

COURS DE CHIMIE ORGANIQUE

Deuxième partie

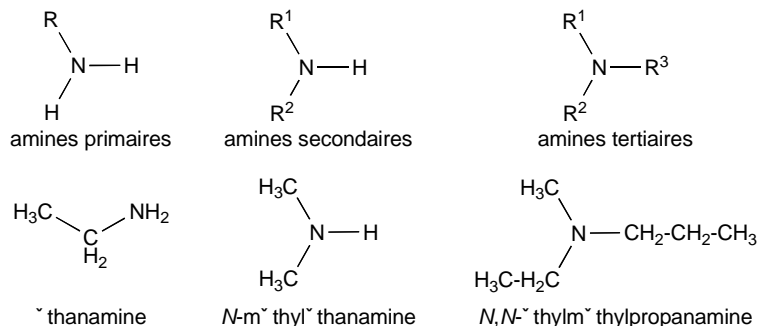
OR3

LES AMINES

I- Généralités

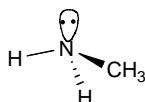
1- Nomenclature

Il existe trois classes d'amines :

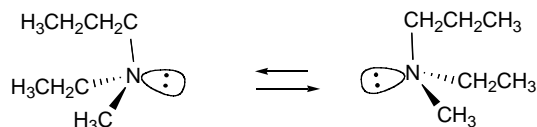


2- Structure

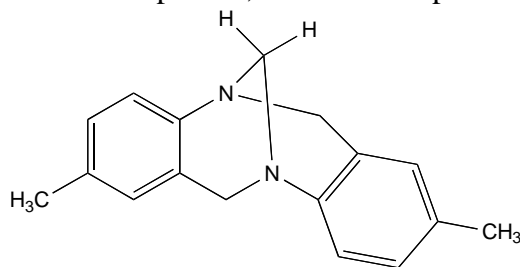
L'atome d'azote est tétraédrique :



La *N,N*-éthylméthylpropanamine est une molécule chirale dont les deux énantiomères sont en équilibre à cause de l'instabilité configurationnelle de l'atome d'azote qui peut inverser le tétraèdre. Il y a isomérisation à température ambiante. Ceci explique que cette amine soit toujours sous la forme d'un mélange racémique et donc sans activité optique.

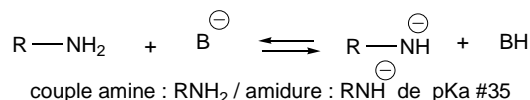


Si l'inversion de l'atome d'azote est empêchée, alors l'amine peut être optiquement active :



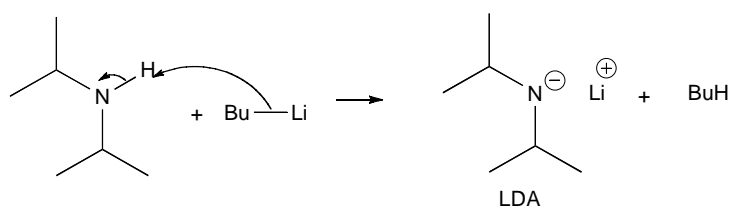
II- Réactions acido-basiques

1- Acidité des amines

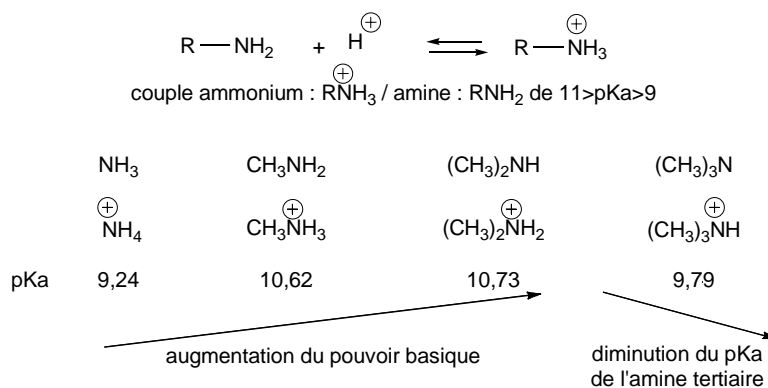


Les bases susceptibles de déprotonner une amine en sa base conjuguée (ion amidure) sont des bases fortes de $\text{pKa} > 35$.

Le diisopropylamidure de lithium (LDA) est une base très utilisée en synthèse organique, elle est formée à partir de la diisopropylamine.

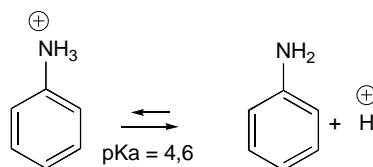


2- Basicité des amines

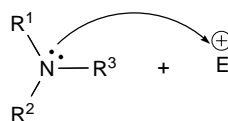


La basicité augmente avec la classe de l'amine à cause de l'effet inductif donneur des groupes alkyle. Dans le cas des amines tertiaires, l'encombrement stérique autour du doublet de l'atome d'azote et la solvatisation difficile de l'ammonium quaternaire diminuent leur pouvoir basique.

L'aniline ou aminobenzène a un pKa de 4,6 qui montre plutôt un caractère acide de l'ion anilinium : le doublet de la fonction amine est conjugué (engagé dans une résonance) avec le noyau aromatique :

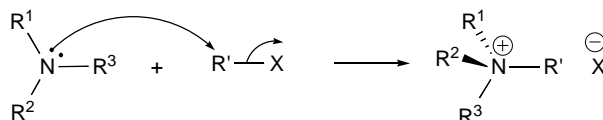


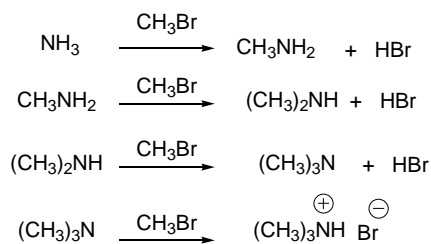
III-Pouvoir nucléophile des amines



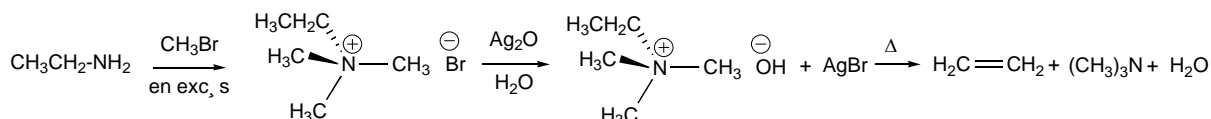
1-Alkylation des amines et élimination de Hofmann

L'alkylation de l'ammoniac, d'une amine primaire, d'une amine secondaire ou d'une amine tertiaire est réalisée par la substitution nucléophile de ces dérivés azotés sur un dérivé halogéné :

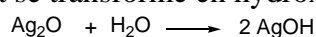




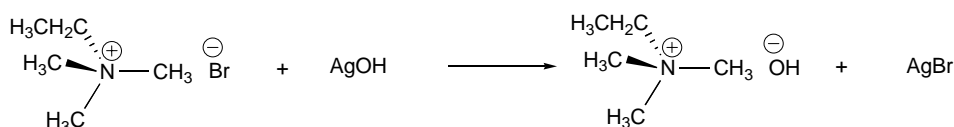
Exemple de l'éthanamine :



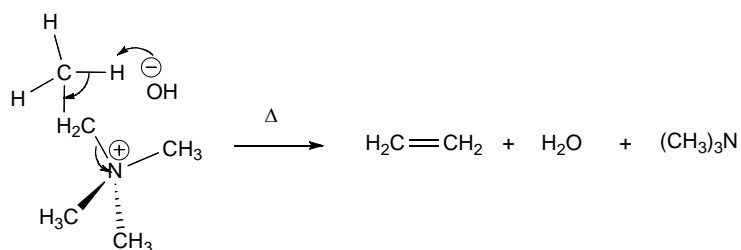
En présence d'eau, l'oxyde d'argent se transforme en hydroxyde d'argent :



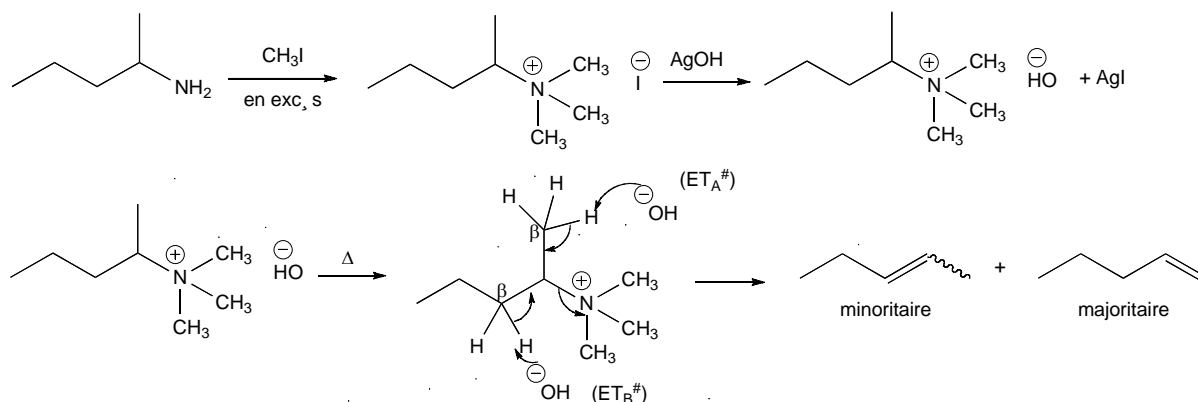
Le bromure de triméthyléthylammonium se transforme en hydroxyde de triméthyléthylammonium avec précipitation de bromure d'argent.



