

Ammine e composti azotati

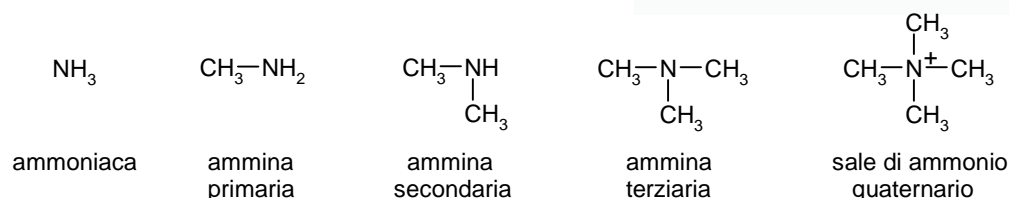
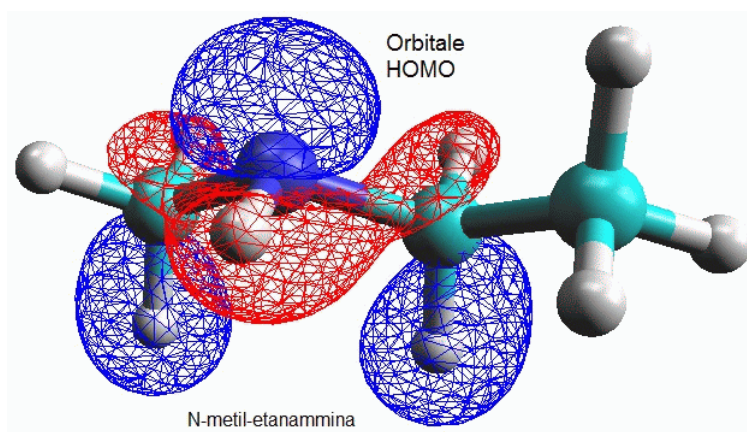
Indice:

- 1 - Struttura e caratteristiche acido-base
- 5 - Nomenclatura
- **Ammine**
- 6 - Alchilazione
- 6 - Sintesi di ammidi e immine
- 7 - Nitrosazione
- Sali di ammonio quaternari**
- 9 - Eliminazione di Hofmann
- **Immine ed enammine**
- 11 - Amminazione riduttiva
- 12 - Sintesi di amminoacidi
- 13 - Alchilazione delle immine via LDA
- 13 - Alchilazione delle enammine

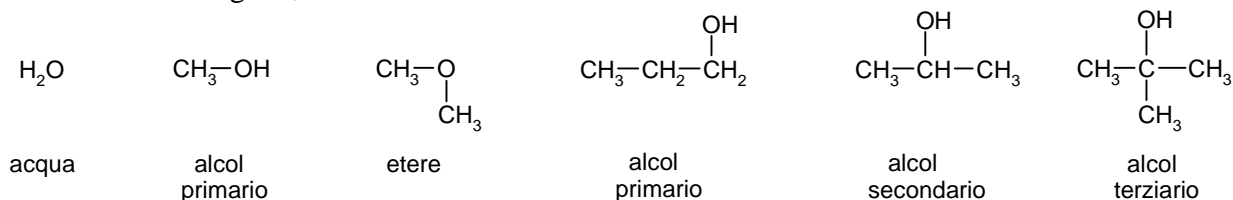
- **Isocianati**
- 15 - Reazioni con acqua, alcoli e ammine
- **Nitrili**
- 16 - Sintesi di Ritter
- **Ammidi e immidi**
- 17 - Sintesi di Gabriel di ammine primarie
- 18 - N-alogenazione delle immidi
- 18 - Degradazione di Hofmann
- **Ossime**
- 19 - Amminazione riduttiva
- 20 - Disidratazione delle ossime
- **Azidi**
- 22 - Sintesi di ammine primarie
- 23 - Riarrangiamento di Curtius

Struttura e caratteristiche acido-base

Le ammine sono derivati dell'ammoniaca con uno, due o tre idrogeni sostituiti da catene alchiliche o ariliche. Le ammine vengono classificate primarie, secondarie o terziarie in base al numero di **sostituenti sull'azoto**. Se i sostituenti sono quattro, la molecola viene chiamata sale d'ammonio quaternario ed ha una carica positiva fissa sull'azoto.



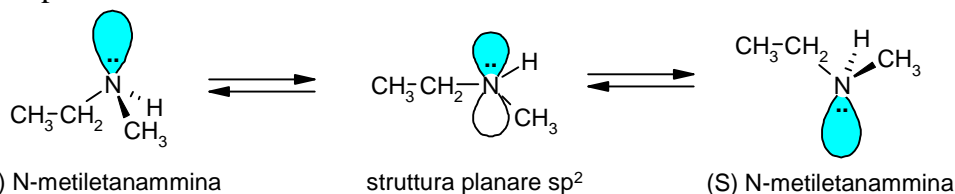
Questa classificazione non va confusa con quella degli alcoli che, invece, sono considerati primari, secondari o terziari in base al numero di **sostituenti sul carbonio che regge l'OH**, se ci sono due sostituenti sull'ossigeno, la molecola viene chiamata etere.



Nelle ammine, l'azoto ha struttura tetraedrica (in blu nella figura qui sopra generata con ArgusLab). In figura è mostrato l'orbitale HOMO, cioè l'orbitale pieno di più alta energia che, in questo caso, ospita la coppia di elettroni di non legame dell'azoto. E' costituito da un orbitale sp^3 dell'azoto che però, in accordo con la teoria MO, si estende anche ad alcuni orbitali sp^3 dei carboni sostituenti.

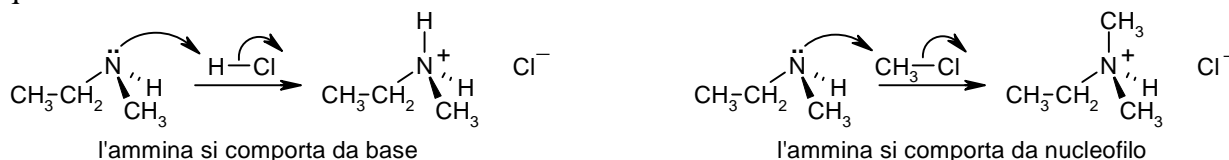
La struttura piramidale sp^3 delle ammine è solo lievemente più stabile (6 kcal/mol) di quella planare sp^2 , nella quale il doppietto di non legame è ospitato in un orbitale 2p dell'azoto, per questo le ammine chirali non possono essere risolte nei loro enantiomeri R ed S a temperatura ambiente, dato che questi

si trasformano continuamente uno nell'altro per inversione spontanea di configurazione passando per la forma planare sp^2 intermedia.

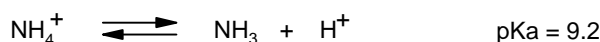


I sali d'ammonio quaternari, invece, se hanno quattro sostituenti diversi, possono essere risolti nei due enantiomeri R ed S dato che, non avendo più l'orbitale di non legame, sono bloccati in una struttura piramidale sp^3 stabile.

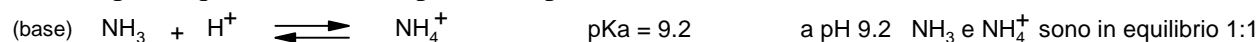
La coppia di elettroni di non legame nell'orbitale HOMO è responsabile sia del carattere basico che di quello nucleofilo delle ammine.



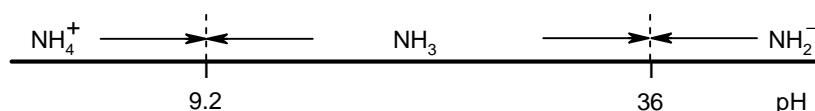
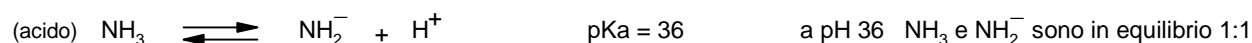
La forza di acidi e basi si potrebbe descrivere con il pK_a per gli acidi e con il pK_b per le basi. Per evitare confusione tra le due scale, però, si è scelto di usare solo il pK_a tralasciando il pK_b . Per gli acidi il pK_a si riferisce alla reazione di dissociazione dell'acido, per le basi il pK_a si intende riferito alla reazione di dissociazione del loro acido coniugato, quindi, per l'ammoniaca, alla dissociazione dello ione ammonio.



Dato che il pK_a indica il pH al quale la specie HA è deprotonata per metà, cioè il pH al quale la specie HA e la sua base coniugata A^- hanno uguale concentrazione, il pK_a per una base si può considerare come il pH al quale la base si è protonata per metà.



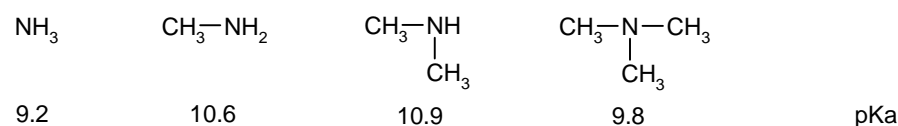
L'interpretazione del pK_a può generare degli equivoci con le specie anfotere, quelle che si possono comportare sia da acidi che da basi come l'acqua e l'ammoniaca. Assegnando il pK_a bisogna capire bene a quale equilibrio si riferisce. Per esempio l'ammoniaca si comporta da base intorno a pH 9.2 mentre si comporta da acido in ambiente molto basico intorno a pH 36 dove può perdere un H^+ per diventare lo ione NH_2^- . Anche se non è specificato, con un po' di buonsenso si può capire a quale equilibrio si riferisce il pK_a dato che i due valori sono molto distanti uno dall'altro.



Più alto è il pK_a (36), più basico è il pH necessario per strappare l' H^+ , più debole è l'acido in questione (NH_3) o più forte la base coniugata (NH_2^-). Confrontando il pK_a di specie diverse, quella con il pK_a più acido è l'acido più forte: HCl ($pK_a -5$) è un acido più forte di CH_3COOH ($pK_a 4.7$).

La base coniugata con il pK_a più basico è la base più forte: CH_3COO^- ($pK_a 4.7$) è una base più forte di Cl^- ($pK_a -5$) oppure OH^- ($pK_a 15.5$) è una base più forte di NH_3 ($pK_a 9.2$).

Seguono i valori di pK_a della reazione di protonazione dell'ammoniaca e delle ammine:

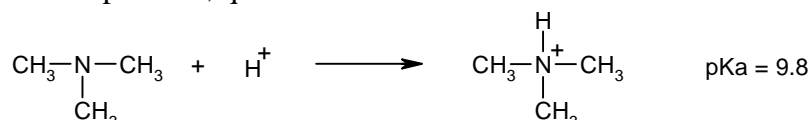


Le ammine primarie, come la metilammina, hanno un pK_a intorno a 10.5, quindi sono circa 25 volte più basiche dell'ammoniaca. Una facile spiegazione di questo fatto è che il gruppo alchilico, un po'

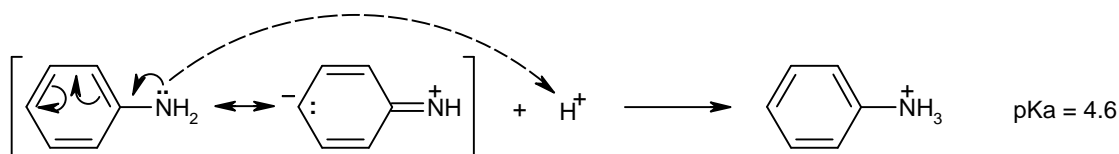
meno elettronegativo dell'azoto, dona elettroni per effetto induttivo e stabilizza la carica + dello ione ammonio spostando a destra la reazione di protonazione dell'ammina.



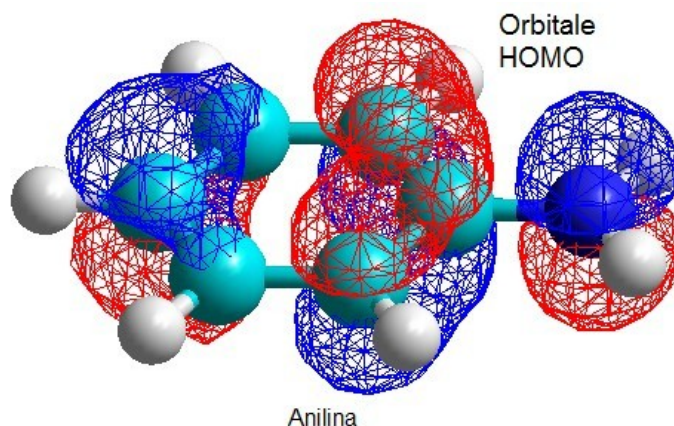
Nelle ammine secondarie, il pKa è vicino a 11. Questo aumento può essere spiegato con il doppio effetto induttivo dei due sostituenti alchilici. Portando avanti questo ragionamento, però, le ammine terziarie dovrebbero essere ancora più basiche con pKa sopra 11, invece la trimetilammina ha pKa 9.8, quindi è meno basica di un'ammina primaria o secondaria. Bisogna considerare, quindi, che lo ione ammonio è stabilizzato oltre che dall'effetto induttivo, anche dalla solvatazione dell'acqua. Nelle ammine terziarie la presenza di tre sostituenti apolari impedisce all'acqua una buona interazione con l'azoto positivo, quindi lo ione ammonio è meno stabilizzato e la reazione si sposta più a sinistra.



Le ammine aromatiche, come l'anilina (pKa 4.6), sono molto meno basiche dell'ammoniaca perchè il doppietto di non legame dell'azoto è impegnato nella risonanza con l'anello e quindi è meno disponibile per legare H⁺.



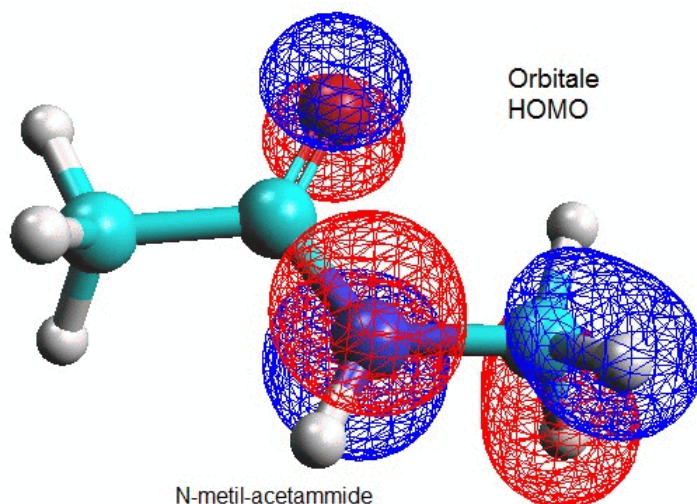
Le ammine aromatiche, a causa della risonanza con l'anello, hanno una struttura sp² planare sull'azoto (blu), come si vede nella figura qui a fianco. In figura è mostrato l'orbitale HOMO che ospita la coppia di elettroni di non legame dell'azoto. E' costituito da un orbitale 2p dell'azoto, ma si estende anche agli orbitali 2p dei carboni dell'anello, soprattutto a quelli in posizione orto e para dove vediamo lobi più gonfi, mentre sui carboni in meta l'orbitale non è quasi presente. Le posizioni orto e para sono proprio quelle dove avvengono le reazioni di sostituzione elettrofila aromatica.



