

# **Tema 7**

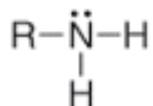
## **Aminas**

Clasificación, estructura y reactividad. Propiedades físicas y ácido-base. Reacciones de las aminas. Métodos de síntesis.

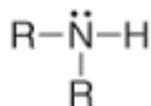


# Aminas

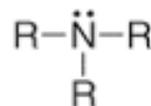
## Clasificación



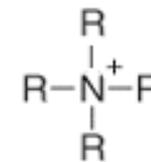
amina 1<sup>a</sup>



amina 2<sup>a</sup>



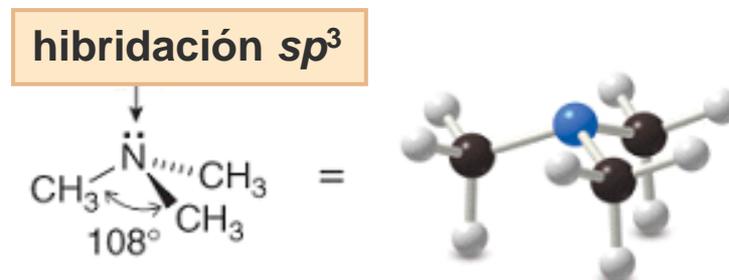
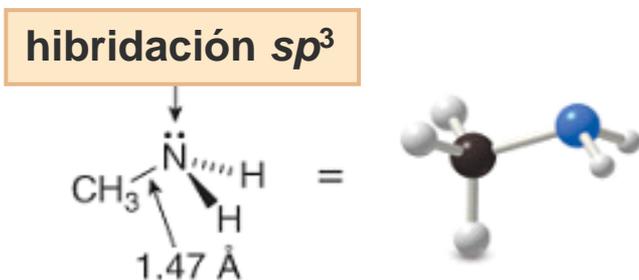
amina 3<sup>a</sup>



sal de amino  
cuaternaria

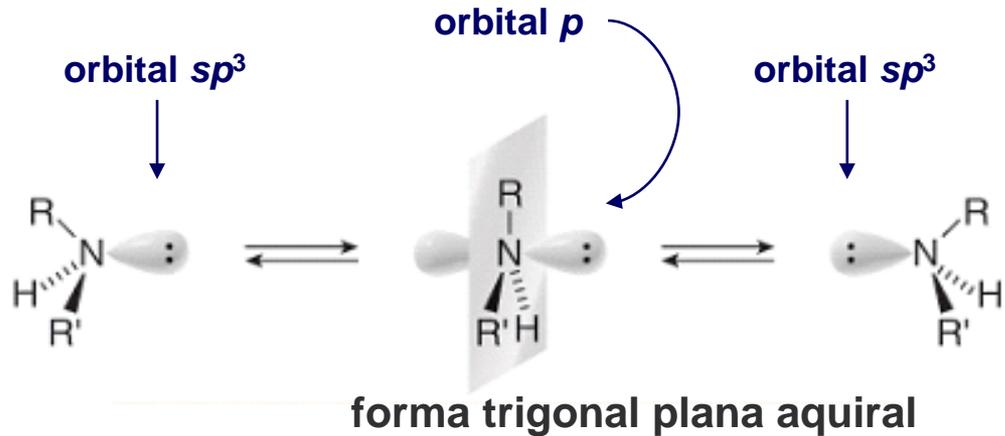
## Estructura y Enlace

- El átomo de N de las aminas presenta hibridación  $sp^3$ , su forma es de pirámide trigonal y sus ángulos de enlace son aproximadamente de  $109.5^\circ$ .



# Aminas. Estructura y enlace

- Las aminas terciarias con 3 sustituyentes diferentes son “quirales”. Sin embargo, la quiralidad se ignora porque ambos enantiómeros se interconvierten rápidamente a temperatura ambiente, y lo hacen pasando por una estructura trigonal plana aquiral.



rápida interconversión

- En las sales de amonio cuaternarias con cuatro grupos alquilo diferentes unidos al nitrógeno, el átomo de nitrógeno es un centro estereogénico y son quirales, porque no hay posibilidad de interconversión.



## Aminas. Propiedades físicas

- Las aminas tienen momentos dipolares  $\neq 0$  debido a que sus enlaces C—N y N—H son polares.



$$\mu = 0,0\text{D}$$

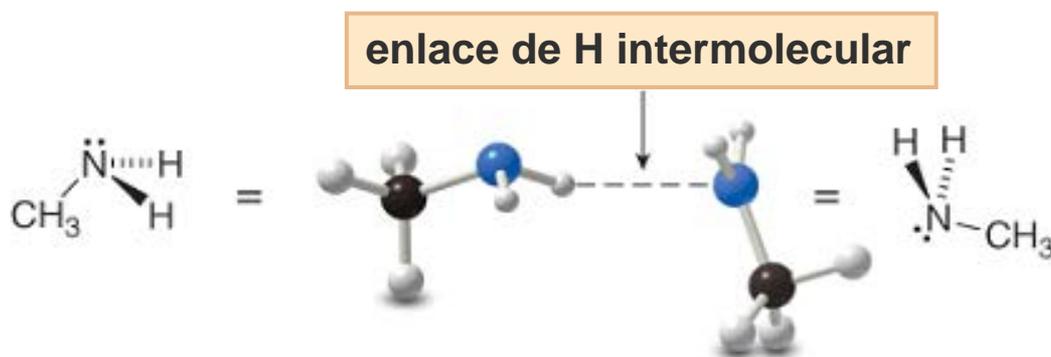


$$\mu = 1,2\text{D}$$



$$\mu = 1,7\text{D}$$

- Pueden establecer interacciones dipolo-dipolo.
- Las 1<sup>as</sup> y 2<sup>as</sup> pueden establecer enlaces de hidrógeno intermoleculares porque tienen enlaces N—H.
- Como el nitrógeno es menos electronegativo que el oxígeno, los enlaces que establece con el hidrógeno son más débiles que los que se establecen entre el O y el H.



## Aminas. Propiedades físicas

- Las aminas 1<sup>as</sup> y 2<sup>as</sup> tienen puntos de ebullición mayores que los éteres de peso molecular similar, pero menores que los de los alcoholes.



Pm: 74  
p.e. 38 °C



Pm: 73  
p.e. 78 °C



Pm: 74  
p.e. 117 °C

aumento de las fuerzas intermoleculares 

- Las aminas 3<sup>as</sup> tienen puntos de ebullición menores que los de las aminas 1<sup>as</sup> y 2<sup>as</sup> porque no pueden establecer enlaces de hidrógeno intermoleculares.



Pm: 73  
p.e. 38 °C



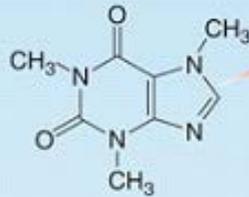
Pm: 73  
p.e. 56 °C

- La solubilidad en agua depende del número de C de la amina. Las que tienen menos de 5 C son solubles, las de mayor número de C son insolubles porque la porción no polar de la molécula es demasiado grande para disolverse en un disolvente polar como el H<sub>2</sub>O.



