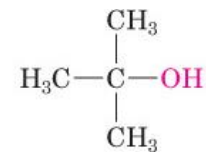
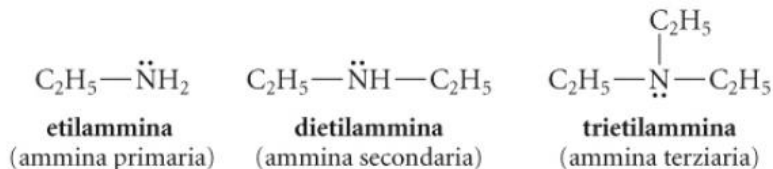
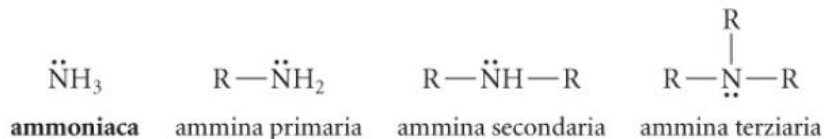


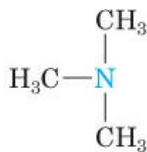
Classificazione delle ammine alifatiche

• Le ammine sono classificate come:

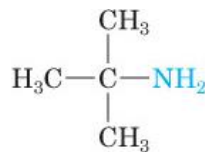
- ammine 1°, 2°, o, 3°: ammine nelle quali 1, 2, o 3 idrogeni della NH_3 sono sostituiti da gruppi alchilici



Alcol *tert*-butilico
(alcol terziario)



Trimetilammina
(ammina terziaria)

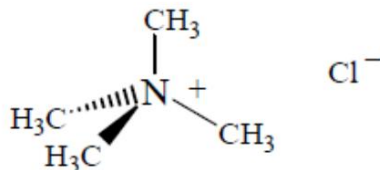
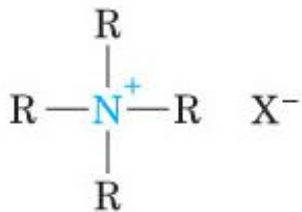


tert-Butilammina
(ammina primaria)

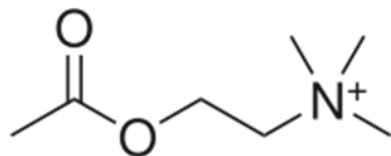
La
classificazione è
diversa negli
alcoli

Classificazione delle ammine alifatiche

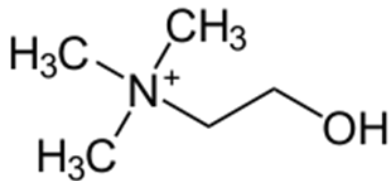
• **Sali di ammonio quaternari:** ioni in cui l'atomo di azoto è legato a quattro gruppi alchilici o arilici



Cloruro di Tetrametilammonio
(un sale di ammonio quaternario)

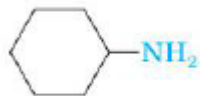


acetilcolina



colina

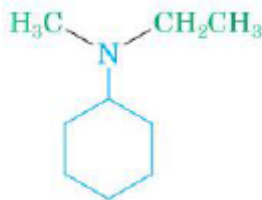
Nomenclatura IUPAC ammine alifatiche



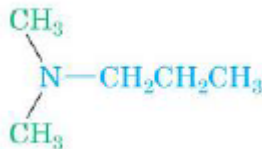
cicloesanammina

IUPAC:
alcanammina

Polisostituite: N-alchil alcanammina

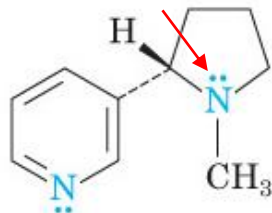


N-etil-N-metilcicloesanammina
(ordine alfabetico)

