

# CAPÍTULO 2

## Compuestos nitrogenados

*Diego D. Colasurdo, Danila L. Ruiz, Matías N. Pila  
y Patricia E. Allegretti*

### Aminas

Las aminas son derivados orgánicos del amoníaco de la misma manera en la que los alcoholes y los éteres son derivados orgánicos del agua. Al igual que el amoníaco, las aminas contienen un átomo de nitrógeno con un par de electrones no enlazado, lo que hace que las aminas sean básicas y nucleofílicas. De hecho, en breve veremos que la mayor parte de la química de las aminas depende de la presencia de este par de electrones no enlazado.

Las aminas se encuentran distribuidas ampliamente en todos los organismos vivos; por ejemplo, la trimetilamina la encontramos en los tejidos animales y es parcialmente responsable del olor distintivo del pescado; la nicotina se encuentra en el tabaco, y la cocaína es un estimulante hallado en el arbusto de coca en Sudamérica (Figura 2.1). Además, los aminoácidos son las partes estructurales a partir de los cuales se preparan todas las proteínas, y las bases aminas cíclicas son componentes de los ácidos nucleicos.



Figura 2.1. Ejemplos de aminas en la naturaleza.

### Clasificación de las aminas

- *Según el tipo de sustituyentes*

Las aminas pueden ser alquil-sustituidas (alquilaminas) o aril-sustituidas (arilaminas). Si bien existen algunas diferencias sustanciales, la mayor parte de la química de ambos tipos de aminas es similar.

- *Según el grado de sustitución en el nitrógeno*

Las aminas se clasifican como primarias ( $\text{RNH}_2$ ), secundarias ( $\text{R}_2\text{NH}$ ), o terciarias ( $\text{R}_3\text{N}$ ), dependiendo del número de sustituyentes orgánicos unidos al nitrógeno; teniendo en cuenta esto puede decirse que la metilamina ( $\text{CH}_3\text{NH}_2$ ) es una amina primaria, la dimetilamina  $[(\text{CH}_3)_2\text{NH}]$  es una amina secundaria, y la trimetilamina  $[(\text{CH}_3)_3\text{N}]$  es una amina terciaria.

Observemos que este uso de los términos primario, secundario y terciario es distinto a nuestro uso previo. Cuando hablamos de un alcohol o de un haluro de alquilo terciario, nos referimos al grado de sustitución en el átomo de carbono del alquilo, pero cuando hablamos de una amina terciaria, nos referimos al grado de sustitución *en el átomo de nitrógeno* (Figura 2.2).

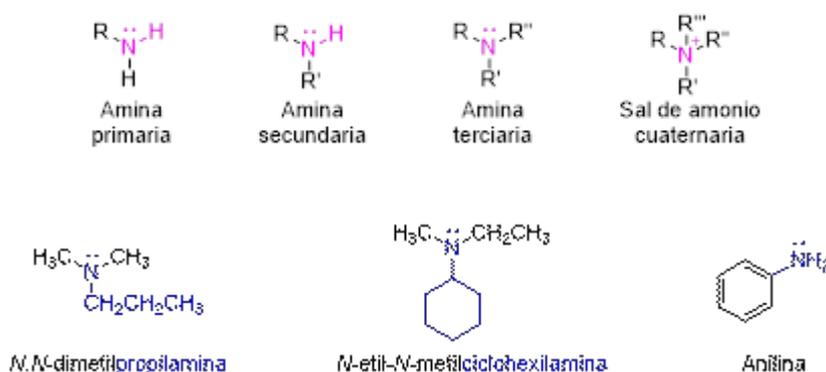
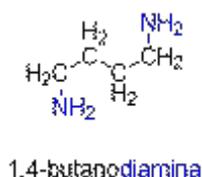


Figura 2.2. Aminas sustituidas en el N.

Las aminas primarias se nombran de varias maneras en el sistema de la IUPAC. Para las aminas sencillas, se adiciona el sufijo -amina al nombre del sustituyente alquilo. La fenilamina,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2$ , tiene el nombre común anilina.

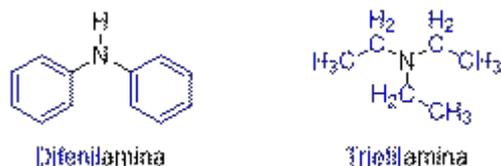
Por otro lado, el sufijo -amina puede utilizarse en lugar de la terminación -o en el nombre del compuesto principal.



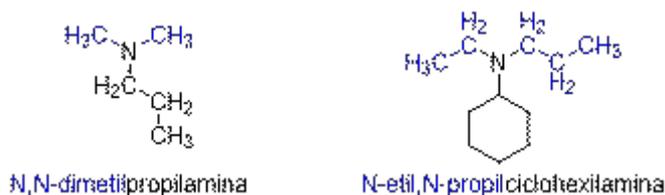
Las aminas con más de un grupo funcional se nombran considerando  $-\text{NH}_2$  como un sustituyente amino en la molécula principal.



Las aminas secundarias y terciarias simétricas se nombran añadiendo al grupo alquilo el prefijo di- o tri-.



Las aminas secundarias y terciarias sustituidas asimétricamente se nombran como en el caso de aminas primarias N-sustituidas. Se escoge el grupo alquilo más largo con el nombre principal, y los otros grupos alquilo son los N-sustituyentes en el componente principal (N debido a que están unidos al nitrógeno).



- *Aminas heterocíclicas:*

Las aminas heterocíclicas, compuestos en los que el nitrógeno se encuentra como parte de un anillo, también son comunes, y cada sistema de anillo heterocíclico distinto tiene su propio nombre principal. El átomo de nitrógeno heterocíclico siempre se numera como la posición 1 (Figura 2.3).



Figura 2.3. Ejemplos de aminas heterocíclicas.

## Estructura de las aminas

El enlace en las alquilaminas es similar al enlace en el amoníaco. El átomo de nitrógeno tiene hibridación  $sp^3$ , con los tres sustituyentes ocupando tres vértices de un tetraedro y el par de electrones no enlazado ocupando el cuarto vértice, en un orbital  $sp^3$ . Como podría

esperar, los ángulos del enlace C—N—C son cercanos al valor tetraédrico de  $109^\circ$  (Figura 2.4). La geometría es piramidal (tetraedro distorsionado). El ángulo del enlace H-N-H del amoníaco es de  $107^\circ$  a causa de que el par electrónico libre provoca la compresión del ángulo que forman entre sí los orbitales híbridos  $sp^3$ , reduciéndolo de  $109^\circ$  a  $107^\circ$ . En las aminas como la trimetilamina ( $(CH_3)_3N$ ), el ángulo del enlace C-N-C no está tan comprimido porque los grupos alquilo, más voluminosos que los átomos de hidrógeno, abren ligeramente el ángulo (efecto estérico).



Figura 2.4. Ángulos de enlace en las aminas.

En la metilamina, el ángulo C — N — H es de  $112^\circ$ , un poco mayor que el ángulo tetraédrico de  $109,5^\circ$ , y de esa forma se minimizan repulsiones.

La anilina también tiene un arreglo piramidal de enlaces en torno al nitrógeno, pero esa pirámide es algo más plana (Figura 2.5). La hibridación del N es intermedia entre  $sp^2$  y  $sp^3$ , más próxima a  $sp^3$ .

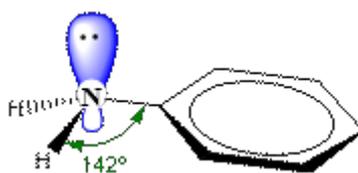


Figura 2.5. Ángulos de enlace en la anilina.

El par electrónico libre del nitrógeno puede deslocalizarse hacia el sistema  $\pi$  del anillo, adoptando dicho átomo una hibridación  $sp^2$  en las estructuras resonantes (Figura 2.6).

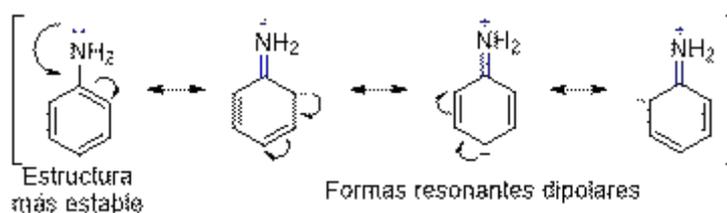


Figura 2.6. Resonancia en la anilina.

## Quiralidad de las aminas

Una consecuencia de la geometría tetraédrica es que una amina, con tres sustituyentes distintos enlazados al átomo de nitrógeno, contendría un centro estereogénico y, en consecuencia, no se podría superponer con su imagen especular, y por tanto debería ser ópticamente activa. Sin embargo, esa amina no presentará actividad óptica debido a la interconversión de enantiómeros, fenómeno que se conoce como *inversión del nitrógeno*, y se produce a través de un estado de transición en el que el átomo de nitrógeno presenta hibridación  $sp^2$  y el par de electrones no enlazantes ocupa el orbital p. Las aminas enantioméricas se interconvierten rápidamente por una inversión piramidal, al igual que un haluro de alquilo se invierte en una reacción  $SN_2$ .

La inversión piramidal ocurre por una rehibridación momentánea del átomo de nitrógeno a la geometría plana  $sp^2$ , seguida por la rehibridación del intermediario plano a la geometría tetraédrica  $sp^3$  (Figura 2.7).

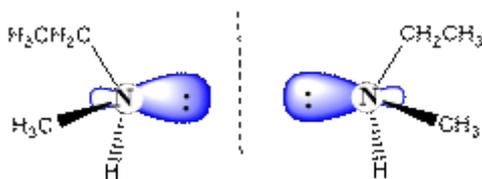


Figura 2.7. Inversión en el N.

La barrera para la inversión es de casi 25 kJ/mol (6 kcal/mol).

Recordemos entonces que las aminas no presentan actividad óptica, a menos que dicha interconversión enantiomérica esté impedida o que exista un carbono asimétrico. La interconversión estaría impedida por ejemplo si el N pertenece a un pequeño ciclo y no puede invertirse. Ejemplo de esto es la 1,2,2-trimetilaziridina.

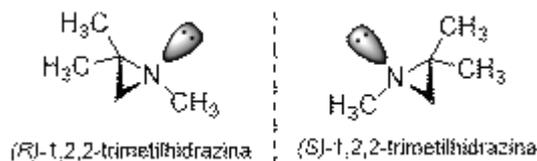


Figura 2.8. Imposibilidad de inversión del N en la 1,2,2-trimetilaziridina.

