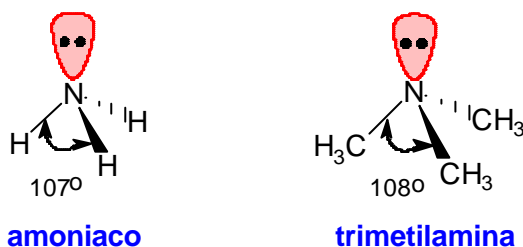


**Tema 5.** Aminas. Estructura de las aminas. Nomenclatura. Basicidad de las aminas. Reacción de las aminas como nucleófilos. Síntesis controlada de aminas. Sales de amonio cuaternario: reacción de eliminación de Hofmann. La eliminación de Cope. Reacción de las aminas alifáticas con ácido nitroso: nitrosocompuestos.

### Estructura de las aminas

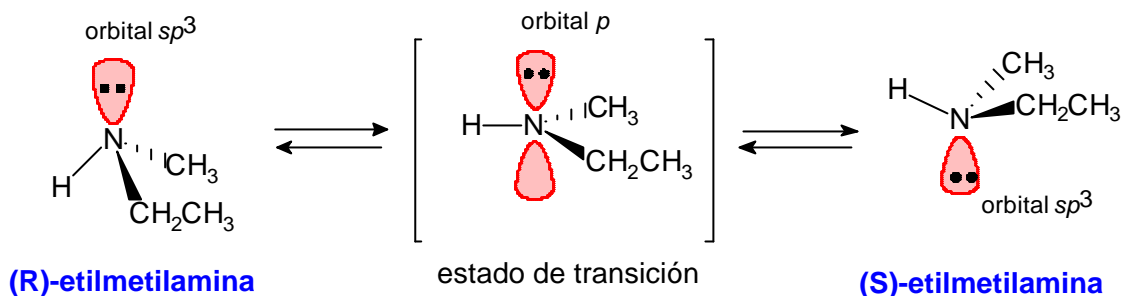
Se pueden considerar a las aminas como compuestos nitrogenados derivados del amoníaco ( $\text{:NH}_3$ ) en el que uno o más grupos alquilo o arilo están unidos al nitrógeno. El átomo de nitrógeno de la molécula de amoníaco contiene un par electrónico libre, de manera que la forma de esta molécula, considerando en ella al par de electrones no enlazantes, es tetraédrica ligeramente distorsionada. El par aislado de electrones no enlazantes ocupa una de las posiciones tetraédricas. El ángulo del enlace H-N-H del amoníaco es de  $107^\circ$ , y tanto la forma de la molécula como el valor anterior se pueden explicar admitiendo una hibridación  $sp^3$  en el átomo de nitrógeno. El par electrónico libre provoca una compresión del ángulo que forman entre sí los orbitales híbridos  $sp^3$ , reduciéndolo de  $109^\circ$  a  $107^\circ$  grados.

En las aminas, como la trimetilamina ( $(\text{CH}_3)_3\text{N:}$ ), el ángulo del enlace C-N-C no está tan comprimido como en el amoníaco porque los grupos alquilo, más voluminosos que los átomos de hidrógeno, abren ligeramente el ángulo, como se muestra a continuación.



La consecuencia más importante que cabría extraer de la hibridación  $sp^3$  del átomo de nitrógeno de las aminas es que una amina, formada por 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, una amina con tres sustituyentes diferentes no presenta actividad óptica debido a la interconversión de enantiómeros. Este fenómeno 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  $p$ .

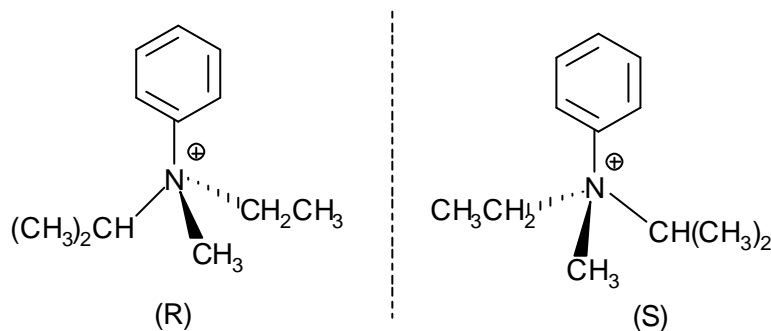
### Inversión del nitrógeno



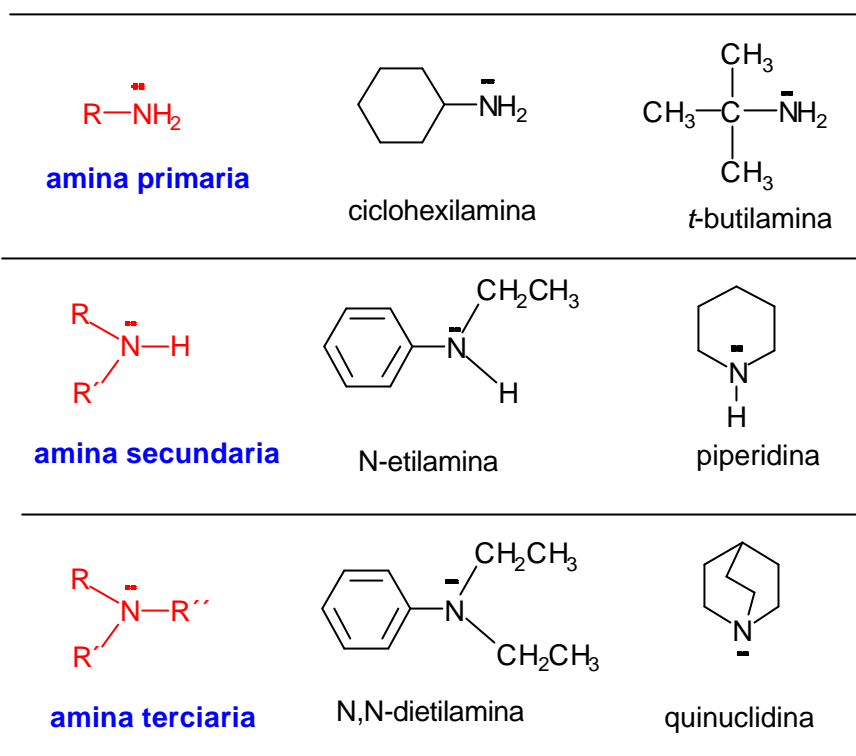
De hecho, no se han separado nunca las dos formas enantioméricas de una amina asimétrica en el nitrógeno debido a que la racemización (interconversión de enantiómeros) es muy rápida.

Al contrario que las aminas, las sales de amonio cuaternarias, con cuatro sustituyentes distintos sobre el átomo de nitrógeno, no pueden interconvertirse y por tanto son ópticamente activas.

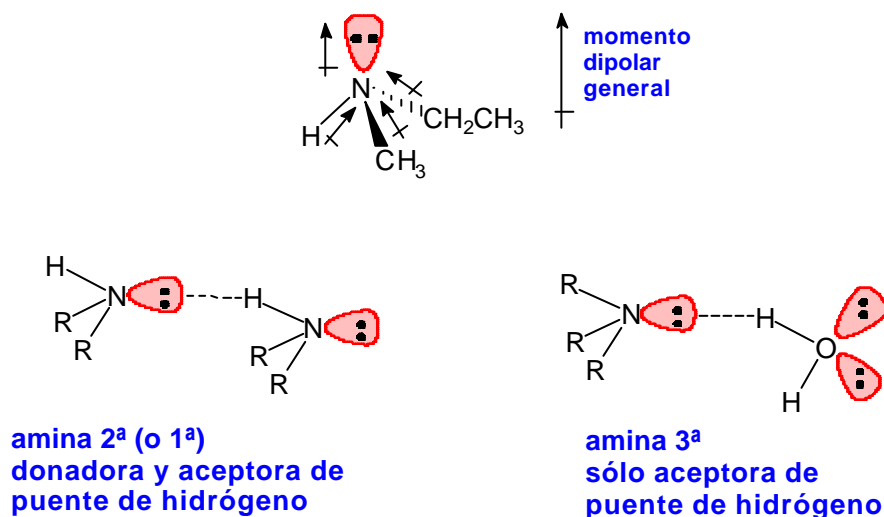
### sales de amonio enantioméricas no interconvertibles



Las aminas se pueden clasificar según el número de grupos alquilo que están unidos al nitrógeno. Si sólo hay uno, la amina es primaria. Si hay dos grupos, la amina es secundaria y si hay tres es terciaria.



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. Además, las aminas primarias y secundarias tienen enlaces NH que les permiten formar puentes de hidrógeno. Las aminas terciarias, como no tienen enlace NH, no pueden formar este tipo de enlaces intermoleculares. Sin embargo, pueden aceptar puentes de hidrógeno con moléculas que tengan enlaces O-H o N-H.



