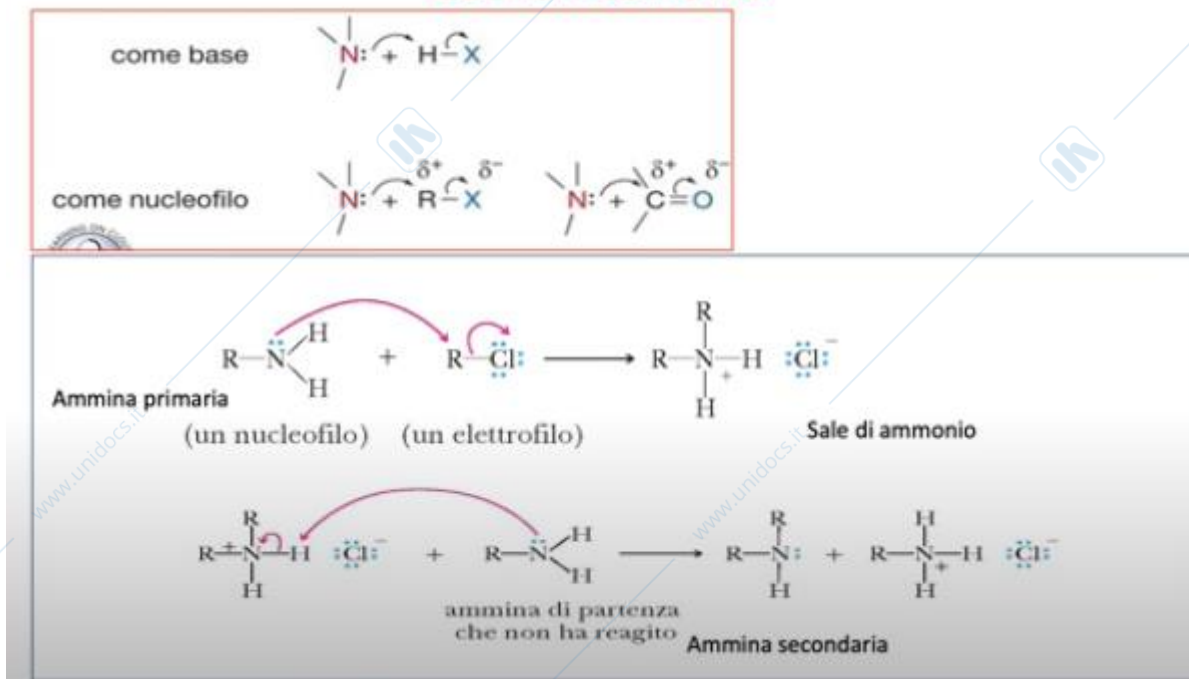


20 B:

Reazioni come Nu



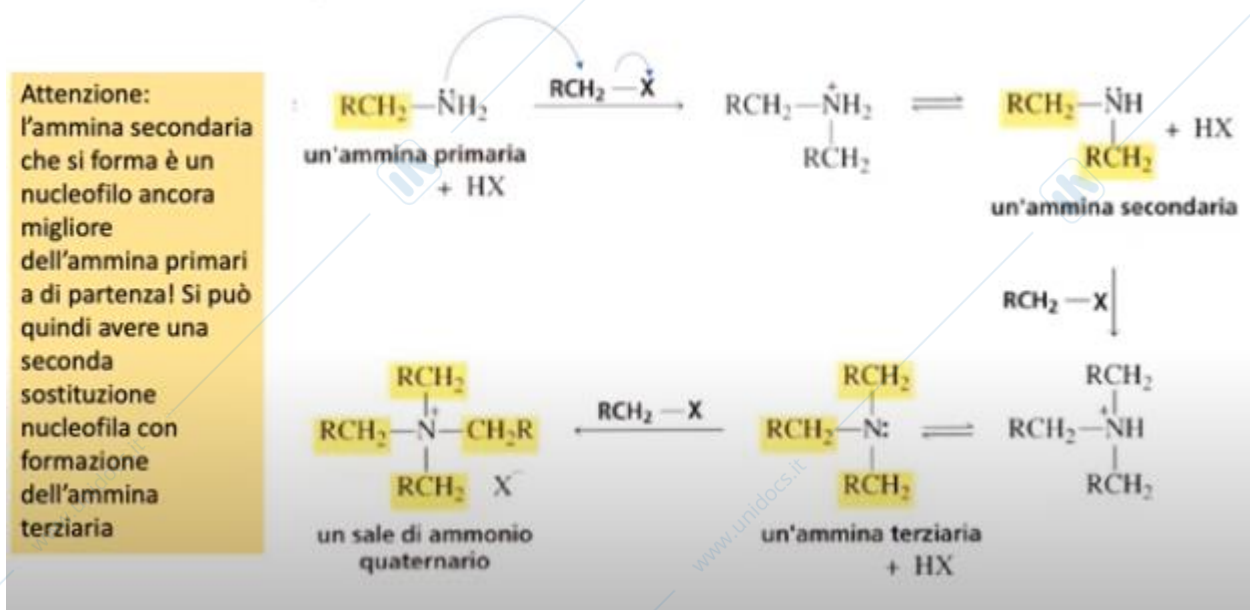
Consideriamo la reazione in cui le ammine si comportano da nucleofilo: le reazioni di sostituzione nucleofila con gli alogenuri alchilici.