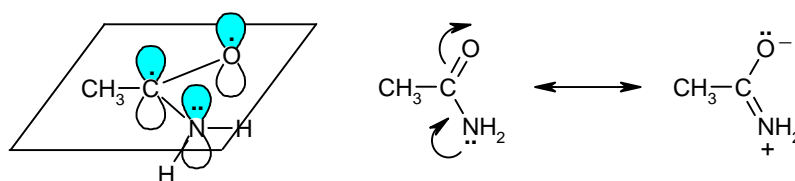
La distribuzione del doppietto di non legame dell'azoto, che arriva anche sui carboni dell'anello, giustifica la scarsa basicità dell'anilina (pKa 4.6) e anche la sua scarsa nucleofilicità.

Nelle ammidi l'azoto può dare risonanza con l'ossigeno del carbonile, per questo anche le ammidi hanno struttura planare come si vede nella figura qui a fianco della N-metilacetammide.

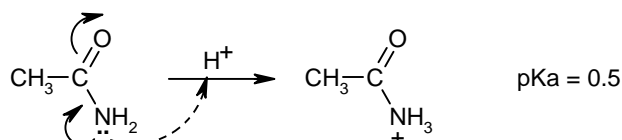
L'orbitale HOMO, mostrato in figura, ospita la coppia di elettroni di non legame dell'azoto (blu). E' costituito dagli orbitali 2p dell'azoto (blu) e dell'ossigeno (rosso) coniugati tra loro e si estende ad alcuni orbitali sp³ del carbonio sostituente.



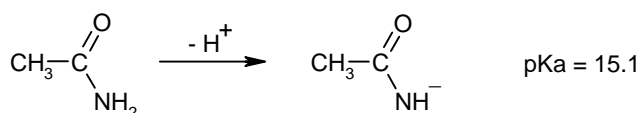
La teoria VB della risonanza permette di capire facilmente perchè l'azoto assume struttura planare e ibridazione sp^2 : l'azoto può condividere i propri elettroni di non legame con il carbonile solo se si forma un sistema di orbitali $2p \pi$ paralleli tra loro che abbraccia azoto, carbonio e ossigeno.



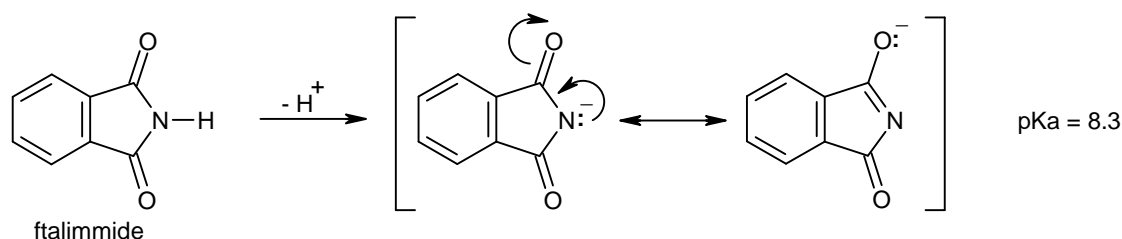
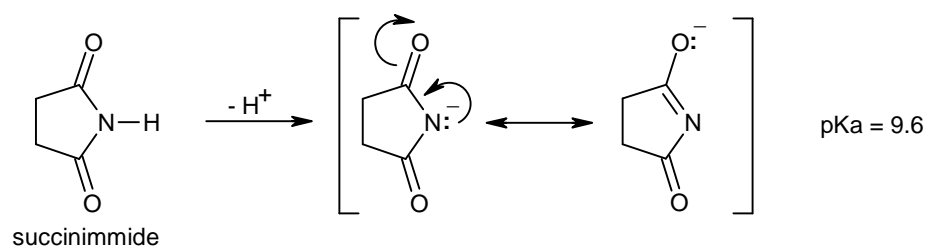
Il doppietto di non legame dell'azoto, dato che è impegnato nella risonanza, è meno disponibile per legarsi ad H^+ . Se, oltre a questo, consideriamo l'effetto elettron-attrattore del carbonile, capiamo perchè le ammidi sono considerate non basiche. Il pK_a delle ammidi protonate, infatti, è intorno a 0,5.



Le ammidi possono anche comportarsi da acidi e perdere un H^+ , ma sono acidi molto deboli con pK_a intorno a 15.

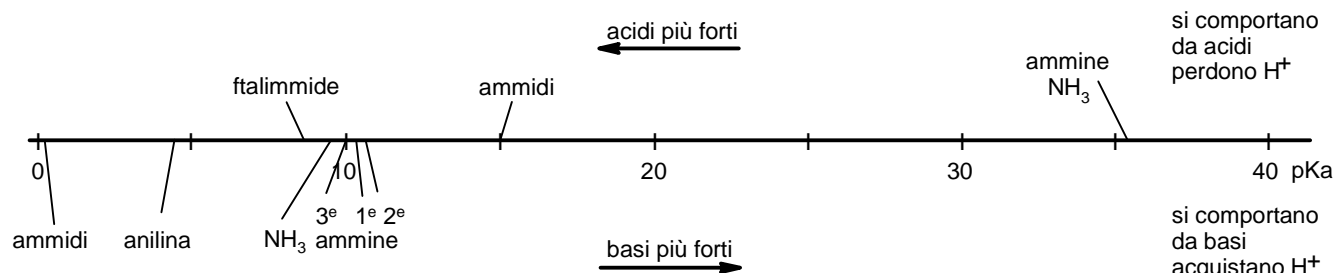


Se però l'azoto è legato a due gruppi carbossilici come nelle immidi, la molecola diventa molto più acida come nella succinimide (pK_a 9,6) e nella ftalimide (pK_a 8,3) mostrate qui sotto, perchè la carica negativa che resta sull'azoto per lo strappo di H^+ può essere delocalizzata per risonanza su entrambi gli ossigeni e inoltre viene stabilizzata dall'effetto induttivo dei due carbonili.



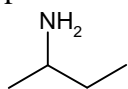
In realtà, anche l'ammoniaca e le ammine possono perdere un H^+ , ma questo avviene a pH molto più basici, infatti hanno un pK_a intorno a 36.

Lo schema riassuntivo delle caratteristiche acido base dei composti azotati è riportato nella figura qui sotto. Sopra l'asse dei pK_a sono mostrate le molecole che si comportano da acidi e perdono un H^+ mentre sotto l'asse sono mostrate le molecole che si comportano da basi e acquistano un H^+ .

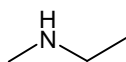


Nomenclatura

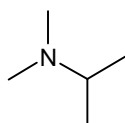
Il nome IUPAC sostitutivo delle ammine è alcanammina, quello radico-funzionale è alchilammina ed è il più usato quando i sostituenti sono semplici.



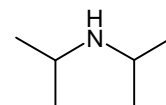
butan-2-ammina
secbutilammina



N-metiletanammina
etil-metilammina



N,N-dimetilpropan-2-ammina
dimetil-isopropilammina

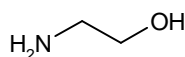


N-isopropilpropan-2-ammina
diisopropilammina

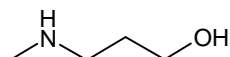
Per la nomenclatura IUPAC, l'ordine di priorità crescente dei gruppi funzionali è:

immine < ammine < alcoli < chetoni < aldeidi < derivati degli acidi < acidi

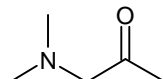
Quando vi è un gruppo a priorità maggiore, il gruppo amminico va nominato col prefisso -ammino.



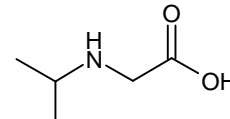
2-amminoetanolo
etanolammina



3-(metilammino)-propan-1-olo

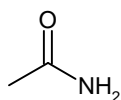


1-(dimetilammino)-propan-2-one

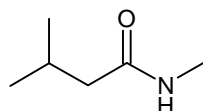


acido (isopropilammino)acetico

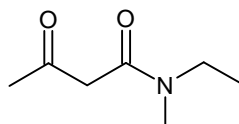
Il nome IUPAC sostitutivo delle ammidi è alcanammide, quello radico-funzionale è alcanoilammide, cioè ammido dell'acido alcanico.



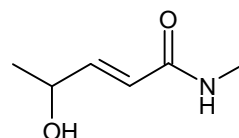
etanammide
acetammide



N,3-dimetilbutanammide
N,3-dimetilbutanoilammide



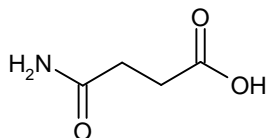
N-etil-N-metil-3-oxobutanammide



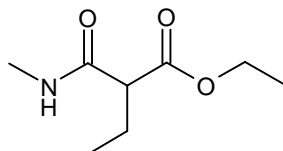
4-idrossi-N-metil-pent-2-en-ammide

L'ordine di priorità tra i derivati degli acidi aumenta dai derivati azotati fino a quelli con più ossigeni:
nitrili < ammidi < cloruri < esteri < anidridi < acidi

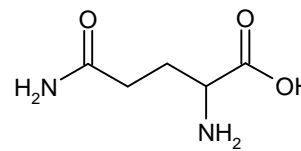
In presenza di gruppi funzionali a priorità maggiore, le ammidi vengono nominate tra i prefissi come sostituenti -ammino e -oxo se sono alla fine della catena, oppure, se l'ammide è legata in mezzo alla catena, viene chiamata col prefisso -carbammioil come se fosse un sostituito di acido carbammico.



acido 4-ammino-4-oxobutanoico

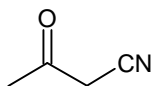


2-(metilcarbammioil)butanoato di etile

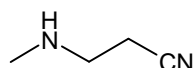


acido 2,5-diammino-5-oxopentanoico
glutammina

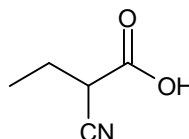
Il nome IUPAC dei nitrili è alcanonitrile. In presenza di gruppi funzionali a priorità maggiore, il gruppo -C≡N va nominato con il prefisso -ciano.



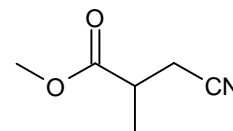
3-oxobutanonitrile



3-(metilammino)propanonitrile



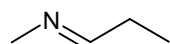
acido 2-cianobutanoico



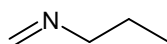
3-ciano-2-metilpropanoato di metile

Il nome IUPAC delle immine è alcanimmina. Se vi sono gruppi funzionali a priorità maggiore, l'immina va nominata con il prefisso -immino.

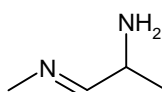
Le ossime e gli idrazoni vanno nominate come idrossilammine sostituite e idrazine sostituite.



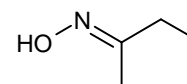
N-metilpropan-1-immina



N-propilmetanimmina



1-(metilimmino)propan-2-ammina

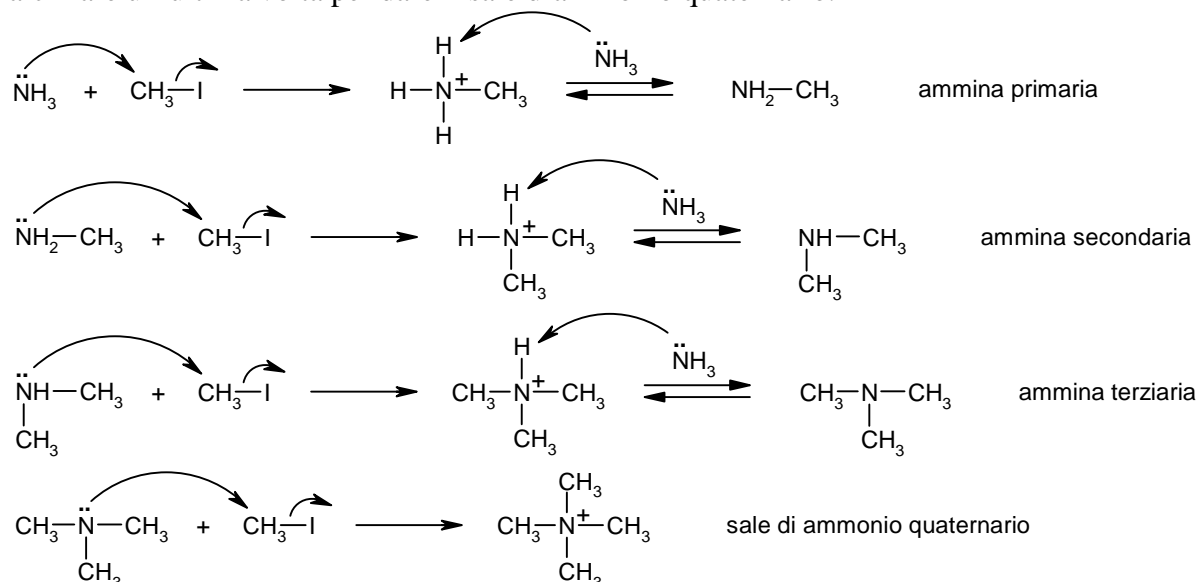


N-(but-2-ilidene)-idrossilammina

Ammine

Alchilazione

L'ammoniaca e le ammine sono molecole nucleofile e reagiscono con gli alogenuri alchilici per produrre ammine superiori. La reazione, però, non è controllabile perchè il prodotto di reazione, l'ammina superiore, è via via più nucleofilo e la reazione accelera producendo una miscela di prodotti. La reazione mostrata qui sotto tra ammoniaca e iodometano produce metilammina, un'ammina primaria, attraverso una SN2 e successiva deprotonazione. L'ammina primaria, però, è più nucleofila dell'ammoniaca di partenza e reagisce velocemente con l'alogenuro producendo un'ammina secondaria che si può alchilare ulteriormente producendo un'ammina terziaria. Infine l'ammina terziaria si può alchilare un'ultima volta per dare il sale d'ammonio quaternario.



Questa reazione è usata in laboratorio per ottenere il sale di ammonio quaternario facendo reagire ammoniaca con un eccesso di alogenuro alchilico ed è chiamata **alchilazione esauriente**.

