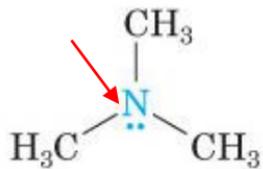
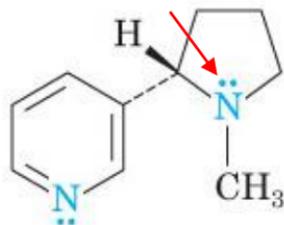


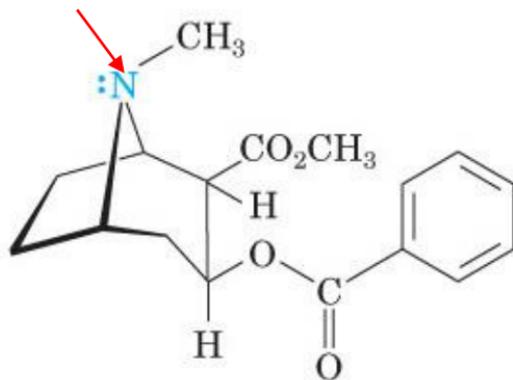
Ammine



Trimetilammina

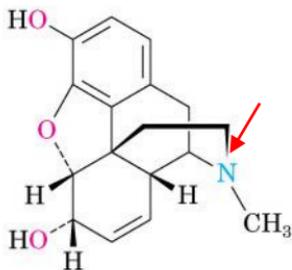


Nicotina

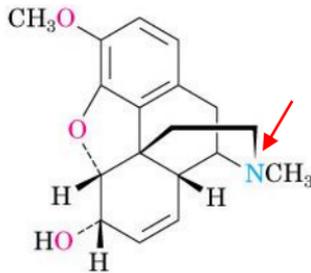


Cocaina

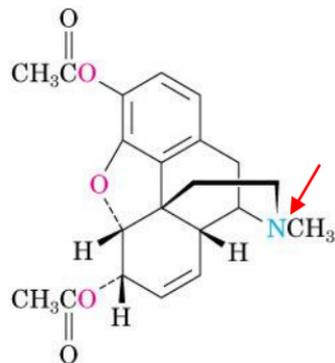
Alcaloidi



Morfina



Codeina



Eroina



L'alcaloide morfina si isola dal papavero dell'oppio, *Papaver somniferum*.

Nomenclatura IUPAC ammine alifatiche



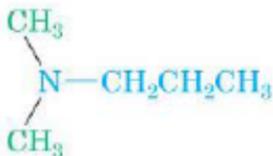
cicloesanimina

IUPAC:
alcanammina

Polisostituite: N-alchil alcanammina

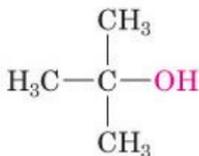


N-etil-N-metilcicloesanimina
(ordine alfabetico)

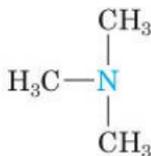


N,N-dimetilpropanammina

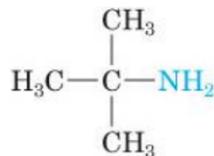
Classificazione delle ammine



Alcol *tert*-butilico
(alcol terziario)

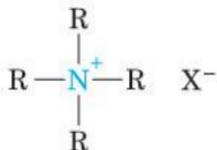


Trimetilammina
(ammina terziaria)

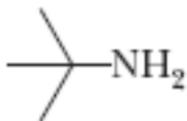


tert-Butilammina
(ammina primaria)