# Aminas

Aminas interesantes, **alcaloides**:

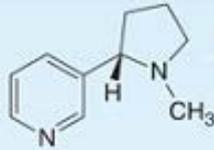


cafeína



cafe

la **cafeína** es un estimulante del sistema nervioso central, es capaz de quitar la somnolencia y restaurar el nivel de alerta.

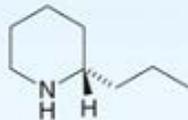


nicotina



tabaco

la **nicotina** es un potente veneno, se usa en insecticidas (fumigantes para invernaderos). A baja concentración, es un estimulante y es uno de los principales factores de adicción al tabaco.



coniína



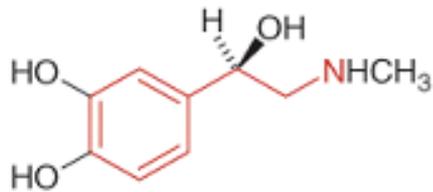
cicuta

la **coniína** es una neurotoxina que inhibe el funcionamiento del sistema nervioso central. Socrates fue condenado a morir bebiendo cicuta.

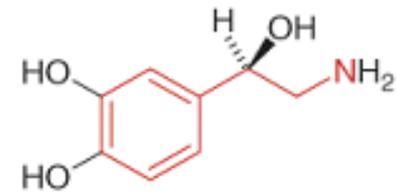


# Aminas

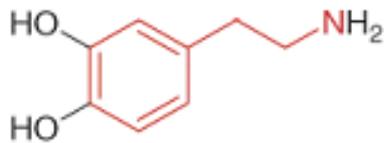
Aminas interesantes, **neurotransmisores y hormonas**:



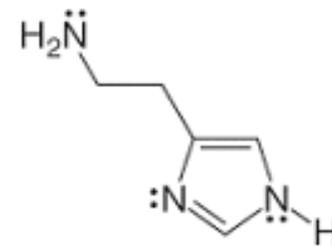
**adrenalina**



**noradrenalina**



**dopamina**

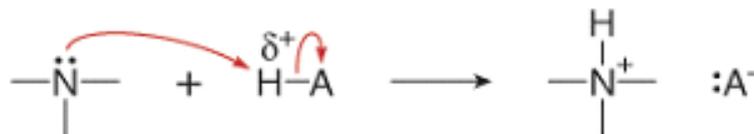


**histamina**

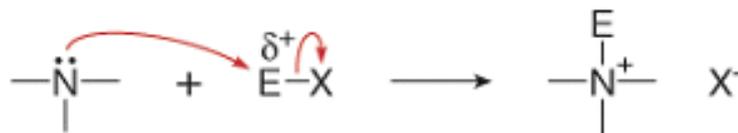


# Aminas. Reactividad

Reacción como base



Reacción como nucleófilo



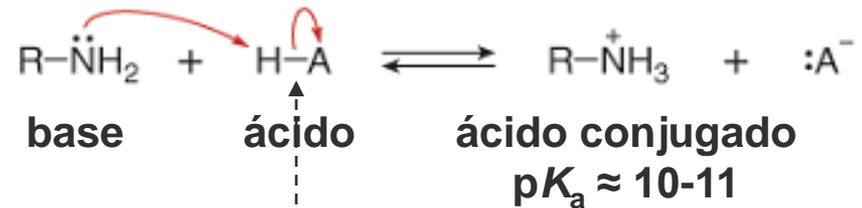
- Las aminas reaccionan como bases con compuestos que contengan protones ácidos
- Las aminas reaccionan como nucleófilos con compuestos electrófilos



# Aminas. Propiedades ácido-base

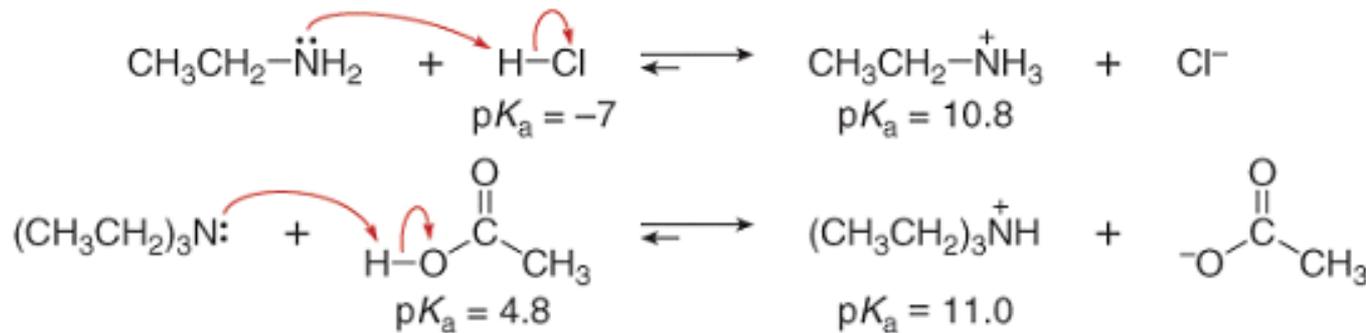
- Las aminas reaccionan como bases con una gran variedad de ácidos.

## Reacción ácido-base

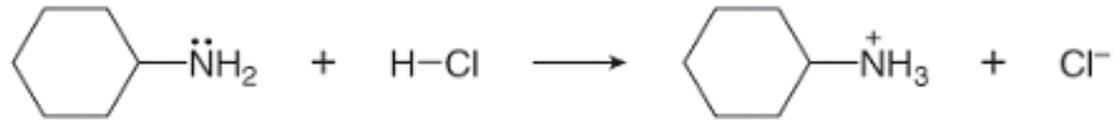


a favor de los productos  
cuando el  $\text{p}K_a$  del HA es  $< 10$

- Ejemplos:



# Aminas. Propiedades ácido-base



insoluble en  $\text{H}_2\text{O}$   
soluble en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

soluble en  $\text{H}_2\text{O}$   
insoluble en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

Separación de una mezcla de ciclohexilamina y ciclohexanol por extracción:

[1]  $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NH}_2$  +  $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{OH}$  +  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

[2]  $\text{HCl 10\%}$

[3]  $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NH}_3^+ \text{Cl}^-$  in  $\text{H}_2\text{O}$  and  $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{OH}$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

[1]: se disuelven la ciclohexilamina y el ciclohexanol en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

[2]: se añade una disolución acuosa de HCl al 10%, aparecen dos fases

[3]: se separan las dos fases



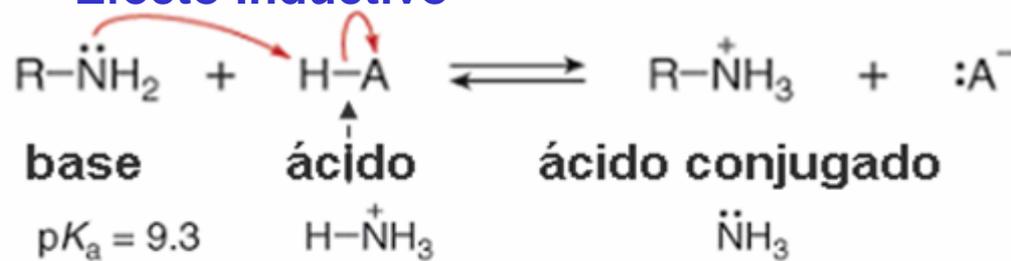
# Aminas. Propiedades ácido-base

## orden de basicidad de aminas alquílicas



El orden de basicidad de las aminas alquílicas puede explicarse por la influencia de dos tipos de efectos: los **efectos inductivos** de los grupos alquilo (**+I**) unidos al nitrógeno y el **efecto de solvatación** del catión amonio.

