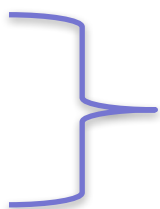


## C. AMMINE metodi chimici e strumentali (Uv e IR)

Si suddividono in:

- Primarie:  $R-NH_2$ ,
- Secondarie:  $R-NHR_1$
- terziarie:  $R-NR_1R_2$



Alifatiche:  $R-NH_2$   
Aromatiche:  $Ar-NH_2$

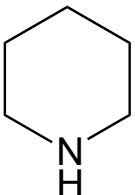
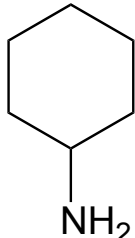
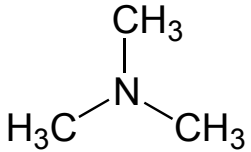
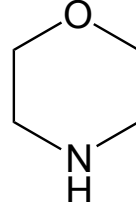
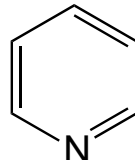
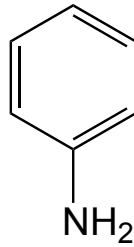
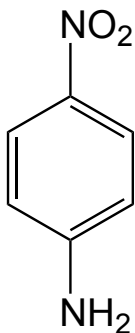
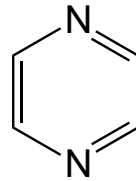
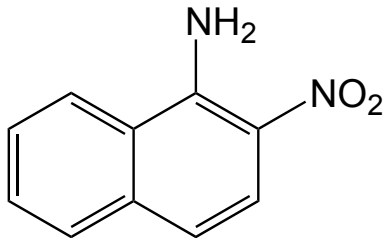


- **Solubilità:**

- ✧ I termini inferiori sono idrosolubili (controllare il pH) come pure derivati con gruppi capaci di formare leg.H con l' $H_2O$  (Efedrina, Piridossina).
- ✧ I termini superiori delle alifatiche e le ammine aromatiche sono solubili in acidi minerali diluiti.
- ✧ I sali delle ammine sono idrosolubili e sono formati o da acidi minerali (solfati, cloridrati, nitrati) o da acidi organici (tartrati, citrati, ecc.). Per il loro riconoscimento si tratta la sol. acquosa con  $OH^-$  per i sali di acidi minerali, e con  $H^+$  per i sali di acidi organici.

- **Basicità delle ammine**

Caratteristica importante è la basicità delle ammine. Le ammine alifatiche sono generalmente più basiche di quelle aromatiche (Vedi cap.2).

AMMINA alifatica			$\text{NH}_2\text{CH}_3$		$\text{NH}_3$		
	<b>pK<sub>a</sub>:</b>	<b>11.0</b>	<b>10.7</b>	<b>10.6</b>	<b>9.8</b>	<b>9.2</b>	<b>8.4</b>
AMMINA aromatica							
	<b>pK<sub>a</sub>:</b>	<b>5.2</b>	<b>4.6</b>	<b>1.0</b>	<b>0.3</b>	<b>-1.6</b>	

$$\text{pK}_a + \text{pK}_b = 14$$

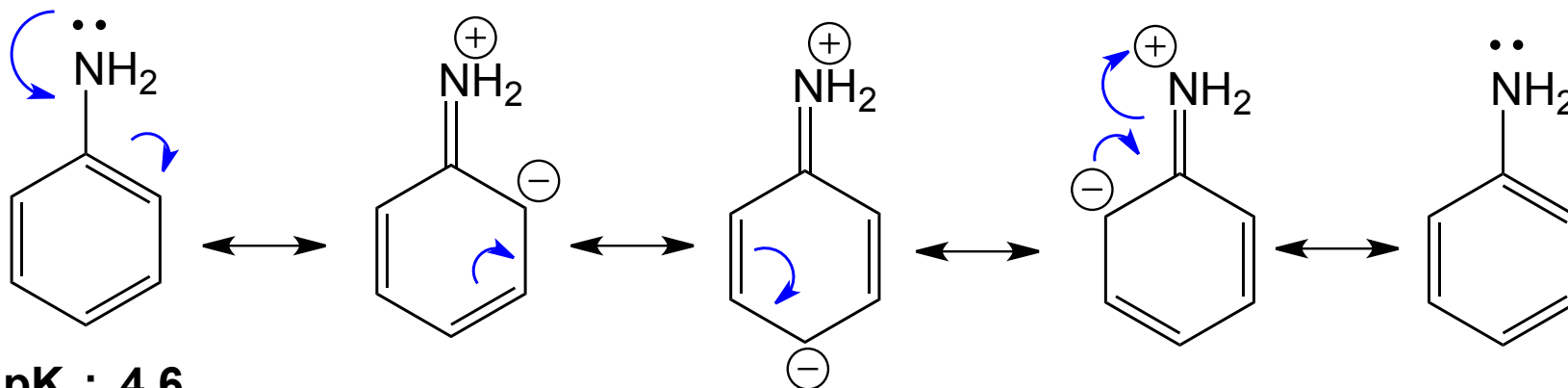
Più alto è il pK<sub>a</sub> (o più basso il pK<sub>b</sub>) e più forte è la base!!

- ✧ L'andamento della basicità delle ammine alifatiche in soluzione acquosa segue l'ordine:



Questo ordine risiede nel fatto che le ammine II quando vengono protonate in ambiente acquoso, subiscono una miglior solvatazione a causa di un minor ingombro sterico rispetto le ammine III (in ambienti non-acquosi l'ordine segue l'andamento  $III^\circ > II^\circ > I^\circ$  teoricamente previsto).

- ✧ Le ammine aromatiche sono meno basiche delle alifatiche in quanto il doppietto sull'azoto è delocalizzato sull'anello pertanto meno disponibile alla protonazione. L'ordine di basicità è il seguente:



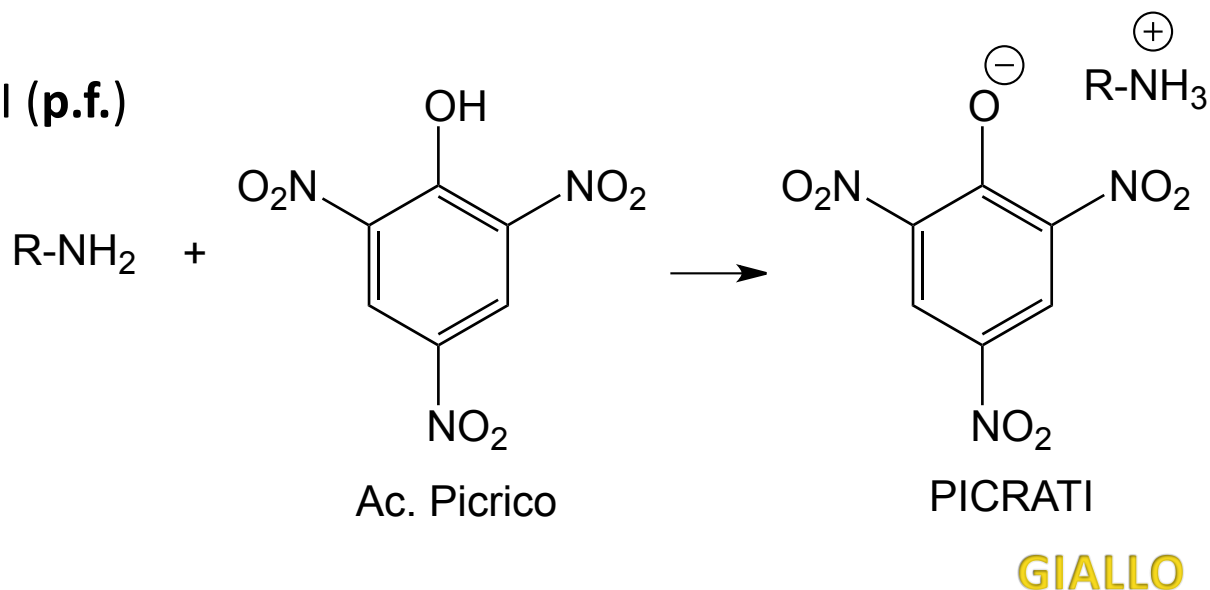
**pK<sub>a</sub>: 4.6**

Sostituenti elettroattrattori ( $\text{NO}_2$ , alogeni) diminuiscono la basicità!!

- **Formazione di sali:**

Le ammine possono essere trasformate in derivati salini caratterizzati da **p.f.** definiti ed elevati (molti delle ammine III riportati in F.U.) data la loro elevata basicità!!

- Es. PICRATI (**p.f.**)



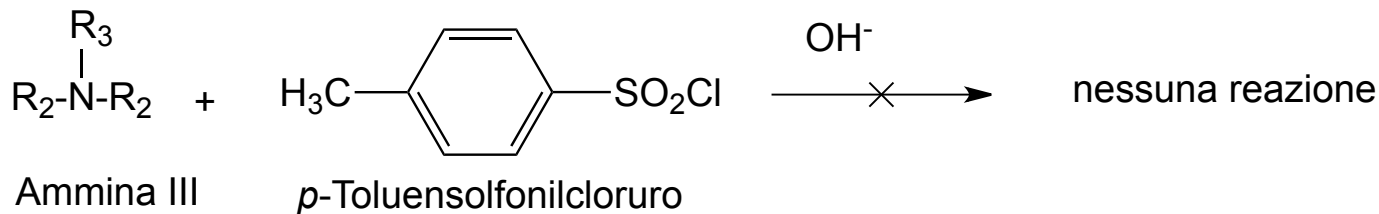
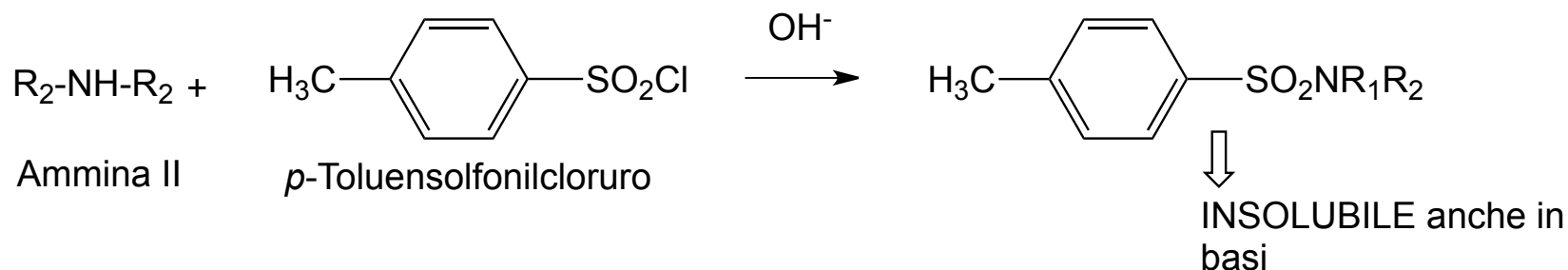
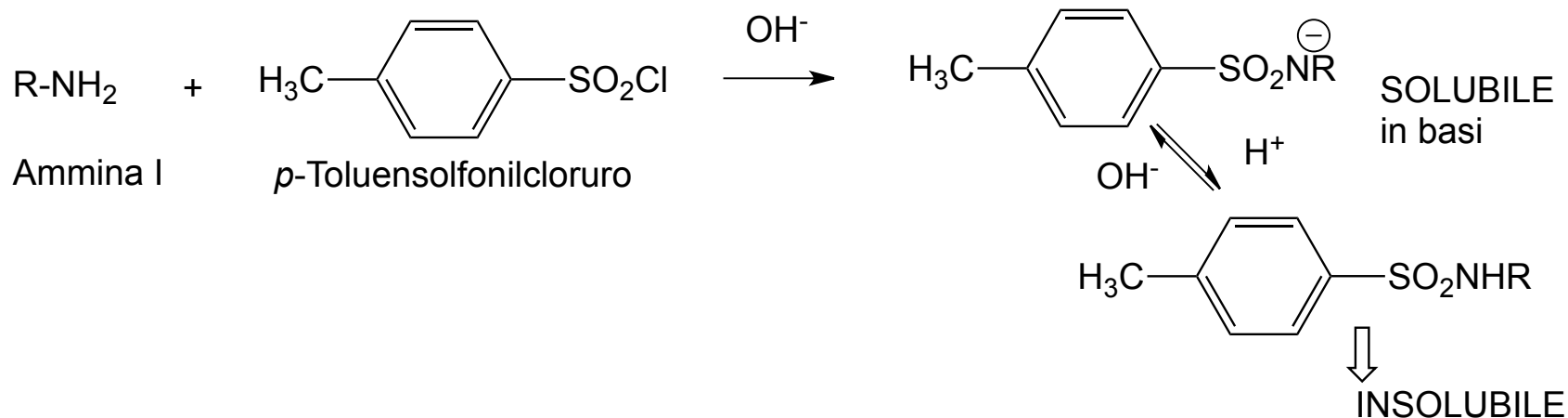
- Bouchardat ( $\text{KI} \cdot \text{I}_2$  sol. Iodo-iodurata): **no p.f.**



