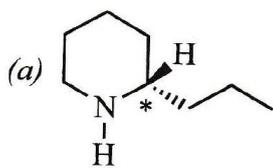
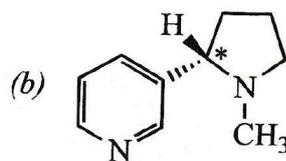


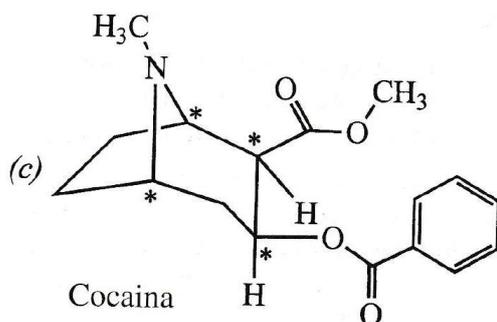
10.1 Identifica tutti i carboni stereocentrici nelle coniina, nella nicotina e nella cocaina.



(S)-Coniina



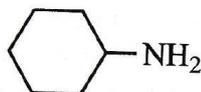
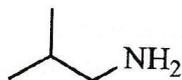
(S)-Nicotina



Cocaina

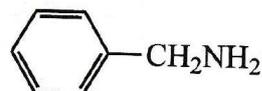
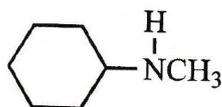
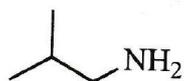
10.2 Scrivi la formula di struttura delle seguenti ammine:

(a) 2-Metil-1-propanammina (b) Cicloesanammina (c) (R)-2-Butanammina

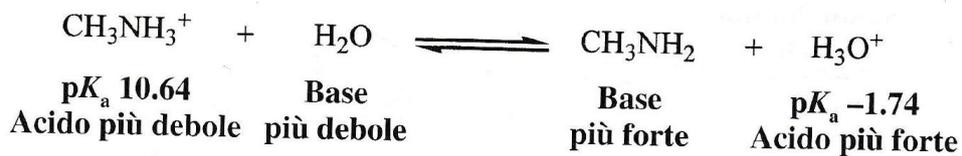


10.3 Scrivi la formula di struttura delle seguenti ammine:

(a) Isobutilammina (b) Cicloesilmetilammina (c) Benzilammina

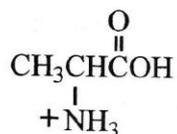


10.4 Predici la posizione all'equilibrio per la seguente reazione acido-base.



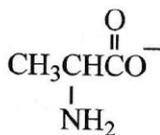
- (a) *In che modo ti aspetti che la struttura dell'alanina cambi in soluzione acquosa se viene aggiunto HCl concentrato per portare il pH della soluzione al valore di 2.0?*

Ad un pH = 2 tutti gli atomi basici saranno protonati e l'amminoacido avrà una carica positiva globale.



- (b) *In che modo ti aspetti che la struttura dell'alanina cambi in soluzione acquosa se viene aggiunto NaOH concentrato per portare il pH della soluzione al valore di 12.0?*

Ad un pH = 12 tutti i protoni acidi saranno deprotonati e l'amminoacido avrà una carica negativa globale.



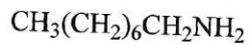
Struttura e nomenclatura

10.9 Disegna le formule di struttura delle seguenti ammine.

(a) (R)-2-Butanammina



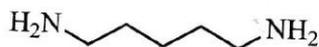
(b) 1-Ottanammina



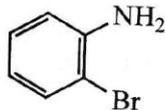
(c) 2,2-Dimetil-1-propanammina



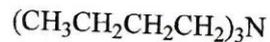
(d) 1,5-Pentandiammina



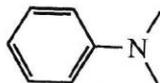
(e) 2-Bromoanilina



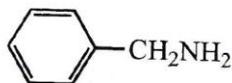
(f) Tributilammina



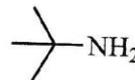
(g) N,N-Dimetilanilina



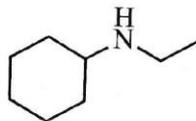
(h) Benzilammina



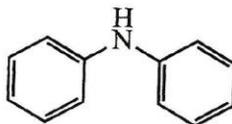
(i) *terz*-Butilammina



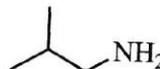
(j) N-Etilcicloesanammina



(k) Difenilammina



(l) Isobutilammina

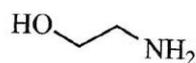


10.10 Disegna la formula di struttura di ciascuna ammina:

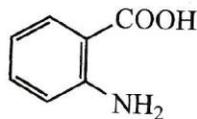
(a) Acido 4-amminobutanoico



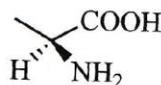
(b) 2-Amminoetanolo (Etanolammina)