### Efecto Inductivo



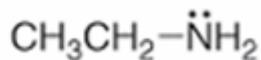
$pK_a$  menor  
ácido más fuerte



base más débil

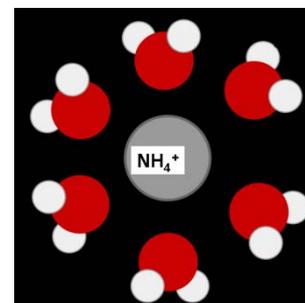


$pK_a$  mayor  
ácido más débil



base más fuerte

### Solvatación

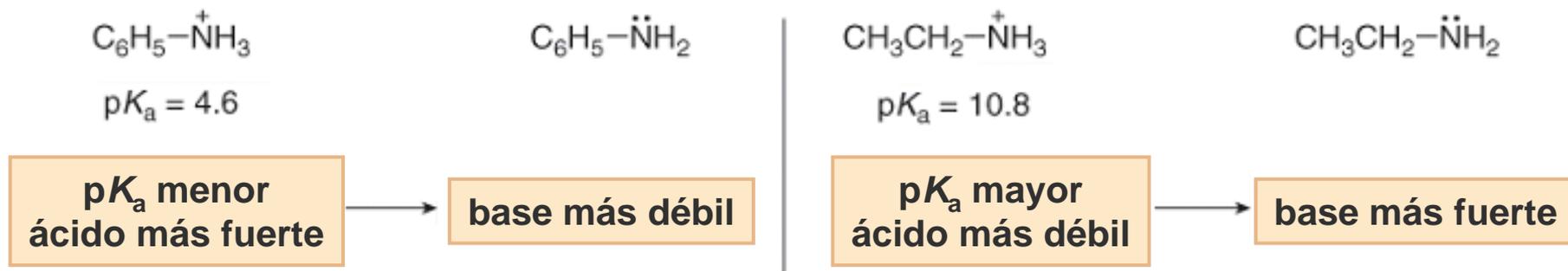


La solvatación es más efectiva cuantos menos grupos alquilo hay unidos al átomo de nitrógeno



## Aminas. Propiedades ácido-base

- Las aminas aromáticas son menos básicas que las aminas alquílicas porque el par de electrones del nitrógeno se deslocaliza en el anillo aromático y está menos disponible.



# Aminas. Propiedades ácido-base

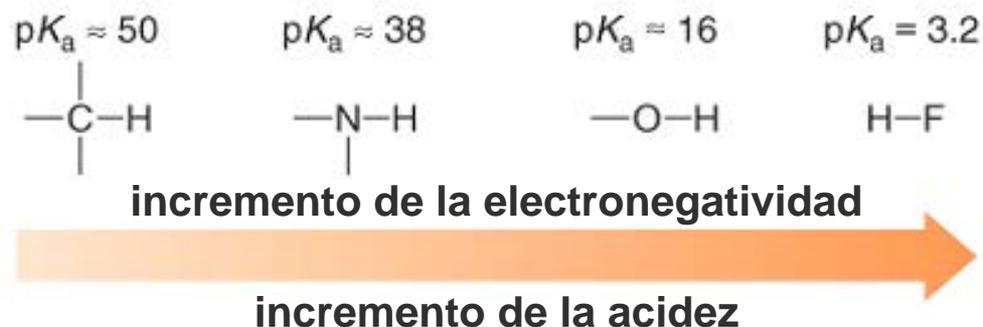
## Valores de $pK_a$ de algunas aminas alquílicas y aromáticas

	Compuesto	$pK_a$ del ácido conjugado	
Amoniaco	$NH_3$	9.3	
Aminas alquílicas		11.1	las aminas alquílicas tienen valores de $pK_a \sim 10-11$
	$(CH_3CH_2)_2NH$	11.1	
	$(CH_3CH_2)_3N$	11.0	
	$CH_3CH_2NH_2$	10.8	
Aminas aromáticas	$p\text{-}CH_3OC_6H_4NH_2$	5.3	el $pK_a$ disminuye a medida que la densidad electrónica del anillo de benceno es menor
	$p\text{-}CH_3C_6H_4NH_2$	5.1	
	$C_6H_5NH_2$	4.6	
	$p\text{-}NO_2C_6H_4NH_2$	1.0	



## Aminas. Propiedades ácido-base

- Las aminas también se comportan como ácidos débiles, aunque su acidez es unas 20 veces menor que la de los alcoholes análogos, el  $pK_a$  de una amina es del orden de 38 mientras que el de un alcohol es de 16.



- Para desprotonar una amina hacen falta bases muy fuertes como los compuestos organolíticos, los organomagnésicos, los metales alcalinos o el hidruro sódico.



## Aminas como nucleófilos

- **Reacción con haluros de alquilo:**  
formación de sales de amonio cuaternarias.
- **Reacción con compuestos carbonílicos:**  
formación de iminas y enaminas.
- **Reacción con cloruros y anhídridos de ácido:**  
formación de amidas.

