

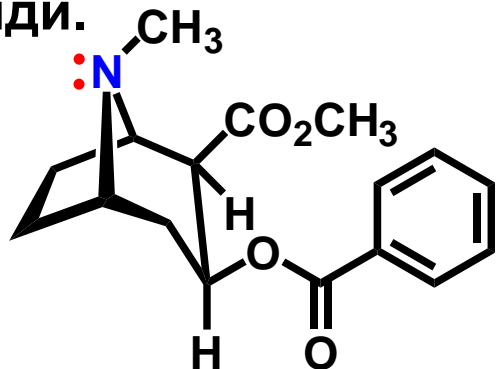
***Copyright* Stefan E. Boiadjev, PhD**
© 2018

30. Органични азотсъдържащи съединения. Класификация и номенклатура. Алифатни и ароматни амини. Структура и стереохимия. Синтез на амини: алкилиране, синтез на Габриел, редукционни методи, Хофманова прегрупировка, редуктивно аминиране (Лойкарт-Валлах). Киселинно-основни свойства и нуклеофилност – зависимост от природата на заместителите. Характерни химични реакции: соли, алкилиране, Хофманово елиминиране, N-ацилиране, реакция на Маних, реакции с азотиста киселина, диазотиране по Грис, окисление, елиминиране по Коуп. Междофазови катализатори. Биогенни амини. Алкалоиди.

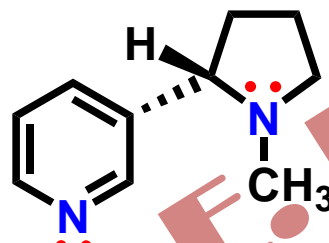
(не е ли по-подходящо заглавие: **Амини – всичко за тях?**)

Характеристика на амини: съединения, които съдържат **амино група, NH_2** , или нейни производни.

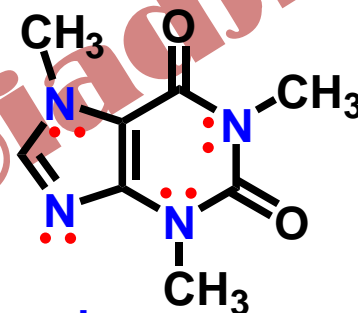
Почти всички “вещества на порока”, особено от природен произход, съдържат N в по-сложни структури, напр. показаните алкалоиди.



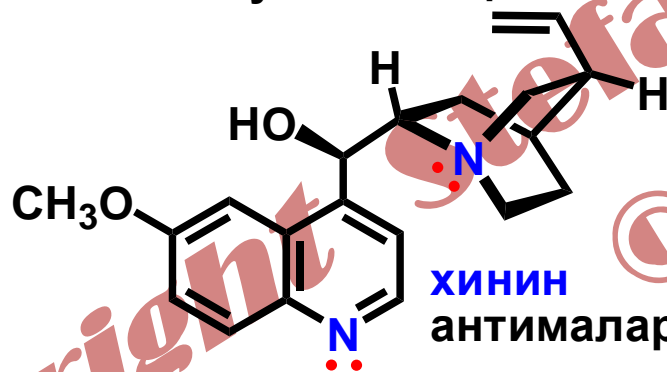
кокаин
стимулант на ЦНС



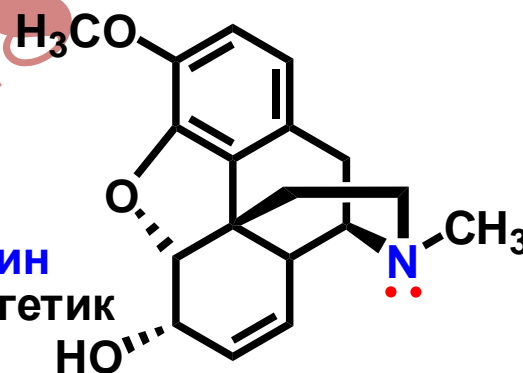
никотин
в тютюн



кофеин
в кафеени зърна



хинин
антималариен



кодеин
аналгетик

Амините са обособена част от огромен ансамбъл азотсъдържащи съединения. За пълнота, в следващата таблица са показани общите структурни формули и наименования на някои класове азотсъдържащи съединения, по-голямата част от които не са включени в настоящия курс, с изключение на diazoalkani и arendiazoniievi соли в следващата Тема.

Клас	Наименование	Представител	Наименование
$\begin{array}{c} \text{R} \\ \diagdown \\ \text{N}-\text{R(H)} \\ \diagup \\ \text{(H)R} \end{array}$	амини	CH_3NH_2 $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2$	метиламин анилин (фениламин)
$\begin{array}{c} \text{Ar} \quad \text{R} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C}=\text{N} \\ \diagup \\ \text{H} \end{array}$	азометинови съединения	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}=\text{N}-\text{C}_2\text{H}_5$	бензилиден-етиламин
$\text{R}-\text{NH}-\text{OH}$	хидроксиламини	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{NH}-\text{OH}$	фенилхидроксиламин
$\begin{array}{c} \text{R} \quad \text{OH} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C}=\text{N} \\ \diagup \\ \text{R(H)} \end{array}$	оксими	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}=\text{N}-\text{OH}$	бензалдоксим
$\text{R}-\text{C}\equiv\text{N}$	нитрили	$\text{H}_3\text{C}-\text{C}\equiv\text{N}$	ацетонитрил (етанонитрил)
$\text{RO}-\text{C}\equiv\text{N}$	цианати	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{O}-\text{C}\equiv\text{N}$	фенилцианат
$\text{R}-\text{N}=\text{C}=\text{O}$	изоцианати	$\text{H}_3\text{C}-\text{N}=\text{C}=\text{O}$	метилизоцианат
$\text{R}-\text{NH}-\text{NH}_2$	хидразини	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{NH}-\text{NH}_2$	фенилхидразин
$\text{R}-\text{N}=\text{N}-\text{Ar}$	азосъединения	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{N}=\text{N}-\text{C}_6\text{H}_5$	азобензен

Вече се запознахме с химията на нитрили. Фенилхидразин ще се спомене в Тема 43 – Въглехидрати и синтез на азобагира – в следващата Тема.

Клас	Наименование	Представител	Наименование
$R-N=O$	нитрозосъединения	$C_6H_5-N=O$	нитрозобензен
$R-O-N=O$	нитрити	$H_3C-O-N=O$	метилов естер на азотистата к-на
$R_2N-N=O$	О-нитрозосъединения	$(H_3C)_2N-N=O$	азотистата к-на
$[R-\overset{\ominus}{N} \equiv \overset{\oplus}{N}]$	нитрозоамини	$[H_2C-\overset{\ominus}{N} \equiv \overset{\oplus}{N}]$	N-нитрозодиметиламин
$[Ar-\overset{\oplus}{N} \equiv N]X^-$	N-нитрозосъединения	$[C_6H_5-\overset{\oplus}{N} \equiv N]Cl^-$	диазометан
$R-\overset{\ominus}{N} \equiv \overset{\oplus}{N}$	диазоалкани	$C_6H_5-\overset{\ominus}{N} \equiv \overset{\oplus}{N}$	бензендиазониев хлорид
$R-N=N-Ar$	диазониеви соли	$C_6H_5-N=N-C_6H_5$	фенилазид
$R-\overset{\ominus}{N} \equiv \overset{\oplus}{N}$	азиди	$H_3C-N=N-O$	азоксиден бензен
$R-N=N-O$	азоксисъединения	$H_3C-N(O)=O$	нитрометан
$R-N(O)=O$	нитросъединения		

Нитритите са естери на азотистата киселина, HNO_2 .

С нитро групата, $-NO_2$, като много силен електронен акцептор се запознахме.

Класификация и номенклатура. Алифатни и ароматни амини.

Амините може да се разглеждат като произлезли от NH_3 , чрез заместване на Н атоми с въглеродородни групи. Според вида на тези групи, амините се класифицират като **алкиламини** (алифатни), **ариламини** (ароматни) и **смесени** (алкилариламини). Въпреки че свойствата на тези групи са подобни, съществуват също значителни разлики между тях.

Според броя въглеродородни остатъци, свързани с N атом, амините се класифицират на **първични, вторични, третични и** (в отделна група) **кватернерни амониеви соли**.



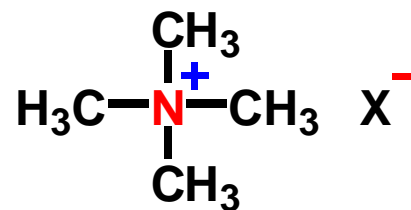
първичен



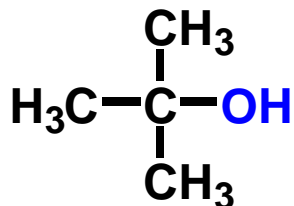
вторичен



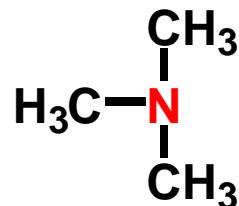
третичен амин



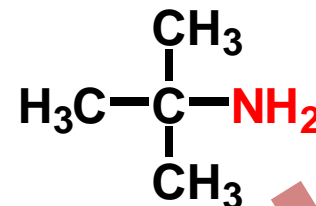
кватернерна амониева сол



трет-бутилов алкохол
(третичен алкохол)



триметиламин
третичен амин



трет-бутиламин
първичен амин)

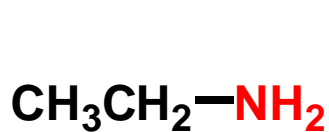
Отбележете! – разлика между *третичен* алкохол и *третичен* амин. *Трет*-бутиламинът има същата въглеродородна група както *трет*-бутанол, но е първичен амин защото N е свързан само с една R група.

Едновалентният остатък от амоняк, $-\text{NH}_2$ се нарича **амино група**, двувалентният, $-\text{NH}-$, - **амино група**, а тривалентният - нитрил (всички свързани с C).

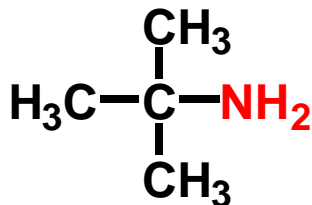
Наименованията на амините се образуват чрез поставяне на думата амин след названието на въглеродородния остатък, който е с окончание –ил.

Алтернативно, думата амин следва наименованието на въглеродорода.

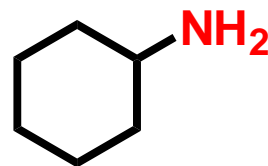
Примери за наименования на амини



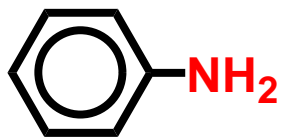
етиламин



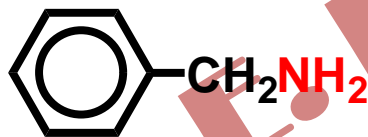
трет-бутиламин



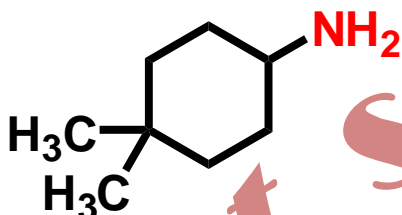
циклохексиламин (алкиламини)



анилин (ариламин)



бензиламин (алкиламин)

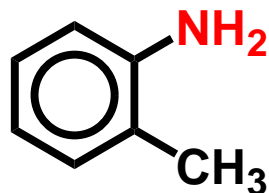


4,4-диметилциклохексанамин

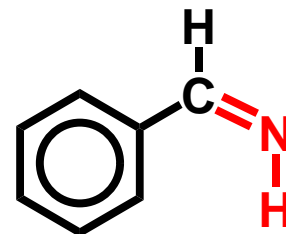


1,4-бутандиамин (алкилдиамин)

Всички са първични амини.

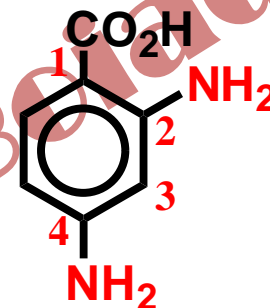
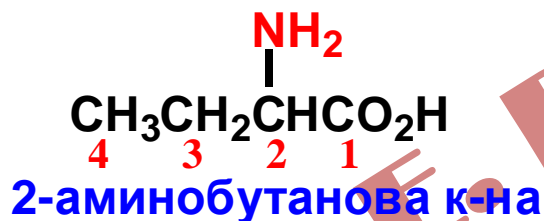
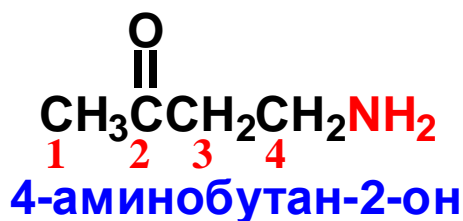


2-аминотолуен



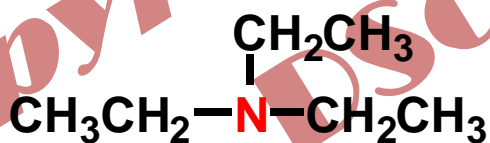
иминотолуен

Когато в молекулата има по-старша функционална група, амино групата е заместител и се включва в наименованието с **представката амино-**, предшествана от цифра, която показва мястото на NH₂ във веригата.

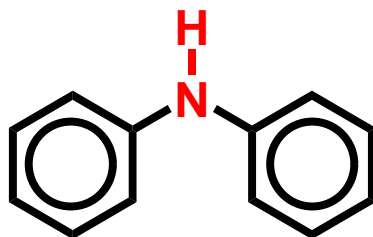


Всички са първични амини.

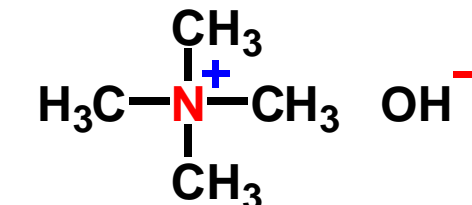
Когато въглеродородните остатъци на N са еднакви се използват представките ди-, три-, тетра-.



триетиламин
(третичен)

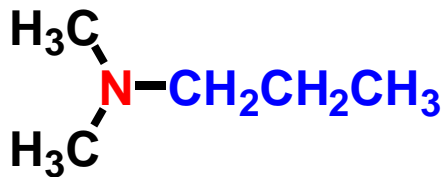


дифениламин
вторичен)

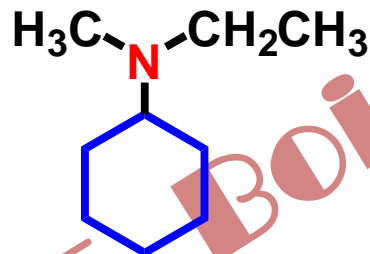


тетраметиламониев
хидроксид

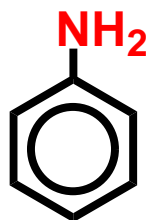
Когато въглеродородните групи на N са различни, **непременно преди тяхното име се поставя N или N,N** за означаване тяхното свързване с азота, но не с C от веригата.



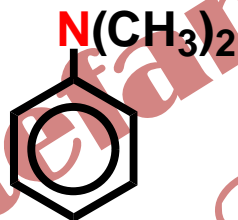
N,N-диметилпропиламин



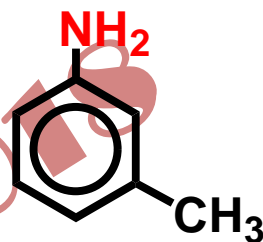
N-етил-N-метилциклохексиламин



анилин

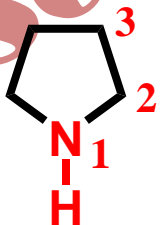


N,N-диметиланилин

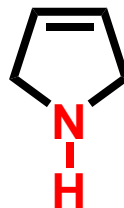


m-толуидин

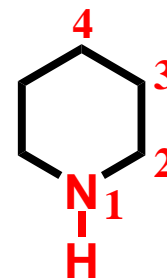
С наименования на циклени амини и съединения с N участващ в ароматна система ще се запознаем по-късно.



пирролидин



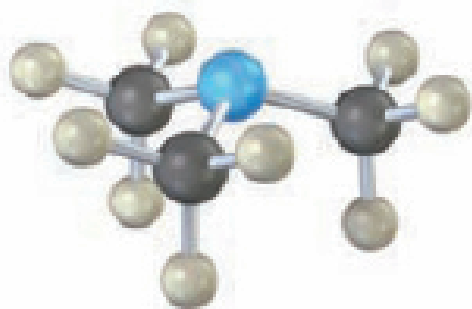
3-пиролин



пиперидин

Структура и стереохимия

Подобно на NH_3 , в алкиламините N атом е sp^3 хибридизиран. Трите заместителя заемат върховете на тетраедър и към четвъртия връх е насочена орбиталата със свободна електронна двойка. Валентният ъгъл R–N–H е по-голям от H–N–H поради стерично отблъскване. В триметиламина ъгълът C–N–C е 108° и дължината на връзката C–N е 147 pm.

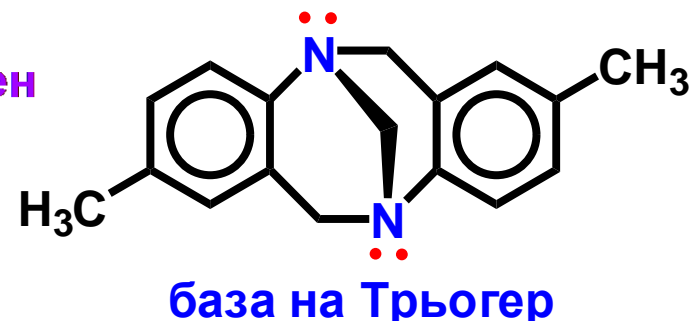
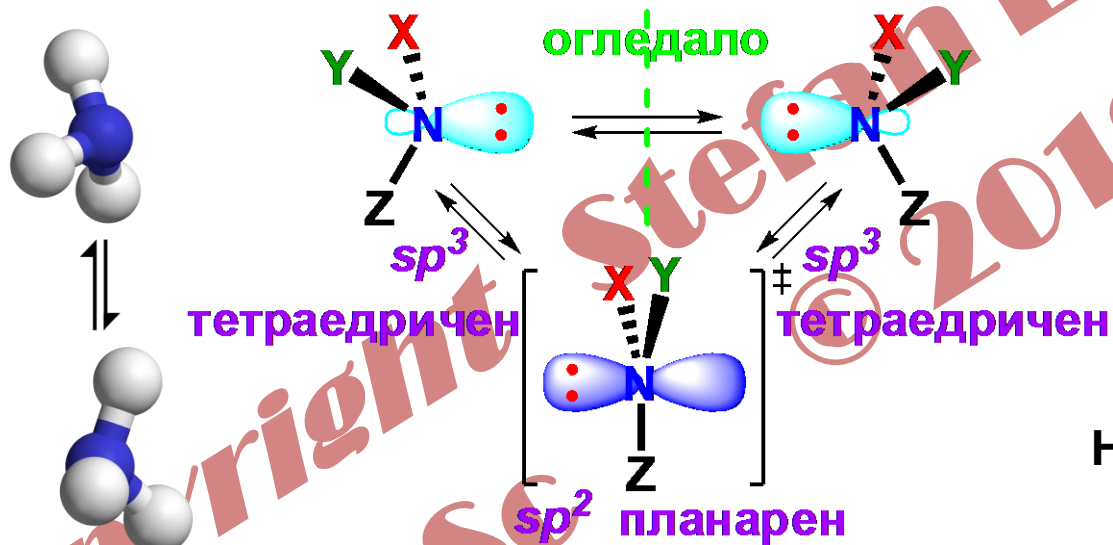


От тетраедричната геометрия следва, че един амин с три различни заместителя трябва да е хирален.



Възможно ли е съществуването на енантиомери на прости триалкиламини?

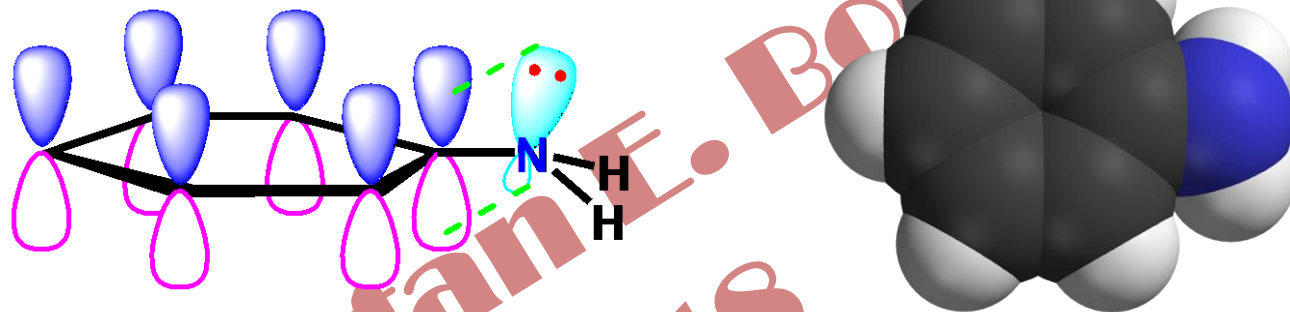
He! За разлика от хирални въглеродни съединения, обикновени хирални амини не могат да се разделят на енантиомери, защото енантиомерните форми се превръщат бързо една в друга чрез пирамидална инверсия (както става обръщане на конфигурацията в S_N2 реакция). Инверсията става чрез моментално рехибридизиране на N до планарна sp^2 геометрия, следвано от преминаване към тетраедрична sp^3 хибридизация с огледална конфигурация.



