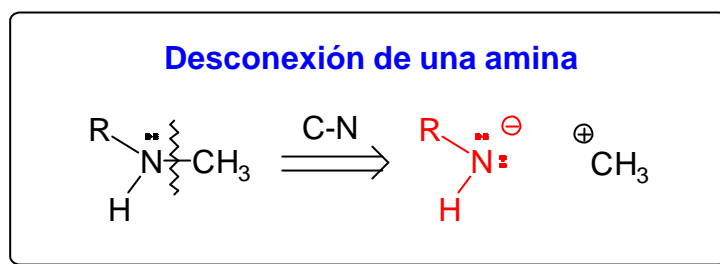


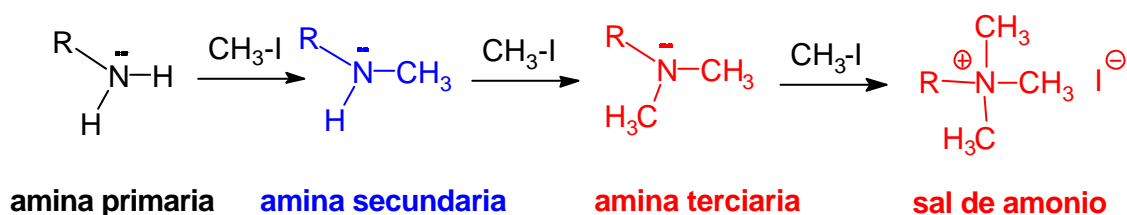
Tema 3. - Síntesis de aminas. Aminas primarias: Quimioselectividad. Reactivos para el sintón NH_2^- .

Una amina se puede analizar como un compuesto C-X. Una desconexión análoga ya se ha visto en el tema 1 al tratar el análisis de los éteres. A continuación, se indica la retrosíntesis de N-alquil,N-metilamina que conduce a un sintón nitrogenado aniónico y a un sintón carbonado catiónico (el carbocatión metilo).



Los equivalentes sintéticos de los dos sintones que surgen en la desconexión podrían ser la propia amina RNH_2 y el yoduro de metilo CH_3I . La síntesis se debería efectuar por reacción $\text{S}_{\text{N}}2$ entre el nucleófilo (la amina) y la especie electrofílica (el yoduro de metilo). El problema de esta síntesis reside en la falta de quimioselectividad del proceso. Cuando la amina primaria ataque al yoduro de metilo se formará una amina secundaria, que es más nucleofílica que la amina primaria. La amina secundaria competirá con la amina primaria en el ataque al yoduro de metilo y formará una amina terciaria, que a su vez atacará al CH_3I y formará una sal de amonio. El resultado de la reacción será una mezcla de aminas y de la sal de amonio sin interés preparativo.

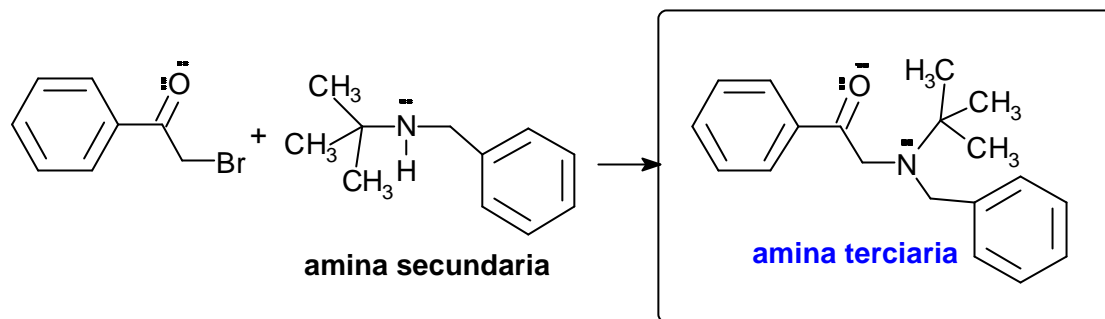
Síntesis:



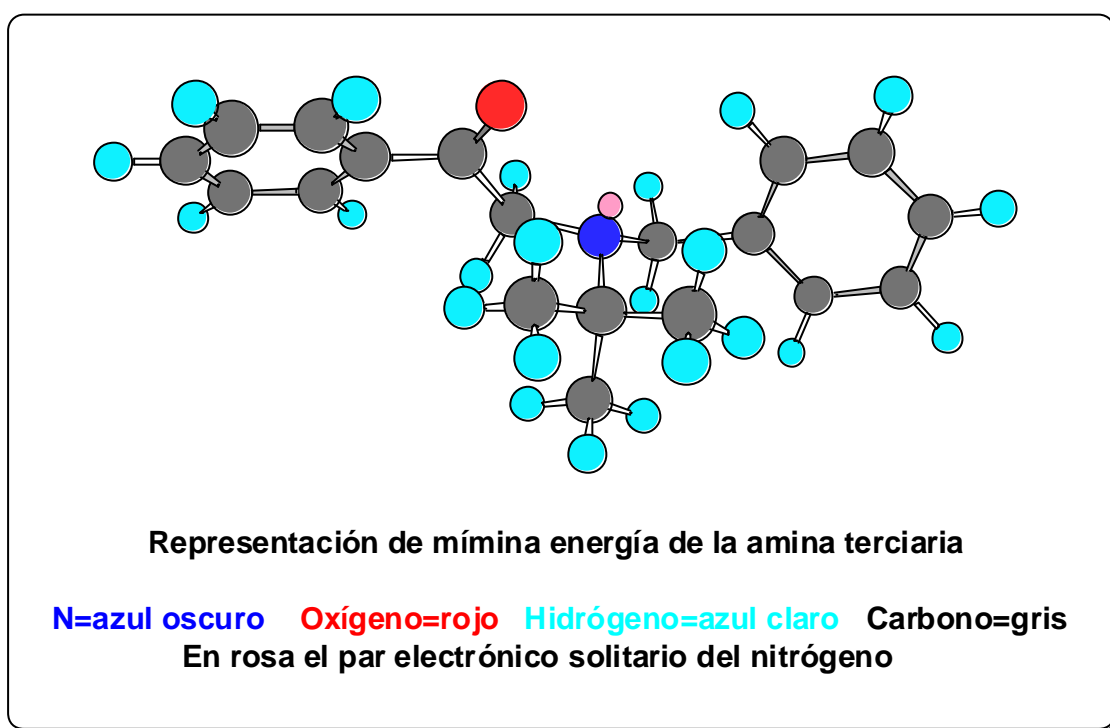
La reacción de N-alquilación de las aminas con haluros de alquilo se puede utilizar en aquellos casos en los que el producto de la reacción sea *menos* reactivo que el producto de partida, ya sea por efectos estéricos, electrónicos, o porque la reacción es intramolecular. Los tres casos que se dan a continuación son ejemplos en los que la síntesis de la amina transcurre con éxito debido a la quimioselectividad que provoca el impedimento estérico, la disminución de la densidad electrónica o la reacción intramolecular

a) Quimioselectividad debida al impedimento estérico.

La reacción entre la N-*t*-butil,N-fenilamina y la bromoacetofenona es quimioselectiva debida al efecto estérico que se acumula sobre el átomo de nitrógeno.



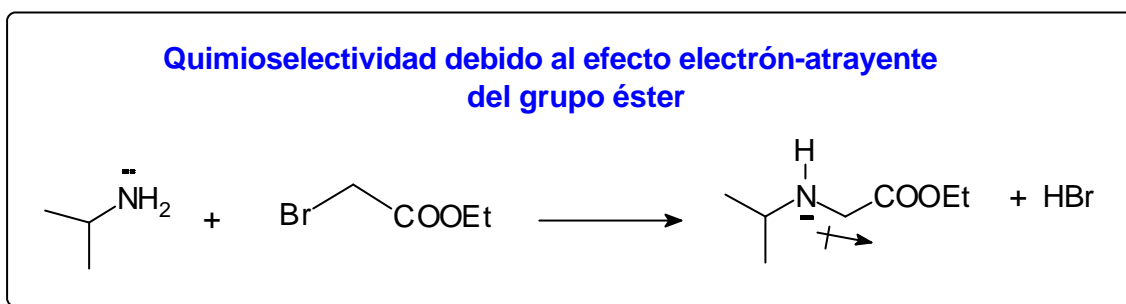
Este efecto estérico, que afecta al par de electrones solitario del nitrógeno, se aprecia en la conformación de mínima energía de la amina terciaria cuya síntesis se acaba de comentar:



Como se puede ver en la representación molecular, el par electrónico libre del átomo de nitrógeno está estéricamente bloqueado por la presencia de los grupos voluminosos, como el grupo *t*-butilo, que se encuentran enlazados al nitrógeno.

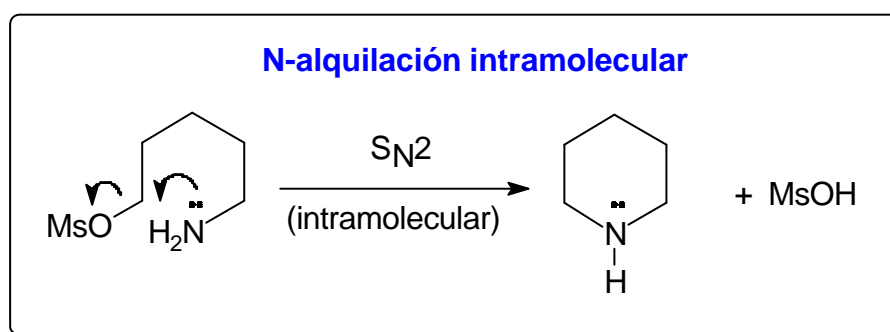
b) Quimioselectividad debida al efecto electrónico.

La reacción de N-alquilación de la isopropilamina con el bromoacetato de etilo es quimioselectiva. Esto se explica por el efecto electrón-atrayente que ejerce la parte de éster. En el producto de la reacción el átomo de nitrógeno experimenta una disminución de su densidad electrónica debido al efecto inductivo electrón-atrayente que ejerce el grupo éster. Esta retirada de densidad electrónica provoca una disminución de la nucleofilia del átomo de nitrógeno, lo cual imposibilita una segunda reacción de N-alquilación.



c) quimioselectividad en una reacción intramolecular

La reacción que se indica a continuación es un ejemplo de una reacción de N-alquilación intramolecular. Este tipo de reacciones permiten la obtención de compuestos cíclicos.



