

## AMINAS

### METAS

Demonstrar as estruturas, nomenclaturas e propriedades físicas (acidez e basicidade) das aminas; apresentar as sínteses, reações e rearranjos que as mesmas podem sofrer.

### OBJETIVOS

Ao final desta aula, o aluno deverá:

possibilitar que o aluno, ao término desta aula, reconheça uma amina, saiba nomeá-la, sintetizá-la e promova reações e rearranjo, como por exemplo, Beckmann e Hofmann.

### PRÉ-REQUISITOS

A fixação dos conceitos aplicados nesta aula será reforçada com conteúdos já estudados, ou seja, enantiômeros, SN2, íon de amônio quaternário, reações de tautomerização e os grupos funcionais aldeídos, cetonas, alcoóis, ésteres, alcanos e haletos de alquila.

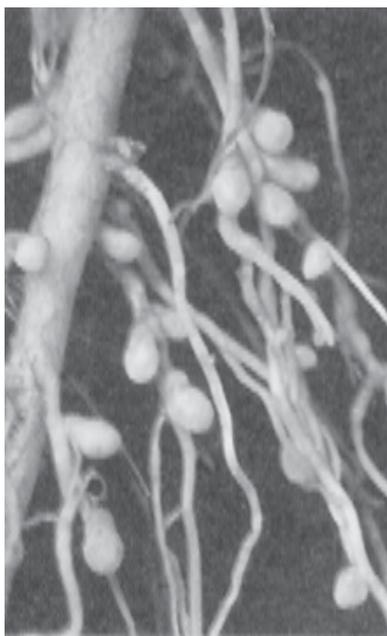


A cafeína é uma amina estimulante (Fonte: <http://www.brasilecola.com>).

### INTRODUÇÃO

Nossa atmosfera contém  $1/5$  de  $O_2$ , e  $4/5$  de  $N_2$ , aproximadamente. Temos noção da importância do oxigênio, precisamos dele para respirar e a natureza o usa na água, nos alcoóis e éteres e em muitas outras moléculas orgânicas e inorgânicas. Já o nitrogênio, diferentemente do oxigênio, que em última análise é o ingrediente reativo das reações biológicas, é relativamente inerte. No entanto, assim como o oxigênio, na sua forma reduzida, a amônia,  $NH_3$ , e nos derivados orgânicos, as aminas, ele tem papel ativo na natureza. Assim, as aminas e outros compostos que contêm nitrogênio estão entre as moléculas orgânicas mais abundantes. Na forma de aminoácido, peptídeos, proteínas e alcalóides, eles são essenciais na Bioquímica.

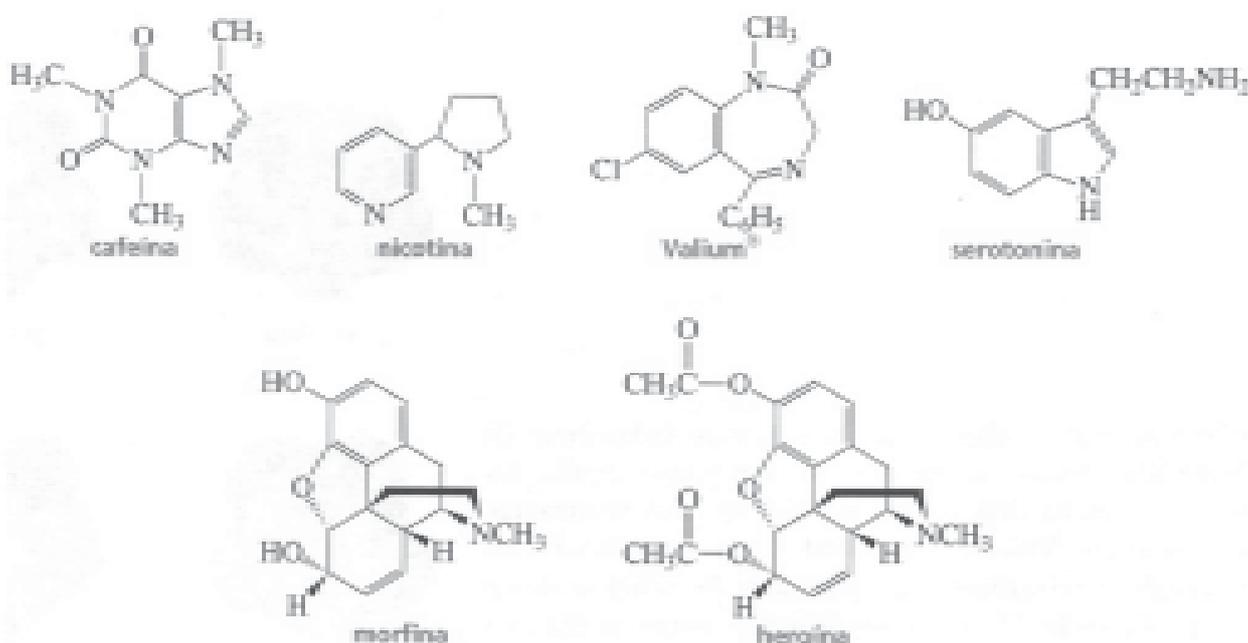
Muitas aminas, como os neurotransmissores, por exemplo, têm atividade fisiológica importante. Outras têm o uso medicinal como descongestionantes, anestésicos, sedativos e estimulantes. Muitas aminas cíclicas, os heterocíclicos nitrogenados, em que o nitrogênio faz parte de um anel, também têm atividade biológica.



Embora os organismos superiores não possam ativar o nitrogênio por redução a amônia, alguns microorganismos são capazes de fazê-lo. Os nódulos das raízes da soja, por exemplo, são sítios de redução do nitrogênio pela bactéria *Rhizobium*.

## ESTRUTURA E NOMENCLATURA

Um produto natural é uma substância sintetizada por uma planta ou um animal. Os alcalóides são produtos naturais que contêm um ou mais heteroátomos de nitrogênio e são encontrados nas folhas, cascas, raízes e sementes das plantas. Entre eles estão a cafeína (encontrada nas folhas de chá, no grão do café e na noz de cola) e a nicotina (encontrada nas folhas do tabaco). A morfina é um alcalóide obtido do ópio, suco extraído de algumas espécies de papoula. Como analgésico, a morfina é cinquenta vezes mais forte do que a aspirina, mas vicia e é um depressor respiratório. A heroína é uma substância sintética preparada pela acetilação da morfina.

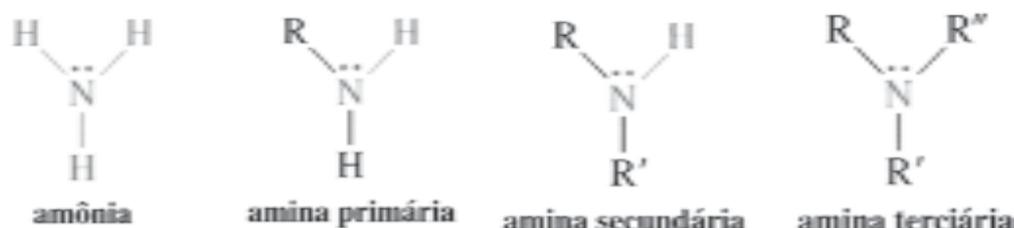


Dois outros heterocíclicos são o Valium, tranqüilizante sintético, e a serotonina, neurotransmissor. A serotonina é responsável, entre outras coisas, pela sensação da ausência da fome. Quando o alimento é ingerido, os neurônios cerebrais recebem uma ordem para liberar a serotonina. Uma droga que já foi largamente usada para regimes (na verdade uma combinação de duas drogas, a fenfluramina e a fentermina), popularmente conhecida como fen-fen, estimula-os a liberar serotonina adicional. Depois de constatar que muitos dos pacientes que usaram fenfluramina apresentaram um eco cardiograma anormais em decorrência de problemas na válvula mitral, o “Food and Drug Administration” determinou que seus fabricantes devessem retirá-la do mercado. Há evidências de que a falta de serotonina no metabolismo leva à desordem bipolar afetiva.

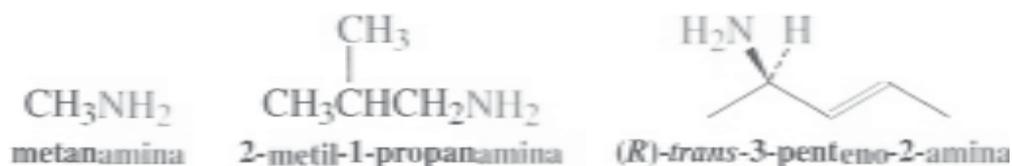
Algumas aminas são substâncias heterocíclicas (ou heterociclos) – substâncias cíclicas cujo anel apresenta um ou mais heteroátomos. Os

heterociclos são uma classe de substâncias de enorme importância, abrangendo mais da metade das substâncias conhecidas. Entre todas as substâncias que conhecemos como droga, a maioria das vitaminas e muitos outros produtos naturais são heterociclos.

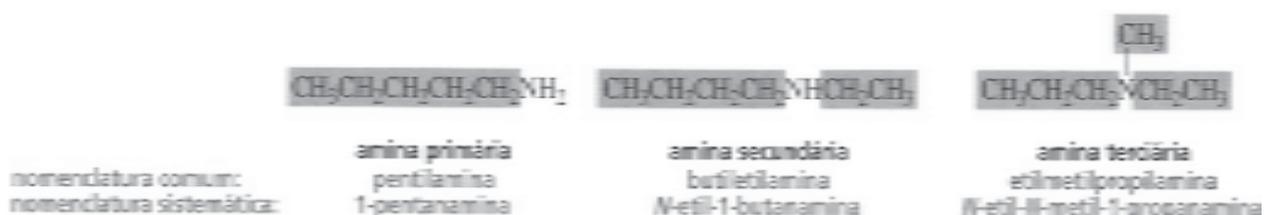
As aminas podem ser consideradas derivadas da amônia em que um hidrogênio (amina primária), dois (amina secundária), ou os três (amina terciária) foram substituídas por grupos alquila ou arila. As aminas são, portanto, formalmente relacionadas à amônia, assim como os ésteres e alcoóis à água. Observe, porém, que as designações primárias, secundárias e terciárias são usadas de modo diferente. Nos alcoóis, ROH, a natureza do grupo R define a designação, mas, nas aminas, é o número de substituintes R no nitrogênio que determina a classificação.



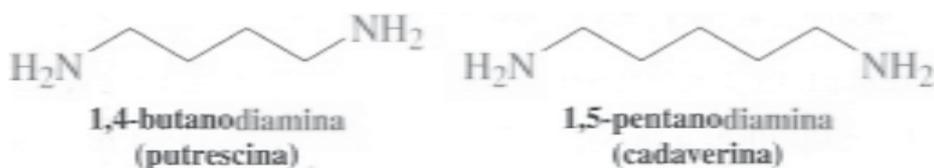
A nomenclatura das aminas é confundida pelos muitos nomes comuns em uso na literatura. A melhor maneira de nomeá-las é como alcanaminas, em que o nome do alcano é modificado pela substituição da terminação *-o* pelo sufixo amina. A posição do grupo funcional é indicada pelo número da localização do átomo de carbono ao qual ele está ligado.



As aminas apresentam nomes comuns e sistemáticos. Os nomes comuns são obtidos a partir do nome dos substituintes alquílicos (em ordem alfabética) que substituíram os hidrogênios da amônia. Os nomes sistemáticos empregam “amina” como sufixo do grupo funcional.

