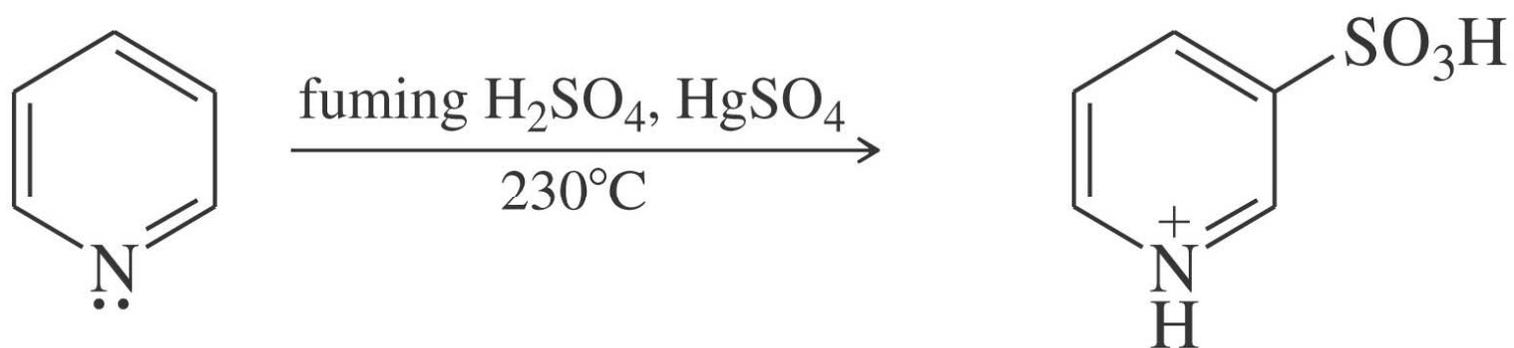
Sustitución Electrónica de la Piridina



Anillo desactivado fuertemente por la electronegatividad del N.

Sustituye en la posición 3.

Electrones en el átomo de N puede reaccionar con un electrófilo.

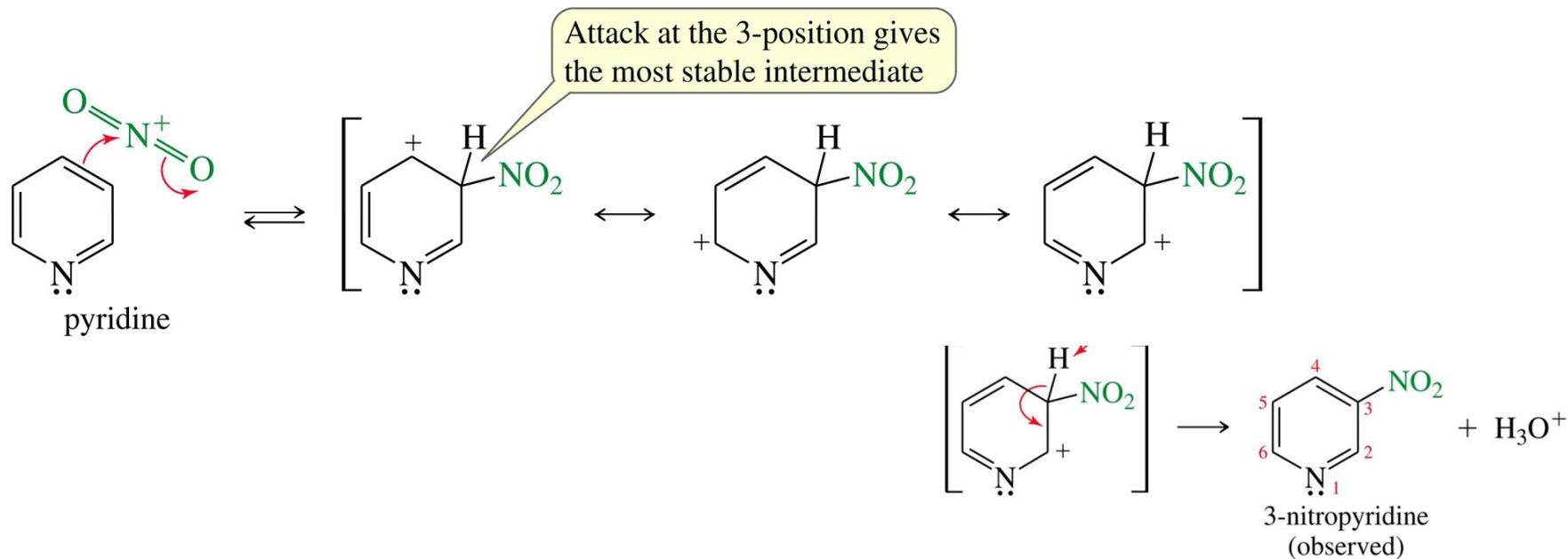


Ácido piridina-3-sulfónico
(protonado) (70%)

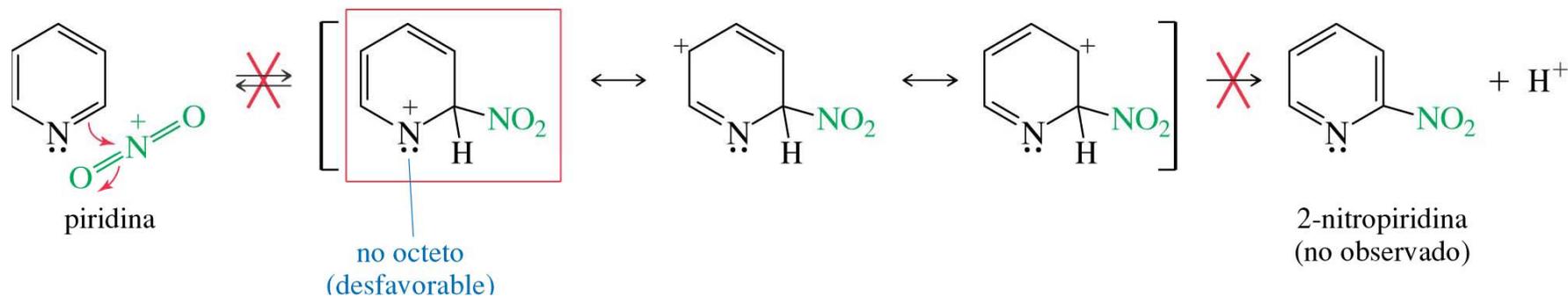
Mecanismo para Sustitución Electrónica



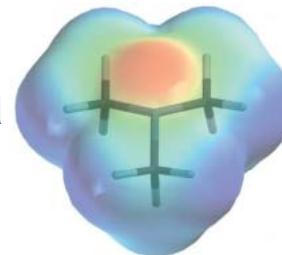
Ataque en la posición 3 (observado)



Ataque en la posición 2 (no observado)



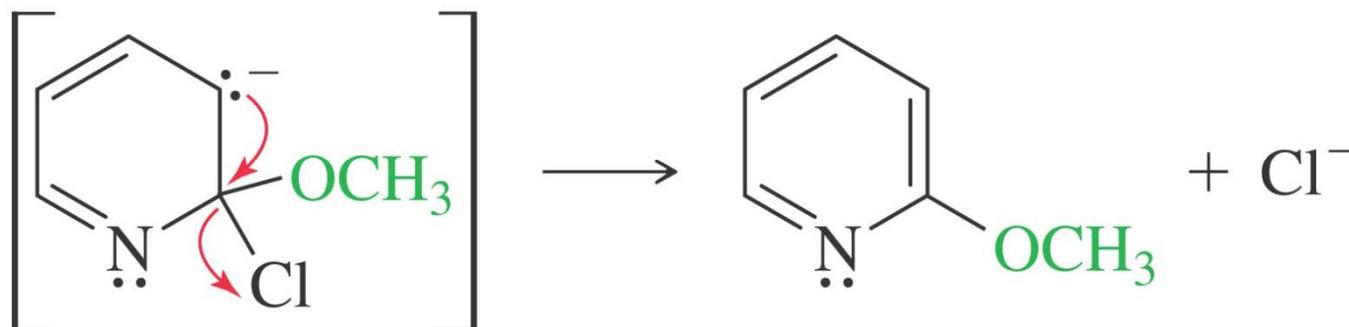
Sustitución Nucleófila de la Piridina



Desactivado frente al ataque electrófilo.

Activado hacia el ataque nucleófilo.

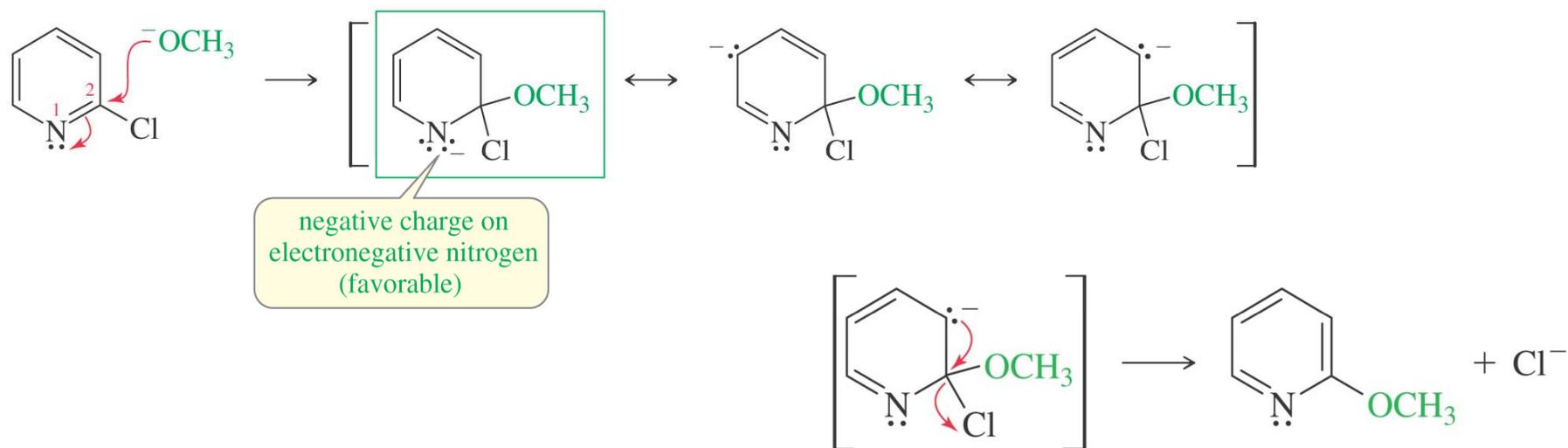
El nucleófilo reemplazará un buen grupo saliente en la posición 2- o 4-.