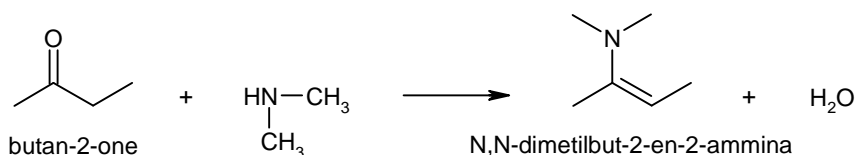
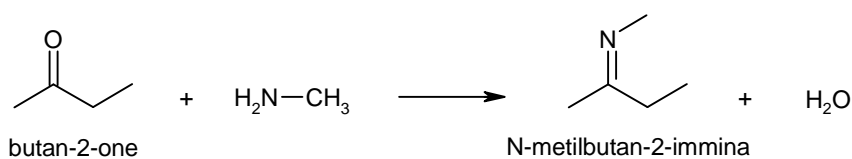
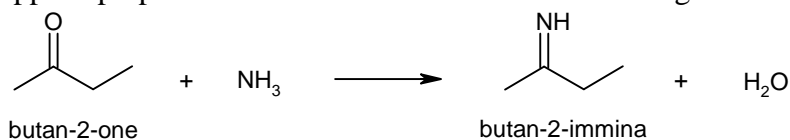
Se si vuole sintetizzare un'ammina primaria, secondaria o terziaria, la reazione di alchilazione non è affidabile e si devono usare reazioni diverse.

A livello industriale si può ottenere l'ammina primaria facendo reagire l'alogenuro alchilico con un grande eccesso di ammoniaca e poi separando il prodotto per distillazione e riciclando l'ammoniaca non reagita.

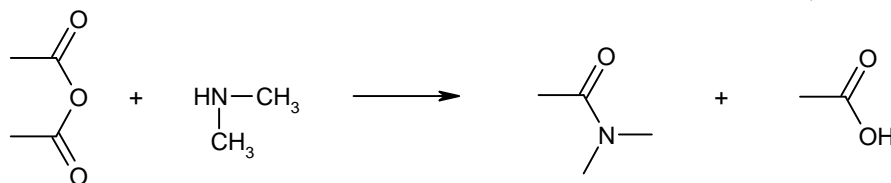
Sintesi di immine e ammidi

Ricordiamo queste due reazioni delle ammine già viste studiando i chetoni e gli acidi carbossilici.

Le immine, analoghi azotati dei chetoni e delle aldeidi, si ottengono per reazione a pH 5 di ammoniaca e ammine primarie con aldeidi e chetoni. Sono molecole instabili che vengono fatte reagire in situ appena preparate. Con le ammine secondarie si ottengono enammine.



Le ammidi, analoghi azotati degli acidi carbossilici, si preparano per reazione di ammoniaca, ammine primarie e secondarie con acidi carbossilici e derivati come cloruri, anidridi, esteri attivi.



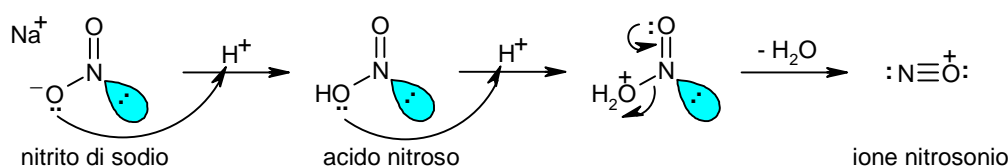
anidride acetica

dimetilammina

N,N-dimetiletanammide

Nitrosazione

Le ammine primarie e secondarie reagiscono con acido nitroso formando rispettivamente sali di diazonio e N-nitrosammine. Essendo instabile, l'acido nitroso viene generato in situ per reazione del nitrito di sodio con HCl o H₂SO₄. In queste condizioni una parte dell'acido nitroso si disidrata formando lo ione nitrosonio NO⁺ (isoelettronico di N₂, CO, CN⁻). E' questa la specie instabile con la quale reagiscono le ammine.

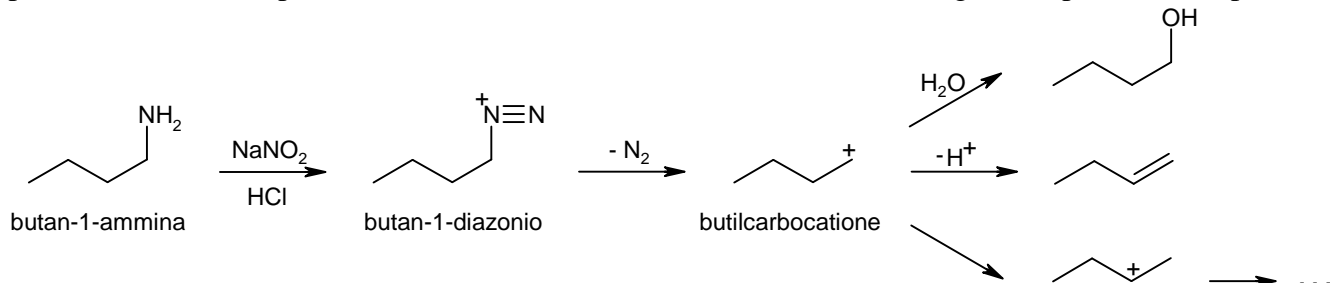


nitrito di sodio

acido nitroso

ione nitrosonio

Le ammine primarie alifatiche (non aromatiche) reagiscono con acido nitroso formando un sale di diazonio instabile che subito perde azoto molecolare N₂ per formare un carbocatione che a sua volta può dare tutte le reazioni tipiche dei carbocationi come addizione di acqua per formare un alcol, perdita di H⁺ per formare un alchene oppure trasposizione per dare un carbocatione più stabile e infine anche questo può dare un alcol o un alchene. Dal punto di vista sintetico, questa reazione è del tutto inutile perchè dà miscele di prodotti non controllabili. Inoltre, dato che libera un gas, N₂, può essere esplosiva.

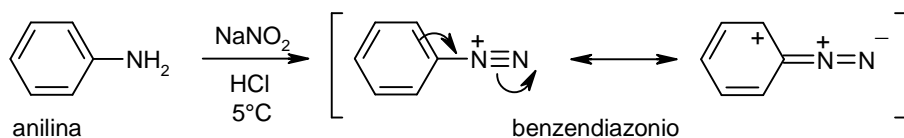


butan-1-ammina

butan-1-diazonio

butilcarbocatione

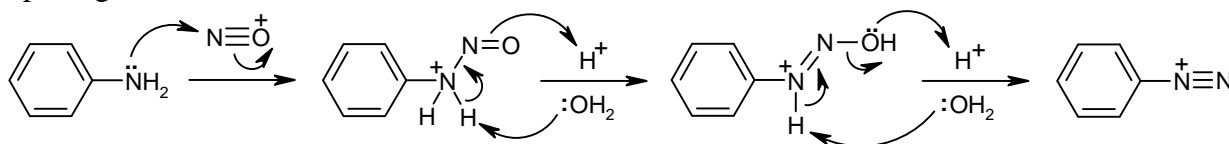
Le ammine primarie aromatiche, invece, reagendo con acido nitroso formano un sale di diazonio un po' più stabile che a freddo non si decompone spontaneamente. Non si libera azoto gassoso perchè il legame C-N è più forte essendo parzialmente doppio, inoltre il carbocatione fenilico è più instabile di quello alchilico e si forma con più difficoltà. I sali di diazonio delle ammine aromatiche non vengono isolati perchè, a secco, sono esplosivi e quindi si fanno reagire ulteriormente in situ.



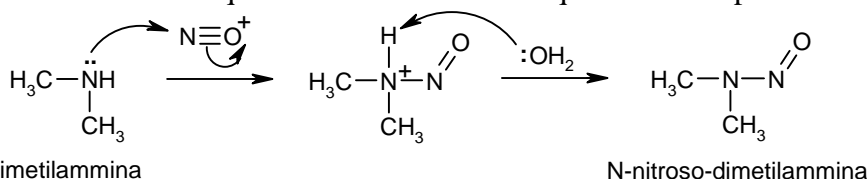
anilina

benzendiazonio

Il meccanismo della reazione comincia con l'attacco nucleofilo dell'azoto amminico sullo ione nitrosonio. Prosegue con una specie di tautomeria cheto-enolica che sposta il doppio legame dalla posizione tra N e O a quella tra N e N. La molecola poi perde acqua in una eliminazione che produce il triplo legame N≡N.

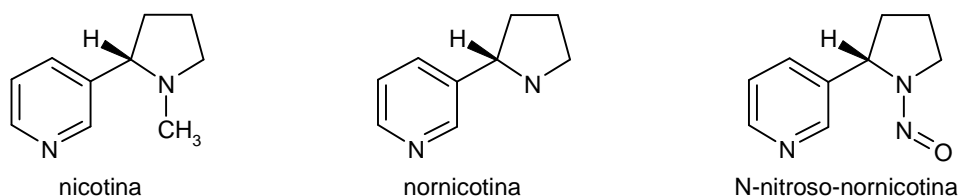


Le ammine secondarie alifatiche o aromatiche, reagendo con acido nitroso, non possono formare i sali di diazonio perché sono prive di uno degli H^+ sull'azoto e non possono realizzare l'ultimo passaggio di eliminazione di acqua. La reazione si ferma quindi a metà producendo una N-nitrosammina.

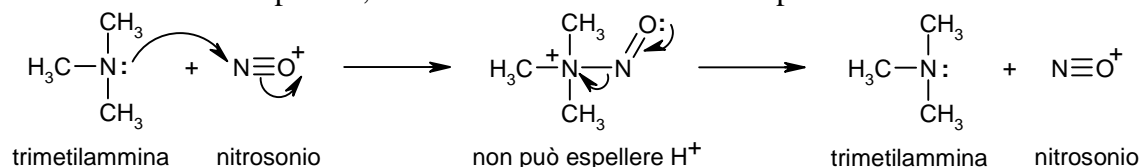


Le N-nitrosammine sono dei potenti cancerogeni. Possono reagire con le basi azotate del DNA producendo mutazioni genetiche.

Una famosa molecola di questa categoria è N-nitroso-nornicotina che si trova nel tabacco (prodotta sia durante la concia che durante la combustione). Insieme al benzopirene costituisce la molecola più pericolosa che i fumatori di sigarette introducono nei polmoni.



Le ammine terziarie non reagiscono con l'acido nitroso. In realtà si legano allo ione nitrosonio, ma non avendo H^+ da espellere, lo ione ammonio intermedio espelle lo ione nitrosonio stesso.

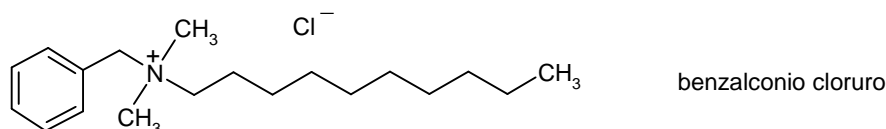


Ricapitolando, solo le ammine primarie aromatiche danno sali di diazonio utili per le sintesi. Questi non vanno isolati, ma si fanno reagire in situ. Possono dare reazioni di sostituzione dell'azoto con una serie di sostituenti diversi o di accoppiamento con composti aromatici molto reattivi per produrre coloranti azoici. Queste reazioni sono state discusse nel capitolo sui composti aromatici.

Sali d'ammonio quaternari

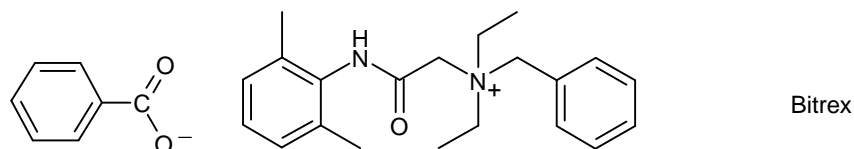
I sali d'ammonio quaternari sono completamente dissociati in acqua, quindi gli idrossidi d'ammonio quaternari si comportano come basi forti.

Alcuni sali d'ammonio quaternari come il benzalconio cloruro sono usati come disinfettanti per la pelle e hanno caratteristiche antibatteriche migliori dei disinfettanti a base alcolica.

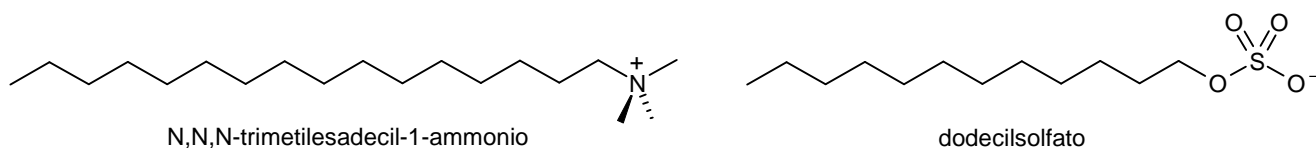


Agiscono interferendo con la struttura dei fosfolipidi di membrana dei batteri e denaturando i loro enzimi. Sono efficaci anche contro i superbatteri resistenti agli antibiotici.

I sali d'ammonio quaternari in generale hanno un sapore molto amaro, questa caratteristica è stata ulteriormente esaltata nella molecola del Bitrex, che è talmente amaro da essere usato per impedire ai cani di mordersi tra loro o ai bambini di succhiarsi il dito o alle persone di mangiarsi le unghie, e viene aggiunto alle sostanze velenose per prevenirne l'ingestione accidentale.

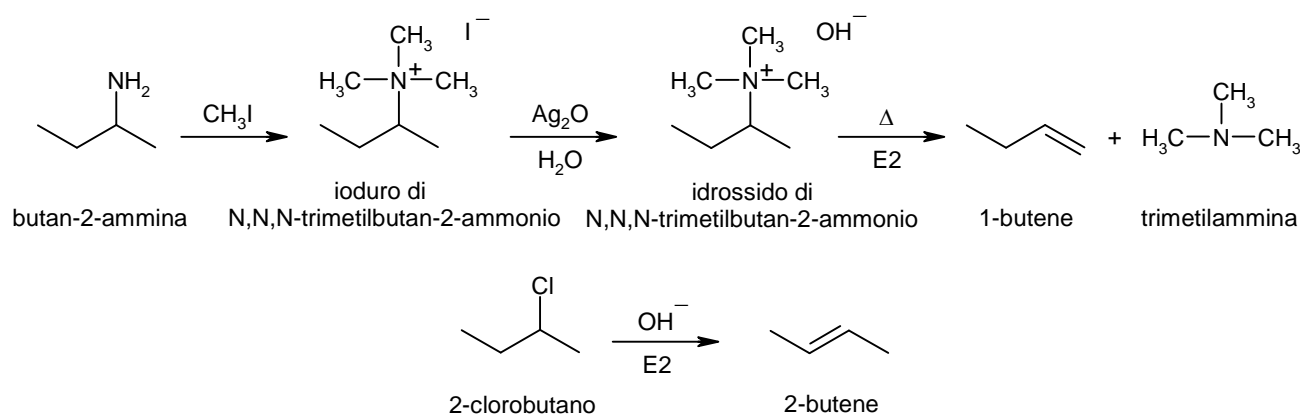


I sali d'ammonio quaternari con sostituenti a lunga catena sono tensioattivi cationici e, insieme a quelli anionici e non ionici, entrano nelle formulazioni dei detergenti. Possiedono una testa polare e una coda apolare e formano micelle in grado di sospendere in acqua lo sporco grasso. Qui sotto sono mostrati due tensioattivi uno cationico e l'altro anionico.



