

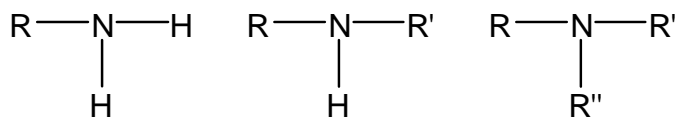
Ammine

Francesca Anna Scaramuzzo, PhD

Dipartimento di Scienze di Base e Applicate per l'Ingegneria - Centro di Nanotecnologie Applicate all'Ingegneria

francesca.scaramuzzo@uniroma1.it

Definizione e struttura

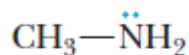


Ammine: composti derivati dell'ammoniaca in cui uno o più idrogeni sono sostituiti da gruppi alchilici o arilici

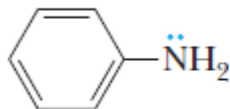
A. primaria *A. secondaria* *A. terziaria*

Ammine alifatiche: ammine in cui N è legato solo a gruppi alchilici

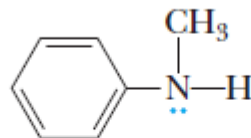
Ammine aromatiche: ammine in cui N è legato ad almeno un gruppo arilico



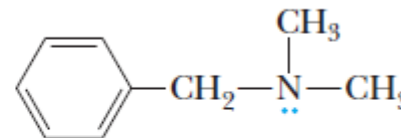
Methylamine
(a 1° amine)



Aniline
(a 1° aromatic amine)



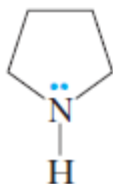
N-Methylaniline
(a 2° aromatic amine)



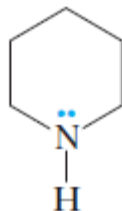
Benzyltrimethylamine
(a 3° aliphatic amine)

Ammine eterocicliche: ammine in cui N è il termine di un anello

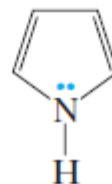
Ammine eterocicliche aromatiche: ammine in cui N è il termine di un anello aromatico



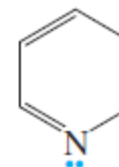
Pyrrolidine
(heterocyclic aliphatic amines)



Piperidine



Pyrrole



Pyridine

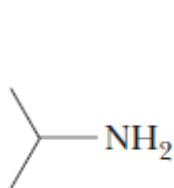
(heterocyclic aromatic amines)

Nomenclatura IUPAC

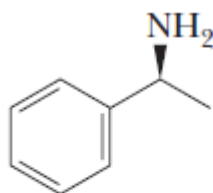
Prefisso \longrightarrow Nome dell'alcano precursore meno lettera finale -o

Suffisso \longrightarrow Gruppo funzionale \longrightarrow **-ammina**

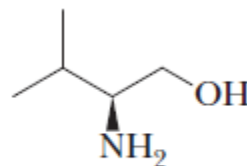
- Per la numerazione dei sostituenti e le priorità in caso di molecole polifunzionali valgono tutte le regole già viste
- La più semplice ammina aromatica si chiama *anilina*
- Ammine aromatiche polisostituite sull'anello vengono denominate come derivati dell'anilina
- Le ammine secondarie e terziarie vengono denominate come ammine primarie sostituite
- Il gruppo più grande viene considerato il precursore, i gruppi più piccoli vengono considerati come sostituenti di N



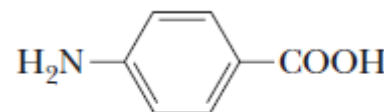
2-Propanamine



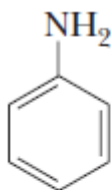
(S)-1-Phenylethylamine



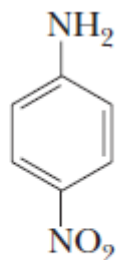
(S)-2-Amino-3-methyl-1-butanol



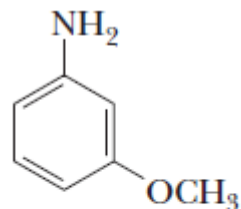
4-Aminobenzoic acid



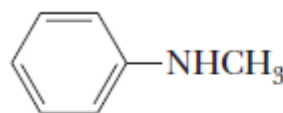
Aniline



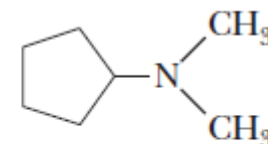
4-Nitroaniline
(*p*-Nitroaniline)



3-Methoxyaniline
(*m*-Anisidine)



N-Methylaniline



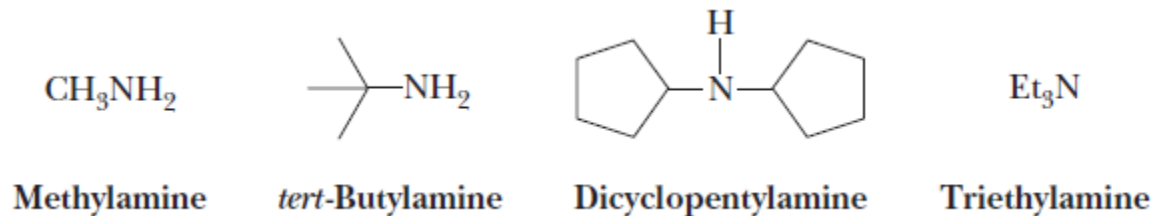
N,N-Dimethyl-
cyclopentanamine

Nomenclatura comune

Prefisso → Nome gruppo alchilico o arilico precursore

Suffisso → Gruppo funzionale → **-ammina**

- Per la numerazione dei sostituenti e le priorità in caso di molecole polifunzionali valgono tutte le regole già viste



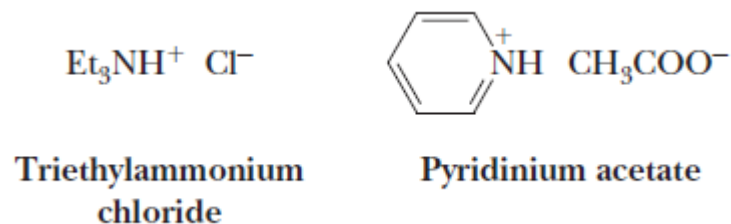
Ioni

- Se 4 atomi sono legati a un N, N è quaternario e il composto è nominato come sale dell'ammina corrispondente

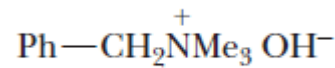
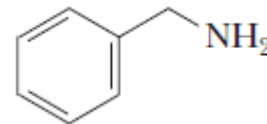
Ammina → *Ammonio*

Piridina → *Piridinio*

Anilina → *Anilinio*



Esercizio: Scrivere il nome IUPAC e, dove possibile, anche il nome comune dei seguenti composti

