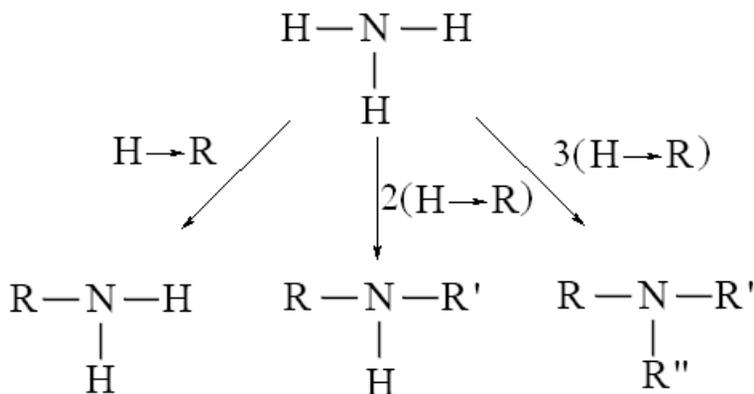


Ammine

AMMINE

Possono essere considerate dei derivati dell'ammoniaca, ottenuti per sostituzione di uno, due o tutti e tre gli atomi di idrogeno con altrettanti radicali alchilici o arilici.

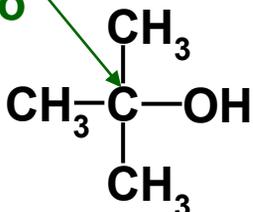


Si classificano in

ammine primarie	$\text{R}-\text{NH}_2$	1°
ammine secondarie	$\text{R}-\text{NH}-\text{R}_i$	2°
ammine terziarie	$\begin{array}{c} \text{R}-\text{N}-\text{R}_i \\ \\ \text{R}_{ii} \end{array}$	3°

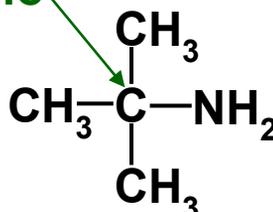
Attenzione a non fare confusione :

Carbonio terziario



Alcol terziario

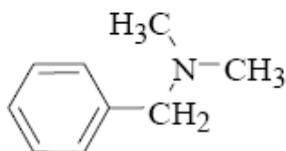
Carbonio terziario



Ammina primaria

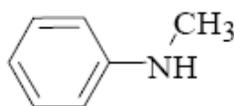
Un'ulteriore distinzione praticata è basata sulle caratteristiche dei sostituenti

- **ammine alifatiche**: ammine nelle quali l'azoto è legato *solo* a gruppi alchilici



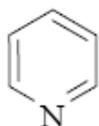
benzildimetilammina
ammina 3°

- **ammine aromatiche**: ammine nelle quali l'azoto è legato ad uno o più gruppi arilici

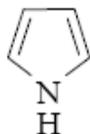


N-metilanilina
ammina 2°
aromatica

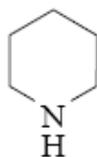
- **ammine eterocicliche**: ammine nelle quali l'azoto è inserito in un anello aromatico o alifatico



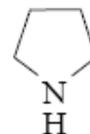
piridina



pirrolo



piperidina



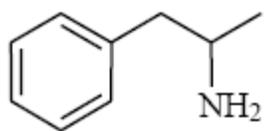
pirrolidina

Le ammine rappresentano le basi organiche più importanti e sono estremamente diffuse nei sistemi biologici viventi in forma di:

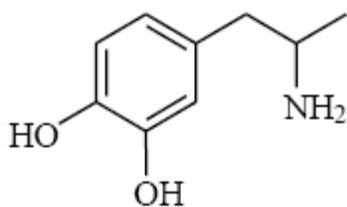
ammino acidi, peptidi, proteine, basi eterocicliche negli acidi nucleici, alcaloidi, etc.

Gli alcaloidi sono prodotti naturali, prevalentemente estratti da organismi vegetali, che contengono uno o più atomi di azoto in strutture molecolari sia lineari che cicliche

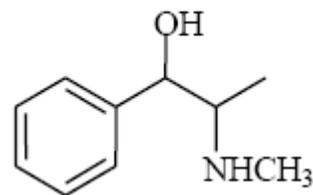
Alcuni alcaloidi



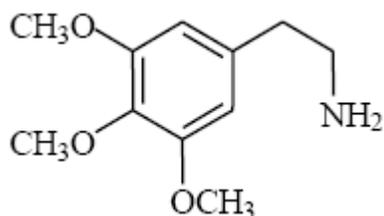
anfetamina



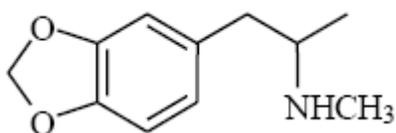
dopamina



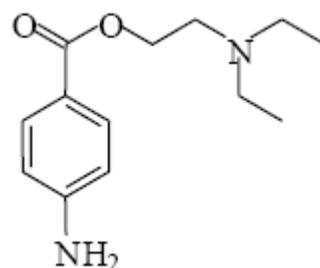
efedrina



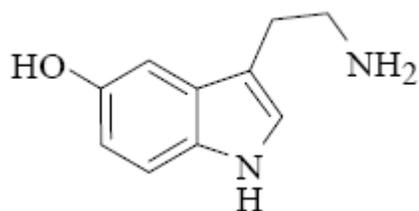
mescalina



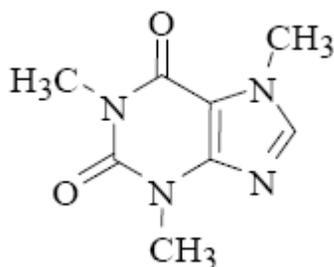
**metilenediossimetanfetamina
(ecstasy)**