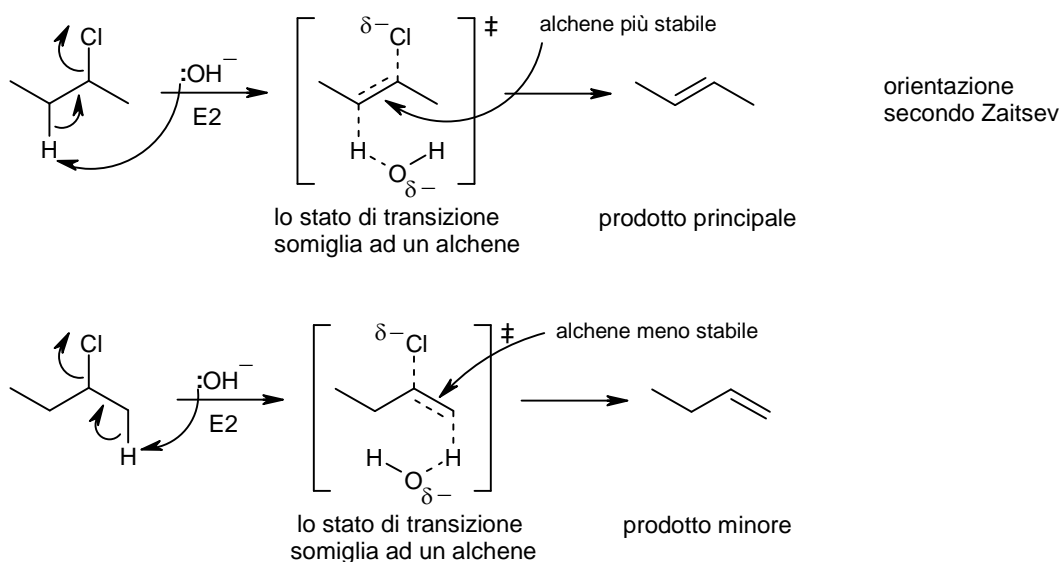
Eliminazione di Hofmann

La reazione più importante dei sali d'ammonio quaternari è l'eliminazione di Hofmann, una reazione che consente di eliminare da una molecola un gruppo amminico dopo averlo trasformato in idrossido d'ammonio quaternario. Questo, seccato e riscaldato, dà luogo all'eliminazione di un'ammina terziaria formando un alchene. La particolarità di questa reazione è che, se si possono formare più alcheni diversi, si forma quello **meno sostituito** (orientazione anti Zaitsev o secondo Hofmann), mentre nelle eliminazioni degli alogenuri alchilici, quando il gruppo uscente è un alogenuro, si forma l'alchene più sostituito (orientazione secondo Zaitsev).

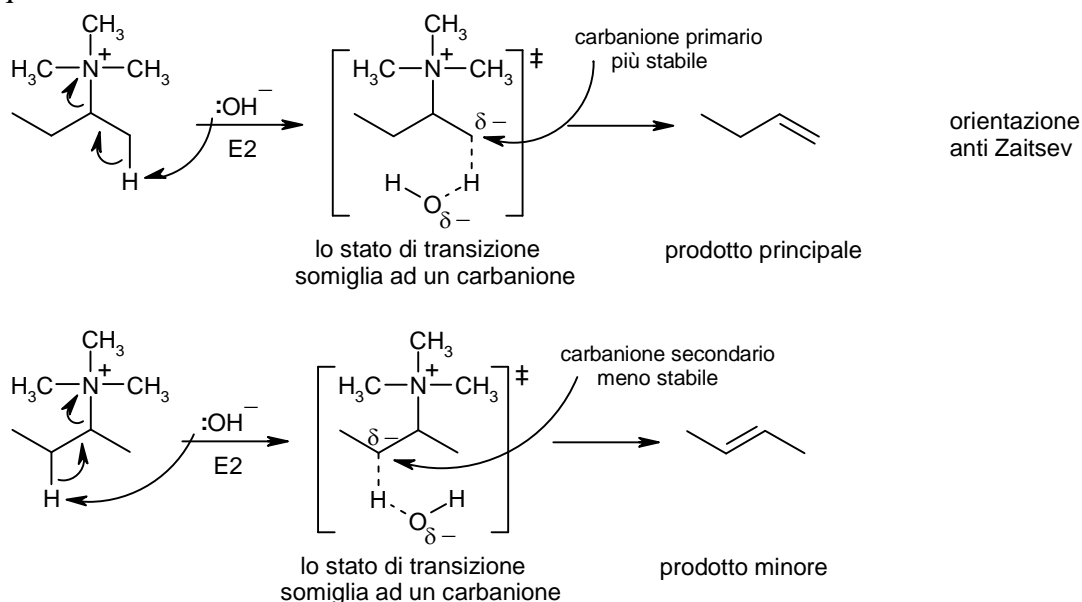


Entrambe le eliminazioni procedono con meccanismo E2, ma hanno gruppi uscenti molto diversi. Mentre l'ammina è la base coniugata di un acido debole (ione ammonio pKa 9,8), il Cl⁻ è la base coniugata di un acido molto forte (HCl pKa -5) e quindi Cl⁻ è una base molto più debole, quindi è un gruppo uscente molto migliore.

Nella reazione E2 del 2-clorobutano, appena OH⁻ accenna a strappare H⁺, si comincia a formare il doppio legame e il cloro esce facilmente. Lo stato di transizione somiglia all'alchene finale, quindi è favorita la reazione che produce l'alchene più stabile, quello più sostituito.

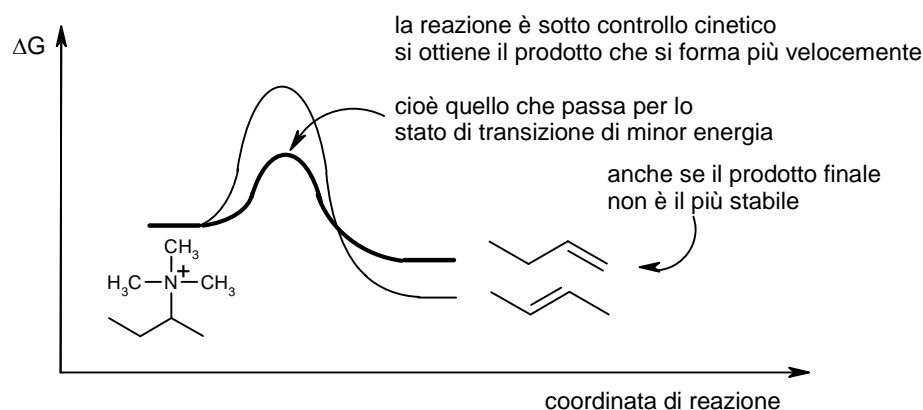


Nella reazione E2 del sale d'ammonio quaternario, invece, l'ammina terziaria è un cattivo gruppo uscente e l' OH^- deve strappare l' H^+ quasi del tutto prima che l'ammina terziaria sia costretta ad uscire. Nello stato di transizione vi è molta carica negativa sul carbonio da cui si strappa H^+ che, quindi, ha carattere carbanionico. La reazione favorita, quindi, è quella che passa per il **carbanione più stabile**, cioè quello **meno sostituito**. Ricordiamo, infatti che l'ordine di stabilità dei carbanioni è inverso a quello dei carbocationi.

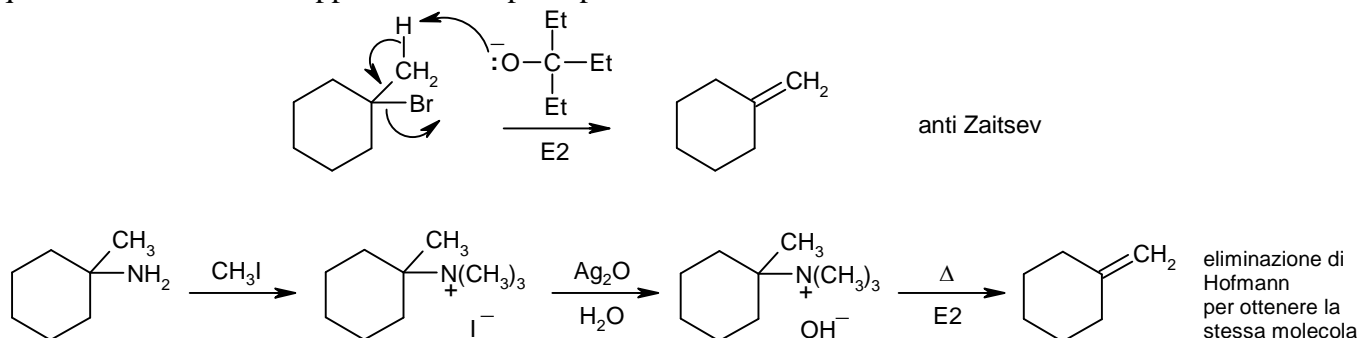


Dato che l'eliminazione sul sale di ammonio quaternario avviene a secco per riscaldamento, non si raggiunge l'equilibrio termodinamico, ma si ottiene il prodotto che si forma più velocemente e la reazione si dice sotto controllo cinetico.

Questa è la ragione per cui si forma il prodotto che ha la più bassa energia di attivazione, cioè lo stato di transizione più stabile. Se invece ci fosse equilibrio termodinamico si otterrebbe sempre l'alchene più sostituito che è il più stabile.



Abbiamo visto nel capitolo sugli alogenuri alchilici che si possono ottenere alcheni con eliminazioni anti Zaitsev anche usando alogenuri alchilici, a patto però di usare una base molto ingombrata che quindi sia costretta a strappare H^+ dalla parte più libera della molecola.

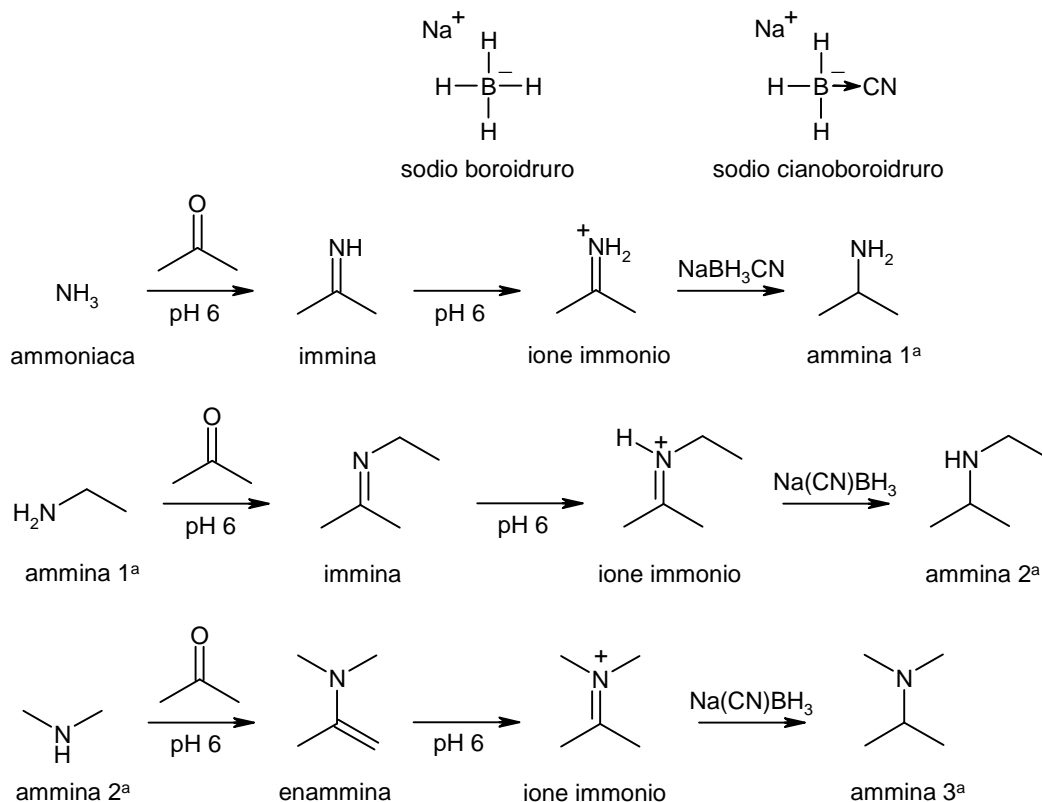


Immine ed enammine

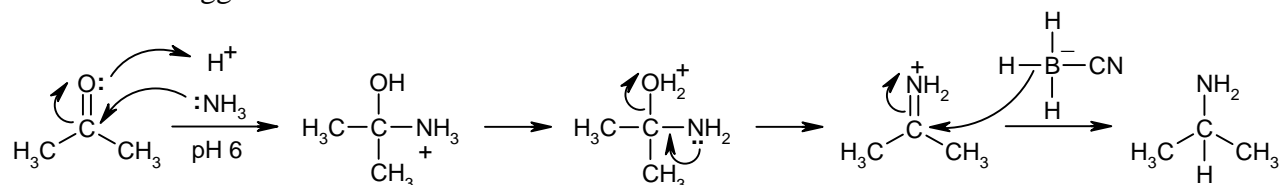
Amminazione riduttiva

Le immine sono molecole non molto stabili che in generale non vengono isolate, ma si fanno reagire ulteriormente in situ subito dopo averle sintetizzate.

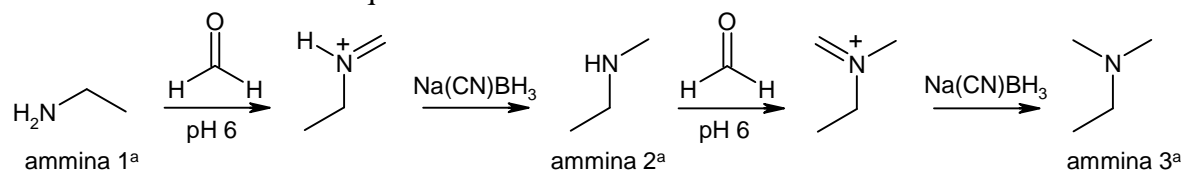
La prima reazione che consideriamo è la riduzione delle immine ad ammine. Poichè, però, l'immina non è isolabile, questa reazione è solo l'ultimo passaggio di una reazione, chiamata amminazione riduttiva, che trasforma un chetone o un'aldeide in ammina. Si possono ottenere ammine primarie, secondarie o terziarie usando rispettivamente ammoniacca, ammine primarie o secondarie. L'agente riducente più usato è $\text{Na}(\text{CN})\text{BH}_3$ sodio cianoboroidruro un riducente molto blando che riduce lo ione immonio senza ridurre il carbonile o l'immina. Rispetto al NaBH_4 , che invece riduce il carbonile di aldeidi e chetoni, il $\text{Na}(\text{CN})\text{BH}_3$ possiede un gruppo ciano che, col suo effetto elettrone-attrattore, rende il boro meno negativo e quindi meno capace di donare ioni idruro H^- .