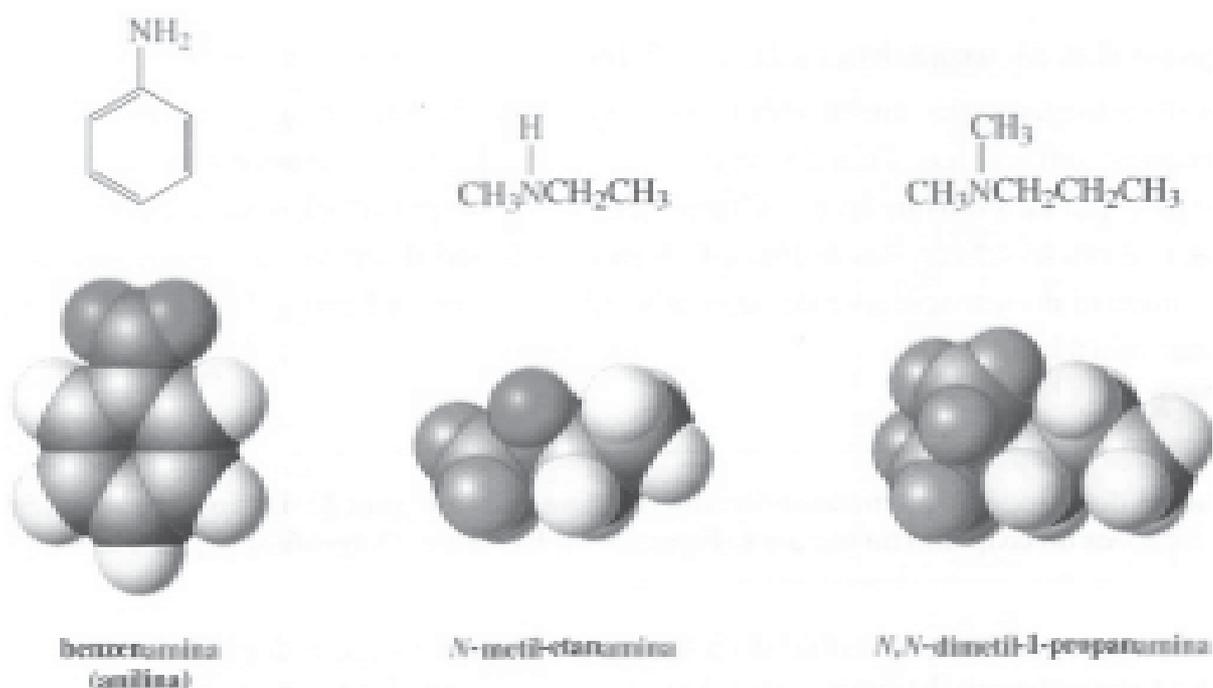


As diaminas têm duas funções aminas, de que são exemplos a 1,4-butanodiamina e a 1,5-pentanodiamina.

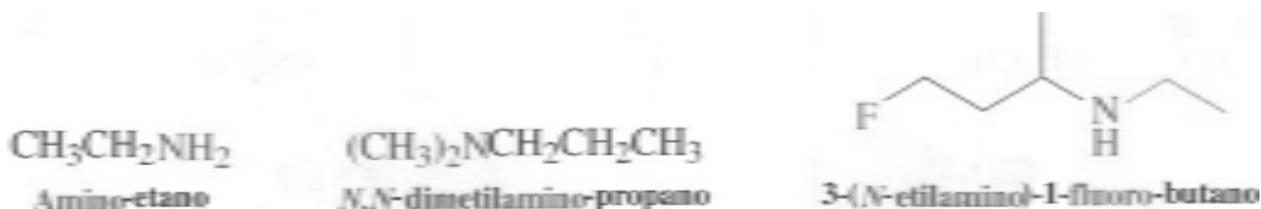


As aminas aromáticas, ou anilinas, são chamadas de **benzenaminas**. No caso das aminas secundárias e terciárias. O maior substituinte alquila do nitrogênio é escolhido como a cadeia principal e define a alcanamina. Os demais grupos são denominados como substituintes e indicados pela letra *N*- como prefixo.

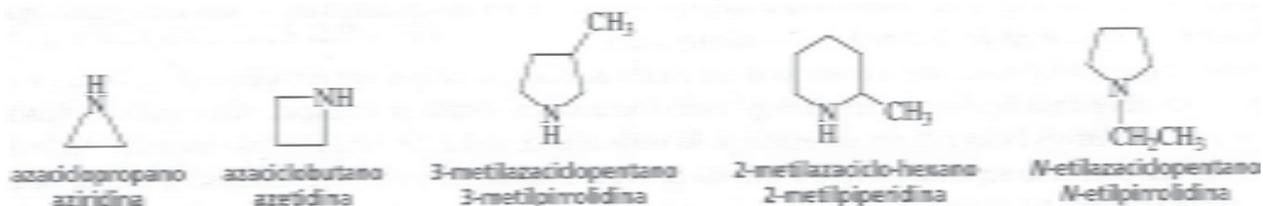
A contribuição destas substâncias para o cheiro de peixe morto e de carne podre levou aos nomes descritivos comuns, putrescina e cadaverina, respectivamente.



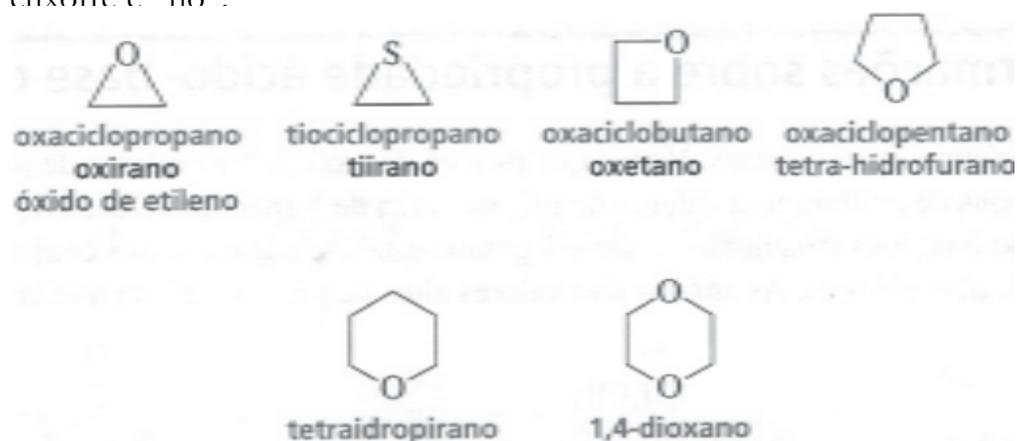
Outra maneira de nomear as aminas é tratar o grupo funcional, chamado *amino-*, como substituinte de um alceno. Este procedimento é análogo ao da nomenclatura de alcoóis como hidróxi-alcenos.



A amina cíclica saturada – que não tem nenhuma ligação dupla – pode ser nomeada como um cicloalcano usando-se o prefixo “aza” para indicar o átomo de nitrogênio. Há, no entanto, outros nomes aceitáveis. Observe que os anéis heterocíclicos são numerados de modo que o heteroátomo tenha o menor número possível.



Os heterociclos com heteroátomos de oxigênio e enxofre são nomeados do mesmo modo. O prefixo para o oxigênio é “oxa”, e para o enxofre é “tio”.



## PROPRIEDADES FÍSICAS E ESTRUTURAIS DAS AMINAS

A química das aminas é, em muitos aspectos, análoga à dos alcoóis e ésteres, assim, por exemplo, todas as aminas são básicas (embora muitas primárias e secundárias também se comportem como ácidos), formam ligações de hidrogênio e atuam como nucleófilos em reações de substituição. Existem, porém, algumas diferenças de reatividade, porque o nitrogênio é menos eletronegativo do que o oxigênio. Por isso, as aminas primárias e secundárias são menos ácidas do que os alcoóis e formam ligações hidrogênio mais fracas do que estes e os éteres. Além disso, elas são mais básicas e mais nucleofílicas.

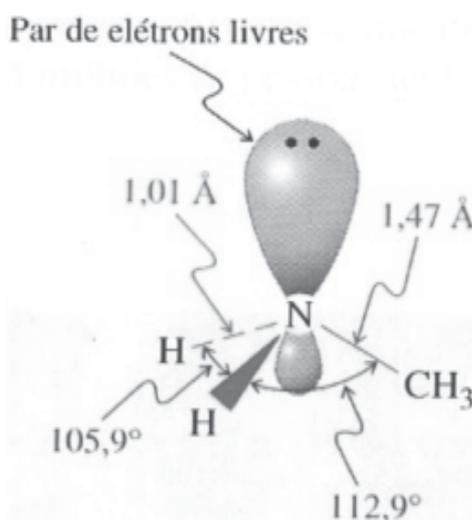
uma amina é uma base:



uma amina é um nucleófilo:



O nitrogênio muitas vezes adota a geometria do tetraedro, semelhante à do carbono, com um par de elétrons livres, porém, ocupando a posição da quarta ligação. Assim, as aminas geralmente têm a forma de tetraedro em volta do heteroátomo. Entretanto, este arranjo não é rígido, porque ocorre um processo de isomerização chamado inversão. O nitrogênio é menos eletronegativo do que o oxigênio, logo, forma ligações hidrogênio mais fracas do que as dos alcoóis. Como resultado, os pontos de ebulição das aminas são relativamente baixos em comparação com os dos alcoóis.



A geometria tetraédrica em torno do nitrogênio da amina sugere que ela deveria ser quiral se os três substituintes forem diferentes (sendo o par de elétrons livre o quarto substituinte). O composto e sua imagem no espelho não são superponíveis, como acontece com os carbonos quirais. Este fato é ilustrado abaixo com uma alcanamina quiral simples, a *N*-metil-etanamina (etil-metilamina).

*N*-metil-etanamina (etil-metilamina) e sua imagem no espelho



O par de elétrons livres localizado no nitrogênio permite que uma amina vire “do avesso” rapidamente à temperatura ambiente. Isso é chamado inversão de amina. Uma boa maneira de representar a inversão de

amina é compará-la a um guarda-chuva que abre do avesso por causa da ventania.

## INVERSÃO DE AMINAS



O par de elétrons livres é necessário para a inversão: os íons de amônio quaternário – íons com quatro ligações no nitrogênio e sem um par de elétrons livres – não invertem. Observe que a inversão da amina ocorre com um estado de transição no qual um nitrogênio  $sp^3$  se torna um nitrogênio  $sp^2$ . Os três grupos ligados ao nitrogênio  $sp^3$  estão coplanares no estado de transição, com ângulo de ligação  $120^\circ$ , e o par de elétrons livre está em um orbital  $p$ . As moléculas de amina “invertida” e “não invertida” são enantiômeros, mas não podem ser separadas porque a inversão da amina é rápida. A energia necessária para a inversão da amina é de aproximadamente 6 kcal/mol (ou 25 kcal/mol), cerca do dobro da quantidade de energia necessária para a rotação em torno da ligação simples carbono-carbono, mas baixa o bastante para permitir que os enantiômeros se interconvertam rapidamente à temperatura ambiente.

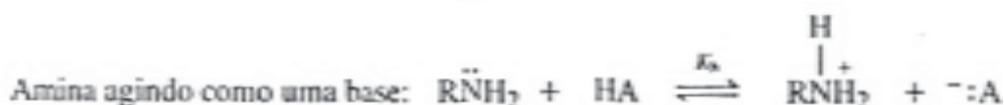
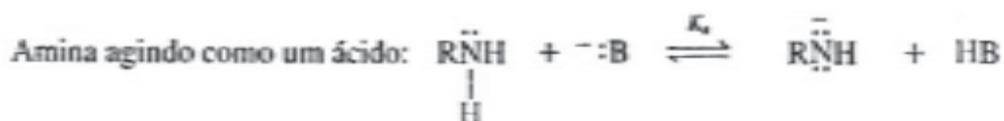
As aminas formam ligações de hidrogênio mais fracas do que as dos alcoóis, isto porque os alcoóis formam ligações de hidrogênio com facilidade, seus pontos de ebulição são relativamente altos. As aminas também formam ligações de hidrogênio. As ligações de hidrogênio das aminas, entretanto, são mais fracas do que as dos alcoóis, logo, seus pontos de ebulição são mais baixos e a solubilidade em água é menos. Os pontos de ebulição das aminas, em geral, ficam entre os alcanos e os dos alcoóis correspondentes. As aminas menores são solúveis em água e em alcoóis porque elas formam ligações hidrogênio com o solvente. Se a cadeia hidrofóbica da amina ultrapassar seis carbonos, a solubilidade em água decrescerá rapidamente. As aminas maiores são praticamente insolúveis em água.

