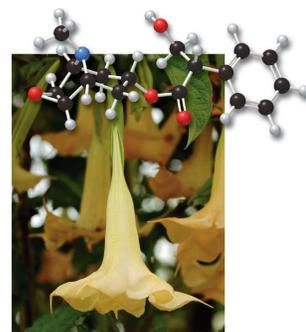
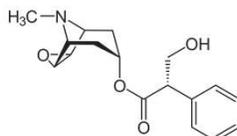


## Le ammine

- Ammine interessanti e utili
- Preparazione delle ammine
- Reazioni delle ammine—Caratteristiche generali
- Ammine come basi
- Basicità relativa di ammine e altri composti
- Ammine come nucleofili
- Eliminazione di Hofmann



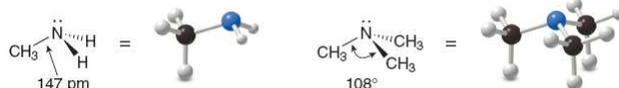
La scopolamina è un'ammina complessa che si trova nelle trombe d'angelo, piante ornamentali con grandi fiori a forma di tromba originarie del Sud America. I cerotti transdermici che rilasciano una dose minima di scopolamina sono usati per trattare la nausea e il vomito associati alla cinetosi. La scopolamina è un alcaloide, un'ammina naturale derivata da fonti vegetali.

Immagini slides da J.G. Smith,  
Organic Chemistry, V Ed,  
McGramHill Education 1

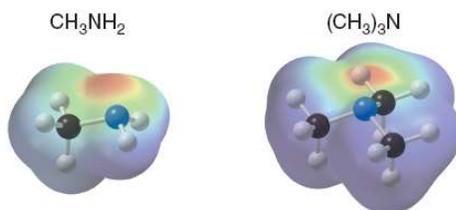
2021 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

1

## Ammine alifatiche e aromatiche



Un atomo di azoto amminico è circondato da tre atomi e una coppia di elettroni solitaria, l'atomo di azoto è ibridato  $sp^3$  ibridato e ha geometria piramidale trigonale, con angoli di legame di circa  $109,5^\circ$ .



Grafici del potenziale elettrostatico di  $CH_3NH_2$  e  $(CH_3)_3N$

- Both amines clearly show the electron-rich region (in red) at the N atom.

2021 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

2

2

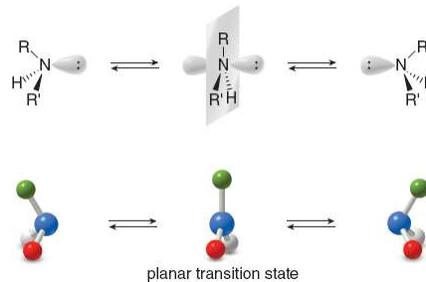
## Le ammine possono essere chirali, con un N stereogenico



Simmetria  $C_1$ , molecole asimmetriche

Sono però labili configurazionalmente, racemizzando facilmente per inversione di anello.

Risulta pertanto difficile risolverle

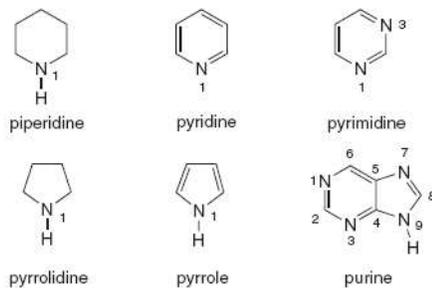


3

2021 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

3

## Nomenclatura ammine cicliche



- Heterocycles with one N atom are numbered to place the N atom at the "1" position.
- Heterocycles with two N atoms are numbered to place one N atom at the "1" position and give the second N atom the lower number.

**Esistono molti eterocicli contenenti atomi di azoto. Ogni tipo di anello è denominato in modo diverso a seconda del numero di atomi di N nell'anello, della dimensione dell'anello e del fatto che sia aromatico o meno.**

**Alcuni nomi non sistematici**

4

2021 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

4

## Ammine Interessanti

Molte ammine a basso peso molecolare hanno odori molto sgradevoli.

La **trimetilammina**  $[(\text{CH}_3)_3\text{N}]$ , che si forma quando gli enzimi scompongono alcune proteine di pesce, ha l'odore caratteristico del **pesce in decomposizione (pesce marcio)**.