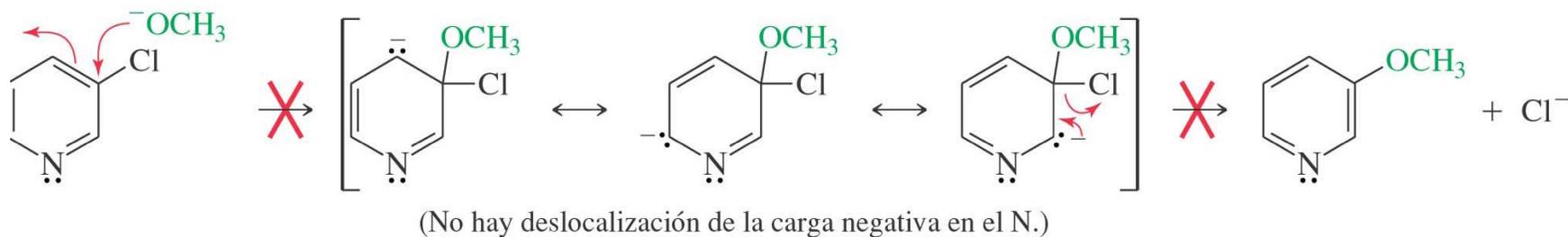
Mecanismo para la Sustitución Nucleófila



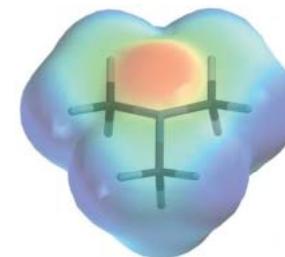
Ataque nucleofílico en la posición 2 (observado)



Ataque nucleofílico en la posición 3 (no se observa)

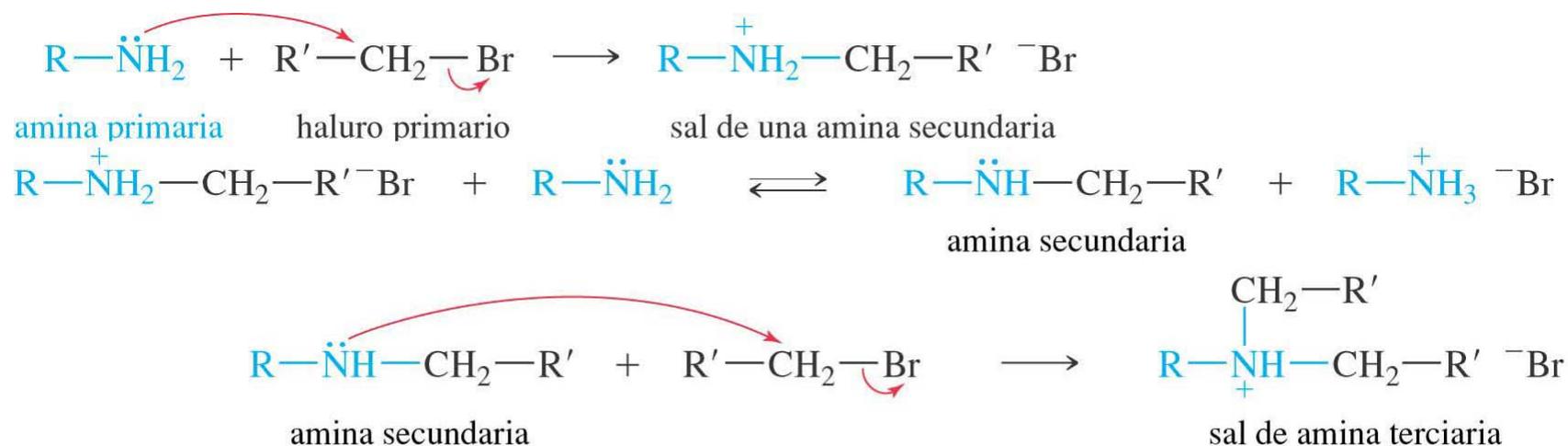


Alquilación de las Aminas

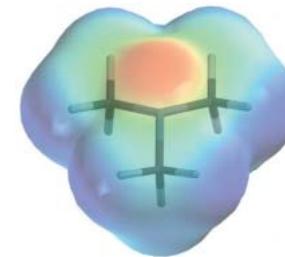


Las aminas reaccionan con halogenuros de alquilo primarios vía mecanismo S_N2 .

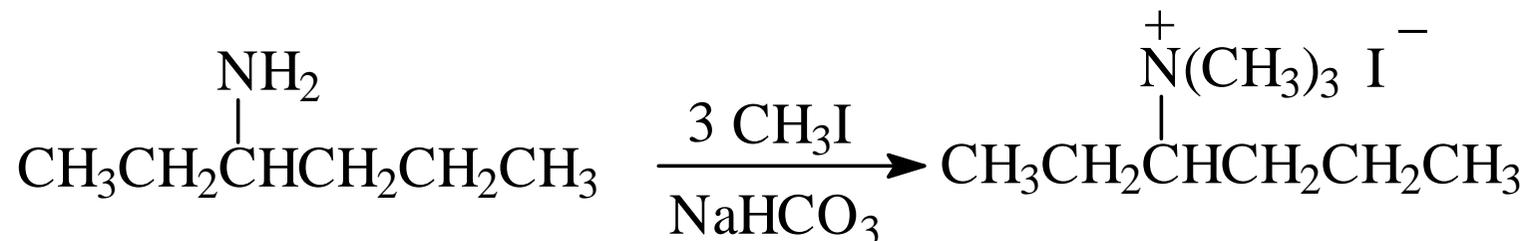
Mezclas de productos mono-, di- y tri- alquilados.



Alquilación de aminas con RX



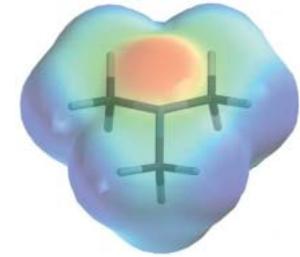
- Alquilación a fondo para formar la **sal de tetrametilamonio**.



- La reacción con exceso de NH_3 para formar la **amina primaria**.



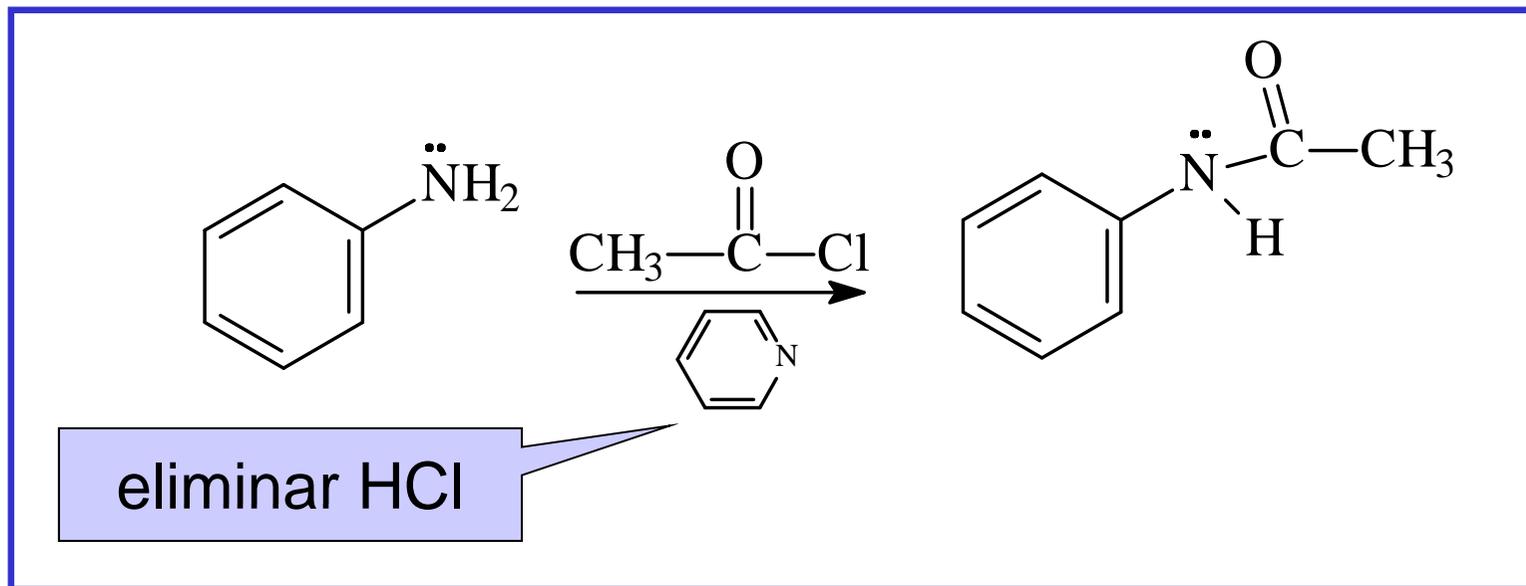
Acilación de las Aminas con Cloruros de Ácido



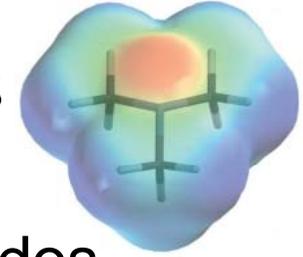
La amina ataca C=O, el ion cloruro sale.

El producto es una **amida**, neutra, no básica.

⇒ Útil para que **disminuya la actividad de la anilina** hacia la sustitución electrófila aromática.

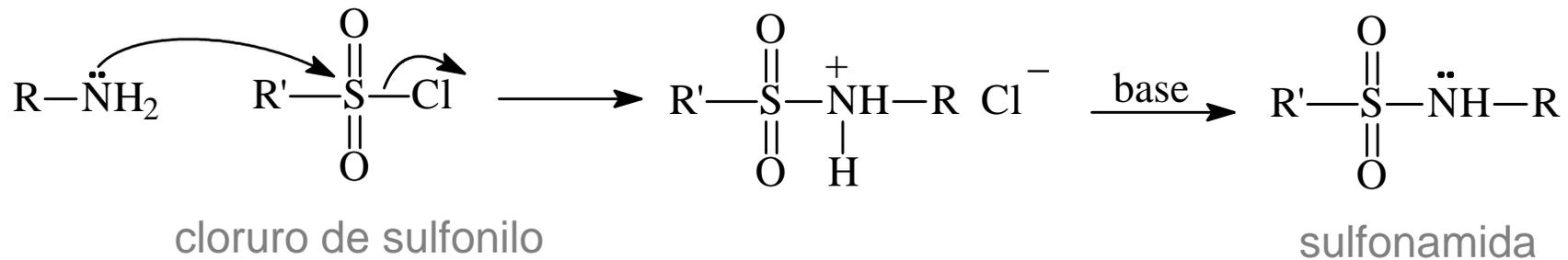


Formación de las Sulfonamidas



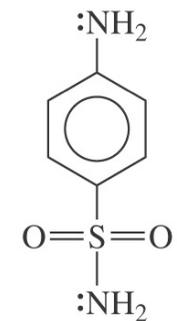
Cloruros de sulfonilo son cloruros de ácido de los ácidos sulfónicos

- Aminas primarias y secundarias reaccionan con cloruros de sulfonilo.



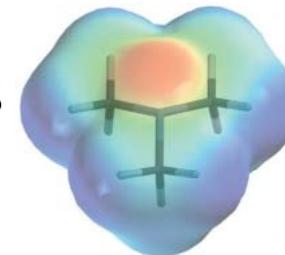
- Drogas sulfa son sulfonamidas que son agentes antibacterianos

Sulfonamida son amidas de los ácidos sulfónicos



sulfanilamida

Formación de las Sulfonamidas



Sulfamidas son sulfonamidas que se utilizan como agentes antibacterianos.

1936 sulfanilamida efectiva contra las infecciones debidas a estreptococos.