Енергетичната бариера е около 25 kJ/mol – само два пъти по-висока от бариерата за въртене около C–C връзка.

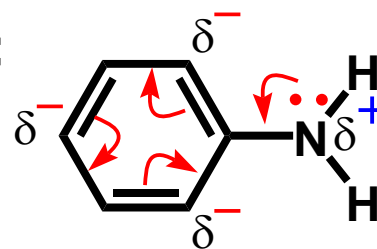
Съществуват стабилни енантиомери дължащи се на хирален N, но в тях инверсията е предотвратена, както в примера.

В ароматни амини е установена n,π -делокализация на свободната електронна двойка (n) при N и π -ароматната система, която се реализира чрез ефективно припокриване на съответните орбитали.

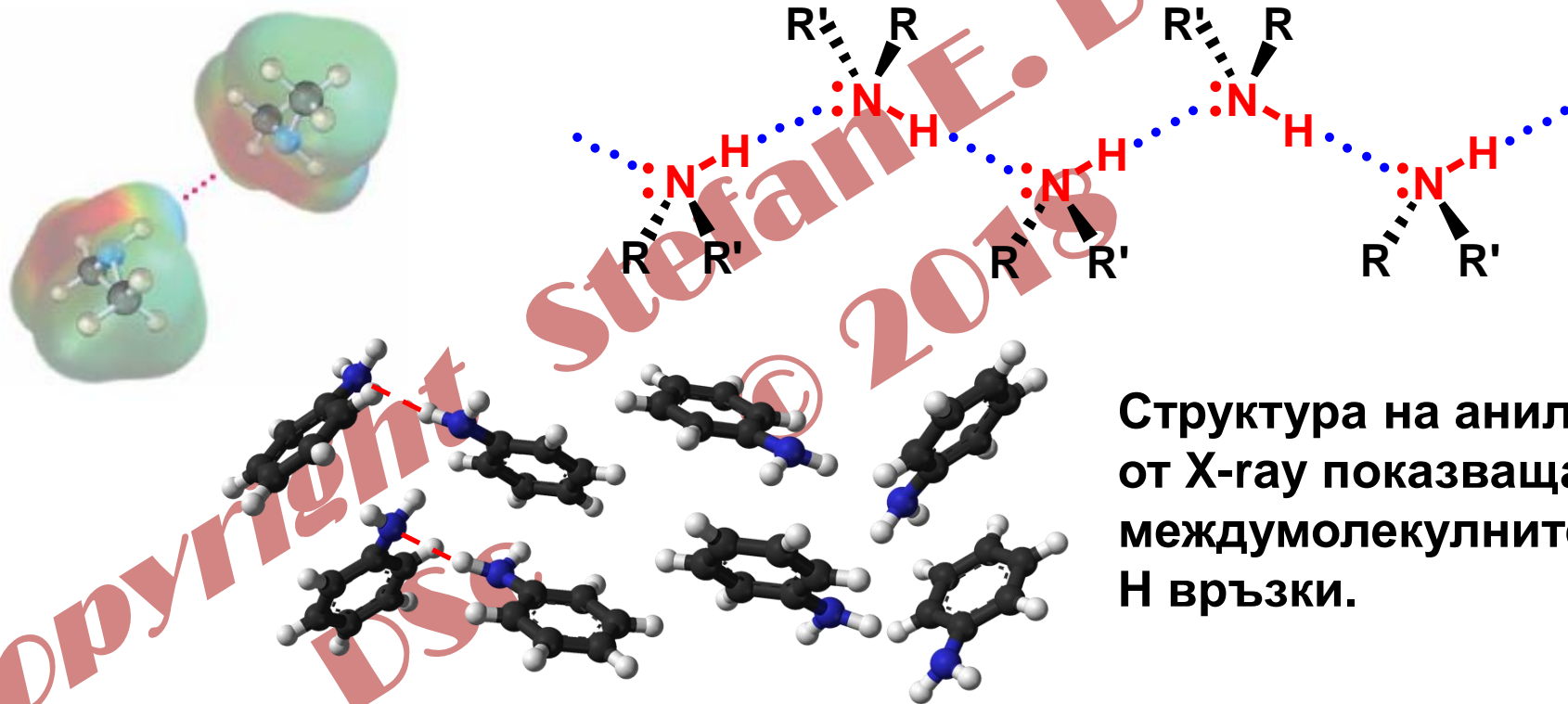


Тази делокализация води до съществени промени в реакционните свойства, както на amino групата, така и на ароматното ядро (припомнете Теми 11 – S_EAr и 12 – бензени за електрофилно заместване в анилин).

Делокализацията в анилин се изобразява:



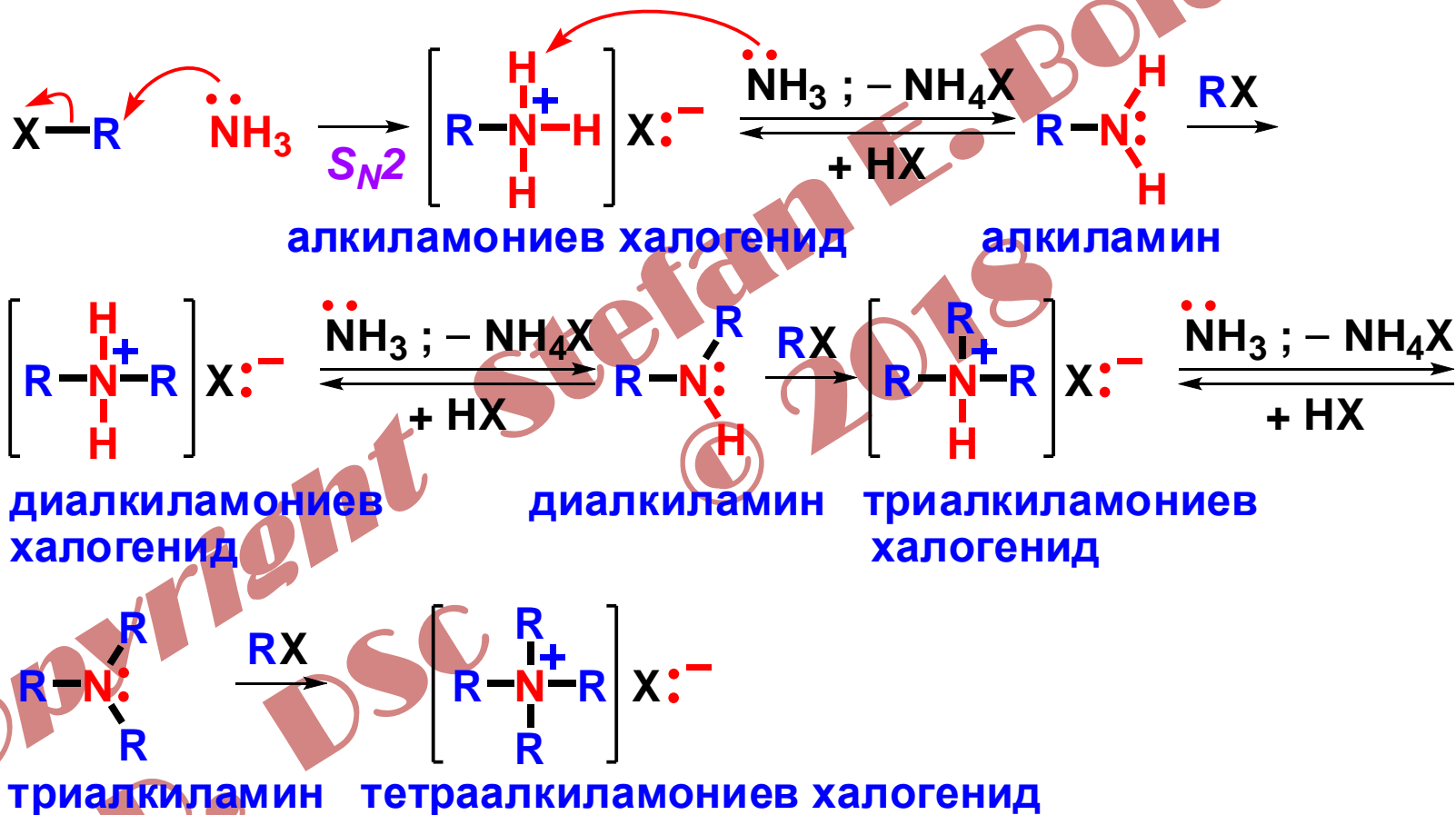
Поради наличие на свободна електронна двойка и полярна N–H връзка, първичните и вторичните амини могат да асоциират посредством водородни връзки, но те са по-слаби отколкото в алкохоли. В резултат т.к. на нискомолекулни амини са по-високи от т.к. на алкани с подобна M_w : пентан ($M_w=72$) с т.к. 36°C и диетиламин ($M_w=73$) с т.к. 56°C .



Амините са полярни съединения с малък диполен момент. Те имат твърде неприятен мирис. (Не понаям миризмата на пиридин.)

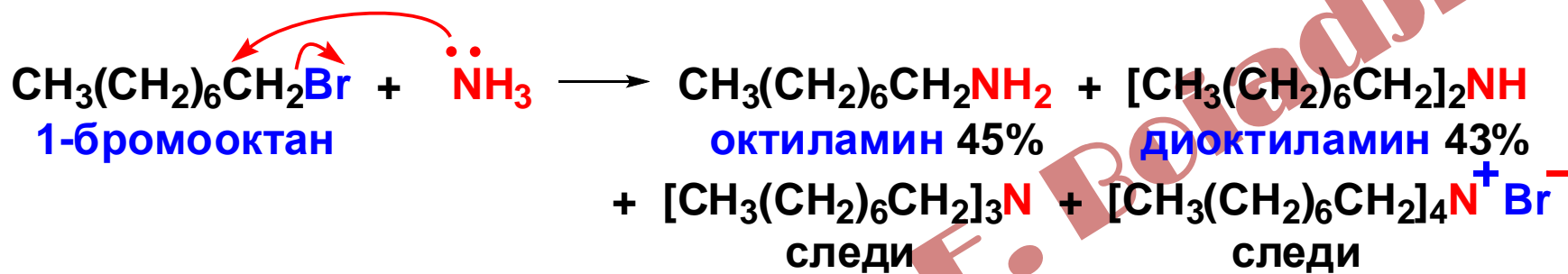
Синтез на амини: алкилиране

Амоняк и амини са добри нуклеофили в S_N2 реакции. Затова основният метод за синтез на амини е алкилиране на NH_3 или амин с алкилхалогенид. Дори третични амини реагират с RX до кватернерни амониеви соли – целта е елиминиране по Хофман.



Синтезът на $\text{R}_4\text{N}^+\text{X}^-$ по този начин се нарича реакция на Меншуткин.

Недостатък – получават се смеси. Реакцията не може да се спре след единично алкилиране защото NH_3 и първичният амин имат подобна реактантност.

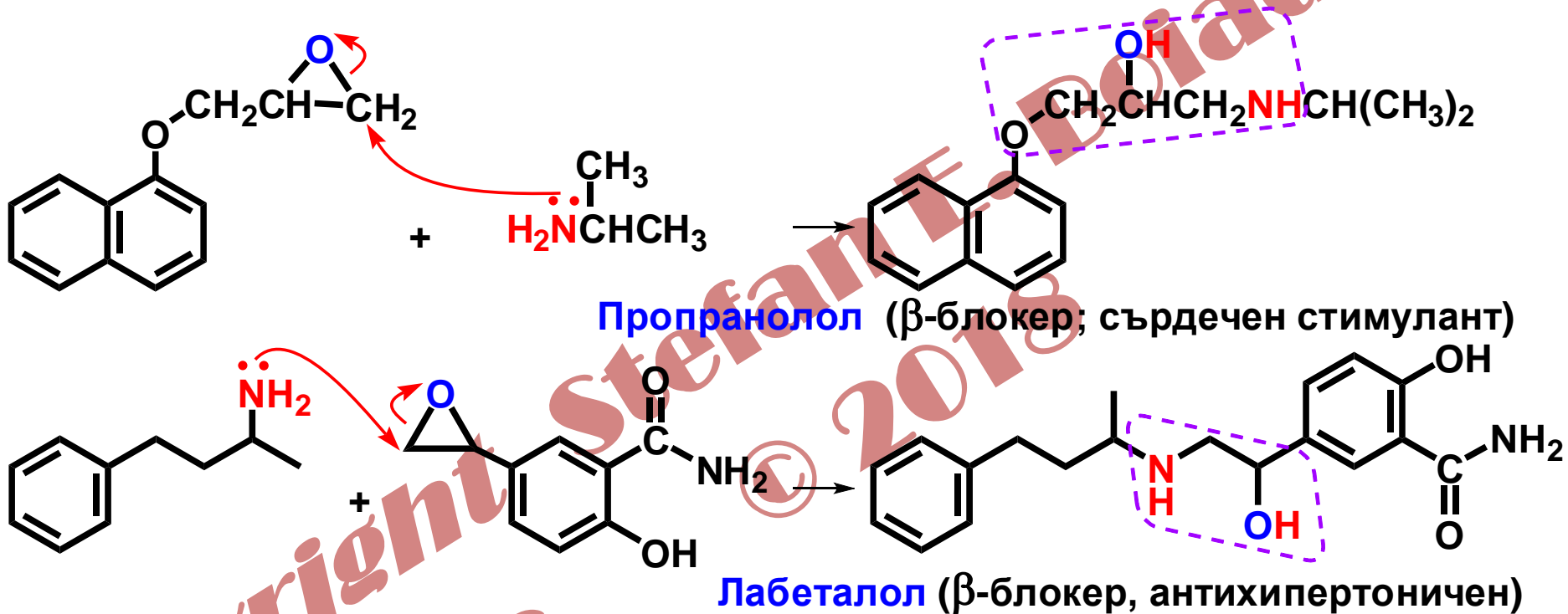


Индустриалните методи са основани на евтини изходни материали и каталитични реакции.



Този пример съвсем не означава, че суровините са винаги евтини и реакцията много елементарна. Във фармацевтичната индустрия се прилагат редица амини и интермедиати със сложна структура.

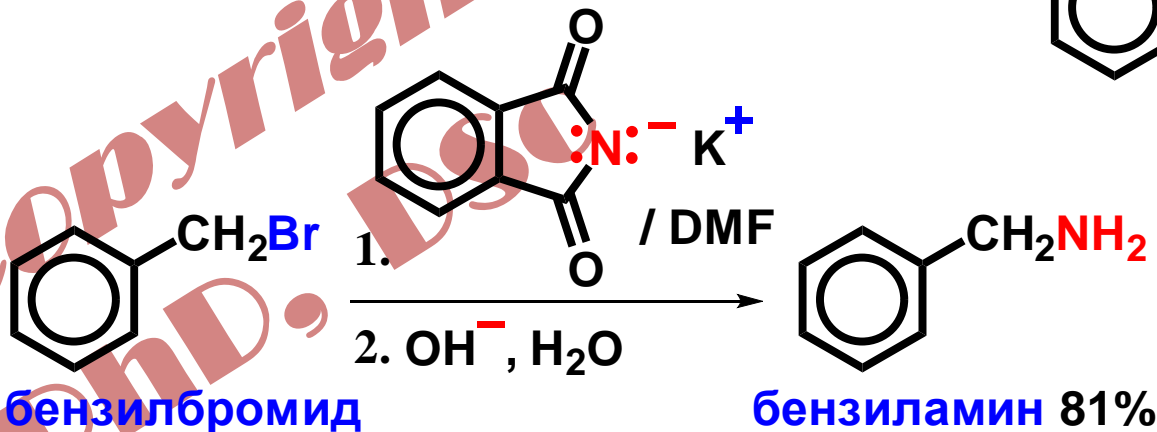
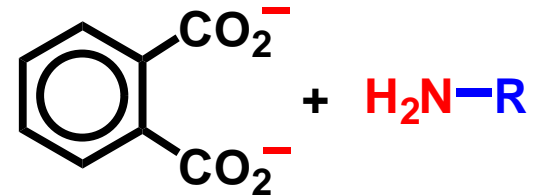
Нуклеофилността на амините се използва за отваряне на епоксиден пръстен в S_N2 реакция, с която се въвеждат едновременно NH и OH групи в посочения синтез на ценни лекарства.



Отбележете сходството в структурите на β -аминоалкохолите – фармакофора.

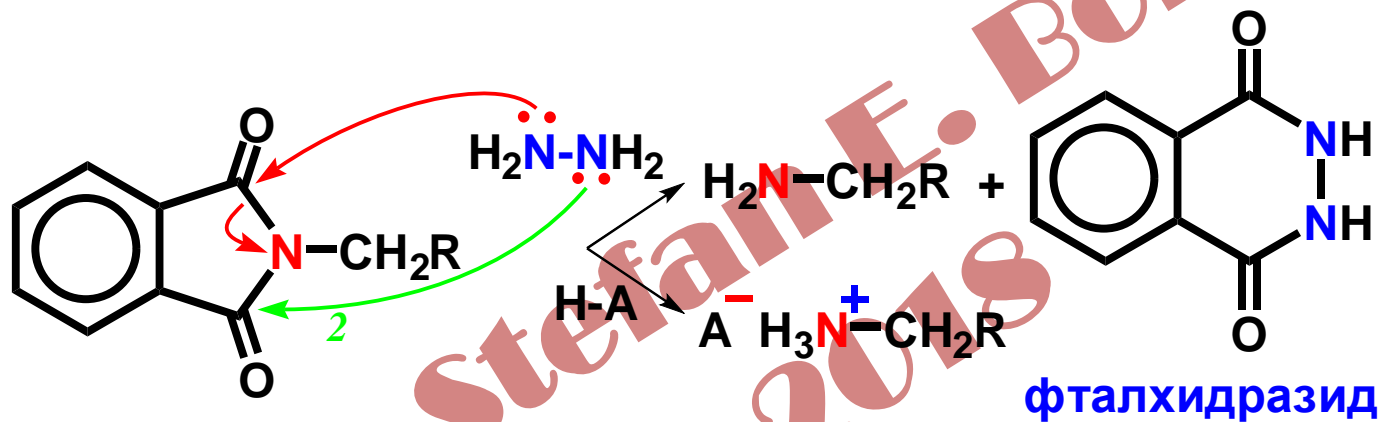
Синтез на Габриел (за първични амини)

Използва се киселинността на $-\text{CONHCO}-$ (аналогия с β -кетоестер) във фталимид, който се депротонира лесно с KOH и анионът се алкилира с алкилхалогенид. Алкална хидролиза на N -алкилирания фталимид (механизъм както хидролизата на амид) води до първичен амин.



Например

Алтернативен вариант за освобождаването на амина от алкилирания фталимид е чрез хидразинолиза.

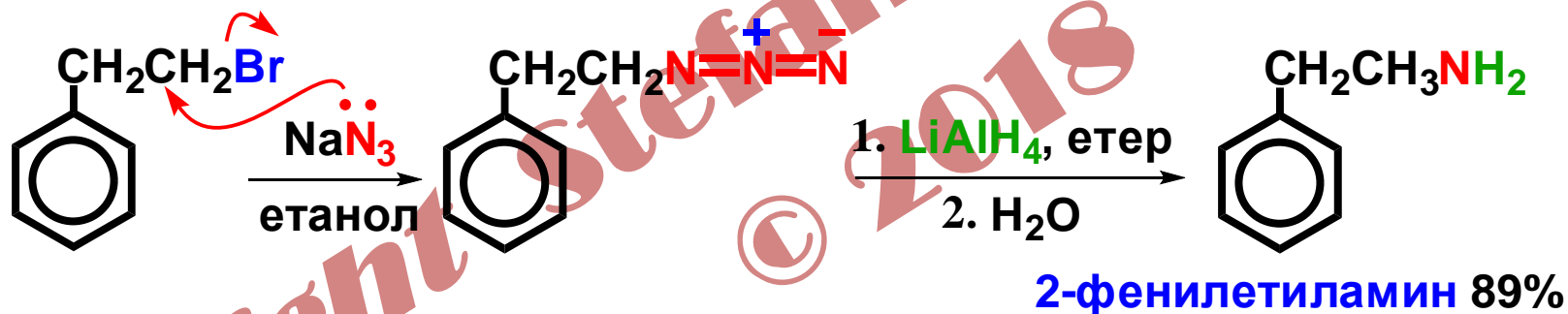


Copyright
PhD, DSC

Stefan E. Boiadjiev,
© 2018

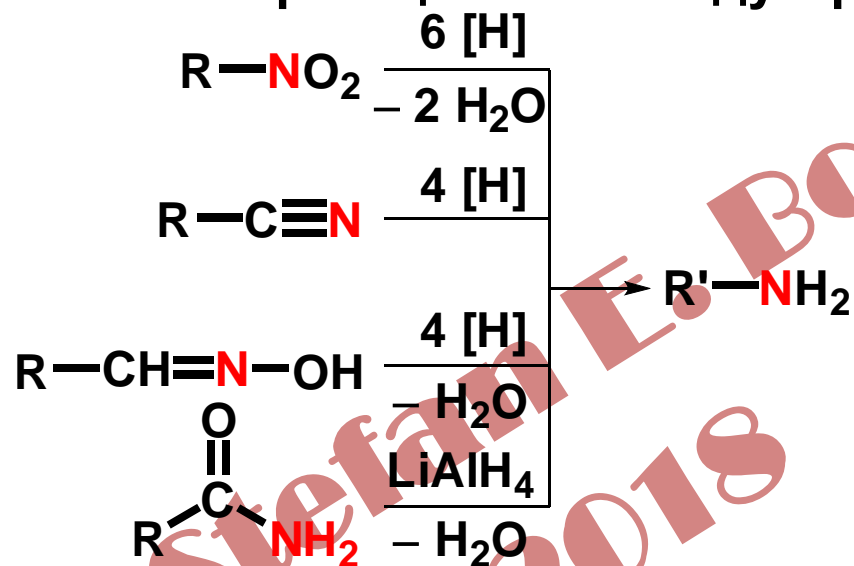
Редукционни методи за синтез на амини

Първични амини се синтезират по-чисто отколкото по метода на Хофман чрез използване на азиден йон, N_3^- , като нуклеофил в $\text{S}_{\text{N}}2$ с първични или вторични алкилхалогениди. Междинният продукт, азид, не е нуклеофилен и не може да се алкилира повторно. Следваща редукция на алкилазида с литиевоалуминиев хидрид дава желанния амин.