## • PRINCIPALI REAZIONI

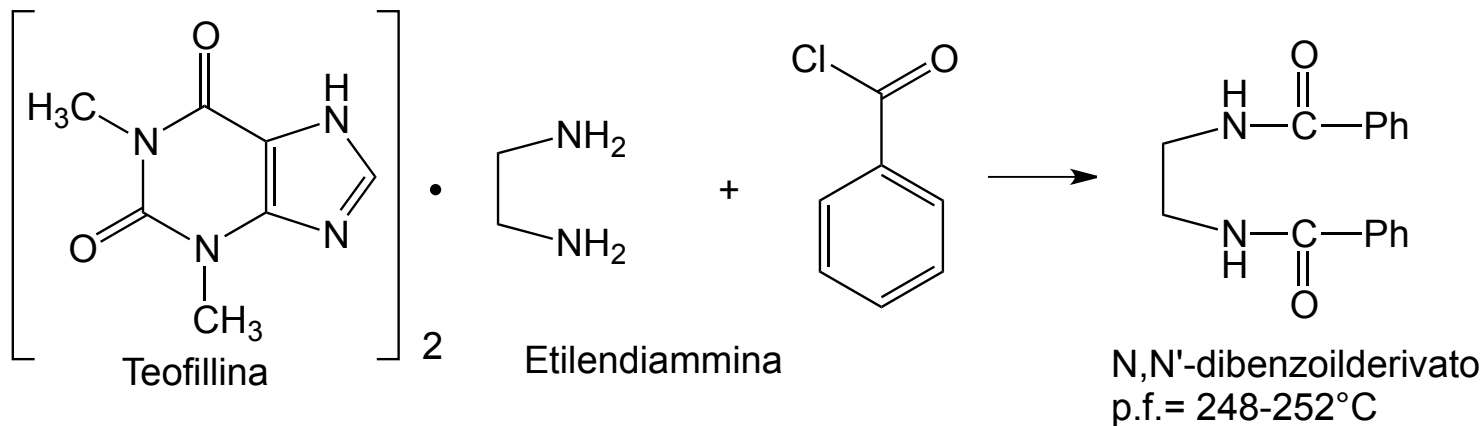
1. **Reazione di Hinsberg** (differenziazione ammine I°, II° III°): SN
2. **Reazioni di acilazione** (variante di Hinsberg): SN
3. **Reazioni cromatiche**
  - Con 2,4-dinitrofluoro(o cloro)benzene: SN Arom.
  - Reazione con  $\text{HNO}_2$
  - Reazione con acido citrico/anidride acetica → Solo ammine III°
4. **Formazione delle basi di Schiff** → Solo ammine I°
5. **Formazione di sali (ammine III°)**
  - Picrati
  - Reineckati
  - Reattivo di Bouchardat ( $\text{KI} \cdot \text{I}_2$  sol. Iodo-iodurata)
  - Reattivo di Mayer ( $\text{K}_2\text{HgI}_4$  Ioduro mercurico potassico )
  - Reattivo di Dragendorff ( $\text{KBiI}_4$  Iodo bismutato potassico)

# 1. Reazione di Hinsberg (differenziazione ammine I°, II° III°):

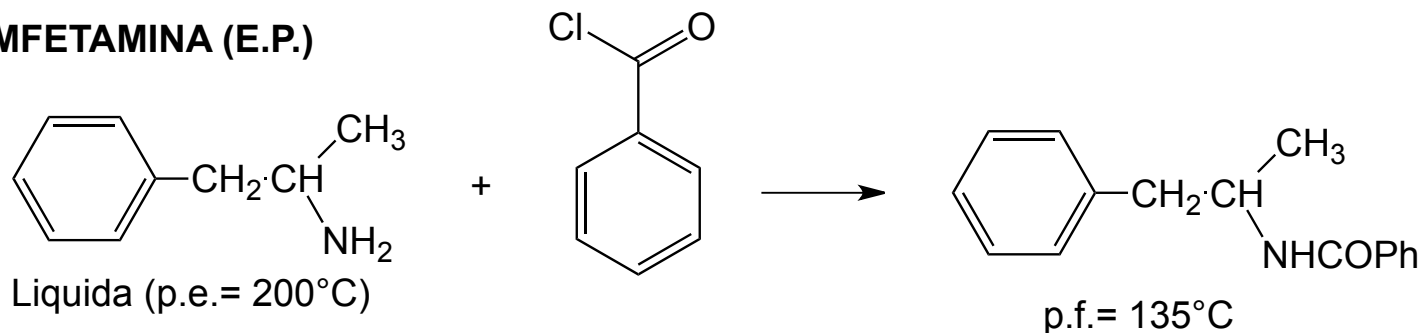


## 2. Reazioni di acilazione (variante di Hinsberg; reagiscono solo le I° e le II°):

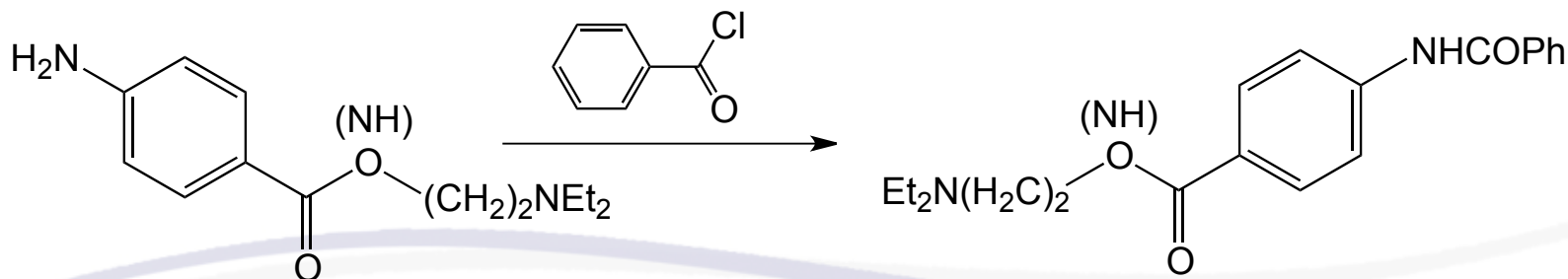
### AMMINOFILLINA (E.P.)



### AMFETAMINA (E.P.)



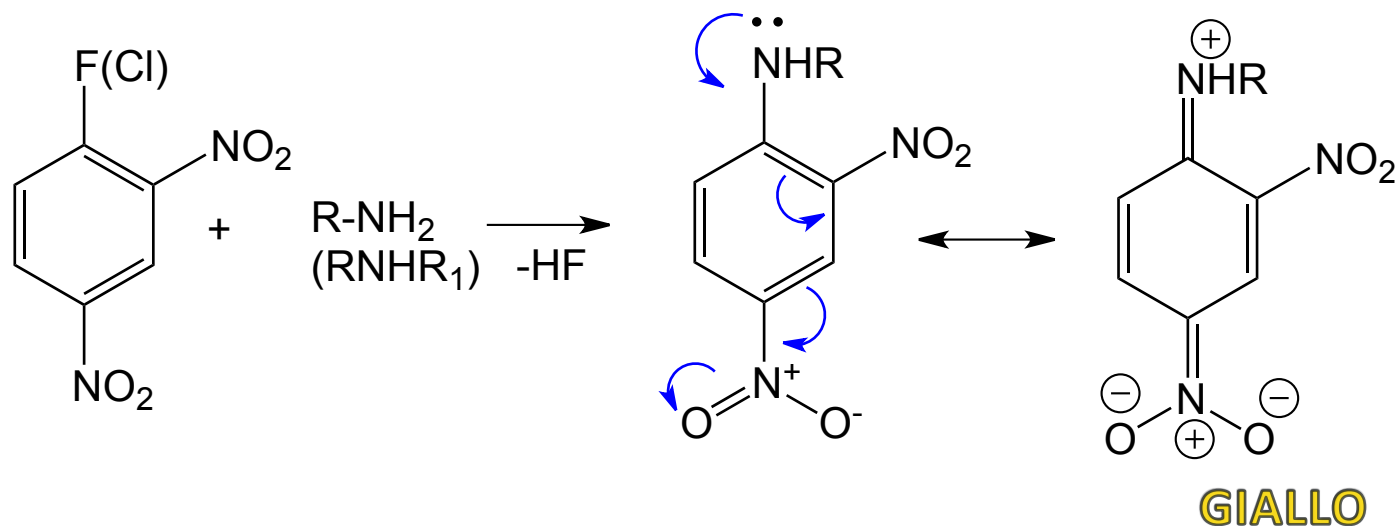
### PROCAINA HCl e PROCAINAMMIDE HCl (E.P.)