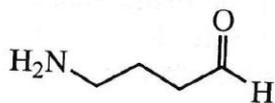
(c) Acido 2-amminobenzoico



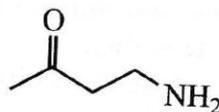
(d) Acido (S)-2-amminopropanoico (Alanina)



(e) 4-Amminobutanale



(f) 4-Ammino-2-butanone

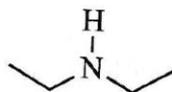


10.11 Disegna esempi di ammine 1°, 2° e 3° che contengano almeno quattro atomi di carbonio ibridati sp^3 . Usando lo stesso criterio, fornisci esempi di alcoli 1°, 2° e 3°. Come differisce il sistema di classificazione tra questi due gruppi funzionali?

La classificazione in ammine 1°, 2° e 3° è basata su quanti atomi di idrogeno dell'ammoniaca sono sostituiti da gruppi alchilici o arilici. La classificazione in alcol 1°, 2° e 3° è basata su quanti sostituenti sono legati al carbonio che porta l'ossidrile alcolico.



Butilammina
Un'ammina 1°



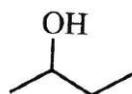
Dietilammina
Un'ammina 2°



Etildimetilammina
Un'ammina 3°



1-Butanolo
Un alcol 1°

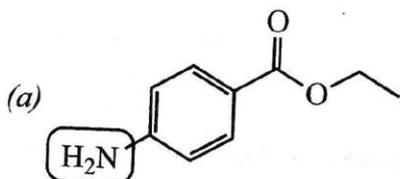


2-Butanolo
Un alcol 2°



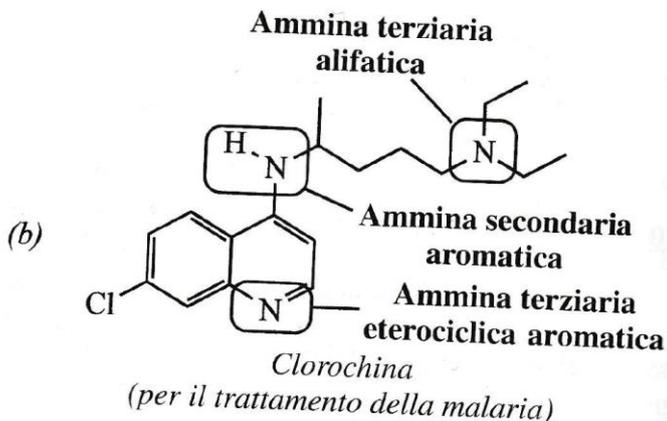
2-Metil-2-propanolo
Un alcol 3°

0.12 Classifica ciascun gruppo amminico come primario, secondario o terziario e come alifatico o aromatico.



Benzocaina
(un anestetico topico)

Ammina primaria aromatica

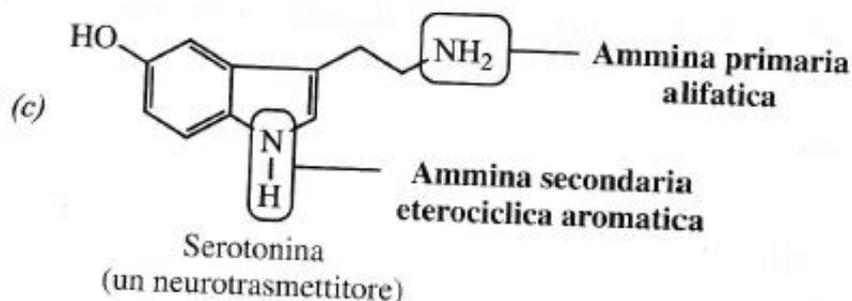


Ammina terziaria alifatica

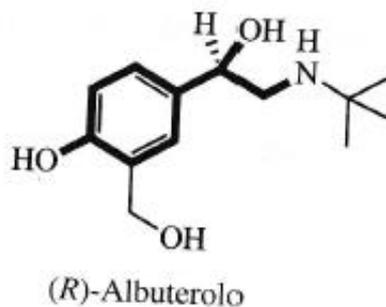
Ammina secondaria aromatica

Ammina terziaria eterociclica aromatica

Clorochina
(per il trattamento della malaria)