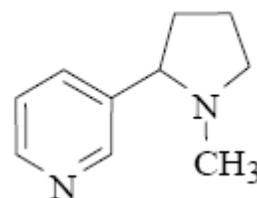
novocaina



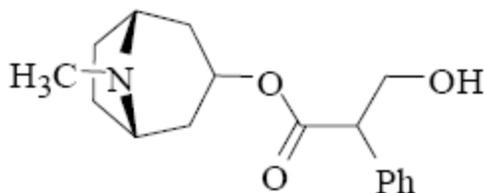
Serotonina



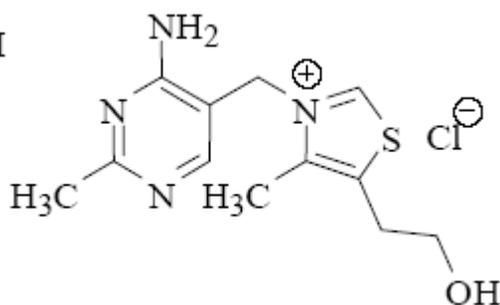
Caffeina



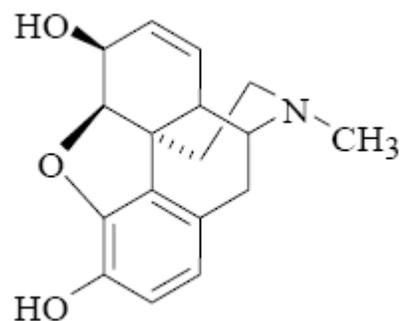
Nicotina



Atropina

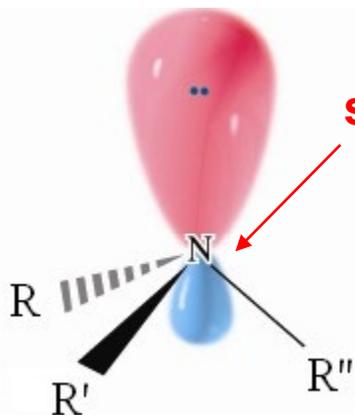


Tiamina Vit B1

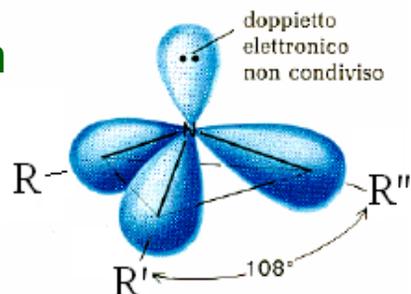


Morfina

Basicità



Nelle ammine alifatiche lo sp^3 stato di ibridazione dell'atomo di azoto è sp^3 . Il doppietto elettronico di non legame è localizzato in uno dei 4 orbitali sp^3 , ed è quello che conferisce la basicità a queste molecole



R, R', R'' = alchile o H



Le ammine alifatiche sono basi deboli ed in acqua reagiscono in quantità moderata protonandosi e rendendo in tal modo basica la soluzione (formazione di ioni OH^-).

$$K_b = \frac{[R-\overset{+}{N}H_3] \cdot [OH^-]}{[R-NH_2]} \quad K_b \cong 10^{-5}$$

Normalmente la basicità di una specie è espressa in termini di pK_a dell'acido ad essa coniugato, ed in acqua si ha:

$$pK_b = 14 - pK_a$$

Rispetto all'ammoniaca le ammine alifatiche sono più basiche per via dell'effetto induttivo +I giocato dai gruppi alchilici.

Per lo stesso motivo le ammine secondarie sono più basiche delle primarie.

Tuttavia le ammine terziarie risultano leggermente meno basiche delle secondarie e a volte anche delle primarie.

Perché?

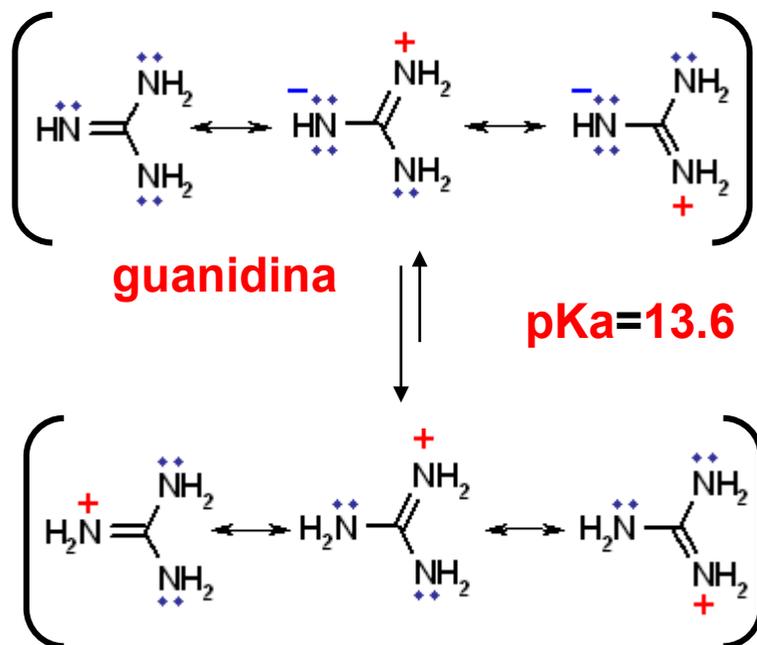
In generale, i fattori capaci di influire sulla basicità delle ammine sono 4:

1) **La solvatazione:** aumentando il numero di gruppi alchilici, la solvatazione dello ione (l'ammina protonata) diminuisce (e con essa la stabilizzazione dell'acido coniugato). Questo giustifica la minore basicità evidenziata dalle ammine 3° in acqua. Tuttavia in fase gas l'ordine di basicità torna ad essere $3^\circ > 2^\circ > 1^\circ$.

2) **L'ibridazione dell'azoto:** un lone pair in un orbitale a più alta energia è più basico: $Nsp^3 > Nsp^2 > Nsp$

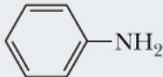
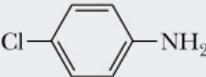
3) **La delocalizzazione del lone pair:** quando è possibile può diminuire significativamente la basicità.