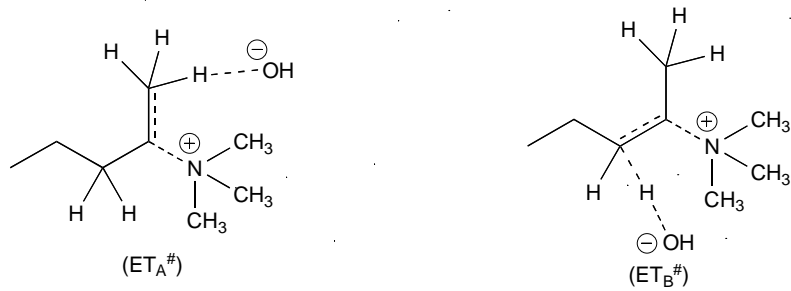
En chauffant l'hydroxyde d'ammonium, il s'effectue une réaction de β -élimination avec la triéthylamine comme groupe partant et la formation d'alcène : c'est l'élimination de Hofmann.



L'élimination de Hofmann, contrairement aux autres éliminations E_2 , conduit majoritairement à l'alcène le moins substitué : anti-Saytsev. Le nucléofuge est une amine tertiaire très encombrée, et le plus facile pour l'ion hydroxyle est d'arracher un proton sur le carbone le moins substitué :



L'état de transition de gauche est plus stable que celui de droite :



Donc l'élimination anti-Saytsev est plus rapide que l'élimination Saytsev, ce qui entraîne que le produit majoritaire est l'alcène le moins substitué.

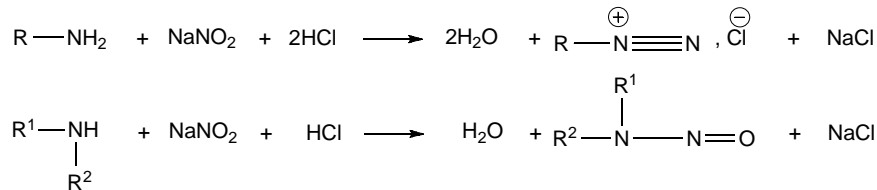
2- Désamination nitreuse

L'action des amines sur l'acide nitreux est spécifique de la classe d'amine.

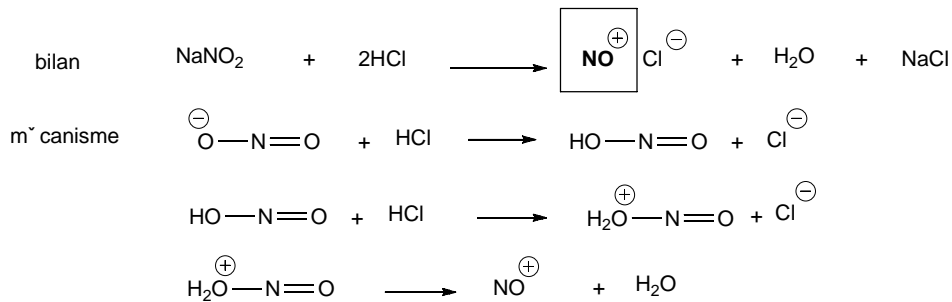
Les *amines primaires* réagissent pour donner un cation diazonium.

Les *amines secondaires* réagissent pour donner des nitrosamines.

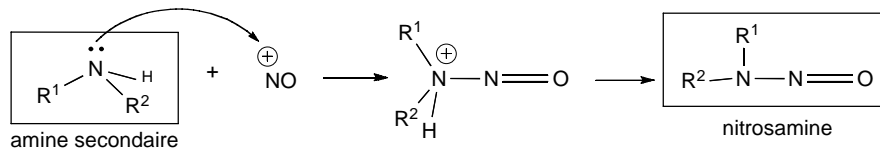
Les *amines tertiaires* ne réagissent pas.



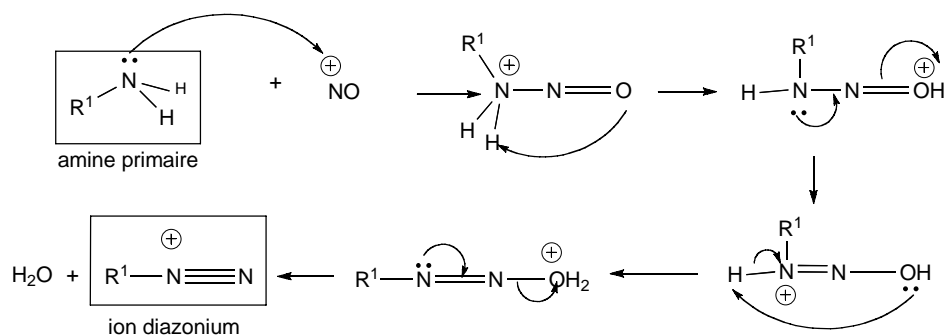
L'espèce réactive est le cation nitrosonium NO^+ .



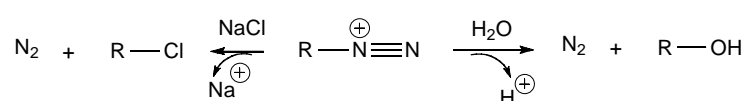
passage d'une amine secondaire à une nitrosamine :



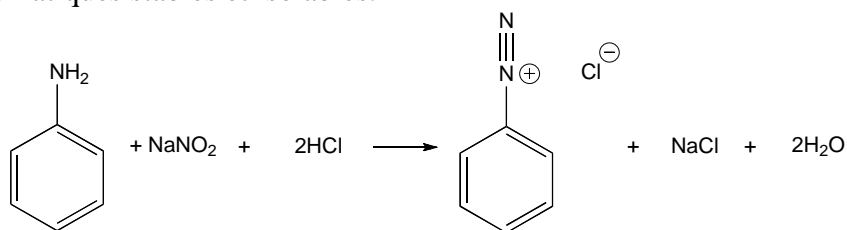
passage d'une amine primaire à un cation diazonium :



L'ion alkyldiazonium, très instable, réagit sur tout nucléophile présent dans la solution en éliminant du gaz diazote (N₂). Par exemple, avec l'eau il se forme un alcool primaire tandis qu'un sel d'halogénure donne un halogénoalcane primaire.

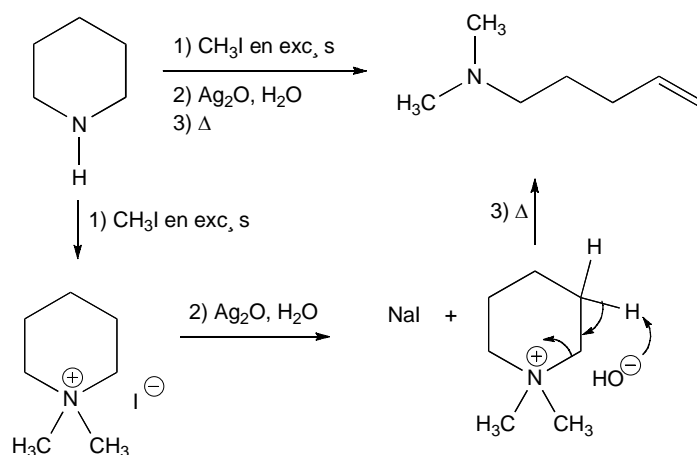


Les amines aromatiques réagissent comme les amines primaires et se transforment en sels de diazonium aromatiques stables et isolables.

