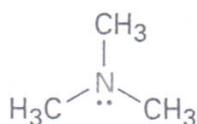


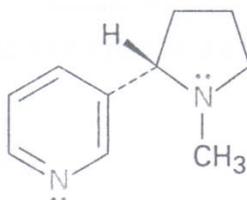
# Aminas y heterociclos

Las aminas son derivados orgánicos del amoniaco de la misma manera en la que los alcoholes y los éteres son derivados orgánicos del agua. Al igual que el amoniaco, las aminas contienen un átomo de nitrógeno con un par de electrones no enlazado, lo que hace a las aminas 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.

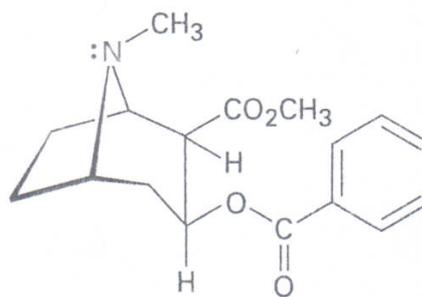
Las aminas se encuentran distribuidas ampliamente en todos los organismos vivos; por ejemplo, la trimetilamina la encontramos en los tejidos animales y es parcialmente responsable del olor distintivo del pescado; la nicotina se encuentra en el tabaco, y la cocaína es un estimulante hallado en el arbusto de coca en Sudamérica. 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.



Trimetilamina



Nicotina



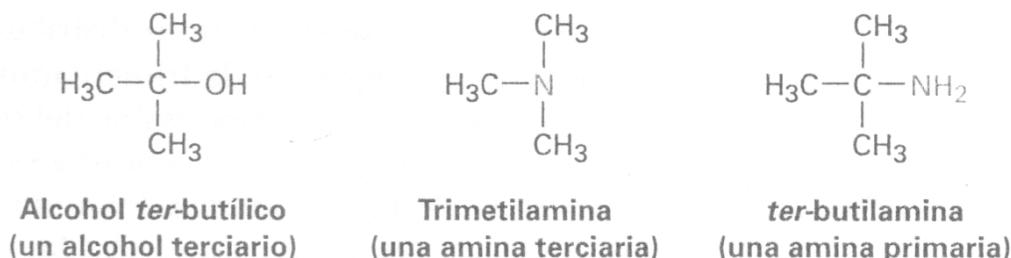
Cocaína

## ¿POR QUÉ ESTE CAPÍTULO?

Al final de este capítulo habremos revisado todos los grupos funcionales comunes. De estos grupos, las aminas y los compuestos carbonílicos son los más abundantes y tienen la química más importante. Además de las proteínas y de los ácidos nucleicos mencionados, la mayor parte de los agentes farmacéuticos contienen grupos funcionales amina, y la mayor parte de las coenzimas comunes necesarias para la catálisis biológica son aminas.

## 24.1 Nomenclatura de aminas

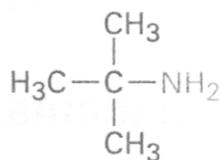
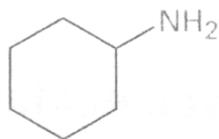
Las aminas pueden ser alquil-sustituidas (**alquilaminas**) o aril-sustituidas (**arilaminas**). Aunque la mayor parte de la química de las dos clases es similar, también existen diferencias sustanciales. Las aminas se clasifican como **primarias** ( $\text{RNH}_2$ ), **secundarias** ( $\text{R}_2\text{NH}$ ), o **terciarias** ( $\text{R}_3\text{N}$ ), dependiendo del número de sustituyentes orgánicos unidos al nitrógeno; por lo tanto, 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. Obsérvese 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.



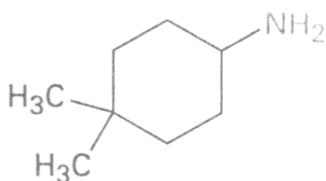
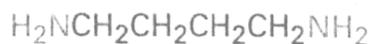
También existen compuestos que contienen un átomo de nitrógeno con cuatro grupos unidos, pero el átomo de nitrógeno debe llevar una carga positiva formal. A tales compuestos se les llaman sales cuaternarias de amonio.



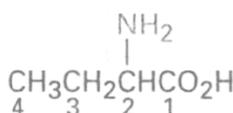
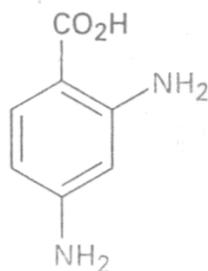
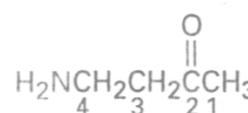
Las aminas primarias se nombran de varias maneras en el sistema de la IUPAC. Para las aminas sencillas, se adiciona el sufijo *-amina* al nombre del sustituyente alquilo. Recuerde del capítulo 15 que la fenilamina,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2$ , tiene el nombre común *anilina*.