Tabela 1: Propriedades físicas das aminas, alcoóis e alcanos

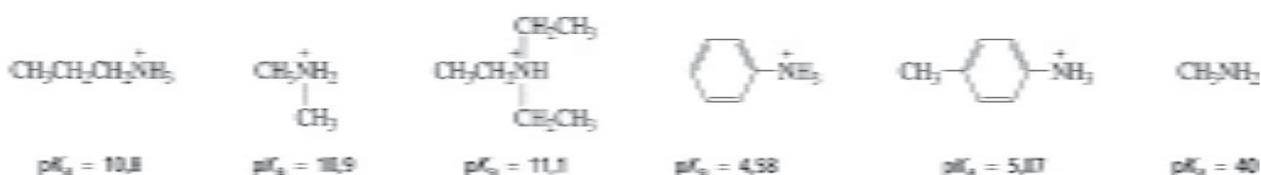
Composto	Ponto de fusão (°C)	Ponto de ebulição (°C)
CH <sub>4</sub>	-182,5	-161,7
CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	-93,5	-6,3
CH <sub>3</sub> OH	-97,5	65
CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	-183,3	-88,6
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	-81	16,6
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH	-114,1	78,5
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-187,7	-42,1
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	-83	47,8
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	-126,2	97,4
(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> NH	-93	7,4
(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> N	-117,2	2,9
(CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH	-48	56,3
(CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> N	-114,7	89,3
(CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH	-40	110
(CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> N	-94	155
NH <sub>3</sub>	-77,7	-33,4
H <sub>2</sub> O	0	100

## ACIDEZ E BASICIDADE

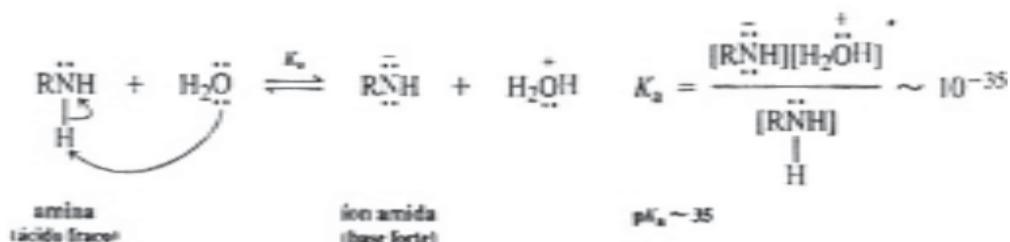
As aminas são as bases orgânicas mais comuns, elas apresentam características ácidas e básicas.



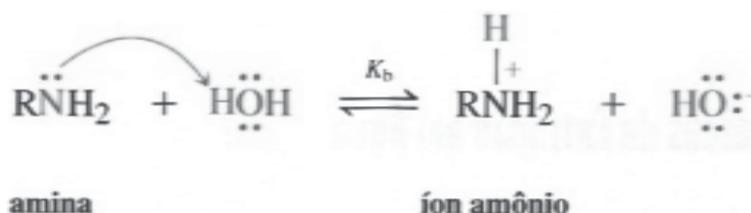
As aminas são excelentes bases em comparação com os alcoóis, isto porque elas apresentam um par de elétrons livres mais facilmente protonado. Como por exemplo, os íons de amônio têm valores de  $pK_a$  em torno de 11 e que os íons de anilínio têm valores de  $pK_a$  de cerca de 5. A maior acidez de íons de anilínio, em comparação com íons de amônio, se deve à grande estabilidade das bases conjugadas dos íons de anilínio resultante da deslocalização dos elétrons. As aminas têm valores altos de  $pK_a$ ; o  $pK_a$  da metilamina é 40.



As aminas são ácidos muito fracos



A desprotonação das aminas requer bases extremamente fortes, como os alquil-lítios. A diisopropilamida de lítio (LDA), uma base estericamente bloqueada usada em algumas reações de eliminação bimoleculares, por exemplo, é produzida em laboratório pelo tratamento do *N*-(1-metil-etil)-2-propanamina (diisopropilamina) com butil-lítio.

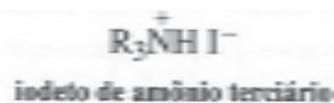
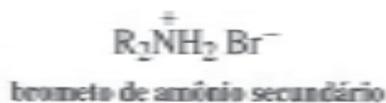
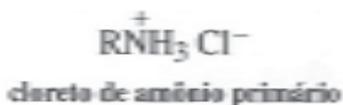


Uma síntese alternativa de íons amida é o tratamento de aminas com metais alcalinos, que se dissolvem em aminas (em velocidade relativamente baixa) com a evolução de hidrogênio e a formação de sais de aminas (um processo semelhante à dissolução dos metais alcalinos em água e álcool, com a formação de H<sub>2</sub> e hidróxidos ou alcóxidos metálicos). A amida de sódio, por exemplo, pode ser feita em amônia líquida por dissolução do metal sódio, na presença de quantidades catalíticas de Fe<sup>3+</sup> para facilitar a transferência de elétrons de amina. Na ausência do catalisador, o sódio dissolve-se em amônia formando uma solução altamente redutora.

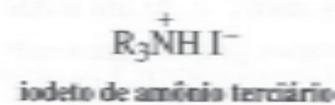
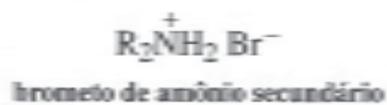
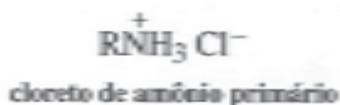
AS AMINAS SÃO MODERADAMENTE BÁSICAS E OS ÍONS AMÔNIO, FRACAMENTE ÁCIDOS

As aminas desprotonam fracamente a água para formar íons amônio e hidróxido. Em outras palavras as aminas são mais básicas do que os alcoóis, mas não tanto como os alcóxidos a protonação ocorrem no par de elétrons livres.

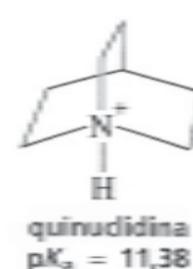
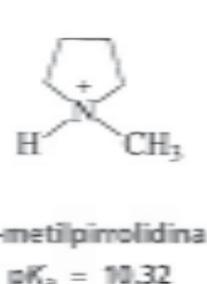
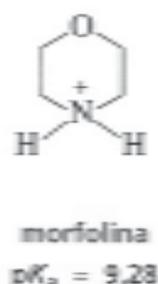
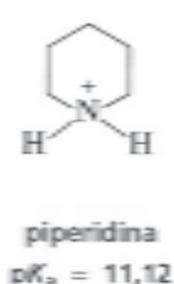
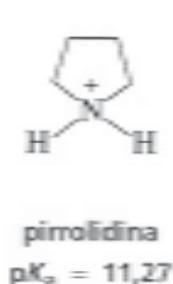
BASICIDADE DAS AMINAS



Os sais de amônio resultantes podem ser primários, secundários ou terciários, dependendo do número de substituintes no nitrogênio.



Os heterociclos saturados que contém cinco ou mais átomos têm propriedades físicas e químicas típicas de substâncias acíclicas que contém o mesmo heteroátomo. Por exemplo, a pirrolidina, a piperidina e a morfolina são aminas secundárias típicas, e a N-metilpirrolidina e a quinudidina são aminas terciárias típicas. Os ácidos conjugados dessas aminas têm valores de  $pK_a$  esperados para os íons de amônio.



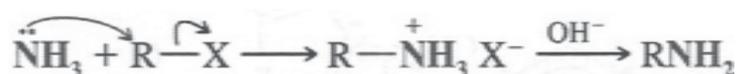
## PREPARAÇÃO DE AMINAS

A partir de agora abordaremos uma variedade de maneira para sintetizar aminas.

### REAÇÕES DE SUBSTITUIÇÃO NUCLEÓFICA

#### A ALQUILAÇÃO DA AMÔNIA

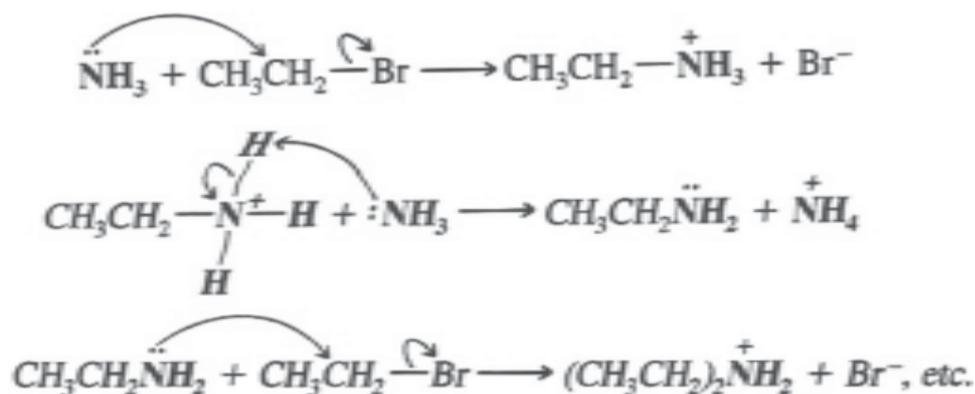
Os sais de aminas primárias podem ser preparados a partir da amônia e de haletos de alquila através de reações de substituição nucleófila. O tratamento subsequente dos sais de amônio resultantes com uma base fornece aminas primárias.



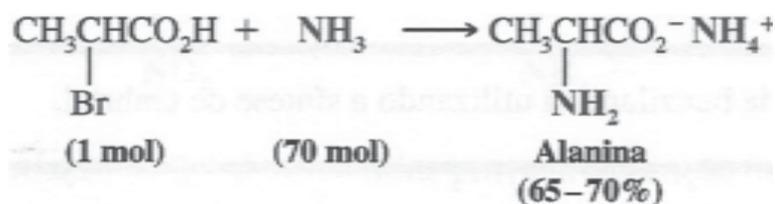
Esse método é de aplicação sintética muito limitada porque ocorre alquilações múltiplas. Quando o brometo de etila reage com a amônia, por exemplo, o brometo de etilamônio que é produzido inicialmente pode reagir com a amônia para liberar etilamina. A etilamina pode então com-

petir com a amônia e reagir com o brometo de etila para fornecer o brometo de dietilamínio. As repetições de reações de alquilação e transferência de prótons finalmente produzem algumas aminas terciárias e alguns sais de amônio quaternário se o haleto de alquila está presente em excesso.

### Mecanismo para alquilação do NH<sub>3</sub>

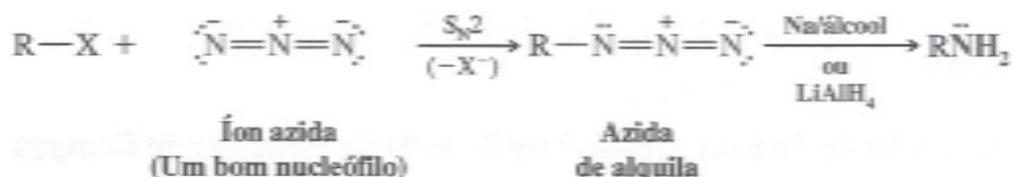


As alquilações múltiplas podem ser minimizadas utilizando-se um grande excesso de amônia. Um exemplo desse tipo de técnica pode ser visto na síntese da alanina a partir do ácido 2-bromopropionico.



## ALQUILAÇÃO DE ÍON AZIDA E REDUÇÃO

Um método muito melhor para preparação de amina primária a partir de um haleto de alquila é primeiramente converter o haleto de alquila em uma azida de alquila (R-N<sub>3</sub>) através de uma substituição nucleofílica.

