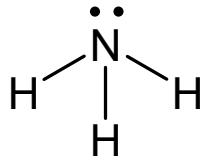


# AMMINE

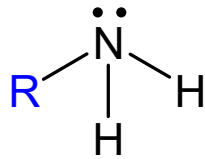
## Struttura e classificazione

Sono derivati dell'ammoniaca. Molto importanti nel mondo biologico.

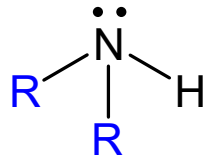
A seconda del numero di atomi di C legati all'azoto si dividono in:



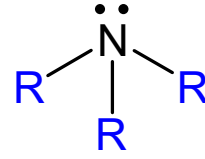
**Ammoniaca**



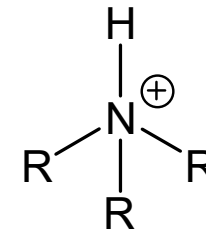
**Ammina 1°**



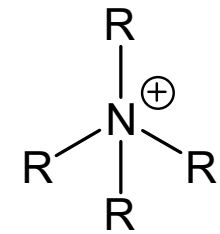
**Ammina 2°**



**Ammina 3°**



**Sale di ammonio  
di ammina 1°, 2° o 3°**

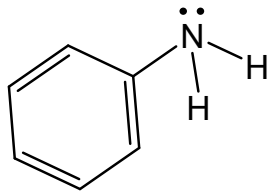


**Sale di ammonio  
quaternario**

A seconda del tipo di residuo R si dividono in:

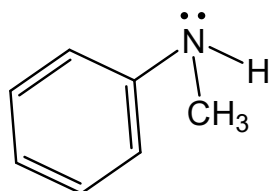
### Ammine aromatiche

se almeno un residuo è aromatico



**Anilina**

Ammina  
aromatica 1°

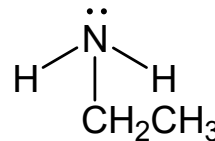


**N-metilanilina**

Ammina  
aromatica 2°

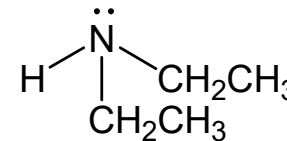
### Ammine alifatiche

tutti i residui sono alifatici



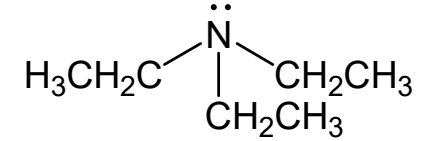
**metilammina**

Ammina alifatica 1°



**dimetilammina**

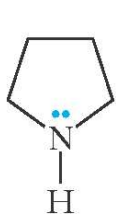
Ammina alifatica 2°



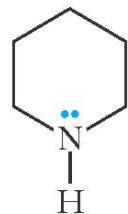
**trimetilammina**

Ammina alifatica 3°

### Ammine alifatiche eterocicliche



**Pirrolidina**

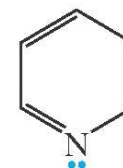


**Piperidina**

### Ammine aromatiche eterocicliche



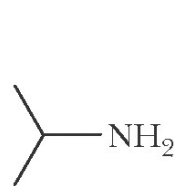
**Pirrolo**



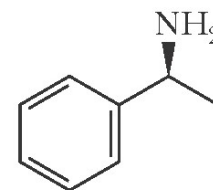
**Piridina**

## Nomenclatura

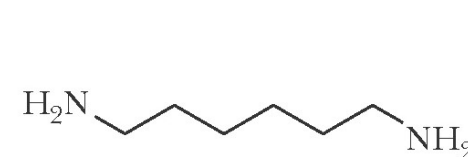
1. Individuare catena principale (più lunga)
2. Eliminare la -o di alcano e aggiungere -ammina
3. Numera la posizione su cui si trova N, sempre partendo da estremità che porta a n. più basso



2-Propanammina

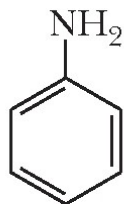


(S)-1-Feniletanamina

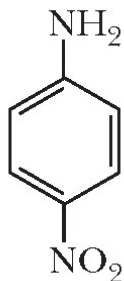


1,6-Esandiamina

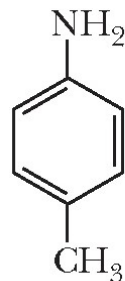
## Anilina è nome IUPAC



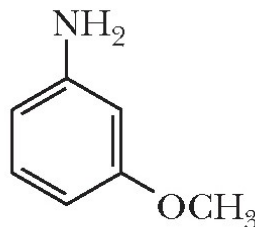
Anilina



4-Nitroanilina  
(*p*-Nitroanilina)

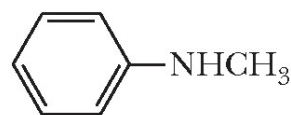


4-Metilanilina  
(*p*-Toluidina)

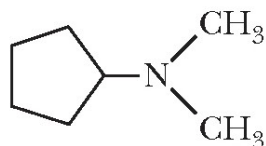


3-Metossianilina  
(*m*-Anisidina)

**Ammine 2° e 3°:** nome come ammine primarie, con sostituito su N

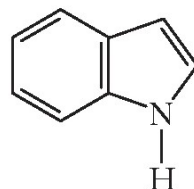


N-Metilanilina

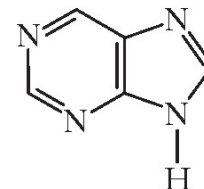


N,N-Dimetil-  
ciclopentanamina

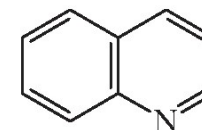
**Ammine eterocicliche aromatiche** il cui nome è accettato da IUPAC



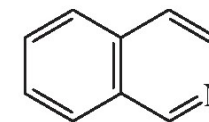
Indolo



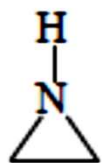
Purina



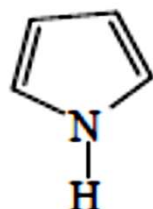
Chinolina



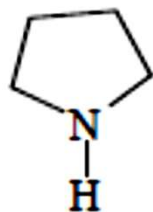
Isochinolina



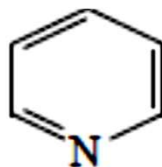
aziridina



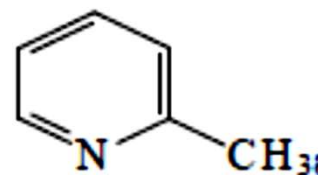
pirrolo



pirrolidina



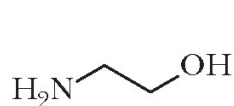
piridina



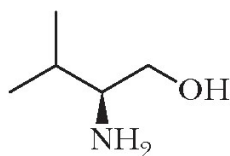
2-metilpiridina

**Ammina** ha priorità bassa secondo IUPAC per cui è un sostituito se presente alcol, o acido carbossilico.

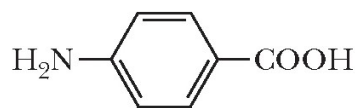
E' sostituito ammino-



2-Amminoetanolo

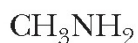


(S)-2-Ammino-3-metil-1-butanolo

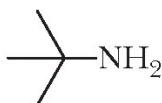


Acido 4-amminobenzoico

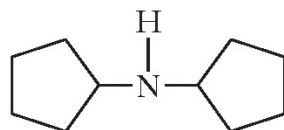
## NOMI COMUNI



Metilammina



terz-Butilammina



Diciclopentilammina

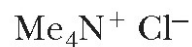


Trietilammina

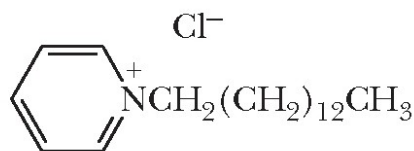
**Tabella 13.1** Sei gruppi funzionali in ordine di priorità crescente

	Gruppo funzionale	Suffisso se ha la priorità più alta	Prefisso se ha la priorità più bassa
	Carbossile	acido -oico	—
	Aldeide	-ale	osso-
	Chetone	-one	osso-
	Alcol	-olo	idrossi-
	Ammina	-ammina	ammino-
	Solfidril	-tiolo	mercapto-

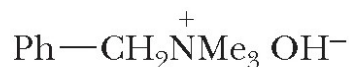
## NOME dei Sali di tetraammonio



Cloruro di tetrametilammonio



Cloruro di tetradecilpiridinio  
(Cloruro di cetilpiridinio)  
antibatterico  
(collutorio)



Idrossido di benziltrimetilammonio

## NOME dei Sali di ammonio



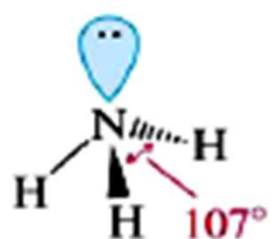
Cloruro di trietilammonio



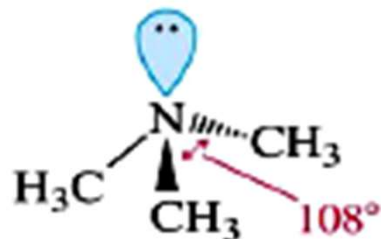
Acetato di piridinio

# Struttura delle ammine

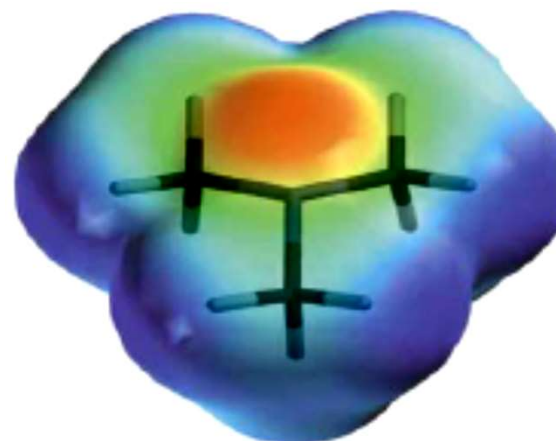
L'azoto è ibridizzato  $sp^3$  con un doppietto elettronico in un orbitale di non legame



ammoniaca



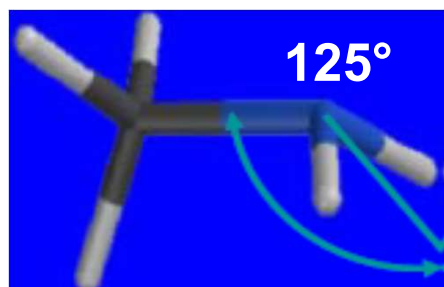
trimetilammina



Mappa di potenziale elettrostatico della trimetilammina

## Geometria dell'azoto

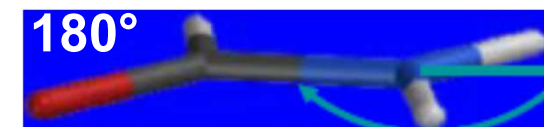
L'angolo che C-N forma con la bisettrice di H-N-H è una misura del tipo di ibridizzazione