**ter-butilamina****Ciclohexilamina****Anilina**

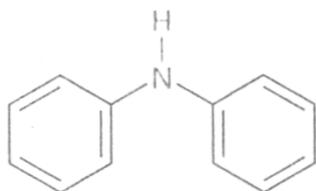
Por otro lado, el sufijo *-amina* puede utilizarse en lugar de la terminación *-o* en el nombre del compuesto principal.

**4,4-dimetilciclohexanamina****1,4-butanodiamina**

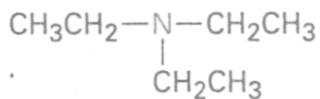
Las aminas con más de un grupo funcional se nombran considerando  $\text{—NH}_2$  como un sustituyente *amino* en la molécula principal.

**Ácido 2-aminobutanoico****Ácido 2,4-diaminobenzoico****4-amino-2-butanona**

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

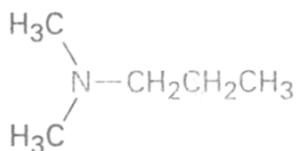
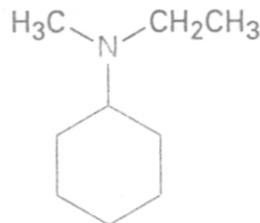


Difenilamina

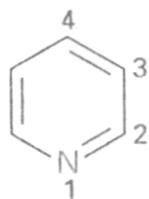


Trietilamina

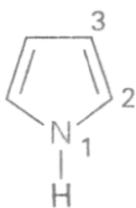
Las aminas secundarias y terciarias sustituidas asimétricamente se nombra como aminas primarias N-sustituidas. Se escoge el grupo alquilo más largo con el nombre principal, y los otros grupos alquilo son los N-sustituyentes en el col ponente principal (*N* debido a que están unidos al nitrógeno).

*N,N*-dimetilpropilamina*N*-etil-*N*-metilciclohexilamina

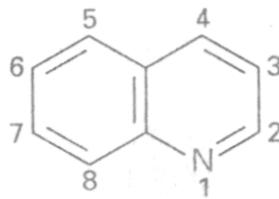
Las aminas heterocíclicas, compuestos en los que el nitrógeno se encuentra como parte de un anillo, también son comunes, y cada sistema de anillo heterocíclico distinto tiene su propio nombre principal. El átomo de nitrógeno heterocíclico siempre se numera como la posición 1.



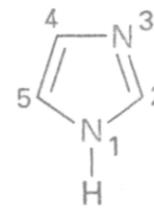
Piridina



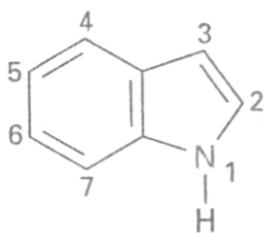
Pirrol



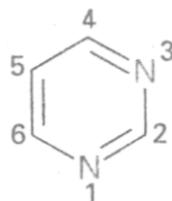
Quinolina



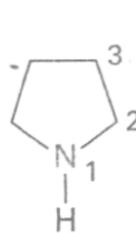
Imidazol



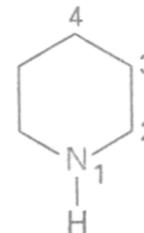
Indol



Pirimidina



Pirrolidina



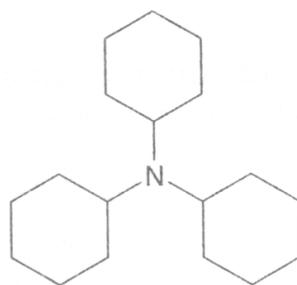
Piperidina

**PROBLEMA 24.1**

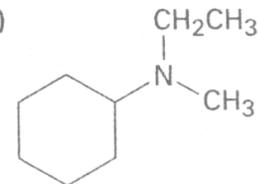
Nombre los siguientes compuestos:



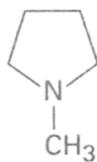
(b)



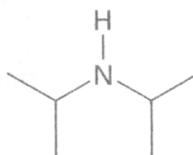
(c)



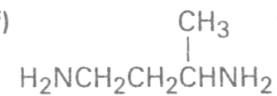
(d)



(e)



(f)



**PROBLEMA 24.2**

Dibuje las estructuras que correspondan a los nombres de la IUPAC siguientes:

- |                                |                                    |
|--------------------------------|------------------------------------|
| (a) Triisopropilamina          | (b) Trialilamina                   |
| (c) N-metilaniлина             | (d) N-etil-N-metilciclopentilamina |
| (e) N-isopropilciclohexilamina | (f) N-etilpirrol                   |