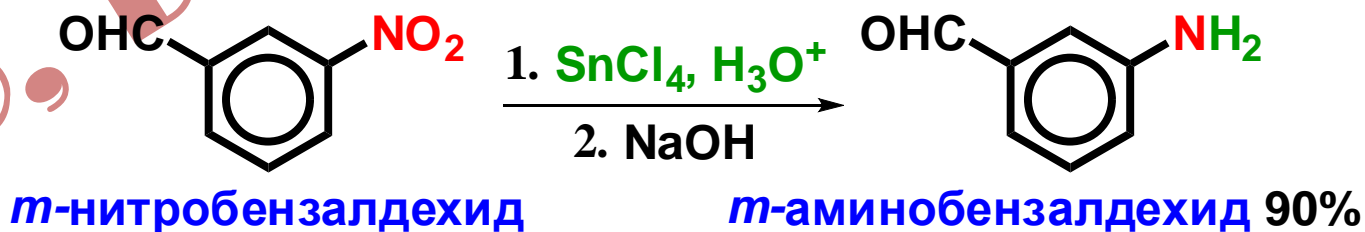
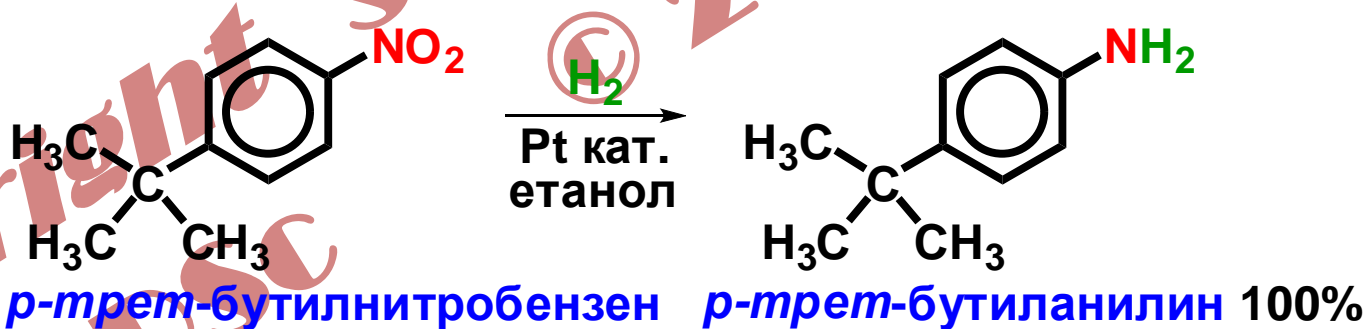


Нискомолекулните алкилазида са експлозивни!

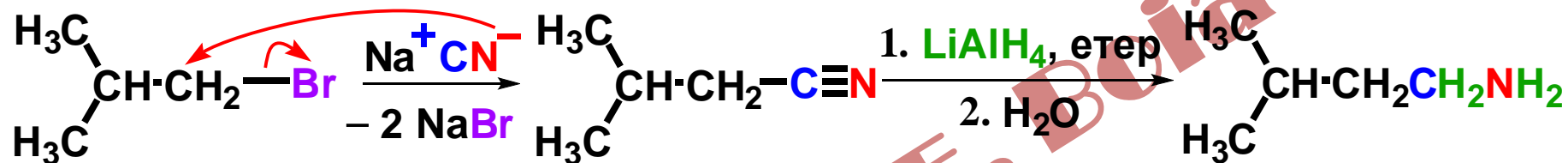
Други изходни азотсъдържащи съединения, които може да се редуцират до амини са нитро-, циано-, оксими, първични амиди. Някои от тези каталитични реакции имат индустрилно приложение.



Примери:

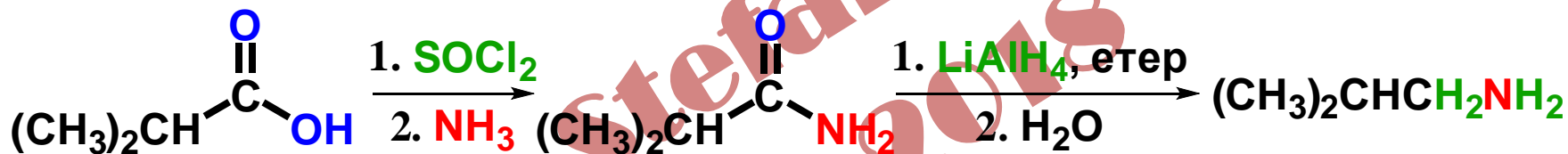


Освен ароматна нитро група, която се редуцира сравнително леко, с използване на мощния редуктор LiAlH_4 се редуцират циано и амидна групи.



1-бромо-2-метилпропан
(изобутилбромид)

3-метилбутиламин
(изопентиламин) първичен амин



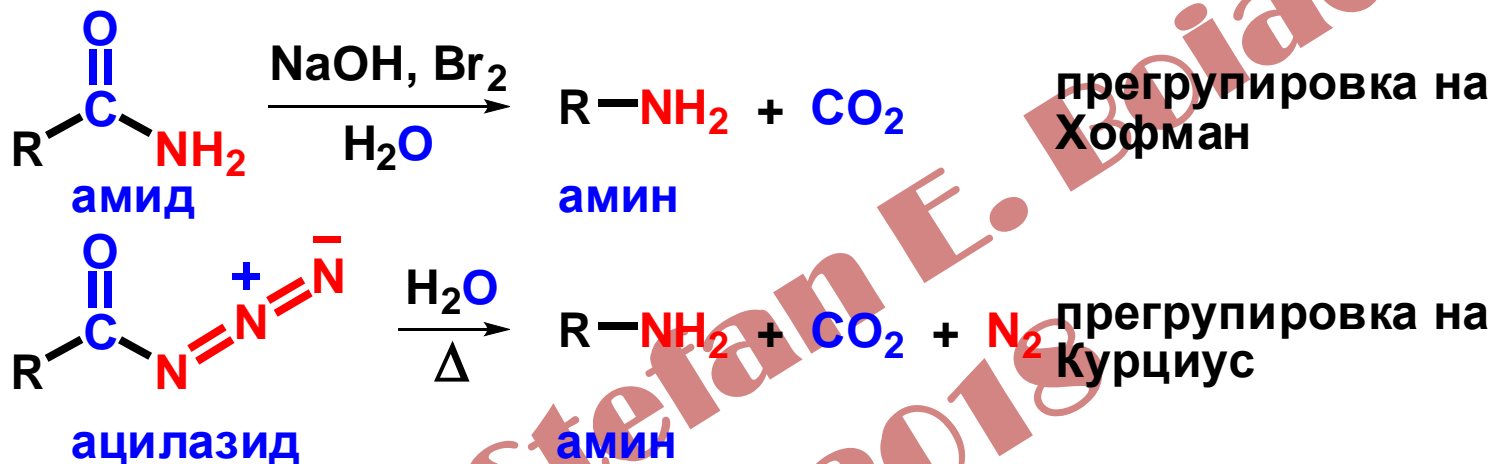
2-метилпропанова к-на
(изомаслена)

2-метилпропиламин
(изобутиламин) първичен амин

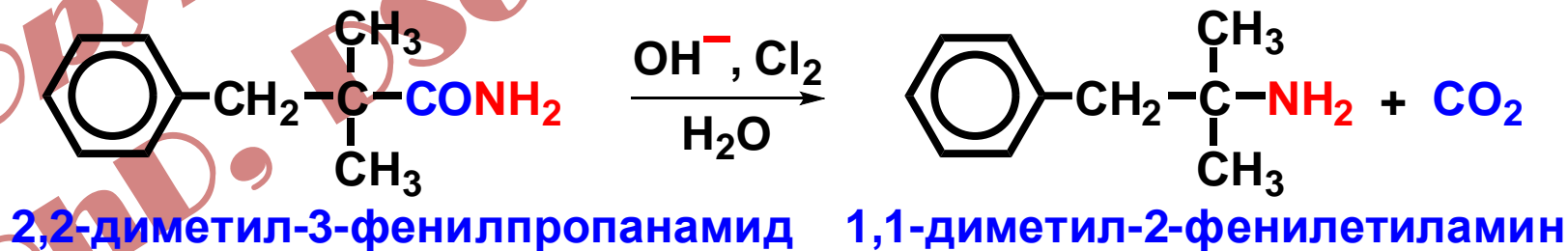
Copyright
PhD, DSC

Хофманова прегрупировка (също в Тема 24)

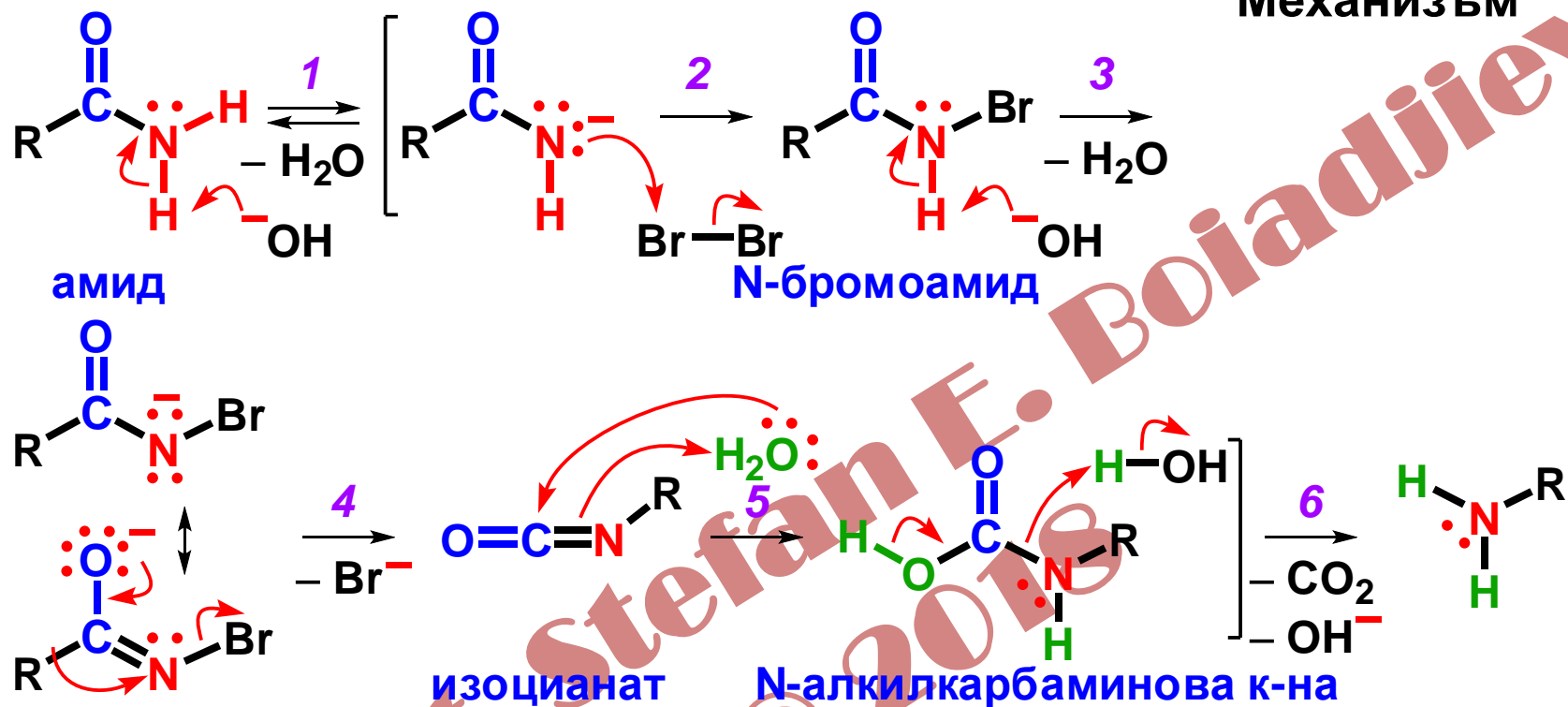
Първични амини се получават от първичен амид по прегрупировка на Хофман и от ацилазид по прегрупировка на Курциус. Двете реакции имат сходен механизъм.



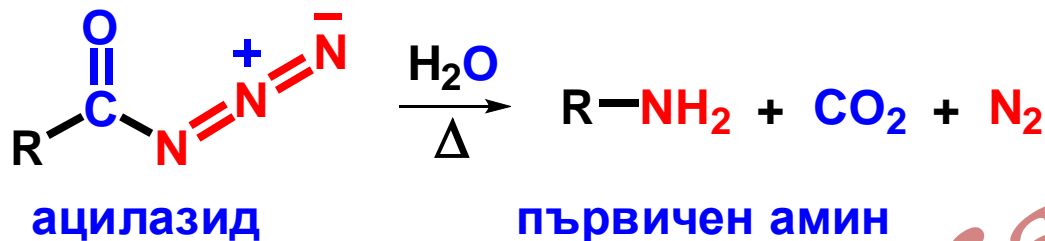
Хофманова прегрупировка се осъществява когато първичен амид, RCONH_2 , се обработи с бром или хлор и водна алкална основа.



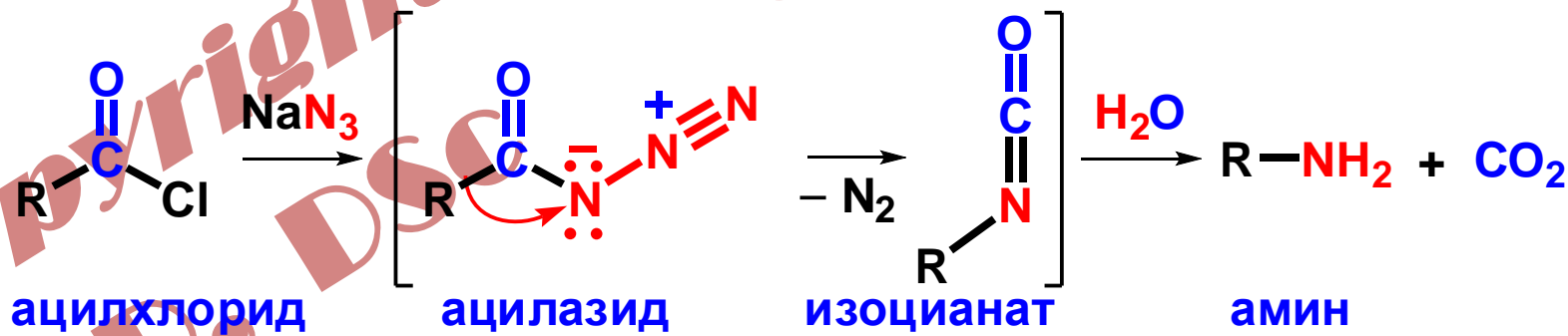
Механизъм



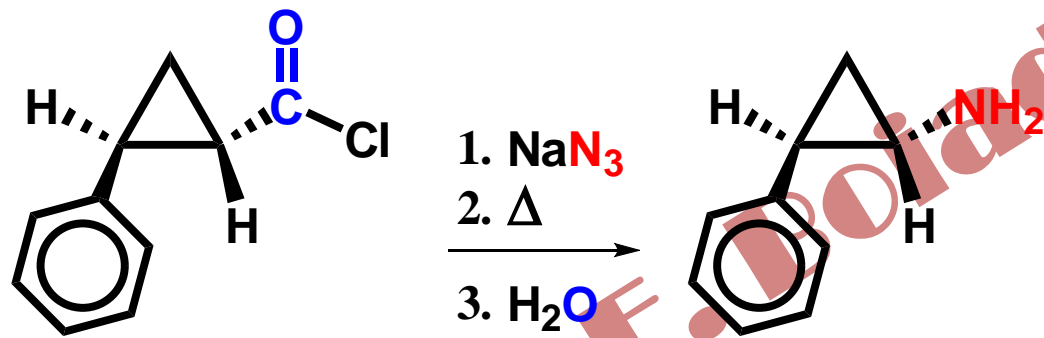
1. Депротониране на amidния N; 2. Анионът реагира с Br_2 до N-бromoамид (1 и 2 са както bromиране на кетонен енолат); 3. Той се депротонира отново до делокализиран анион; 4. Неговата иминолатна форма претърпява прегрупировка до изоцианат – R мигрира до N и напуска Br^- (както прегрупировка на карбокатион; 5. Изоцианатът присъединява вода до карбаминова киселина (типична A_N); 6. Тя спонтанно губи CO_2 и дава амин.



Подобно на Хофмановата прегрупировка, **прегрупировката на Курциус** се дължи на мигриране на $-\text{R}$ група от $\text{C}=\text{O}$ към съседен N и едновременна загуба на напускащата група N_2 . Реакцията се провежда при нагряване на ацилазид в присъствие на вода и води до първичен амин (през междинна карбаминова к-на). Ацилазидът се получава чрез ацилно нуклеофилно заместване ($\text{A}_\text{N}-\text{E}$) в ацилхлорид с азиден йон.



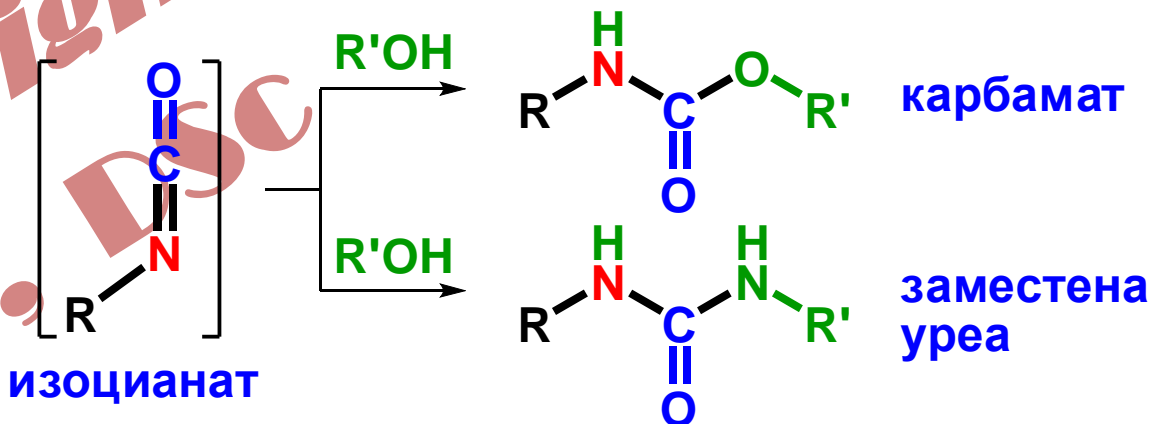
Търговският антидепресант (\pm)-транилципромин може да се синтезира с прегрупировка на Курциус.



транс-2-фенилциклопропан-
карбонил хлорид

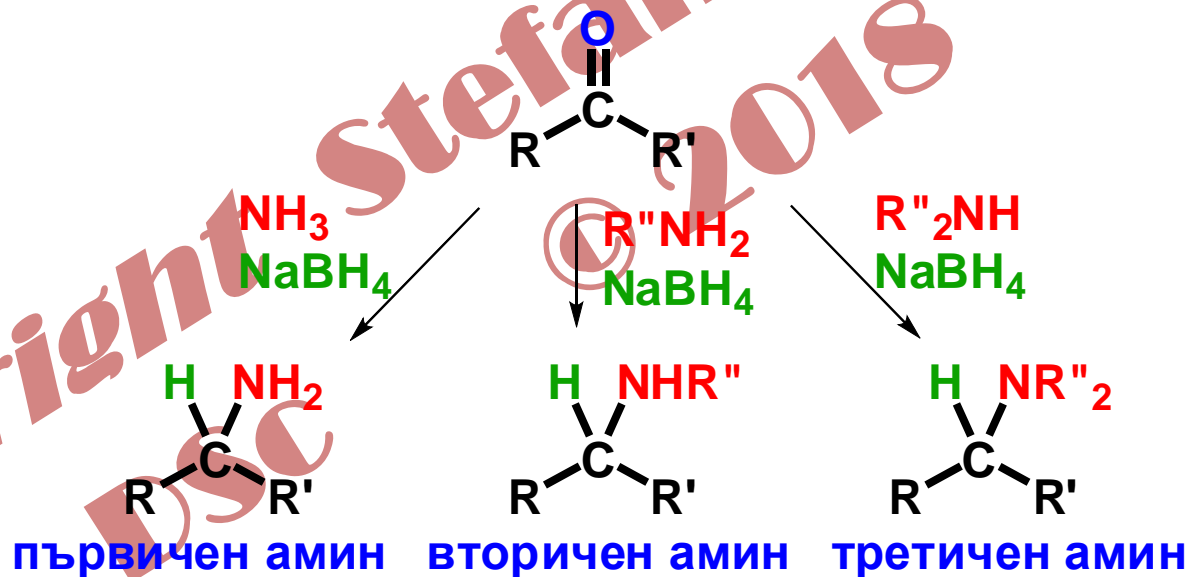
Транилципромин
антидепресант

Когато прегрупировката се провежда в присъствие на алкохол или амин, междинният изоцианат дава, съответно, карбамат или уреа.