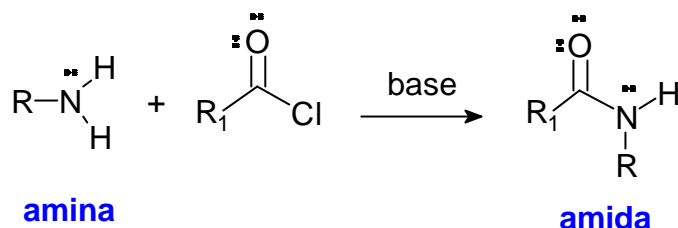
Las reacciones intramoleculares que generan ciclos de cinco o seis eslabones son más rápidas que las correspondientes reacciones intermoleculares. El carbono electrofílico, que soporta al grupo saliente mesilato en la reacción anterior (MsO^-), resulta atacado rápidamente por el grupo amino desde dentro de la estructura (ataque intramolecular) sin que el ataque del grupo amino de otra molécula externa tenga tiempo de producirse.

Síntesis de aminas mediante métodos reductivos

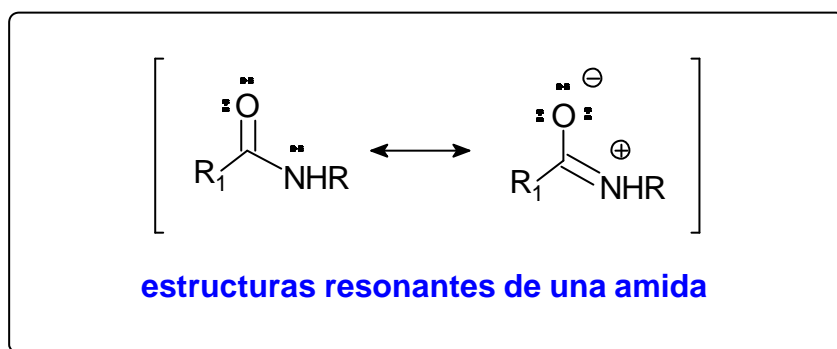
a) Síntesis de aminas por reducción de amidas.

El problema de quimioselectividad que se presenta en la síntesis de aminas se resuelve empleando reactivos electrofílicos que, al contrario que los haluros de alquilo, originen productos que no reaccionen con las aminas. Los electrófilos alternativos a los haluros de alquilo son los haluros de acilo, los aldehídos y las cetonas.

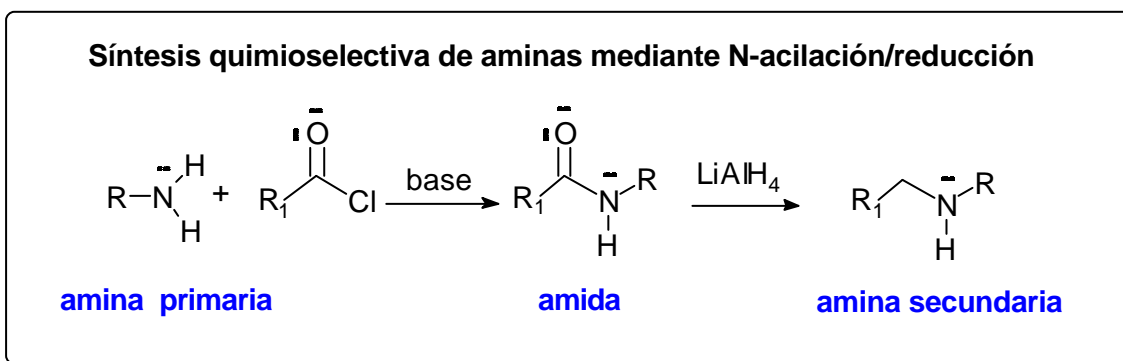
Cuando una amina reacciona con un cloruro de ácido se obtiene una amida.



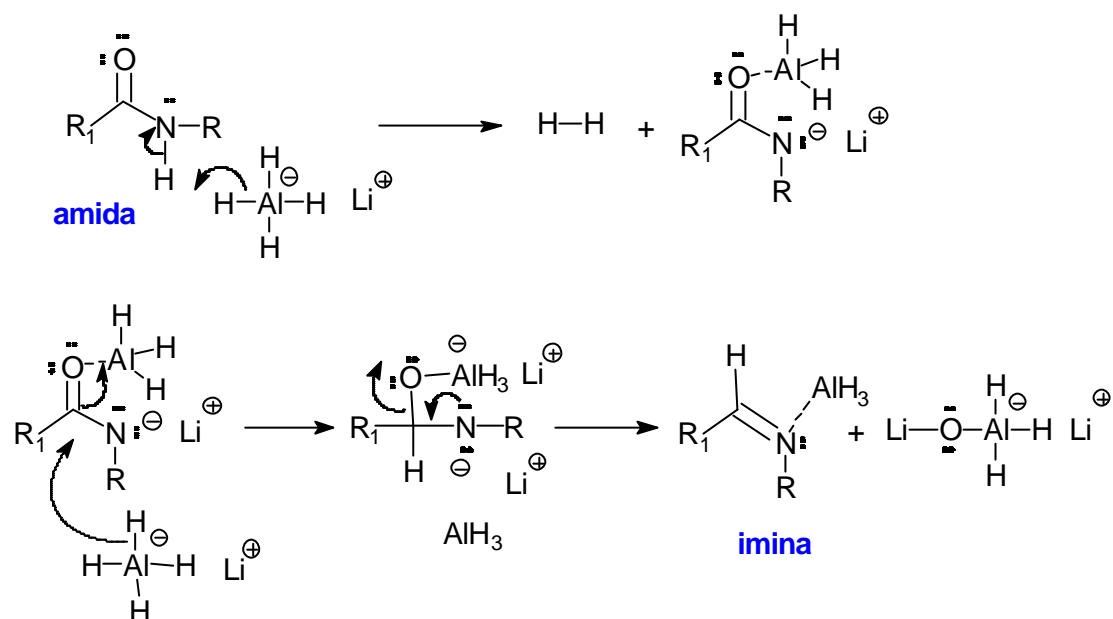
Al contrario que una amina, una amida no es nucleofílica en el átomo de nitrógeno debido a la resonancia con el grupo carbonilo.