- 10.13** L'epinefrina è un ormone secreto dalla porzione midollare della ghiandola surrenale. Tra le sue proprietà vi è anche quella di essere un broncodilatatore. L'albuterolo, venduto con diversi nomi commerciali, tra cui Proventil® e Salbumolo®, è uno dei più efficaci e ampiamente prescritti farmaci antiasma. L'enantiomero R dell'albuterolo è 68 volte più efficace dell'enantiomero S nel trattamento dell'asma.



- (a) Classifica ciascun gruppo amminico come primario, secondario o terziario.

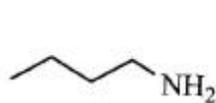
Entrambi sono ammine secondarie alifatiche.

- (b) Elenca le somiglianze e le differenze tra le formule di struttura di questi due composti.

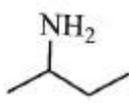
Le parti delle molecole che sono identiche vengono indicate in grassetto nelle strutture. Entrambe sono ammine secondarie alifatiche ed entrambi chirali con configurazione (R). Per quanto concerne le differenze, l'epinefrina possiede un gruppo ossidrilico secondario sull'anello aromatico ed un gruppo metilico sull'ammina, mentre l'(R)-albuterolo ha un idrossimetile sull'anello ed un gruppo *terz*-butile sull'ammina.

10.14 Sono possibili otto isomeri costituzionali per la formula $C_4H_{11}N$. Assegna a ciascuno di essi il nome e disegna la formula di struttura. Classifica ciascuna ammina come primaria, secondaria o terziaria.

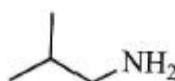
Ammine primarie:



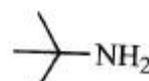
Butilammina



sec-Butilammina

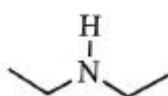


Isobutilammina

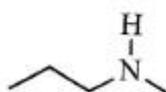


terz-Butilammina

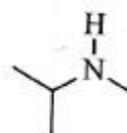
Ammine secondarie:



Diethylammina

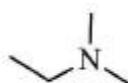


Metilpropilammina



Isopropilmetilammina

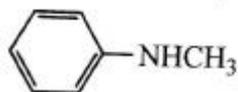
Ammina terziaria:



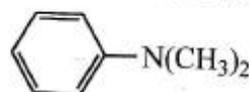
Etildimetilammina

10.15 Disegna la formula di struttura per ciascun composto di data formula molecolare.

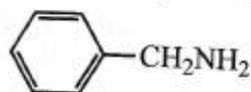
(a) Un'arilammina 2°, C_7H_9N



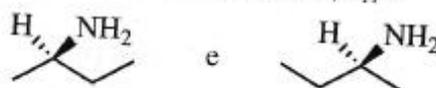
(b) Un'arilammina 3°, $C_8H_{11}N$



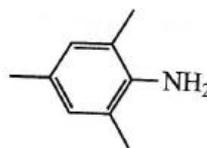
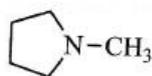
(c) Un'ammina alifatica 1°, C_7H_9N



(d) Un'ammina 1° chirale, $C_4H_{11}N$

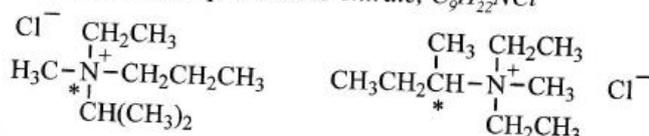


- (e) Un'ammina eterociclica 3°, $C_5H_{11}N$ (f) Un'arilammina 1° trisostituita, $C_9H_{13}N$



(sono possibili altri isomeri)

- (g) Un sale d'ammonio quaternario chirale, $C_9H_{22}NCl$



Anche se abbiamo posto l'attenzione sui carboni come stereocentri, pure l'atomo di azoto è uno stereocentro.