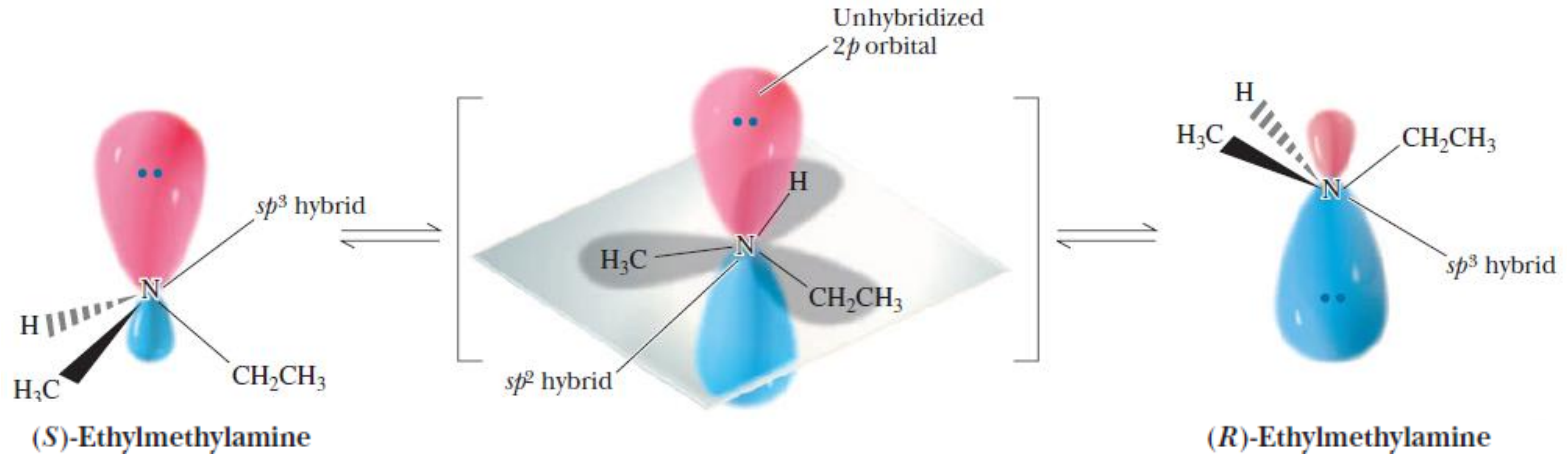


Esercizio: Scrivere le formule di struttura dei seguenti composti:

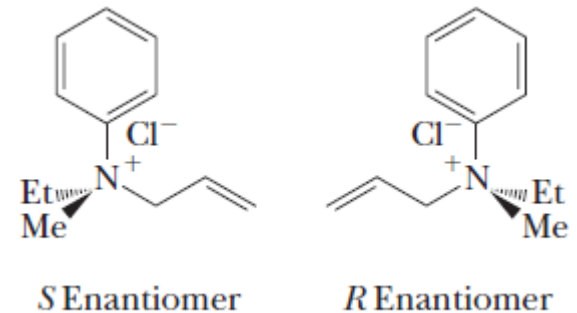
a) difenilammina **b)** *trans*-2-amminocicloesano **c)** isopropilammina **d)** Cloruro di tetrametilammonio

Chiralità nelle ammine

- Le ammine con 3 sostituenti diversi e un doppietto elettronico libero sono chirali, ma interconvertono rapidamente (non è possibile separare gli enantiomeri)

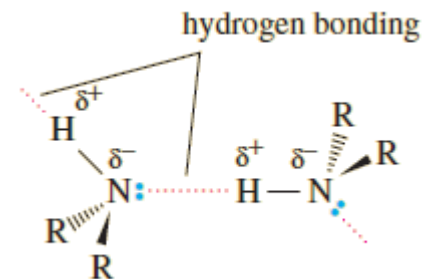


- L'interconversione è impedita per gli ioni ammonio
- Le fosfine e gli ioni fosfonio si comportano allo stesso modo, ma l'energia di attivazione per l'inversione piramidale è maggiore (è più facile risolvere fosfine chirali)



Proprietà fisiche delle ammine

- Sono composti polari
- Le ammine a basso peso molecolare emanano cattivo odore
- Le ammine primarie e secondarie formano legami H intermolecolari più deboli di quelle dei corrispondenti alcoli



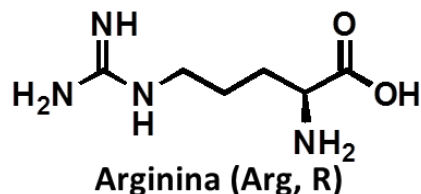
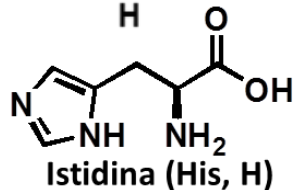
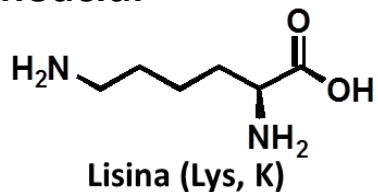
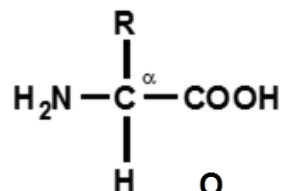
	CH ₃ CH ₃	CH ₃ NH ₂	CH ₃ OH
MW (g/mol)	30.1	31.1	32.0
bp (°C)	-88.6	-6.3	65.0

- Sono più solubili in acqua degli idrocarburi di peso molecolare comparabile
- P.e.e p.f. aumentano con l'aumentare del numero e della lunghezza dei sostituenti