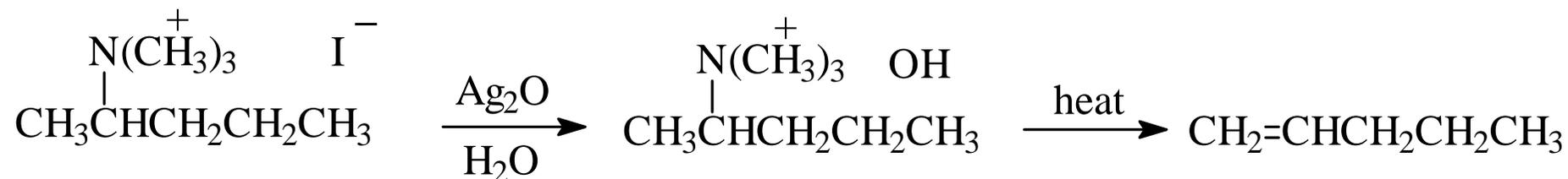
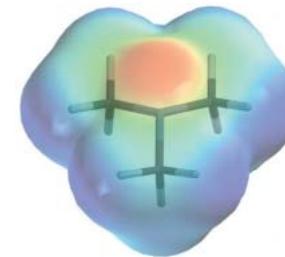


sulfanilamida

Análogo al *p*-aminobenzoico. Los estreptococos utilizan este ácido para sintetizar ácido fólico, compuesto esencial para su crecimiento y reproducción.

Aminas como grupos salientes.

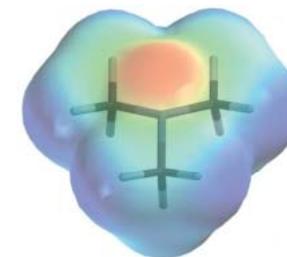
Eliminación de Hofmann



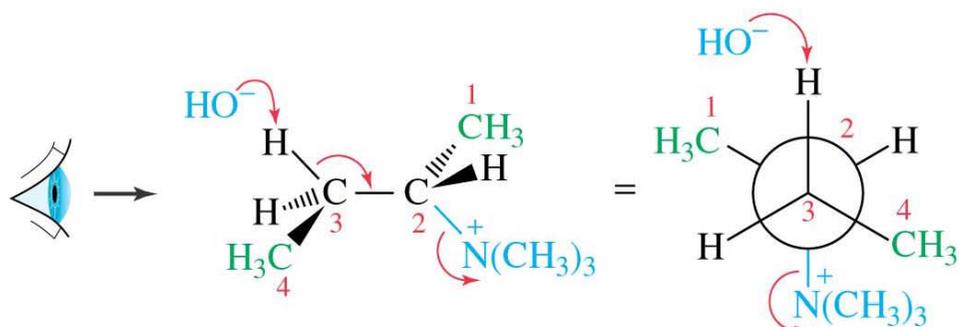
Las sales de amonio cuaternario tienen un buen grupo saliente – una amina neutra.

El calentamiento del hidróxido de amonio cuaternario da lugar a una eliminación E2 y produce el alqueno menos sustituido: el volumen del Gs interfiere en la disposición coplanar.

Mecanismo E2

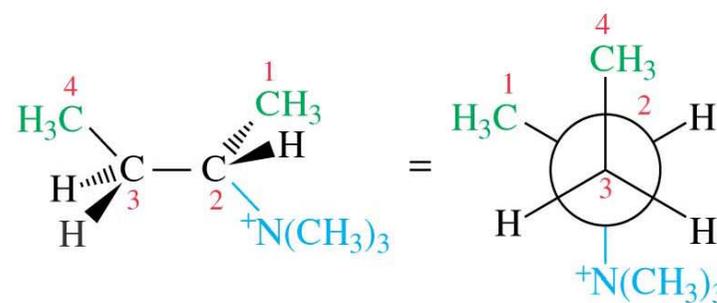


Observación a lo largo del enlace C1—C2



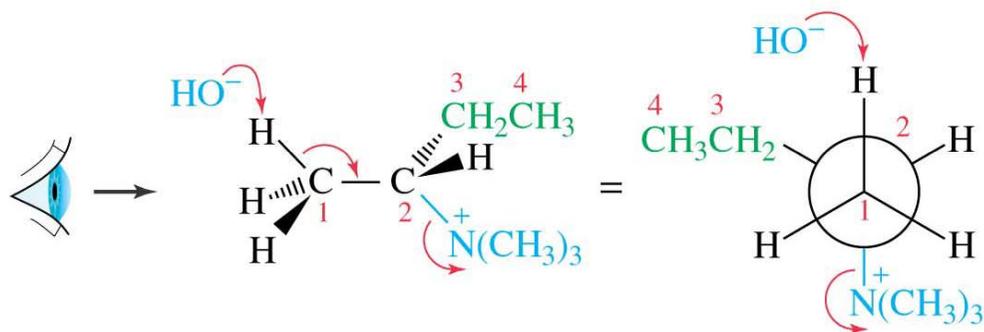
requerida para una E2 (menos estable)

Conformación más estable en torno a C2—C3



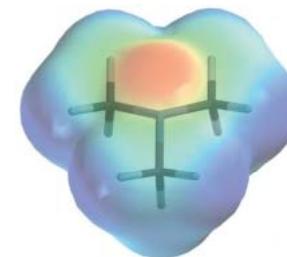
más estable (en esta conformación la E2 es posible)

Observación a lo largo del enlace C1—C2



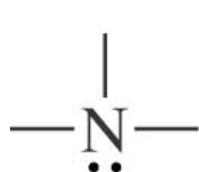
(Cualquiera de estas tres conformaciones alternadas son apropiadas para la eliminación E2.)

Oxidación de Aminas

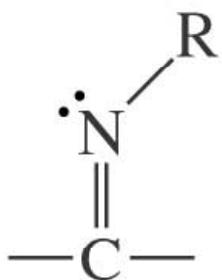


Las aminas **se oxidan fácilmente**, incluso al aire.
Agentes oxidantes comunes: H_2O_2 , MCPBA.

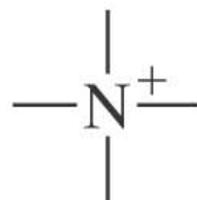
- Aminas 2^a se oxidan a **hidroxilamina** (-NOH).
- Aminas 3^a se oxidan a **óxidos de amina** (-N⁺-O⁻).



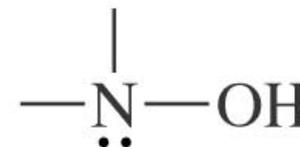
amina



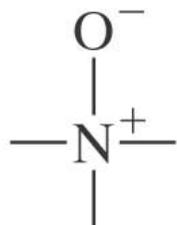
imina



sal de amonio



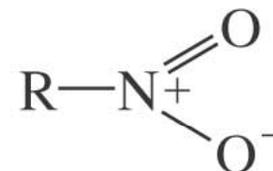
hidroxilamina



óxido de amina

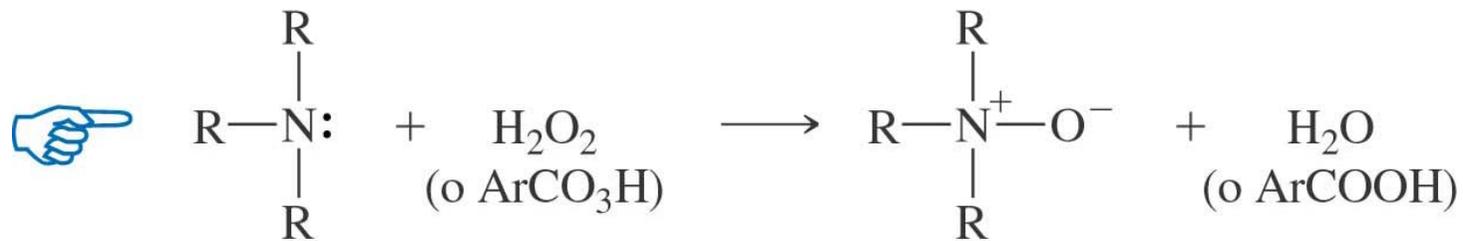
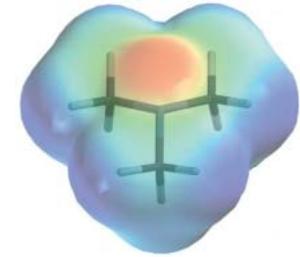


nitroso



nitro

Oxidación de aminas. Eliminación de Cope



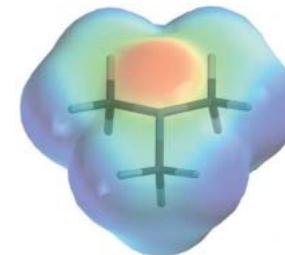
amina terciaria

óxido de amina terciaria

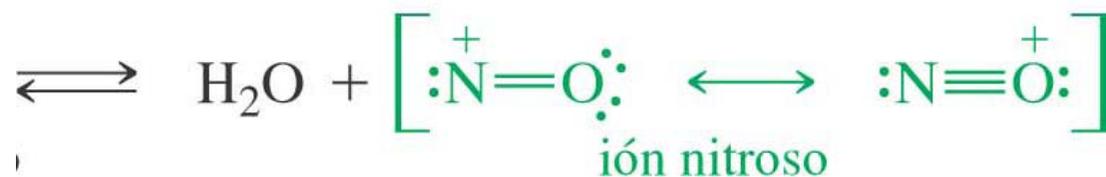
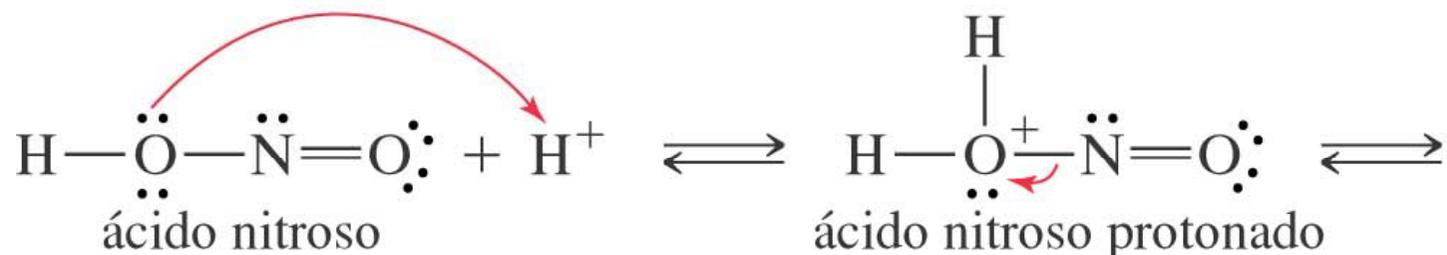


Los **óxidos de amina** dan la eliminación para formar el alqueno menos sustituido en condiciones más suaves que la reacción de Hofmann.

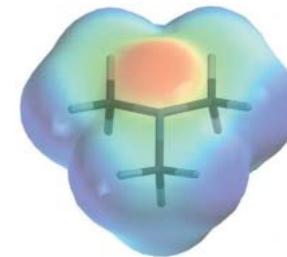
Ácido Nitroso como Reactivo



- El **ácido nitroso** se produce *in situ* por el nitrito de sodio con HCl.
- El ácido nitroso se protona, pierde agua para formar el ion nitrosonio.



Reacción con Ácido Nitroso

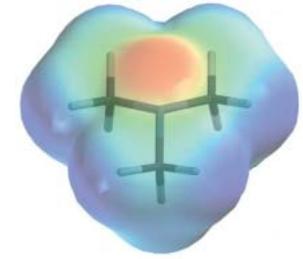


- Aminas 1^a forman sales de diazonio, $R-N^+ \equiv N$.