Nomi comuni

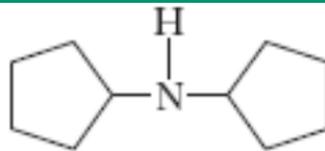


Sale di ammonio quaternario



Metilammina

terz-Butilammina



Diciclopentilammina



Trietilammina

I

I

II

Nomi comuni

III

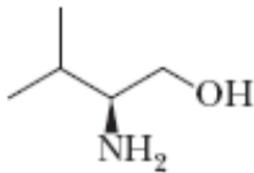
Priorità dei gruppi funzionali

$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C}\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{OH} \end{array}$	ACIDO BUTANOICO
$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-SO}_3\text{H}$	ACIDO BUTANSOLFONICO
$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C}\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O-CH}_3 \end{array}$	METILBUTANOATO
$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C}\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{Cl} \end{array}$	CLORURO DI BUTANOILE
$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C}\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{NH}_2 \end{array}$	BUTANAMMIDE
$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C}\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H} \end{array}$	BUTANALE
$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C}\equiv\text{N}$	BUTANONITRILE
$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-C}\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3 \end{array}$	BUTANONE
$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$	1-BUTANOLO
$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$	1-BUTANAMMINA
$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_3$	DIETIL ETERE (ETOSSIETANO)
$\text{CH}_3\text{-C}\equiv\text{C-CH}_3$	2-BUTINO
$\text{CH}_3\text{-CH=CH-CH}_3$	2-BUTENE

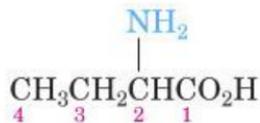
Gruppo amminico come sostituyente



2-Amminoetanol



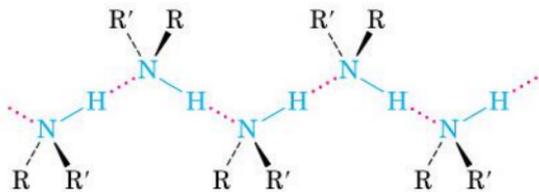
(S)-2-Ammino-3-metil-1-butanolo



Acido 2-amminobutanoico



4-Ammino-2-butanone



Proprietà chimico fisiche



Dietilammina, PM = 73.1 uma
p.e. = 56.3°C



Pentano, PM = 72.1 uma
p.e. = 36.1°C

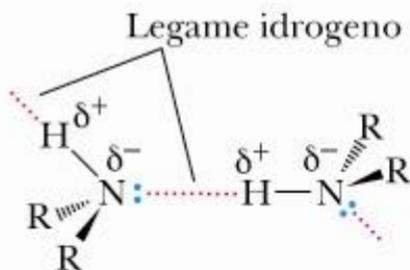


Figura 10.1

Associazione intermolecolare mediante legami idrogeno nelle ammine primarie e secondarie. L'azoto è quasi tetraedrico con l'asse del legame idrogeno lungo la quarta posizione del tetraedro.

TABELLA 10.1 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 ₃ NH ₂	-95	-6	molto solubile
etilammina	CH ₃ CH ₂ NH ₂	-81	17	molto solubile
propilammina	CH ₃ CH ₂ CH ₂ NH ₂	-83	48	molto solubile
butilammina	CH ₃ (CH ₂) ₃ NH ₂	-49	78	molto solubile
benzilammina	C ₆ H ₅ CH ₂ NH ₂	10	185	molto solubile
cicloesilammina	C ₆ H ₁₁ NH ₂	-17	135	poco solubile
Ammine secondarie				
dimetilammina	(CH ₃) ₂ NH	-93	7	molto solubile
dietilammina	(CH ₃ CH ₂) ₂ NH	-48	56	molto solubile
Ammine terziarie				
trimetilammina	(CH ₃) ₃ N	-117	3	molto solubile
triethylammina	(CH ₃ CH ₂) ₃ N	-114	89	poco solubile
Ammine aromatiche				
anilina	C ₆ H ₅ NH ₂	-6	184	poco solubile
Ammine eterocicliche aromatiche				
piridina	C ₅ H ₅ N	-42	116	molto solubile