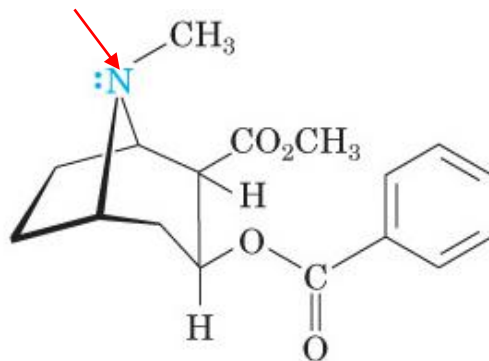


N,N-dimetilpropanammina

Ammine: importanza biologica

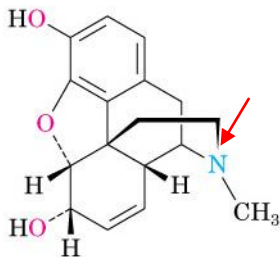


Nicotina

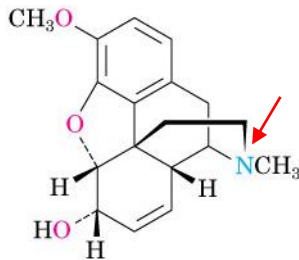


Cocaina

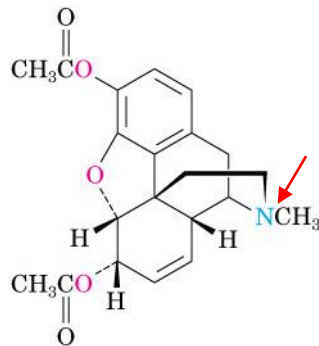
Alcaloidi



Morfina



Codeina

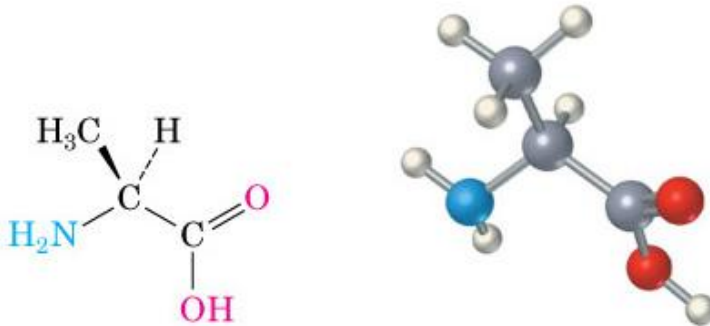


Eroina



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

Gruppo amminico negli amminoacidi



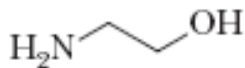
Alanina (un amminoacido)

Proiezione a cunei e linee tratteggiate della (S)- Alanina

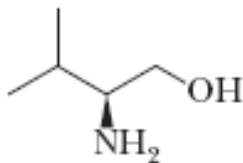
Priorità dei gruppi funzionali

$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C}\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \parallel \end{smallmatrix}\text{-OH}$	ACIDO BUTANOICO
$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-SO}_3\text{H}$	ACIDO BUTANSOLFONICO
$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C}\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \parallel \end{smallmatrix}\text{-O-CH}_3$	METILBUTANOATO
$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C}\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \parallel \end{smallmatrix}\text{-Cl}$	CLORURO DI BUTANOILE
$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C}\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \parallel \end{smallmatrix}\text{-NH}_2$	BUTANAMMIDE
$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C}\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \parallel \end{smallmatrix}\text{-H}$	BUTANALE
$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C}\equiv\text{N}$	BUTANONITRILE
$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-C}\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \parallel \end{smallmatrix}\text{-CH}_3$	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