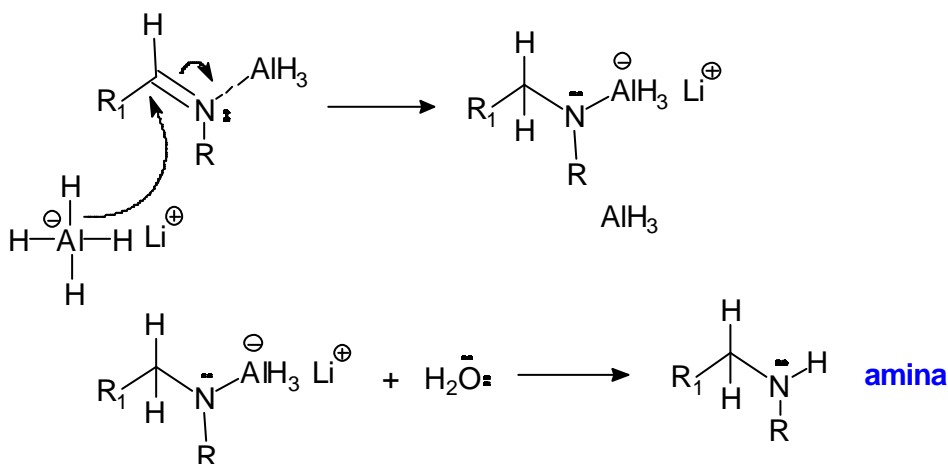
Por tanto, la reacción de N-acilación no presenta problemas de quimioselectividad porque, al contrario que la N-alkilación, la N-acilación origina un producto que es menos reactivo que la amina de partida. La amida obtenida en el proceso de N-acilación se reduce con LiAlH_4 para convertirla en amina.:



Un mecanismo que explica la reducción de amidas a aminas se indica a continuación. Este mecanismo se inicia con la reacción ácido-base entre la amida y el LiAlH_4 . Este proceso provoca el desprendimiento de hidrógeno y la formación de AlH_3 y la base conjugada de la amida. El AlH_3 es un ácido de Lewis fuerte y se compleja con uno de los pares electrónicos libres del oxígeno carbonílico. Esta complejación provoca un aumento de la reactividad del doble enlace $\text{C}=\text{N}$ que es atacado nucleofílicamente por el anión hidruro que libera el LiAlH_4 . El intermedio tetrahédrico que resulta de esta reacción regenera el doble enlace $\text{C}=\text{N}$ con expulsión concomitante de $\text{Li}_2\text{AlH}_3\text{O}$ y formación de una imina, que genera la base conjugada de la amida y adición de hidruro al átomo de carbono carbonílico de la sal de amida, va seguida de la pérdida del átomo de oxígeno en forma de óxido de aluminio y de la formación de una imina:

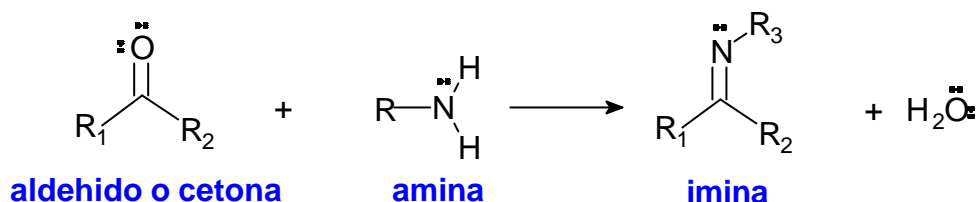


La imina resultante resulta atacada por el LiAlH_4 y se reduce rápidamente a la amina:



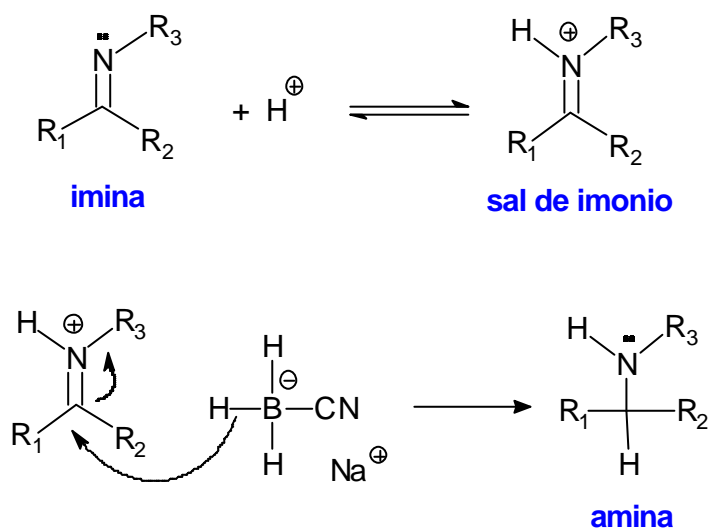
b) Síntesis de aminas por reducción de iminas.