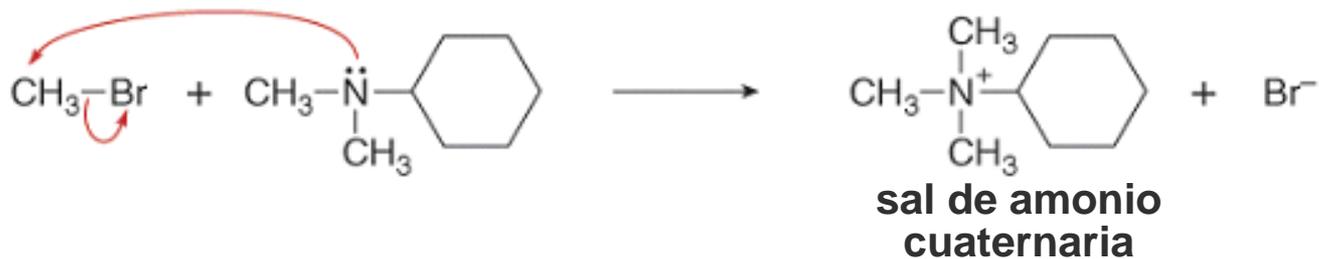
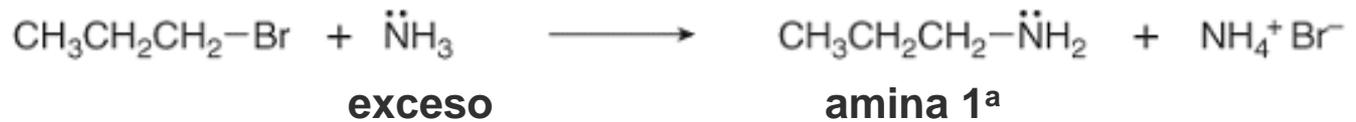


# Aminas como nucleófilos

## Reacción con haluros de alquilo

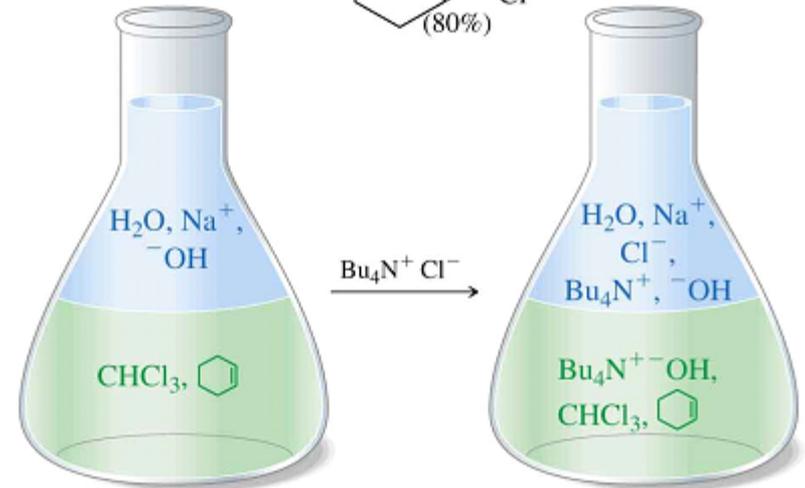
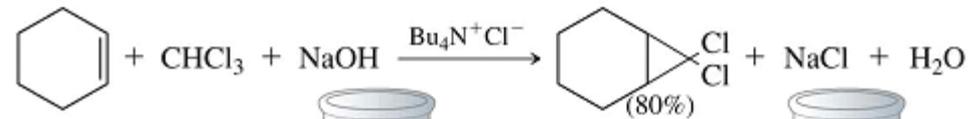
- Las aminas reaccionan con haluros de alquilo 1<sup>os</sup> a través de un mecanismo S<sub>N</sub>2.

S<sub>N</sub>2



# Sales de amonio cuaternarias como agentes de transferencia de fase

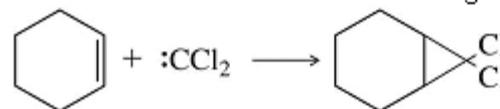
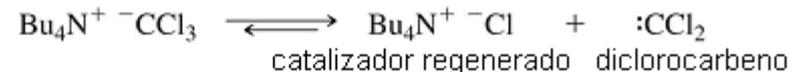
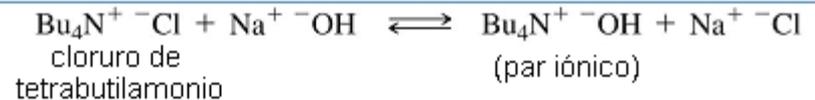
- La sal de amonio cuaternaria forma un par iónico con el hidróxido, que es soluble tanto en la fase acuosa como en la orgánica.
- En la fase orgánica el OH<sup>-</sup> es más reactivo que en la acuosa al no estar solvatado por las moléculas de agua.
- El ión amonio cuaternario “transfiere” al ión hidróxido a la fase orgánica, es el agente de transferencia de fase.



**Mecanismo**

**Fase acuosa**

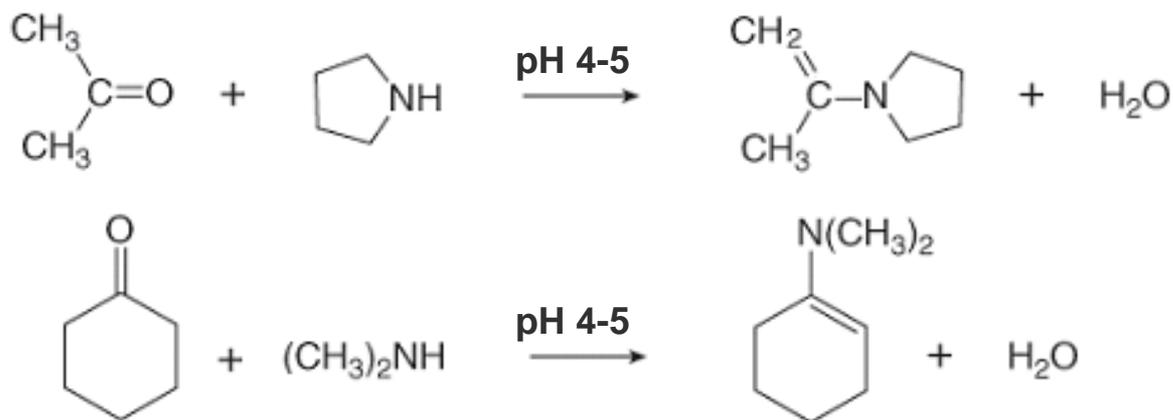
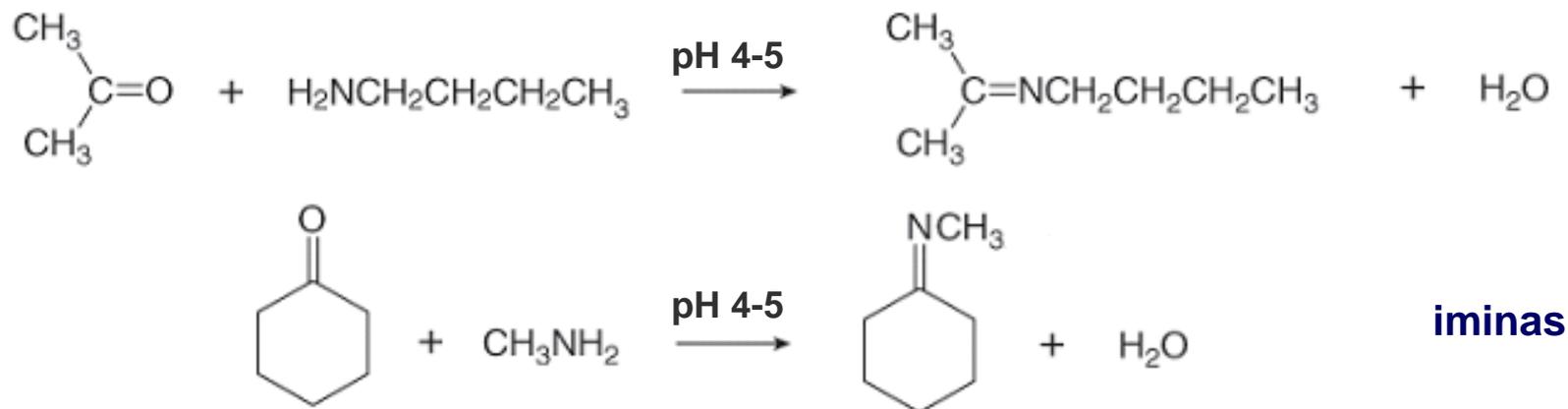
**Fase orgánica**



