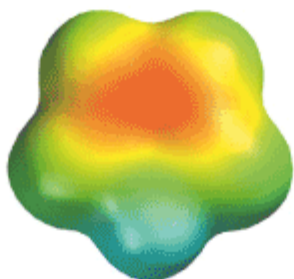
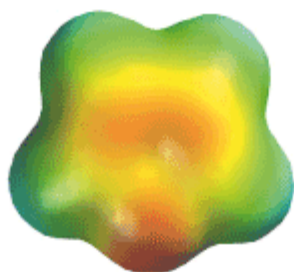


Chimica organica

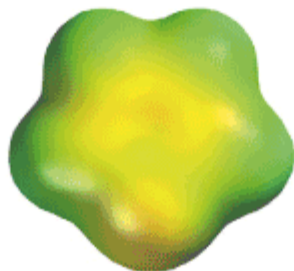
Loudon



pirrolo



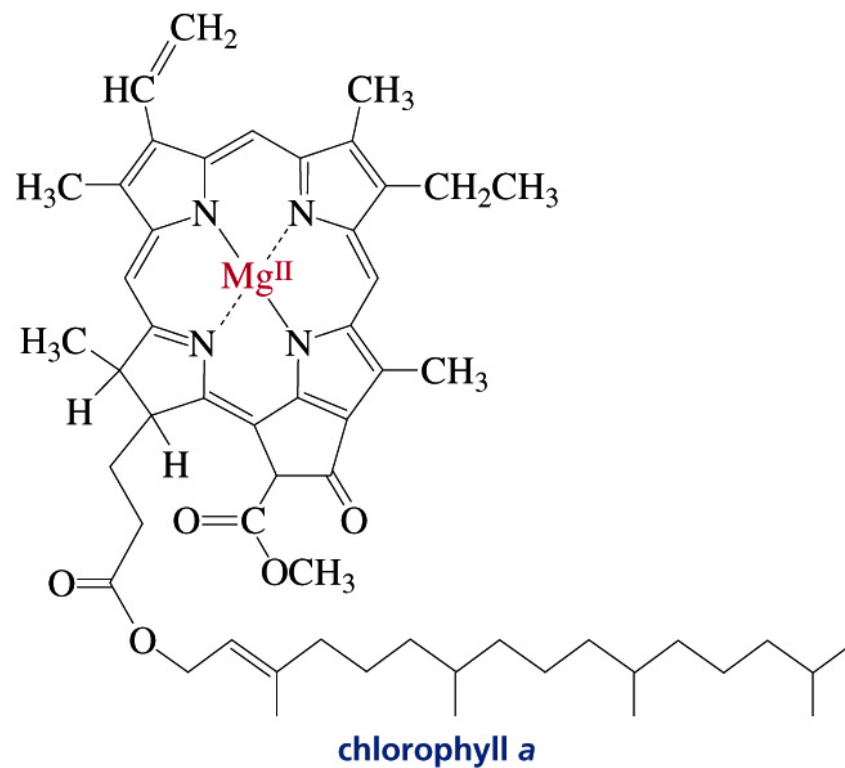
furano



tiofene

Capitolo 19

Ammine

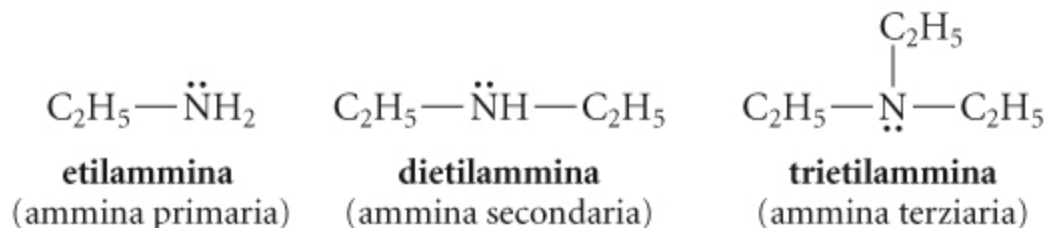
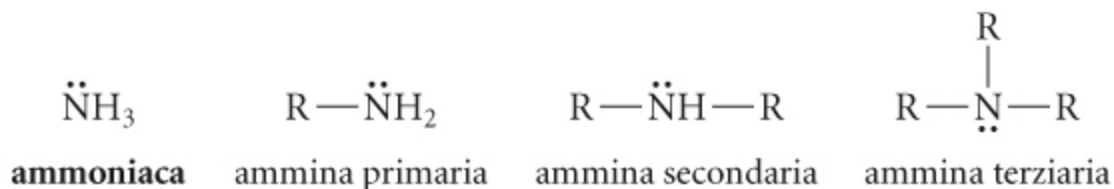


Ammine: classificazione

•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 o arilici

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



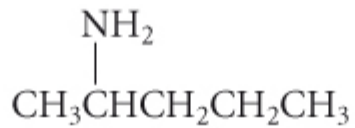
La classificazione è uguale a quella delle ammidi e diversa da quella degli alcoli

Ammine: nomenclatura

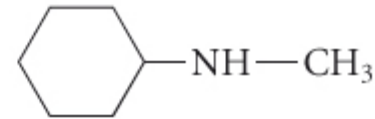
Il suffisso nella nomenclatura sostitutiva è *-ammina*



2-pentanololo



2-pentanammina



N-metilcicloesammina

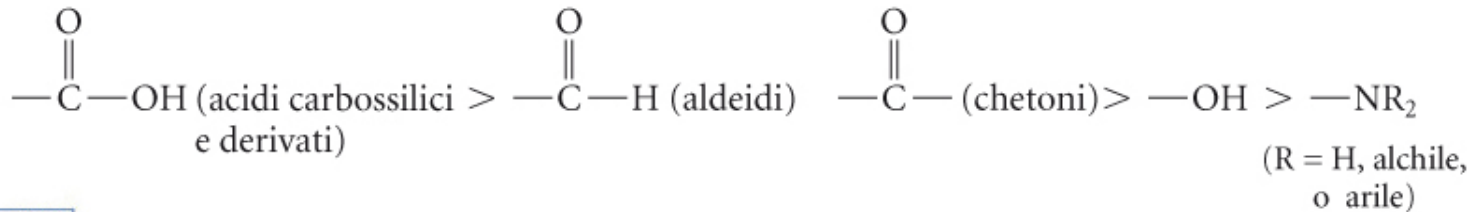


1,5-pentandiammina



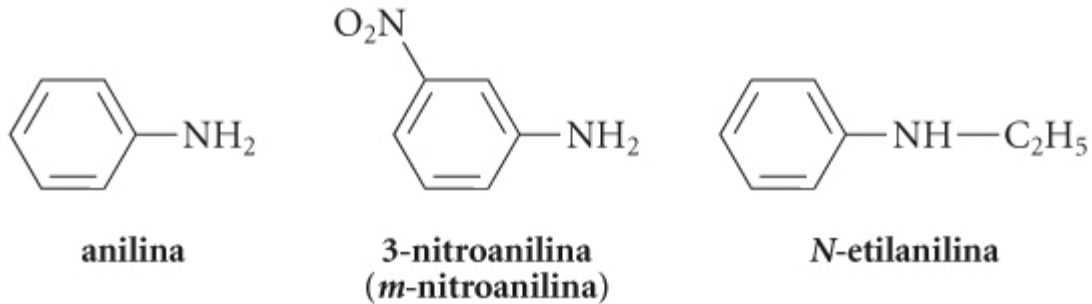
N-etil-N'-metil-1,3-propandiammina

Nei composti polifunzionali l'ammina segue l'alcol:



Ammine: nomenclatura

Le ammine aromatiche sono considerate derivati dell'anilina

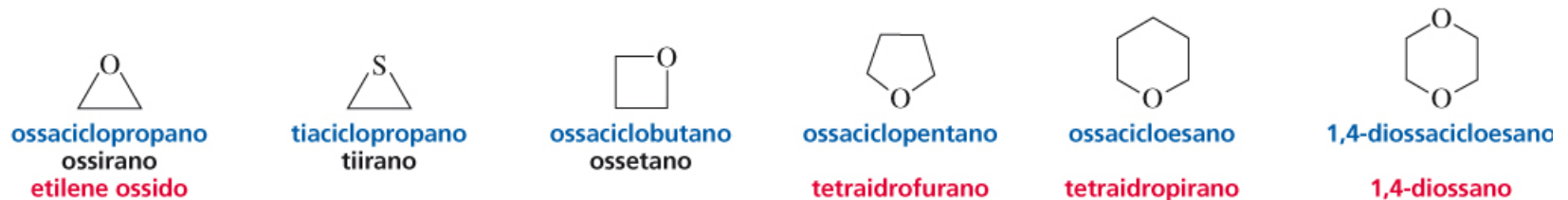


Per le ammine eterocicliche il prefisso *aza* indica la presenza di un azoto.

Il suffisso è riferito alla dimensione del ciclo, anche se molto spesso si usano dei nomi d'uso

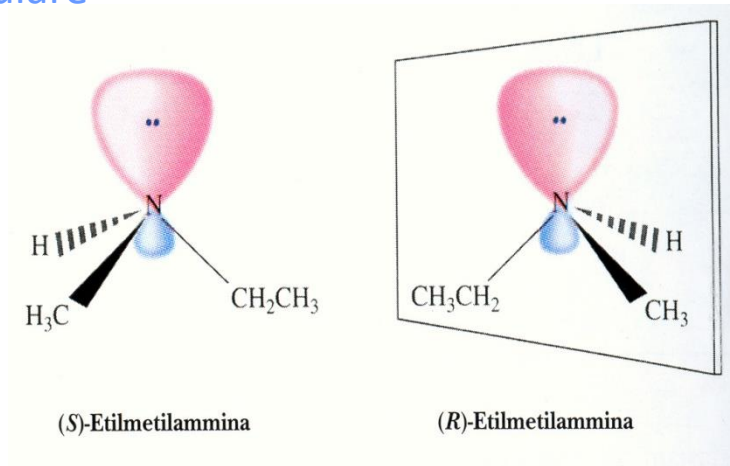


Analogamente si assegna la nomenclatura di eterocicli contenenti zolfo e ossigeno:

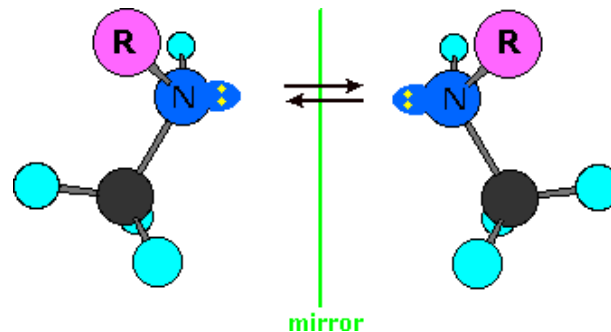


Ammine: chiralità

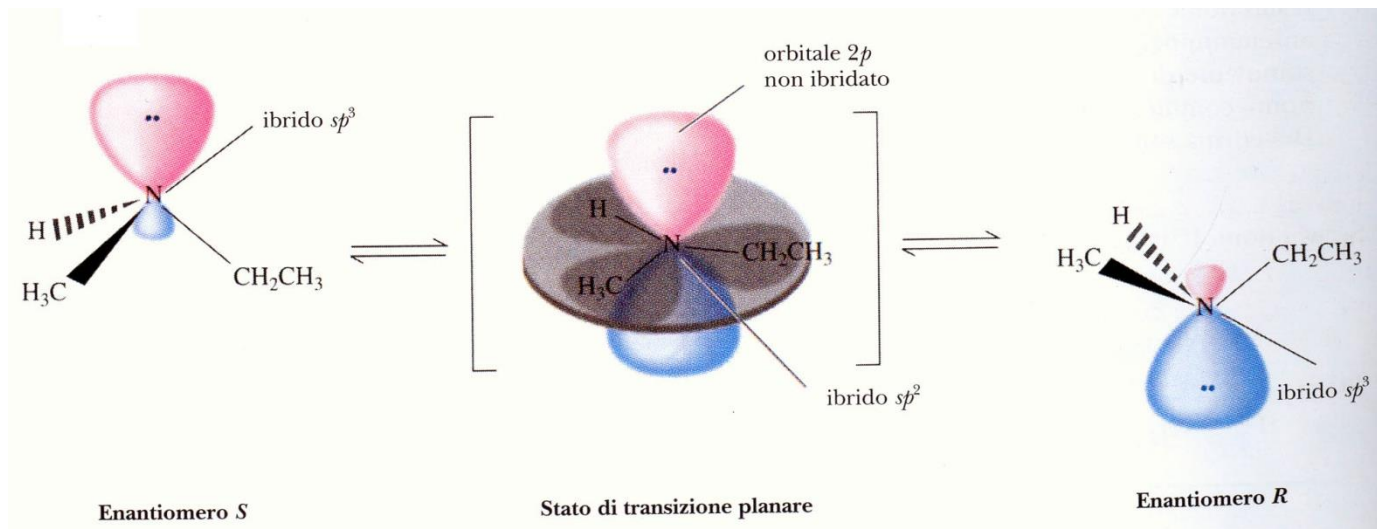
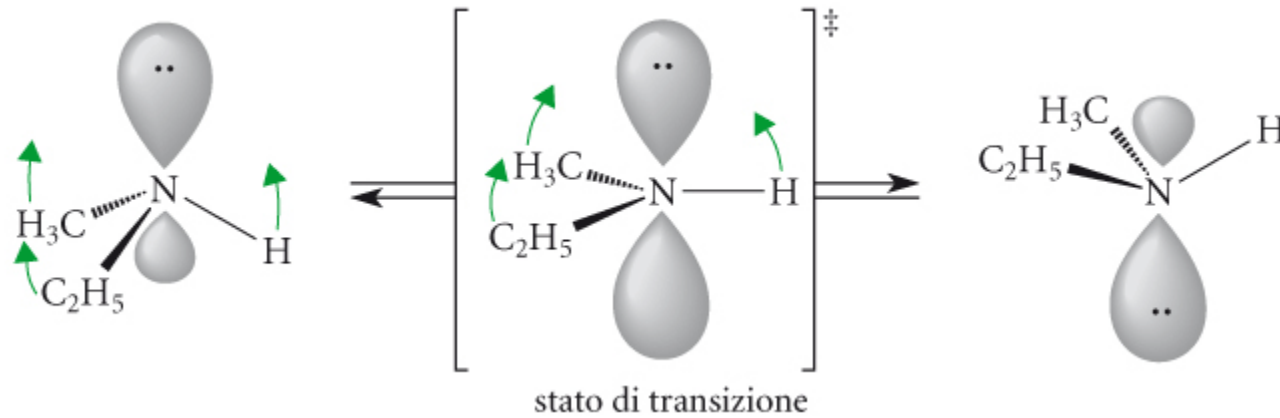
le ammine con tre sostituenti diversi (il quarto «sostituente» è il doppietto elettronico solitario) sono chirali, cioè non sono sovrapponibili con la propria immagine speculare

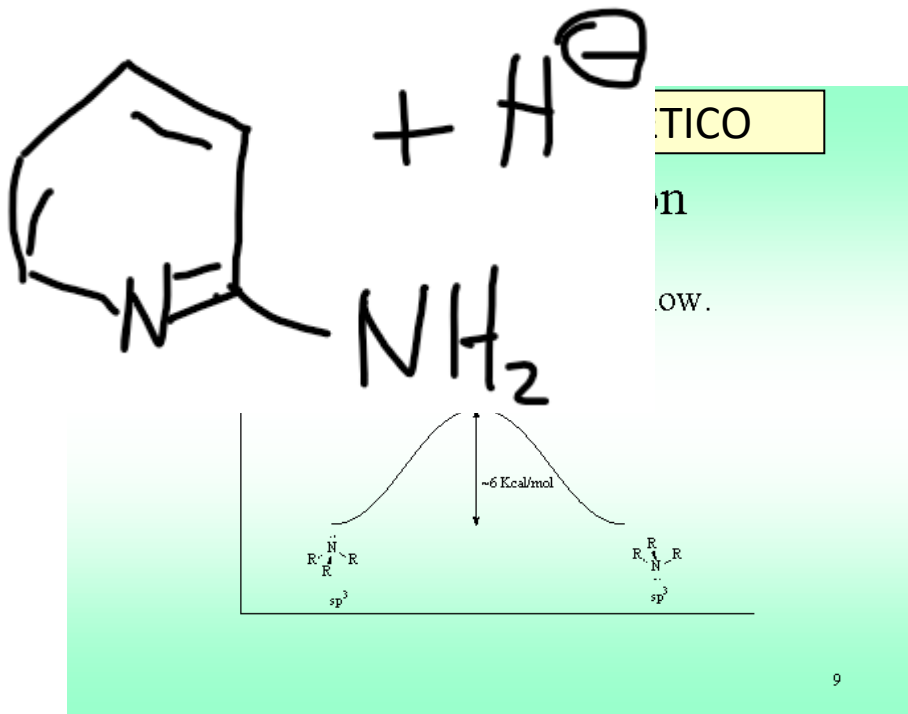


In realtà le due forme speculari sono in equilibrio



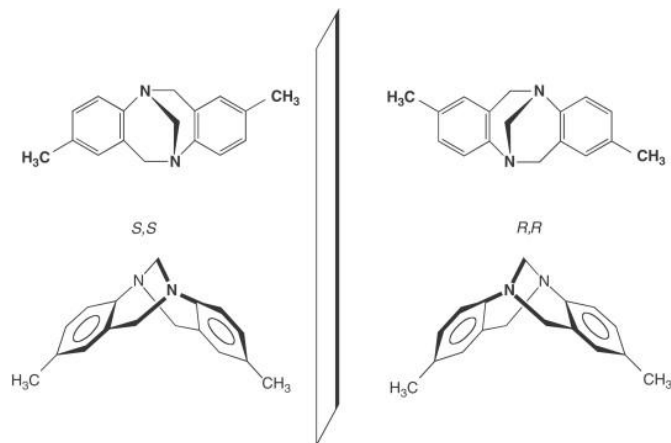
Ammine: chiralità-inversione piramidale



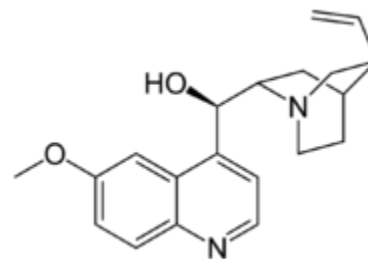


Normalmente se l'N è non iscritto in un ciclo la barriera di interconversione è molto bassa e facilmente superabile

se l'N è iscritto in un ciclo o in un sistema policiclico la barriera di interconversione diventa non superabile a T ambiente

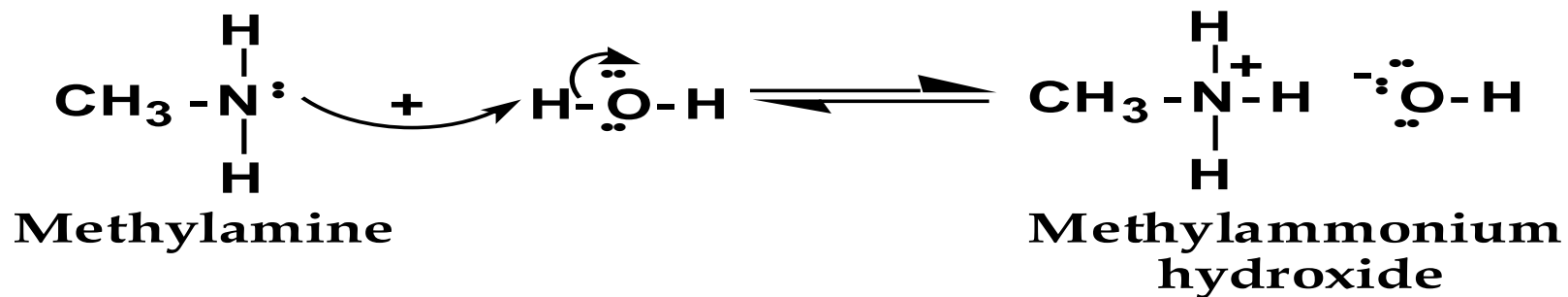


Base di Troger



Chinino, uno degli alcaloidi della China

Ammine: basicità

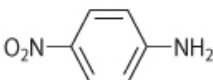
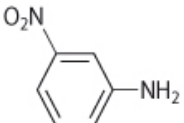
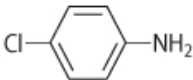
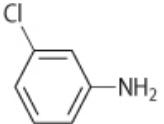
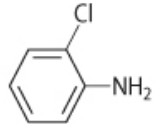

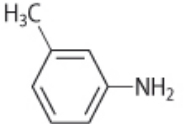
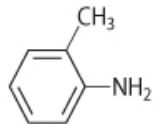


$$K_b = K_{\text{eq}} [\text{H}_2\text{O}] = \frac{[\text{CH}_3\text{NH}_3^+][\text{OH}^-]}{[\text{CH}_3\text{NH}_2]} = 4.37 \times 10^{-4}$$

Ammine: basicità

TABELLA 23.1 Basicità di alcune ammine

(Ciascun valore di pK_a è riferito alla dissociazione del corrispondente acido coniugato, lo ione ammonio)

| Ammina | pK_a | Ammina | pK_a | Ammina | pK_a |
|---|---------------|---|--------|---|--------|
| CH_3NH_2 | 10.62 | $(CH_3)_2NH$ | 10.64 | $(CH_3)_3N$ | 9.76 |
| $C_2H_5NH_2$ | 10.63 | $(C_2H_5)_2NH$ | 10.98 | $(C_2H_5)_3N$ | 10.65 |
| $PhCH_2NH_2$ | 9.34 | | | | |
| $PhNH_2$ | 4.62 | $PhNHCH_3$ | 4.85 | $PhN(CH_3)_2$ | 5.06 |
|  | ≈ 1.0 |  | 2.45 | | |
|  | 3.81 |  | 3.32 |  | 2.62 |
|  | 5.07 |  | 4.67 |  | 4.38 |

Alifatiche: pK_a *ca* 10

Aromatiche: pK_a *ca* 5

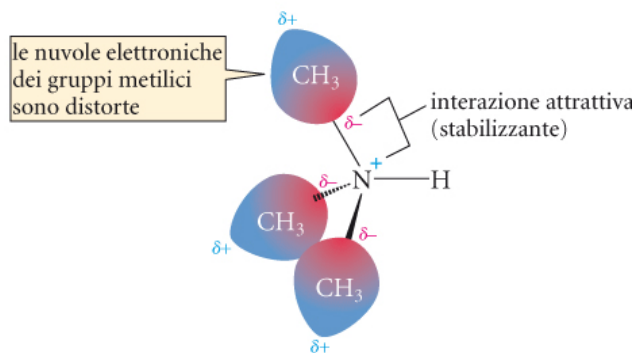
Ammine: basicità

Effetto dei sostituenti:

| | | | |
|-----------------|-------------------|----------------------------|--------------------------|
| NH_4^+ | MeNH_3^+ | Me_2NH_2^+ | Me_3NH^+ |
| 9.21 | 10.62 | 10.64 | 9.76 |

