

15. Les Alcools

15.1 Nomenclature et généralités

15.2 Structures électroniques et géométriques

15.3 Propriétés physiques

15.4 Propriétés spectroscopiques

15.5 Méthodes de préparations

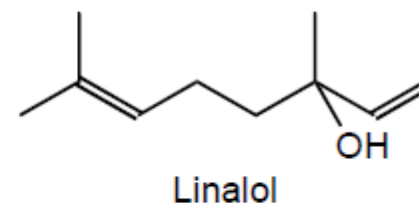
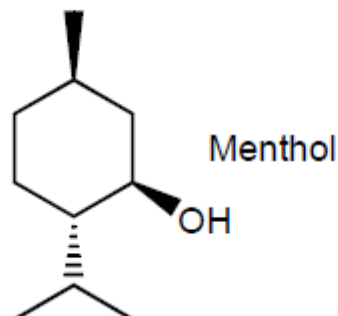
15.6 Réactivités

15.1 Nomenclature et généralités

Définition: Les **alcools** sont des espèces chimiques dont un atome de carbone tétragonal, lié lui-même à des atomes de carbone ou d'hydrogène, porte un groupe hydroxyle OH. Ils sont notés ROH.

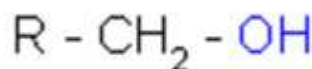
Exemples:

EtOH

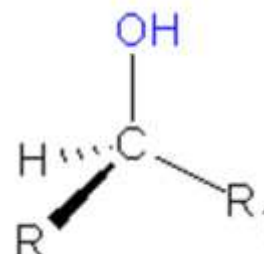


Classes d'alcools. Tout comme les dérivés halogénés, les alcools sont regroupés selon le nombre d'atomes de carbone liés à l'atome de carbone tétragonal qui porte le groupe OH.

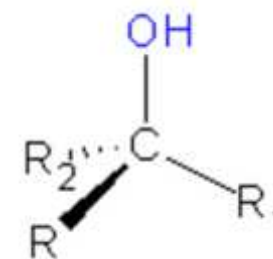
- Si présence de 2 OH = diol
- Si > 2 OH = polyol



Primaire

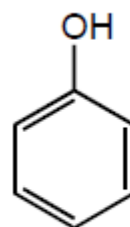


Secondaire

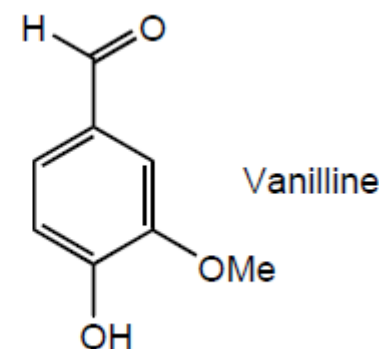


Tertiaire

Des alcools particuliers : les phénols. Le groupe OH est lié à un atome trigonal appartenant à un cycle aromatique tel que le benzène. Les phénols possèdent une réactivité particulière.

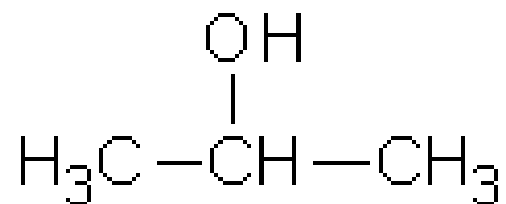


Phénol



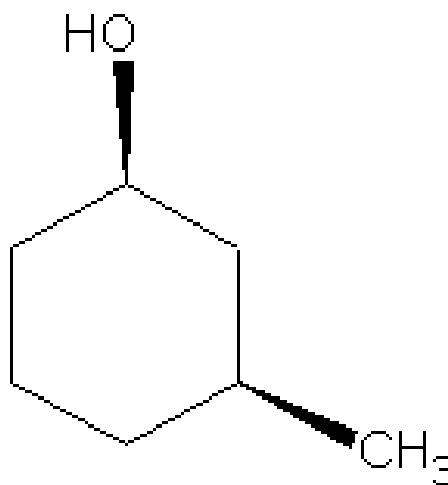
15.1 Nomenclature et généralités

Le suffixe **-ane** de l'alcane correspondant est remplacé par le suffixe **ol**.



Propan-2-ol

Les alcools cycliques sont des cycloalcanols



cis-3-méthylcyclohexanol

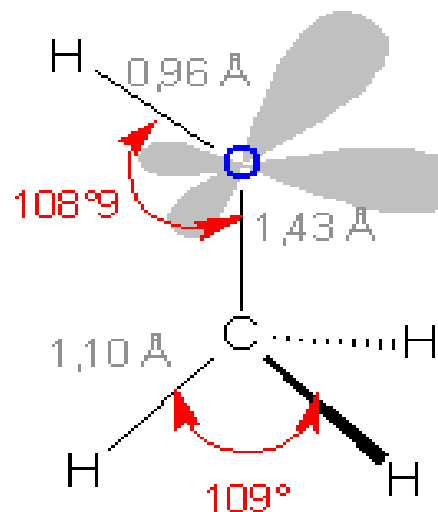
15.2 Structures géométriques et électroniques

•Hybridation de l'oxygène : $\sim \text{O } sp^3$

Géométrie : tétraédrique

Longueur de liaison C-O: 143 pm

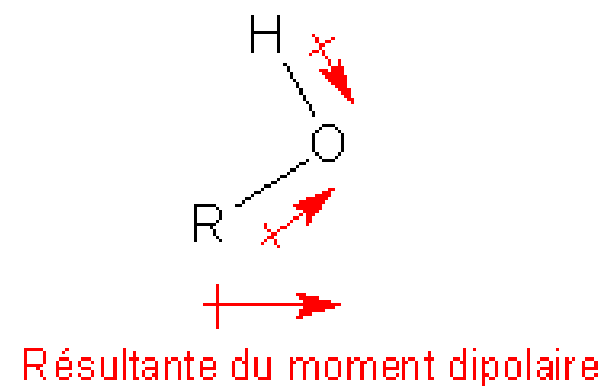
L'oxygène possède deux doublets non liants.



Méthanol

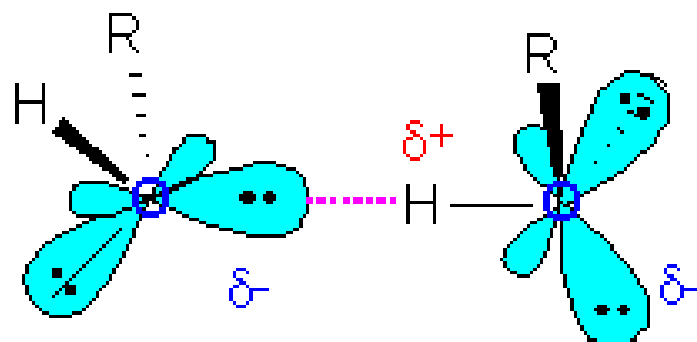
Molécule polaire : liaison polarisée, différence d'électronégativité entre C, O et H

H 2,1							He
Li 1,0	Be 1,6	B 2,0	C 2,5	N 3,0	O 3,5	F 4,0	Ne
Na 0,9	Mg 1,2	Al 1,5	Si 1,8	P 2,1	S 2,5	Cl 3,0	Ar



15.3 Propriétés physiques

Liaison Hydrogène: Energie $\sim 20\text{-}40\text{ KJ/mole}$



liquides associés

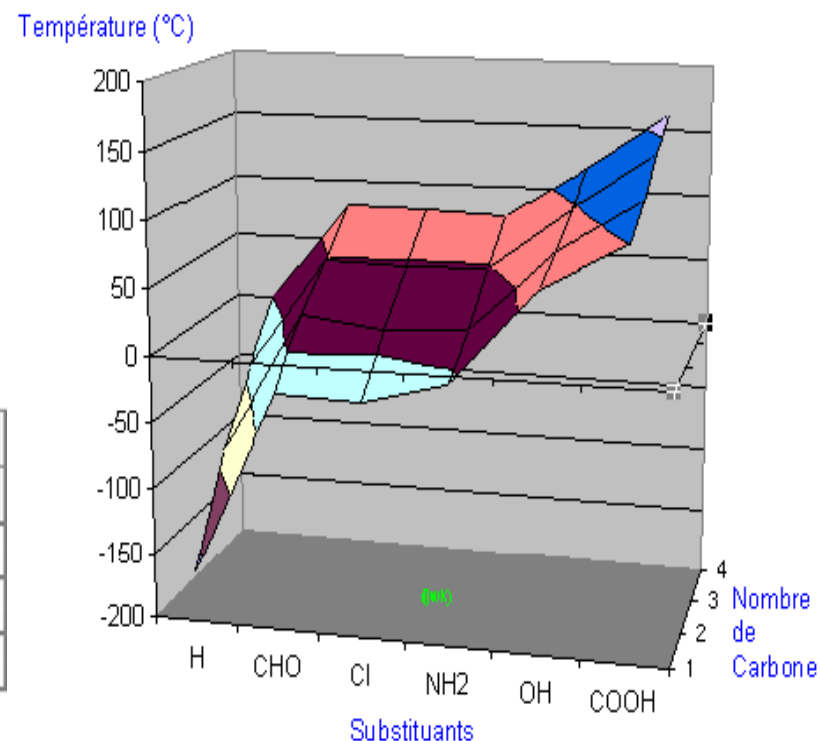
Formation d'azéotropes avec l'eau

Les premiers termes (jusqu'à dix d'atomes de carbone) sont liquides à température et pression ambiantes
Rôle important de la liaison hydrogène par rapport aux dérivés halogénés de masse molaire identique.
Ils deviennent par la suite solides.

Leurs points d'ébullitions sont plus élevés que ceux des alcanes correspondants

ALCANES		ALCOOLS	
Formule	T eb (°C)	Formule	T eb (°C)
CH ₄	-161.7	CH ₃ -OH	65.0
CH ₃ -CH ₃	-88.6	CH ₃ -CH ₂ -OH	78.5
CH ₃ -CH ₂ -CH ₃	-42.1	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -OH	97.4

Variation des T° Eb. de dérivés linéaires R- A



15.3 Propriétés physiques

Les alcools forment des azéotropes avec l'eau

Définition azéotrope : Mélange liquide homogène de 2 constituants ou plus présentant une température d'ébullition constante sous une pression donnée et dont **la vapeur à même composition que le mélange**.

Azéotrope négatif : la température d'ébullition est inférieure à celle des constituants purs.

Azéotrope positif : la température d'ébullition est supérieure à celle des constituants purs.

Exemples Azéotropes binaires Eau + Alcool ou autre

Alcool ou autre (Téb Alcool)	% Eau	T°azéo.
Ethanol (78,4)	4,4	78,2
Alcool n-propylique (97)	28	87,7
Alcool isopropylique (82)	12	80,4
n-Butanol (117)	37	92,3
Isobutanol (99,5)	30	89,6
Méthyléthylcétone (79,5)	11	73,3
Acétate d'éthyle (77)	1	34,2
Toluène (111)	14	84,1

15.3 Propriétés physiques

Solubilité, miscibilité :

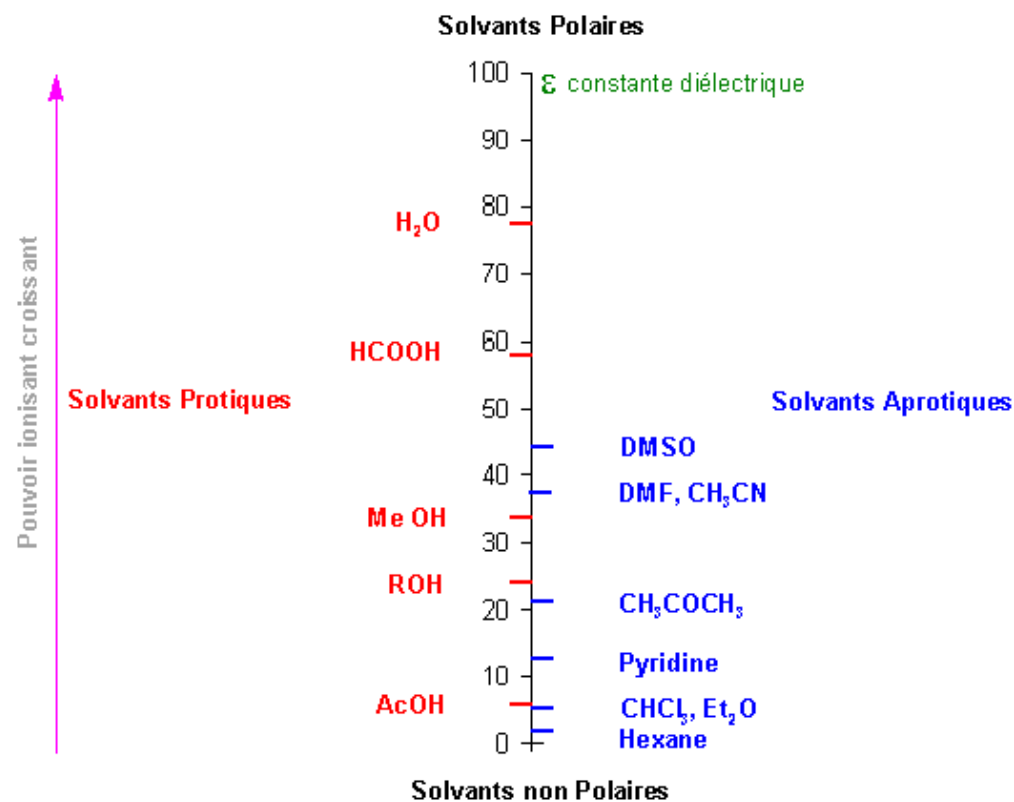
Les alcools légers sont miscibles avec l'eau, C1 à C4 miscible à l'eau en toute proportion, puis quand C augmente la solubilité diminue.

Les alcools sont aussi miscibles avec de nombreux solvants organiques.

➤ Ceci est dû à la polarité des ROH et à leurs associations avec d'autres molécules polaires.

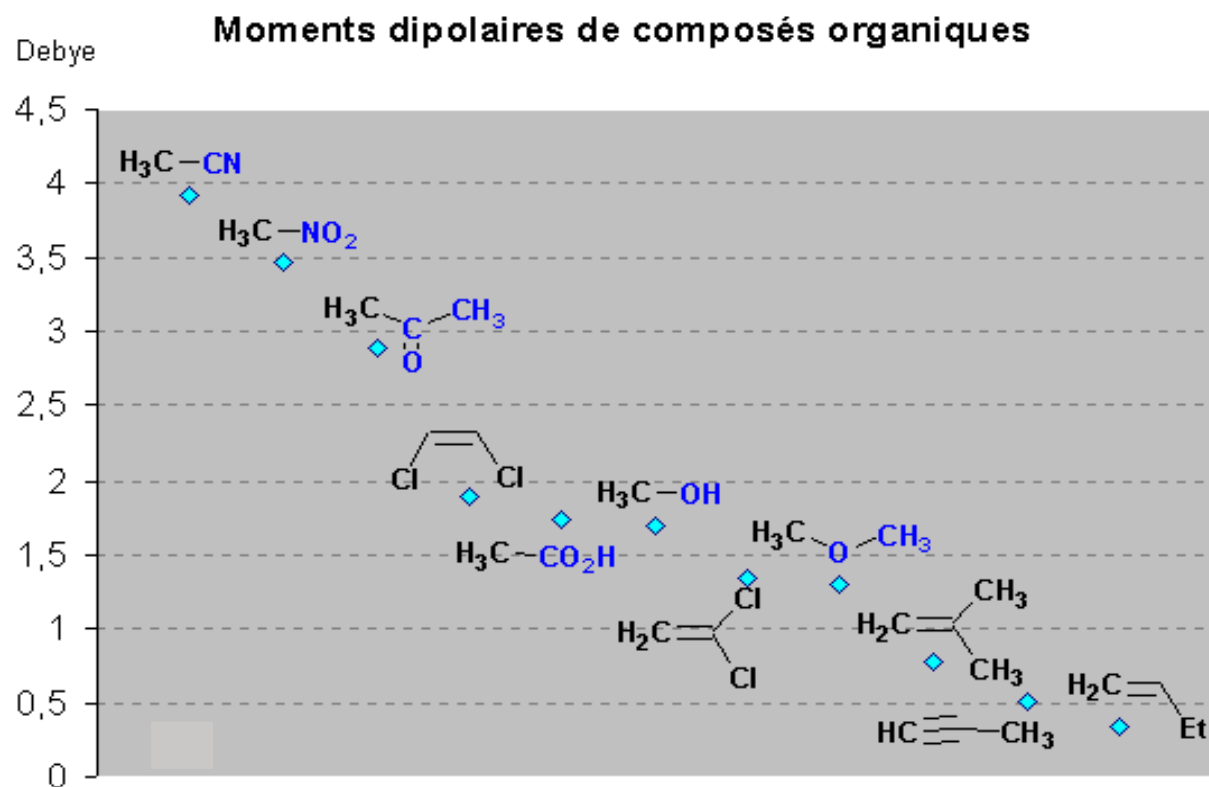
➤ Les premiers termes sont solvants de composés organiques et minéraux (KOH, HCl, NH₃, FeCl₃).

Les alcools sont de bons solvants protiques (donneurs/accepteurs de liaison hydrogène).

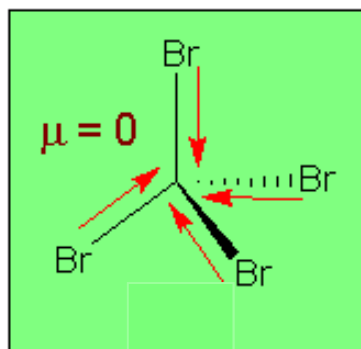


15.3 Propriétés physiques

Comparaison moment dipolaire des alcools aux autres fonctions :



Rappel: Toute molécule disposant d'un centre de symétrie a un moment dipolaire nul.



15.4 Propriétés spectroscopiques

- Spectroscopie infra-rouge : **l'élongation OH intermoléculaire par liaison hydrogène est large, intense et très caractéristique des alcools vers 3300 cm^{-1} .**

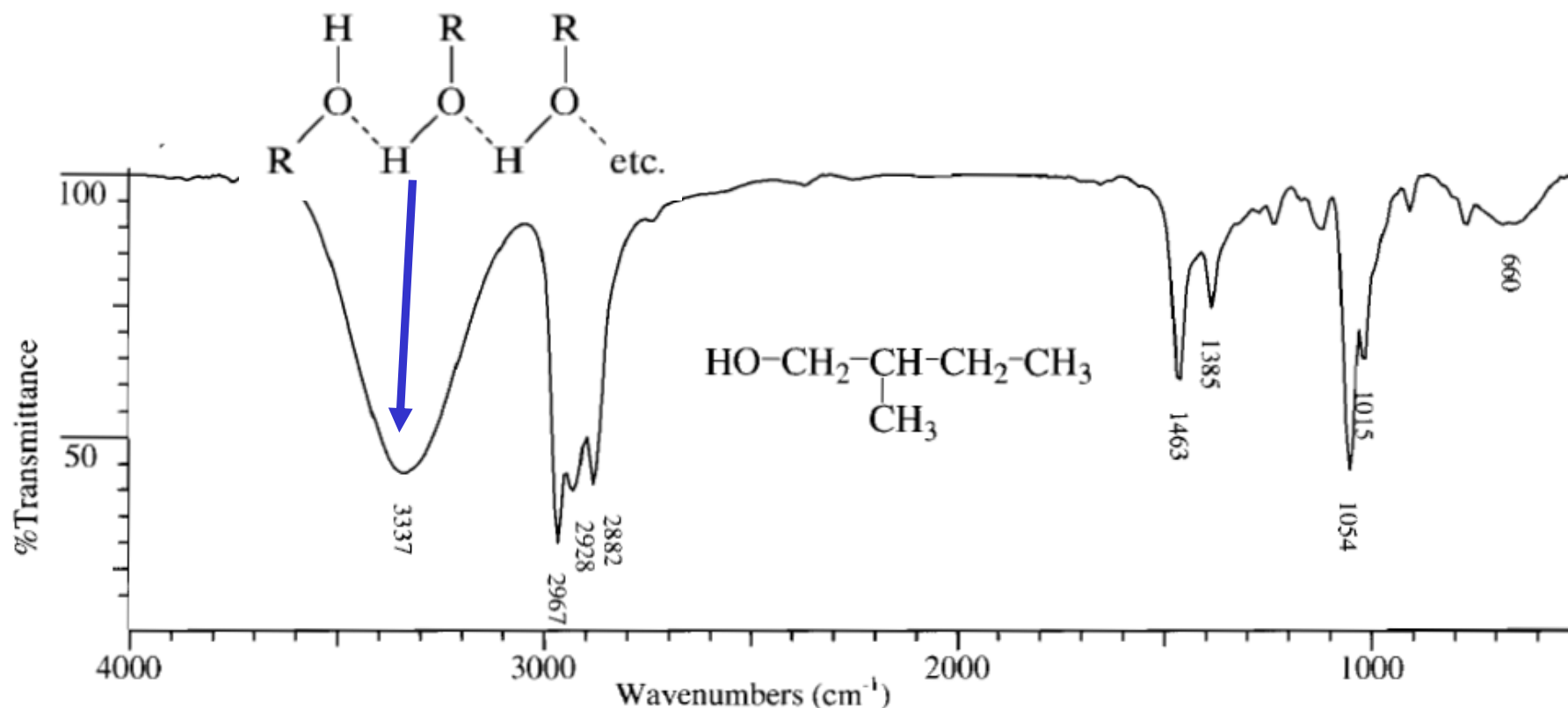
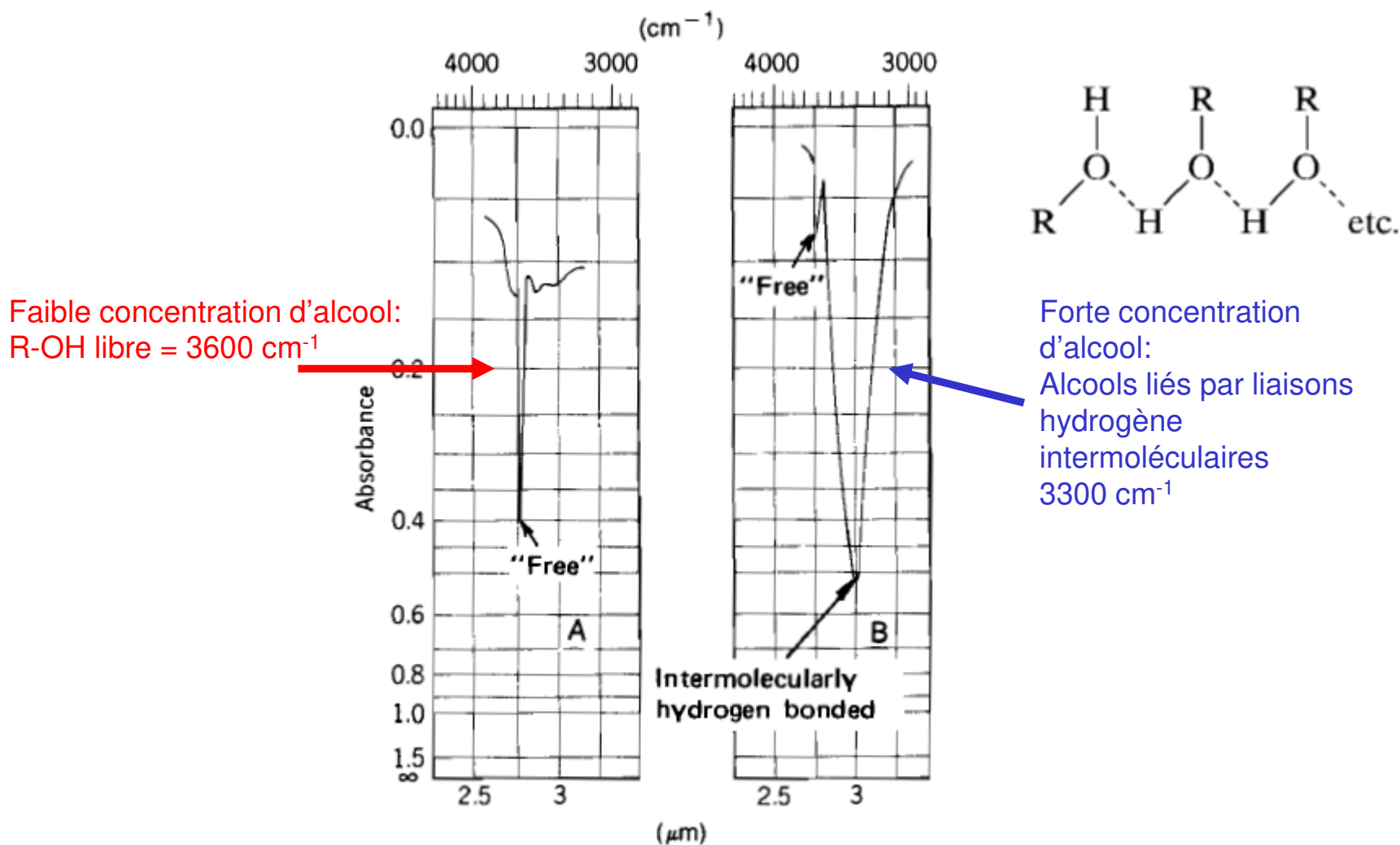


FIGURE 2.18. 2-Methyl-1-butanol. O—H stretch, intermolecular hydrogen bonding 3337 cm^{-1} . C—H stretch (see Figure 2.8, $3000\text{--}2800\text{ cm}^{-1}$). C—H bend (see Figure 2.8). C—O stretch 1054 cm^{-1} .

15.4 Propriétés spectroscopiques

- Remarque Spectroscopie infra-rouge : l'élongation OH **libre** est fine vers **3600 cm⁻¹** en comparaison à l'**intermoléculaire** à **3300 cm⁻¹**.



15.4 Propriétés spectroscopiques

- RMN ^1H : Plus les protons liés aux carbones sont proches de l'oxygène plus ils sont déblindés. Suivant la concentration le H du OH sort entre 0,5 et 4 ppm, cela dépend aussi de la température.