Como el nitrógeno es menos electronegativo que el oxígeno, el enlace N-H está

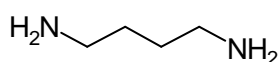
menos polarizado que el enlace O-H. Por lo tanto, las aminas forman puentes de hidrógeno más débiles que los alcoholes de pesos moleculares semejantes y por tanto tienen puntos de ebullición menores que los de los alcoholes análogos. Las aminas terciarias, que no pueden formar puentes de hidrógeno, tienen puntos de ebullición más bajos que los de las aminas primarias o secundarias de pesos moleculares semejantes.

En la siguiente tabla se comparan los puntos de ebullición de aminas, alcoholes y éteres de pesos moleculares semejantes.

Compuesto	Tipo	Peso molecular	P. eb. (°C)
(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> N:	amina terciaria	59	3
CH <sub>3</sub> -O-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	éter	60	8
CH <sub>3</sub> -NH-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	amina secundaria	59	37
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	amina primaria	59	48
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -OH	alcohol	60	97

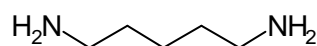
Todas las aminas, incluso las terciarias, forman puentes de hidrógeno con disolventes hidroxílicos como el agua y los alcoholes. Por esta razón, las aminas de bajo peso molecular (hasta 6 átomos de carbono) son relativamente solubles en agua y en alcoholes.

La propiedad más característica de las aminas es su olor a pescado descompuesto. Algunas diaminas son especialmente pestilentes y sus nombres comunes describen correctamente sus olores.



**putrescina**

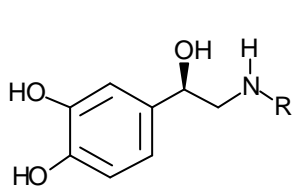
(1,4-butanodiamina)



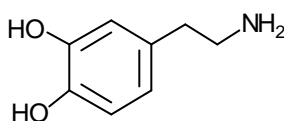
**cadaverina**

(1,5-pentanodiamina)

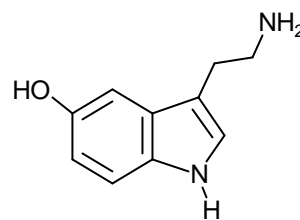
Como clase, las aminas comprenden algunos de los compuestos biológicos más importantes que se conocen. Las aminas funcionan en los organismos vivos como biorreguladores, neurotransmisores, en mecanismos de defensa y en muchas otras funciones más. Debido a su alto grado de actividad biológica muchas aminas se emplean como medicamentos. A continuación, se muestran las estructuras y los usos de algunas aminas biológicamente activas.



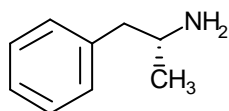
R= CH<sub>3</sub> adrenalina (epinefrina)  
R=H noradrenalina (norepinefrina)



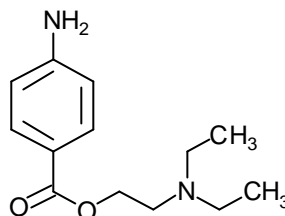
dopamina



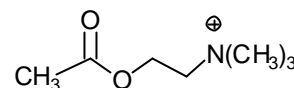
serotonina



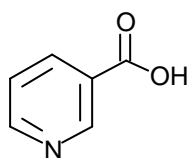
anfetamina (estimulante)



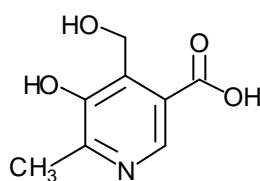
novocaina (anestésico)



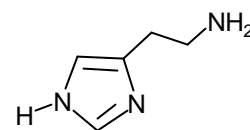
acetilcolina



ácido nicotínico (vitamina)



piridoxina (vitamina B<sub>6</sub>)



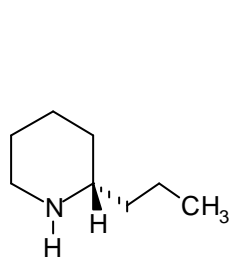
histamina (vasodilatador)

La adrenalina y la noradrenalina son dos hormonas secretadas en la médula de la glándula adrenal y liberadas en el torrente sanguíneo cuando un animal se siente en peligro. La adrenalina causa un aumento de la presión arterial y de las palpitaciones, lo que prepara al animal para la lucha. La noradrenalina también causa un incremento de la presión arterial y está implicada en la transmisión de los impulsos nerviosos.

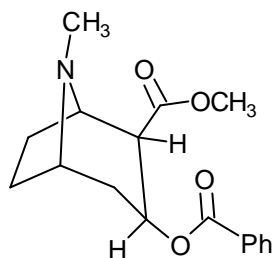
La dopamina y la serotonina son neurotransmisores que se encuentran en el cerebro. Los niveles anormales de dopamina se asocian con muchos desórdenes psiquiátricos, incluyendo la enfermedad de Parkinson. La esquizofrenia se debe a la presencia de niveles anormales de serotonina en el cerebro.

La acetilcolina es una molécula pequeña e iónica y por tanto altamente soluble en agua. Las moléculas de acetilcolina son liberadas por la membrana presináptica en grupos de 10<sup>4</sup> moléculas, difundándose en la región de contacto entre las prolongaciones nerviosas de dos neuronas adyacentes y dando lugar a la transmisión del impulso nervioso de una célula nerviosa a otra.

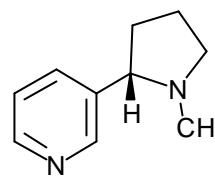
Los alcaloides son un grupo importante de aminas biológicamente activas, que son biosintetizadas por algunas plantas para protegerse de insectos y otros animales depredadores. A continuación, se indican las estructuras de algunos alcaloides representativos.



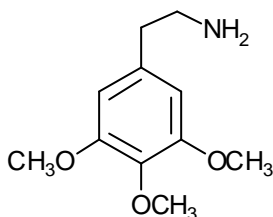
(S)-coniina



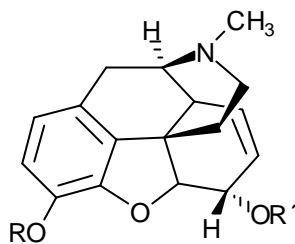
cocaina



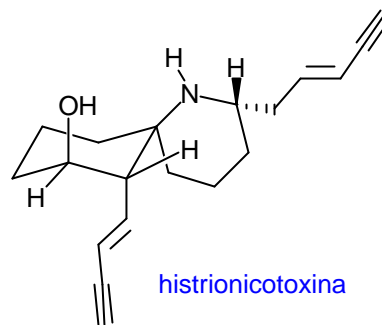
nicotina



mescalina



R = R' = H morfina  
R = R' = COCH<sub>3</sub>, heroína  
R = CH<sub>3</sub>, R' = H codeína



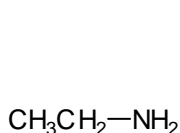
histrionicotina

Aunque en medicina se utilizan algunos alcaloides, principalmente como analgésicos, todos son tóxicos y causan la muerte si se ingieren en grandes cantidades. El filósofo griego Sócrates fue envenenado con coniina. Los casos benignos de intoxicación por alcaloides pueden producir alucinaciones o efectos psicológicos que se asemejan a la tranquilidad o a la euforia.

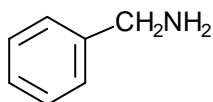
El alcaloide histrionicotina se encuentra en la piel de unas ranas que habitan en la selva amazónica colombiana. La histrionicotina provoca la muerte por parálisis de los músculos respiratorios.

## Nomenclatura

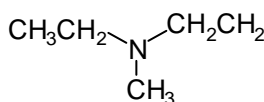
a) Las aminas se pueden nombrar mencionando primero los grupos alquilo unidos al nitrógeno, seguidos del sufijo *-amina*. Se pueden emplear los prefijos di, tri y tetra para describir dos, tres o cuatro sustituyentes idénticos.



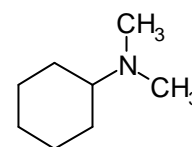
etilamina



bencilamina



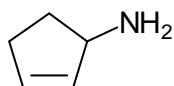
dietilmetilamina



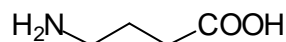
ciclohexildimetilamina

b) Las aminas con estructura más complicada se pueden nombrar llamando al grupo -NH<sub>2</sub> como amino. El grupo amino se nombra como cualquier otro sustituyente, con un

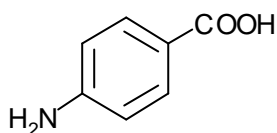
localizador que indique su posición en la cadena o anillo de átomos.