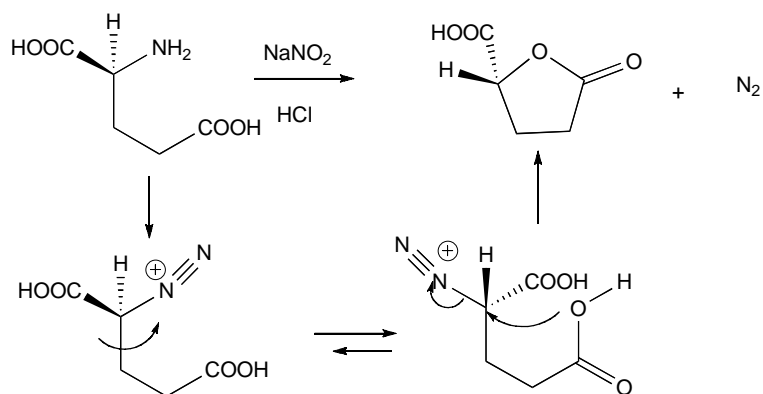


3- Applications

a) Élimination de Hofmann sur une amine endocyclique



b) Substitution nucléophile intramoléculaire sur un sel de diazonium primaire

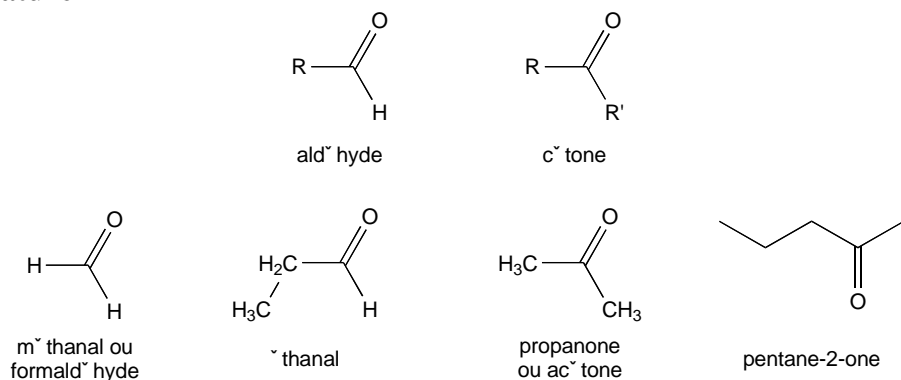


Les additions nucléophiles d'amines sur les dérivés carbonylés et / ou sur des dérivés d'acide seront traitées dans les chapitres suivants.

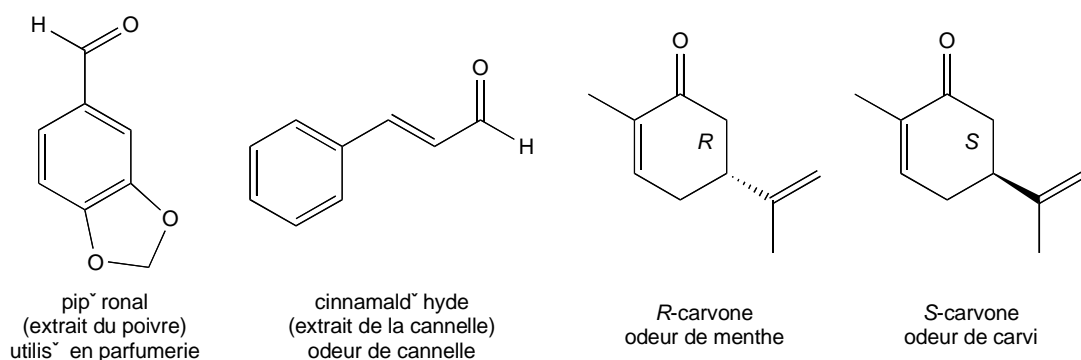
LES DÉRIVÉS CARBONYLÉS

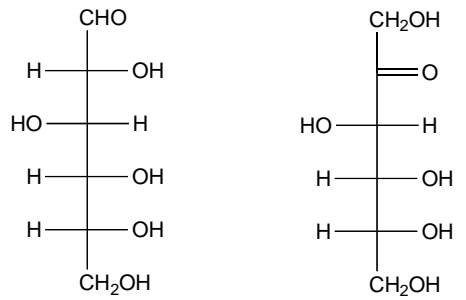
I-Généralités

1-Nomenclature



Les aldéhydes et les cétones sont très abondants dans la nature et dans nos vies quotidiennes : ce sont d'excellents solvants (acétone utilisé en salle de TP), des parfums (*R* ou *S* carvone) ou des arômes (pipéronal, cinnamaldéhyde ...) et des composés biologiquement importants (carbohydrates :aldoses et cétones).



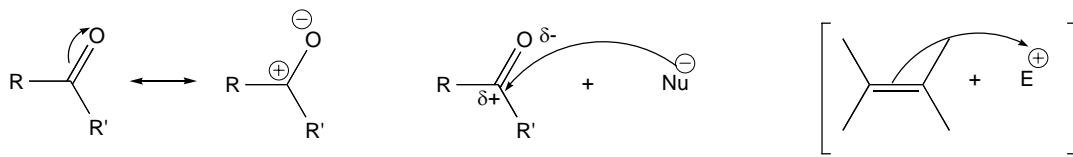


aldose : D-glucose

c^ose : D-fructose

2- Caractère électrophile des carbonyles

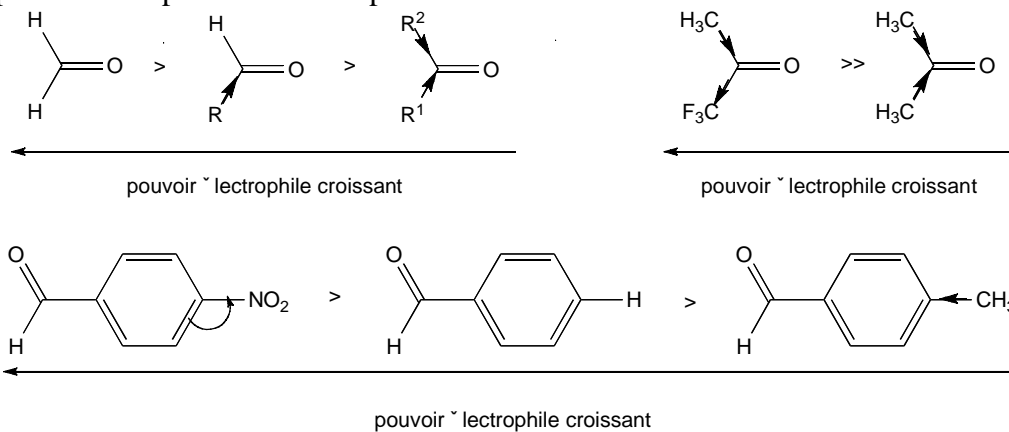
L'atome de carbone de la double liaison C=O est électrophile et réagit sur les entités nucléophiles. Ce qui est totalement différent de l'atome de carbone de la double liaison C=C qui réagit sur les électrophiles (voir chapitre sur les alcènes).



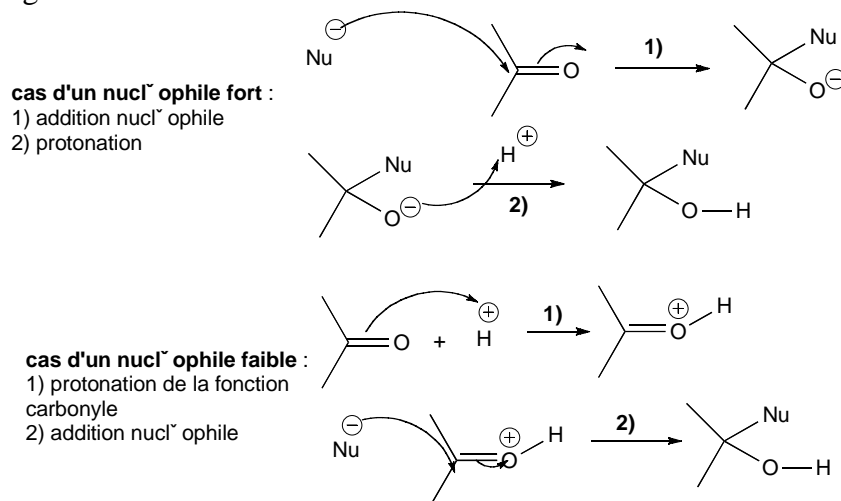
II- Additions nucléophiles sur les dérivés carbonyles