# Aminas como nucleófilos

## Reacción con compuestos carbonílicos

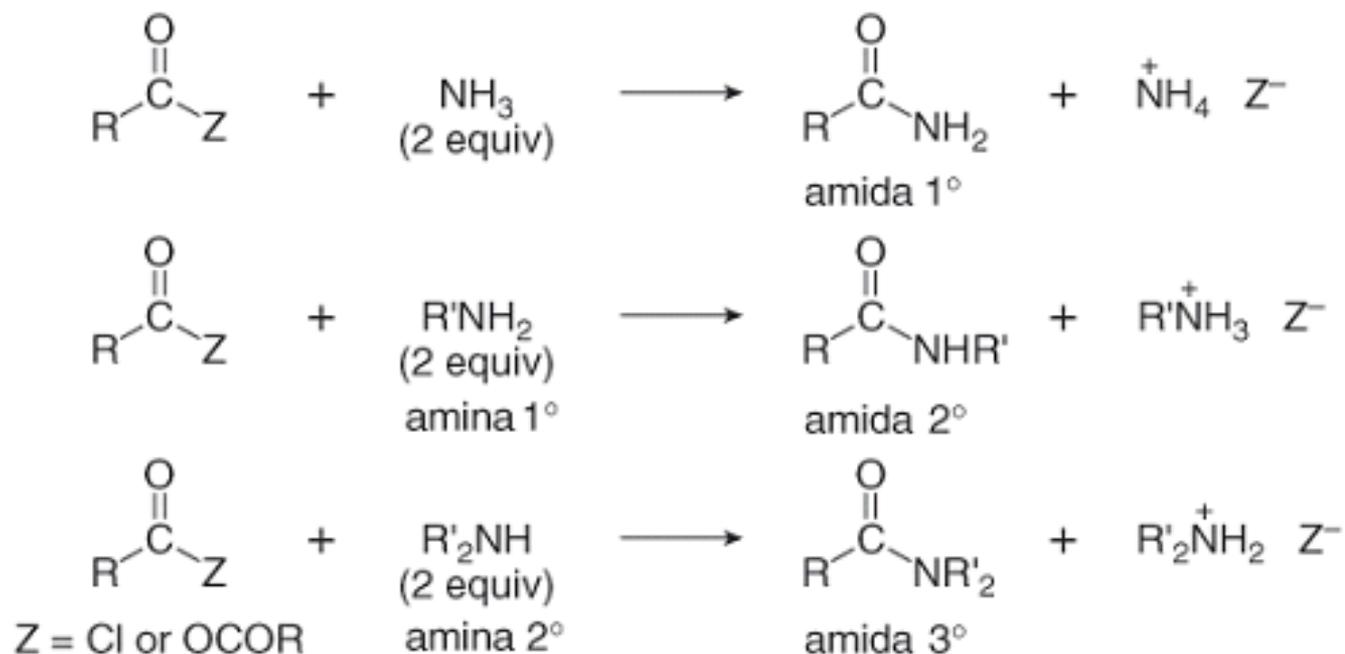
- Las aminas primarias reaccionan con compuestos carbonílicos para dar **iminas**.
- Las aminas secundarias dan **enaminas**.
- Ejemplos:



# Aminas como nucleófilos

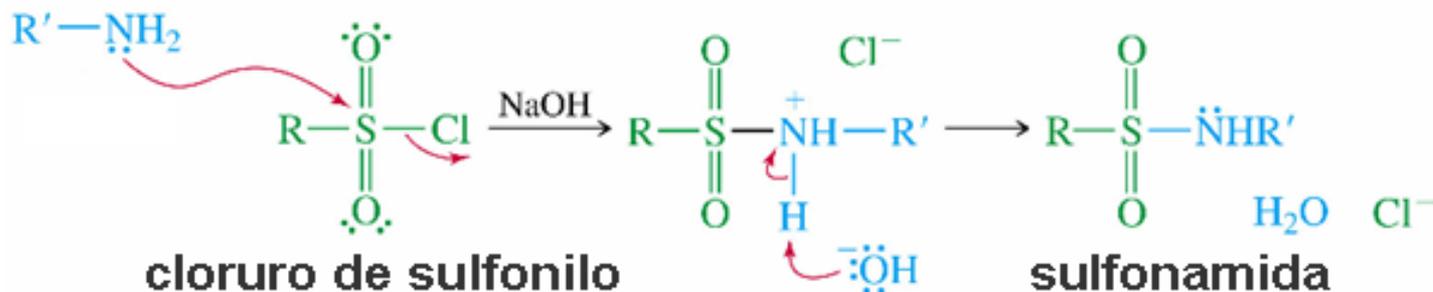
## Reacción con cloruros y anhídridos de ácido

- Los cloruros de ácido y los anhídridos reaccionan con amoníaco, aminas 1<sup>as</sup> y 2<sup>as</sup> para dar **amidas 1<sup>as</sup>, 2<sup>as</sup> y 3<sup>as</sup>** respectivamente.

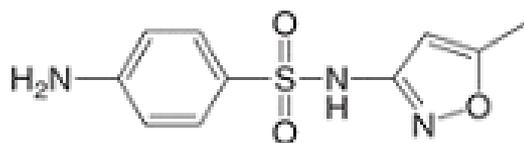


# Aminas como nucleófilos

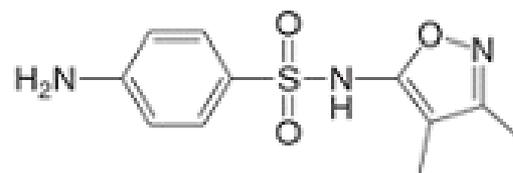
## Síntesis de sulfonamidas



- Algunas **sulfonamidas** son agentes antibacterianos.