4) **La delocalizzazione della carica positiva sull'ammina protonata:** quando è possibile può aumentare significativamente la basicità



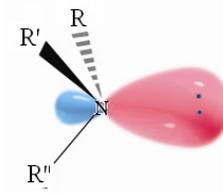
Sulla base di queste indicazioni è allora comprensibile la notevole forza basica che caratterizza la **guanidina**. La sua forma protonata è infatti stabilizzata da ben 3 forme risonanti perfettamente equivalenti

Forza acida, pK_a , degli acidi coniugati di alcune ammine

Ammine	Struttura	pK_a degli acidi coniugati
Ammoniaca	NH_3	9.26
Ammine primarie		
Metilammina	CH_3NH_2	10.64
Etilammina	CH_3NH_2	10.64
Cicloesilammina	$C_6H_{11}NH_2$	10.66
Ammine secondarie		
Dimetilammina	$(CH_3)_2NH$	10.73
Dietilammina	$(CH_3CH_2)_2NH$	10.98
Ammine terziarie		
Trimetilammina	$(CH_3)_3N$	9.81
Trietilammina	$(CH_3CH_2)_3N$	10.75
Ammine aromatiche		
Anilina		4.63
4-Metilanilina		5.08
4-Cloroanilina		4.15
4-Nitroanilina		1.0
Ammine aromatiche eterocicliche		
Piridina		5.25
Imidazolo		6.95

La presenza del lone pair sull'atomo di azoto rende le ammine oltre che basiche anche nucleofile (in ambito sintetico le ammine sono specie nucleofile di grande importanza)

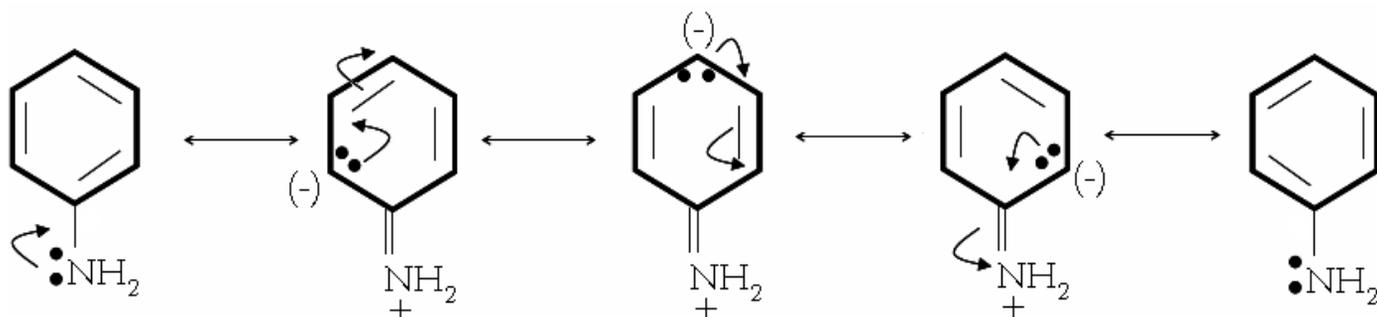
Ammina nucleofila



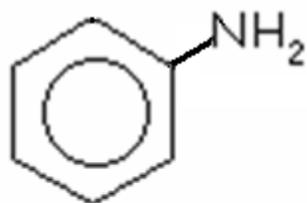
E (elettrofilo)

Sempre per quanto detto in precedenza appare anche chiaro perché le ammine aromatiche risultino invece considerevolmente meno basiche delle ammine alifatiche (ed anche dell'ammoniaca).

Infatti il doppietto dell'azoto nelle aniline può essere efficientemente delocalizzato sull'anello benzenico.

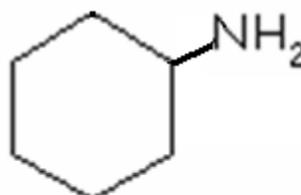


A causa di questa delocalizzazione il doppietto risulta sensibilmente meno disponibile per la formazione di un legame dativo con un protone.



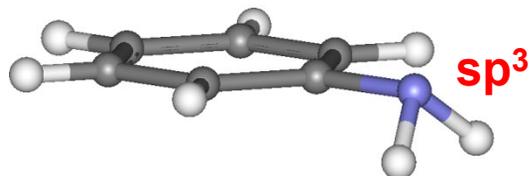
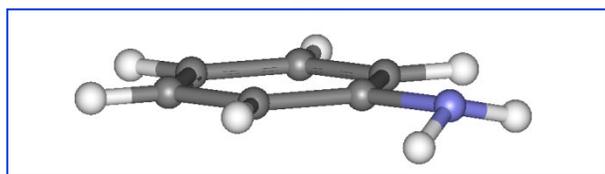
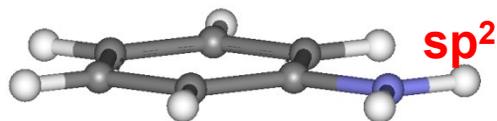
anilina