### 3. Reazioni cromatiche

- Con 2,4-dinitrofluoro(o cloro)benzene (saggio riconoscimento derivati piridinici)

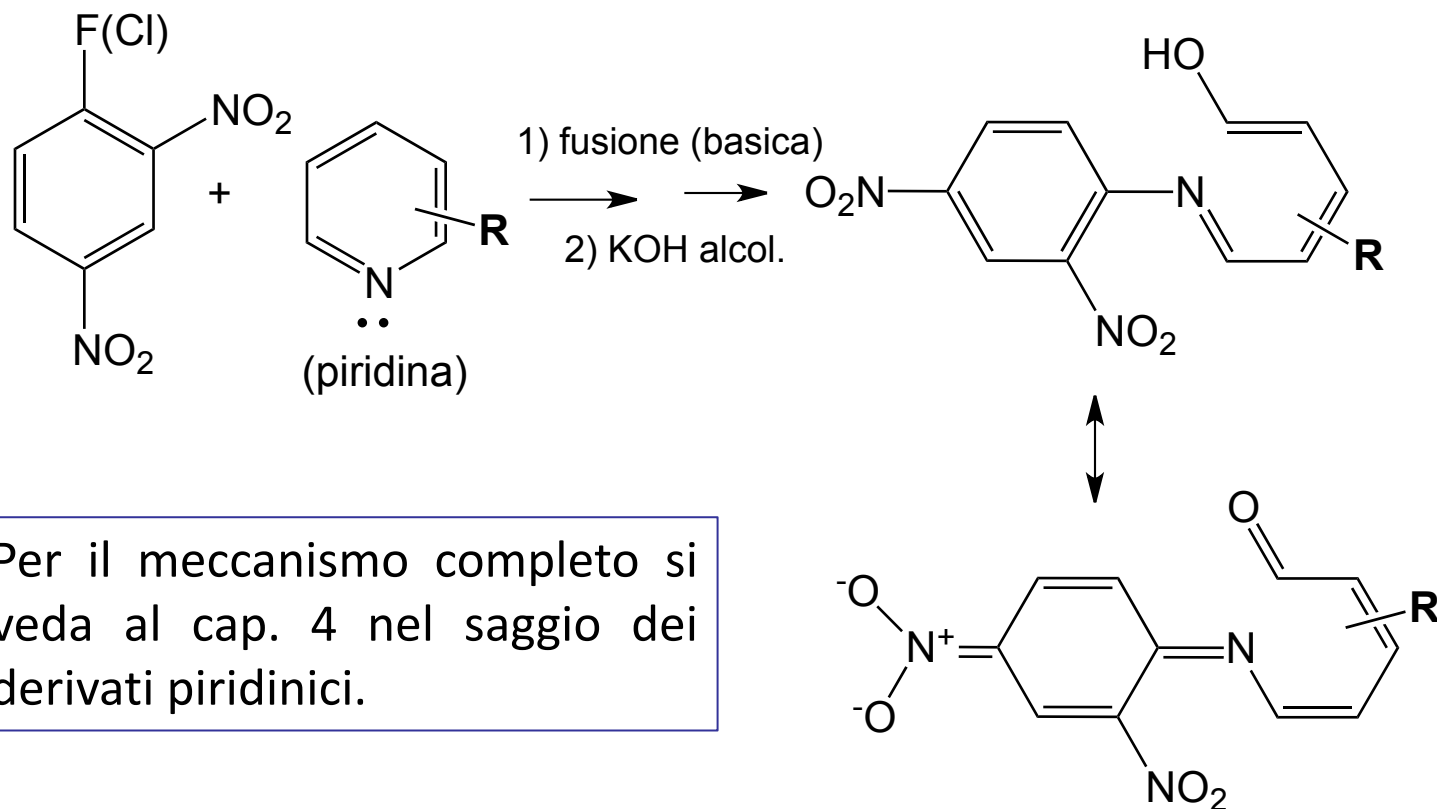
#### Ammine I e II



Aumenta la delocalizzazione elettronica favorendo l'assorbimento nel visibile con colorazioni gialle, tipiche dei Nitro-derivati aromatici (vedi picrati). **Le ammine III° alifatiche non reagiscono.**

### Ammine III° eterocicliche aromatiche:

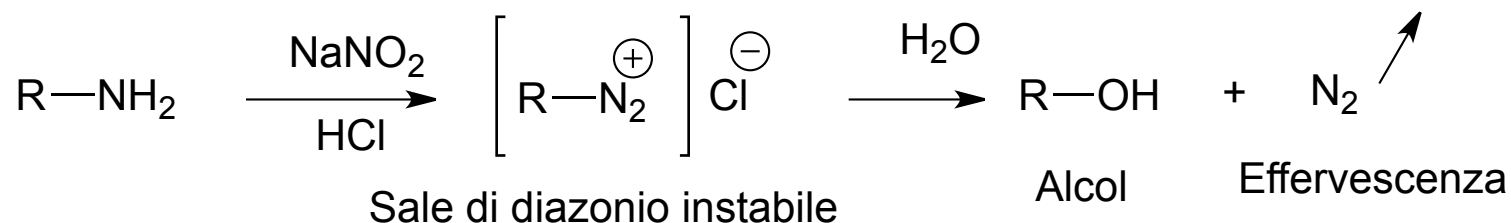
(saggio di riconoscimento derivati piridinici con posizione *orto* libera):



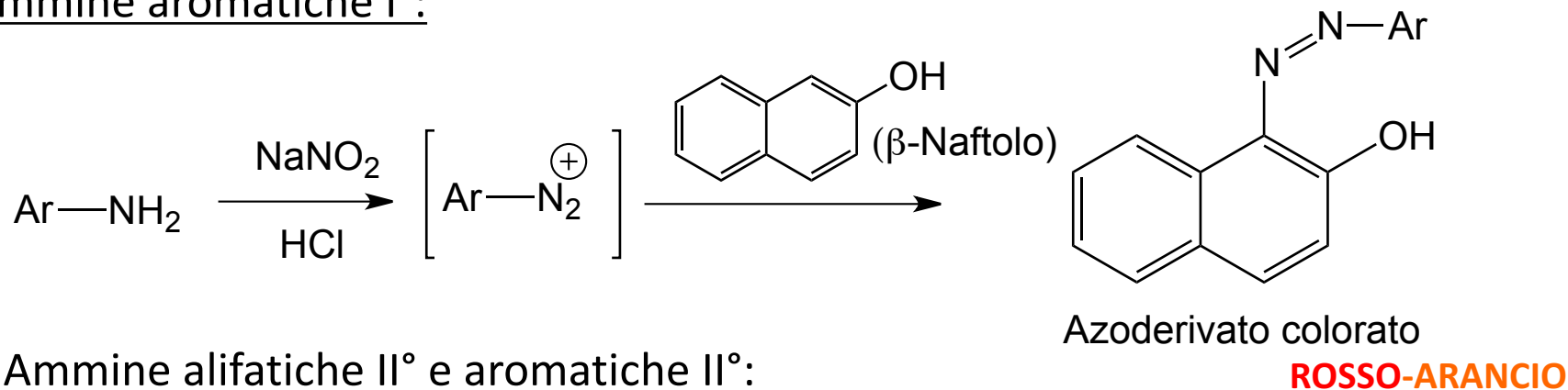
Per il meccanismo completo si veda al cap. 4 nel saggio dei derivati piridinici.