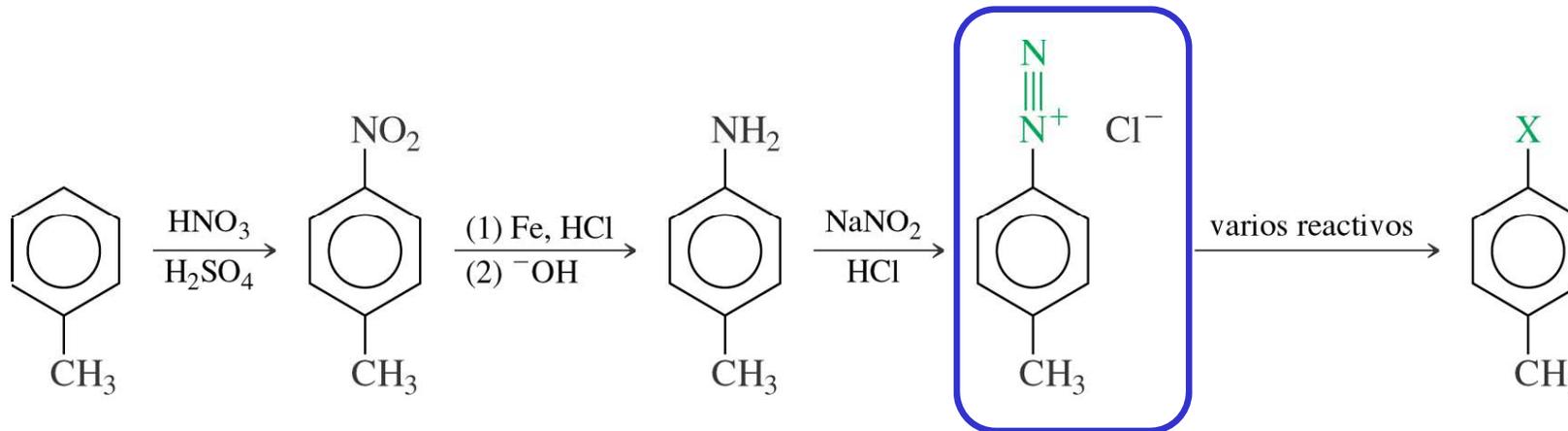
Las sales de alquildiazonio son inestables, pero las sales de arenodiazonio se utilizan para la síntesis.

- Aminas 2^a forman *N*-nitrosoaminas, $R_2N-N=O$, se ha visto que causan cancer a los animales de laboratorio.

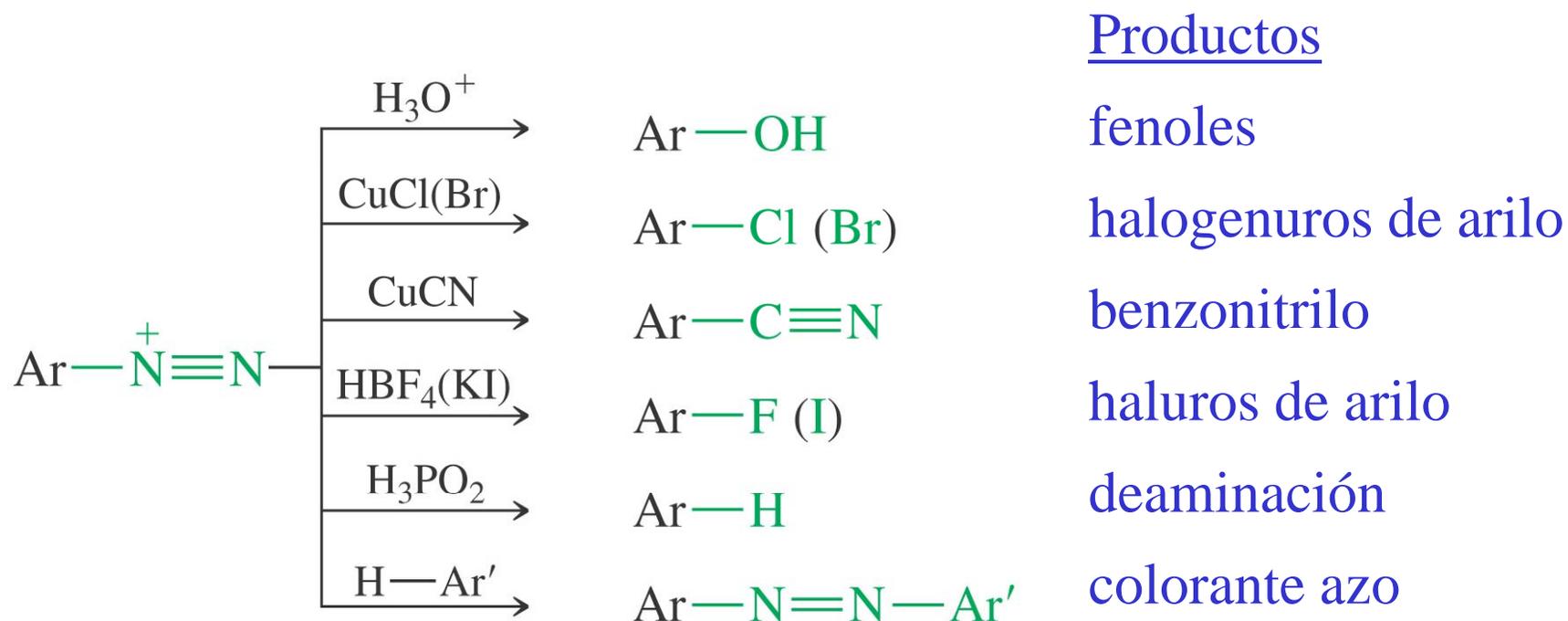
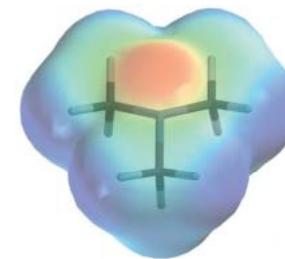
Sales de diazonio aromáticas



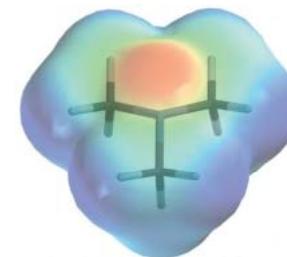
- Estable en solución entre 0° y 10°C.
- El grupo $-N\equiv N^+$ se reemplaza por distintos grupos.
- El nitrógeno gas, N_2 , es un subproducto.



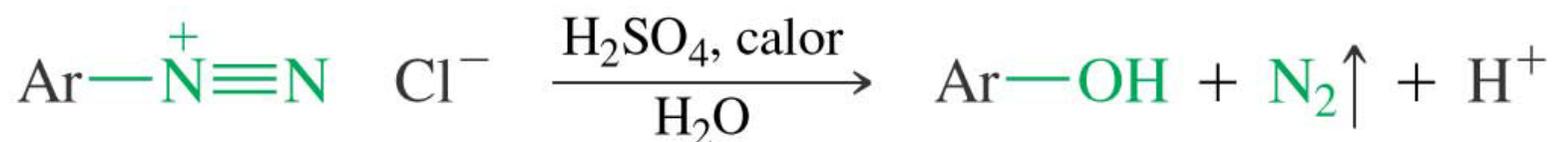
Sales de diazonio aromáticas



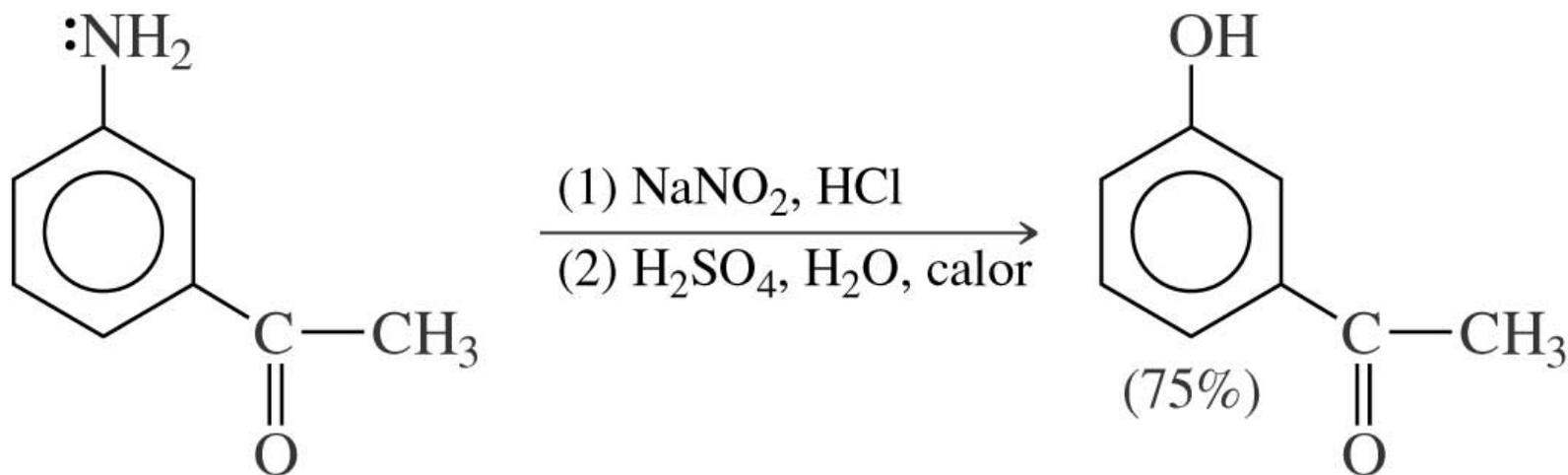
Reacciones de Sales de diazonio aromáticas



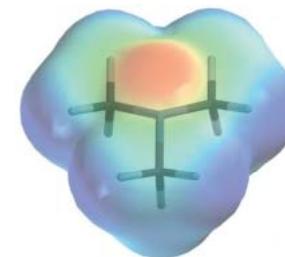
Hidrólisis: sustitución del grupo diazonio por el grupo hidroxilo



Ejemplo:

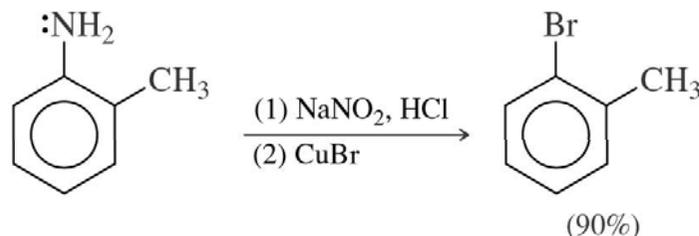
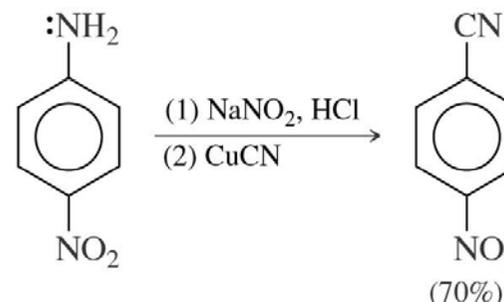
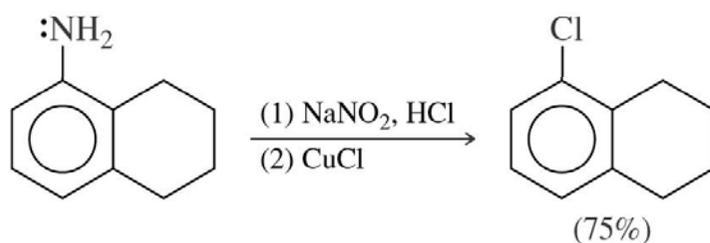