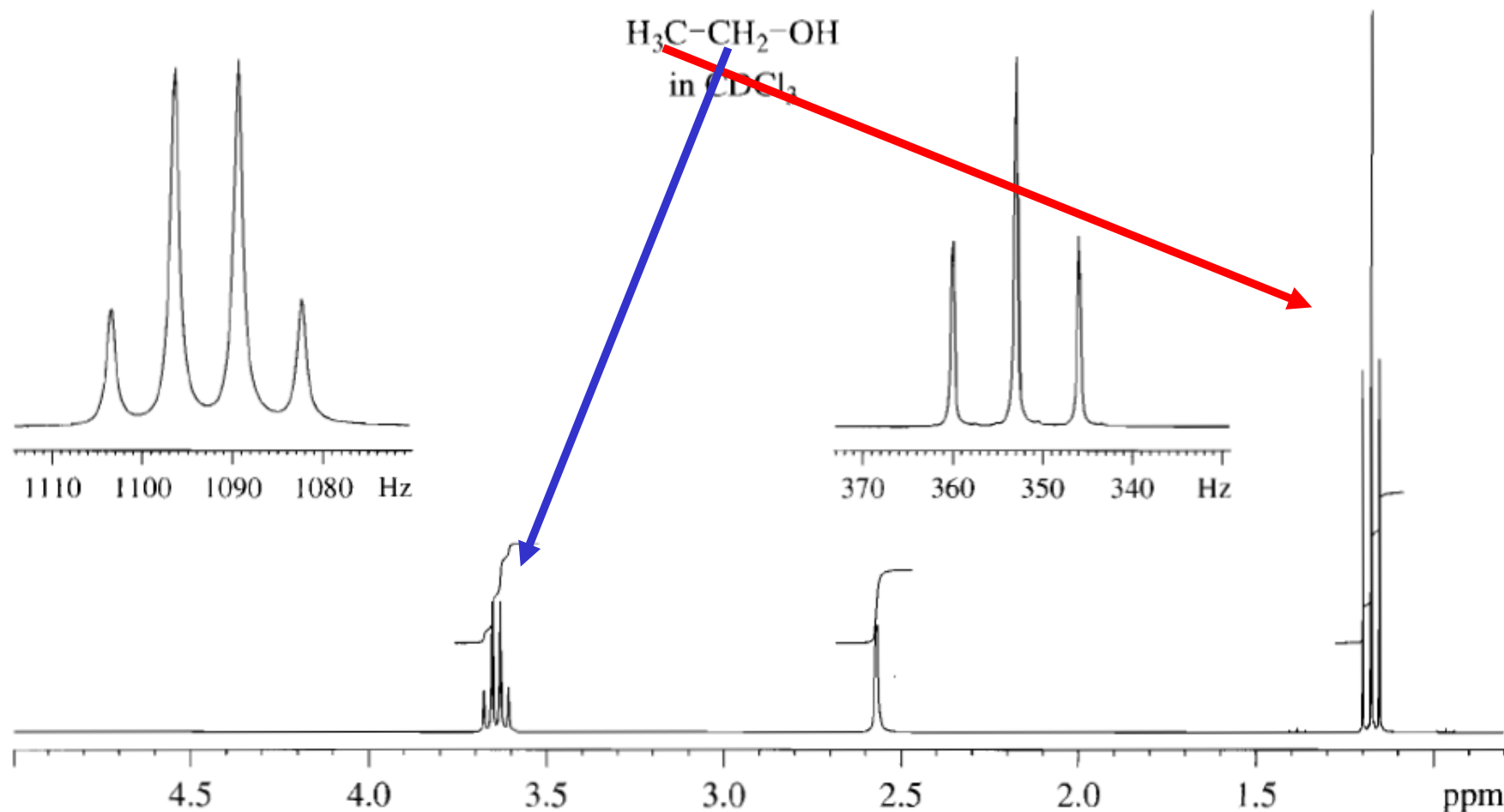
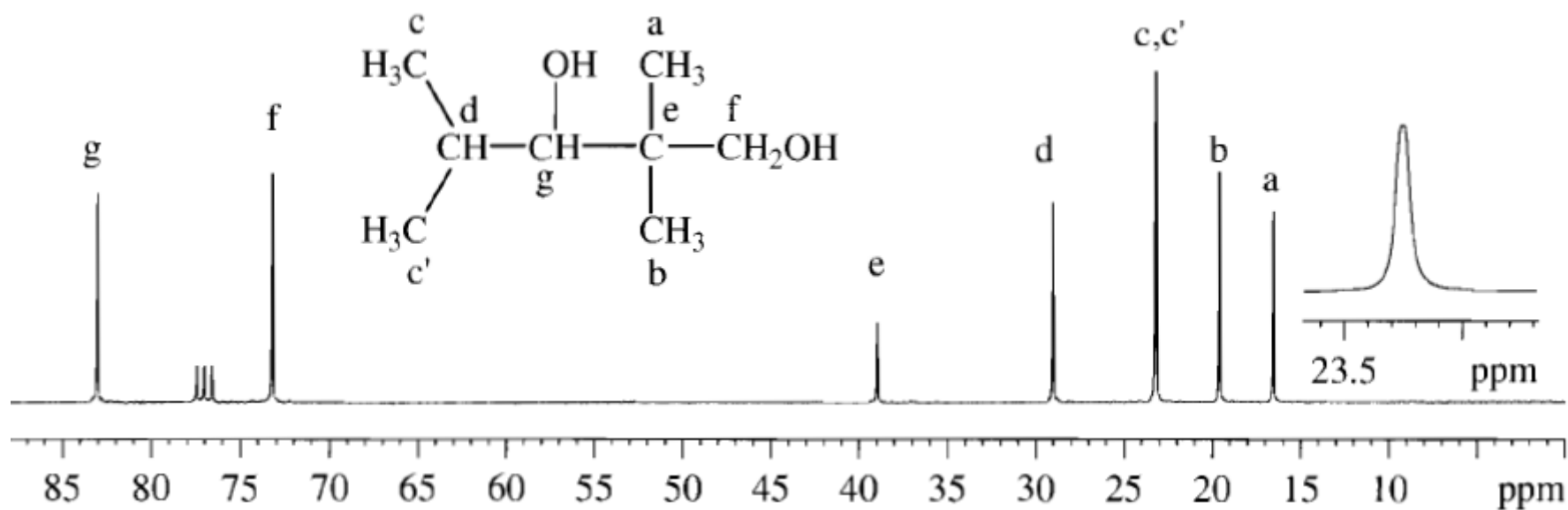


FIGURE 3.38 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ in CDCl_3 at 300 MHz, allowed to stand at room temperature, overnight exposed to air. The CH_2 peaks are broadened by residual coupling to OH, which also shows slight broadening. Absorbed moisture has increased the intensity of the OH signal.

15.4 Propriétés spectroscopiques

- RMN ^{13}C : Idem les carbones liés aux fonctions alcools sont les plus déblindés.

Exemple: signaux de f et g entre 70 et 85 ppm.

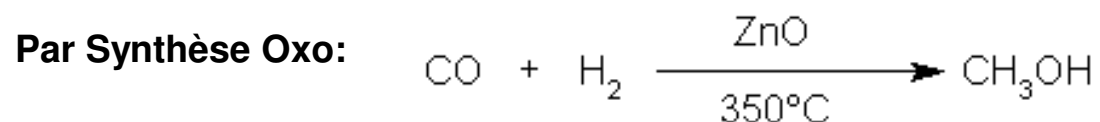


15.5 Méthodes de préparation

A l'Etat Naturel: Nombreux alcools existent libres ou présents dans les composés tels que les esters.

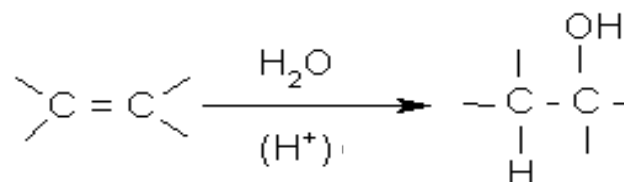
Exemple: Fermentation alcoolique des oses: glucose -----> éthanol

Au Laboratoire ou avec un procédé industriel:

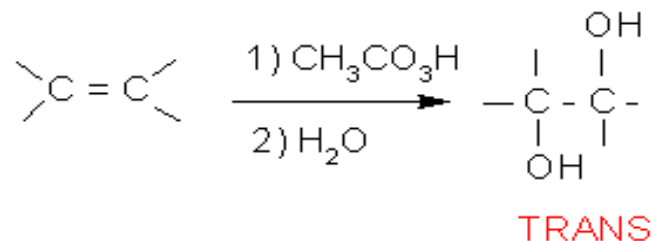
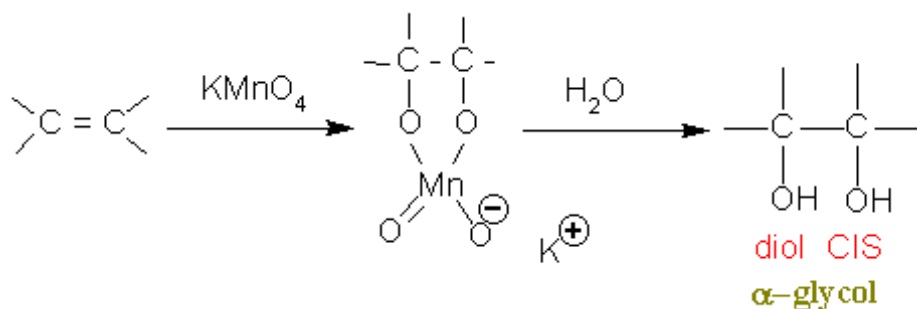


Rappels, via les alcènes:

➤ **Hydratation**

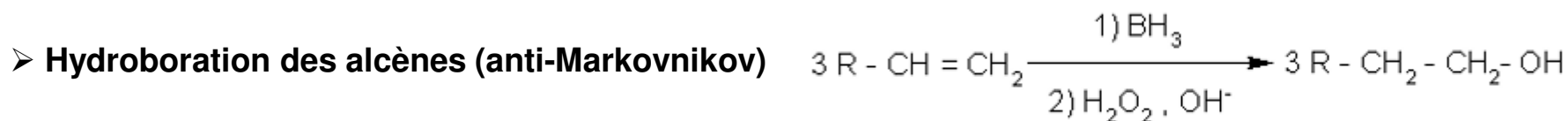


➤ **Hydratation / Hydroxylation des alcènes:**



15.5 Méthodes de préparation

Au Laboratoire ou avec un procédé industriel:



➤ **Préparation d'alcool à partir d'organométalliques (e.g. RMgX):**

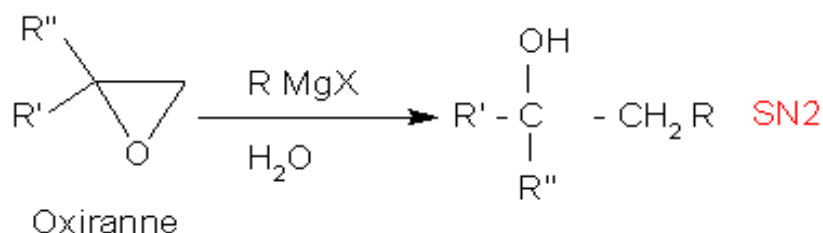
Aldéhydes donnent **alcools primaires et secondaires**

Cétones donnent **alcools tertiaires**

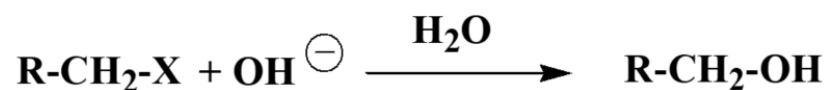
Dérivés d'acides donnent **alcools tertiaires**



Par ouverture d'époxydes:

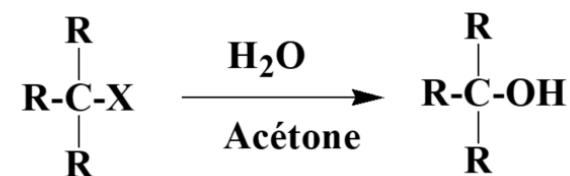


➤ **Par substitution de dérivés halogénés RX:**



SN₂ Primaire secondaire

E₂ : Si tertiaire

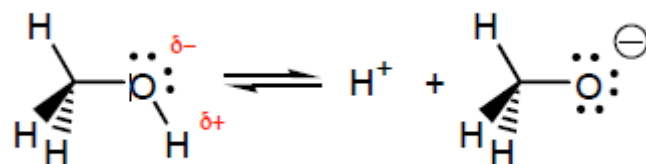


SN₁ : Tertiaire

15.6 Réactivités des alcools

Propriétés Acido-basiques:

La polarisation de la liaison O-H prédispose la liaison à une rupture hétérolytique en solvant polaire ; cette caractéristique est à l'origine des propriétés acides des alcools et des phénols.

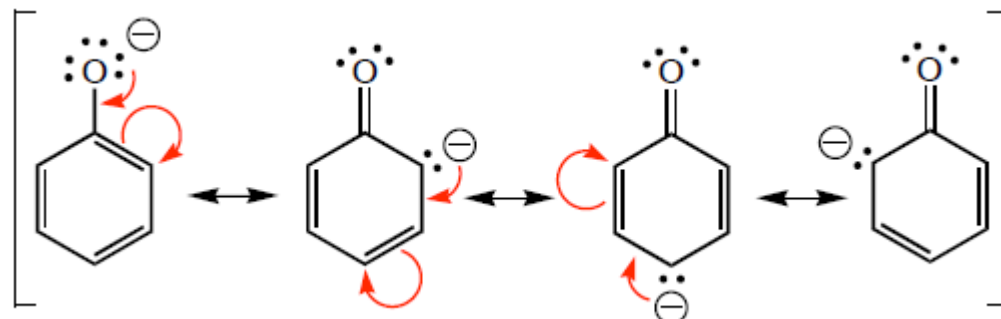


Le **pKa des alcools** est d'environ **16-18** (14 pour l'eau) ; les alcoolates sont donc des bases fortes.

L'Ordre d'acidité : Primaire > Secondaire > Tertiaire. L'**Acidité est fonction de l'encombrement stérique et des effets électroniques**

Cas des phénols: leur pKa est environ égal à 10. Cette valeur plus faible est liée à deux effets :

- stabilisation de l'espèce chargée du couple acido-basique par mésomérie :

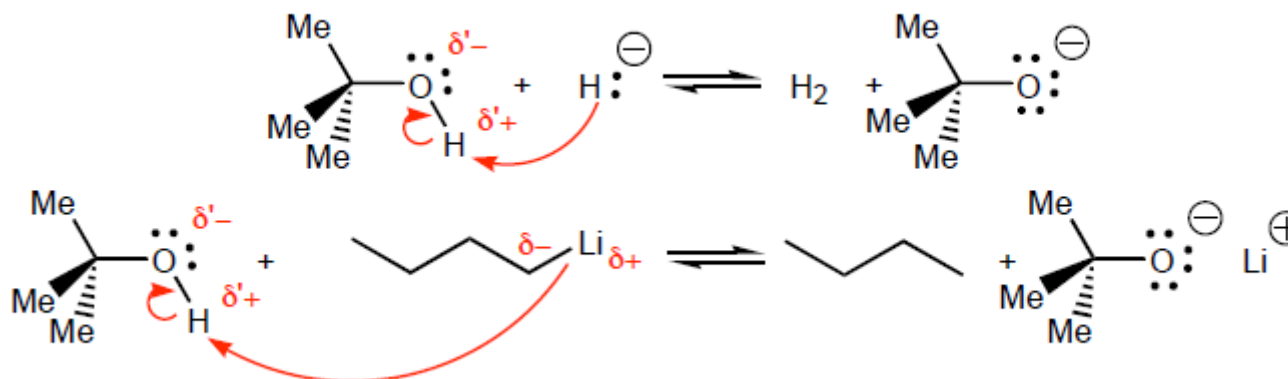


- électronégativité plus élevée d'un atome de carbone en environnement trigonal qu'en environnement tétraedral.

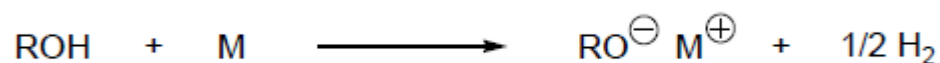
15.6 Réactivités des alcools

Propriétés Acido-basiques:

En synthèse organique, la déprotonation quantitative des alcools est réalisée par des bases « fortes » (pKa de l'acide conjugué très élevé) telles que l'ion hydruure H^- , ou les organométalliques tels que RLi .



On peut aussi utiliser des métaux alcalins ($\text{M} = \text{Li}, \text{Na}, \text{K} \dots$) selon le bilan :



Les alcools réagissent de plus en plus violemment avec les métaux alcalins en descendant le groupe du tableau périodique: Na, K, Rd, Cs



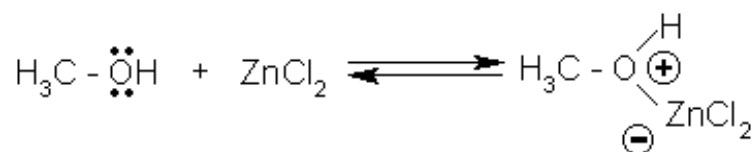
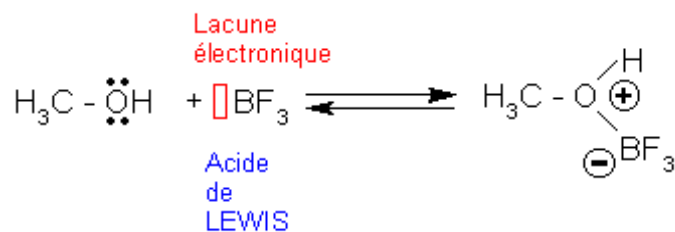
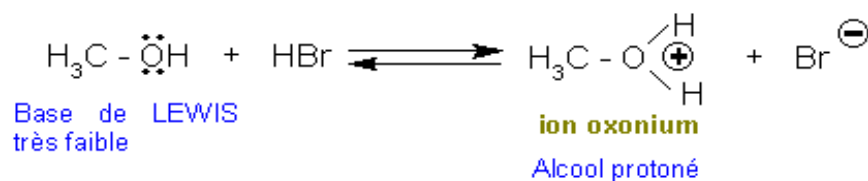
Ce n'est pas une réaction acide base mais une réaction d'oxydo-réduction

15.6 Réactivités des alcools

Propriétés Acido-basiques:

Les alcools se comportent aussi comme des bases de Lewis en utilisant les doublets libres de l'atome d'oxygène et ils se lient aux protons et acides de Lewis.

Exemples:



Intérêt : rend le groupement OH substituable
(substitution nucléophile)

Valeurs de pKa de quelques alcools protonnés

COMPOSE	pKa
$\text{CH}_3\text{OH}_2^+/\text{CH}_3\text{OH}$	-2.2
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}_2^+/\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$	-2.4
$(\text{CH}_3)_2\text{CHOH}_2^+/\text{CH}_3)_2\text{CHOH}$	-3.2
$(\text{CH}_3)_2\text{COH}_2^+/\text{CH}_3)_2\text{COH}$	-3.8

CONCLUSION

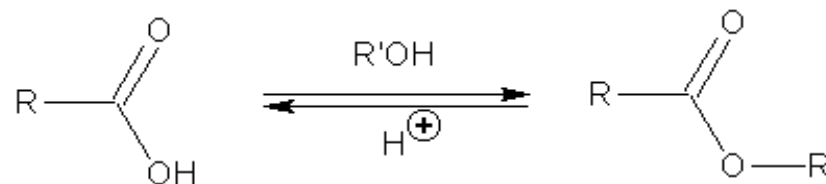
LES ALCOOLS SONT AMPHOTERES

15.6 Réactivités des alcools

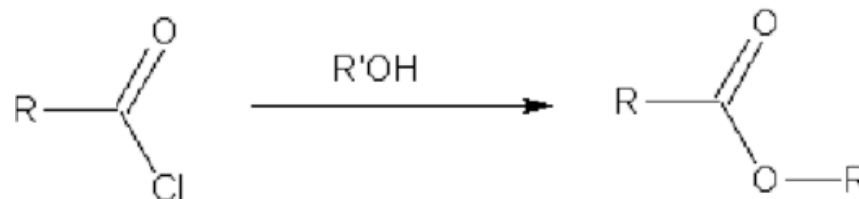
Propriétés Nucléophiles des alcools et alcoolates:

L'Estérification

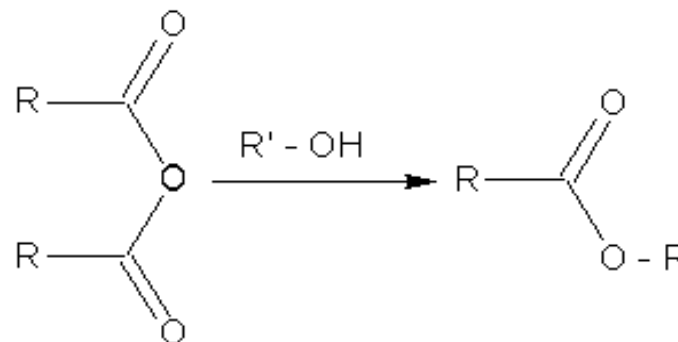
➤ Avec Acides Carboxyliques:



➤ Avec Chlorures d'acides:



➤ Avec ou anhydrides d'acides:

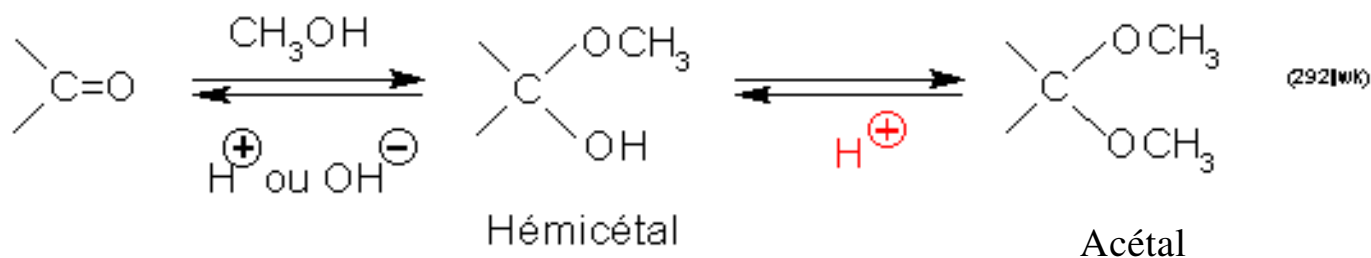


La présence d'une Base est nécessaire
exemples: amine tertiaire, Et₃N, Pyridine ...

15.6 Réactivités des alcools

Propriétés Nucléophiles des alcools et alcoolates:

Réactions d'acétalisation:

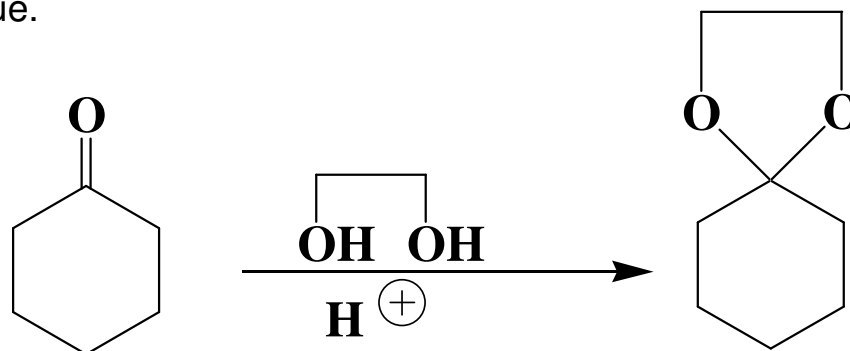


➤ **Aldéhydes > hémiacétal > acétal**

➤ **Cétones > hémicétal > acétal (anciennement cétal)**

Catalyse acide uniquement pour l'obtention des acétals

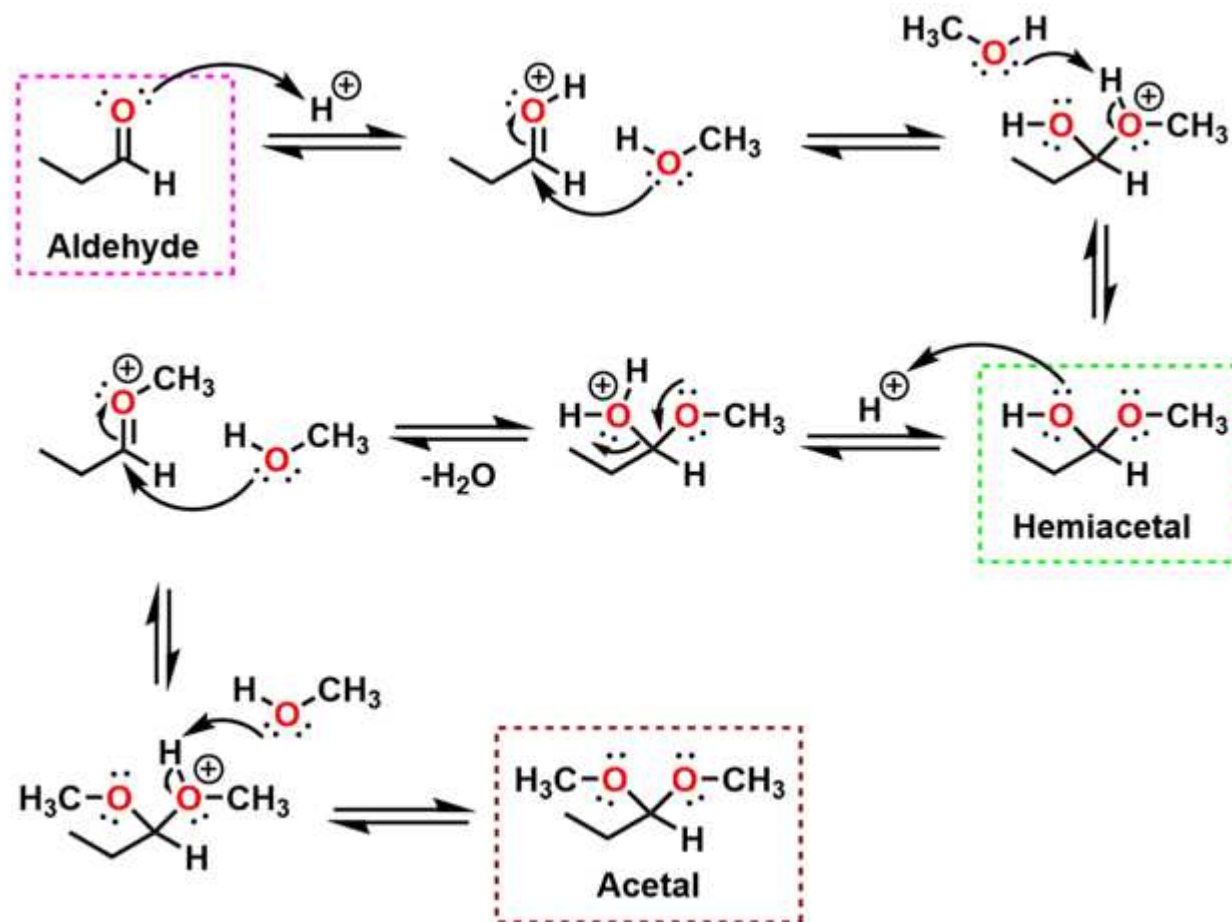
Protection des aldéhydes et cétones (les 1,2 ou 1,3-glycols) donneront des acétals cycliques = dioxolane - stables en milieu basique.



15.6 Réactivités des alcools

Propriétés Nucléophiles des alcools et alcoolates:

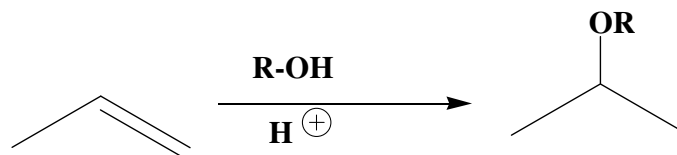
Mécanisme d'acétalisation (sera revue lors de l'étude des dérivés carbonylés):



15.6 Réactivités des alcools

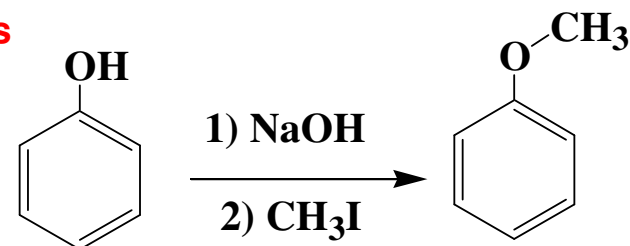
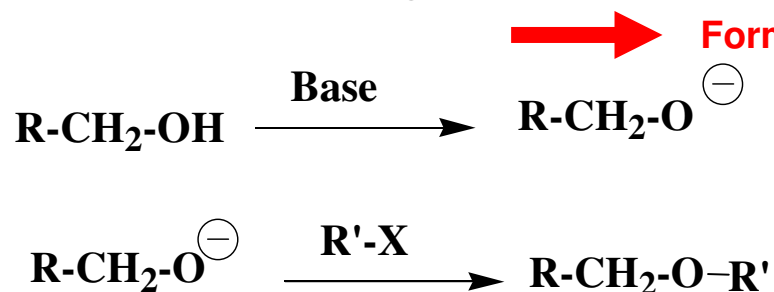
Propriétés Nucléophiles des alcools et alcoolates:

➤ Réaction avec les Alcènes;



Réaction d'addition obéit à la règle de Markovnikov

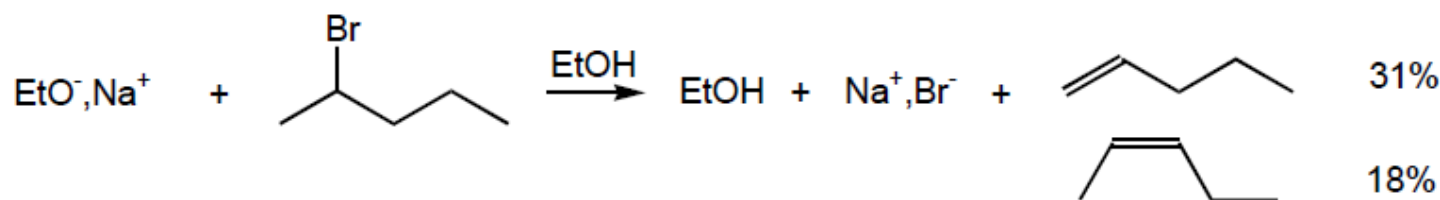
➤ Avec les dérivés halogénés: Etherification ou Synthèse de WILLIAMSON



- Base : NaH; NaNH₂ pour les alcools aliphatiques

NaOH, KOH utilisable dans le cas des alcools aromatiques (phénol)

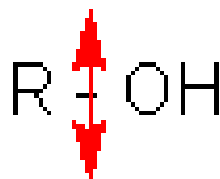
C'est une SN2 : il y a compétition avec E2:



15.6 Réactivités des alcools

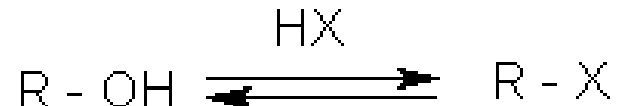
Transformations avec rupture de la liaison C-O :

Généralités:



- Liaison très difficile à rompre
- Le Groupement OH est un très mauvais groupe partant.
- Protoné, il devient un bon Groupe Partant (c'est-à-dire sous forme d'H₂O).