sulfametoxazol



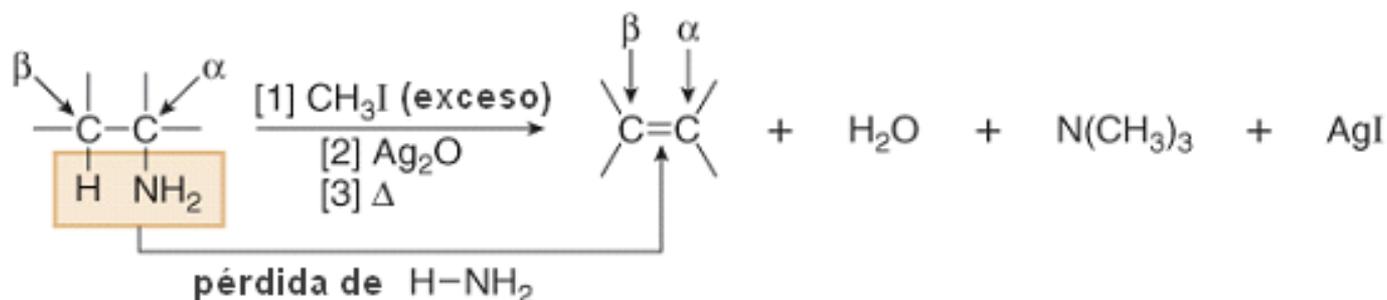
sulfisoxazol

se utilizan en el tratamiento de infecciones de oído y del tracto urinario

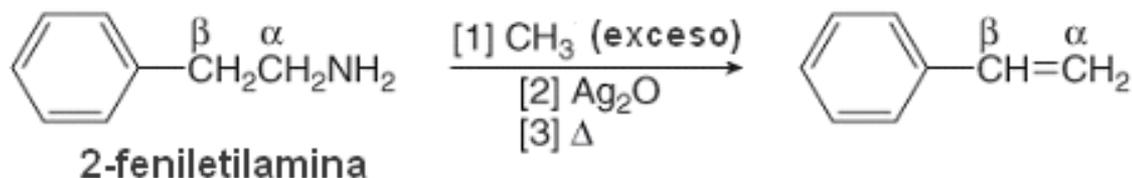
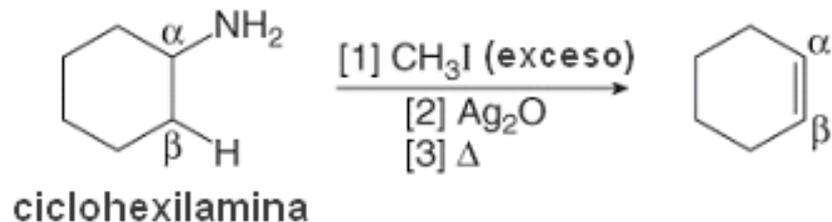


## Aminas. Eliminación de Hofmann

- La reacción de **eliminación de Hofmann** convierte una amina en un alqueno.



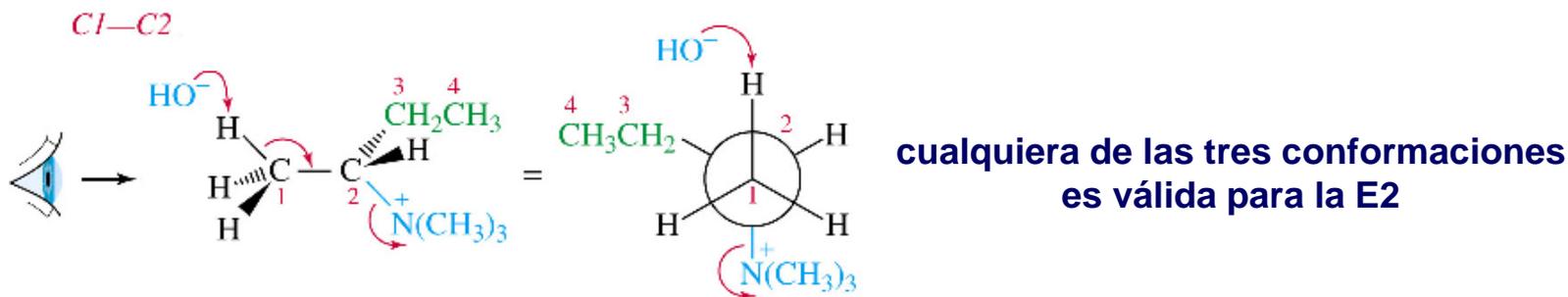
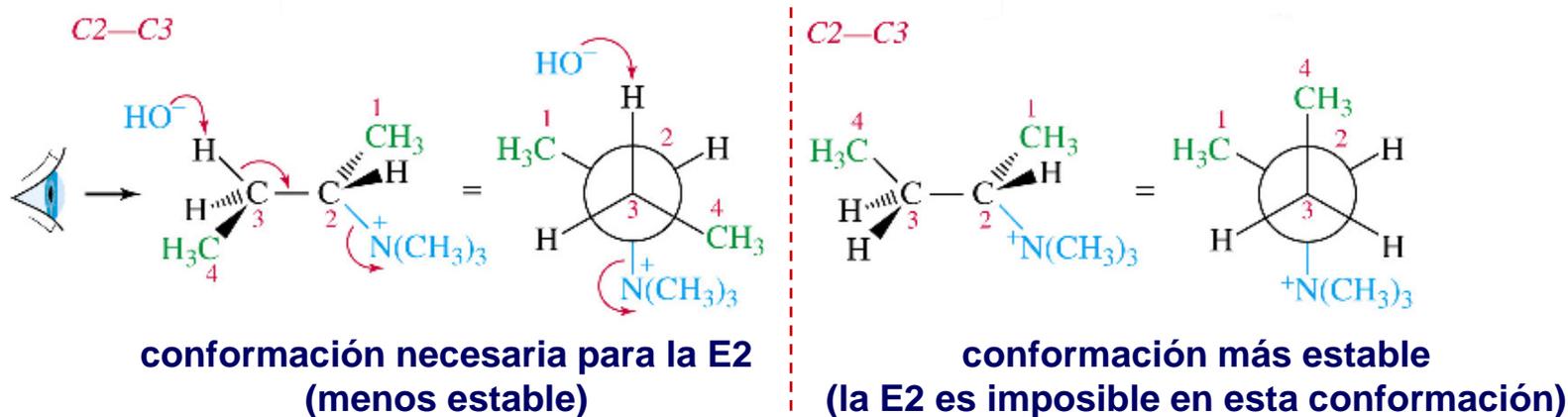
- Ejemplos:



# Aminas. Eliminación de Hofmann



- El resultado experimental se explica por el tamaño del grupo saliente, la base elimina un protón del carbono  $\beta$  menos sustituido que es el más accesible.