Sales de diazonio aromáticas

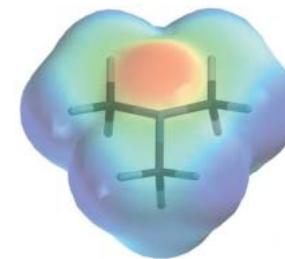


Reacción de Sandmeyer: Sustitución del grupo diazonio por cloro, bromo o cianuro

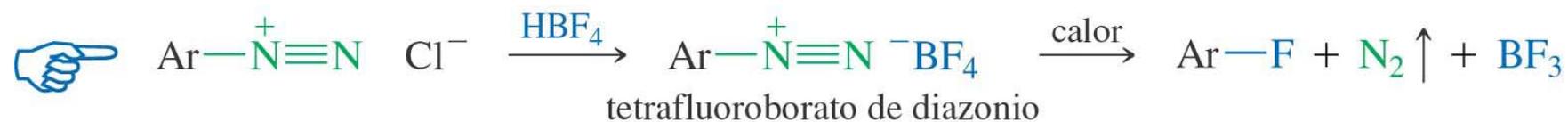
Reacción de Sandmeyer



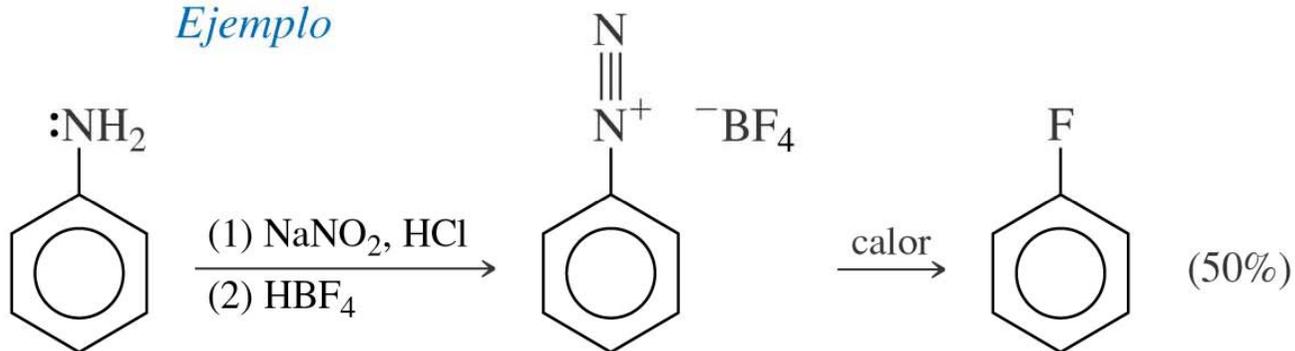
Sales de diazonio aromáticas



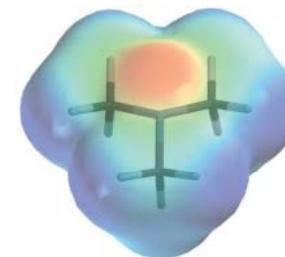
Sustitución por fluoruro



Ejemplo



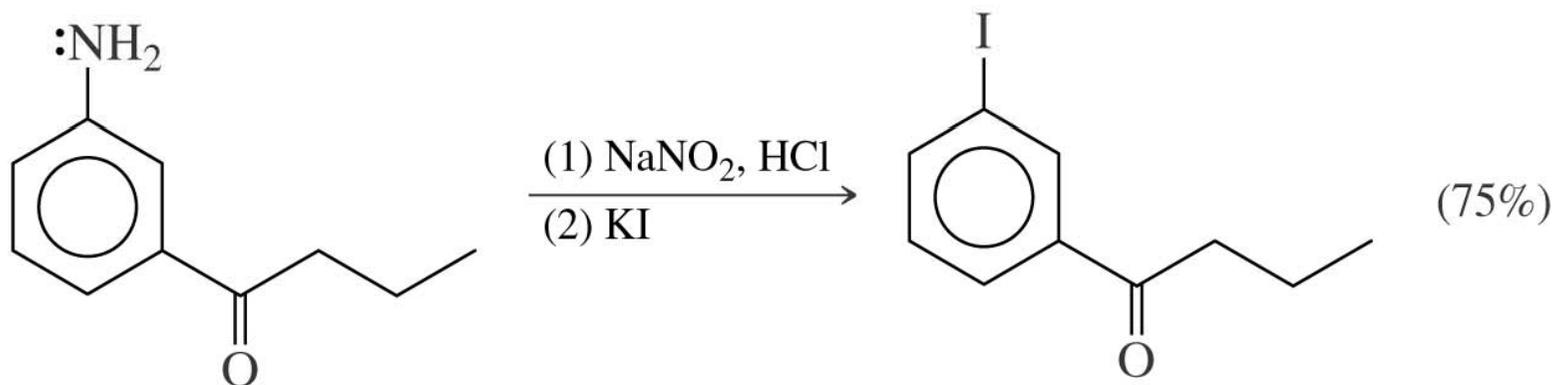
Sales de diazonio aromáticas



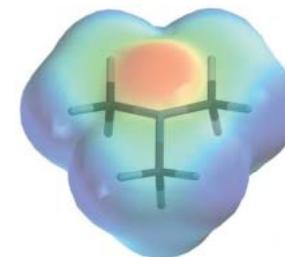
Sustitución por yoduro



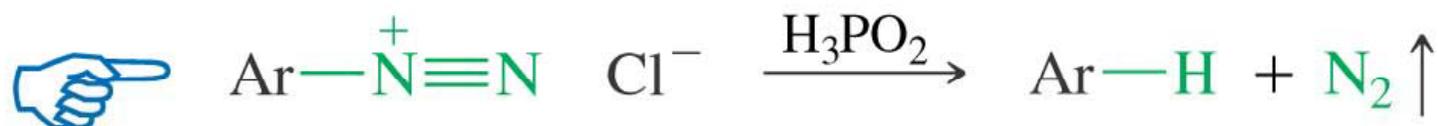
Ejemplo



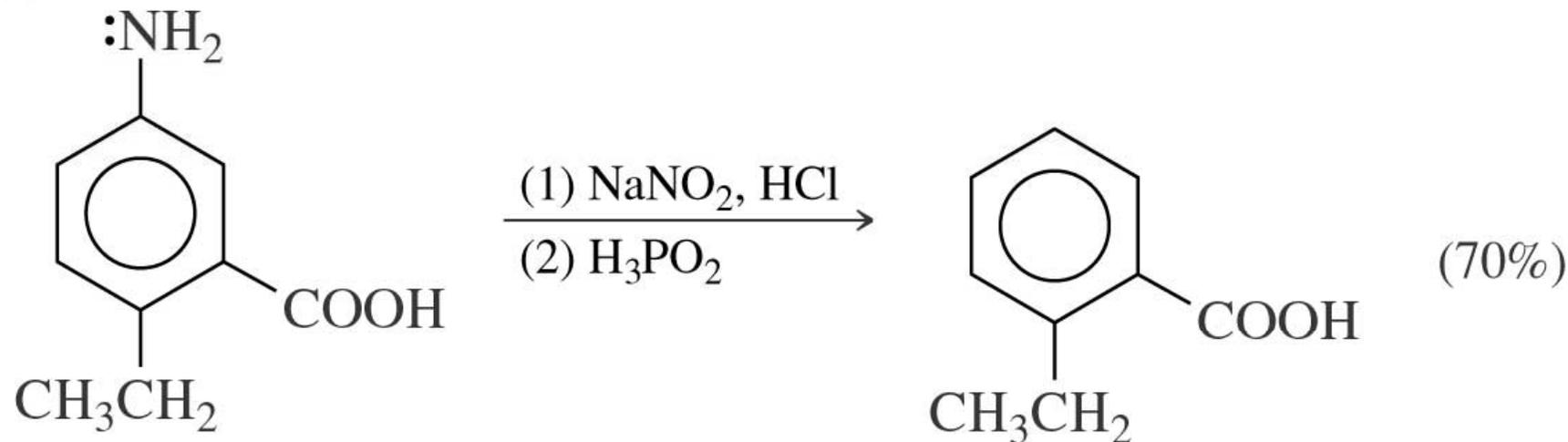
Sales de diazonio aromáticas



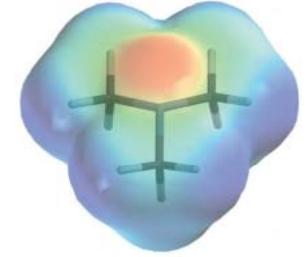
Reducción a hidrógeno: desaminación de anilinas



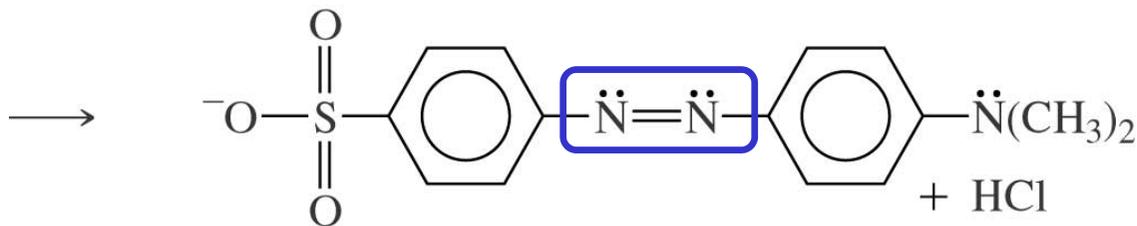
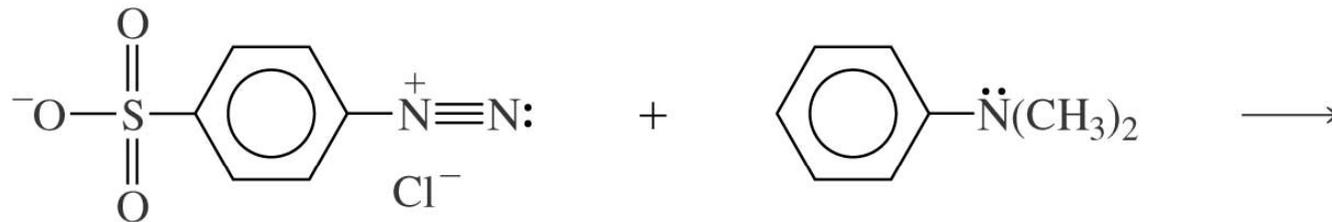
Ejemplo



Sales de diazonio aromáticas

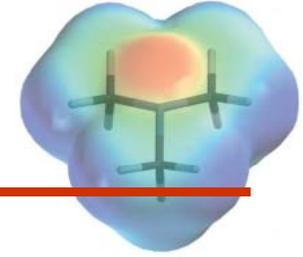


Acoplamiento diazo



anaranjado de metilo (indicador)

Colorantes AZOICOS



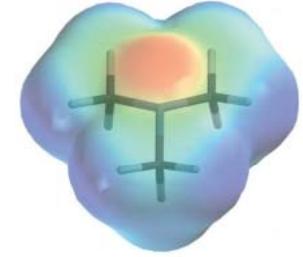
40 % del total de colorantes producidos en la IQ.

Se utilizan pocas materias primas y cientos de compuestos intermedios.