No se interconvierten, por lo tanto, puede obtenerse cada enantiómero por separado, y presentará actividad óptica salvo cuando se encuentren ambos como mezcla racémica. Sustituyentes muy voluminosos en el N también podrían impedir la inversión.

Al contrario que las aminas, las sales de amonio cuaternario, con cuatro sustituyentes distintos sobre el átomo de nitrógeno, no pueden interconvertirse (no hay inversión de la configuración) y por tanto son ópticamente activas (Figura 2.9).

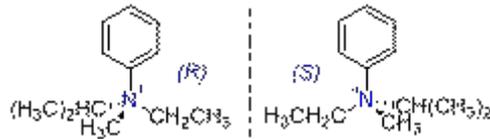


Figura 2.9. Imposibilidad de inversión del N en sales de amonio cuaternario.

Como se mencionó antes, existen aminas con carbonos quirales que podrán separarse, y cada enantiómero tendrá actividad óptica (Figura 2.10).

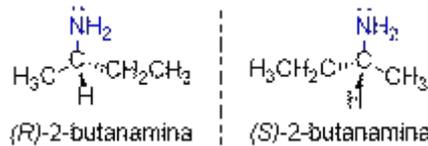


Figura 2.10. Enantiómeros separables de amina quiral con carbono quiral.

Estas aminas son útiles en la resolución de mezclas racémicas de ácidos carboxílicos.

Por ejemplo, consideremos el ácido  $\alpha$ -hidroxipropanoico racémico (ácido láctico). Como sabemos, ambos enantiómeros poseen propiedades físicas idénticas y no pueden separarse por cristalización o destilación. La mezcla reaccionará con la metilamina, dando lactato de metilamino racémico, cuyos enantiómeros tampoco se pueden separar por métodos físicos.

Sin embargo, si se utiliza una amina quiral, las dos sales resultan diasterómeras y sus propiedades físicas son diferentes, por lo que no habrá inconvenientes en separarlas por métodos convencionales (Figura 2.11).

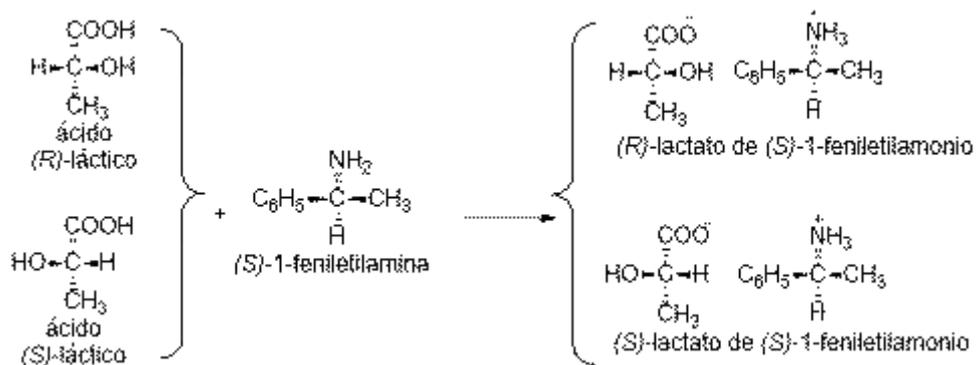


Figura 2.11. Esquema de resolución de una mezcla racémica por vía química.

Luego, una vez separadas, cada sal se trata con un ácido fuerte, liberando el ácido carboxílico libre.

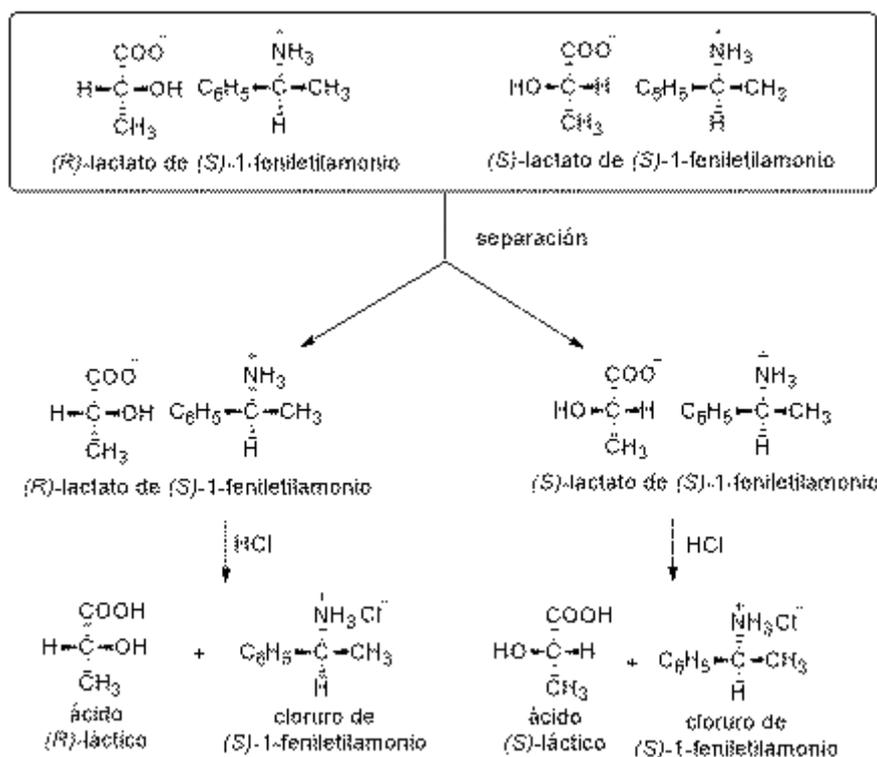
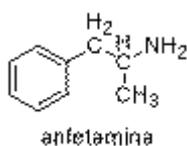


Figura 2.12. Recuperación de los enantiómeros separados.

Para este procedimiento es necesario disponer de aminas adecuadas, ópticamente activas.

La naturaleza nos proporciona gran variedad de aminas quirales, la mayoría son alcaloides (brucina, efedrina, estricina, quinina, quinidina, esparteína, emetina) o aminoácidos (prolina, valina, fenilalanina, hidroxiprolina, cisteína, metionina). Sin embargo, una limitación es que algunos de estos compuestos no se caracterizan por su abundancia, por lo que su valor de mercado suele ser elevado.

Otro agente de resolución utilizado frecuentemente es 1-fenil-2-propanamina (anfetamina), que, aunque no es un producto natural, se obtiene sintéticamente en las dos formas enantioméricas.



## Propiedades físicas de las aminas

Las aminas son compuestos en general de olor desagradable. A medida que aumenta el número de átomos de carbono en la molécula, el olor se hace similar al del pescado. Las aminas aromáticas son muy tóxicas se absorben a través de la piel.

Las aminas son muy polares porque el momento dipolar del par aislado de electrones se suma a los momentos dipolares de los enlaces C-N y H-N (Figura 2.13).

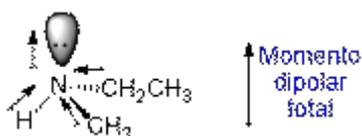


Figura 2.13. Momento dipolar en las aminas.

Todas las aminas, incluso las terciarias, forman enlaces de hidrógeno con disolventes hidroxílicos como el agua y los alcoholes. Por esta razón, las aminas de bajo peso molecular (hasta 6 átomos de carbono) son relativamente solubles en agua y en alcoholes.

Las aminas primarias y secundarias son dadoras yceptoras de enlaces de hidrógeno, mientras que las terciarias son soloceptoras.

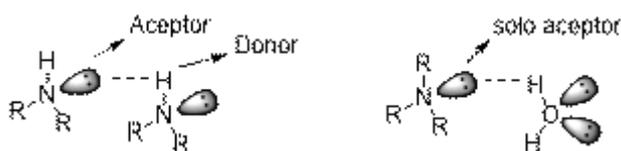


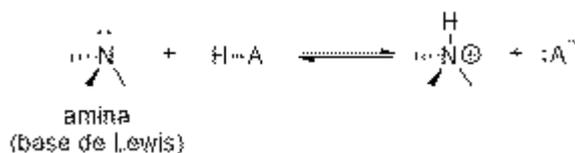
Figura 2.14. Aminas dadoras yceptoras de puentes de hidrógeno.

En el caso de aminas primarias, los puntos de ebullición son algo menor que los de los alcoholes de similar peso molecular, debido a que los puentes de hidrógeno N-H son más débiles que los puentes O-H.

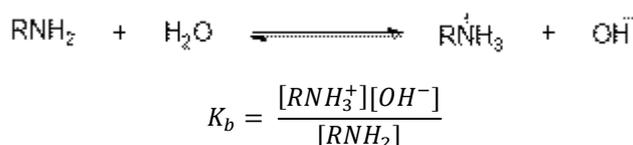
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH
Etilamina	Etanol
$\mu = 1.2$ D	$\mu = 1.7$ D
p.eb. 17°C	p.eb. 78°C

### Basicidad de las aminas

Las aminas son las bases neutras por excelencia en química orgánica.



La fuerza básica puede medirse al definir una constante de basicidad  $K_b$ :



En la práctica no suele usarse  $K_b$ , se prefiere usar  $K_a$  del ion amonio correspondiente:



$$K_a = \frac{[\text{RNH}_2][\text{H}_3\text{O}^+]}{[\text{RNH}_3^+]}$$

$$pK_a + pK_b = 14$$

$$K_a \cdot K_b = \left[ \frac{[\text{RNH}_2][\text{H}_3\text{O}^+]}{[\text{RNH}_3^+]} \right] \left[ \frac{[\text{RNH}_3^+][\text{OH}^-]}{[\text{RNH}_2]} \right] = [\text{H}_3\text{O}^+][\text{OH}^-] = K_w$$

$$K_w = 1,00 \times 10^{-14}$$

$$K_a = \frac{K_w}{K_b} \text{ y } K_b = \frac{K_w}{K_a}$$

$$pK_a + pK_b = 14$$

Cuanto más ácido sea el ion amonio, más débil será la base correspondiente.

*Mientras más débil sea la base, menor será el  $pK_a$  del ión amonio correspondiente.*

*Mientras más fuerte sea la base, mayor será el  $pK_a$  del ión amonio correspondiente.*

Compararemos entonces el  $pK_a$  de los iones amonio correspondientes.