Il meccanismo di questa reazione è un meccanismo di sostituzione nucleofila di tipo $\text{S}_{\text{N}}2$; il prodotto che otteniamo sarà un'ammina + sostituita, per cui si dice anche reazione di alchilazione dell'ammina.

L'azoto funge da nucleofilo sul carbonio elettro-positivo, quindi sull'elettrofilo di un alogenuro alchilico; si rompe il legame C-Cl che è un legame polarizzato e quello che si forma sarà un sale d'ammonio, che sarà poi deprotonato da una molecola di ammina di partenza che non ha ancora reagito che funge da base e quindi si avrà un'ammina secondaria (alchilata).

Problema: polialchilazione.

Si formano miscele di prodotti mono-, di-, e trialchilati e infine sali di tetralchilammonio.



Il problema di questa reazione è che non si ferma, quindi va avanti dando origine a miscele di prodotti di mono/di/tri alchilazione andando avanti fino a formare i sali di ammonio.

L'ammina primaria RCH_2NH_2 viene messa in reazione con un alogenuro alchilico $\text{RCH}_2\text{-X}$, si forma il prodotto di sostituzione nucleofila. Quindi l'azoto attacca il carbonio del RCH_2 e si forma un nuovo legame per dare un'ammina secondaria.

L'ammina secondaria è un nucleofilo migliore di quella primaria, perché i gruppi alchilici sono elettroni donatori, quindi aumentano la forza dell'azoto come base e anche come nucleofilo.

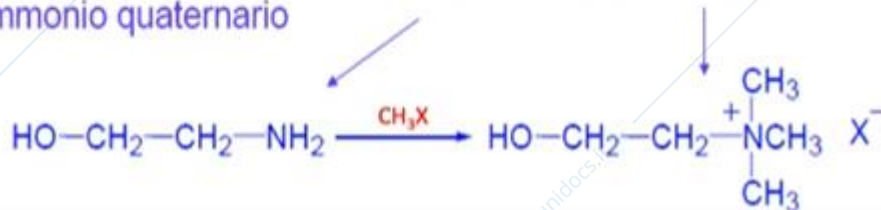
Questo vuol dire che appena l'ammina primaria si forma, questa andrà a reagire con l'alogenuro alchilico ancora presente, formando un'ammina terziaria, che è un nucleofilo ancora migliore, quindi aggiungerà un altro CH_2 divenendo quaternario.

A questo punto il sale d'ammonio quaternario non è più nucleofilo e quindi la reazione si fermerà. Ma quello che succede è che quando andiamo a fermare la reazione ci troviamo una miscela di prodotti tutti diversi.

Per cui questa reazione non è utile a formare ammine 1,2,3 perché otteniamo un po' di tutto.

Alchilazione di ammine

Un processo simile, catalizzato da enzimi si verifica nelle cellule per trasformare il gruppo amminico della **etanolammina** in **colina** che è un sale di ammonio quaternario



Un processo simile ma catalizzato da enzimi, quindi + pulito, si verifica nelle cellule e permette ad esempio di trasformare il gruppo amminico dell'etanolo-ammina in colina; se io dovessi dare un nome alla molecola dal iupac, si parla di un ammino etanolo.