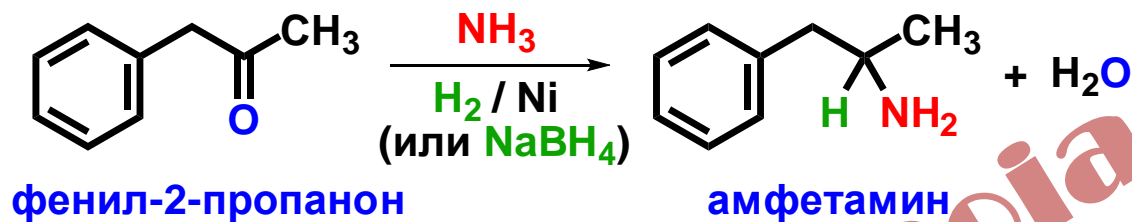


Редукционно аминиране

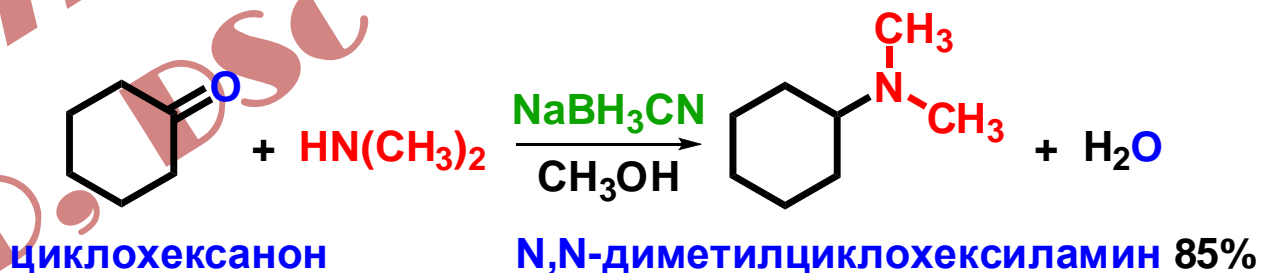
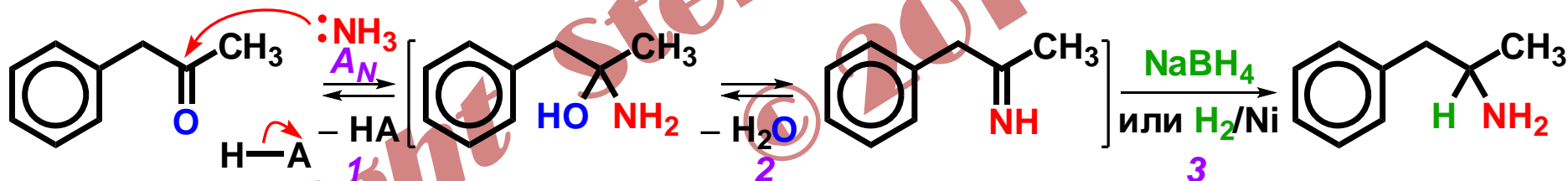
Амини се синтезират в една стъпка чрез реакция на алдехид или кетон с амоняк или амин в присъствие на редуктор. Реакцията се нарича **редукционно аминиране**. Тя се прилага индустриално, напр. в комбинация NH_3 и H_2 / Ni катализатор като редуктор. В лаборатория се използва или натриев борохидрид, NaBH_4 , или натриев триацетоксиборохидрид, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$.



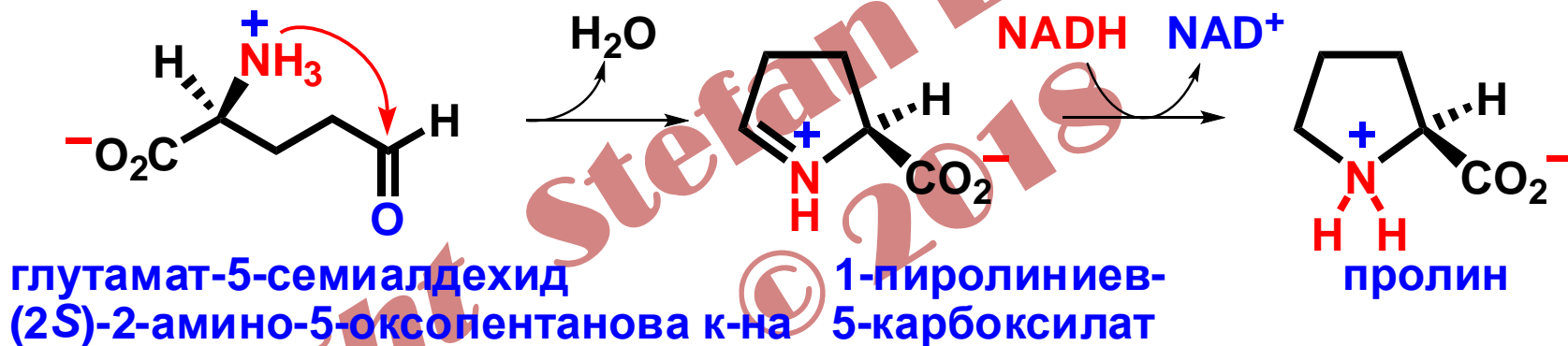
Например, стимулантът на ЦНС амфетамин се произвежда легално по такъв начин.



Механизъм: **1** Присъединяване на NH_3 (A_N) към карбонилната група на алдехида или кетона до междинен 1-аминоалкохол; **2** от него се елиминира вода до имин; **3** иминът се редуцира от H_2 / катализатор или NaBH_4 до първичен амин.

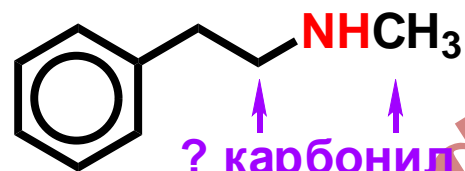


Редукционно аминироване протича и в биохимични пътища, напр. в биосинтеза на пролин от глутамат 5-полуалдехид. Той формира вътрешномолекулно иминова, 1-пиролиниев-5-карбоксилат, който се редуцира чрез нуклеофилно присъединяване на H^- . Хидридът се предоставя от редуцираната форма на коензима NADH.



Copyright
PhD, DSC

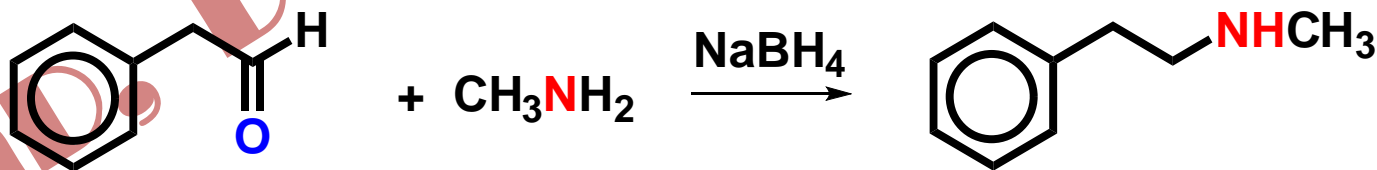
Задача: Да се синтезира N-метил-2-фенилетиламин чрез редукиционно аминиране.



1. Идентифицираме групите свързани с азота. Те са CH_3 и PhCH_2CH_2 . Една от тях трябва да произлиза от алдехида или кетона, а другата – от аминовия компонент.
2. Възможни са две комбинации: *a*) фенилацеталдехид + метиламин; *b*) 2-фенилетиламин + формалдехид.

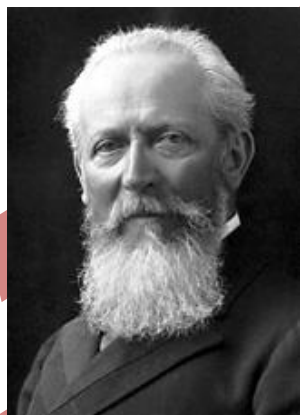
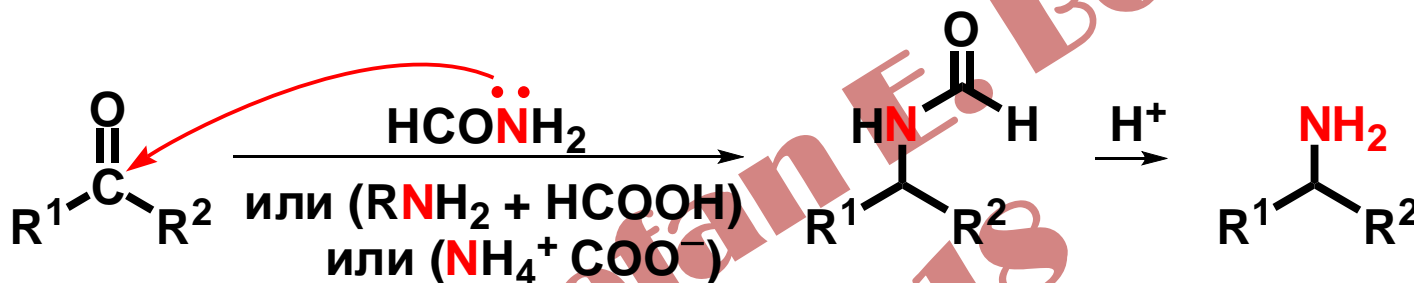


3. Обикновено се предпочита по-простият аминов компонент – метиламин, в случая, и той се прилага в излишък.



Редукционно аминирание по Лойкарт-Валлах

Редукционното аминирание на кетон с помощта на амин + мравчена киселина, формаמיד или амониев формиат се нарича реакция на Лойкарт-Валлах.



Ото Валлах 1847-1931

Нобелова награда, 1910 г. за
„работата му по алициклени
съединения“

Киселинно-основни свойства и нуклеофилност – зависимост от природата на заместителите

Химията на амините се доминира от свободната електронна двойка на N. На нея се дължат основността и нуклеофилността на амините.



Киселинните N–H свойства са най-слабо изразени.

Киселинност на амини

Поради полярната N–H връзка, все пак амините са киселинни и може да се депротонират с много силна основа, напр. R^- . Вероятно най-често прилаганият в синтез продукт от такава реакция е LDA (в случая, Bu^- действа като екстремно силна основа). LDA е силна, ненуклеофилна основа, за разлика от *n*-бутиловия анион, който би се присъединил нуклеофилно към редица функционални групи.

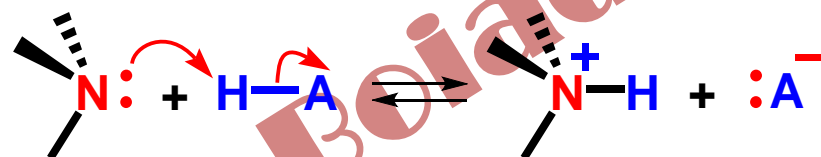
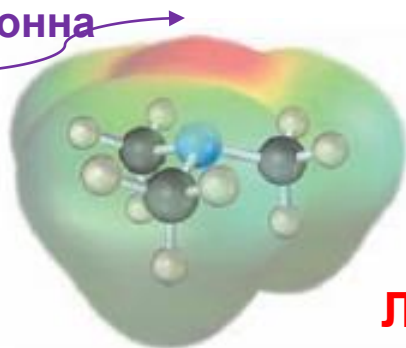


Литиев диизопропиламид се използва за депротониране на C–H кисели съединения, които биха присъединили по-силно нуклеофилна основа.

Основност на амини

Амините, като Люисови основи, реагират с киселини и образуват соли (отбележете електростатичния потенциал в $(\text{CH}_3)_3\text{N}$).

повишена електронна
плътност



амин киселина амониева сол

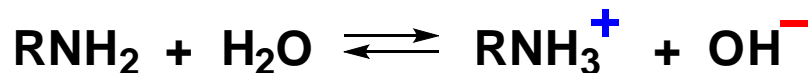
Люисова основа

Амините са много по-силни основи отколкото техните кислородни аналози – алкохоли и етери.

Когато амин се разтвори във вода, се установява равновесие, в което H_2O е киселина и пренася протон до амина. Точно както силата на една карбоксилна к-на се дефинира с K_a , основността на един амин се измерва чрез дефиниране на аналогична константа на основност, K_b .

Колкото по-голяма е стойността на K_b , толкова по-силна основа е аминът; колкото по-малка е стойността на pK_b – толкова по-силна основа е аминът.

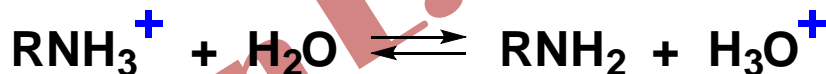
За реакцията:



дефиницията е

$$K_b = \frac{[\text{RNH}_3^+] \cdot [\text{OH}^-]}{[\text{RNH}_2]} \quad \text{p}K_b = -\lg K_b$$

На практика K_b не се използва често. По-удобно е (и за сравнение с киселини) да се дефинира киселинността на съответния амониев йон.



$$K_a = \frac{[\text{RNH}_2] \cdot [\text{H}_3\text{O}^+]}{[\text{RNH}_3^+]} \quad \text{p}K_a = -\lg K_a$$

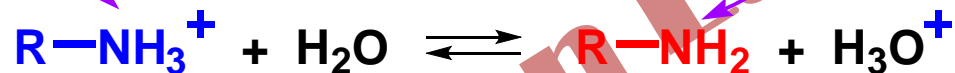
Така че:

$$K_a \cdot K_b = \frac{[\text{RNH}_2] \cdot [\text{H}_3\text{O}^+]}{[\text{RNH}_3^+]} \cdot \frac{[\text{RNH}_3^+] \cdot [\text{OH}^-]}{[\text{RNH}_2]} \\ = [\text{H}_3\text{O}^+] \cdot [\text{OH}^-] = K_w = 1.00 \times 10^{-14}$$

Следователно: $K_a = \frac{K_w}{K_b}$ и $K_b = \frac{K_w}{K_a}$; $\text{p}K_a + \text{p}K_b = 14$

По-малка стойност на pK_a на амин означава по-киселинен амониен йон (по-слаба връзка на протона с N) и, тогава, спрегнатата основа (аминът) е по-слаба основа.

Когато тази амониева сол има по-малка pK_a (по-силна киселина), тогава този амин е по-слаба основа



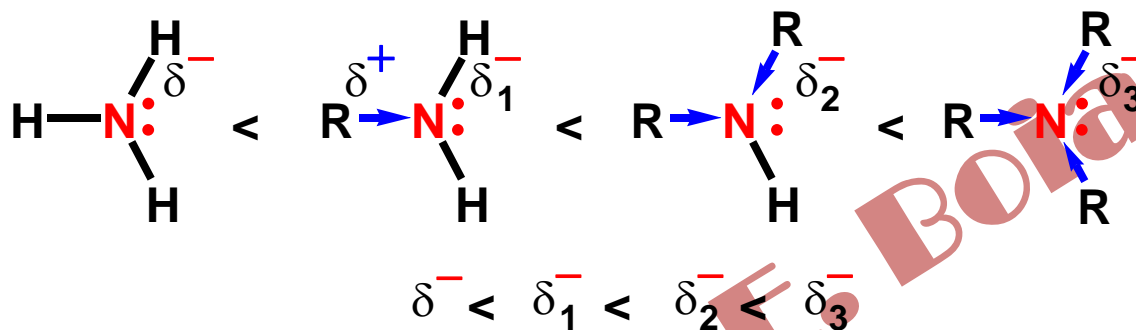
Когато тази амониева сол има по-голяма pK_a (по-слаба киселина), тогава този амин е по-силна основа

По-слаба основа: по-малка pK_a на амониевия йон

По-силна основа: по-голяма pK_a на амониевия йон

И обратното – **силно основните амини имат голяма pK_a .**

От общи съображения, алкиловите групи на N с + / трябва да увеличат основността на амини в реда:



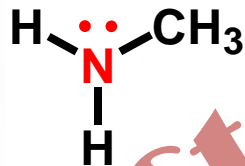
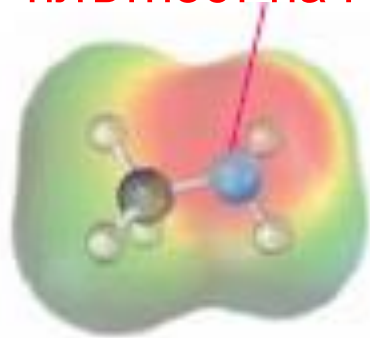
	pK_a
NH_3	9.26
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$	10.75
$(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{NH}$	10.98
$(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{N}$	10.76
$\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2$	4.63

по-силна основа е Et_2N от EtNH_2 , но
по-силна основа е Et_2N от Et_3NH

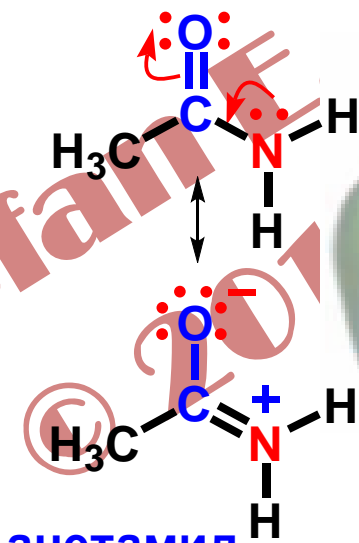
Поради пространствен ефект, третичните амини са по-слаби основи от вторичните амини. (В газова фаза редът се спазва за $(\text{CH}_3)_3\text{N}$.)

Веднага трябва да се направи разлика между амини и амиди. Амидите, RCONH_2 , не са основи! Те не се протонират от киселини във воден разтвор и не са нуклеофилни. Разликата произтича от орбитално взаимодействие между свободната електронна двойка на N с карбонилната група.

висока електронна
плътност на N

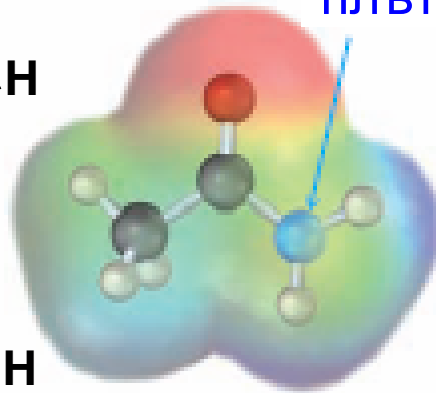


метиламин



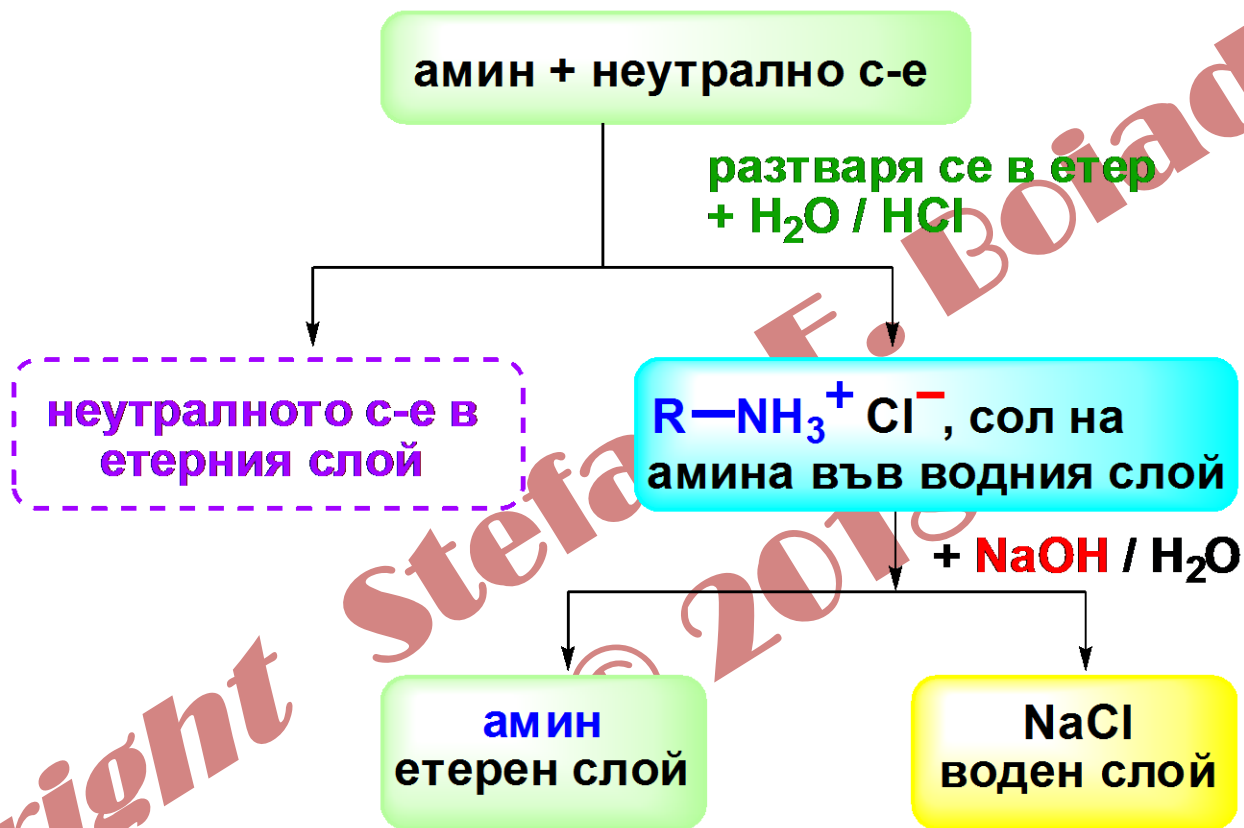
ацетамид

ниска електронна
плътност на N



Стабилизацията на амида от делокализация би се загубила след протониране, затова то не е предпочетено.