Algunos colorantes azo tienen **grupos sulfonato o carboxilato** → solubles en agua y ayudan a fijar el colorante en las superficies polares de las fibras textiles (algodón y lana).



Colorantes AZOICOS



Características técnicas de los azocolorantes

1. Tonos de color

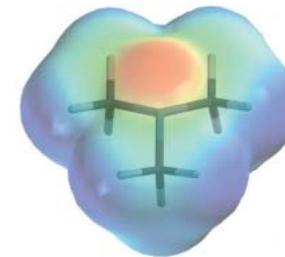
modificación de sustituyentes
extensión de sistema conjugado

2. Estabilidad a la luz

- Los fotones de luz visible y el oxígeno pueden romper el enlace – N=N – por un mecanismo radicalario, decolorando los tejidos dañinos
- Para evitarlo hay que proteger el cromóforo:



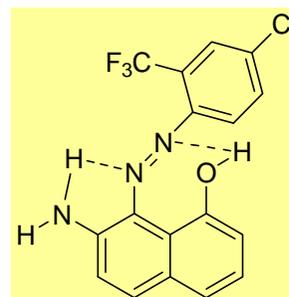
Colorantes AZOICOS



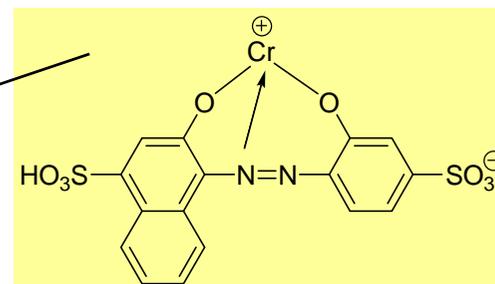
- Para evitarlo hay que proteger el cromóforo:

a) grupos voluminosos vecinos

b) sustituyentes que formen puentes de H

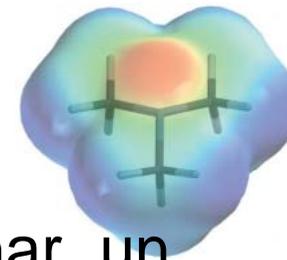


c) formación de complejos metálicos:

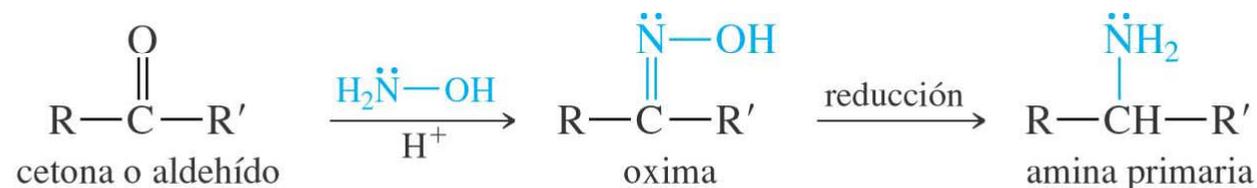


oscurecimiento del color

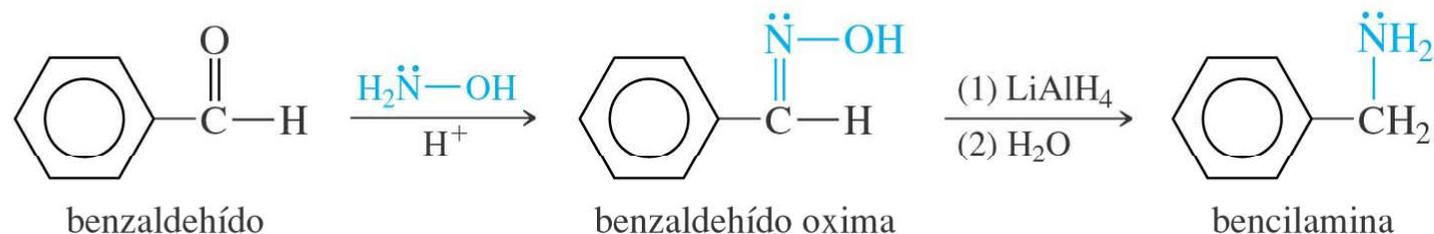
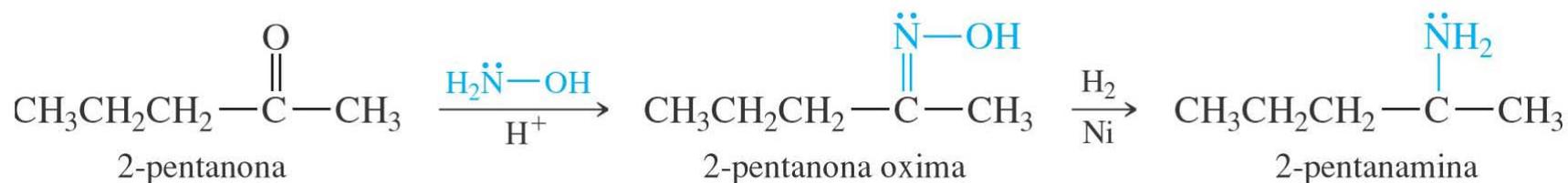
Síntesis por Aminación Reductiva



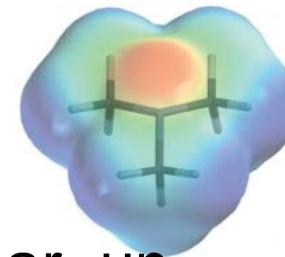
Para producir una **amina 1^a**, se hace reaccionar un aldehído o una cetona con hidroxilamina, entonces se reduce la **oxima**.



Ejemplos



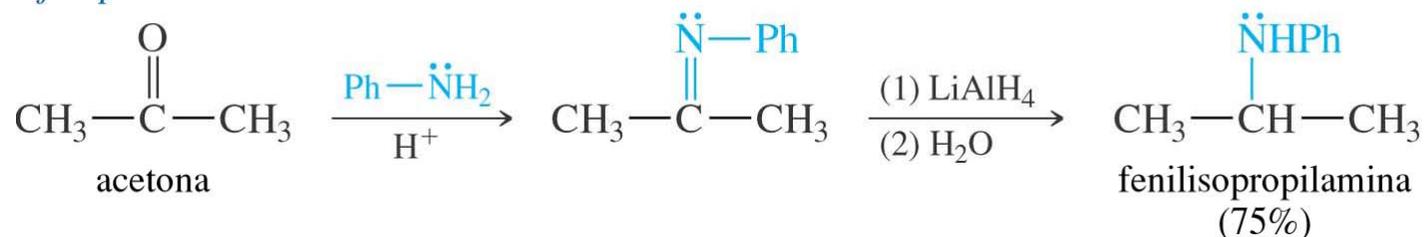
Síntesis por Aminación Reductiva



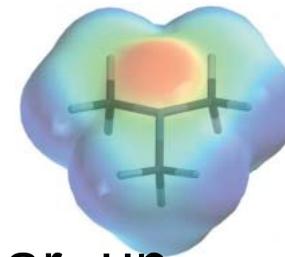
Para producir una **amina 2ª**, se hace reaccionar un aldehído o una cetona con una amina 1ª y entonces se reduce a **imina N-sustituida**.



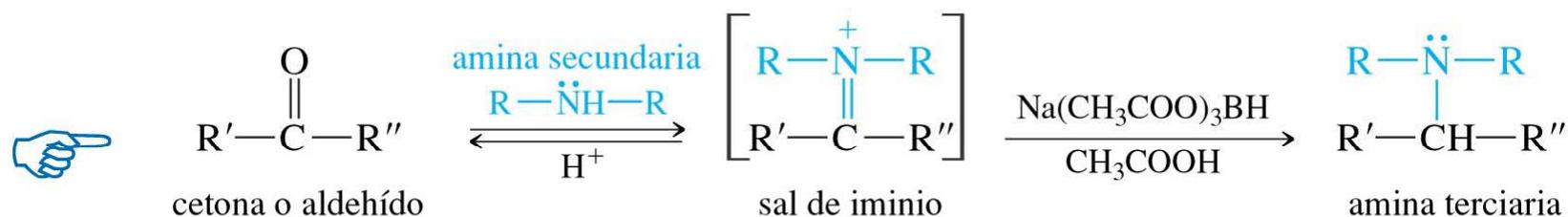
Ejemplo



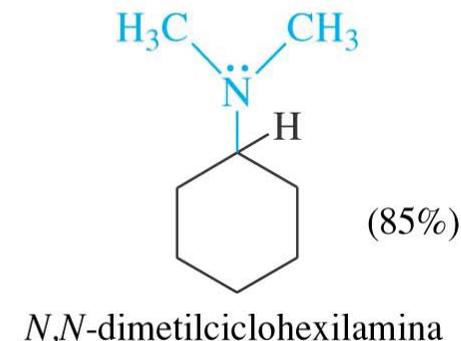
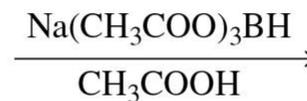
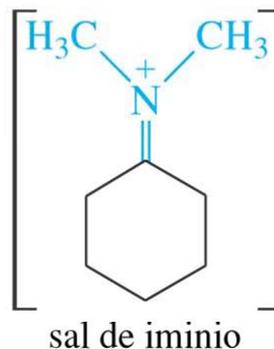
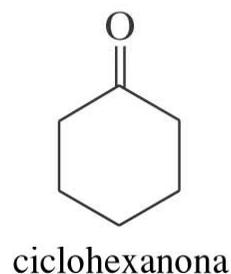
Síntesis por Aminación Reductiva



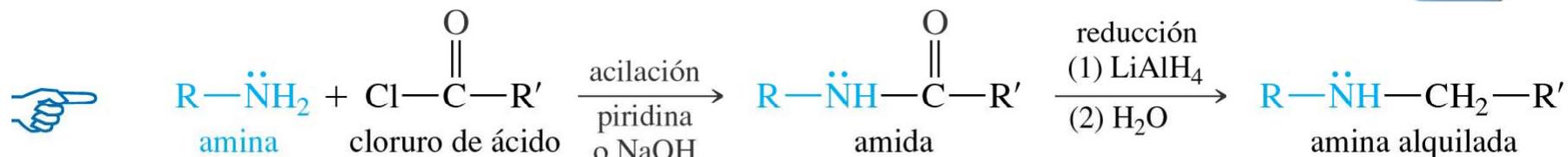
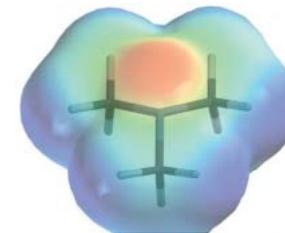
Para producir una **amina 3ª**, se hace reaccionar un aldehído o una cetona con una amina 2ª y entonces se reduce a la **sal de iminio**.



Ejemplo



Acilación-Reducción

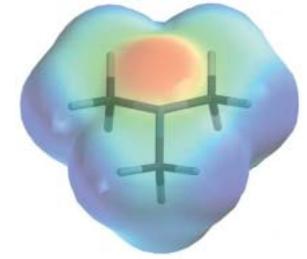


Acilación: un cloruro de ácido reacciona con amoníaco o con una amina primaria o con una amina secundaria para formar una **amida**.

