

Chapitre 15 Amines, silylamines, imines, énamines, composés hétérocycliques azotés et phosphines

1. Nomenclature

1.1 Amines

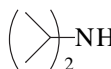
Les amines sont les dérivés de l'ammoniac, NH_3 , dans lesquels un ou plusieurs hydrogènes sont remplacés par un atome de carbone sp^3 dont les autres voisins sont des carbones, des hydrogènes ou des siliciums, mais pas un des éléments des groupes 15, 16 et 17 (voir chap. 1, parag. 2). La nature du ou des groupements hydrocarbonés, R, R', R'', substituants un ou des hydrogènes de l'ammoniac peut être alkyle, alcényle, alcynyle ou arylalkyle. Lorsque la fonction amine est la fonction principale de la molécule [chap. 2, tab. 2.6.1 (a)], l'IUPAC^G recommande de construire le nom du composé en ajoutant le suffixe *azane* au nom du groupement R possédant la plus longue chaîne carbonée, après élision du *e* muet final.

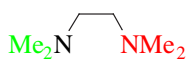
Toutefois, deux nomenclatures plus anciennes sont encore utilisées fréquemment :

- celle des Chemical Abstracts, qui construit le nom du composé en ajoutant le suffixe *amine* au nom de l'*hydrocarbure* dont dérive le groupement R, après élision du *e* muet final ;

- l'ancienne nomenclature IUPAC^G, qui construit le nom du composé en ajoutant le suffixe *amine* au nom du *groupement* R, après élision du *e* muet final. Cette nomenclature est encore la plus fréquemment rencontrée.

EtNH_2 Ethylazane ou éthanamine ou éthylamine

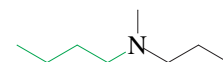
 $\text{Di(prop-2-yl)azane}$ ou *N*-isopropylpropan-2-amine ou diisopropylamine

 N,N -Diméthyl-2- N',N' -diméthylaminoéthylazane
ou N,N,N',N' -tétraméthyléthylènediamine (TMEDA)

Des différences de réactivité importantes ont amené les chimistes à distinguer trois classes d'amines, en fonction du nombre de chaînes carbonées portées par l'atome d'azote [(noter la différence avec la nomenclature des alcools, dans laquelle les adjectifs primaire, secondaire, ... se rapportent à la substitution de l'atome de *carbone* porteur de l'hydroxyle (chap. 13, parag. 1)] :

RNH_2 : amines primaires ; $\text{RR}'\text{NH}$: amines secondaires ; $\text{RR}'\text{R}''\text{N}$: amines tertiaires.

Les trois méthodes ci-dessus peuvent être utilisées pour construire le nom des amines secondaires et tertiaires non symétriques. Dans le premier cas, les noms des substituants sont placés par ordre alphabétique et sans espace devant le suffixe azane ; dans les deux autres cas, le nom de l'amine est construit à partir de celui de la chaîne carbonée la plus longue, les autres chaînes apparaissant comme des substituants sur l'azote (notés *N*-R).

 Butyl(méthyl)propylazane
ou *N*-Méthyl-*N*-propylbutan-1-amine ou *N*-méthyl-*N*-propylbutylamine

Dans les amines hétérocycliques (chap. 2, parag. 1.2) les groupements R et R' forment une seule chaîne carbonée. Par ailleurs, un très grand nombre d'amines possèdent un nom trivial, toujours en usage. Quelques exemples figurent dans le tableau 1.1 ci-après.

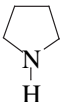
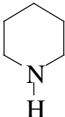
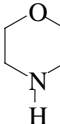
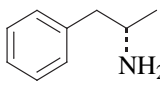
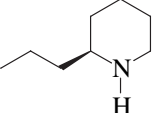
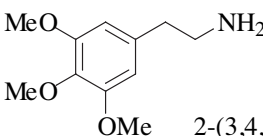
Lorsque la fonction amine n'est pas la fonction principale de la molécule, sa présence est décrite par le préfixe *amino*, précédé d'un tiret et d'un indice de position.

La nomenclature des polyamines est similaire à celle des polyols (chap. 13, parag. 1).

Les silylamines sont les composés analogues des amines dans lesquels l'azote est lié à un (ou plusieurs) atome(s) de silicium.

$(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{NH}$: Hexaméthylidisilazane (ou bis(triméthylsilyl)amine)

Tableau 1.1 : Noms triviaux de quelques amines

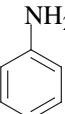
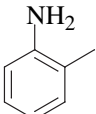
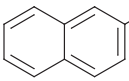
	Pyrrolidine		Pipéridine		Morpholine <u>1</u>		Amphétamine <u>2</u>
	Coniine <u>3</u> [(S)-2-Propylpipéridine]		Mescaline <u>4</u> 2-(3,4,5-triméthoxyphényl)éthylazane				

1.2 Composés apparentés aux amines

De très nombreux composés azotés présentent tout ou partie des propriétés des amines, sans entrer pour autant dans la définition très restrictive du paragraphe 1.1. Ils sont examinés dans ce paragraphe.

1.2.1 Amines aromatiques

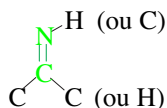
La plupart de ces composés possèdent des noms triviaux. Par exemple, *aniline* est le nom usuel de la benzénamine ou phénylamine ; il provient de son mode d'obtention historique : la décomposition thermique de l'indigo, *al nil* en arabe, en présence d'hydroxyde de potassium¹. L'aniline, comme toutes les amines aromatiques est une *énamine*, c'est à dire un composé dont le groupement amino est substituant d'une double liaison C=C.

	Aniline ou Benzénamine ou Phénylazane		<i>ortho</i> -Toluidine ou 2-Méthylaniline ou 2-Méthylbenzénamine		2-Naphtylamine ou β -Naphtylamine ou 2-Naphtylazane
---	---	---	---	--	---

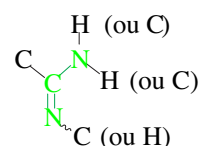
1.2.2 Hétérocycles azotés insaturés

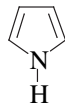
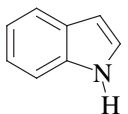

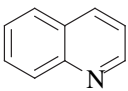
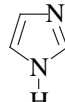



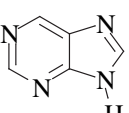
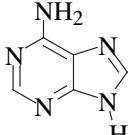
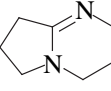
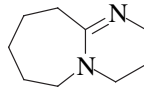
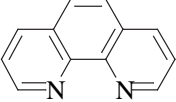
Ces composés sont caractérisés par la présence d'une ou plusieurs fonctions *imine*, *énamine* ou *amidine*. Ceux dont l'origine est biologique sont toujours décrits par un nom trivial.

Motif *imine*



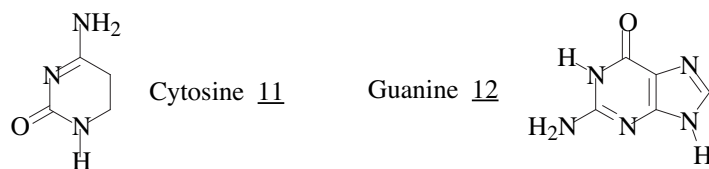
Motif *amidine*



	Pyrrole		Indole <u>5</u>		Pyridine		Quinololine (1-Azanaphtalène)
	Imidazole		Pyrimidine		Pyrazine		1,3,5-Triazine
	Purine <u>7</u>		Adénine <u>8</u>		1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-ène (DBN) <u>9</u>		1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène (DBU) <u>10</u>
 1,10-Phénantroline (<i>ortho</i> -Phénantroline)							

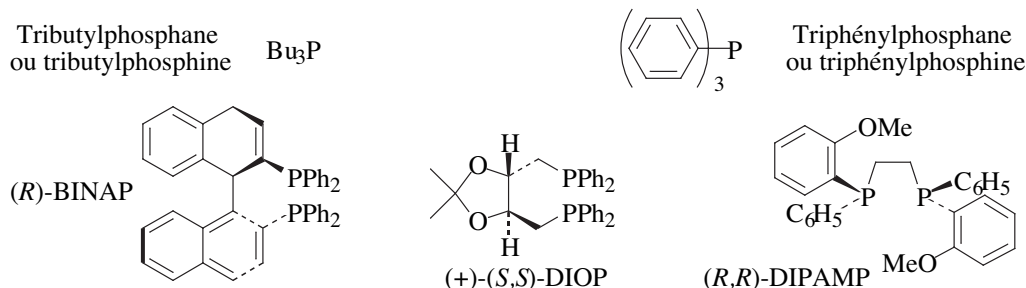
1.2.3 Composés présentant le motif de l'urée ou de la guanidine

L'urée, H_2NCONH_2 , est le diamide de l'acide carbonique et la guanidine, $(\text{NH}_2)_2\text{C}=\text{NH}$, est son analogue azoté. Les composés d'origine biologique comportant ces motifs sont tous décrits par un nom trivial.



1.3 Phosphanes ou phosphines

Les phosphanes sont les dérivés de la phosphine, PH_3 , présentement dénommée phosphane, dans lesquels un ou plusieurs hydrogènes sont remplacés par un atome de carbone dont les autres voisins sont des carbones, des hydrogènes ou des siliciums, mais pas un des éléments des groupes 15, 16 et 17 (voir chap. 1, parag. 2). Les phosphines de structure complexe sont habituellement désignées par un sigle.



2. Propriétés physiques

A l'exception des méthylamines et de la monoéthylamine, toutes les amines sont liquides ou solides à température et pression ordinaires. Les points d'ébullition des amines primaires et secondaires sont intermédiaires entre ceux des hydrocarbures dont elles dérivent et ceux des hydrocarbures de masses moléculaires voisines [(tab. 2 (a))]. Cette situation est imputable à l'existence de liaisons hydrogène intermoléculaires, qui s'établissent par suite de la polarisation de la liaison N-H (parag. 5.1). Comme l'azote est moins électronégatif que l'oxygène, la liaison N-H est moins polarisée que la liaison O-H et la plus grande basicité de l'azote ne compense pas cette plus faible polarisation. L'énergie de ces liaisons, plus faible que dans les alcools (chap. 13, parag. 2), est toutefois supérieure aux forces de van der Waals qui assurent la cohésion des alcanes liquides (chap. 1, parag. 4.7). Les amines tertiaires, dépourvues d'hydrogène sur l'azote, sont beaucoup plus volatiles que les amines primaires ou secondaires de même masse moléculaire [voir (tab. 2 (a))].

La phosphine, PH_3 , est gazeuse à température et pression ordinaires. Toutes les phosphines tertiaires sont liquides ou solides.

Tableau 2 (a) : Propriétés physiques de quelques amines et phosphines usuelles

Composé	Fusion (°C)	Ebullition (°C)	Densité ¹	Composé	Fusion (°C)	Ebullition (°C)	Densité ¹
MeNH_2^2	-93	-6,3	-	$\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_6\text{NH}_2$	42	205	-
Me_2NH^3	-93	7,4	-	Morpholine, <u>1</u>	-7	129	0,996
Me_3N^4	-117	2,9	0,671	Aniline	-6	184	1,022
EtNH_2^3	-81	16,6	-	Pyridine	-42	115	0,978
Et_2NH	-48	56,3	0,707	Indole, <u>2</u>	54	254	-
Et_3N	-114,7	89,3	0,726	Quinoléine ⁵	-16	114 ¹⁷	1,093
HexNH_2	-23	132	0,766	Me_3P	-86	39	0,735
$(\text{isoPr})_2\text{NH}$	-61	84	0,722	Bu_3P^6	-	150 ⁵⁰	0,812
$(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{NH}$	-	125	0,765	Ph_3P	81	377	-

1. Densité à 20 °C, par rapport à l'eau à 4 °C, sauf pour la triméthylamine (densité à 0 °C).

2. Ethane : éb. = -88,6 °C ; méthanol : 65 °C.

3. Propane : éb. = -42,1 °C ; éthanol : 78,5 °C.

4. Isobutane : éb. = -12 °C ; propan-2-ol : 82,4 °C.

5. Température d'ébullition sous 17 Torr.

6. Température d'ébullition sous 50 Torr.

La solubilité dans l'eau des amines décroît rapidement avec l'augmentation de leur masse moléculaire : les premiers termes sont très solubles [(tab. 2 (b))], les suivants très peu. La présence de plusieurs fonctions amine accroît sensiblement la solubilité. Les amines sont généralement solubles dans les solvants organiques ; le 6-aminohexylazane (hexane-1,6-diamine) n'est que très légèrement soluble dans le benzène ou l'éthanol. Leurs sels

d'acides (chlorhydrates, sulfates, ...) sont généralement très solubles dans l'eau et peu ou pas dans les solvants organiques. Cette importante différence de solubilité est mise à profit pour séparer les amines des autres composés organiques, par extraction à l'aide de solutions acides aqueuses.

Les phosphines tertiaires sont solubles dans les éthers, peu solubles dans l'éthanol et presque insolubles dans l'eau.

Tableau 2 (b) : Solubilités dans l'eau de quelques amines usuelles

Composé	Solubilité (g L ⁻¹)	Composé	Solubilité (g L ⁻¹)
MeNH ₂	1327	Et ₃ N	Faiblement soluble
Me ₂ NH	> 330	2-Aminoéthylazane	∞
Me ₃ N	> 250	6-aminohexylazane	∞
EtNH ₂	∞	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane	450

3. Spectroscopie

3.1 Ultra-violet et visible

Ces spectroscopies sont inadaptées à l'étude en routine des amines aliphatiques ; par contre, les amines aromatiques et les hétérocycles azotés absorbent moyennement dans l'ultra-violet². Cette propriété est mise à profit, sur un plan qualitatif, en chromatographie liquide à haute performance (HPLC) où l'analyse des éluats est fréquemment réalisée à l'aide de détecteurs UV. Les groupements amino ou *N,N*-dialkylamino sont de *puissants auxochromes*⁶ et sont utilisés comme tels dans de nombreux *colorants* (voir parag. 4.2.3 et chap. 11, parag. 6.4).

3.2 Infrarouge

Les amines présentent dans l'infrarouge plusieurs absorptions dues aux vibrations des liaisons N-C et N-H (amines non tertiaires) :

- ν_{C-N} : cette absorption, commune aux trois classes d'amines aliphatiques, apparaît dans la zone 1220-1020 cm⁻¹ ; elle est peu intense et *peu caractéristique*. Par contre, l'absorption de la liaison C-N des amines aromatiques dans la région 1360-1250 cm⁻¹ est *caractéristique*³ ;

- ν_{N-H} : les amines secondaires présentent une absorption unique dans la zone 3500-3250 cm⁻¹, assez intense et large pour les mêmes raisons que les alcools (chap. 13, parag. 3.2) ; les amines primaires en présentent deux (ν_{as} (antisymétrique) et ν_s (symétrique) du groupement NH₂) ;

- δ_{N-H} : les amines primaires présentent une vibration due au cisaillement du groupement NH₂ vers 1580-1650 cm⁻¹ ; moyennement intense et assez large, cette absorption peut se superposer à celles des noyaux aromatiques.