Las iminas son los productos de condensación entre los aldehídos o cetonas y las aminas

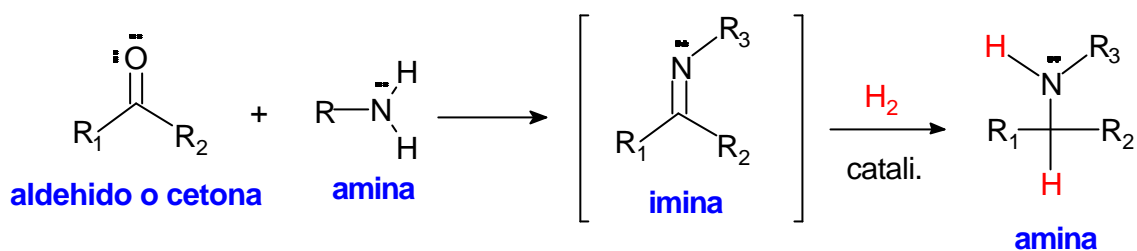


Las iminas se pueden reducir a aminas por reacción con dadores de hidruro del tipo del LiAlH_4 o NaBH_3CN (cianoborohidruro de sodio). Este último reactivo tiene la ventaja de ser un dador de hidruro que es relativamente estable en medio ácido acuoso. En estas condiciones la imina se encuentra parcialmente protonada en el átomo de nitrógeno en forma de sal de imonio. La adición de hidruro al doble enlace $\text{C}=\text{N}$ de la sal de imonio es mucho más rápida que al doble enlace $\text{C}=\text{N}$ de una imina debido a la mayor polarización del enlace.

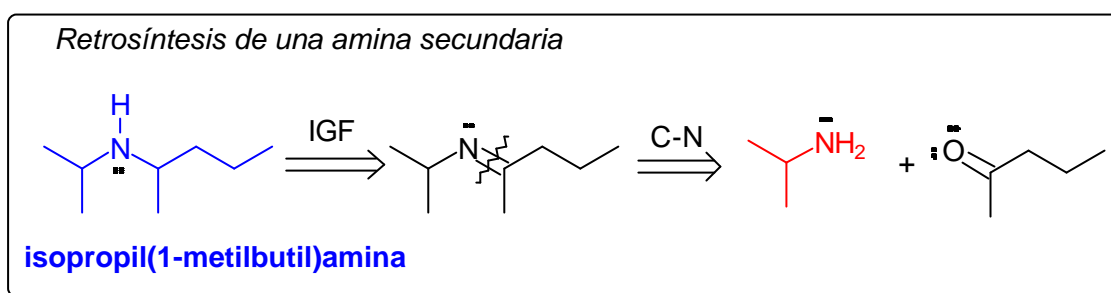
Mecanismo para la reducción de iminas con NaBH_3CN en medio ácido



El doble enlace $\text{C}=\text{N}$ de 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 amina y el compuesto carbonílico en una atmósfera de hidrógeno y en presencia de un catalizador de hidrogenación. En estas condiciones de reacción, la imina que se va generando resulta hidrogenada *in situ* a la amina.

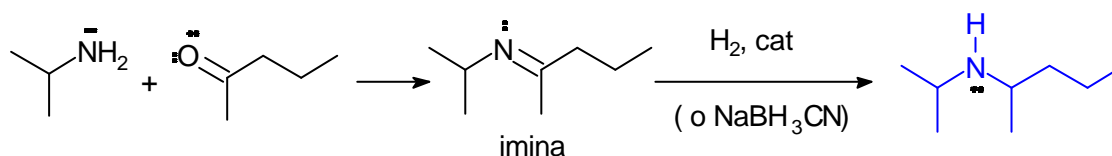


A continuación se indican ejemplos de síntesis de aminas mediante la aplicación de los métodos acabados de comentar. El primero de ellos es la síntesis de la isopropil(1-metilbutil)amina, cuya retrosíntesis se indica a continuación:

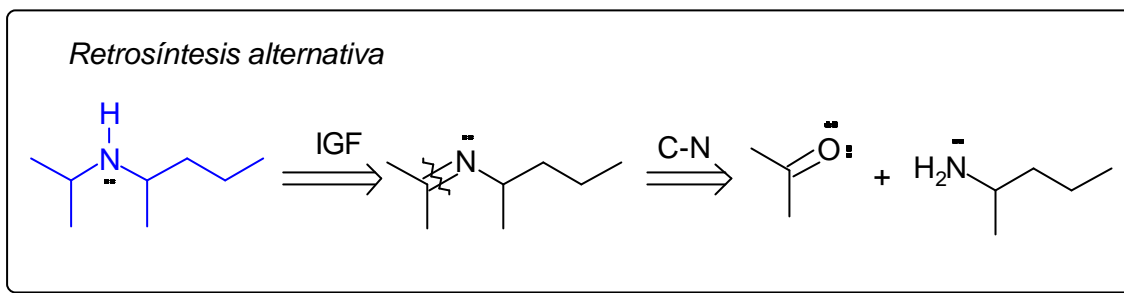


La retrosíntesis de una amina implica, casi siempre, una etapa previa del tipo IGF (interconversión de grupo funcional). En este paso la amina se interconvierte en otro grupo funcional que ya se puede desconectar en el enlace C-N sin problemas de quimioselectividad. En el caso anterior la amina secundaria objetivo de la síntesis se convierte en una imina y ésta se desconecta a una amina primaria y a una cetona.