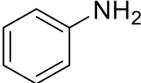
Nombre	Estructura	$pK_a$ del ion amonio
Amoníaco	$\text{NH}_3$	9,26
Alquilamina primaria		
Metilamina	$\text{CH}_3\text{NH}_2$	10,64
Etilamina	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$	10,75
Alquilamina secundaria		
Dietilamina	$(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{NH}$	10,98
Pirrolidina		11,27
Alquilamina terciaria		
Trietilamina	$(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{N}$	10,76
Arlamina		
Anilina		4,63

Tabla 2.1. Valores de  $pK_a$  de los iones amonio de algunas aminas

Las aminas alifáticas son más básicas que el amoníaco debido al efecto donador de electrones de los grupos alquilos.



En solución las aminas secundarias son más básicas que las primarias, pero las terciarias no son las más básicas debido a la ineficiente solvatación de los iones amonio de las aminas terciarias.

En fase gaseosa las aminas terciarias son las más básicas, ya que sólo opera el efecto inductivo.

Por lo general las arilaminas son menos básicas que las alquilaminas debido a que el par libre del nitrógeno está deslocalizado por la interacción con el sistema electrónico  $\pi$  del anillo aromático, y está menos disponible para enlazarse a un  $\text{H}^+$  (Figura 2.6).

Las arilaminas son bases aproximadamente un millón de veces (6 unidades de  $\text{pK}_b$ ) más débiles que el amoníaco y las alquilaminas. Un grupo arilo afecta mucho más a la base que al ácido conjugado, y el efecto general es grande. La anilina se estabiliza por la deslocalización del par de electrones del nitrógeno, y en el ácido conjugado esa estabilización por resonancia se perdió. Por lo tanto, el equilibrio no estará tan desplazado hacia la derecha. Aun cuando son bases más débiles, las arilaminas, al igual que las alquilaminas, se pueden protonar por completo con ácidos fuertes.

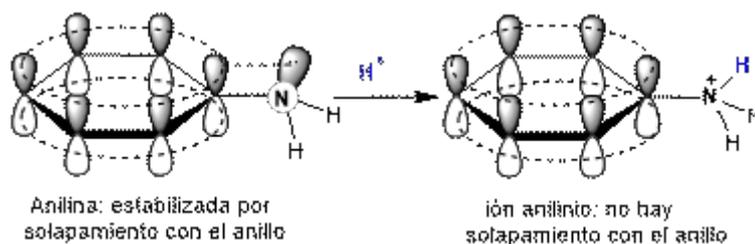


Figura 2.15. Pérdida de la estabilización por resonancia de la anilina por protonación.

Los sustituyentes donores de electrones en el anillo aromático, aumentan la basicidad de la anilina.

X	$\text{pK}_a$ del ácido conjugado	
	H	4,6
	$\text{CH}_3$	5,3
	$\text{CF}_3$	3,5
	$\text{O}_2\text{N}$	1,0

Tabla 2.2. Valores de  $\text{pK}_a$  del ácido conjugado de algunas anilinas p-sustituidas

El grupo nitro en posición *para* provoca una gran disminución en la basicidad de la anilina porque el grado de la deslocalización del par libre, y por lo tanto la estabilización, es mayor e intervienen los oxígenos del grupo nitro (Figura 2.16).

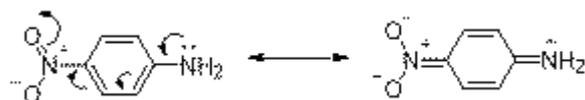
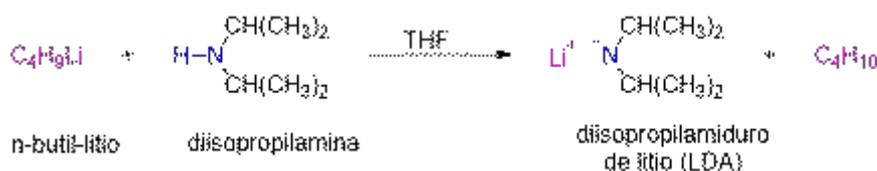


Figura 2.16. Deslocalización electrónica en la *p*-nitroanilina.

Experimentalmente, se aprovecha la basicidad de las aminas para separarlas de otros compuestos mediante extracción con solvente activo.

En presencia de ácido diluido, las aminas forman las sales de amonio solubles en agua. Cuando la solución se transforma en alcalina, se regenera la amina.

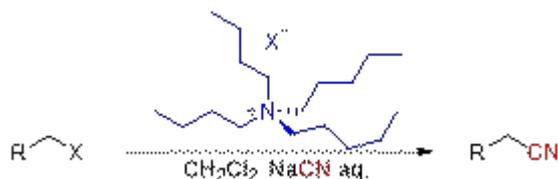
Las aminas primarias y secundarias también pueden actuar como ácidos muy débiles. Por ejemplo, la diisopropilamina ( $pK_a$  40) reacciona con *n*-butil-litio para producir diisopropilamido de litio (LDA).



### Catalizadores de transferencia de fase

A pesar de ser iónicas, muchas sales cuaternarias de amonio se disuelven en medios no polares. Los cuatro grupos alquilo unidos al nitrógeno protegen su carga positiva y le imparten un carácter lipofílico (hidrofóbico) al ion tetra-alquilamonio. Los catalizadores de transferencia de fase permiten el contacto de reactivos que se encuentran en fases diferentes: una acuosa y otra orgánica inmisible. A pesar de ser iónicas, muchas sales de tetra-alquilamonio son solubles en solventes no polares como benceno, decano e hidrocarburos halogenados. Esta propiedad de las sales cuaternarias de amonio se aprovecha en una técnica experimental llamada catálisis de transferencia de fases.

Por ejemplo, en la reacción de un halogenuro de alquilo con cianuro de sodio existe el inconveniente de que el halogenuro de alquilo no es soluble en agua, y el ión cianuro se encuentra en la fase acuosa. Por lo que la reacción solo ocurre en la interfase y es muy lenta. Pero si se agrega una sal de amonio cuaternario que sea soluble tanto en solventes polares como en no polares, la reacción se cataliza.



En la fase acuosa, la sal de amonio cuaternario formará un par iónico con el cianuro y podrá migrar a la fase orgánica, llevando consigo al ion cianuro. Una vez en la fase orgánica, el ion cianuro solo se solvata débilmente y es mucho más reactivo que en el agua o en etanol, donde está fuertemente solvatado por puentes de hidrógeno. El resultado es una aceleración de la reacción.

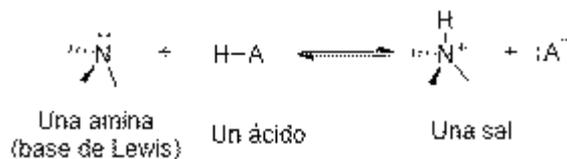
El haluro de alquilamonio que se forma en la sustitución regresa a la fase acuosa, donde puede repetir el ciclo.

La catálisis de transferencia de fase incluye principios de química verde: las reacciones son más rápidas, con rendimiento más alto, se producen menos subproductos, se reduce al mínimo la necesidad de exceso de reactivos (cianuro en este caso), y se puede usar agua como disolvente.

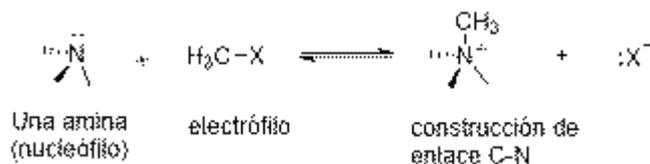
## Reactividad de las aminas

El par de electrones libres del átomo de nitrógeno le permite actuar como base y como nucleófilo.

*Reacción de una amina actuando como base:*



*Reacción de una amina actuando como nucleófilo:*



Las aminas no pueden actuar como sustrato en una reacción de sustitución nucleofílica debido a que el grupo saliente sería amiduro ( $\text{NH}_2^-$ ), una base extremadamente fuerte. Por lo tanto, las aminas no pueden experimentar reacciones de sustitución o eliminación, a menos que se protone el grupo amino por agregado de un ácido fuerte, siendo entonces amoníaco el grupo saliente.

La protonación del grupo amino lo hace un mejor grupo saliente, pero no tan bueno como el grupo saliente de un alcohol protonado, (grupo saliente: agua).

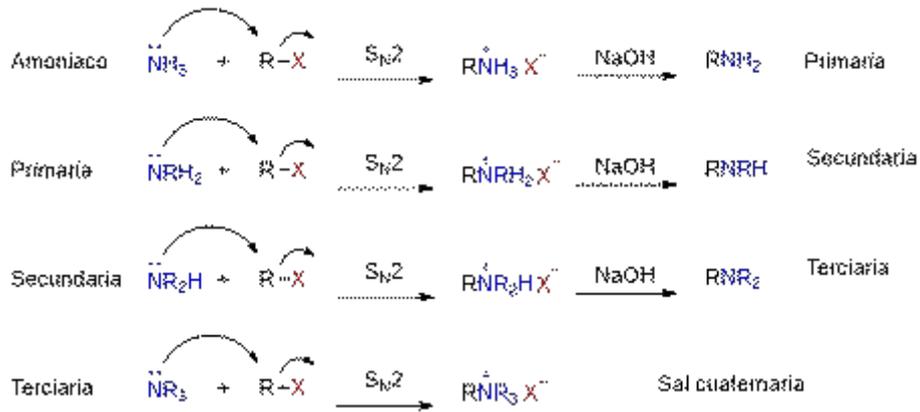
## Preparación de aminas

Los métodos más utilizados en la síntesis de aminas son:

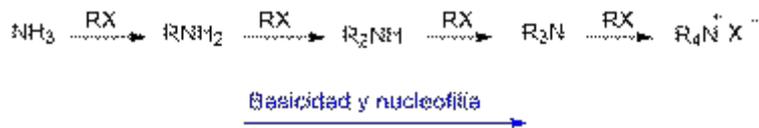
- Alquilación de amoníaco
- Reducción
- Síntesis de Gabriel
- Transposición

### Alquilación $S_N2$ de amoníaco y de aminas

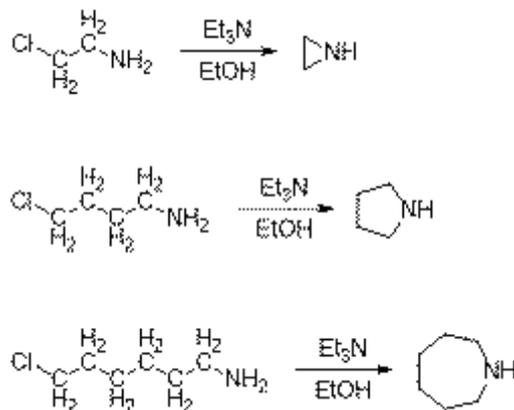
El amoníaco y las aminas reaccionan con haluros de alquilo:



El inconveniente es que se obtienen mezclas ya que la amina obtenida es más nucleofílica que el reactivo.