Reattività delle ammine

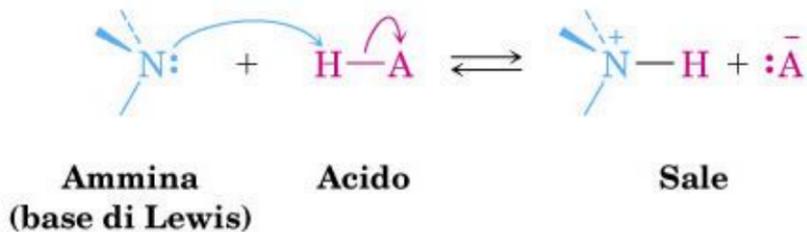
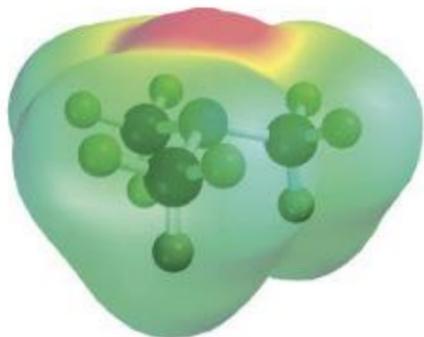
un'ammina è una base



un'ammina è un nucleofilo



Le ammine come basi



Se questo sale di ammonio ha un pK_a più piccolo (acido più forte), allora questa ammina è una base più debole



Se questo sale di ammonio ha un pK_a più grande (acido più debole) allora questa ammina è una base più forte

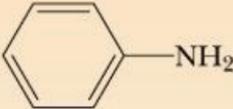
Tabella 4.1 Valori di pK_a di alcuni acidi organici ed inorganici

	Acido	Formula	pK_a	Base coniugata		
Acido più debole	Etano	CH_3CH_3	51	$CH_3CH_2^-$	Base forte	
	Etilene	$CH_2=CH_2$	44	$CH_2=CH^-$		
	Ammoniaca	NH_3	38	NH_2^-		
	Idrogeno	H_2	35	H^-		
	Acetilene	$HC\equiv CH$	25	$HC\equiv C^-$		
	Etanolo	CH_3CH_2OH	15.9	$CH_3CH_2O^-$		
	Acqua	H_2O	15.7	HO^-		
	Ione metilammonio	$CH_3NH_3^+$	10.64	CH_3NH_2		←
	Ione bicarbonato	HCO_3^-	10.33	CO_3^{2-}		
	Fenolo	C_6H_5OH	9.95	$C_6H_5O^-$		←
Acido più forte	Ione ammonio	NH_4^+	9.24	NH_3	←	
	Idrogeno solforato	H_2S	7.04	HS^-		
	Acido carbonico	H_2CO_3	6.36	HCO_3^-		
	Acido acetico	CH_3CO_2H	4.76	$CH_3CO_2^-$		
	Acido benzoico	$C_6H_5CO_2H$	4.19	$C_6H_5CO_2^-$		
	Acido fluoridrico	HF	3.2	F^-		
	Acido fosforico	H_3PO_4	2.1	$H_2PO_4^-$		
	Ione idrossonio	H_3O^+	-1.74	H_2O		
	Acido solforico	H_2SO_4	-5.2	HSO_4^-		
	Acido cloridrico	HCl	-7	Cl^-		
Acido bromidrico	HBr	-8	Br^-	Base debole		
Acido iodidrico	HI	-9	I^-			

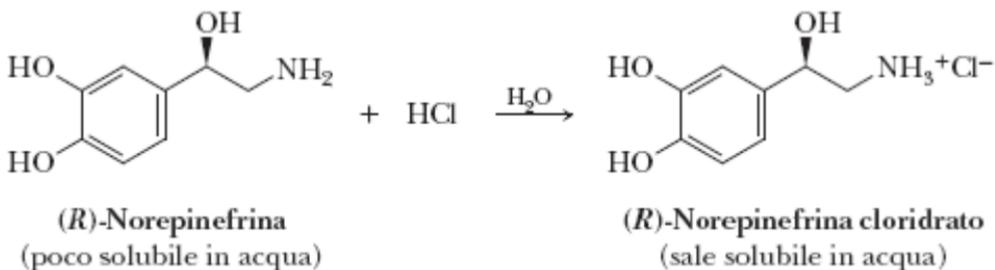
Basicità delle ammine

pKa dello ione ammonio
(acido coniugato
dell'ammina)