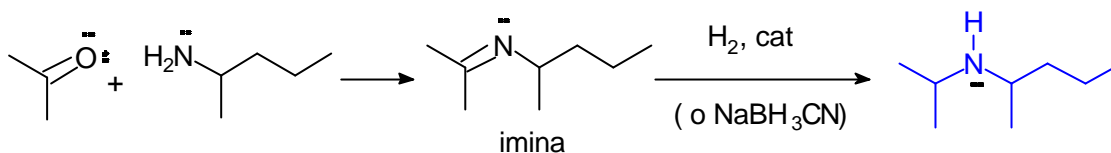
Síntesis



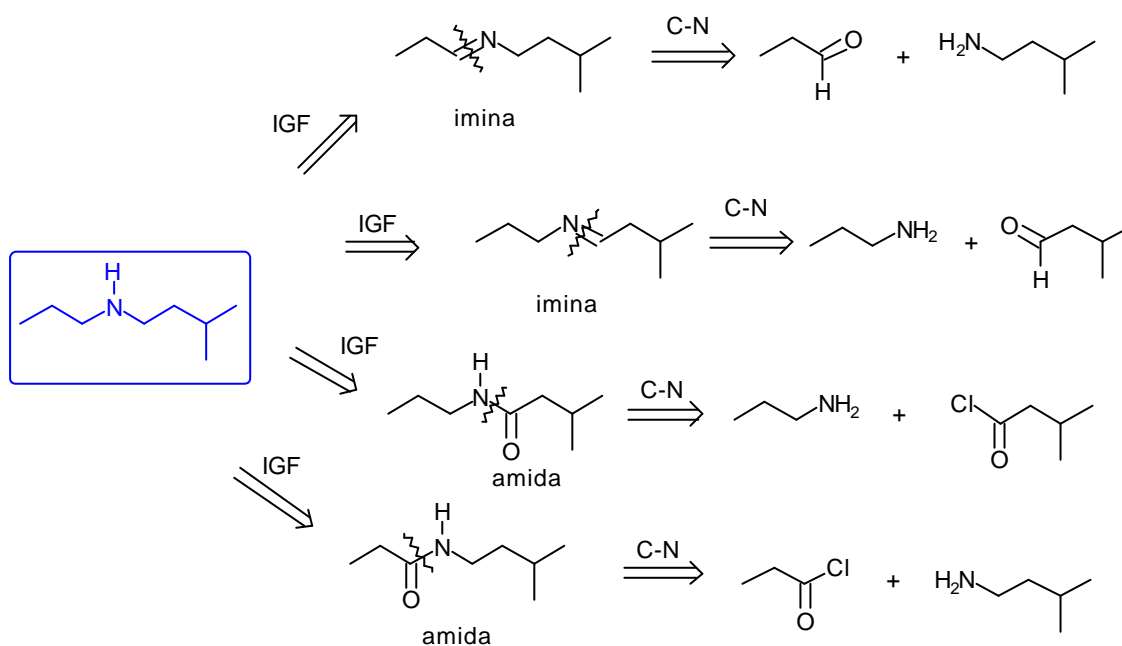
La amina secundaria anterior también se podría haber analizado del siguiente modo:



Según el análisis anterior la síntesis sería:



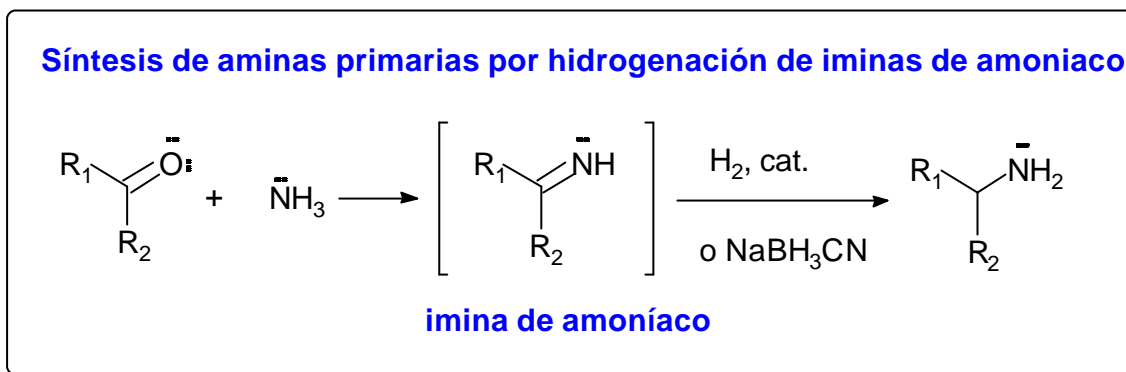
En el siguiente esquema se reúnen cuatro desconexiones alternativas que se pueden plantear para la síntesis de otra amina secundaria, la etil(isopentil)amina.