Cas des Acides halogénés HX:



- Réaction équilibrée pour les alcools primaires et secondaires
- déplacée par ajout d'un déshydratant
- par la complexation par ZnCl₂ cela permet de générer un bon nucléofuge

➤ Primaire ➡ plutôt SN2

➤ Réaction totale pour les alcools tertiaires (SN1)

➤ Secondaire : SN2 ou SN 1



Réaction concurrentes : Elimination E1

➡ Inconvénient du réarrangement du carbocation

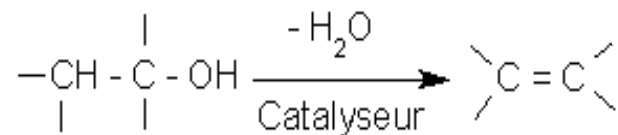
15.6 Réactivités des alcools

Transformations avec rupture de la liaison C-O :

La Deshydratation

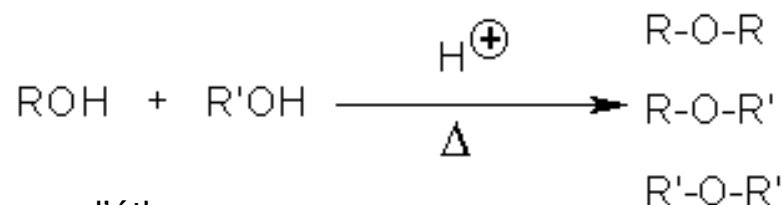
➤ Intramoléculaire : réaction d'élimination

- **Catalyseur** : H_2SO_4 , H_3PO_4 ,



Suit la Règle de Zaitsev : Formation de l'oléfine la plus substituée

➤ Intermoléculaire *synthèse des éther-oxydes*
($\text{S}_{\text{N}}1$):



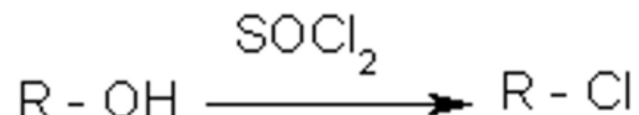
Si on part d'un mélange d'alcools, on obtient un mélange d'éthers

15.6 Réactivités des alcools

Transformations avec rupture de la liaison C-O :

Transformation des alcools en dérivés halogénés

Exemple avec chlorure de thionyle:



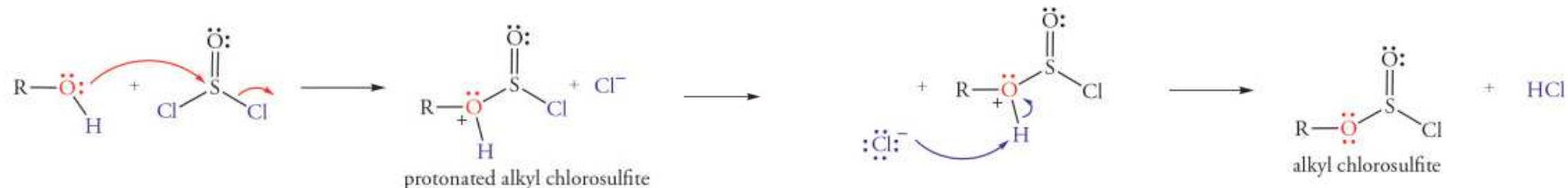
-ou PCl_5 ; PBr_5 ; SOCl_2

marche bien pour tous les alcools

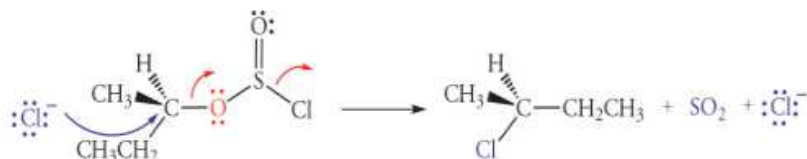
-ou PCl_3 ; PBr_3

(ne marche pas bien pour les alcools primaires et secondaires car formati

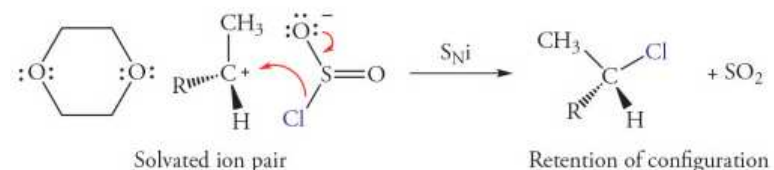
Mécanisme avec chlorure de thionyle SOCl_2 :



Si une base est présente comme la pyridine alors un mécanisme $\text{S}_{\text{N}}2$ avec inversion de configuration est observé:



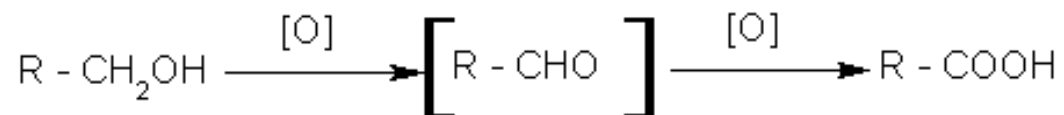
Sinon en utilisant le dioxanne comme solvant, un mécanisme $\text{S}_{\text{N}}1$ est observée avec rétention de configuration:



15.6 Réactivités des alcools

Méthodes d'oxydation des alcools:

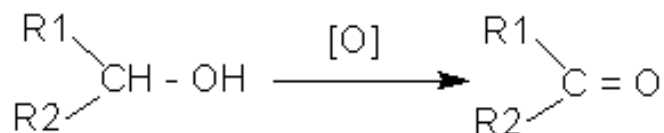
➤ A partir des primaires, synthèse des acides carboxyliques



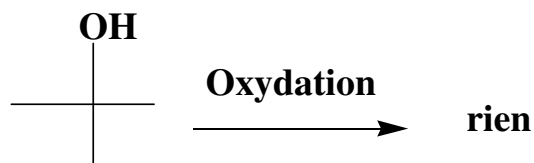
Exemples d'oxydants :

$KMnO_4$; CrO_3 ; HNO_3 ; ...

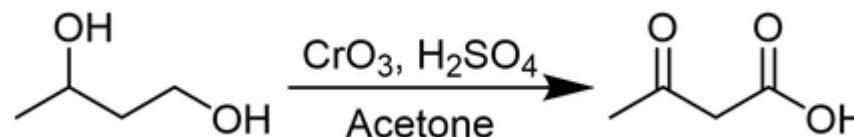
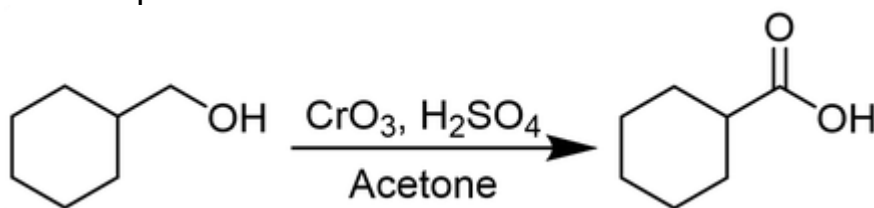
➤ A partir des secondaires, synthèse des cétones



➤ A partir des tertiaires, pas de réaction



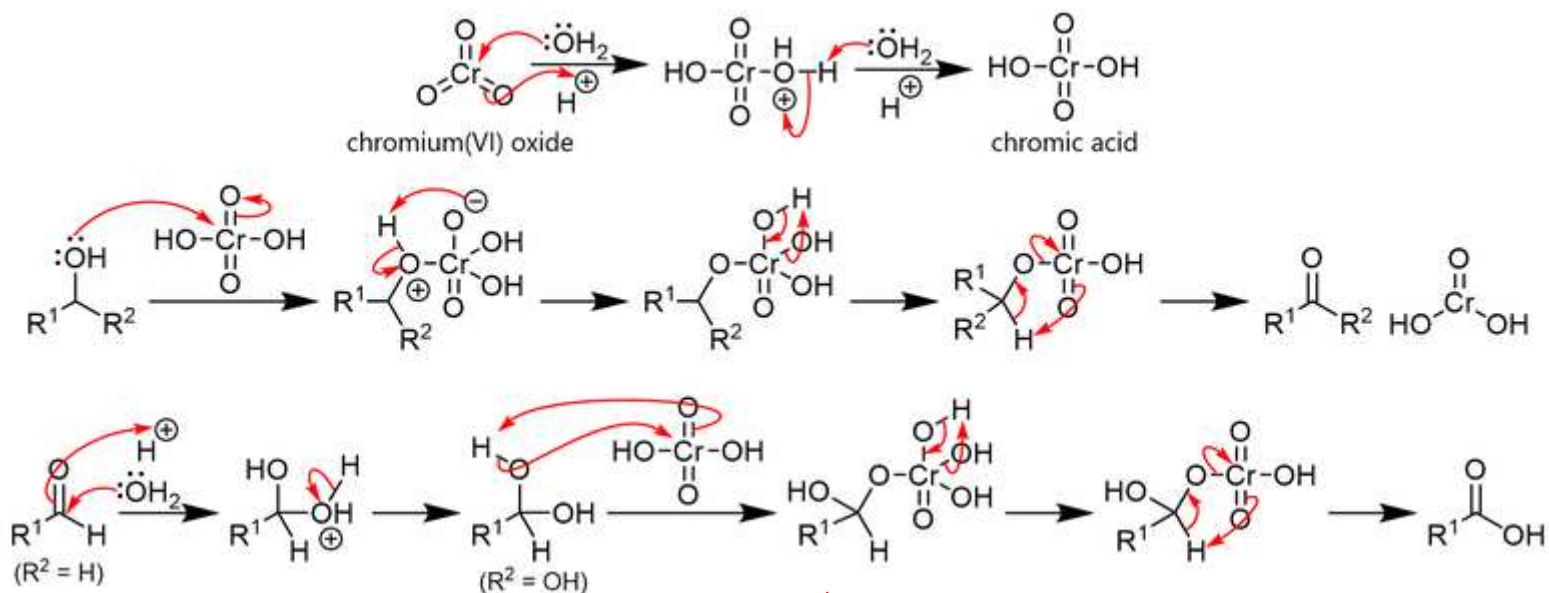
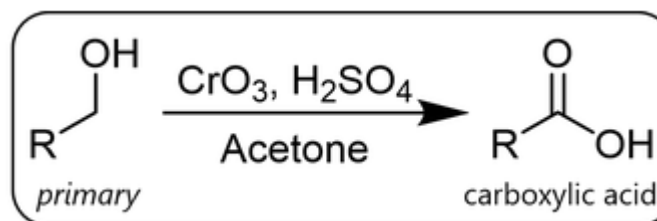
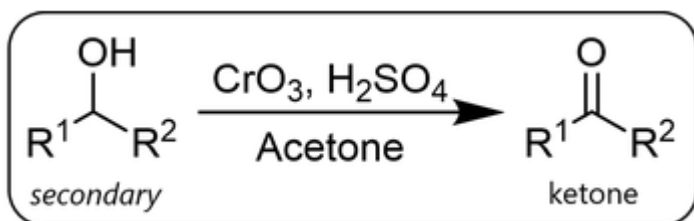
Exemples:



Attention à l'utilisation des dérivés du Chrome VI très cancérigène!

15.6 Réactivités des alcools

Méthodes d'oxydation des alcools, exemple mécanisme méthode de Jones:

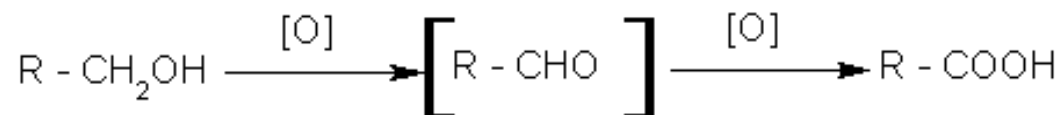


Attention à l'utilisation des dérivés du Chrome VI très cancérigène!

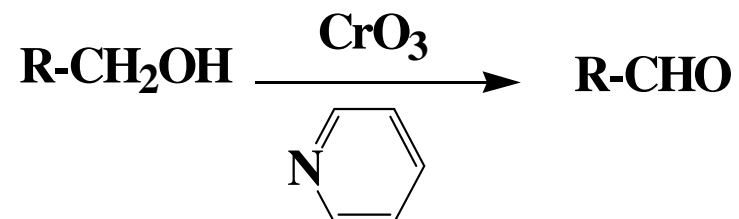
15.6 Réactivités des alcools

Méthodes d'oxydation des alcools:

➤ A partir des primaires, synthèse des acides carboxyliques



Pour s'arrêter à l'aldéhyde, il faut utiliser le réactif de Sarett, mélange de: **CrO₃ / Pyridine**



Alternatives sans métaux et sans Chrome VI:

Méthodes au sulfonium:

- Oxydation de Swern
- Oxydation de Moffatt
- Oxydation de Corey-Kim

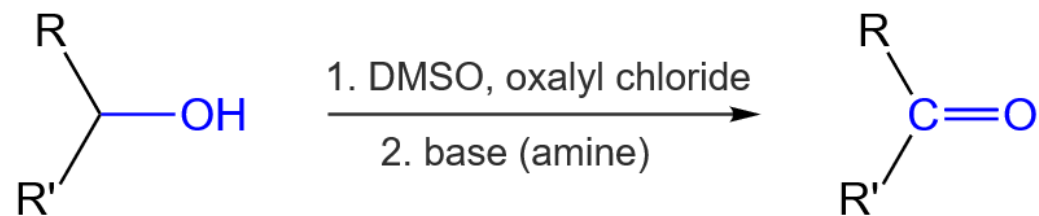
Méthode au periodinane:

- Oxydation de Dess-Martin

15.6 Réactivités des alcools

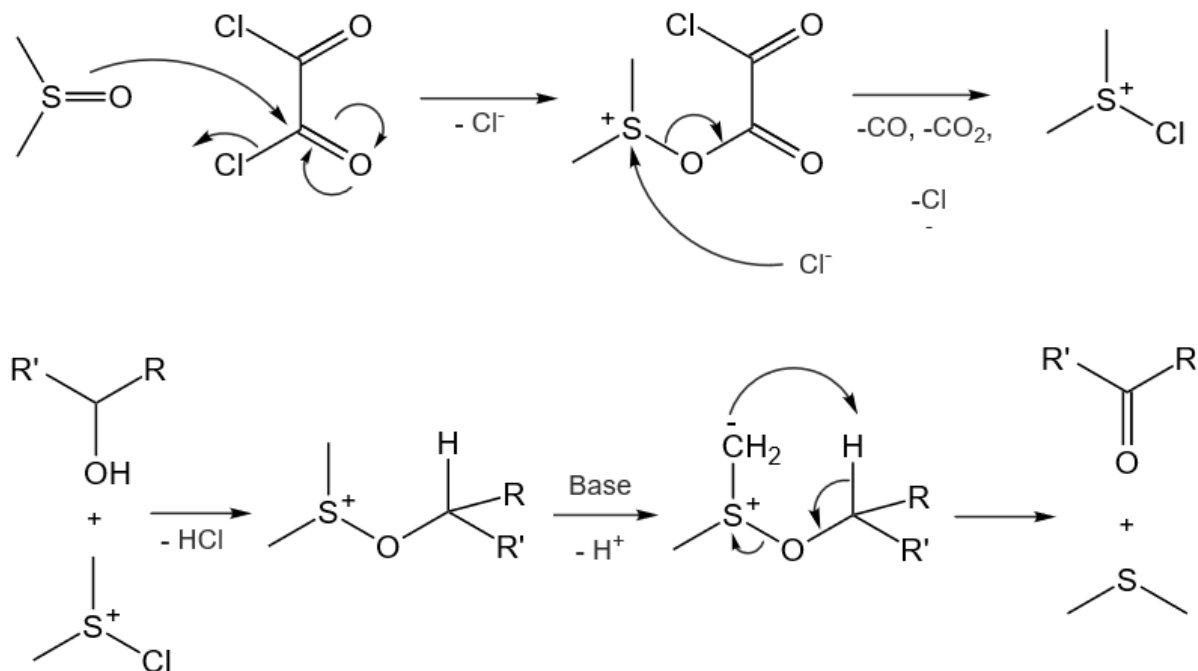
Méthodes d'oxydation des alcools, Oxydation de Swern:

➤ A partir des alcools primaires, secondaires, synthèse des aldéhydes, cétones



Exemple Base: Et_3N

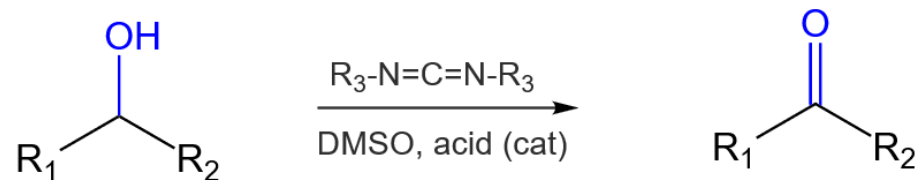
Mécanisme:



15.6 Réactivités des alcools

Oxydation de Pfitzner-Mofatt:

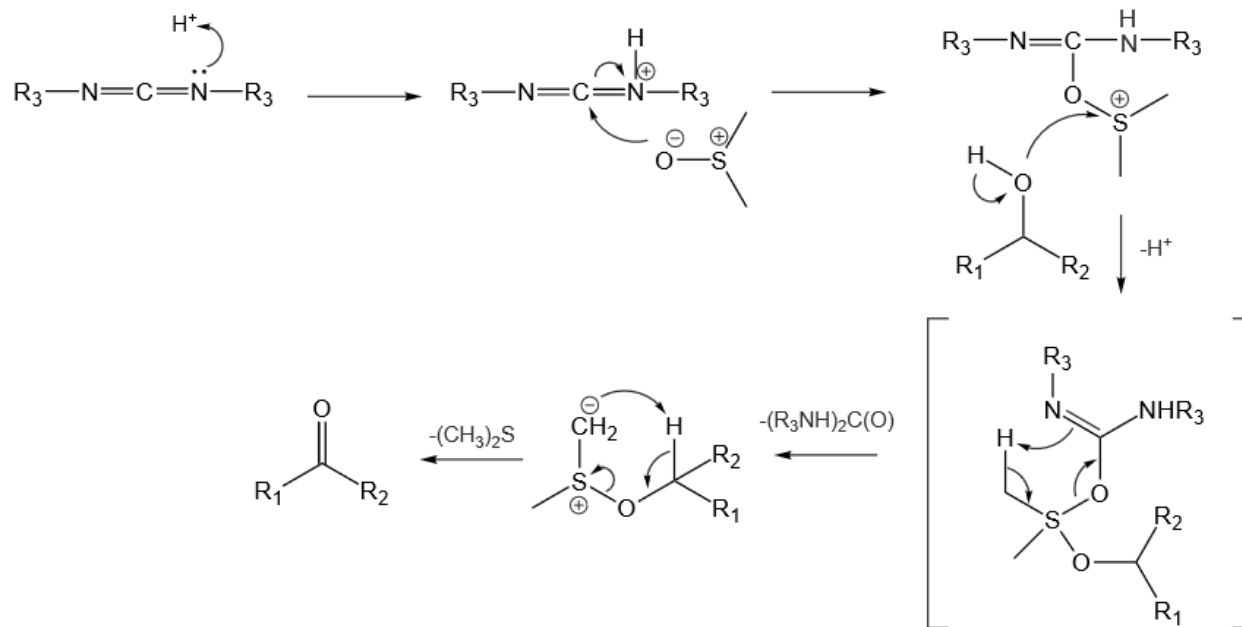
➤ A partir des alcools primaires, secondaires, synthèse des aldéhydes, cétones



acid = pyr-HCl, pyr-TFA, $\text{F}_3\text{CCO}_2\text{H}$, H_3PO_4

R_3 = i-Pr, cyclohexyl

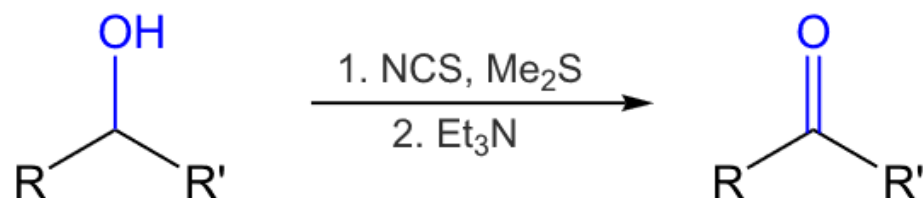
Mécanisme:



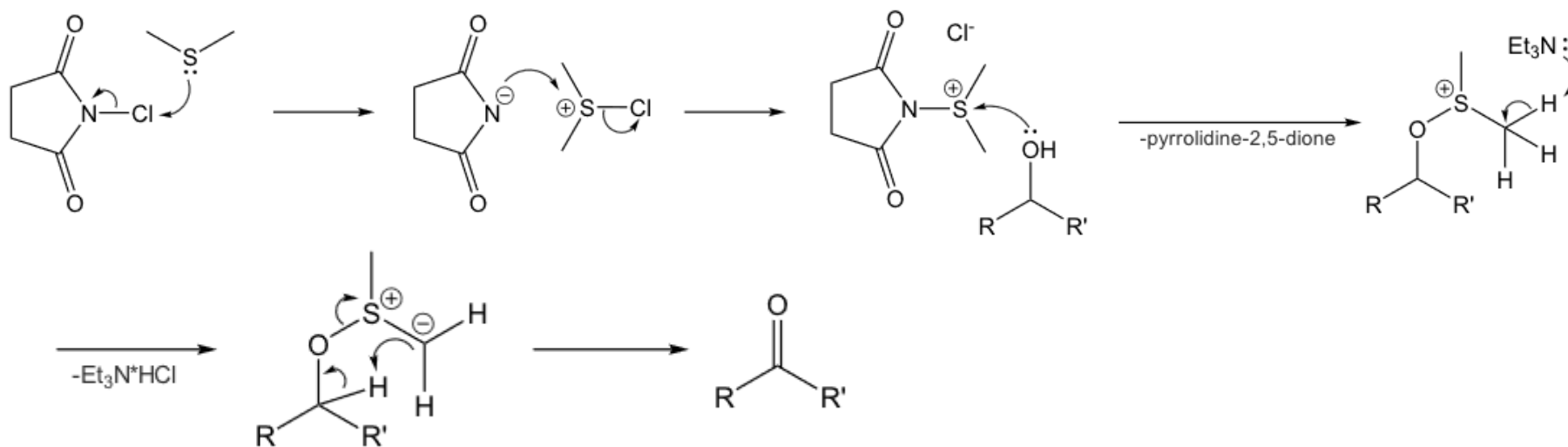
15.6 Réactivités des alcools

Oxydation d'alcools par la méthode de Corey-Kim:

➤ A partir des alcools primaires, secondaires, synthèse des aldéhydes, cétones



Mécanisme:



15.6 Réactivités des alcools

Oxydation d'alcools avec le réactif de Dess-Martin:

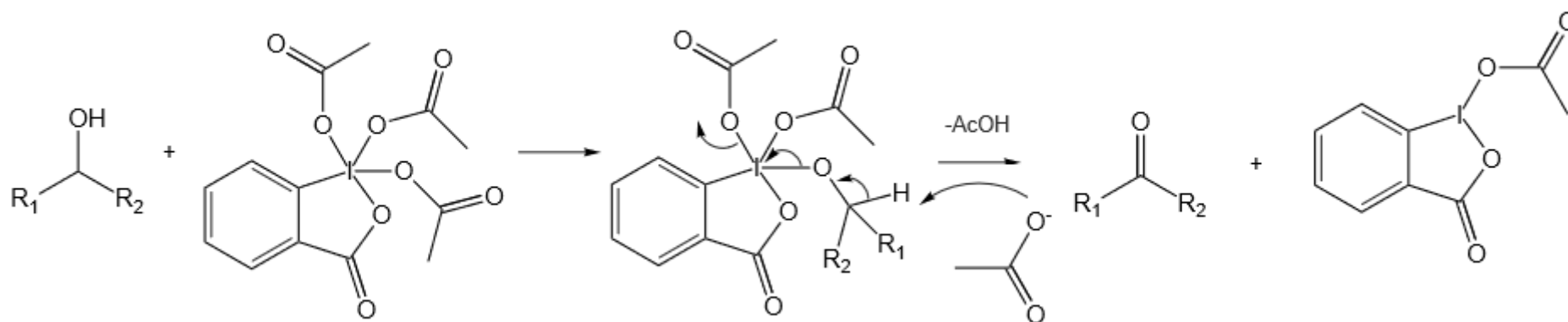
➤ A partir des alcools primaires, secondaires, synthèse des aldéhydes, cétones



DMP: Dess-Martin Periodinane

$\text{R}_1 = \text{H, alkyl}; \text{R}_2 = \text{alkyl}$

Mécanisme:



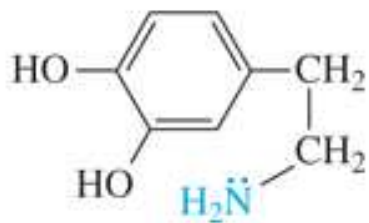
Les Amines

- 1. Nomenclature et généralités**
- 2. Propriétés acido-basiques**
- 3. Synthèses des amines, alkylations**
- 4. Ammoniums et chimie verte**
- 5. Imines**
- 6. Enamines**
- 7. Oxydation et élimination de Cope**
- 8. Réaction de Sandmeyer et azobenzène**
- 9. Groupements protecteurs**

1.1 Nomenclature et généralités

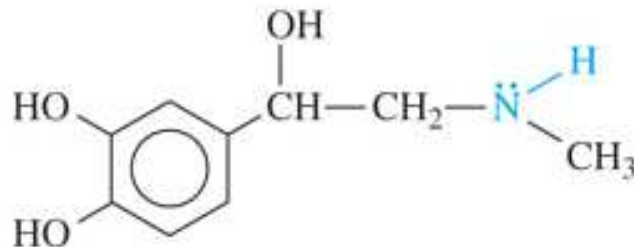
Les amines sont des composés organiques dérivés de l'ammoniaque (NH₃)

Les amines sont des composés très répandus dans la nature



dopamine

neurotransmetteur



epinephrine

adrénaline



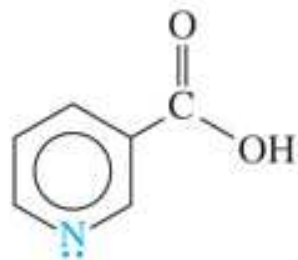
L-tryptophan

Amino-acide

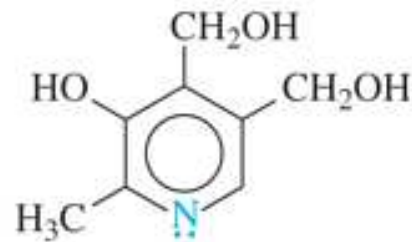


piperazine

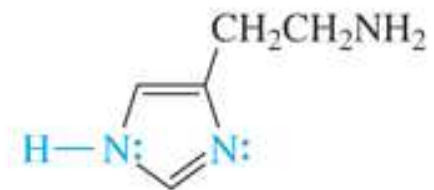
Tue les vers intestinaux



nicotinic acid
niacin, vitamin



pyridoxine
vitamin B₆



histamine

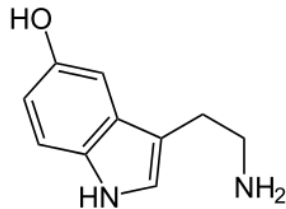
Rôle important dans l'allergie

1.1 Nomenclature et généralités

Beaucoup de ces amines ont un rôle biologique très important :

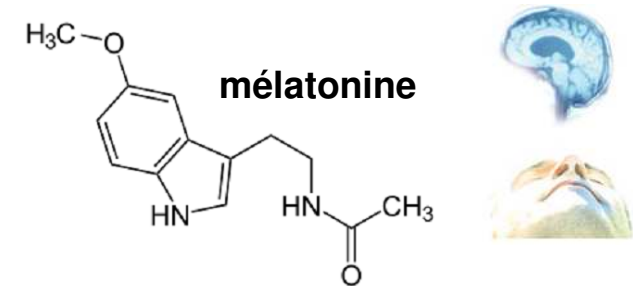
□ **En tant que neurotransmetteur** : cas de la dopamine, sérotonine : messenger entre les neurones

Sérotonine

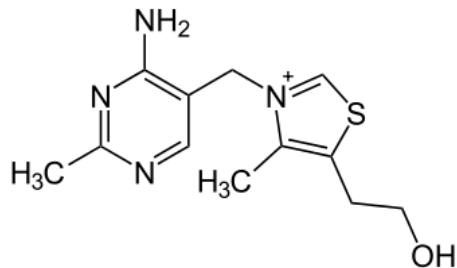


□ **Biorégulateur** :

Adrénaline, mélatonine (hormone du sommeil)

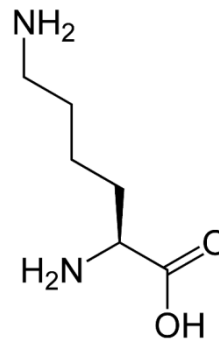


□ **Vitamines** : (vita amine : amine nécessaire à la vie)



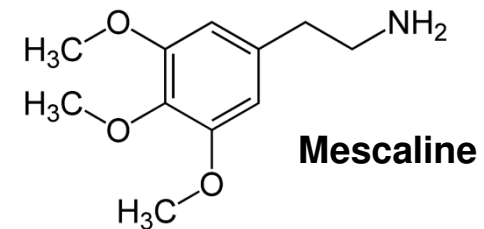
Vitamine B₁

□ **Acides aminés**



Lysine

□ **Les alcaloïdes** (nicotine, morphine, mescaline...)