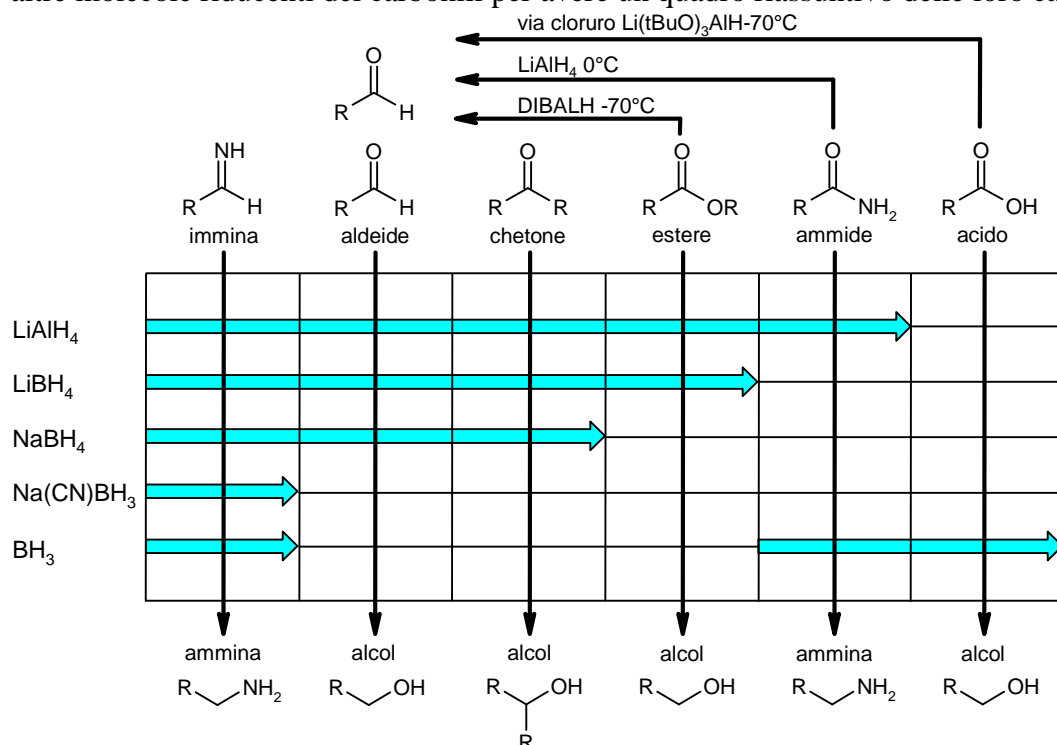
L'amminazione riduttiva sintetizza ammine superiori in modo pulito senza soffrire il problema delle polialchilazioni perchè l'ammina superiore reagisce **più lentamente** col composto carbonilico, rispetto all'ammina di partenza, a causa del maggior ingombro sterico. Nel meccanismo di reazione si vede infatti che quando l'ammoniaca attacca l'acetone, l'ibridazione del carbonio centrale passa da sp^2 a sp^3 e si crea un maggior affollamento attorno al carbonio:



Se però, al posto di acetone, si usa formaldeide, l'ingombro sterico è troppo basso e non riesce a frenare la reazione con l'ammina superiore. Il risultato è una polialchilazione perchè si verificano più amminazioni riduttive in sequenza.



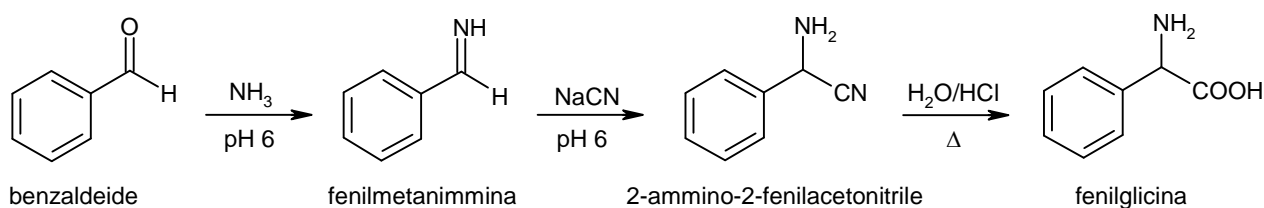
Ora che abbiamo incontrato il sodio cianoboroidruro, possiamo collocarlo in una tabella insieme alle altre molecole riducenti dei carbonili per avere un quadro riassuntivo delle loro caratteristiche.



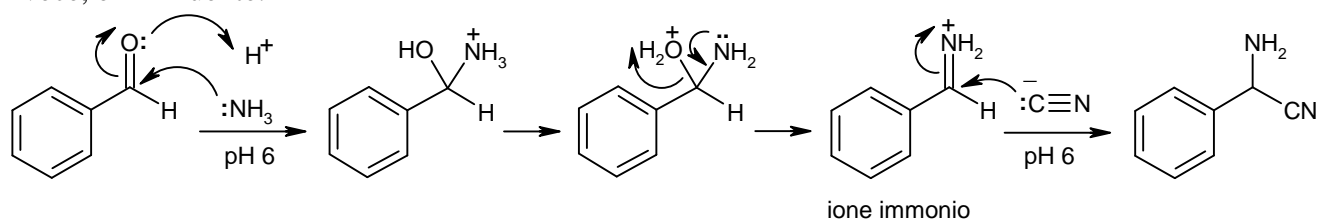
Il sodio cianoboroidruro riduce solo le immine (ad ammine) mentre non riduce aldeidi, chetoni, esteri, ammidi o acidi carbossilici. Per evitare la tossicità del cianuro, si può usare un riducente alternativo e più moderno Na(AcO)₃BH, sodio triacetatoboroidruro, come anche si può usare l'idrogenazione catalitica con H₂ e Pd/C. Quest'ultima offre anche il vantaggio di una più facile pulizia finale dei prodotti perchè il riducente si può allontanare per semplice filtrazione.

Sintesi di aminoacidi

Le immine possono reagire con acido cianidrico per formare amminonitrili, gli analoghi azotati delle cianidrine. L'idrolisi degli amminonitrili porta agli aminoacidi. Questa via di sintesi per ottenere aminoacidi è nota come **sintesi di Strecker**.



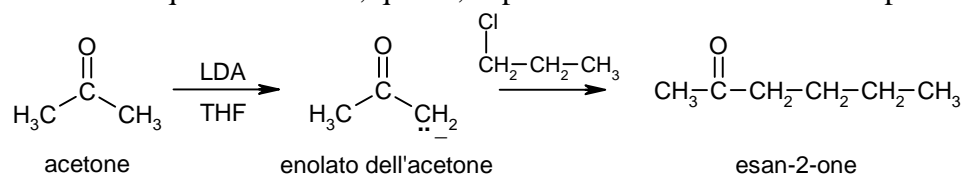
La sintesi è interessante perchè non occorre isolare l'immina dopo la reazione con l'aldeide, ma si possono miscelare in uno stesso reattore aldeide, ammoniaca e acido cianidrico. L'ammoniaca, più nucleofila, attacca l'aldeide per prima. Anche lo ione cianuro può reagire con l'aldeide per formare la cianidrina, ma il cianuro reagisce molto più velocemente con lo ione immonio (più reattivo) formando l'amminonitrile che per idrolisi dà l'amminoacido. L'attacco dell'ammoniaca sullo ione immonio, invece, è ininfluenza.



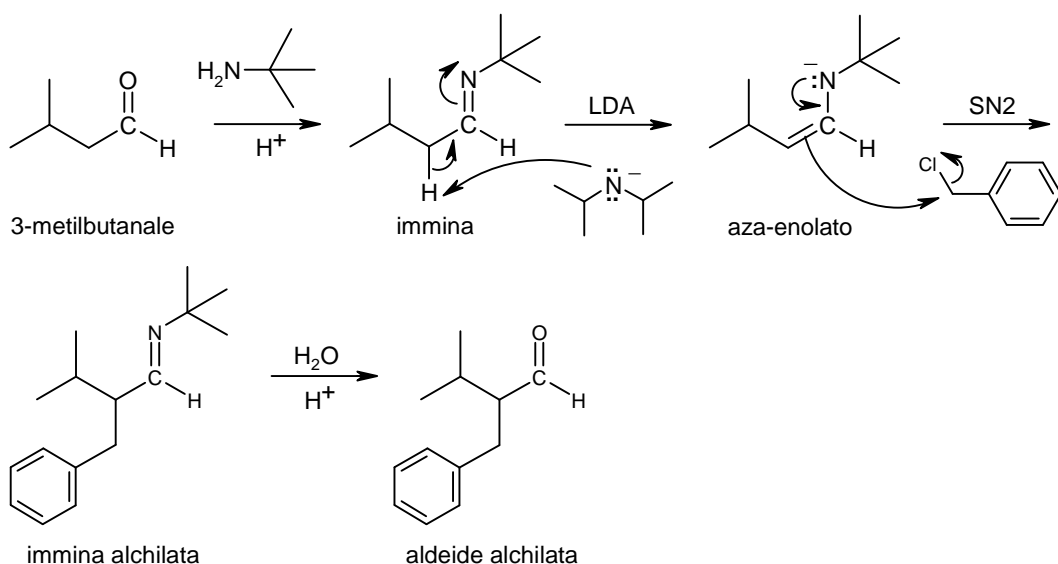
Mentre gli aminoacidi naturali sono enantiomeri puri della serie L, la sintesi di Strecker produce miscele racemiche dei due enantiomeri D e L. Naturalmente si possono ottenere anche aminoacidi diversi da quelli che esistono in natura, per esempio qui è mostrata la sintesi di fenilglicina.

Alchilazione delle immine via LDA

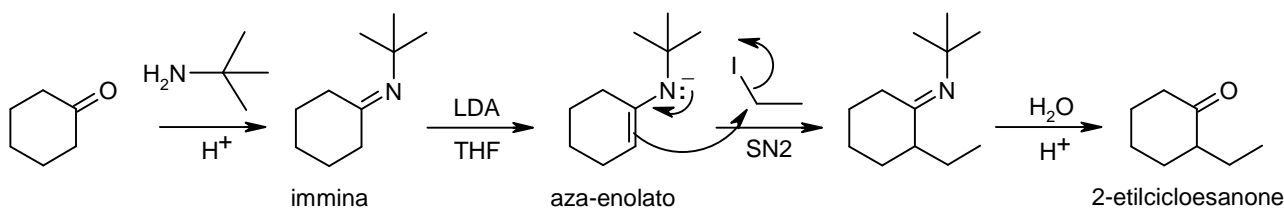
Nel capitolo su aldeidi e chetoni, abbiamo visto che i chetoni (pKa 20) possono reagire con LDA (litio diisopropilammide, pKa 36) per formare enolati che poi possono reagire con alogenuri alchilici o arilici. Con questa reazione, quindi, si possono alchilare i chetoni in posizione alfa.



Le aldeidi non possono dare questa reazione, perchè in ambiente basico condensano con se stesse. Le immine delle aldeidi, invece, in ambiente basico, sono poco elettrofile e non reagiscono con se stesse per dare autocondensazione. Questa caratteristica ci offre la possibilità di alchilare in posizione alfa un'aldeide attraverso la sua immina. Per formare l'immina si usano ammine ingombrate come *terzbutilammina* che non possano reagire ancora con l'aldeide. Quando LDA strappa l' H^+ acido in posizione alfa si forma l'analogo azotato di un enolato chiamato **aza-enolato**. Questo è un buon nucleofilo e può attaccare via $\text{S}_{\text{N}}2$ alogenuri alchilici abbastanza reattivi: benzilici, allilici, metilici o primari. Nella reazione qui sotto l'alogenuro è cloruro di benzile. L'idrolisi dell'immina alchilata libera l'aldeide alchilata.

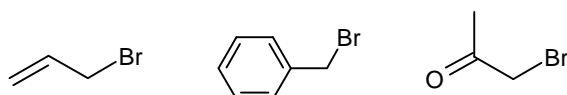


Questa reazione è così efficiente che viene usata oltre che con le aldeidi, con le quali è indispensabile, anche con i chetoni, specialmente quelli più reattivi come il cicloesanoone. Questo è molto reattivo a causa della tensione di anello che mal si adatta ai 120° del carbonio sp^2 .

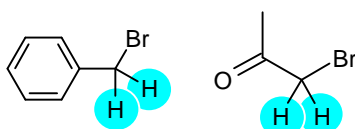


Alchilazione delle enammine

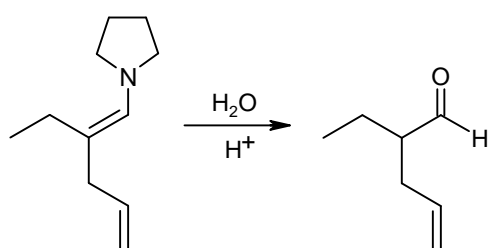
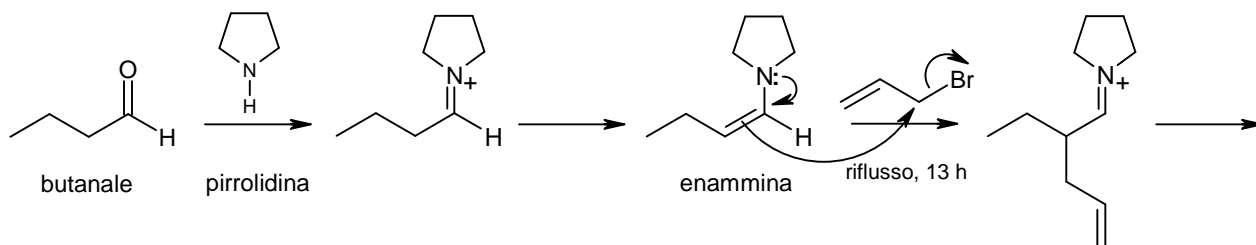
Anche le enammine manifestano una certa nucleofilicità sul carbonio in posizione alfa, anche se, dato che sono molecole neutre, è molto minore di quella degli aza-enolati. Proprio la mancanza di carica negativa e quindi di carattere basico rende le enammine preziose per alchilare le aldeidi senza alcun pericolo di autocondensazione. Le enammine sono poco reattive e possono reagire solo con gli alogenuri più reattivi, allilici, benzilici, o in alfa ad un carbonile.



Questi alogenuri molto reattivi hanno idrogeni acidi in posizione alfa, per questo è preferibile farli reagire con le enammine neutre piuttosto che con gli aza-enolati basici.



Per rendere le enammine più reattive si fanno reagire le aldeidi con ammine cicliche come la pirrolidina mostrata qui.