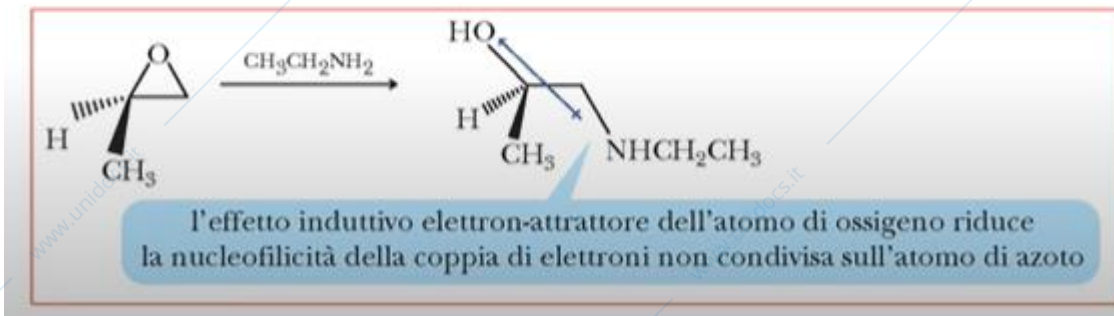
L'etanolammina ha reagito con un $\text{CH}_3\text{-X}$ per formare il sale d'ammonio quaternario, quindi all'azoto si sono legati altri tre gruppi CH_3 .

La colina è importante perché è coinvolta nella produzione di acetil colina, che è un neurotrasmettitore fondamentale per numerose funzioni nel sistema nervoso e anche importante per la sintesi della fosfatidil colina, che invece è un componente delle membrane cellulari.

O ancora dalla sfingolmielina, indispensabile per la trasmissione degli impulsi nervosi.

Quindi la reazione in cui le ammine reagiscono come nucleofili su un alogenuro alchilico consiste nell'introduzione sull'azoto dei vari gruppi alchilici e quindi prende anche il nome di alchilazione.

1) Apertura di epossidi



Vediamo una reazione + efficiente in cui le ammine si comportano da nucleofili, ed è sempre la reazione di sostituzione di tipo $\text{S}_{\text{N}}2$ sugli epossidi.

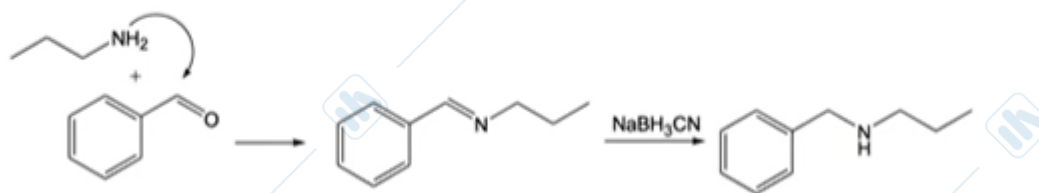
Ne vediamo due: una dell'ammoniaca e l'altra della dimetilammina.

In questo caso la reazione si ferma al primo stadio, cioè si formerà nel caso della reazione dell'ammoniaca l'etanolammina, e nel caso della dimetilammina sull'epossietano della N,N-dimetiletanolammina.

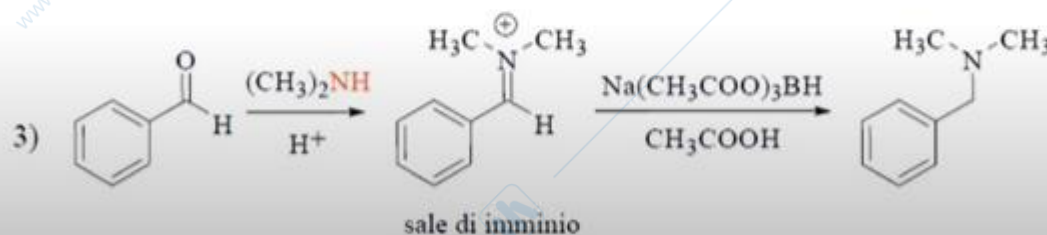
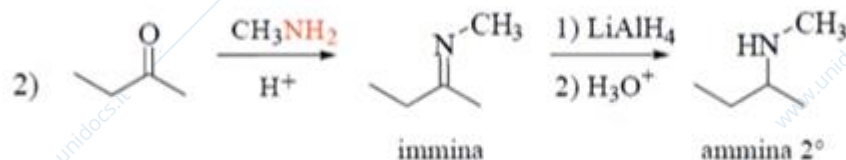
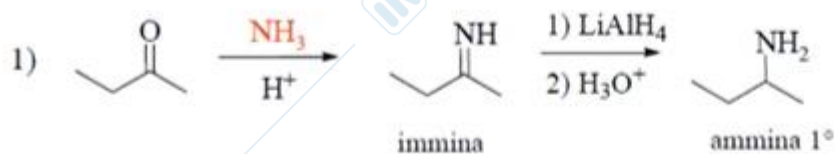
La reazione sull'epossietano non prosegue verso ulteriori alchilazioni o sostituzioni perché nel prodotto l'effetto induttivo dell'atomo di ossigeno dell'oh va a ridurre la nucleofilicità dell'atomo di azoto del prodotto che quindi non si comporta come nucleofilo verso una seconda molecola di epossido.