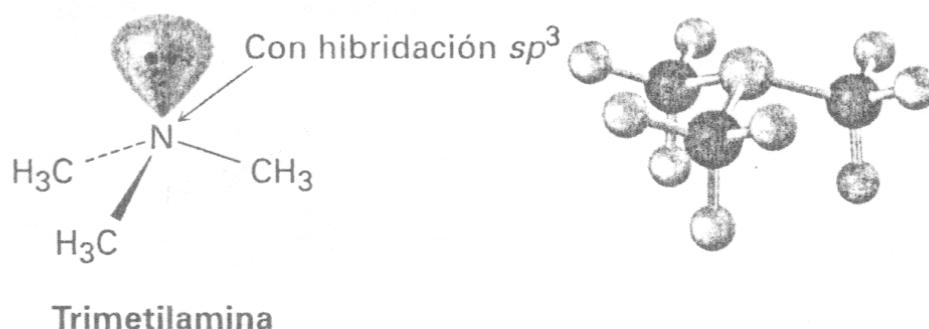
**PROBLEMA 24.3**

Dibuje las estructuras para las aminas heterocíclicas siguientes:

- |                                  |                       |
|----------------------------------|-----------------------|
| (a) 5-metoxiindol                | (b) 1,3-dimetilpirrol |
| (c) 4-(N,N-dimetilamino)piridina | (d) 5-aminopirimidina |

**24.2 Propiedades de las aminas**

El enlace en las alquilaminas es similar al enlace en el amoniaco. 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. Como podría esperar, los ángulos del enlace C—N—C son cercanos al valor tetraédrico de  $109^\circ$ . Para la trimetilamina, el ángulo del enlace C—N—C es de  $108^\circ$ , y la longitud del enlace C—N es de 147 pm.

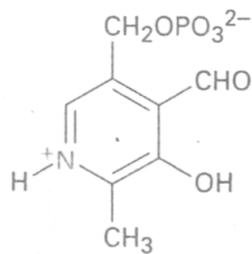


Una consecuencia de la geometría tetraédrica es que una amina con tres sustituyentes diferentes en el nitrógeno es quiral, como vimos en la sección 9.12; sin embargo, a diferencia de los compuestos con carbonos quirales, las aminas quirales por lo general no pueden resolverse debido a que las dos formas

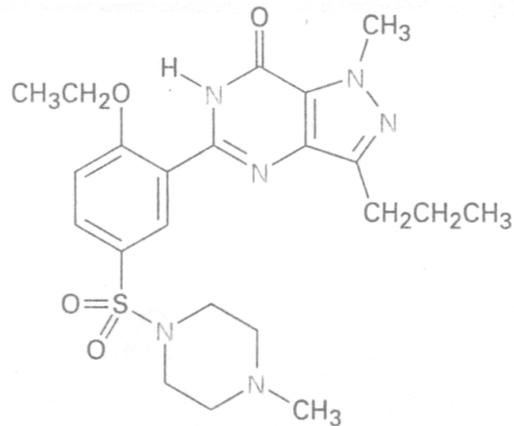
enantioméricas se interconvierten rápidamente por una *inversión piramidal*, al igual que un haluro de alquilo se invierte en una reacción  $S_N2$ . La inversión piramidal ocurre por una rehibridación momentánea del átomo de nitrógeno a la geometría plana  $sp^2$ , seguida por la rehibridación del intermediario plano a la geometría tetraédrica  $sp^3$  (figura 24.1). La barrera para la inversión es de casi

## 24.9 Heterociclos

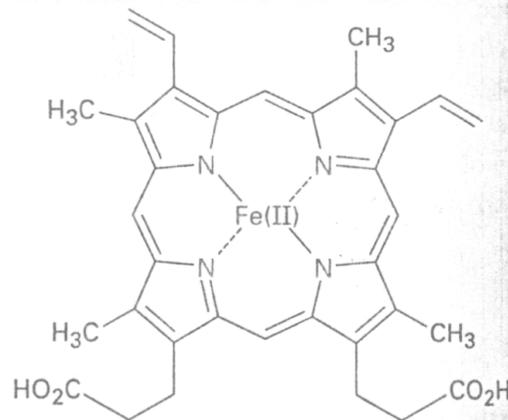
Un heterociclo es un compuesto cíclico que contiene átomos de dos o más elementos en su anillo, por lo regular carbono junto con nitrógeno, oxígeno o azufre. Las aminas heterocíclicas son particularmente comunes, y tienen muchas propiedades biológicas importantes. Son ejemplos el fosfato de piridoxal, una coenzima; el sildenafil (Viagra), un producto farmacéutico bien conocido hemo, el transportador del oxígeno en la sangre.



Fosfato de piridoxal  
(una coenzima)



Sildenafil  
(Viagra)

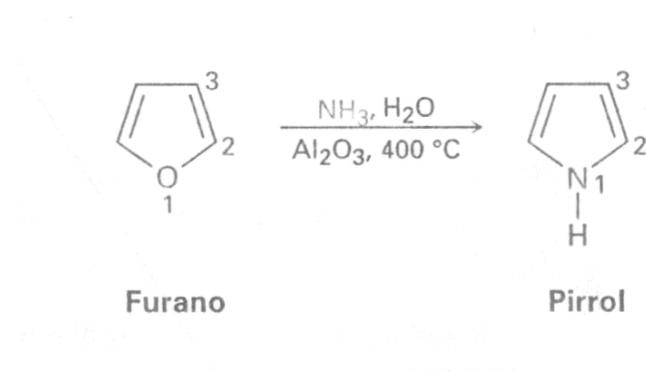


Hemo  
(una porfirina)