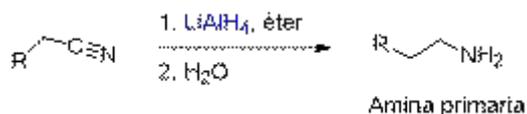


La reacción también puede ocurrir de forma intramolecular:



## Reducción de nitrilos y amidas

Los nitrilos se reducen a aminas primarias empleando  $\text{LiAlH}_4$  o mediante hidrogenación catalítica.



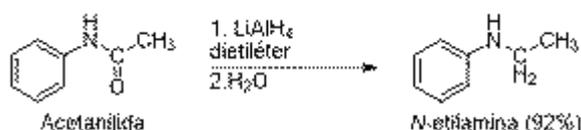
Este es un método muy empleado en síntesis orgánica porque los nitrilos se pueden obtener fácilmente mediante la  $\text{S}_{\text{N}}2$  entre un haluro de alquilo y una sal de cianuro.

La reducción de amidas primarias a aminas generalmente posee bajo rendimiento. No es el caso de la reducción de amidas N-sustituidas o N, N-disustituidas, que permiten la síntesis de aminas secundarias y terciarias con buenos rendimientos.

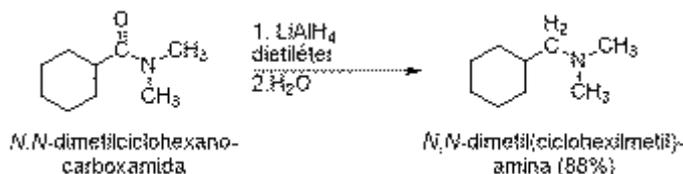
*Mecanismo de reducción de una amida:*



Las amidas N-sustituidas forman aminas secundarias:

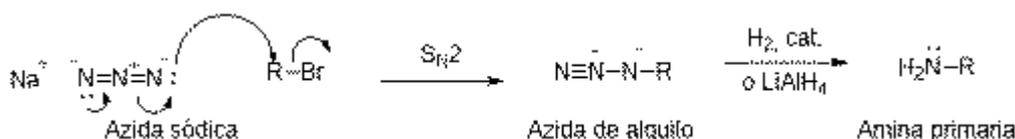


Las amidas N,N-disustituidas forman aminas terciarias:



## Reducción de azidas

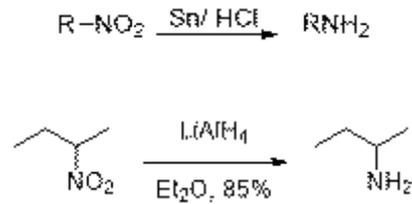
Las aminas primarias también se pueden obtener por reducción de azidas de alquilo, que a su vez se obtienen mediante la reacción  $\text{S}_{\text{N}}2$  entre haluros de alquilo y azida sódica ( $\text{NaN}_3$ ).



### Reducción de nitrocompuestos

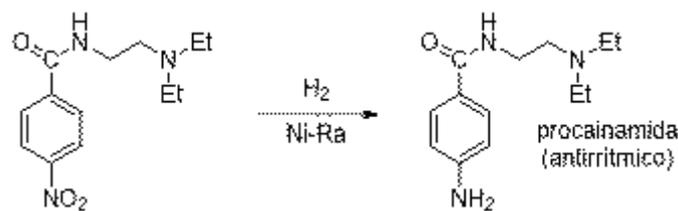
Los nitrocompuestos se reducen fácilmente y con buen rendimiento a aminas primarias mediante:

- Hidrogenación catalítica: H<sub>2</sub> sobre Ni o Pt.
- Reducción química con un metal (Sn, Fe o Zn) en medio ácido.
- LiAlH<sub>4</sub>

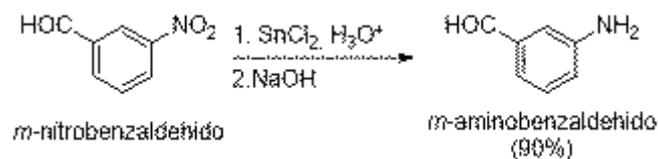


### Reducción de nitrocompuestos aromáticos

Las arilaminas se obtienen por reducción del nitrocompuesto correspondiente mediante hidrogenación catalítica sobre platino.

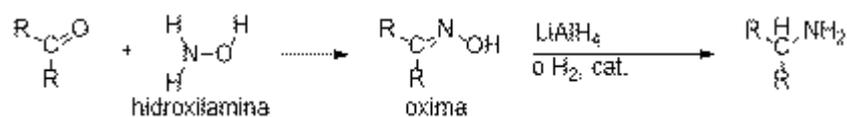


También son efectivos: hierro, zinc, estaño o cloruro de estaño (II) (SnCl<sub>2</sub>) cuando se utilizan en disolución acuosa ácida.



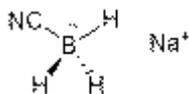
### Aminación reductiva: síntesis de aminas primarias

Mediante condensación de hidroxilamina con una cetona o un aldehído, se obtiene una oxima, que puede reducirse *in situ* a amina primaria empleando NaBH<sub>3</sub>CN o mediante hidrogenación catalítica.



En caso de reducir con  $\text{LiAlH}_4$  se debe agregar luego de la formación de la oxima, porque sino se reduciría el carbonilo.

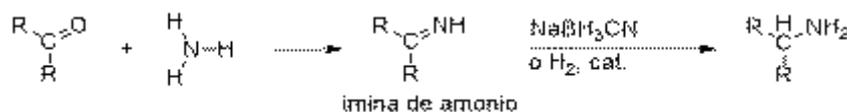
El  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  es un reductor selectivo, que no reduce carbonilos, y además tiene la ventaja de ser relativamente estable en medio ácido acuoso. En estas condiciones la oxima se encuentra parcialmente protonada en el átomo de nitrógeno. La adición de hidruro al doble enlace  $\text{C}=\text{N}$  de la sal es mucho más rápida que al doble enlace  $\text{C}=\text{N}$  de una oxima debido a la mayor polarización del enlace.



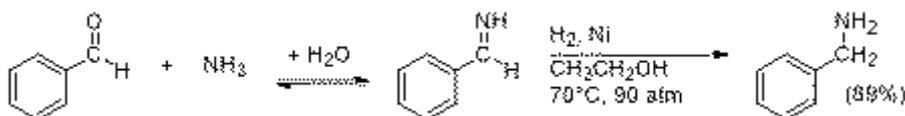
El doble enlace  $\text{C}=\text{N}$  de las oximas y las iminas también se puede reducir mediante un proceso de hidrogenación análogo al de la hidrogenación de los enlaces dobles  $\text{C}=\text{C}$ . A menudo, la conversión se efectúa mezclando la hidroxilamina y el compuesto carbonílico en una atmósfera de hidrógeno y en presencia de un catalizador de hidrogenación. En estas condiciones de reacción, la oxima que se va generando resulta hidrogenada in situ a la amina.

#### Reducción de iminas:

La reacción de aldehídos o cetonas con amoníaco conduce a iminas, que se pueden reducir a aminas primarias bajo las mismas condiciones mencionadas para las oximas.



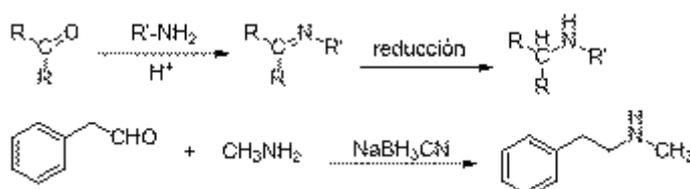
El uso de  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  o hidrógeno como reductor permite realizar la reacción sin aislar la inestable imina.



Una alternativa al  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  es el  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$

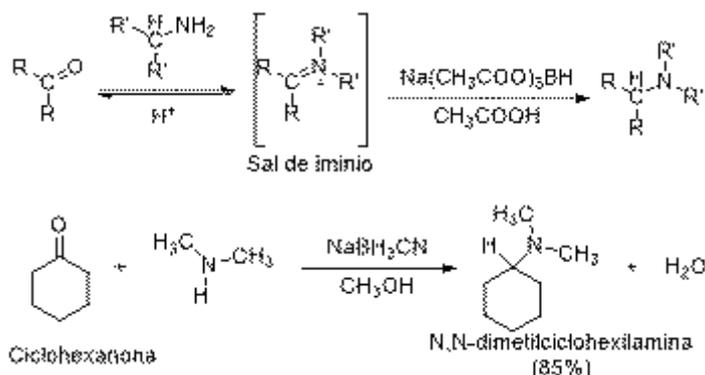
#### Aminación reductiva: síntesis de aminas secundarias

Mediante condensación de una amina primaria con una cetona o un aldehído, se obtiene una imina *N*-sustituida, que puede reducirse a amina secundaria.

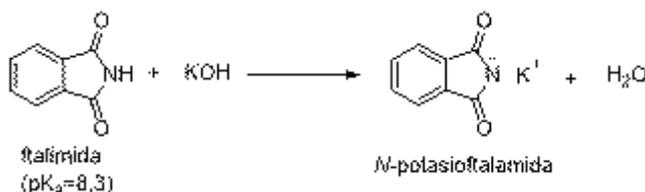


**Aminación reductiva: síntesis de aminas terciarias**

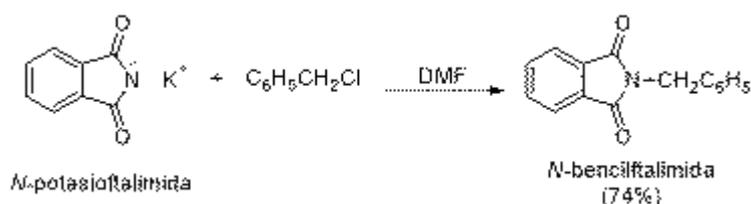
La condensación de una cetona o un aldehído con una amina secundaria da lugar a una sal de iminio. Las sales de iminio suelen ser inestables, por lo que es difícil aislarlas. Un agente reductor en la solución reduce la sal de iminio a amina terciaria:

**Síntesis de Gabriel**

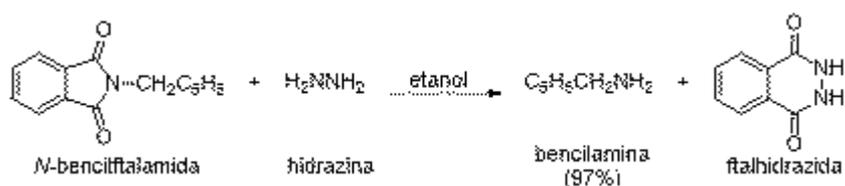
Se obtiene la alquilamina primaria sin formación de aminas secundarias y terciarias como subproductos. El reactivo clave es la sal de potasio de la ftalimida:



Esta sal será el nucleófilo que reaccionará con el RX:



El producto de esta reacción es una imida. Para hidrolizar sus dos enlaces de amida y liberar la amina primaria deseada, se puede usar ya sea un ácido o una base acuosa, o lo que es más eficaz: la hidrazina.