Quindi questo può essere un metodo di sintesi delle ammine.

2) Amminazione riduttiva



Altre reazioni in cui l'azoto delle ammine fa da nucleofilo è quella in cui facciamo reagire un ammina con il carbonile di un aldeide o di un chetone per formare l'immina; la reazione poi diventa una reazione che può essere di sintesi dell'ammina se alla formazione dell'immina segue uno step di riduzione con sodio ciano bromuro NaBH_3CN , che è un riducente specifico per le immine e quindi otteniamo una ammina secondaria.



Nella reazione del chetone con l'ammoniaca si forma un immina che può essere ridotta e si forma un ammina primaria.

Dal chetone con un ammina primaria si forma un immina che può essere ridotta e quindi ottengo un ammina secondaria.

Dalle aldeidi con un'ammina secondaria e otterrò dopo la riduzione un'ammina terziaria.

Sintesi e reazioni di ammine aromatiche



Le aniline si ottengono per **riduzione** di nitrocomposti o attraverso idrogenazione catalitica (H_2/Ni o Pd) o per mezzo di SnCl_2 , Fe o Zn in ambiente acido.

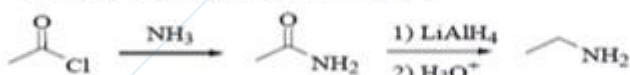
Le ammine aromatiche, come l'anilina, questa può essere ottenuta per riduzione dei nitrocomposti; quindi io posso formare il nitrobenzene attraverso nitrificazione sul benzene, poi trattarlo con un riducente (cloruro di stagno, idrogenazione catalitica, utilizzo di zinco in ambiente acido) ed otterrò l'anilina.

Formazione e riduzione di ammidi

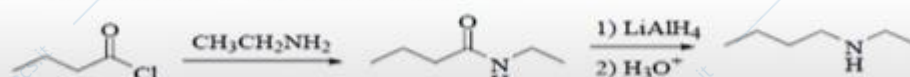
❖ Le ammine reagiscono con gli esteri, le anidridi, i cloruri degli acidi carbossilici portando alla formazione di ammidi

- Il C=O dell'ammido viene ridotto a CH₂ con LiAlH₄.

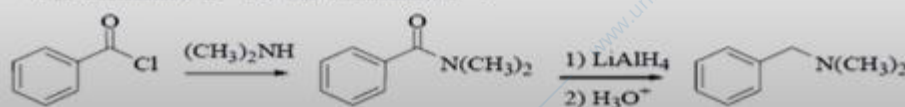
- ammoniacca dà un'ammina 1°:



- un'ammina 1° dà un'ammina 2°:



- un'ammina 2° dà un'ammina 3°:



Posso formare le ammine anche per riduzione delle ammidi, perché le ammine possono essere utilizzate in reazione con esteri, anidridi per formare le ammidi, quindi come nucleofili sul carbonile dei derivati degli acidi + reattivi, e poi posso ridurli ad ammine.

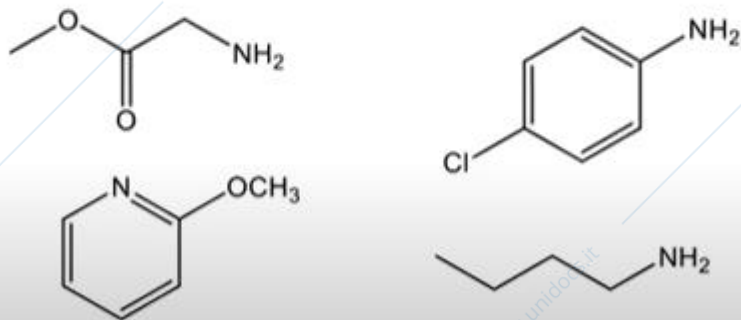
Il posso utilizzare un cloruro acilico, farlo reagire con l'ammoniaca e ottengo un ammido che può essere ridotto ad ammina primaria.