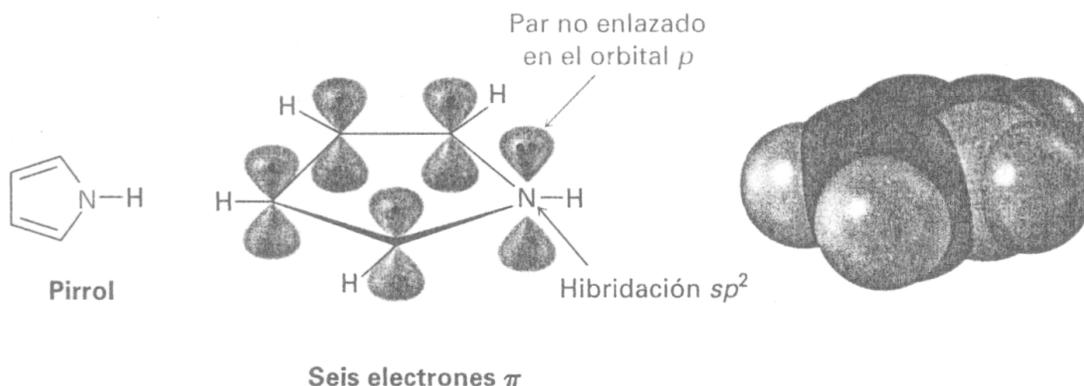
La mayor parte de los heterociclos tienen la misma química que sus contrapartes de cadena abierta; las lactonas y los ésteres acíclicos se comportan de forma similar, las lactamas y las amidas acíclicas se comportan de forma parecida, y los éteres cíclicos y acíclicos se comportan de manera semejante; sin embargo en ciertos casos, particularmente cuando el anillo es insaturado, los heterociclos tienen propiedades únicas e interesantes.

## Pirrol e imidazol

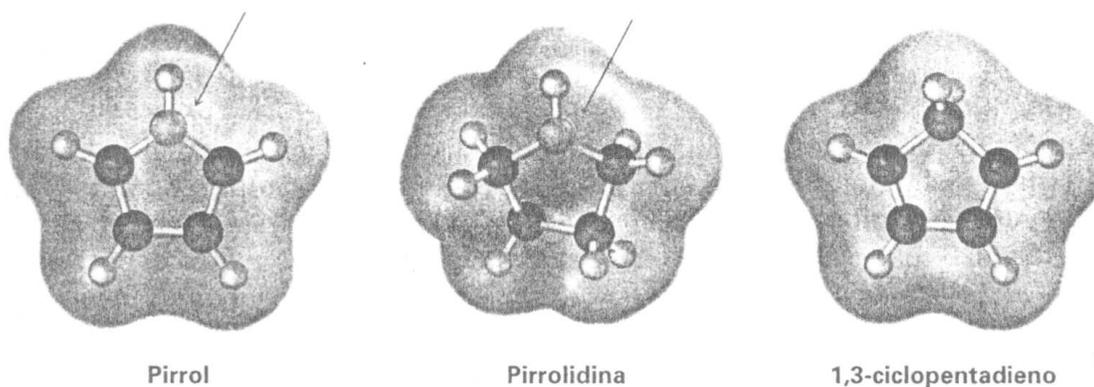
El pirrol, la amina heterocíclica insaturada de cinco miembros más sencilla, se obtiene comercialmente por el tratamiento de furano con amoníaco sobre un catalizador de alúmina a 400 °C. El furano, el análogo que contiene oxígeno de pirrol, se obtiene por la deshidratación catalizada por un ácido de los azúcares de cinco carbonos encontrados en las vainas de la avena y en las mazorcas.



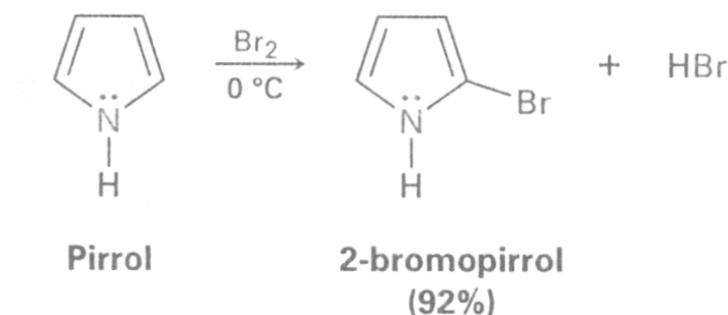
Aunque el pirrol parece ser una amina y un dieno conjugado, sus propiedades químicas no son consistentes con alguna de estas características estructurales. A diferencia de la mayor parte de las otras aminas, el pirrol no es básico —el  $\text{pK}_a$  del ion pirrolinio es de 0.4—; a diferencia de la mayor parte de los otros dienos, el pirrol experimenta reacciones de sustitución electrofílica en lugar de reacciones de adición. La razón para estas propiedades, como notó anteriormente en la sección 15.5, es que el pirrol tiene seis electrones  $\pi$  y es aromático. Cada uno de los cuatro carbonos contribuye con un electrón  $\pi$ , y el nitrógeno con hibridación  $\text{sp}^2$  contribuye con dos más de su par no enlazado.