La **putrescina**  $(\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)$  e la **cadaverina**  $(\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)$  sono entrambe **diammine velenose con odori putridi**.

Sono presenti nei pesci in decomposizione e sono in parte responsabili degli odori di sperma, urina e alitosi.

## Gli Alcaloidi

La parola **alcaloide** deriva dalla parola alcali, perché le soluzioni acquose di alcaloidi sono leggermente basiche.

2021 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

5

5

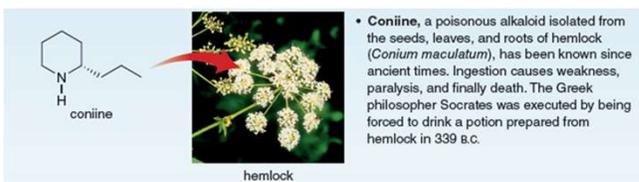


• **Atropine** is an alkaloid isolated from *Atropa belladonna*, the deadly nightshade plant. In the Renaissance, women used the juice of the berries of the nightshade to enlarge the pupils of their eyes for cosmetic reasons. Atropine causes an increase in heart rate, relaxes smooth muscles, and interferes with nerve impulses transmitted by acetylcholine. In higher doses atropine is poisonous, leading to convulsions, coma, and death.

## Alcaloidi



• **Nicotine** is an addictive and highly toxic compound isolated from tobacco. In small doses it acts as a stimulant, but in large doses it causes depression, nausea, and even death. Nicotine is synthesized in plants as a defense against insect predators, and is used commercially as an insecticide.



• **Coniine**, a poisonous alkaloid isolated from the seeds, leaves, and roots of hemlock (*Conium maculatum*), has been known since ancient times. Ingestion causes weakness, paralysis, and finally death. The Greek philosopher Socrates was executed by being forced to drink a potion prepared from hemlock in 339 B.C.

## Cicuta

2021 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

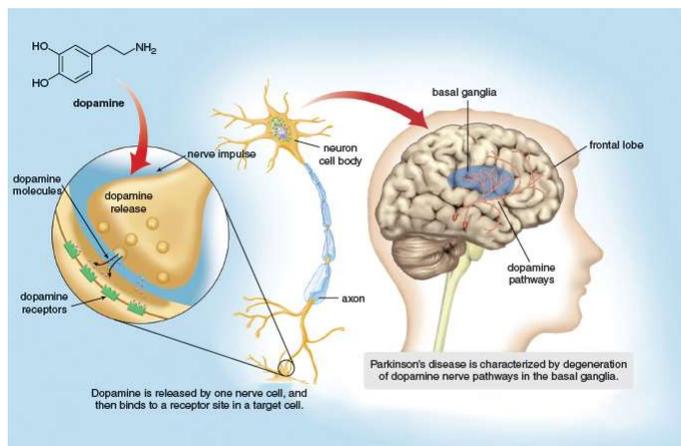
6

6

## Ammine Interessanti

Un altro esempio, la **dopamina**, è un neurotrasmettitore, un messaggero chimico rilasciato da una cellula nervosa (neurone), che poi si lega a un recettore in una cellula bersaglio vicina. La dopamina influenza i processi cerebrali che controllano il movimento e le emozioni, quindi sono necessari livelli di dopamina adeguati per mantenere la salute mentale e fisica di un individuo.

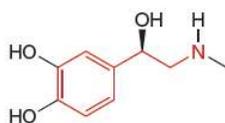
Ad esempio, quando i neuroni produttori di dopamina muoiono, il livello di dopamina diminuisce, con conseguente perdita del controllo motorio sintomatico del morbo di Parkinson.



7

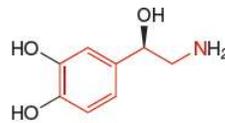
7

## Derivati della 2-Feniletilammina



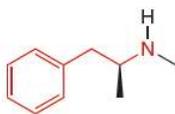
adrenaline  
(epinephrine)

a hormone secreted in response to stress



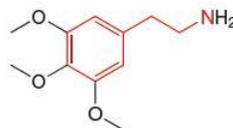
noradrenaline  
(norepinephrine)

a neurotransmitter that increases heart rate and dilates air passages



methamphetamine

an addictive stimulant sold as speed, meth, or crystal meth



mescaline

a hallucinogen isolated from peyote, a cactus native to the southwestern United States and Mexico

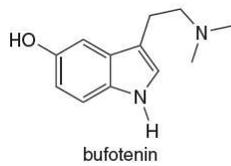
2021 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

8

8

## Ammine Interessanti

I farmaci che interferiscono con il metabolismo della serotonina hanno un profondo effetto sullo stato mentale. Ad esempio, la bufotenina, isolata dai rospi Bufo della giungla amazzonica, e la psilocina, isolata dai funghi Psilocybe, hanno una struttura molto simile alla serotonina ed entrambe causano intense allucinazioni.