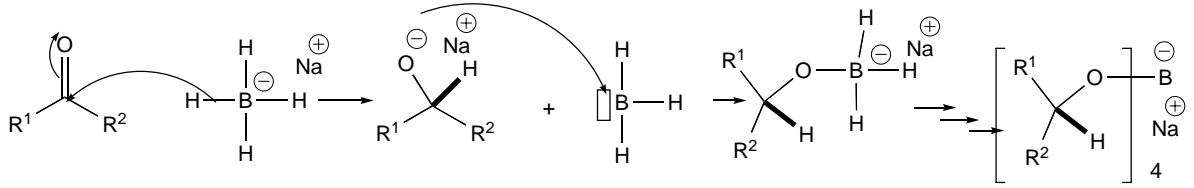
1- Étude générale

a) comparaison des pouvoirs électrophiles



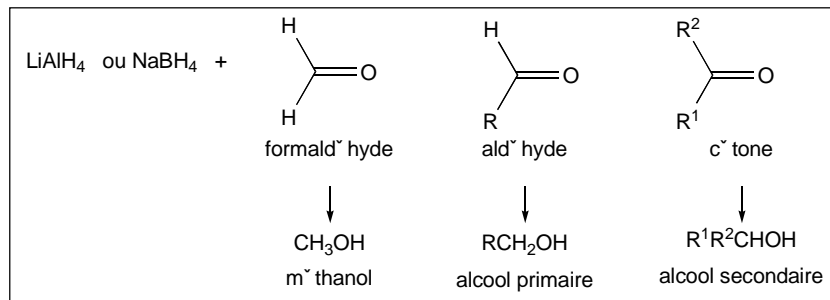
b) mécanismes généraux





Puis, suit l'hydrolyse acide de l'alcoolate de bore.

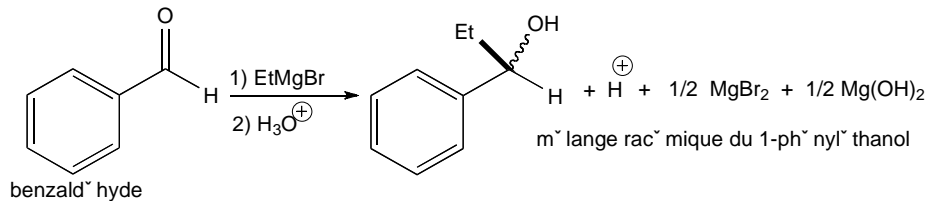
En résumé, l'addition d'hydrure sur un aldéhyde ou une cétone conduit, après hydrolyse acide, à des alcools :



b) Addition des réactifs de Grignard (voir chapitre sur les dérivés halogénés, paragraphe V)

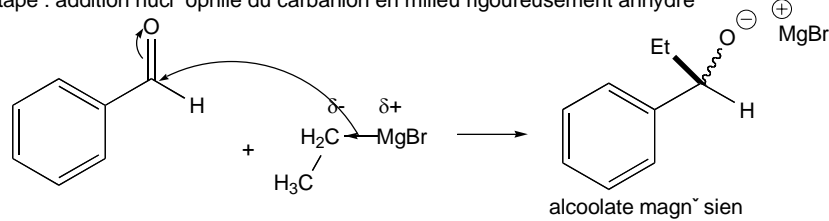
addition du bromure d'éthylmagnésium sur le benzaldéhyde :

bilan :

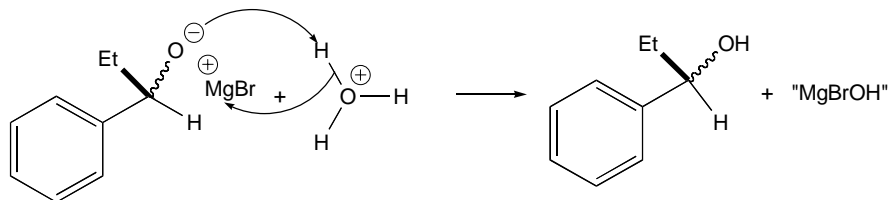


mécanisme :

1, première étape : addition nucléophile du carbanion en milieu rigoureusement anhydre

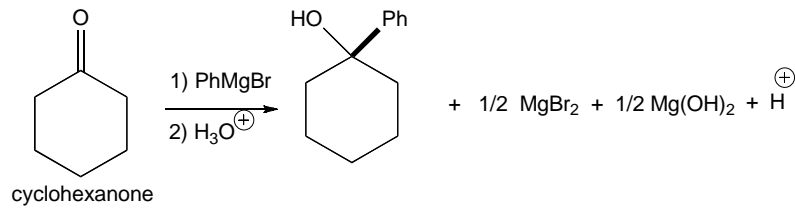


2, deuxième étape : hydrolyse de l'alcoolate magnésien en milieu acide



Le mécanisme est identique sur une cétone.

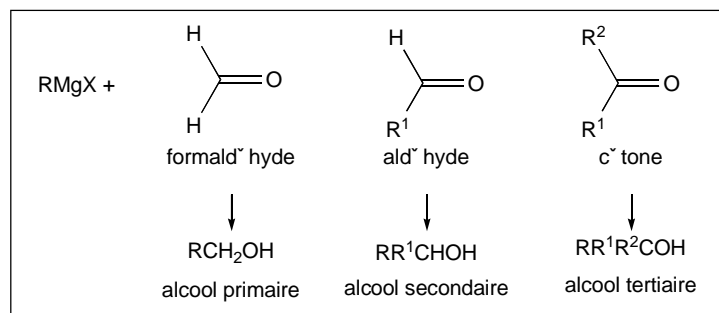
Bilan de l'addition du bromure de phénylmagnésium sur la cyclohexanone :



L'addition de réactifs de Grignard sur les dérivés carbonyles résulte de la **réaction d'un carbone nucléophile sur le carbone électrophile** de la double liaison C=O. C'est une méthode très utilisée pour **créer de nouvelles liaisons Carbone-Carbone**. Les conditions réactionnelles de la première étape d'addition doivent être rigoureusement contrôlées sachant qu'une trace d'eau ou d'acide faible détruit le dérivé organométallique (voir chapitre sur les dérivés halogénés, paragraphe **V-3**).

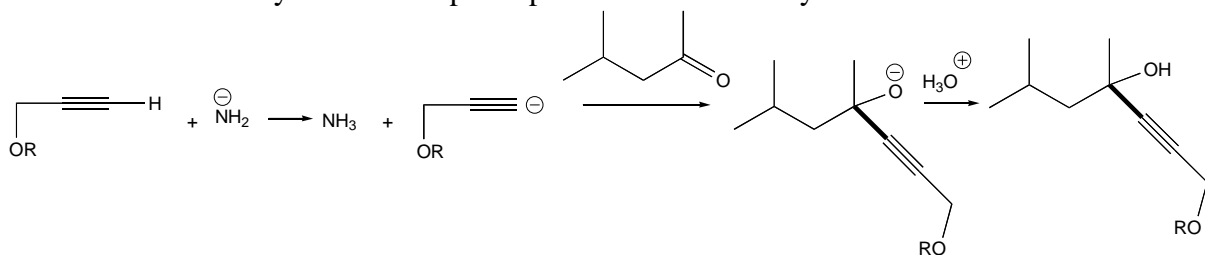
L'addition de réactifs de Grignard sur les dérivés carbonyles peut entraîner la **formation d'un carbone stéréogène**. En l'absence de contrainte stéréochimique, les deux configurations *R* et *S* sont obtenues sans sélectivité, ce qui explique la formation de mélanges racémiques.