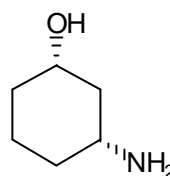
**3-aminociclopenteno**



**ácido g-aminobutírico**

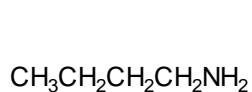


**ácido p-aminobenzoico**

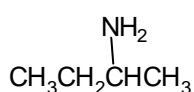


**cis-3-aminociclohexanol**

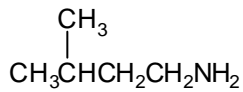
c) Se pueden nombrar a las aminas de manera semejante a la de los alcoholes. Para ello, se elige como cadena principal la que contenga un mayor número de átomos de carbono y el compuesto se nombra sustituyendo la terminación *-o* de alcano por la terminación *-amina*. La posición del grupo amino y de los sustituyentes o cadenas laterales se indica mediante los correspondientes localizadores. Se emplea el prefijo N- para cada cadena alifática que se encuentre sobre el átomo de nitrógeno.



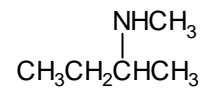
**1-butanamina**



**2-butanamina**



**3-metil-1-butanamina**

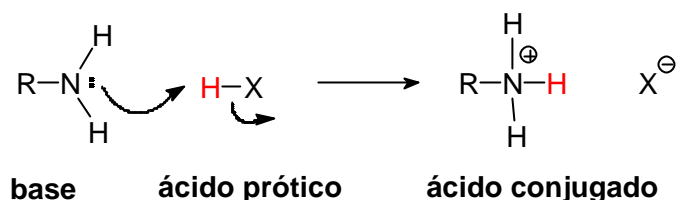


**N-metil-2-butanamina**

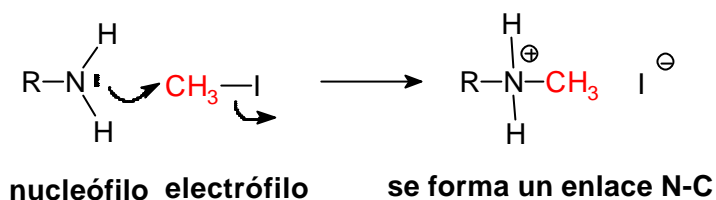
### Basicidad de las aminas

Una amina puede comportarse como una base de Lewis, o como un nucleófilo, debido al par de electrones no enlazantes sobre el átomo de nitrógeno. Una amina puede actuar también como base de Bronsted-Lowry aceptando el protón de un ácido.

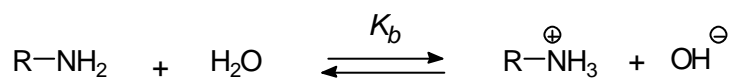
#### Reacción de una amina como base



#### Reacción de una amina como nucleófilo



Como las aminas son bases fuertes, sus disoluciones acuosas son básicas. Una amina puede sustraer un protón del agua, formando un ión amonio y un ión hidroxilo. A la constante de equilibrio de esta reacción se le llama constante de basicidad de la amina y se representa por  $K_b$ .

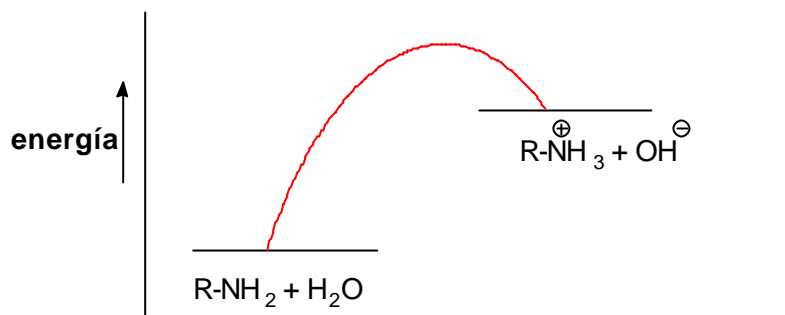
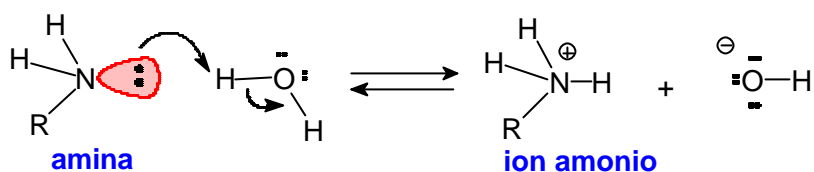


$$K_b = \frac{[\text{R-NH}_3^{\oplus}][\text{OH}^{\ominus}]}{[\text{R-NH}_2]}$$

Los valores de  $K_b$  para la mayoría de las aminas son del orden de  $10^{-3}$  y el equilibrio de la reacción de disociación se encuentra desplazado hacia la izquierda.

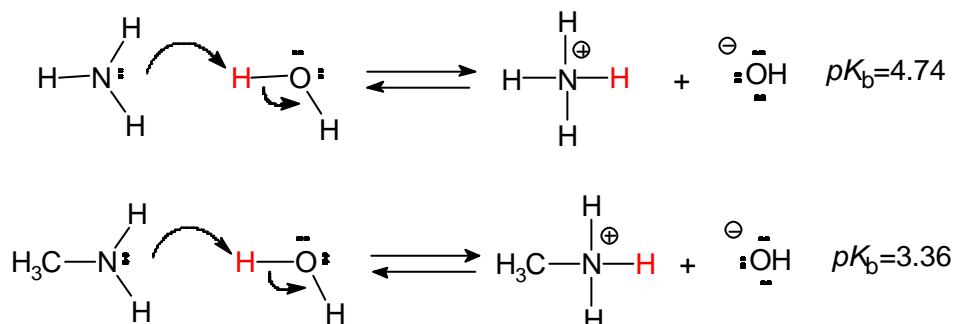
A continuación, se muestra un diagrama de energía para la reacción de una amina con agua.





Cualquier característica estructural que establezca al ión amonio, en relación con la amina libre, desplaza la reacción hacia la derecha haciendo que la amina sea una base más fuerte. Por el contrario, cualquier característica estructural que tienda a estabilizar a la amina libre, en relación con el ión amonio, desplaza la reacción hacia la izquierda, haciendo que la amina sea una base más débil.

Las alquilaminas son bases más fuertes que el amoniaco. Por ejemplo la metilamina (amina primaria,  $pK_b = 4.74$ ) es más básica que el amoniaco ( $pK_b = 3.36$ ).



La diferencia de basicidad entre la metilamina y el amoníaco se explica por el efecto electrón-dador de los grupos alquilo. En el caso de la metilamina, el grupo metilo ayuda a estabilizar la carga positiva del nitrógeno, lo que provoca una disminución de la energía potencial del catión metilamonio y desplaza el equilibrio hacia la derecha.

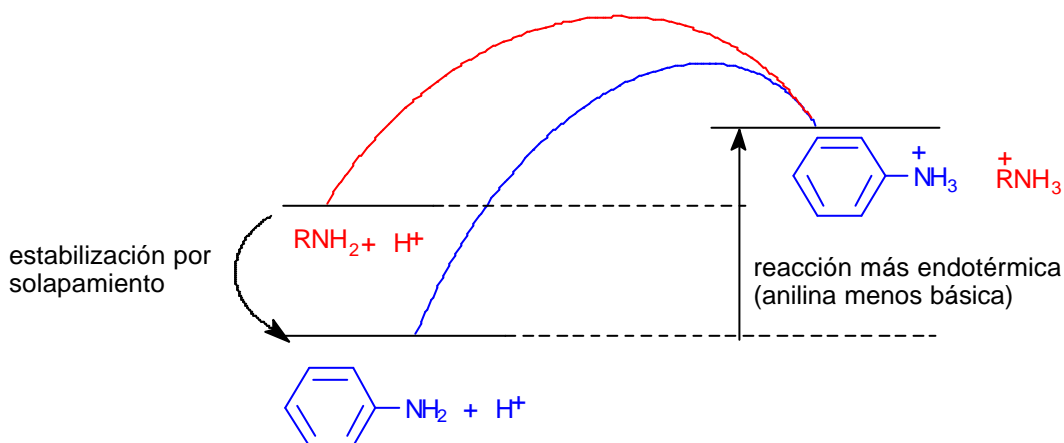
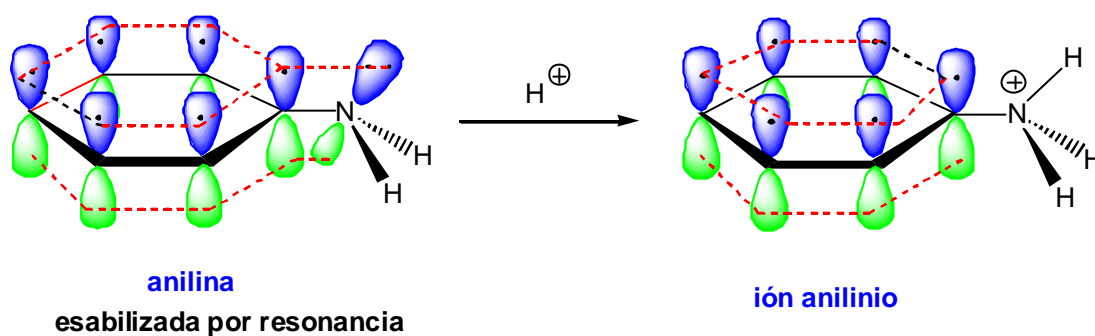
Siguiendo el anterior razonamiento, se debería esperar que las aminas secundarias fuesen bases más fuertes que las aminas primarias, y las aminas terciarias fuesen bases más fuertes que las aminas secundarias. La situación real es más complicada debido a la solvatación. Como los iones amonio tienen carga positiva, están fuertemente solvatados por el agua y la energía de solvatación contribuye a aumentar su estabilidad. Si el átomo de nitrógeno en el catión amonio presenta

muchos grupos alquilo, caso de las aminas secundarias y terciarias, la solvatación se ve dificultada porque las moléculas de agua no se pueden acercar al átomo de nitrógeno que porta la carga positiva.