pKa = 4.6



cicloesilamina

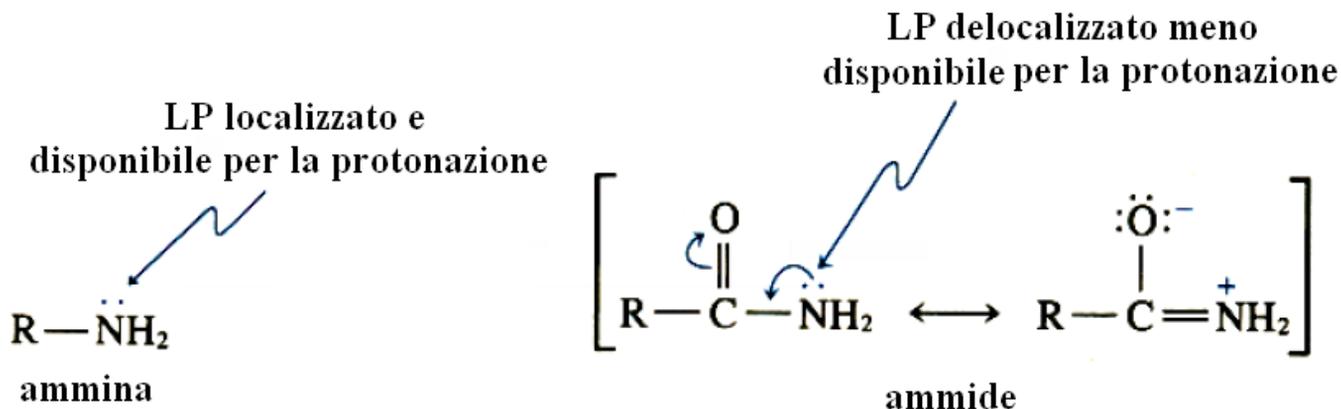
pKa = 9.8



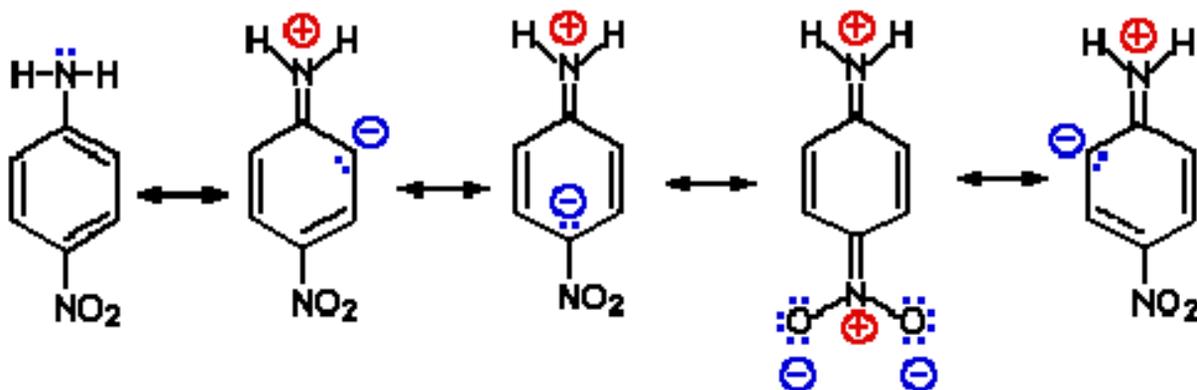
Nelle ammine aromatiche, quindi, l'atomo di azoto non ha una geometria tetraedica classica ma piramidale schiacciata, intermedia tra quelle di un azoto ibridato sp² e un azoto ibridato sp³

Il legame dell'**azoto amminico** o dell'**anello aromatico di una anilina** con gruppi sostituenti può variare fortemente la basicità della specie:

- 1) gruppi **elettron-donatori** aumentano la basicità
- 2) gruppi **elettron-attrattori** diminuiscono la basicità.



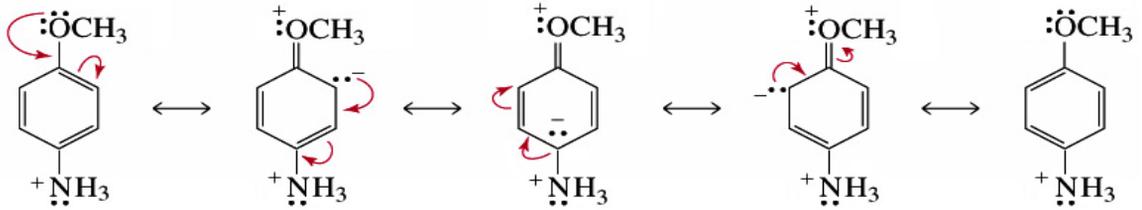
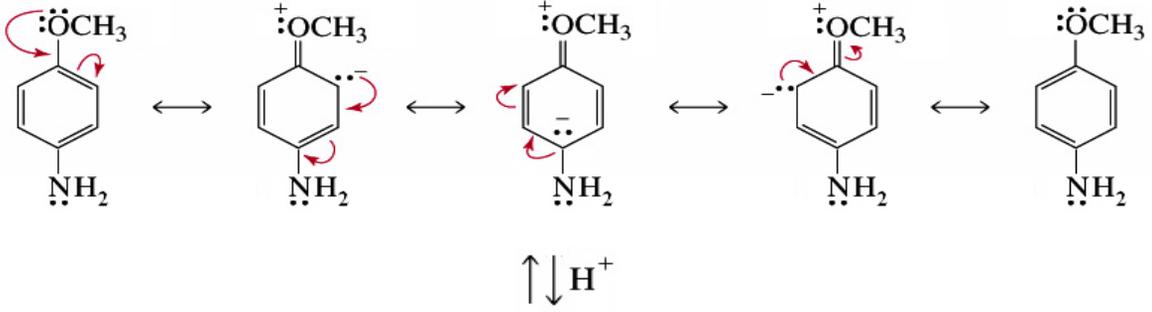
Nella **p-nitroanilina** il doppietto elettronico è molto meno disponibile alla protonazione perché ampiamente delocalizzato sul ciclo e sul gruppo nitro



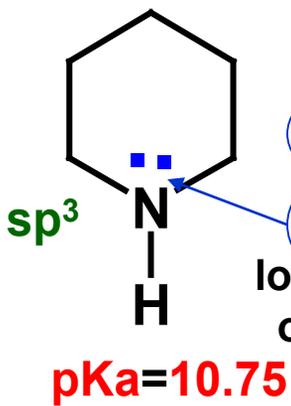
p-nitroanilina

pKa=1.0

**Forma risonante
fortemente basica
(perché destabilizzata)**

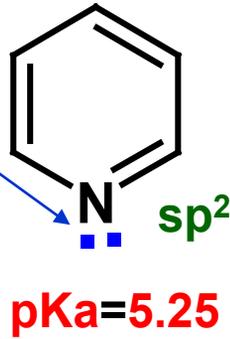


**Forma risonante
fortemente stabilizzata**



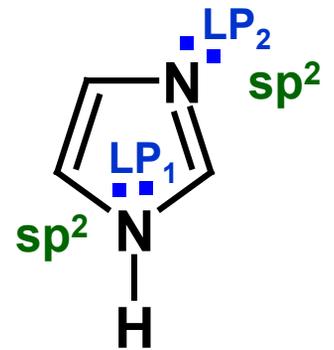
piperidina

LP meno
basico
di perché
localizzato su
orbitale sp^2



piridina

Nella piridina il LP non contribuisce alla aromaticità della molecola, perciò può essere impegnato nella coordinazione di un protone o di un altro acido di Lewis



pKa=6.95

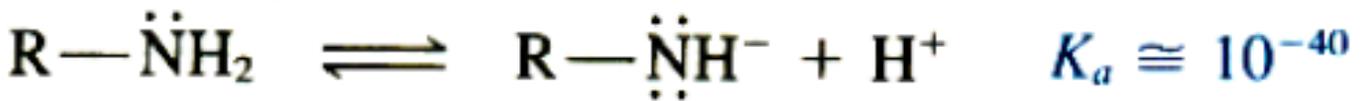
imidazolo

Nell'imidazolo LP_2 non contribuisce alla aromaticità (è in un orbitale sp^2) della molecola, mentre LP_1 si (è in un orbitale p). Perciò solo LP_2 ha basicità apprezzabile.