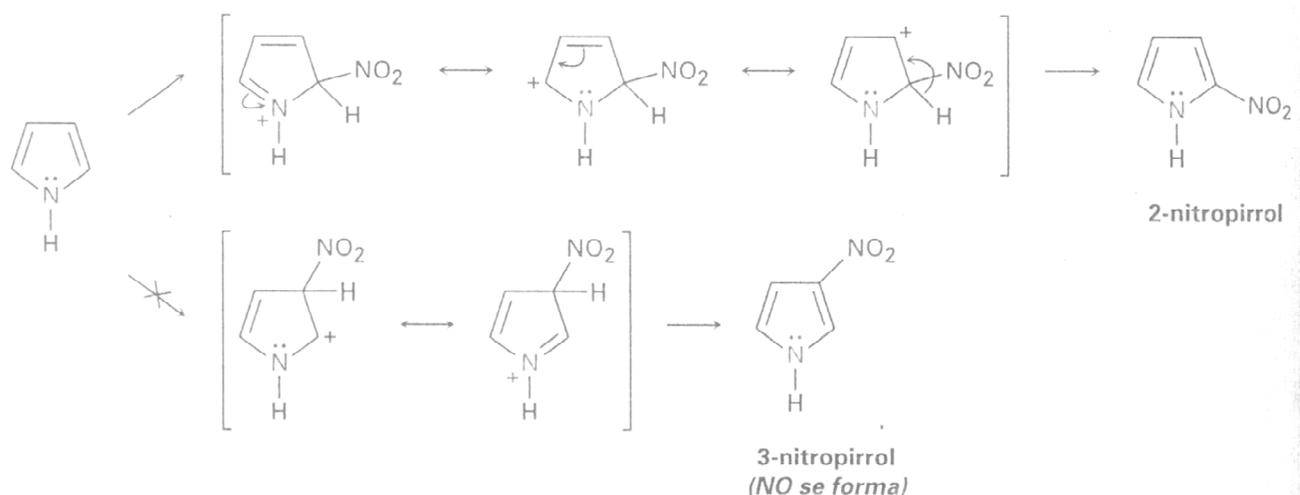
Debido a que el par no enlazado de electrones del nitrógeno es una parte del sexteto aromático, la protonación del nitrógeno destruiría la aromaticidad del anillo; por lo tanto, el átomo de nitrógeno en el pirrol es menos rico en electrones, menos básico y menos nucleofílico que el nitrógeno en una amina alifática. Por el mismo indicio, los átomos de *carbón* del pirrol son *más* ricos en electrones y más nucleofílicos que los carbonos del enlace doble típicos; por tanto, el anillo de pirrol es reactivo hacia los electrófilos, de la misma manera en la que lo son las enaminas (sección 23.11). Los mapas de potencial electrostático muestran cómo el nitrógeno del pirrol es pobre en electrones (menos rojo) comparado con el nitrógeno en su contraparte saturada pirrolidina, mientras que los átomos de carbono del pirrol son ricos en electrones (más rojos) comparados con los carbonos en el 1,3-ciclopentadieno.



La química del pirrol es similar a la de los anillos de benceno activados; sin embargo, en general los heterociclos son más reactivos que los anillos de benceno hacia los electrófilos, y con frecuencia son necesarias temperaturas bajas para controlar las reacciones. La halogenación, la nitración, la sulfonación y la acilación de Friedel-Crafts pueden lograrse. Por ejemplo:

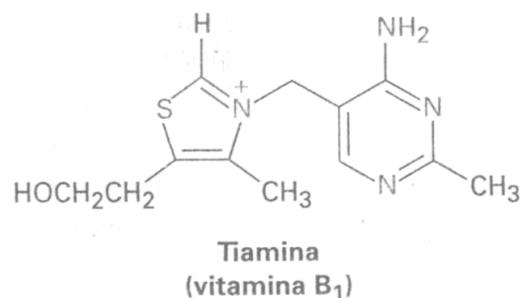
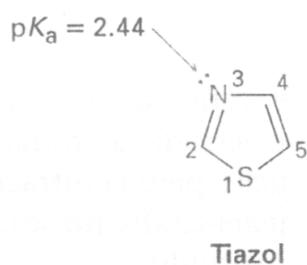
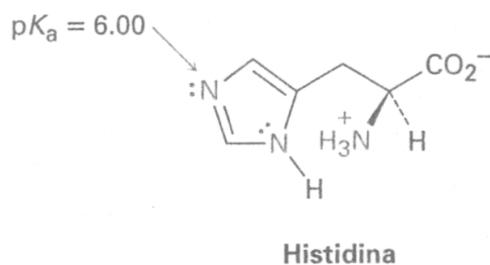
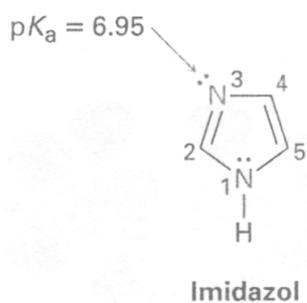


Las sustituciones electrofílicas ocurren normalmente en el C2, la posición junto al nitrógeno, debido a que la reacción en esta posición conduce a un catión intermediario más estable que tiene tres formas resonantes, mientras que la reacción en el C3 da un catión menos estable con sólo dos formas resonantes (figura 24.6).