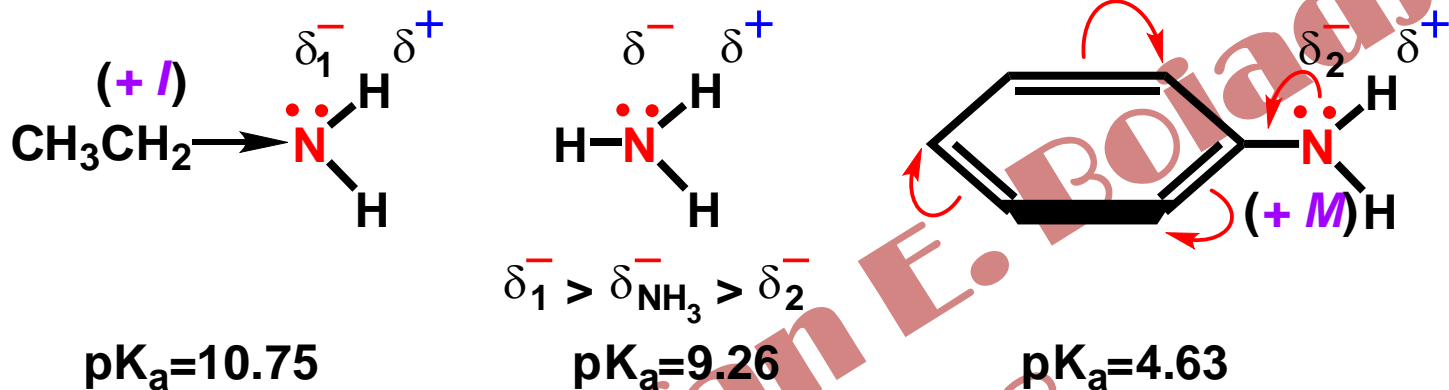
Основността на амините се използва ефективно за разделяне на смеси с неутрални съединения.



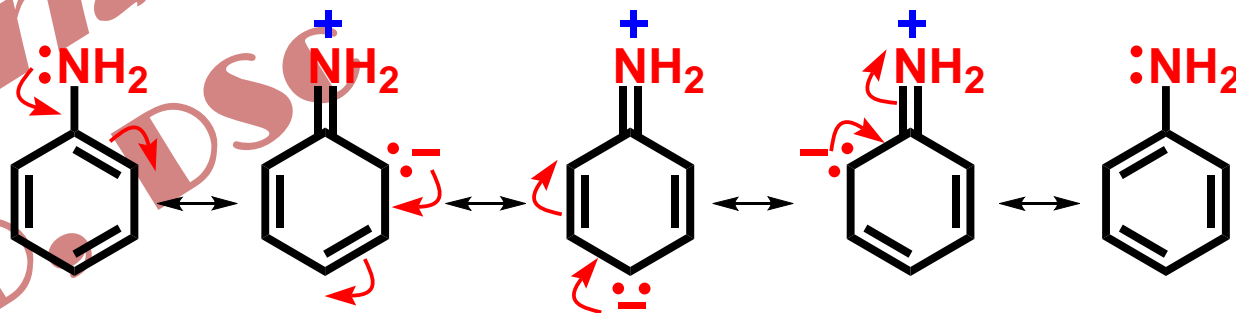
Голяма група природни азотсъдържащи съединения е наречена **алкалоиди** именно поради проявата на основни свойства, които позволяват тяхното изолиране из сложни по състав екстракти от растения.

Основност на ариламини (анилин)

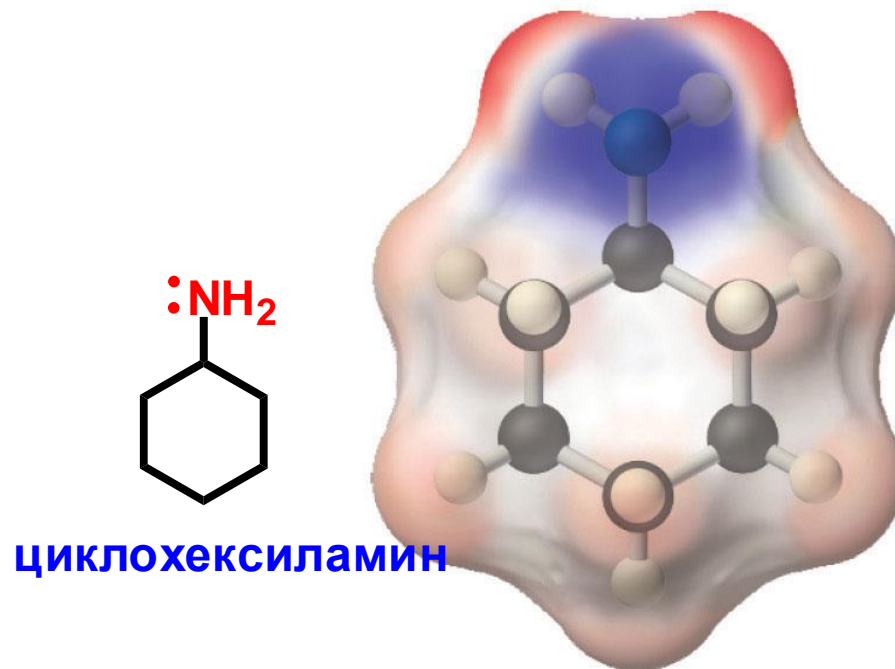
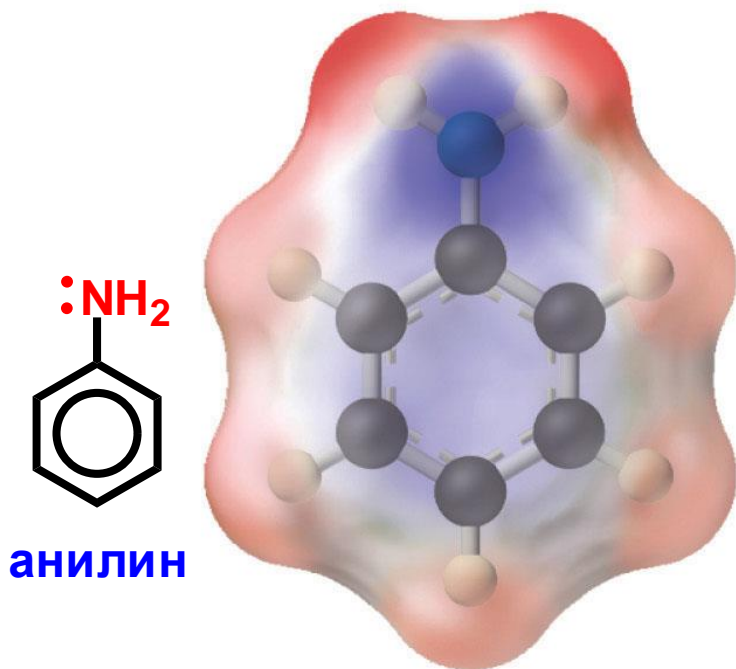
Както се видя от Таблицата, ариламините са много по-слаби основи от алкиламините.



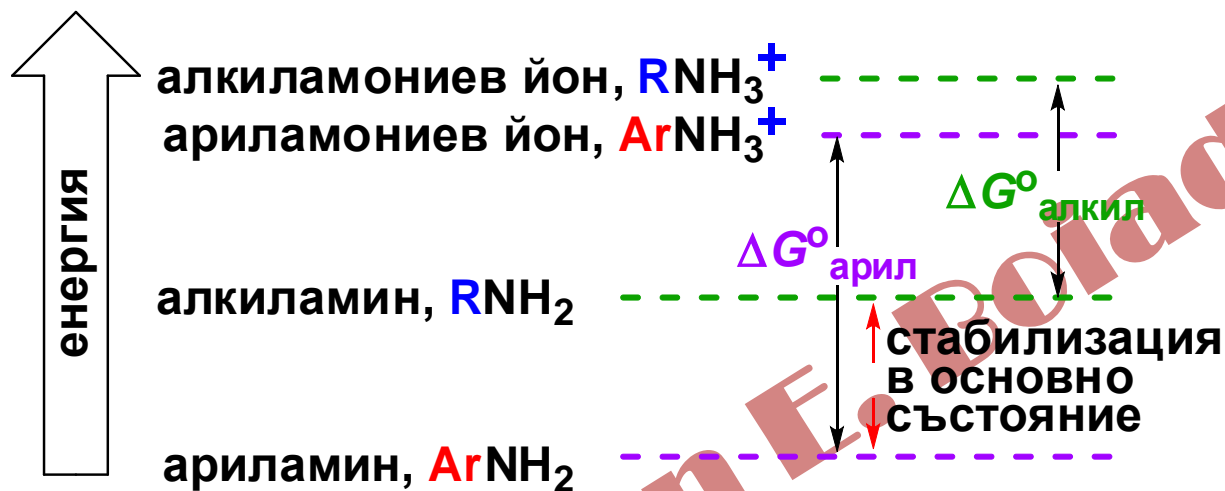
Причината за огромната разлика е делокализацията на електронната двойка при N в ариламини с π ароматната система. Делокализацията стабилизира основното състояние (непротонирано) на анилина, както е показано.



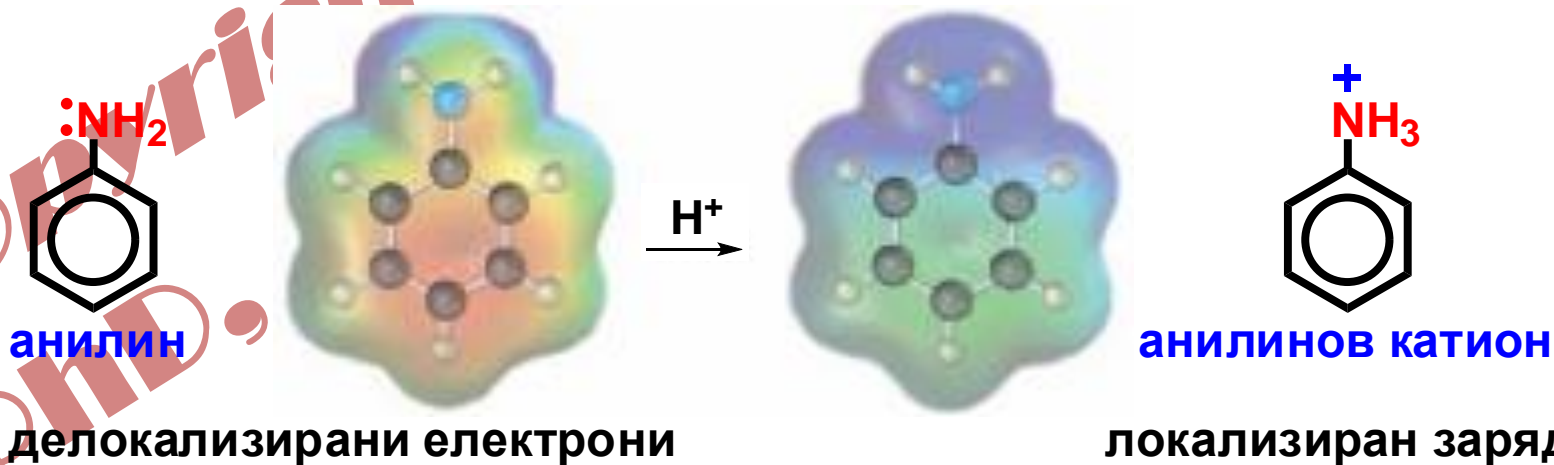
Сравнението на електронната плътност в анилин и циклохексиламин показва ясно, че в алкиламина електронната двойка при N е локализирана, а в анилина се намира частично в π секстета.



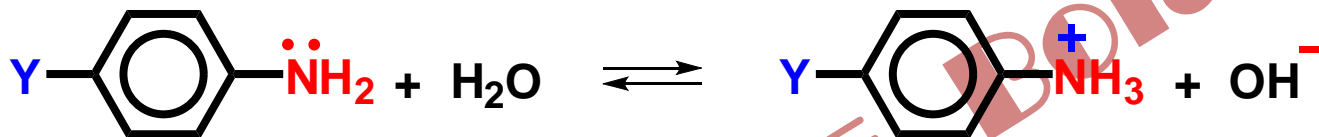
Голяма част от тази стабилизация се губи след протониране.



Затова разликата в енергиите на протонираната и непротонирана форма е по-голяма за ариламини, отколкото за алкиламини. В резултат, ариламините са много по-слаби основи от алкиламините или, с друг поглед, свободната електронна двойка в ариламин е по-недостъпна за протона.



Електронодонорни заместители в ядрото повишават основността, поради стабилизиране на спрегнатата киселина; електронакцепторни заместители намаляват основността на заместени анилини.



↑
ПО-СИЛНА ОСНОВА

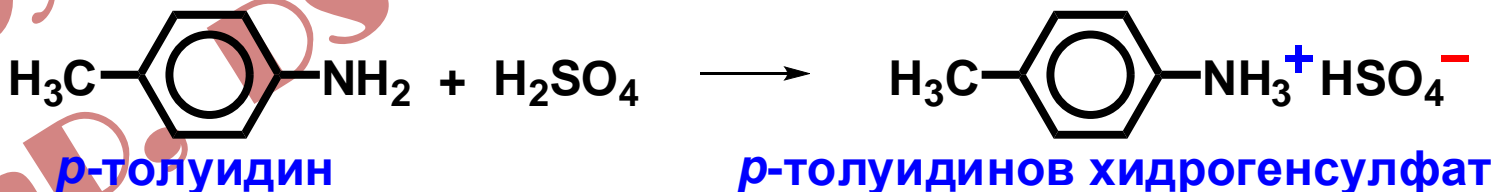
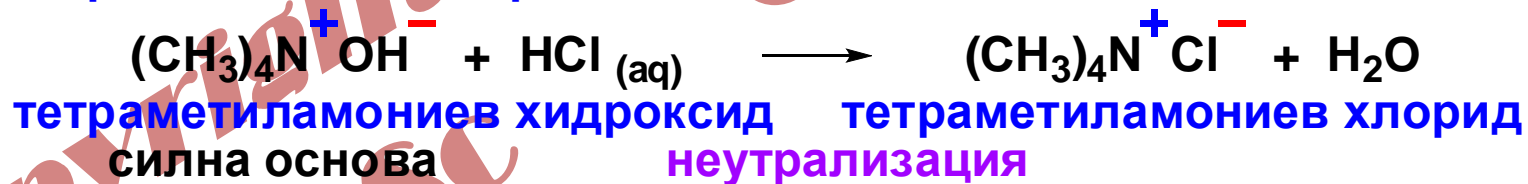
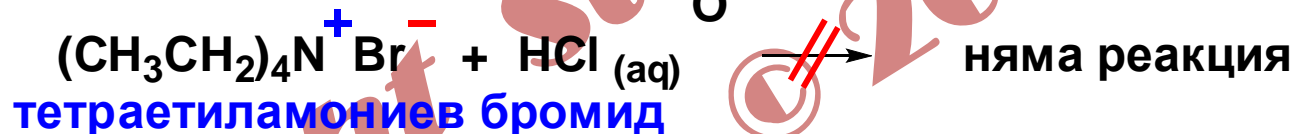
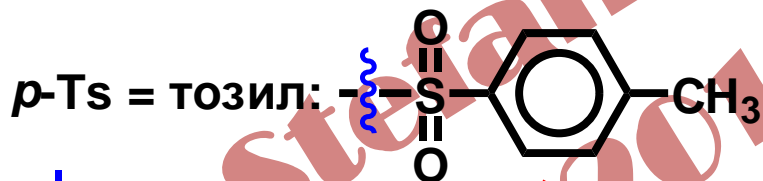
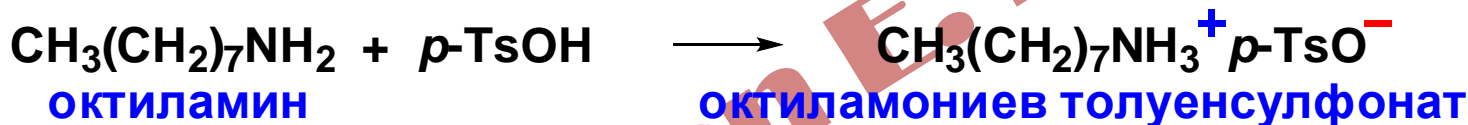
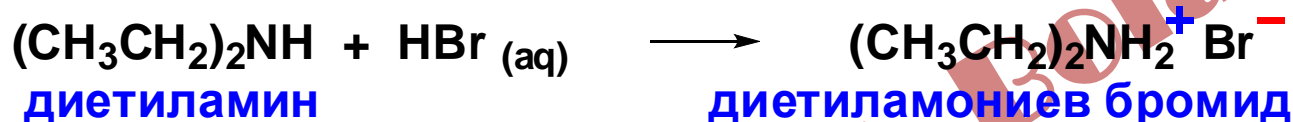
Y	pK _a
NH ₂	6.15
CH ₃	5.08
H	4.63
Cl	3.98
NO ₂	1.00

Copyright
PhD, DSC

Характерни химични реакции на амини: образуване на соли

Тривиална реакция между основа (амин) и киселина.

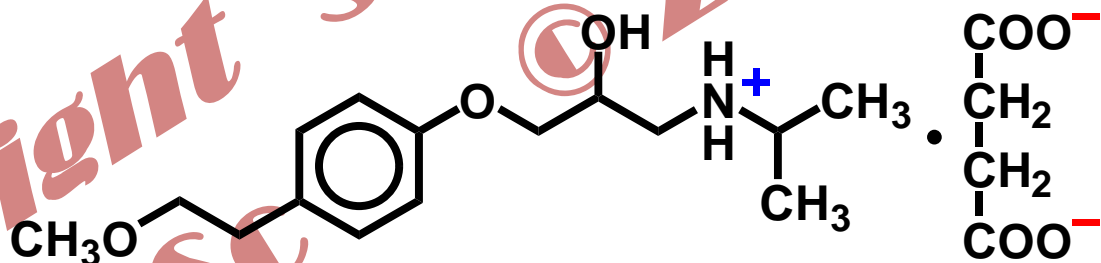
Примери, главно за съставяне имената на соли на амини:



Много фармацевтични формулировки съдържат амониени соли на амини. Те са с по-висока т.т. и са по-удобни за производство на таблетки. Противойонът също има роля във фармакокинетиката, напр. метопролол тартарат се освобождава бързо, а сукцинатът е с по-продължително освобождаване.