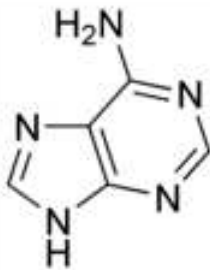
Hallucinogène
(provient de cactus)



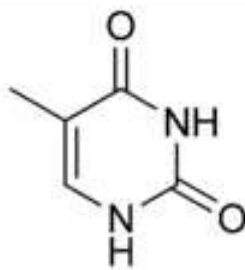
1.1 Nomenclature et généralités

Les bases de l'ADN sont constitués d'amines sous différentes formes:

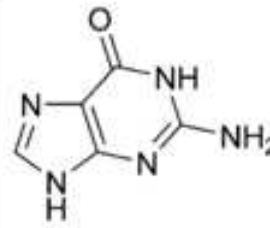
Base pyrimidiques et Bases puriques



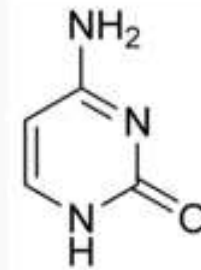
Adénine



Thymine

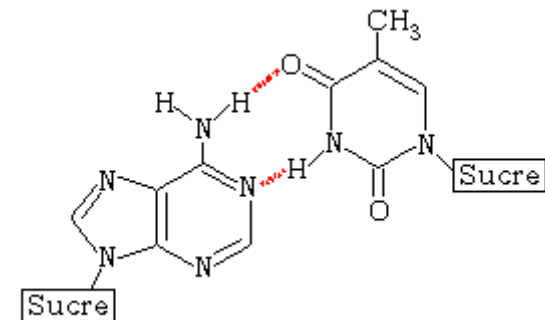


Guanine



Cytosine

ADN en double hélice : liaisons hydrogènes : importance des amines!!!!



1.1 Nomenclature et généralités

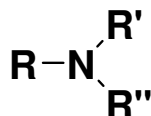
Nomenclature :

il existe 4 types d'amines :

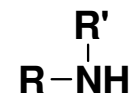
❑ Les amines **dites primaires** :
possèdent 2 atomes d'hydrogènes liés à l'azote



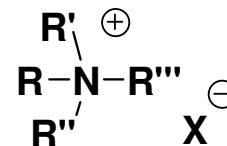
❑ Les amines dites **tertiaires** :
ne possèdent pas d'atomes d'hydrogènes liés à l'azote:



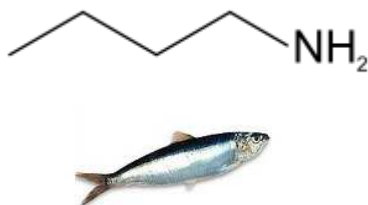
❑ Les amines **dites secondaires** :
possèdent 1 atome d'hydrogènes liés à l'azote



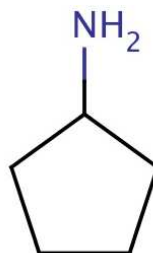
❑ Les amines **quaternaires (ammoniums)** :
chargées positivement avec 4 atomes liés à l'azote



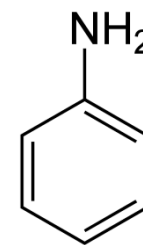
Acycliques: relié à un ou plusieurs groupes alkyles
(butylamine : odeur poisson)



Alicyclique: azote lié à un cycle non aromatique
(cyclopentylamine)



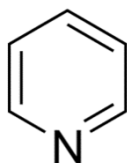
Aromatique: azote lié à un cycle aromatique
(aniline)



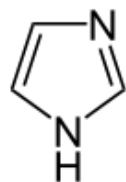
1.1 Nomenclature et généralités

Hétérocycles : atome d'azote engagé dans un cycle qui aromatique ou non

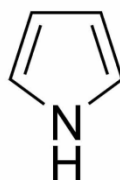
Les principales amines hétérocycliques aromatiques :



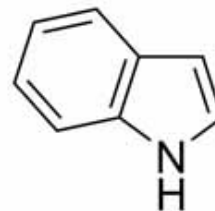
Pyridine



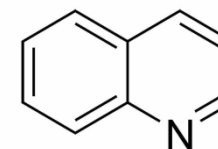
Imidazole



Pyrrole

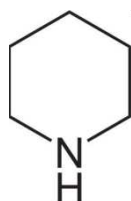


Indole

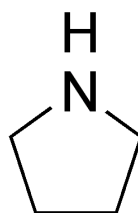


Quinoléine

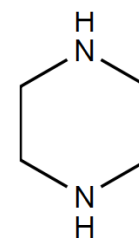
Les principales amines hétérocycliques non aromatiques :



Pipéridine



Pyrrolidine




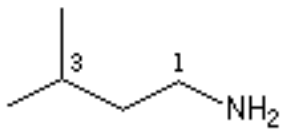
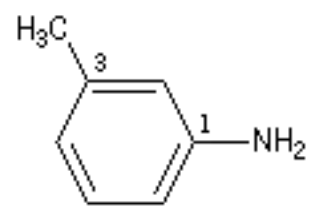
Pipérazine

1.1 Nomenclature et généralités

Nomenclature

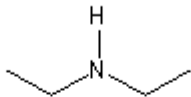
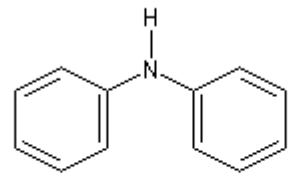
Amine primaire :

Ajout de la terminaison amine au nom du groupe lié à l'atome d'azote. L'atome de carbone lié à l'azote porte le numéro 1.

		
propylamine	3-méthyl-1-butylamine	3-méthyl-1-phénylamine

Amines secondaires et tertiaires :

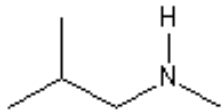
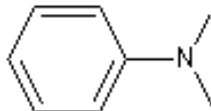
Pour les amines symétriques : préfixe, di, tri

	
diéthylamine	diphénylamine

1.1 Nomenclature et généralités

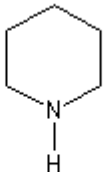
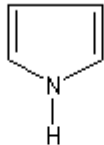
Amines secondaires et tertiaires :

Pour les non symétriques : Le groupe le plus long constitue le nom de l'amine primaire. Les autres, précédés de la lettre N, sont énoncés dans l'ordre alphabétique.

	
N-méthyl-2-méthylpropylamine	N, N-diméthylphénylamine

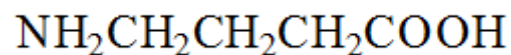
Amines hétérocycliques :

préfixe *aza*

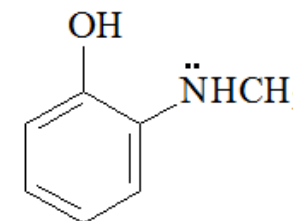
	
azacyclohexane	1-azacyclopenta-2,4-diène

Si l'amine n'est pas prioritaire :

le groupement NH_2 est désigné par amino.



Acide 4-aminobutanoïque



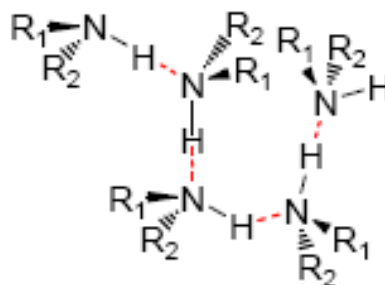
2-méthylaminophénol

1.1 Nomenclature et généralités

Propriétés physiques

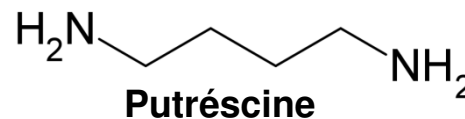
Les amines ont des points d'ébullitions inférieurs aux alcools ceci est dû aux liaisons hydrogènes plus faibles (atome d'azote moins électronégatif que l'oxygène), Mais tout de même plus élevés que les alcanes (liaisons H)

ALCANES		ALCOOLS		AMINES	
Formule	T eb (°C)	Formule	T eb (°C)	Formule	T eb (°C)
CH ₄	-161.7	CH ₃ -OH	65.0	CH ₃ -NH ₂	-6.3
CH ₃ -CH ₃	-88.6	CH ₃ -CH ₂ -OH	78.5	CH ₃ -CH ₂ -NH ₂	16.6
CH ₃ -CH ₂ -CH ₃	-42.1	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -OH	97.4	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -NH ₂	47.8



Les amines de faible masse molaire (<6 carbones) sont solubles dans l'eau
La plupart des amines ont une odeur de poisson pourri.

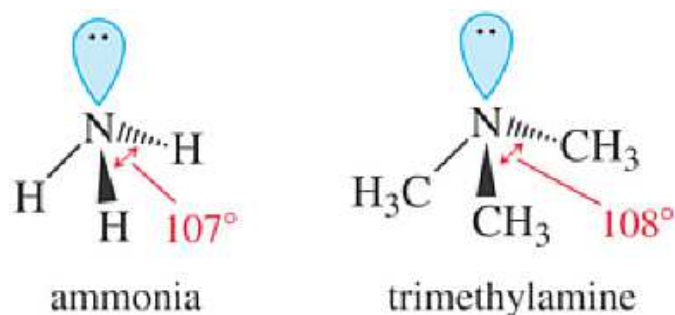
Ex : Cadavérine (Provenant de l'hydrolyse de certaines protéines lors de la putréfaction de cadavres)



1.1 Nomenclature et généralités

Structure :

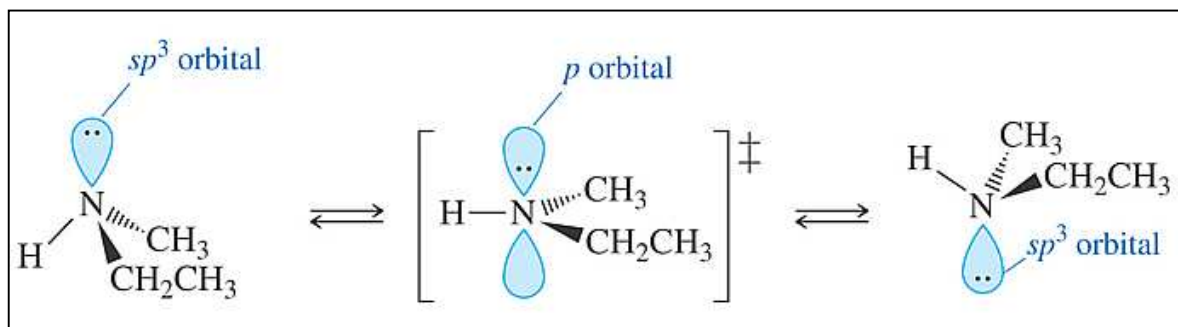
L'azote est hybridé sp^3 (tétraédrique) avec une paire libre d'électrons dans un orbitale sp^3



L'angle α est inférieur à 109° à cause du doublet non liant

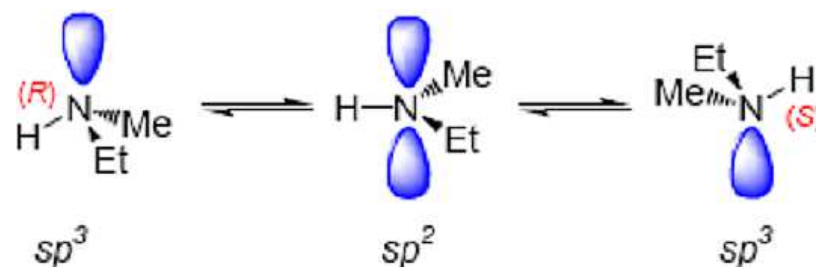
Une chose primordiale est l'interconversion rapide du doublet de l'azote :

- ❑ La structure n'est pas rigide
- ❑ La barrière énergétique séparant les deux configurations est faible



1.1 Nomenclature et généralités

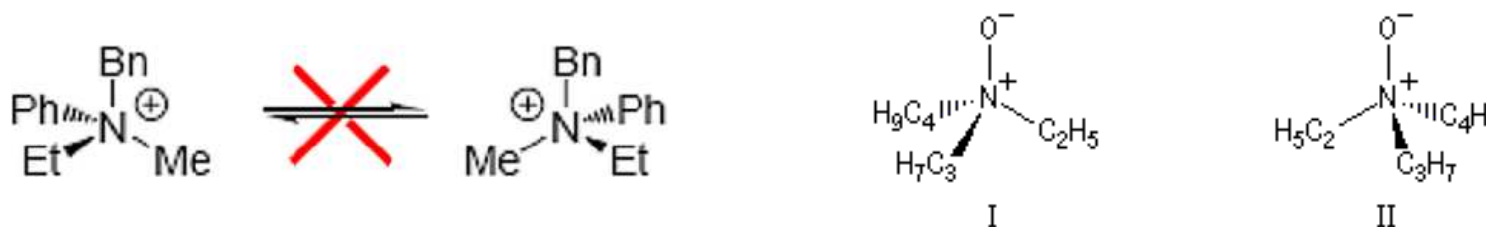
L'atome d'azote change de configuration 1000 fois par seconde ($sp^3 \rightarrow sp^2 \rightarrow sp^3$)



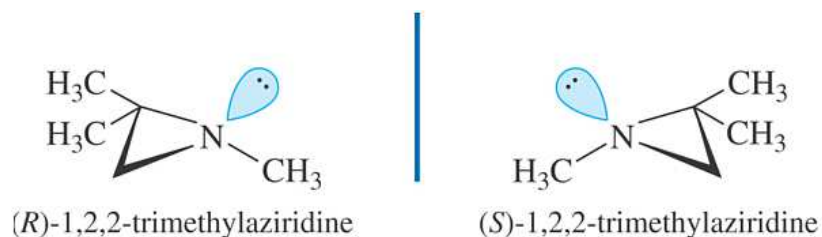
Conséquence : IL NE PEUT PAS Y AVOIR DE CHIRALITE SUR L'AZOTE

Exception pour :

- ❑ Les ammoniums quaternaires (ou N-oxyde) qui sont chiraux (le doublet est engagé dans une liaison)



- ❑ Les amines ou la rotation de l'atome d'azote est restreinte du à la contrainte de cycle (ex aziridine)



1.1 Nomenclature et généralités

Spectroscopie Infrarouge

☐ Vibrations d'élongation N-H vers les **3300-3000 cm⁻¹** :

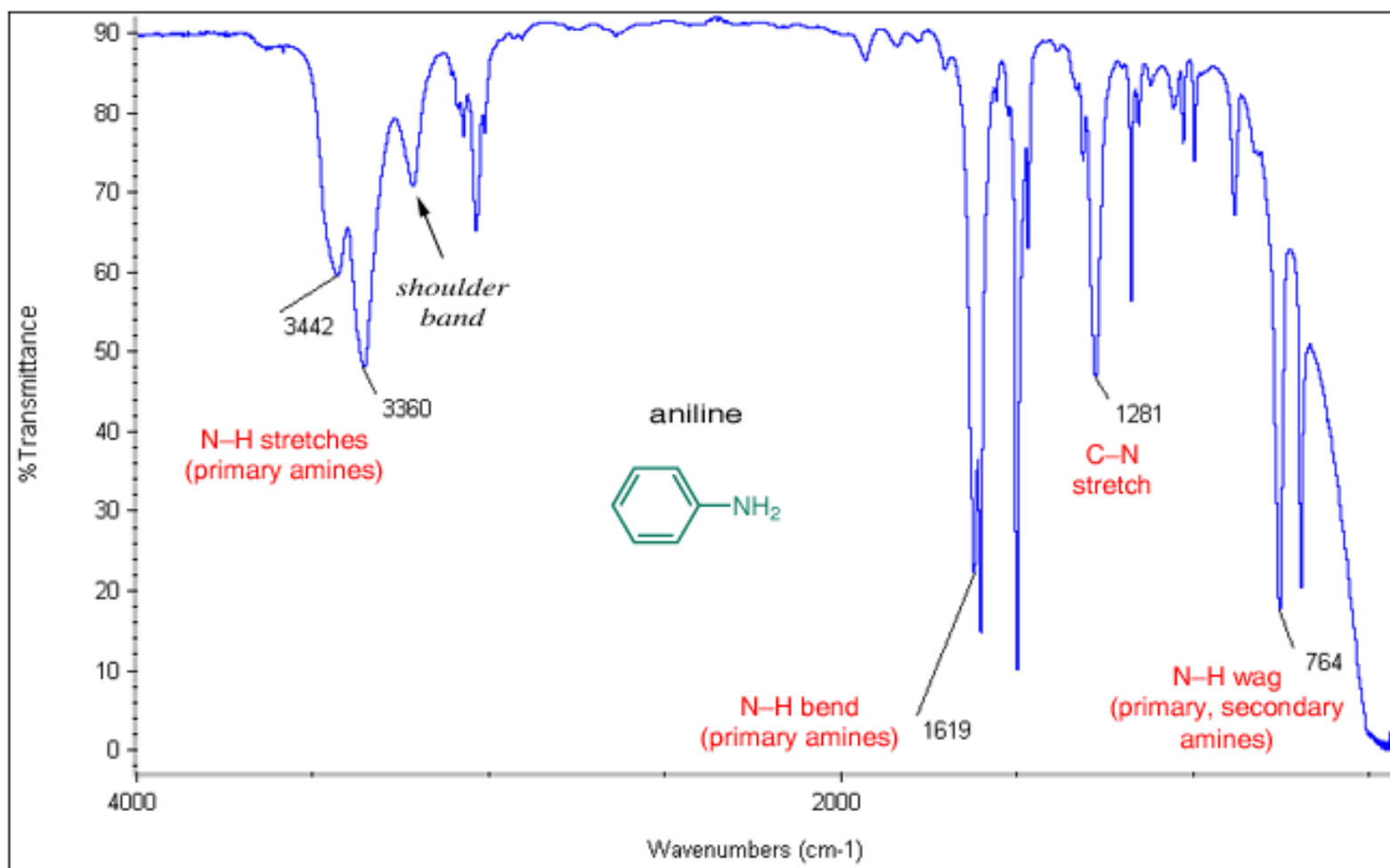
amine 1° : deux bandes de 3400-3300 et 3330-3250 cm⁻¹

amine 2° : une bande de 3350-3310 cm⁻¹

amine 3° : pas de pics dans cette région

☐ Vibration de déformation N-H (amine primaire seulement) de **1650-1580 cm⁻¹**

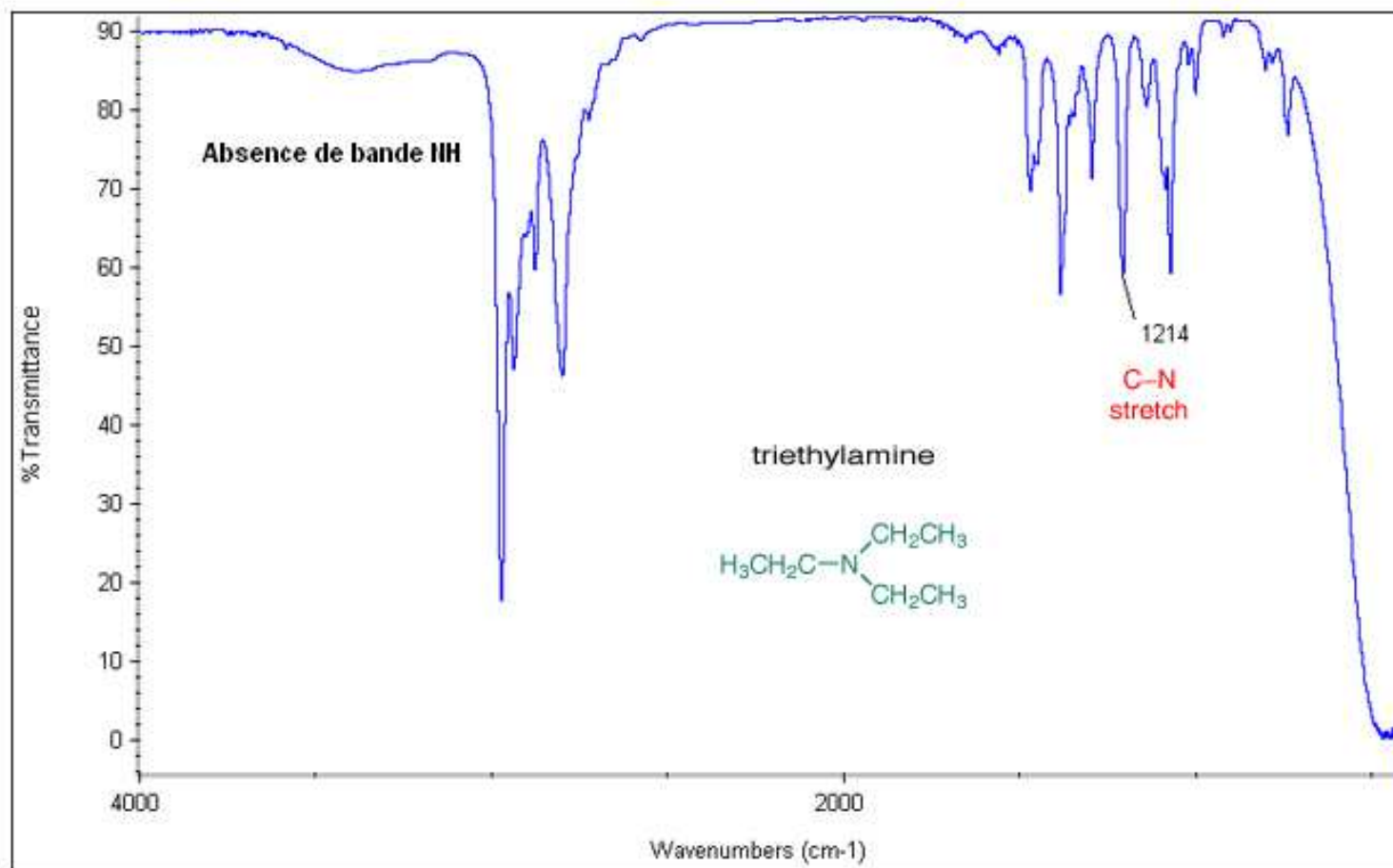
☐ Vibration d'élongation C-N de **1335-1250 cm⁻¹**



1.1 Nomenclature et généralités

Spectroscopie Infrarouge

Amine tertiaire

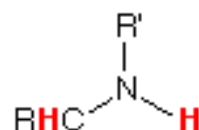


1.1 Nomenclature et généralités

Spectroscopie RMN :

^1H RMN

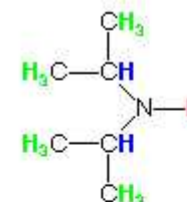
Les protons en alpha de l'azote résonnent entre **2 et 3 ppm**



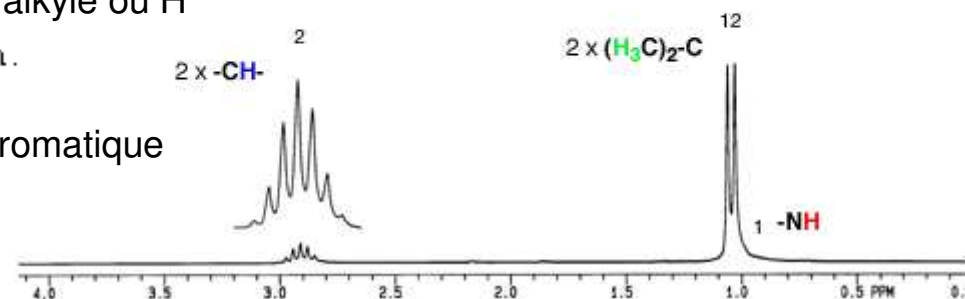
Si R' est un alkyle ou H

0.5–3.0 ppm.
3–5 ppm

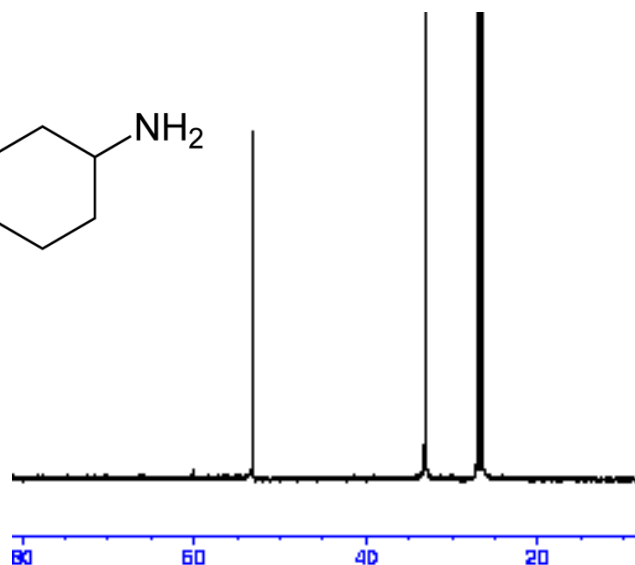
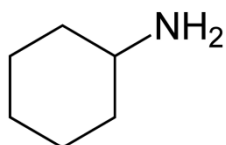
Si R' est un aromatique



Diisopropylamine



^{13}C RMN

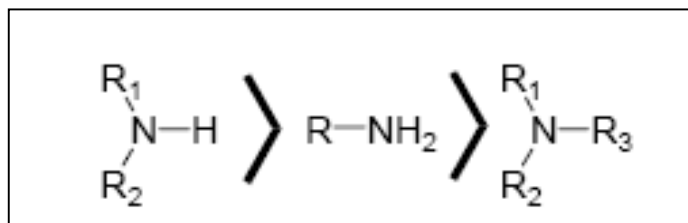


Les carbones alpha de l'azote résonnent entre **40 et 60 ppm** dépendant des substituants

2. Propriétés acidobasiques

Basicité

La basicité des amines provient du doublet libre non liant. Les amines sont des bonnes bases.
D'un point de vue expérimentale la basicité des amines ainsi que leur nucléophilie est classé comme suit :

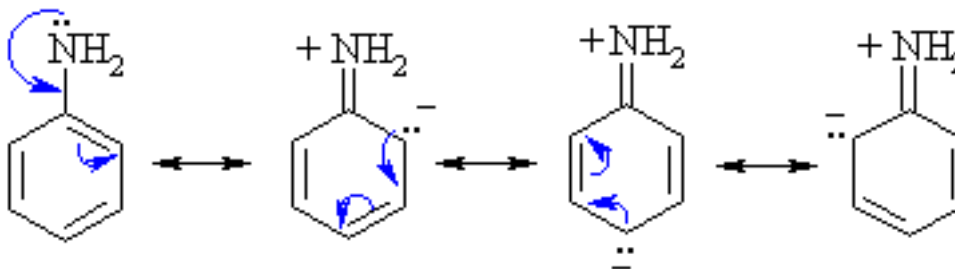
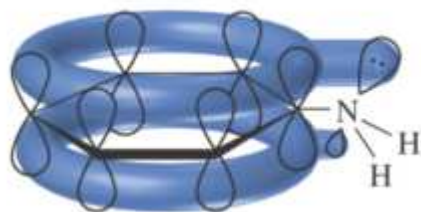


□ Ce classement prend en compte différents facteurs : **électroniques** (groupe alkyle +I renforçant la densité) mais aussi **stérique**.