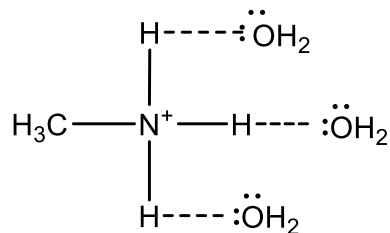
I sostituenti hanno un effetto di polarizzazione che stabilizza la carica positiva

➔ maggiore è il numero di sostituenti maggiore è la basicità



Maggiore è il numero di idrogeni più efficiente è la solvatazione dello ione ammonio

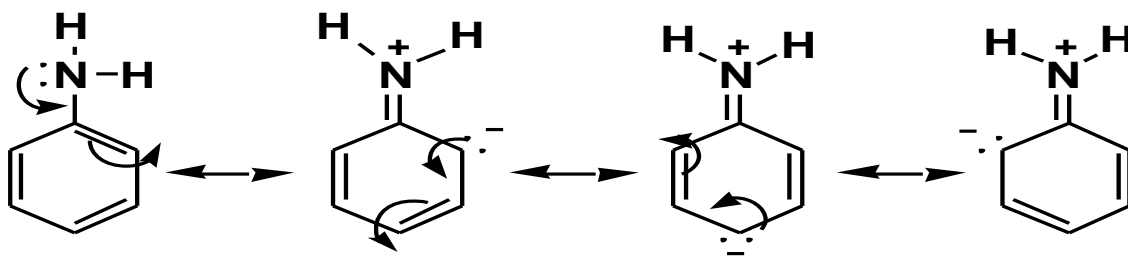
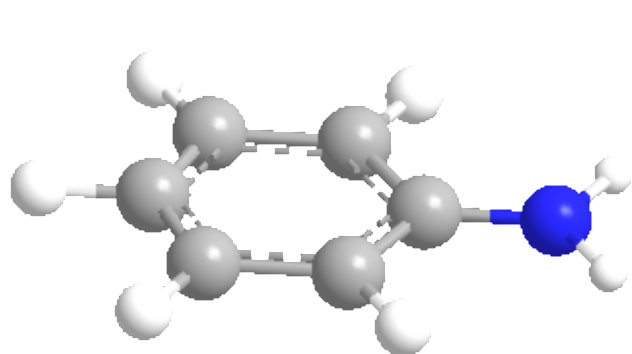
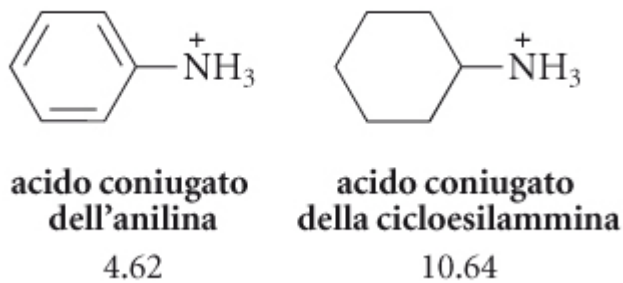
➔ minore è il numero di sostituenti maggiore è la basicità



Dal bilancio di questi due fattori contrastanti la basicità: $\text{ammoniacale} < 1^\circ < 3^\circ < 2^\circ$

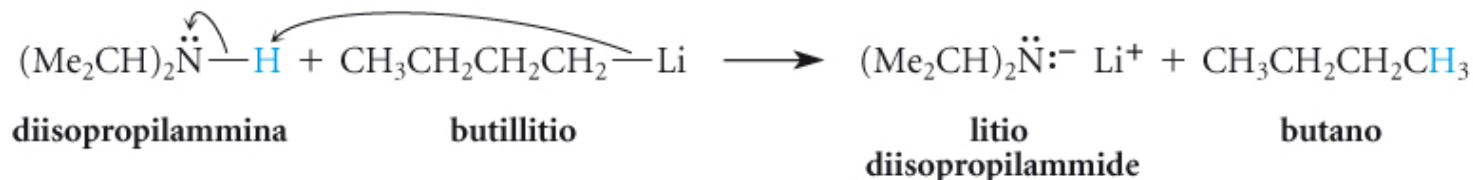
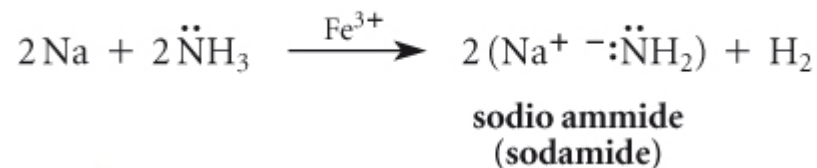
Ammine: basicità

Effetto della risonanza: Le ammine aromatiche sono molto meno acide delle ammine alifatiche in quanto nella base libera il doppietto solitario dell'azoto è coinvolto nella delocalizzazione con il sistema π dell'anello benzenico



Ammine: acidità

Le ammine primarie e secondarie possono essere deprotonate con basi fortissime per dare la specie R_2N^- ione *AMMIDURO*



Ammine: reattività come nucleofili

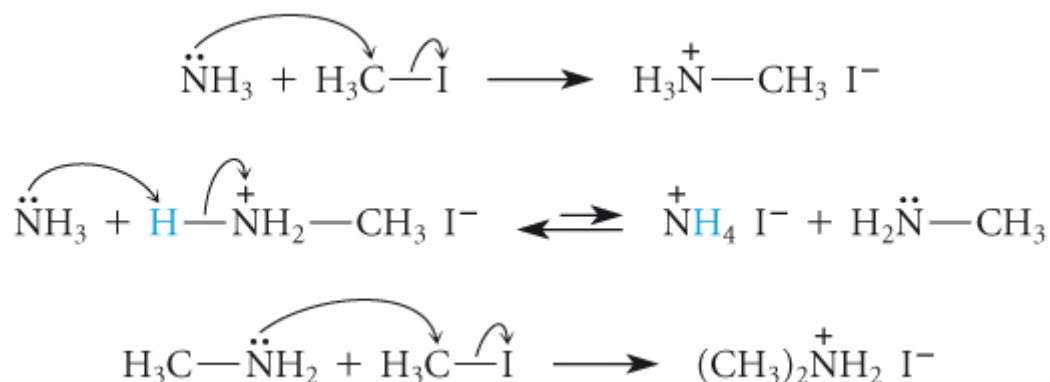
Le ammine sono nucleofile e quindi partecipano a tutte le reazioni in cui è necessaria una specie nucleofila:

- ❖ reazioni S_N2 con alogenuri alchilici, esteri solfonici o epossidi Cap 9
- ❖ Reazioni di addizione nucleofila al carbonile di aldeidi e chetoni con la formazione di immine e di enammine §16.8
- ❖ Reazione di addizione coniugata a carbonili α,β -insaturi (§ 16.15)
- ❖ Reazioni di sostituzione nucleofila acilica su derivati degli acidi carbossilici (reazione di ammonolisi di derivati acilici, Cap 15)

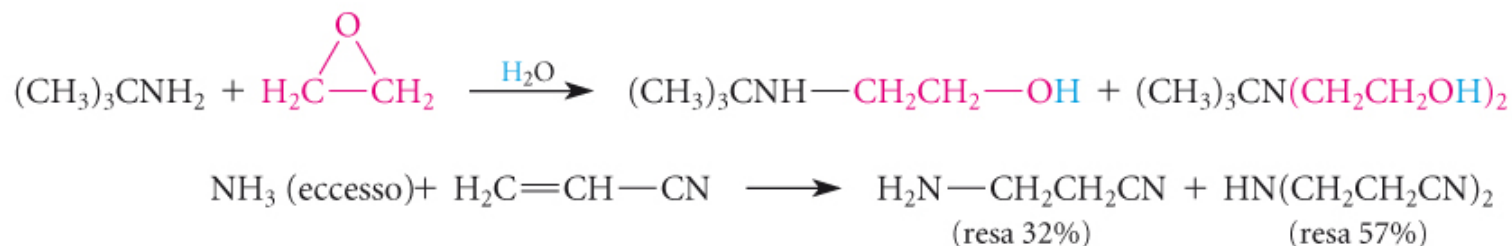
Ammine: reattività come nucleofili

Alchilazione, S_N2

La reazione di alchilazione è gravata dal problema della polialchilazione:

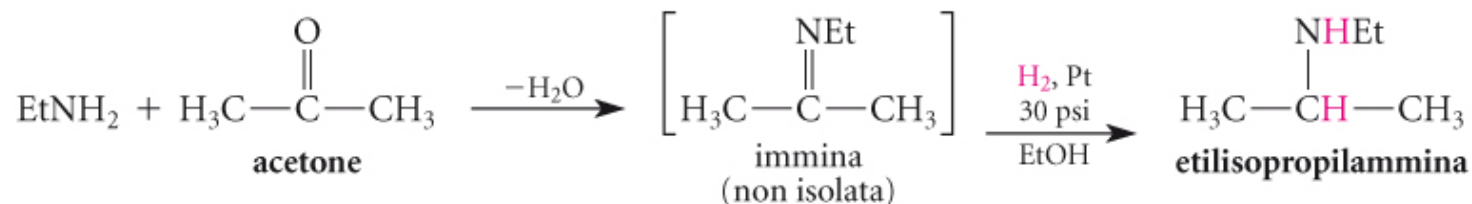


Anche con gli epossidi e con i carbonili α,β -insaturi

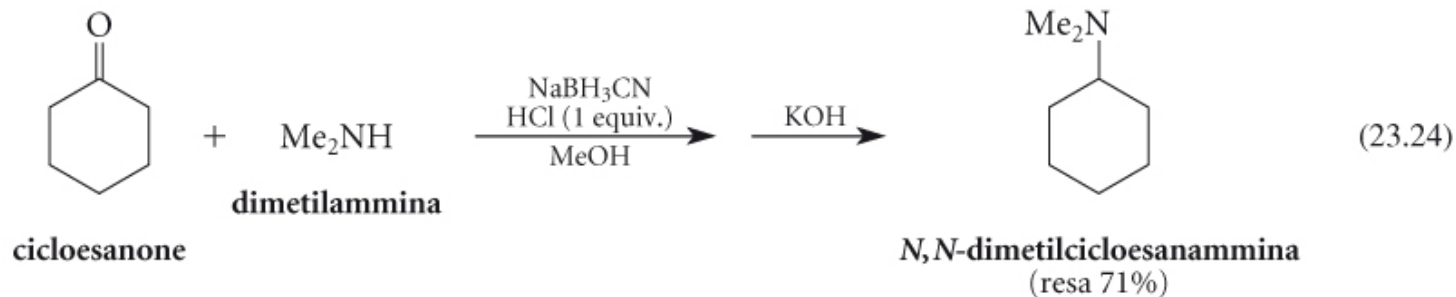
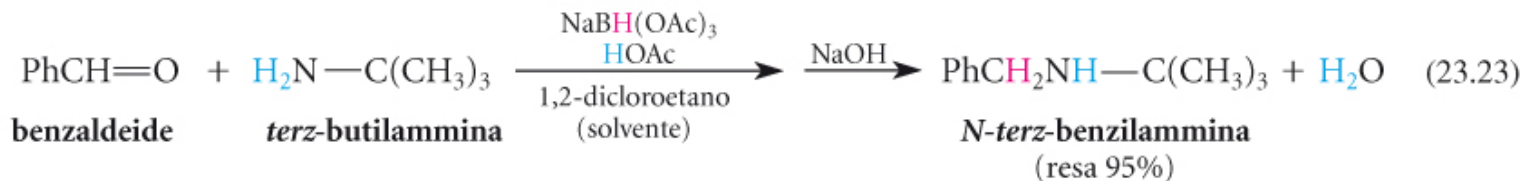