**Figura 24.6** Nitración electrofílica del pirrol. El intermediario producido por la reacción en el C2 es más estable que el producido por la reacción en el C3.

Otras aminas heterocíclicas comunes de cinco miembros incluyen el imidazol y el tiazol. El imidazol, un constituyente del aminoácido histidina, tiene dos nitrógenos, de los cuales sólo uno es básico. El tiazol, el sistema de anillo de cinco miembros en el que se basa la estructura de la tiamina (vitamina B<sub>1</sub>), también contiene un nitrógeno básico que se alquila en la tiamina para formar un ion amonio cuaternario.




---

### PROBLEMA 24.20

Dibuje una imagen de los orbitales en el tiazol. Suponga que los átomos de nitrógeno y de azufre tienen hibridación  $sp^2$ , y muestre los orbitales que ocupan los pares no enlazados de electrones.

### PROBLEMA 24.21

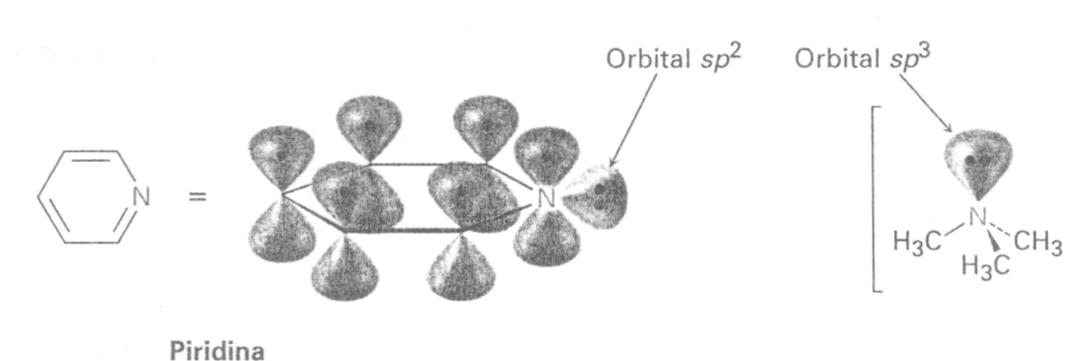
¿Cuál es el porcentaje de protonación del átomo de nitrógeno del imidazol en la histidina a un pH fisiológico de 7.3? (Véase la sección 24.5.)

---

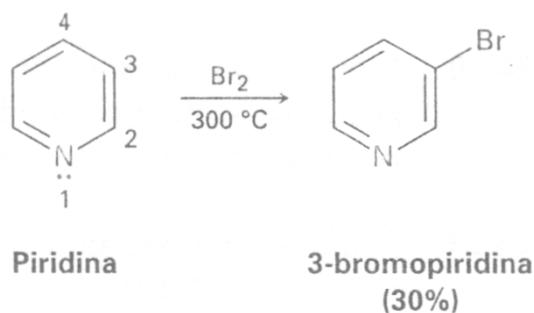
## Piridina y pirimidina

La piridina es un análogo heterocíclico del benceno que contiene nitrógeno. Al igual que el benceno, la piridina es una molécula aromática plana, con ángulos de enlace de  $120^\circ$  y longitudes del enlace C–C de 139 pm, valor intermedio entre los enlaces dobles y sencillos típicos. Los cinco átomos de carbono y el átomo de nitrógeno con hibridación  $sp^2$  contribuyen cada uno con un electrón  $n$  al sexteto aromático, y el par de electrones no enlazado ocupa un orbital  $sp^2$  en el plano del anillo (sección 15.5).

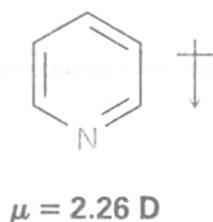
Como se muestra en la tabla 24.1, la piridina ( $pK_a = 5.25$ ) es una base más fuerte que el pirrol pero una base más débil que las alquilaminas. La basicidad disminuida de la piridina comparada con una alquilamina se debe al hecho de que los electrones del par no enlazado en el nitrógeno de la piridina están en un orbital  $sp^2$ , mientras que aquéllos en un nitrógeno de alquilamina están en un orbital  $sp^3$ . Debido a que los orbitales  $s$  tienen su densidad electrónica máxima en el núcleo pero los orbitales  $p$  tienen un nodo en el núcleo, los electrones en un orbital con más carácter  $s$  están más estrechamente sujetos al núcleo cargado positivamente y menos disponibles para el enlace. Como resultado, el átomo de nitrógeno con hibridación  $sp^2$  (33% de carácter  $s$ ) en la piridina es menos básico que el nitrógeno con hibridación  $sp^3$  en una alquilamina (25% de carácter  $s$ ).