Ainsi les amines **tertiaires sont moins basiques et nucléophiles** que **les primaires** (même avec une plus grande densité électronique), ceci vient de l'accessibilité du doublet qui est moindre pour ces amines.

Autre cas notable : l'aniline

L'aniline est 100 000 fois moins basique que la cyclohexylamine. Le doublet de l'azote est en effet conjugué avec le cycle aromatique diminuant sa densité électronique ($pK_a \text{ PhNH}_3^+/\text{PhNH}_2 = 4,6$)



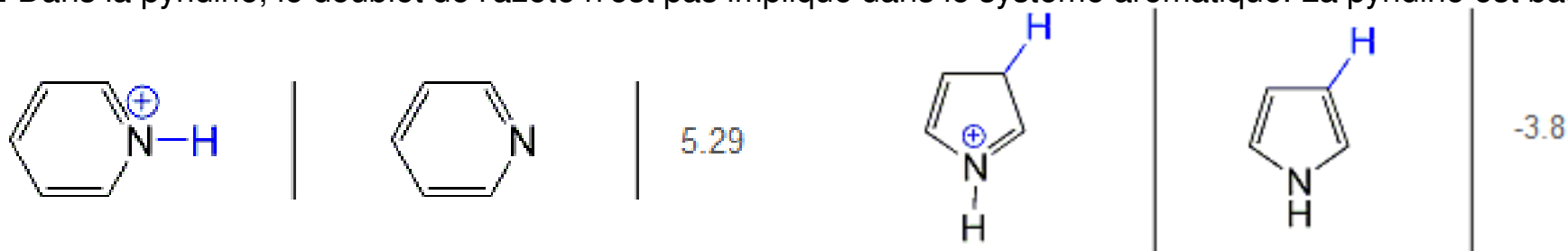
2. Propriétés acidobasiques

❑ Voici quelques valeurs de couple de pKa (protonée/ non protonée)



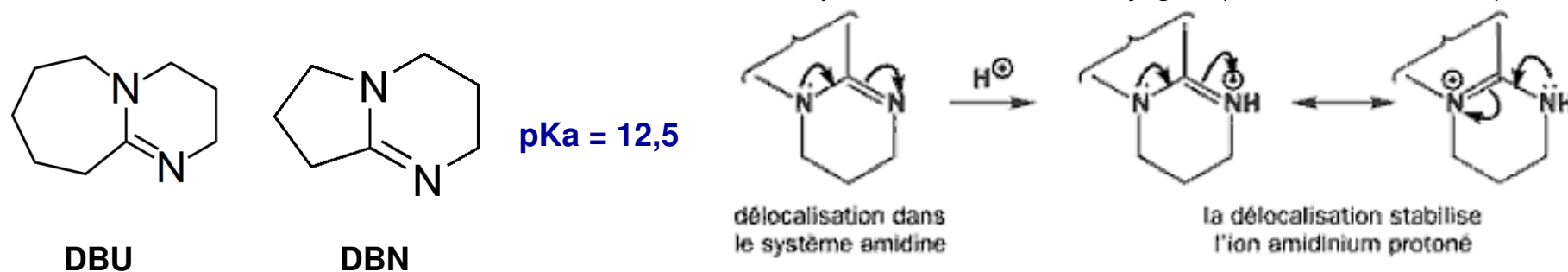
Dans les hétérocycles :

❑ Dans la pyridine, le doublet de l'azote n'est pas impliqué dans le système aromatique. La pyridine est basique.



❑ Dans le pyrrole, le doublet participe à la conjugaison au sein d'un cycle aromatique et n'est pas du tout basique.

❑ Dans les amines tertiaires ex DBU ou DBN sont basiques car l'azote est conjugué (renforce le doublet)

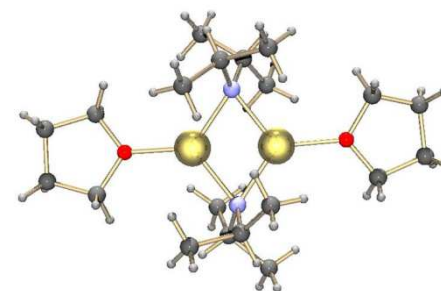
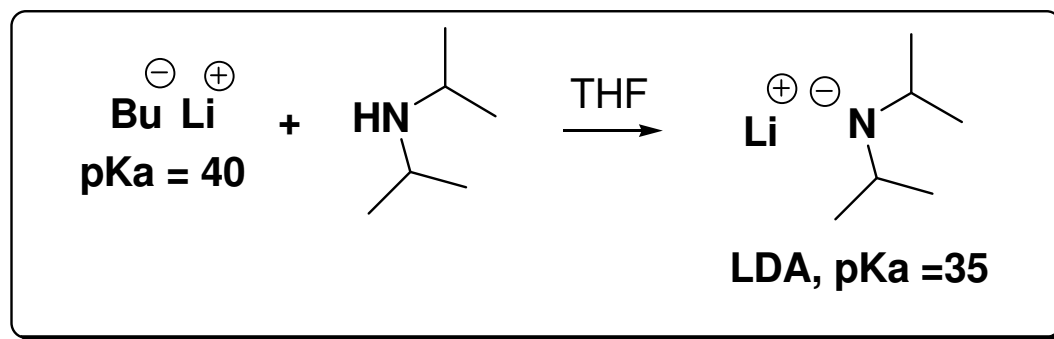


2. Propriétés acidobasiques

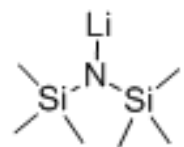
Les amidures :

□ Les amines peuvent être déprotonées par des bases fortes en milieu organique pour former des amidures

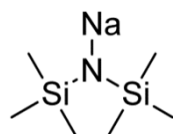
Ex la LDA (pKa = 35) est préparé à partir de Diisopropylamine et de BuLi (pKa = 45) dans le THF.



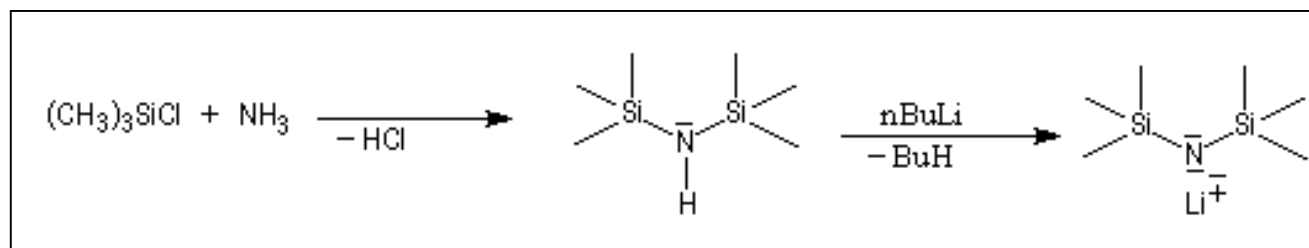
□ L'autre type d'amidure utilisé en synthèse organique est les organosilicium (NaHMDS, LiHMDS, KHMDS)
Le pKa de ces bases (**pKa = 25**) est inférieur au LDA, la charge est diluée dans les orbitales d du silicium.



LiHMDS



NaHMDS

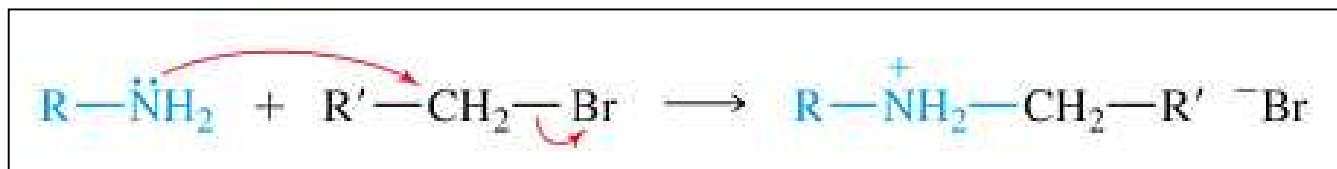


3. Préparations des amines

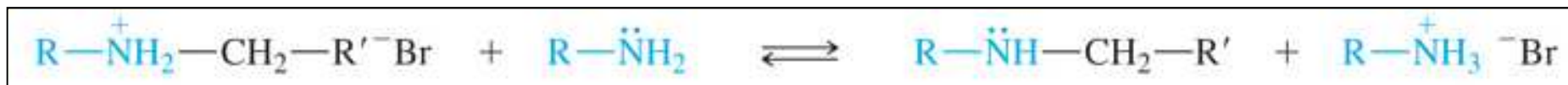
Ils existent plusieurs moyens de synthétiser les amines.

1. Alkylation d'un halogénoalcane : alkylation de Hoffman

C'est l'une des méthodes répandues pour l'obtention d'amines substituées ou non.
Les amines sont nucléophiles de par leur doublet libre haut en énergie.

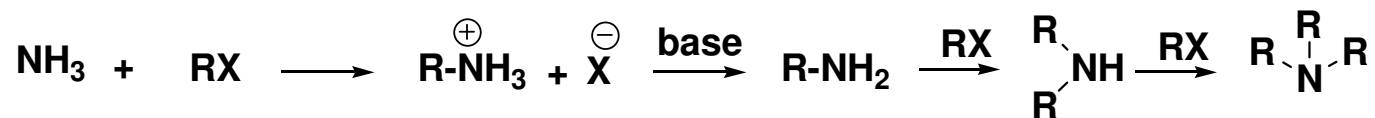


❑ Cette alkylation génère un **acide HX** qui peut soit réagir avec le produit alkyle pour former ici le sel d'amine secondaire soit plus embêtant réagir avec l'amine de départ ($\text{R}-\text{NH}_3^+$) bloquant de ce fait sa réactivité



❑ Nécessité d'utiliser une base (NaHCO_3) ou encore mieux un excès d'amine (qui jouera le rôle de réactif et de base).

❑ Il est préférable d'utiliser un excès d'amine sinon il y a risque de polyalkylations. (Rappel une amine secondaire est plus nucléophile qu'une amine primaire). L'amine tertiaire est moins nucléophile que la primaire.



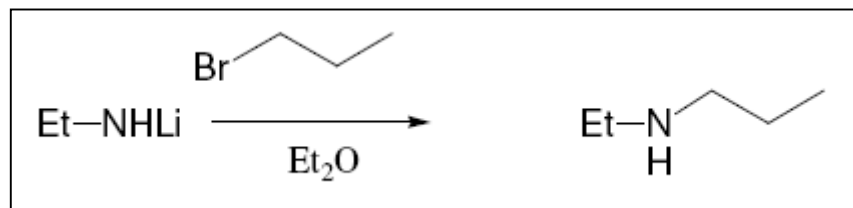
3. Préparations des amines

□ Alkylation de l'ammoniaque :

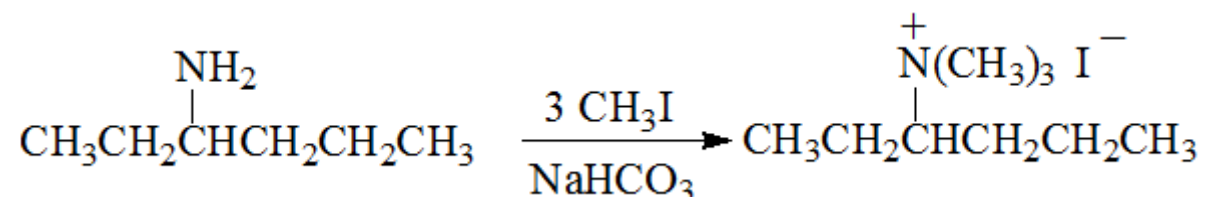
Permet de synthétiser des amines primaire. L'ammoniaque utilisée est une solution aqueuse concentrée afin d'éviter la polyalkylation (sustrat entouré d'ammoniaque)



□ Il est possible d'utiliser l'alkylation d'un amidure sur un dérivé halogéné mais ces réactions de substitution à partir des amidures sont souvent accompagnées de réactions secondaires d'élimination (les amidures sont très basiques).



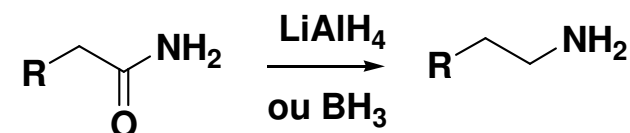
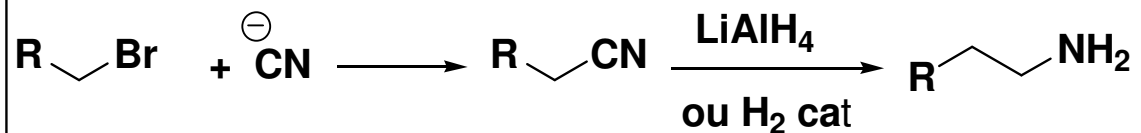
□ Les ammoniums sont synthétisés en utilisant un excès de réactif halogéné



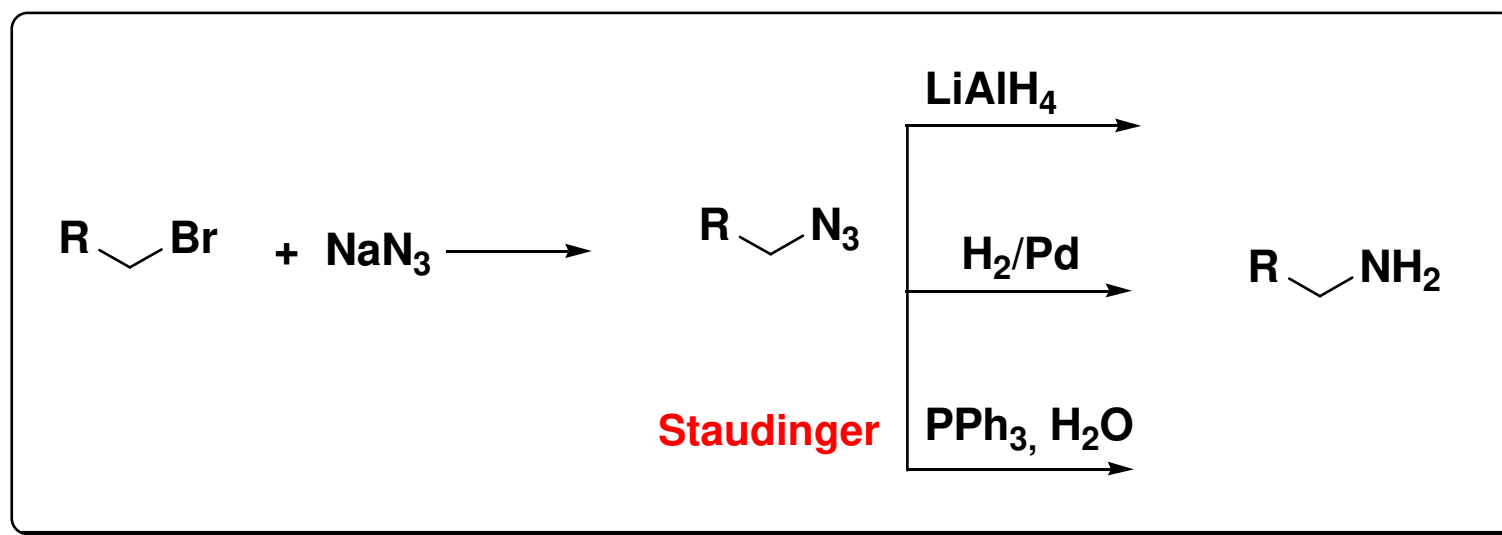
3. Préparations des amines

2) Réduction de nitriles, des amides

Nous avons vu au chapitre précédent que les amines sont accessibles par réduction des nitriles et des amides.



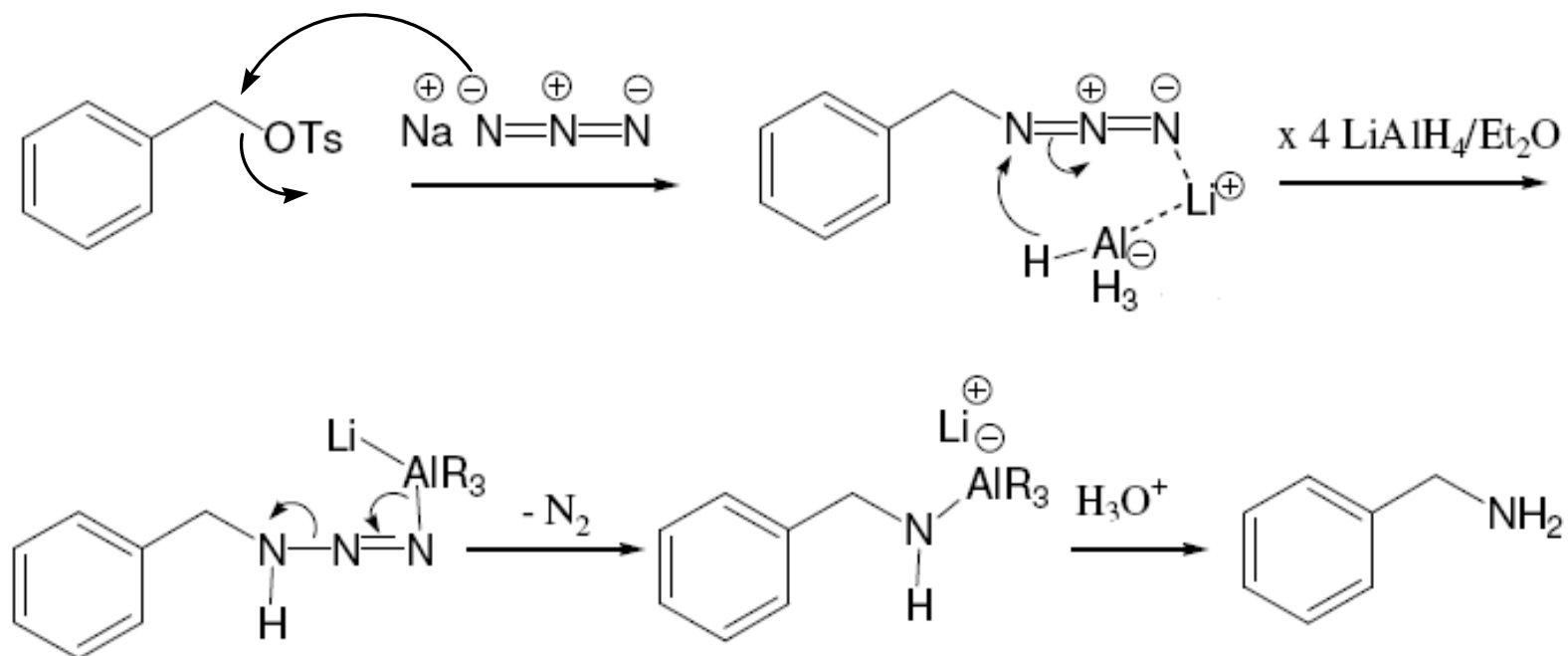
3) Réduction des azotures



3. Préparations des amines

3) Réduction des azotures

Réduction avec LAH :

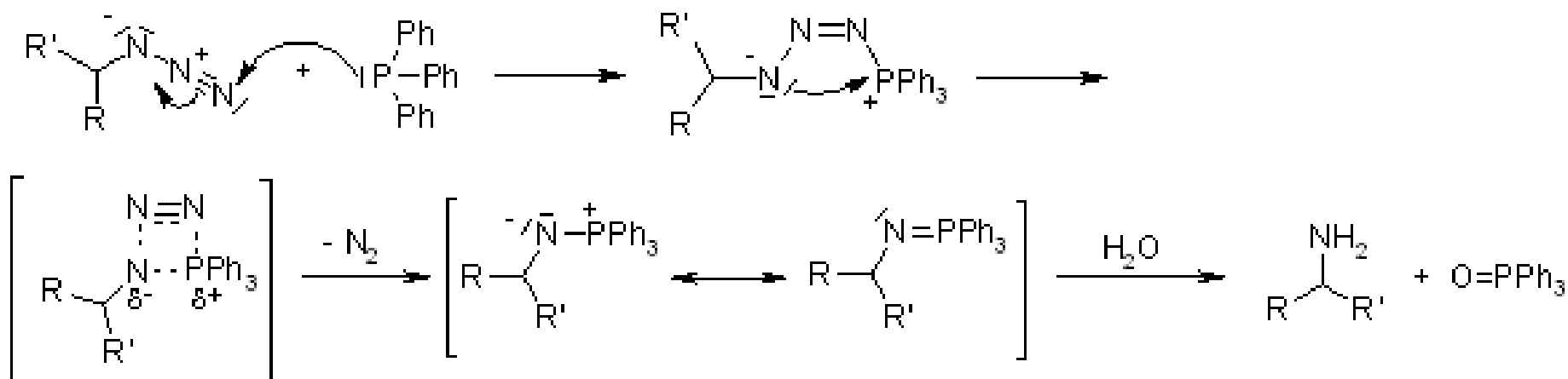


- ❑ SN₂ d'un bon groupement partant (tosylate) par l'azoture de sodium
- ❑ Chélation de l'azoture par le LAH.
- ❑ Élimination de N₂ (force motrice) pour former le complexe aluminate instable en milieu acide : conduit à l'amine

3. Préparations des amines

3) Réduction des azotures

Réduction de **Staufinger** :



- ❑ Attaque du phosphore (doublet) sur l'azoture
- ❑ Formation d'un intermédiaire cyclique à 4 chaînons
- ❑ Élimination de N₂ (force motrice)
- ❑ L'imino-phosphorane généré est ensuite hydrolysé par l'eau pour conduire à l'amine et à l'oxyde de triphénylphosphine (création de liaison P=O, deuxième force motrice)

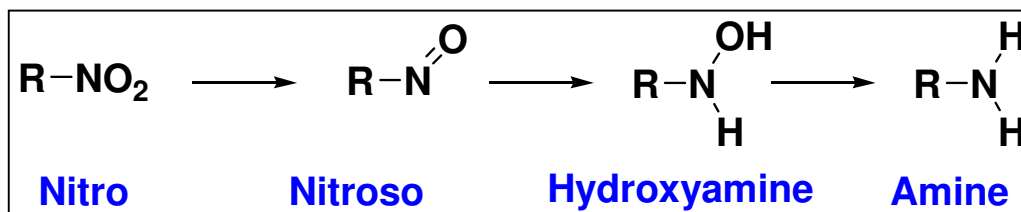
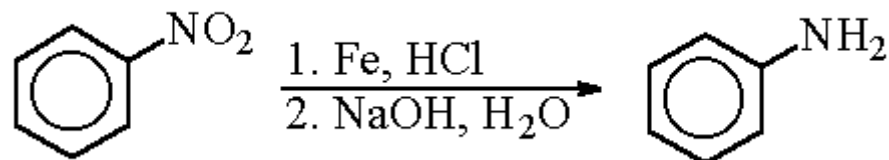
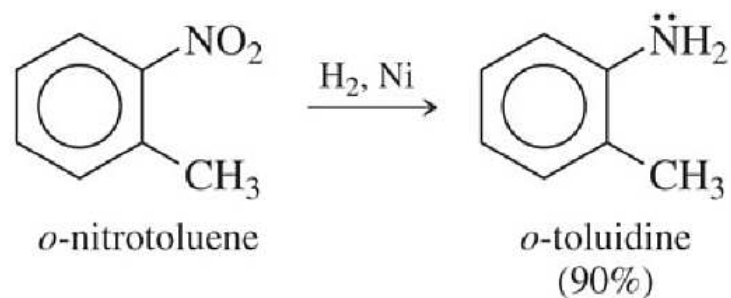
C'est une méthode très douce de réduction d'azoture!!!! Compatible avec la plupart des autres fonctions organiques

3. Préparations des amines

4) Réduction des groupements nitro

Souvent utilisé sur les aromatiques pour transformer des dérivés benzéniques en anilines.

Par hydrogénation : en utilisant H_2 sur Pd, Ni ou Pt (réaction plus simple pour la purification)
ou couple réducteurs : $H^+/(Fe \text{ ou } Zn)$: passe différents intermédiaires

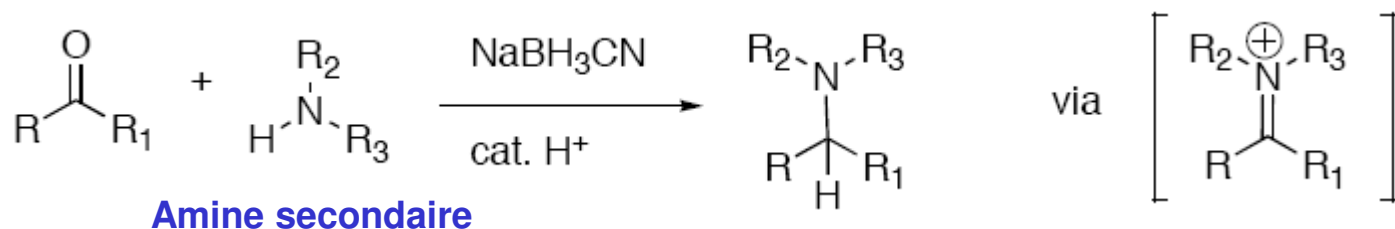


3. Préparations des amines

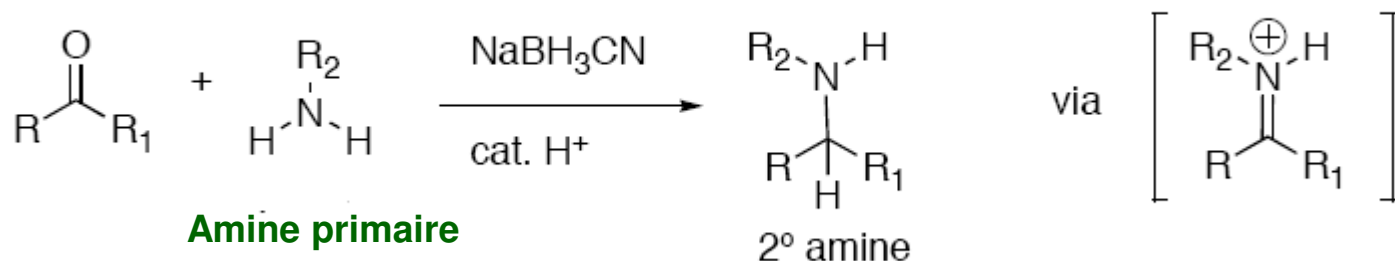
5) Amination réductrice

Les amines, en présence de cétones ou d'aldéhydes forment des imines ou des iminiums suivant leur degré de substitutions (voir les imines)

Les iminiums très réactifs peuvent être piégés in situ par un hydrure pour former l'amine:



Les amines primaires, en milieu acide, forment aussi des iminiums qui peuvent être piégés.