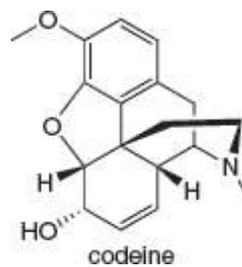


9

2021 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

9

## Prolina, treonina e isoleucina



LSD (un allucinogeno) e codeina (un narcotico) sono derivati strutturalmente più complessi della 2-feniletanamina.

Identificare gli atomi di 2-feniletanamina in ciascuno dei seguenti composti.

10

2021 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

10

## Preparazione ammine

Per preparare un'ammina vengono utilizzati tre tipi di reazioni:

[1] Sostituzione nucleofila mediante nucleofili azotati

[2] Riduzione di altri gruppi funzionali contenenti azoto

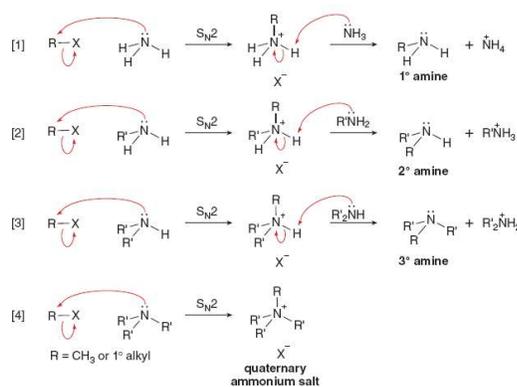
[3] Amminazione riduttiva di aldeidi e chetoni

2021 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

11

11

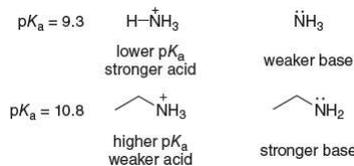
## Sintesi di ammine – sostituzione nucleofila diretta (S<sub>N</sub>2)



R-X: CH<sub>3</sub>X o RCH<sub>2</sub>X  
(metil alogenuri o alogenuri primari)

Si ottiene polialchilazione all'azoto.  
(miscela di ammine 1 °, 2 ° e 3 °).

Basicità aumenta con la sostituzione  
all'azoto, così come la nucleofilicità  
(a meno di effetti sterici)



Le alchilammine 1 °, 2 ° e 3 ° sono più basiche di NH<sub>3</sub>  
(effetto induttivo elettron-donatore dei gruppi R)

2021 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

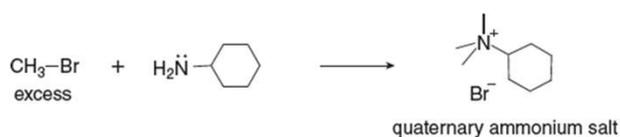
12

12

## Sostituzione nucleofila diretta



L'eccesso di ammoniaca porta alla preferenziale formazione dell'ammina primaria



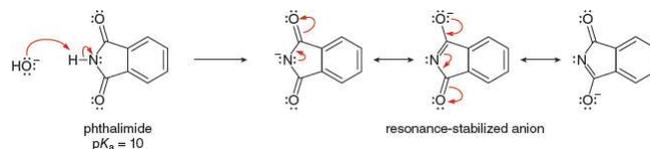
Eccesso di agente alchilante porta al sale d'ammonio quaternario

2021 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

13

13

## Sintesi di Gabriel (ammine primarie)



Si utilizza la base coniugata della ftalimide come nucleofilo con un alogenuro alchilico



Si ottiene la ftalimide alchilata che per idroli fornisce l'ammina primaria e l'acido dicarbossilico

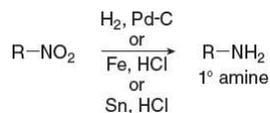
2021 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