$CH_3-NH_2$  N è  $sp^3$

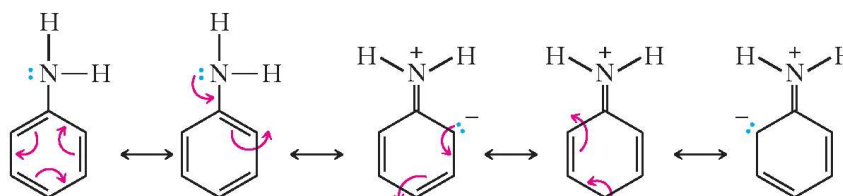


$C_6H_5-NH_2$   
 mesomeria: N intermedio tra  $sp^2$  e  $sp^3$

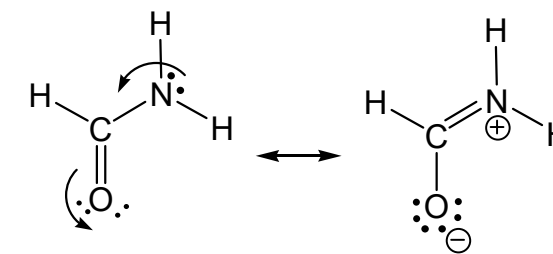


$HCO-NH_2$   
 mesomeria: N è  $sp^2$

No risonanze



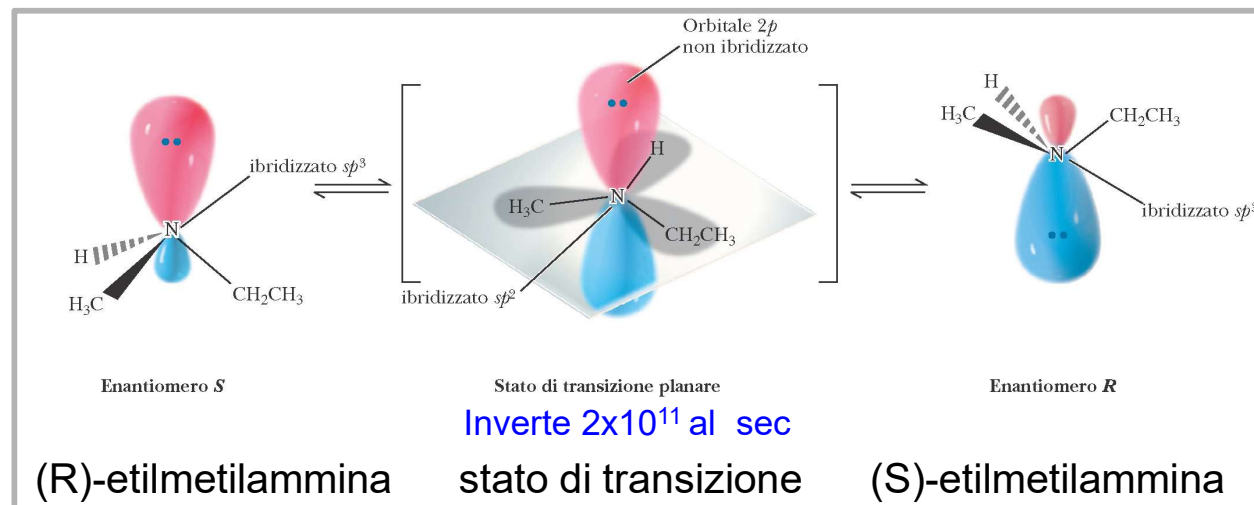
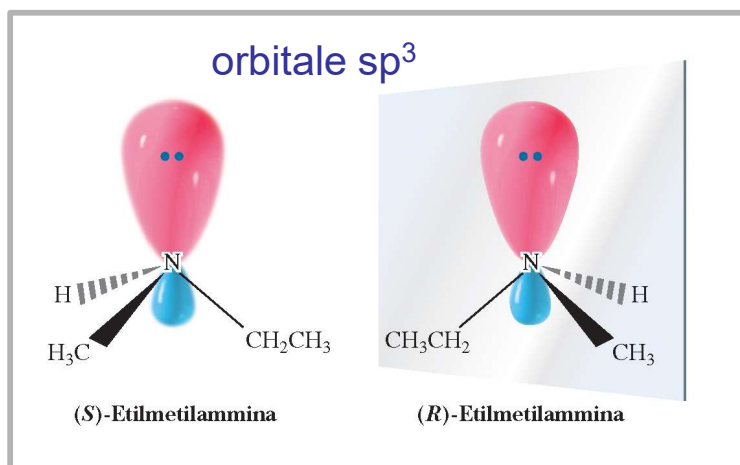
Interazione della coppia di elettroni sull'azoto con il sistema  $\pi$  dell'anello aromatico



risonanza ammidica

## Stereochimica delle ammine: chiralità dell'N

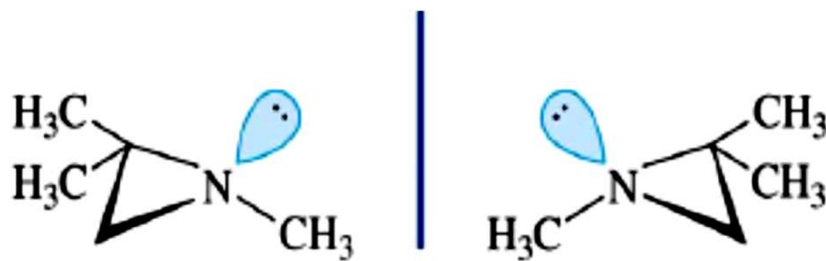
L'azoto deve avere tre gruppi diversi e un doppietto; gli enantiomeri però non possono essere separati a causa dell'inversione molto veloce attorno all'N.



## Ammine chirali

- Ammine con un C chirale: 2-butanammina
- Sali di ammonio quaternario con quattro gruppi diversi legati a N
- Ammina in cui l'N non può invertire configurazione

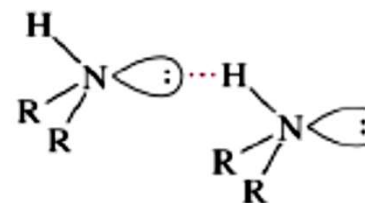
(R)-1,2,2-trimetilaziridina



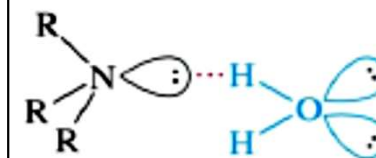
(S)-1,2,2-trimetilaziridina

## Punti di ebollizione

- N-H è meno polare di O-H
- Legame idrogeno più debole
- Le ammine terziarie non formano legami H



Le ammine primarie e secondarie possono accettare o donare legami H



Le ammine terziarie possono solo accettare legami H

$P_{eb}$   $CH_3CH_2CH_3$  ( $\mu=0D$ )  
- 42°C  
nessun legame H

$CH_3CH_2NH_2$  ( $\mu=1.2 D$ )  
17°C  
deboli legami H

$CH_3CH_2OH$  ( $\mu=1.7 D$ )  
78°C  
forti legami H

$P_{eb}$   $CH_3CH_2CH_2NH_2$   
50°C

$CH_3CH_2NHCH_3$   
34°C

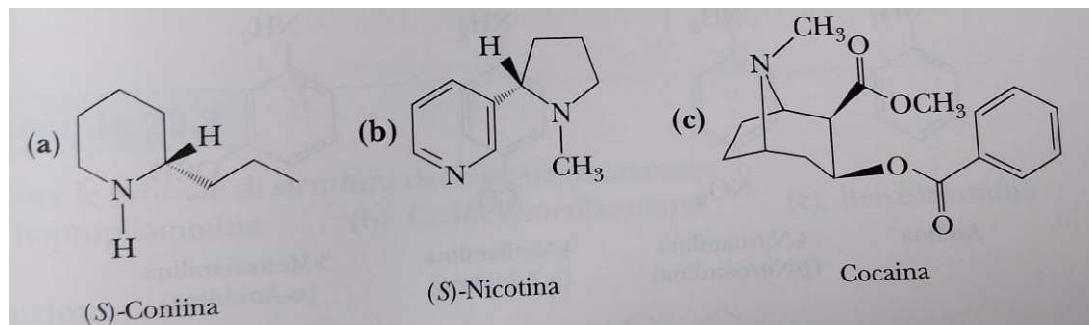
$(CH_3)_3N$   
3°C

Il punto di ebollizione di ammine isomeriche diminuisce passando dalle primarie alle secondarie alle terziarie. Le ammine primarie hanno 2 idrogeni sull'azoto in grado di formare 2 legami H intermolecolari, le secondarie ne hanno uno, le terziarie nessuno.

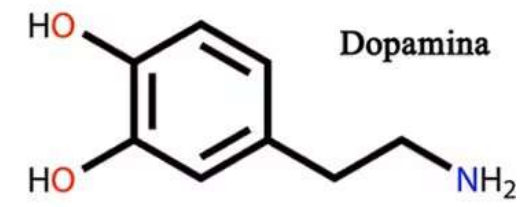
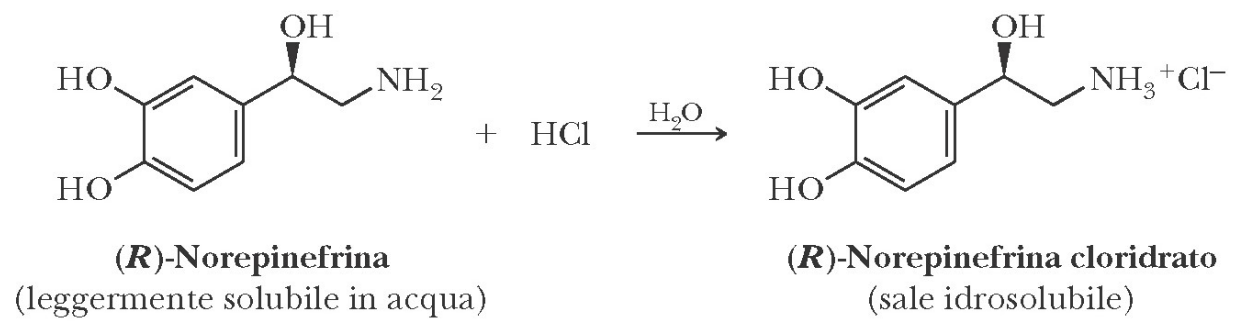
Ben solubili in acqua finché parte lipofila non troppo importante. Più solubili a pH acido!

# Molto importanti nel mondo biologico

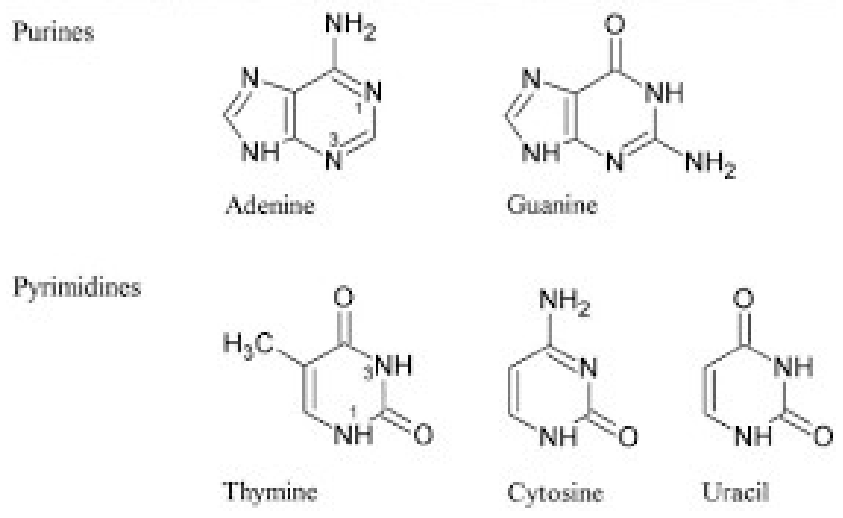
Alcaloidi: composti organici di origine vegetale, fisiologicamente attivi per l'uomo



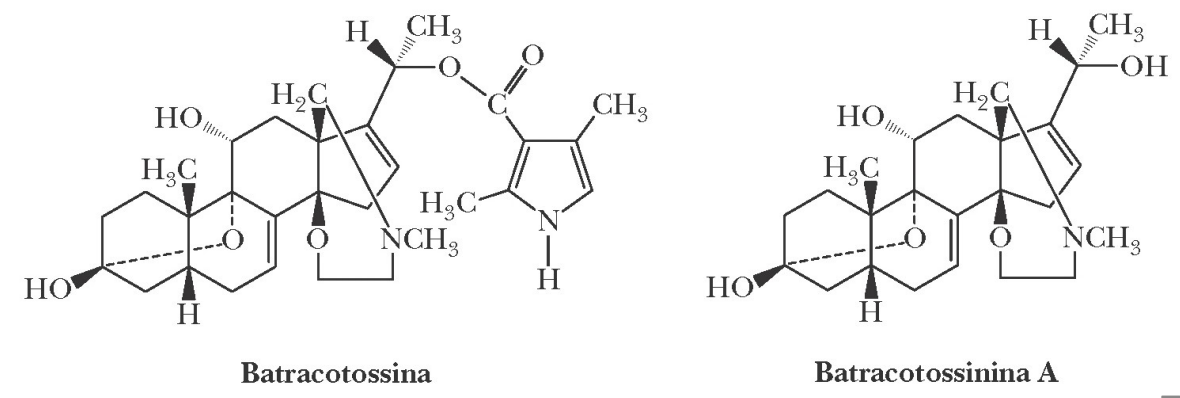
## Neurotrasmettitori



## Basi azotate di acidi nucleici



## Veleno delle rane frecce avvelenate

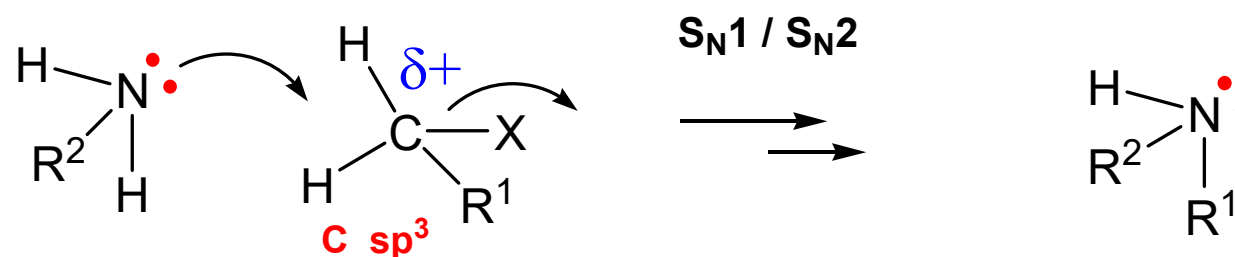


# Reattività delle ammine (doppio elettronico)

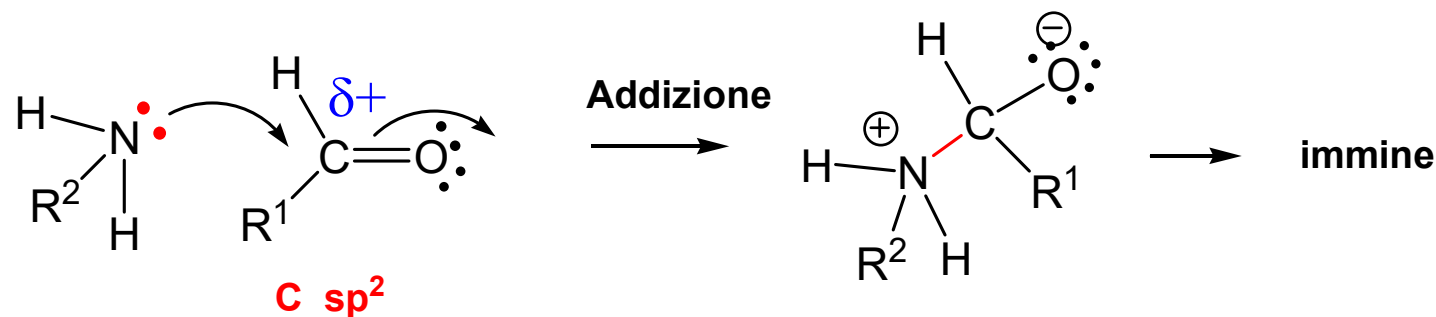
1 - Reazioni delle ammine come Basi, con Acidi