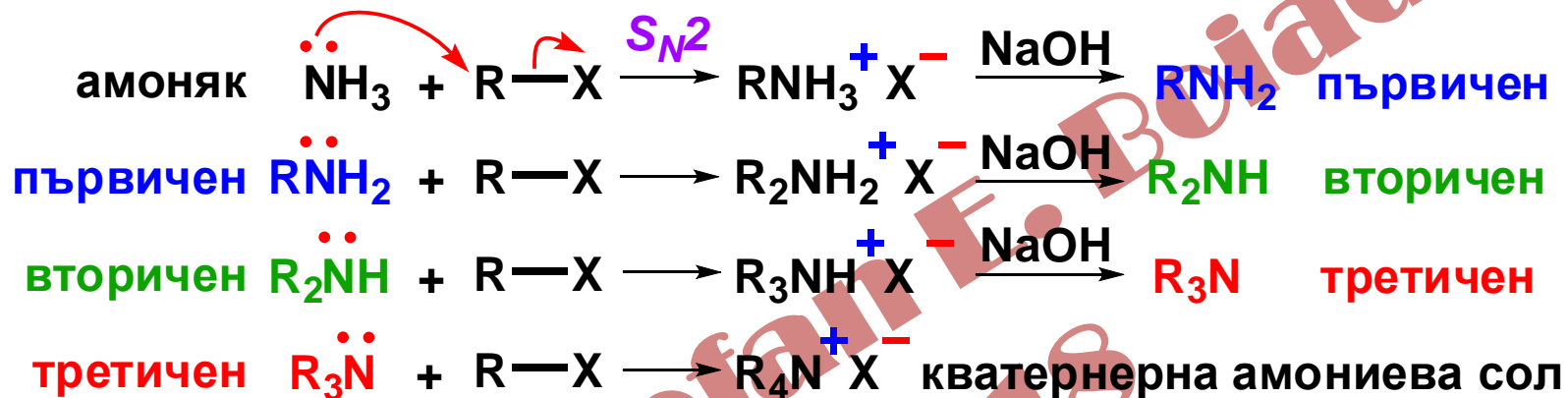
метопролол тартарат; β -блоккер



метопролол сукцинат

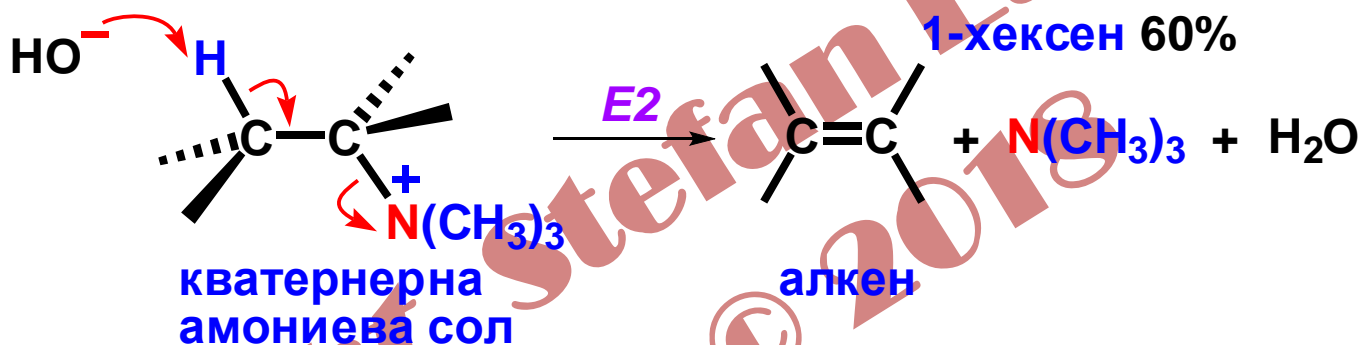
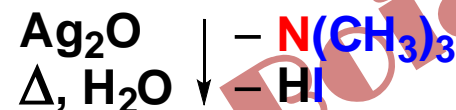
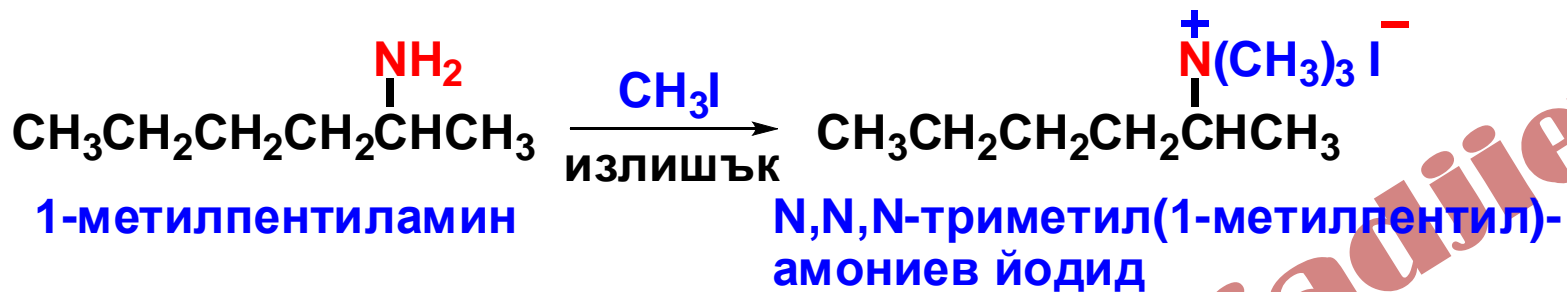
Алкилиране

Амини (1° , 2° и 3°) могат да се алкилират с алкилхалогениди по S_N2 механизъм. Реакцията не дава чист продукт поради свързалкиране.



Хофманово елиминиране (основано на алкилиране)

Както алкохолите, амините може да се превърнат в алкени чрез елиминиране. Директно такава E реакция не протича защото амидният йон, NH_2^- , е много лоша напускаща група. Тя се превръща в добра напускаща група чрез пълно («изчерпателно» по Хофман) метилиране с метилйодид. В елиминирането по Хофман, получената кватернерна амониева сол се нагрява с основа, типично Ag_2O и се изолира алкен. Ag_2O обменя I^- , с което се отделя OH^- , необходимият нуклеофил за $E2$.



В същинската стъпка на елиминиране, OH^- отнема протон и едновременно напуска положително зареденият азотен атом.

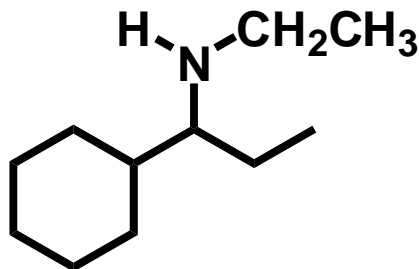
За разлика от други $E2$ реакции, Хофмановото елиминиране дава по-малко заместения алкен (анти-Зайцев).

Причината е стерична.

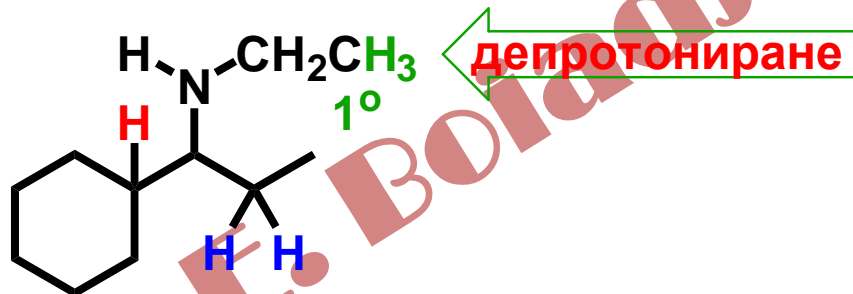
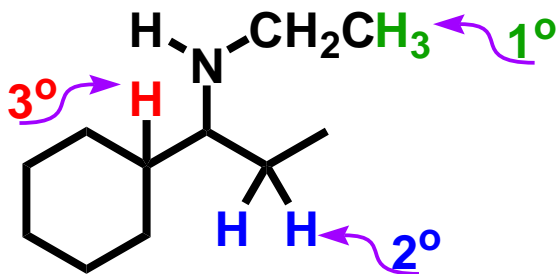
Поради големия размер на напускащата триалкиламино група, основата трябва да извлече протона от по-достъпната, по-малко запречена позиция.



Предскажете продукта от Хофманово елиминирание на:

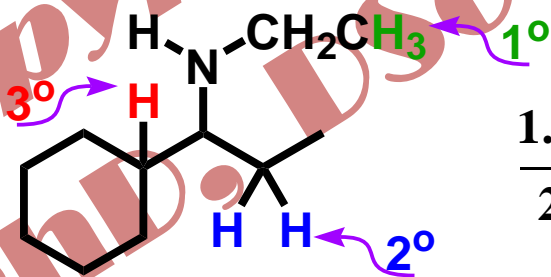


За да се предскаже продуктът трябва да се идентифицират местата, от които основата може да откъсне протон и да се прецени кое от възможните е най-вероятно да се депротонира.

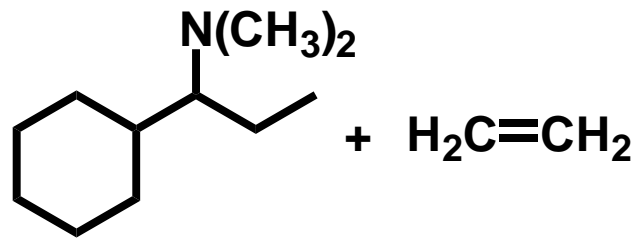


Депротонирането става на един β -въглероден атом спрямо N. Намират се един 1° , един 2° и един 3° въглерод, които са през един C от N атом. **Най-незапречен е първичният.**

Следователно, най-вероятно е депротонирането на метиловата група и елиминиране на N (след кватернизирание) от съседния на тази метилова група въглероден атом. **Хофмановото елиминиране води до етилен.**

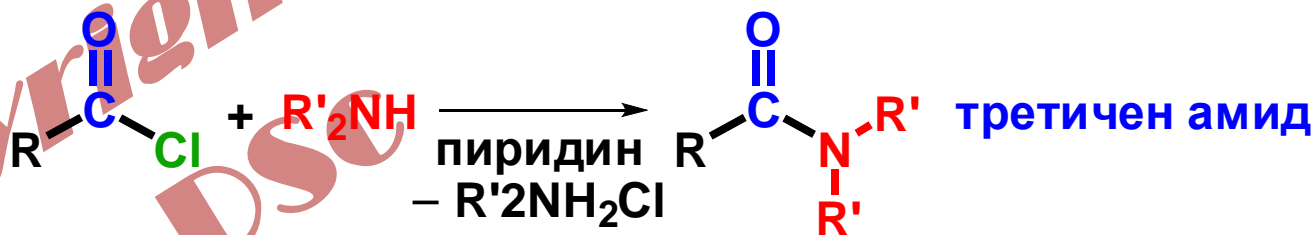
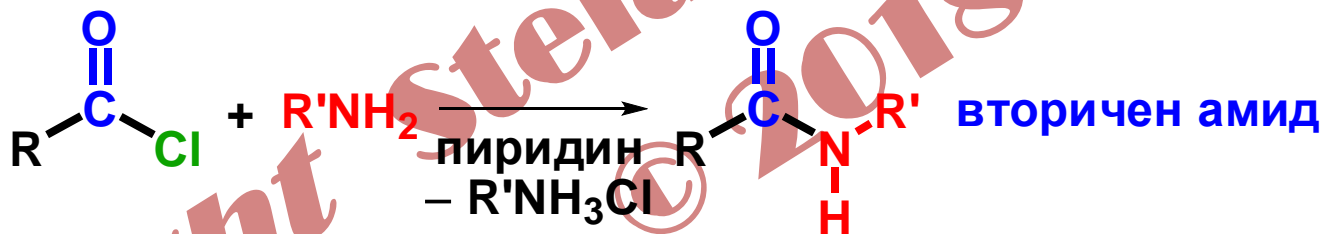
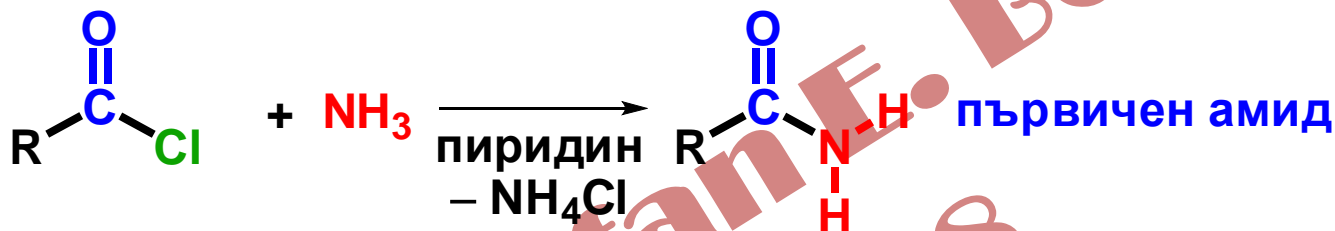


1. CH_3I , излишък
2. Ag_2O , H_2O , Δ



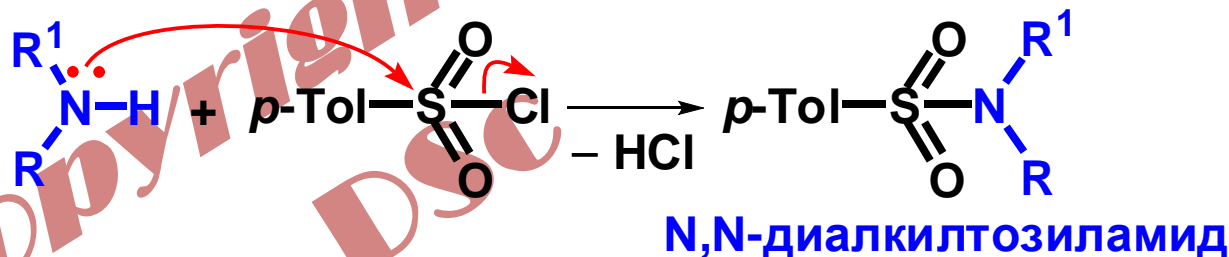
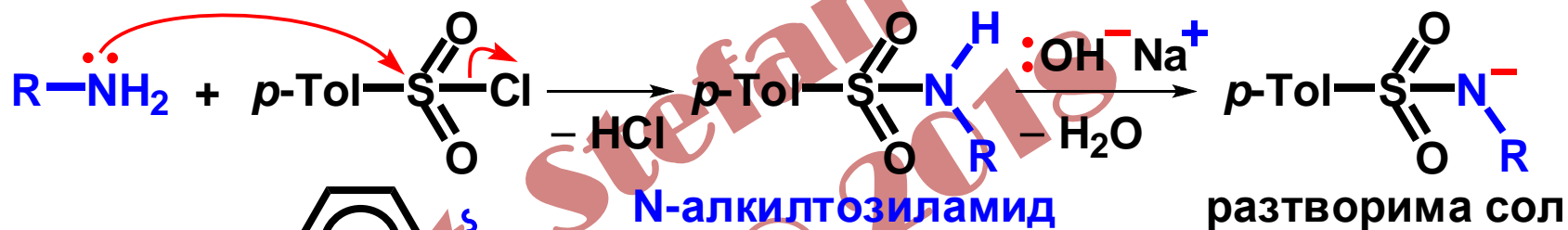
N-ацилиране на амини

Първични и вторични (но не и третични) амини се ацилират чрез ацилно нуклеофилно заместване в един ацилхлорид или анхидрид, което дава амиди. Повторно ацилиране не е възможно, тъй като продуктът, амид е много по-малко нуклеофилен и реактантен от изходния амин.



Реагират както алифатни, така и ароматни амини,
 $\text{R}' =$ алкил, арил.

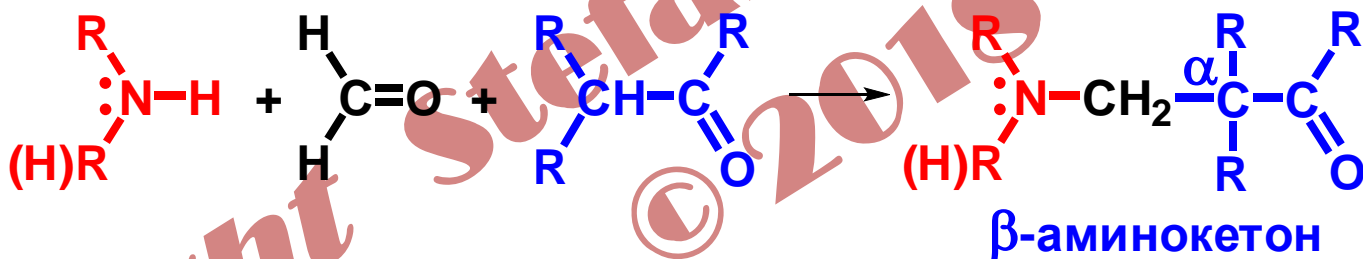
С **тозилхлорид** (хлорида на *p*-толуенсулфоновата к-на) първичните и вторичните амини образуват *N*-заместени *p*-толуенсулфонамиди, а третичните амини не реагират. Реакцията е била използвана за доказване вида на амина – проба на Хинсберг. Сулфонамидите от първични амини са разтворими във водна NaOH поради образуване на сол, а сулфонамидите от вторични амини не са разтворими.



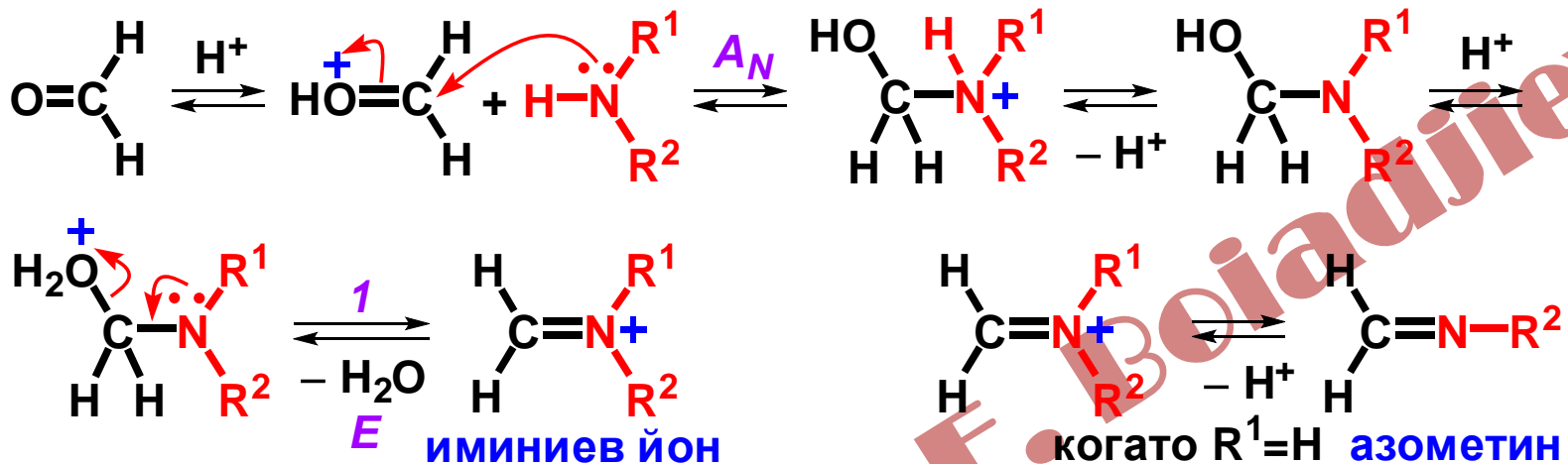
Реакция на Маних

Амините реагират с алдехиди и кетони (A_N , Тема 19) до азометинови съединения. На тази реакция се основава **кондензацията на Маних**, която протича между първичен или вторичен амин, алдехид и енолизирац се кетон (с α -H атом).

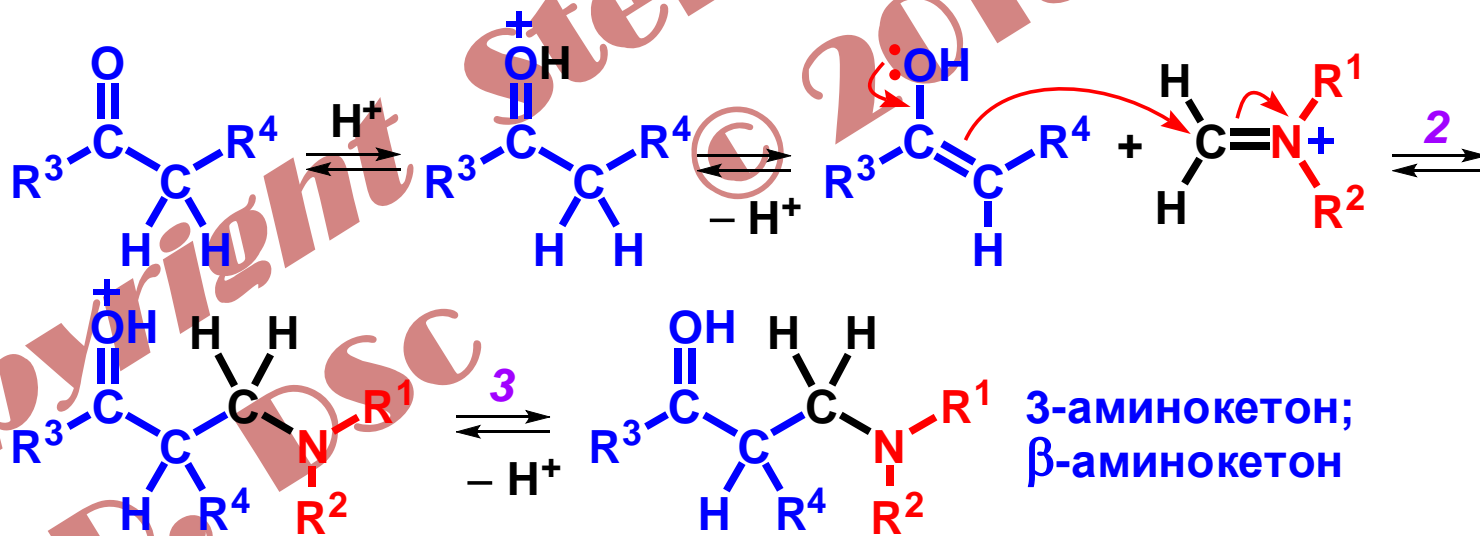
Продуктът е β -аминокетон, наречен Манихова база от α -аминоалкилиране. В типичната реакция на Маних се използва формалдехид, който дава α -аминометилиран кетон.



Механизъм: 1) Аминът се кондензира с формалдехид с образуване на иминиев йон, който може да загуби протон ако аминът е първичен и да се получи азометиново съединение. Ако присъства енолизирац се кетон, той участва в по-нататъшна реакция с иминиевия йон.

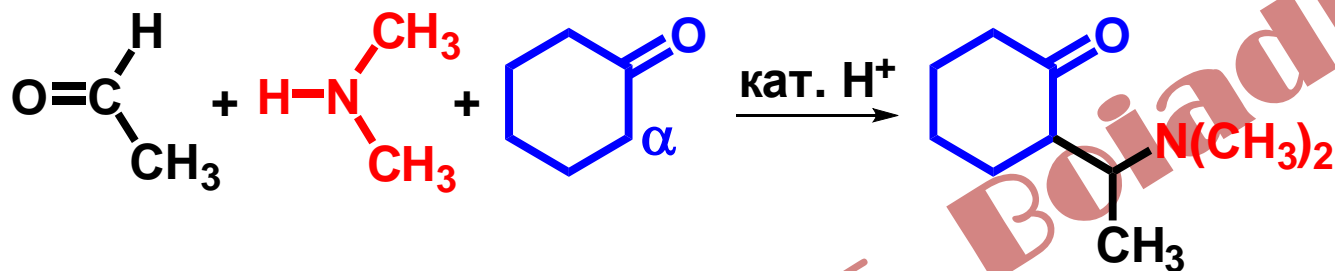


2) В кисела среда кетонът се енолизира и енолната форма реагира с иминиевия йон (A_N).