14

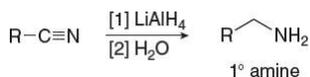
14

## Riduzione di gruppi funzionali che contengono azoto

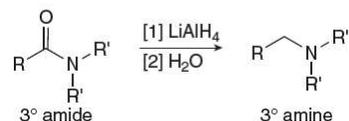
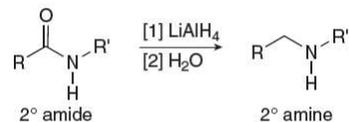
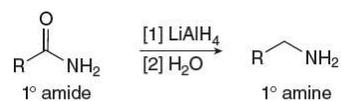
### Nitro Derivati



### Nitrili



### Ammidi

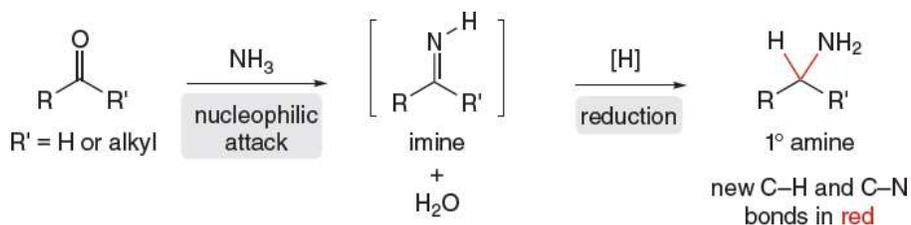


2021 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

15

15

## Amminazione riduttiva



L'amminazione riduttiva è un metodo in due fasi che converte aldeidi e chetoni in ammine 1°, 2° e 3°.

[1] attacco nucleofilo di NH<sub>3</sub> al gruppo carbonile per formare un'immina che non viene isolata;

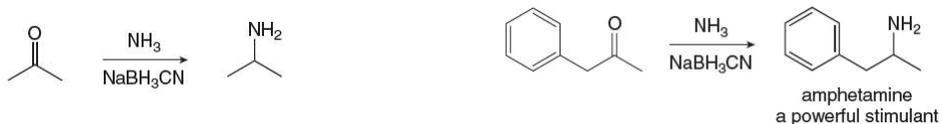
[2] riduzione dell'immina ad ammina

2021 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

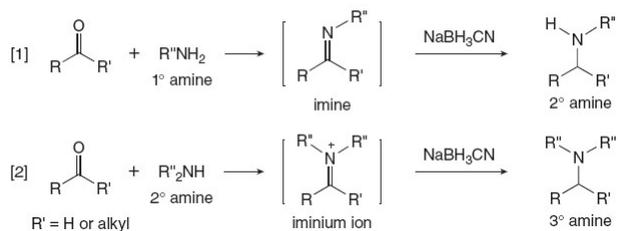
16

16

## Amminazione riduttiva con NaBH<sub>3</sub>CN



## Reazione in 2 stadi consecutivi (one-pot)



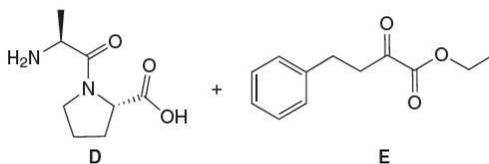
2021 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

17

17

## Esercizio

L'enalapril, un farmaco usato per trattare l'ipertensione, viene preparato dai composti D ed E mediante amminazione riduttiva. Qual è la struttura dell'enalapril?



Quali materiali di partenza sono necessari per preparare ciascun farmaco utilizzando l'amminazione riduttiva? Fornire tutte le possibili coppie di composti quando è possibile più di un percorso.



2021 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

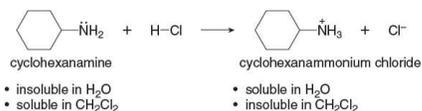
18

18



## Ammine come basi Separazione di un'ammina da un alcol

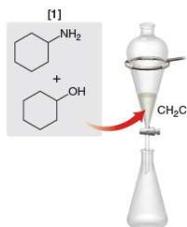
La reattività acido base consente di separare un'ammina da un alcol



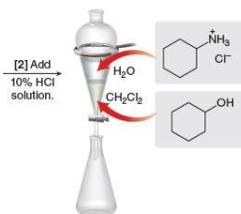
- insoluble in H<sub>2</sub>O
- soluble in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

- soluble in H<sub>2</sub>O
- insoluble in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

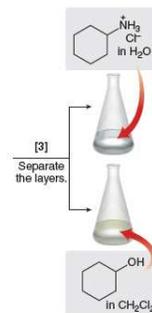
Step [1] Dissolve cyclohexanamine and cyclohexanol in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.