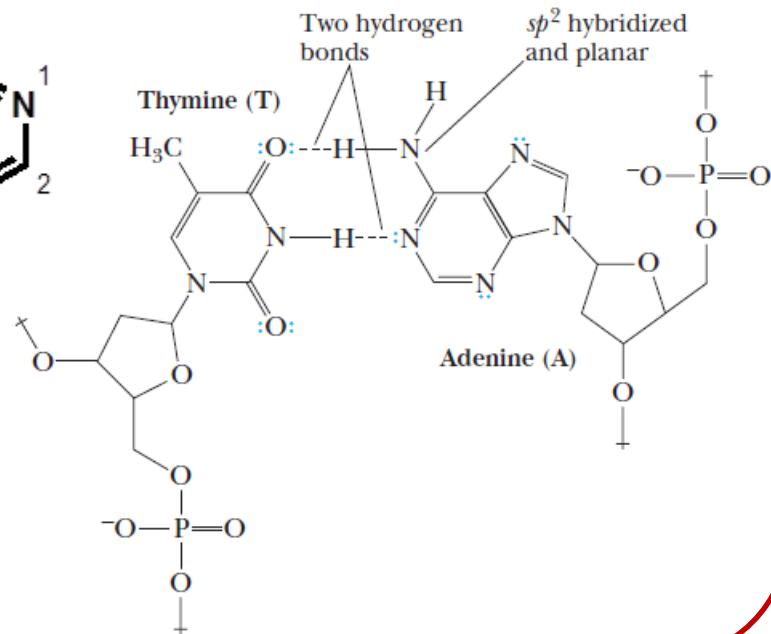
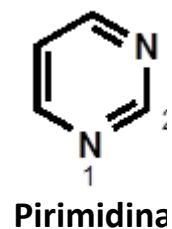
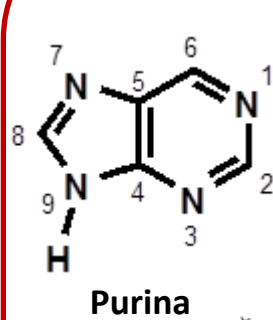
Name	Structural Formula	mp (°C)	bp (°C)	Solubility in Water
Ammonia	NH ₃	-78	-33	Very soluble
<i>Primary Amines</i>				
Methylamine	CH ₃ NH ₂	-95	-6	Very soluble
Ethylamine	CH ₃ CH ₂ NH ₂	-81	17	Very soluble
Propylamine	CH ₃ CH ₂ CH ₂ NH ₂	-83	48	Very soluble
Isopropylamine	(CH ₃) ₂ CHNH ₂	-95	32	Very soluble
Butylamine	CH ₃ (CH ₂) ₃ NH ₂	-49	78	Very soluble
Benzylamine	C ₆ H ₅ CH ₂ NH ₂	—	185	Very soluble
Cyclohexylamine	C ₆ H ₁₁ NH ₂	-17	135	Slightly soluble
<i>Secondary Amines</i>				
Dimethylamine	(CH ₃) ₂ NH	-93	7	Very soluble
Diethylamine	(CH ₃ CH ₂) ₂ NH	-48	56	Very soluble
<i>Tertiary Amines</i>				
Trimethylamine	(CH ₃) ₃ N	-117	3	Very soluble
Triethylamine	(CH ₃ CH ₂) ₃ N	-114	89	Slightly soluble
<i>Aromatic Amines</i>				
Aniline	C ₆ H ₅ NH ₂	-6	184	Slightly soluble
<i>Aromatic Heterocyclic Amines</i>				
Pyridine	C ₅ H ₅ N	-42	116	Very soluble

Le ammine in natura e in chimica farmaceutica

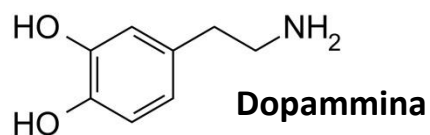
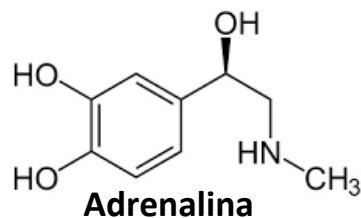
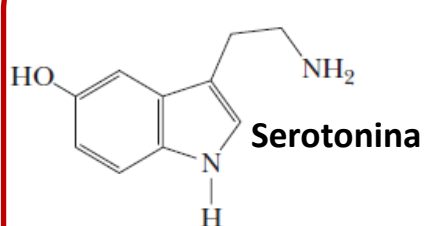
Amminoacidi



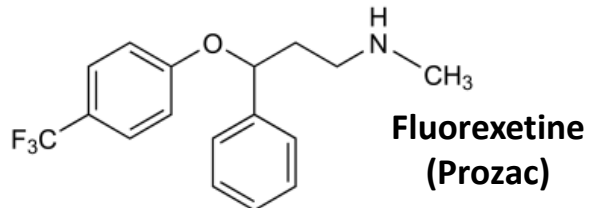
Basi azotate degli acidi nucleici



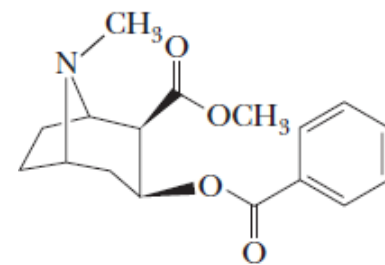
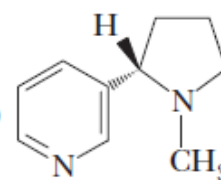
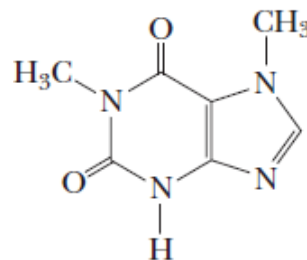
Neurotrasmettitori e neurormoni



Farmaci



Alcaloidi

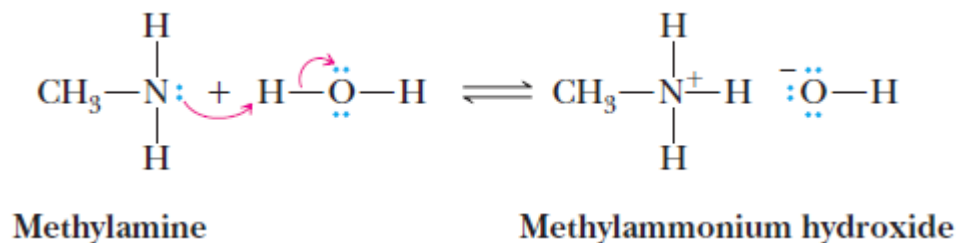


Caffeine

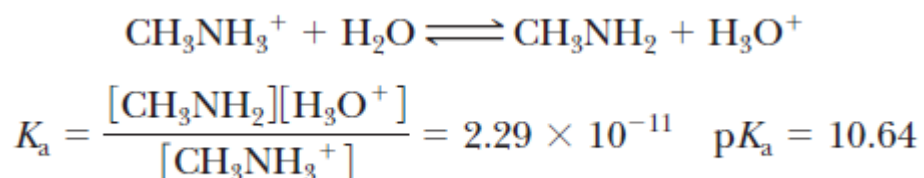
(S)-Nicotine

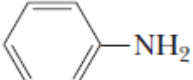
Cocaine


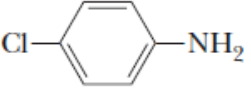

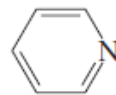
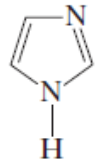
Basicità delle ammine



- Si comportano da basi deboli
- Per indicare la loro forza basica, si fa riferimento al pK_a dell'acido coniugato