2 - Reazioni delle ammine come Nucleofilo, con Elettrofili:

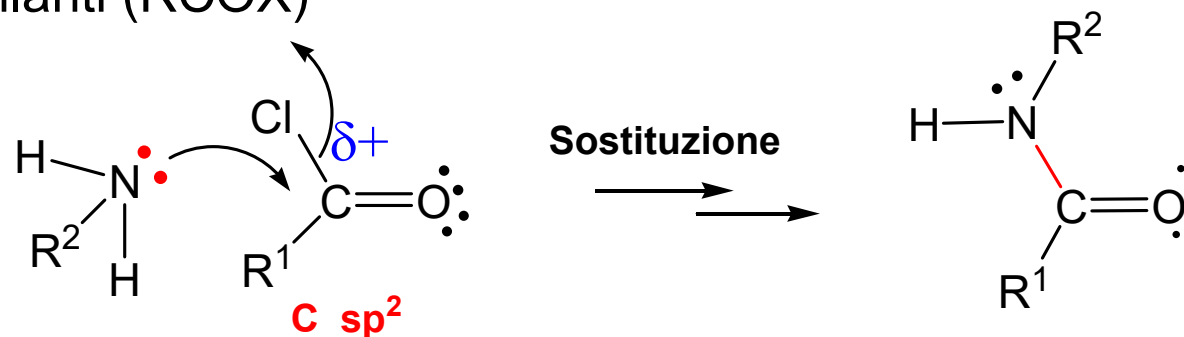
a – Sostituzione su agenti alchilanti (RX e ROTs)



b – Addizione con aldeidi e chetoni



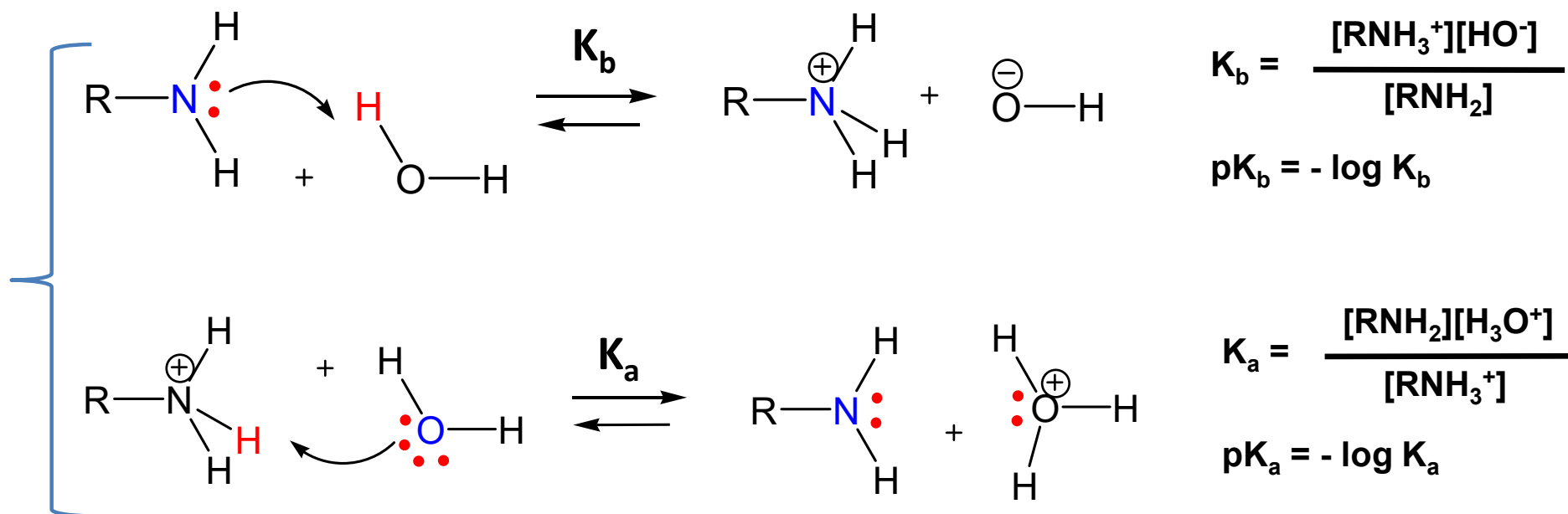
c – Agenti acilanti (RCOX)





# Proprietà acido-base delle ammine

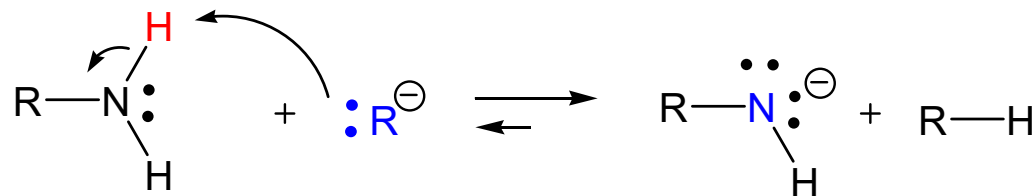
Più basiche di H<sub>2</sub>O o ROH perché N è meno elettronegativo. Sono tutte basi deboli e danno idrolisi basica.



Questi due equilibri sono strettamente connessi uno all'altro per cui generalmente si parla del  $pK_a$  degli acidi coniugati delle ammine. Più grande è la  $pK_a$  dell'ammonio, più l'acido è debole e quindi l'ammina è una base forte

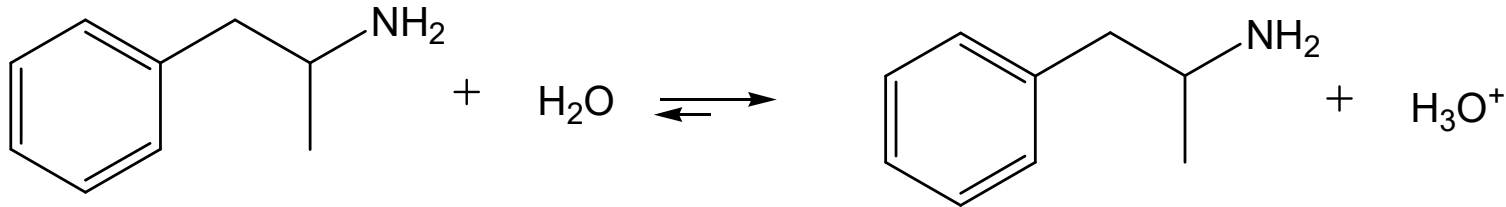
$$pK_b = pK_w - pK_a$$

INVECE le ammine sono acidi debolissimi ( $pK_a$  ammina = 35)





Qual è la quantità di anfetamina ( $pK_b = 3.2$ ) presente nel sangue a  $pH = 7.4$  come  $R-NH_2$  e qual è quella della specie  $RNH_3^+$  ?



$$pK_a = 14 - pK_b = 14 - 3.2 = 10.8$$

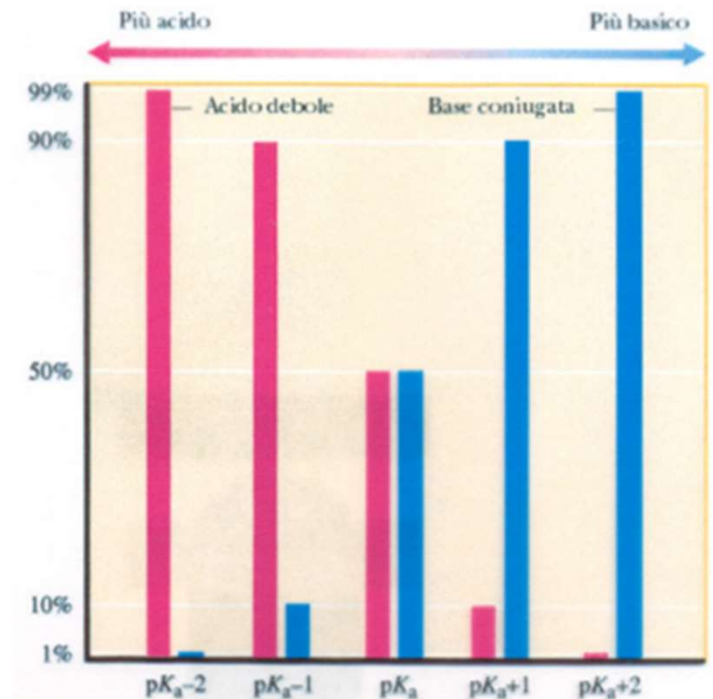
$$pH = pK_a - \text{Log} [\text{HA}]/[\text{A}^-]$$

$$7.4 = (14-3.2) - \text{Log} [\text{RNH}_3^+]/[\text{RNH}_2]$$

$$\text{Log} [\text{RNH}_3^+]/[\text{RNH}_2] = 10.8-7.4 = 3.4$$

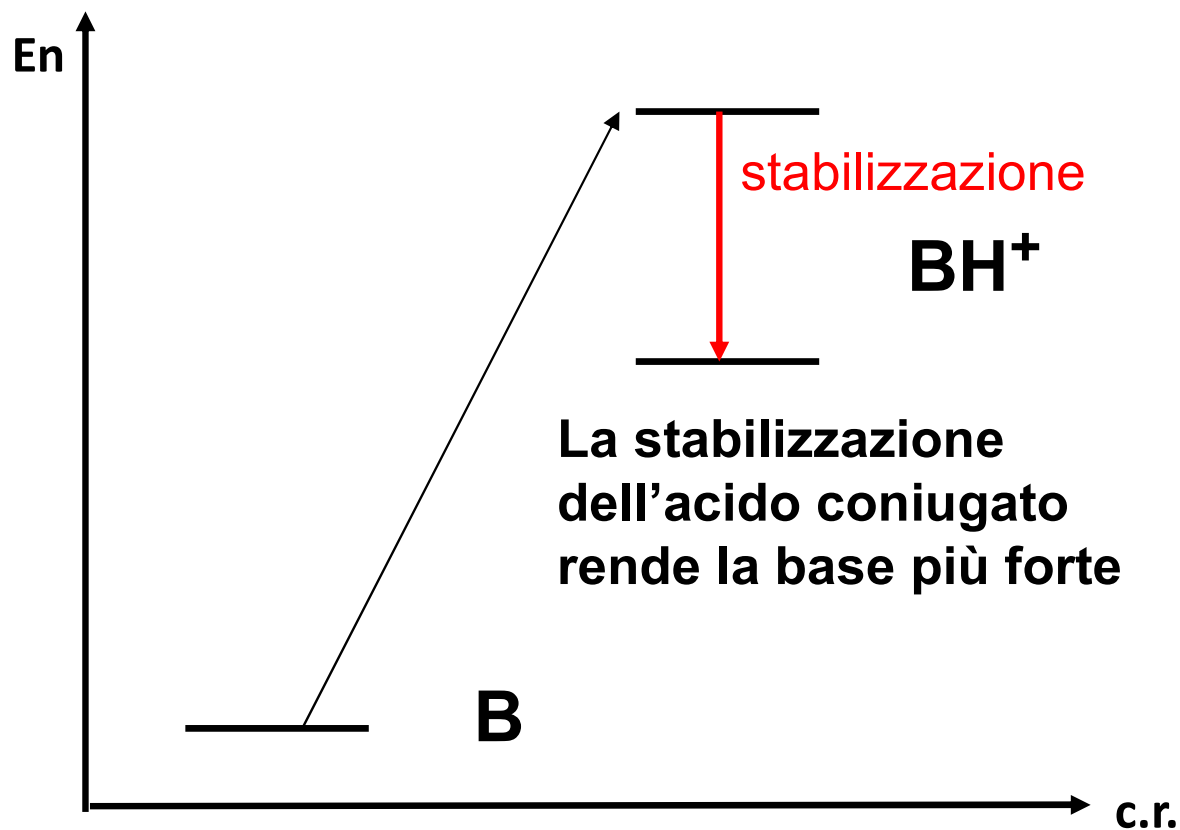
$$[\text{RNH}_3^+]/[\text{RNH}_2] = 10^{3.4}$$

Dipendenza della concentrazione di un acido debole e della sua base coniugata dal pH



## Fattori che influenzano la $K_b$

I fattori che stabilizzano lo ione ammonio  $\text{RNH}_3^+$  ( $\text{BH}^+$ ) rendono la protonazione meno endotermica e la facilitano (ammina più basica).