Proprietà fisiche

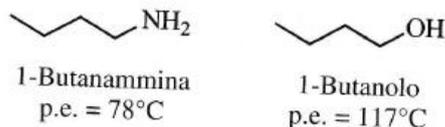
10.16 La propilammina, l'etilmetilammina e la trimetilammina sono isomeri costituzionali di formula molecolare C_3H_9N .

$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NHCH}_3$	$(\text{CH}_3)_3\text{N}$
Propilammina	Etilmetilammina	Trimetilammina
p.e. = 48°C	p.e. = 37°C	p.e. = 3°C

Spiega perché la trimetilammina ha il punto di ebollizione più basso tra questi tre isomeri e la propilammina il più alto.

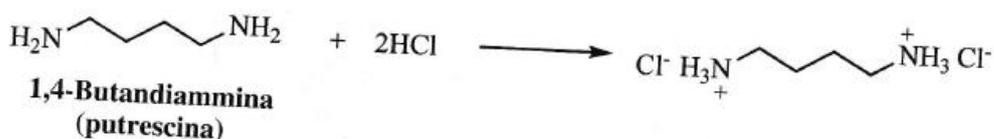
La trimetilammina non ha atomi di idrogeno legati all'azoto, così questo composto non può formare legami idrogeno intermolecolari. Gli altri due composti hanno idrogeni legati agli atomi di azoto, perciò possono formare legami idrogeno. La propilammina ha il punto di ebollizione più alto perché può fungere da donatore di legame idrogeno con due altre molecole, mentre l'etilmetilammina può agire da donatore di legame idrogeno solo con un'altra molecola. Il punto di ebollizione in una serie isomerica aumenta all'aumentare delle interazioni intermolecolari.

0.17 Spiega perché l'1-butanammina ha un punto di ebollizione più basso dell'1-butanolo.



Un legame idrogeno N-H...N non è così forte come uno O-H...O, poiché il primo è meno polare del secondo. Legami idrogeno più forti tra le molecole di 1-butanolio richiedono maggiore energia per separare tra loro le molecole e convertirle nello stato vapore.

- 10.18** Spiega perché la putrescina, un composto maleodorante prodotto dalla carne putrescente, non odora più in seguito al trattamento con due equivalenti di HCl.



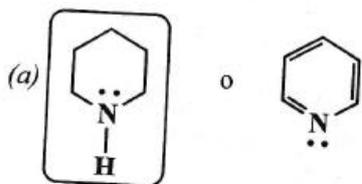
L'1,4-butandiammina relativamente volatile è protonata due volte se trattata con due equivalenti di HCl, formando un sale di ammonio. I sali di ammonio sono ionici e non volatili a causa delle forti interazioni ioniche intermolecolari.

Basicità delle ammine

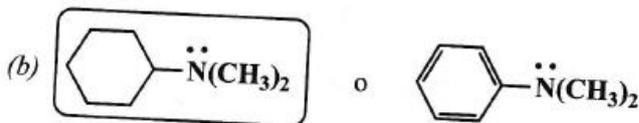
- 10.19** Spiega perché le ammine sono più basiche degli alcoli.

L'azoto è meno elettronegativo dell'ossigeno, così un doppietto solitario di elettroni presente sull'azoto è più disponibile ad interagire con un protone rispetto ad un doppietto dell'ossigeno. Perciò, le ammine sono più basiche degli alcoli.

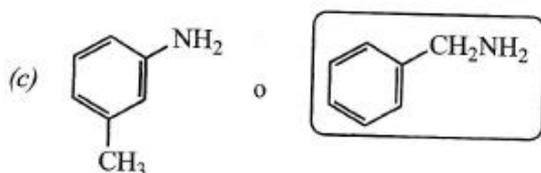
- 10.20** Scegli la base più forte in ciascuna delle seguenti coppie di composti.



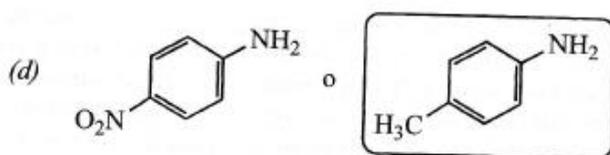
La piperidina è una base più forte della piridina poiché il doppietto di elettroni sulla piperidina è bloccato meno saldamente dall'azoto ibridato sp^3 rispetto all'azoto ibridato sp^2 più elettronegativo della piridina.