En résumé, l'addition de R-MgX sur un aldéhyde ou une cétone conduit, après hydrolyse acide, à des alcools :



c) Addition d'un carbanion / dérivé organométallique

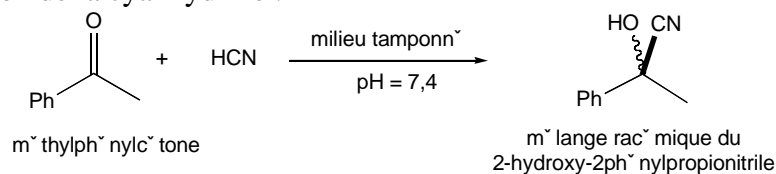
Addition d'un ion alcynure obtenu par déprotonation d'un alcyne terminal :



d) Addition de cyanure CN⁻

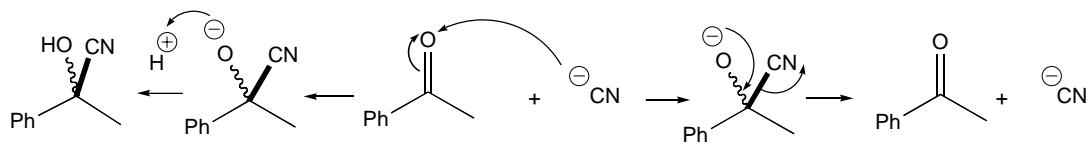
Autre méthode pour créer une liaison C-C

Bilan de formation de la cyanhydrine :



Le mécanisme montre que le milieu tamponné est nécessaire. Si le pH est trop acide, alors HCN n'est pas assez dissocié pour donner le nucléophile CN⁻. Si le pH est trop basique, on ne

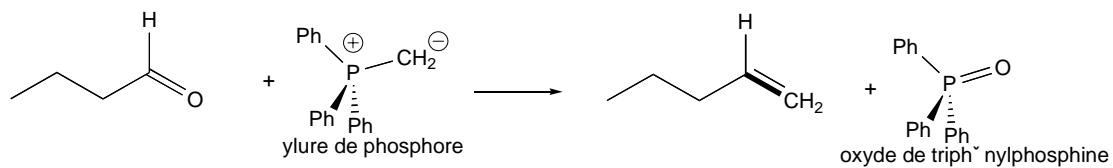
protonne pas le cyano-alcoolate intermédiaire, qui redonne le réactif de départ, avec élimination de CN^- (c'est ce qu'on appelle la réaction de rétrocyanhydrine qui retourne en arrière vers la cétone).



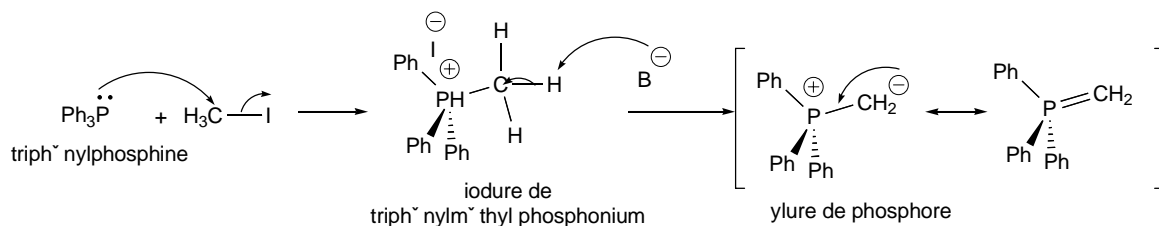
L'addition d'un ion cyanure sur un dérivé carbonyle conduit à une cyanhydrine.

e) Addition d'un ylure de phosphore : réaction de Wittig

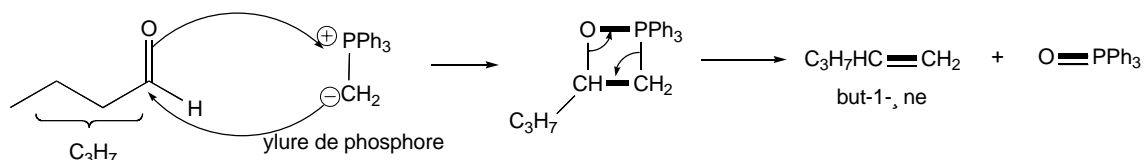
La réaction de Wittig (Georg Wittig, chimiste allemand, 1897-1987, prix Nobel en 1979) est une réaction d'oléfination : elle transforme un aldéhyde en alcène.



La formation d'un ylure de phosphore implique l'action d'une base sur le sel de phosphonium. La déprotonation a lieu sur le carbone situé en α de l'atome de phosphore, l'ylure de phosphore ainsi formé est stabilisé par résonance :



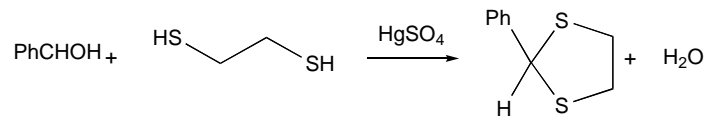
L'addition nucléophile de l'ylure de phosphore sur l'aldéhyde conduit à un intermédiaire cyclique à 4 chaînons (phosphobétaine) qui évolue pour donner l'alcène et l'oxyde de triphénylphosphine. La formation de $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$ est très favorable d'un point de vue énergétique puisque la liaison $\text{P}=\text{O}$ est très stable avec $E = 575\text{kJ/mol}$; ce qui fait dire que l'atome de phosphore est oxophile (il a des affinités pour l'atome d'oxygène).



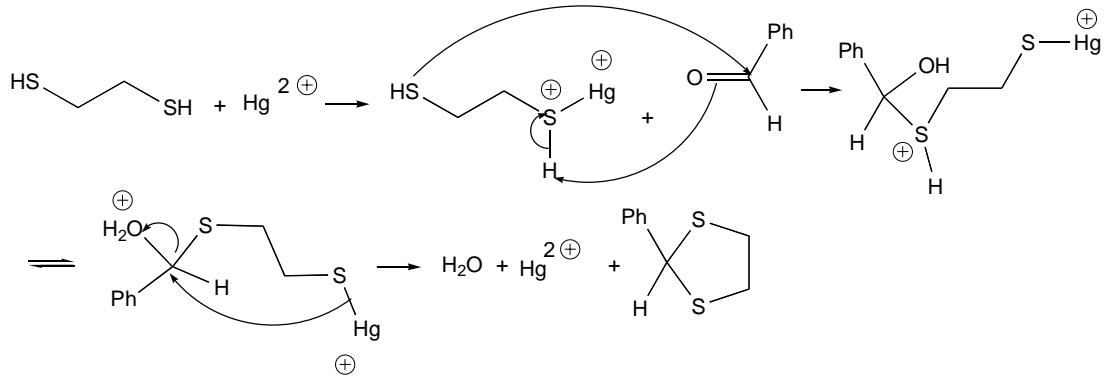
La base qui permet de former l'ylure de phosphore, la structure du sel de phosphonium, le solvant et la température de la réaction sont des facteurs qui influencent cette réaction et en particulier qui orientent le déroulement stéréochimique vers un alcène majoritaire *Z* ou *E*. Nous ne rentrerons pas dans ces explications au niveau du L₂.

3- Additions nucléophiles avec activation préalable du dérivé carbonyle

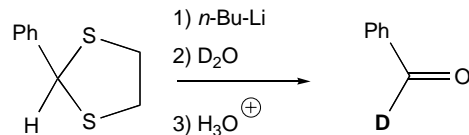
a) Addition de H_2O : formation d'hydrates



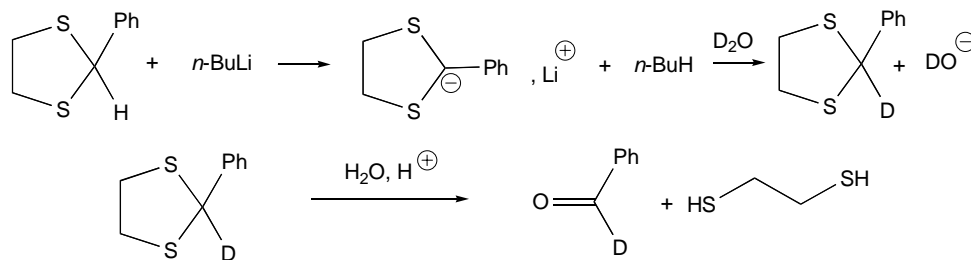
Il s'agit du mécanisme de la protection d'un aldéhyde sous forme de thiocétal, en présence d'ions mercuriques Hg^{2+} :



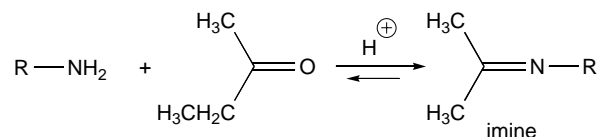
Application

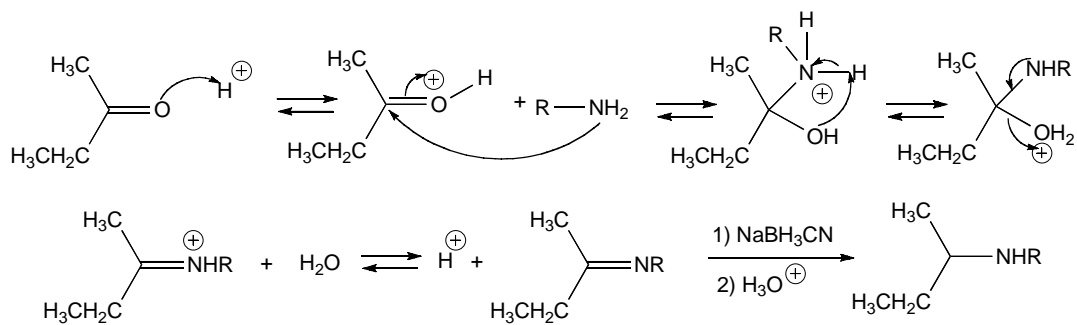


Le butyllithium ($\text{p}K_a = 40$) peut déprotonner le carbone qui porte les deux atomes de soufre pour former un carbanion stabilisé, avec le contre-cation Li^+ . Ce carbanion est stabilisé grâce à la délocalisation de la charge négative dans les orbitales d des atomes de soufre. Ce carbanion est facilement « reproté » dans l'eau lourde par échange acide-base avec un ion D^+ , pour conduire au thiocétal deutéré qui peut être hydrolysé en milieu acide pour conduire au benzaldéhyde deutéré.