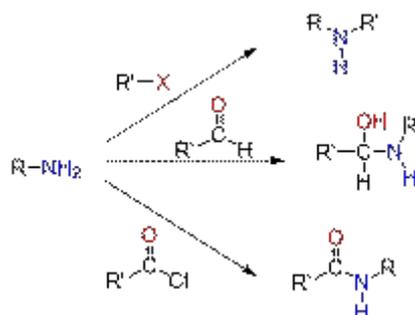


El isocianato se hidrata y descompone como vimos anteriormente para la transposición de Hofmann.

## Reacciones de las aminas

Las reacciones más importantes de las aminas son:

- Sustitución nucleofílica
- Adición nucleofílica
- Sustitución nucleofílica en el acilo



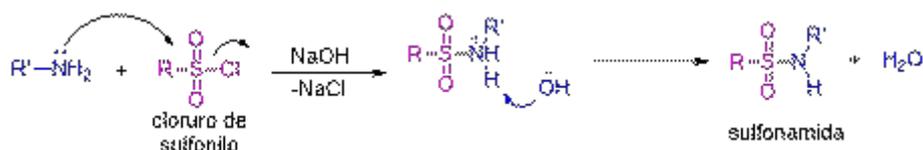
Otras reacciones importantes: eliminación, oxidación, nitrosación y SEA (arilaminas).

### Reacciones de sustitución nucleofílica

Ya se mencionó como método de obtención de aminas, que una amina primaria reacciona con un halogenuro de alquilo poco impedido para dar reacciones  $S_N2$ , obteniéndose aminas secundarias y terciarias. Pero en la práctica el método no funciona bien ya que generalmente se obtienen mezclas de aminas secundarias y terciarias, además de la sal de amonio cuaternaria. Ya veremos más adelante que esta facilidad de formación de la sal cuaternaria por alquilación es muy útil en la reacción de eliminación de Hofmann.

### Obtención de sulfonamidas

Una amina primaria o secundaria ataca a un cloruro de sulfonilo y desplaza al ión cloruro para dar lugar a una sulfonamida en una reacción  $S_N2$ .

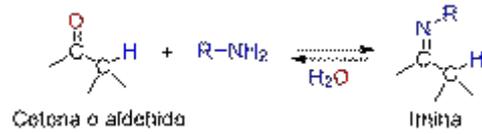


En las dos reacciones mencionadas anteriormente, las aminas están actuando como nucleófilo. Por otro lado, las aminas no pueden participar como sustratos en una sustitución nucleofílica, debido a la elevada basicidad del grupo saliente (amiduro).

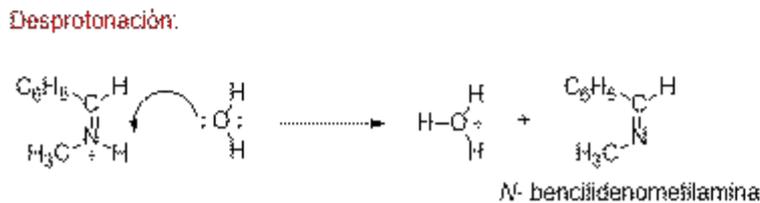
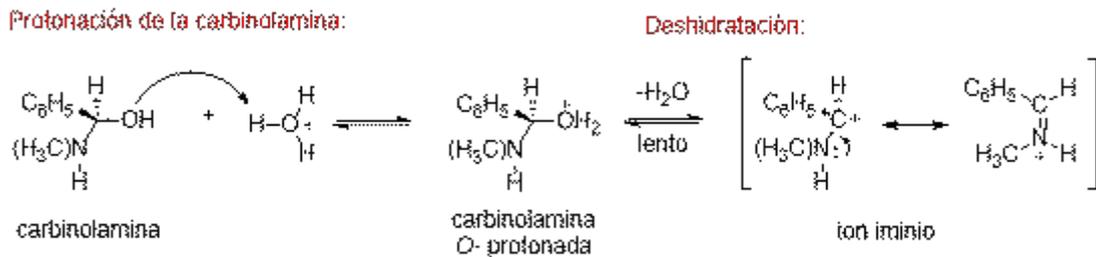
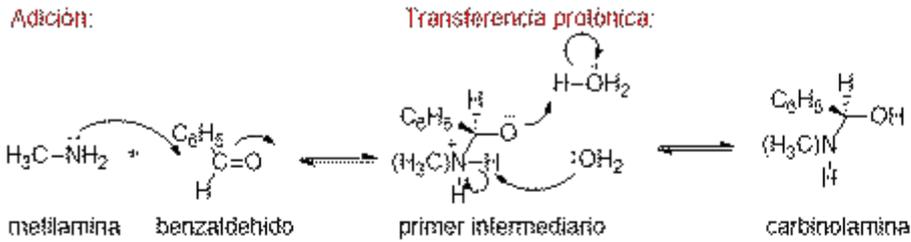
### Reacción de adición de aminas a aldehídos o cetonas

Las repasaremos, ya que han sido estudiadas en el capítulo de compuestos carbonílicos.

Con aminas primarias el producto de adición es una imina N-sustituída, llamada *base de Schiff*.



Mecanismo:



La formación de iminas es lenta a pH alto y a pH bajo, pero alcanza una rapidez máxima a un pH débilmente ácido de alrededor de 4 a 5 (Figura 2.17).

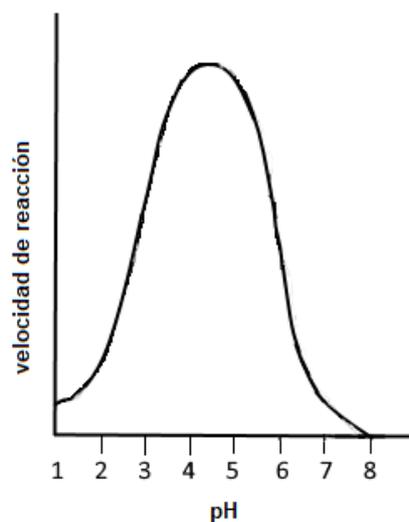
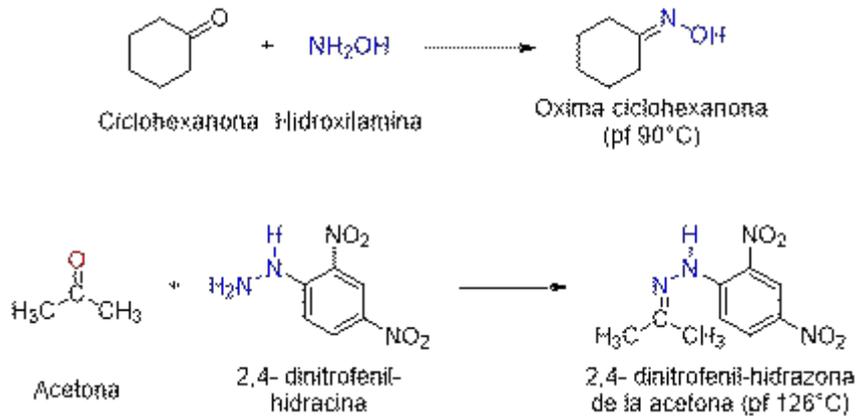


Figura 2.17. Influencia del pH en la velocidad de formación de iminas.

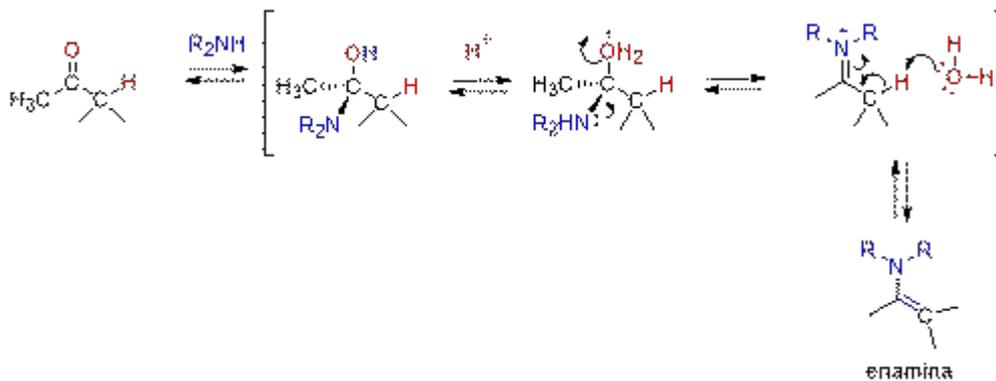
Se requiere un catalizador ácido para protonar a la carbinolamina intermedia, lo que convierte al oxidrilo en un mejor grupo saliente.

Si el medio es fuertemente ácido (pH bajo), se protona por completo la amina, por lo que no puede ocurrir el paso inicial de adición nucleofílica.

La formación de iminas a partir de reactivos como la hidroxilamina y la 2,4-dinitrofenilhidracina es útil debido a que los productos de estas reacciones con frecuencia son sólidos cristalinos fáciles de manejar.



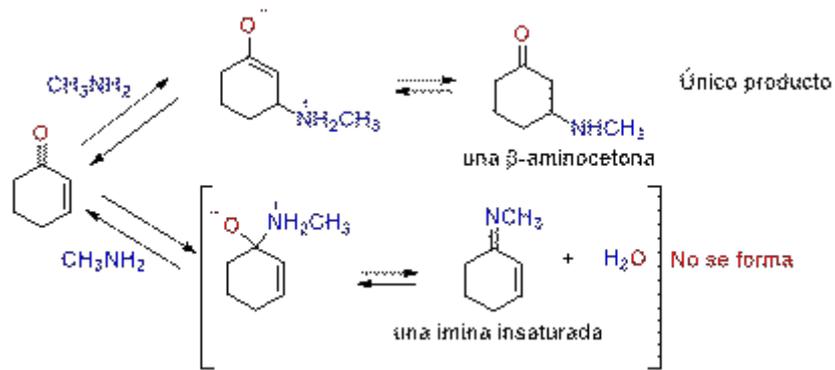
La reacción de aminas secundarias con aldehídos o cetonas conduce a enaminas.