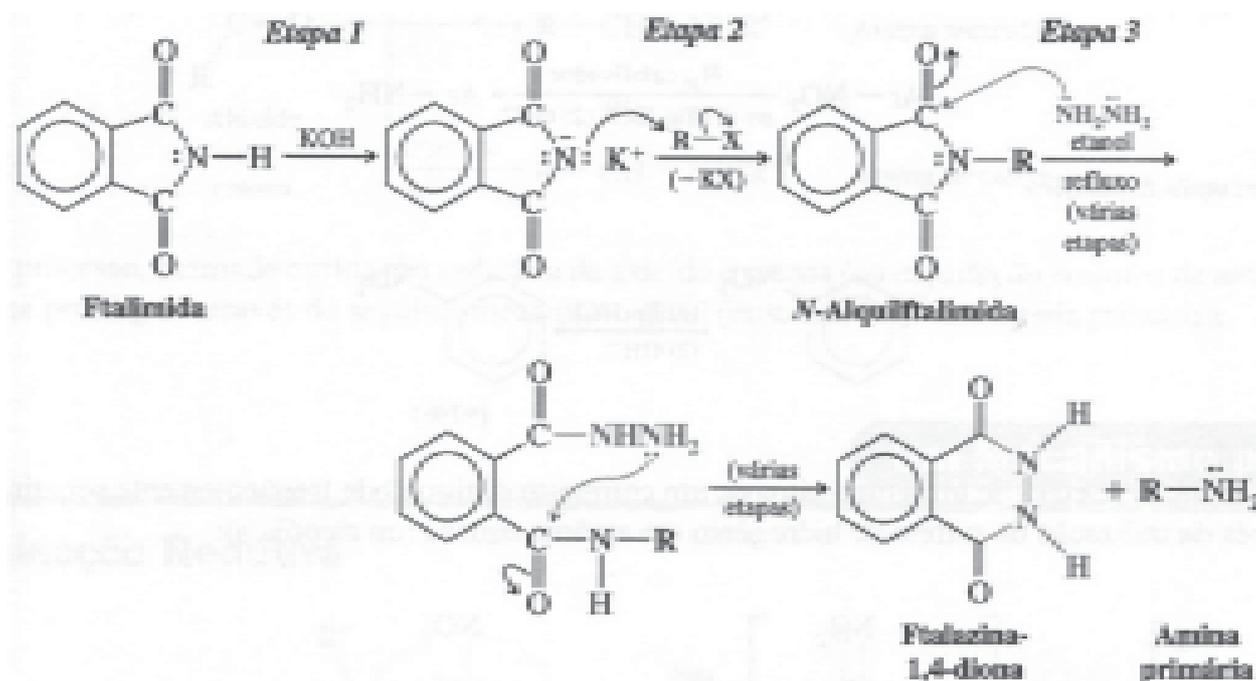


As azidas de alquila são explosivas. As azidas de alquila de massa molecular baixa não devem ser isoladas, mas devem ser mantidas em solução. A azida de sódio é utilizada nos *airbags* de automóveis.

Então, a azida de alquila pode ser reduzida em uma amina primária com sódio e álcool com hidreto de lítio e alumínio.

## SÍNTESE DE GABRIEL

A ftalimida também pode ser utilizada para preparar aminas através de um método conhecido como síntese de Gabriel. Essa síntese também evita as competições de alquilações múltiplas que ocorrem quando os haletos de alquila são tratados com amônia.

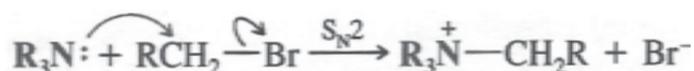


A ftalimida é bastante ácida ( $pK_a$ ); ela pode ser convertida em ftalimida de potássio pelo hidróxido de potássio (etapa 1). O ânion ftalimida é um nucleófilo forte de (na etapa 2) ele reage com um haleto de alquila através de um mecanismo  $S_N2$  para fornecer uma N-alkilftalimida. Nesse ponto, a N-alkilftalimida pode ser hidrolisada com ácido ou base aquosa, mas a hidrólise normalmente é difícil. Geralmente é mais conveniente tratar a N-alkilftalimida com hidrazina ( $NH_2NH_2$ ) em etanol em refluxo (etapa 3) para fornecer uma amina primária e a ftalazina-1,4-diona.

As sínteses de aminas utilizando a síntese de Gabriel são como esperaríamos, restritas ao uso de haletos de metila, haletos de alquila primários e haletos de alquila secundários. A utilização de haletos terciários leva quase exclusivamente a eliminações.

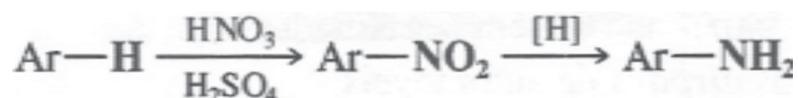
## ALQUILAÇÃO DE AMINAS TERCIÁRIAS

As alquilações múltiplas não são um problema quando as aminas terciárias são alquiladas com haletos de metila e com haletos primários. As reações como a seguinte ocorrem em bom rendimento.

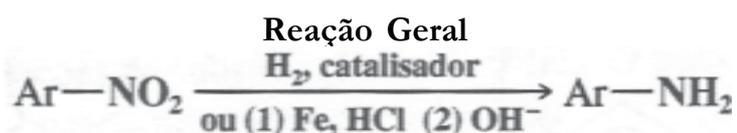


## PREPARAÇÕES DE AMINAS AROMÁTICAS ATRAVÉS DE REDUÇÃO DE COMPOSTOS NITRO

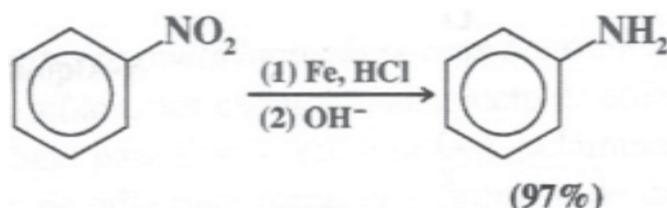
Os métodos mais largamente utilizados para a preparação de aminas aromáticas envolvem a nitração do anel e subsequente redução do grupo nitro em um grupo amino.



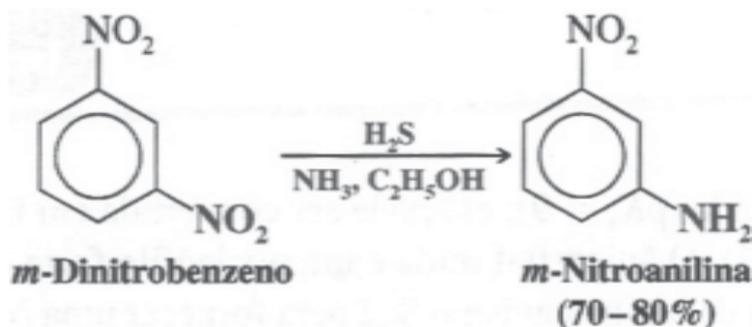
A redução do grupo nitro pode ser realizada de uma variedade de maneiras. Os métodos mais utilizados empregada hidrogenação catalítica, ou tratamento do composto nitro com ácido e ferro. O zinco, o estanho ou um sal metálico como o  $SnCl_2$  também podem ser utilizados. Ao todo, essa é uma redução de  $6e^-$ .



### Exemplo específico

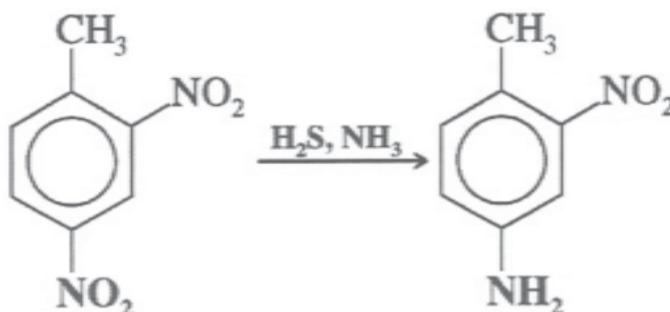


A redução seletiva de um grupo nitro de um composto dinitro pode freqüentemente ser atingida através da utilização de sulfeto de hidrogênio em amônia aquosa (ou alcoólica).

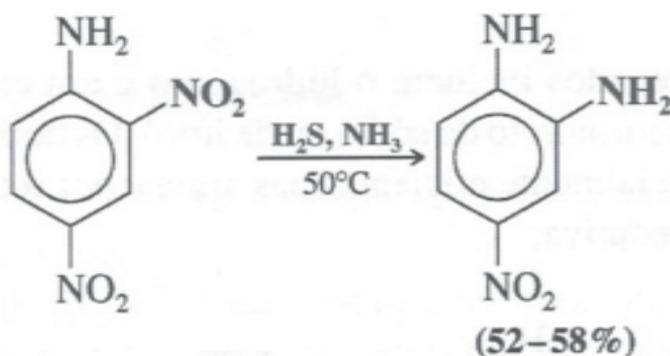


Quando esse método é utilizado, a quantidade de sulfeto de hidrogênio deve ser cuidadosamente medida porque a utilização de um excesso pode resultar na redução de mais de um grupo nitro.

Entretanto, nem sempre é possível prever exatamente qual grupo nitro será reduzido. O tratamento de 2,4-dinitrotolueno com sulfeto de hidrogênio e amônia resulta na redução do grupo nitro em 4.

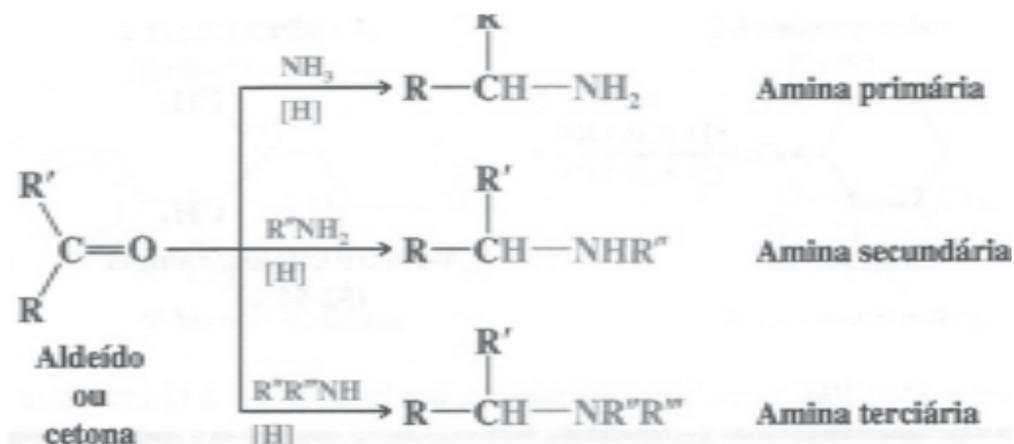


Por outro lado, a monorredução da 2,4-dinitroanilina provoca a redução do grupo nitro em 2.



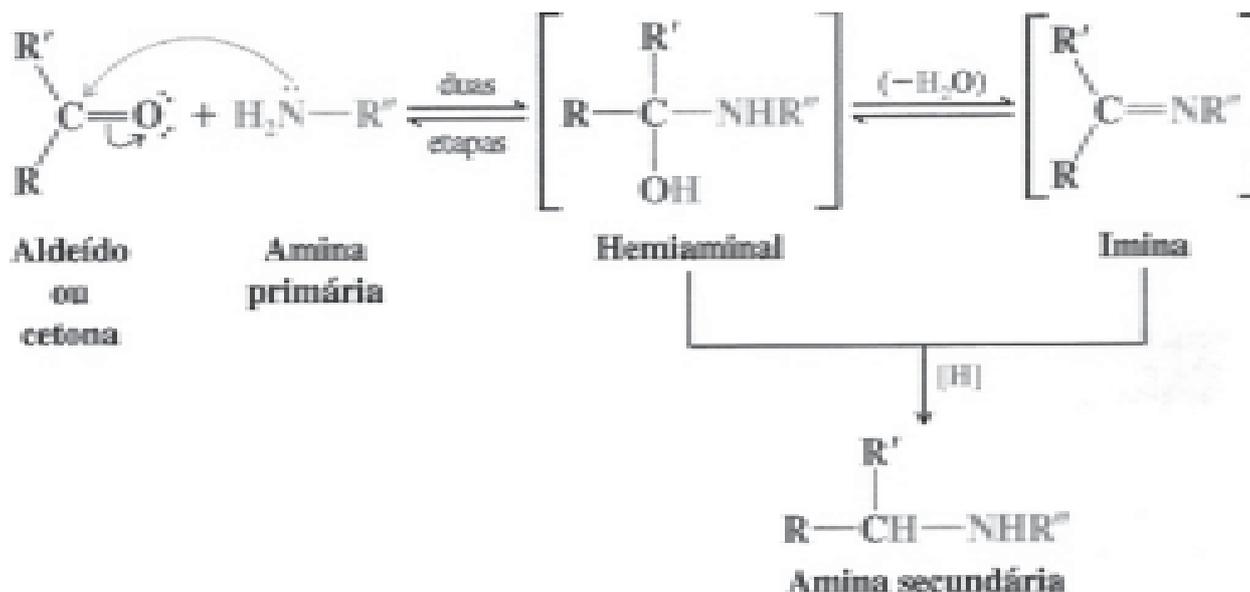
## PREPARAÇÕES DE AMINAS PRIMÁRIAS, SECUNDÁRIAS E TERCIÁRIAS ATRAVÉS DA AMINAÇÃO REDUTIVA

Os aldeídos e cetonas podem ser convertidos em aminas através da redução catalítica ou química na presença de amônia ou de uma amina. As aminas primárias, secundárias e terciárias podem ser preparadas dessa maneira.