Step [2] Add 10% HCl solution to form two layers.



Step [3] Separate the layers.



- Both compounds dissolve in the organic solvent CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

- Adding 10% aqueous HCl solution forms two layers. When the two layers are mixed, the HCl protonates the amine (RNH<sub>2</sub>) to form RNH<sub>3</sub><sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>, which dissolves in the aqueous layer.
- The cyclohexanol remains in the CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> layer.

- Draining the lower layer out the bottom stopcock separates the two layers.
- Cyclohexanol (dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) is in one flask. The ammonium salt, RNH<sub>3</sub><sup>+</sup>Cl<sup>-</sup> (dissolved in water), is in another flask.

21

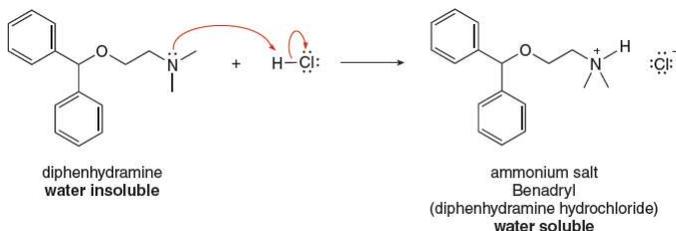
2021 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

21

## Ammine come cloridrati

Molti farmaci insolubili in acqua sono venduti come loro sali di ammonio idrosolubili, che sono più facilmente trasportati attraverso il corpo nel mezzo acquoso del sangue.

Benadryl, formato trattando la difenidramina con HCl, è un antistaminico da banco che viene utilizzato per alleviare il prurito e l'irritazione di eruzioni cutanee e orticaria.



22

2021 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

22

## Basicità relativa delle ammine

Table 25.2 Factors That Determine Amine Basicity

Factor	Example
[1] <b>Inductive effects:</b> Electron-donating groups bonded to N increase basicity.	<ul style="list-style-type: none"> <li>RNH<sub>2</sub>, R<sub>2</sub>NH, and R<sub>3</sub>N are more basic than NH<sub>3</sub>.</li> </ul>
[2] <b>Resonance effects:</b> Delocalizing the lone pair on N decreases basicity.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Arylamines (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>NH<sub>2</sub>) are less basic than alkylamines (RNH<sub>2</sub>).</li> <li>Amides (RCONH<sub>2</sub>) are much less basic than amines (RNH<sub>2</sub>).</li> </ul>
[3] <b>Aromaticity:</b> Having the lone pair on N as part of the aromatic π system decreases basicity.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pyrrole is less basic than pyridine.</li> </ul> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  less basic         </div> <div style="text-align: center;">  more basic         </div> </div>
[4] <b>Hybridization effects:</b> Increasing the percent s-character in the orbital with the lone pair decreases basicity.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pyridine is less basic than piperidine.</li> </ul> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  less basic         </div> <div style="text-align: center;">  more basic         </div> </div>

Table 25.3 Table of pK<sub>a</sub> Values of Some Representative Organic Nitrogen Compounds

Compound	pK <sub>a</sub> of the conjugate acid
Ammonia NH <sub>3</sub>	9.3
Alkylamines <sup>a</sup>	
	11.1
(CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH	11.1
(CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> N	11.0
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	10.8
Arylamines <sup>b</sup>	
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	5.3
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	5.1
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NH <sub>2</sub>	4.6
<i>p</i> -NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	1.0
Heterocyclic aromatic amines <sup>c</sup>	
	5.3
	0.4
Amides RCONH <sub>2</sub>	-1

<sup>a</sup> Alkylamines have pK<sub>a</sub> values of -10 - 11.

<sup>b</sup> The pK<sub>a</sub> decreases as the electron density of the benzene ring decreases.

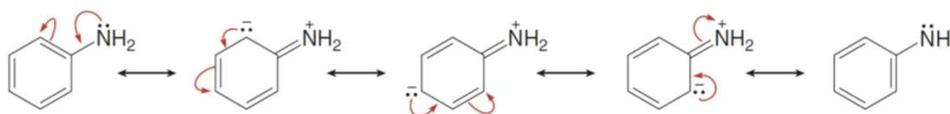
<sup>c</sup> The pK<sub>a</sub> depends on whether the lone pair of N is localized or delocalized.