Les phosphines présentent vers 750-650 cm⁻¹ une absorption inutilisable due à la liaison P-C. Les liaisons P-H présentent une absorption moyenne vers 2440-2350 cm⁻¹ donnant une bande fine.

3.3 Résonance magnétique nucléaire

La fréquence de résonance des protons liés à l'azote des amines est presque aussi variable que celle des protons hydroxyliques des alcools, puisqu'ils peuvent résonner entre 0,6 et 5,0 ppm⁴. L'azote des amines déblinde un peu moins les hydrogènes en α ou en β que l'oxygène des alcools [voir chap. 5, tab. 5.1.3 (a)]. Il en va de même pour les carbones qui lui sont liés.

Sauf conditions très particulières, le couplage *J* (N,H) n'est jamais observé, par suite d'une très rapide relaxation due au moment quadrupolaire électrique de l'azote 14. Généralement, c'est un simple élargissement de raie qui est observé⁴.

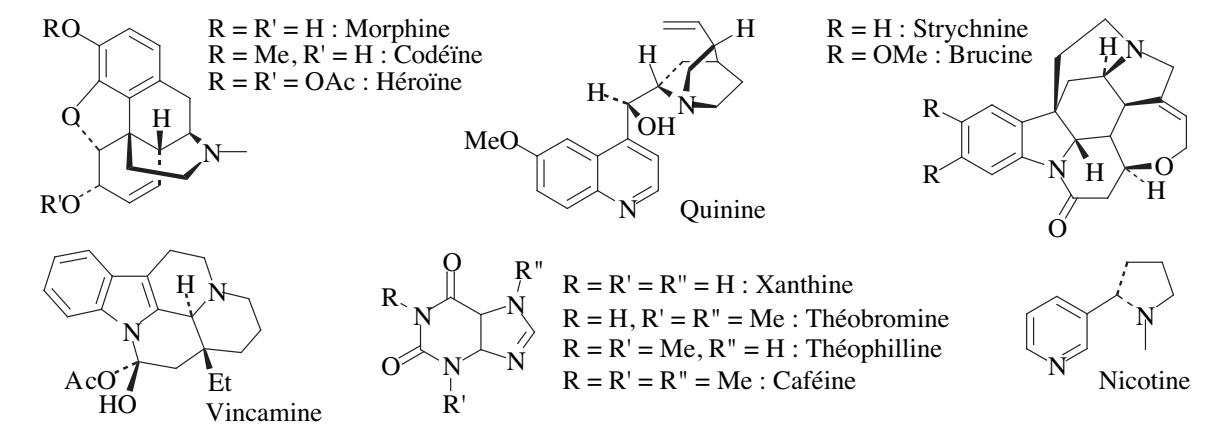
La résonance du phosphore 31, qui présente un spin 1/2 (chap. 5, tab. 5.1.1), est utilisée dans l'étude des complexes ou l'étude *in vivo* des milieux biologiques ; celle de l'azote 15 dans l'étude des protéines.

4. Etat naturel et usages

4.1 Etat naturel

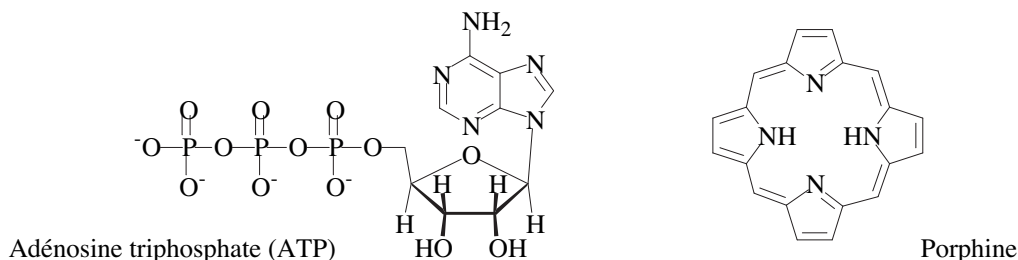
Alors que les fonctions alcool libres abondent dans les matériaux de structure des végétaux (cellulose) et les réserves énergétiques des animaux (glycogène) (chap. 13, parag. 4.1), les fonctions amine libres sont plus rares, mais elles jouent un rôle majeur dans tous les *processus biochimiques* associés à la vie, que ce soit pour les assurer ou, au contraire, pour les bloquer⁵. Elles abondent dans le monde animal combinées aux acides, dans les protéines⁶ et les peptides⁶, qui sont des *polyamides* construits à partir d'une vingtaine d' α -aminoacides [voir chap. 13, annexe 6.3.1 (c)].

Un grand nombre de végétaux contiennent des composés azotés de structure généralement complexe et possédant la plupart du temps une toxicité élevée pour l'Homme et les animaux. Cette toxicité est connue depuis la plus haute antiquité : les Grecs utilisaient l'ombellifère nommée *grande ciguë* (*Conium maculatum* L.) pour éliminer des condamnés à mort dont Socrate. Le plus abondant des constituants toxiques de la grande ciguë est la *coniine*, **3** (tab. 1.1) (noter au passage que la toxicité de la ciguë aquatique, ou oenanthe a une origine totalement différente : voir chap. 10, parag. 4.1). Le suc des fruits du *pavot somnifère* (*Papaver somniferum*) contient jusqu'à 14 % de *morphine* (tab. 4.1), un composé isolé pur dès 1805 par F. W. Sertürner, mais dont la structure n'a été établie qu'en 1925 ; ce latex séché constitue l'opium. La *quinine* (tab. 4.1) représente jusqu'à 8 % (pourcentage de la matière sèche) de l'écorce du *quinquina* (*Cinchona officinalis* L. ou *Cinchona ledgeriana* Moens). La *strychnine* et la *brucine* (tab. 4.1) sont extraites de la *noix vomique*, fruit du logoniacée *Strychnos nux-vomica* L. Ces composés, isolés vers 1820, ont fait prendre conscience aux chimistes de l'époque de l'existence d'une vaste classe de composés naturels d'origine végétale aux propriétés basiques. Ces *bases naturelles azotées* ont reçu le nom d'*alcaloïdes*. La *vincamine* (tab. 4.1) est le principal alcaloïde extrait de la *pervenche* de Madagascar, *Vinca minor* L. La fève de cacao (*Theobroma cacao* L.) contient jusqu'à 3 % de *théobromine* (tab. 4.1), les graines du *caféier* contiennent de la *caféine* (tab. 4.1), proche parente de la théobromine et de la *théophylline* (tab. 4.1), toutes deux présentes à l'état de traces dans les feuilles du théier. La feuille de *tabac* (« l'herbe à Nicot », *Nicotiana tabacum* et *Nicotiana rustica*) contient jusqu'à 8 % de *nicotine* (tab. 4.1) (pourcentage de la matière sèche).

 Tableau 4.1 : Quelques alcaloïdes¹


1. La codéine et l'héroïne ne sont pas des produits naturels, mais des dérivés de la morphine.

La purine, **7** paragraphe 1.2.2, constitue le squelette de base de l'adénine, **8** paragraphe 1.2.2, et de la guanine, **12** paragraphe 1.2.3, deux des quatre bases présentes dans les acides désoxyribonucléiques (ADN) responsables de la transmission des informations héréditaires de tout être vivant⁶ (parag. 6). L'adénine est aussi présente dans l'adénosine triphosphate (ATP), principal véhicule de l'énergie dans les cellules⁷. Le pyrrole est le motif de base du tétraazamacrocycle dénommé porphine, qui possède, vis à vis des cations métalliques, des propriétés complexantes analogues à celles des éthers couronnes (chap. 14, parag. 8.2.2 ; voir aussi parag. 8.7). Des porphines diversement substituées ou *porphyrines*, aussi dénommées *hèmes*, sont l'élément essentiel des chlorophylles⁸, dans lesquelles elles complexent un cation Mg^{2+} , des myoglobines, hémoglobines et cytochromes⁹, dans lesquelles elles complexent un cation Fe^{2+} (ou Fe^{3+}) (chap.18, parag. 4.1.4). Un tétraazamacrocycle proche des porphyrines est présent dans la vitamine B12 ; il y complexe un cation $Co(III)$ ¹⁰ (voir chap. 16, parag. 4.1).



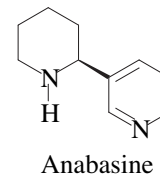
4.2 Usages

L'aniline est l'amine produite en plus grande quantité par l'industrie (environ $1,2 \cdot 10^6$ t/an dans le monde), mais ce tonnage la place au delà du vingtième rang parmi les plus forts tonnages mondiaux de produits organiques. Vient ensuite le 6-aminohexylazane (hexaméthylènediamine), avec près de 10^6 t/an. Toutes les autres amines

sont produites à beaucoup plus petite échelle, parce qu'elles n'entrent pas dans la préparation de matériaux organiques de grande diffusion. Les tonnages de méthylamines décroissent dans l'ordre diméthyl-, monométhyl- et triméthyl- ; la première est le précurseur immédiat d'un important solvant dipolaire aprotique : le *N,N*-diméthylformamide, qui résulte de sa carbonylation. La dernière est surtout utilisée pour préparer la choline, qui est un additif alimentaire dans la nutrition animale [tab. 8.3 (b), ex. 1].

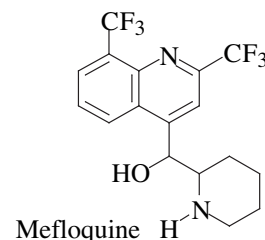
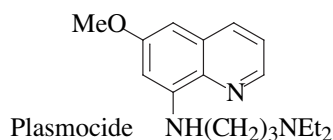
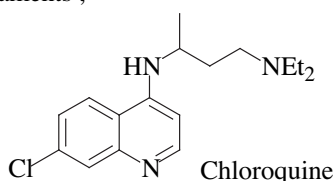
4.2.1 Molécules à visées thérapeutiques

Depuis des temps immémoriaux l'Homme a utilisé la suspension aqueuse de poudre de tabac pour combattre les poux et divers insectes. La *nicotine* (tab. 4.1) et son isomère, l'*anabasine*, en sont les principes actifs^{11a}. Ces amines affectent le fonctionnement du système nerveux central des insectes en se combinant aux récepteurs de l'acétylcholine (leurs énantiomères sont quasiment dénués d'activité). Dès 1690, le jus de tabac a été utilisé dans la lutte contre le puceron lanigère, responsable du « blanc du pommier », et diverses chenilles mangeuses de feuilles ; les manuels d'arboriculture fruitière édités vers 1900 - 1940 le recommandaient toujours. La toxicité élevée de la nicotine pour les mammifères l'a fait abandonner depuis.

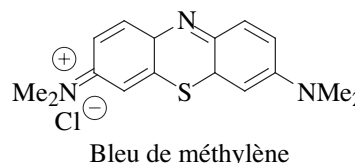
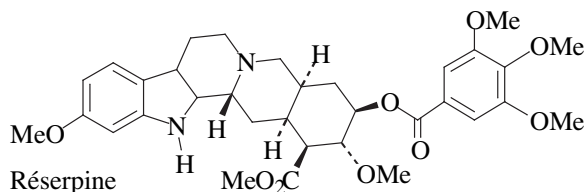
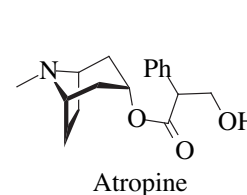
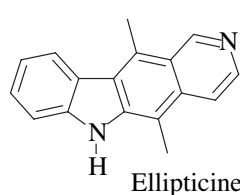
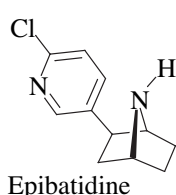
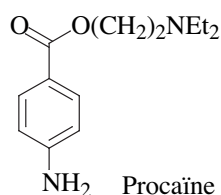


De nombreux alcaloïdes (brucine, strychnine, ...) (tab. 4.1) sont mortels pour la plupart des mammifères dès la dose de 5 à 10 mg kg⁻¹, mais à des doses plus faibles, ils peuvent aussi manifester des propriétés utiles en médecine :

- la *quinine* (tab. 4.1) a longtemps été un précieux antipaludéen. (Le paludisme est la manifestation d'une pullulation dans le sang de divers protozoaires du genre *Plasmodium* (*falciparum*, *malariae*, *vivax* ou *ovale*), le premier étant mortel. C'est la première endémie infectieuse dans le monde : deux milliards de personnes y sont exposées en permanence dans la zone intertropicale.) La *chloroquine* ou le *plasmocide* en sont des analogues de synthèse ; la *mefloquine* est utilisée depuis 1971 comme antipaludéen à dose unique dans les malaras résistantes aux autres médicaments ;

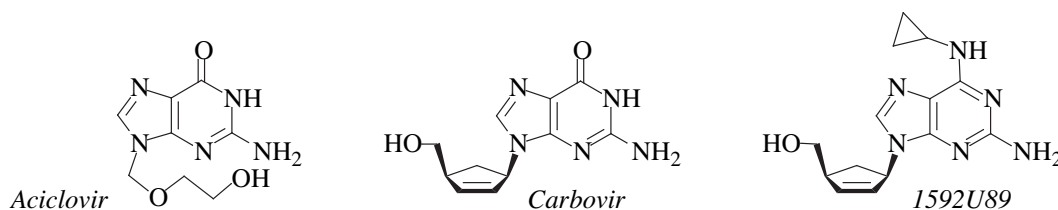


- la *strychnine* (tab. 4.1) est, à très faible dose, un stimulant cardiaque ;
 - la *morphine* (tab. 4.1) est un analgésique extrêmement puissant, mais qui provoque rapidement une dépendance, ce qui justifie d'en réserver l'emploi aux pathologies les plus douloureuses, comme les phases terminales de certains cancers ; son dérivé monométhylé, dénommé codéine (tab. 4.1), qui provoque moins de dépendance est un ingrédient commun des médicaments antitussifs. La *procaine* est un analgésique inspiré de la morphine^{11b}. Son chlorhydrate est commercialisé sous le nom de « Novocaïne® ». L'épipatidine est le premier analgésique alcaloïde non-opioïde : elle est présente dans la peau d'une grenouille équatorienne toxique dénommée *Epipedobates tricolor*. ; c'est aussi le premier composé d'origine naturelle présentant un squelette 7-azabicyclo[2.2.1]heptane ;

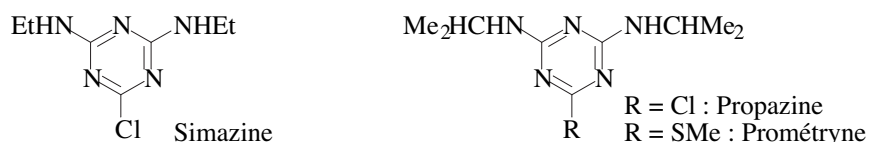


- la *vincamine* (tab. 4.1) est un puissant vasodilatateur cérébral et le principe actif d'une vingtaine de spécialités pharmaceutiques ;
 - l'*ellipticine* présente des propriétés antitumorales ;

- la *réserpine* est un tranquillisant et un médicament efficace dans le traitement de l'hypertension artérielle. Cet alcaloïde dont la structure a été établie en 1955 a fait l'objet l'année suivante d'une brillante synthèse totale, réalisée par R. B. Woodward et ses collaborateurs¹² ;
- l'*atropine* [voir chap. 18, tab. 13.3.2 (b)] est utilisée en ophtalmologie pour dilater les pupilles ;
- le *bleu de méthylène* a été abondamment utilisé comme désinfectant, par exemple pour badigeonner la gorge ;
- dans cette énumération *fort limitative*, il est impossible d'omettre l'usage quotidien de la *caféine* du café et du thé comme stimulant du système nerveux central et de la *théobromine* du chocolat comme anxiolytique léger !
- de nombreux médicaments visant à bloquer la réplication des virus sont construits autour d'une unité structurale ayant une ressemblance suffisante avec une base de l'ADN pour entrer dans le cycle biologique de la réplication des acides nucléiques et le bloquer. L'aciclovir, actif contre le virus de l'herpès simplex, le carbovir et 1592U89, actifs contre le virus de l'immunodéficience humaine (HIV), responsable du SIDA (syndrome immunodéficitaire acquis), en bloquant sa transcriptase inverse¹³ en sont des exemples.