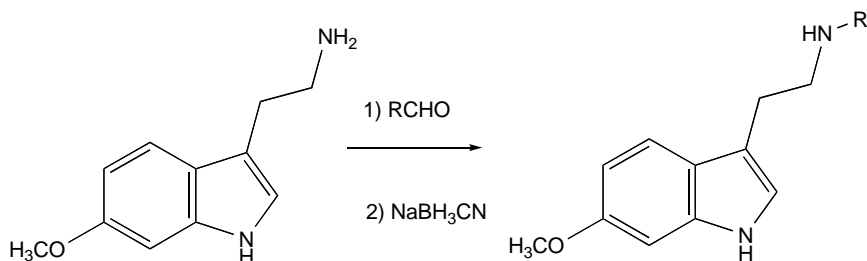
d) Addition d'une amine primaire : formation d'une imine





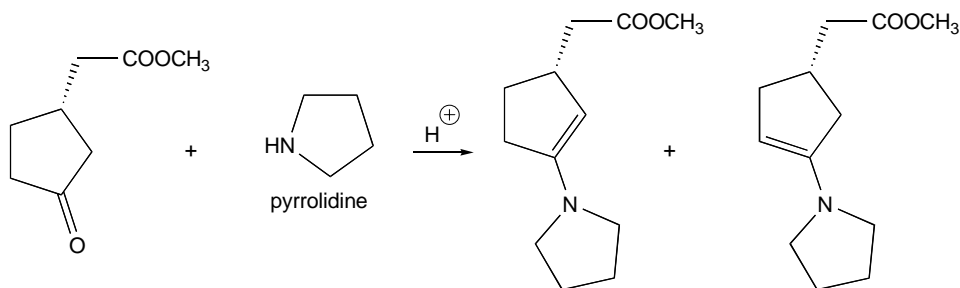
La formation d'imine est réversible et l'addition de H_2O sur l'imine conduit au dérivé carbonyle initial. C'est pourquoi l'imine est souvent réduite *in situ* par du cyanoborohydrure de sodium.

Une des étapes d'une synthèse totale de la Réserpine, un alcaloïde très actif sur le système nerveux central, est la réaction de la 6-méthoxytryptamine sur un aldéhyde complexe représenté ici par la formule RCHO . Cette réaction est suivie de la réduction chimiosélective de la fonction imine par le cyanoborohydrure de sodium (NaBH_3CN) pour conduire à une amine secondaire.

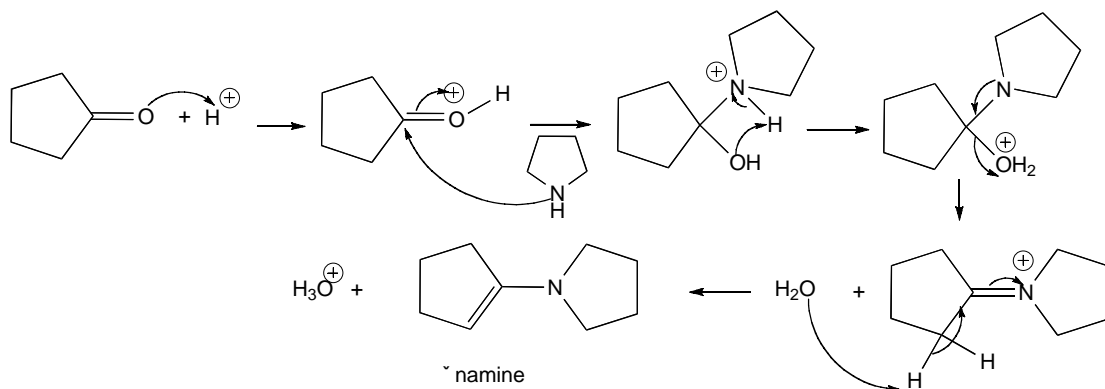


e) Addition d'une amine secondaire : formation d'une énamine

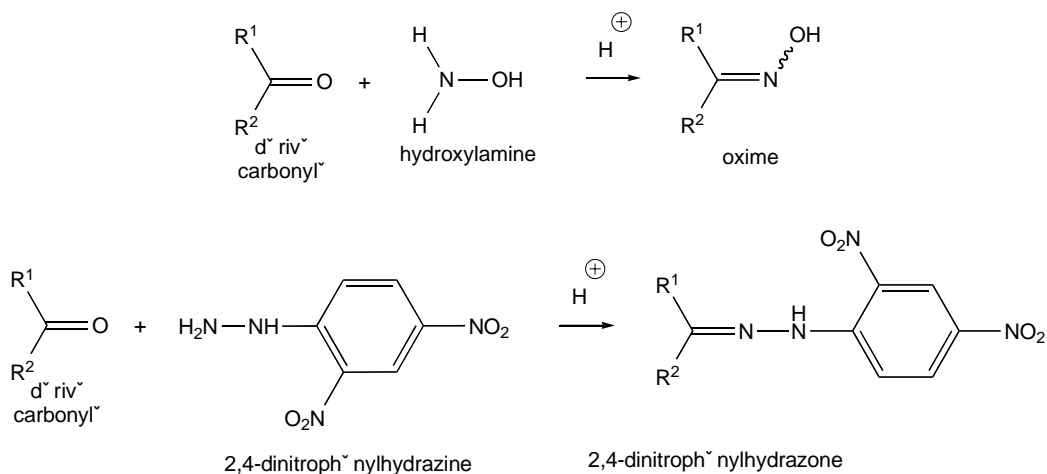
Voici une des étapes de la synthèse du jasmonate de méthyle, isolé de l'huile essentielle de jasmin, qui fait réagir un cétoester sur une amine secondaire, la pyrrolidine, en milieu acide.



Mécanisme



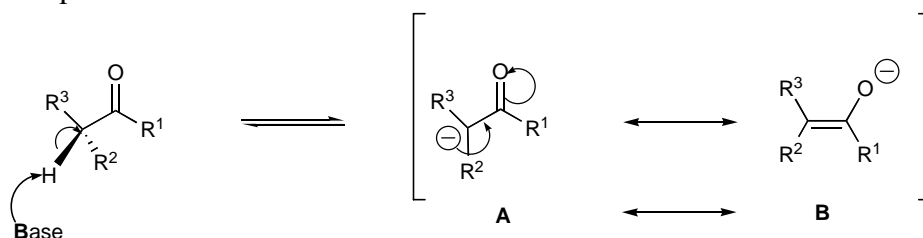
f) Addition d'autres dérivés azotés



III- Acidité en α de la liaison C=O

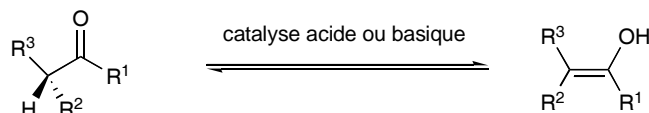
1- Ions énolates

Un composé carbonylé qui possède un proton en α peut être déprotonné par une base sachant que le pKa d'un tel proton vaut entre 18 et 28. Sa base conjuguée est le carbanion **A**, stabilisé par délocalisation du doublet d'électrons π sur trois centres. La forme mésomère **B** est l'énolate correspondant.