## Síntesis de aminas

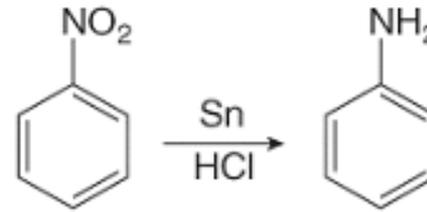
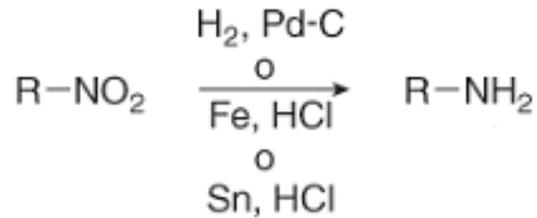
- Reducción de grupos funcionales nitrogenados
- Aminación reductora
- Síntesis de Gabriel



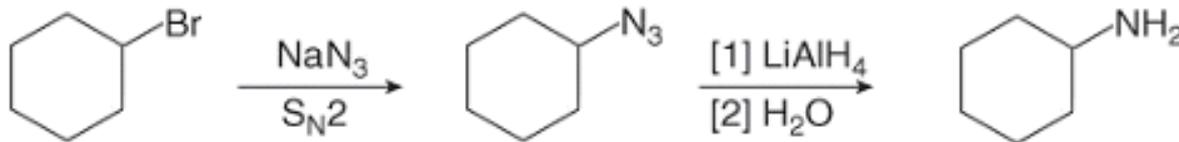
# Síntesis de aminas

## Reducción de grupos funcionales nitrogenados

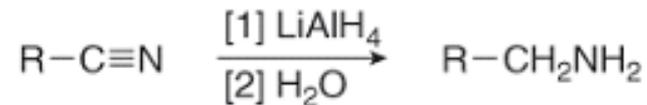
- Reducción de **nitrocompuestos**



- Reducción de **azidas**



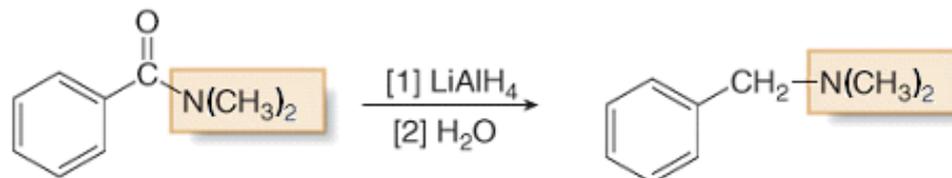
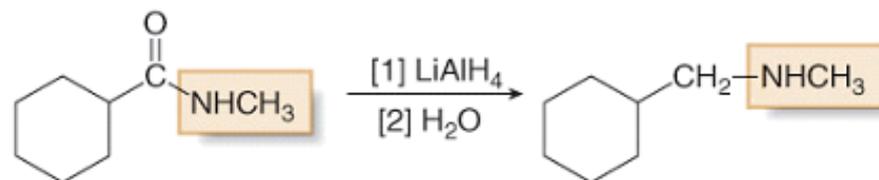
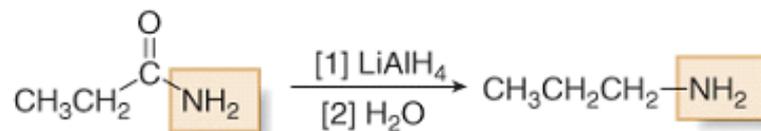
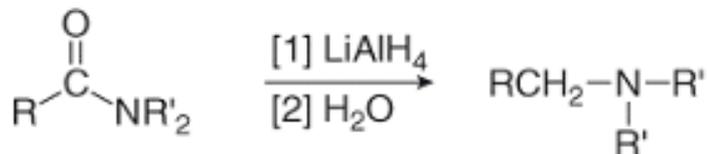
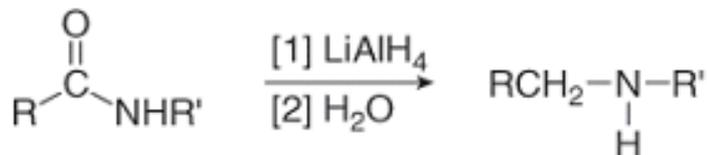
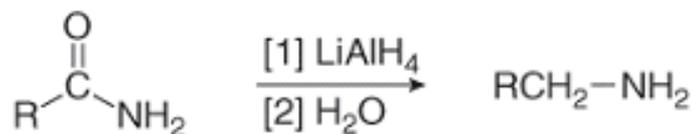
- Reducción de **nitrilos** con hidruro de litio y aluminio o mediante hidrogenación catalítica, con H<sub>2</sub>, Pd(C)



# Síntesis de aminas

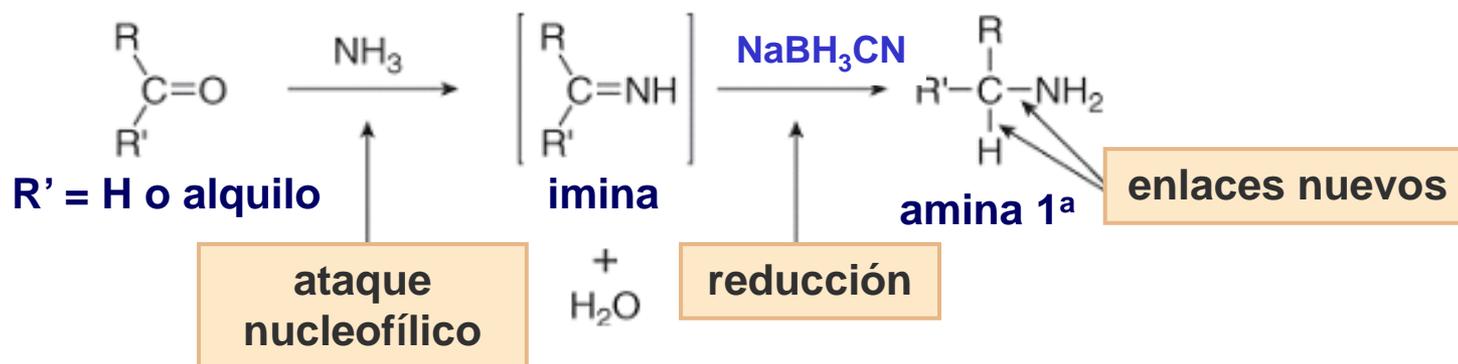
## Reducción de grupos funcionales nitrogenados

- Reducción de **Amidas**
- En el proceso el **C=O** se convierte en un **CH<sub>2</sub>**.



# Síntesis de aminas. Aminación reductora

- La aminación reductora es un método de síntesis de aminas 1<sup>as</sup>, 2<sup>as</sup> y 3<sup>as</sup> que consta de dos etapas: primero se prepara la imina derivada de un aldehído o de una cetona y a continuación se reduce el enlace **C=N** a **CH–NH**.