Acidità

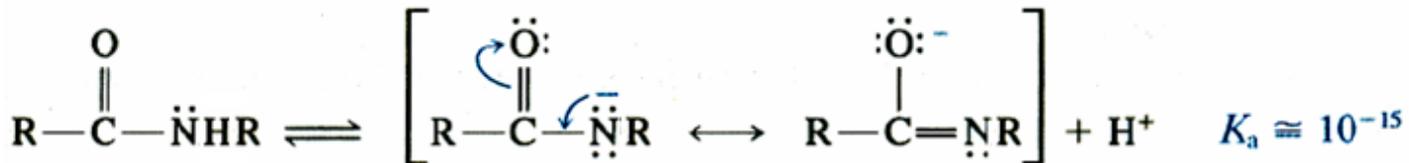
Il legame N-H di una ammina è **solo moderatamente polarizzato** e la base coniugata risultante dalla deprotonazione è estremamente forte, perché instabile (la carica negativa non può essere delocalizzata sui gruppi alchilici che, anzi, come noto manifestano un effetto induttivo +I)

Pertanto le ammine sono acidi debolissimi, molto più deboli degli alcoli



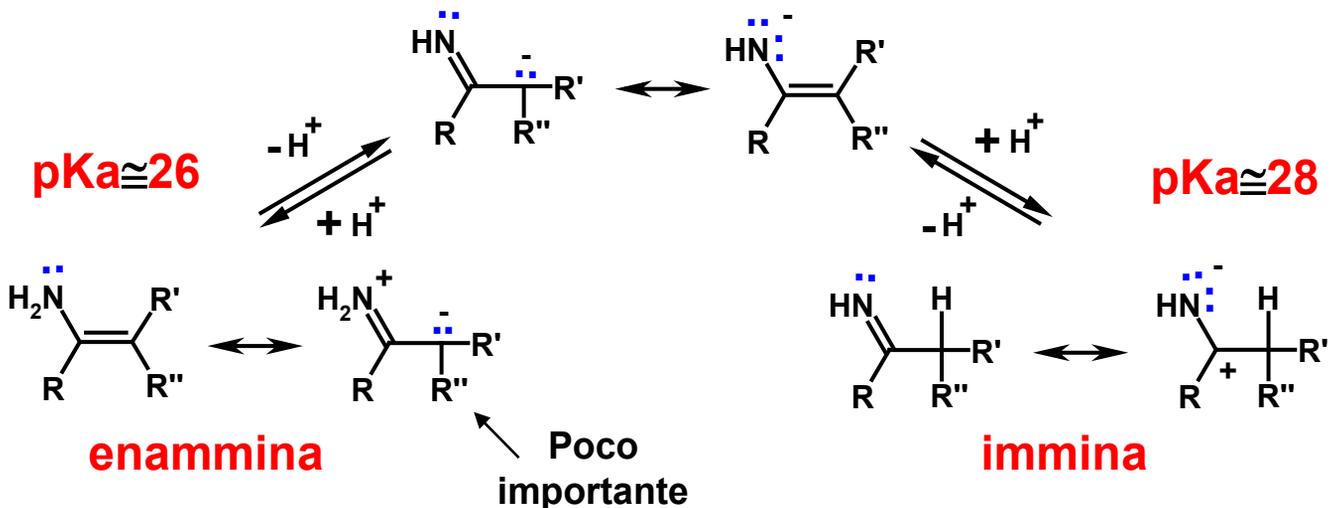
L'acidità può aumentare significativamente solo nel caso in cui l'ammina venga modificata con l'inserimento di un gruppo a forte richiamo di elettroni, capace di delocalizzare su di sé la carica negativa della base coniugata.

Questo, ad esempio, accade nel caso delle ammidi:

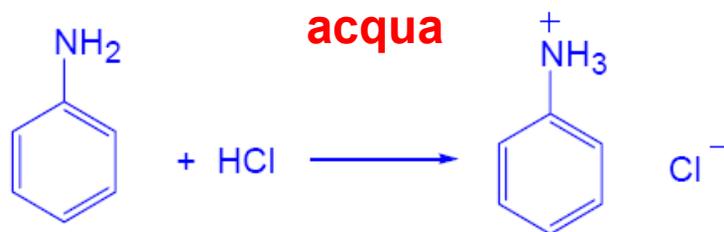


ammide

Equilibrio tautomerico immina-enammina



Le ammine, solubili o insolubili in acqua, reagiscono quantitativamente con acidi forti formando sali solubili in

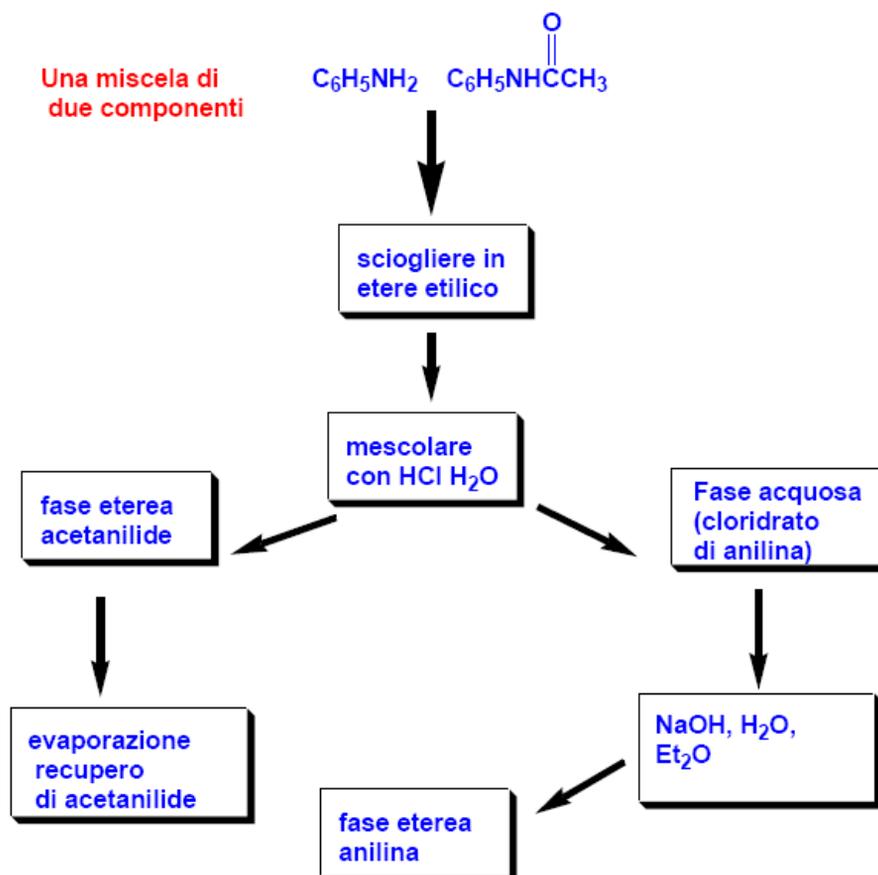


Per la sua capacità di dare sali, una ammina insolubile in acqua può solubilizzarsi in presenza di acidi diluiti.

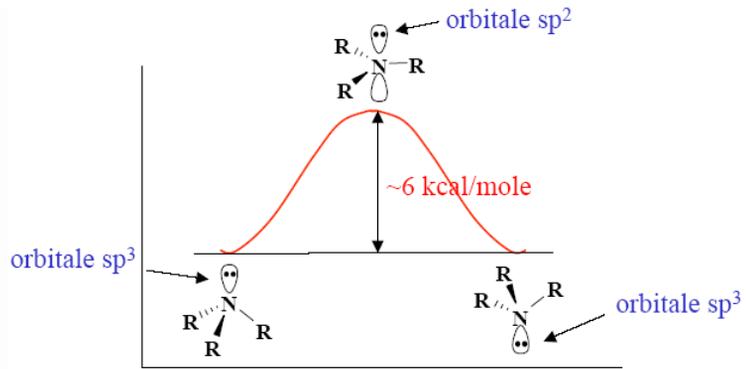
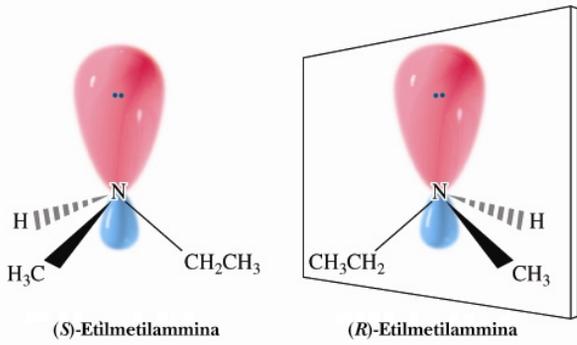
Composti che contengono gruppi amminici possono così essere separati da materiale insolubile nell'acqua e negli acidi.

Gli alcaloidi si estraggono dalle foglie o dalla corteccia di piante con acido diluito.

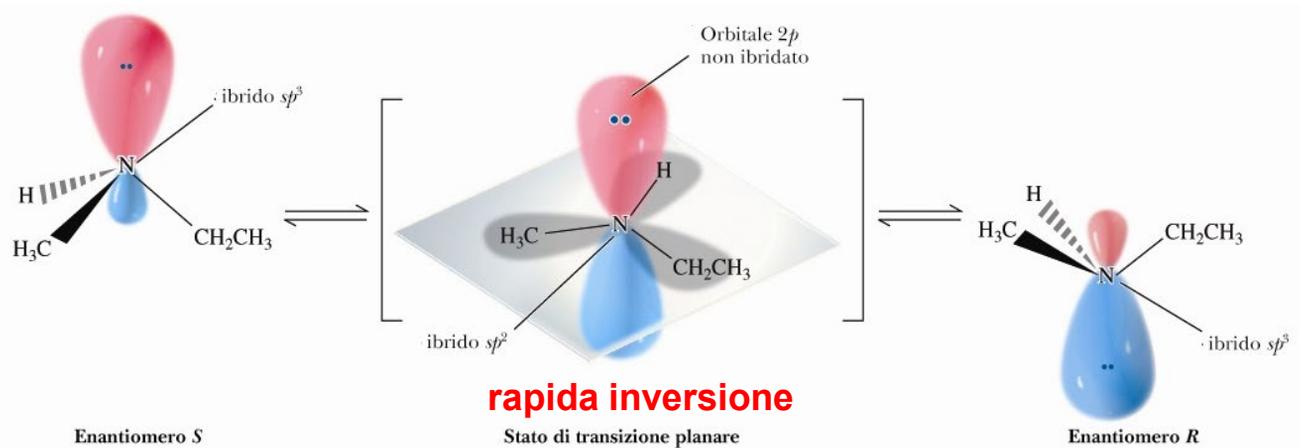
Molti farmaci vengono spesso somministrati sotto forma di sali, per la loro maggiore solubilità in acqua



Le ammine terziarie che presentano legati all'atomo di azoto **3 sostituenti diversi** sono **chirali** (l'azoto è asimmetrico),



ma difficilmente sono in grado di manifestare questa loro natura per effetto della **facile, rapida inversione di configurazione del centro stereogenico**:

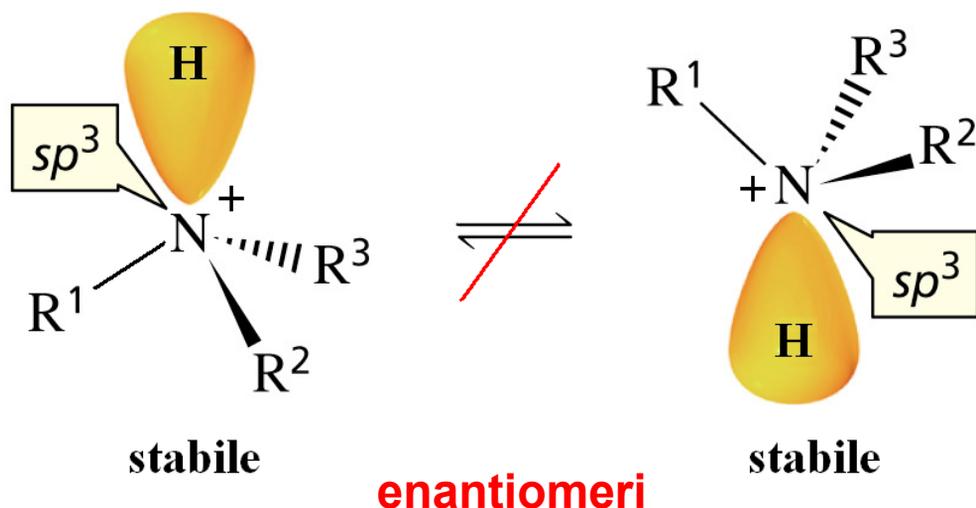


Esempio di eccezione: derivati aziridinici

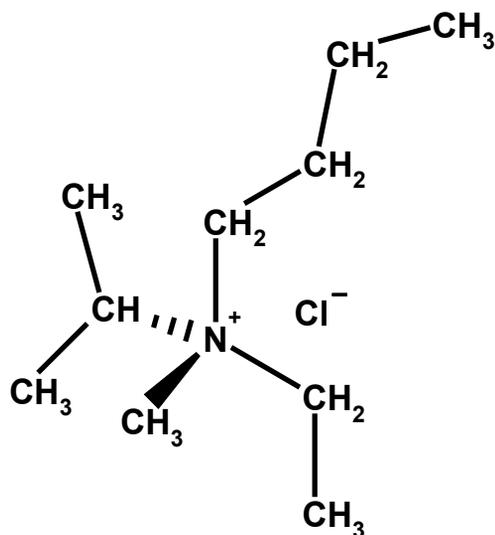


Per invertire la configurazione l'azoto dovrebbe passare attraverso lo stato di ibridazione sp^2 che determinerebbe una spiccata tensione d'anello (angoli teorici di 120° tra gli atomi del ciclo) e quindi uno stato di transizione ad energia molto elevata