Ammine: reattività come nucleofili

Addizione nucleofila: amminazione riduttiva- Bruice pag 764 § 16.8

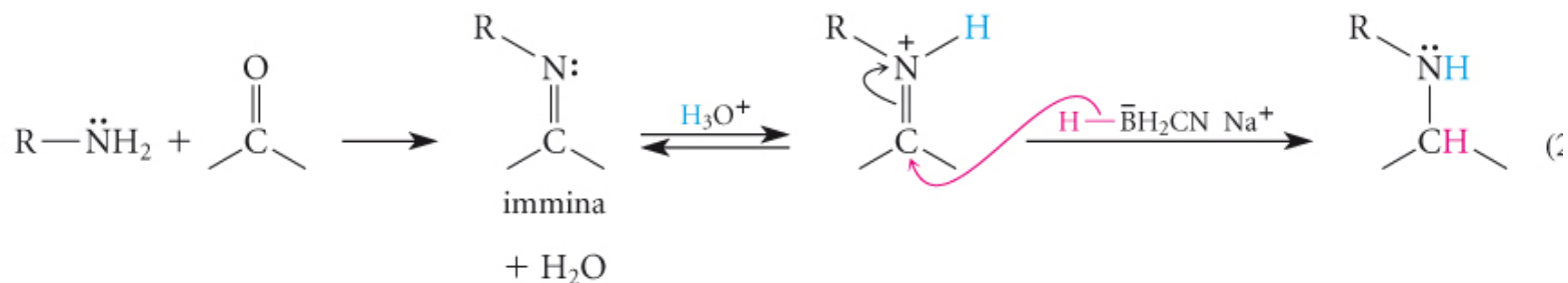


Come riducente specifico, si usa il sodio cianboridruro, NaBH_3CN , che richiede una fonte protica

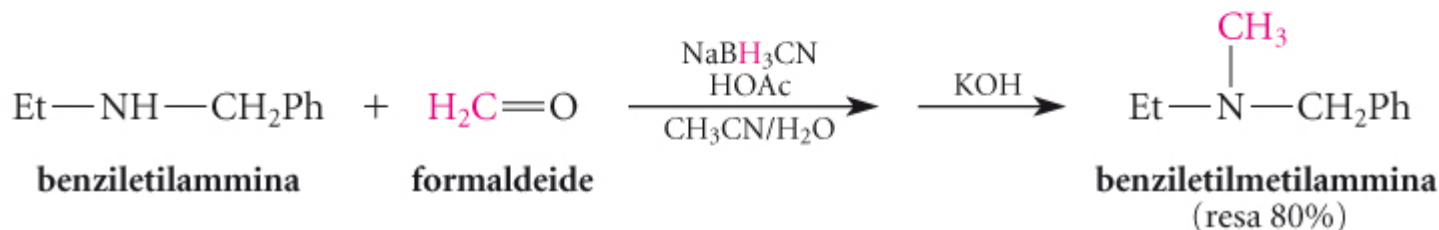
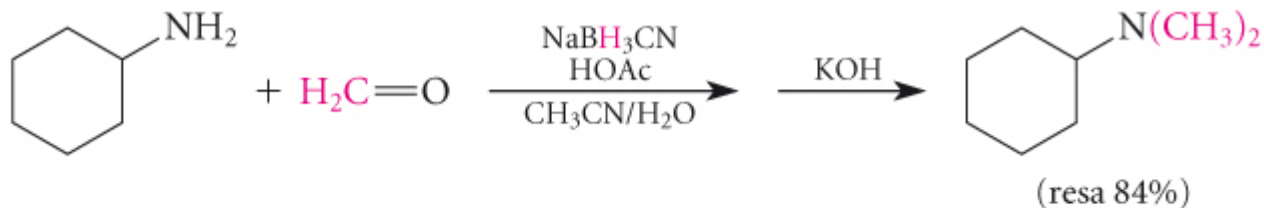


Ammine: reattività come nucleofili

Amminazione riduttiva. La reazione prevede l'attacco di ione idruro sull'immina protonata, ione imminio

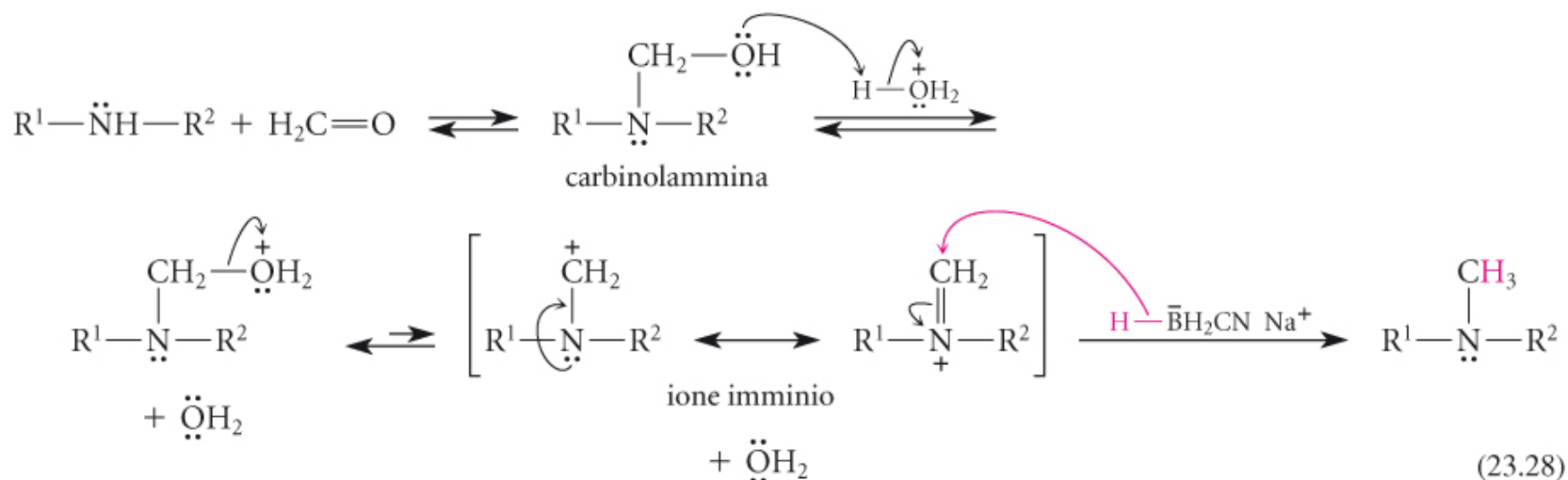


Con la formaldeide sia da ammine primarie che secondarie l'amminazione riducente si ottengono le ammine terziarie, dimetilammine e metilammine, rispettivamente.



Ammine: reattività come nucleofili

Amminazione riducente con formaldeide La reazione prevede l'attacco di ione idruro sullo ione immonio

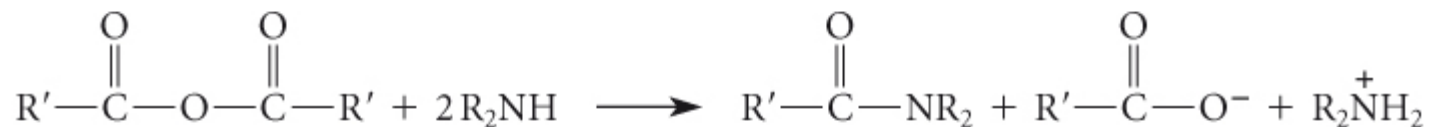
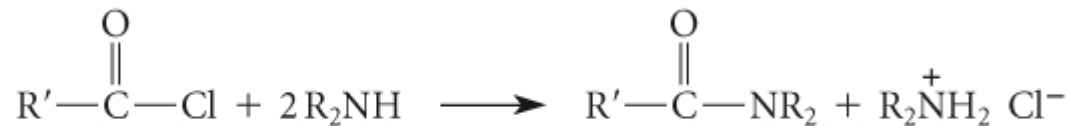


Analisi retrosintetica di ammine ottenibili da amminazione riducente



Ammine: reattività come nucleofili

Acilazione: E' la reazione fra ammoniaca, ammina primaria o ammina terziaria con un agente acilante come un alogenuro alchilico, anidridi o esteri.



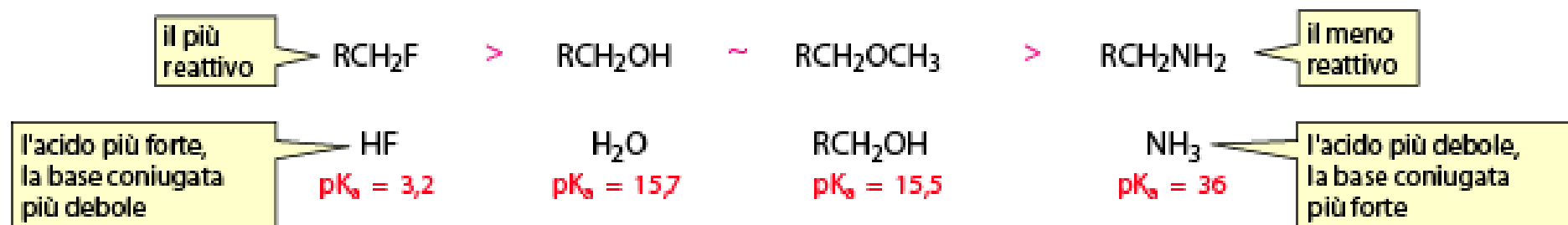
Con i cloruri e le anidridi sono richiesti 2 equivalenti di ammina o un equivalente di un'altra base per neutralizzare l'acido che si forma.

Ammine: reazioni di eliminazione

§ 10.9 Bruice, pag 490

Il gruppo amminico è un pessimo gruppo uscente

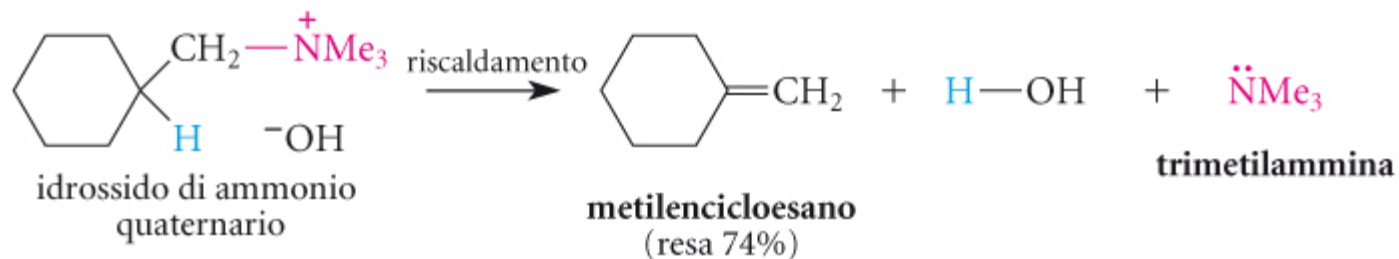
reattività relative



Le reazioni di eliminazione avvengono solo se l'azoto è trasformato in sale di ammonio quaternario