### FATTORI DI STABILIZZAZIONE

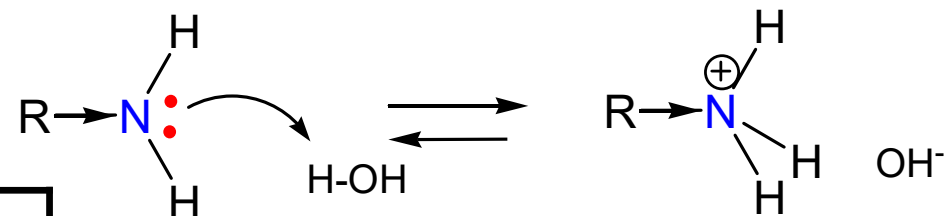
- risonanza
- effetti polari
- ibridizzazione
- solvatazione

Tutte le ammine alifatiche hanno circa la stessa basicità ( $pK_b = 3.2 - 4.8$ ) e sono più basiche dell'ammoniaca, grazie effetto elettrondonatore di R

	$pK_b$	$pK_a$
$NH_3$	4.75	9.25
$CH_3-NH_2$	3.34	10.66
$CH_3-\underset{\substack{  \\ CH_3}}{NH_2}$	3.27	10.73
$CH_3-\underset{\substack{  \\ CH_3}}{\overset{\substack{  \\ CH_3}}{N}}$	4.19	9.81

**Gruppo  
elettrondonatore**

La stabilità dello ione ammonio è determinata sia da effetti induttivi che di solvatazione



Rende doppietto più disponibile

Stabilizza carica +

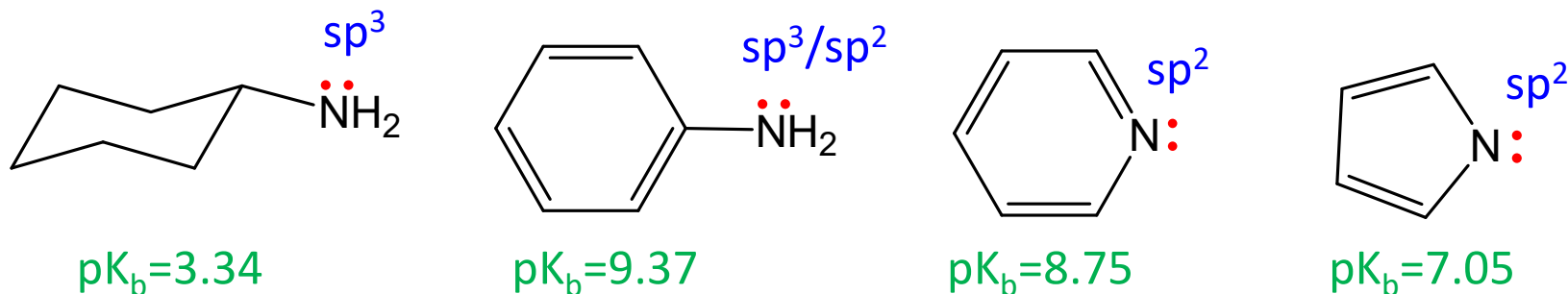
**Aumenta la forza della base**

$pK_a$  maggiore

$pK_b$  minore

La trimetilammina è fuori sequenza per effetto della solvatazione

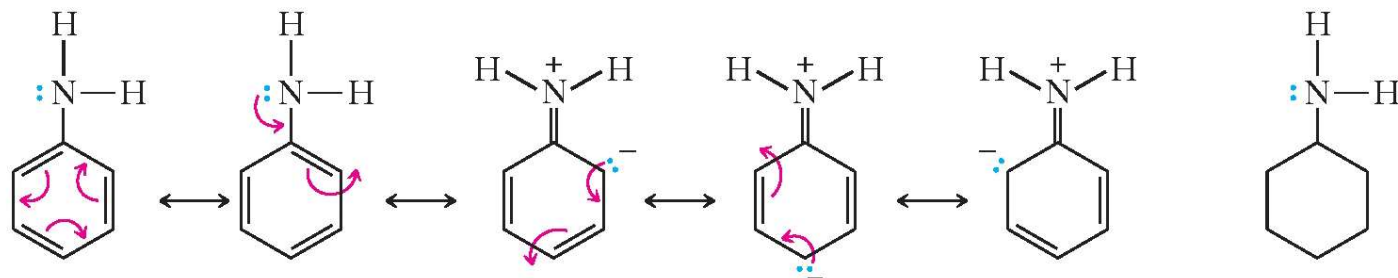
Le ammine aromatiche ed eterocicliche aromatiche sono molto meno basiche delle alifatiche



**Effetto dell'ibridizzazione:** Maggiore il carattere s dell'orbitale (da  $sp^3$  da  $sp^2$ ) più elettroni sono vicini al nucleo e più questi sono trattenuti, quindi ammina meno basica.

**Basicità**  $sp^3 > sp^2 > sp$

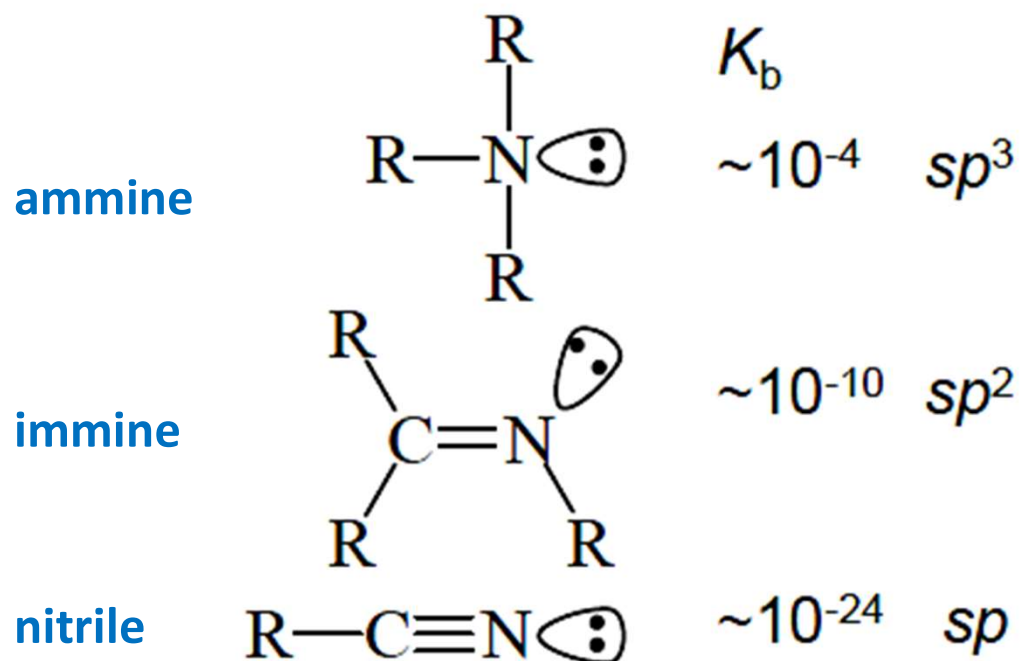
In più nelle ammine aromatiche, è molto importante la risonanza (o mesomero): gli elettroni di non legame dell'N sono delocalizzati sull'aromatico -> meno disponibili (ancora meno basico)



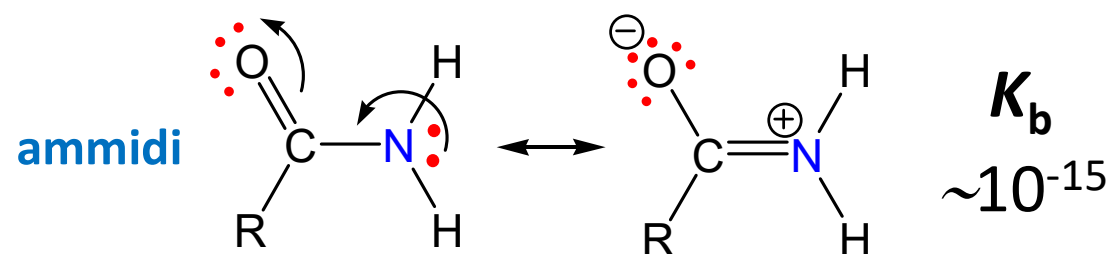
Interazione della coppia di elettroni sull'azoto con il sistema  $\pi$  dell'anello aromatico

Nelle alchilammine non è possibile la risonanza

## «Basicità» di altri composti azotati

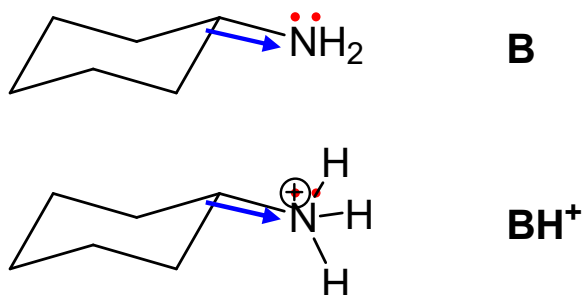


Si spiega con **ibridizzazione**:  
 aumentando il carattere s  
 dell'ibrido l'elettrone è più  
 trattenuto dal nucleo  
 → la base è più debole

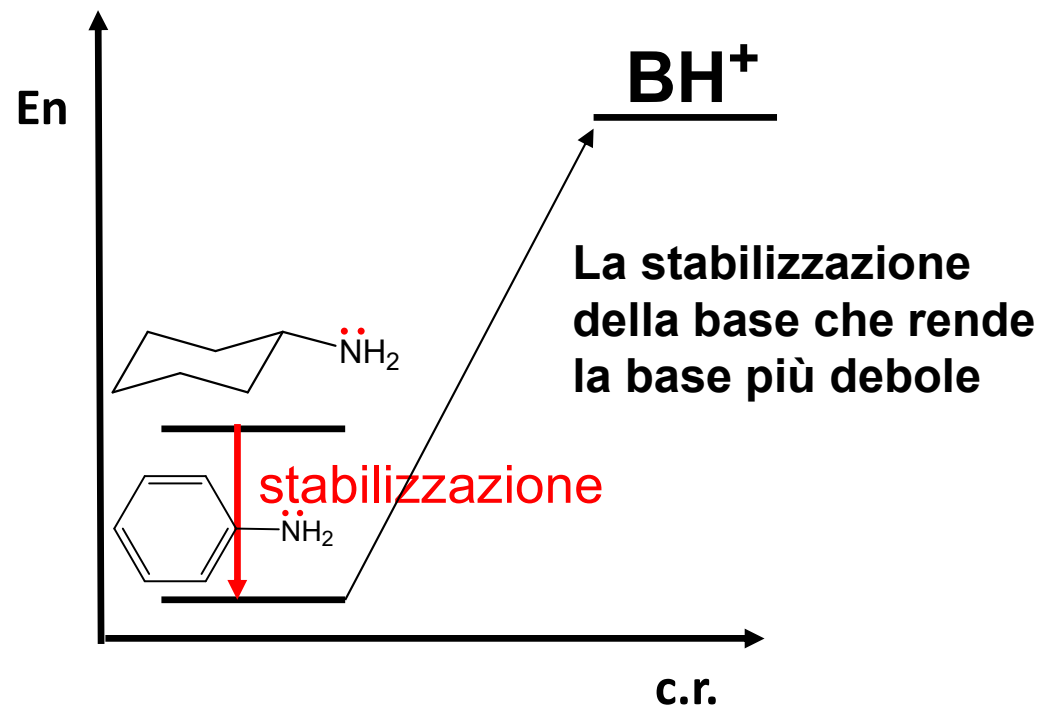


Si spiega con **risonanza**: è  
 più basico l'ossigeno per  
 risonanza.  
 NON si protona mai azoto,  
 ma ossigeno

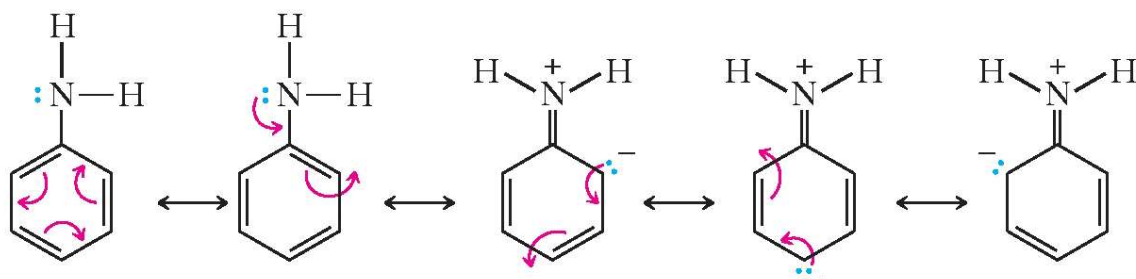
## Alchilammine



Nelle alchilammine non è possibile risonanza: solo deboli effetti induttivi stabilizzano lo ione ammonio BH<sup>+</sup>