3) Депротониране дава крайния β -аминокетон.

Пример за реакция на Маних с използване на ацеталдехид.
Реакцията води до α -аминоалкилиран циклохексанон.



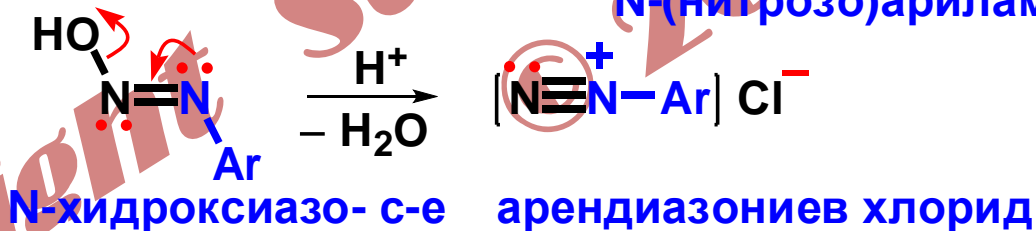
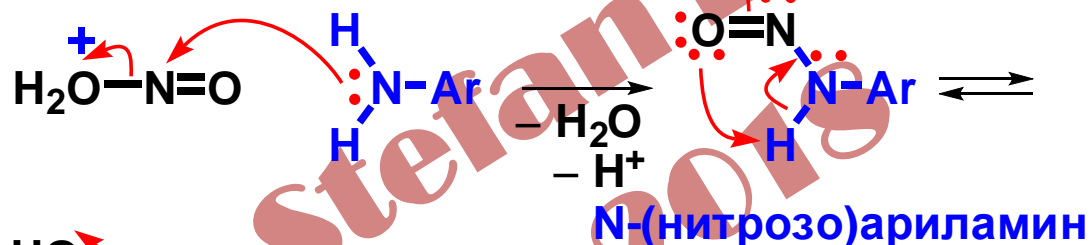
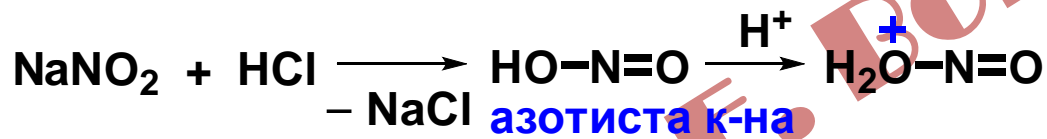
Copyright
PhD, DSC

Stefan E. Bojadjiev,
© 2018

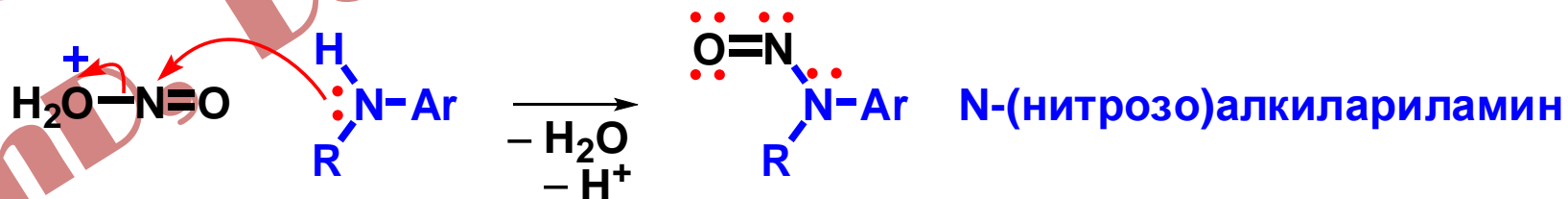
Реакции с азотиста киселина

В зависимост от структурата, амините реагират различно с азотиста киселина, HNO_2 , генерирана от алкален нитрит и неорганична киселина.

Първичните алкил- и арилами́ни се диазотират до диазониеви соли.



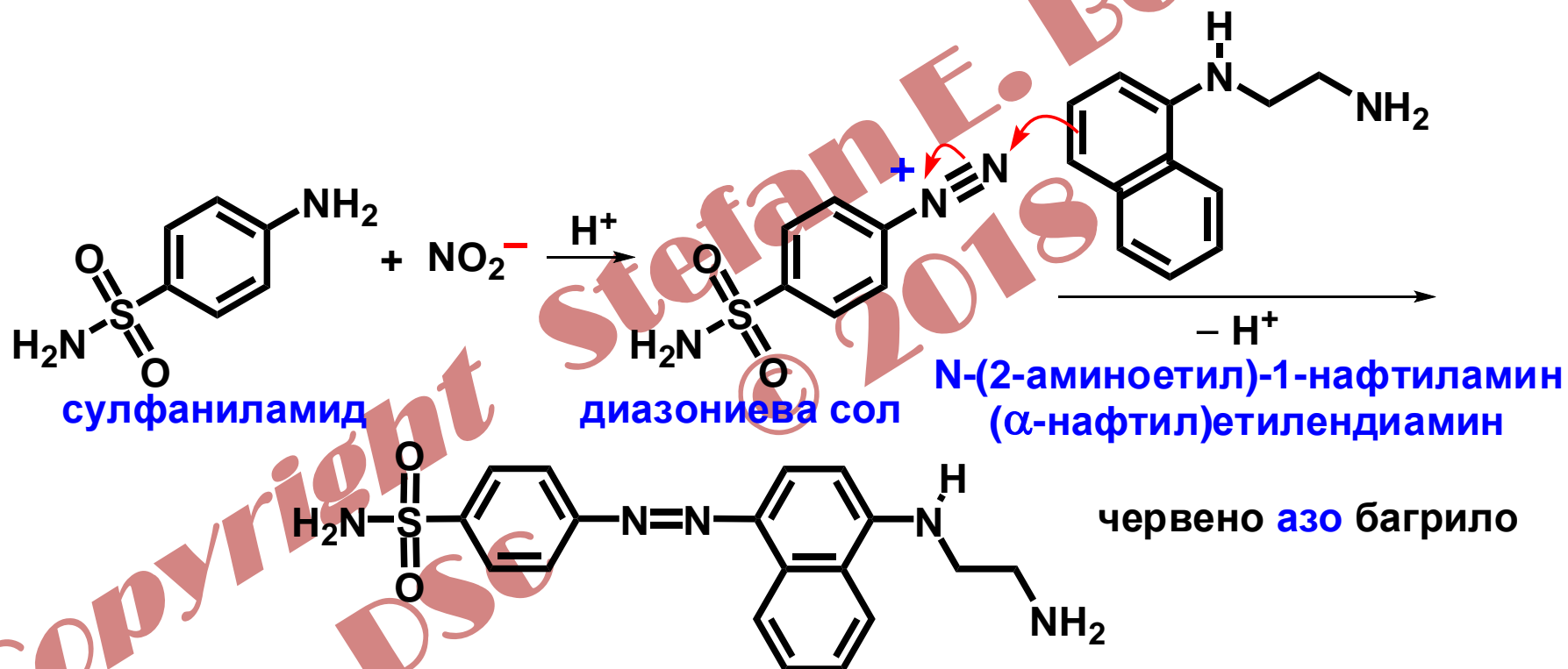
Вторичните амини образуват с HNO_2 N-нитрозамини.



Третичните амини не реагират с HNO_2 поради липса на водороден атом на N.

Диазотиране по Грис

Реакцията на първични ароматни амини с HNO_2 е била разработена от Грис като аналитичен тест за нитритен йон.



Образуваната diaзониева сол купелува с активирано ароматно съединение до червено багрило – положителен тест.

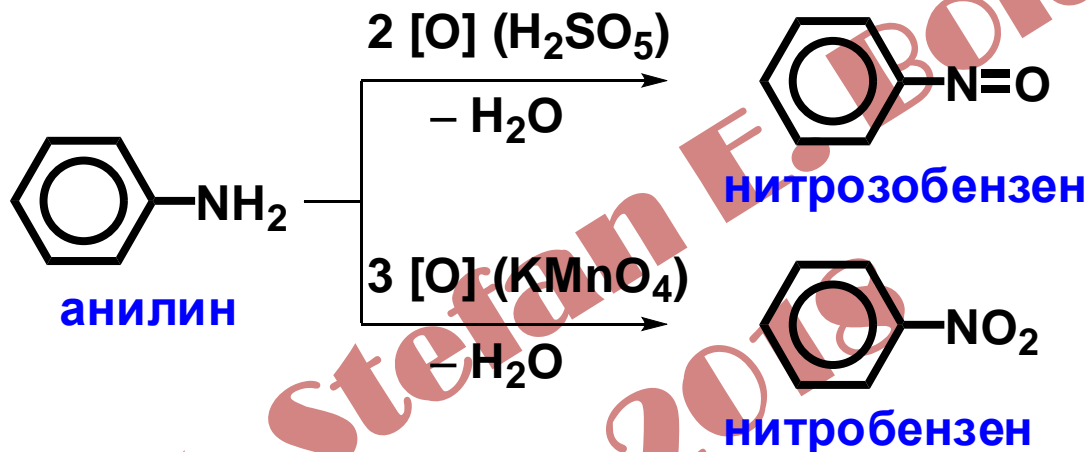
Тестът чрез диазотиране по Грис се е прилагал за доказване на нитритен йон във вода за пиене и в минали години в криминалистичната лабораторна практика за откриване следи от нитроглицерин (както и от други експлозиви), след освобождаване на нитрат.

Окисление на амини

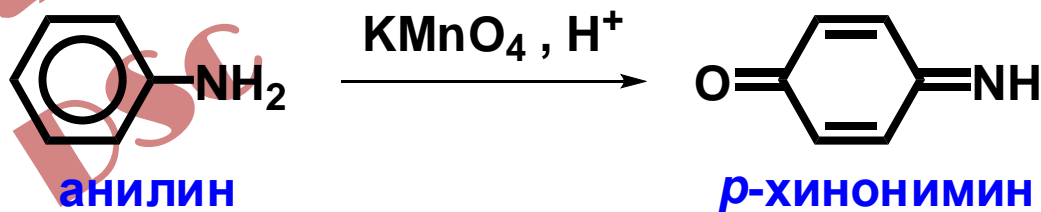
Продуктът от окисление на амини зависи от структурата на амина и вида на окислителя. Пероксисярната киселина (H_2SO_5) или водороден пероксид (H_2O_2) окисляват $R-CH_2NH_2$ до N-алкилхидроксиламин, който може да се окисли до алдоксим. Със същия окислител, R_2-CHNH_2 дава кетоксим, а $R_3-CN H_2$ – C-нитрозо съединение, което може да се окисли по-нататък до нитро съединение.

Безцветният анилин се окислява дори от въздуха при престояване до жълто, оранжево и червено оцветени азосъединения и полианилини.

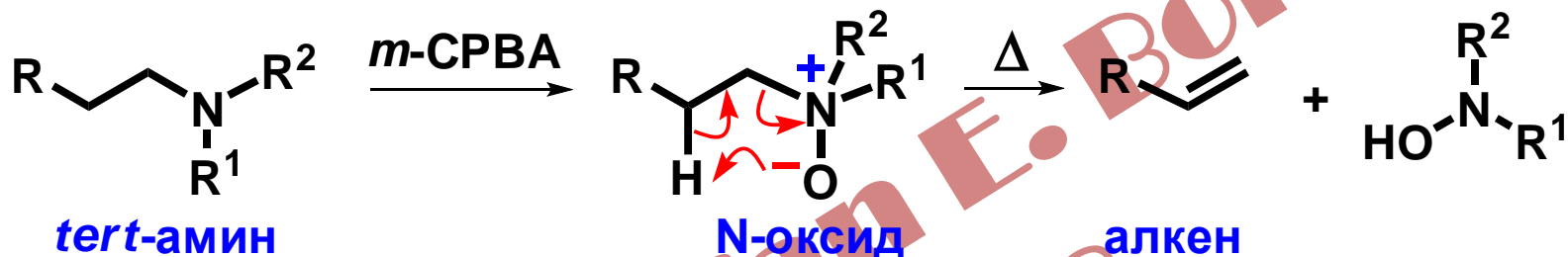
Ароматни амини може целено да се окислят до нитрозо- или нитро- производни.



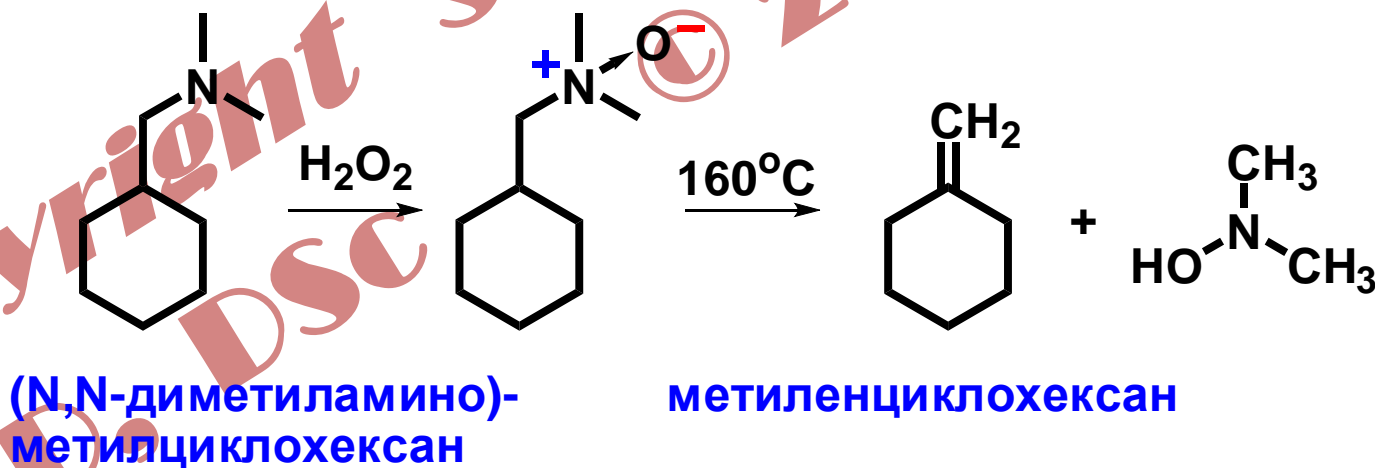
По-енергичното окисление води до хиноидна структура.



Елиминиране по Коуп (да не се смесва с прегрупировка на Коуп)
 Окислението на третични амини до междинни N-оксиди дава възможност за термично елиминиране по Коуп. Механизмът включва 5-членно преходно състояние. Реакцията дава същия резултат както Хофмановото елиминиране.

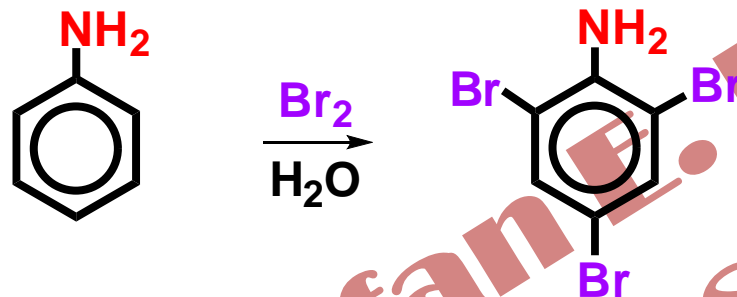


Пример: синтез на метиленциклохексан



От *Organic Syntheses*, 4, 612, 1963.

Специфични реакции на ароматни амини; примери с анилин
Амино групата е силно активираща и *орто*- и *пара*- ориентираща в S_EAr реакции. Високата реактантност на амино-заместени бензени представлява понякога трудност, защото не може да се спре многократното заместване.

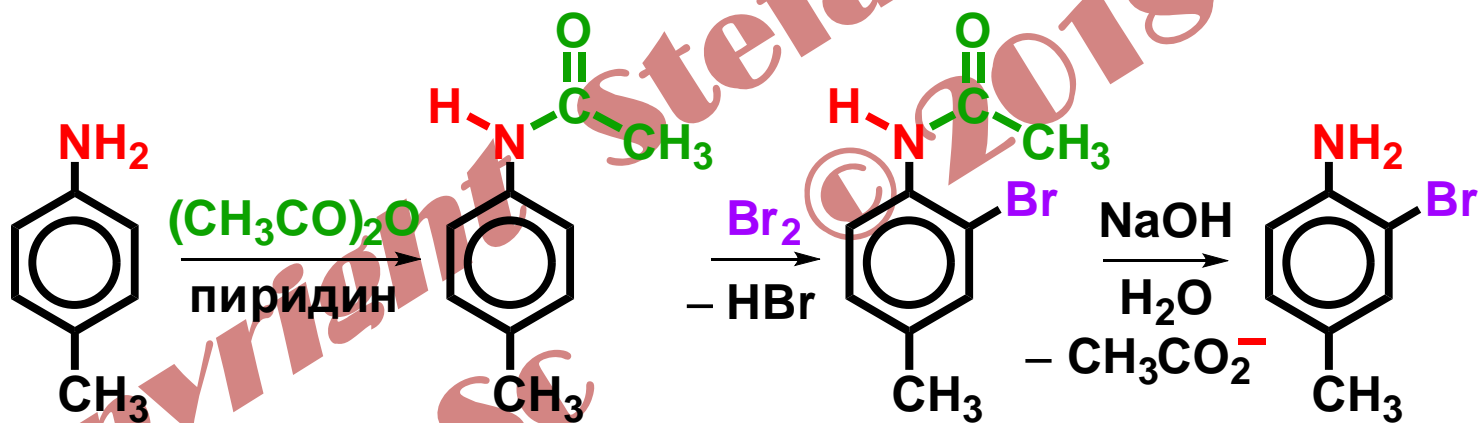


анилин 2,4,6-трибromoанилин 100%

Друга спънка са неуспешните реакции на Фридел-Крафтс с ариламинови защото NH_2 групата (Люисова основа) образува комплекс с катализатора AlCl_3 (Люисова киселина), което не позволява по-нататъшно протичане на реакцията.

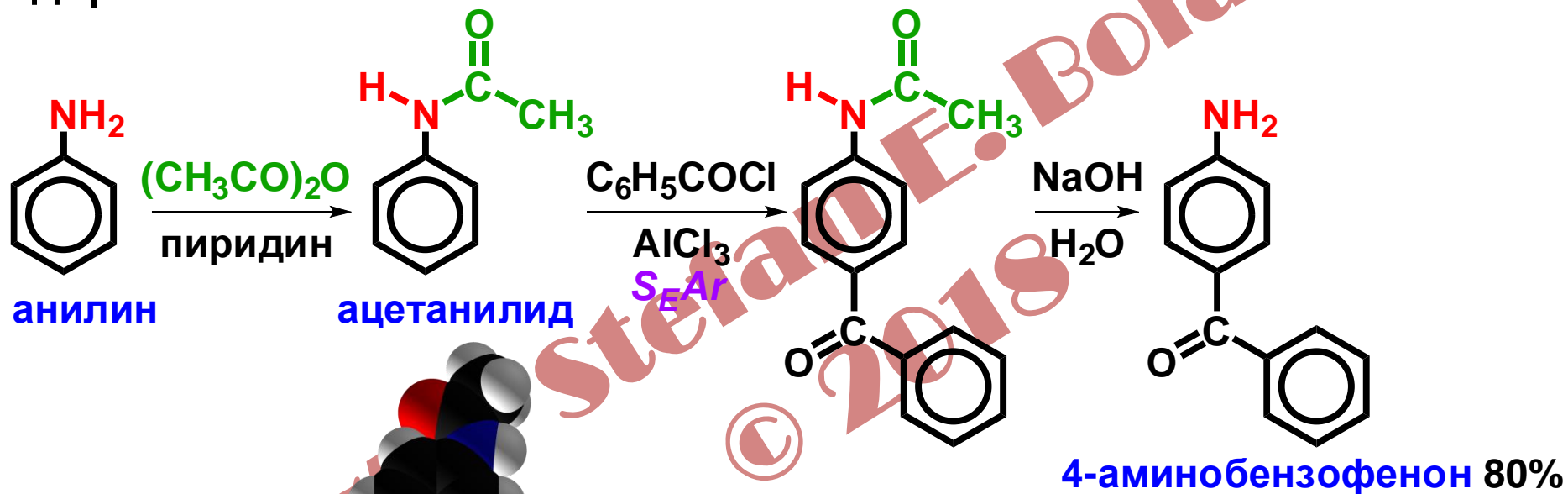
И двата недостатъка се преодоляват чрез използване на съответния амид, вместо свободен амин, т.е. прилага се **защита на амино групата като амид** и промяна на нейната функционалност.

Арилами́ни се превръщат в ацетами́ди с помощта на оцетен анхидрид. Въпреки че амидният заместител ($-\text{NHCOR}$) също е активиращ и *орто*- / *пара*- ориентант, той активира много по-слабо и е много по-малко основен от NH_2 поради делокализация на свободната електронна двойка с карбонилната група. В резултат, бромирането на N-ариламид спира на монобромно производно. След хидролиза на амида (снемане на защитата) се изолира бромиран ариламин, който е недостъпен от директно бромиране на амин.