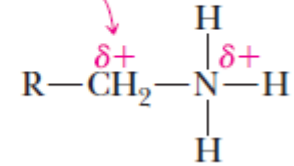
Amine	Structure	pK_a of Conjugate Acid
Ammonia	NH_3	9.26
<i>Primary Amines</i>		
Methylamine	CH_3NH_2	10.64
Ethylamine	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$	10.81
Cyclohexylamine	$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NH}_2$	10.66
<i>Secondary Amines</i>		
Dimethylamine	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	10.73
Diethylamine	$(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{NH}$	10.98
<i>Tertiary Amines</i>		
Trimethylamine	$(\text{CH}_3)_3\text{N}$	9.81
Triethylamine	$(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{N}$	10.75
<i>Aromatic Amines</i>		
Aniline		4.63

Amine	Structure	pK_a of Conjugate Acid
4-Methylaniline		5.08
4-Chloroaniline		4.15
4-Nitroaniline		1.0
<i>Aromatic Heterocyclic Amines</i>		
Pyridine		5.25
Imidazole		6.95

Basicità delle ammine

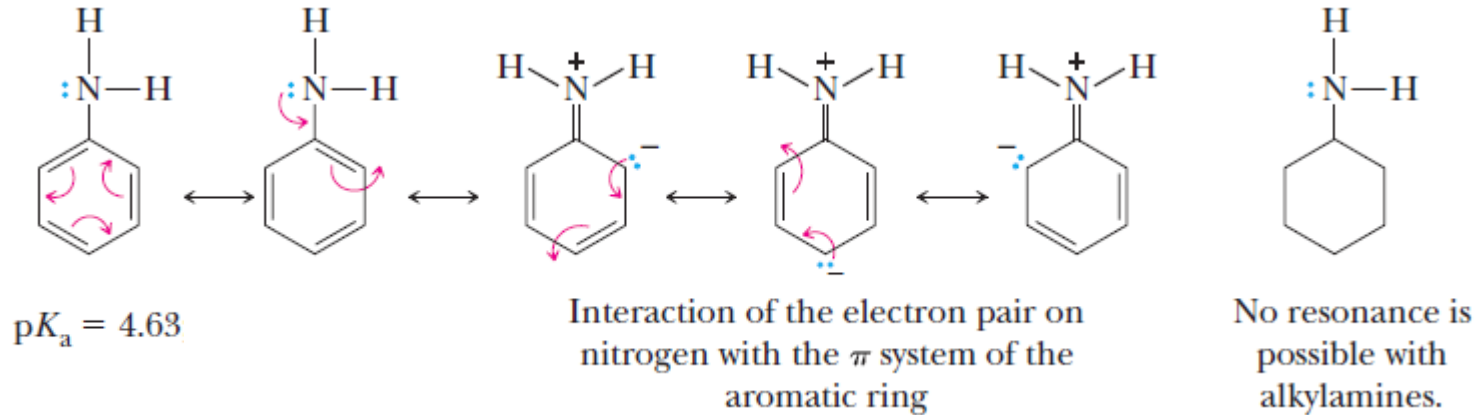
- Ammine alifatiche ($pK_a = 10-11$) basi leggermente più forti dell'ammoniaca

Positive charge is partially delocalized onto the alkyl group.

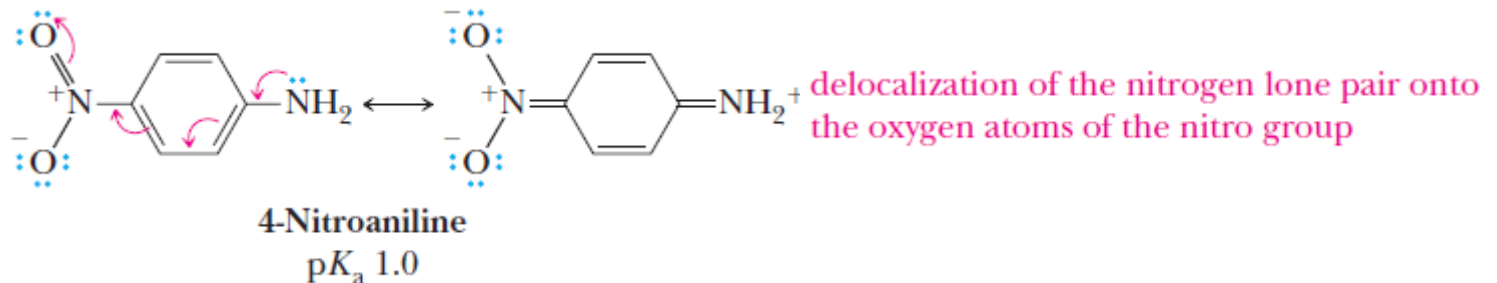


- Ammine aromatiche basi decisamente più deboli dell'ammoniaca

Stabilizzazione per risonanza dell'ammina
C sp² dell'arile ha maggiore effetto elettron -attrattore

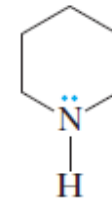


- Altri sostituenti sull'anello influenzano molto la basicità

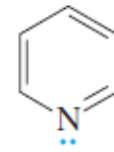


Basicità delle ammine

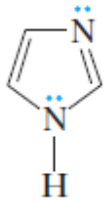
- Ammine eterocicliche aromatiche basi più deboli delle corrispondenti alifatiche



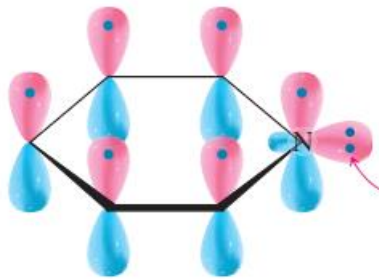
Piperidine
pK_a 10.75



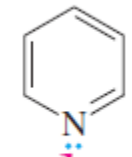
Pyridine
pK_a 5.25



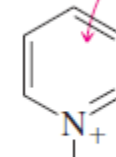
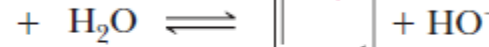
Imidazole
pK_a 6.95



This electron pair is in an *sp*² orbital so it is not part of the aromatic sextet.



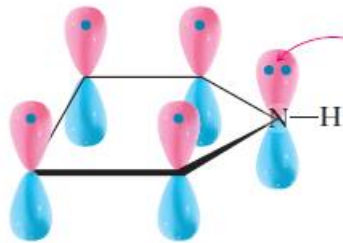
Pyridine



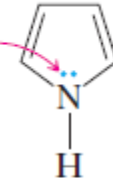
Pyridinium ion

Aromaticity is maintained, even when protonated.

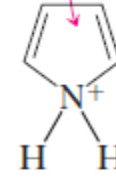
*L'orbitale *sp*² è più elettronegativo e ha minore carattere di basicità*



This electron pair is in a 2*p* orbital and is part of the aromatic sextet.