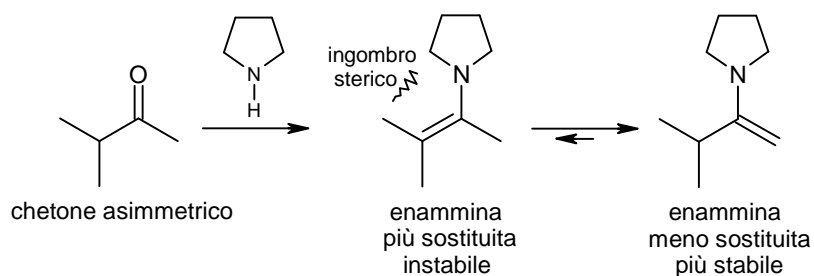


enammina alchilata

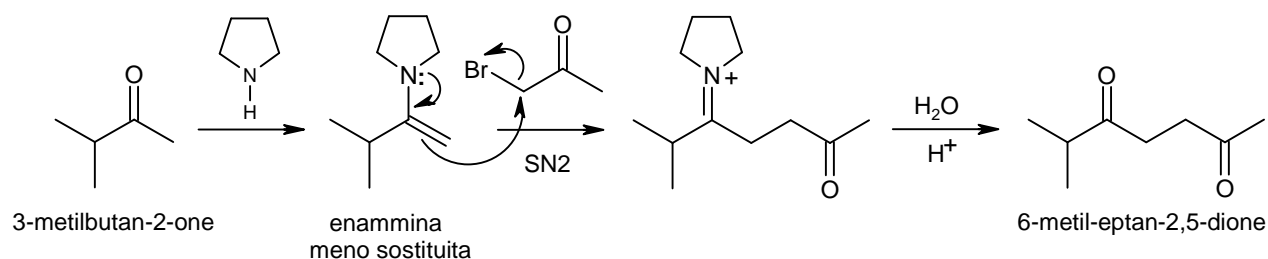
aldeide alchilata

Dato che le enammine sono nucleofili più deboli degli aza-enolati, richiedono lunghi tempi di reazione, nell'esempio qui sopra sono state necessarie 13 ore alla temperatura di ebollizione dell'enammina per completare la reazione.

Le enammine dei chetoni asimmetrici formano il doppio legame dalla parte **meno sostituita** per rendere minimo l'ingombro sterico che ostacolerebbe la planarità della molecola.



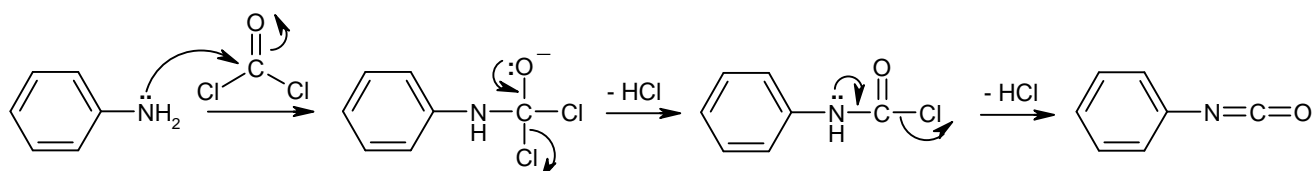
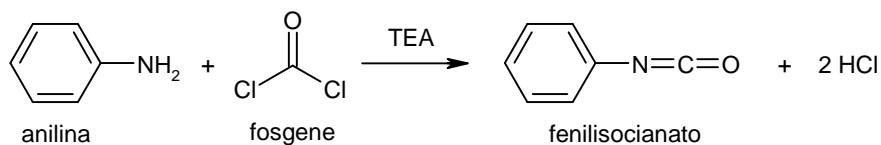
Vediamo quindi la reazione dell'enammina di un chetone asimmetrico con un alogenuro molto reattivo, un alfa bromo chetone.



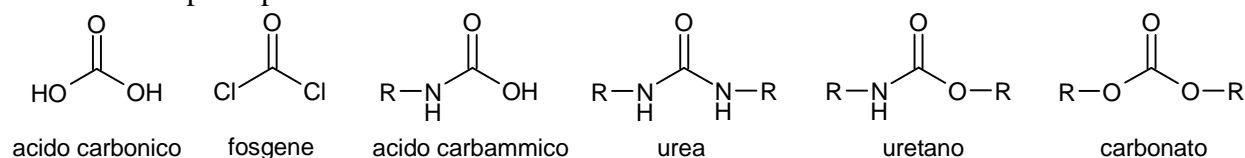
Isocianati

Reazioni con acqua, alcoli e ammine

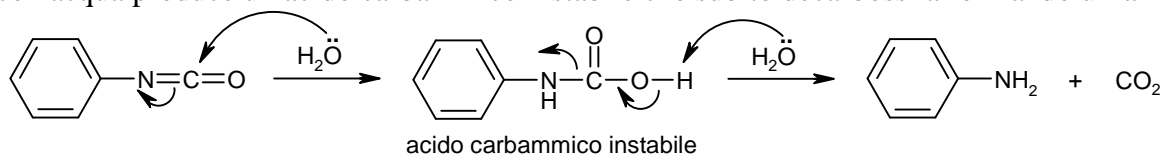
Gli isocianati sono molecole reattive e tossiche che vanno usate con grande prudenza. Si possono preparare per reazione del fosgene (tossico e velenoso) con un'ammina. Per neutralizzare l'HCl che si forma si usa un'ammina terziaria come trietilammina. A livello industriale, invece, l'HCl viene distillato e veduto.



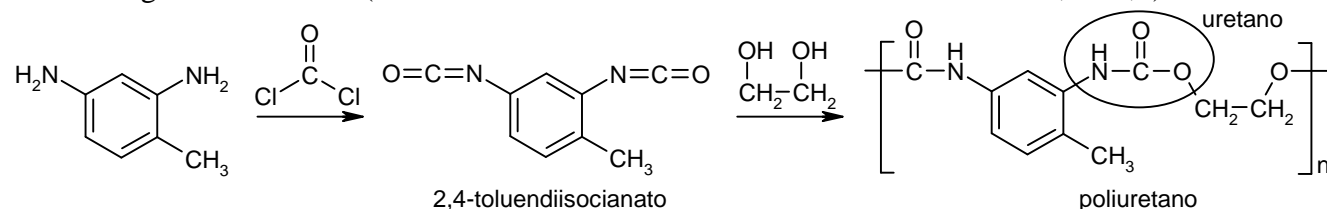
Ricordiamo i principali derivati dell'acido carbonico:



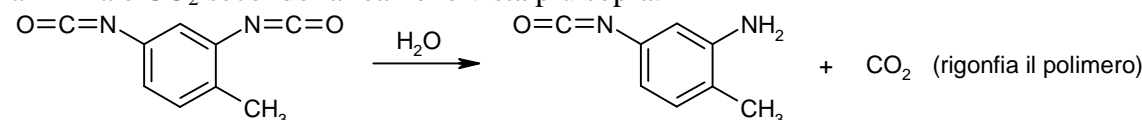
Gli isocianati reagiscono sul carbonio centrale parzialmente positivo con tutti i nucleofili. La reazione con acqua produce un acido carbammico instabile che subito decarbossila formando un'ammina.



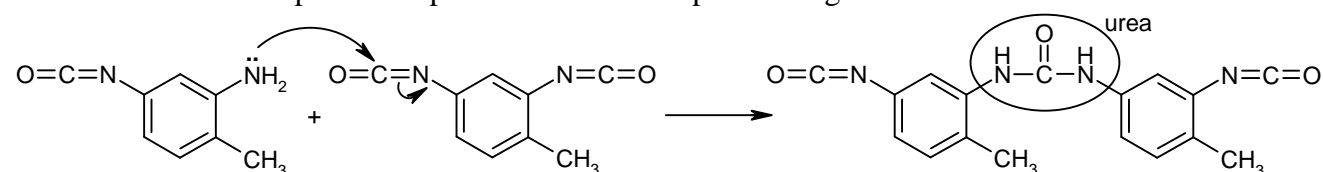
La reazione di un isocianato con un alcol produce un uretano (ammide ed estere dell'acido carbonico). La più famosa sintesi di questo tipo è forse quella del poliuretano a partire dal 2,4 toluendiisocianato TDI e dal glicole etilenico. (In realtà il TDI è una miscela 80/20 dei due isomeri 2,4 e 2,6).



La reazione di un isocianato con un'ammina porta alla sintesi di un'urea (doppia ammidate dell'acido carbonico) come accade nella preparazione del poliuretano espanso. Se si aggiunge una piccola quantità di acqua durante la sintesi del poliuretano, una piccola quantità di isocianato si trasforma in ammina e CO₂ secondo la reazione vista più sopra.



L'ammina viene incorporata nel polimero in crescita perchè reagendo con l'isocianato forma urea.



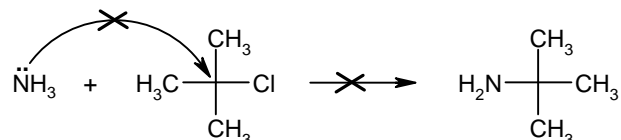
I gruppi isocianato rimasti reagendo con glicole etilenico formano un poliuretano nel quale alcuni legami sono di urea, inoltre la CO₂ formata fa rigonfiare il polimero trasformandolo in una schiuma, chiamata poliuretano espanso.

Nitrili

Sintesi di Ritter

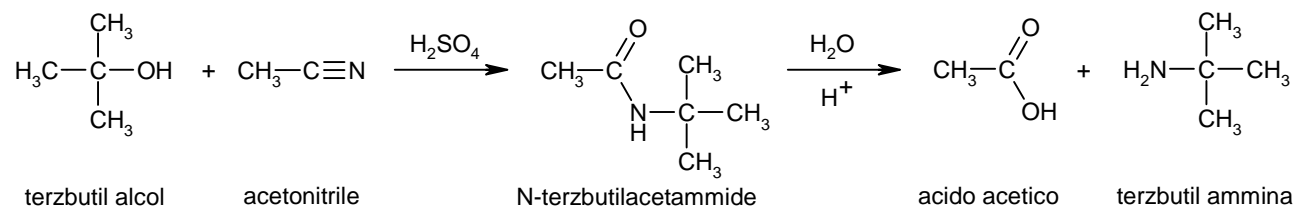
La sintesi di ammine primarie terzalchiliche non è realizzabile con l'amminazione riduttiva perchè su un carbonio terziario non ci può essere il carbonile.

Le ammine primarie terzalchiliche non si possono preparare nemmeno per alchilazione dell'ammoniaca perchè le reazioni SN2 non funzionano sui carboni terziari.

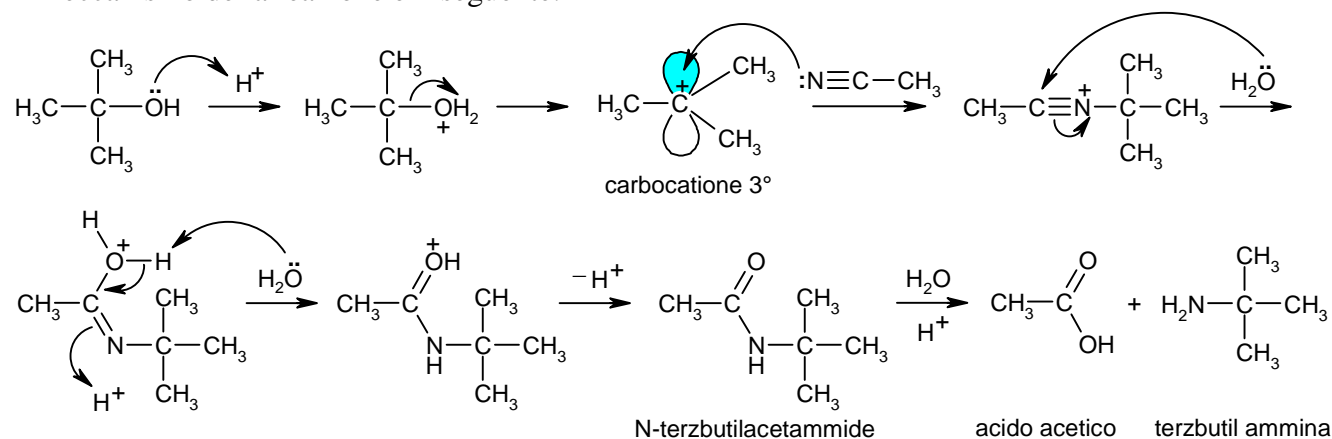


La sola strada percorribile per ottenere ammine primarie terzalchiliche è quella SN1 che sfrutta la stabilità del carbocatione terziario. Nelle condizioni acide necessarie per la produzione del carbocatione, però, l'ammoniaca è presente come ione ammonio non nucleofilo e quindi la reazione è ancora impossibile. Il solo azoto non protonato a pH acido, ma ancora nucleofilo per attaccare il carbocatione è quello del nitrile (pKa -11). I nitrili sono poco nucleofili e poco basici perchè il doppietto di non legame dell'azoto è legato con forza in un orbitale sp molto elettronegativo. La velocità delle reazioni SN1, però, non dipende dalla forza del nucleofilo, dato che il passaggio lento è la produzione del carbocatione, quindi anche un nucleofilo debole come acetonitrile è in grado di reagire in modo conveniente.

Il carbocatione terziario che serve alla reazione si può ottenere dal corrispondente alcol per trattamento con acido solforico. La reazione si realizza quindi sciogliendo l'alcol terzbutilico in acetonitrile e poi aggiungendo acido solforico. Si forma acetammide con l'azoto legato al terzbutile. La reazione può anche fermarsi a questo stadio. L'idrolisi dell'ammide permette di ottenere l'ammina primaria terzalchilica.



Il meccanismo della reazione è il seguente:

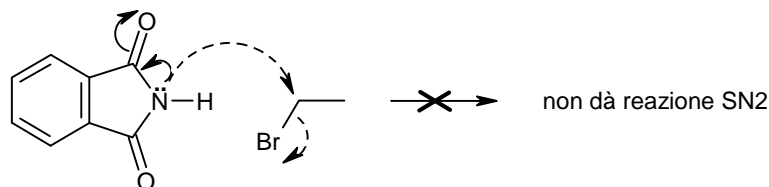


Ammidi e immidi

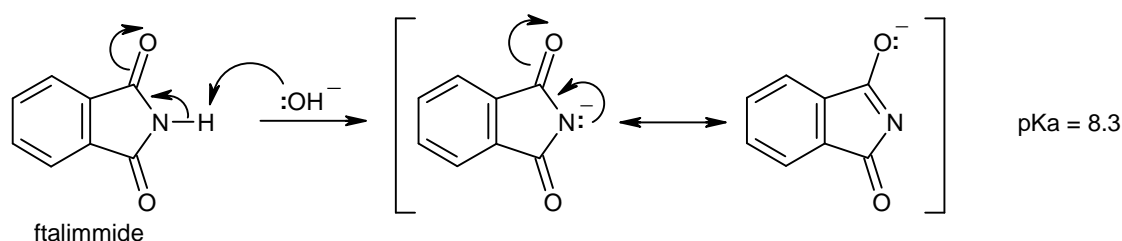
Sintesi di Gabriel delle ammine primarie

Abbiamo visto che le ammine primarie si possono preparare con una reazione SN2 tra ammoniaca e un alogenuro alchilico, ma la reazione è insoddisfacente perchè non si può fermare dopo la prima alchilazione. La sintesi di Gabriel risolve questo problema usando al posto dell'ammoniaca, l'anione della ftalimmide.