Por tanto, los grupos alquilo sobre los átomos de nitrógeno en las aminas ejercen dos efectos contrapuestos: por una parte estabilizan al catión amonio por efecto inductivo electrón-dador, pero por otra desestabilizan al catión amonio al impedir una buena solvatación. Como resultado de todo ello, las aminas primarias, secundarias y terciarias muestran valores semejantes de basicidad.

Las aminas aromáticas son bases mucho más débiles que las aminas alifáticas. Esta disminución de la basicidad se debe a la deslocalización por resonancia de los electrones no enlazantes de la amina.

En la anilina el par aislado de electrones no enlazantes en el nitrógeno está deslocalizado sobre el sistema  $\pi$  del anillo aromático. Este solapamiento es imposible en el ión anilinio y por ello el reactivo está estabilizado en comparación con el producto. La reacción está desplazada hacia la izquierda y la anilina no es tan básica como las aminas alifáticas.



Los efectos de hibridación también juegan un papel en la basicidad de las aminas. Por ejemplo, la piridina es una base más débil que las aminas alifáticas, como la piperidina. En la piridina, el par de electrones no enlazantes ocupan un orbital con hibridación  $sp^2$  y en la piperidina ocupan un orbital con hibridación  $sp^3$ . Cuanto mayor es el carácter s de un orbital mayor es la atracción que ejerce el núcleo sobre los

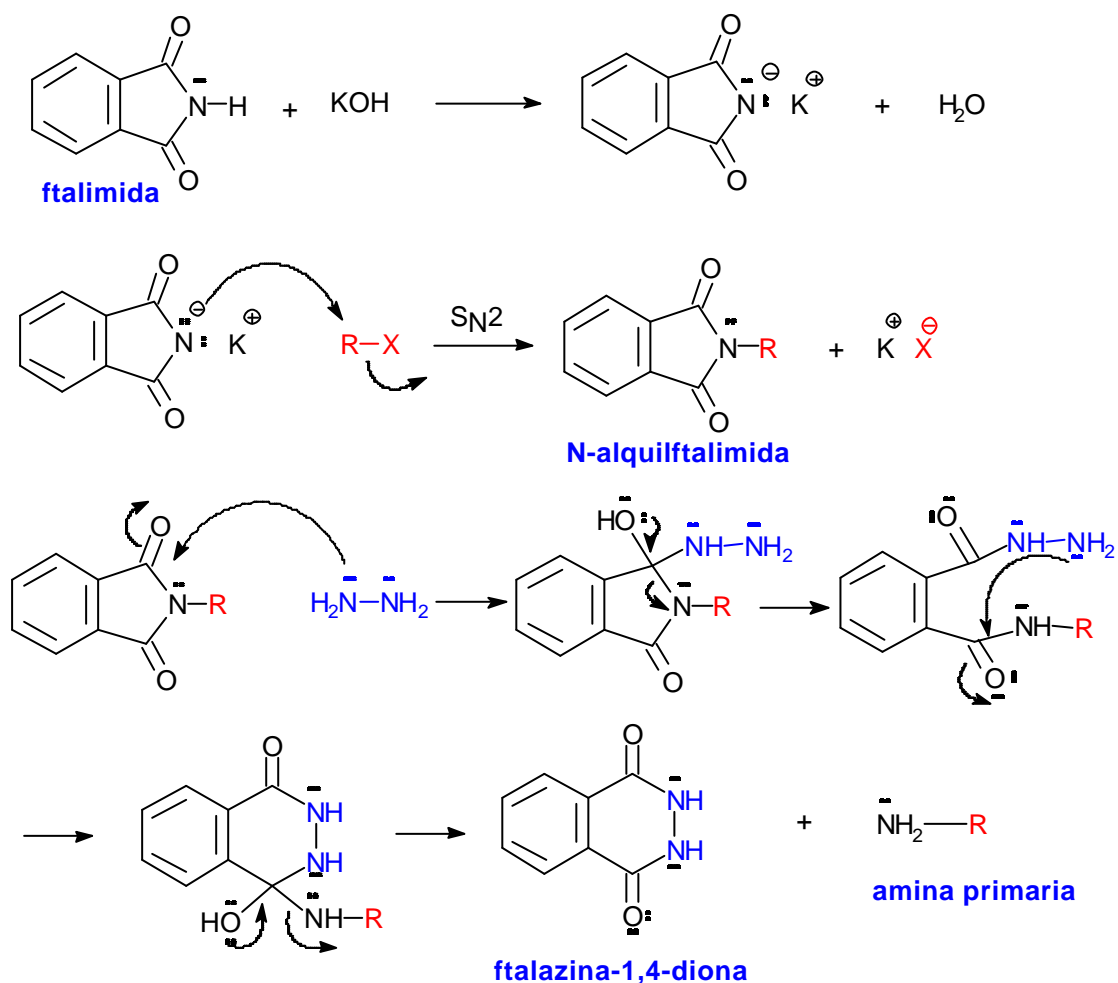


### Síntesis controlada de aminas

Para evitar las alquilaciones múltiples que se producen en la reacción del amoniaco, o las aminas, con halogenuros de alquilo, se emplean métodos alternativos que hacen uso de nucleófilos nitrogenados incapaces de provocar polialquilaciones. Algunos de estos métodos se comentan a continuación.

a) *Síntesis de Gabriel*. Este método permite la alquilación controlada de aminas primarias. Para ello se emplea como reactivo nucleofílico la sal potásica de la ftalimida, que evita las alquilaciones múltiples que se producen cuando el amoniaco reacciona con halogenuros de alquilo.

La ftalimida es bastante ácida ( $pK_a=9$ ) y se puede convertir en su sal potásica mediante reacción con hidróxido potásico. El resultado de esta reacción ácido-base es la formación del anión ftalimida que es un buen nucleófilo. La reacción  $S_N2$  con halogenuros de alquilo genera una N-alquilftalimida. La N-alquilftalimida se puede hidrolizar con ácido acuoso o con base, aunque la hidrólisis es a menudo difícil. Por ello, es más conveniente tratar la N-alquilftalimida con hidrazina ( $NH_2NH_2$ ) en etanol a reflujo, lo que lleva a la amina primaria y a la ftalazina-1,4-diona.



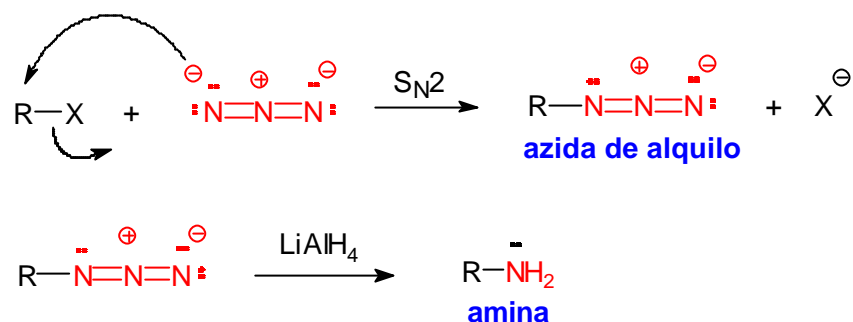
(Nota: en el anterior mecanismo se han omitido las etapas de transferencia protónica).

Otros métodos para la síntesis de aminas.

La síntesis de Gabriel emplea un mecanismo  $S_N2$  para la creación de un enlace C-N. Mediante el empleo de reacciones  $S_N2$  y de otros nucleófilos nitrogenados se puede conseguir también la síntesis controlada de aminas. A continuación, se indican dos métodos para la síntesis de aminas que emplean como nucleófilos nitrogenados el anión azida y el anión cianuro.