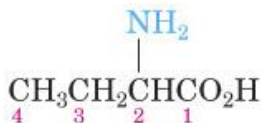
Gruppo amminico come sostituyente



2-Amminoetanolo



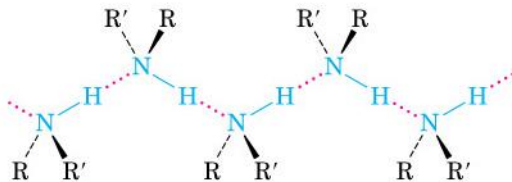
(S)-2-Ammino-3-metil-1-butanolo



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

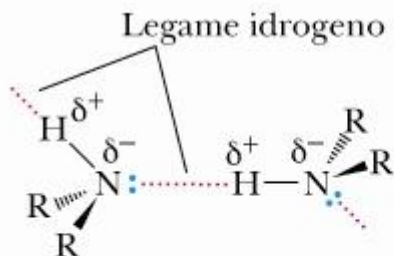


Figura 10.1

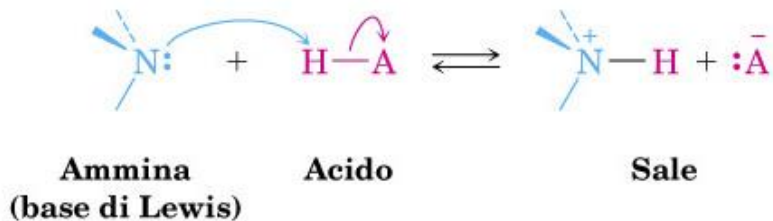
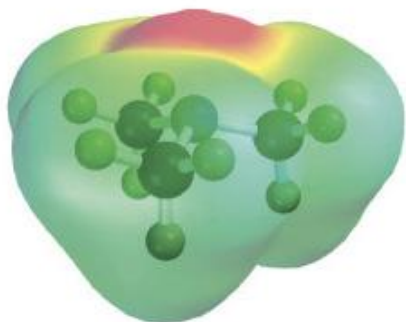
Associazione intermolecolare mediante legami idrogeno nelle ammine primarie e secondarie. L'azoto è quasi tetraedrico con l'asse del legame idrogeno lungo la quarta posizione del tetraedro.

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_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
butilammina	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$	-49	78	molto solubile
benzilammina	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{NH}_2$	10	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
triethylammina	$(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{N}$	-114	89	poco solubile
Ammine aromatiche				
anilina	$\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2$	-6	184	poco solubile
Ammine eterocicliche aromatiche				
piridina	$\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$	-42	116	molto solubile

Ammine
aromatiche

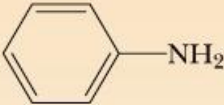
Le ammine come basi



Basicità delle ammine

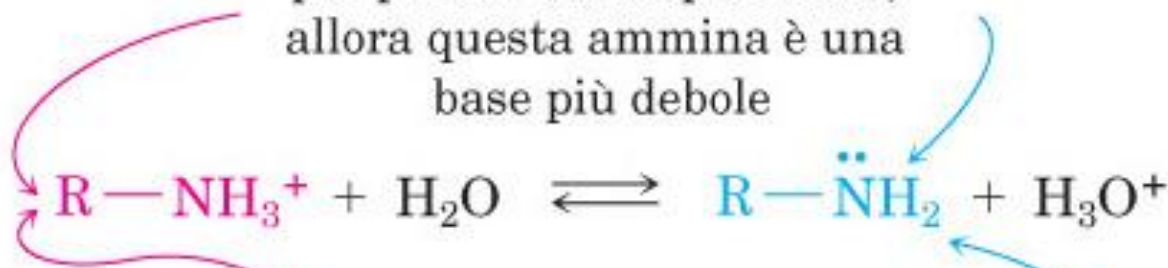
pKa dello ione ammonio
(acido coniugato
dell'ammina)



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
triethylammina	(CH ₃ CH ₂) ₃ N	10.75
Ammine aromatiche		
anilina		4.63

Ammine
aromatiche

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

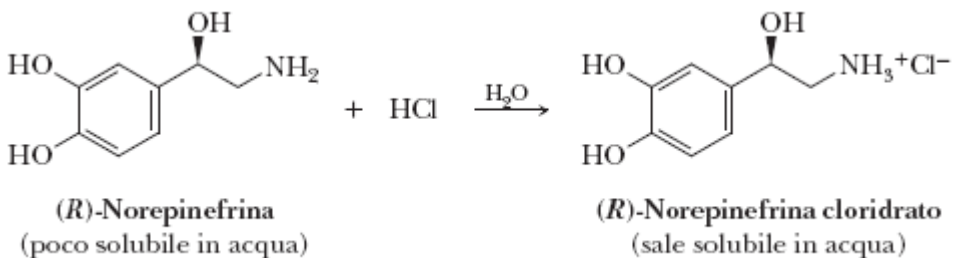


Se questo sale di ammonio ha un pK_a più grande (acido più debole) allora questa ammina è una base più forte

Tabella 4.1 Valori di pK_a di alcuni acidi organici ed inorganici

	Acido	Formula	pK_a	Base coniugata	
Acido più debole  Acido più forte	Etano	CH_3CH_3	51	$CH_3CH_2^-$	Base forte  Base debole
	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	$C_6H_5O^-$	
	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^-	
	Acido iodidrico	HI	-9	I^-	