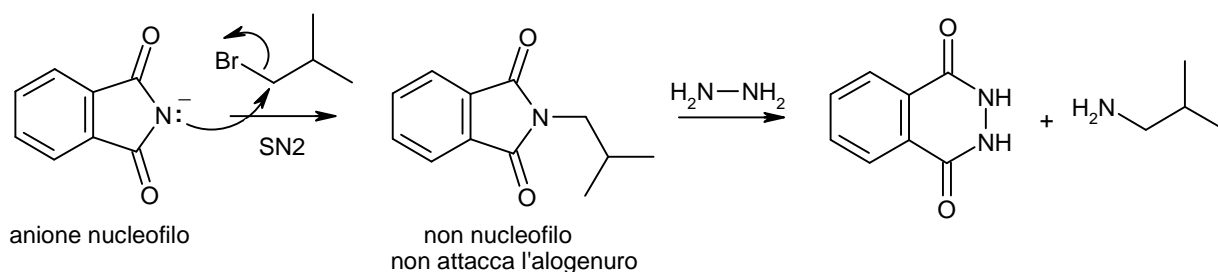
La ftalimmide non è basica nè nucleofila perchè il doppietto di non legame dell'azoto è impegnato nella risonanza con i due carbonili e anche perchè il loro effetto induttivo ne diminuisce la disponibilità.



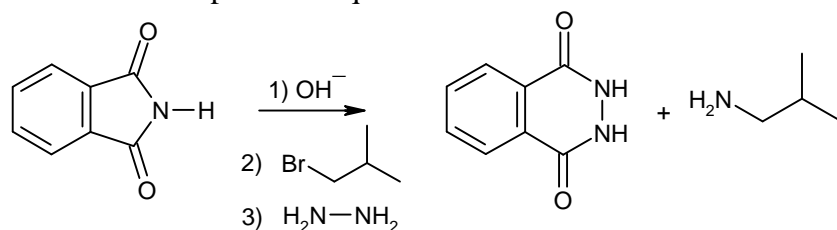
La ftalimmide, al contrario, è leggermente acida (pKa 8.3) e con KOH è convertita completamente nel suo anione.



L'anione della ftalimmide è la specie nucleofila che può reagire via SN2 con un alogenuro alchilico primario o secondario. La ftalimmide alchilata che si forma, invece, non è nucleofila e quindi la reazione si ferma dopo la prima alchilazione e permette di ottenere ammine primarie in modo pulito dopo l'idrolisi della ftalimmide alchilata con idrazina NH_2NH_2 .

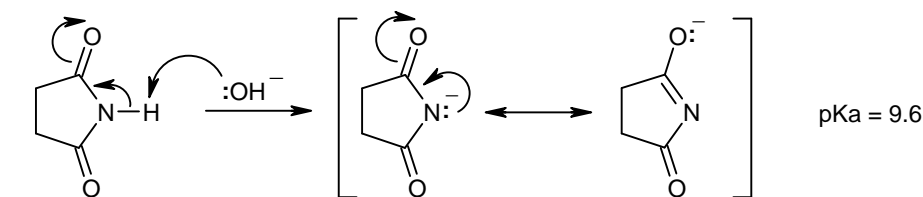


La reazione complessiva è quindi:



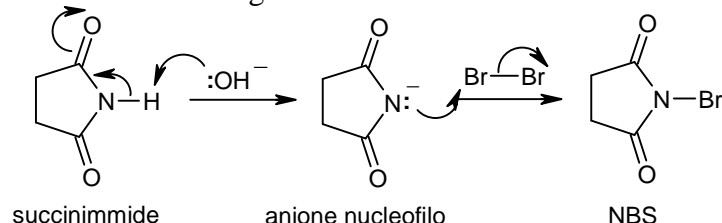
N-alogenazione delle immidi

Le immidi possono essere alogenate sull'azoto, perchè, per reazione con una base, vengono trasformate nel relativo anione che, essendo nucleofilo, può reagire con un alogeno. La N-bromosuccinimide, (NBS, usata nelle alogenazioni alliche) si prepara per reazione della succinimide con Br_2 ed NaOH .



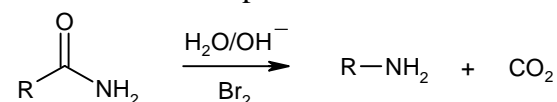
succinimide

La reazione è la seguente:

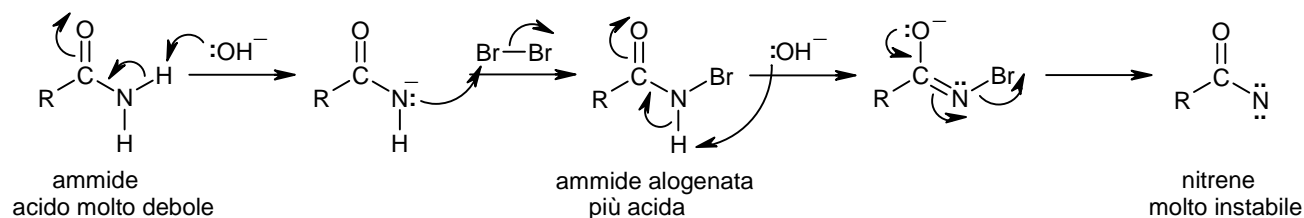


Degradazione di Hofmann

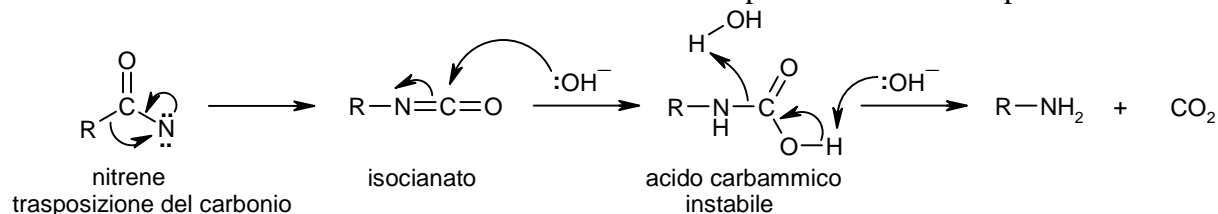
La degradazione (o riarrangiamento) di Hofmann trasforma un'amide in un'ammina primaria con un carbonio in meno per reazione dell'amide in ambiente basico in presenza di Br_2 .



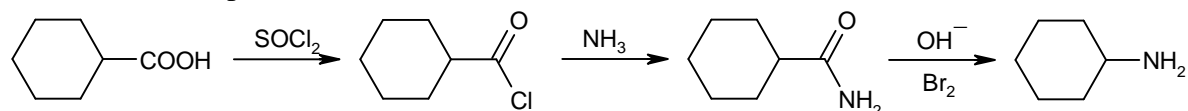
Il meccanismo della reazione è un po' complesso ed avviene in più passaggi. Sfrutta la debole acidità delle ammidi che in ambiente basico possono, almeno in parte, perdere un H^+ e alogenarsi sull'azoto. L'amide alogenata è ancora più acida e perde un altro H^+ , poi torna neutra perdendo Br^- per formare nitrene, una specie molto instabile nella quale l'azoto non ha l'ottetto elettronico.



Il nitrene subisce immediatamente una trasposizione: la catena di carboni si stacca dal carbonile e migra come anione verso l'azoto povero di elettroni formando un isocianato. Anche questo è instabile e somma OH^- per dare acido carbammico, un'altra specie instabile che decarbossila spontaneamente liberando l'ammina finale che ha un carbonio in meno rispetto all'amide di partenza.

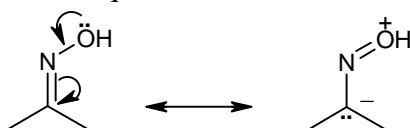


Nell'esempio seguente la degradazione di Hofmann conclude una catena di reazioni che produce cicloesammina partendo da acido cicloesancarbossilico.



Ossime

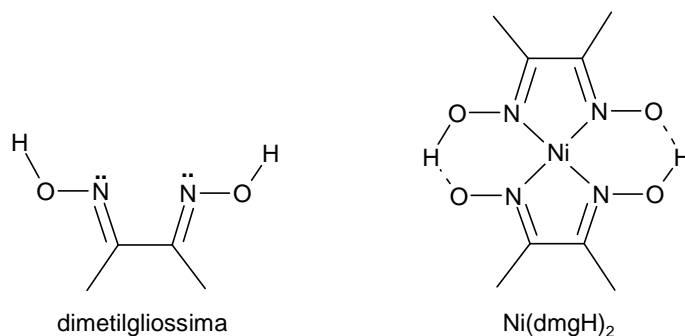
Le ossime sono un particolare tipo di immine in cui all'azoto è legato un gruppo OH. Questo sostituen- te rende le ossime molto più stabili delle immine perchè, per risonanza, si forma una parziale carica negativa sul carbonio che regge l'azoto che quindi è meno attaccabile dai nucleofili.



Le ossime si preparano per reazione di aldeidi e chetoni con idrossilammina (NH_2OH) come è descritto nel capitolo su aldeidi e chetoni. Il nome generico dei due tipi di ossima è aldossima e chetossima.

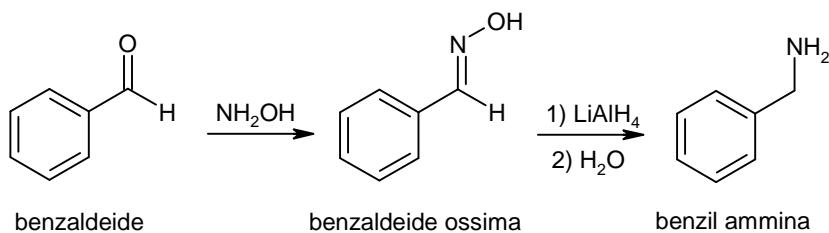
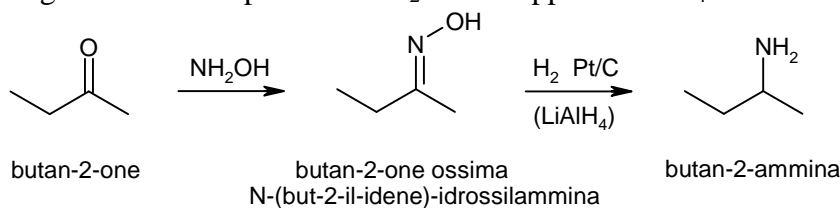


Le ossime sono anche agenti chelanti dei metalli. L'esempio più noto è la dimetilgliossima che forma un complesso planare molto stabile di color rosso col Ni^{2+} che viene usato in chimica analitica per determinazioni sia qualitative che quantitative del nichel.



Amminazione riduttiva

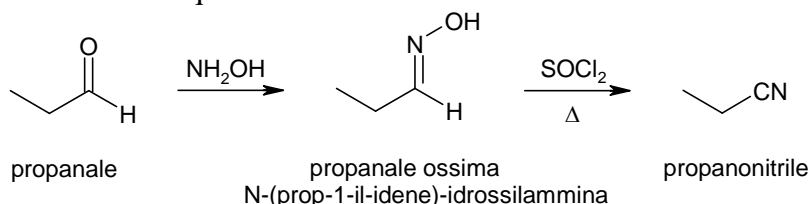
Le ammine primarie si possono ottenere per amminazione riduttiva di aldeidi e chetoni con ammoniaca, come abbiamo visto nel paragrafo sulle immine. Una variante di questa reazione usa **idrossilammina** al posto di ammoniaca dato che le ossime, intermedie della reazione, sono più stabili delle immine dell'ammoniaca e possono essere isolate. In questo modo le due reazioni, di sintesi dell'ossima e di riduzione ad ammina, possono avvenire in due momenti distinti evitando il rischio di polialchilazioni. L'agente riducente può essere H_2 e Pt/C oppure LiAlH_4 .



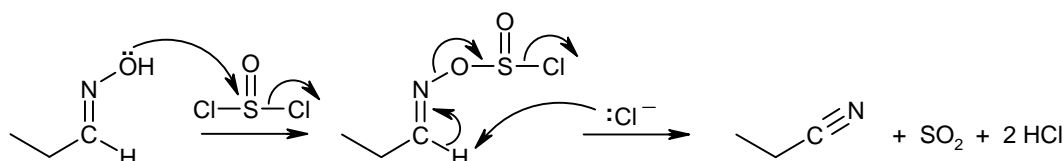
Disidratazione delle ossime

La reazione di disidratazione procede in modo del tutto diverso nelle ossime delle aldeidi e in quelle dei chetoni per cui le due reazioni verranno trattate separatamente.

Le ossime delle aldeidi, aldossime, se vengono disidratate formano nitrili. L'agente disidratante più conveniente è **cloruro di tionile** SOCl_2 , ma si può usare solo se nella molecola non ci sono altri gruppi sensibili come quelli alcolici che sarebbero disidratati a cloruri alchilici.

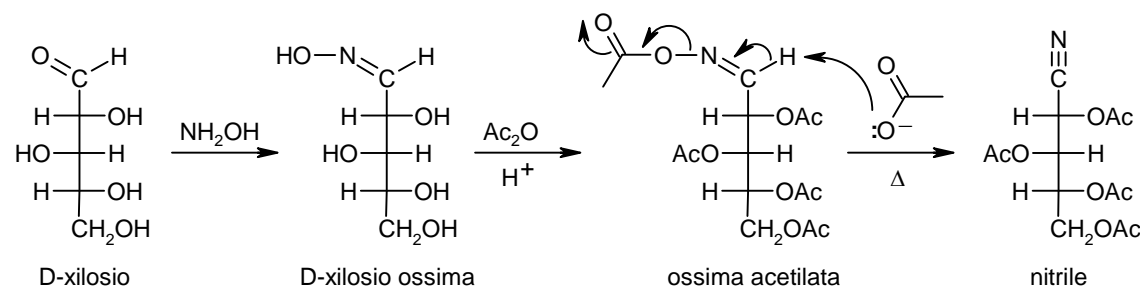


Il meccanismo della reazione di disidratazione inizia con l'attacco nucleofilo dell'OH dell'ossima al cloruro di tionile.