○ Con  $\text{HNO}_2$  ( $\text{NO}^+$ )

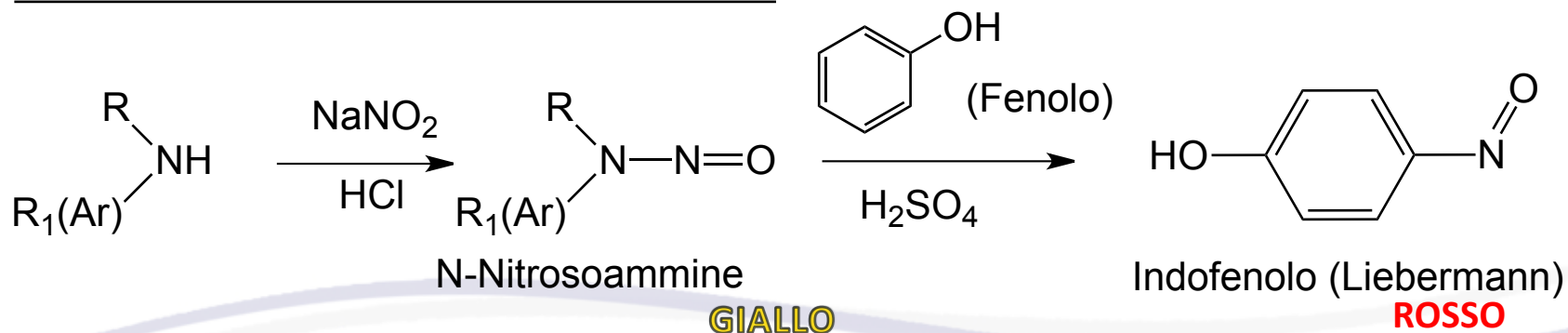
### Ammine alifatiche I°:



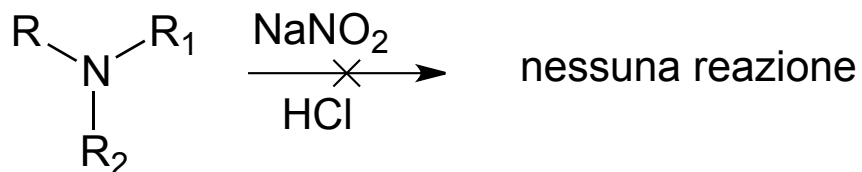
### Ammine aromatiche I°:



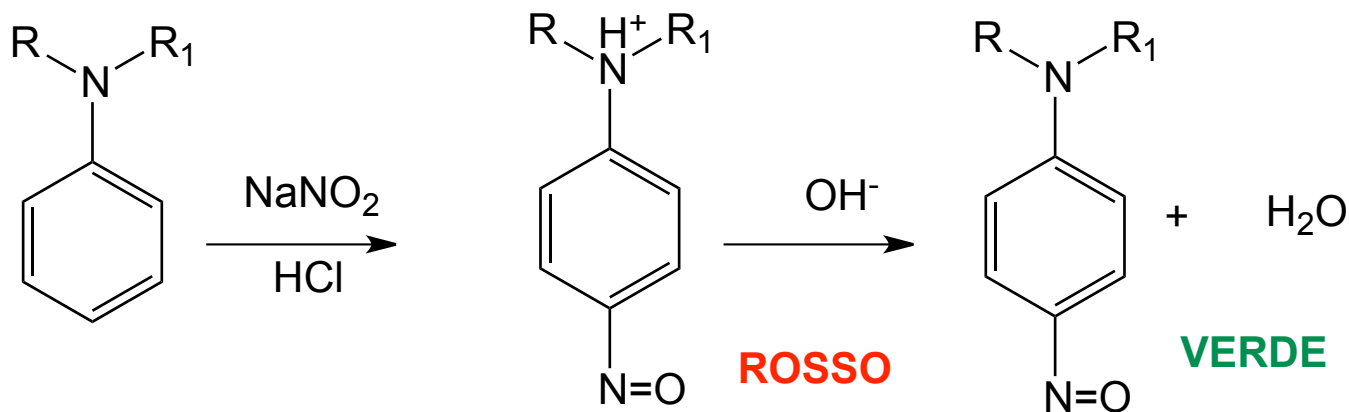
### Ammine alifatiche II° e aromatiche II°:



## Ammine alifatiche III°:



## Ammine aromatiche III° (solo se posizione *para* libera → NO sulfamidici):



Nitroso-derivato colorato in funzione del pH

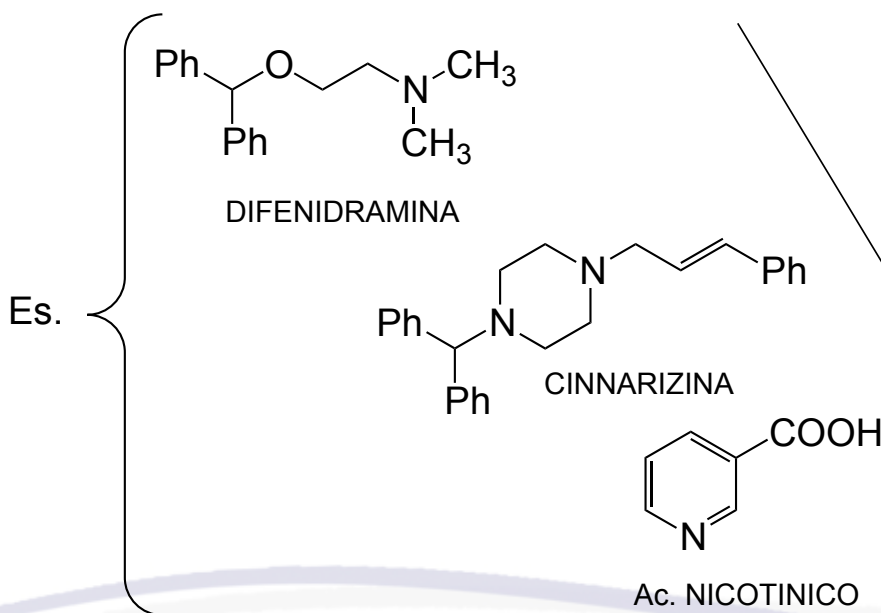
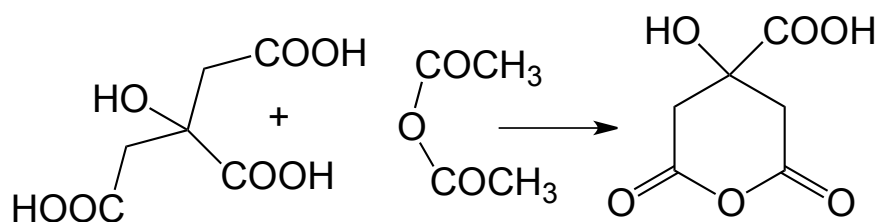
## Riassumendo:

Comportamento ammine con $\text{HNO}_2$	<b>Ammine primarie alifatiche</b>	Liberazione $\text{N}_2$ ↗ (effervescenza)
	<b>Ammine primarie aromatiche</b>	Precipitato rosso-arancio con $\beta$ -Naftolo
	<b>Ammine secondarie alifatiche e aromatiche</b>	Olio giallo N- Nitrosammina poi rosso indofenolo
	<b>Ammine terziarie alifatiche e eterocicliche</b>	Non reagiscono
	<b>Ammine terziarie aromatiche</b>	Precipitato verde per trattamento con base

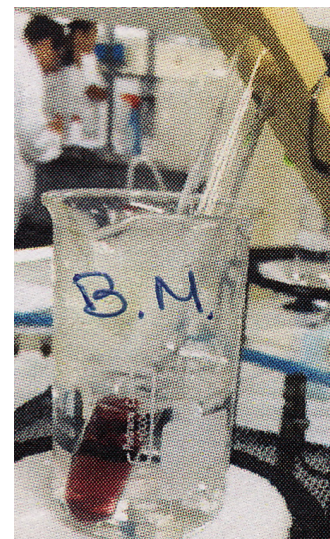
- Con acido citrico in anidride acetica

Ammine III° (alifatiche, aromatiche ed eterocicliche):

E' un saggio tipico per le ammine III° nel quale non interferiscono le I° e le II°. Si sviluppa colorazione porpora per formazione di vari addotti radicalici.

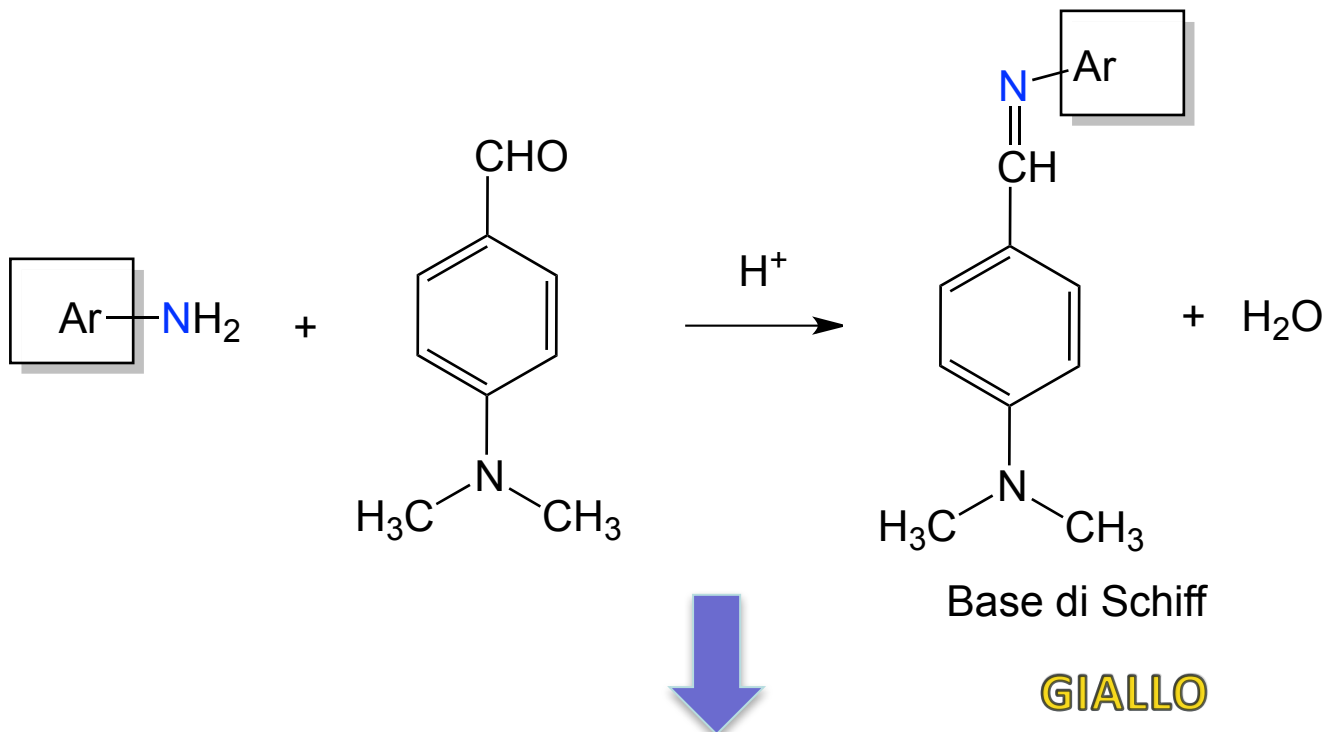


Formazione di vari radicali  
che danno colore **PORPORA**



#### 4. Formazione delle basi di Schiff

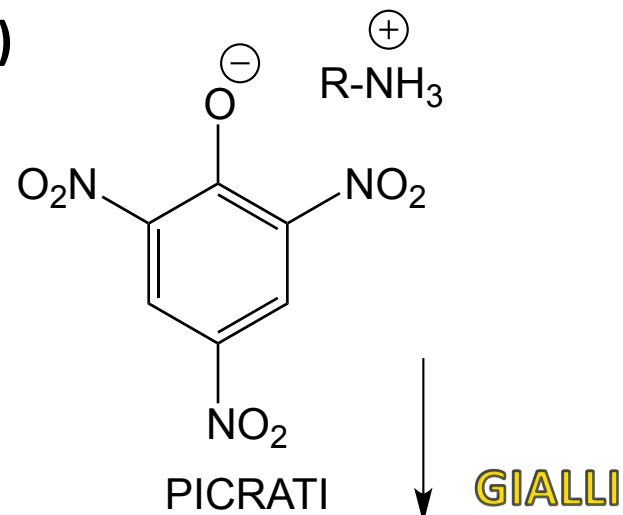
Specifico solo per le ammine I° aromatiche. Si usano benzaldeidi, in particolare la *p*-dimetilammino benzaldeide (anche Vanillina) che per condensazione con un'ammina aromatica forma soluzioni giallo-arancio.



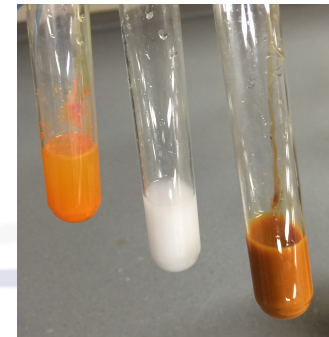
N.B.: Reazione sfruttata per la funzione amminica I° dei sulfamidici