Salificazione delle ammine: aumento della solubilità in acqua

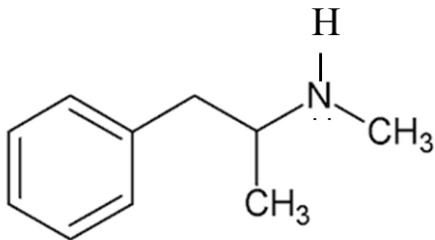


$$\text{pK}_a = 8.6$$

Noradrenalina/Norepinefrina:

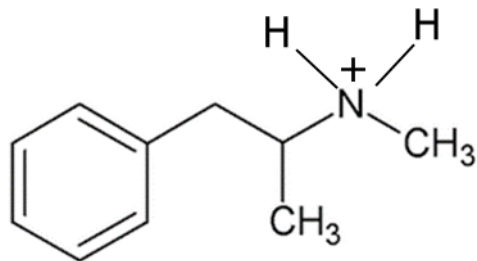
- poco solubile in acqua a pH neutro
- buona solubilità in soluzione acida acquosa perché si forma il sale

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 (acido coniugato) ≈ 10

Riprendiamo la teoria e l'equazione di Henderson-Hasselbalch



$$\text{pK}_a - \text{pH} = \log \frac{[\text{HA}]}{[\text{A}^-]}$$

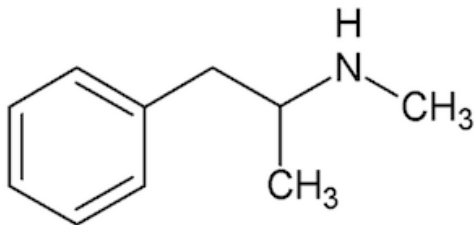
Significa che quando $\text{pK}_a = \text{pH}$

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

$$10^0 = 1$$

$$1 = \frac{[\text{HA}]}{[\text{A}^-]}$$

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



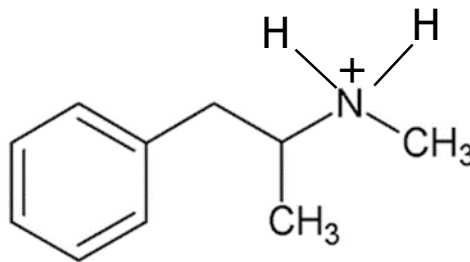
Amfetamina

pK_a (acido coniugato) ≈ 10

Quando $pK_a = pH$

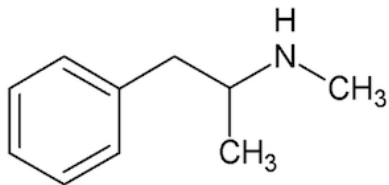
$$1 = \frac{[R-NH_3^+]}{[R-NH_2]}$$

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

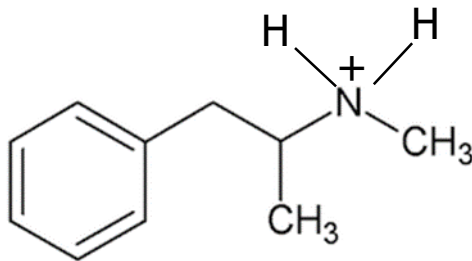


Quindi a pH 2 nello stomaco prevale la forma protonata, salificata

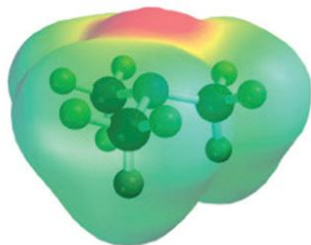
Perché è importante sapere lo stato di protonazione di un farmaco ad un pH definito?