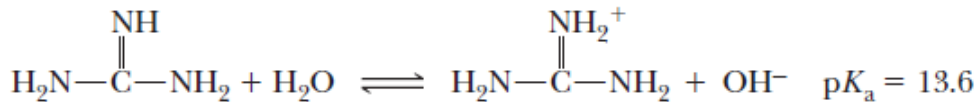
Pyrrole



Energetically unfavorable due to a loss of aromaticity

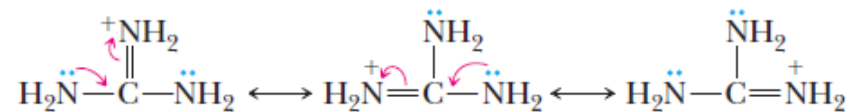
Aromaticity would be lost when protonated.

- Guanidina base più forte delle altre ammine

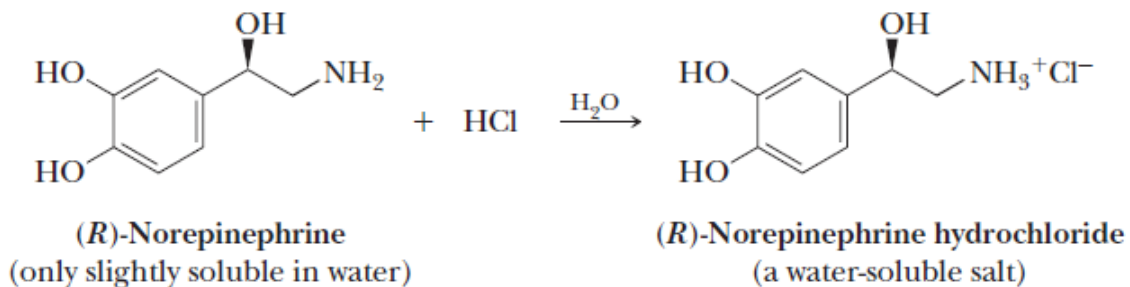


Guanidine

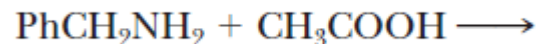
Guanidinium ion



Reazioni delle ammine con acidi



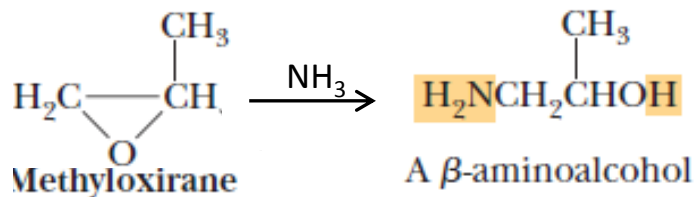
Esercizio: Completare la seguente reazione acido-base e scrivere il nome di reagenti e prodotti



Preparazione delle ammine

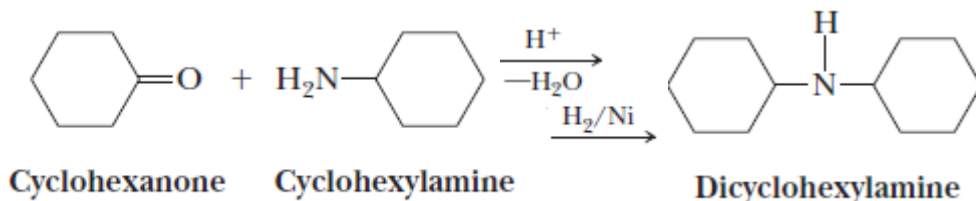
Da epossidi per reazione con ammoniaca e ammine

Addizione nucleofila $\text{S}_{\text{N}}2$ con apertura d'anello



Vedi Reazioni degli epossidi

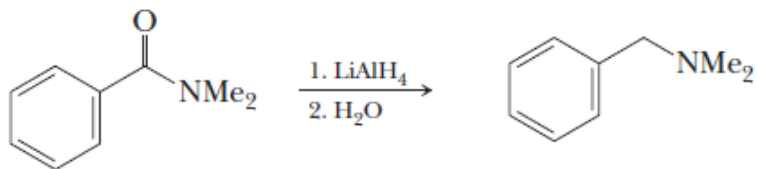
Da composti carbonilici per addizione di nucleofili azotati e successiva riduzione



Vedi lezione Aldeidi e Chetoni:

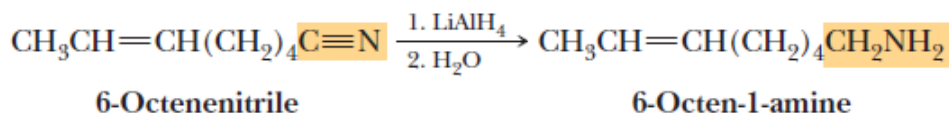
Addizione di nucleofili azotati e Amminazione riduttiva