Invece i sali di ammonio derivati dalle ammine terziarie con 3 diversi sostituenti sull'atomo di azoto sono chirali e gli enantiomeri sono stabili ed isolabili senza perdita di configurazione.



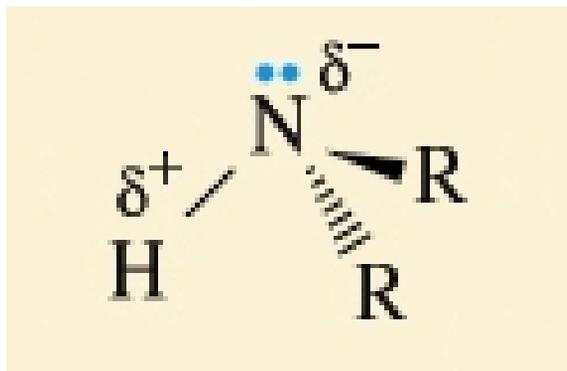
Le stesse considerazioni sono applicabili al caso dei sali di ammonio quaternari con 4 sostituenti alchilici diversi legati all'atomo di azoto



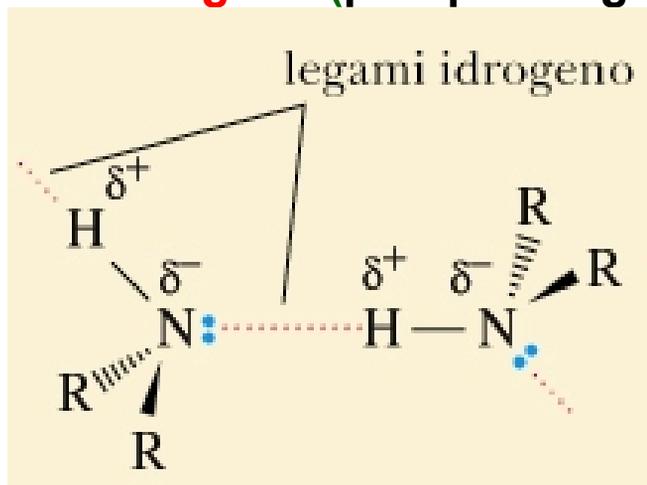
(S)-N-etil-N-isopropil-N-metil-N-butilammonio cloruro

Proprietà fisiche

Le ammine sono composti moderatamente polari perché il legame N-H è appunto polarizzato:



Come nel caso degli alcoli, quindi, è possibile tra molecola e molecola la formazione di legami dipolo-dipolo, ma soprattutto, nel caso delle ammine 1° e 2°, di legami a idrogeno (per questo generalmente sono liquide)



Però i legami a idrogeno N-H----N sono più deboli di quelli O-H----O (la differenza di elettronegatività tra N e H ($3.0 - 2.1 = 0.9$) è < di quella tra O e H ($3.5 - 2.1 = 1.4$))

1. Le ammine 1° e 2° possono sia donare che accettare H-bond con l'acqua, e per questo hanno solubilità simile a quella degli alcoli. Quelle fino a 5-6 atomi di C sono molto solubili in acqua.
2. Le ammine 3° possono solo accettare H-bond e quindi si comportano in modo simile agli eteri.
3. La basicità delle ammine fa sì che la loro solubilità aumenti molto in ambiente acido. Questo le distingue sensibilmente dagli alcoli.
4. Le ramificazioni aumentano la solubilità e diminuiscono i punti di ebollizione.
5. La maggior parte delle ammine ha odore di pesce marcio

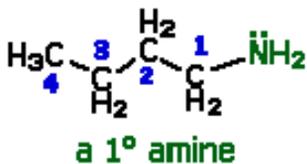
Proprietà fisiche di alcune ammine

Nome	Formula di struttura	p.f. (C°)	p.e. (C°)	Solubilità in acqua
Ammoniaca	NH_3	- 78	- 33	molto solubile
Ammine primarie				
Metilammina	CH_3NH_2	- 95	- 6	molto solubile
Etilammina	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$	- 81	17	molto solubile
Propilammina	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	- 83	48	molto solubile
Isopropilammina	$(\text{CH}_3)_2\text{CHNH}_2$	- 95	32	molto solubile
Butilammina	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$	- 49	78	molto solubile
Benzilammina	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{NH}_2$	—	185	molto solubile
Cicloesilammina	$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NH}_2$	- 17	135	poco solubile
Ammine secondarie				
Dimetilammina	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	- 93	7	molto solubile
Dietilammina	$(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{NH}$	- 48	56	molto solubile
Ammine terziarie				
Trimetilammina	$(\text{CH}_3)_3\text{N}$	- 117	3	molto solubile
Trietilammina	$(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{N}$	- 114	89	poco solubile
Ammine aromatiche				
Anilina	$\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2$	- 6	184	poco solubile
Ammine aromatiche eterocicliche				
Piridina	$\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$	- 42	116	molto solubile

Nomenclatura

3 sono i sistemi che vengono utilizzati comunemente :

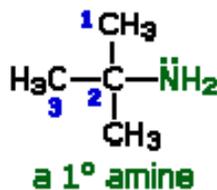
1. Il sistema IUPAC nomina il gruppo amminico come sostituente della catena alchilica più lunga. Il gruppo NH_2 è chiamato **ammino gruppo**. Per le ammine secondarie e terziarie viene usato anche un prefisso indicante i gruppi alchilici o arilici legati all'azoto non appartenenti alla catena principale.
2. In un secondo sistema (Chemical Abstract name) le ammine prendono il nome dell'alcano corrispondente sostituendo alla **-o** finale il suffisso **-ammina**
3. Infine, la nomenclatura comune prevede di elencare i gruppi alchilici legati all'azoto in ordine alfabetico e aggiungere il suffisso **-ammina**