Ammina	Struttura	pK _a
Ammoniaca	NH ₃	9.26
Ammine primarie		
metilammina	CH ₃ NH ₂	10.64
etilammina	CH ₃ CH ₂ NH ₂	10.81
cicloesilammina	C ₆ H ₁₁ NH ₂	10.66
Ammine secondarie		
dimetilammina	(CH ₃) ₂ NH	10.73
dietilammina	(CH ₃ CH ₂) ₂ NH	10.98
Ammine terziarie		
trimetilammina	(CH ₃) ₃ N	9.81
trietilammina	(CH ₃ CH ₂) ₃ N	10.75
Ammine aromatiche		
anilina		4.63

Salificazione delle ammine: aumento della solubilità in acqua

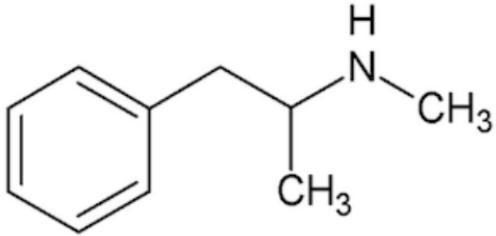


$$\text{pK}_a = 8.6$$

Noradrenalina/Norepinefrina:

- poco solubile in acqua a pH neutro
- buona solubilità in soluzione acida acquosa perché si forma il sale

Perché è importante sapere lo stato di protonazione di un farmaco ad un pH definito?



Quale sarà la forma prevalente dell' amfetamina nello stomaco a pH 2?

Amfetamina

pKa (ammonio-acido coniugato) = 10

Riprendiamo la teoria e l'equazione di Henderson-Hasselbalch



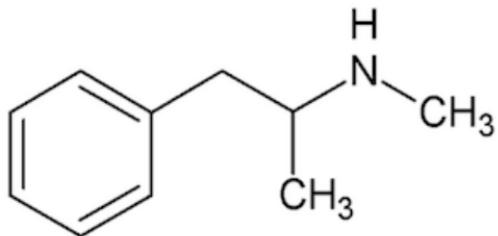
$$pK_a - pH = \log \frac{[HA]}{[A^-]}$$

Significa che quando $pK_a = pH$

$$0 = \log \frac{[HA]}{[A^-]} \quad 0 = \log 1$$

$$10^0 = 1 \quad 1 = \frac{[HA]}{[A^-]}$$

La conc. della forma protonata è uguale alla conc. della forma non protonata



Quale sarà la forma prevalente dell' amfetamina nello stomaco a pH 2?

Amfetamina

pK_a (ammonio-acido coniugato) = 10

Quando $pK_a = pH$

$$1 = \frac{[R-NH_3^+]}{[R-NH_2]}$$

Quindi a pH 2 nello stomaco prevale la forma protonata, salificata

Riprendiamo la teoria e l'equazione di Henderson-Hasselbalch



$$K_a = \frac{[\text{H}^+] \cdot [\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$

$$\frac{K_a}{[\text{H}^+]} = \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$

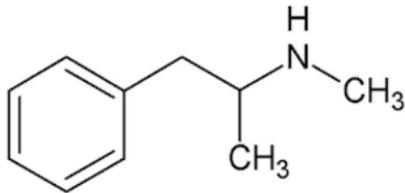
$$-\log \frac{K_a}{[\text{H}^+]} = -\log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$

$$-\log K_a - (-\log[\text{H}^+]) = \log \frac{[\text{HA}]}{[\text{A}^-]}$$



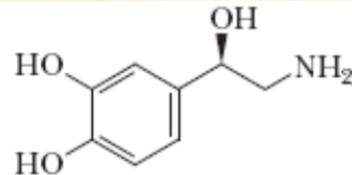
$$\text{p}K_a - \text{pH} = \log \frac{[\text{HA}]}{[\text{A}^-]}$$

Perché è importante sapere lo stato di protonazione di un farmaco ad un pH definito?