❑ L'utilisation de NaBH_3CN permet une très grande chimiosélectivité :

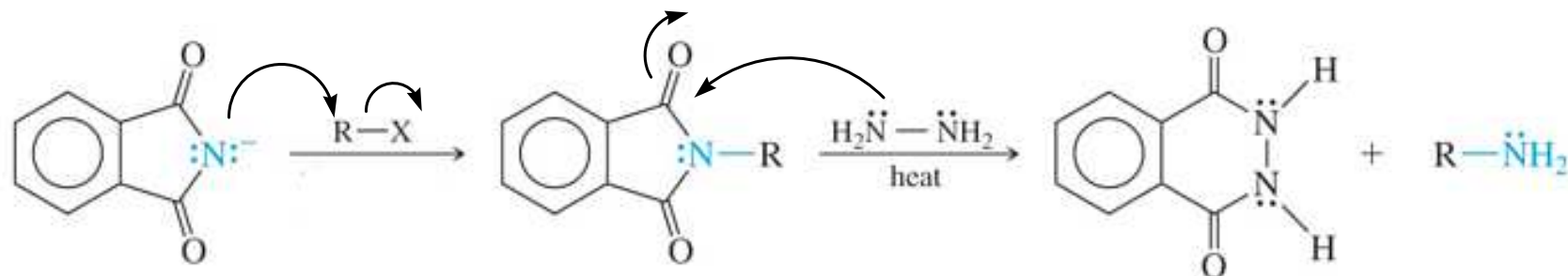
❑ En effet cet hydrure est peu réactif du au groupement CN :

❑ Réduction faite in situ en milieu acide : l'hydrure réagira uniquement sur l'iminium (beaucoup plus réactif) et non sur l'aldéhyde ou la cétone

3. Préparations des amines

6) Synthèse de Gabriel par les phthalimides :

❑ Les phthalimides, comme vu précédemment on un **pKa** au alentour de **8**, ils peuvent donc être facilement déprotonés pour devenir de bons nucléophiles.

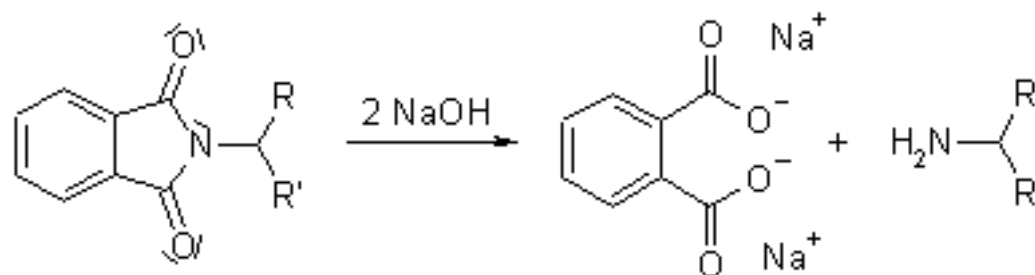


❑ Le phthalimide en présence de base (NaOH suffit) conduit au phthalimidure

❑ Le phthalimidure effectue ensuite une S_N2 avec un dérivé halogéné préférentiellement primaire (ou tosylé...)

❑ La déprotection se fait en présence d'excès d'hydrazine (toxique) ou de méthylamine à chaud.

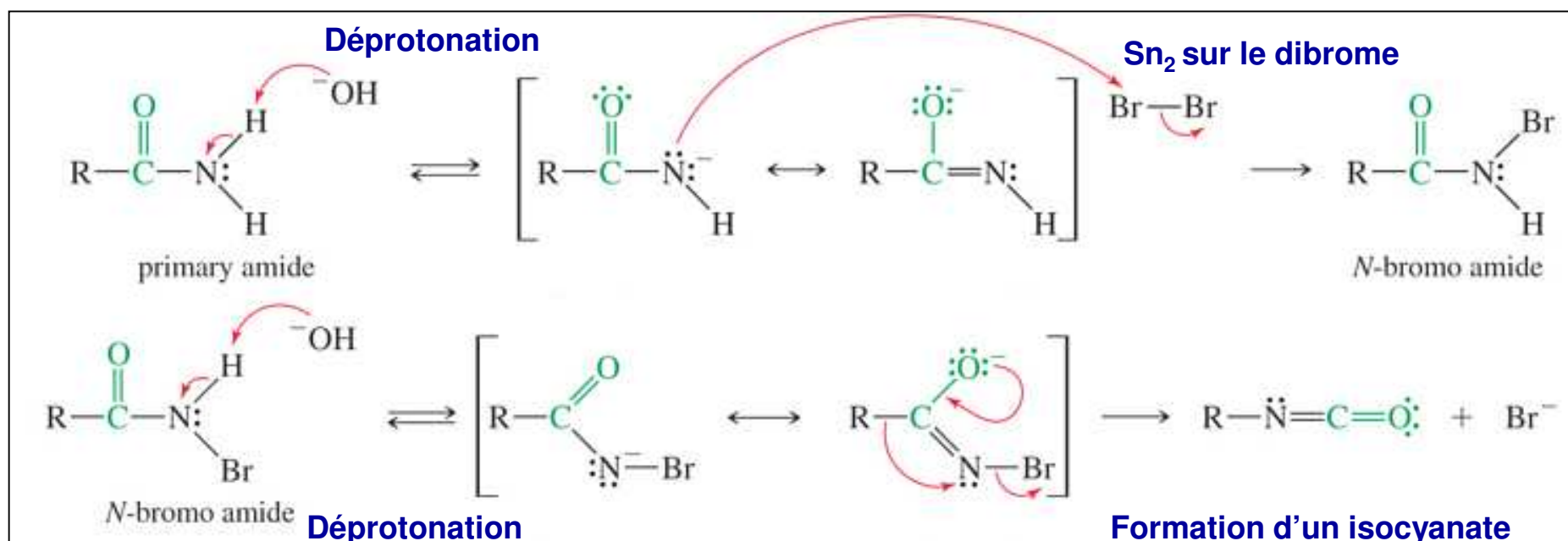
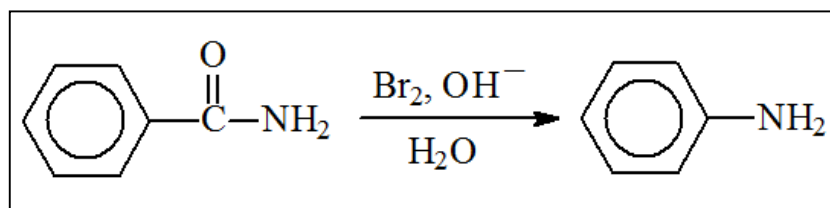
❑ Il est aussi possible (si les autres fonctions de la molécules le permettent) d'effectuer ce clivage en présence de base à chaud



3. Préparations des amines

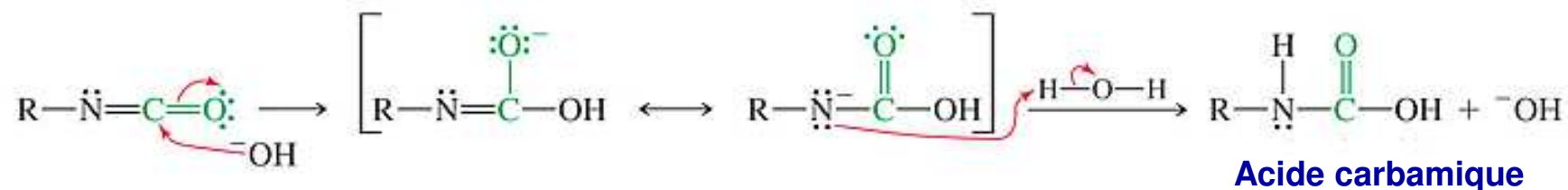
7) Réarrangement d'Hoffman :

Ce réarrangement s'effectue en partant d'un amide primaire en milieu basique en présence de Cl_2 ou Br_2 :

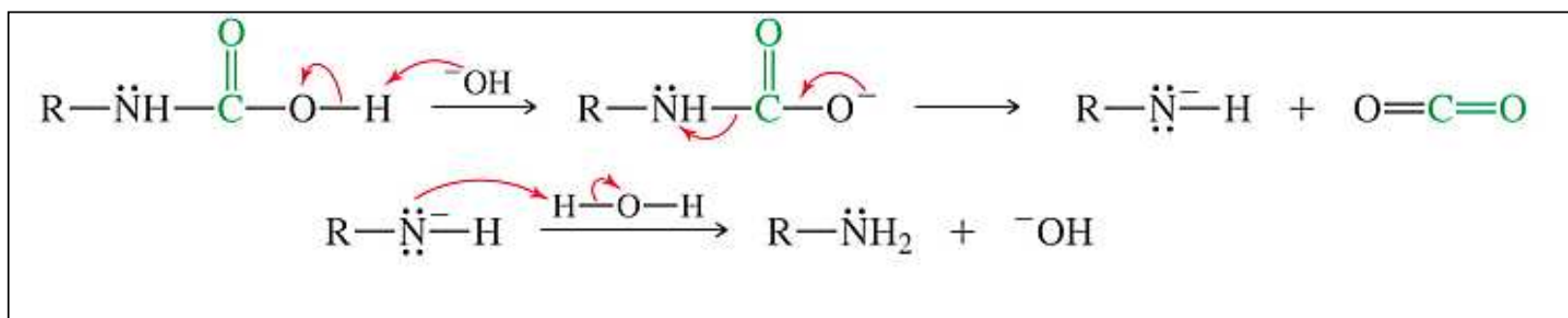


3. Préparations des amines

7) Réarrangement d'Hoffman



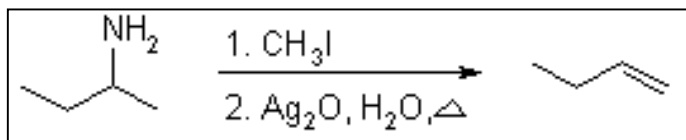
□ L'isocyanate en milieu basique aqueux est attaqué pour former l'acide carbamique instable dans ces conditions



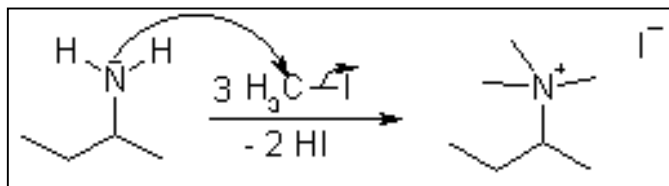
□ Décomposition de l'acide carbamique en milieu basique pour former l'amine avec dégagement de CO₂

4. Ammoniums et chimie verte

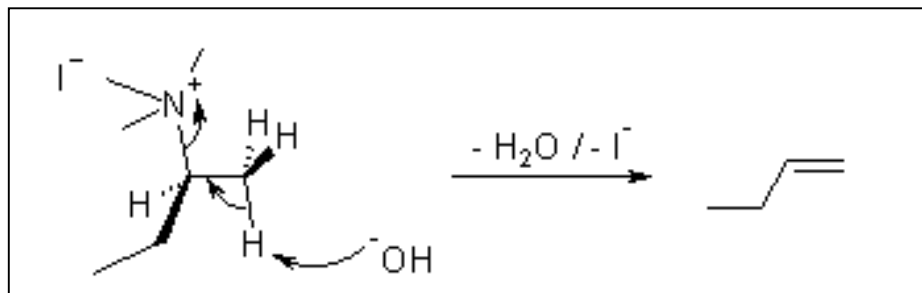
- ❑ Les ions ammonium quaternaire possèdent un groupe -NR_3^+ lié à une chaîne carbonée.
- ❑ Si l'atome de carbone en β possède un atome d'hydrogène, une élimination conduisant à un composé éthylénique est possible
- ❑ Cela s'appelle **l'élimination d'Hoffman**, c'est une réaction qui peut faire partie de stratégies de synthèses pour introduire une double liaison.



Formation de l'ammonium (Excès de CH_3I)



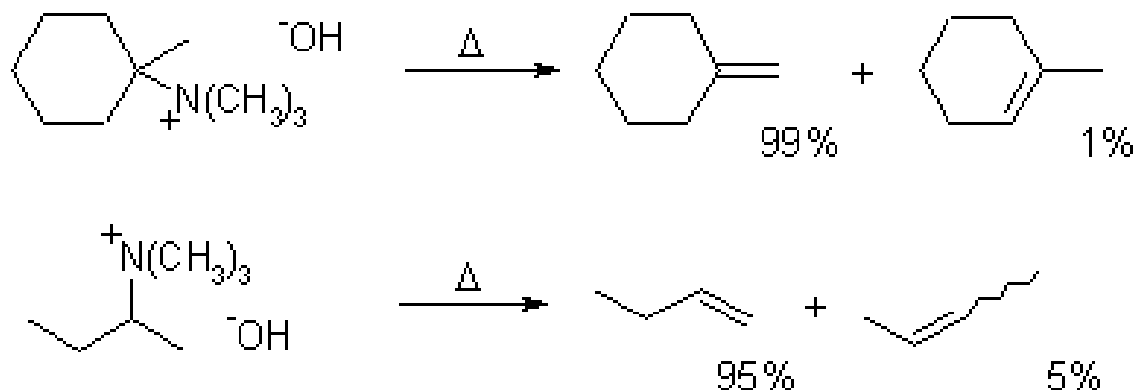
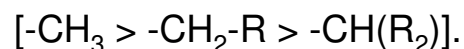
Réaction d'élimination E_2 en présence de base : formation de l'oléfine la **MOINS SUBSTITUEE**



4. Ammoniums et chimie verte

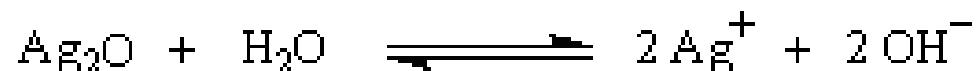
Elimination d'Hoffman :

- ❑ Les règles d'Hoffman sont basées sur des considérations d'ordre stérique.
- ❑ L'élimination de l'ammonium se fait de telle sorte que l'hydrogène arraché est celui qui est le plus accessible



Souvent utilisé en présence d'Ag₂O pour deux raisons :

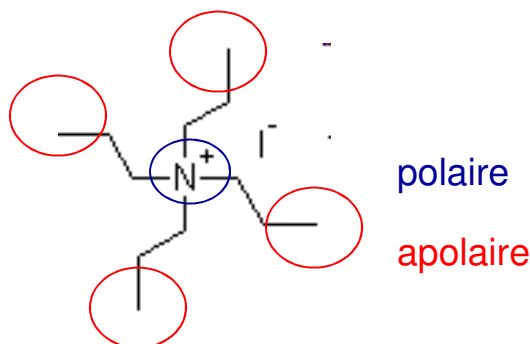
- En présence d'eau , il est source d'OH⁻
- Le sels d'argent formé AgI est très peu soluble (précipite) : Augmente le caractère nucléophile d'OH⁻ et partant de l'ammonium, tire la réaction



4. Ammoniums et chimie verte

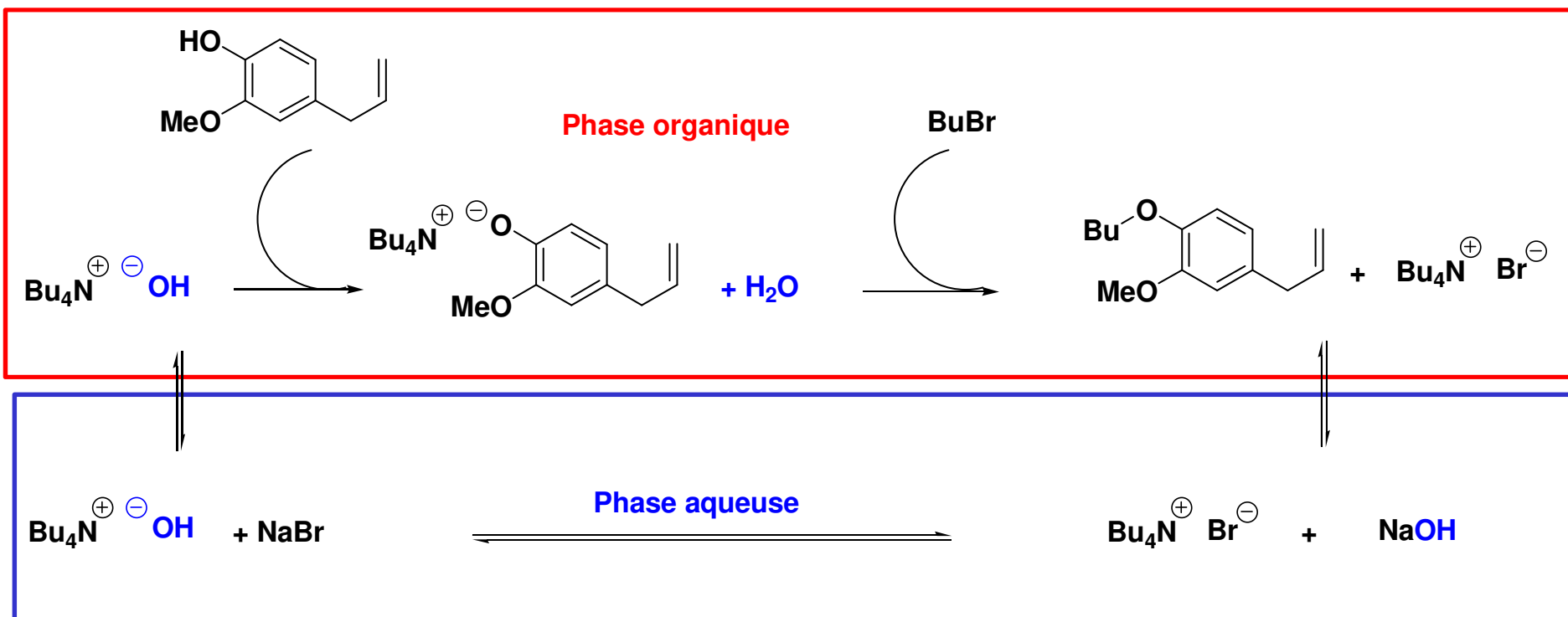
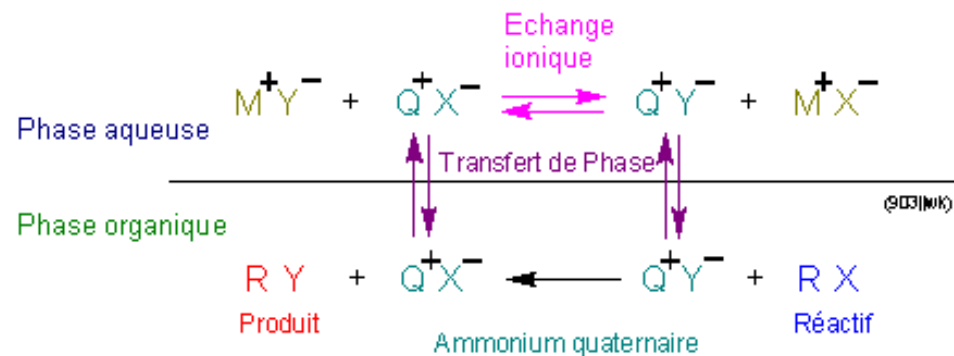
Outre la réaction d'élimination d'Hoffman pour former des doubles liaisons, les ammoniums quaternaires peuvent être utilisés en chimie verte en tant qu'agent de transfert de phase.

❑ Les ions ammonium quaternaires sont des amphiphiles (une partie apolaire : chaîne carbonée et une partie ionique : ammonium). Ex Bu_4NI



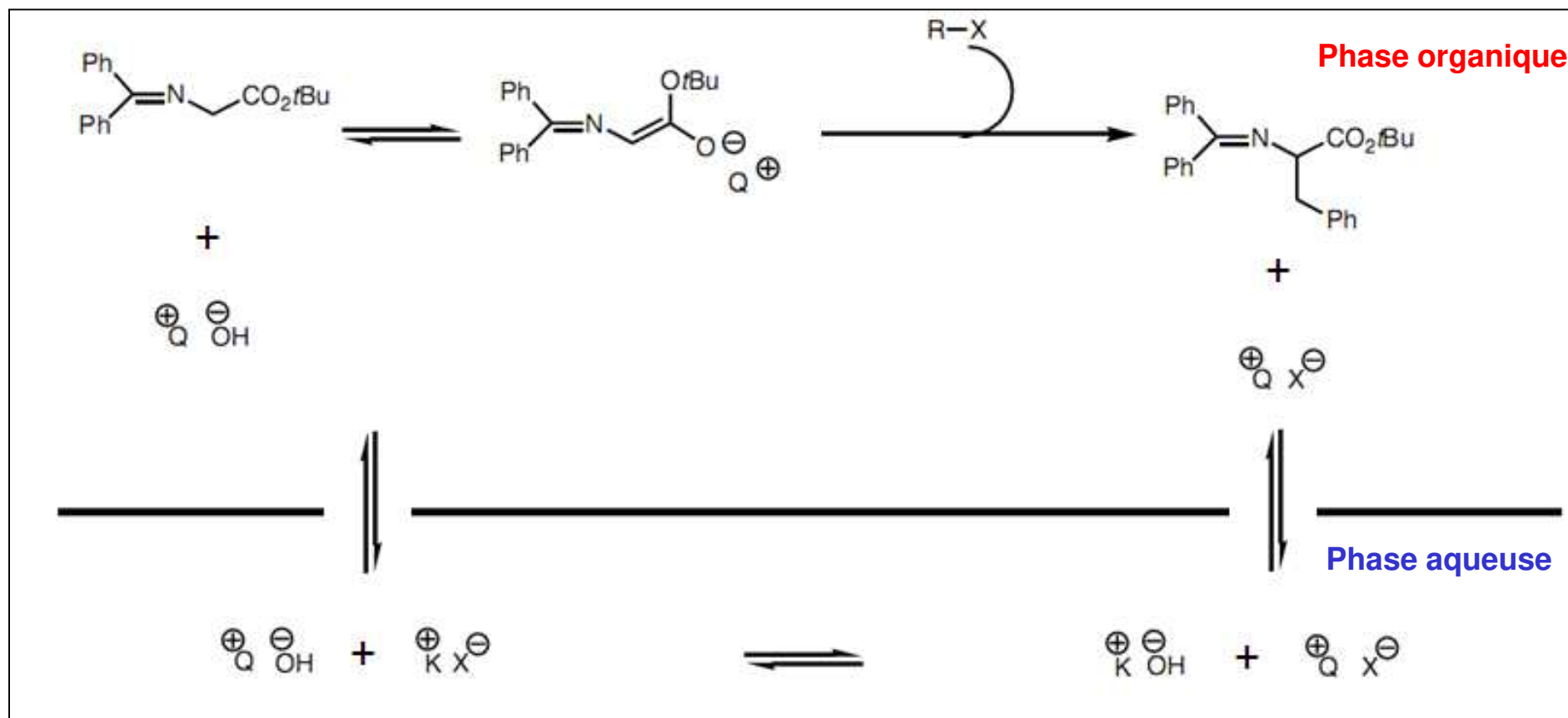
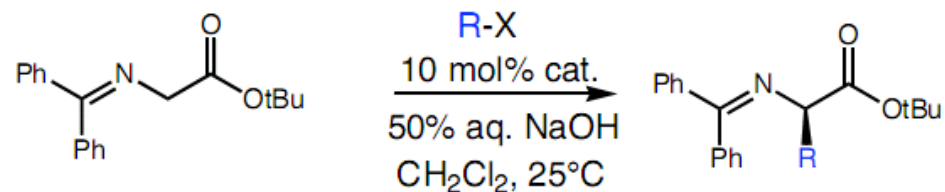
- ❑ Solubles en milieu aqueux sous forme ionique et existe aussi en milieu organique.
- ❑ Pour une réaction impliquant des espèces anionique
- ❑ La difficulté : Disposer d'anions suffisamment réactifs dans la phase organique.
- ❑ L'ammonium quaternaire va véhiculer ces anions dans la phase organique grâce à un contre-ion positif
- ❑ Ces ammoniums sont recyclés au fur et à mesure de la réaction : catalyse par transfert de phase.

4. Ammoniums et chimie verte

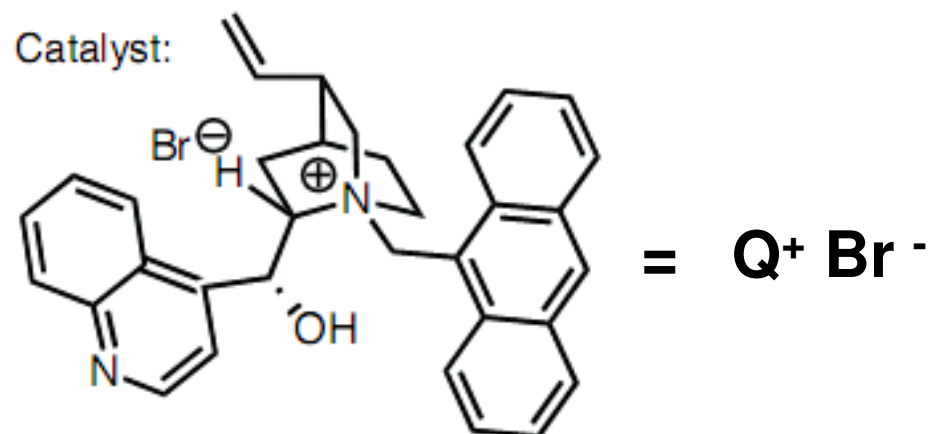


4. Ammoniums et chimie verte

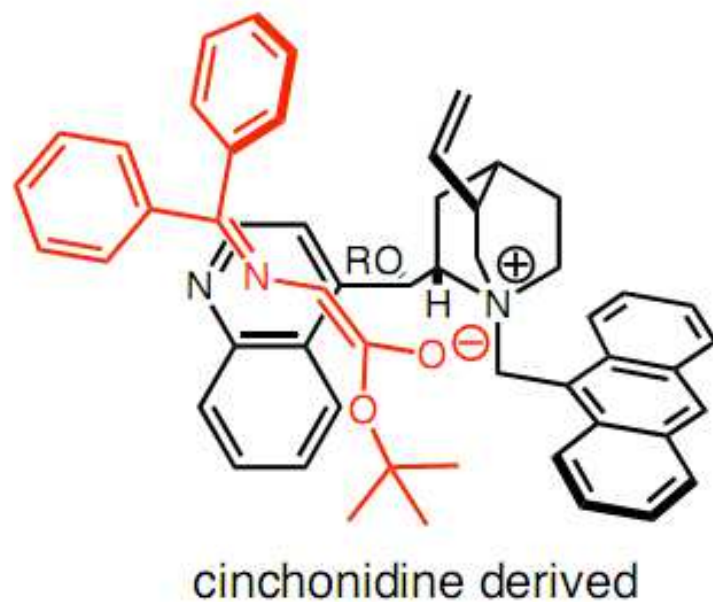
Catalyseur de transfert de phase asymétriques !!!!! Ammoniums chiraux



4. Ammoniums et chimie verte



Issu de l'écorce de Chincona (*Cinchona pubescens*)



Le contre ion (cinchonidinium s'associe avec l'énolate d'ester)

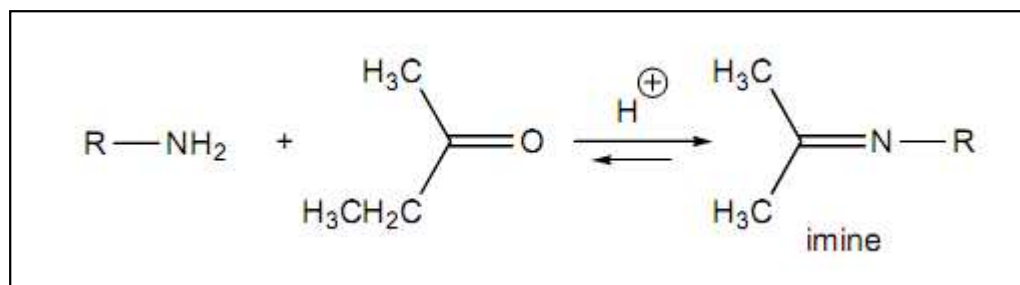
Le cation bloque une des faces de l'énolates

Permet des réactions énantiosélectives.