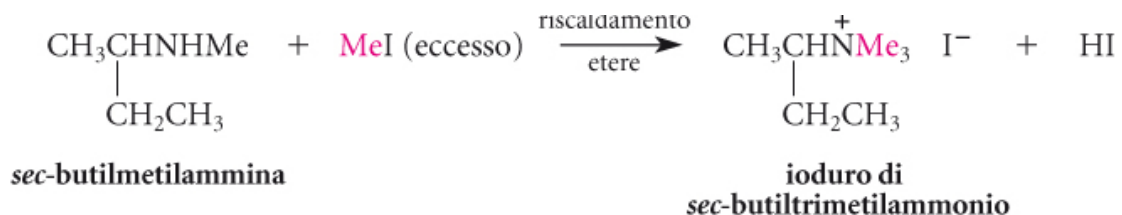
Ammine: reazioni di eliminazione di Hoffmann

L'eliminazione di Hoffman (§ 10.10 Bruice pag 492) avviene sugli idrossidi dei Sali di ammonio quaternario:

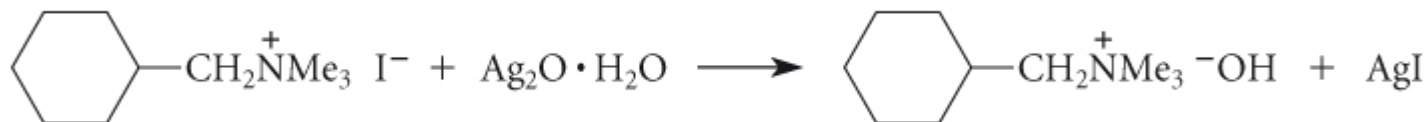


Gli ic

1) Metilazione esauriente, formazione del sale d'ammonio quaternario :

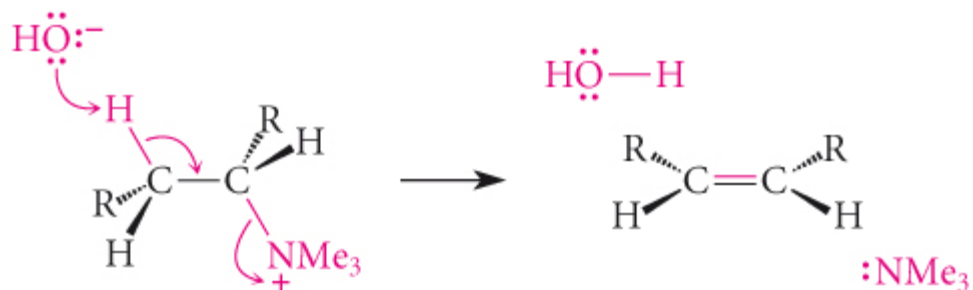


2) Reazione di doppio scambio con ossido di Ag

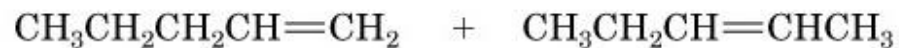
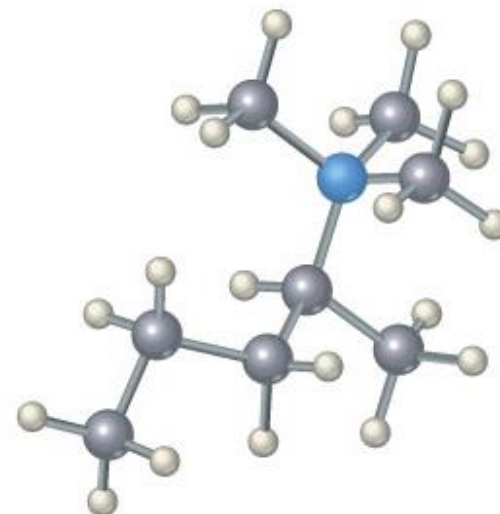
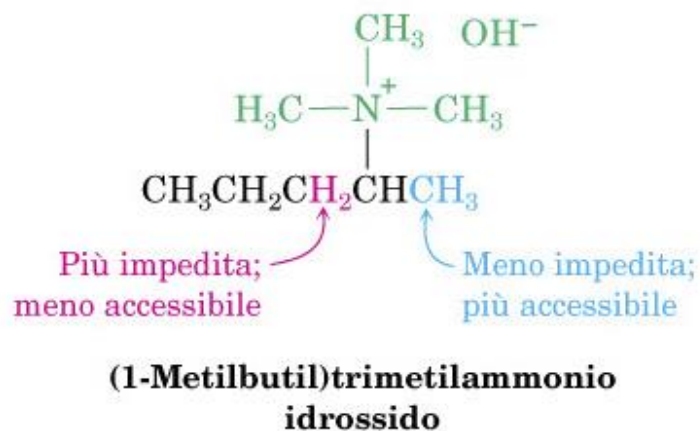


Ammine: reazioni di eliminazione di Hoffmann

Il meccanismo è di tipo E2 (assetto *anti*-coplanare del β -H e del gruppo uscente)



Ammine: regioselettività reazioni di eliminazione di Hoffmann



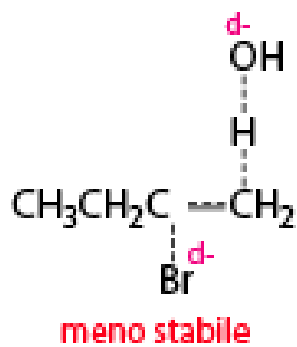
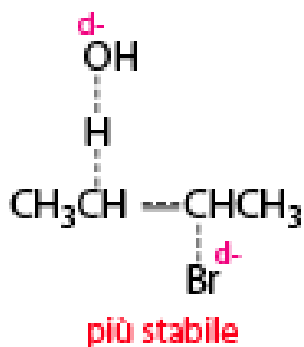
1-Pentene
(96%)

2-Pentene
(6%)

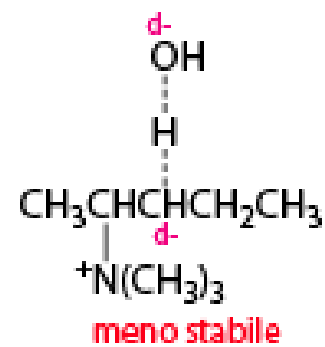
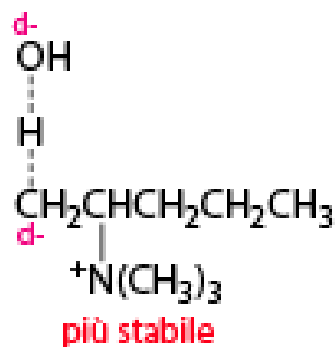
Ammine: regioselettività reazioni di eliminazione di Hoffmann

Stato di transizione ritardato

Eliminazione di Zaitsev
stato di transizione alchene-simile



Eliminazione anti-Zaitsev
stato di transizione carbanione-simile



Stato di transizione anticipato

Sintesi ammine

Consistono in genere nella formazione di un legame C-N e se il composto azotato ottenuto non è un'ammina, nel trasformare il composto in ammina.

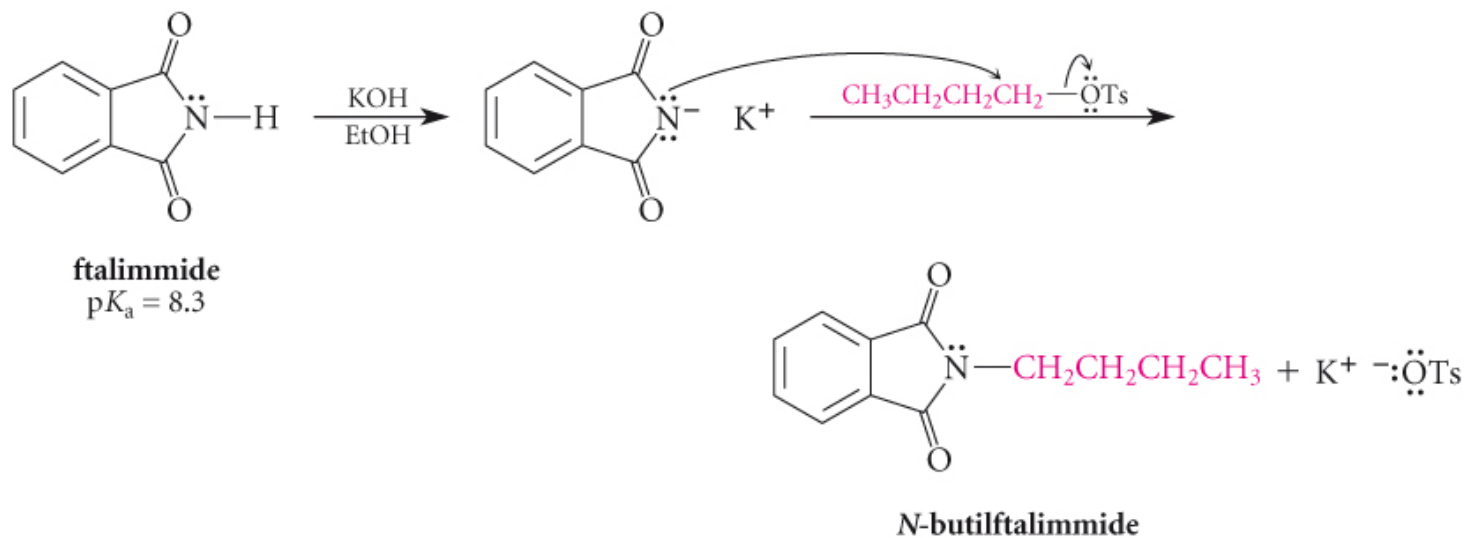
I metodi più usati sono

- ❖ Riduzioni di ammidi con LiAlH_4 (Loudon: § 21.9B e 21.9C)
- ❖ Riduzione di immine: Amminazione riduttiva (§ 23.7B)
- ❖ Riduzione di nitrili (§ 21.9C)
- ❖ Riduzione dei nitrocomposti (§ 23.7B)
- ❖ Alchilazione dell'ammoniaca (§ 23.11B)
- ❖ Sintesi di Gabriel (§ 23.11Loudon; § 17.18 Bruice)
- ❖ Alchilazione dello ione azoturo (vedere diapositive)
- ❖ Trasposizione di Hoffman-Curtius e Smith (§ 23.11D)

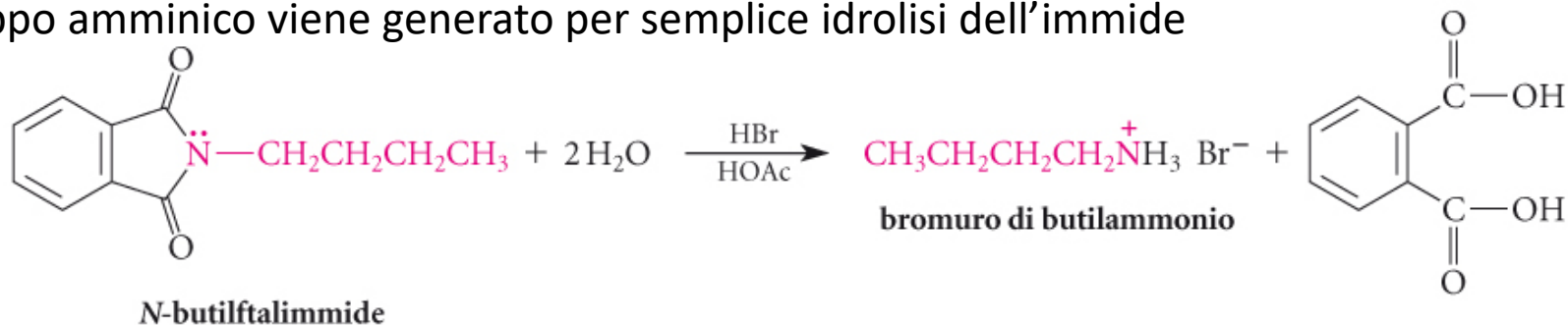
Sintesi Gabriel ammine primarie

§ 15.14 Bruice pag 716

L'alchilazione diretta dell'ammoniaca porta a prodotti di polialchilazione. L'alchilazione viene effettuata con nucleofili all'azoto "mascherati" che in un secondo stadio vengono elaborati a gruppo NH_2 . Fra questi la ftalimide:

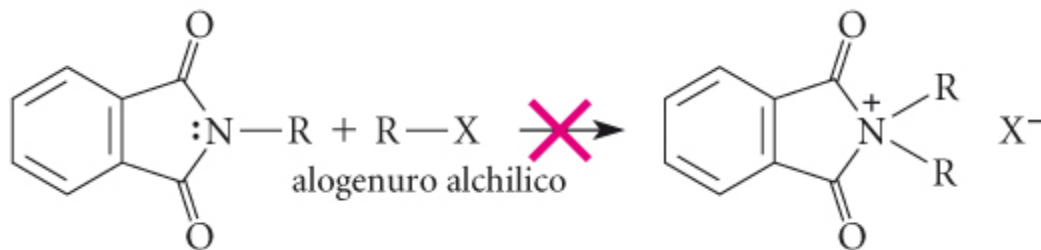


Il gruppo amminico viene generato per semplice idrolisi dell'imide



Sintesi Gabriel ammine primarie

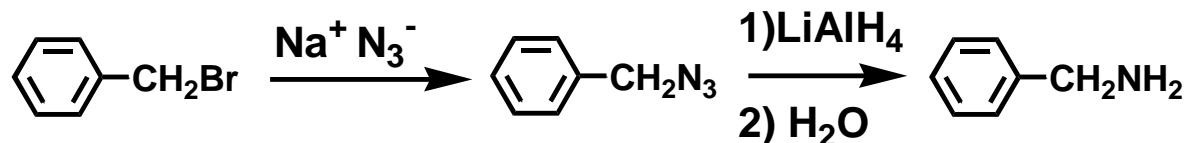
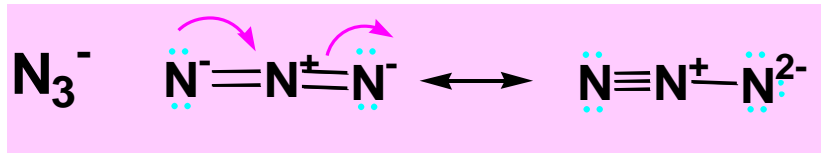
La dialchilazione non avviene perché l'azoto di un'imide è poco nucleofilo



Alchilazione ione azoturo

Problema 39, pag 717

Un altro nucleofilo all'azoto che non da problemi di polialchilazione è lo ione azoturo:



- ❖ La prima reazione è una SN2 (alogenuri o solfonati)
- ❖ La seconda è una riduzione che può essere effettuata con vari riducenti

Lo ione azoturo è un nucleofilo forte, base debole e può essere utilizzato anche con gli alogenuri o solfonati secondari

Reazione di Mitsunobu



Il metodo Mitsunobu è estremamente blando e consente di avere la conversione di un alcol in un'altra funzione.

È un metodo abbastanza versatile che permette di introdurre, mediante reazione di sostituzione diretta su un alcol, nucleofili alogenati, azotati o ossigenati.

Presenta un'elevata stereoselettività con netta inversione di configurazione.

La parte variabile della reazione riguarda la generazione del nucleofilo in situ che andrà a condurre la sostituzione sull'intermedio alcossifosfonio.

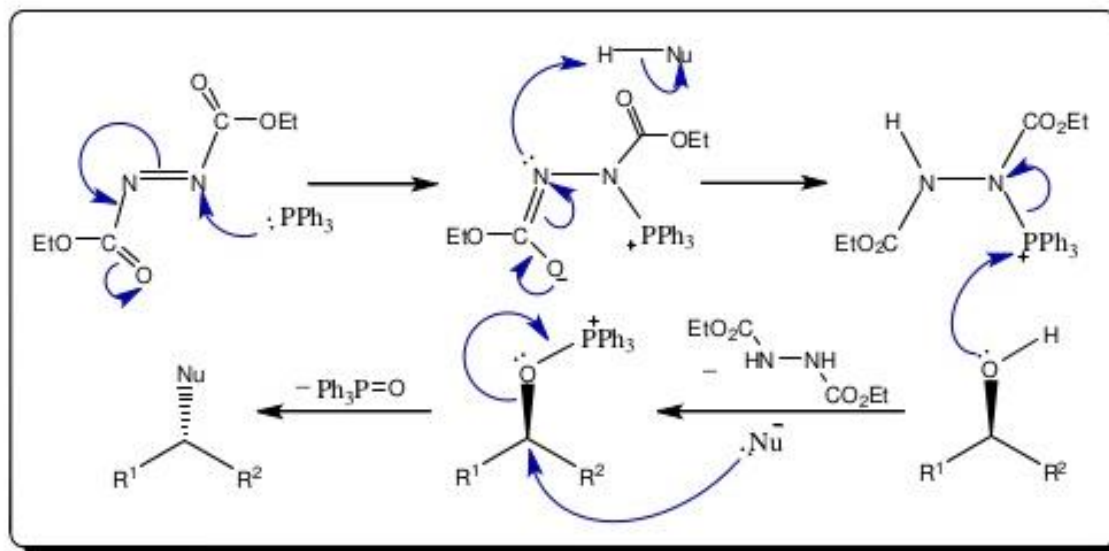
Per ottenere un etere si utilizza un Alcol

Per ottenere un estere un acido carbossilico

Per effettuare una iodurazione si sceglie uno ioduro alchilico a basso costo (CH_3I)

Per introdurre una funzione azotata, si utilizza quasi sempre l'anione azoturo (N_3^-);

Mechanism of reaction



J. Org. Chem. **2003**, 68, 1176

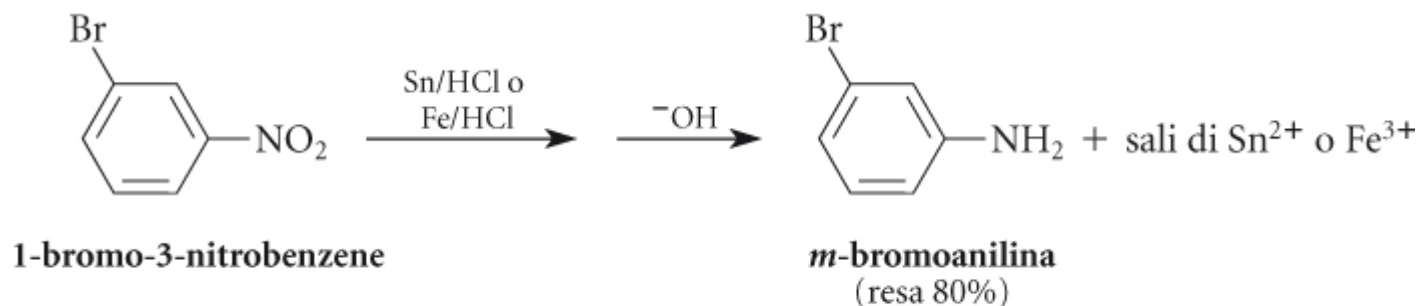
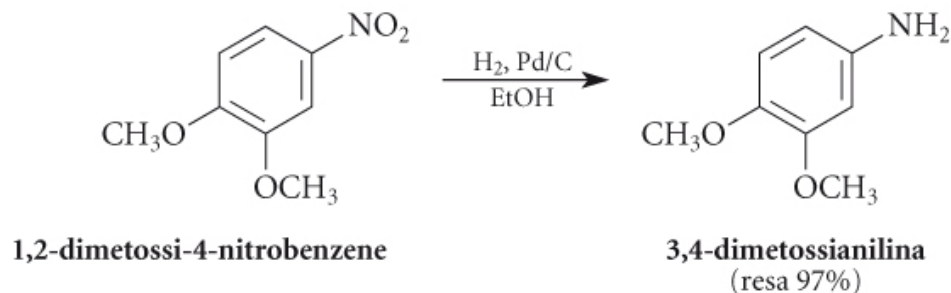
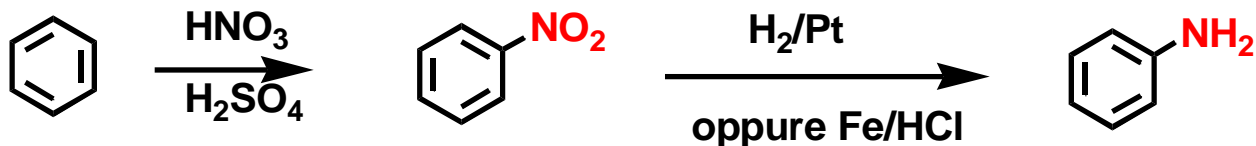
Tetrahedron Lett. **2003**, 44, 3609

La prima parte del meccanismo è comune a tutte le applicazioni:

- iniziale interazione tra la trifenilfosfina e il DEAD (diethyl-azo-carbossilato; legame $\text{N}=\text{N}$ con gruppi elettron attrattori) : si forma uno pseudo-enolato (delocalizzazione carica negativa tra N e O);
- Attivazione del nucleofilo neutro per deprotonazione
- Attivazione dell'alcol con formazione di uno ione alcossifosfonio
- Attacco del Nu e allontanamento di una specie stabile trifenilfosfin-ossido

Riduzione nitrocomposti

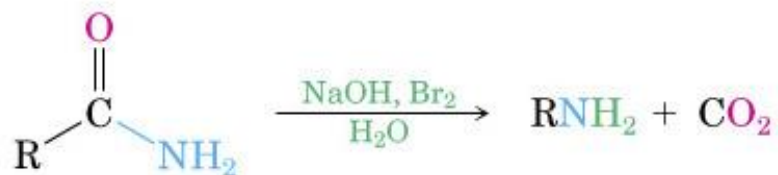
La riduzione di nitrocomposti aromatici è il metodo di sintesi delle ammine aromatiche



Riarrangiamenti di Curtius e Hofmann

Non presente nel libro,

Trasposizione di Hofmann



Ammide

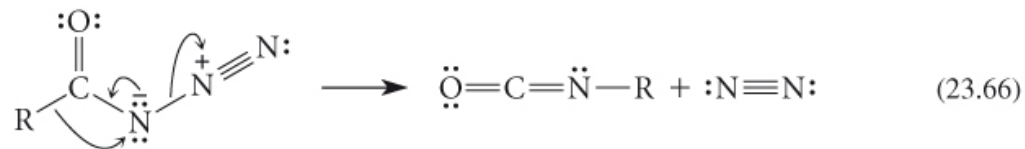
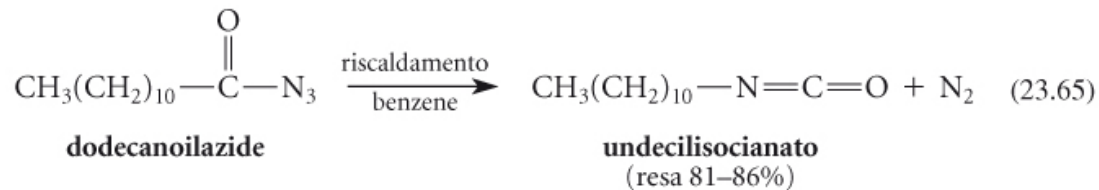
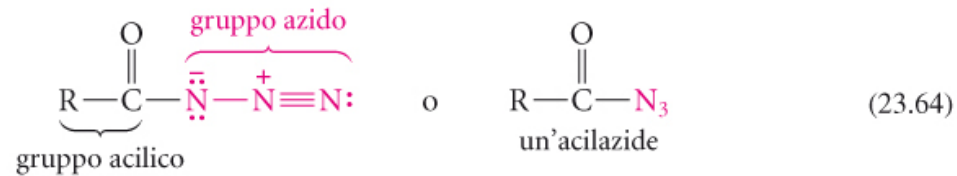
Trasposizione di Curtius