Da ammidi per riduzione



Vedi Riduzione dei derivati degli acidi carbossilici

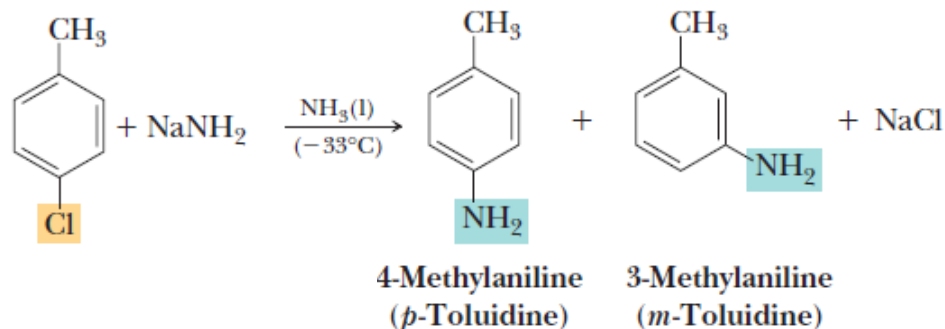
Da nitrili per riduzione



Vedi Riduzione dei derivati degli acidi carbossilici

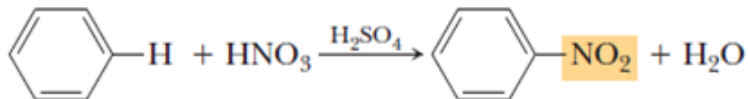
Preparazione delle ammine

Sostituzione nucleofila aromatica



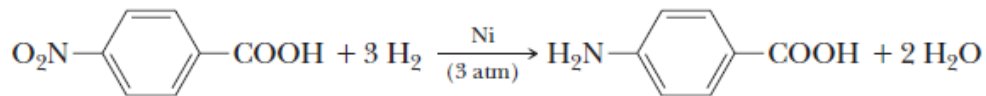
Vedi Sostituzione nucleofila aromatica

Nitrazione e successiva riduzione di composti aromatici



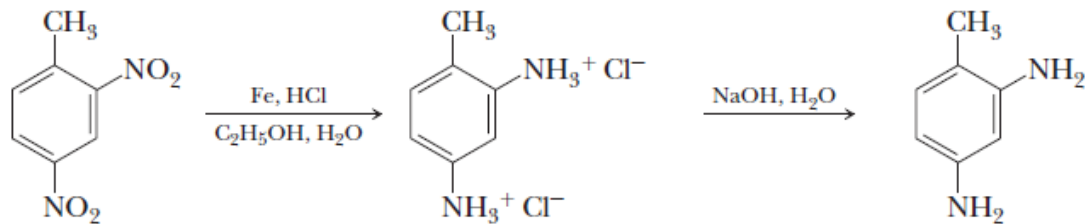
Vedi Sostituzione elettrofila aromatica

Nitrobenzene



4-Nitrobenzoic acid

4-Aminobenzoic acid

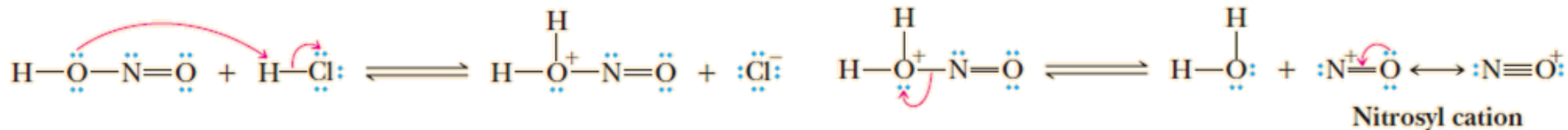


2,4-Dinitrotoluene

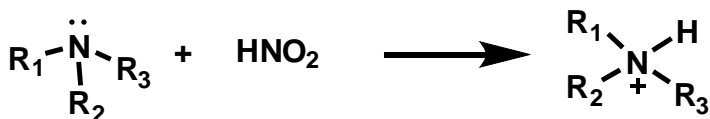
4-Methyl-1,3-benzenediamine
(2,4-Diaminotoluene)

Reazione delle ammine con acido nitroso

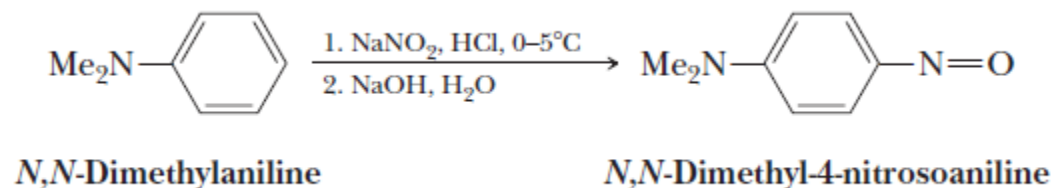
Formazione del catione nitrosile



Ammine terziarie alifatiche

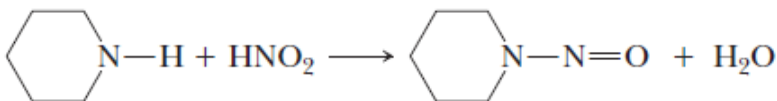


Ammine terziarie aromatiche



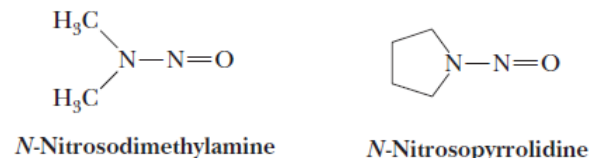
Nitrosazione, sostituzione elettrofila aromatica

Ammine secondarie alifatiche e aromatiche



Piperidine

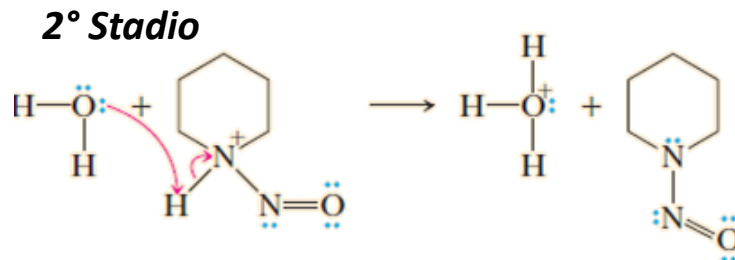
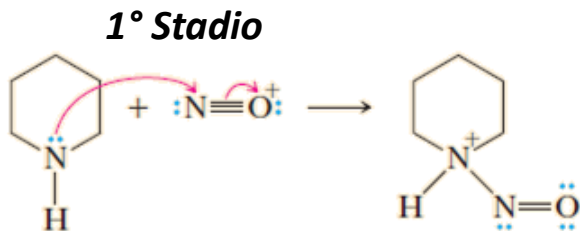
N-Nitrosopiperidine



N-Nitrosodimethylamine

N-Nitrosopyrrolidine

Cancerogeni



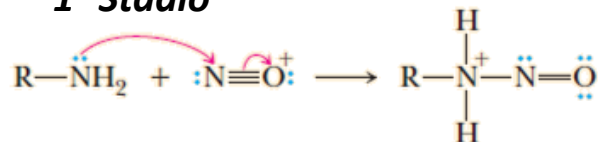
Reazione delle ammine con acido nitroso

Ammine primarie alifatiche

- Perdita di N e formazione di miscele di prodotti
- Si passa per la formazione di un sale di diazonio
- I sali di diazonio alifatici sono instabili