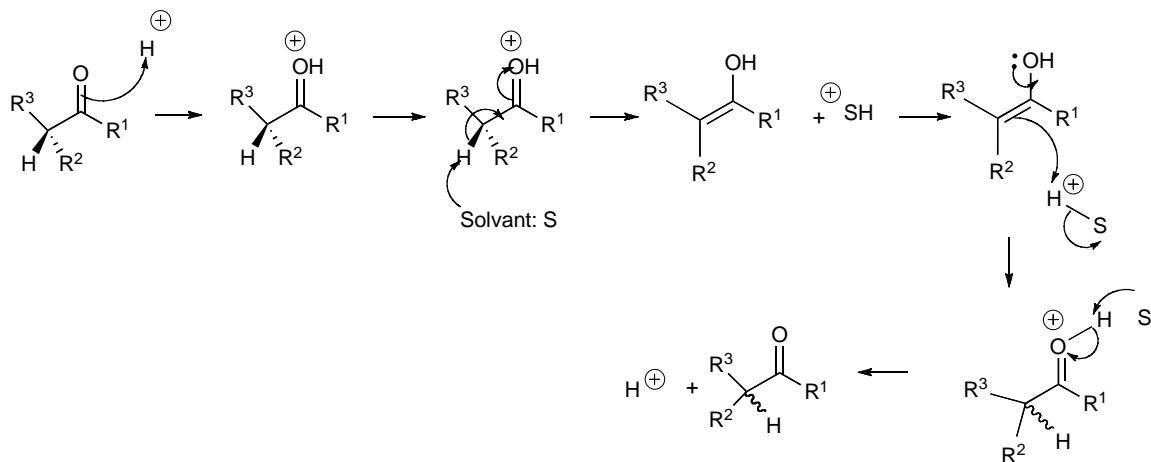


2- Équilibre céto-énolique

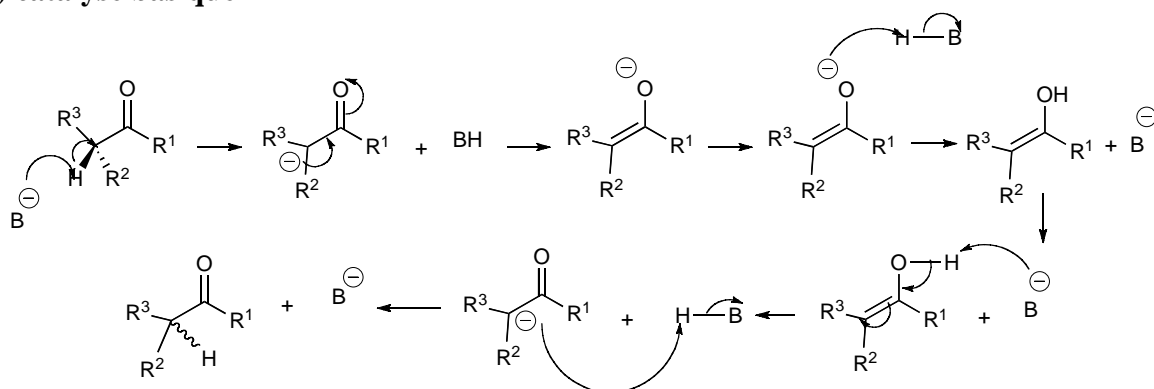
Cette propriété acido-basique en α de la fonction carbonyle est à l'origine d'un équilibre entre deux formes tautomères : la cétone et l'énol. Cet équilibre céto-énolique est catalysé soit par un acide soit par une base.