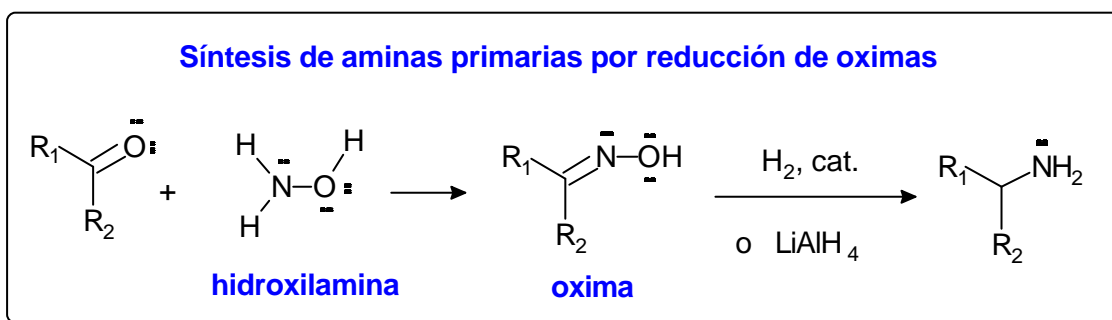
Síntesis de aminas primarias

a) mediante reducción de iminas y oximas.

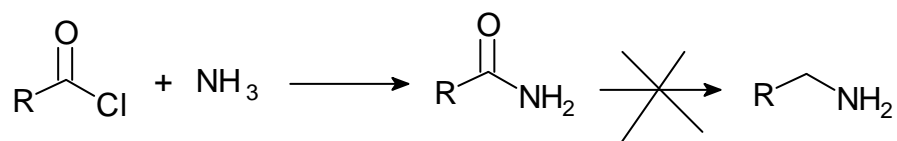
Las aminas primarias (RNH_2) constituyen un caso particular de aminas. Uno de los métodos que se acaban de explicar, el de la reducción de iminas, también se puede aplicar en la síntesis de aminas primarias. La amina que hay que emplear en estos casos es el amoníaco (NH_3). Como las iminas de amoníaco son inestables, las aminas primarias se obtienen mediante el método de reducción *in situ* de las correspondientes iminas:



Las aminas primarias ramificadas también se pueden obtener mediante la reducción de oximas.



Por otra parte, el método de reducción de amidas, que permite la síntesis de aminas secundarias, no es aplicable en la preparación de aminas primarias porque da bajos rendimientos:

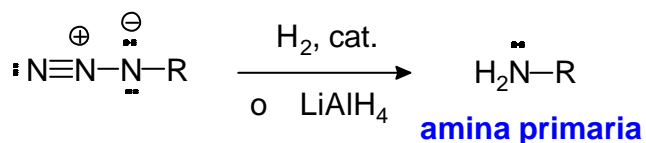
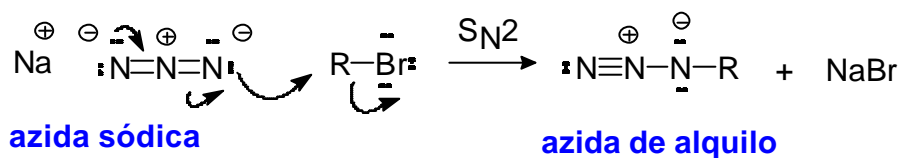


b) mediante reducción de nitrilos.

La hidrogenación del triple enlace de los nitrilos conduce a aminas primarias. Este es un método muy empleado en síntesis orgánica porque los nitrilos se pueden obtener fácilmente mediante la S_N2 entre un haluro de alquilo y una sal de cianuro.

Síntesis de aminas primarias por hidrogenación de nitrilos**c) mediante reducción de azidas.**

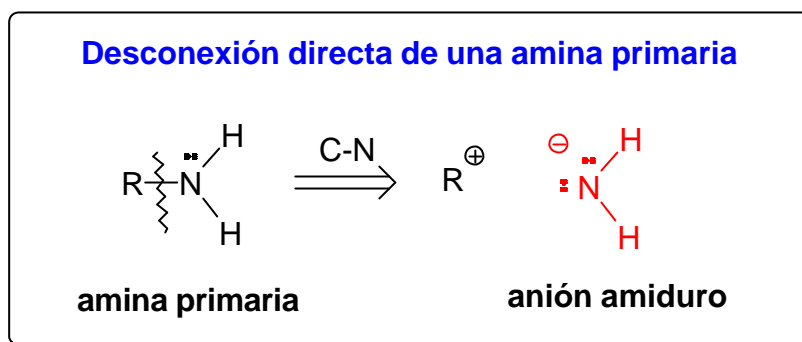
Las aminas primarias también se pueden obtener por reducción de azidas de alquilo, que a su vez se obtienen mediante la reacción S_N2 entre haluros de alquilo y azida sódica (NaN_3).

Síntesis de aminas primarias mediante la reducción de azidas de alquilo

Síntesis de aminas mediante métodos no reductivos

a) síntesis de Gabriel de aminas primarias. Reactivos para el sintón NH_2^-

La desconexión de una amina primaria en el enlace C-N conduce a dos sintones, uno de los cuales es el anión amiduro (NH_2^-).