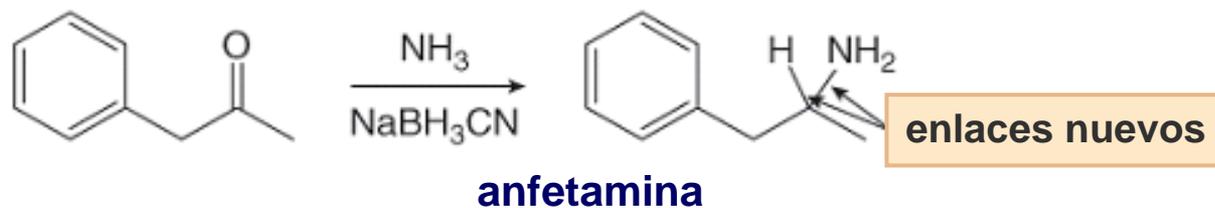
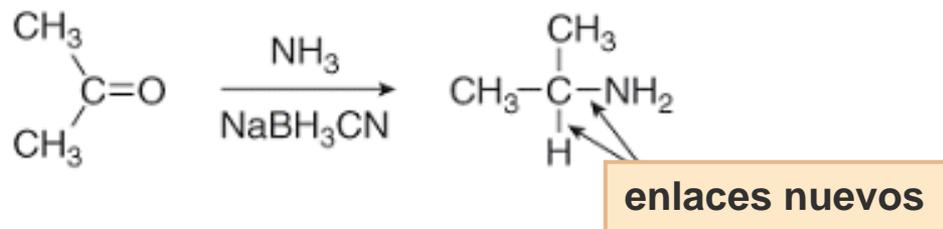


En la aminación reductora se sustituye un **C=O** por un enlace **C–H** y otro **C–N**  
Para realizar el proceso en “one pot” es necesario utilizar un reductor que no sea capaz de reducir a la cetona de partida

**NaBH<sub>3</sub>CN, NaBH(OAc)<sub>3</sub>**  
**cianborohidruro sódico, triacetoxiborohidruro sódico**

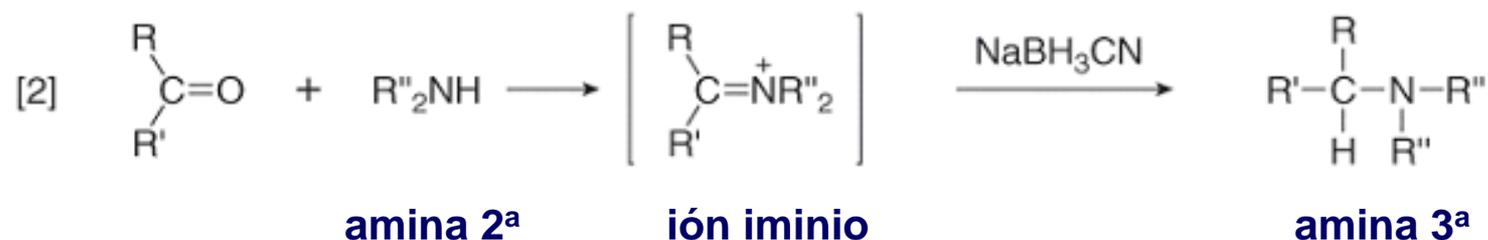
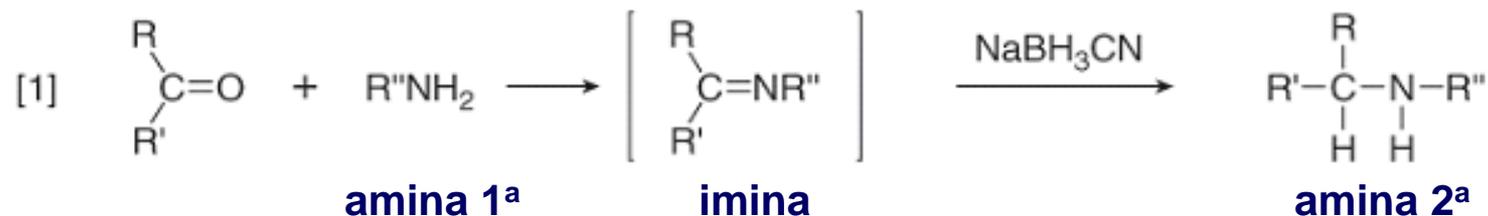


# Síntesis de aminas. Aminación reductora



## Síntesis de aminas. Aminación reductora

- Con aminas 1<sup>as</sup> o 2<sup>as</sup>, la aminación reductora conduce a aminas 2<sup>as</sup> y 3<sup>as</sup> respectivamente.

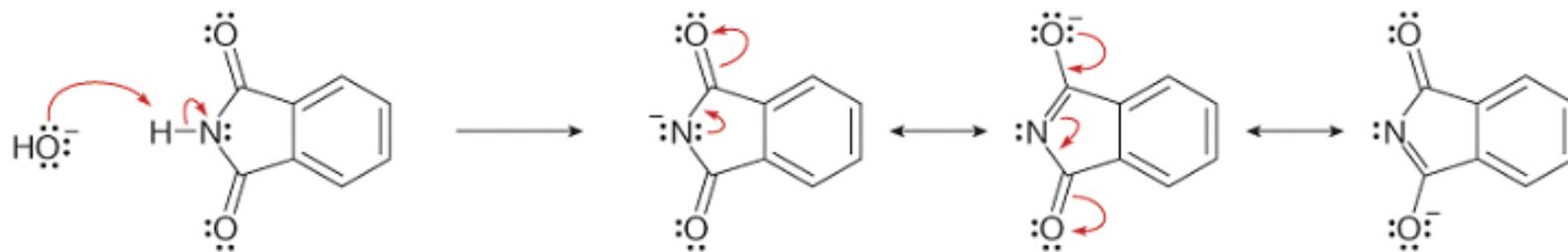


Si se aísla la imina intermedia se pueden utilizar otros agentes reductores más energ3ticos, como  $\text{LiAlH}_4$  o  $\text{H}_2/\text{Ni Raney}$



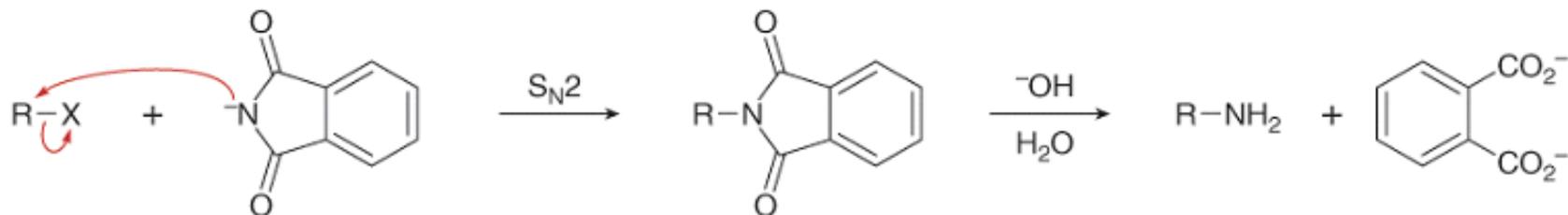
# Síntesis de aminas

## Síntesis de Gabriel



Ftalimida  $pK_a = 10$

anión estabilizado por resonancia



La síntesis de Gabriel convierte un haluro de alquilo en una **amina 1<sup>a</sup>** en dos etapas: una sustitución nucleofílica seguida de hidrólisis.



# Síntesis de aminas

## Síntesis de Gabriel

- Ejemplo:

