

## Amines

Manon LECONTE - ENS de Lyon

Dernière mise à jour : 16 mai 2020

*Merci à Joachim Galiana pour sa précieuse aide.*

**Mots-clés** : amine, synthèse de Gabriel, réaction de Staudinger, alkylation de Hofmann, piège à proton, diazotation, élimination de Hofmann, catalyseur nucléophile.

**Niveau** : L3

**Pré-requis** :

- Etapes élémentaires de base en chimie organique (addition, élimination, substitution) [L1]
- Mésonérie [L1]
- Réactivité des amines (nucléophilie) [L1]
- Equilibre, déplacement et rupture [L2]
- Réactivité en chimie organique (électrophilie, nucléophilie, acidobasicité) [L2]
- Réaction de Wittig [L2]
- Esterification de Fischer [L2]
- Formation des énolates [L2]
- Oxydation de Swern [L3]
- Substitutions électrophiles aromatiques [L3]

**Bibliographie** :

- Kürti, *Strategic applications of named reactions in organic synthesis* [Niveau : \*\*\* ]
- Drouin, *Introduction à la chimie organique* [Niveau : \*\* ]
- Carey, Sundberg, *Advanced organic chemistry*, part. A [Niveau : \*\*\* ]
- Vollhardt, *Traité de chimie organique*, chap. 21 [Niveau : \* ]
- Rabasso, *Chimie organique - Généralités, études des grandes fonctions et méthodes spectroscopiques* [Niveau : \*\* ]
- Tables de  $pK_a$  d'Evans

## Plan proposé

|  |   |
|--|---|
| I - Préparation des amines               | 1 |
| II - Propriétés acidobasiques des amines | 3 |
| III - Nucléophilie des amines            | 5 |

## Introduction pédagogique

Le choix est fait de présenter des réactions plus complexes des amines que la simple substitution nucléophile, pour pouvoir notamment discuter de sélectivité.

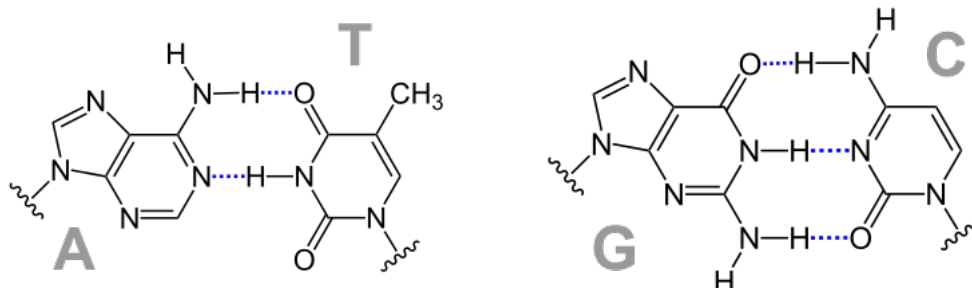
**Difficulté** : mécanismes (longueur, formes mésomères, ...).

**Exemples de TD** : synthèses à trous (réactifs, conditions opératoires, produits).

**Exemples de TP** : réduction d'un groupement nitro par l'étain.

## Introduction

Les amines sont des composés largement présents de la nature. Elles sont par exemple responsables du lien entre les deux brins d'ADN ou de la liaison peptidique (qui est une fonction amide).



**Figure 1** – Appariement des bases azotées dans l'ADN (Source : Wikipédia).

Les amines sont des composés très **nucléophiles**, par exemple plus que les alcools. Cela s'explique par le fait que l'électronégativité de l'azote ( $\chi_N = 3,04$ ) est grande mais tout de même inférieure à celle de l'oxygène ( $\chi_O = 3,44$ ). Il va donc plus facilement donner les électrons de son doublet libre que l'oxygène.

Les amines possèdent également des propriétés acido-basiques intéressantes : le  $pK_a$  du couple  $iPr_2NH_2^+/iPr_2NH$  vaut 11,05 dans l'eau et celui du couple  $iPr_2NH/iPr_2N^-$  vaut 36 dans le THF.

**Objectifs** – Connaître des méthodes de préparation des amines.  
Connaître la réactivité des amines.

## I - Préparation des amines

### A/ Synthèse de Gabriel

La synthèse de Gabriel permet de synthétiser des amines primaires. Elle se fait à partir d'un halogénoalcane et du phtalimide. Ce dernier possède un proton suffisamment acide ( $pK_a = 8,3$  dans l'eau) pour être déprotoné par une base faible, par exemple la potasse.

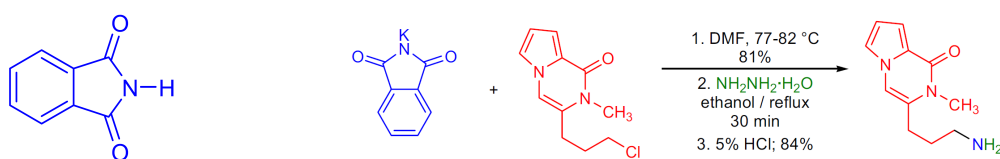


Figure 2 – Phthalimide. Figure 3 – Synthèse de Gabriel (Source : Kürti (p. 183)).

Le mécanisme de cette réaction est assez simple : il est composé d'une substitution nucléophile de l'azote sur l'halogénoalcane puis d'une succession d'additions-éliminations faisant intervenir l'hydrazine.

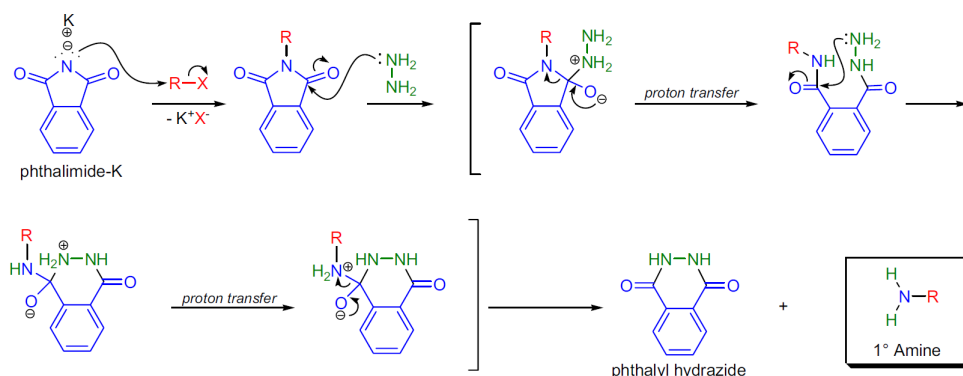


Figure 4 – Mécanisme de la synthèse de Gabriel (Source : Kürti (p. 182)).

## B/ Réaction de Staudinger

La réaction de Staudinger est un autre moyen d'obtenir une amine primaire, par réduction d'un azoture.

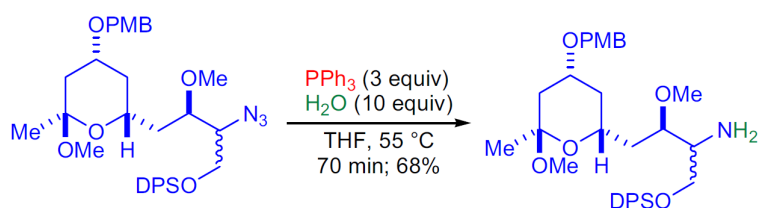


Figure 5 – Réaction de Staudinger (Source : Kürti (p. 429)).

Pour cela, on utilise la nucléophilie de la triphénylphosphine qui vient s'additionner sur l'azoture. Le mécanisme passe par un intermédiaire cyclique à quatre centres, qui fait penser à l'oxaphosphétane de la réaction de Wittig. C'est pourquoi on considère que cette réaction est une *aza-Wittig*. La force motrice de la réaction est l'élimination du diazote gazeux, qui rompt l'équilibre et tire la réaction vers la formation du produit.

La suite du mécanisme consiste en l'addition d'une molécule d'eau sur la phosphine qui est progressivement déprotonée par l'azote. La force motrice de la fin de réaction est alors la force de la liaison P=O formée et la précipitation partielle de l'oxyde de phosphine  $\text{Ph}_3\text{PO}$  qui rompt de nouveau l'équilibre de la réaction.

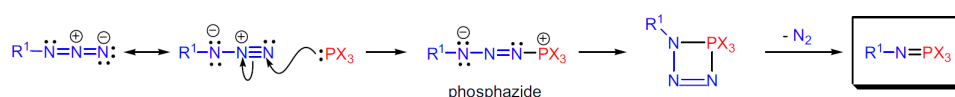


Figure 6 – Mécanisme de la réaction de Staudinger (Source : Kürti (p. 428)).

## C/ Alkylation de Hofmann

Les réactions précédemment présentées ne conduisent qu'à des amines primaires. On peut ensuite former des amines secondaires voire tertiaire à partir d'une amine primaire. On utilise alors la nucléophilie de l'azote qui peut s'additionner sur des sites électrophiles (halogénoalcanes et assimilés). Cette réaction est appelée **alkylation de Hofmann**. Elle a cependant l'inconvénient d'être assez peu contrôlée : si l'on souhaite obtenir une amine secondaire, le risque est grand de subir une polyalkylation conduisant à une amine tertiaire.

**Remarque** – On peut également partir d'une molécule d'ammoniac pour former des amines, mais là encore le risque de polyalkylation est grand.

## II - Propriétés acidobasiques des amines

### A/ Formation d'un énolate

La base classiquement utilisée pour la déprotonation en  $\alpha$  d'une cétone afin d'obtenir un énolate est l'isopropylamide de lithium (LDA). Pour rappel, le  $pK_a$  du couple  $iPr_2NH/iPr_2N^-$  vaut 36 dans le THF. L'amidure est donc une base suffisamment forte pour que la déprotonation soit favorisée thermodynamiquement (le  $pK_a$  du couple cétone/énolate vaut environ 20 dans l'eau). Cependant, son utilisation peut conduire à une certaine **régiosélectivité**, en fonction du contrôle de la réaction.

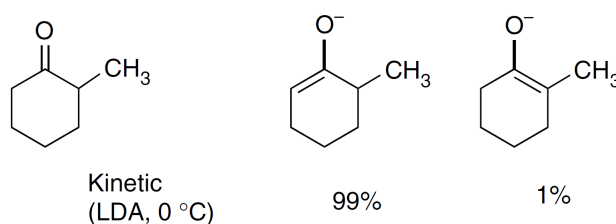


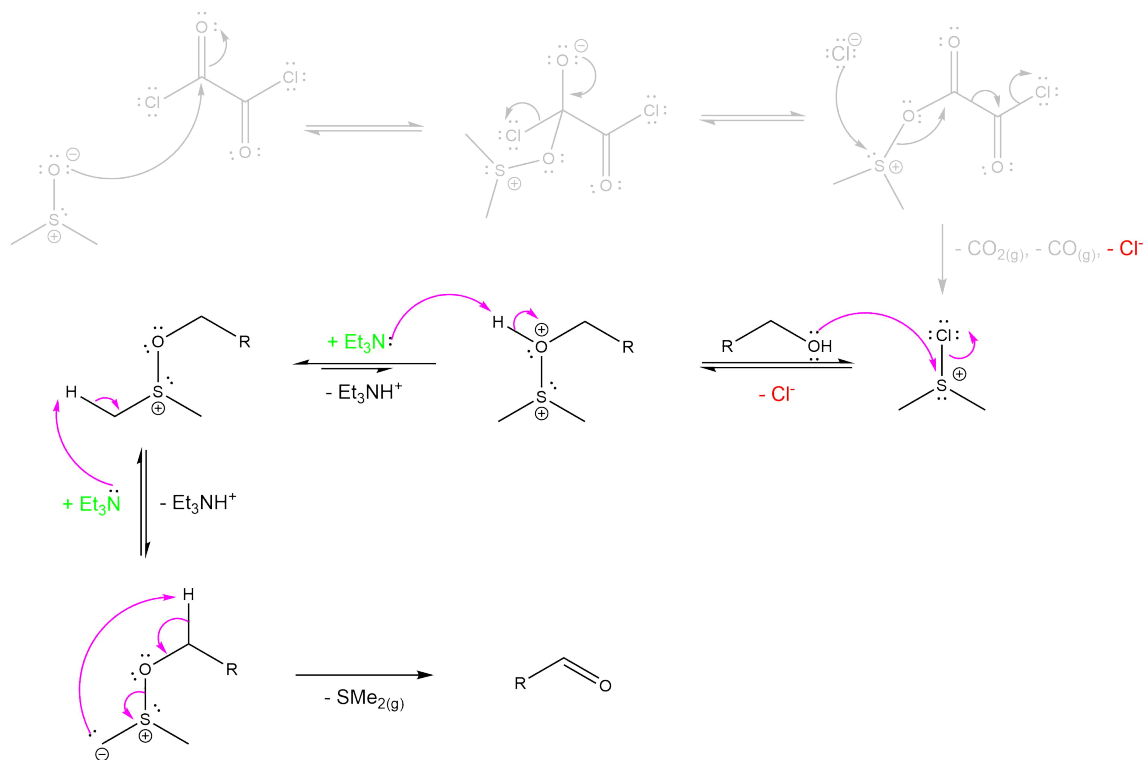
Figure 7 – Formation d'un énolate par déprotonation d'une cétone par le LDA (Source : Carey (p. 595)).

Ainsi, sous contrôle cinétique, on forme majoritairement l'énolate le moins substitué. En effet, c'est le plus rapide à former car le LDA est très encombré et l'approche de ce côté de la molécule induit un minimum de gêne stérique.

Si l'on souhaite obtenir la régiosélectivité inverse, on peut considérer un autre couple acido-basique où cette fois l'amine joue le rôle de la base.



**Remarque** – On limite la dangerosité de la réaction en ne produisant pas d'acide chlorhydrique mais on produit tout de même du monoxyde d'azote...

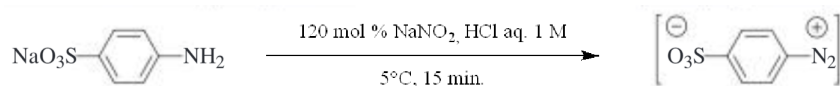


### III - Nucléophilie des amines

#### A/ Diazotation

Les cations diazonium sont intéressants en synthèse car le diazote est un excellent groupe partant. Ils peuvent donc subir des substitutions nucléophiles ou des éliminations avec d'excellents rendements.

Pour les former, on peut partir d'une amine primaire et de nitrite de sodium :



**Figure 11** – Synthèse d'un cation diazonium (Source : Drouin (p. 307)).

Le nitrite de sodium n'est en fait pas le composé réactif. Il est activé en milieu acide pour former un cation nitrosyle, qui s'additionnera ensuite sur l'amine.

Puis, en milieu acide, le sel de nitrosammonium formé est déshydraté pour former le cation diazonium :

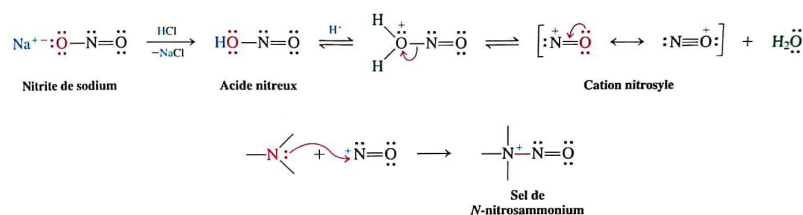


Figure 12 – Synthèse du sel de nitrosammonium (Source : Vollhardt (p. 997)).

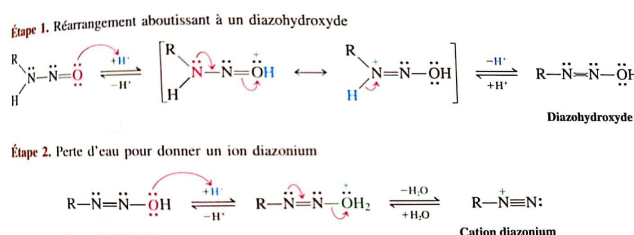


Figure 13 – Synthèse du cation diazonium (Source : Vollhardt (p. 997)).

Un exemple d'utilisation du cation diazonium est la **diazotation**. Il s'agit d'une réaction de couplage avec un aromatique et un aryldiazonium.

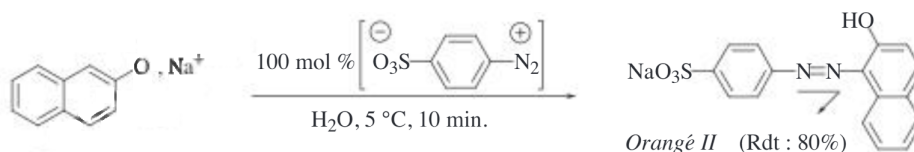


Figure 14 – Diazotation pour former un colorant : l'orange II (Source : Drouin (p. 307)).

Le mécanisme de cette réaction est une substitution électrophile aromatique où le cation diazonium joue le rôle d'électrophile.

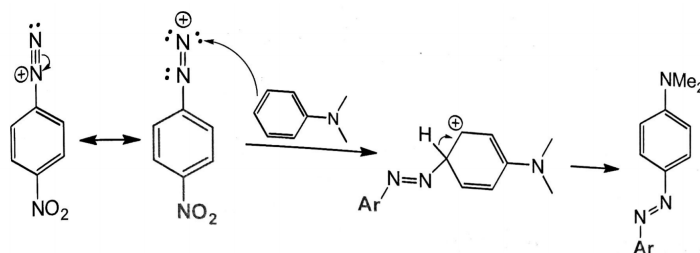
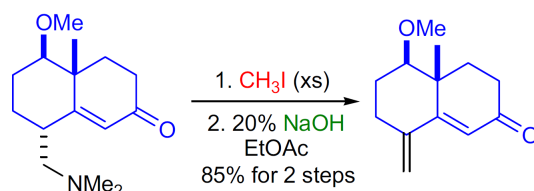


Figure 15 – Mécanisme de la diazotation (Source : Rabasso (p. 497)).

Cette réaction est **diastéréosélective** car le diméthylamino est un groupement donneur. Il oriente donc la substitution en *ortho* ou en *para*. Il est également assez encombré, ce qui privilégie le couplage en *para* pour minimiser la gêne stérique.

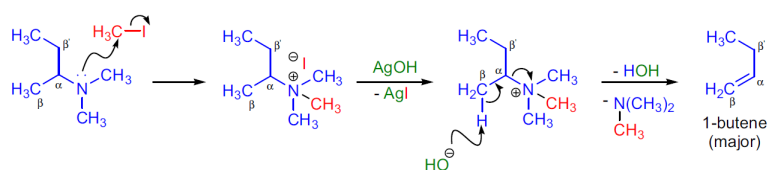
## B/ Elimination de Hofmann

On peut également activer la nucléofugacité d'une amine en présence d'oxyde d'argent. Il s'agit de l'**élimination de Hofmann**.



**Figure 16** – Elimination de Hofmann (Source : Kürti (p. 207)).

La première étape du mécanisme consiste à (poly)alkyler l'amine pour la transformer en ammonium quaternaire, via une alkylation de Hofmann (sous-partie I -C/). Puis, en milieu basique, l'oxyde d'argent devient un hydroxyde et peut déprotoner le proton en  $\beta$  de l'ammonium. Il se produit alors une élimination de ce dernier via un mécanisme  $E_2$ .



**Figure 17** – Mécanisme de l'élimination de Hofmann (Source : Kürti (p. 206)).

Cette élimination est stéréosélective : elle se fait en *anti*. La déprotonation se fait également de sorte à minimiser l'encombrement stérique entre la base et l'ammonium quaternaire très encombré. Cela conduit généralement à l'obtention de l'alcène le moins substitué.

**Remarque** – Cette réaction a permis de résoudre des structures de molécules azotées, par exemple les alcaloïdes.

## C/ Catalyseur nucléophile pour l'esterification

Les amines peuvent également servir de **catalyseurs nucléophiles** : si le composé d'intérêt n'est pas assez nucléophile, on les utilise pour accroître l'électrophilie de la molécule devant subir l'addition ou la substitution nucléophile.

Il est ainsi fréquent d'avoir recours à la diméthylaminopyridine (DMAP) pour transformer un alcool - mauvais nucléophile - en ester.



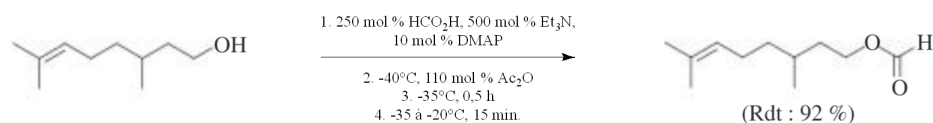
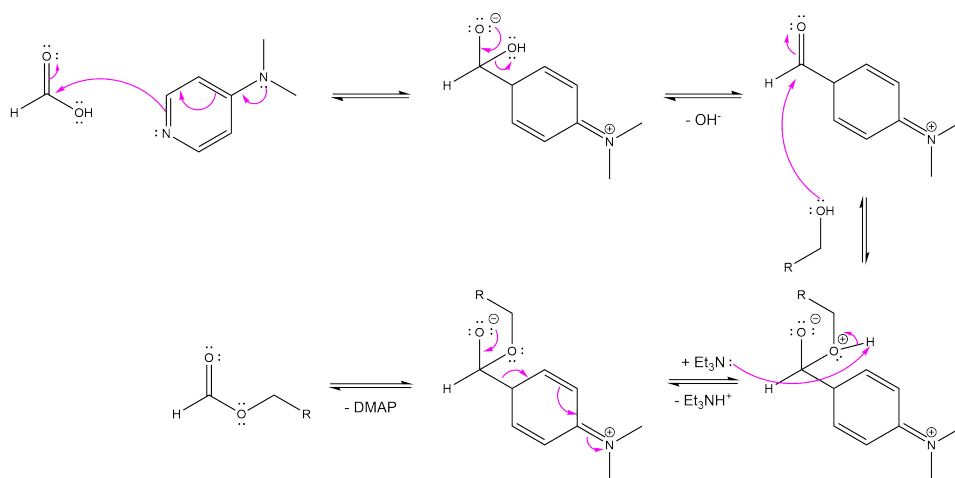


Figure 18 – Esterification catalysée par la DMAP (Source : Drouin (p. 701)).

La DMAP s'additionne donc en premier sur l'acide carboxylique. Il est alors rendu plus électrophile et l'alcool s'additionne ensuite. La DMAP est régénérée à la fin du mécanisme. Il s'agit bien d'un catalyseur.



## Conclusion

On connaît désormais deux méthodes de préparation des amines : la synthèse de Gabriel - à partir du phthalimide - et la réaction de Staudinger - à partir d'un azoture.

Les amines sont des composés possédant des propriétés acido-basiques intéressantes, en tant que base notamment. Elles sont d'ailleurs largement utilisées en chimie organique pour cela. Elles sont également d'excellents nucléophiles. Outre les réactions de substitution nucléophiles déjà connues, on a présenté dans ce cours des manières d'interconvertir le groupement amine en diazonium ou en ammonium, qui peuvent ensuite être éliminés. Enfin, on a décrit le rôle de catalyseur nucléophile des amines à travers l'exemple de l'esterification.

On retrouve les amines en chimie organique dans d'autres applications que celles décrites dans le cours. Elles peuvent par exemple servir de catalyseur à transfert de phase ou encore de ligands en chimie organométallique, du fait de leur caractère base de Lewis.