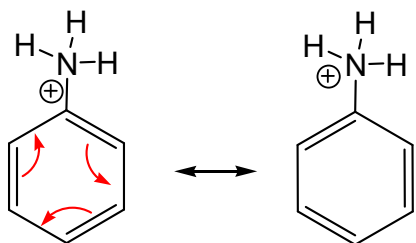


## Arilammine



Interazione della coppia di elettroni sull'azoto con il sistema  $\pi$  dell'anello aromatico

**Stabilizzazione di B per risonanza**

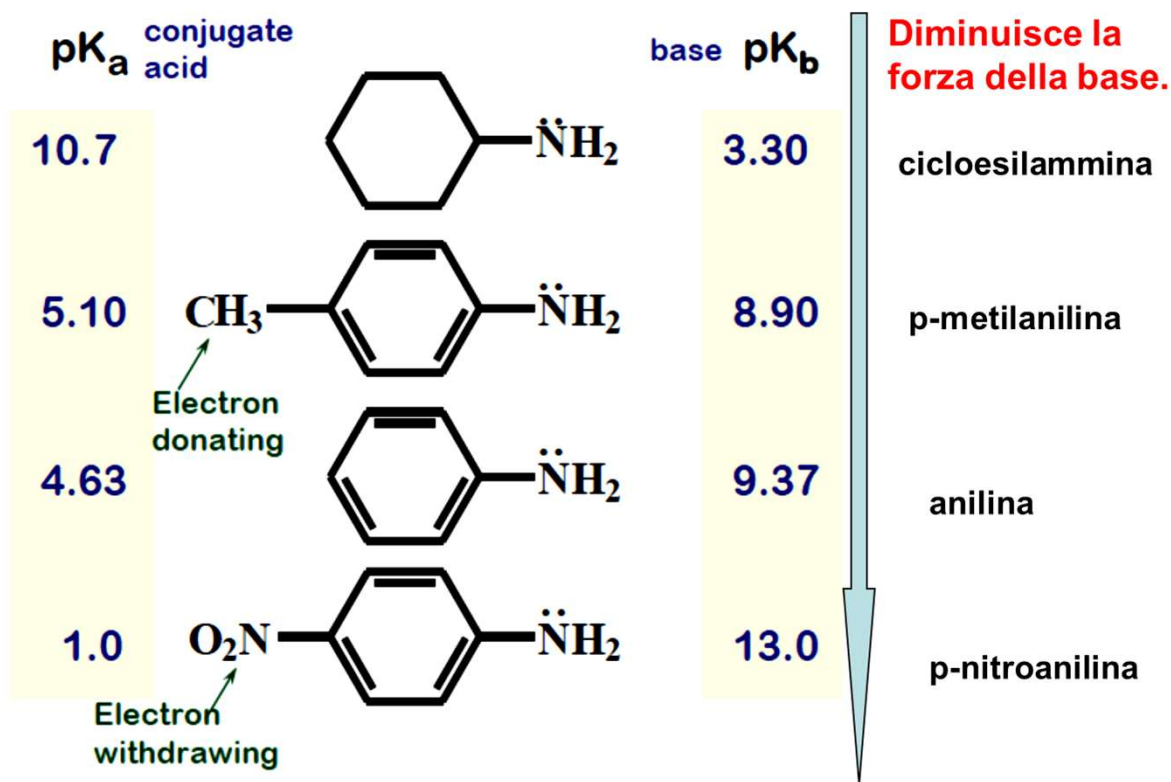
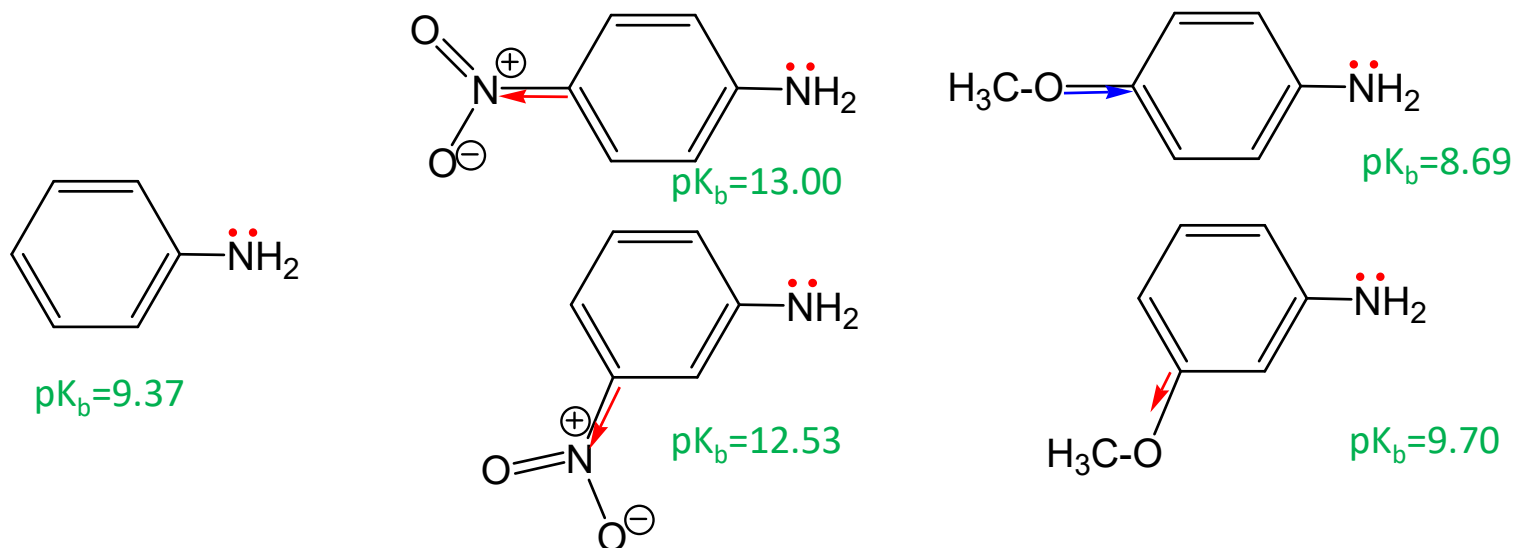


**La carica positiva NON viene stabilizzata su BH<sup>+</sup>.**

Non è coinvolta nella risonanza perché N non può formare 5 legami

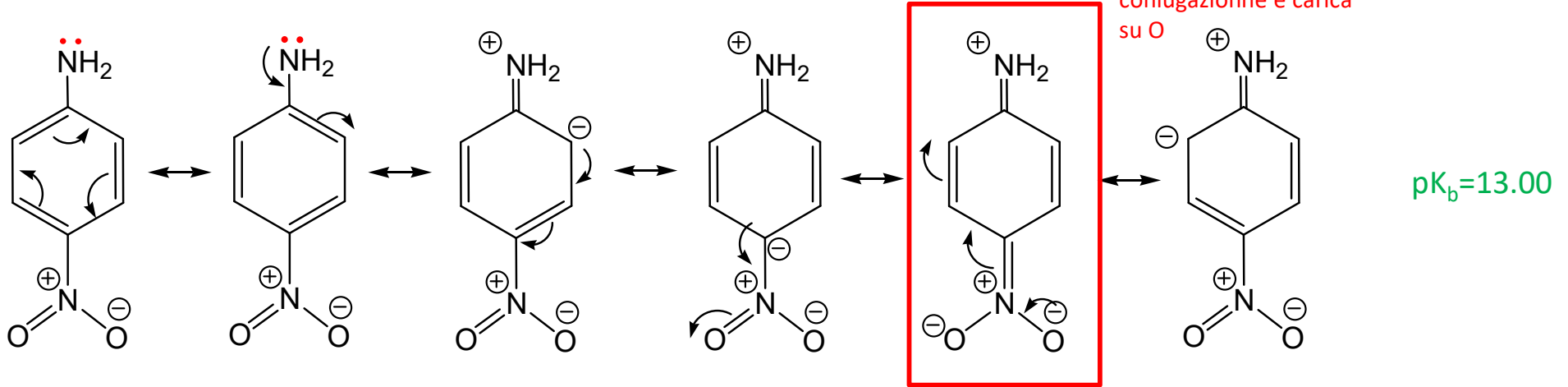


Nelle ammine aromatiche sostituite gruppi elettron-attrattori diminuiscono la basicità, mentre gruppi elettron-donatori aumentano la basicità

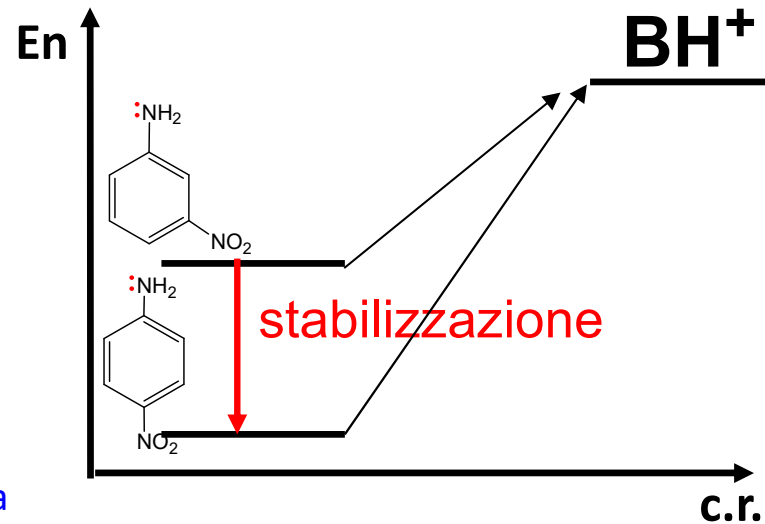


# Effetto della posizione dei sostituenti nelle arilammine

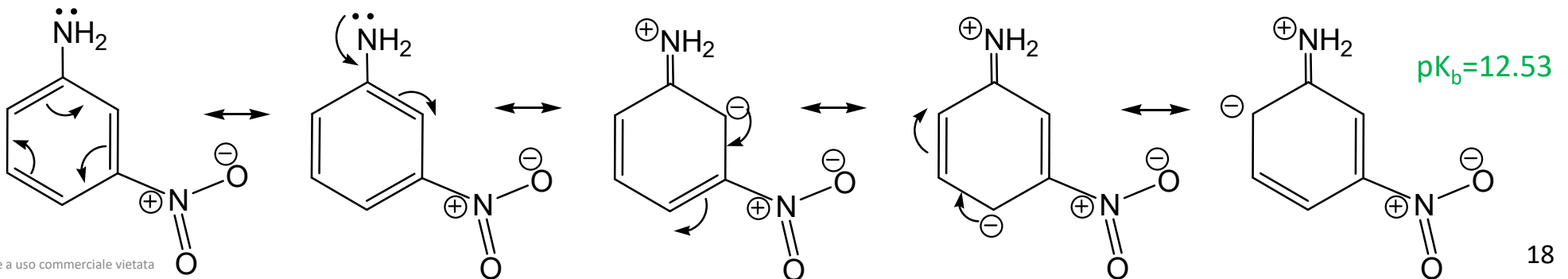
Più importante: maggior coniugazione e carica su O



6 strutture nella 4-nitro anilina  
Una delle quali **extrastabilizzante**



Solo 5 strutture nella 3-nitroanilina  
Manca la **extrastabilizzante**



# BASICITA' DELLE AMMINE ALIFATICHE

1-IBRIDIZZAZIONE

2-EFFETTO INDUTTIVO

3-SOLVATAZIONE

4-MESOMERIA

AMMINA ALIFATICA	STRUTTURA	EFFETTO	pKb	pKa
Ammoniaca	$\text{NH}_3$		4.74	9.26
<b>Ammine primarie</b>		<b>2 + 3</b>		
Metilammina	$\text{CH}_3\text{NH}_2$		3.36	10.64
Etilammina	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$		3.19	10.81
Cicloesilammina	$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NH}_2$		3.34	10.66
<b>Ammine secondarie</b>		<b>2 + 3</b>		
Dimetilammina	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$		3.27	10.73
Dietilammina	$(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{NH}$		3.02	10.98
<b>Ammine terziarie</b>		<b>2 + 3</b>		
Trimetilammina	$(\text{CH}_3)_3\text{N}$		4.19	9.81
Trietilammina	$(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{N}$		3.25	10.75