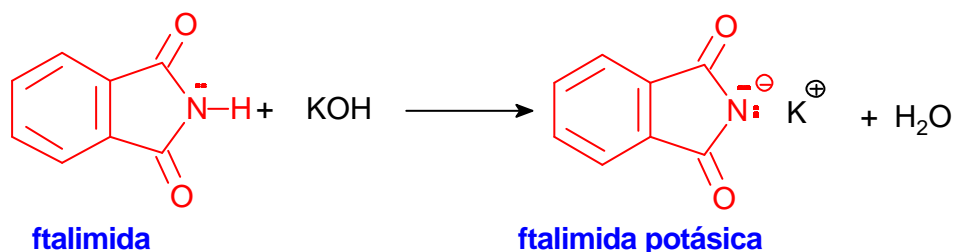


El anión amiduro tiene existencia real en forma de sales metálicas, como en el NaNH_2 (amiduro sódico). Sin embargo, el anión amiduro no se emplea como equivalente sintético en la síntesis de aminas por dos motivos. Uno de ellos es el ya comentado de la falta de quimioselectividad del proceso. El otro inconveniente del anión amiduro es su elevada basicidad que le hace participar muy a menudo en reacciones de eliminación E_2 y no en reacciones $\text{S}_{\text{N}}2$.

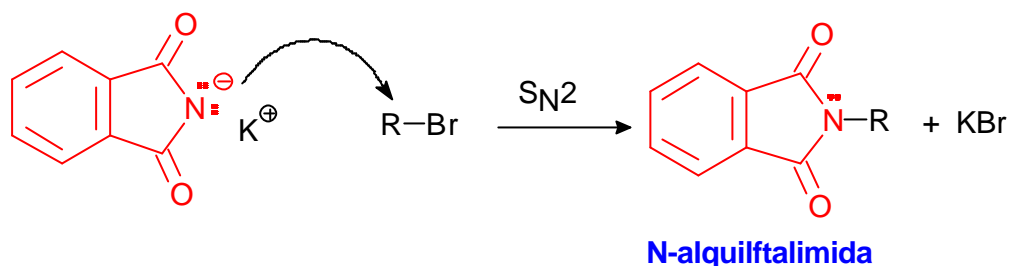
La síntesis de Gabriel es una metodología empleada en la síntesis de aminas primarias que emplea la ftalimida sódica o potásica como equivalente sintético del anión amiduro. Este anión se genera fácilmente por reacción de la ftalimida con hidróxido sódico o potásico. El anión ftalimida se hace reaccionar con un haluro de alquilo en una reacción $\text{S}_{\text{N}}2$. El producto de la reacción es una N-alquilftalimida. La reacción se para en el proceso de monoalquilación porque la N-alquilftalimida resultante es muy poco nucleofílica y no puede atacar a un segundo equivalente de haluro de alquilo.

Síntesis de Gabriel de aminas primarias

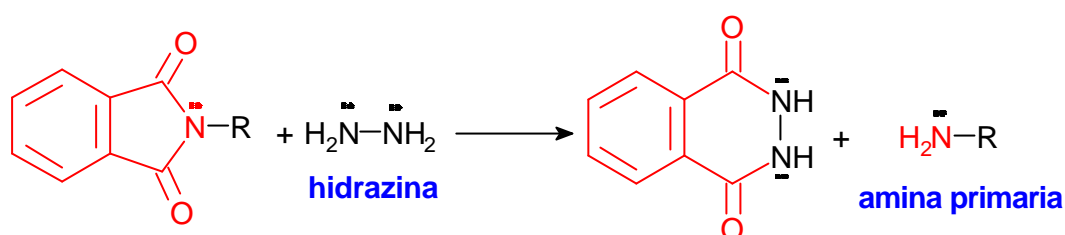
1º. Formación de la ftalimida potásica



2º. Reacción S_N2 entre el anión ftalimida y un haluro de alquilo



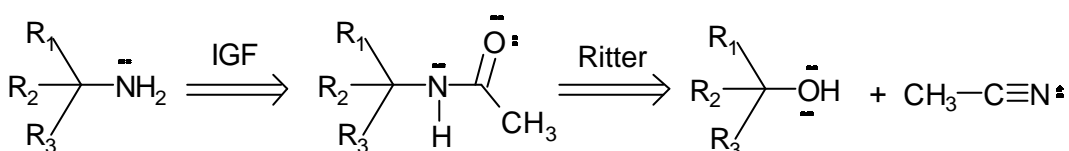
3º. Hidrazinólisis de la N-alkilftalimida



a) síntesis de aminas primarias mediante la reacción de Ritter.

Las aminas del tipo *t*-alquilNH₂ no se pueden sintetizar mediante ninguno de los métodos descritos anteriormente. El análisis de este tipo de aminas se inicia con una etapa de IGF que conduce a una amida. Esta amida se puede obtener mediante la reacción de Ritter entre un alcohol terciario y acetonitrilo (CH₃CN) en presencia de una cantidad catalítica de ácido.

Retrosíntesis de una N-*t*-alquilamina primaria



El mecanismo de la reacción de Ritter se inicia con la protonación del alcohol y la subsiguiente deshidratación, lo que genera un carbocatión terciario. El carbocatión reacciona con el acetonitrilo y forma un intermedio que resulta atacado por el agua. El compuesto resultante es la forma azaenólica de una acetamida que se tautomeriza a la forma carbonílica más estable.