- plus de 10⁵ t/an de 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine sont engagées dans la préparation d'herbicides, telle la Simazine®, la Propazine® et la Prométryne® et, marginalement, de fongicides.



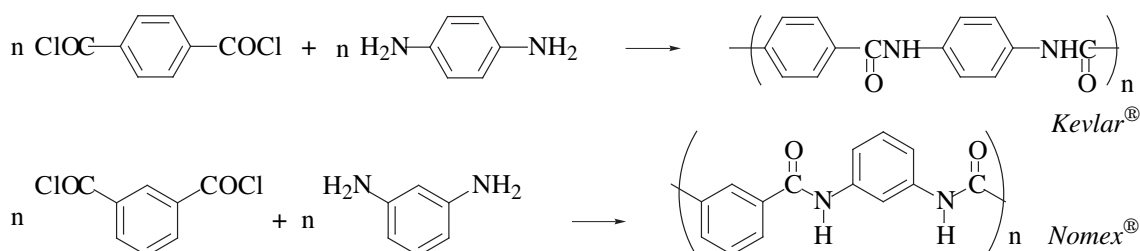
4.2.2 Monomères pour matériaux macromoléculaires

4.2.2.1 Nylons

C'est en 1935 que l'américain W. H. Carothers, chercheur chez DuPont de Nemours, décrit la polycondensation de l'acide adipique (acide hexanedioïque) et du 6-aminohexylazane (hexane-1,6-diamine) en *Nylon 6,6*, industrialisée dès 1939 par cette société. Les autres nylons (6,10 ; 6,8 ; 6,11 ; 6,12 ; 4,6 ; 6) résultent soit de la polycondensation d'un diacide et d'une diamine soit d'un ω -aminoacide^G sur lui-même, ou de la polymérisation d'un lactame (voir chap. 18, parag. 4.2.1.1, tab. 7.1.1 et 7.1.3.1). En termes de tonnages, le nylon 6,6 dépasse de peu le nylon 6 ; à eux deux, ils représentent environ 95 % du tonnage mondial des nylons, qui dépasse les 4.10⁶ t/an¹⁴. Les nylons fournissent des fils présentant des propriétés mécaniques très supérieures à celles des fils de laine (voir l'analogie avec les polyéthylènes linéaires ou ramifiés, chap. 8, parag.13.2.4) ou de coton. Ils fournissent aussi des pièces mécaniques (pignons, ...) très résistantes, moulées par injection.

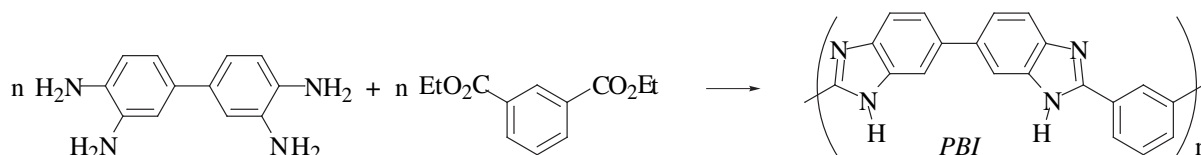
4.2.2.2 Aramides

La condensation de *polyacides aromatiques* avec des *polyamines aromatiques* conduit à des matériaux macromoléculaires aux propriétés assez extraordinaires, ce qui justifie de ne pas les classer parmi les nylons : les *aramides*, *Kevlar®* et *Nomex®*, développés par DuPont de Nemours à la fin des années 1960 donnent des fils presque aussi résistants que ceux en acier et bien plus que ceux en nylon 6,6 (ténacités respectives en dN/mm² : 245, 285 et 93), mais beaucoup plus légers que ceux en acier (densité respectives des matériaux : 1,44, 7,85 et 1,14) Ils trouvent des applications dans le renforcement des produits en caoutchouc - pneus de génie civil ou d'aviation (pneus Michelin inéclatables pour le Concorde), courroies, bandes transporteuses -, dans la fabrication de voiles de compétition et de matériaux composites - résines époxy / *Kevlar®* -, utilisés par exemple dans la fabrication de canoës ou de kayaks ultralégers et beaucoup plus résistants aux chocs (contre les rochers) que les



composites résines polyesters / fibres de verre. Difficilement fusibles ces fibres remplacent aussi l'amiante dans les tenues vestimentaires résistantes au feu. Ces matériaux demeurent coûteux, en partie du fait de leur processus de fabrication : les fibres sont obtenues à partir d'une solution de polymère dans l'acide sulfurique concentré ! Le Kevlar® doit une partie de ses propriétés mécaniques à sa structure de cristal liquide¹⁵ : durant l'opération de filage, les macromolécules se placent en extension maximum, orientées selon l'axe d'écoulement de la solution, et cette disposition est conservée après élimination du solvant. Elle maximise les interactions interchaînes, qui, de plus, sont assez fortes unitairement, puisqu'elles sont soit de type phényle - phényle soit de type polyamide (voir chap. 1, parag. 4.7.5).

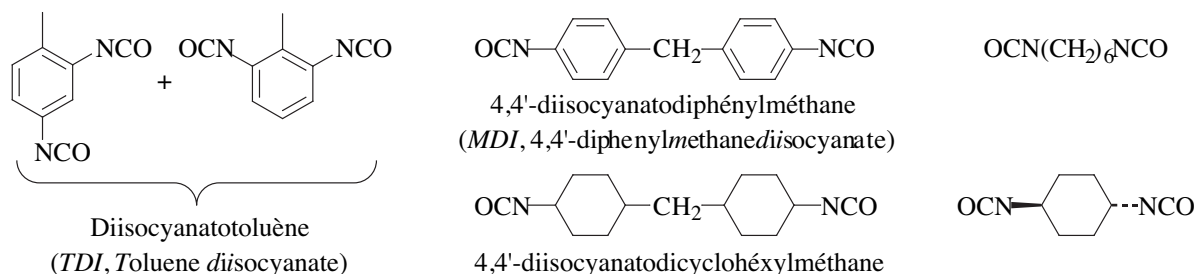
La polycondensation de la 3,3'-diaminobenzidine avec l'isophtalate de diéthyle (benzène-1,3-dicarboxylate d'éthyle) (chap. 18, parag. 7.1.2) donne des *polybenzimidazoles* (en abrégé : *PBI*) dont les fibres donnent des articles résistants à 300 °C en continu en présence d'air et encore plusieurs heures à 400-450 °C *sans déformation*, ce dont les verres ordinaires (verres sodiques ou potassiques) sont incapables¹⁶.



4.2.2.3 Polyuréthanes

Les uréthanes (ou carbamates) sont les esters des acides carbamiques, RNHCO_2H ou $\text{RR}'\text{NCO}_2\text{H}$, de formule générale $\text{RNHCO}_2\text{R}'$ ou $\text{RR}'\text{NCO}_2\text{R}''$.

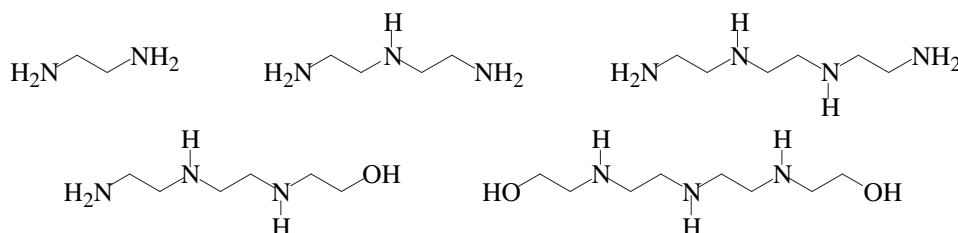
Le 4,4'-diaminodiphénylméthane (chap. 11, parag. 7.2.4.5)¹⁷ et le mélange des 2,4- et 2,6- diaminotoluènes¹⁸ sont les précurseurs immédiats des isocyanates les plus utilisés dans la préparation des polyuréthanes [voir tab. 8.5 (b)]. Ils entrent respectivement dans la composition des mousses de polyuréthanes rigides et flexibles dont les productions mondiales dépassent respectivement $1,1 \cdot 10^6$ t/an et $2,5 \cdot 10^6$ t/an. La synthèse du 4,4'-diaminodiphénylméthane consomme environ 80 % de la production mondiale d'aniline. Comme ces polyuréthanes présentent tous le défaut de jaunir à l'air, évolution inacceptable lorsqu'il s'agit de peintures ou de vernis, d'autres formulations ont été développées, à partir d'autres amines non aromatiques (4,4'-diaminodicyclohexylméthane, 6-aminohexylazane, *trans*-4-aminocyclohexylazane)¹⁹, qui trouvent des applications dans les peintures pour avions et, plus récemment pour automobiles¹⁹. La production des polyuréthanes destinés aux élastomères, peintures et adhésifs est supérieure à $1,1 \cdot 10^6$ t/an.



4.2.2.4 Résines et adhésifs « époxy »

Le terme « époxy » décrit une vaste famille de composés macromoléculaires, commercialisés depuis 1946, obtenus par copolymérisation d'un di- ou tri- époxyde avec un nucléophile dont diverses amines et aminoalcools [tab. 4.2.2.4 et 8.3 (a)]. Le polyépoxyde le plus employé est le diépoxyde préparé à partir du bisphénol A et de

Tableau 4.2.2.4 : Principaux nucléophiles utilisés dans la préparation des résines et adhésifs « époxy »

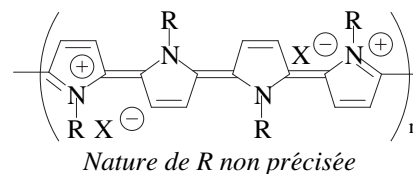


l'épichlorhydrine (chlorométhyloxirane, chap. 14, tab. 7.1). Les résines époxy-amine sont les meilleurs primaires (sous-couches chargées d'assurer l'adhésion des couches de peinture sur le matériau à protéger) pour la peinture sur métal, du fait de la présence de quelques groupements époxy et de nombreux hydroxyles dans la résine ; ce très fort

pouvoir adhésif se manifeste aussi sur le verre. La consommation mondiale de résines époxy est supérieure à $2 \cdot 10^5$ t/an dont environ 50 % pour les peintures, 15 % dans l'électronique et l'électricité et 5 % dans les matériaux composites (résines armées).

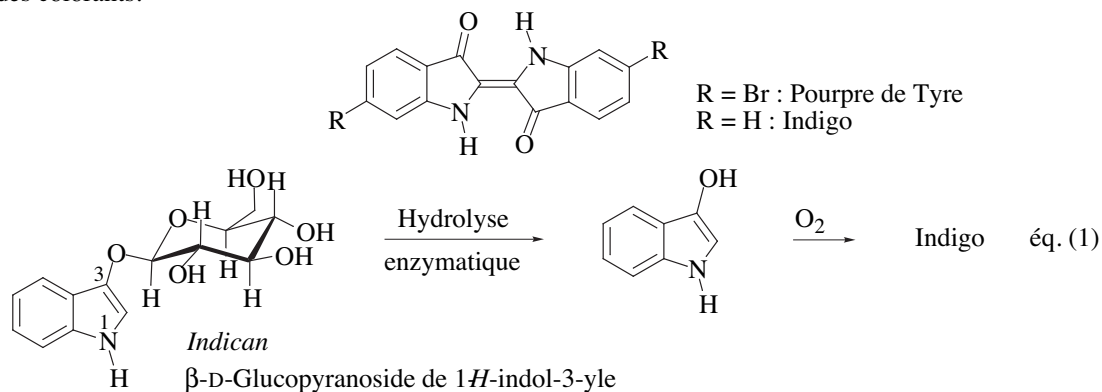
4.2.2.5 « Polypyrroles »

Dans le domaine des applications militaires, un film de « polypyrrole » dopé dont la conductivité électrique lui confère la qualité d'écran électromagnétique constitue la couche de finition des avions furtifs¹⁹ à faible signature radar. (Voir aussi chap. 10, parag. 16.2, pour les films conducteurs de « polyaniline ».)

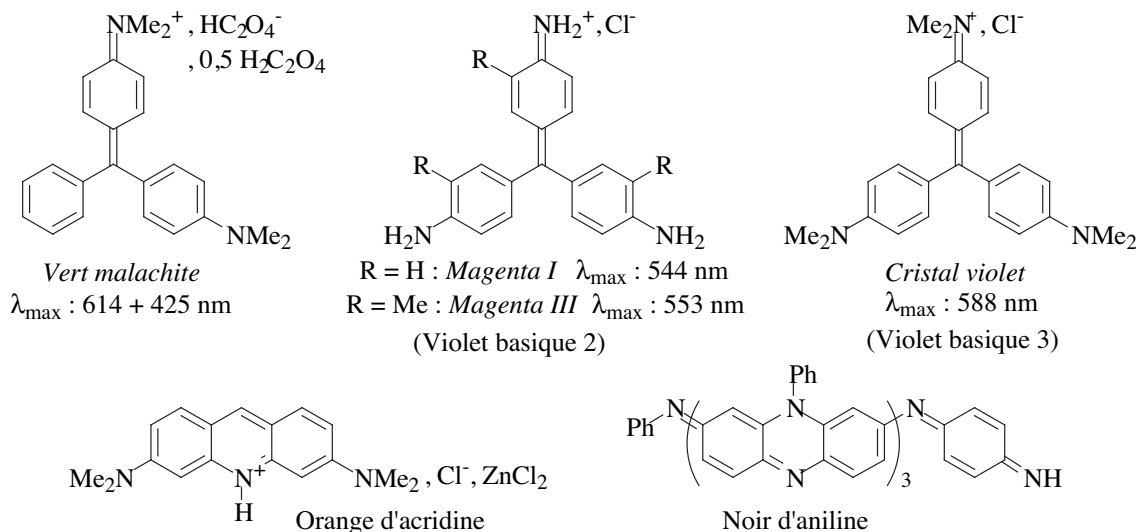


4.2.3 Précurseurs de colorants

Les colorants destinés à la teinture des étoffes furent longtemps rares et coûteux. Les plus chatoyants étaient donc le signe distinctif des puissants. Les pharaons se fournissaient en *pourpre de Tyre*, ou pourpre royal, auprès des phéniciens, qui le préparaient par oxydation à la lumière du jus incolore extrait du mollusque *Murex brabdaris* : 10 000 mollusques fournissaient 1 g de colorant ...²⁰. Le pourpre de Tyre doit sa couleur au 6,6-dibromo-indigo, proche voisin de l'indigo, colorant bleu des jeans, préparé dès 2 000 avant Jésus Christ à partir de l'indican [éq. (1)], glycoside^G extrait des feuilles de l'indigotier (*Indigofera tinctoria*), papilionacée (plante légumineuse) des régions tropicales du Globe. Ces deux colorants sont des dérivés de l'indole. Depuis 1882, l'indigo industriel (chap. 10, tab. 14.3, ex. 1) a supplanté l'indigo naturel ; avec une production de 15 000 t/an, c'est le plus important des colorants.

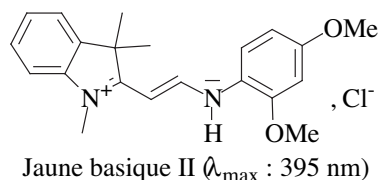
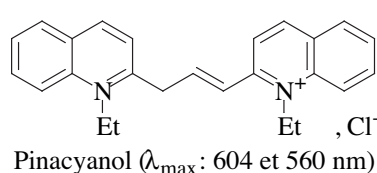


Les amines aromatiques jouent un rôle déterminant dans la fabrication des colorants diazoïques, du fait de l'important effet auxochrome^G de l'azote (chap. 11, parag. 6.4), ou de ceux dérivés du cation triphénylméthylum, tels le vert malachite (chap. 6, parag. 3.4.1), ou la fuchsine (ou Magenta I), composée essentiellement du chlorhydrate de pararosaniline, ou le cristal violet, dérivé hexaméthylé du précédent. Ces colorants trouvent des applications en biochimie dans la teinture sélective de certaines bactéries. Par exemple, le cristal violet est utilisé pour différencier les bactéries *gram positives* des bactéries *gram négatives* ; par ailleurs, le *Magenta III* permet de détecter la présence de composés perfluorés à partir de 0,1 μ g par échantillon. Le chlorhydrate de l'*orange d'acridine* est

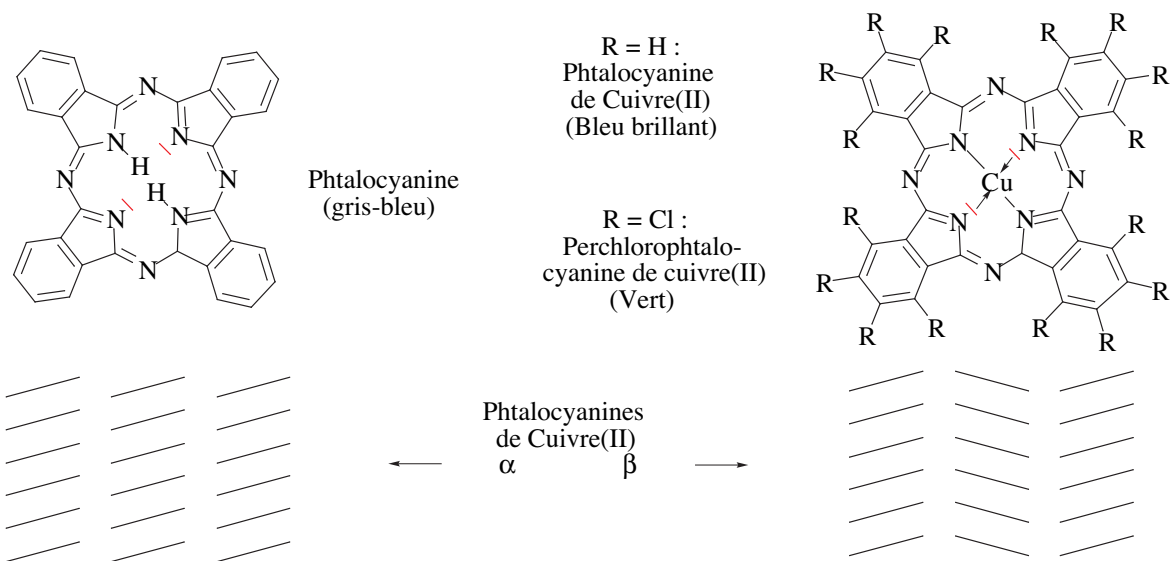


un sel fluorescent^G utilisé dans l'analyse cytologique pour détecter les tumeurs malignes. L'industrie des colorants consomme moins de 3 % de la production mondiale d'aniline ; marginalement, l'oxydation de l'aniline conduit au « noir d'aniline » utilisé dans la teinture des cuirs. La plupart des indicateurs colorés utilisés dans les dosages acido-basiques comportent un groupement amino (chap. 11, parag. 6.4).

Les colorants cationiques de la famille des cyanines (du grec : *kyanos*, azur), connus depuis 1855, revêtent une importance particulière parce qu'ils sont les seuls à teinter correctement les fibres acryliques, destinées essentiellement à l'habillement ; de plus, ces colorants absorbent intensément (ϵ_{\max} élevés), ce qui assure une bonne saturation des couleurs, et les variations structurales autorisent l'obtention de couleurs allant du rouge au violet²¹.

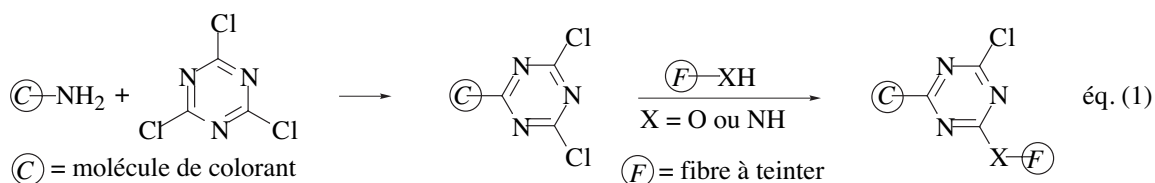


Si les fibres textiles sont généralement teintées à l'aide de colorants, les matériaux épais le sont le plus souvent par dispersion de pigments^G, qui ne sont pas tous minéraux. Par exemple, les phtalocyanines, proches parentes des porphyrines, découvertes peu avant 1930, constituent une très importante famille de pigments²², représentant, en tonnage, 23 % de ce marché. Il s'en fabrique plus de $5 \cdot 10^4$ t/an dont 10^4 t sont utilisées dans les peintures et presque autant dans les matières plastiques. La plupart des phtalocyanines absorbent entre 600 et 700 nm, ce qui leur confère une couleur allant du bleu foncé au vert (chap. 9, parag. 3.1). La phtalocyanine de cuivre(II) est le pigment bleu le plus utilisé. Elle existe sous deux formes allotropes^G, α et β , qui diffèrent par l'arrangement relatif de leurs colonnes de molécules (α : plans parallèles, β : plans alternants) ; la forme β est l'un des meilleurs constituants pour l'encre cyan (« bleu sombre ») utilisée dans l'imprimerie en quadrichromie. La perchlorophthalocyanine de cuivre(II) est un important pigment vert.



4.2.4 Ancrage de colorants

La stabilité des colorants, en particulier sur le coton, a longtemps été médiocre, faute d'un ancrage par liaison covalente. Une *révolution conceptuelle* a été opérée vers 1955, quand la 2,4,6-trichlorotriazine a été utilisée comme lien covalent entre un colorant et une fibre textile. La présence de trois atomes d'azote dans le cycle a pour effet de rendre cette molécule beaucoup plus sensible aux attaques nucléophiles que le 1,3,5-trichlorobenzène, ce qui permet d'ancrer le colorant à la fibre par une succession de substitutions nucléophiles aromatiques (chap. 11, parag. 8.5.1)²³ sur la triazine [éq. (1)] ; la première par le colorant, qui doit donc comporter un hydroxyle ou un

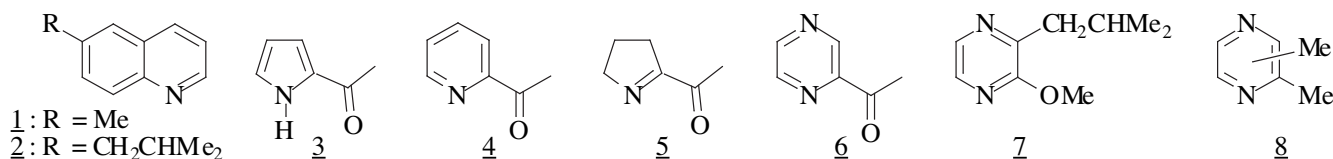


groupement amino, la seconde par un hydroxyle de la fibre (coton) ou un groupement amino (laine, soie). Cet usage de la 2,4,6-trichlorotriazine est néanmoins marginal, en termes de tonnages, à côté de la préparation d'herbicides (parag. 4.2.1).

4.2.5 Aromes et parfums

Non, ce paragraphe ne relève pas de la provocation ! Les amines (et les phosphines) volatiles sentent mauvais et l'étal du poissonnier se repère de loin, à l'odeur de la *putrescine* formée par décarboxylation enzymatique de l'ornithine (homologue^G inférieure de la lysine), elle même issue d'une hydrolyse enzymatique des protéines (processus de *putréfaction*). La cadavérine, provenant quant à elle de la décarboxylation de la lysine [formule : voir chap. 13, annexe 6.3.1 (c)], contribue à l'odeur fétide des cadavres. La triméthylamine, qui pue, est d'ailleurs introduite pour cette raison comme agent d'alarme dans le gaz naturel. Toutefois, l'indole (5, parag. 1.2.2), à l'odeur *fécale* à forte concentration, présente une *odeur florale* à haute dilution. L'odeur de la quinoléine est déplaisante, mais celle de la 6-méthylquinoléine, 1, est florale à haute concentration et « animale douce » en solution

Tableau 4.2.5 : Exemples d'amines à forte contribution olfactive¹ ou gustative¹



1. Les odeurs sont détectées par le système olfactif, situé dans le nez ; les arômes sont détectés par les papilles gustatives situées sur la langue, mais le système olfactif y participe aussi.

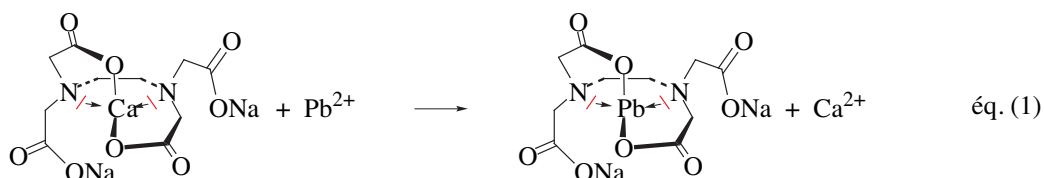
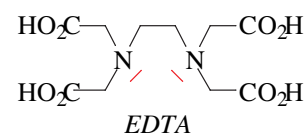
diluée. La 6-isobutylquinoléine, 2, présente une odeur de sous-bois humide. Les 2-acétyl-pyrrole et -pyridine, 3 et 4, ont une odeur de rôti, le 2-acétyl-3,4-dihydro-5H-pyrrole, 5, celle caractéristique de la croûte de pain frais, la 2-acétylpyrazine, 6, de pop-corn, la 3-isobutyl-2-méthoxypyrazine, 7, de poivre vert et les 2,3-, 2,5- et 2,6-diméthylpyrazines, 8, de rôti rappelant la noisette. Ces composés sont utilisés par l'industrie agroalimentaire ou les parfumeurs pour leurs propriétés olfactives²⁴.

4.2.6 Agents de dédoublement (voir aussi parag. 6.3.2)

Les produits chiraux naturels présentent généralement une très haute pureté optique. Comme les amines forment aisément des sels avec la plupart des acides carboxyliques, les alcaloïdes ont très vite constitué une précieuse réserve d'agents de dédoublement des acides chiraux synthétisés sous forme racémique. A l'exception des couples quinine / quinidine et cinchonine / cinchonidine, qui sont considérés comme des quasi-énantiomères (voir tab. 6.3.2), les alcaloïdes sont disponibles sous la forme d'un seul énantiomère, ce qui constitue un inconvénient certain (voir chap. 4, parag. 8.2.4.2.1). Par ailleurs, le prix et la *grande toxicité* de nombreux alcaloïdes plaide pour l'utilisation d'autres types d'amines, que l'industrie apprend à préparer à l'aide de procédés enzymatiques (chap. 17, parag. 6.3.5.1), désormais applicables à l'échelle de la tonne²⁵. Les amines, acceptrices de liaisons hydrogène, se prêtent aussi aux phénomènes d'autoassemblage avec des alcools ou des phénols de forme complémentaire (voir chap. 4, parag. 8.2.4.2.3)²⁶.

4.2.7 Agents complexants et ligands

Dans la classification de Pearson, les alkylamines sont des bases dures, les amines aromatiques, les pyridines et les autres imines sont des bases intermédiaires. Amines et imines se coordonnent plus ou moins fortement aux cations métalliques, qu'ils soient durs ou mous. Les composés polyfonctionnels peuvent former des complexes très stables, ce qui débouche sur des applications analytiques (parag. 8.7.1). Par exemple, l'acide éthylènediaminetétraacétique (EDTA) permet le dosage d'au moins 23 cations, plus ceux des terres rares (lanthanides)²⁷ ; en présence de sels de plomb, son sel monocalcique et disodique libère son calcium et complexe fortement le plomb, ce qui le fait utiliser comme agent antipoison dans les intoxications aiguës au plomb [éq. (1)]. Les oligomères

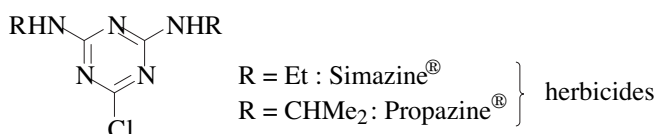


de l'aziridine (parag. 8.3), analogues azotés des oligomères de l'oxirane (chap. 14, parag. 7.1), sont utilisés pour la floculation^G des cations métalliques présents dans les eaux usées de l'industrie papetière²⁸.