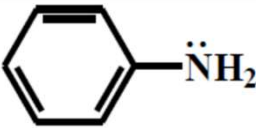



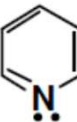

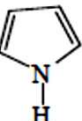
# BASICITA' DELLE AMMINE AROMATICHE e ETEROICICLICHE AROMATICHE

## 1- IBRIDIZZAZIONE

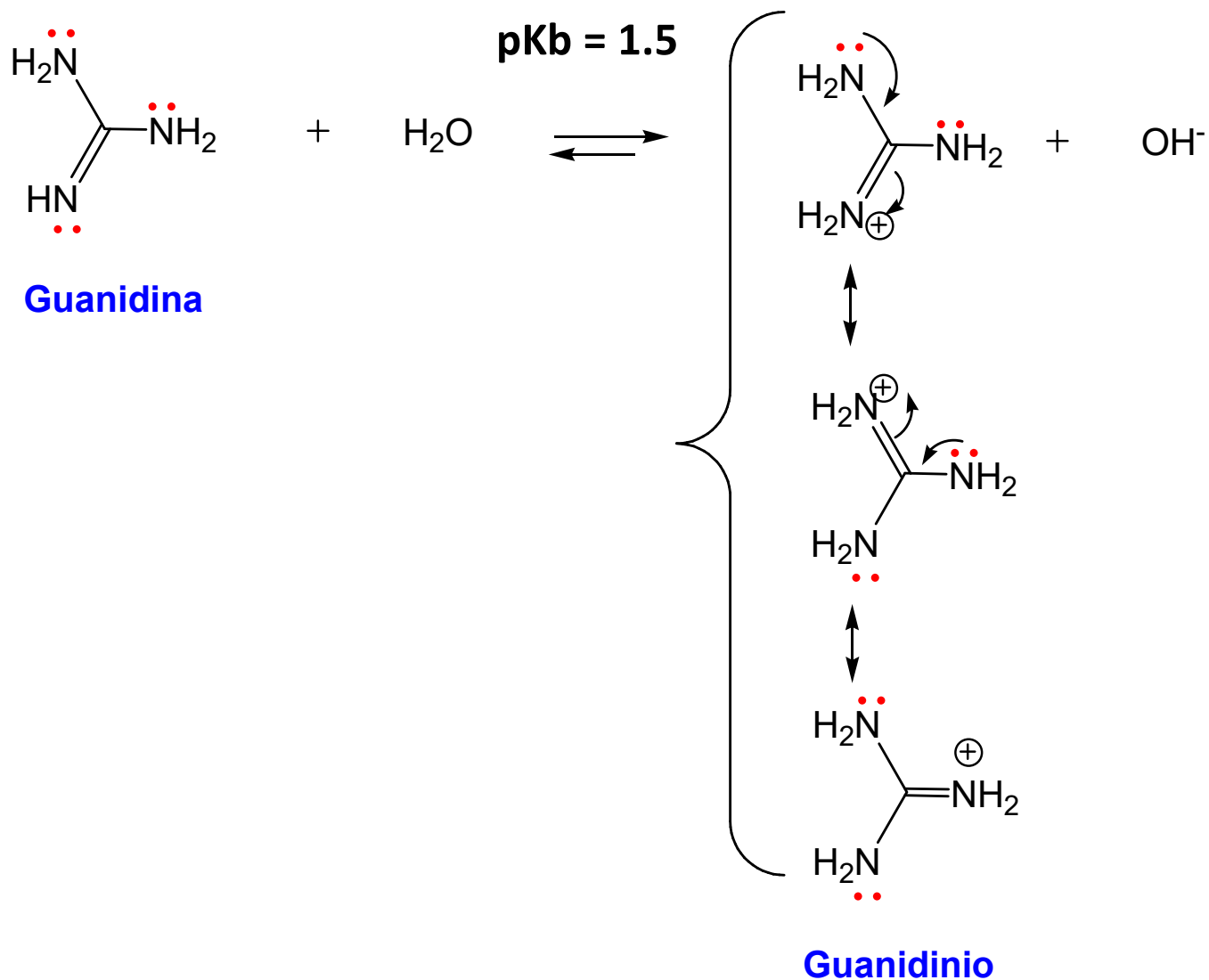
## 2-EFFETTO INDUTTIVO

## 3-SOLVATAZIONE

## 4-MESOMERIA

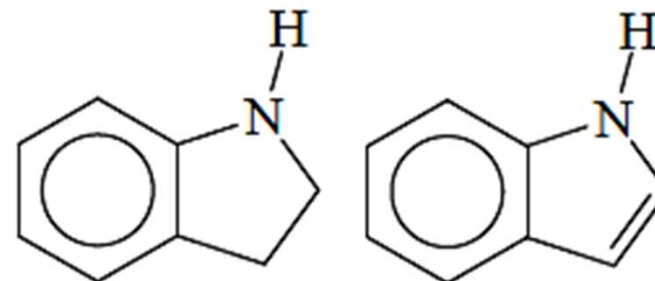
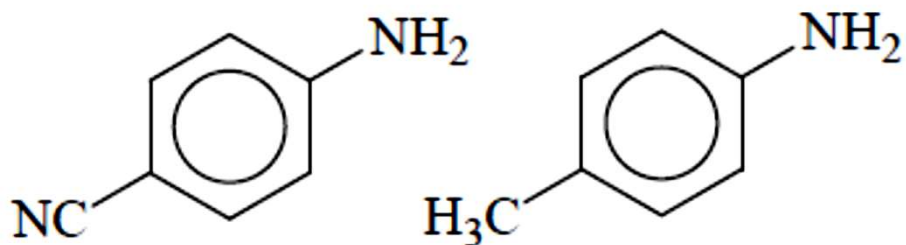
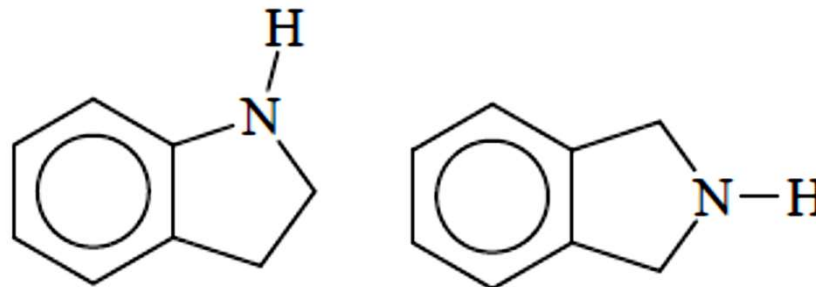
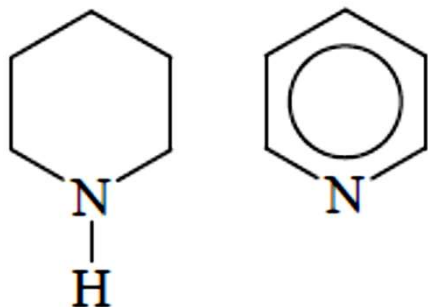
AMMINA AROMATICA	STRUTTURA	EFFETTO	pK <sub>b</sub>	pK <sub>a</sub>
Anilina		<b>4</b>	<b>9.37</b>	<b>4.63</b>
4-metilanilina		<b>2</b> <b>4</b> <b>E.D.</b>	<b>8.92</b>	<b>5.08</b>
4-cloroanilina		<b>2</b> <b>4</b> <b>E.A.</b>	<b>9.85</b>	<b>4.15</b>
4-nitroanilina		<b>2</b> <b>4</b> <b>E.A.</b>	<b>13.0</b>	<b>1.0</b>
<b>AMMINE ETEROICLICHE AROMATICHE</b>				
Piridina		<b>1</b>	<b>8.75</b>	<b>5.25</b>
Imidazolo		<b>1</b>	<b>7.05</b>	<b>6.95</b>
Pirrolo		<b>1</b> <b>4</b>	<b>15</b>	

La **Guanidina** è una base molto forte perché il suo acido coniugato, **ione guanidinio**, è molto stabilizzato per la risonanza



# ESERCIZI

- per ogni coppia individua il composto più basico

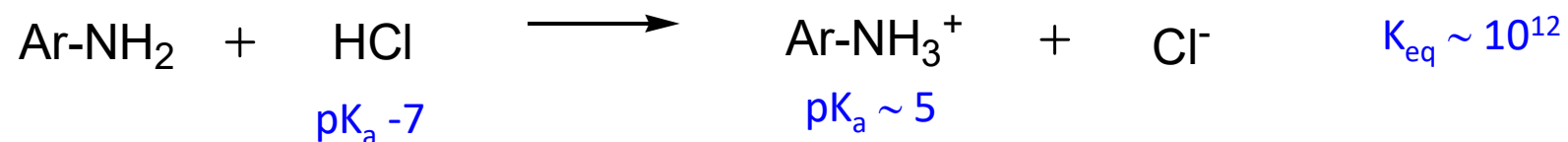
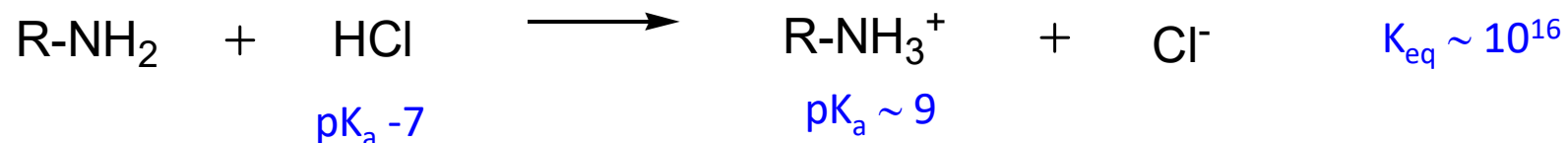


- la guanidina  $(\text{NH}_2)_2\text{C}=\text{NH}$ , è il composto neutro organico più basico ( $\text{C}(\text{NH}_2)_3^+$   $\text{pK}_a = 12,5$ )

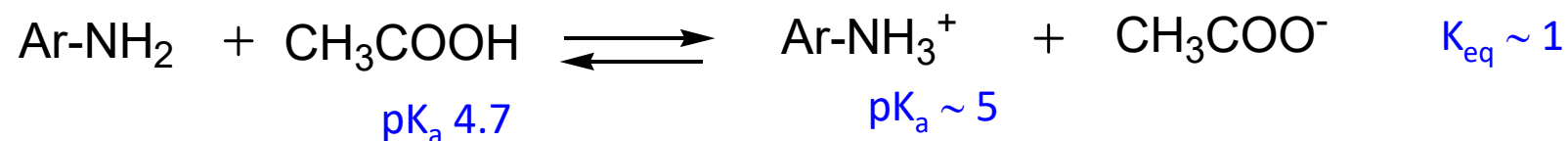
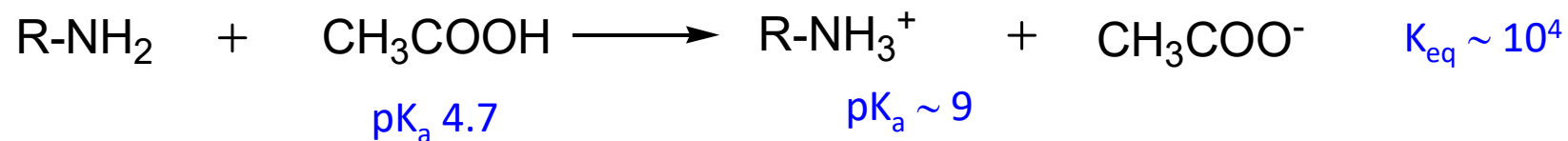
Spiega il perché, prendendo in considerazione la struttura dell'acido coniugato.