Oppure posso utilizzare un'ammina su cloruro acilico e ottengo un ammido che può essere ridotto ad ammina secondaria.

Oppure posso utilizzare un'ammina secondaria su cloruro acilico e dopo la riduzione avrò l'ammina terziaria.

Mettere in ordine di basicità:

Ordinare i seguenti composti organici dal più basico al meno basico ed indicare dove avviene la protonazione da parte dell'acido adeguato



Abbiamo tutte molecole in cui è presente un azoto, che può essere un azoto basico

Abbiamo un estere, la prima molecola, la seconda è un'anilina, la terza è una piridina e la quarta è un'ammina alifatica.

La basicità sarà sull'atomo di azoto. Per valutare la basicità abbiamo detto che facciamo riferimento alle pKa degli acidi coniugati corrispondenti, quindi agli ioni ammonio corrispondenti.

Dobbiamo tenere conto degli effetti dei gruppi legati su queste molecole, tenendo presenti che i sostituenti elettron-donatori aumentano la densità elettronica sull'azoto e rendono l'ammina + basica. Cerchiamo il composto che ha il valore di pKa dell'acido coniugato + alto, perché a questo corrisponde la base + forte.

Assegniamo i valori di pKa:

nelle ammine alifatiche, le pKa degli acidi coniugati di ione ammonio sono tra 10-11.

Consideriamo l'altra ammina alifatica, NH_2 legato ad un carbonio che fa parte di un estere.

Il carbonile ha sempre un carbonio con una carica positiva quindi è sempre un elettrone attrattore.

I gruppi elettrone attrattori vanno ad aumentare le acidità dei composti, quindi diminuiscono le pKa, se la pKa di un'ammina alifatica era tra 10/11, la pKa di un'ammina in cui è presente un effetto elettrone attrattore è + bassa <10.

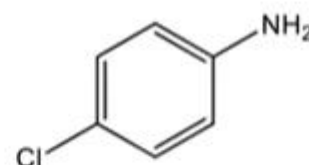
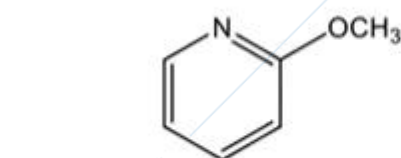
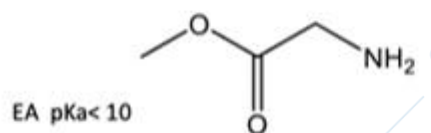
Consideriamo l'anello eterociclico della piridina, che ha una pKa dello ione intorno a 5.3 perché la piridina è meno basica essendo un'ammina con un azoto ibridato sp² è meno aromatico delle ammine alifatiche ibridate sp³.

Nel caso specifico questa ammina ha ancora un gruppo oCH₃ legato, ed è un elettrone donatore. I gruppi elettrone donatori vanno a diminuire l'acidità dell'acido coniugato corrispondente. Quindi se la pKa dello ione piridinio era 5.3, questa ora sarà per effetto oCH₃ un po' più alta.

Infine l'anilina, che è un'ammina aromatica che ha una pKa normalmente di 4.6, abbiamo però legato all'anello un cloro che ha un effetto elettrone attrattore, quindi aumentano l'acidità dello ione anilinio e quindi la pKa sarà + bassa e quindi <4.6

Mettere in ordine di basicità:

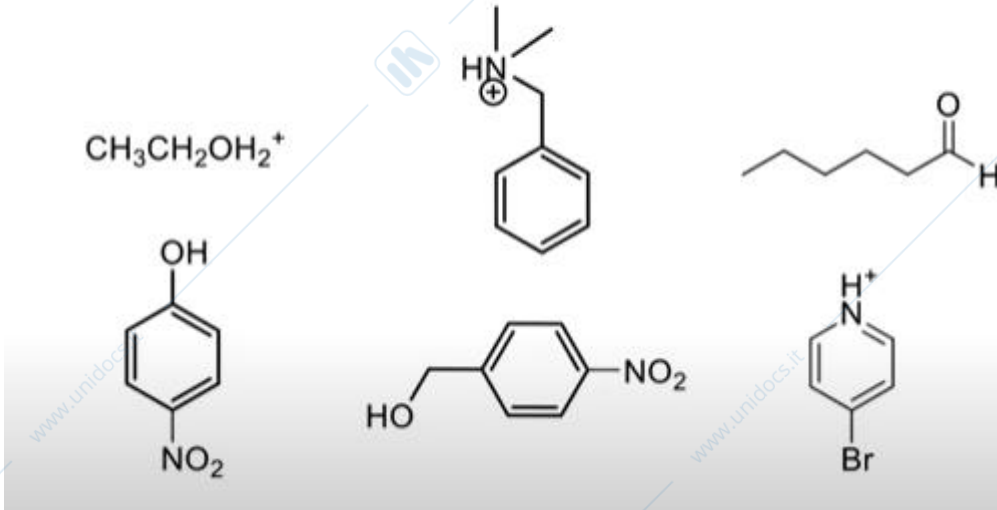
Ordinare i seguenti composti organici dal più basico al meno basico ed indicare dove avviene la protonazione da parte dell'acido adeguato