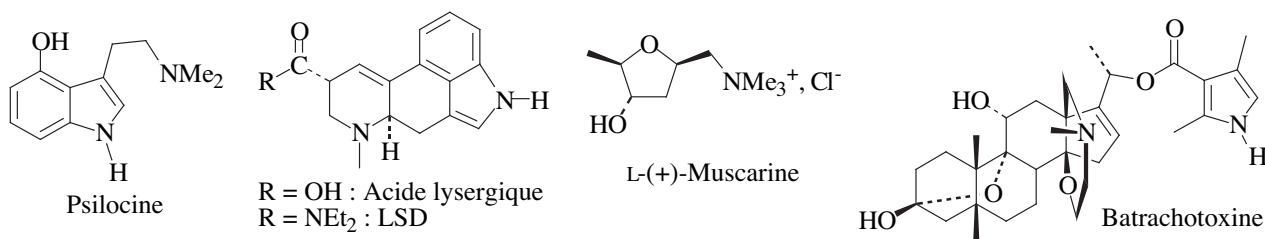
Les phosphines, qui se coordonnent efficacement avec les cations métalliques et les métaux mous, sont des ligands extrêmement précieux en synthèse organique et en particulier pour les synthèses énantio- ou dia- stéréo-sélectives en catalyse homogène (parag. 8.7.4 ; chap. 16, parag. 9.3, 10.1.2 et 10.3.4.2 ; chap. 17, parag. 9.5.2).

4.3 Ecotoxicologie des amines et des phosphines

Les plantes ne sont pas insensibles à certaines classes de composés azotés, puisque certaines triazines sont utilisées comme herbicides du fait de leur aptitude à bloquer la photosynthèse²⁹. Toutefois, ces propriétés découlent manifestement de l'aptitude des triazines à subir des réactions de substitution nucléophile aromatique similaires à celles de la trichlorotriazine (parag. 4.2.4).



La mescaline, 4 paragraphe 1.1, du mexicain : *mescalli*, peyotl, est l'ingrédient actif des extraits de cactus peyotl utilisés pendant des siècles par les indiens du sud-ouest des Etats-Unis d'Amérique comme hallucinogène de cérémonie. Un champignon mexicain (*Psilocybe mexicana*) contient un autre hallucinogène : la *psilocine*.



L'ergot de seigle (le seigle dont la farine est de couleur grise est aussi nommé *blé noir*) est une maladie des grains due à un champignon ascomycète, *Claviceps purpurea*, dont le mycélium condensé se développe en forme d'ergot sur l'ovaire du seigle par suite de mauvaises conditions de stockage. Au Moyen-âge (X^e - XII^e siècles) le seigle ainsi contaminé fut responsable de graves intoxications collectives dont la forme gangréneuse est connue sous le nom de « mal des ardents » ou feu de Saint Antoine. La dangerosité de l'ergot de seigle provient d'un amide polypeptidique de l'*acide lysergique*. Le diéthylamide de cet acide, plus connu sous l'abréviation *LSD*, était, en 1970, le plus puissant des hallucinogènes connus : ses effets sont ressentis à des doses inférieures à 10 µg par kg de poids.

La toxicité de nombreux champignons vénéreux est due à la muscarine, l'un des alcaloïdes les plus toxiques (DL₅₀ (souris) : 0,23 mg kg⁻¹), présente dans l'amanite tue-mouche (ou faux agaric), *Amanita muscaria*., ainsi que dans divers inocybes dont l'inocybe de patouillard, *Inocybe patouillardii*, responsable de nombreuses intoxications graves. (Pour la toxicité de l'amanite phalloïde, voir chap. 18, parag. 4.3.)

La toxicité de la *nicotine*, présente dans la fumée de tabac, est triple : ce composé est un puissant *neurotoxique* par voie intraveineuse (DL₅₀ (souris) : 0,3 mg kg⁻¹) ; chez l'Homme, c'est en plus une *drogue* dont il est assez difficile de se sevrer et un composé *cancérogène indirect*, par suite de la formation *in vivo* d'une *N-nitrosoamine* (voir parag. 8.4)^{30 a}, composé puissamment cancérogène.

La peau de nombreux amphibiens présente des glandes à venin. Parmi les urodèles, la salamandre d'Europe, *Salamandra salamandra* ne doit pas être touchée à main nue, sous peine d'œdème, puis de phlyctènes : la samandarine, *alcaloïde* lipophile, présente sur sa peau est un puissant neurotoxique, qui provoque la mort des petits animaux par paralysie du système respiratoire. Parmi les anoures (du grec *oura*, queue et a, privatif ; amphibiens sans queue), *Bufo bufo*, le crapaud d'Europe se défend à l'aide d'un cocktail d'amines, dangereux pour les petits chiens qui s'avisent de le mordiller, mais bien peu toxique lorsqu'on le compare aux batrachotoxines présentes sur la peau de certains dendrobates du genre *Phyllobates* : *Phyllobates aurotaenie*, *P. bicolor* et *P. terribilis*, petites grenouilles vivant dans la région du Rio San Juan dans le nord de la Colombie. 50 µg de ces batrachotoxines suffisent pour tuer une souris par arrêt cardiaque et les indiens de cette région chassent les grands animaux, cerfs, jaguars, à la sarbacane, à l'aide de flèches enduites des sécrétions de la peau de ces grenouilles.

La nitrosation des amines dans l'intestin des bébés consommant des aliments ou de l'eau trop riches en nitrates, réduits en nitrites *in vivo* par la flore intestinale, impose une grande vigilance aux parents quant à leur mode d'alimentation. La fréquence de certains cancers dans une population est directement liée à des pratiques alimentaires : par exemple, l'usage des salaisons (viandes conservées dans une saumure *nitritée*), fréquent avant

l'avènement du réfrigérateur ; leur cancérogénicité est très probablement liée à la présence de *N*-nitrosoamines, formées par nitrosation des groupements amino libres des protéines de la viande (voir parag. 8.4).

Cette même nitrosation est très probablement à l'origine de la très forte cancérogénicité de nombreuses amines aromatiques (voir tab. 4.3).

Cancérogène pour l'Homme (groupe 1)	Cancérogène possible pour l'Homme (groupe 2B)
4-Aminobiphényle	Atrazine
Benzidine	4-Chloroaniline
β-Naphtylamine	2-Méthoxyaniline
Tabac non fumé (nicotine)	2,6-Diméthylaniline
Cancérogène probable pour l'Homme (groupe 2A)	2,4-Diaminoanisole
4-chloro- <i>ortho</i> -toluidine	2,4-Diaminotoluène
4,4'-Méthylènebis(2-chloroaniline)	4,4'-Diaminodiphényléther
<i>N</i> -Nitrosodiméthyl- ou diéthyl- amine ²	Magenta contenant le rouge basique C I 9

1. Liste non exhaustive. Voir la référence 30 b.

2. *N*-Nitrosodiéthylamine : cancer du foie, DL₅₀ (rat) : 40 mg kg⁻¹ ; *N*-Nitrosobenzylméthylamine : cancer de l'œsophage, DL₅₀ (rat) : 18 mg kg⁻¹.

L'amphétamine (tab. 1.1) est un produit dopant, utilisé comme euphorisant du fait de son aptitude à stimuler le système nerveux central ; en tant qu'*anorexique*, elle est souvent ajoutée aux formulations des régimes amaigrissants. Elle provoque une dépendance psychologique et, consécutivement à son action euphorisante, des états dépressifs à l'origine de suicides parmi les personnes cherchant à maigrir. L'héroïne est une drogue dure à l'origine de très graves problèmes de société (petite délinquance des drogués et grande criminalité des pourvoyeurs de drogue).

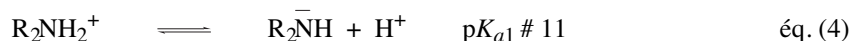
L'*histamine* (4-(2-aminoéthyl)imidazole) est un médiateur biologique et un vasodilatateur puissant. L'organisme d'un individu sensibilisé en libère de grandes quantités lorsqu'il rentre en contact avec un composé auquel il est allergique (allergène), ce qui peut provoquer l'apparition d'œdèmes dangereux, comme celui de Quincke (œdème cervico-facial qui, s'il atteint le larynx, peut étouffer sa victime).

La phosphine est le gaz des marais, qui s'enflamme spontanément à l'air en donnant des flammes bleues nommées feux-follets. Elle est neurotoxique et pue. Toutes les phosphines à basses masses moléculaires puent aussi et sont extrêmement ou spontanément inflammables à l'air. La tributylphosphine donne des signes d'oxydation *spontanée* à l'air dès 100-150 °C.

5. Propriétés chimiques : Origines de la réactivité

La réactivité des hétérocycles azotés insaturés (pyridine, ...) n'est abordée dans ce paragraphe qu'en relation avec les propriétés basiques et nucléophiles de leurs atomes d'azote ; celle des phosphines l'est *essentiellement* au travers des propriétés nucléophiles du phosphore dans les phosphines tertiaires, les plus fréquemment utilisées en synthèse organique.

Les amines primaires et secondaires ressemblent aux alcools et les amines tertiaires aux éthers. La réactivité des amines s'extrapole donc tout naturellement de celles de ces deux familles chimiques. L'azote étant moins électronégatif que l'oxygène, ses électrons non liants sont situés dans une orbitale d'énergie plus élevée. Les amines sont donc plus basiques que les alcools ou les éthers [éq. (1) à (5)]. La liaison N-H étant moins polarisée que la liaison O-H, elles sont beaucoup moins acides que les alcools [éq. (6) et (7)].



R' = R' ou H

En conséquences, la plupart des propriétés des amines découlent de leur basicité ou de leur nucléophilie et leurs amidures font partie des bases très fortes à la disposition des chimistes.

Le phosphore est moins électronégatif que l'azote et ses électrons non liants sont situés dans une orbitale $3p$, beaucoup plus diffuse que les orbitales $2p$ de l'azote. Les trialkylphosphines sont donc aux amines tertiaires correspondantes ce que sont les sulfures aux éthers : des bases de Brønsted plus faibles (tab. 5.1.1), mais des bases de Lewis (nucléophiles) beaucoup plus puissantes *vis à vis des électrophiles mous*.

5.1 Relation structure / basicité pour les différentes classes d'amines

5.1.1 Basicité de Brønsted

La comparaison des valeurs numériques du tableau 5.1.1 appelle plusieurs commentaires. Tout d'abord, les

Acide	pK_{a1}	Acide	pK_{a1}/pK_{a2}	Acide	pK_{a1}
MeNH_3^+	10,63	$^+\text{H}_3\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_3^+$	7,56/10,71	PhNH_3^+	4,58
Me_2NH_2^+	10,68	TMEDA. 2H^+ ³	5,85/8,97	Ph_2NH_2^+	1
$(\text{isoPr})_2\text{NH}_2^+$	10,57	DABCO. 2H^+ ⁴	3,0/8,7	Ph_3NH^+ ⁶	-5
Cyclohexyl NH_3^+	10,64	Imidazole. 2H^+	< -5/6,95	$\text{C}_5\text{H}_5\text{NH}^+$	5,23
Me_3NH^+	9,80	DBU. 2H^+ ⁵	-11,5	Pyrrole. H^+	< -5
Et_3NH^+	10,70	DBN. 2H^+ ⁵	-11,5	Et_3PH^+	8,69
Quinuclidine. H^+ ²	11,10			Ph_3PH^+ ⁶	2,73

1. Dans l'eau à 25 °C ($pK_a(\text{NH}_4^+) = 9,24$).

2. Quinuclidine : 1-azabicyclo[2.2.2]octane.

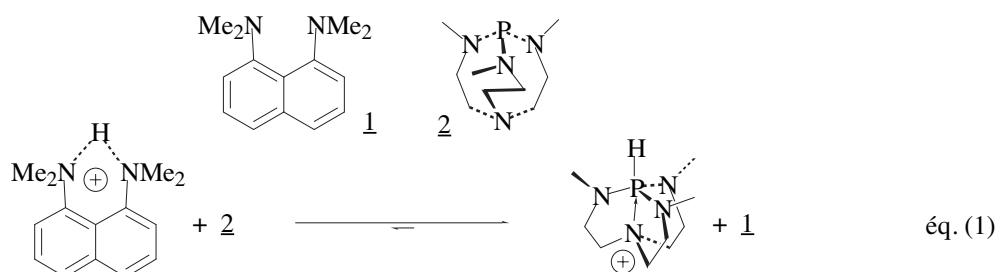
3. TMEDA : *N,N,N',N'*-Tétraméthyléthylènediamine.

4. DABCO : 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane.

5. DBU : 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène ; DBN : 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-ène.

6. Noter l'accroissement considérable de l'acidité lié à la présence de trois phényles.

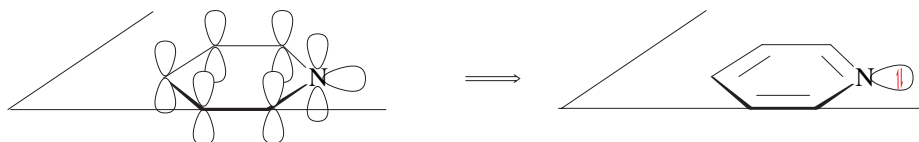
amines aliphatiques sont toutes plus basiques que l'ammoniac, ce que l'on peut justifier par l'effet donneur des chaînes alkyles relativement aux hydrogènes. La moindre basicité des amines tertiaires, relativement aux secondaires et aux primaires, découle de l'encombrement stérique dû aux substituants, qui rend moins efficace la stabilisation de l'ammonium par solvation, une situation déjà rencontrée avec les alcools tertiaires (chap. 13, parag. 5.1). D'ailleurs, le 1-azabicyclo[2.2.2]octane (quinuclidine), une amine tertiaire en conformation bloquée, doublet non liant pointant vers l'extérieur, est sensiblement plus basique que la triéthylamine (voir tab. 5.1.1). Dans le vide, où les effets de la solvation n'interviennent pas, la basicité des alkylamines croît avec leur degré de substitution. Lorsqu'une stabilisation *intramoléculaire* est possible, les amines tertiaires sont très basiques. Ainsi, l'ammonium de la *N,N,N',N'*-tétraméthylnaphtalène-1,8-diamine, **1**, a un pK_a de 12,3 (dans l'eau à 25 °C). Cette diamine dont le nom commercial est « Proton sponge® » (éponge à proton) est donc beaucoup plus basique que la triéthylamine. Un renforcement encore plus spectaculaire de la basicité, lié à une interaction intramoléculaire, est observé dans le phosphamide **2** : le pK_a de son phosphonium est d'environ 22 (il est de 41,2 dans le diméthylsulfoxyde, valeur à comparer aux pK_a des méthanol et *tert*-butanol dans ce solvant, respectivement 29 et 32,2). Ce phosphamide déprotone donc « totalement » l'ammonium ci-avant [éq. (1)].