Il doppietto di elettroni dell'azoto nella *N,N*-dimetilammina è delocalizzato per risonanza nell'anello aromatico, quindi meno disponibile per legare protoni. Il doppietto di elettroni dell'azoto nella cicloesildimetilammina non è delocalizzato per risonanza e quindi è più basico.



Il doppietto di elettroni dell'azoto nella 3-metilammina è delocalizzato per risonanza nell'anello aromatico, quindi meno disponibile per legare protoni. Il doppietto di elettroni dell'azoto nella benzilammina non è delocalizzato per risonanza e quindi è più basico.



Sebbene i doppietti di elettroni della 4-nitroanilina e della 4-metilammina siano delocalizzati per risonanza, il nitro gruppo elettrone-attrattore delocalizza ulteriormente il doppietto elettronico, rendendolo meno disponibile per legare protoni. Il gruppo metilico della 4-metilammina è un gruppo elettrone-donatore e realmente aumenta la basicità del doppietto elettronico rispetto alla 4-nitroanilina.

10.21 Spiega perché la sostituzione con un gruppo nitro rende un'ammina aromatica una base più debole ma rende un fenolo un acido più forte. Per esempio, la 4-nitroanilina è una base più debole dell'anilina, ma il 4-nitrofenolo è un acido più forte del fenolo.

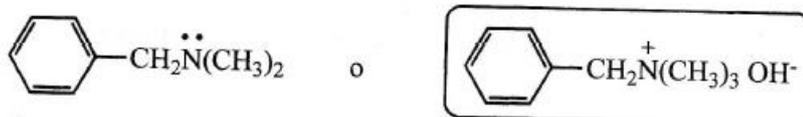
Il gruppo nitro attrae densità elettronica dall'anello aromatico. Per la 4-nitroanilina, la delocalizzazione del doppietto solitario sull'azoto attraverso la risonanza la rende meno capace di legare protoni e quindi una base più debole rispetto all'anilina non sostituita.



Lo stesso effetto si osserva nella base coniugata di fenoli. La carica negativa sulla base coniugata del 4-nitrofenolo è delocalizzata per risonanza nell'anello benzenico e nel nitro gruppo. La carica negativa più stabile rende la base più debole ed il suo acido più forte.



10.22 Scegli la base più forte in questa coppia di composti.

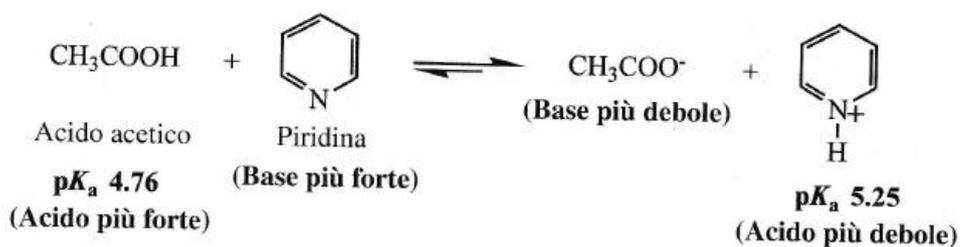


L'idrossido di benziltrimetilammonio è una base più forte della benzildimetilammina poiché il sito basico è l'anione idrossido. Il catione ammonico quaternario è semplicemente il controione, come il catione sodio è il controione dell'anione idrossido nell'idrossido di sodio. Il sito basico sulla benzildimetilammina è il doppietto solitario dell'azoto. L'idrossido è una base più forte ($pK_b -1.7$) rispetto alle ammine terziarie (pK_b tra 3 e 4).