En el caso de las enaminas, también la velocidad de la reacción es máxima a un pH de alrededor de 4 a 5.

## Adición conjugada de aminas

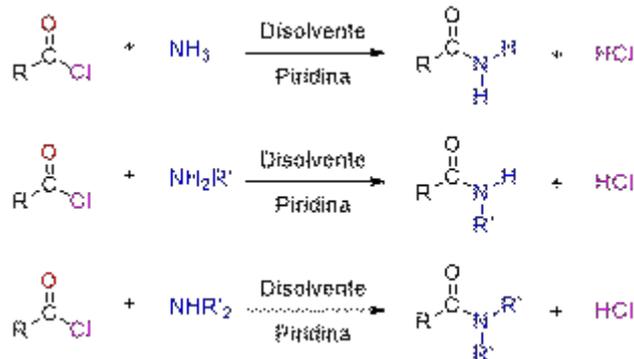
Las aminas primarias y secundarias se adicionan a las cetonas y a los aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados para producir  $\beta$ -aminoaldehídos y  $\beta$ -aminocetonas en vez de las iminas alternas.



Bajo condiciones de reacción típicas, ambos modos de adición ocurren rápidamente. Pero debido a que las reacciones son reversibles, por lo general proceden con control termodinámico en lugar de control cinético.

### Reacciones de sustitución en el acilo. Formación de amidas por acilación

Al igual que el amoníaco, las aminas primarias y secundarias pueden acilarse (pero no las terciarias).



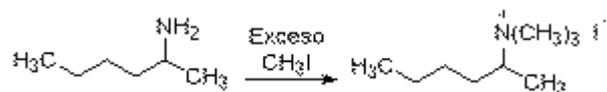
También puede utilizarse un anhídrido como agente acilante. El mecanismo de estas reacciones ya fue analizado en el capítulo anterior.

### Otras reacciones de las aminas

#### Eliminación de Hofmann

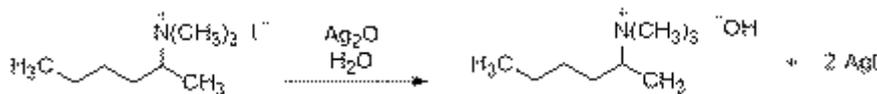
Las aminas pueden convertirse en alquenos por una reacción de eliminación. Es una reacción regioselectiva que conduce mayoritariamente al alqueno menos sustituido. La reacción consta de varios pasos.

1º paso: metilación exhaustiva

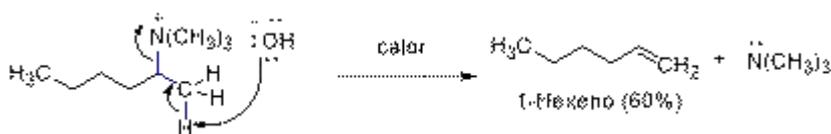


Se metila la amina con exceso de yodometano para producir una sal cuaternaria de amonio.

2º paso: agregado de óxido de plata acuoso. Se forma un hidróxido de amonio cuaternario, precipitando el yoduro en forma de AgI. El óxido de plata actúa intercambiando el ión yoduro por el ión hidróxido en la sal cuaternaria, por tanto, provee la base necesaria para ocasionar la posterior eliminación.

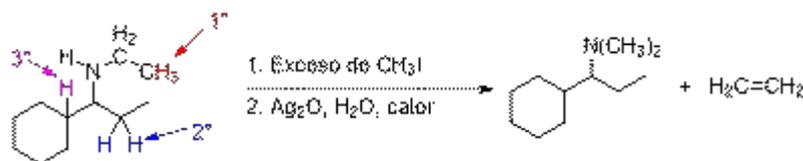


3º paso: se calienta el hidróxido de amonio cuaternario para dar el alqueno mediante una reacción E<sub>2</sub>. El ión hidróxido elimina un protón del carbono β al mismo tiempo que sale la amina terciaria.

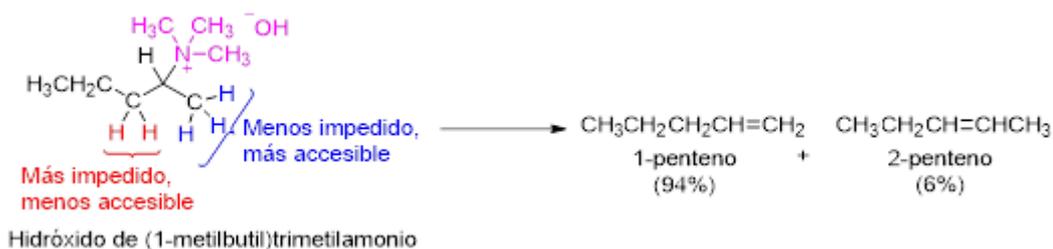


Al tratarse de una E<sub>2</sub>, la eliminación de Hofmann tiene estereoquímica ANTI.

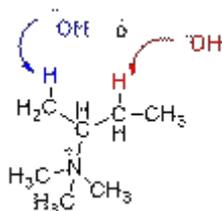
La regioquímica anti-Zaitsev, se explica teniendo en cuenta que el grupo saliente es de gran tamaño (una trialquilamina), y entonces la base debe abstraer un hidrógeno de la posición menos impedida, conduciendo entonces al alqueno menos sustituido.



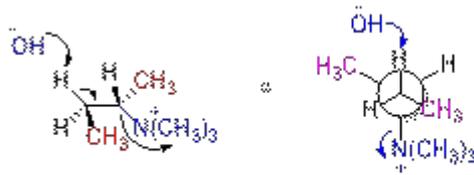
Otro ejemplo:



Eliminación de Hofmann en la 2-butanamina:

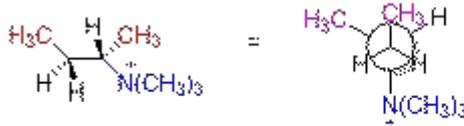


Observación a lo largo del enlace C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>:



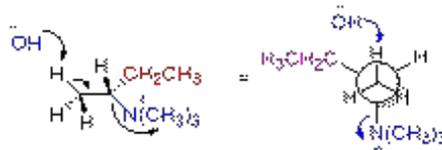
Requerida para una E2 (menos estable)

Conformación más estable en torno a C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>



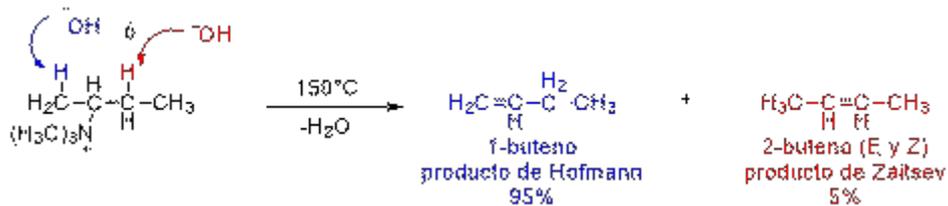
Más estable (en esta conformación la E2 no es posible).

Observación a lo largo del enlace C1-C2



En este caso, cualquiera de las configuraciones alternadas es apropiada para una E<sub>2</sub>.

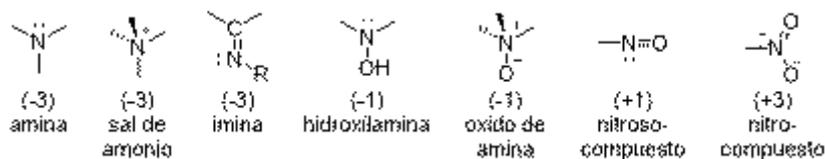
El producto mayoritario será el alqueno menos sustituido.



### Oxidación de aminas

Las aminas se oxidan con facilidad durante su almacenamiento cuando están en contacto con el aire. La oxidación atmosférica es una de las razones por las que normalmente las aminas se convierten en sus sales de amonio para almacenarlas o usarlas como medicamentos.

Los estados de oxidación más frecuentes son:



Las aminas secundarias se oxidan a hidroxilaminas, pero además se obtienen otros sub-productos:



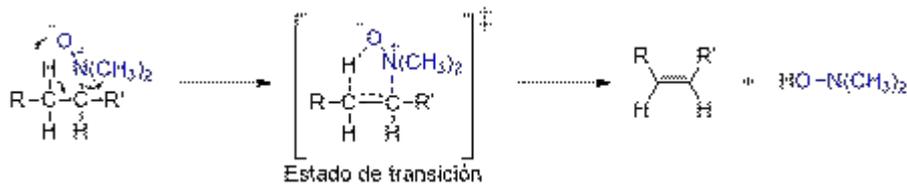
Las aminas terciarias se oxidan con buenos rendimientos a óxidos de amina empleando agua oxigenada o un peroxiácido:



Debido a la carga positiva del nitrógeno, el óxido de amina puede experimentar una eliminación de Cope de forma parecida a la eliminación de Hofmann de una sal de amonio cuaternario.

### Eliminación de Cope

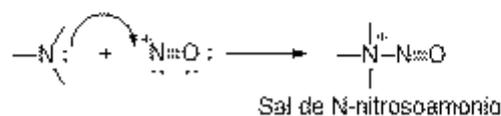
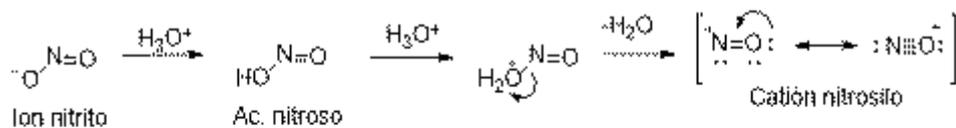
El óxido de amina actúa como su propia base a través de un estado de transición cíclico, por lo que no se necesita una base fuerte



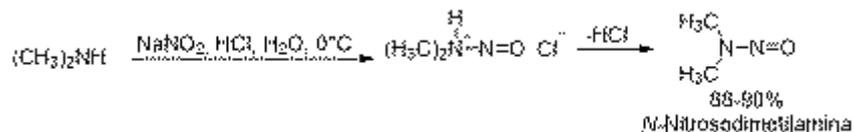
El oxígeno del óxido abstrae un protón formando el alqueno menos sustituido. A diferencia de la eliminación de Hofmann, la eliminación de Cope requiere que el protón y el grupo saliente sean syn.