2-бромо-4-метиланилин 79%

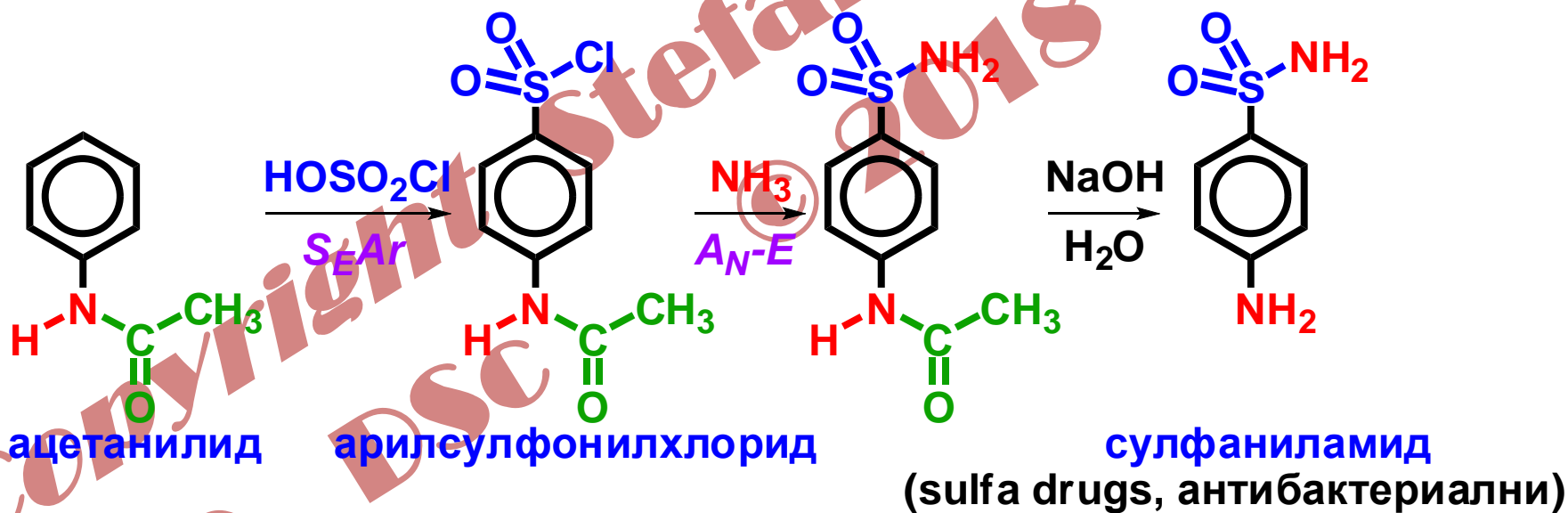
Алкилиране и ацилиране по Фридел-Крафтс също протичат нормално с N-ариламида, например *p*-бензоилирането на ацетанилид с бензоилхлорид. След хидролиза на амида се получава аминокарбонил кетон, който не може да се синтезира директно от анилин.



Модулирането реактантността на аминокислотни заместители на арени чрез формиране на амид е полезен трик позволяващ провеждане на редица *S_EAr* реакции, които иначе са невъзможни. Този подход има приложение и в индустрията, напр. в синтети на сулфаниламидни лекарства. (Повече за тях – в Тема 32.)

Суфонамидите са първите (преди пеницилин) клинично използвани антибактериални лекарства, които отварят пътя за антибиотичната революция в медицината.

Основната структура, **сулфаниламид** (тривиално име), се синтезира чрез хлоросулфониране на ацетанилид и следваща реакция на *p*-(N-ацетиламино)бензенсулфонил хлорида с амоняк или друг амин. Необходима е ацетилна защита на NH₂ в анилин за да протече желаната реакция и се спrene възможна NH₂ атака към реагента - сулфонил хлорид.

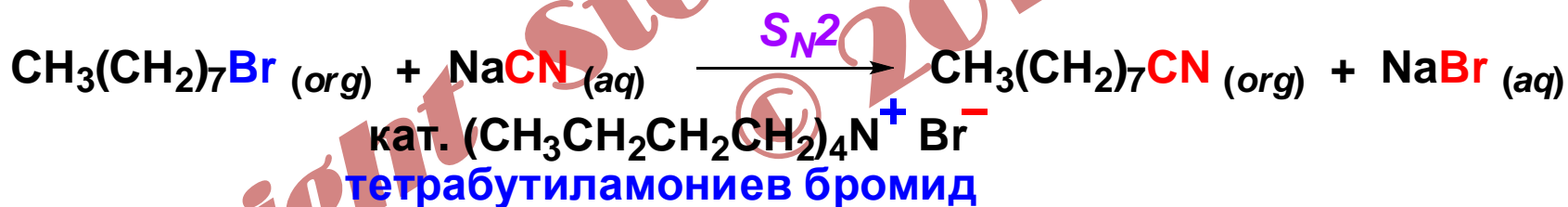


Забележете, че снемането на защитата засяга само амида в присъствие на суфонамид, чиято хидролиза е много по-бавна.

Междуфазови катализатори (phase-transfer catalyst, PTC)

Междуфазовият катализатор (МФК) облекчава преминаването на йони от една фаза в друга, където протича химичната реакция. Йонните реагенти са обикновено разтворими във водна фаза, но неразтворими в органичен разтворител в отсъствие на МФК.

Заместването на Br с CN в октилбромид разтворен в етер в контакт с воден разтвор или с твърд NaCN не протича поради ниската разтворимост на цианида в Et₂O и на бромидите във вода. Когато се прибави МФК, тетрабутиламониев бромид, реакцията протича бързо и успешно.



Подобни кватернерни амониени соли се прилагат широко в индустрията, напр.:



Биогенни амини

Биогенен амин (клас биомолекули) е съединение, което се синтезира (ендогенен) или попада (екзогенен) в жив организъм, растение или животно, и съдържа амино група.

Класификация по физиологично действие:

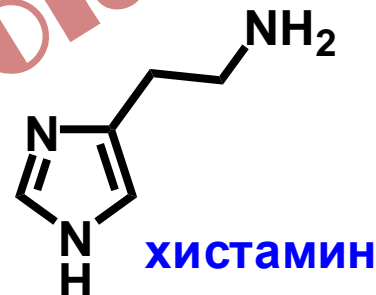
✓ **Невротрансмитери**

Хистамин

Получава се чрез декарбоксилиране на хистидин.

Невротрансмитер и силно вазоактивен – повишава или понижава кръвното налягане и пулса. Отговорен е също за локалния имунен отговор и регулира физиологичните функции на червата. Най-често се асоциира в ежедневието с алергична реакция придружена от сърбеж, болка и свръхсекреция в носа, сенна хрема.

Антихистаминови препарати са хистаминови антагонисти. Те облекчават алергичните симптоми чрез блокиране действието на хистамина.

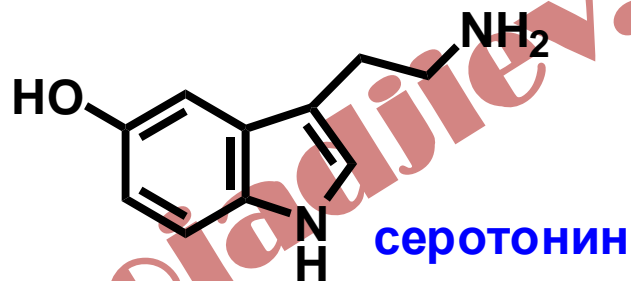


Серотонин Произлиза от триптофан.

Намира се главно в ЦНС и в чревния тракт, но където регулира движението на червата.

Участва в регулацията на телесната температура, съня, апетита, повръщането, агресивността, сексуалността и паметта.

Познат е още като "хормон на щастието".



Три невротрансмитера, които са **катехоламини**:

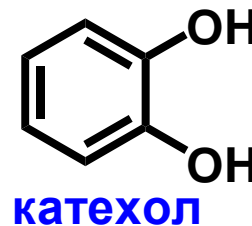
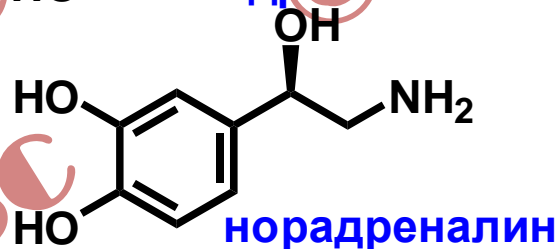
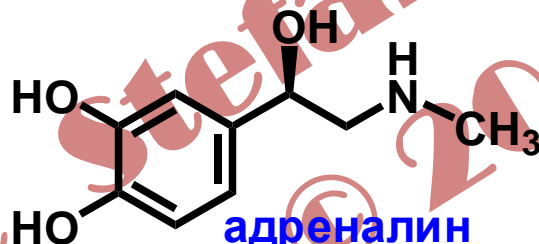
Адреналин



Норадреналин

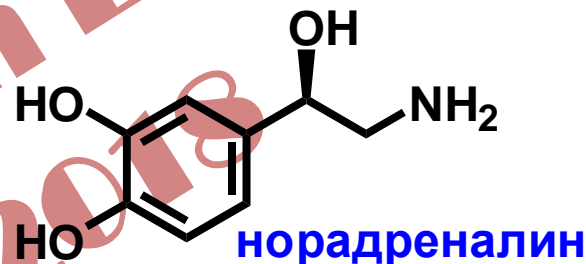
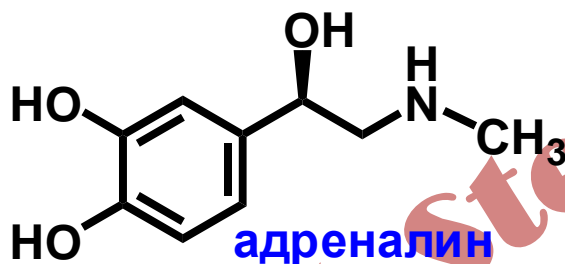


Допамин



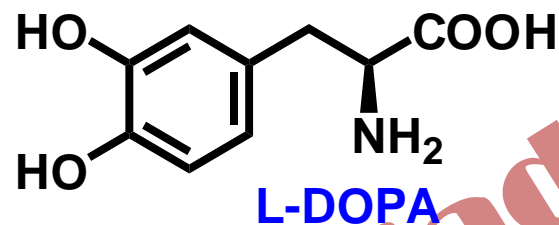
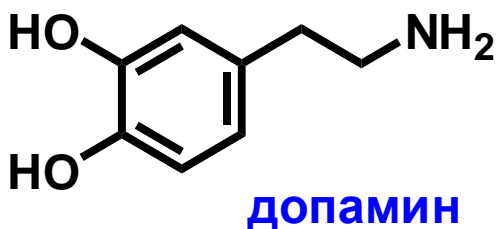
Биосинтезът им е свързан и започва от тирозин.

Адреналин (също в Тема 32) Той се произвежда в клетките на надбъбречната жлеза и в някои неврони. Синтезира се от фенилаланин и тирозин. **Адреналинът се нарича също хормон на стреса**, защото се отделя усилено в заплашваща обстановка и основната му роля е да подготви организма за справяне с възникналата ситуация – страх, гняв, опасност, усилено физическо натоварване. Той влияе също и на емоционалното състояние.



Норадреналин (също в Тема 32) Норадреналинът, като **хормон на стрес**, влияе на мозъчни участъци, които контролират вниманието към и действия в отговор на внезапни промени в обкръжаващата среда (пример – внезапно спиране на асансьор).

(В химичната номенклатура, **нор-** означава с една метиленова група (CH_2) **по-къса верига** и **хомо-** означава с една метиленова група **по-дълга верига**.)



Допамин Хормон и невротрансмитер, синтезиран в невроните от тирозин. Той е предшественик в биосинтеза на норадреналин и адреналин. Допаминът участва като невротрансмитер в регулацията на множество процеси в централната и периферна нервна система и като хормон – в регулацията на бъбреците. Допаминът обикновено се асоциира с **усещане на удоволствие**. Той играе важна роля в редица психични процеси, като мотивация и концентрация за работа, както и при възникване на зависимост от психотропни вещества (хероин). Понижената или повишена допаминова активност е свързана с редица неврологични и психични заболявания. Шизофренията се характеризира с повишена допаминова активност в ЦНС. Допаминът има значение за болестта на Паркинсон (тремор), за чието лечение е предложена непротеиногенната L-DOPA, която се превръща в допамин в мозъка и тялото.

✓ **Ендогенни амини в незначително количество**

Фенилетиламин ((2-фенил)етиламин; β -фенилетиламин)

и негови аналози

Те функционират основно като невромодулатори и/или невротрансмитери.

Фенилетиламинът е психоактивен и има стимулаторен ефект. Спомага за освобождаване на норадреналин и допамин.



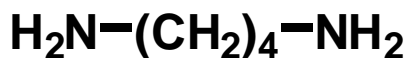
фенилетиламин

триптамин

Триптамин Той се среща в малко количество в мозъка на бозайници където се предполага, че има роля на невромодулатор и невротрансмитер. Участва в регулацията на секрецията на серотонин, норадреналин и допамин.

Триптаминът е също алкалоид в растенията.

Путресцин и **кадаверин** се получават от разпадане на аминокиселините в живи или мъртви организми и са токсични в по-големи дози. Те са с неприятна миризма на изгнило, разпадащо се месо (разлагане на кадавъра – путрификация). Намират се също в **семенна течност** и в някои микроалги, заедно с подобните молекули на спермидин и спермин.



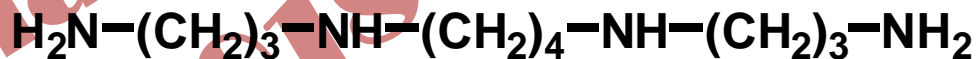
путресцин; бутан-1,4-диамин
(тетраметилендиамин)



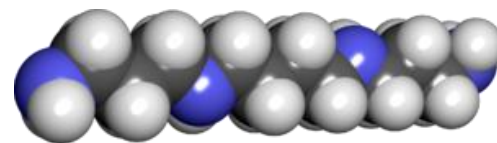
кадаверин; пентан-1,5-диамин
(пентаметилендиамин)



спермидин



спермин

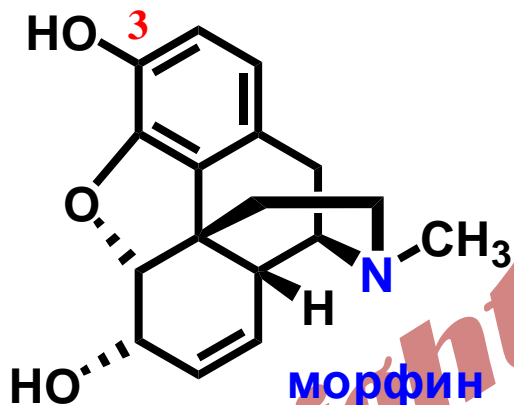


Спермидин и **спермин** са **полиамини**, които участват в метаболизма на всички еукариоти. Двата амина се намират в семенната течност на животни и на тях се дължи характерната миризма на сперма, от която са били първоначално изолирани.

Алкалоиди

Природни съединения съдържащи азотен атом. Исторически са били изолирани само от растения, но се срещат и в бактерии, гъби и животни. Известни са > 20000 алкалоида и все още сред тях или сред новооткритите се търсят висока или нова физиологична активност.

Първият индивидуално изолиран алкалоид (1804 г.) е морфинът (*Morpheus*, Морфей – бог на сънищата) от сънотворен мак.



Морфинът е много силен аналгетик, известен от древността. Използва се широко срещу остра и хронична болка; миокарден инфаркт, раждане. Към него се развива силно пристрастяване.



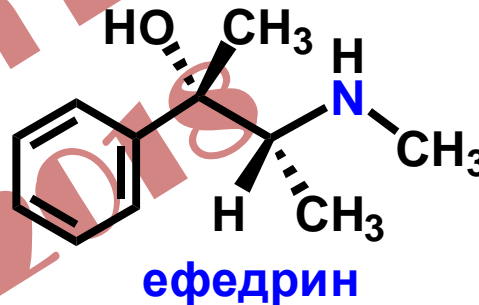
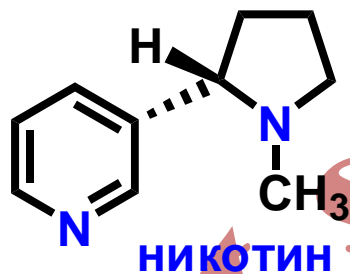
извличане на опиум от мак



Morpheus и Iris
Ирида - дъгата

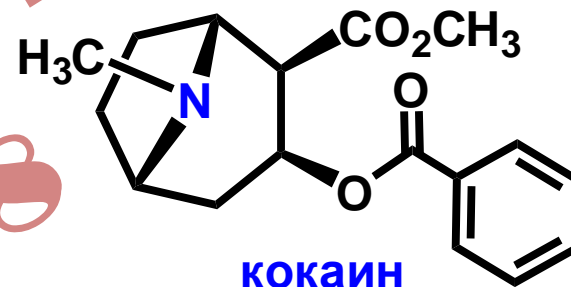
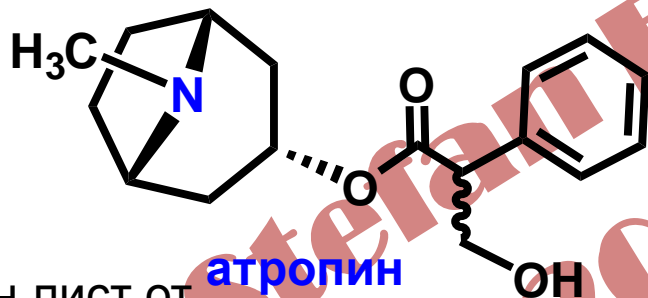
Кодеинът е 3-метилов етер на морфин. Той е опият и противокашлично средство.

Никотин Биосинтезира се в сем. Картофови; в тютюн. Силно отровен е (30-60 mg LD за хора). Повлиява мозъка с усещане за еуфория и удоволствие, но към него се пристрастява. Никотинът действа на централната и периферна нервна система. На кръвоносните съдове причинява свиване, което предизвиква нарастване на кръвното налягане. Слюнчените жлези се възбуждат от никотина и секретират обилно.



Ефедрин и псевдоефедрин са бронходилатори. Ефедрин се използва за предпазване срещу ниско кръвно налягане. Съединението потиска апетита. Прилага се срещу хрема за отпушване на носа.

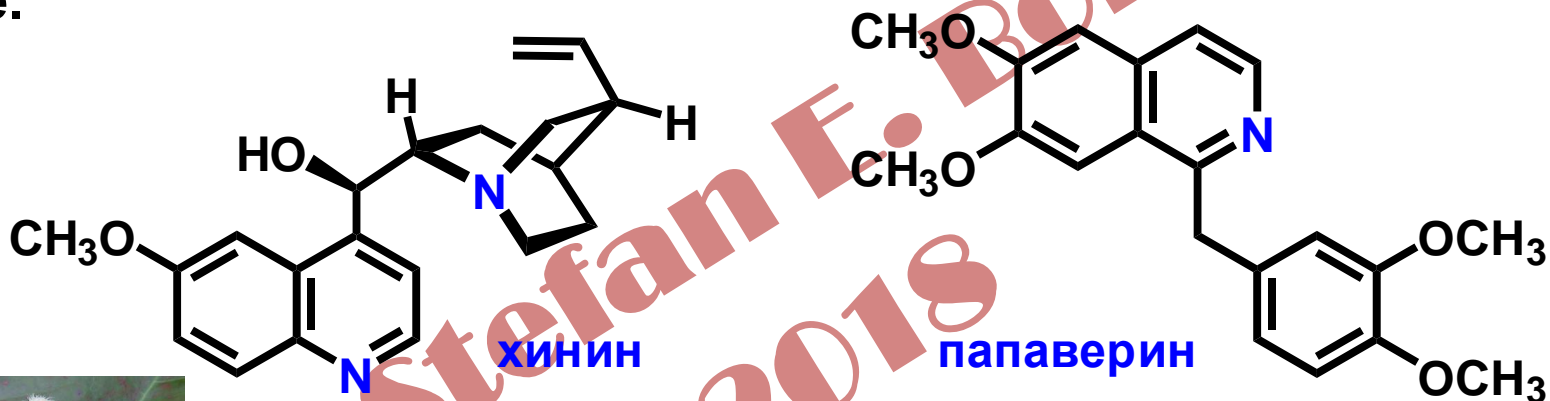
Атропин Той се намира в особено висока концентрация в растението *Atropa belladonna* (от „хубава жена“ с големи очи защото алкалоидът разширява зениците). Атропинът е антидот при отравяне с някои нервно-паралитични агенти и пестициди. Прилага се в капки за очи за временна парализа на мигането и за разширяване на зениците, както и срещу нисък пулс.



Дори един сдъвкан лист от беладона може да е фатален

Кокаин Алкалоидът е мощен стимулант и анестетик, но не се прилага повече в медицината поради силно пристрастяване. На основа неговата структура са известни аналози без това отрицателно свойство. Вероятно е вторият, след канабис, нелегално приеман наркотик. Да – имало е малко количество кокаин в оригиналната рецепта на Кока-Кола, но то е било отстранено в 1906 г.

Хинин Добива се от кората на дървета от рода *Cinchona* (затова два стереоизомера на хинина са цинхонин и цинхонидин). Хининът потиска растежа и възпроизвеждането на плазмодиите на маларията и е ценно, все още употребявано антималярийно средство. Притежава също антипиретично и аналгетично действие.



Cinchona pubescens
в Централна и Южна Америка

Папаверин Алкалоид от опиума. Има силно спазмолитично действие, с което се лекуват спазми в храносмилателния тракт, в жлъчните пътища, в уретрата. Прилага се като лекарство при ерекционна дисфункция.

***Copyright* Stefan E. Boiadjev, PhD**
© 2018