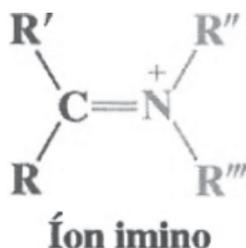


Esse processo chamado **aminação redutiva** de aldeídos e cetonas (ou alquilação redutiva da amina), parece prosseguir através do seguinte mecanismo geral (ilustrado com uma amina primária).

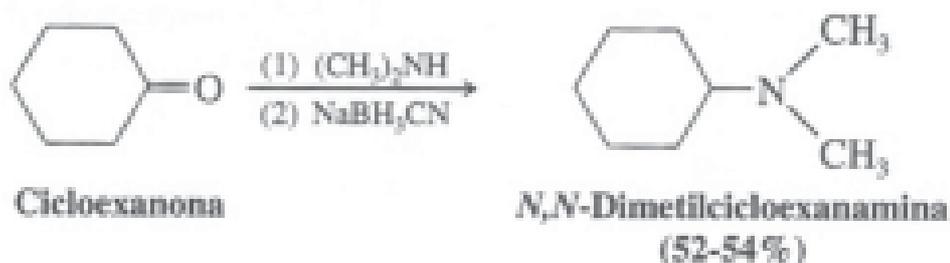
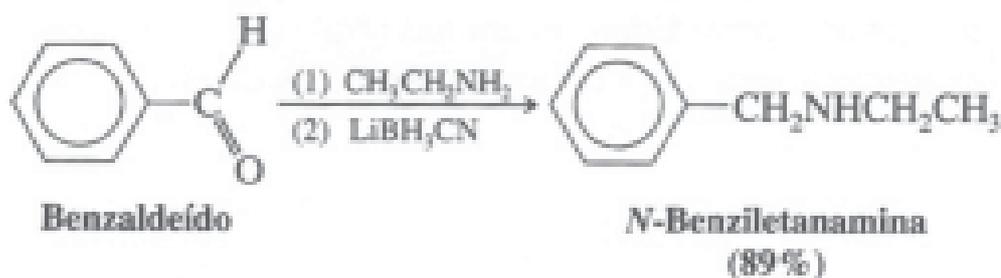
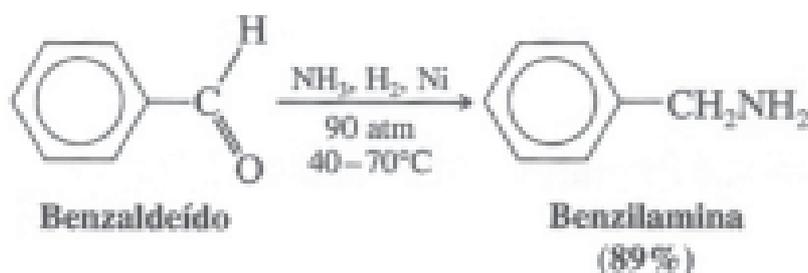
### Mecanismo de alquilação redutiva



Quando a amônia ou amina primária é utilizada, existem dois caminhos possíveis para o produto – via um álcool amina que é similar a um hemiacetal e é chamado *hemiaminal* ou via uma imina. Quando as aminas secundárias são utilizadas, uma imina pode se formar, e, conseqüentemente o caminho é através do hemiaminal ou através do íon imino.

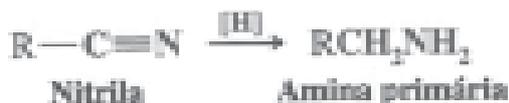


Os agentes redutores empregados incluem o hidrogênio e um catalisador (como o níquel) ou  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  ou  $\text{LiBH}_3\text{CN}$  (cianoboroidreto de sódio ou de cianoboroidreto de lítio). Os dois últimos agentes redutores são similares  $\text{NaBH}_4\text{CN}$  e são especialmente eficientes nas aminações redutivas. Seguem-se três exemplos específicos de aminação redutiva.

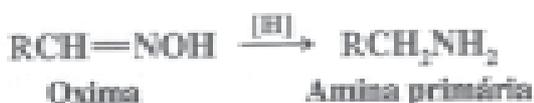


## PREPARAÇÕES DE AMINAS PRIMÁRIAS, SECUNDÁRIAS E TERCIÁRIAS ATRAVÉS DA REDUÇÃO DE NITRILAS, OXIMAS E AMIDAS

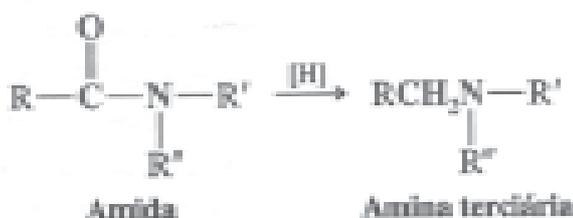
As nitrilas, oximas e amidas podem ser reduzidas a aminas. A redução de uma nitrila ou uma oxima produz uma amina primária; a redução de uma amida pode produzir uma amina primária, secundária ou terciária.



As nitrilas podem ser preparadas a partir de haletos de alquila e  $\text{CN}^-$  ou a partir de aldeídos e cetonas com cianoidrinas.



Oximas podem ser preparadas de aldeídos e cetonas.

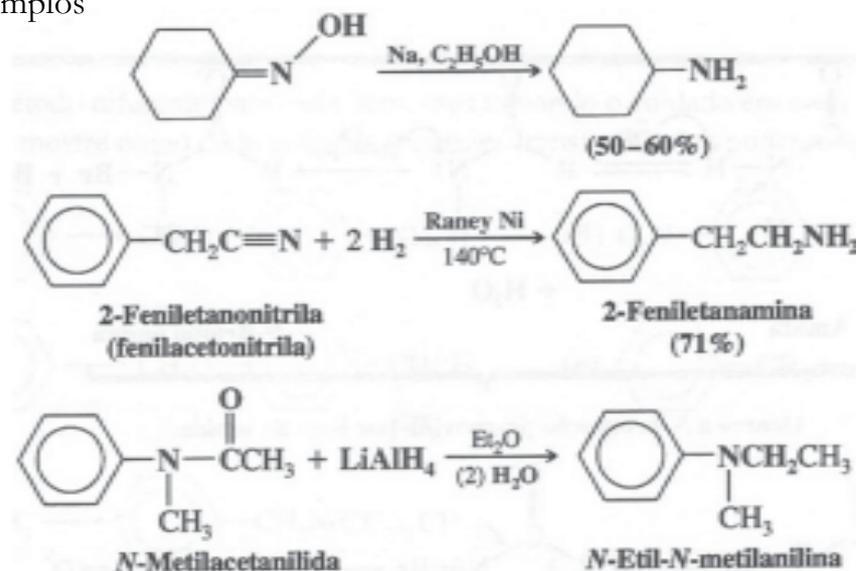


Amidas podem ser preparadas de cloretos de ácidos, anidridos de ácidos e ésteres.

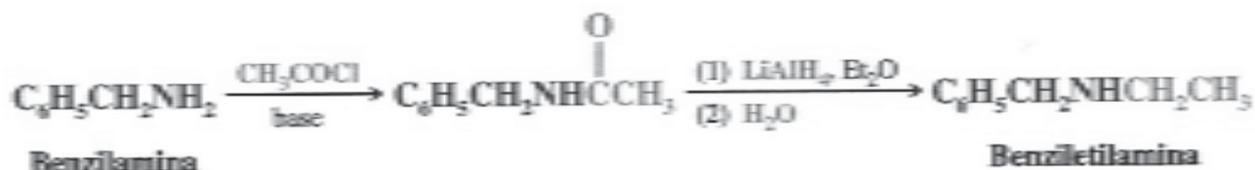
No último exemplo, se  $\text{R}'=\text{H}$  e  $\text{R}''=\text{H}$ , o produto é uma amina primária; se apenas  $\text{R}'=\text{H}$ , o produto é uma amina secundária.

Todas essas reduções podem ser realizadas com o hidrogênio e um catalisador ou com  $\text{LiAlH}_4$ . As oximas também são convenientemente reduzidas com sódio em etanol.

Exemplos



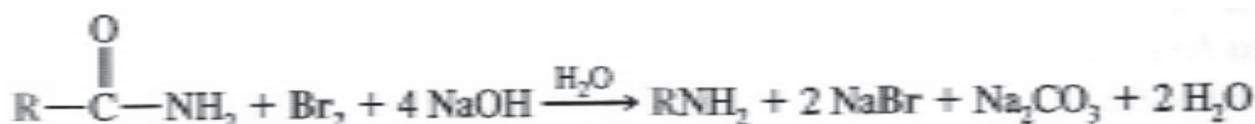
A redução de uma amida é a última etapa em um procedimento útil para a **monoalquilação de uma amina**. O processo começa com a *acilação* da amina utilizando-se um cloreto de acila ou um anidrido ácido; então a amida é reduzida com hidreto de lítio e alumínio.



## REARRANJOS DE HOFMANN E BECKMANN

### REARRANJO DE HOFMANN

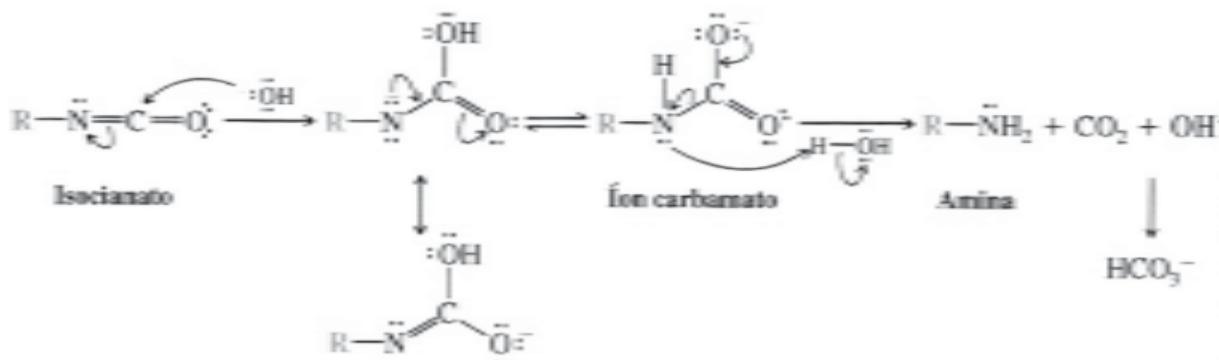
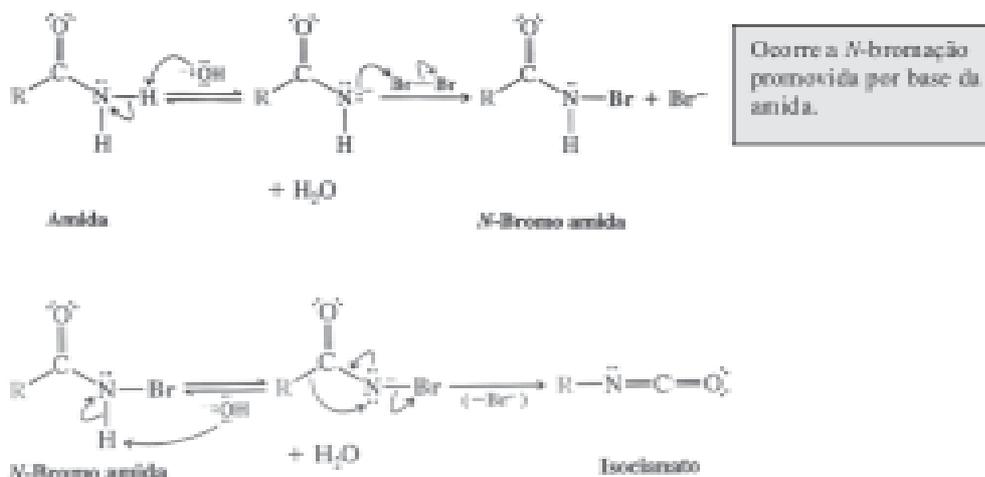
As amidas sem substituintes no nitrogênio reagem com soluções de bromo ou cloro em hidróxido de sódio para produzir a aminas a través de uma reação conhecida como *rearranjo de Hofmann* ou *degradação de Hofmann*.