Amfetamina

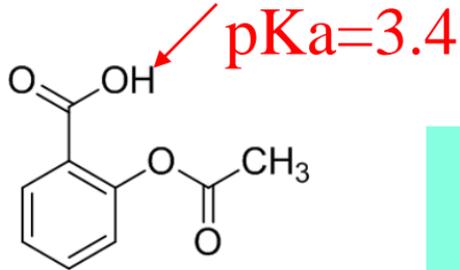
pKa dell' ammonio (acido Coniugato) = 10.1



(R)-Norepinefrina

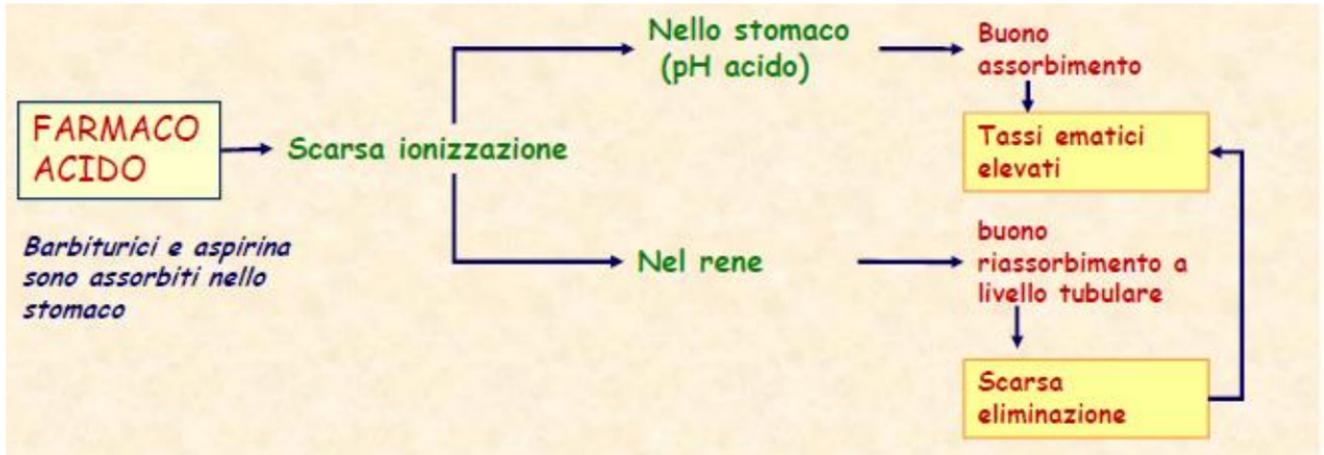
Norepinefrina

pKa dell'ammonio (acido coniugato) = 8.6



Perché è importante sapere lo stato di protonazione di un farmaco ad un pH definito?

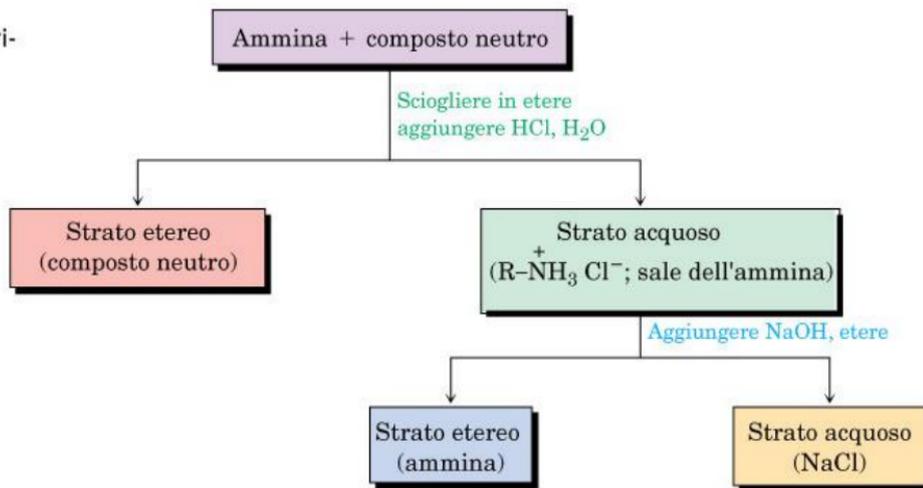
Acido acetil salicilico
(aspirina)



L'escrezione di **acido salicilico**, un metabolita dell'acido acetilsalicilico, è aumentata se il liquido tubulare è alcalino, poiché in tal caso l'acido salicilico esiste in forma **dissociata**,

Salificazione delle ammine: applicazione in laboratorio per separare composti organici mediante estrazione acqua/solvente

FIGURA 24.2 Separazione e purificazione di un composto amminico da una miscela.