Acil azide

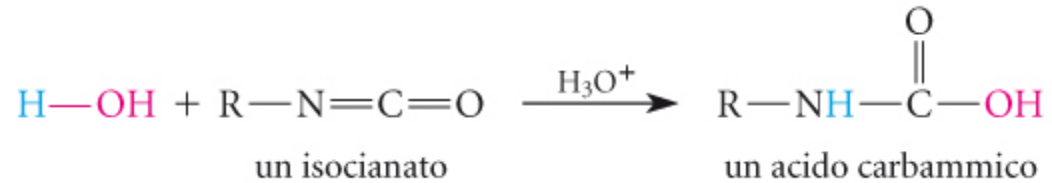
Trasposizione di Curtius

L'acilazide traspone a isocianato:

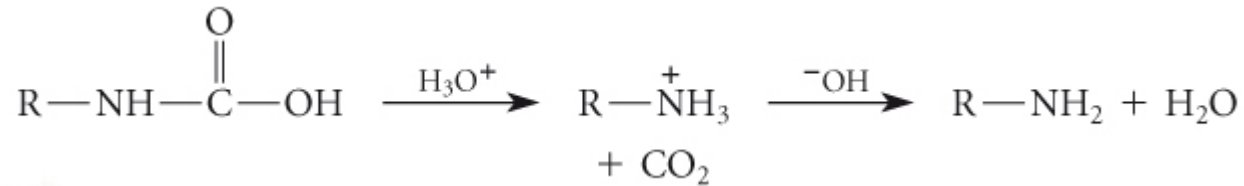


Trasposizione di Curtius

L'isocianato, instabile, idrolizza a acido carbammico:

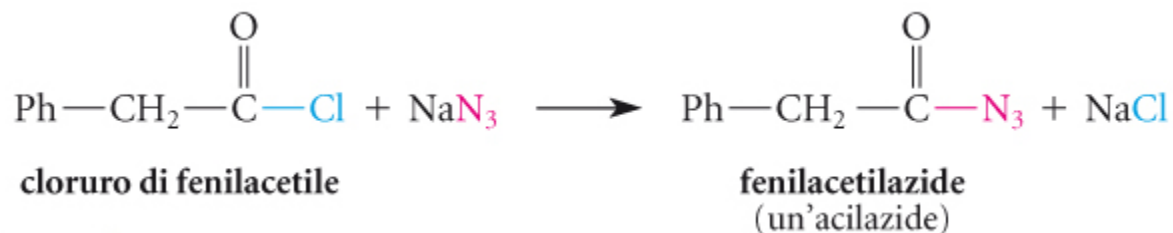


L'acido carbammico, per riscaldamento si decompone a CO_2 + ammina RNH_2 .

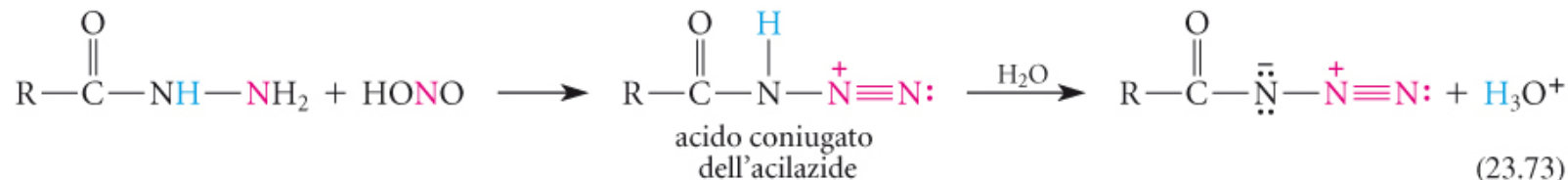
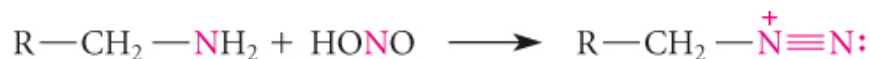
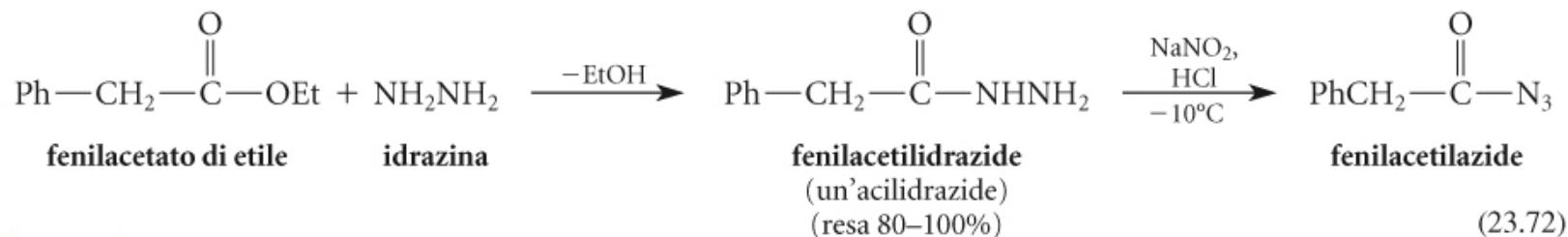


Trasposizione di Curtius: preparazione delle acilazidi

Le acilazidi si preparano dai cloruri acilici per reazione di S_NAc con ione azoturo:



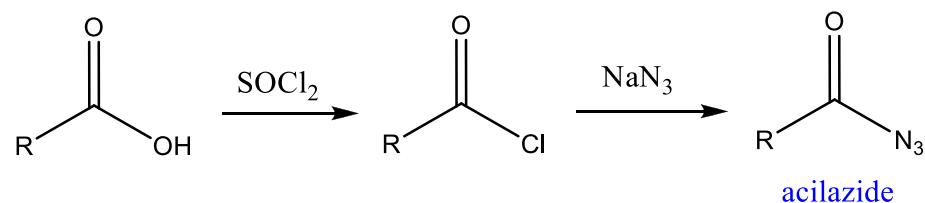
Oppure per S_NAc con idrazina, seguita da diazotazione dell' NH_2 terminale:



Trasposizione di Curtius: Utilità sintetica

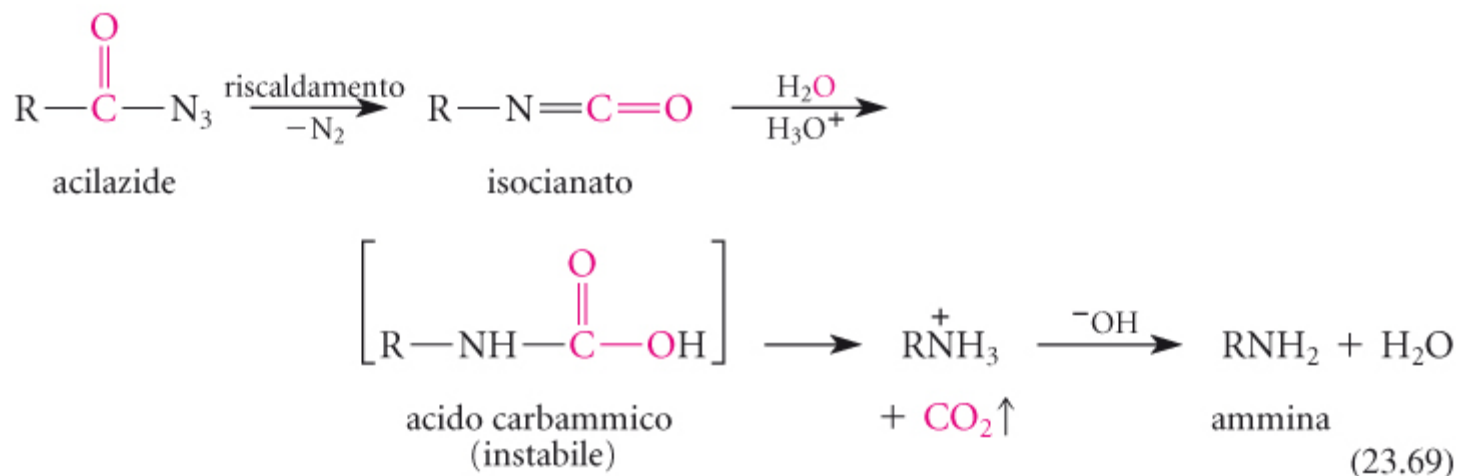
La sequenza sintesi di acilazide-trasposizione di Curtius consente di ottenere la traspormazione di un acido carbossilico RCOOH in un'ammina con un C in meno RNH_2 :

1° fase: Preparazione dell'acilazide



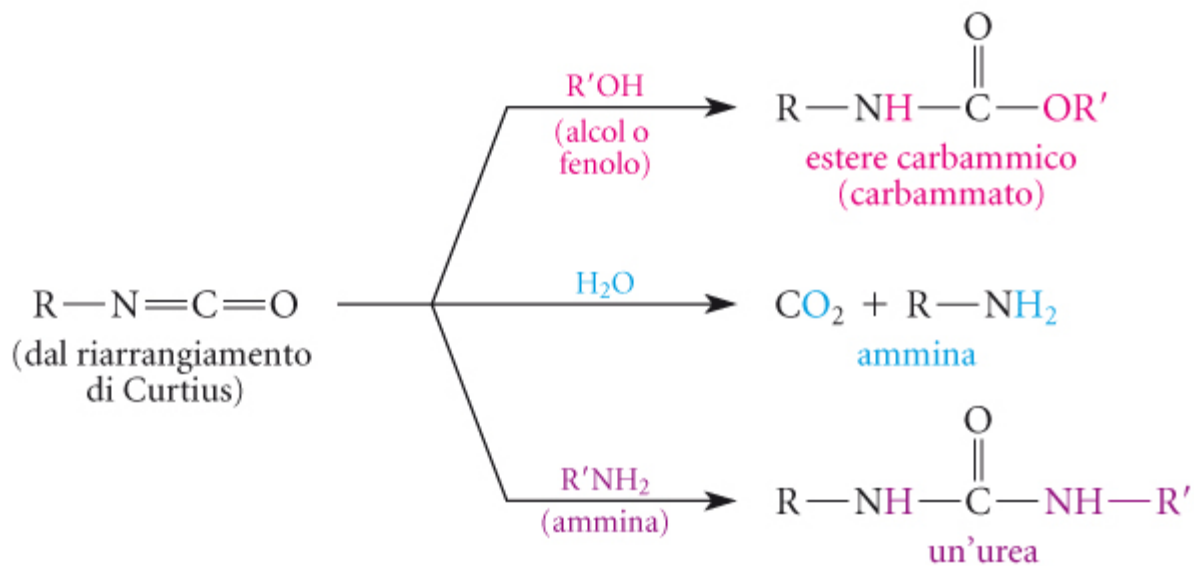
2° fase: Trasposizione di Curtius per riscaldamento

3° fase: Idrolisi e decarbossilazione dell'acido carbammico.