## Reazioni con acidi: formazione Sali di ammonio

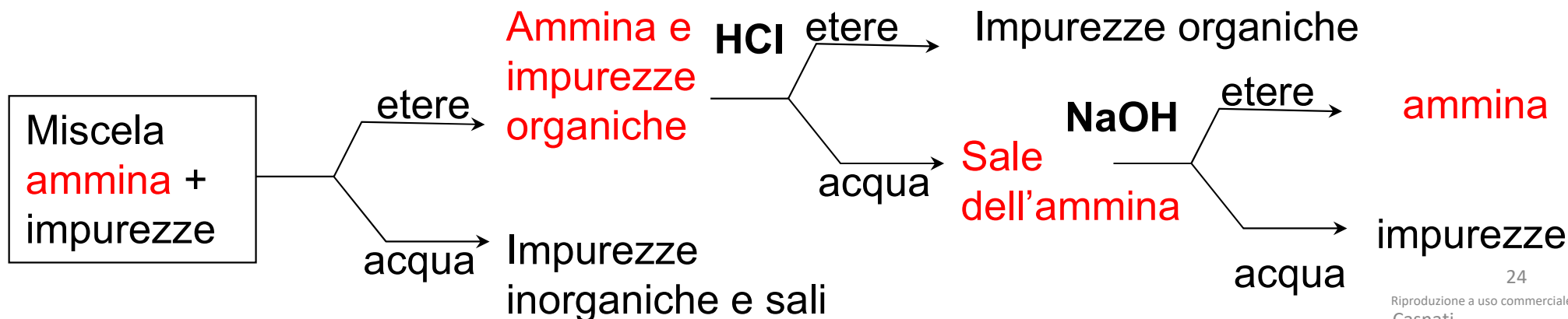
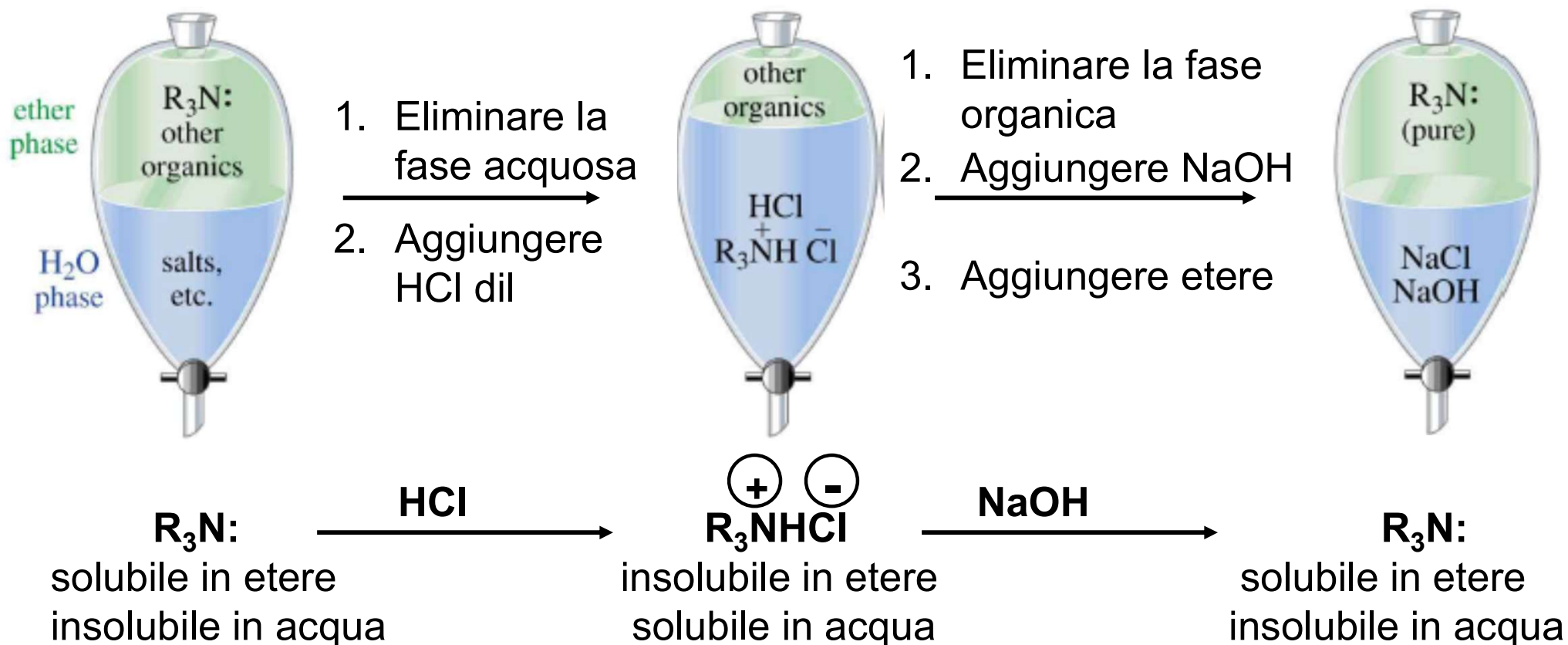
Con acidi minerali forti, si protonano sia alifatiche che aromatiche



Con acidi organici deboli, si protonano completamente solo le alifatiche

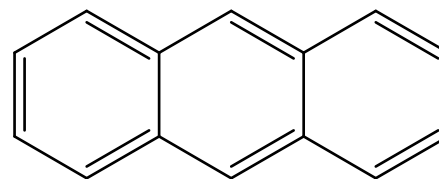
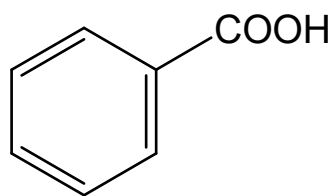
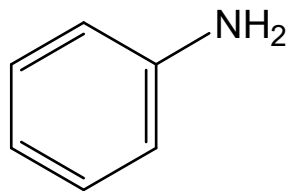


# Purificazione di un'ammina per estrazione acido-base





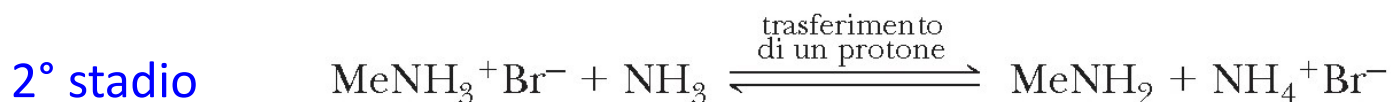
Proporre una purificazione con diagramma a blocchi di una ammina, un acido carbossilico e un aromatico, attraverso estrazioni acido-base



## Reazioni delle ammine: Alchilazioni di ammoniaca e ammine



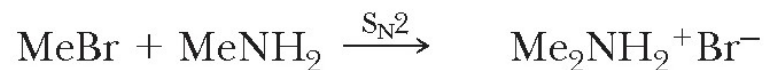
**Bromuro di metilammonio**



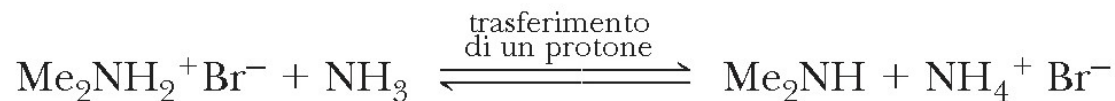
**Bromuro di metilammonio**

**Metilammina**

Ulteriore alchilazione



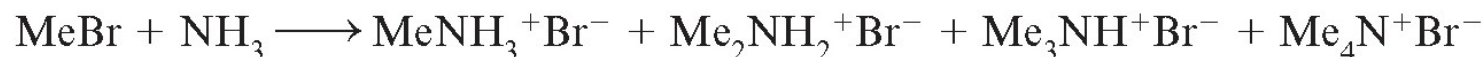
**Bromuro di dimetilammonio**



**Dimetilammina**

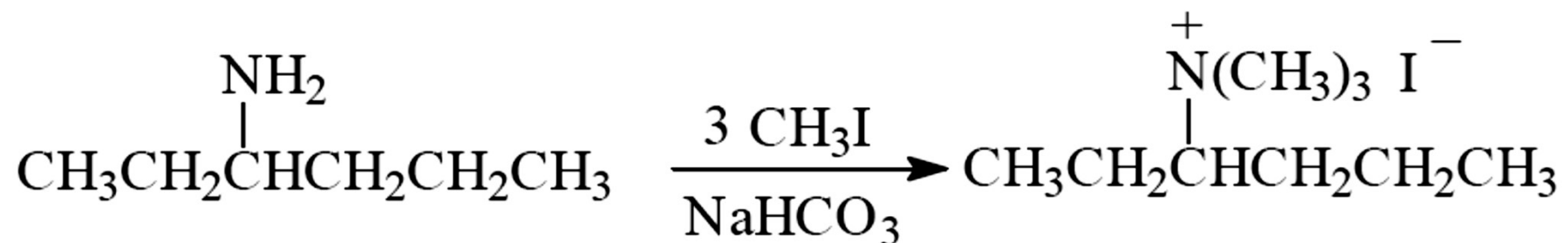
si ripetono.....

Per dare miscela complicata di ammine. Reazione poco utile sinteticamente perché non ci si può fermare allo stadio di alchilazione desiderata



## Uso delle alchilazioni

1. Alchilazione esaustiva per formare i sali di tetraalchilammonio (eccesso RX)

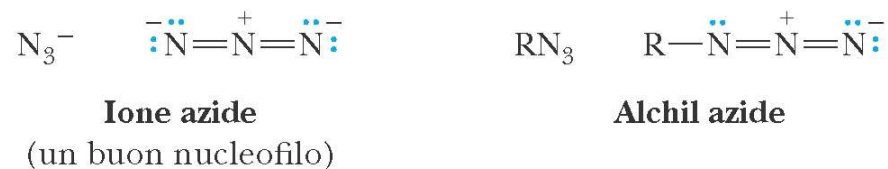


2. Reazione con largo eccesso di  $\text{NH}_3$  per formare l'ammina primaria

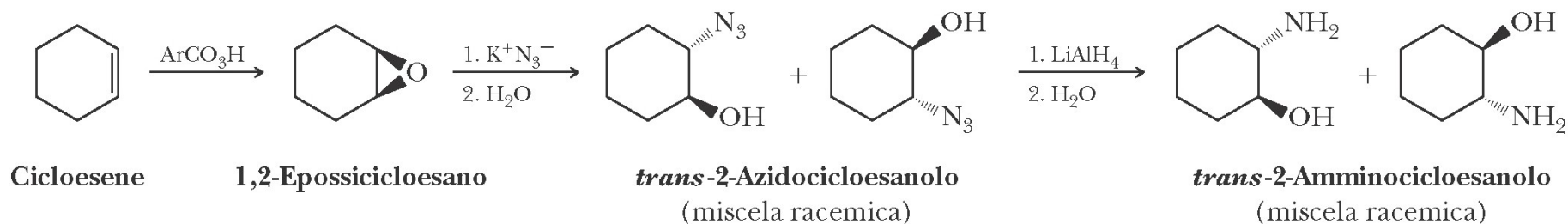


## Alchilazioni dello ione azide o del ciano

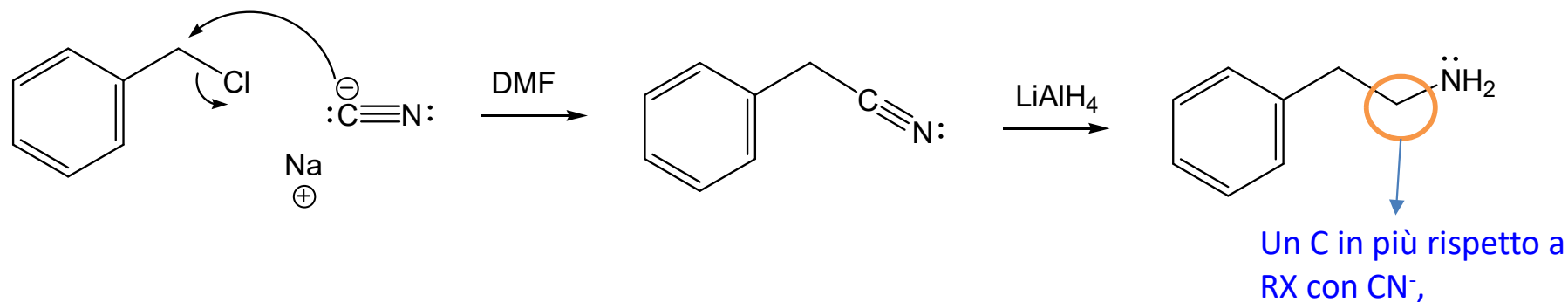
RX 1° e 2° che danno S<sub>N</sub>2



esempio

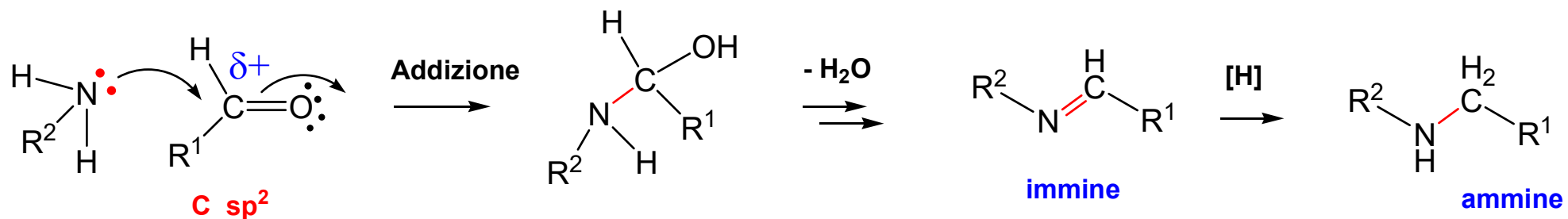


Similmente con CN<sup>-</sup>,

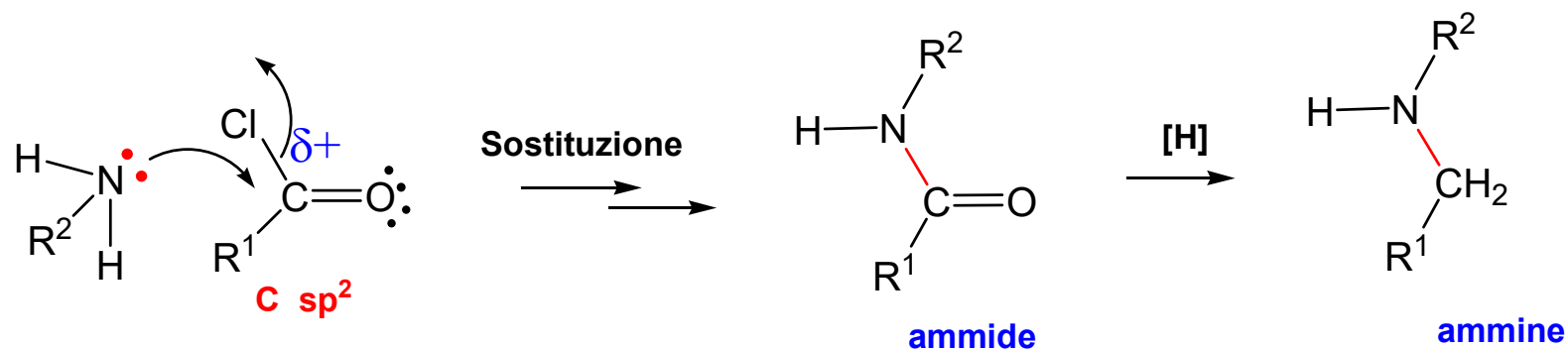


# Altre Reazioni delle ammine (e per preparare ammine) si vedranno in Chim Org 2

## – Addizione con aldeidi e chetoni



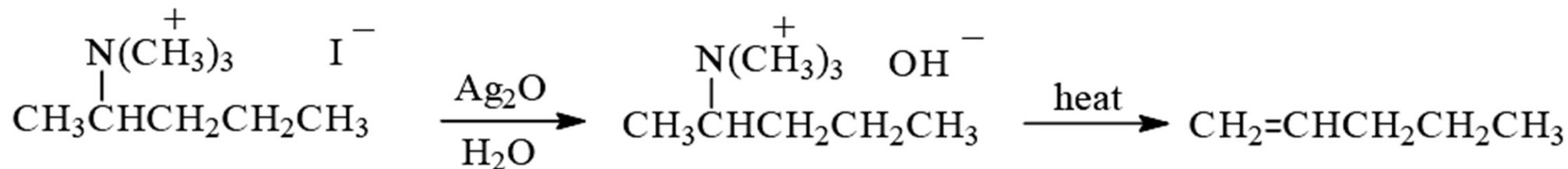
## – Agenti acilanti (RCOX)