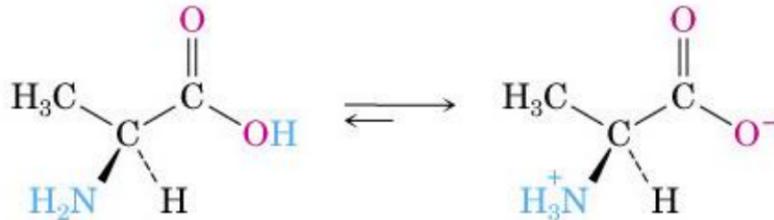


L'ammina viene trasformata in sale e diventa:

- più solubile in acqua
- meno solubile in solvente organico idrofobico

Salificazione delle ammine

Gli aminoacidi hanno gruppi acidi e basici che formano sali interni: zwitterioni



Non carico

Alanina

Zwitterione

Reattività delle ammine

un'ammina è una base

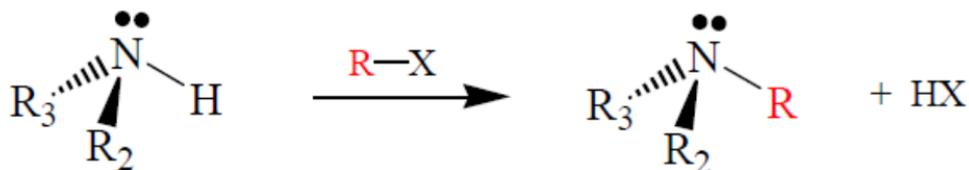


un'ammina è un nucleofilo



Le ammine come nucleofili

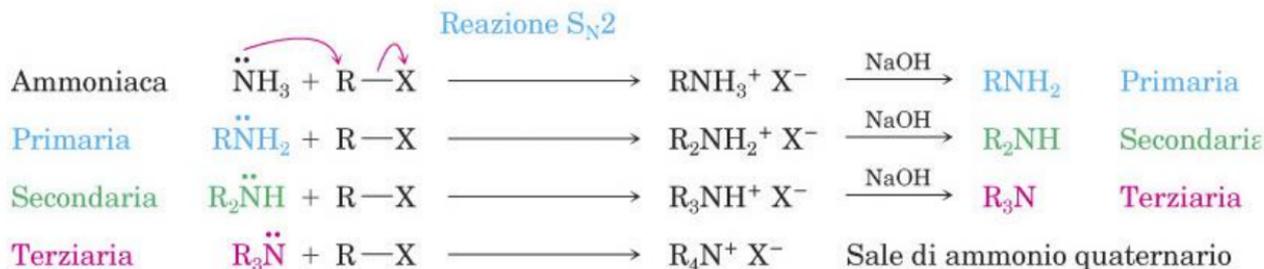
Alchilazione dell'N mediante Sn2



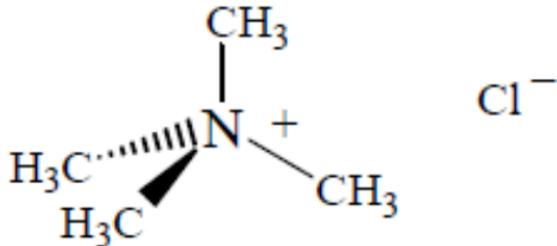
Riguarda tutte le ammine, dall'ammoniaca alle ammine terziarie

Le ammine come nucleofili

Alchilazione – S_N2



Sali di ammonio quaternario (Sali di tetra alchilammonio)