A partir dessa equação podemos ver que o átomo de carbono da carbonila da amida é perdido (como  $\text{CO}_3^{2-}$ ) e que o grupo R da amida torna-se ligado ao nitrogênio da amina. As aminas primárias preparadas dessa maneira não são contaminadas por aminas secundárias e terciárias.

O mecanismo para essa reação é mostrado no esquema a seguir. Nas primeiras duas etapas, a amida sofre uma bromação promovida por base, de uma maneira análoga à halogenação promovida por base de uma cetona (o grupo acila retirador de elétrons da amida torna os hidrogênios do amido muito ácidos do que aqueles de uma amina). A *N*-bromo amida então reage com o íon hidróxido para produzir um ânion, o qual se rearranja espontaneamente com a perda de um íon brometo para produzir em isocianato. No rearranjo, o grupo -R migra com os seus elétrons do carbono acila para o átomo de nitrogênio ao mesmo tempo em que o íon brometo sai. O isocianato que se forma na mistura é rapidamente hidrolisado pela base aquosa em um íon carbamato, o qual sofre descarboxilação espontânea resultando na formação de amina.

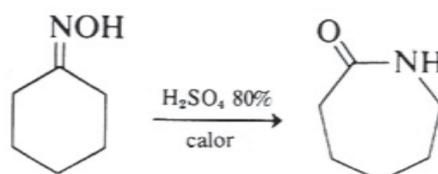
### Mecanismo para o rearranjo de Hofmann



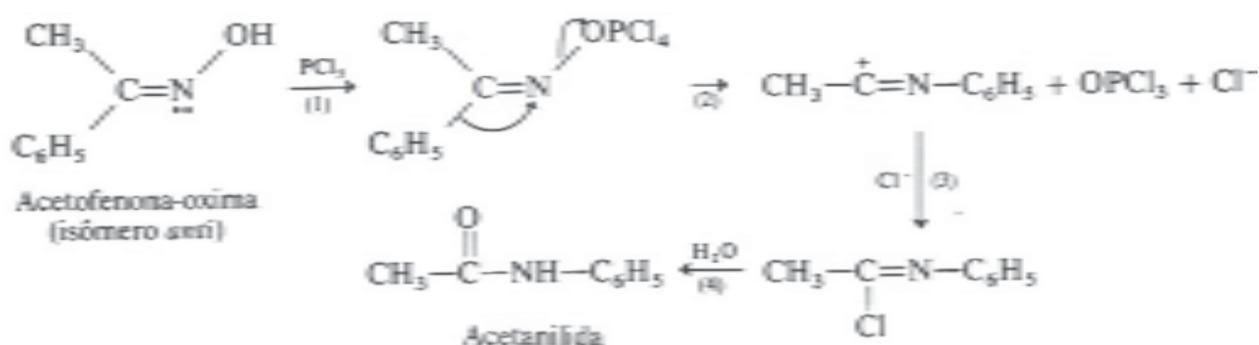
O isocianato sofre hidrólise e descarboxilação para produzir a amina.

### REARRANJO DE BECKMANN

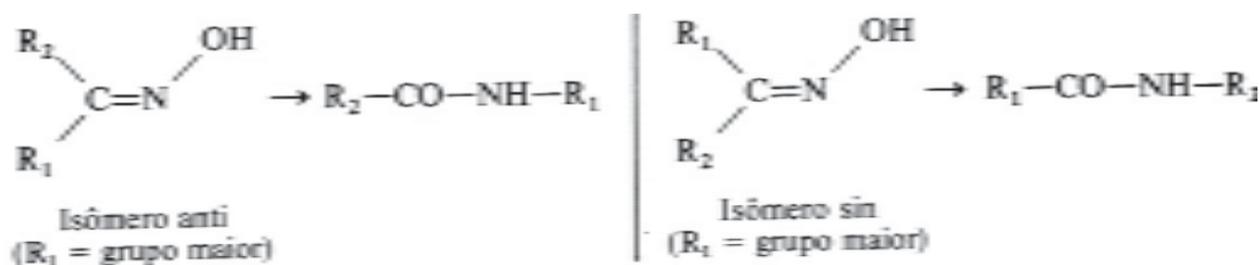
As oximas de cetonas (cetoximas) rearranjam-se a amidas quando aquecidas com determinados reagentes inorgânicos, seguindo-se tratamento com água. Essa reação é conhecida como Rearranjo de Beckmann. Os reagentes mais usados neste rearranjo são ácido sulfúrico, ácido polifosfórico,  $\text{PCl}_5$  e  $\text{SOCl}_2$ . Um exemplo simples, porém importante desta reação é o rearranjo da ciclo-hexanona-oxima a caprolactama, um intermediário na fabricação da fibra sintética do nylon 6.



O mecanismo de rearranjo de Beckmann envolve: (1) formação de um bom grupo de saída ligado ao nitrogênio (esterificação ou protonação do grupo hidroxila); (2) migração de um grupo de alquila ou arila do carbono para o nitrogênio, com eliminação simultânea do grupo da saída localizado *trans* (ou *anti*) ao grupo que está migrando; (3) recombinação do grupo de saída com o carbono agora positivo para dar o enol de uma amida e (4) a hidrólise do enol para dar uma amida por tratamento com água. Com isto o grupo de alquila migra com retenção de configuração se o carbono que está migrando for assimétrico.



As oximas de cetonas podem ser obtidas freqüentemente nas formas estereoisoméricas *sin* e *anti*. O isômero *sin* é o que tem o maior grupo no mesmo lado da hidroxila e o isômero *anti* é o que tem a hidroxila e o maior grupo em lados opostos da ligação dupla. Na nomenclatura E e Z, o isômero é dito Z se o substituinte de maior prioridade e a hidroxila estão do mesmo lado da ligação dupla. O isômero é chamado de E se a hidroxila e o grupo de menor prioridade estão do mesmo lado. Geralmente o isômero Z é *sin* e o isômero E é *anti*. A estereoespecificidade do rearranjo de Beckmann tem sido usada para a determinação da configuração de oximas. O pentacloreto de fósforo é um importante reagente para essa reação. O ácido sulfúrico é menos útil porque provoca o equilíbrio entre as formas *sin* e *anti* das oximas antes do rearranjo, dando uma mistura de amidas como produto final.



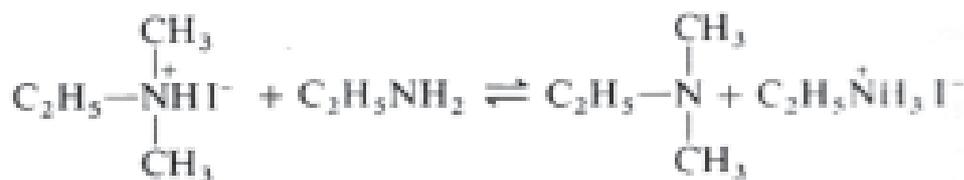
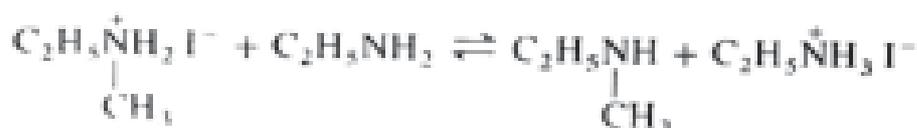
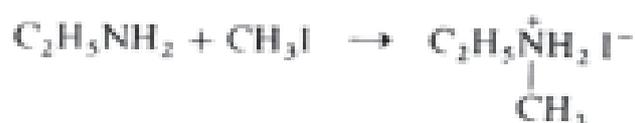
## REAÇÕES

### ALQUILAÇÃO

As aminas reagem com agentes alquilantes como os halogenetos de alquila para dar sais de amônio que contém uma nova alquila como substituinte. A reação ocorre pela substituição nucleofílica do íon halogeneto do halogeneto de alquila pelo par de elétrons do átomo de nitrogênio (reação S<sub>N</sub>2).

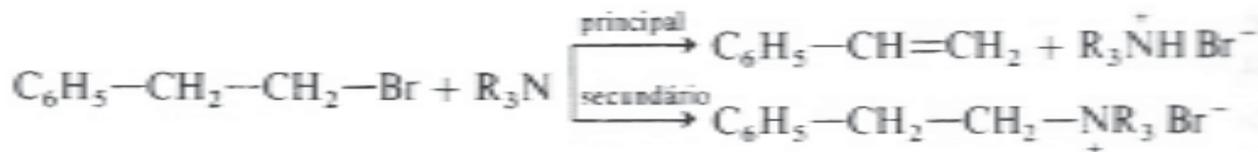


A alquilação de uma amina primária ou secundária com pequeno impedimento estérico sobre o nitrogênio por um halogeneto reativo não é, usualmente, um método sintético prático porque os sais de amônio formados inicialmente são em consequência, o produto desejado pode ser alquilado uma segunda vez, como as equações abaixo mostram.

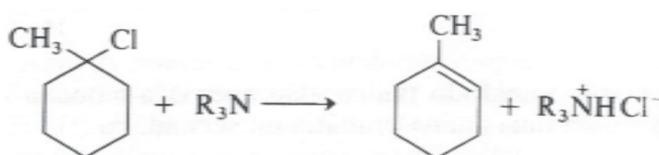


A alquilação é útil, principalmente na conversão de aminas terciárias ao sais de amônio quaternários e, algumas vezes, na conversão de um halogeneto em uma amina primária e em outros casos especiais. No caso da preparação de aminas secundárias e terciárias outros métodos são preferidos.

A eliminação de HX do agente de alquilação para dar uma olefina pode vir a ser uma reação lateral indesejável no caso de halogenetos de â-fenil-etila. No caso de halogenetos de alquila terciários os produtos são principalmente, olefinas.

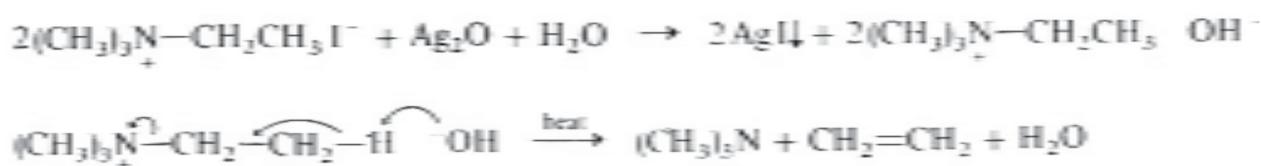


Na verdade, quando o que se deseja obter é uma olefina usam-se aminas terciárias.

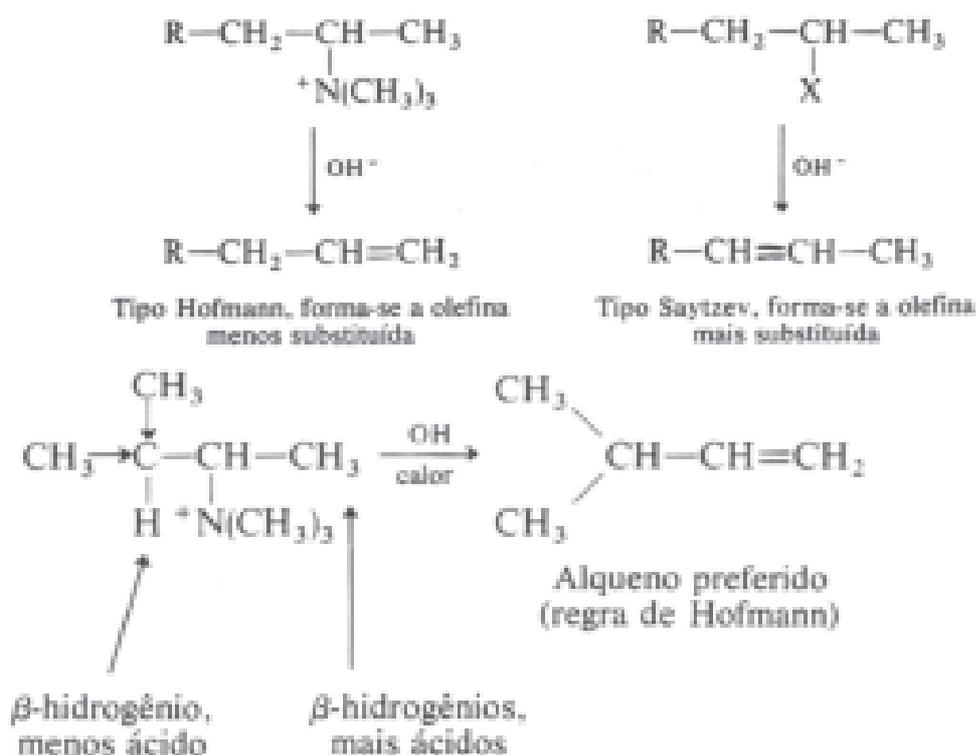


## ELIMINAÇÃO DE HOFMANN

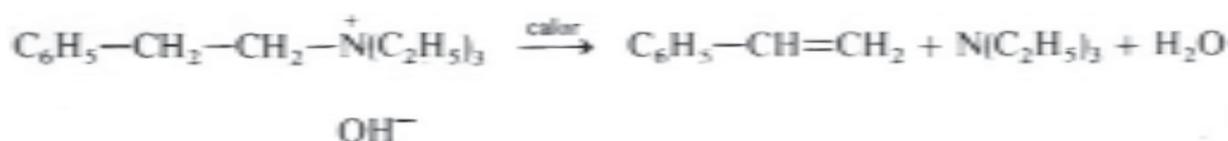
Os hidróxidos de amônio quaternário nos quais pelo menos um dos grupos substituintes do átomo de nitrogênio tem um hidrogênio â decom põem-se, por aquecimento, por formação de uma amina terciária e uma olefina, esta reação é chamada de *eliminação de Hofmann*. O exemplo mais simples é a pirólise do hidróxido de trimetil-etil-amônio. O hidróxido é preparado a partir do sal halogeneto de amônio quaternário por reação com óxido de prata úmido.