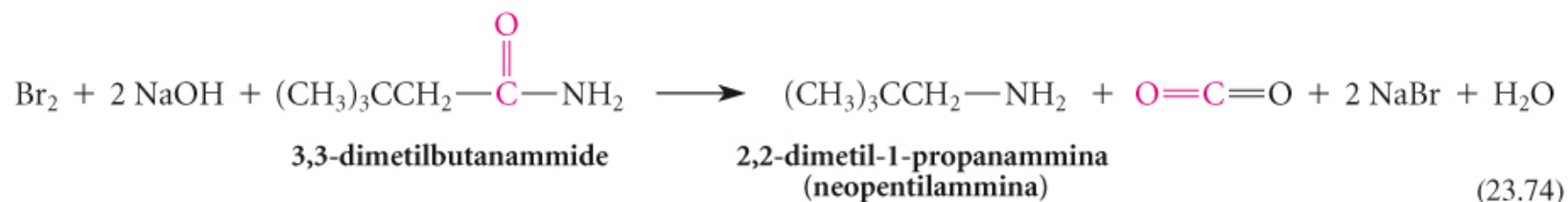


Trasposizione di Curtius: Utilità sintetica

Dall'isocianato si ottengono anche altri derivati:

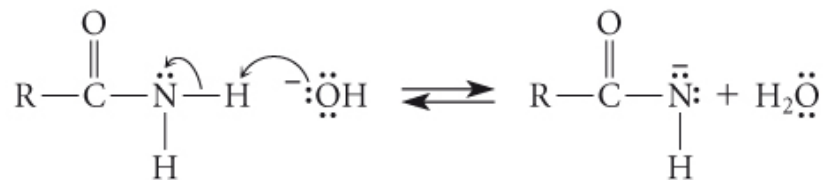


Degradazione di Hofmann

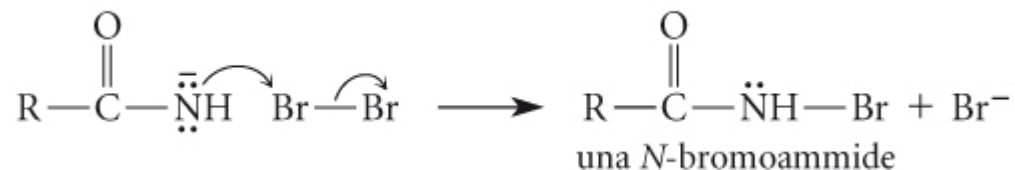


Meccanismo:

1° stadio reazione AB fra ammido e ione idrossido

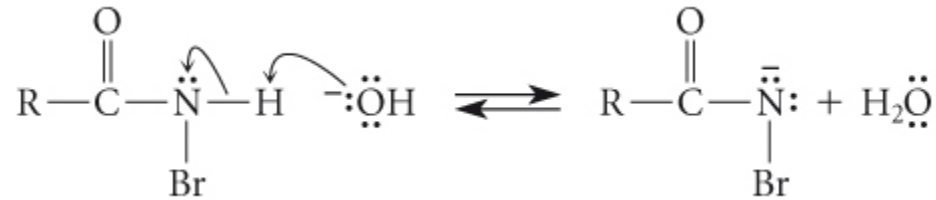


2° stadio. Reazione fra base coniugata dell'ammido (nucleofilo) e bromo (elettrofilo):

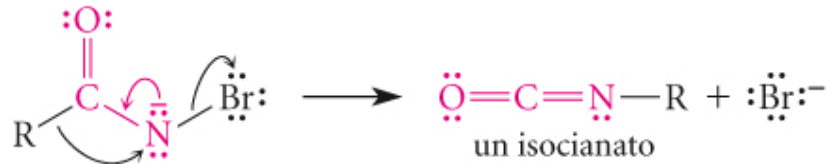


Degradazione di Hofmann

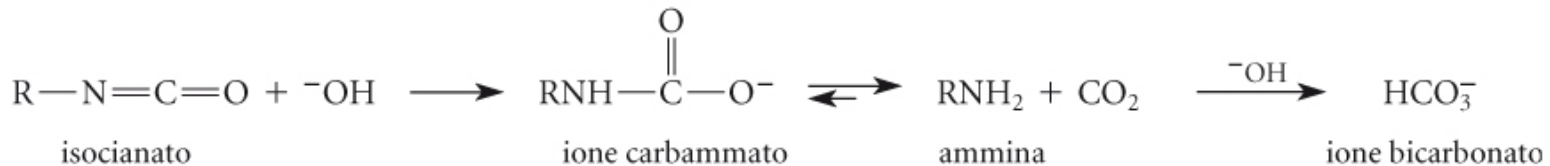
3° stadio: Reazione di deprotonazione della N-Br ammidide



4° stadio: l'anione traspone a isocianato

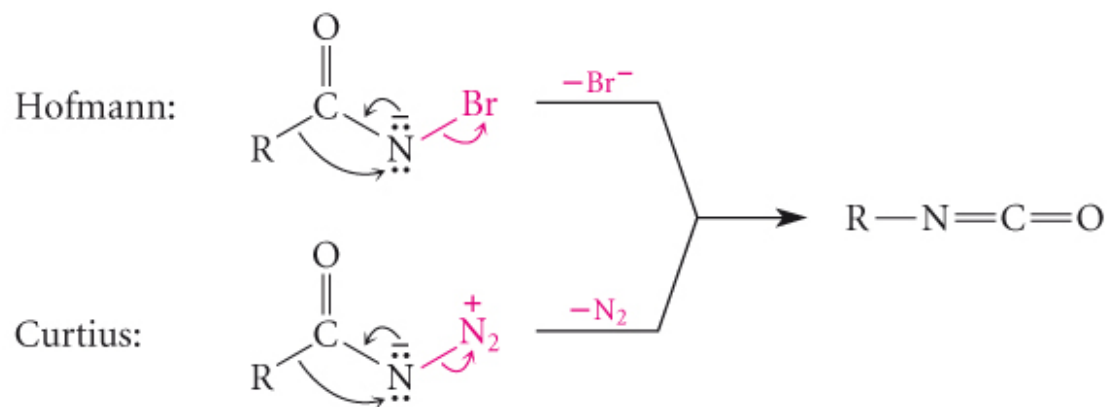


5° stadio: l'isocianato reagisce nelle stesse condizioni di reazione



Degradazione di Hofmann-Trasposizione di Curtius

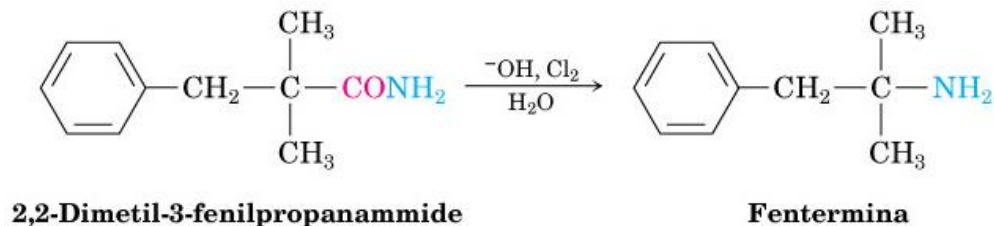
I processi variano solo per il gruppo uscente



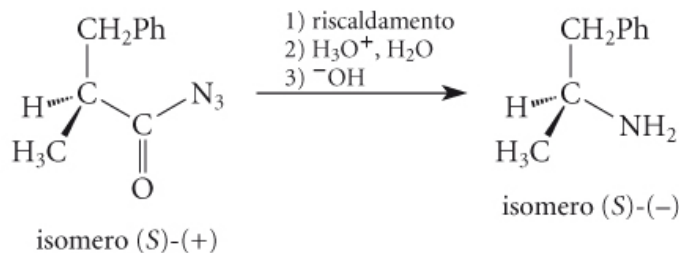
La trasposizione di Curtius utilizza condizioni più blande e in molti casi è da preferire

Degradazione di Hofmann-Trasposizione di Curtius

Il processo consente di ottenere delle ammine che non potrebbero essere preparate con altri metodi:



La migrazione avviene con ritenzione di configurazione



Reazioni di trasposizione

Le trasposizioni sono reazioni che portano a uno scheletro carbonioso modificato.
Le trasposizioni più comunemente usate in Chimica organica sono:

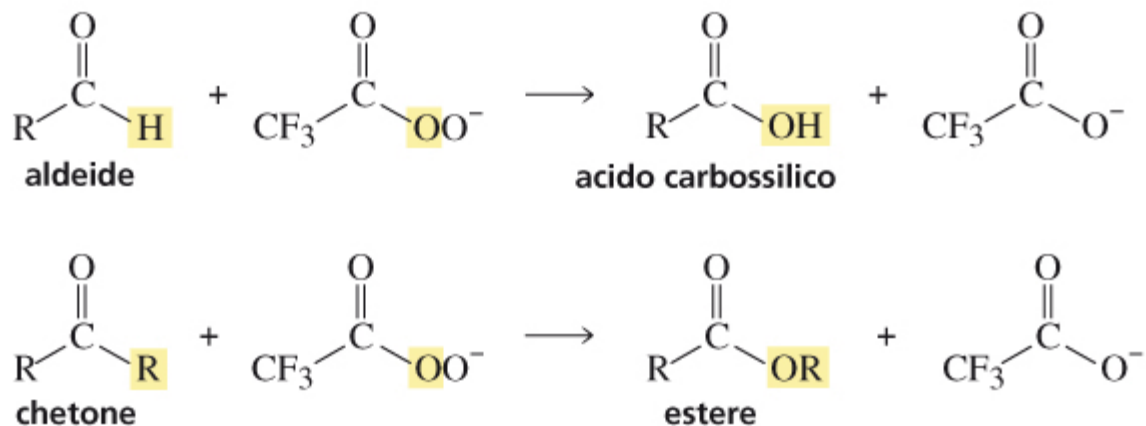
Trasposizione di Bayern-Villinger

Trasposizione di Hofmann- Curtius

Trasposizione pinacolica

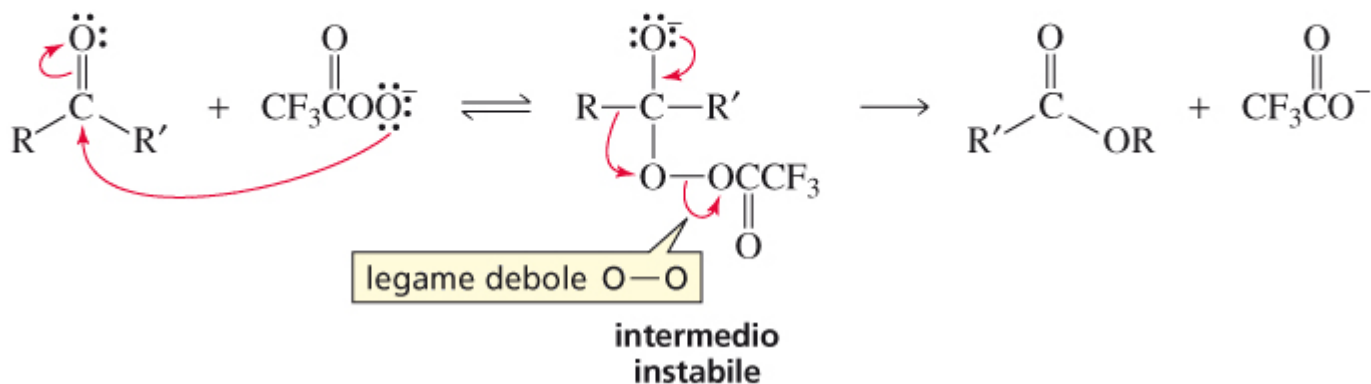
Reazioni di trasposizione: reazione di Baeyer-Villinger

ossidazione di Baeyer-Villiger



Reazioni di trasposizione: reazione di Baeyer-Villinger

MECCANISMO DELL'OSSIDAZIONE DI BAEYER-VILLIGER



Attitudine migratoria:

tendenze relative di migrazione

più facile
a migrare

H > *terz*-alchile > *sec*-alchile = fenile > alchile primario > metile

meno facile
a migrare