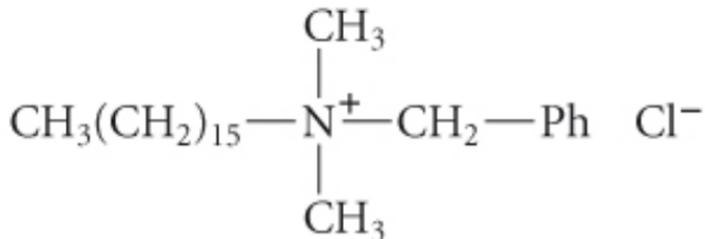


Cloruro di Tetrametilammonio
(un sale di ammonio quaternario)

Utilizzati per le loro proprietà **tensioattive e antibatteriche**, sia in prodotti detergenti ad uso domestico e industriale, sia in prodotti disinfettanti.

Sali di ammonio quaternario (Sali di tetra alchilammonio)

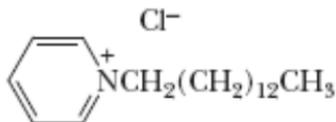
Una delle molecole più utilizzate è il **cloruro di benzalconio** ovvero il cloruro di **alchildimetilbenzilammonio**, nel quale due sostituenti sono due gruppi metilici, un terzo è un gruppo benzilico e il quarto è un gruppo alchilico di lunghezza variabile, in genere compresa tra 8 e 18 atomi di carbonio.



“cloruro di benzalconio”



Cloruro di
tetrametilammonio



Cloruro di tetradecilpiridinio
(Cloruro di cetilpiridinio)



Idrossido di
benziltrimetilammonio

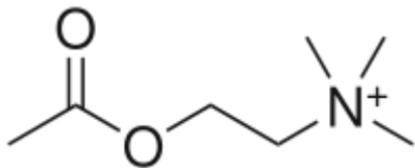


© Thomson Learning/Charles D. Winters

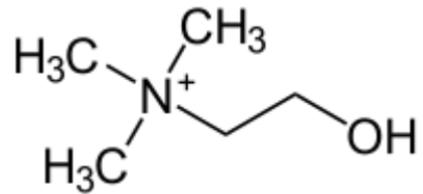
**Sali di ammonio quaternario
(Sali di tetra alchilammonio)**

*Numerosi colluttori venduti senza
prescrizione medica contengono come
agente antibatterico un cloruro di
N-alchilpiridinio.*

- Sali di tetra alchilammonio nelle sostanze naturali

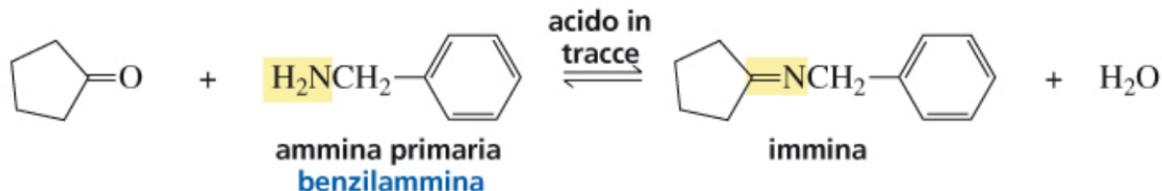


acetilcolina



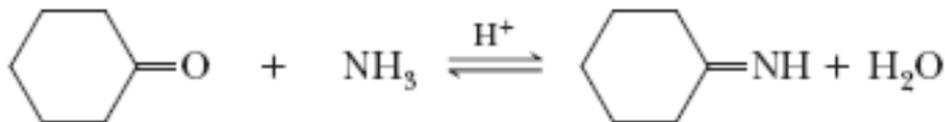
colina

Le ammine come nucleofili: sintesi di immine



Vedi dettagli nel capitolo
ALDEIDI E CHETONI

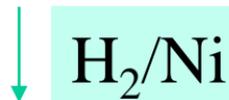
**Sintesi di ammine a partire da immine:
il doppio legame delle immine viene in presenza di
H₂ e un catalizzatore metallico**



Cicloesanoone

Ammoniaca

Immina
(base di Schiff)



cicloesanamina