pKa più alto → base più forte

Quindi quella con pka maggiore sarà la base + forte.

Mettere in ordine di acidità:



Qui abbiamo un alcool protonato, uno ione ammonio, un aldeide, un fenolo, un alcool primario e una piridina protonata.

I composti con la carica positiva sono tra quelli + acidi, come l'etanolo protonato con $\text{pka} < 0$.

Lo ione piridinio ha $\text{pka} < 5$ (acido).

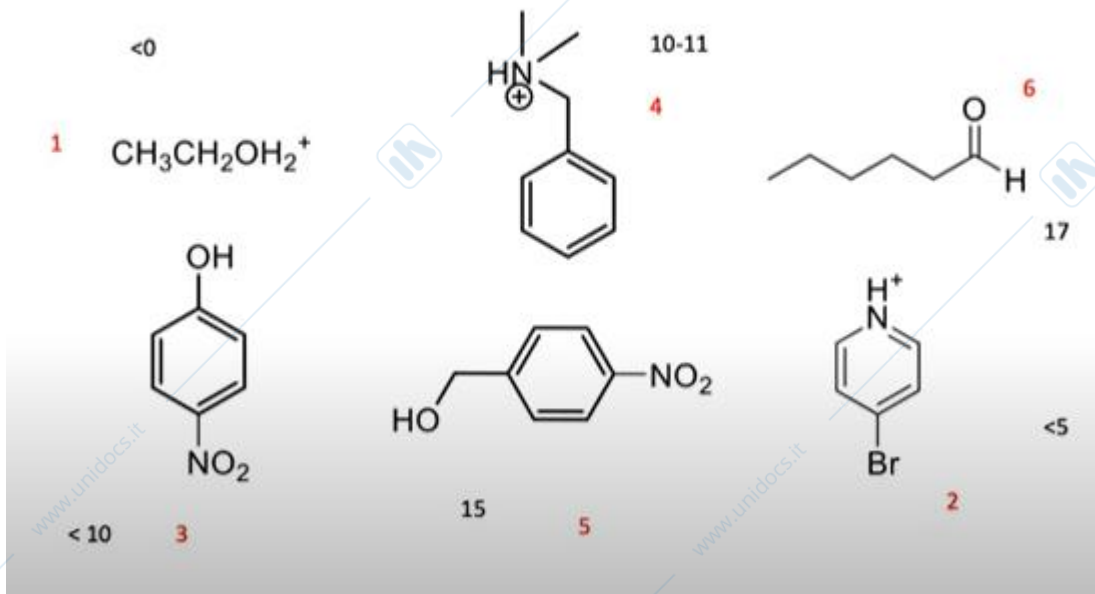
Lo ione ammonio ha pka tra 10/11.

L'alcool non protonato ha una pka 15.

Il fenolo è + acido rispetto agli alcool alifatici ha un $\text{pka} < 10$.

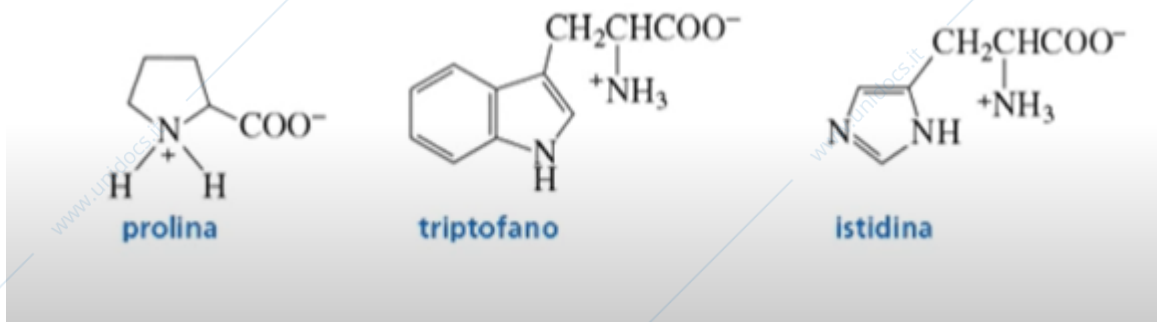
Abbiamo il carbonio in alpha delle aldeidi con 17.