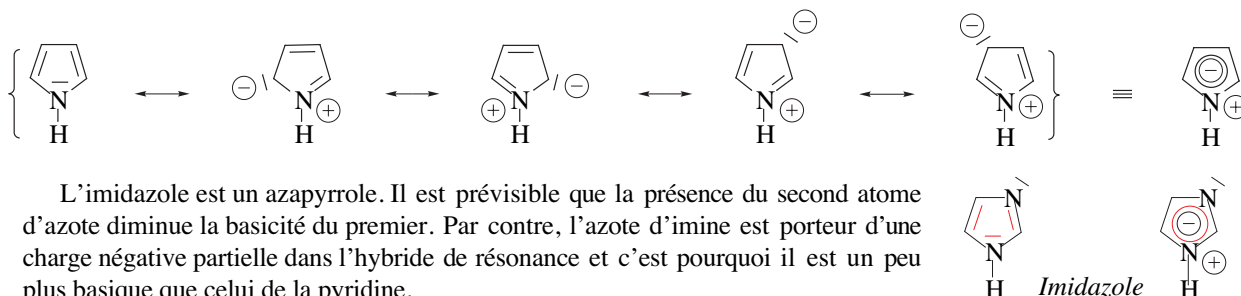
Les amines aromatiques sont beaucoup moins basiques que les amines aliphatiques comparables : par exemple, les pK_a des ions phénylammonium et cyclohexylammonium sont de 4,58 et 10,64, ce que des différences de solvation de ces ions, liées au plus gros volume du phényle [chap. 3, tab. 9 (a)], n'expliquent pas en totalité. Le phényle dont l'électronégativité de groupe est plus élevée que celle du cyclohexyle [2,49 vs 2,3 (chap. 1, tab. 2.3.4)] exerce un effet déstabilisant sur l'ammonium correspondant. Le fait qu'il existe un écart de 9 unités de pK_a

entre le phénylammonium et le triphénylammonium au lieu d'une unité entre un alkylammonium primaire, RNH_3^+ , et l'ammonium tertiaire correspondant, R_3NH^+ , semble avoir la même origine. Par contre, les calculs théoriques montrent que la contribution de la conjugaison du doublet n de l'azote avec les électrons p du cycle aromatique, présente dans l'aniline et perdue dans sa forme protonée, est marginale dans la diminution de basicité de l'aniline relativement à la cyclohexylamine³¹.

La faible basicité de la pyridine dont le doublet non liant est situé dans le plan du cycle provient en grande partie de l'hybridation sp^2 de tous les atomes du cycle, qui accroît sensiblement leur électronégativité [C et N sp^3 : 2,5 et 3,0 ; C et N sp^2 : 2,9 et 3,4 (voir chap. 1, parag. 4.3.3)].



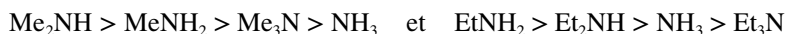
Le pyrrole n'est pas un composé basique, ce qui s'explique par le caractère aromatique de sa molécule [(4n + 2) électrons π conjugués dans un cycle] : le doublet de l'azote est donc dans une situation comparable à celle du doublet d'électrons non liants de l'anion cyclopentadiénylure (chap. 11, parag. 5.3.1.6) et l'énergie de résonance du pyrrole est estimée à 88 kJ mol⁻¹. Dans la forme protonée du pyrrole l'énergie de résonance résiduelle est celle du butadiène (14,7 kJ mol⁻¹) ; la déstabilisation est donc considérable.



L'imidazole est un azapyrrole. Il est prévisible que la présence du second atome d'azote diminue la basicité du premier. Par contre, l'azote d'imine est porteur d'une charge négative partielle dans l'hybride de résonance et c'est pourquoi il est un peu plus basique que celui de la pyridine.

5.1.2 Basicité de Lewis

Discuter des basicités de Lewis des différentes classes d'amines est aussi délicat que comparer leurs basicités de Brønsted, ainsi qu'en témoignent les classements par basicité décroissante ci-après, relativement au triméthylborane :



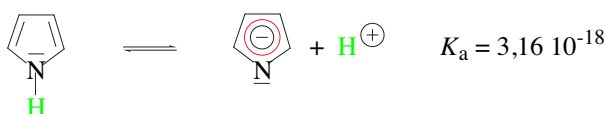
Les influences stériques et électroniques des groupements alkyles étant antagonistes et d'amplitudes voisines, le résultat d'un changement structural est difficile à prévoir.

Il apparaît toutefois que l'accroissement de l'encombrement stérique de l'atome d'azote réduit sa nucléophilie beaucoup plus précocément que sa basicité.

Par exemple, les pK_a respectifs des ions pyridinium et 2,6-diméthylpyridinium sont de 5,23 et 6,77 ; la 2,6-diméthylpyridine est donc une base 40 fois plus forte que la pyridine. Cette dernière s'alkyle néanmoins 19 fois plus vite que la 2,6-diméthylpyridine. *Cette rapide chute de nucléophilie des amines encombrées est mise à profit dans leur emploi en tant que bases « non nucléophiles »* (parag. 6.4, 7.1 et chap. 14, parag. 7.4).

5.2 Acidité des amines

Nous venons de voir (parag. 5.1.1) que le pyrrole est aromatique et que la délocalisation du doublet de l'azote conduit à une structure dipolaire avec une charge positive sur cet atome. La déprotonation du pyrrole à l'azote conduit à un anion isostère^G de l'anion cyclopentadiénylure et plus aromatique que le pyrrole puisque toutes les formes limites de résonance comportent la même charge. C'est pourquoi le pyrrole, avec un pK_a de 17,5, est presque aussi acide que les alcools et le cyclopentadiène (chap. 11, parag. 5.3.1.6).



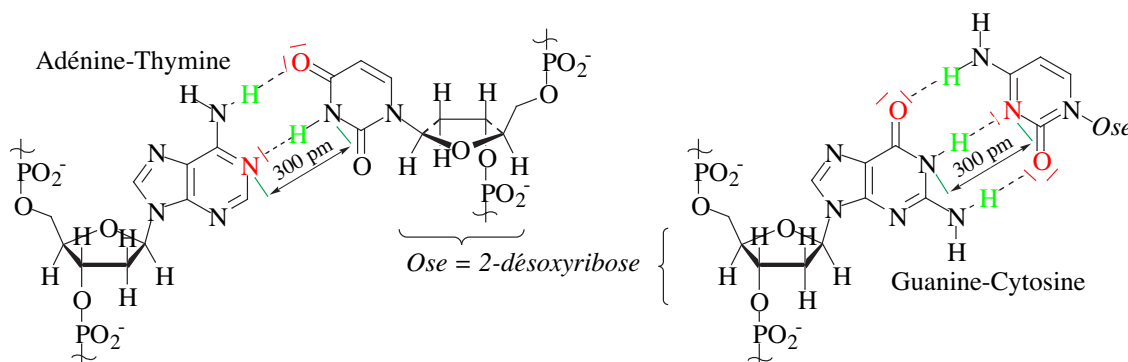
La présence dans l'imidazole d'un second atome d'azote accroît encore la stabilisation de l'anion, relativement à celui de pyrrole. Avec un pK_a de 14,2 *l'imidazole est plus acide que les alcools.*

La situation des amines aliphatiques ou aromatiques (non tertiaires) est très différente, puisqu'elles sont moins acides que le dihydrogène avec des pK_a de l'ordre de 38 à 42 contre 35. Les amidures sont donc des bases très fortes, capables de déprotoner de nombreux acides organiques dont, en particulier, les cétones.

L'*hexaméthylidisilazane* occupe une place à part parmi les amidures : l'aptitude des atomes de silicium à stabiliser une charge négative en α amène une *réduction sensible de la basicité* de cet amidure relativement à celle des amidures secondaires aliphatiques (pK_a (HMDS) : 28) (HMDS = hexaméthylidisilazane).

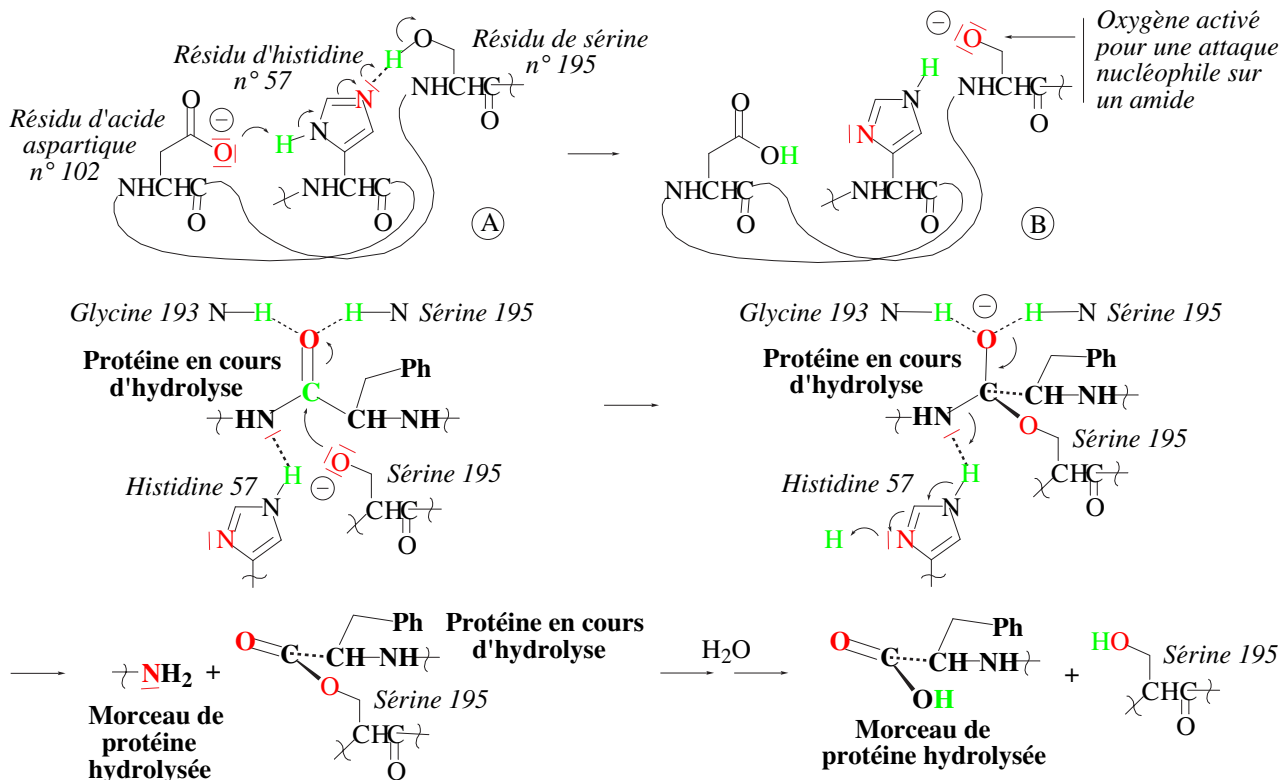
6. Application des propriétés basiques des amines

L'être vivant est une usine biochimique où les amines *au sens large* (bases azotées) jouent différents rôles exceptionnellement importants. Par exemple, en tant qu'acceptrices de liaisons hydrogène elles participent à la reconnaissance mutuelle des couples de bases de l'ADN, à l'origine de sa structure en double hélice³².



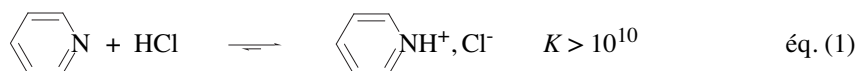
Les enzymes nommés *hydrolases* sont des protéines capables d'hydrolyser sélectivement certains amides ou esters. Par exemple, la chymotrypsine, une protéase de masse moléculaire 25 000, catalyse l'hydrolyse des liaisons peptidiques formées à partir de la fonction acide des α -aminoacides comprenant un noyau aromatique, c'est à dire la phénylalanine, la tyrosine et le tryptophane [voir leurs structures chap. 13, annexe 6.3.1 (b)]. L'azote imidique de l'histidine (*résidu n° 57*) de l'hydrolase, *en déprotonant* l'hydroxyle de la sérine (*résidu n° 195*) de l'hydrolase (tab. 6 : A \rightarrow B), augmente sa nucléophilie d'un facteur 10^6 (ordre de grandeur). L'intervention de l'enzyme accroît la vitesse de l'hydrolyse d'un facteur $10^9 - 10^{10}$ par rapport à la réaction non catalysée³³.

Tableau 6 : Rôle de l'imidazole de la chymotrypsine dans l'hydrolyse des peptides

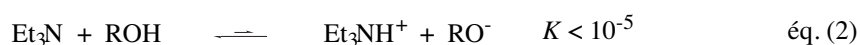


Les chimistes font un usage similaire d'amines beaucoup plus simples pour déprotoner de nombreux types d'acides organiques (voir ci-après) et utilisent des hydrolases avec des substrats non biologiques^{25,34}.

Il est commode de classer les acides en deux groupes : les acides inorganiques et les acides organiques. Parmi ceux du premier groupe, les hydracides^G sont des sous-produits de nombreuses réactions organiques ; pour les neutraliser, l'introduction dans le milieu réactionnel d'amines tertiaires ou de pyridines est une pratique fréquente, qui n'exclue pas qu'elles y exercent aussi d'autres fonctions (voir ci-après). Les chlorures et bromures d'hydrogène ont des pK_a inférieurs à -7 ; ceux des formes protonées de la pyridine et de la triéthylamine sont respectivement de 5,23 et 10,70 (tab. 5.1.1). L'écart de pK_a , toujours supérieur à 10 unités est tel que l'équilibre (amine + hydracide) / halohydrate [éq. (1)] peut être considéré comme « totalement » déplacé vers la droite.



Dans le second groupe, l'acidité de Brönsted provient de deux classes d'hydrogènes : ceux liés à des hétéroatomes, oxygènes d'alcools ou d'acides, azotes d'amides ou d'imides, et ceux liés à des atomes de carbone. Dans la plupart des cas, le pK_a de ces acides est supérieur à 14 ; en présence de triéthylamine l'équilibre (amine + acide organique) / ammonium [éq. (2)] est donc très fortement déplacé vers la gauche. Néanmoins, il suffit que la réactivité de la base conjuguée de l'acide organique vis à vis d'un électrophile soit environ 10^5 fois supérieure à celle de



l'acide pour que le chemin réactionnel incluant l'équation (2) devienne significativement important. C'est, par exemple, le cas pour l'anion méthylate (méthanolate), qui est $2 \cdot 10^6$ fois plus réactif que le méthanol vis à vis de l'iodométhane. Une catalyse via l'équation (2) n'est toutefois utilisable qu'avec les électrophiles durs, plus réactifs avec les alcoolates qu'avec les amines. Les électrophiles mous, tel l'iodométhane, présentent en effet une réactivité similaire avec les amines et les alcoolates : par exemple, la triéthylamine est 2,5 fois plus réactive que le méthylate vis à vis de l'iodométhane. Il en est de même des phosphines [voir parag. 8.3, éq. (2)].