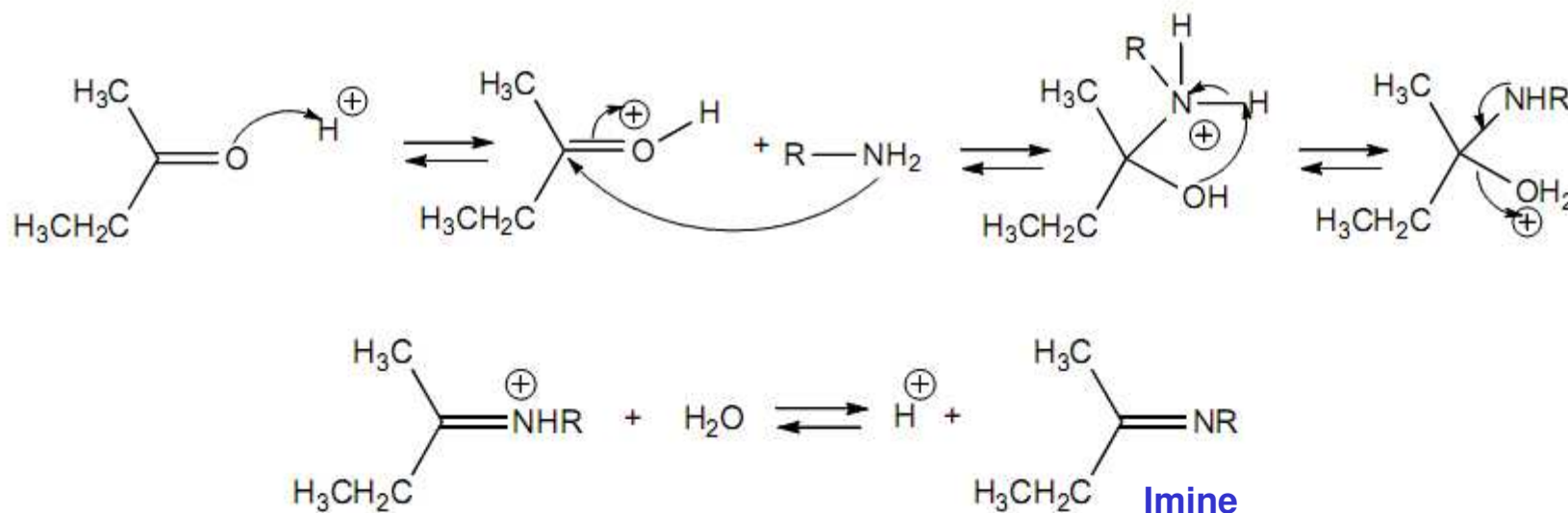
5. Imines

Synthèse des imines et des ions iminium

□ L'addition d'une amine primaire sur un composé carbonyle (aldéhyde ou cétone) conduit, par une réaction équilibrée, à un amino-alcool peu stable qui se déshydrate par assistance du doublet de l'azote pour former l'imine.



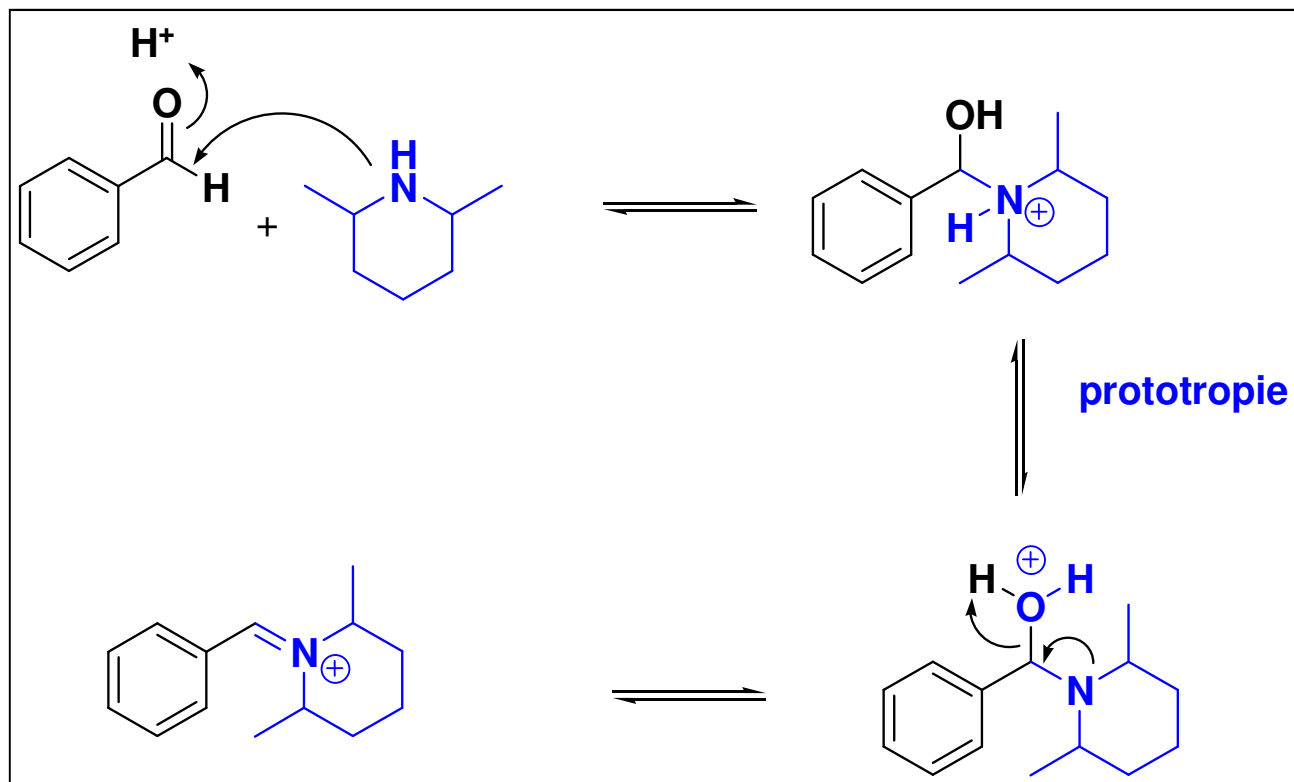
Cette réaction est catalysée en milieu acide. (attention si le pH est trop bas, l'amine est protonée et ne réagit plus)



5. Imines

Cette réaction est réversible, l'action de l'eau sur un imine conduit à la réaction inverse.

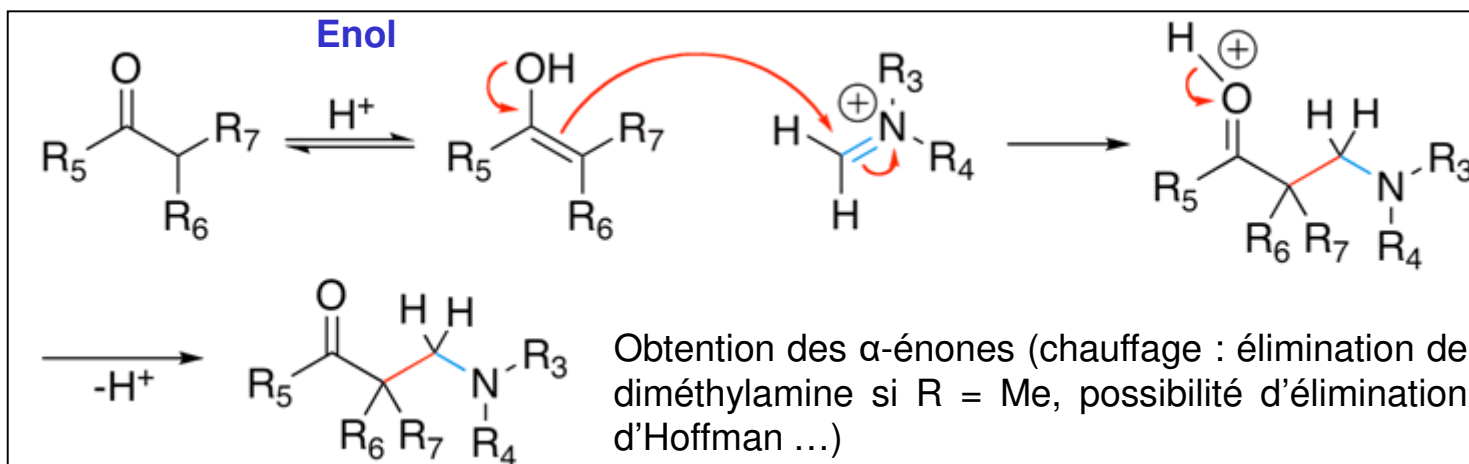
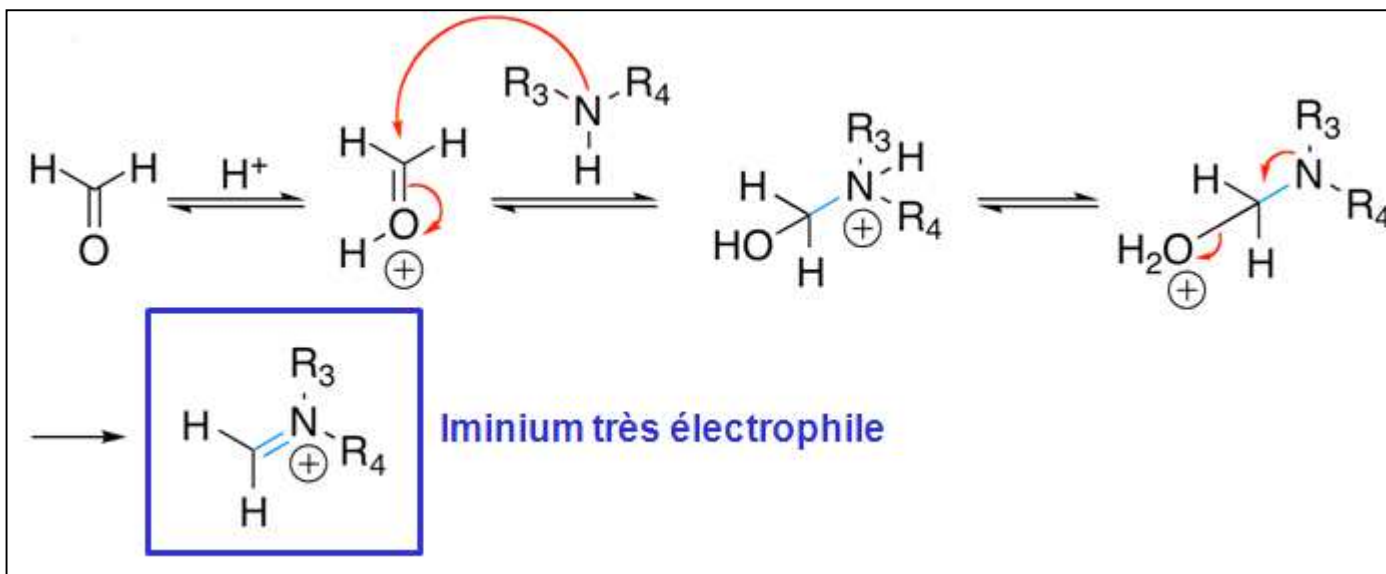
❑ Les amines secondaires donnent des ions iminium (ou des énamines si le dérivé carbonyle possèdent des H en alpha).



5. Imines

Applications : réaction de Mannich

- ❑ La réaction de Mannich : l'addition d'un atome de carbone nucléophile (énol) sur un ion iminium formé in situ.
- ❑ l'ion iminium issu de la condensation entre le méthanal et une amine primaire ou secondaire (atome de carbone du réactif est très électrophile) .

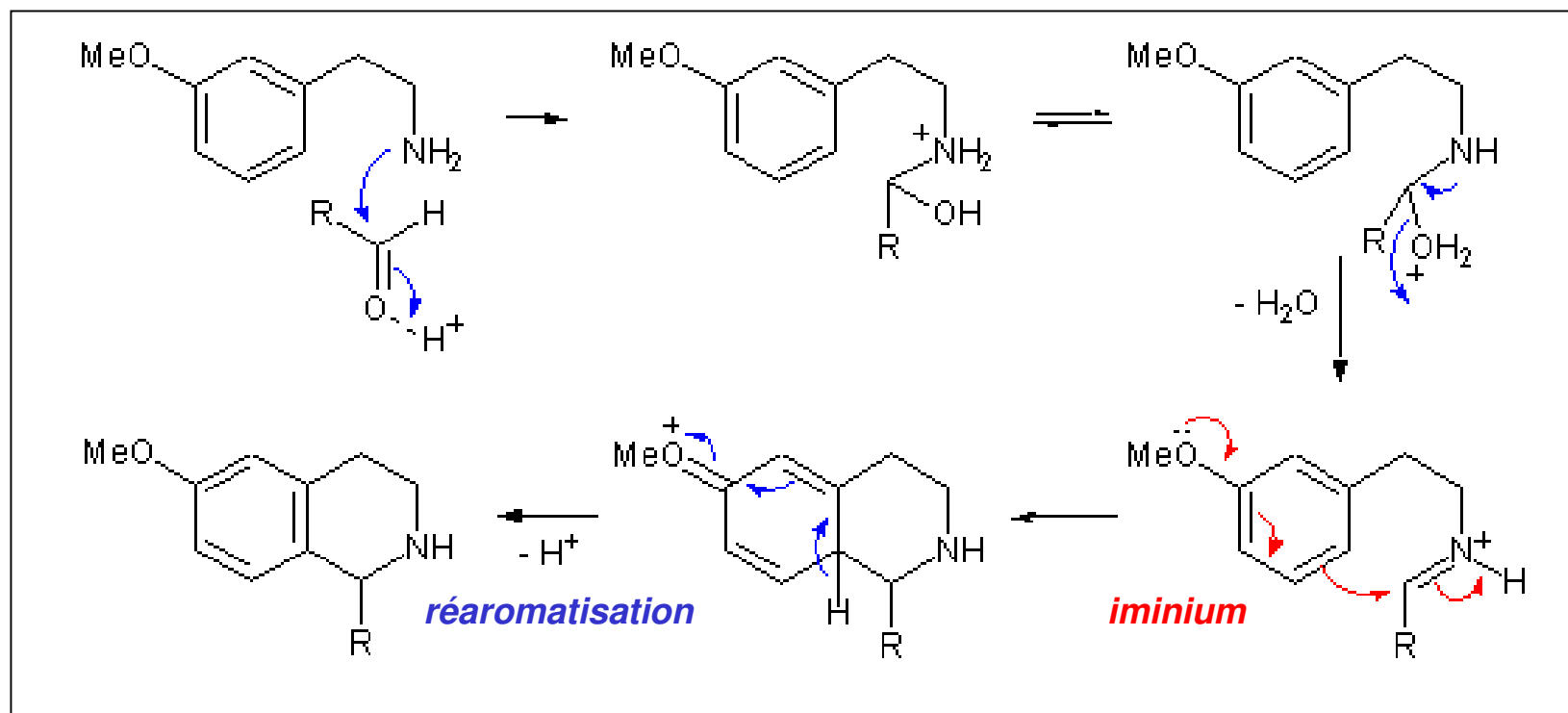


5. Imines

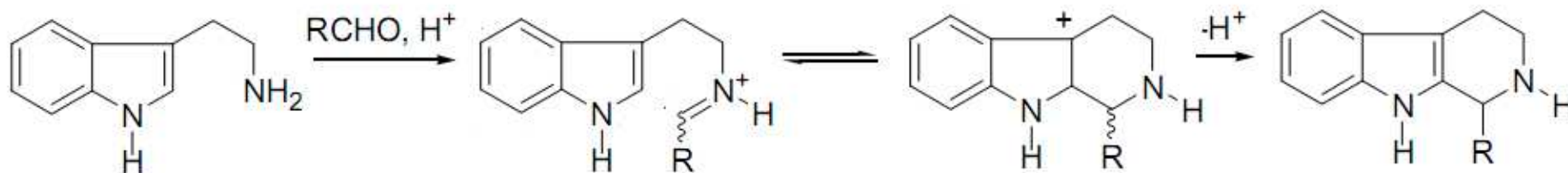
Réaction de Pictet Spengler :

application de la réaction de Mannich intramoléculaire. Synthèse in situ d'un iminium, piégé par une double liaison du cycle

Formation d'isoquinoléine : (assistance du doublet de l'oxygène)



Formation de tétrahydroisoquinoléine : (assistance du doublet de l'azote de l'indole)

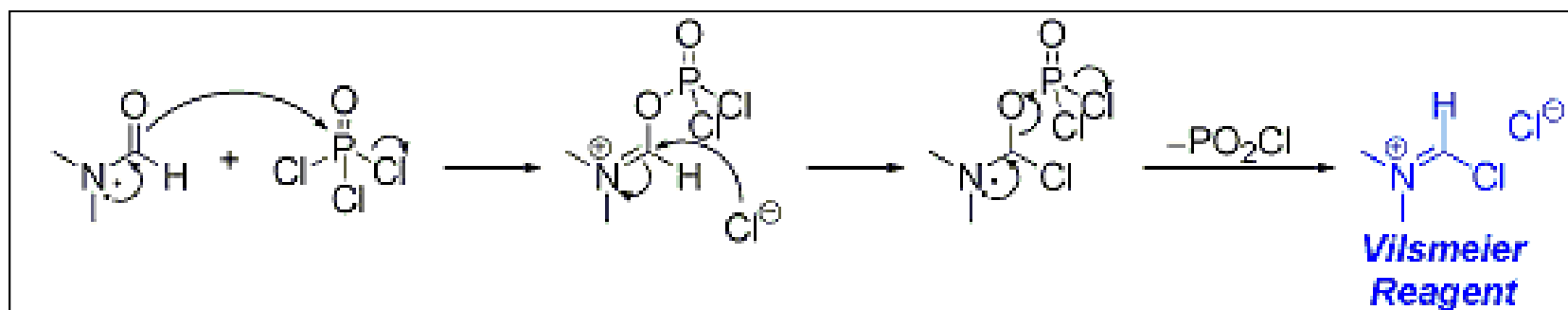


5. Imines

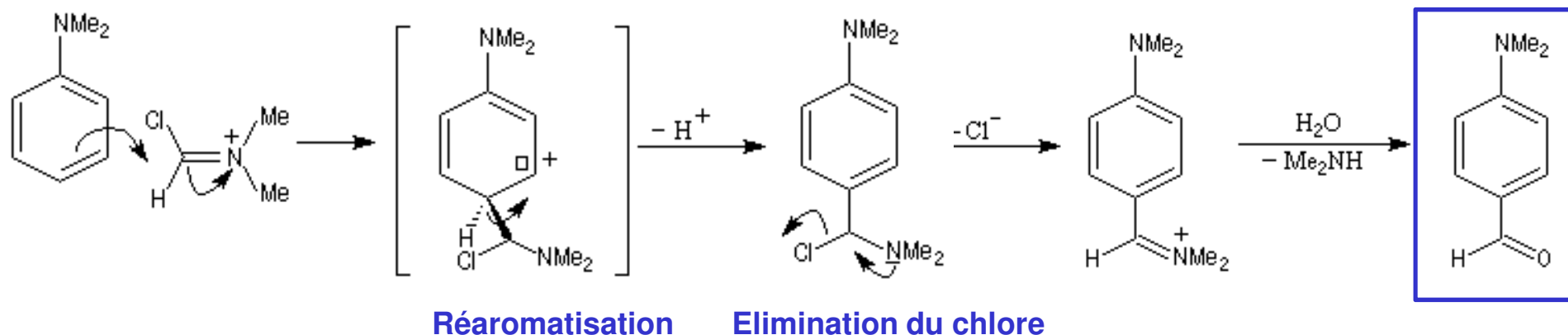
Les composés obtenus peuvent subir aisément une élimination pour obtenir des α -étones (chauffage : élimination de diméthylamine si R = Me, possibilité d'élimination d'Hoffman ...)

Formylation de Vilsmeier-Haack :

POCl₃ en présence de DMF (dialkylamide) : intermédiaire très électrophile



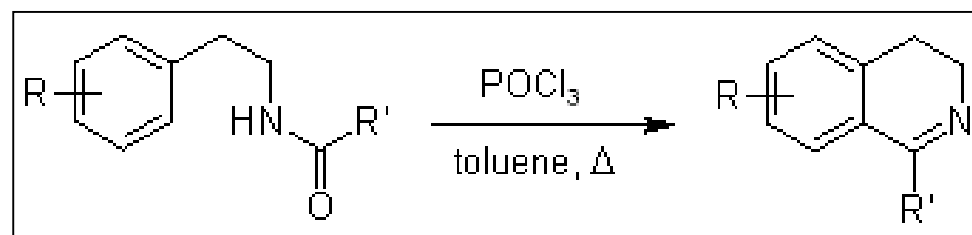
Cela permet de formyler les composés aromatiques riche en électrons de types phénols, aniline ou bien encore hétérocycliques.



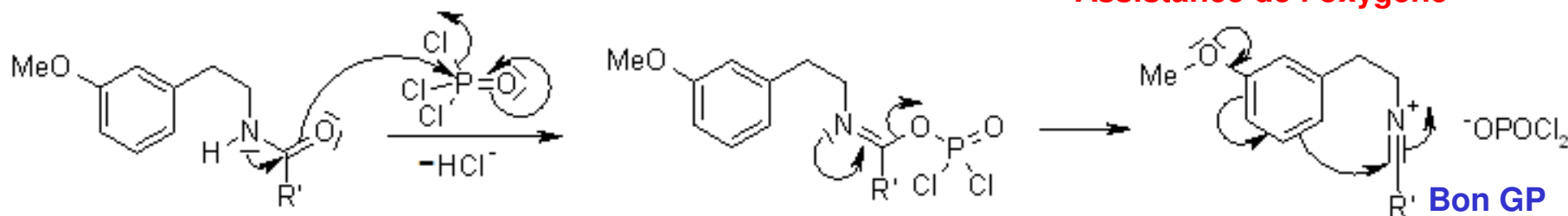
5. Imines

Réaction de BISCHLER-NAPIERALSKI

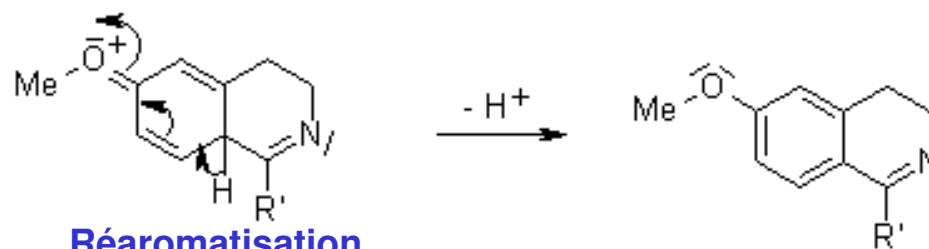
Même principe que pour la réaction de Pictet-Spengler : formation d'un intermédiaire réactif : **Vilsmeier-Haack intramoléculaire** : déshydratation intramoléculaire d'amide secondaire et cyclisation.



Assistance de l'oxygène



Bon GP

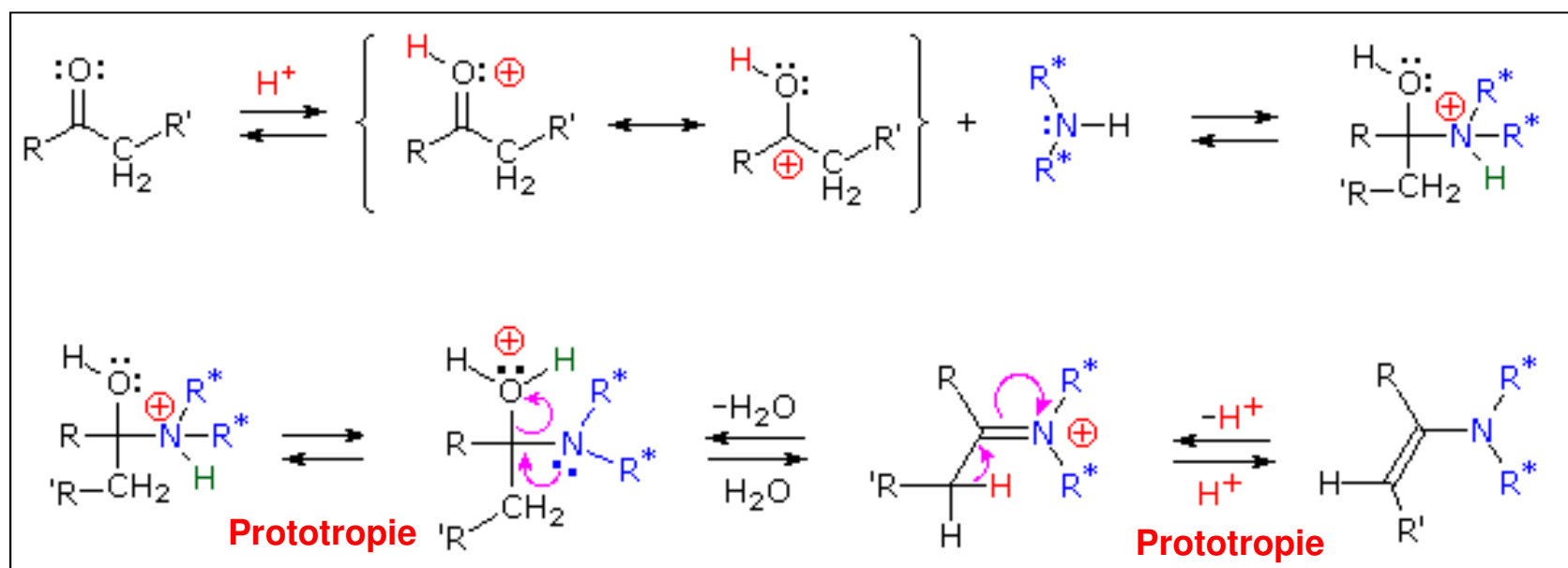


Rearomatisation

6. Enamines, alkylations

Les énamines sont synthétisées par réactions d'amines secondaires sur une cétone ou un aldéhydes (comportant un hydrogène en alpha du carbonyle) en utilisant une catalyse acide (APTS).

❑ La première réaction est la formation d'un iminium, qui se réarrange par prototropie pour former l'énamine.

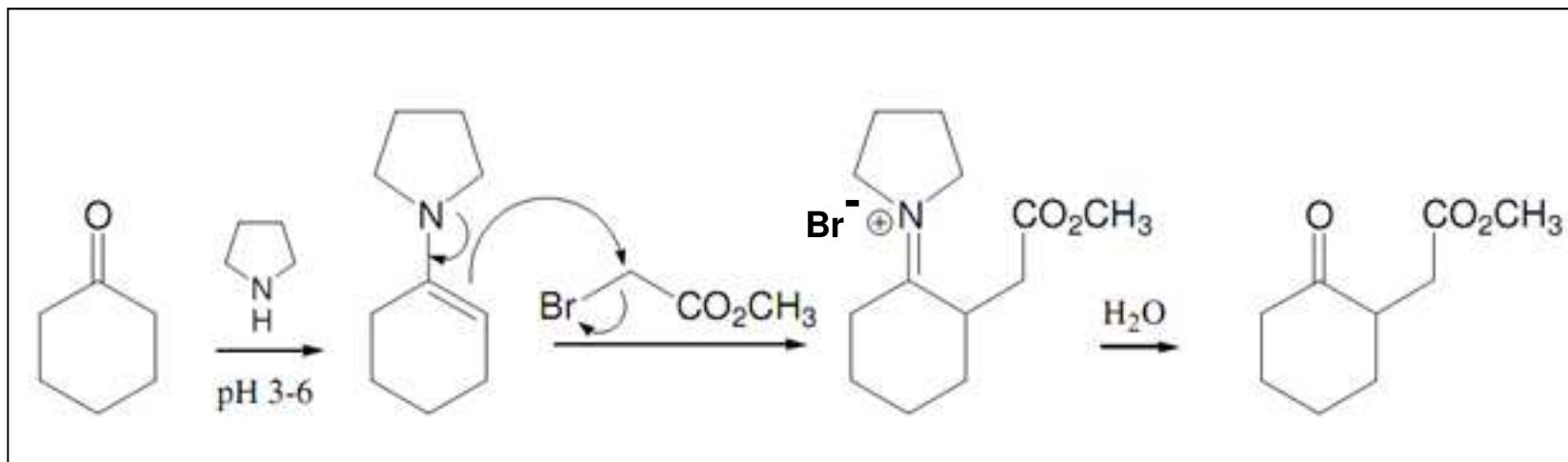


❑ Les imines aromatiques sont plus stables que les aliphatiques. En générale la majorité des imines sont utilisées directement.

❑ Les énamines sont les analogues azotés de l'énol. Leur réactivité comme nucléophile s'exprime par délocalisation du doublet de l'azote.

6. Enamines, alkylations

Avantages des énamines :



❑ Pas de problème de **polyalkylations**. L'iminium formé est ensuite hydrolysé. il n'y a donc plus d'alkylations possibles.