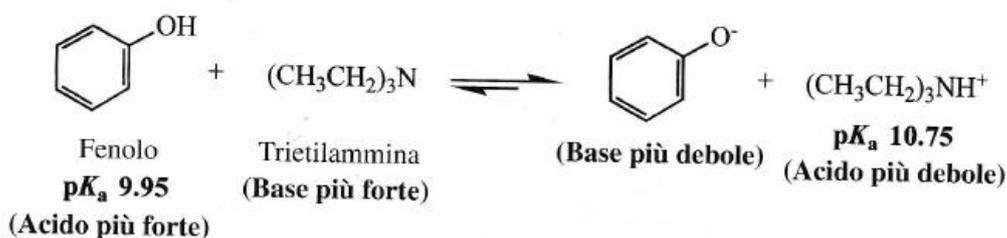
10.23 Completa le seguenti reazioni acido-base e predici la posizione di equilibrio per ciascuna di esse. Giustifica la tua previsione citando i valori dei pK_a per l'acido più forte e per quello più debole in ciascun equilibrio. Per i valori delle costanti di ionizzazione acida, consulta la Tabella 2.2 (valori di pK_a di alcuni acidi inorganici e organici), la Tabella 8.2 (valori di pK_a degli alcoli), il Paragrafo 9.9B (acidità dei fenoli) e la Tabella 10.2 (la forza basica delle ammine). Quando non vengono fornite costanti di ionizzazione, fanne una stima dalle informazioni date nei riferimenti delle tavole e dei paragrafi.

In tutti i casi, l'equilibrio favorisce la formazione dell'acido più debole e base più debole. Ricorda che $pK_a + pK_b = 14$.

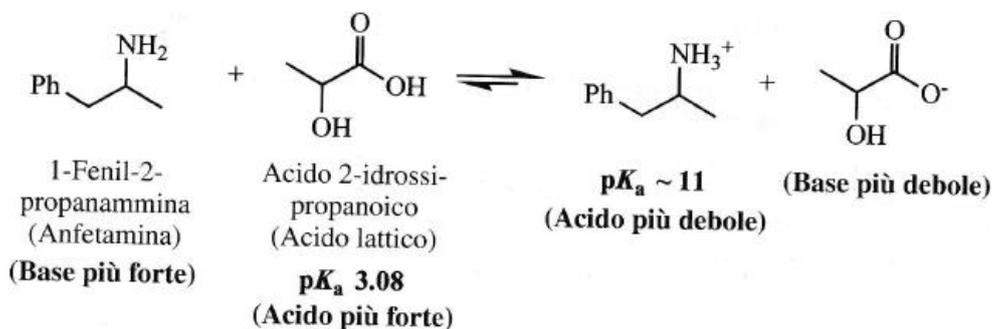
(a) L'equilibrio è spostato a destra.



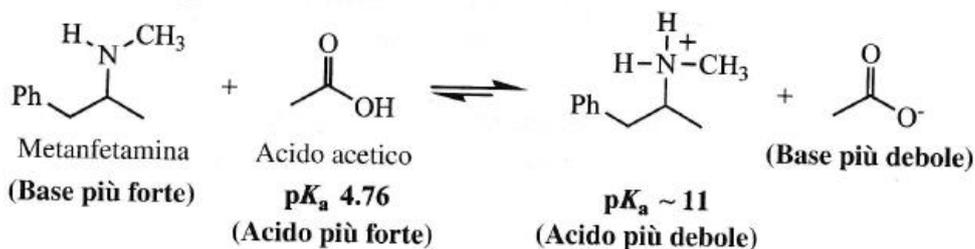
(b) L'equilibrio è spostato a destra.



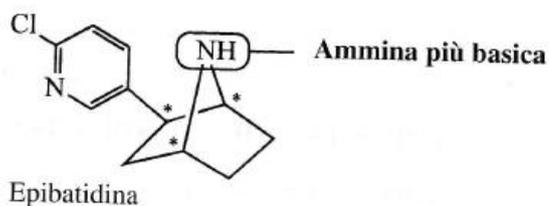
(c) L'equilibrio è spostato a destra.



(d) L'equilibrio è spostato a destra.



- 10.28** L'epibatidina, un olio incolore isolato dalla pelle della rana velenosa ecuadoriana *Epipedobates tricolor*, ha proprietà analgesiche di molto superiori alla morfina. È il primo analgesico contenente cloro, non oppioide (struttura non morfina) mai isolato da una fonte naturale.



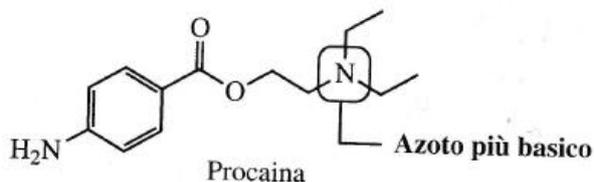
- (a) Quale atomo di azoto della epibatidina è quello più basico?