Lorsque l'équilibre de l'équation (2) intervient dans un chemin réactionnel, il doit être associé à une réaction irréversible de la base conjuguée de l'acide organique, condition nécessaire à son total déplacement vers la droite.

Quelques exemples d'applications des propriétés basiques des amines figurent ci-après.

6.1 Réactifs à base de pyridine

Le polyfluorure d'hydrogène en solution dans la pyridine [(HF)_x.pyridine] est la source commerciale de fluorure d'hydrogène la plus facile à utiliser (chap. 8, tab. 7.1, ex. 1). Le tribromure de pyridinium, C₅H₅NH⁺.Br₃⁻, est l'agent de bromation des alcènes assurant les meilleures diastéréosélectivités (chap. 8, tab. 9.1 (a), ex. 5 et 7). Les chlorochromate et dichromate de pyridinium sont les plus polyvalents des oxydants à base de chrome(VI). Le chlorure de pyridinium éventuellement présent dans certaines réactions du chlorure de thionyle sur les alcools (chap. 13, parag. 8.2.2) y joue un rôle de pourvoyeur d'ions chlorures très similaire à celui du tribromure de pyridinium dans la bromation des alcènes et tout aussi déterminant quant à la stéréosélectivité de la réaction.

6.2 Réactions de déshydrohalogénéation et réactions apparentées

Les bases azotées sont utilisables dans les réactions de déshydrohalogénéation et déshydrosulfonation procédant selon un mécanisme E2 (chap. 12, parag. 7.2). Le DBU et le DBN sont, semble-t-il, les plus performantes (chap. 12, tab. 7.2.5, ex. 8 et 9). Elles comportent l'élément structural *amidine*, aussi présent dans l'imidazole et la guanidine (parag. 1.2.2). La triéthylamine est utilisée dans la préparation des cétènes à partir des chlorures d'acides [éq. (1)] (tab. 6.2, ex. 2 et chap. 18, parag. 7.1.3.4). La plupart des cétènes sont des composés trop réactifs pour être isolables à l'état de monomères. En l'absence de nucléophile ils se dimérisent³⁵, tandis qu'en présence de nucléophiles ils sont généralement consommés au fur et à mesure de leur formation³⁶.

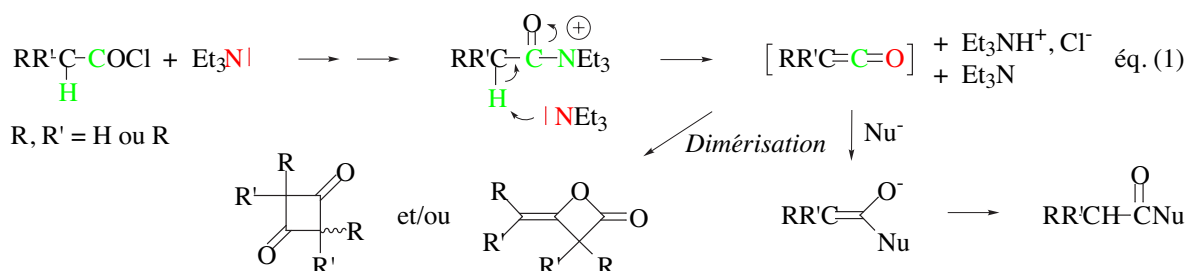
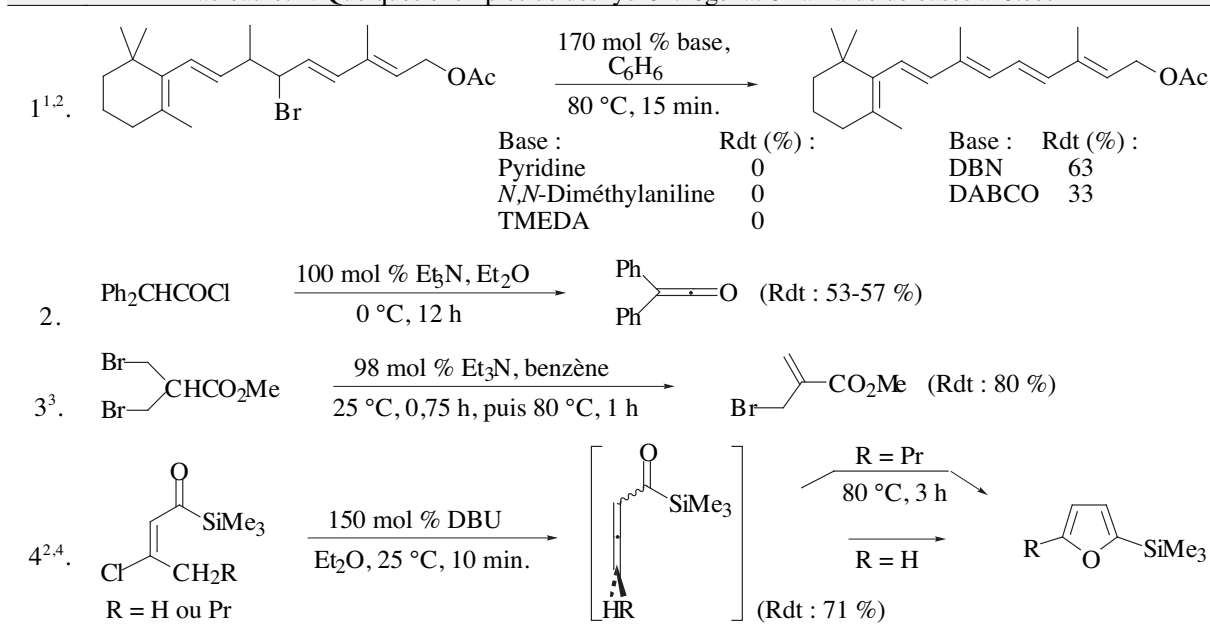


Tableau 6.2 : Quelques exemples de déshydrohalogénéation à l'aide de bases azotées



1. Le produit est l'acétate de la vitamine A, qui est une forme commerciale courante de cette vitamine.

2. TMEDA : *N,N,N',N'*-tétraméthyléthylènediamine ; DBN : 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ène ; DABCO : 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane ; DBU : 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène.

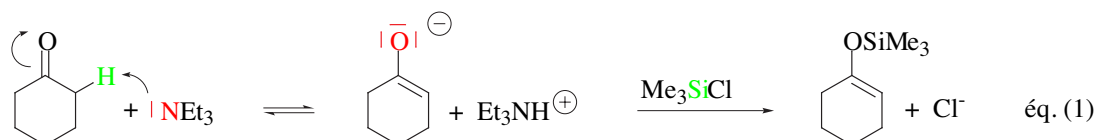
3. Le rendement est identique avec l'éthyl-diisopropylamine, mais la réaction est plus lente.

4. L'allène est racémique.

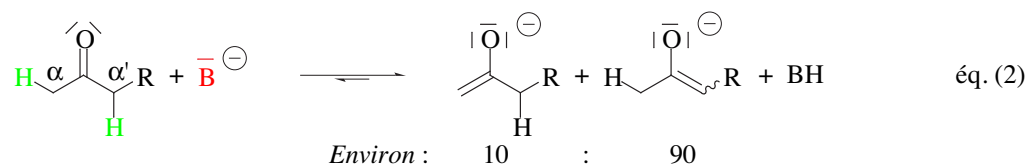
6.3 Réactions de déprotonation

6.3.1 Préparation d'éthers d'énols silyliques

La triéthylamine est impliquée dans l'étape cinétiquement déterminante de l'oxydation de Swern (chap. 13, parag. 8.4.2) et de la préparation des éthers d'énols silyliques dans des conditions équilibrantes [éq. (1)]. Les cétones dissymétriques ayant des hydrogènes en α et en α' du carbonyle présentent généralement deux constantes



de dissociation différant l'une de l'autre d'environ 1 unité de pK_a , l'énolate le plus substitué étant le plus abondant [éq. (2)]. L'acidité *thermodynamique* est donc légèrement plus grande pour les hydrogènes les moins nombreux.



Par contre, les hydrogènes les plus nombreux, qui d'un point de vue statistique présentent la plus forte probabilité de déprotonation, sont généralement les plus mobiles, parce qu'ils sont à la fois plus accessibles et légèrement plus polarisés positivement (l'effet inductif attracteur du groupement carbonyle est d'autant plus ressenti qu'il y a moins de groupements alkyles donneurs pour le compenser) [tab. 6.3.1 (a)]. L'énolate le moins substitué se forme donc le plus rapidement, puis, avec le temps, la proportion des énolates tend vers sa valeur thermodynamique.

Les amines tertiaires sont seules utilisables pour la préparation des éthers d'énols silyliques : les amines secondaires, telle la diéthylamine, réagissent sur le chlorosilane. Cette dernière réaction est toutefois mise à profit avec le couple hexaméthylsilylazane / iodotriméthylsilane (HMDS / Me_3SiI) [éq. (3)] [parag. 8.1 ; voir aussi chap. 14, tab. 6.7 (b)], qui est plus réactif que l'un ou l'autre de ses composants et constitue présentement le meilleur réactif pour la préparation d'un mélange thermodynamique d'éthers d'énols silyliques. Noter que dans ce cas, la vitesse de mise à l'équilibre d'un mélange d'éthers d'énols est fortement dépendante de la quantité de diiode initiale-

Tableau 6.3.1 (a) : Vitesses relatives d'arrachement des hydrogènes acides de cétones dissymétriques ¹			
Cétone	Vitesse relative ²	Cétone	Vitesse relative ²
<i>H</i> -CH ₂ COCH ₂ CH ₃	100	<i>H</i> -CH ₂ COCH(CH ₃) ₂	100
H ₃ CCOCH- <i>H</i> (CH ₃)	92	H ₃ CCOC- <i>H</i> (CH ₃) ₂	< 0,20

1. A 40 °C, en présence d'une solution de carbonate de sodium 0,08 M dans un mélange 1,4-dioxane / eau lourde (D₂O) (1,6 : 1). La vitesse est déduite du taux d'incorporation de deutérium mesuré par RMN.
2. La vitesse *mesurée* est divisée par le facteur de proportionnalité 2 pour les hydrogènes de méthylène ou 3 pour ceux de méthyle.

ment présente dans l'iodosilane (voir tab. 6.3.1 (b), ex. 3 et 6 et chap. 14, parag. 6.9). Dans le cas des cétones et des aldéhydes porteurs d'une fonction acétylénique terminale, cette méthode est la seule qui convienne : le diisopropylamide de lithium déprotonerait l'alcyne, ce qui conduirait ultérieurement à sa silylation partielle ou totale. Comme il n'existe pas de méthode générale pour déprotéger sélectivement l'alcyne en présence d'un éther d'énol triméthylsilylique, sa silylation aurait un caractère irréversible.

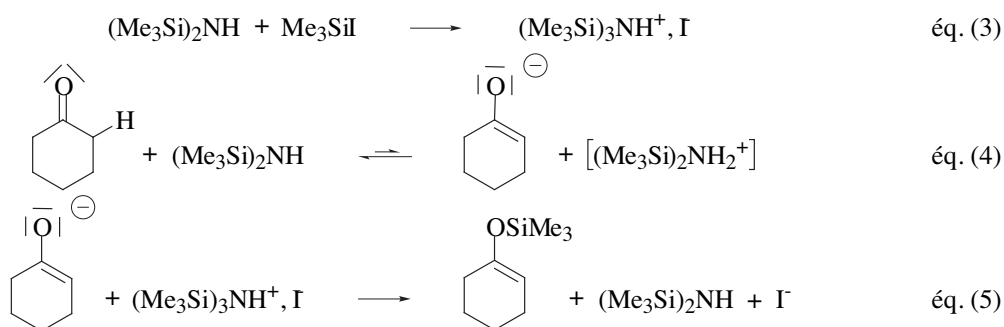


Tableau 6.3.1 (b) : Exemples de préparations d'éthers d'énols silyliques utilisant une amine comme agent basique

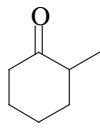
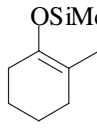
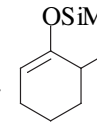
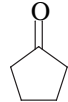
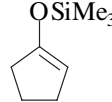
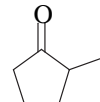
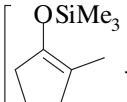
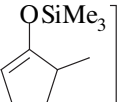
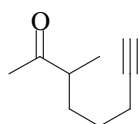
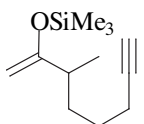
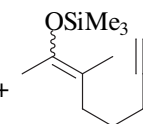
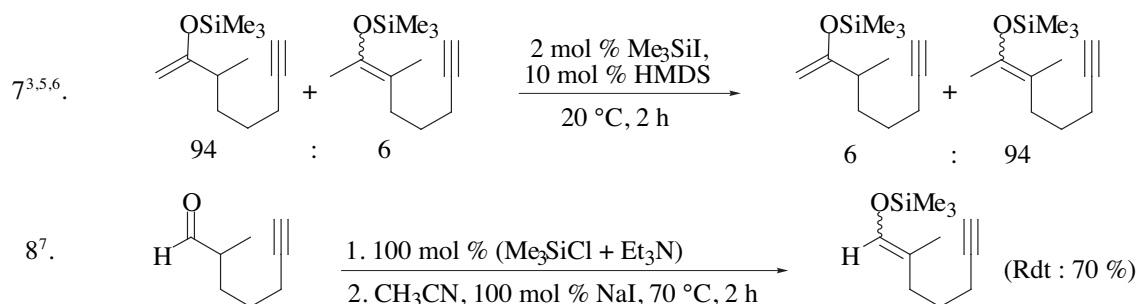
1 ^{1,2} .		+ Me ₃ SiCl + Et ₃ N	1. DMF, reflux, 48 h 2. NaHCO ₃ , H ₂ O	 + 	(Rdt : 80 %)
	1	: 1,2	: 2,4	78	: 22
2 ^{1,2} .		110 mol % Me ₃ SiCl, DMF	246 mol % Et ₃ N, reflux, 17 h		(Rdt : 60-62 %)
3 ^{3,4,5} .		1. 120 mol % HMDS, pentane, -15 °C 2. 110 mol % Me ₃ SiI 3. -15 → 20 °C en 2 h		 + 	0,1 mol % I ₂ 20 °C, 16 h
				50	: 50
				(Rdt : 81 %)	96,5 : 3,5
4 ^{1,2} .		240 mol % Et ₃ N, 120 mol % Me ₃ SiCl	DMF, 130 °C, 6 j	 + 	Rdt (%) : 71
				13	: 87
5.		1. 100 mol % Me ₃ SiCl, 150 mol % Et ₃ N 2. CH ₃ CN, 100 mol % NaI, 25 °C, 15 min.		94	: 6
					86
6 ^{3,5,6} .		1. 120 mol % HMDS, pentane, -20 °C 2. 110 mol % Me ₃ SiI 3. -20 °C, 10 min., puis 25 °C, 2 h		6	: 94
					90-93