a) catalyse acide

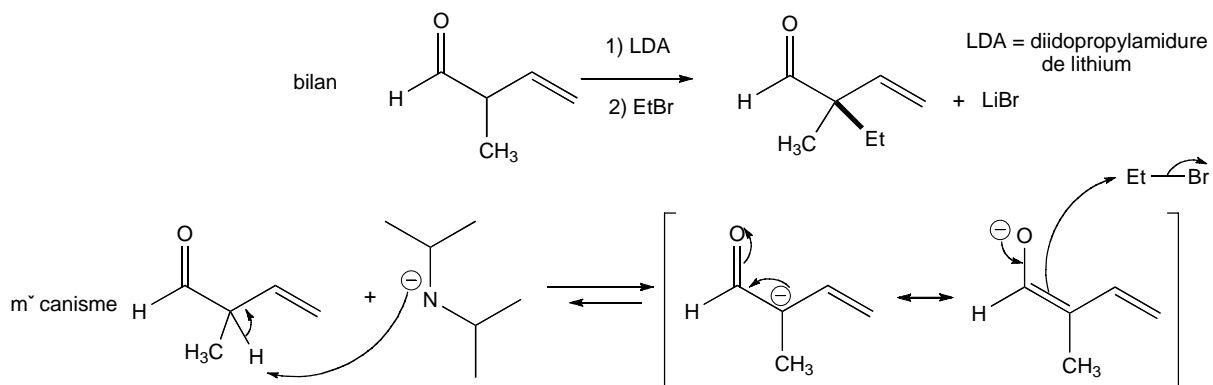


b) catalyse basique

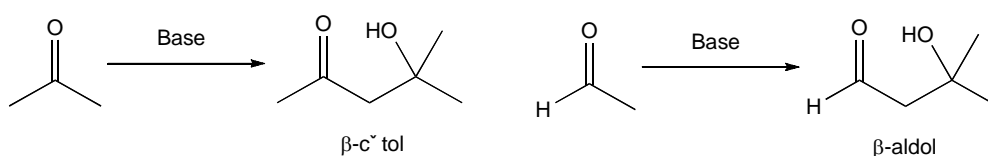


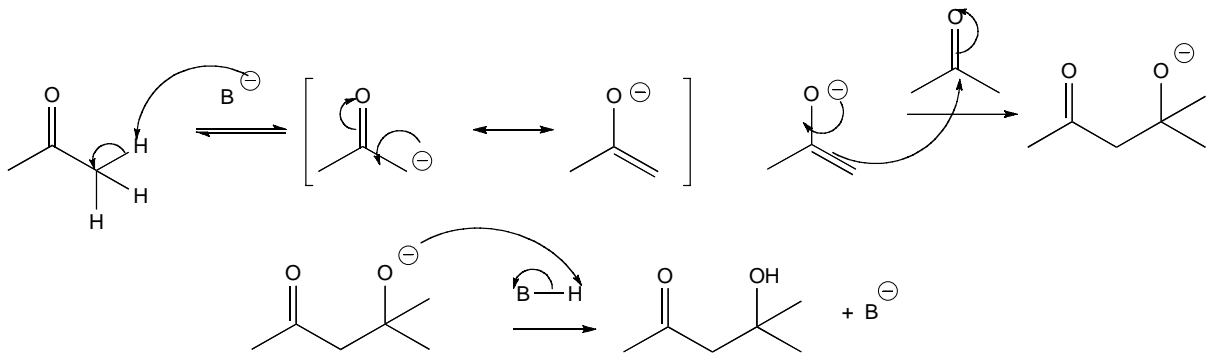
3-Réactivité des ions énolates

a- Alkylation des énolates

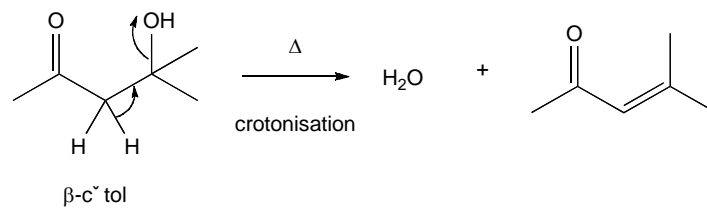


b- Aldolisation

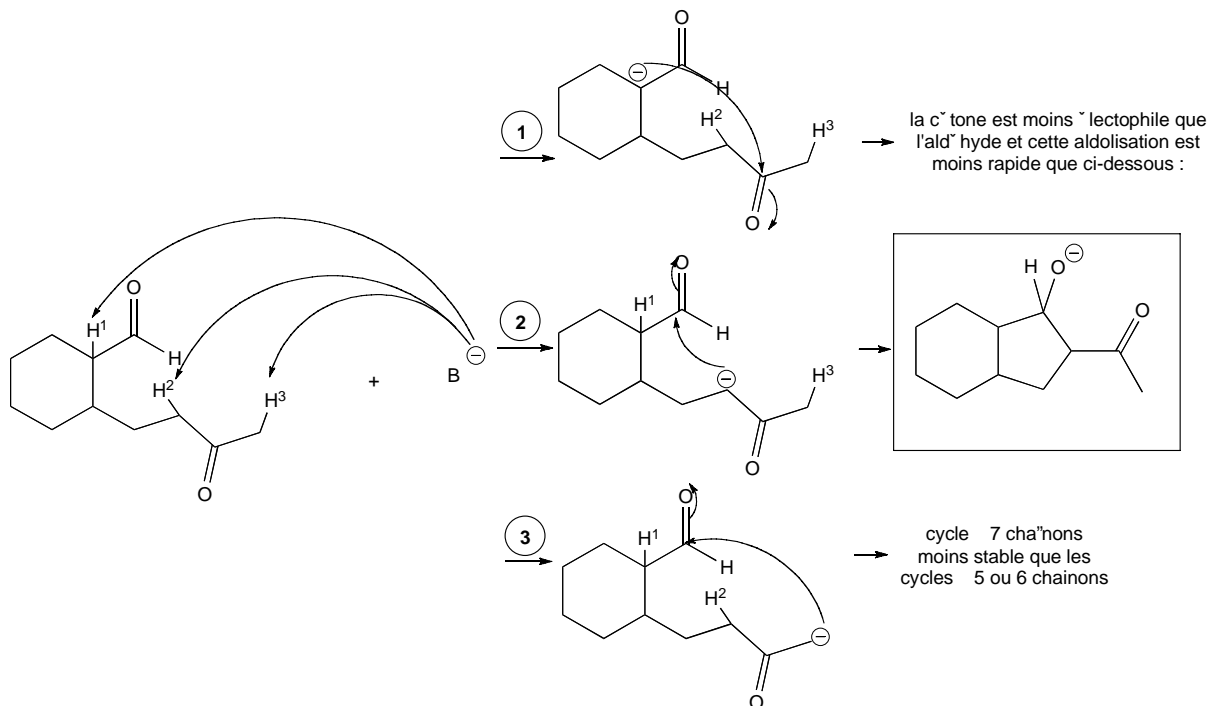


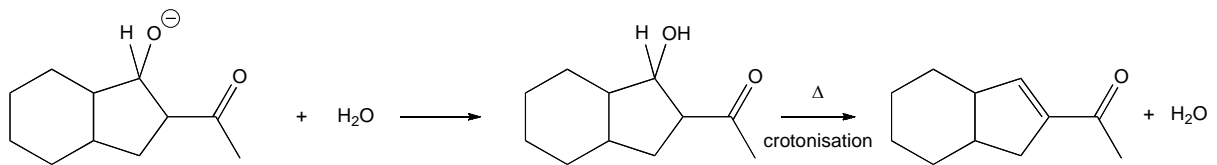


Le β -cétol obtenu est un composé bifonctionnel qui porte une fonction cétone et une fonction alcool. A partir d'un aldéhyde on obtient un β -aldol. Par chauffage, les β -cétols et les β -aldols se déshydratent (β -élimination d'une molécule d'eau en milieu acide ou basique) et conduisent à une cétone ou un aldéhyde α,β -insaturé. Cette réaction s'appelle une crotonisation et forme une double liaison C=C conjuguée avec la fonction carbonyle.



Application à un exemple d'aldolisation intramoléculaire :



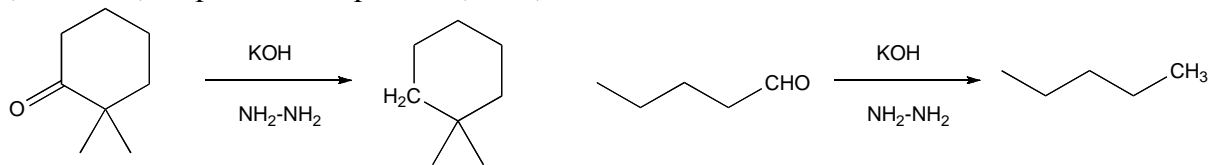


IV- Réactions d'oxydo-réduction des dérivés carbonylés

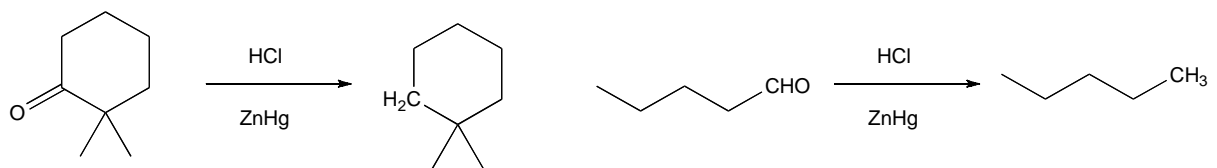
1- Réactions de réduction

a- réduction de C=O en CH₂

Réduction des aldéhydes et des cétones selon la réaction de Wolf-Kishner avec l'hydrazine (NH₂-NH₂) en présence de potasse (KOH)

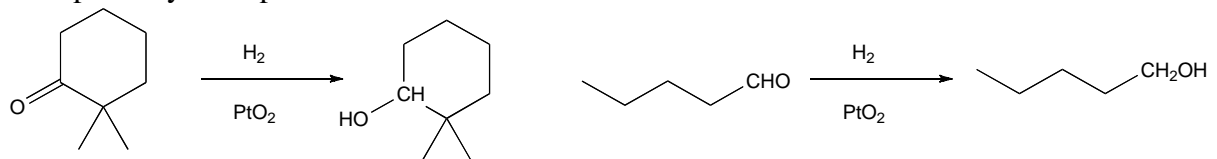


Réduction des aldéhydes et des cétones selon la réaction de Clemmensen par l'amalgame de zinc (ZnHg) en milieu acide chlorhydrique (HCl) à chaud

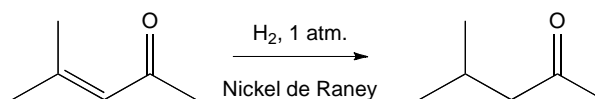


b- réduction de C=O en CHOH

Réduction par hydrogénation catalytique avec du dihydrogène et un catalyseur métallique par exemple l'oxyde de platine



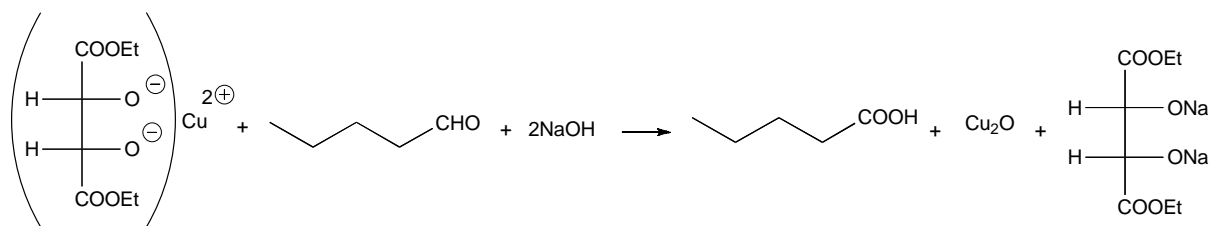
Remarque : l'hydrogénation d'une double liaison C=O est beaucoup moins rapide que l'hydrogénation d'une double liaison C=C, de sorte que on peut hydrogéner sélectivement un alcène sans toucher à la fonction carbonyle d'un composé bifonctionnel :



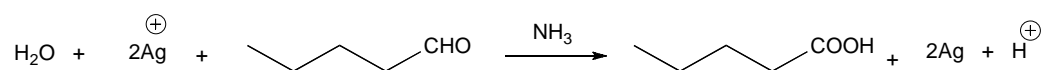
2- Réactions d'oxydation

a- Oxydation spécifique des aldéhydes (illustration de leur caractère réducteur)

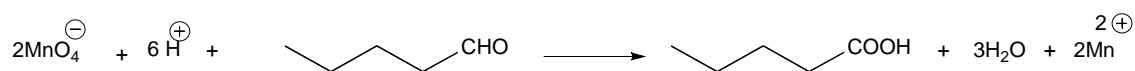
Oxydation par la liqueur de Fehling (tartrate de cuivre II en milieu basique). Les cétones ne réagissent pas. Les aldéhydes sont oxydés en acides carboxyliques correspondants avec formation d'un précipité rouge brique d'oxyde cuivreux.



Oxydation par le réactif de Tollens (sel d'argent ammoniacal). Les cétones ne réagissent pas. Les aldéhydes sont oxydés en acides carboxyliques correspondants avec formation d'un miroir d'argent (dépôt d'argent métallique).



Oxydation par le permanganate de potassium à froid. Les cétones ne réagissent pas.



b- Oxydation des aldéhydes et des cétones

Oxydation par le permanganate de potassium à chaud.