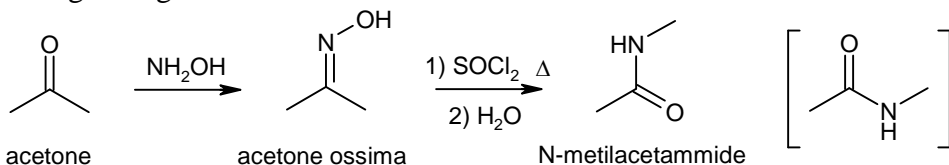
Un'eliminazione produce il triplo legame $\text{C}\equiv\text{N}$ liberando i sotto prodotti volatili SO_2 e HCl .

Questa reazione è usata nella degradazione di Wohl degli zuccheri, ma SOCl_2 deve essere sostituito con **anidride acetica** per non disidratare gli OH della catena. Il meccanismo della reazione resta quasi lo stesso.

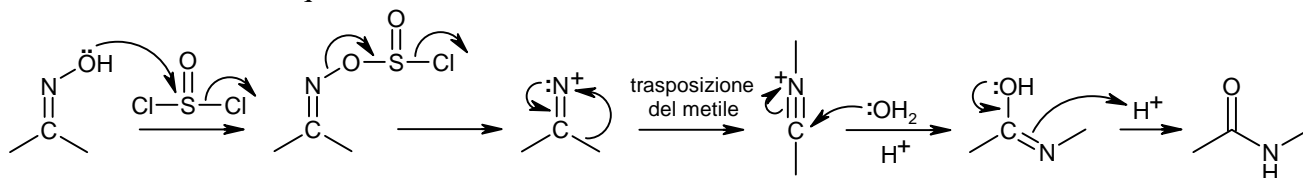


Usando anidride acetica, si sono acetilati anche i gruppi OH della molecola, ma possono essere liberati per transesterificazione con metossido di sodio senza compromettere l'integrità del nitrile.

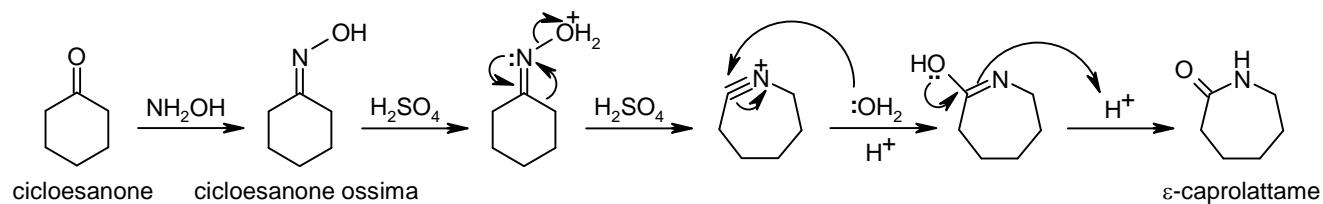
Le ossime dei chetoni, chetossime, non possono formare il nitrile con una eliminazione perchè non possiedono l'idrogeno da strappare sul carbonio dell'ossima. Quando reagiscono con SOCl_2 , le chetossime vengono comunque disidratate, ma sull'azoto che ha perso il gruppo OH traspone uno dei carboni sostituenti del chetone. La reazione è nota come trasposizione di Beckmann. Nell'esempio seguente, uno dei metili dell'acetone si sposta sull'azoto, si ottiene un'ammide con una struttura che si può immaginare generata dall'inserimento di un atomo di azoto tra il carbonile e uno dei carboni adiacenti.



Il meccanismo di reazione è mostrato qui sotto. Dopo la reazione con SOCl_2 , l'uscita di SO_2 lascia una carica positiva sull'azoto. Non essendoci un H^+ da strappare sul carbonio del carbonile, l'azoto povero di elettroni viene stabilizzato dalla trasposizione di CH_3^- che si stacca dal carbonio e migra sull'azoto, mentre sul carbonio giungono gli elettroni di non legame dell'azoto. Si forma un nitrile metilato all'azoto che somma acqua formando l'ammide finale.



La trasposizione di Beckmann è una reazione ben nota perchè è il passaggio chiave nella sintesi di ϵ -caprolattame, il monomero usato per la produzione industriale del nylon 6. La sintesi comincia dal cicloesanonone e usa acido solforico per disidratare l'ossima.



Il nome ϵ -caprolattame è in nomenclatura tradizionale.

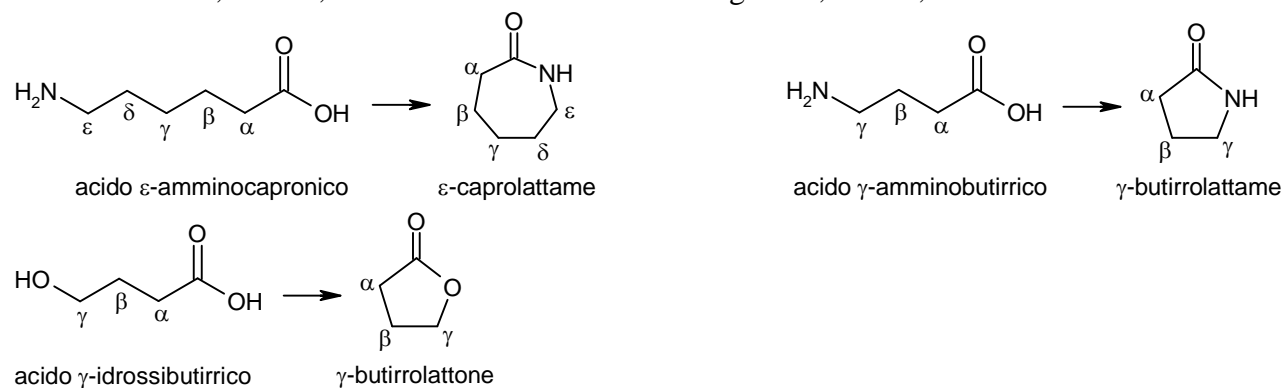
Lattame significa amide ciclica,

capro indica l'acido capronico,

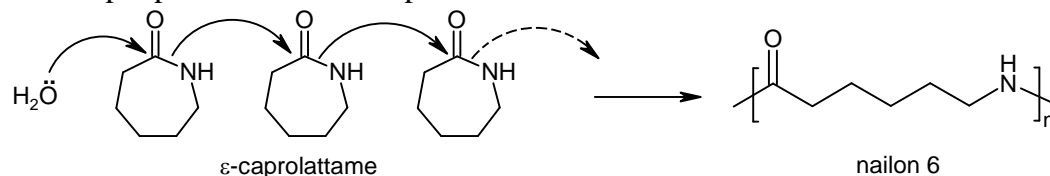
ϵ indica la posizione del gruppo amminico nella catena principale.

Quindi ϵ -caprolattame significa amide ciclica dell'acido ϵ -amminocapronico.

Un nome simile, lattone, in nomenclatura tradizionale significa, invece, estere ciclico.

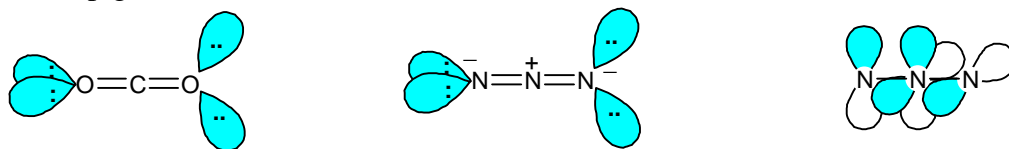


Il caprolattame è il monomero che si usa per la produzione del nylon 6, si tratta di un polimero che si ottiene per poliaddizione con apertura di anello.



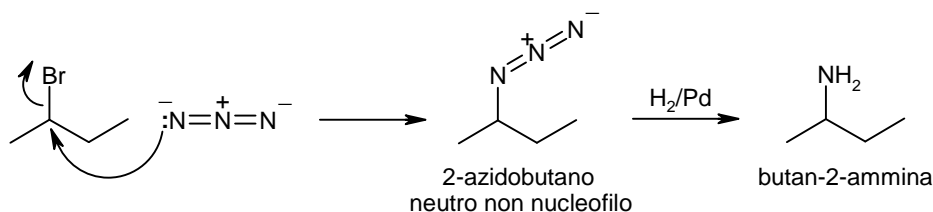
Azidi

Mentre l'acido azotidrico HN_3 è tossico ed esplosivo, la sodioazide NaN_3 e le azidi organiche si possono usare in relativa sicurezza. Lo ione azide N_3^- è nucleofilo ad entrambe le estremità ed ha una struttura lineare con l'azoto centrale ibridato sp e quelli laterali sp^2 , è isoelettronico della CO_2 e ne condivide la struttura lineare. Nella figura qui sotto, a sinistra e in centro, si vedono le strutture e gli orbitali sigma delle due molecole isoelettroniche CO_2 e N_3^- , mentre sulla destra è rappresentato il sistema di orbitali pigreco di N_3^- .

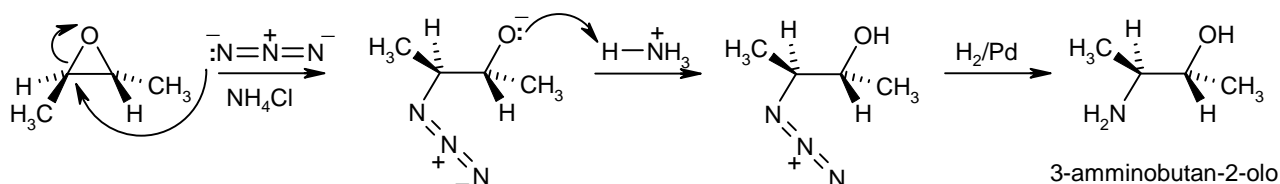


Sintesi di ammine primarie

Abbiamo visto che la reazione di alchilazione dell'ammoniaca per ottenere ammine primarie non è soddisfacente perchè può dare polialchilazione. Se, al posto dell'ammoniaca, si usa sodio azide NaN_3 , la reazione diventa ben controllabile perchè lo ione azide può alchilarsi una sola volta. L'ammina primaria viene generata in una reazione successiva per riduzione con H_2 e Pd o con LiAlH_4 , senza il rischio di ottenere anche ammine secondarie e terziarie.



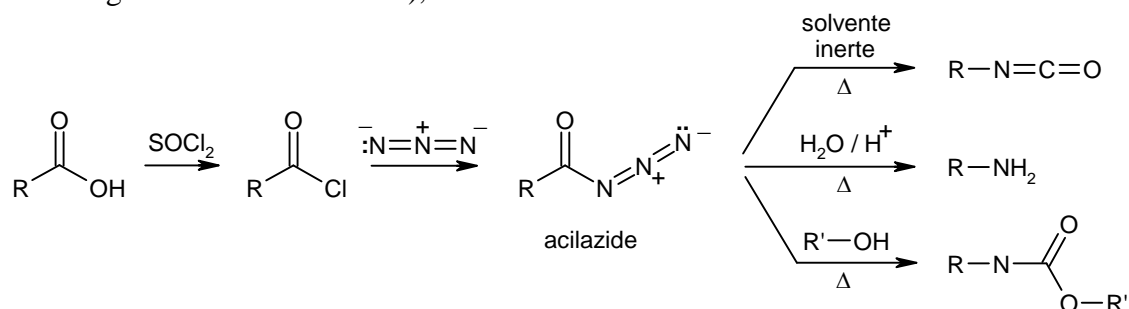
Le azidi formano ammine primarie anche reagendo con gli epossidi. La reazione va condotta in presenza di cloruro di ammonio per protonare l'ossigeno dell'alcol, senza formare acido azotidrico. Lo ione azide può attaccare su entrambi i carboni dell'eossido.



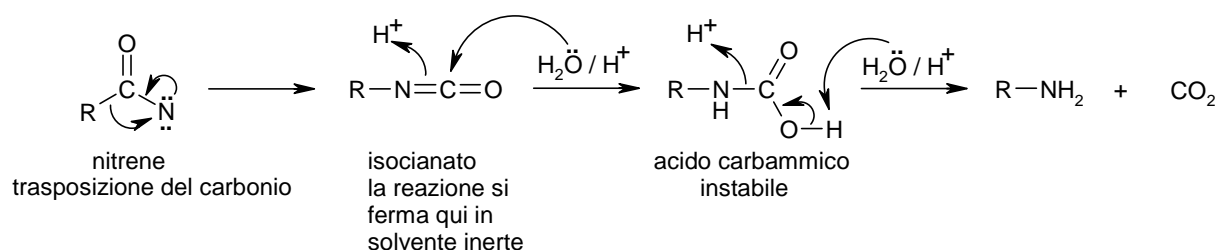
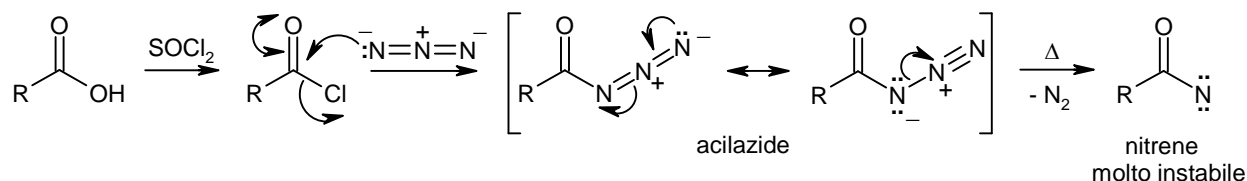
Se questa reazione fosse stata condotta con ammoniaca, l'ammina risultante avrebbe potuto attaccare un secondo epossido formando anche un'ammina secondaria.

Riarrangiamento di Curtius

Le acilazidi (azidi di acidi carbossilici) per riscaldamento danno una reazione analoga alla degradazione di Hofmann che ha il nitrene come intermedio chiamata riarrangiamento di Curtius. La reazione di Curtius è preferibile rispetto a quella di Hofmann perchè è più flessibile. Se viene condotta in solvente inerte, si può isolare l'isocianato, se invece la reazione è condotta in ambiente acquoso acido si ottiene l'ammina primaria con un carbonio in meno rispetto all'acido di partenza (lo stesso prodotto della degradazione di Hofmann), infine se l'isocianato è trattato con un alcol si ottiene un uretano.



L'acilazide che si forma per reazione di NaN_3 con il cloruro acilico, se riscaldata, perde azoto N_2 formando il nitrene, una molecola molto instabile nella quale l'azoto ha solo sei elettroni di valenza. Il nitrene subisce immediatamente una trasposizione con la catena di atomi di carbonio R che si sposta da C a N formando un isocianato. Se la reazione è condotta in solvente inerte, l'isocianato può essere isolato. Se invece l'acilazide è scaldata in ambiente acido acquoso, si forma l'ammina primaria.



Se l'acilazide è scaldata in solvente alcolico, l'intermedio isocianato reagisce con l'alcol per formare un uretano (chiamato anche carbammato, cioè estere dell'acido carbammico).