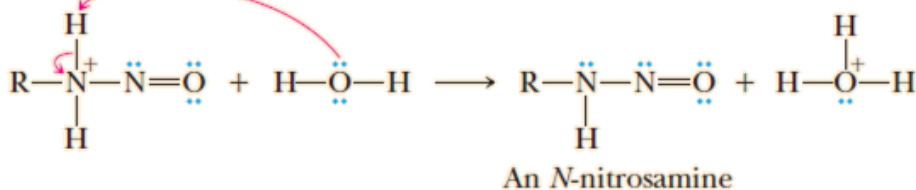
Sale di diazonio: ione RN_2^+ o ArN_2^+

1° Stadio



A 1° aliphatic amine

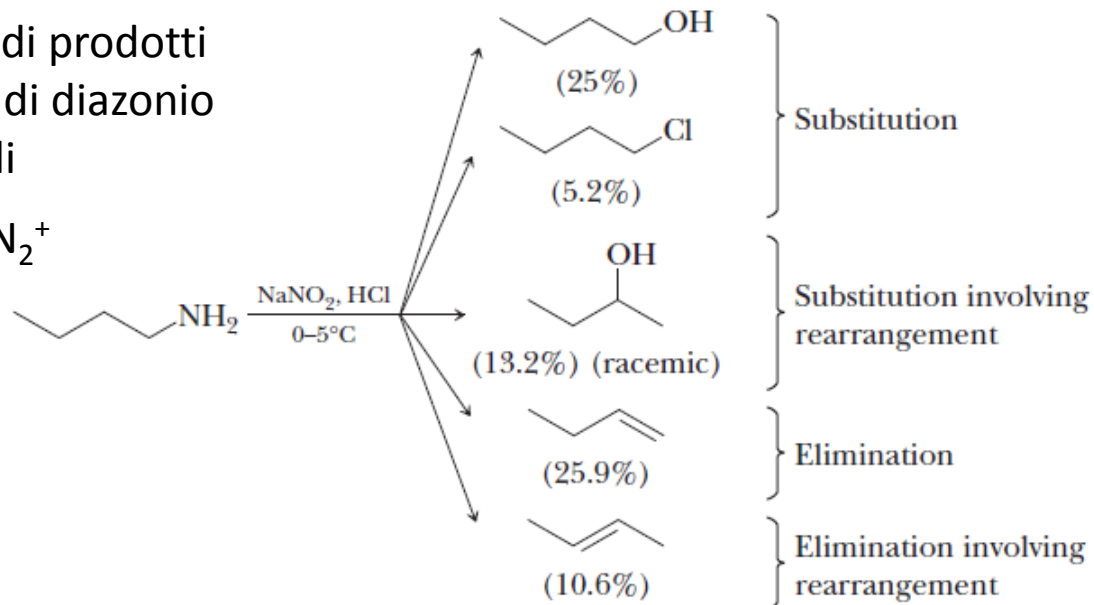
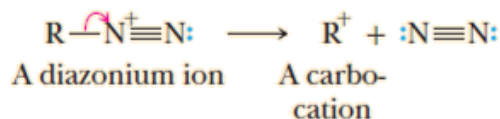
2° Stadio



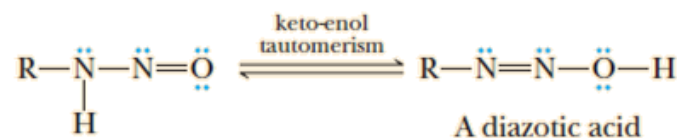
4° Stadio



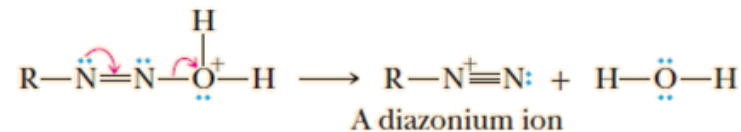
6° Stadio



3° Stadio



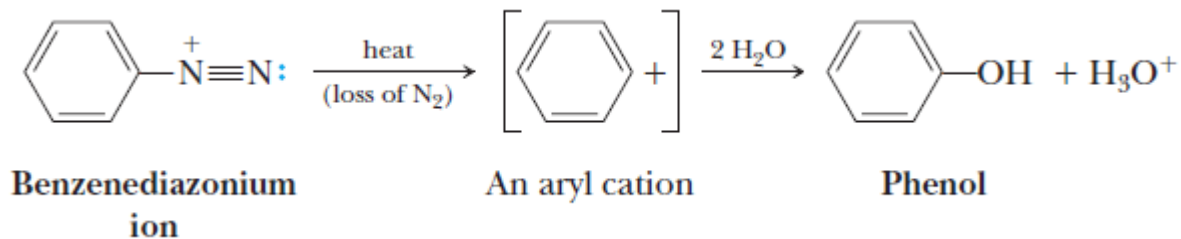
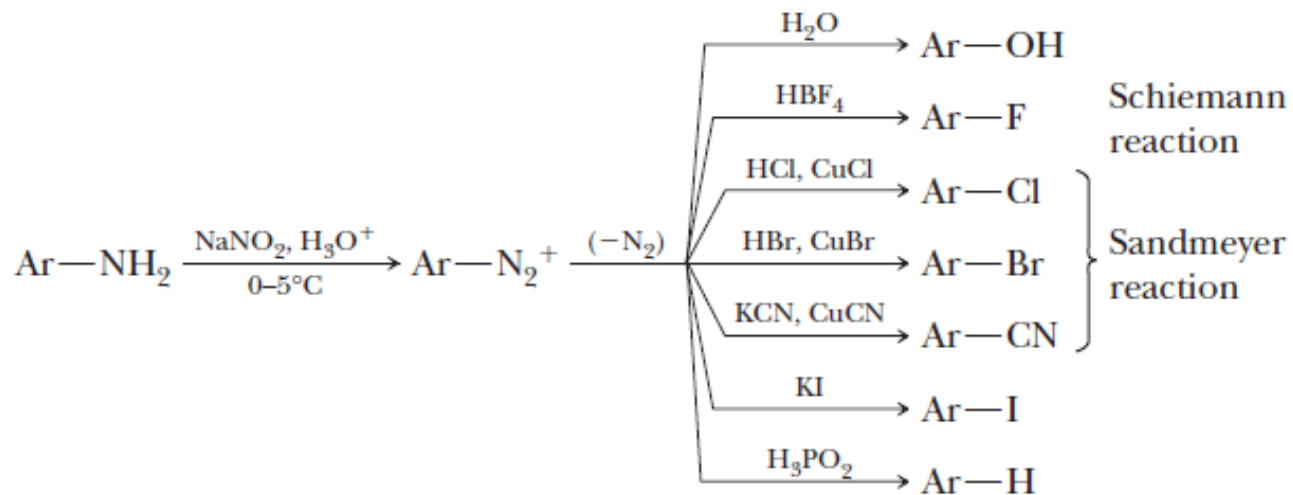
5° Stadio



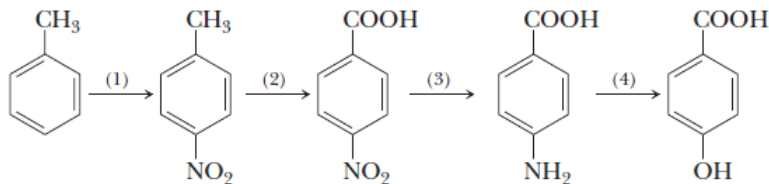
Reazione delle ammine con acido nitroso

Ammine primarie aromatiche

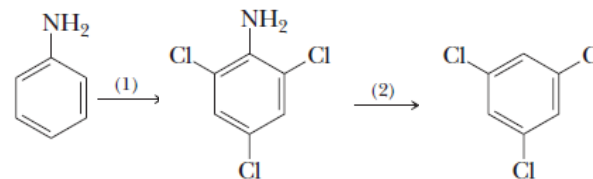
- I sali di diazonio aromatici sono stabili a 0°C