### Nitrosación de aminas

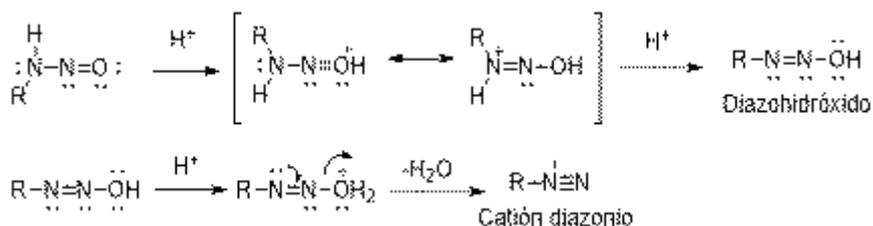
Las aminas reaccionan con ácido nitroso, a través del catión nitrosilo  $\text{NO}^+$ . Cuando se acidulan soluciones de nitrito de sodio ( $\text{NaNO}_2$ ), se forman varias especies que actúan como fuentes del catión nitrosilo,



Las aminas terciarias dan sales de N-nitrosoamonio estables a bajas temperaturas. Las aminas secundarias dan sales de N-nitrosoamonio que se pueden desprotonar fácilmente para dar nitrosoaminas:



Con las aminas primarias también se obtiene una N-nitrosoamina, que conduce a una sal de diazonio y descompone:



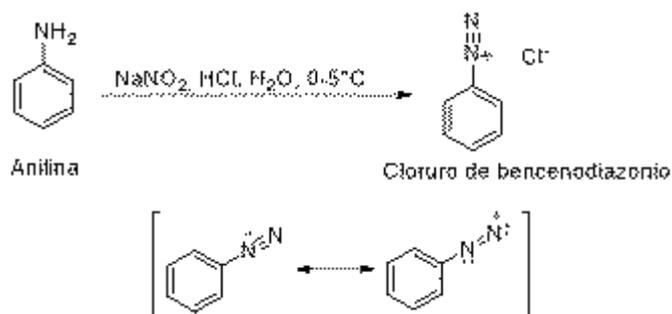
Hay una gran diferencia en la estabilidad del catión diazonio si R es un grupo alquilo o si es un grupo arilo.

Los cationes alcanodiazonio son inestables aún a bajas temperaturas y descomponen liberando nitrógeno. La liberación del gas nitrógeno es la fuerza impulsora de esta descomposición, sumado a que no hay ningún factor estabilizante del catión.

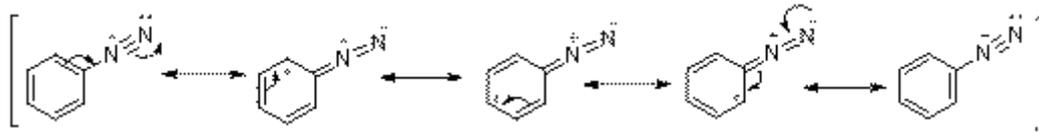


Esta reacción no tiene utilidad sintética.

En cambio, las sales de arenodiazonio son estables a bajas temperaturas (0°-10°C) durante un tiempo razonable. La pérdida del nitrógeno de un ion arildiazonio genera un catión arilo inestable, y es mucho más lenta que la pérdida del nitrógeno de un ion alquildiazonio.

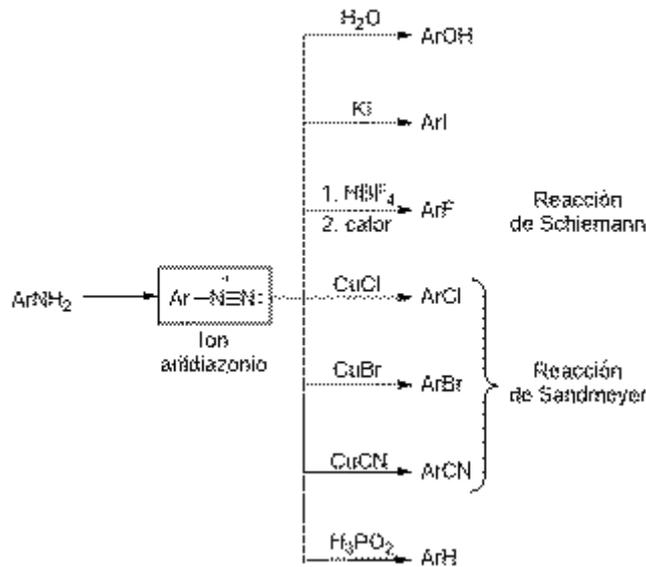
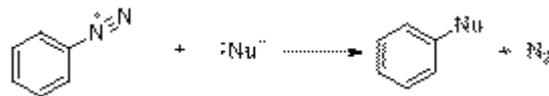


Al contrario de los cationes diazonio alifáticos, las sales de arenodiazonio poseen estabilización a través del sistema de orbitales π del núcleo aromático.

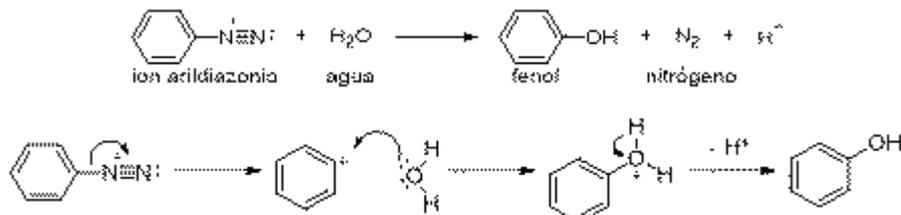


Como es esperable, la presencia de sustituyentes dadores de electrones en el núcleo aromático aumentará la estabilidad de la sal de diazonio.

Las sales de arenodiazonio son sumamente útiles debido a que el grupo diazonio puede reemplazarse por un nucleófilo en una reacción de sustitución. Todas las reacciones son regioespecíficas; el grupo entrante se une al mismo carbono del cual sale el nitrógeno.

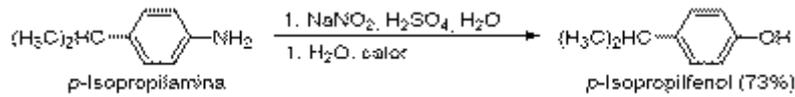


Conversión a fenoles por hidrólisis:

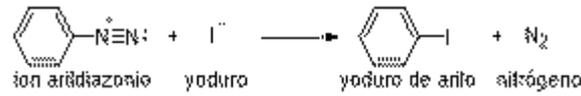


En general, se usa  $\text{H}_2\text{SO}_4$  en lugar de  $\text{HCl}$  en el paso de la diazotación, para minimizar la competencia con el agua por la captura del catión intermediario. El anión hidrógeno sulfato ( $\text{HSO}_4^-$ ) es mucho menos nucleófilo que el cloruro.

Ejemplo:

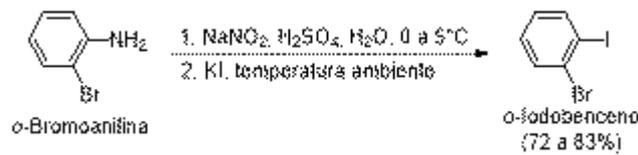


### Reacción con Yoduro



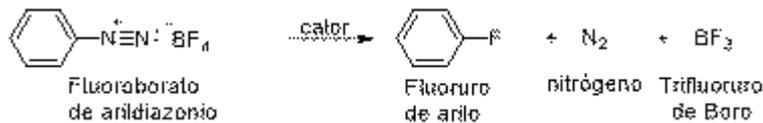
La reacción se efectúa con KI y a T ambiente.

Ejemplo:

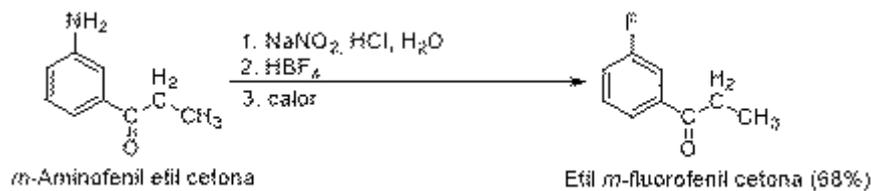


### Reacción de Schiemann

Al medio de la diazotación se agrega ácido fluorobórico (HBF<sub>4</sub>) o una sal de fluoroborato y se obtiene la sal fluoroborato de arildiazonio que al calentarla forma el fluoruro de arilo.

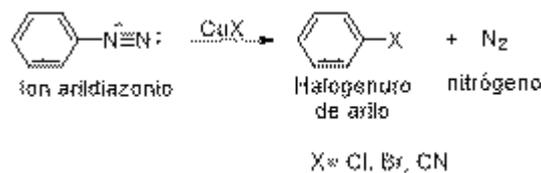


Ejemplo:

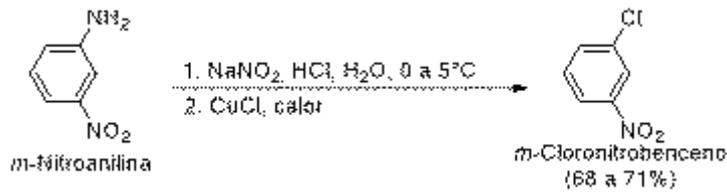


### Reacciones de Sandmeyer

Se usan sales de cobre(I) como reactivos para sustituir el nitrógeno de las sales de diazonio. La reacción con CuCl, CuBr o CuCN permite obtener cloruro, bromuro o cianuro de arilo.



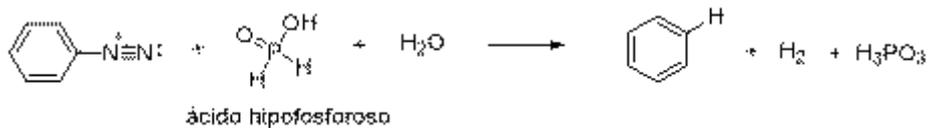
Ejemplo:



El mecanismo de la reacción es radicalario y podrían intervenir intermediarios de arilcobre.