Mettere in ordine di acidità:



AMMINE ETEROCICLICHE DI IMPORTANZA BIOLOGICA

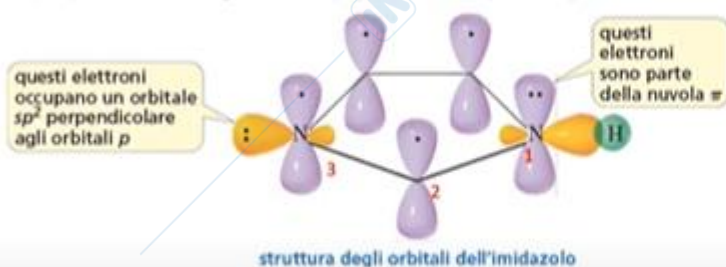
Le proteine sono polimeri naturali costituiti da α -amminoacidi. Tre dei comuni amminoacidi proteici contengono sistemi eterociclici: La prolina possiede un anello pirrolidinico. Il triptofano possiede un anello indolico. L'istidina possiede un anello imidazolico.



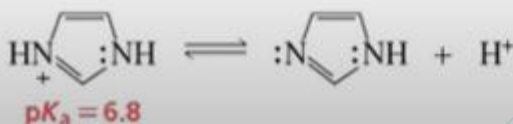
In questa slide vediamo 3 ammine eterocicliche aromatiche che sono costituenti di prodotti naturali, sono tre amminoacidi: prolina, triptofano e istidina.

Imidazolo

il sistema eterociclico presente nell'istidina, è un composto aromatico, poiché è ciclico, planare, ogni atomo dell'anello ha un orbitale p e la nuvola π contiene tre coppie di elettroni π . La coppia elettronica presente sull'atomo N-1 è parte della nuvola π , poiché si trova in un orbitale p (come nel pirrolo), mentre la coppia elettronica presente sul N-3 non è parte della nuvola π , poiché si trova in un orbitale sp^2 che è perpendicolare agli orbitali p (come nella piridina).



Poiché la coppia di elettroni nell'orbitale sp^2 non fa parte della nuvola π , l'imidazolo risulta basico. L'acido coniugato dell'imidazolo ha $pK_a = 6.8$



l'istidina, amminoacido che contiene l'anello imidazolico, è classificato come aa basico ed è un componente catalitico di molti enzimi.

Il sistema eterociclico dell'istidina è l'anello dell'imidazolo, cioè l'anello di un'ammina eterociclica aromatica, infatti è un composto aromatico perché è ciclico, piano ed ogni atomo dell'anello ha un orbitale p, quindi due atomi di azoto sono ibridati sp^2 .

Il numero di atomi di azoto presenti negli orbitali p è 6, quindi rispetta la regola dei $4n+2$ elettroni delocalizzati.

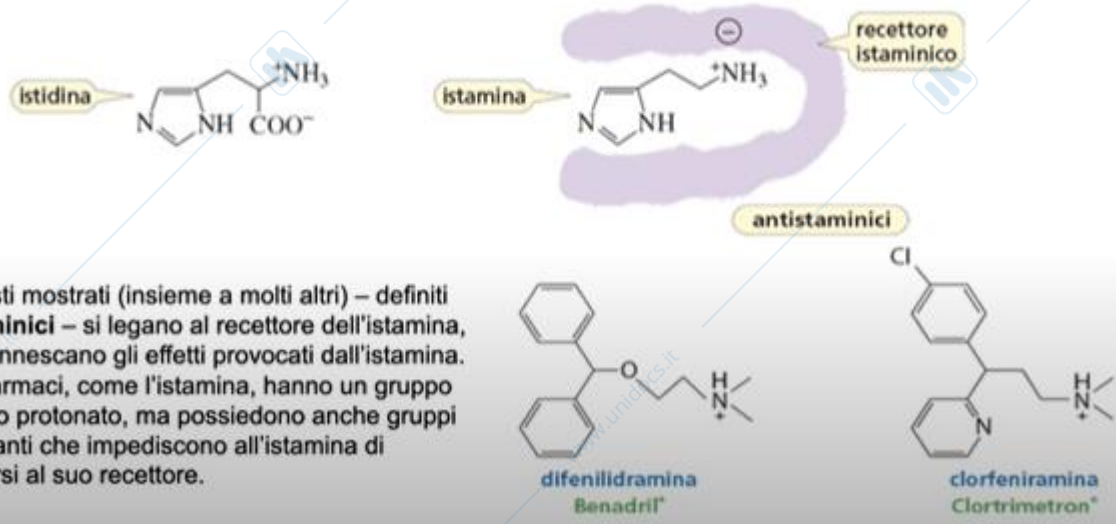
La coppia elettronica sull'azoto 1 è parte della nuvola π greco; si vede che i due elettroni nell'orbitale p partecipano alla delocalizzazione, quindi si tratta di un azoto che è uguale a quello visto nel pirrolo.