Esercizio: Descrivere le reazioni che avvengono nei passaggi 1-4

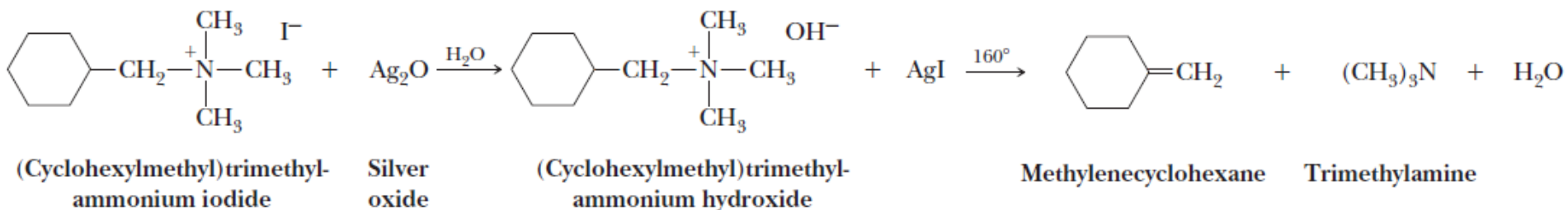


Esercizio: Descrivere le reazioni che avvengono nei passaggi 1-2

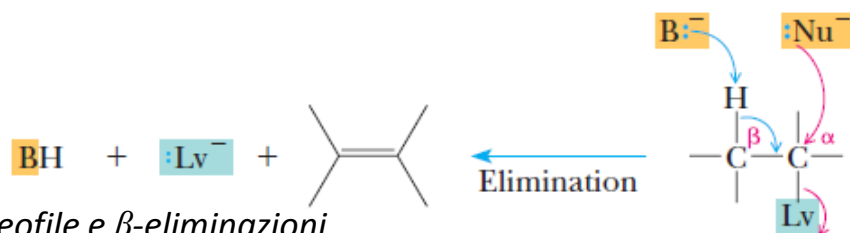


Eliminazione di Hofmann

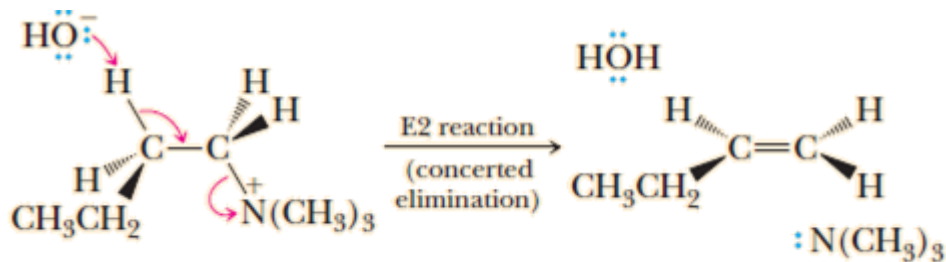
Reazione di un sale di ammonio con base forte per formare un alchene



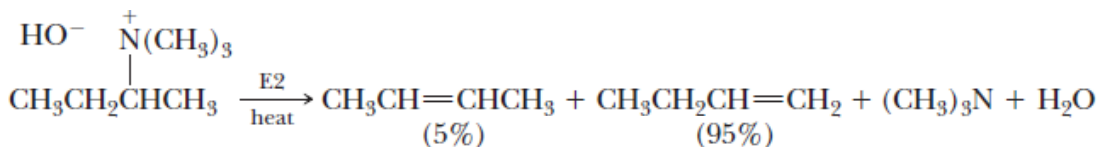
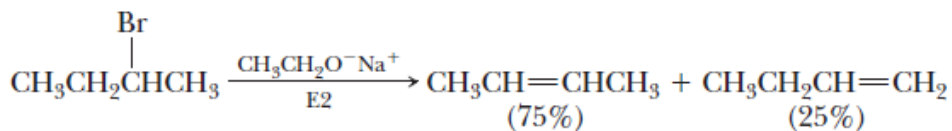
β -Eliminazione: una reazione nella quale una piccola molecola (es. HX o H₂O) viene eliminata da C adiacenti



Vedi lezione Sostituzioni nucleofile e β -eliminazioni



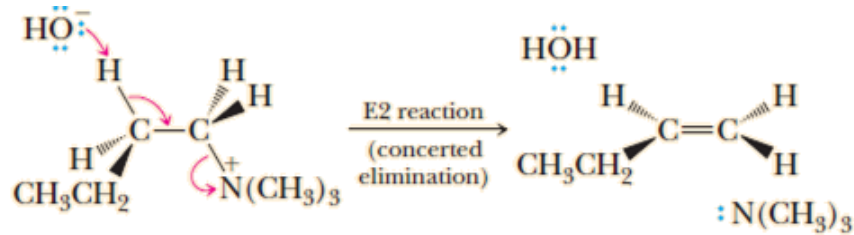
- Si usano basi forti
- Eliminazione concertata
- Antistereoselettiva



Regola di Hofmann: il prodotto principale delle reazioni di β -eliminazione di un sale di ammonio è l'alchene meno sostituito sul doppio legame

Eliminazione di Hofmann

Eliminazione secondo Hofmann



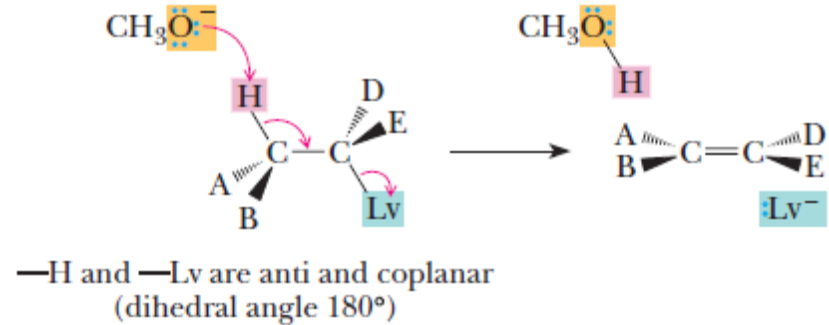
Si forma l'alchene **meno** sostituito sul doppio legame

- Meccanismo bimolecolare
- Avviene con $-\text{H}$ in β
- Si usano basi forti
- Eliminazione concertata
- Antistereoselettiva

- Il gruppo uscente è neutro
- Avviene di preferenza con basi stericamente ingombrate
- È governata da fattori sterici

vs

Eliminazione secondo Zaitsev



Si forma l'alchene **più** sostituito sul doppio legame

- Meccanismo bimolecolare
- Avviene con $-\text{H}$ in β
- Si usano basi forti
- Eliminazione concertata
- Antistereoselettiva

- Il gruppo uscente è carico negativamente
- Avviene di preferenza con basi stericamente non ingombrate

Se c'è più di un $-\text{H}$ in β in posizione anti, c'è competizione tra i due tipi di eliminazione