## 5. Formazione di sali (ammine III°, tutte)

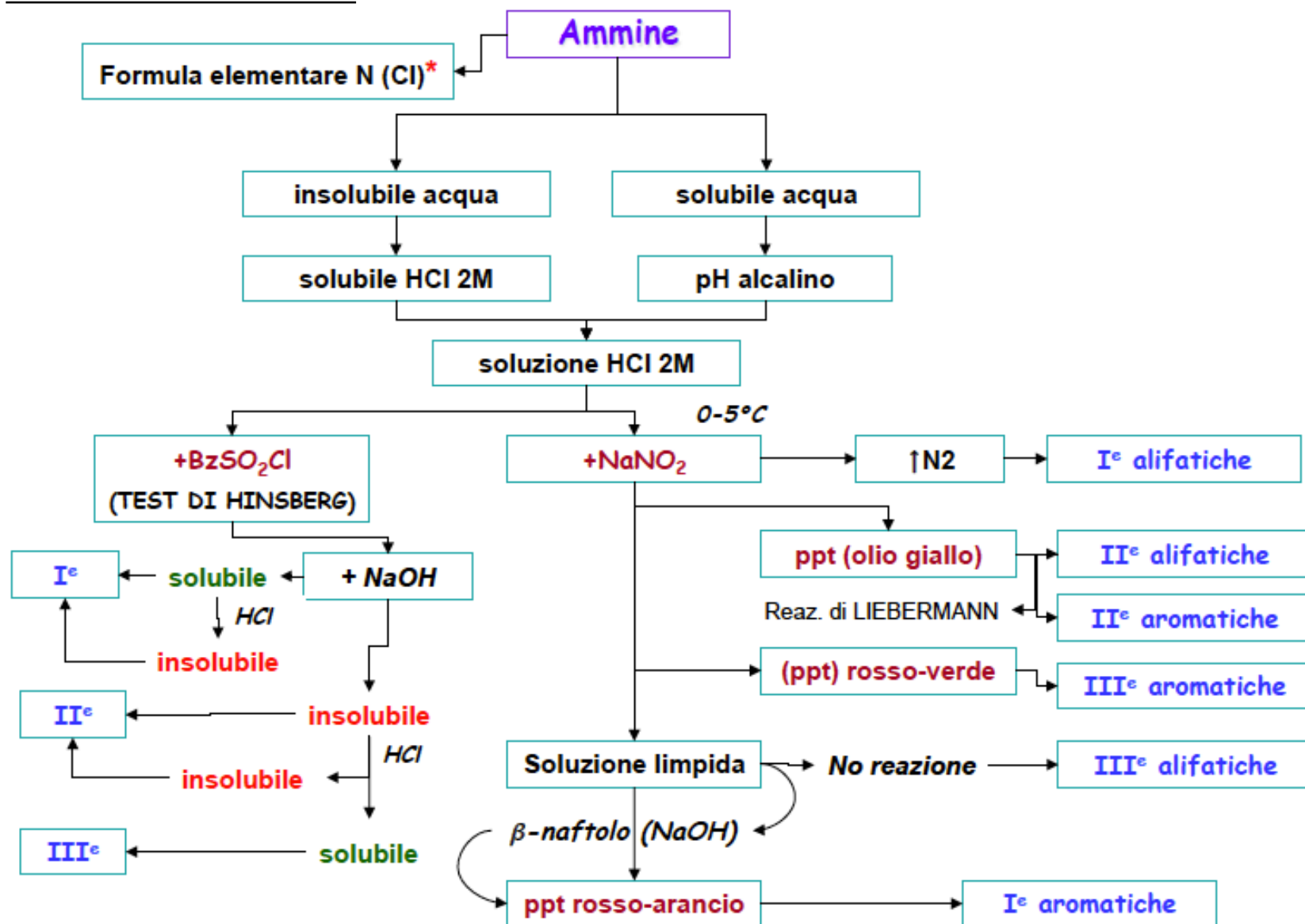
- Picrati (NO in LAB.)



- Dragendorff ( $\text{KBil}_4$  Iodo bismutato potassico):  $\text{R}_3\text{-N}^+\text{HBil}_4^-$  ↓ **ROSSO-ARANCIO**
- Mayer ( $\text{K}_2\text{HgI}_4$  Ioduro mercurico potassico):  $(\text{R}_3\text{-N}^+\text{H})_2\text{HgI}_4^{2-}$  ↓ **BIANCO**
- Bouchardat ( $\text{KI}^*\text{I}_2$  sol. Iodo-iodurata):  $\text{R}_3\text{-N}^+\text{HI}^-$  ↓ **BRUNO**



# SCHEMATICAMENTE



## D. NITROGRUPPI metodi chimici e strumentali (Uv e IR)

$\text{R-CH}_2\text{-NO}_2$       primari

$\begin{array}{c} \text{R} \\ \diagdown \\ \text{CH-NO}_2 \\ \diagup \\ \text{R}' \end{array}$       secondari

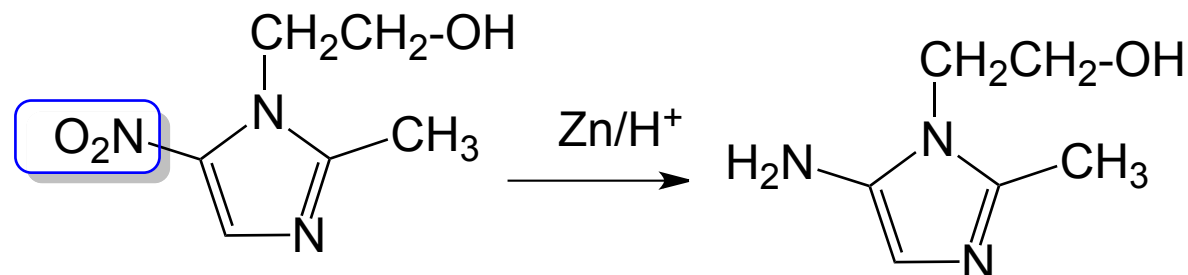
$\begin{array}{c} \text{R} \\ \diagdown \\ \text{R}'-\text{C-NO}_2 \\ \diagup \\ \text{R}'' \end{array}$       terziari

Alifatiche:  $\text{R-NO}_2$   
Aromatiche:  $\text{Ar-NO}_2$

- **Solubilità:**

- ✧ I derivati alifatici primari e secondari sono solubili in NaOH a causa dell'acidità del protone in  $\alpha$ , mentre i terziari sono insolubili.
- ✧ I derivati aromatici (mono-, di- tri-, poli-nitro) sono generalmente solidi cristallini di colore giallo o aranciati. Hanno p.f. definiti e sono tutti insolubili in  $\text{H}_2\text{O}$ . Il gruppo  $\text{NO}_2$  è attivante ed orientante in *orto* e *para* nelle sostituzioni aromatiche nucleofile. Sono i più interessanti a livello di Farmacopea (es. Cloramfenicolo, Metronidazolo, Niclosamide, etc..).