2021 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

23

23

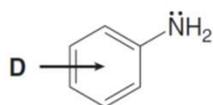
## Basicità relativa delle aniline



The electron pair is delocalized on the benzene ring.

weaker base

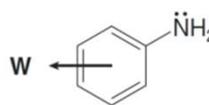
**D = electron-donor group**



D makes the amine more basic than aniline.

D
-NH <sub>2</sub>
-OH
-OR
-NHCOR
-R

**W = electron-withdrawing group**



W makes the amine less basic than aniline.

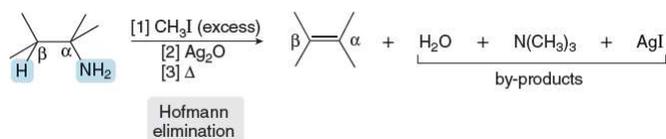
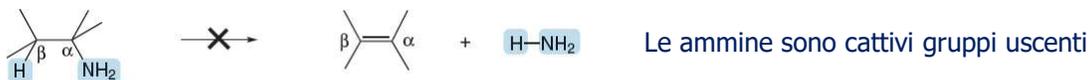
W	
-X	-CN
-CHO	-SO <sub>3</sub> H
-COR	-NO <sub>2</sub>
-COOR	-NR <sub>3</sub> <sup>+</sup>
-COOH	

2021 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

24

24

## Nucleofilicit  delle ammine – Eliminazione di Hofmann

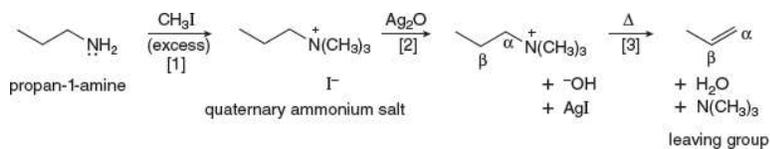


2021 - G. Licini, Universit  di Padova. La riproduzione a fini commerciali   vietata

25

25

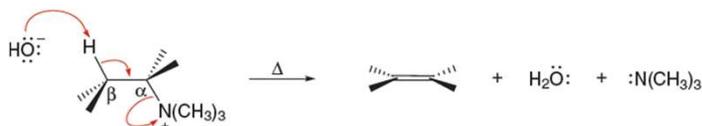
## Eliminazione di Hofmann - Meccanismo



[1] l'ammina reagisce come nucleofilo ( $S_N2$ ) con  $CH_3I$  in eccesso per formare un sale di ammonio quaternario. Il gruppo  $N(CH_3)_3$    un gruppo uscente molto migliore di  $\cdot NH_2$ .

[2] Cambio del controione. L'ossido di argento(I),  $Ag_2O$ , sostituisce l'anione  $I^-$  con  $\cdot OH$ , una base forte.

[3] per riscaldamento l'  $\cdot OH$  rimuove un protone dall'atomo di carbonio, formando il nuovo legame  $\pi$  dell'alchene. Il meccanismo di eliminazione   E2

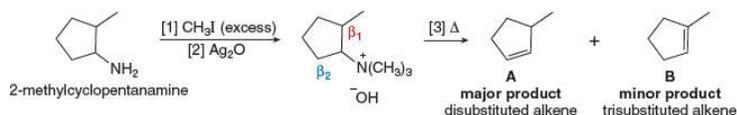


2021 - G. Licini, Universit  di Padova. La riproduzione a fini commerciali   vietata

26

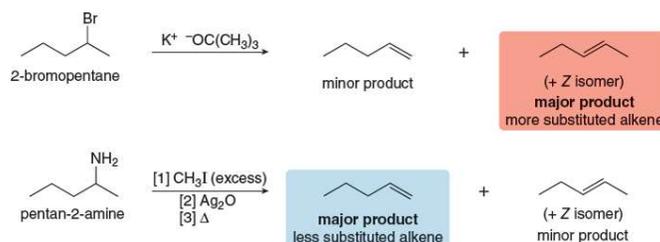
26

## Eliminazione di Hofmann - regioselezione



### Si forma l'alkene meno sostituito

In un'eliminazione di Hofmann, la base rimuove un protone dall'atomo di carbonio meno sostituito e più accessibile, a causa dell'ingombro sterico del gruppo uscente sul vicino carbonio  $\alpha$ .