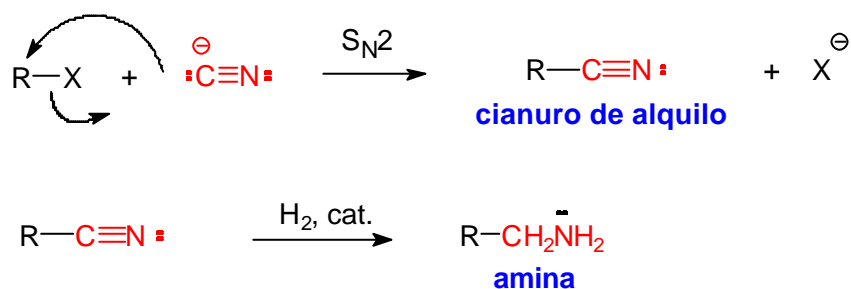
a) Reacción de halogenuros de alquilo con el anión azida.

La reacción  $S_N2$  entre haluros de alquilo y el ion azida genera azidas de alquilo que, por reducción, proporcionan aminas.



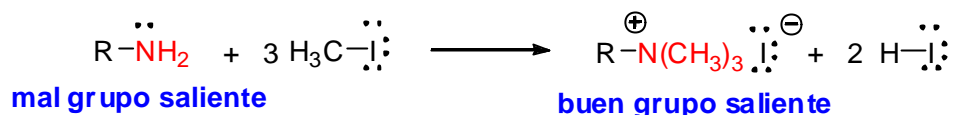
b) Reacción de halogenuros de alquilo con el ión cianuro.

La reacción  $S_N2$  entre haluros de alquilo y el ión cianuro genera cianuros de alquilo que, por hidrogenación, proporcionan aminas.



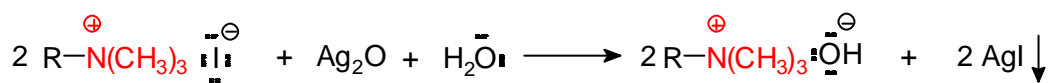
### Sales de amonio cuaternario: reacción de eliminación de Hofmann

Un grupo amino es un mal grupo saliente porque debería ser desplazado en forma de anión amiduro ( $\text{NH}_2^-$ ), que es una base muy fuerte. Sin embargo, un grupo amino se puede convertir en un buen grupo saliente por metilación exhaustiva, lo que lo convierte en una sal de amonio cuaternario, que puede eliminarse como una amina neutra. La metilación exhaustiva se lleva a cabo por reacción de la amina con un exceso de yoduro de metilo.

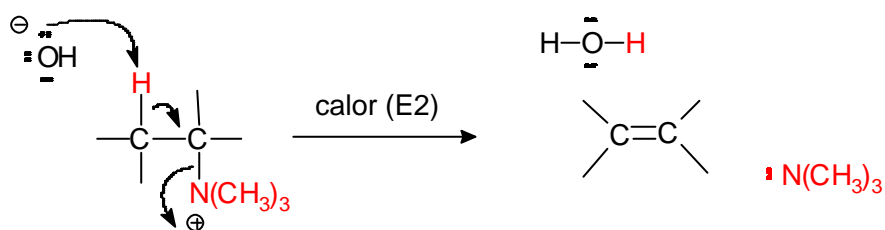


La eliminación de la sal de amonio cuaternario se lleva a cabo a través de un mecanismo E2 y necesita una base fuerte. Para suministrar esta base, el yoduro de amonio cuaternario se convierte en el hidróxido de amonio cuaternario mediante tratamiento con óxido de plata. Cuando se calienta el hidróxido de amonio cuaternario se produce la reacción de eliminación E2 y se forma un alqueno. A este proceso se le conoce con el nombre de **eliminación de Hofmann**.

#### Conversión a la sal de hidróxido

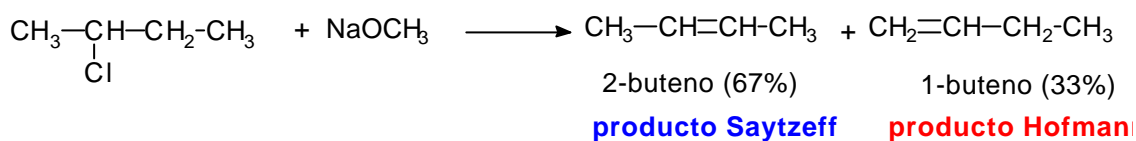


#### Eliminación de Hofmann

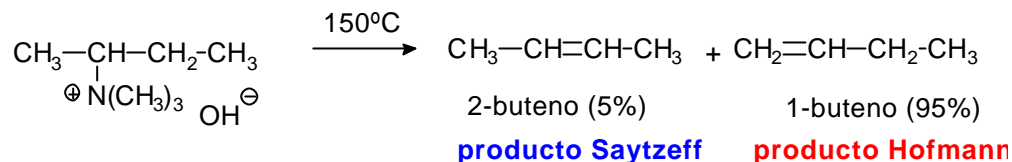


En el tema 2 se vio que las eliminaciones de halogenuros de alquilo, por lo general, siguen la regla de Saytzeff, esto es: se forma el alqueno más estable, que es el más sustituido. Sin embargo, el alqueno mayoritario en una reacción de eliminación de Hofmann es el alqueno menos sustituido.

### Eliminación de Saytzeff

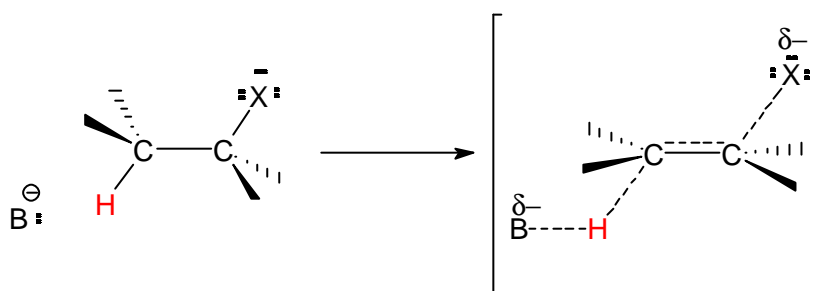


### Eliminación de Hofmann



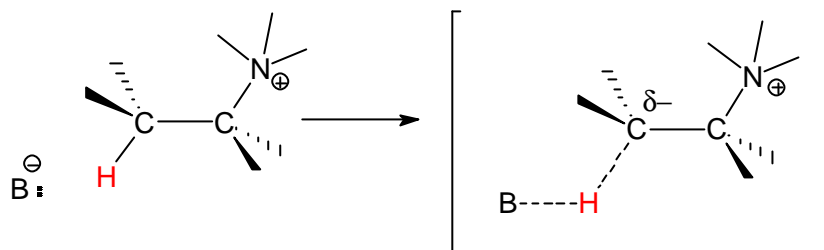
La preferencia en la eliminación de Hofmann se debe a varios factores.

a) Uno de éstos es el grado de ruptura del enlace C-N en el estado de transición. En las reacciones de eliminación E2 de halogenuros de alquilo el enlace C-H se está rompiendo de forma sincrónica con el enlace C-X, de forma que el estado de transición desarrolla un notable carácter de doble enlace:



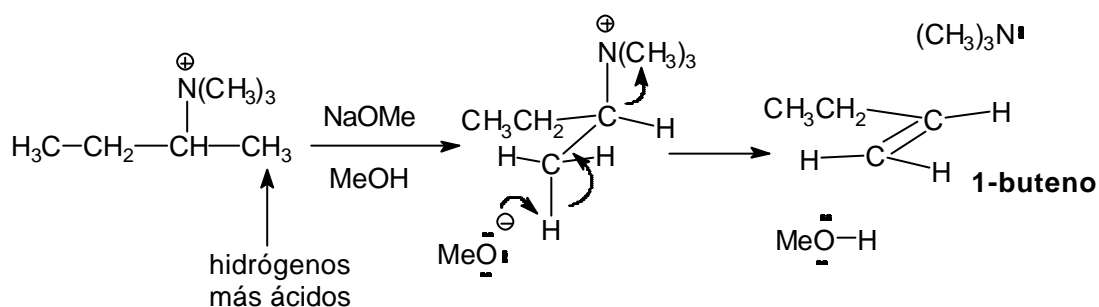
estado de transición en la eliminación E2 de haluros de alquilo que muestra un considerable carácter de doble enlace

El grupo amino es peor grupo saliente que los aniones cloruro, bromuro o yoduro y en el estado de transición E2 de las sales de amonio cuaternario el enlace C-H se ha roto más que el enlace C-N. En tales condiciones el estado de transición no desarrolla un elevado carácter de doble enlace, y el factor que determina la dirección de la eliminación es la acidez de los átomos de hidrógeno que van a ser eliminados, más que la estabilidad del alqueno que se va a formar.