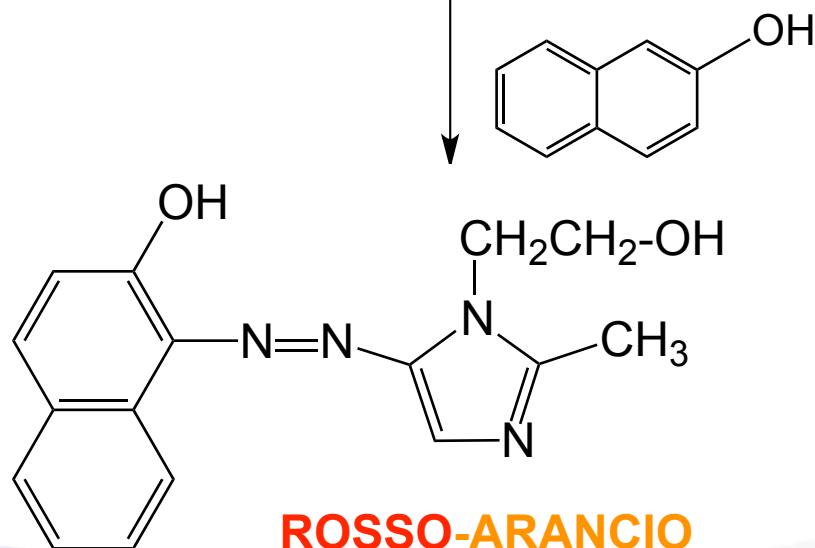
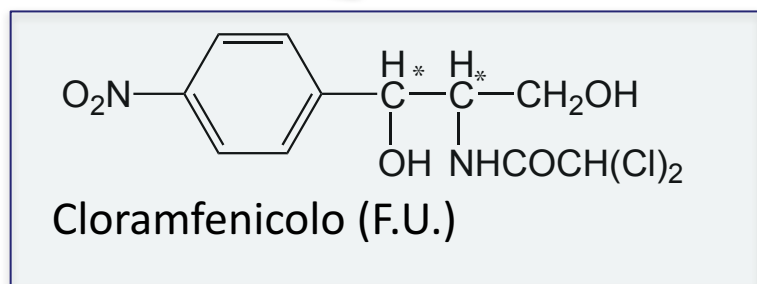
- Reazione tipica **di riduzione NO<sub>2</sub> ad ammina e diazocopulazione** a seguire. Si usa Zn metallico in HCl dil. e successivamente si procede a diazocopulazione con β-Naftolo. Es. **Metronidazolo** (F.U. antiprotozoario).



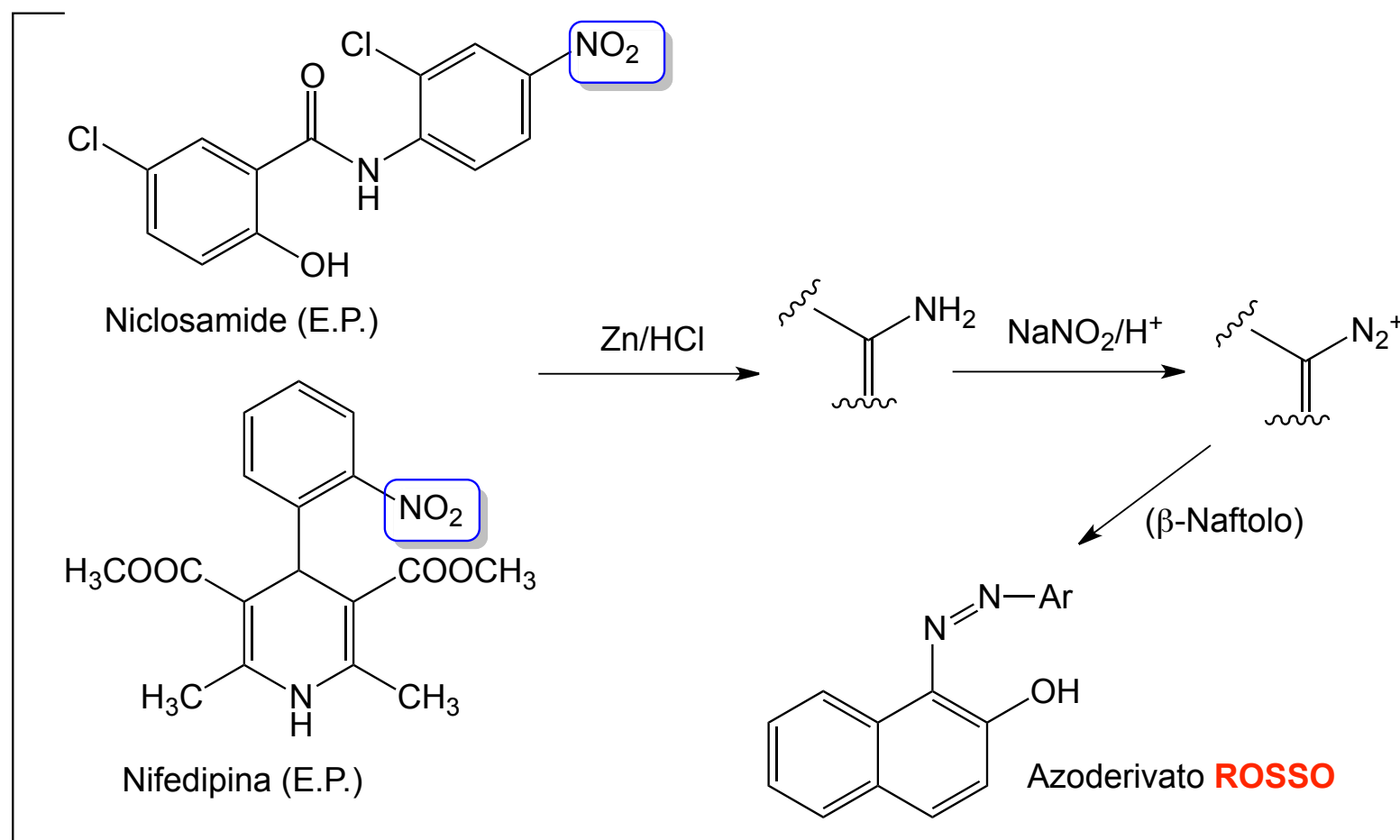
Metronidazolo (E.P.)

1) NaNO<sub>2</sub>/HCl      2) β-Naftolo

Chemioterapici sistemici

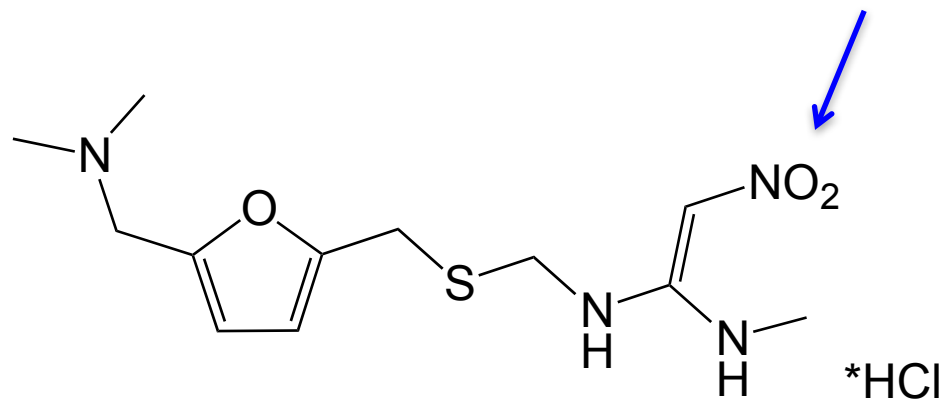


Analogamente per la **Niclosamide** (F.U. antielmintico tenicida) e **Nifedipina** (F.U. antiipertensivo Ca-antag.)



N.B.: La Niclosamide dar  positivo anche il saggio degli acidi idrossammici (  un'ammide)

Es. di farmaco con nitrogruppo alifatico: **Ranitidina Cloridrato** (F.U. antiulcera)



Ranitidina\*HCl (E.P.)