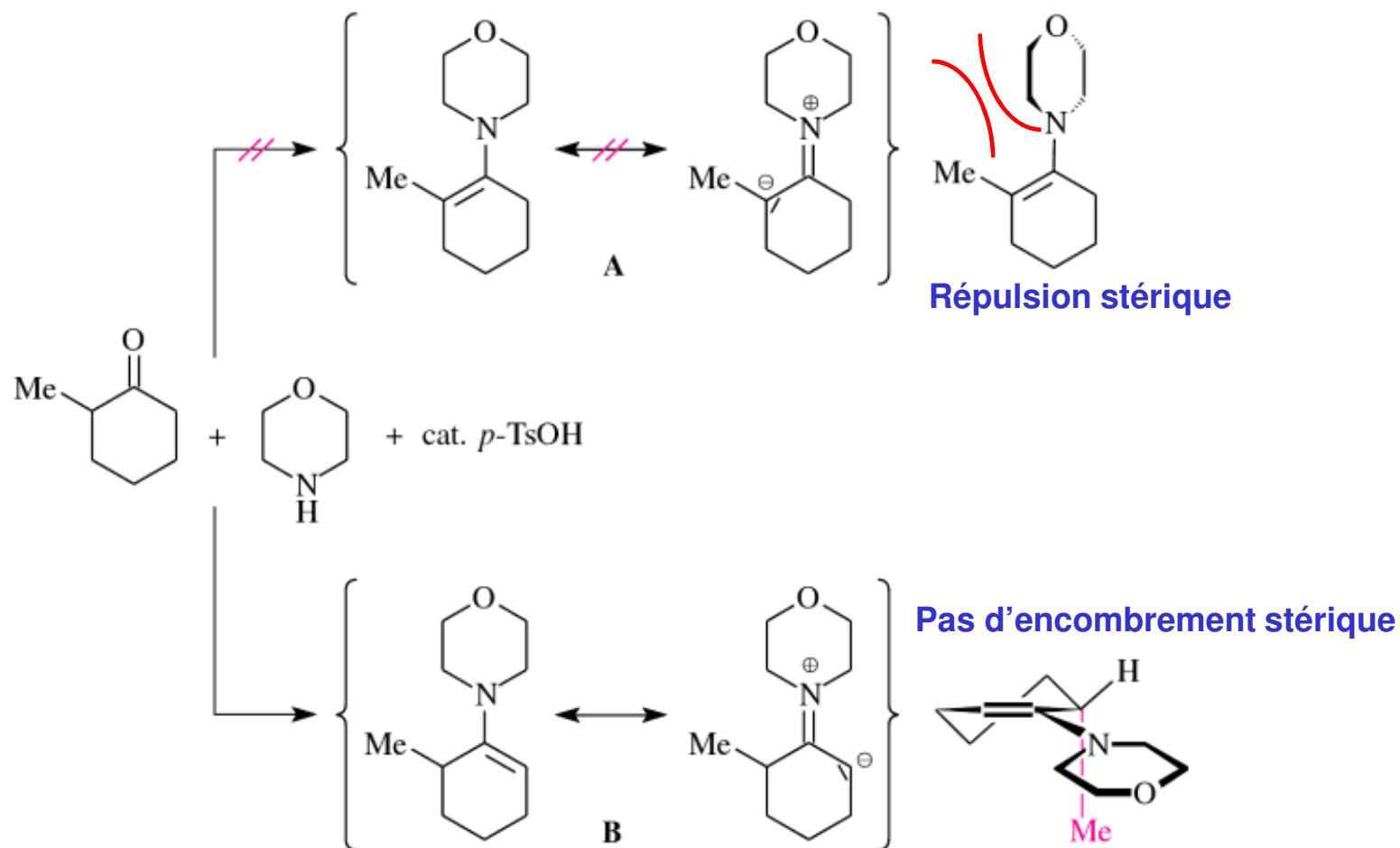
❑ Ex : la méthylation des cétones sur l'atome de carbone en α du carbonyle par un réactif alkylant comme l'iodométhane fournit un mélange de cétone mono et polysubstituée : **INTERETS DES ENAMINES : Pas de polyalkylations.**

❑ La formation d'énamines à partir de cétones dissymétriques est régiosélective.

❑ L'énamine majoritaire formée est l'énamine la moins substituée (du aux effets stériques).

6. Enamines, alkylations

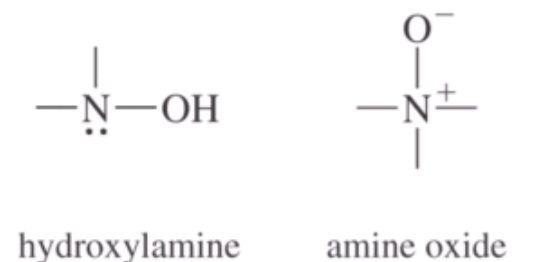
- ❑ La conjugaison entre le doublet de l'atome d'azote et la double liaison impose que les atomes impliqués soient dans un même plan.
- ❑ Ce qui implique pour l'énamine la plus substituée des contraintes stériques très importantes entre les CH_2 du cycle azoté (morpholine) et le méthyle du cycle.



7. Oxydation et élimination de Cope

Les amines s'oxydent facilement, même souvent à l'air.

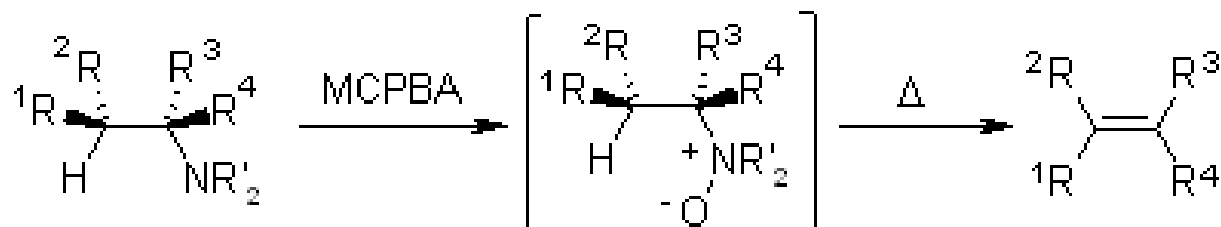
- ❑ Les amines secondaires s'oxydent en dérivés hydroxylamines
- ❑ Les amines tertiaires s'oxydent en dérivé amine -oxyde (N-oxyde)



- ❑ Au laboratoire les amines sont oxydées par des oxydants usuels : m-CPBA, H_2O_2 .

Elimination de cope :

Les composés N-oxydes sous une activation thermique permettent d'obtenir des oléfines.



- ❑ C'est une beta-élimination. L'oxygène joue le rôle de base (alcoolate) et l'amine de nucléofuge (ammonium).

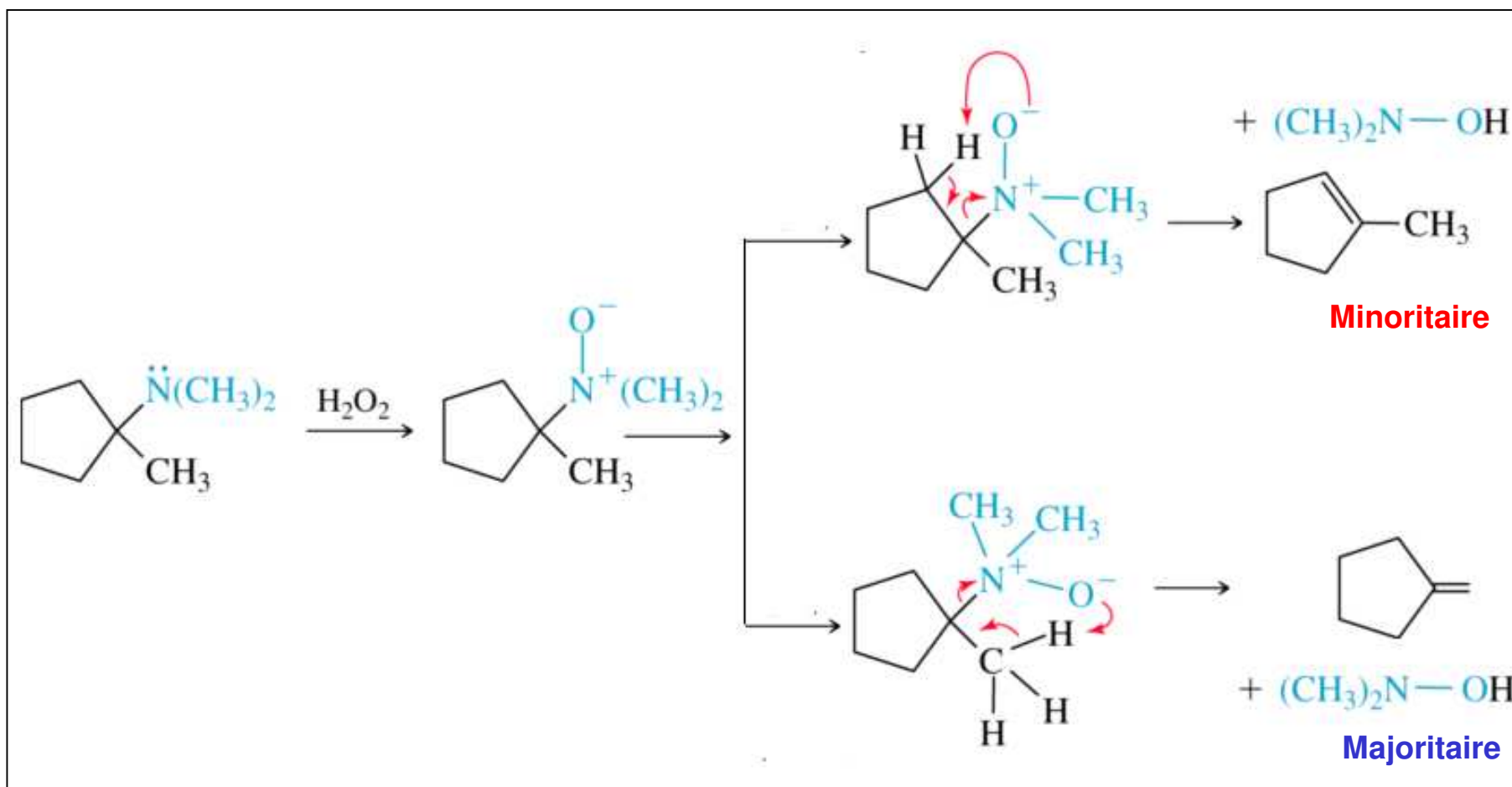
Cette réaction est plus douce que l'élimination d'Hoffman.

- ❑ La réaction est stéréospécifique de stéréochimie **syn**.

7. Oxydation et élimination de Cope

Tout comme pour l'élimination d'Hoffman, le produit majoritaire est l'oléfine **la moins substituée**

Elimination du proton le moins encombré

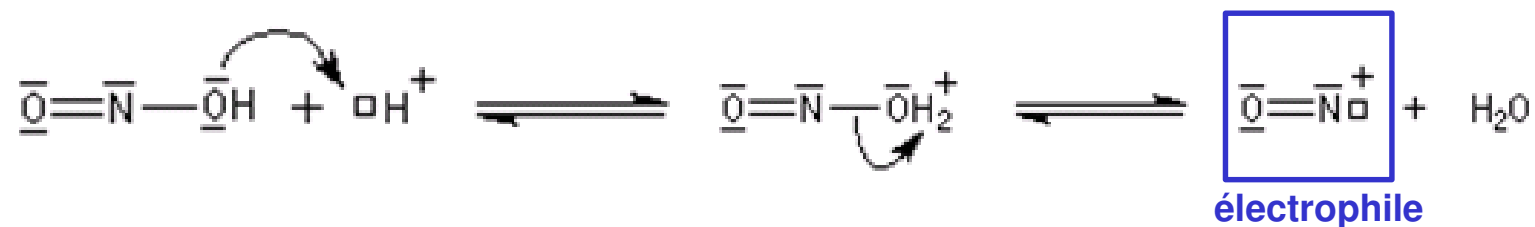


8. Réaction de Sandmeyer et azobenzène

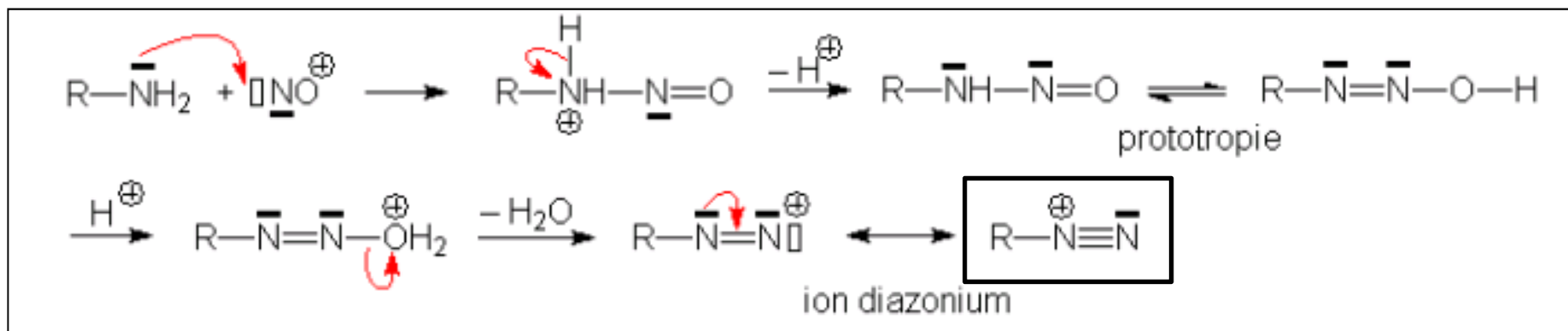
Azobenzène :

Nous avons vu précédemment qu'il les diazoniums peuvent être obtenus à partir des amines aromatiques en présence de NaNO_2 et HCl (génération de NO^+)

Génération de l'électrophile



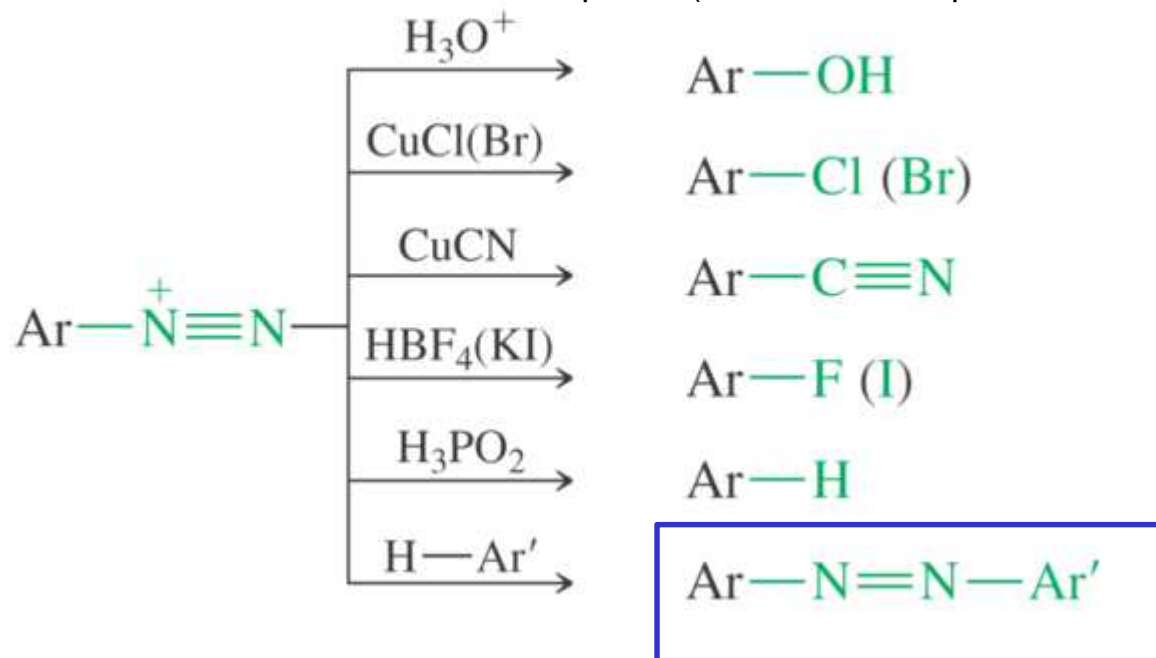
Attaque de l'amine aromatique sur l'électrophile formée



8. Réaction de Sandmeyer et azobenzène

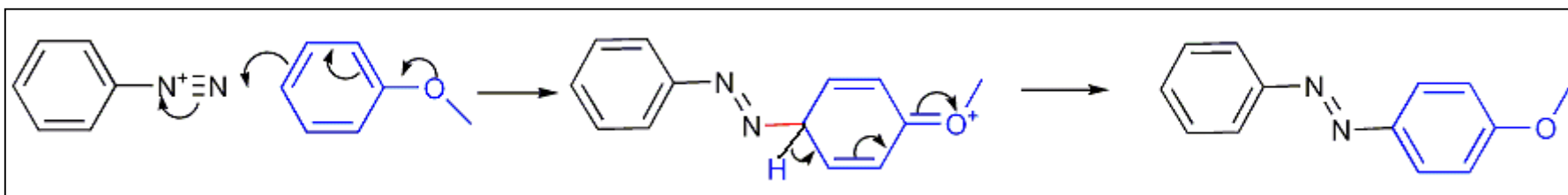
Réaction de Sandmeyer :

Réaction des sels de diazoniums avec divers électrophiles (mécanisme vu précédemment)



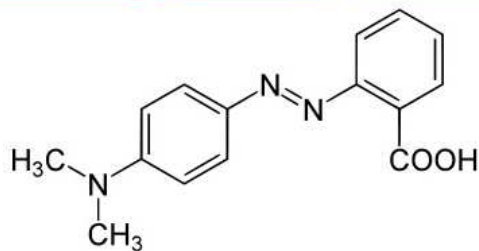
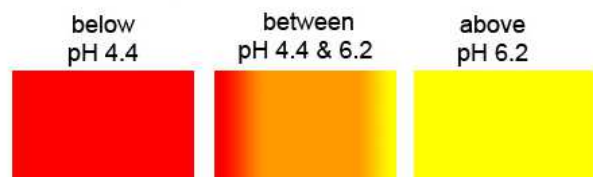
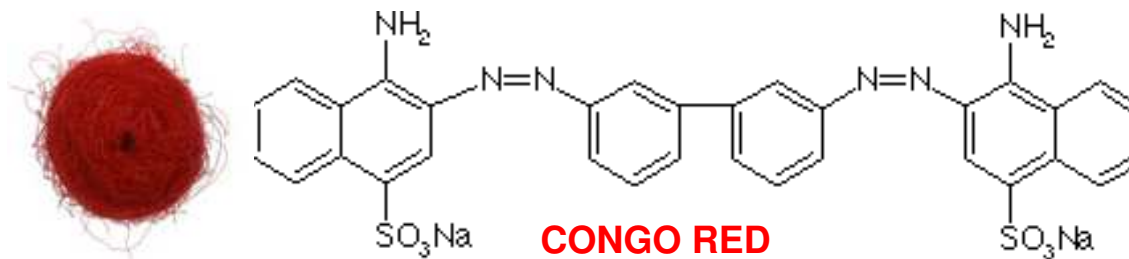
Recherche Escom

Synthèse d'azobenzène :

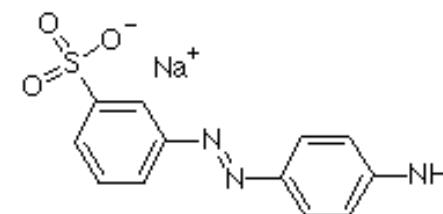


8. Réaction de Sandmeyer et azobenzène

Azobenzène : applications dans l'industrie des colorants



Rouge de méthyle, indicateur pH.

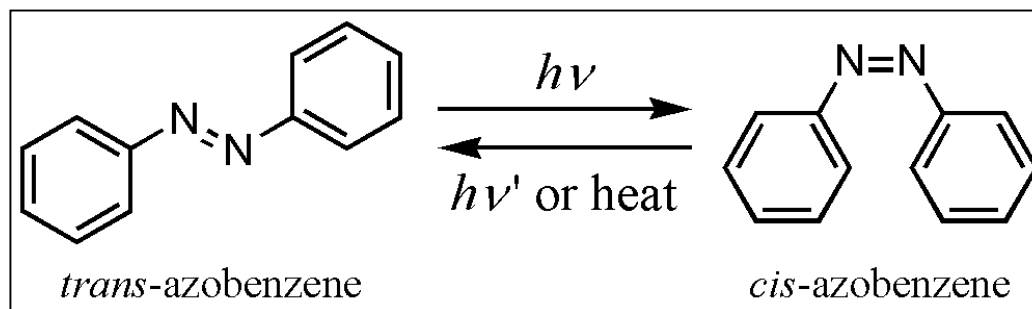


jaune de méthanile

8. Réaction de Sandmeyer et azobenzène

Utilisation des azobenzènes comme « interrupteurs » moléculaires .

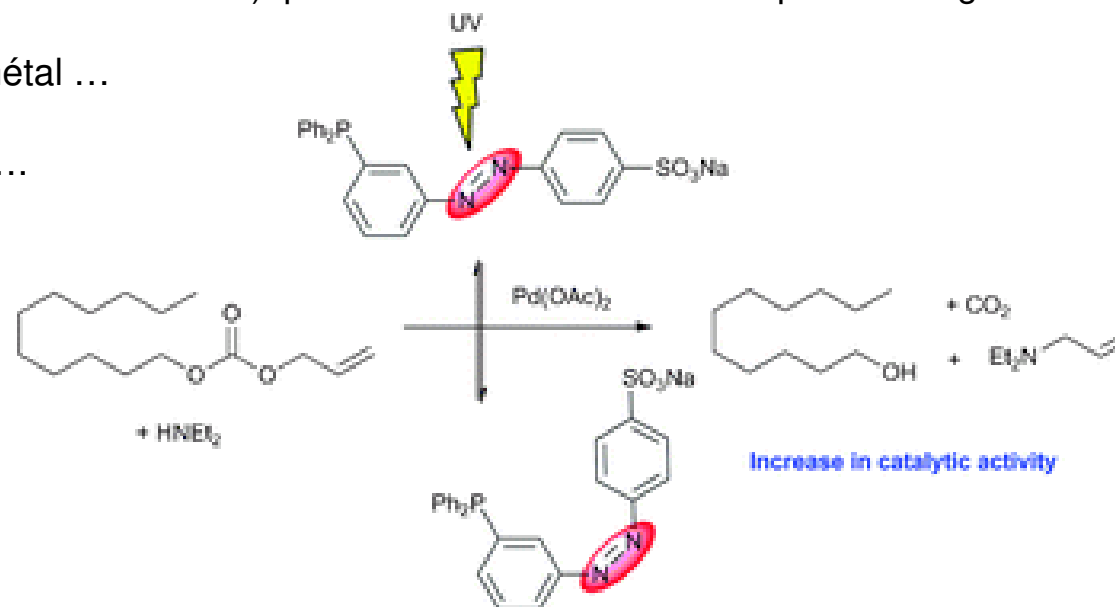
Sous irradiation UV l'azobenzène s'isomérise



Médicaments (azobenzène sur un médicament): photomodulation des affinités protéines ligands.

Catalyse: ligand, relargage du métal ...

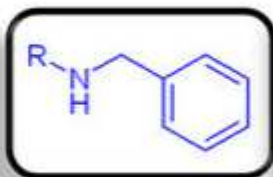
Technologie : Cristaux liquides



9. Groupements protecteurs

Benzyle

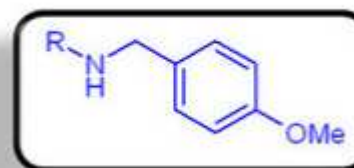
- Benzyl (Bn)



BnCl, aq. K_2CO_3 , reflux
BnBr, Et_3N , CH_3CN

H_2 , Pd-C, ROH
 HCO_2NH_4 , Pd-C, ROH reflux

- *p*-Methoxyphenyl (PMP)



$MeOC_6H_4CH_2Br$, KI, K_2CO_3 , DMF

H_2 , Pd/C, HCl, MeOH
DDQ / CH_2Cl_2

Amide

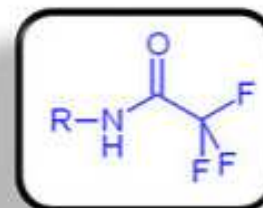
- Acetyl (Ac)



C_6F_5OAc , DMF, $25^\circ C$
 Ac_2O , 18-crown-6, Et_3N , $25^\circ C$

2N HCl, reflux

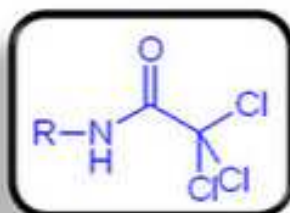
- Trifluoroacetyl (TFA)



CF_3CO_2Et , Et_3N , CH_3OH , $25^\circ C$
 $(CF_3CO)_2O$, 18-crown-6, Et_3N

K_2CO_3 or Na_2CO_3 , MeOH, H_2O

- Trichloroacetyl



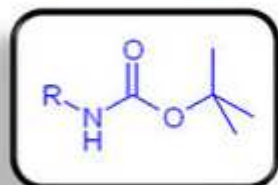
$Cl_3CCOCCl_3$, hexane, $65^\circ C$

$NaBH_4$, EtOH, 1 h

9. Groupements protecteurs

Carbamate

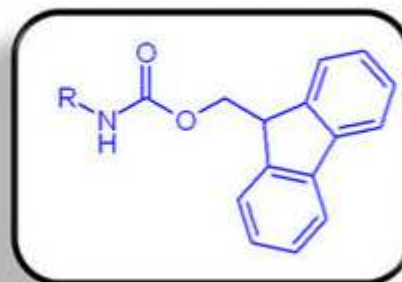
- *tert*-Butyloxycarbonyl (BOC)



(BOC)₂O, NaOH, H₂O, 25°C
(BOC)₂O, TEA, MeOH or DMF, 40-50°C

CF₃COOH, DCM, 25°C
AcCl, MeOH, 25°C
3 M HCl, EtOAc, 25°C

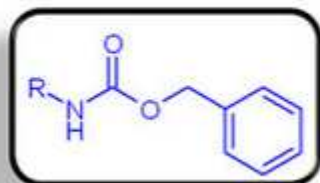
- 9-Fluorenylmethyloxycarbonyl (Fmoc)



Fmoc-Cl, NaHCO₃, aq. dioxane

Piperidine or morpholine, DMF

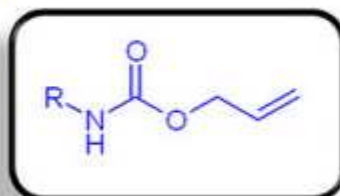
- Carbobenzyloxy (Cbz or Z)



PhCH₂OCOC(=O)Cl, Na₂CO₃, H₂O, 0°C
(PhCH₂OCO)₂O, dioxane, H₂O, NaOH or Et₃N, 25°C

H₂/Pd-C, MeOH, 25°C
Et₃SiH, cat. Et₃N, cat. PdCl₂, EtOH, reflux

- Allyloxycarbonyl (Alloc)



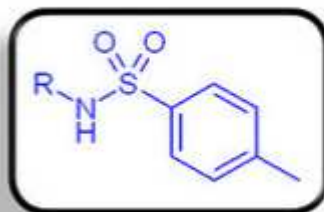
CH₂=CHCH₂OCOC(=O)Cl, Pyridine
(CH₂=CHCH₂OCO)₂O, dioxane, H₂O, reflux

Pd(Ph₃P)₄, Bu₃SnH, AcOH

9. Groupements protecteurs

Sulfonamide :

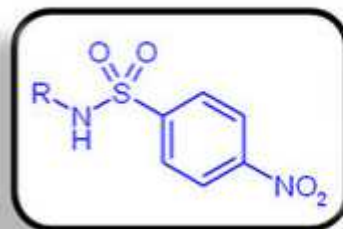
- Tosyl (Ts)



TsCl, Et₃N, CH₂Cl₂

HBr, AcOH, 70°C

- Nosyl (Ns)



NsCl, Et₃N, CH₂Cl₂

K₂CO₃, DMF
LiOH, DMF, HSCH₂CO₂H