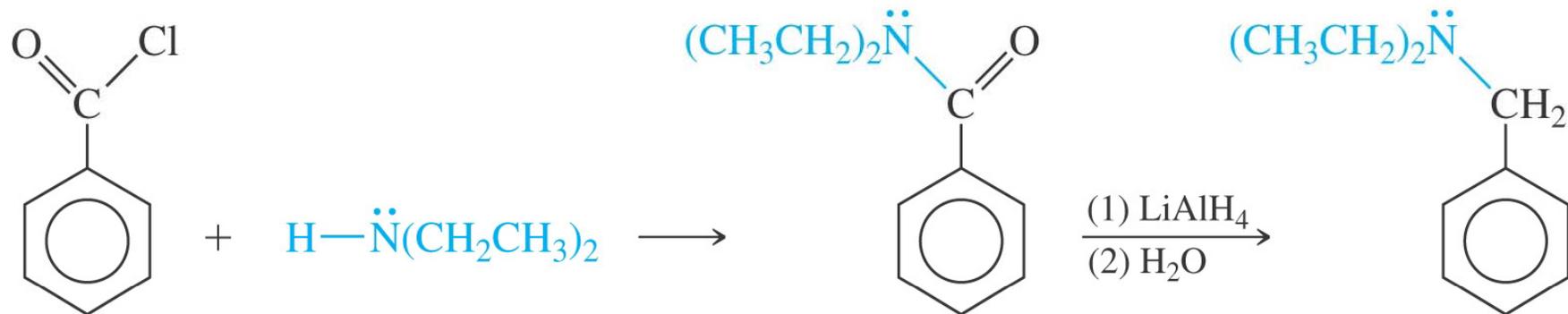
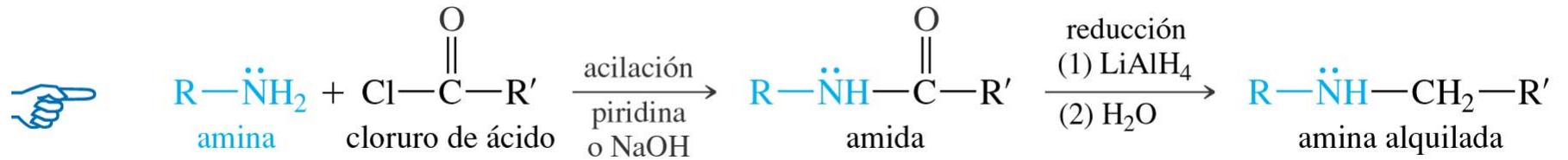
Reducción: el grupo carbonilo de la amida C=O se reduce a **CH₂** con hidruro de litio y aluminio.

- El amoníaco da una amina 1^a.
- Una amina 1^a da una amina 2^a.
- Una amina 2^a da una amina 3^a.

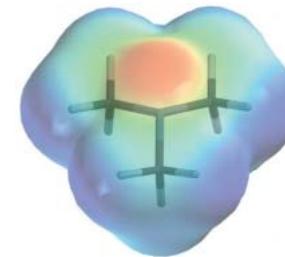
Ejemplos



Acilación-reducción



Síntesis limitada a aminas 1ª



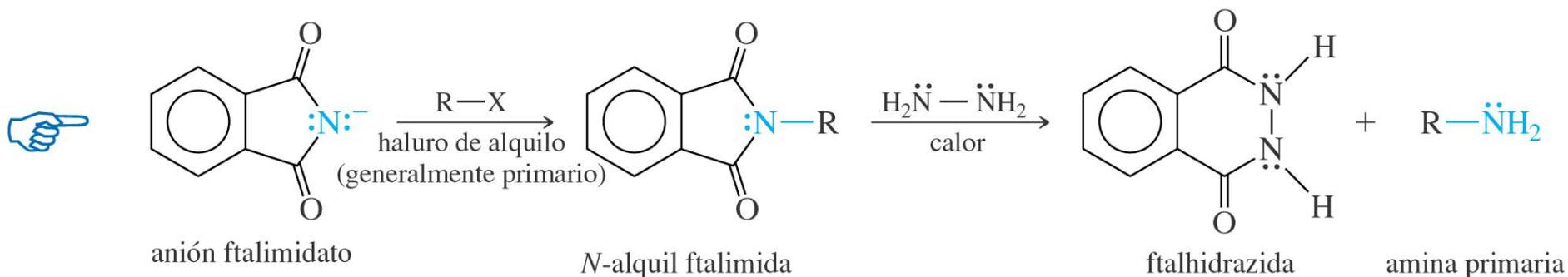
Alquilación Directa

El uso de un **gran exceso de amoniac** (10:1) con un halogenuro de alquilo primario o tosilato.

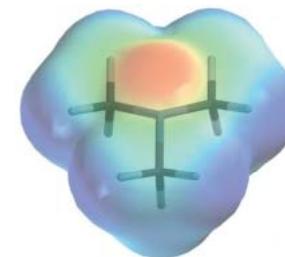
Mecanismo de reacción S_N2 .



Síntesis de Gabriel



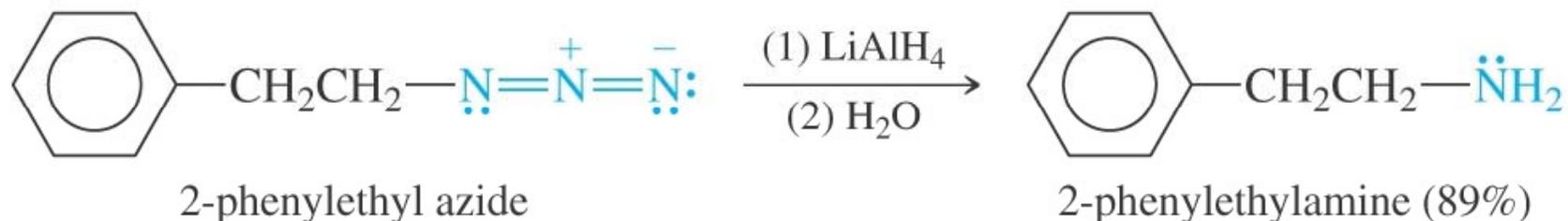
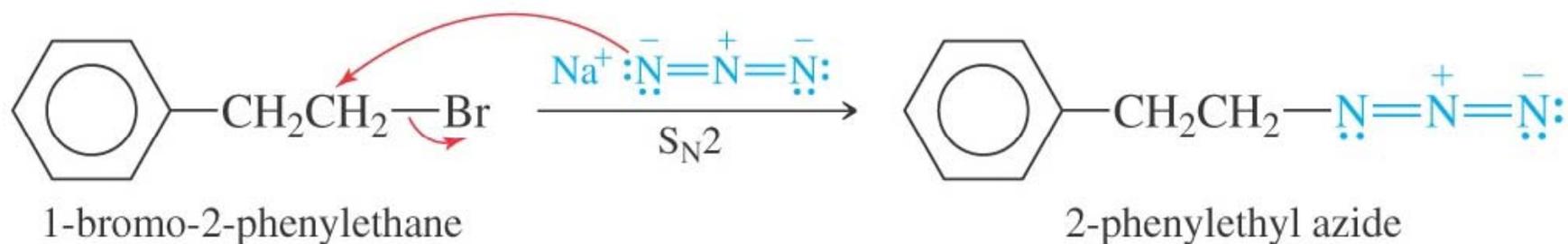
Síntesis limitada a aminas 1^a



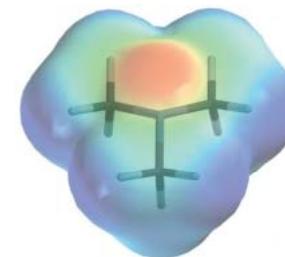
Reducción de Azidas

El ion azida, N_3^- , es un buen nucleófilo.

Reacciona la azida con un halogenuro no impedido 1° o 2° o un tosilato ($\text{S}_{\text{N}}2$).



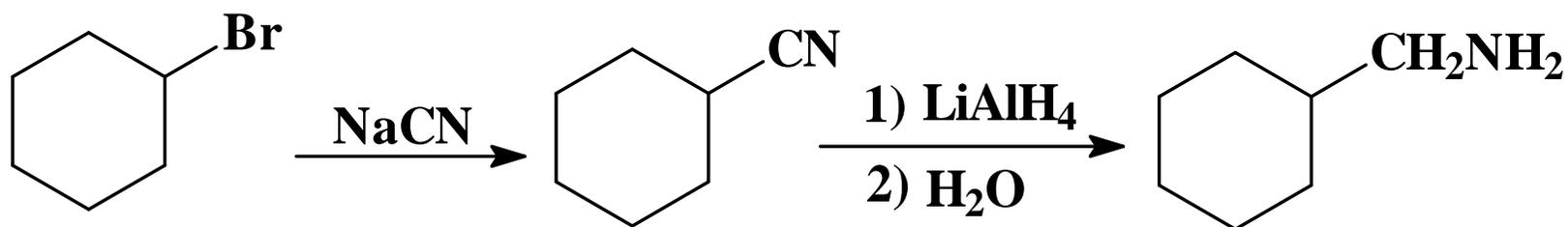
Síntesis limitada a aminas 1^a



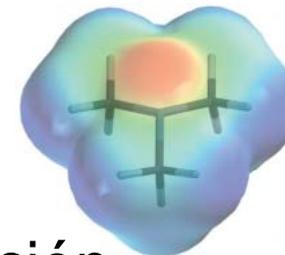
Formación y Reducción de Nitrilos

El nitrilo, $-\text{C}\equiv\text{N}$, es un buen nucleófilo $\text{S}_{\text{N}}2$.

La reducción con H_2 o LiAlH_4 añade $-\text{CH}_2\text{NH}_2$.

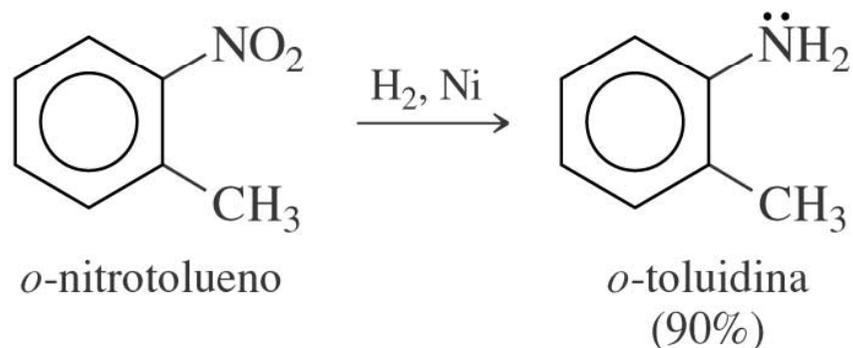
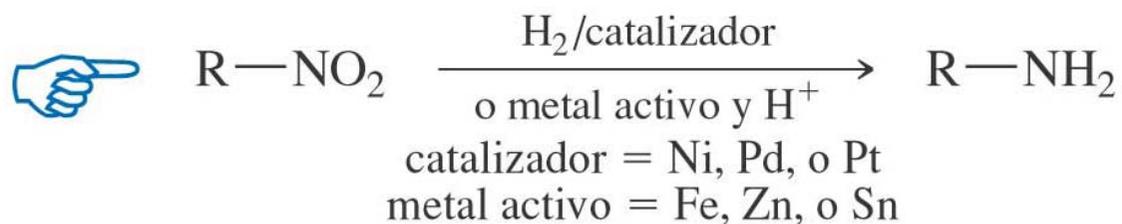


Reducción de Nitrocompuestos

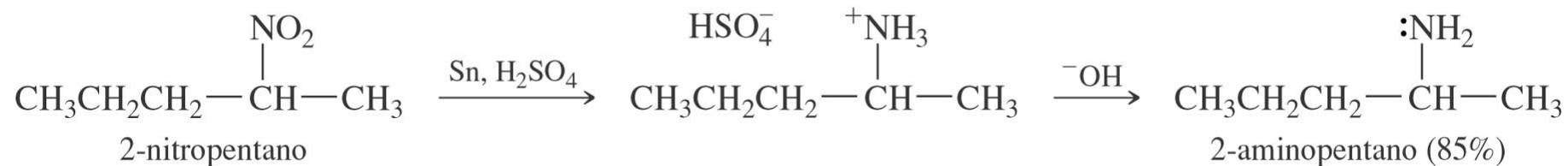
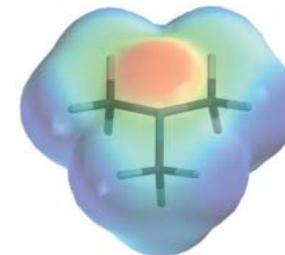


Los grupos -NO_2 se reducen a -NH_2 por hidrogenación catalítica, metal activo con ácido.