Mentre invece la coppia elettronica presente sull'azoto 3, non è parte della nuvola π greco, perché si trova sull'orbitale sp^2 , quindi è come quello della piridina. Quindi quello è un azoto acido, in effetti l'imidazolo ha una pK_a di 6.8.

L'istidina è l'amminoacido che contiene l'anello dell'imidazolo ed è classificato come anello basico.

ANTISTAMINICI

l'istidina può essere decarbossilata in una reazione enzimatica a dare istamina. Quando il corpo produce un eccesso di istamina, si verificano i sintomi della rinite e della lacrimazione tipiche delle allergie, o sintomi da avvelenamento da sgombri.



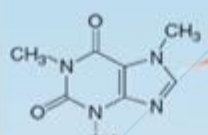

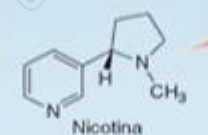

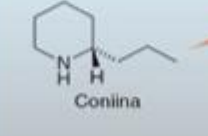

Dall'istidina per decarbossilazione che avviene per una reazione enzimatica, si ottiene l'istidina.

L'istamina è una molecola che se è prodotta in eccesso provoca sintomi come anche avvelenamenti da pesci.

L'istamina provoca questi sintomi a causa del legame di un recettore → l'istamina entra nella tasca del recettore legandosi al recettore attraverso una interazione tra lo ione ammonio NH_3^+ e una carica negativa presente sul recettore.

Gli antistaminici, si legano al recettore dell'istamina attraverso uno ione ammonio NH_3^+ , ma non innescano i sintomi prodotti dall'istamina perché non hanno il nucleo dell'imidazolo, hanno dei gruppi molto ingombranti che impediscono all'istamina di avvicinarsi al recettore.

Molte ammine di origine naturale vengono prodotte dalle piante superiori e utilizzate come difesa da parassiti ed insetti. Queste ammine dette **alcaloidi** spesso sono tossiche anche per l'uomo e sono capaci di interferire con il nostro sistema nervoso

 <p>Caffeina</p>	 <p>Caffè</p>	<ul style="list-style-type: none"> • La caffaina è un alcaloide amaro, che si trova nel caffè, nel tè, nelle bevande a base di cola e nel cioccolato. La caffeina è un blando stimolante e normalmente conferisce una sensazione di efficienza dopo averla ingerita. Inoltre, fa aumentare la frequenza del battito cardiaco, dilata le vie respiratorie e stimola la secrezione acida dello stomaco. L'abuso può causare insonnia.
 <p>Nicotina</p>	 <p>Tabacco</p>	<ul style="list-style-type: none"> • La nicotina è un composto molto tossico che dà assuefazione ed è contenuto nel tabacco. In piccole dosi agisce come stimolante, ma in grandi dosi causa depressione, nausea e perfino la morte. La nicotina viene sintetizzata nelle piante come difesa contro gli insetti predatori ed è usata commercialmente come insetticida.
 <p>Coniina</p>	 <p>Cicuta</p>	<ul style="list-style-type: none"> • La coniina è un alcaloide velenoso isolato dai semi, dalle foglie e dalle radici della cicuta (<i>Conium maculatum</i>) ed è nota sin dai tempi antichi. L'ingestione causa debolezza, paralisi e infine la morte. Il filosofo Greco Socrate fu ucciso nel 339 a.C.: fu costretto a bere una pozione a base di cicuta.

Queste ammine si chiama alcaloidi e sono spesso tossiche per l'uomo perché vanno ad interferire nel nostro sistema nervoso.