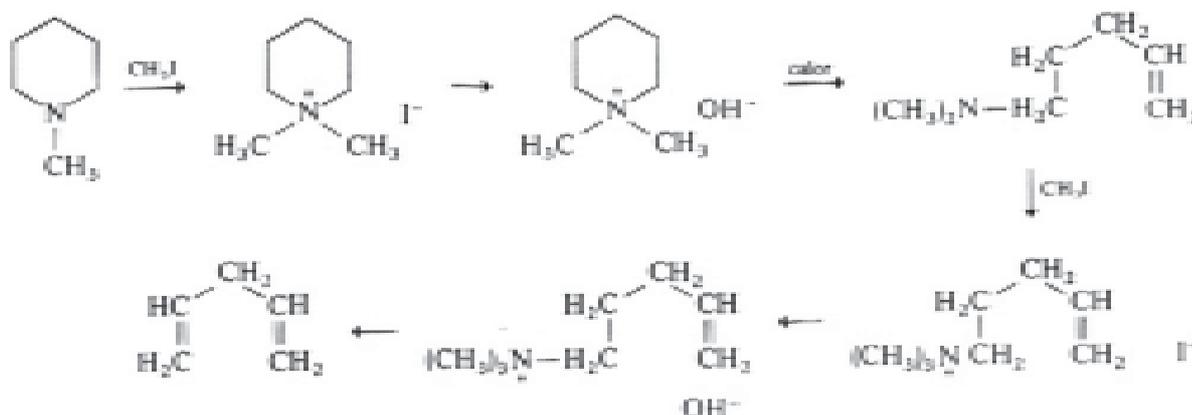
Existe evidência considerável que sugere que a eliminação de Hofmann seja uma reação *concertada*, como mostrada acima. Sob este aspecto, a reação é análoga à eliminação de HX de halogenetos de alquila para dar alquenos. Há, entretanto, uma diferença importante entre as duas reações de formação de olefinas. A desidro-halogenação tende a seguir a *regra de Saytzev* e dá a olefina mais substituída. A eliminação de Hofmann, por outro lado, tende a fornecer a olefina menos substituída com produto principal.



As regras de Saytzev e Hofmann deixam de ser válidas quando a presença de um substituinte no carbono  $\alpha$  favorece a formação do ânion naquela posição.



Os compostos que contém um átomo básico de nitrogênio em um anel podem ser degradados a olefinas sem nitrogênio na estrutura por uma seqüência de metilação e eliminações de Hofmann. Este processo algumas vezes chamado *metilação exaustiva* de uma amina é ilustrado para a N-metil-piperidina. Este tipo de seqüência costuma ser usado para determinação de estruturas.

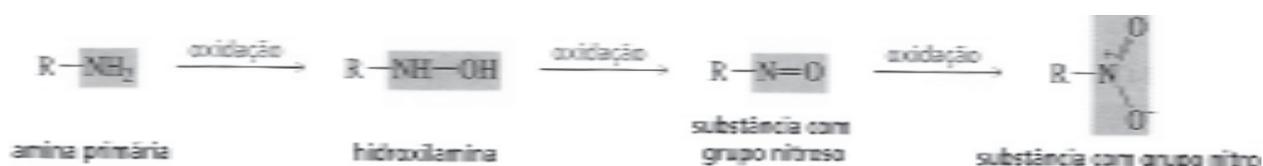


## ELIMINAÇÃO DE COPE (OXIDAÇÃO DE AMINAS)

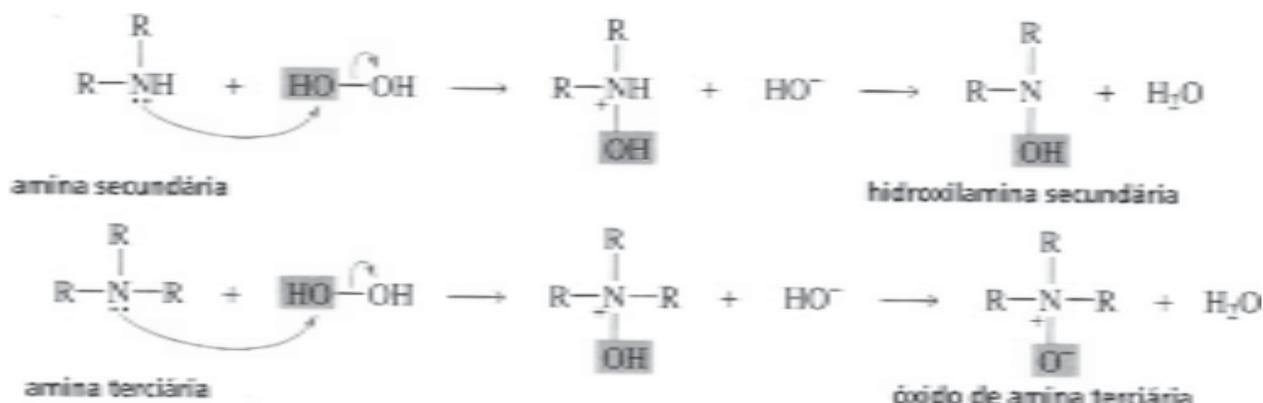
As aminas são facilmente oxidadas, algumas vezes apenas pela exposição ao ar. As aminas, portanto, são estocadas como sal e drogas que contêm grupo aminas são frequentemente vendidas como sais.

As aminas primárias são oxidadas a hidroxilaminas, que por sua vez são oxidadas a substâncias com o grupo nitroso, o qual é oxidado ao grupo nitro. O peróxido de hidrogênio, os perácidos e outros agentes oxidantes comuns são usados para oxidar aminas. As reações de oxidação geralmente ocorrem por meio de mecanismos que envolvem radicais, por isso não são bem caracterizadas.

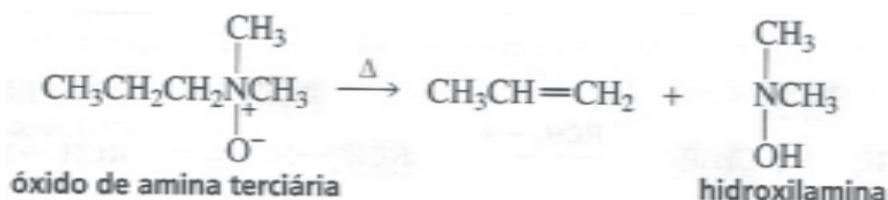
**Arthur C. Cope (1909–1966)** nasceu em Indiana. Tornou-se PhD pela Universidade de Wisconsin e foi professor de química no Bryn Mawr College, na Universidade de Columbia e no MIT.



As aminas secundárias são oxidadas a hidroxilaminas secundárias, e aminas terciárias são oxidadas a óxidos de aminas terciárias.



Os óxidos de aminas terciárias sofrem reações similares à reação de eliminação de Hofmann, denominada *reação de eliminação de Cope*. Em uma reação de eliminação de Cope, um óxido de amina terciária, assim como um íon de amônio quaternário, sofre eliminação.

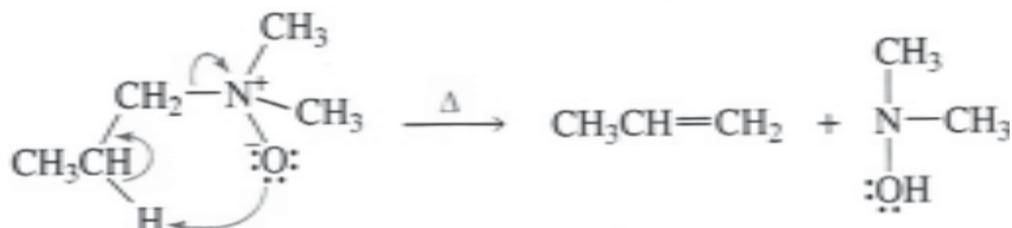


A reação de eliminação de Cope, assim como as reações de eliminação de Hofmann, ocorre sob condições brandas.

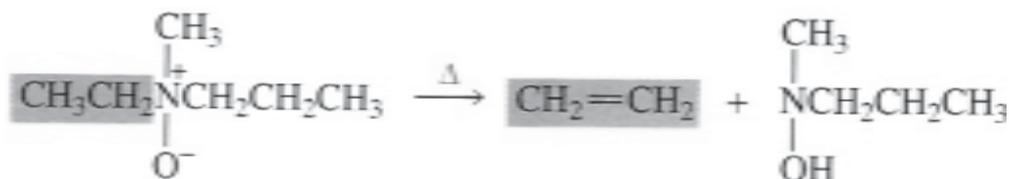
A eliminação de Cope é uma reação de E<sub>2</sub> intramolecular e envolve uma eliminação sin.

Não é necessário uma base forte, porque o óxido de amina age como sua própria base.

### Mecanismo da reação de eliminação de Cope

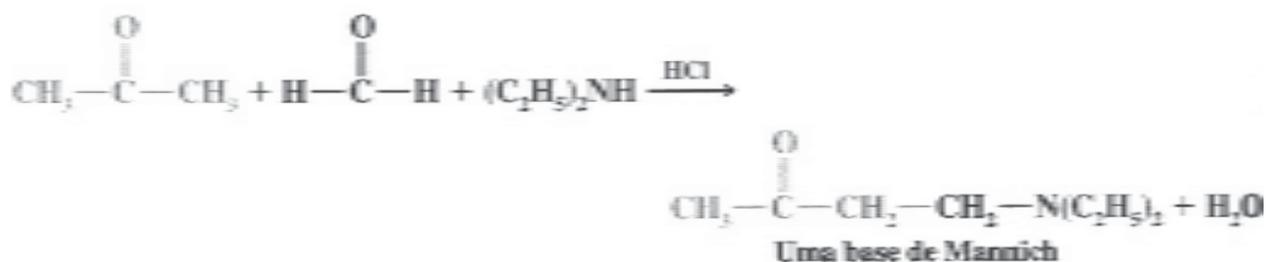


O produto majoritário da eliminação de Cope, assim como da eliminação de Hofmann, é aquele obtido a partir da remoção de um hidrogênio do carbono â ligado ao maior número de hidrogênios.



## REAÇÃO DE MANNICH

Os compostos capazes de formar em enol reagem com iminas a partir de formaldeído e uma amina primária ou secundária para produzir compostos de carbonila  $\alpha$ -aminoalquil chamados bases de Mannich. A reação de acetona, formaldeído e dietilamina a seguir é um exemplo.



A reação de Mannich aparentemente ocorre através de uma variedade de mecanismos, dependendo dos reagentes e das condições que são empregadas. No mecanismo a seguir observe os aspectos em comum com a formação de imina e com reações de enóis e grupos carbonila.

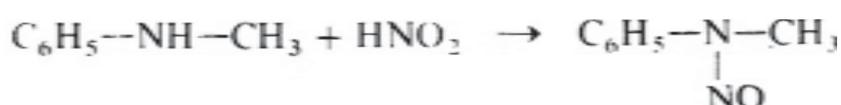


que é um complexo instável, é gerado na mistura a frio. O agente de nitrosação é o íon nitrosônio ( $\text{NO}^+$ ), formado pela protonação do ácido nitroso seguida por perda de água.