Amfetamina



pKa (acido coniugato) = 10.1



Reattività nucleofila delle ammine

un'ammina è una base

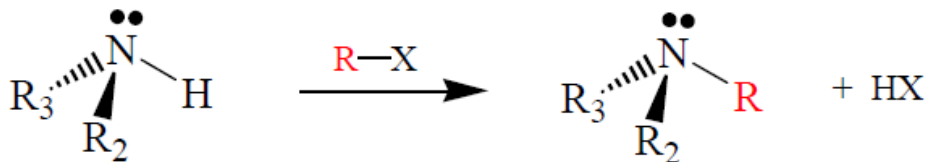


un'ammina è un nucleofilo



Le ammine come nucleofili

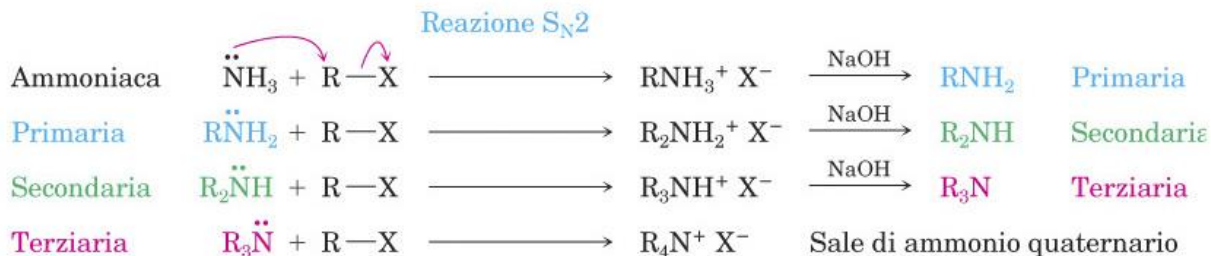
Alchilazione dell'N mediante S_N2



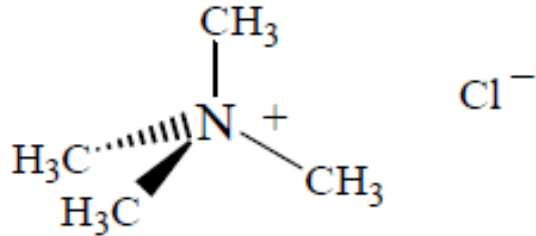
Riguarda tutte le ammine, dall'ammoniaca alle ammine terziarie

Le ammine come nucleofili

Alchilazione – S_N2



Sali di ammonio quaternario (Sali di tetra alchilammonio)

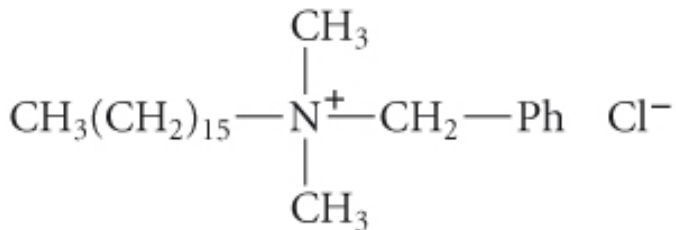


Cloruro di Tetrametilammonio
(un sale di ammonio quaternario)

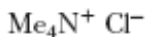
Utilizzati per le loro proprietà **tensioattive e antibatteriche**, sia in prodotti detergenti ad uso domestico e industriale, sia in prodotti disinfettanti.

Sali di ammonio quaternario (Sali di tetra alchilammonio)

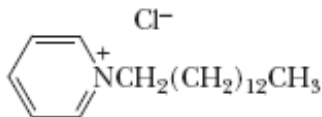
Una delle molecole più utilizzate è il **cloruro di benzalconio** ovvero il cloruro di **alchildimetilbenzilammonio**, nel quale due sostituenti sono due gruppi metilici, un terzo è un gruppo benzilico e il quarto è un gruppo alchilico di lunghezza variabile, in genere compresa tra 8 e 18 atomi di carbonio.



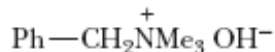
“cloruro di benzalconio”



**Cloruro di
tetrametilammonio**



**Cloruro di tetradecilpiridinio
(Cloruro di cetilpiridinio)**



**Idrossido di
benziltrimetilammonio**

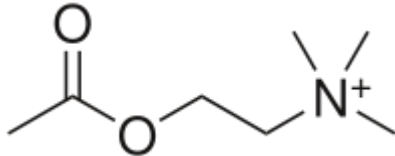


© Thomson Learning/Charles D. Winters

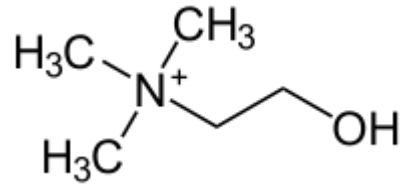
**Sali di ammonio quaternario
(Sali di tetra alchilammonio)**

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

- Sali di tetra alchilammonio nelle sostanze naturali



acetilcolina



colina