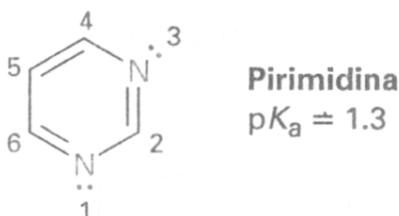
A diferencia del benceno, la piridina experimenta con gran dificultad reacciones de sustitución electrofílica aromática. La halogenación puede realizarse bajo condiciones drásticas, pero la nitración ocurre con rendimiento muy bajo, y las reacciones de Friedel-Crafts no son exitosas. Las reacciones dan generalmente el producto 3-sustituido.



La baja reactividad de la piridina hacia la sustitución electrofílica aromática es ocasionada por una combinación de factores. Uno es que el complejo ácido-base entre el átomo de nitrógeno básico del anillo y el electrófilo entrante coloca una carga positiva en el anillo, por lo que lo desactiva. Igualmente importante es que la densidad electrónica del anillo es disminuida por el efecto inductivo atractor de electrones del átomo de nitrógeno electronegativo; por tanto, la piridina tiene un momento dipolar sustancial ( $\mu = 2.26 \text{ D}$ ), con los carbonos del anillo actuando como el extremo positivo del dipolo. Por lo tanto, es difícil la reacción de un electrófilo con los átomos de carbono polarizados positivamente.



Además de la piridina, la pirimidina, diamina de seis miembros, también se encuentra comúnmente en moléculas biológicas, particularmente como un constituyente de los ácidos nucleicos. Con un  $pK_a$  de 1.3, la pirimidina es sustancialmente menos básica que la piridina debido al efecto inductivo del segundo nitrógeno.

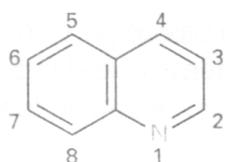


**PROBLEMA 24.22**

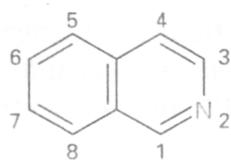
Las reacciones de sustitución electrofílica aromática de la piridina ocurren generalmente en C3. Dibuje los carbocationes intermediarios que resultan de la reacción de un electrófilo en C2, C3 y C4, y explique el resultado observado.

**Heterociclos policíclicos**

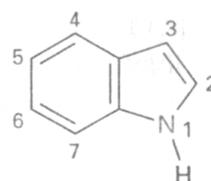
Como vimos en la sección 15.7, la quinolina, la isoquinolina, el indol y la purina son heterociclos policíclicos comunes. Los primeros tres contienen un anillo de benceno y un anillo aromático heterocíclico, mientras que la purina contiene dos anillos heterocíclicos unidos entre sí. Los cuatro sistemas de anillos se encuentran comúnmente en la naturaleza, y varios compuestos con estos anillos tienen actividad fisiológica pronunciada; por ejemplo, el alcaloide de la quinolina, la quinina, se utiliza ampliamente como un fármaco antipalúdico, el triptófano es un aminoácido común, y la purina adenina es un constituyente de los ácidos nucleicos.



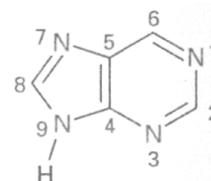
Quinolina



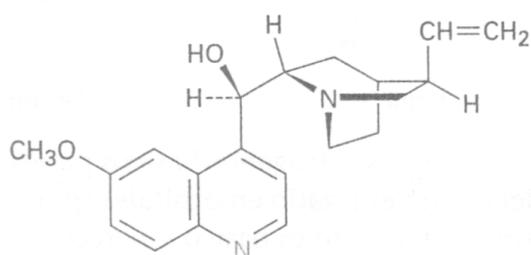
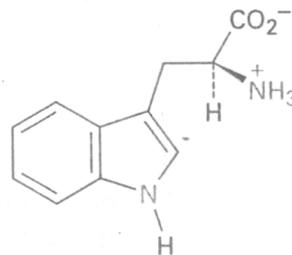
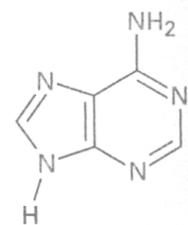
Isoquinolina