estado de transición en la eliminación E2 de sales de amonio que muestra que el enlace C-H se ha empezado a romper sin que se produzca el desarrollo de un considerable carácter de doble enlace

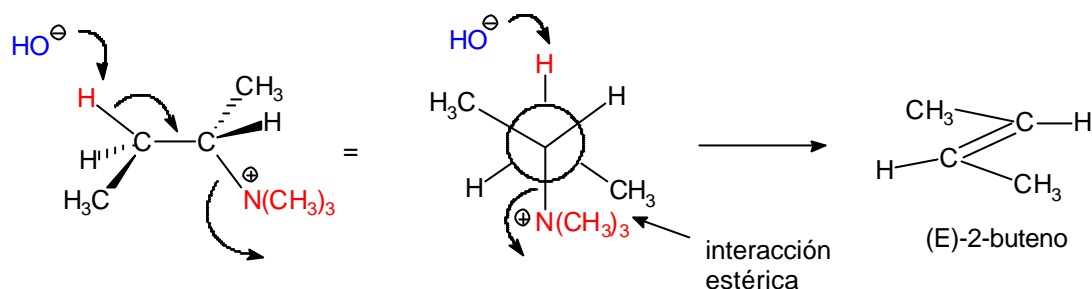
Por tanto, el producto mayoritario en la eliminación de las sales de amonio cuaternario es el que se resulta de la eliminación de los hidrógenos más ácidos, que son los que se encuentran sobre el átomo de carbono  $\beta$  menos sustituido.



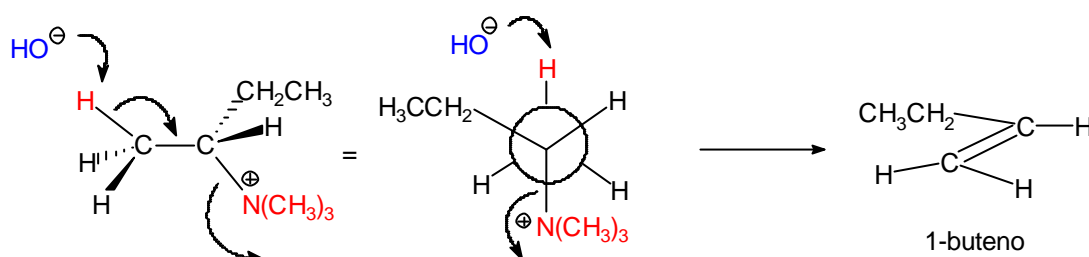
b) Otro factor determinante en la formación del alqueno menos sustituido es el gran volumen estérico del grupo saliente. El mecanismo de eliminación E2 implica una disposición anticoplanar entre el grupo saliente y el protón. El grupo trialquilamonio interfiere en esta disposición anticoplanar. Por ejemplo, en la reacción de eliminación de Hofmann de la 2butanamina, la sal de amonio metilada puede experimentar la eliminación de trimetilamina y de un protón ya sea en C-1 o en C-3. A continuación, se muestran las conformaciones posibles, para el estado de transición de la reacción de eliminación, a lo largo del enlace  $C_2-C_3$  y del enlace  $C_1-C_2$ .



### Eliminación Saytzeff (eliminación a lo largo del enlace C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)



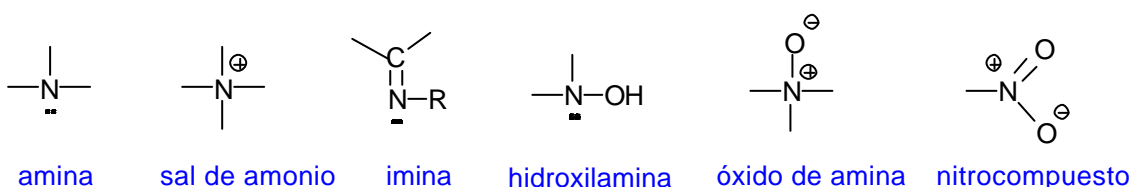
### Eliminación Hofmann (eliminación a lo largo del enlace C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)



En la conformación que conduce a la formación de la olefina más sustituida (eliminación Saytzeff) se produce una interacción estérica, entre el grupo metilo del C-4 y el grupo trimetilamonio, que desestabiliza el estado de transición. Por el contrario, la conformación que lleva a la olefina menos sustituida (eliminación de Hofmann) no presenta este tipo de interacción estérica desestabilizante. El producto Hofmann predomina porque la eliminación de uno de los protones de C-1 implica un estado de transición de menor energía, y es más probable que el estado de transición impedido que necesita la orientación Saytzeff.

### La eliminación de Cope

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. Algunos de los estados de oxidación de las aminas se muestran a continuación:

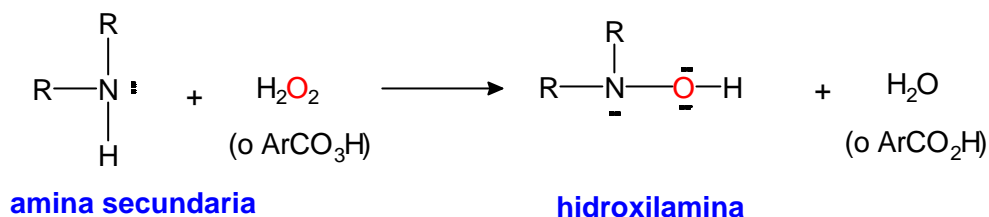


La mayor parte de las aminas se oxidan con agentes oxidantes como H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> o ácido *m*-cloroperoxibenzoico.

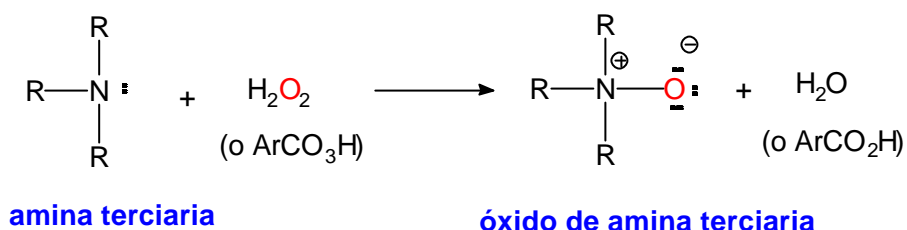
Las aminas primarias se oxidan con mucha facilidad pero con frecuencia se

obtienen mezclas complejas de productos.

Las aminas secundarias se oxidan fácilmente para dar hidroxilaminas, aunque también se forman varios subproductos y con frecuencia los rendimientos son bajos.

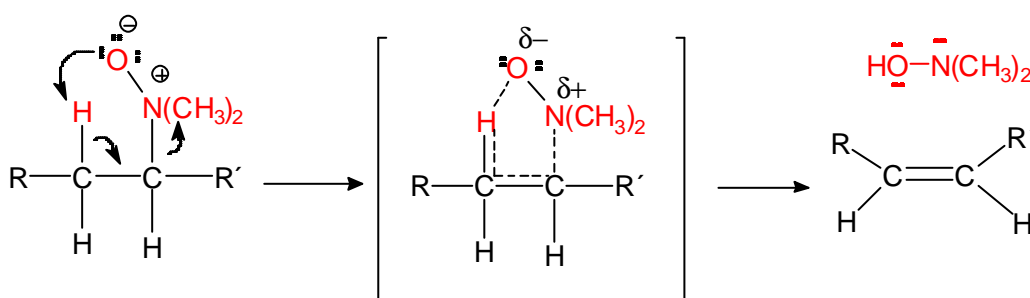


Las aminas terciarias se oxidan, con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> o ácido *m*-cloroperoxibenzoico, a óxidos de amina con buenos rendimientos.



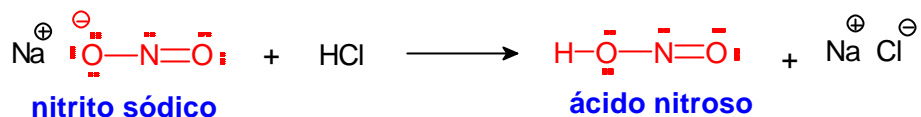
Debido a la carga positiva en el átomo de nitrógeno, los óxidos de amina pueden participar en reacciones de eliminación, denominadas reacciones de eliminación de Cope. El oxígeno del óxido de amina es el centro básico que se requiere en el proceso de eliminación. La eliminación se efectúa a través de un estado de transición cíclico y transcurre, por lo general, con la misma orientación que la eliminación de Hofmann, proporcionando el alqueno menos sustituido.