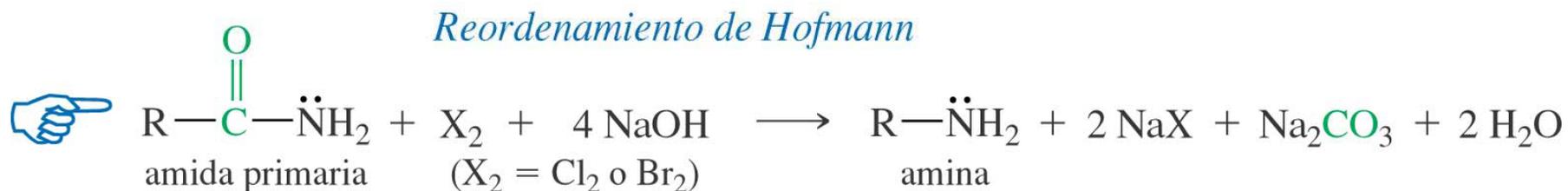
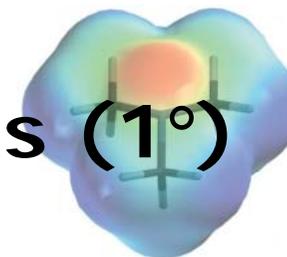
Se utiliza normalmente para sintetizar anilinas.



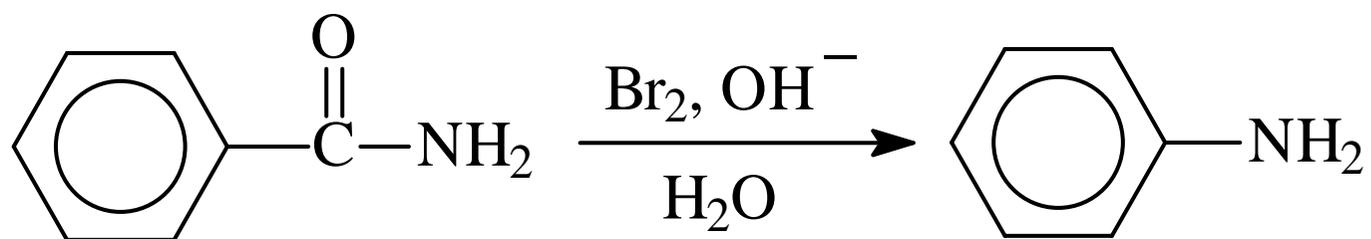
Reducción de Nitrocompuestos



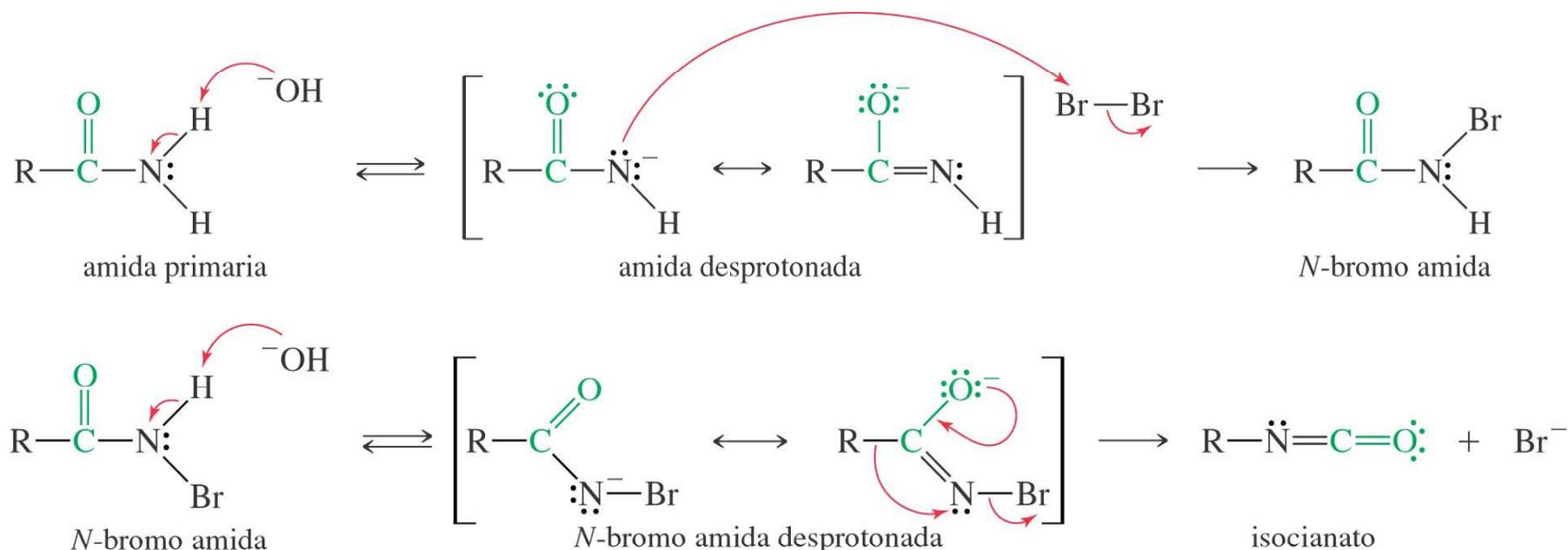
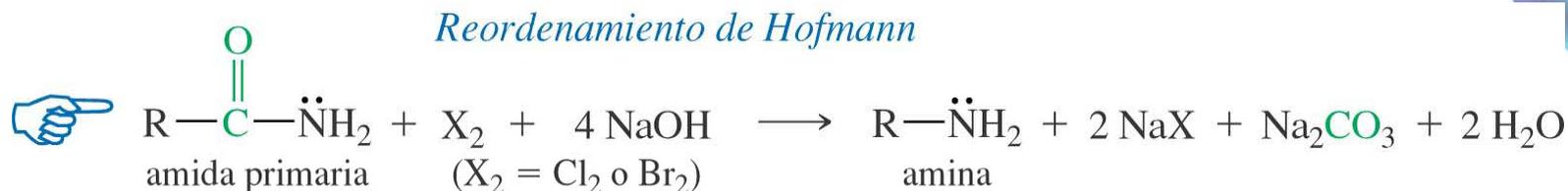
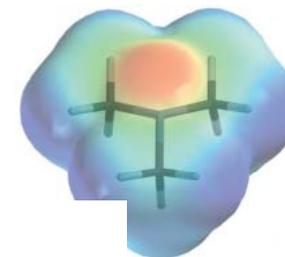
Transposición de Hofmann de Amidas (1°)



En presencia de una **base fuerte**, las **amidas primarias** reaccionan con cloro o bromo para formar **aminas con un carbono menos**.



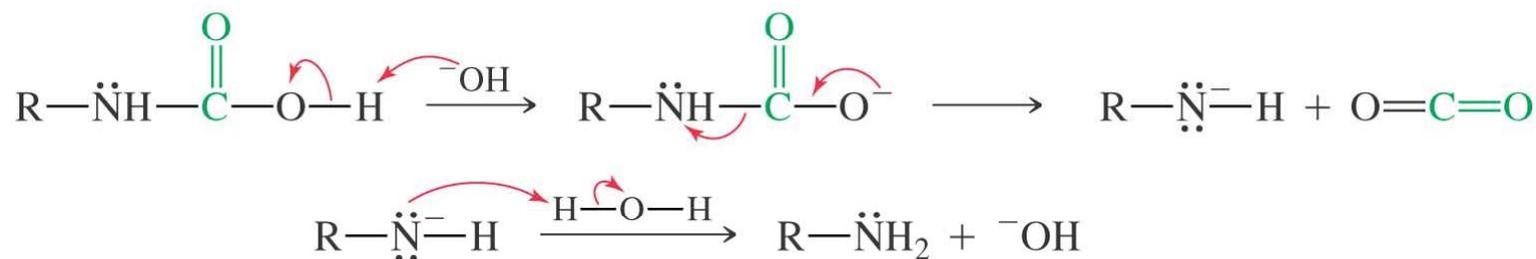
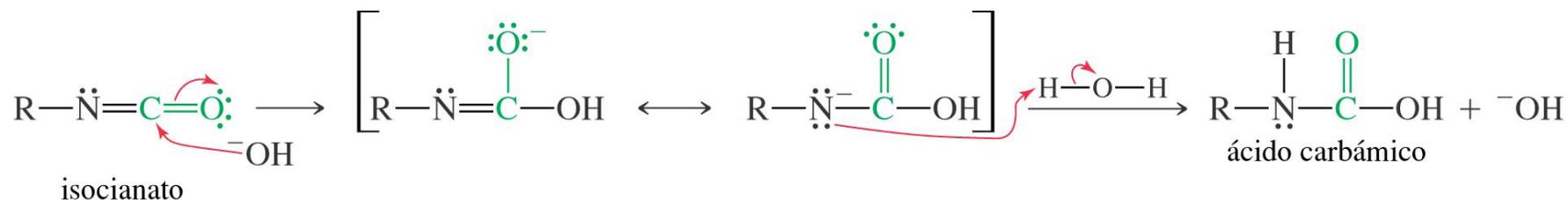
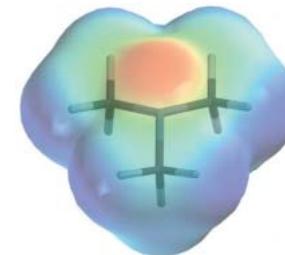
Mecanismo de Hofmann (1)



Desprotonación de la amida y **ataque nucleófilo** al Bromo.

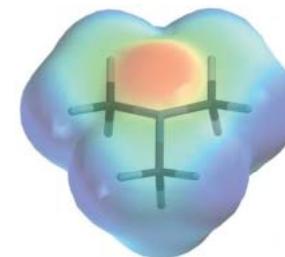
Segunda desprotonación y **reordenamiento** con pérdida de Br⁻.

Mecanismo de Hofmann (2)



El isocianato reacciona con agua para formar **ácido carbámico**, que pierde CO_2 y se produce la **amina**.

Tema 17. AMINAS



Las imágenes utilizadas para la preparación de este tema proceden de dos libros de Química Orgánica:

- L.G. Wade, Organic Chemistry, 6^aEd. Pearson International, 2005*
- K.P.C. Vollhardt, Organic Chemistry, 4^aEd, Freeman 2003*