# Reazioni dei sali di tetraalchilammonio

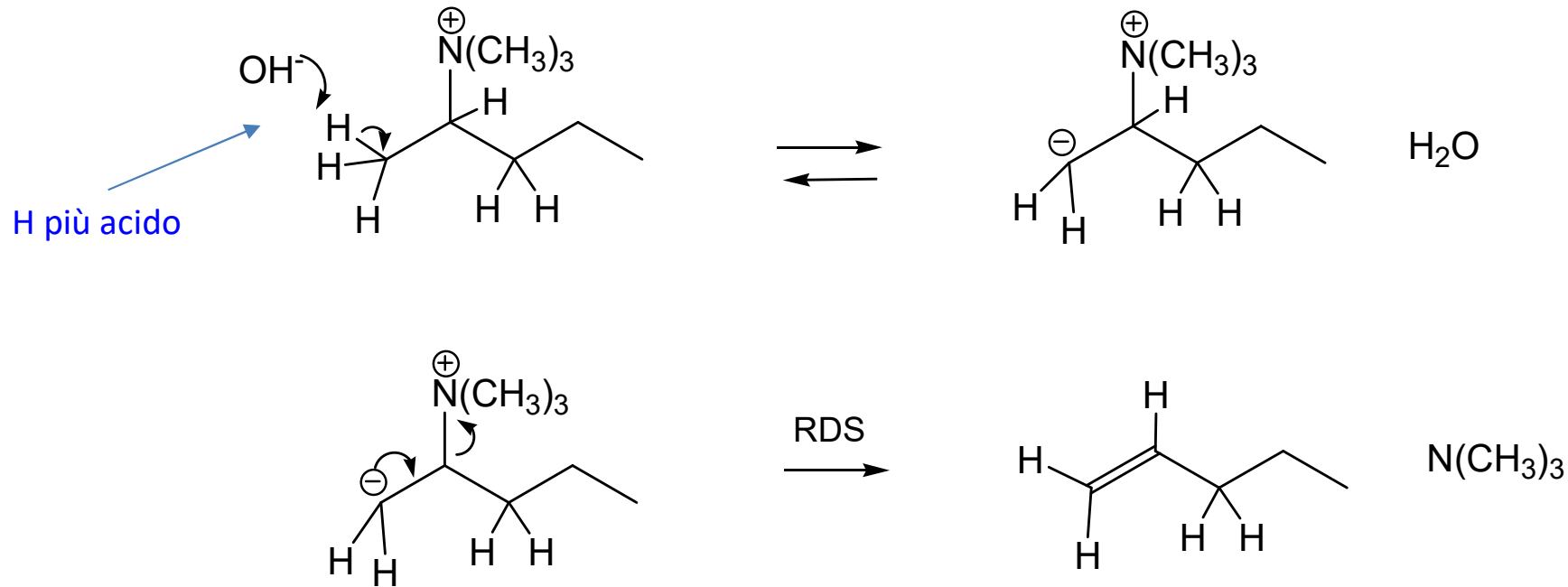
## Eliminazione di Hofmann

- Un sale di ammonio quaternario ha un buon gruppo uscente, l'ammina neutra
- Scaldando l'idrossido di ammonio quaternario, il sale produce l'**alchene meno sostituito: Eliminazione secondo Hofmann** (contraria a quella di Zaitsev)
- Meccanismo E1cb:
  - primo stadio: deprotonazione del C-H più acido
  - secondo stadio: eliminazione dell'ammina



E1cb

# Meccanismo E1<sub>cb</sub>



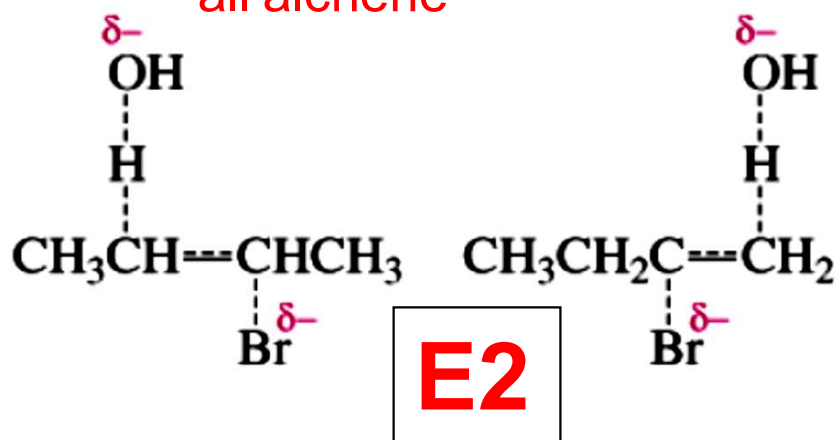
- Generalmente è il secondo step a essere lento perché GU è cattivo GU
- Non è stereoselettiva (non ci sono particolari requisiti stereoelettronici)

Perché questa direzione di eliminazione?

Viene eliminato l'H più acido ( $-\text{CH}_3$  più acido di  $-\text{CH}_2-$  e più acido di  $-\overset{|}{\text{C}}\text{H}-$ )

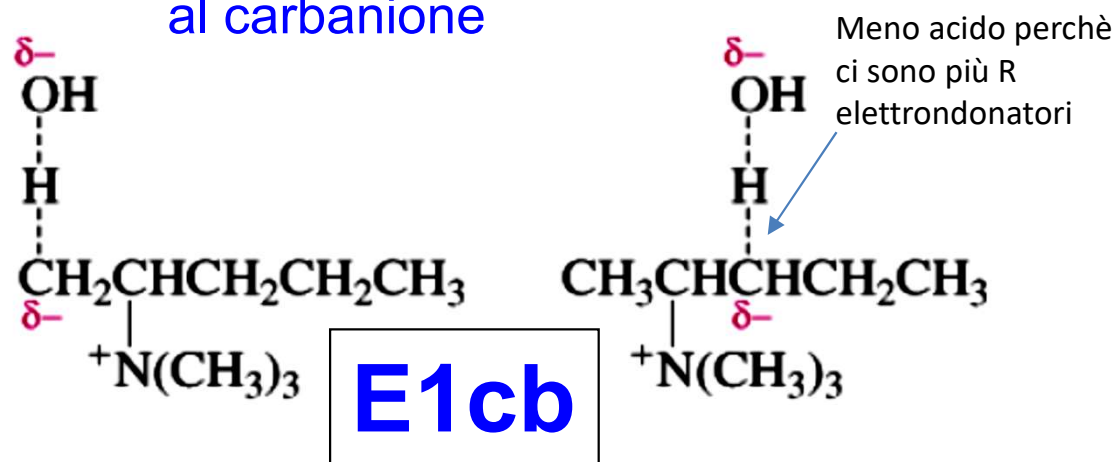
Eliminazione Zaitsev

Stato di transizione simile all'alchene



Eliminazione Hofmann

Stato di transizione simile al carbanione

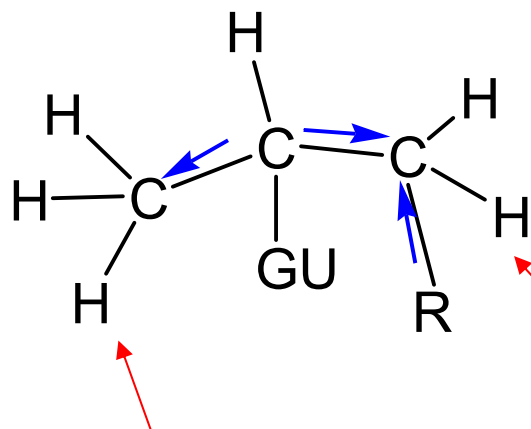


Per la reazione di eliminazione si deve usare una base forte come uno ione idrossido.



# ELIMINAZIONE DI ZAITSEV E DI HOFMANN

dipende dal Gruppo Uscente



R = alchile elettron-DONATORE

Questi H sono più acidi di questi perché il gruppo R destabilizza l'anione (BASE) che si forma sul C

**X = I, Br, OTs, Cl, F, SR<sub>2</sub><sup>+</sup>, NR<sub>3</sub><sup>+</sup>**

Da ottimi a buoni GU  
-> E2

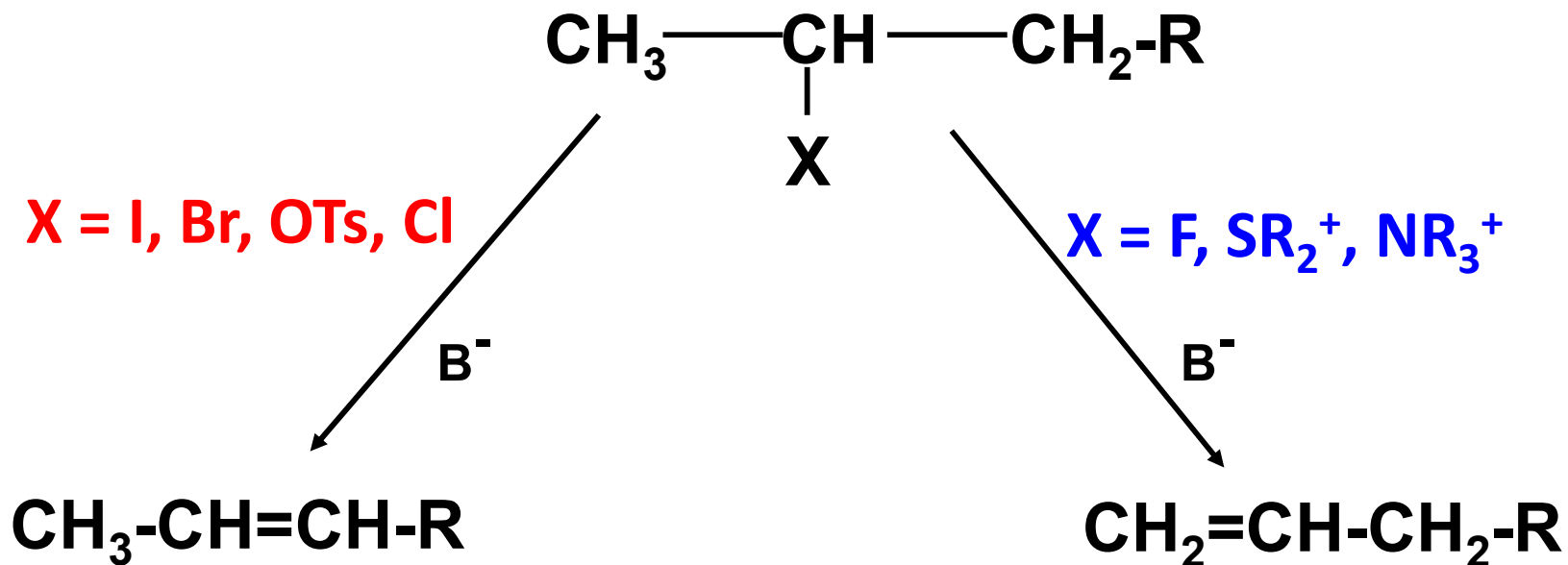
Sempre più elettroneattrattori  
-> E1cb

Aumentano acidità del C-H,  
stabilizzano carbanione

**ZAITSEV**



**HOFMANN**



Eliminazione di **Zaitsev**  
 ALCHENE PIU' SOSTITUITO  
 Meccanismo E2 (anche E1)  
 Fattore determinante: Stabilità  
 dell'alchene

Eliminazione di **Hofmann**  
 ALCHENE MENO SOSTITUITO  
 Meccanismo E1cb  
 Fattore determinante: Acidità  
 dei C-H

# OSSIDAZIONE DELLE AMMINE