L'ammina alifatica secondaria ha l'atomo di azoto più basico perché le ammine alifatiche sono basi più forti delle ammine eterocicliche aromatiche ed aromatiche.

- (b) Segna tutti gli stereocentri di questa molecola.

L'epibatidina ha tre stereocentri. Ciascun stereocentro è indicato con un asterisco.

- 10.29** La procaina fu uno dei primi anestetici locali usato per infiltrazioni ed anestesia locale.

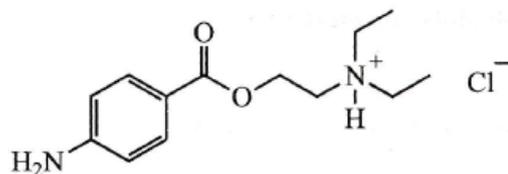


Il suo sale cloridrato viene commercializzato con il nome di *Novocaina*®.

- (a) Quale atomo di azoto della procaina è il più basico?

L'ammina terziaria è più basica dell'arilammina primaria. Le arilammine sono meno basiche poiché il doppietto solitario di elettroni dell'atomo di azoto è delocalizzato sull'anello aromatico, e ciò lo rende meno disponibile ad interagire con un protone.

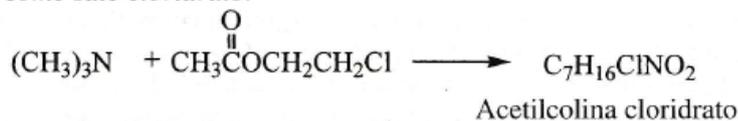
(b) Disegna la formula del sale formato per trattamento della procaina con una mole di HCl.



(c) La procaina è chirale? Una soluzione di Novocaina in acqua sarebbe otticamente attiva o otticamente inattiva?

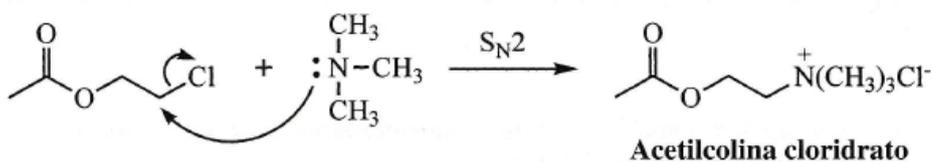
La procaina non è chirale ed una soluzione acquosa di procaina sarà otticamente inattiva.

10.30 Il trattamento della trimetilammina con l'acetato di 2-cloroetile dà il neurotrasmettitore acetilcolina come sale cloridrato.

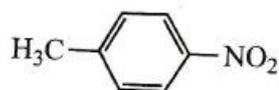


Proponi una formula di struttura per questo sale d'ammonio quaternario ed un meccanismo per la sua formazione.

L'acetilcolina cloridrato viene ottenuta tramite una reazione $\text{S}_{\text{N}}2$ tra la trimetilammina ed il 2-cloroetilacetato.



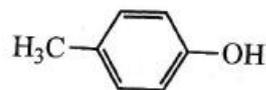
10.32 Supponi di avere una miscela di questi tre composti.



4-Nitrotoluene
(*p*-Nitrotoluene)



4-Metilanilina
(*p*-Toluidina)



4-Metilfenolo
(*p*-Cresolo)

Descrivi un procedimento chimico basato sulla loro acidità o basicità relativa per separare e isolare ciascuno di essi in forma pura.

Queste molecole possono essere separate per estrazione con soluzioni acquose differenti. Primo, la miscela viene sciolta in un solvente organico come l'etere dietilico nel quale tutti e tre i composti sono solubili. Poi, la soluzione eterea è estratta con HCl acquoso diluito. In queste condizioni, la 4-metilanilina (una base debole) è convertita a sale d'ammonio e si scioglie nella soluzione acquosa. Questa viene separata e trattata con NaOH diluito, così la 4-metilanilina, insolubile in acqua, si separa e può essere recuperata. La soluzione eterea contenente gli altri due componenti viene allora trattata con NaOH acquoso diluito. In queste condizioni, il 4-metilfenolo (un acido debole) è deprotonato e convertito nel suo ione fenossido e si scioglie nella soluzione acquosa. L'acidificazione di questa soluzione acquosa con HCl diluito forma il 4-metilfenolo insolubile in acqua che viene poi isolato. L'evaporazione della soluzione eterea rimanente dà il 4-nitrotoluene.