2021 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

27

27

## Basicità ammine

- Le alchilammine ( $RNH_2$ ,  $R_2NH$  e  $R_3N$ ) sono più basiche di  $NH_3$  a causa dei gruppi R (elettron-donatori)
- Le alchilammine ( $RNH_2$ ) sono più basiche delle arilammine ( $C_6H_5NH_2$ )
- Le arilammine con gruppi elettron-donatori sono più basiche delle arilammine con gruppi elettron-attrattori
- Le alchilammine ( $RNH_2$ ) sono più basiche delle ammidi ( $RCONH_2$ )
- Gli eterocicli aromatici con una coppia di elettroni localizzata sul N sono più basiche di quelli con una coppia solitaria delocalizzata dall'atomo di N (piridina-pirrolo).
- Le alchilammine con una coppia solitaria in un orbitale ibrido  $sp^3$  sono più basiche di quelle con una coppia solitaria in un orbitale ibrido  $sp^2$

2021 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

28

28

## Sintesi di ammine

### [1] Sostituzione nucleofila diretta con $\text{NH}_3$ e ammine

Il meccanismo è  $\text{S}_{\text{N}}2$ , funziona meglio per  $\text{CH}_3\text{X}$  o  $\text{RCH}_2\text{X}$ .  
La reazione funziona meglio per preparare ammine  $1^\circ$  e sali di ammonio quaternario.

### [2] Sintesi di Gabriel

Sintesi di ammine primaria via ftalimmide

### [3] Riduzione

Da nitrocomposti

Dai nitrili

Da ammidi

### [4] Amminazione riduttiva

L'amminazione riduttiva aggiunge un gruppo alchilico (da un'aldeide o un chetone) a un nucleofilo di azoto. Possono essere preparate ammine primarie ( $1^\circ$ ),  $2^\circ$  e  $3^\circ$ .

29

2021 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

29

## Reazioni delle Ammine

[1] Reazione come base

[2] Addizione nucleofila ad aldeidi e chetoni

[3] Sostituzione nucleofila con cloruri acidi e anidridi – sintesi ammidi

[4] Eliminazione di Hofmann – sintesi alcheni. L'alchene meno sostituito è il prodotto principale.

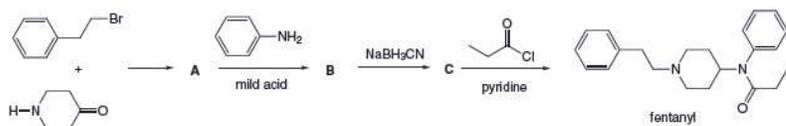
30

2021 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

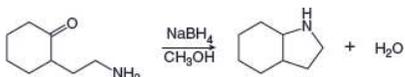
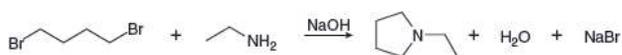
30

## Esercizi

Identify A, B, and C, three intermediates in the synthesis of the pain reliever and anesthetic fentanyl.



Draw a stepwise mechanism for each reaction.



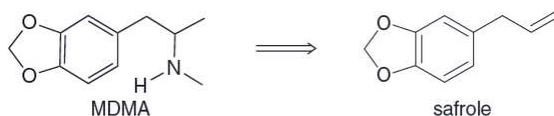
2021 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

31

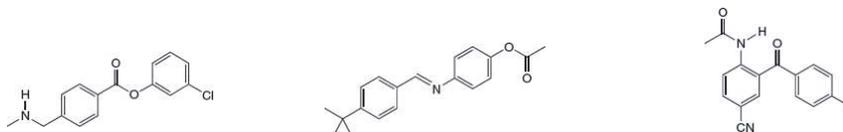
31

## Esercizi

Safrole, which is isolated from sassafras can be converted to the illegal stimulant MDMA (3,4-methylenedioxymethamphetamine, "Ecstasy") by a variety of methods. (a) Devise a synthesis that begins with safrole and uses a nucleophilic substitution reaction to introduce the amine. (b) Devise a synthesis that begins with safrole and uses reductive amination to introduce the amine.



Devise a synthesis of each compound from benzene, any organic alcohols having four carbons or fewer, and any required reagents.



2021 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

32

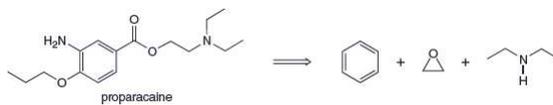
32

## Esercizi

Rank the following compounds in order of increasing basicity and explain the order you chose.



Devise a synthesis of each compound from the given starting material(s). proparacaine is a local anesthetic.



2021 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

33