### Reacción de eliminación de Cope

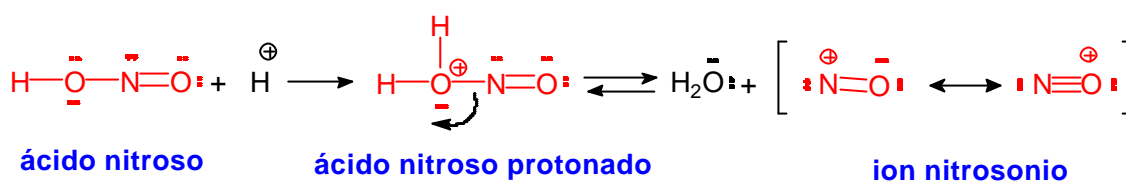


### Reacción de las aminas alifáticas con ácido nitroso: nitrosocompuestos

Las reacciones de las aminas con ácido nitroso (HO-NO) son especialmente útiles. Como el ácido nitroso es inestable, se genera *in situ*, mezclando nitrito sódico (NaNO<sub>2</sub>) con ácido clorhídrico diluido y frío.



En una disolución ácida, el ácido nitroso se protona y a continuación pierde agua para formar el catión nitrosonio <sup>+</sup>N=O.

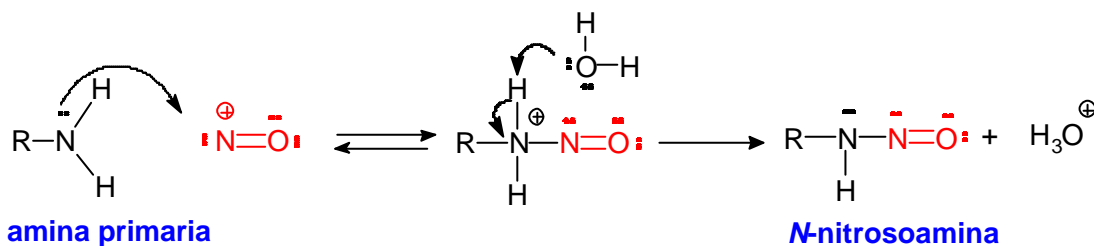


Cada una de las tres clases de aminas reacciona de forma diferente con el ion nitrosonio.

#### a) Reacción de las aminas primarias con el ácido nitroso

Las aminas primarias reaccionan con el ácido nitroso para formar sales de diazonio. A este procedimiento se le llama diazoación (o diazotación) de la amina.

El mecanismo de la reacción se inicia con el ataque nucleofílico de la amina sobre el catión nitrosonio, lo que genera una N-nitrosoamina.

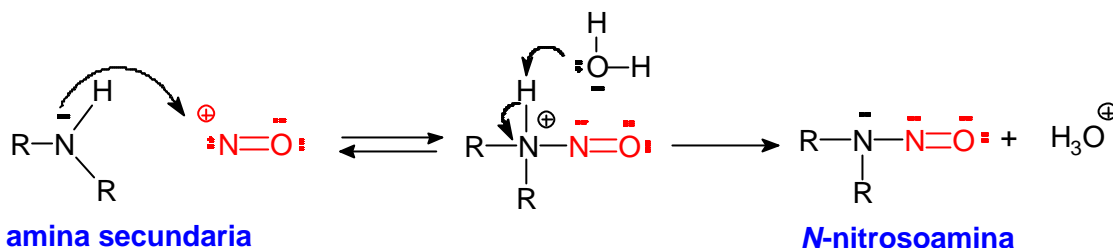


A continuación, la transferencia de un protón de un átomo de nitrógeno a un átomo de oxígeno forma un grupo hidroxilo y un segundo enlace N-N.



### b) Reacción de las aminas secundarias con el ácido nitroso

Las aminas secundarias reaccionan con el ácido nitroso para formar N-nitrosoaminas.

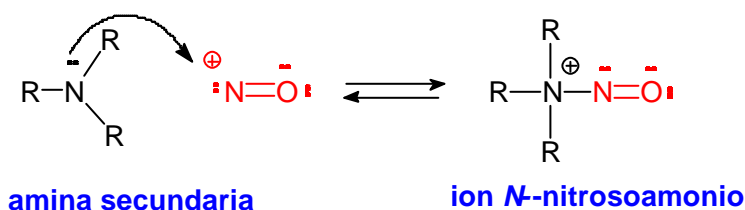


Las N-nitrosoaminas secundarias son estables bajo las condiciones de reacción, porque no tienen el protón NH necesario para participar en la segunda etapa de formación de cationes de diazonio. La N-nitrosoamina secundaria se separa de la mezcla de reacción como un líquido aceitoso.

Se ha demostrado que pequeñas cantidades de N-nitrosoaminas provocan cáncer en animales de laboratorio, lo que ha causado preocupación acerca de la práctica normal de emplear nitrito sódico como conservante de carnes como tocino, jamón y salchichas. El nitrito sódico se añade a algunos alimentos para inhibir el crecimiento de la *Clostridium botulinum*, la bacteria que produce la toxina botulina. Cuando se ingiere esta carne, el nitrito sódico se combina con el ácido gástrico formando ácido nitroso, que convierte las aminas del alimento en N-nitrosoaminas. Como los nitritos están presentes normalmente en muchos otros alimentos, no se sabe hasta qué punto se corre un riesgo adicional al emplear el nitrito como conservante.

### c) Reacción de las aminas terciarias con el ácido nitroso.

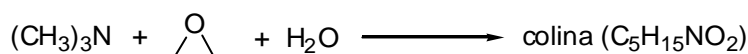
Las aminas terciarias reaccionan con el ácido nitroso para formar sales de N-nitrosoamonio. Como no hay un protón N-H ácido en la sal de N-nitrosoamonio terciario, es imposible la pérdida de protón para dar la N-nitrosoamina y se produce un equilibrio entre la amina y la sal de N-nitrosoamonio.





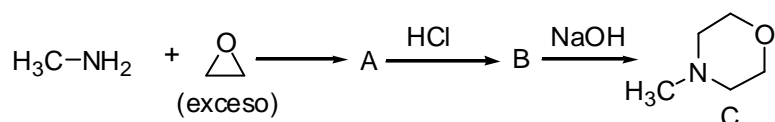
### Problemas

**5.1.** La colina, un constituyente de los fosfolípidos, tiene de fórmula molecular  $C_5H_{15}NO_2$ . Este compuesto se disuelve rápidamente en agua para formar una disolución fuertemente básica. La colina se puede preparar mediante la reacción entre el óxido de etileno y la trimetilamina en agua.



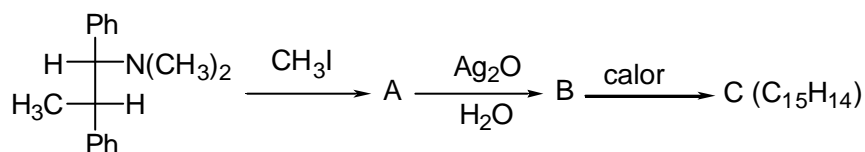
Con estos datos deduzca la estructura de la colina.

**5.2.** Cuando la metilamina reacciona con un exceso de óxido de etileno se obtiene un compuesto A que por reacción con una disolución acuosa de HCl se convierte en un compuesto cíclico B. La neutralización de la disolución ácida con NaOH da el compuesto C.

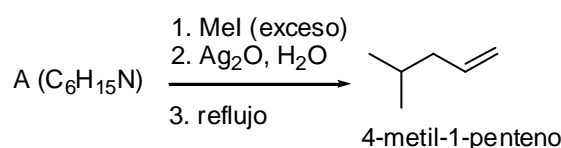


Deduzca cuáles deben ser las estructuras de A y de B y proponga mecanismos que expliquen su formación.

**5.3.** Deduzca la estructura de los compuestos A, B y C en la siguiente secuencia de reacciones:

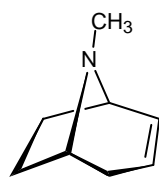


**5.4.** Una amina A ( $C_6H_{15}N$ ), ópticamente activa, se transforma en 4-metil-1-penteno cuando se somete a la siguiente secuencia de reacciones.

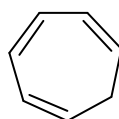


Deduzca cuál debe ser la estructura de A si la configuración del estereocentro es S.

**5.5.** Proponga una secuencia sintética basada en el proceso de eliminación de Hofmann que permita la transformación del tropideno en tropilideno (1,3,5-cicloheptatetraeno).