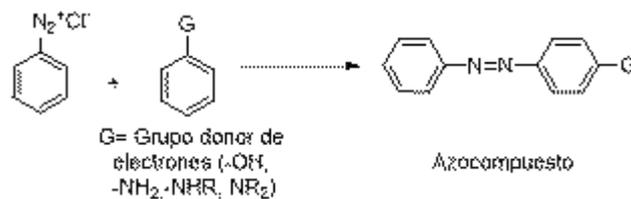
### Reacción con ácido hipofosforoso

Es una reducción de radicales libres, en las que el  $\text{H}_3\text{PO}_2$  actúa como donador de átomos de hidrógeno.



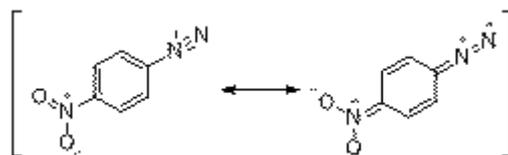
### Acoplamiento diazo

Una reacción de las sales de arildiazonio donde *no hay pérdida de nitrógeno* se efectúa cuando reaccionan con fenoles y arilaminas. Los iones arildiazonio son electrófilos relativamente débiles, pero tienen la reactividad suficiente para atacar a los anillos aromáticos fuertemente activados. A la reacción se le llama acoplamiento azoico; se unen dos grupos arilo mediante una función azo ( $-\text{N}=\text{N}-$ ).

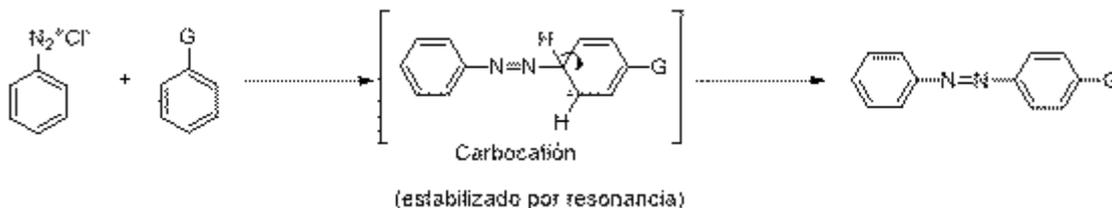


La reacción de acoplamiento es una reacción de sustitución electrofílica aromática.

La electrofilia de la sal de arenodiazonio puede ser aumentada con sustituyentes atractores de electrones que incrementan la carga positiva sobre el grupo diazonio. Por ejemplo, un grupo nitro en posición *para*:

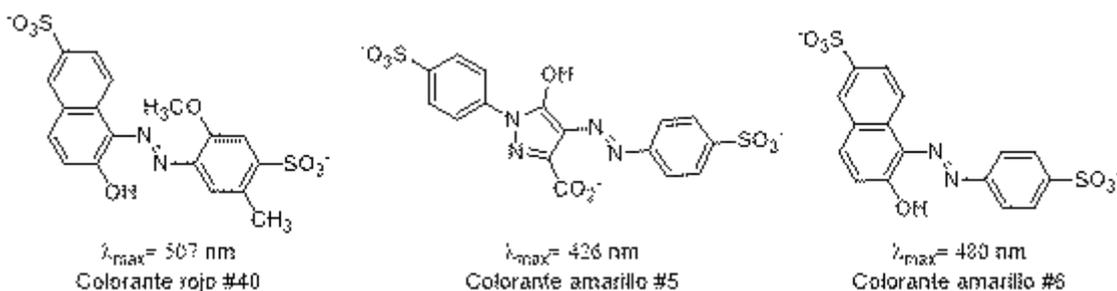


Dado que el anillo nucleofílico con el cual reacciona la sal de diazonio se encuentra activado por sustituyentes dadores de electrones, que orientan a *orto* y *para*, el producto mayoritario será el sustituido en la posición *para* por representar menor impedimento estérico el estado de transición que conduce al intermediario carbocatiónico.



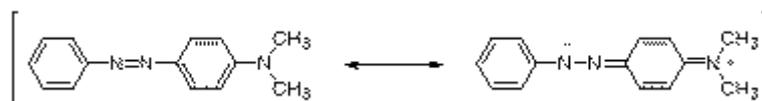
Esta reacción de acoplamiento entre una sal de diazonio y un anillo de benceno activado genera unos productos de interés industrial denominados colorantes azoicos, muy empleados en la industria alimentaria, en la industria textil y también como indicadores de pH. La gran conjugación extendida hace que estos compuestos sean amarillos, naranjas o rojos, dependiendo de la extensión de la conjugación y de la presencia de otros sustituyentes auxocromos que producen efecto batocrómico.

Los colorantes industriales generalmente contienen en su estructura al menos un grupo sulfónico, para lograr buena solubilidad en agua, y también estructuras naftalénicas para aumentar la conjugación.



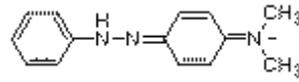
En los colorantes utilizados en la industria textil, los sustituyentes polares como  $-\text{SO}_3\text{Na}$  y  $-\text{OH}$  cumplen el rol de fijar la molécula de colorante sobre la superficie de una fibra polar (lana, algodón, nylon) por medio de puentes de hidrógeno.

El Amarillo Manteca es un colorante que puede describirse parcialmente mediante una contribución quinoide:



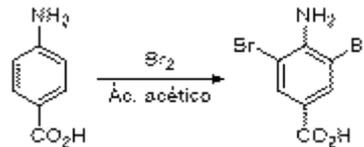
Podría suponerse que el Amarillo Manteca generaría una coloración amarilla cuando se encuentra en solución ácida, similar al azobenceno, dado que el auxocromo se protonaría y dejaría

de actuar como tal. Sin embargo, da una coloración roja oscura debido a la protonación del grupo azo y a la formación de una sal completamente quinoide:

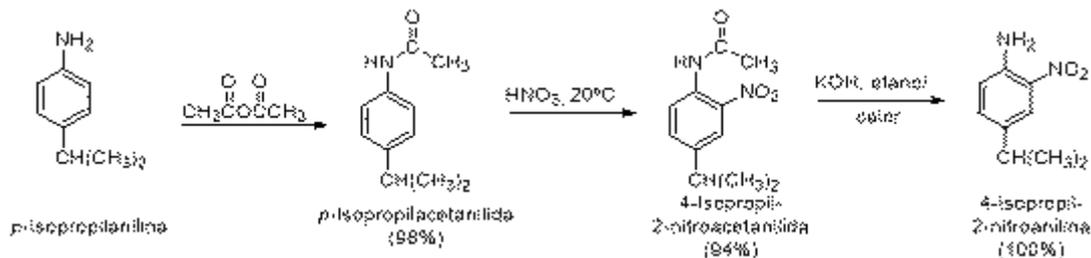


## SEA en anilinas

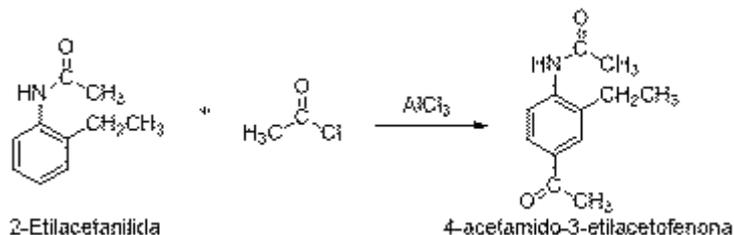
La anilina es un anillo bencénico muy activado hacia la SEA. Al efectuar la bromación, sin necesidad de un ácido de Lewis como catalizador, la reacción procede a baja temperatura y se obtiene el producto tribromado:



La nitración directa de la anilina y otras arilaminas falla, porque la oxidación causa la formación de “alquitranes” de color oscuro. Para solucionar este problema, se protege primero al grupo amino por acilación:

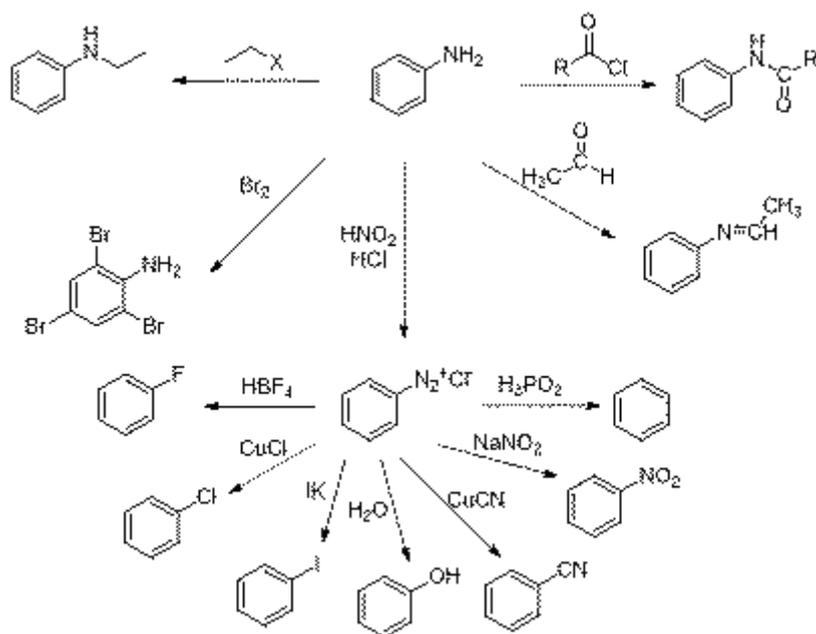


Las reacciones de Friedel-Crafts no son buenas cuando se intentan con una arilamina, porque el grupo amino reacciona con el catalizador (un ácido de Lewis), pero se pueden efectuar con facilidad una vez que se haya protegido al grupo amino, por ejemplo, en forma de amida.



En conclusión, siempre que se desee realizar la sustitución electrofílica aromática en una anilina se debe proteger el grupo amino. Luego de la SEA se debe realizar la desprotección para volver a recuperar el grupo amino. Por ejemplo, si se protegió en forma de amida, se desprotege mediante hidrólisis, ácida o alcalina. Si la hidrólisis se efectúa en medio ácido, se deberá luego alcalinizar para obtener la anilina.

## Resumen de reacciones de las anilinas



## Bibliografía

- Allinger. N; Jhonson. C; Lebel. N. (1986). *Química Orgánica*. Reverté S.A. 2° Edición. Barcelona, España.
- Bailey, P. S. (2001). *Química Orgánica. Conceptos y aplicaciones*. Pearson Educación. México.
- Sykes P. (1985). *Mecanismos de reacción en Química Orgánica*. Reverté S.A. Barcelona, España.