1-aminobutano

butanammina

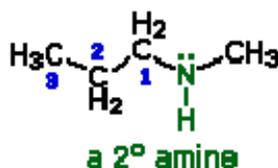
n-butilammina



2-ammino-2-metilpropano

2-metil-2-propanammina

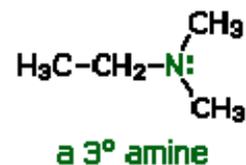
terz-butilammina



1-metilamminopropano

N-metilpropanammina

metilpropilammina



dimetilamminoetano

N,N-dimetiletanammina

etildimetilammina

Un'ammina in cui l'atomo di azoto fa parte di un anello viene classificata come **ammina eterociclica**



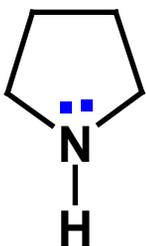
azaciclopropano

aziridina



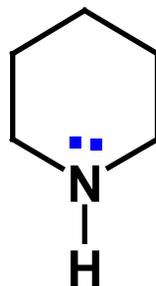
azaciclobutano

azetidina



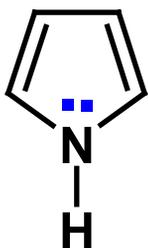
azaciclopentano

pirrolidina

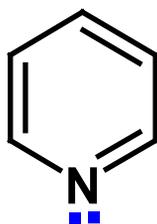


azacicloesano

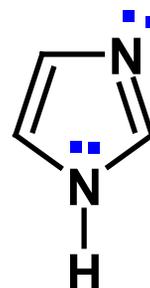
piperidina



pirrolo



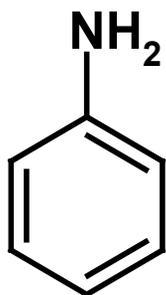
piridina



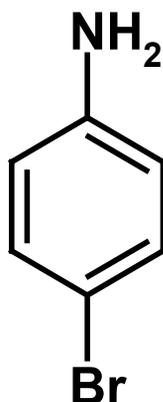
imidazolo

ammine eterocicliche aromatiche

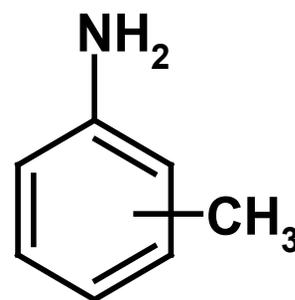
Nel sistema IUPAC le ammine aromatiche possono essere denominate come derivati dell'anilina o di altre aniline con nome comune.



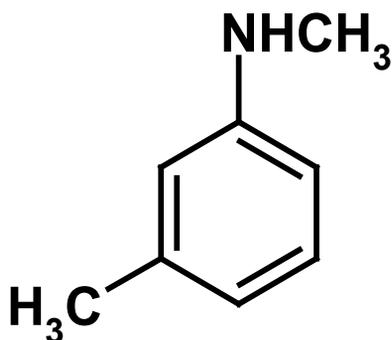
anilina



4-bromoanilina



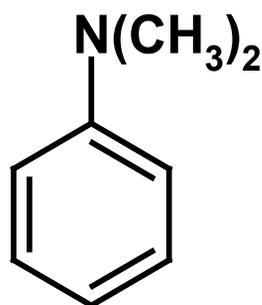
toluidina
o
metilanilina



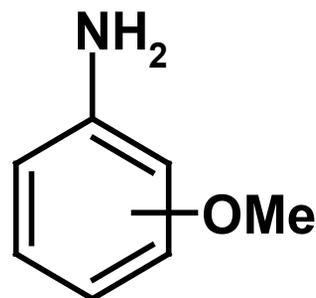
3-metil-N-metilanilina

o
N-metil-3-toluidina

o
N-metil-3metilbenzenammina

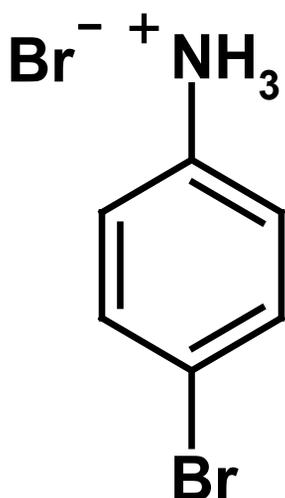


N,N-dimetilanilina

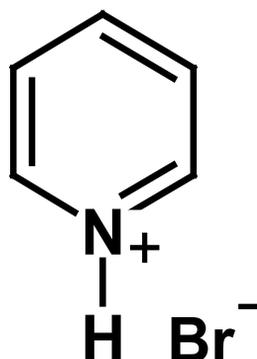


anisidina
o
metossianilina

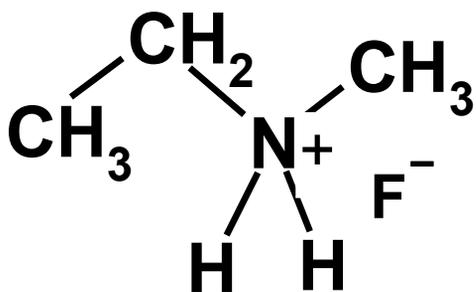
I sali di ammonio vengono denominati come derivati dell'ammina corrispondente, sostituendo il finale -ammina, -anilina o -piridina con -ammonio, -anilinio o -piridinio, rispettivamente



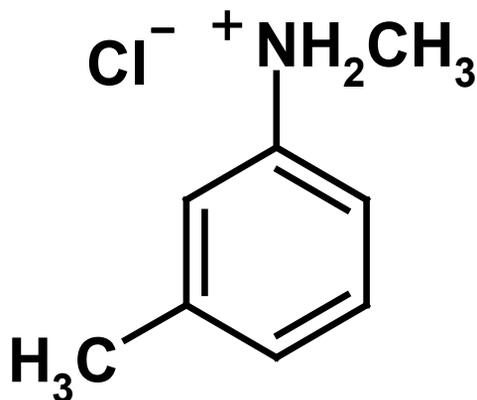
4-bromoanilinio
bromuro



bromuro di
piridinio



etilmetilammonio
fluoruro



3-metil-N-metilanilinio
cloruro