## AMINAS SECUNDÁRIAS

As aminas secundárias alifáticas e aromáticas reagem com ácido nitroso para dar compostos amarelos e neutros, as nitrosaminas ( $\text{R}_2\text{N-NO}$ ).

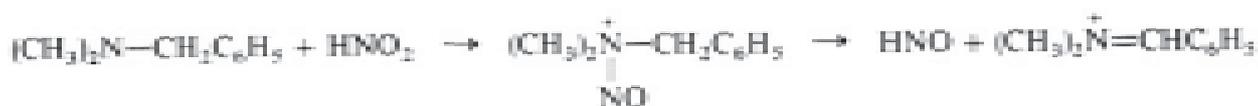


O caráter não-básico das nitrosaminas é devido à retirada de elétrons do nitrogênio da amina pelo grupo nitroso, de modo análogo ao que faz a carbonila em carboxamidas. Estes compostos são, na realidade, amidas do ácido nitroso. Muitas nitrosaminas são carcinogênicas.



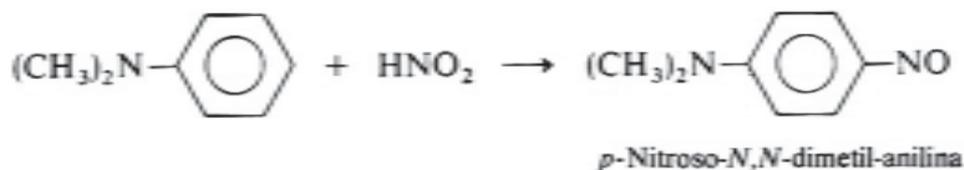
## AMINAS TERCIÁRIAS

É freqüentemente dito em livros texto que as aminas alifáticas terciárias não reagem com o ácido nitroso, na realidade, tais aminas reagem de modo complexo em solução fracamente ácida. Como por exemplo, observe a reação de aminas alifáticas terciárias com ácido nitroso.



O íon nitroso-amônio ( $\text{R}_2\text{N}^+\text{-NO}$ ) inicialmente formado dá eliminação rápida de *nitroxila*, uma espécie inorgânica instável ( $\text{HNO}$ ), detectada como  $\text{N}_2\text{O}$ . O produto orgânico inicialmente formado com uma amina terciária é um *íon imônio* ( $\text{R}_2\text{N}^+=\text{CHR}'$ ) que dá, por hidrólise, um aldeído ou uma amina secundária. Esta última pode dar uma *nitrosamina*.

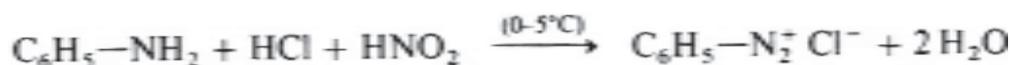
As aminas terciárias aromáticas tais como a *N,N*-dimetil-anilina são rapidamente nitrosadas no anel aromático, principalmente na posição *para*. O íon  $\text{NO}^+$  é um agente eficaz de substituição eletrofílica em aromáticos.



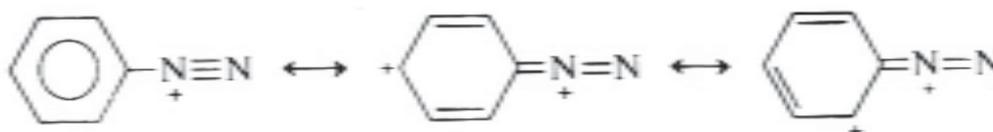
## AMINAS PRIMÁRIAS

Os produtos da reação de ácido nitroso a frio com aminas primárias variam muito, sendo dependentes da natureza do substituinte orgânico ligado ao nitrogênio.

A reação total de uma amina aromática com ácido nitroso, em uma solução aquosa de ácido mineral a frio, leva a conversão da amina a um sal de areno-diazônio ( $\text{ArN}_2^+\text{X}^-$ ). Este processo é conhecido como *diazotização* e é de importância em sínteses, graças à variedade das reações dos sais de diazônio. A reação é exemplificada pela conversão da amina ao cloreto de benzeno-diazônio.



A estabilização por ressonância do íon benzeno-diazônio é como

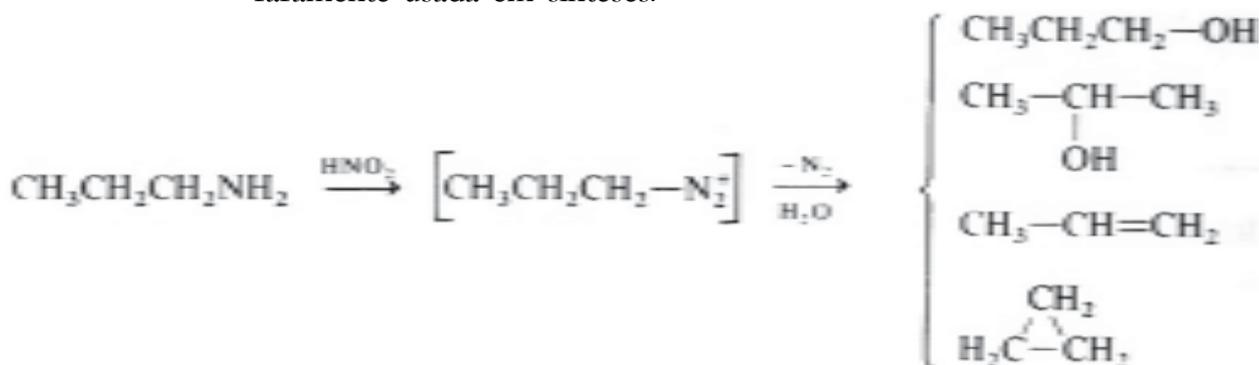


A diazotização da anilina ocorre em três etapas: (1) a nitrosação do grupo amino à nitrosamina, (2) a tautomerização da nitrosamina a um composto hidroxí-azo e (3) a reação deste último com um próton para formar um íon diazônio.



As aminas alifáticas primárias reagem com o ácido nitroso para formar sais de diazônio instáveis. Estes compostos perdem espontaneamente nitrogênio ( $\text{N}_2$ ) e formam misturas que contêm alcoóis, olefinas, ciclopropanos e até mesmos halogenetos se existem o íon halogeneto em solução. Frequentemente, o esqueleto de carbonos sofre rearranjos. A natureza exata e a proporção dos produtos formados dependem da estrutura da

amina e das condições específicas de nitrosação usadas. Esta reação é raramente usada em sínteses.



### DESTAQUE QUÍMICO: N-NITROSAMINA

As *N*-nitrosaminas são carcinogênicos muito poderosos, os quais os cientistas temem que possam estar presentes em muito alimentos, especialmente em carnes cozidas que foram curtidas com nitrito de sódio. O nitrito de sódio é adicionado em muitas carnes (por exemplo: bacon, presunto, salsichas e apresuntado) para inibir o crescimento da *clostridium botulinum* (a bactéria que produz a toxina do botulismo) e para evitar que as carnes vermelhas tornem-se marrons. (O envenenamento alimentar pela toxina do botulismo é frequentemente fatal). Na presença de ácido e sob a influência do calor, o nitrito de sódio reage com aminas sempre presentes na carne para produzir as *N*-nitrosaminas. Tem sido mostrado que o bacon cozido, por exemplo, contém a *N*-nitrodimetilamina e a *N*-nitrosopirrolidina.

Existe também uma preocupação de que as nitrilas dos alimentos possam produzir nitrosaminas quando reagem com aminas na presença do ácido encontrado no estômago. Em 1976, a FDA (Agência de Fiscalização de Alimentos e Medicamentos do EUA) reduziu a quantidade permitida de nitrito em carnes curadas de 200 ppm para 50-125 ppm. Os nitritos (e nitratos que podem ser convertidos em nitritos por bactéria) também são encontrados naturalmente em muitos alimentos.

Sabe-se que a fumaça do cigarro contém *N*-nitrosodimetilamina. Alguém que fuma um maço de cigarros por dia inala em torno de 0,8 µg de *N*-nitrosodimetilamina, e tem sido mostrado que a fumaça que escapa do cigarro contém ainda mais.

### CONCLUSÃO

As aminas têm estrutura aproximadamente tetraédrica, em que o par de elétrons livres ocupa um dos vértices do tetraedro. Em princípio, o

nitrogênio pode ser quiral, porém é difícil conservar a forma enantiomericamente pura devido à inversão rápida que ocorre no nitrogênio. As aminas têm pontos de ebulição superiores aos dos alcanos de mesmo tamanho, estes pontos são menores do que os dos alcoóis análogos, porque as ligações hidrogênio são mais fracas. A solubilidade em água esta entre a dos alcanos e alcoóis de tamanhos comparados.

As aminas são ácidos fracos que requerem o tratamento com alquilítios ou metais alcalinos para formar os íons amida. Entretanto, são bases moderadamente boas que levam a sais de amônio, que são ácidos relativamente fracos. Elas podem ser obtidas a partir de amônia ou de outras aminas por alquilação simples, mas este método dá misturas com rendimentos baixos. É melhor utilizar métodos indiretos, por etapas, via grupo nitrila e azida ou usar sistemas protegidos, como a ftalimida usada na Síntese de Gabriel. A aminação redutiva dá alcanaminas pela condensação redutiva de aminas com aldeídos e cetonas.

## RESUMO

As aminas são substâncias nas quais um ou mais hidrogênios da amônia são substituídos por grupo R. As aminas são classificadas como primárias secundárias ou terciárias, conforme 1, 2 ou 3 hidrogênios da amônia tenham sido substituídos. As aminas sofrem inversão de amina, passando por um estado de transição no qual o nitrogênio  $sp^3$  se transforma em um nitrogênio  $sp^2$ . Algumas aminas são substâncias cíclicas, os anéis heterociclos são numerados de maneira que o heteroátomo tenha o menor número possível.

Em razão do par de elétrons livres do nitrogênio, as aminas são tanto bases quanto nucleófilos. As aminas reagem com nucleófilos em reações de substituição nucleofílicas, em reações de substituição nucleofílica acíclica, em reações de adição-eliminação e em reações de adição conjugada. As aminas não podem sofrer reações de eliminação ou substituição como os haletos de alquila, porque o grupo de saída das aminas também são básicos. Os hidróxidos de amônio quaternário e os óxidos de amina sofrem reações de eliminação de Hofmann e reação de eliminação de Cope.

As aminas primárias podem ser sintetizadas pela síntese de Gabriel, pela redução de uma azida alquílica ou uma nitrila, pela aminação redutiva e pela redução de uma amida.

As amidas convertem-se em aminas pelo tratamento com hidreto de alumínio e lítio. O rearranjo de Hofmann converte amidas em aminas com a perda do grupo carbonila. Nas reações de Mannich a condensação de aldeídos (formaldeído, por exemplo) com aminas fornece íons imínio, que são eletrofílicos e podem sofrer o ataque dos enóis de cetona (ou outros aldeídos), os produtos são compostos â-amino-carbonilados.





- a) Escreva as estruturas de ressonância para o ânion ftalimida que explicam a acidez da ftalimida.
- b) Você esperaria a ftalimida ser mais ou menos ácida do que a benzamida? Por quê?
5. Esboce uma preparação de benzilamina utilizando a Síntese de Gabriel.

### AUTO-AVALIAÇÃO

Diferencie e explique as reações de Mannich, Cope, Beckmann e Hofmann.



### PRÓXIMA AULA

Na aula seguinte estudaremos as propriedades físicas, preparação, reações e aplicações dos sais diazônio.



### REFERÊNCIAS

- ALLINGER, Norman L. et al. **Química Orgânica**. Rio de Janeiro: LTC, 2004.
- BRUICE, Paula Yurkanis. **Química Orgânica**, v. 2. São Paulo: Pearson, 2006.
- SOLOMONS, T. W. Graham; FRYHLE, Craig. **Química Orgânica**, v. 2. São Paulo: LTC, 2006.
- MCMURRY, John. **Química Orgânica: Combo**. São Paulo: Thomson Learning, 2005.
- PETER, K.; VOLLHARDT, C; SCHORE, Neil E. **Química Orgânica: estrutura e função**. São Paulo: Bookman, 2004.