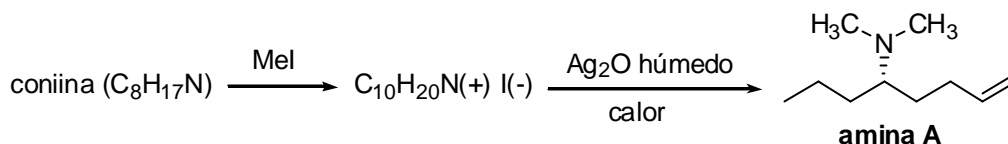


Tropideno



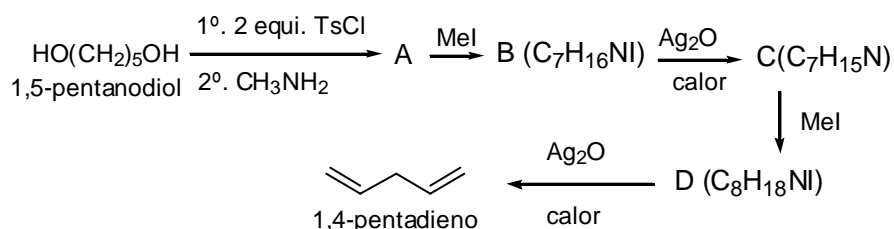
Tropilideno

**5.6.** La coniina es un alcaloide tóxico, de fórmula molecular  $C_8H_{17}N$ , principio activo de la cicuta, el brebaje que acabó con la vida del filósofo griego Sócrates. Cuando la coniina se hace reaccionar con exceso de MeI se transforma en un yoduro de tetraalquilamonio B,  $C_{10}H_{22}N^{+}I^{-}$  que, por reacción con  $Ag_2O$  húmedo y posterior calentamiento, se transforma en la amina A.



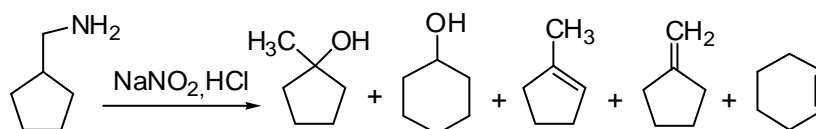
Con estos datos, y sabiendo que la coniina es una amina secundaria, con un único estereocentro, proponga una estructura para este alcaloide.

**5.7.** Un compuesto A ( $C_6H_{13}N$ ) se obtuvo por reacción del 1,5-pentanodiol ( $HOCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2OH$ ) con dos equivalentes de cloruro de tosilo en piridina y adición subsiguiente, al cabo de 1 hora de reacción, de metilamina ( $CH_3NH_2$ ). La reacción de A con yoduro de metilo proporcionó un compuesto de naturaleza salina B ( $C_7H_{16}NI$ ) que al ser calentado en una disolución acuosa de óxido de plata originó el compuesto C ( $C_7H_{15}N$ ). Cuando este compuesto se hizo reaccionar con yoduro de metilo se obtuvo una sal D ( $C_8H_{18}NI$ ) que por reacción una disolución acuosa de óxido de plata proporcionó el 1,4-pentadieno.



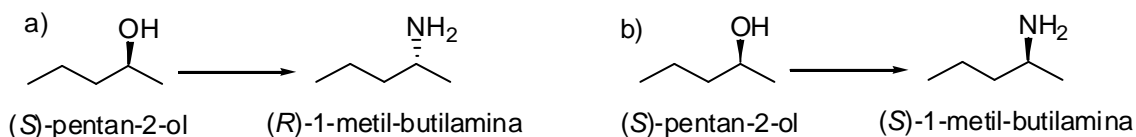
Con estos datos deduzca las estructuras de A, B, C y D y explique todas las reacciones que tienen lugar.

**5.8.** La reacción de la ciclopentilmetilamina con ácido nitroso proporciona una mezcla formada por dos alcoholes y tres olefinas:



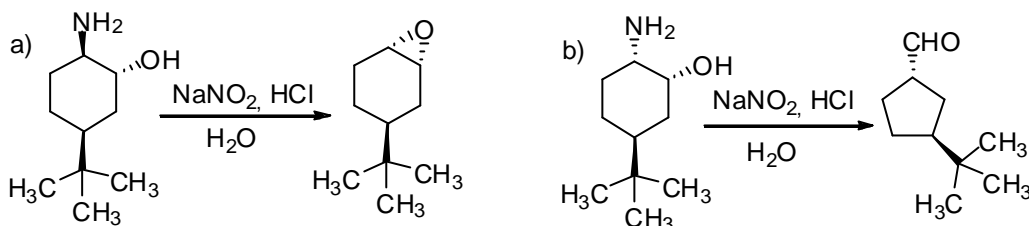
Explique mecanísticamente como se forman los compuestos anteriores.

**5.9.** Proponga secuencias sintéticas que permitan conseguir las siguientes transformaciones:

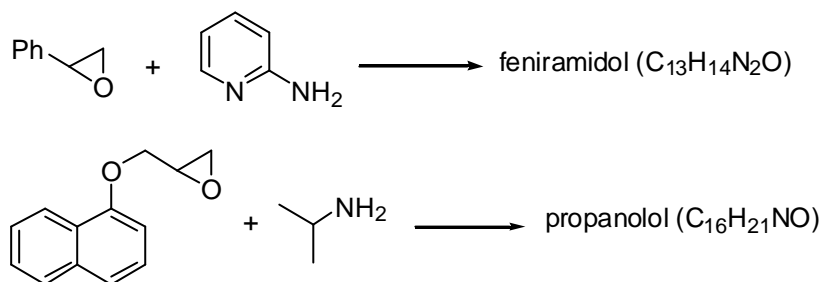




5.10. Proponga mecanismos que expliquen las siguientes conversiones:

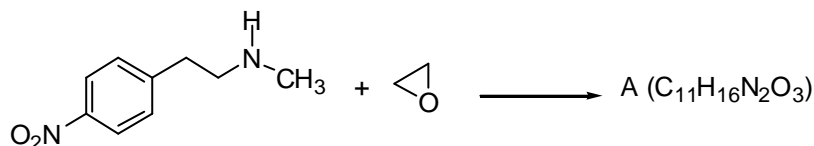


5.11. a) El feniramidol, un relajante muscular, y el propanolol, un beta-bloqueante, son dos fármacos que se obtienen del modo que se indica a continuación:



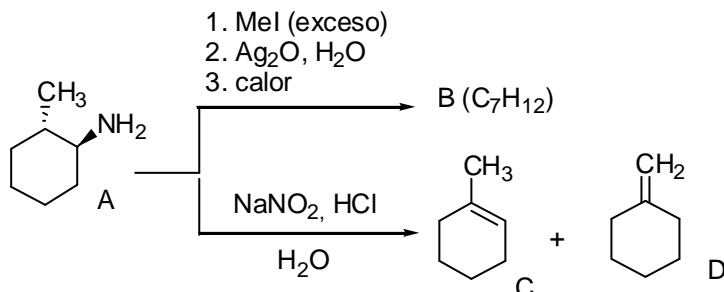
Con estos datos deduzca las estructuras del feniramidol y del propanolol.

b) Uno de los pasos clave en la síntesis de las dofetilida, un medicamento empleado para combatir las arritmias cardiacas, se indica en el siguiente esquema:



¿Cuál debe ser la estructura del compuesto A?

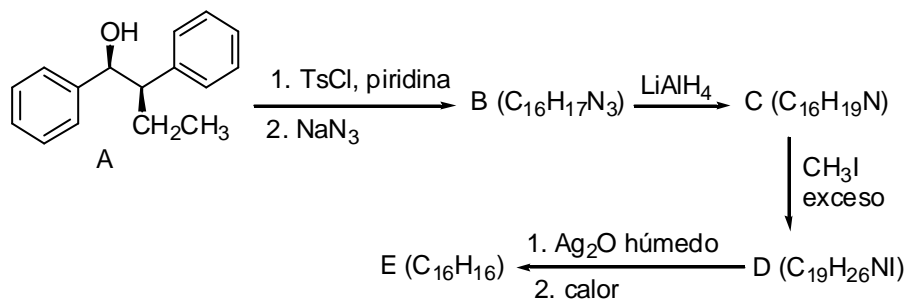
5.12. Cuando el aminocompuesto A se somete a la secuencia de reacciones que se indica a continuación se obtiene el alqueno B, ópticamente activo. Por otro lado, la reacción de A con una disolución acuosa de  $\text{NaNO}_2$  y  $\text{HCl}$  proporciona el alqueno C, isómero de B.



a) Deduzca mecanísticamente la estructura de B.

b) Proponga un mecanismo que explique la formación de C y D a partir de A

**5.13.** Cuando el alcohol A se trata con cloruro de *p*-toluensulfonilo en piridina y el tosilato obtenido se hace reaccionar con azida sódica ( $\text{NaN}_3$ ) se obtiene una azida de alquilo B ( $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3$ ) que, por reducción con  $\text{LiAlH}_4$  proporciona una amina quiral C ( $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}$ ). La reacción de C con un exceso de yoduro de metilo da una sal de amonio D ( $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{NI}$ ) que por tratamiento con óxido de plata húmedo y calentamiento posterior conduce a un único alqueno E ( $\text{C}_{16}\text{H}_{16}$ ).



Con estos datos deduzca las estructuras de B, C, D y E y explique mecanísticamente, con indicación clara de la estereoquímica, la formación de B, D y E.