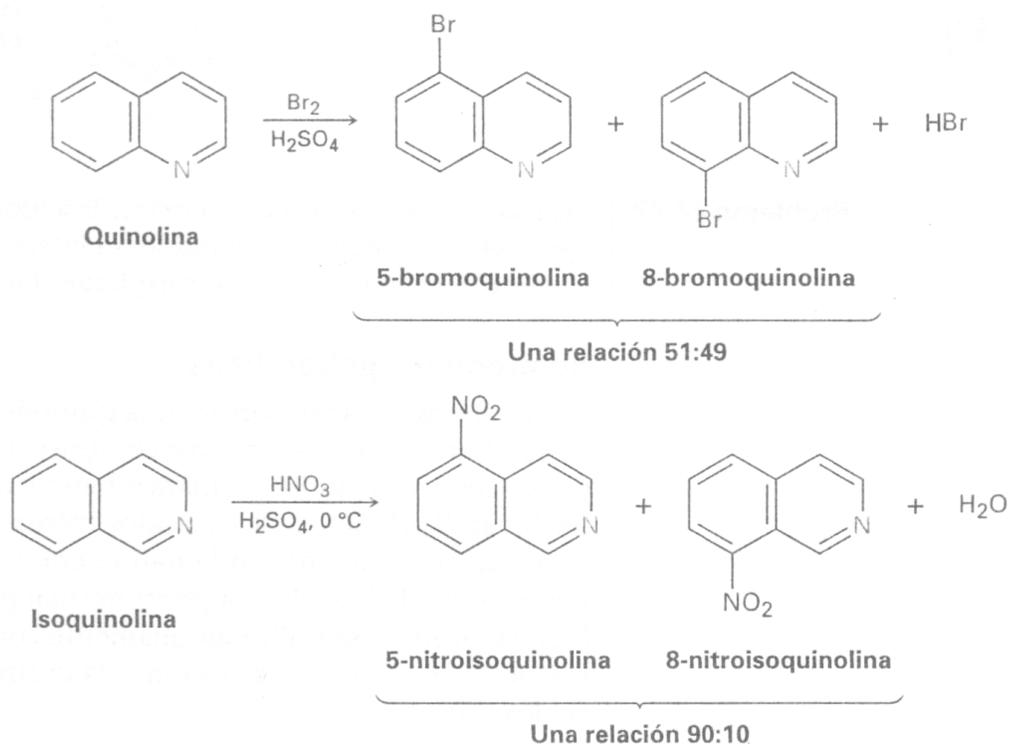
Indol



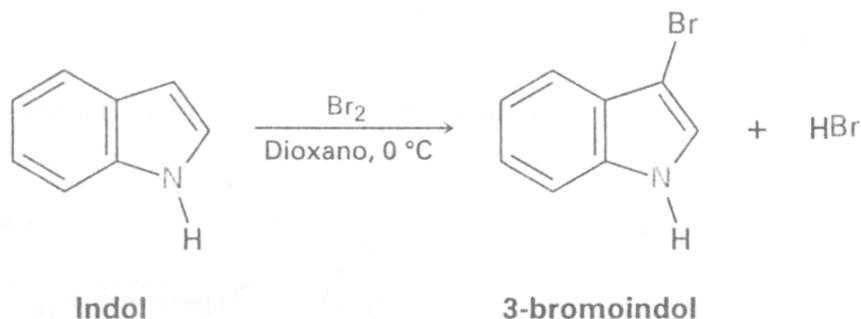
Purina

Quinina  
(antipalúdico)Triptófano  
(aminoácido)Adenina  
(constituyente del ADN)

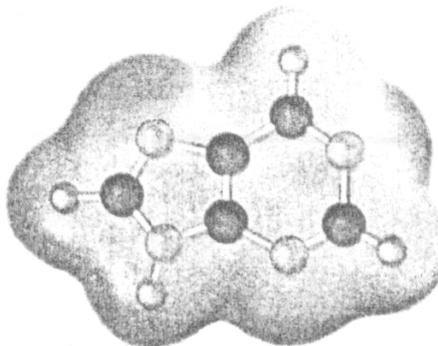
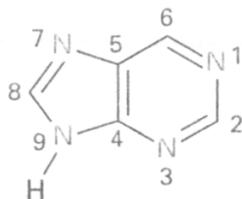
La química de estos heterociclos policíclicos es precisamente la que podría esperarse a partir del conocimiento de los heterociclos más sencillos piridina y pirrol. La quinolina y la isoquinolina, tienen átomos de nitrógeno básicos parecidos a los de la piridina, y experimentan sustituciones electrofílicas, aunque con más dificultad que el benceno. La reacción ocurre en el anillo de benceno en lugar de en el anillo de la piridina, y se obtiene una mezcla de productos de sustitución.



El indol tiene un nitrógeno no básico parecido al del pirrol y experimenta la sustitución electrofílica más fácilmente que el benceno. La sustitución ocurre en el C3 del anillo rico en electrones del pirrol, en lugar de en el anillo de benceno.



La purina tiene tres nitrógenos básicos parecidos a los de la piridina con los electrones del par no enlazado en orbitales  $sp^2$  en el plano del anillo. El nitrógeno de la purina restante no es básico y parecido al del pirrol, con sus electrones del par no enlazado como parte del sistema electrónico  $\pi$  aromático.



Purina