Tableau 6.3.1 (b) : suite page suivante

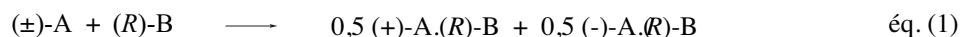
Tableau 6.3.1 (b) (suite) : Exemples de préparations d'éthers d'énols silyliques utilisant une amine comme agent basique



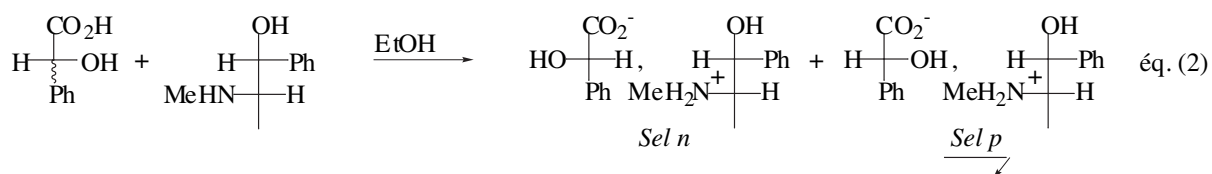
1. DMF : *N,N*-diméthylformamide.
2. Méthode historique de H. O. House.
3. HMDS : Hexaméthyldisilazane.
4. Cet iodosilane, *conservé sur poudre de cuivre*, ne contenait pas de diiode.
5. L'isomérisation des alcènes par le diiode est expliquée dans le paragraphe 6.9 du chapitre 14.
6. Cet iodosilane contenait du diiode.
7. Seul type de procédure permettant d'accéder à ce produit.

6.3.2 Dédoublément d'acides chiraux

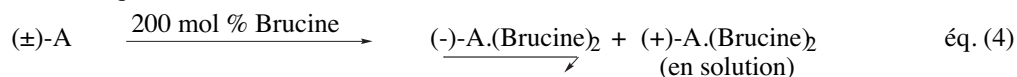
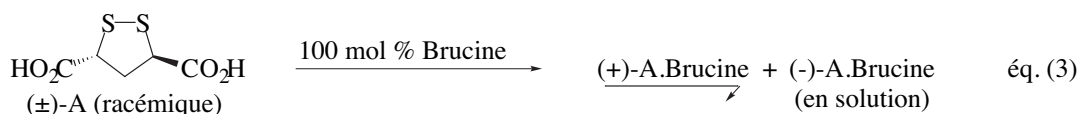
La déprotonation d'un *acide chiral racémique* par une *amine chirale énantiopure* donne un mélange équimoléculaire de sels *diastéréoisomères* [éq. (1)], qui, pour cette raison, peuvent, *en principe*, être séparés par des processus



classiques de purification et en particulier par cristallisation fractionnée. L'exemple du dédoublément de l'acide (\pm)-mandélique par l'éphédrine [éq. (2)] est traité en détail dans le paragraphe 8.2.4.2.1 du chapitre 4³⁷.



Fort utilement, l'énantiomère d'un *diacide chiral racémique* qui forme le *monosel* le moins soluble avec une amine chirale énantiopure [éq. (3)] est celui dont le *disel*, formé avec 200 mol % de cette même amine, reste généralement en solution [éq. (4)]. Cette propriété autorise fréquemment des dédoubléments expéditifs des deux énantiomères du diacide avec la même amine, résultat fort importante lorsque celle-ci est un alcaloïde, *a priori* dépourvu d'énantiomère naturel³⁸.



L'inversion des rôles dans les équations (1), (3) et (4) permet bien évidemment le dédoublément d'amines chirales racémiques à l'aide d'acides chiraux énantiopurs³⁸.

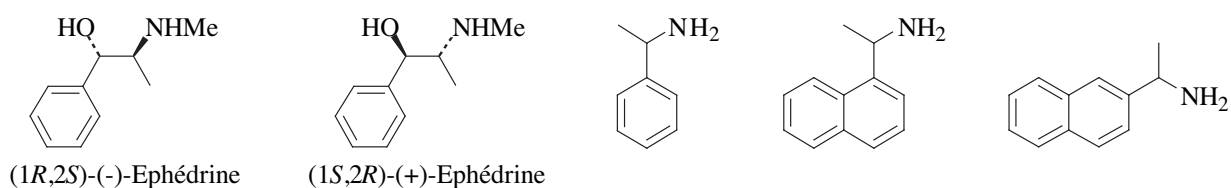
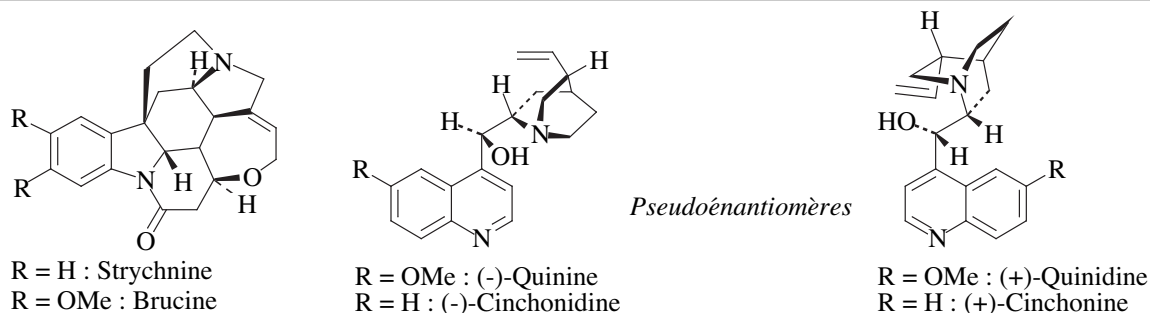
Tableau 6.3.2 : Quelques amines très fréquemment utilisées dans les dédoubléments d'acides¹

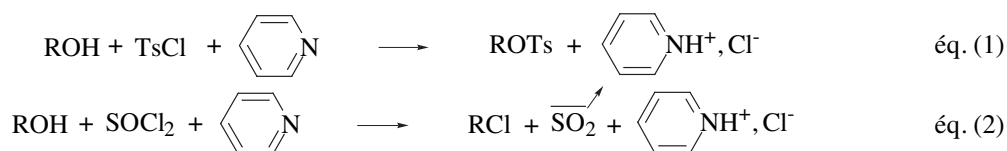
Tableau 6.3.2 : suite page suivante

Tableau 6.3.2 (suite) : Quelques amines très fréquemment utilisées dans les dédoublements d'acides¹


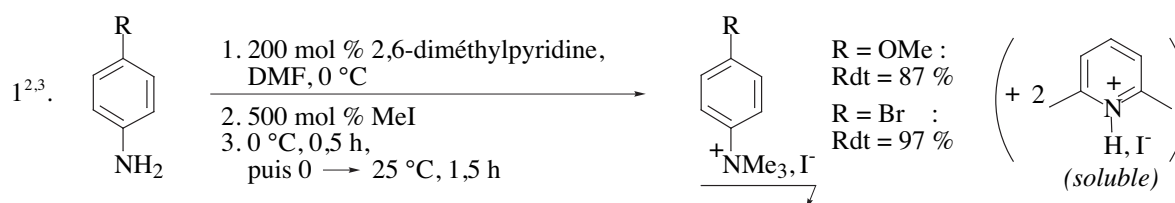
1. Pour des exemples complémentaires, voir la référence 39.

6.4 Les amines en tant que pièges à proton

Dans cette application l'amine ne doit pas être un nucléophile en mesure de faire apparaître une réaction secondaire dans le milieu réactionnel ; c'est pourquoi la pyridine et la triéthylamine sont les amines les plus fréquemment utilisées pour cet emploi. La pyridine est le solvant classique pour la préparation des sulfonates d'alcools primaires et secondaires [éq. (1)] (chap. 13, parag. 8.2.1) ; elle est aussi chargée de piéger le chlorure d'hydrogène produit dans la réaction des alcools sur le chlorure de thionyle [éq. (2)] (et chap. 13, parag. 8.2.2).



L'emploi comme piège à proton de la 2,6-diméthylpyridine (2,6-lutidine) dans la perméthylation de certaines amines à l'aide de l'iodométhane, qui sous-produit de l'acide iodhydrique, est un exemple d'utilisation d'une amine basique peu nucléophile en présence d'une amine plus nucléophile, mais moins basique.

 Tableau 6.4 : Exemples d'emploi d'une amine basique peu nucléophile comme piège à proton¹


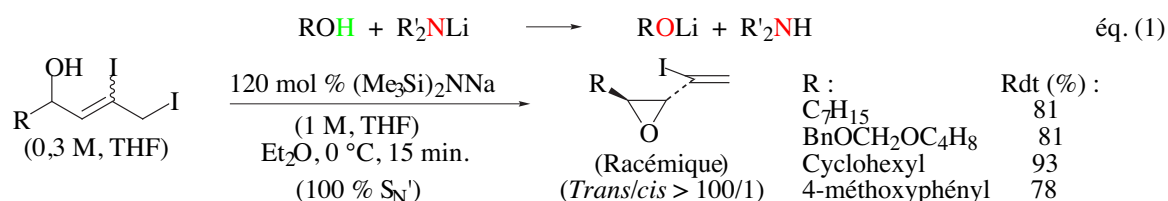
1. Pour un exemple d'emploi du phosphoramidate 2 paragraphe 5.1.1, voir chapitre 18, tableau 7.3.3, exemple 5.

2. $R = OMe$: pK_a (ammonium) = 5,34 ; $R = Br$: pK_a (ammonium) = 3,86. (pK_a (2,6-diméthylpyridinium) = 6,77).

3. Avec les amines dont l'ammonium a un pK_a compris entre 2,5 et 11, la 2,6-diméthylpyridine peut être remplacée par la 1,2,2,6,6-pentaméthylpipéridine ($pK_a = 11,25$).

7. Applications des propriétés acides des amines

Les amidures ayant tous un pK_a supérieur à 28, il leur est possible de déprotoner la plupart des acides organiques ; toutefois, ils sont rarement utilisés pour déprotoner les alcools ou les acides, parce que le sous-produit d'une telle réaction est une amine [éq. (1)] dont la nucléophile peut être proche ou supérieure à celle de l'oxyanion formé dans la réaction (voir parag. 6) ; lorsque l'oxyanion participe ensuite à une réaction intramoléculaire, la présence de l'amine peut ne pas être gênante. Par contre, les amidures sont fréquemment utilisés pour déprotoner les composés à liaison C-H polarisée, cétones, esters, avec une possibilité évidente de compétition entre réaction



nucléophile de l'amidure sur la fonction électrophile (C=O) et abstraction d'un proton. *Il suffit en pratique* d'encombrer l'azote des amidures secondaires pour obtenir des bases pas ou peu nucléophiles. Dans cette famille d'amidures, le diisopropylamidure de lithium (LDA) et l'hexaméthylidisilylzanure de lithium (hexaméthylidisilylamidure de lithium ou bis(triméthylsilyl)amidure de lithium, LiHMDS) sont les plus fréquemment employés (préparation : chap. 16, parag. 6.2).

7.1 Enolisation régiosélective des cétones : formation d'énolates de lithium

Les amidures encombrés sont sensibles à la petite différence d'*acidité cinétique* existant entre les hydrogènes situés en α et en α' du carbonyle d'une cétones dissymétriques [tab. 6.3.1 (a)]. (L'expression *acidité cinétique*, qui gêne les débutants parce que l'*acidité* est définie en tant que *grandeur thermodynamique* caractéristique d'un équilibre, est consacrée par l'usage ; il suffit de considérer que l'arrachement *non réversible* d'un hydrogène est une substitution nucléophile dans laquelle le centre électrophile est un atome d'hydrogène et le nucléofuge l'anion énolate pour s'assurer que le problème est bien de nature cinétique). Si la déprotonation de la cétone est bien réalisée dans des *conditions non réversibles* - l'énolisation est alors dite sous *contrôle cinétique* -, c'est l'*énolate le moins stable thermodynamiquement* qui *prédomine*. Il suffit pour cela d'ajouter lentement et de préférence à basse température la cétone à l'amidure en léger excès par rapport à la stœchiométrie. Il est aussi indispensable d'utiliser un amidure de lithium, parce que ce cation en interagissant fortement avec l'oxyanion de l'énolate réduit suffisamment sa vitesse de déprotonation de la cétone pour que cette réaction, facteur de mise à l'équilibre, ne soit pas gênante. Avec les cations sodium ou potassium la déprotonation de la cétone par l'énolate est plus rapide et dégrade la sélectivité. Quelques exemples d'énolisations régiosélectives figurent dans le tableau 7.1.

Tableau 7.1 : Enolisations régiosélectives de cétones dissymétriques à l'aide d'amidures alcalins¹

1 ² .		1. -10 ° C, THF, 100 mol % BuLi (1,5 M dans l'hexane) 2. 0 ° C, 0,5 h		(+ BuH)	(LDA) (Rdt # 100 %)
2 ³ .	LDA, THF	1. -78 ° C 2. 90 mol % , THF (additionnées en 12 min.)		+	> 99,5 % : < 0,5 %
3 ^{3,4} .	LDA, DME	1. -78 ° C 2. 99 mol % , THF (additionnées en 10 min.)		+	99 : 1 (Rdt : 74 %)
4 ³ .	LDA, THF	1. -78 ° C 2. 90 mol % , THF (additionnées en 10 min.) 3. -78 ° C, 15 min.		+	> 99 : < 1
5 ⁵ .	KHMDS, THF	1. -78 ° C 2. 99 mol % , THF 3. -78 ° C, 0,5 h		+	> 99 : < 1 (Rdt : 98 %)

1. Les énolates de lithium étant traités comme des intermédiaires, ils ne sont généralement pas dosés, mais les rendements de formation sont généralement supérieurs à 90 %. Les proportions sont déterminées par résonance magnétique nucléaire (RMN) (éventuellement après silylation - voir paragraphe 6.3.1).

2. La solution de butyllithium peut être remplacée par une solution étherée du complexe MeLi.LiBr.

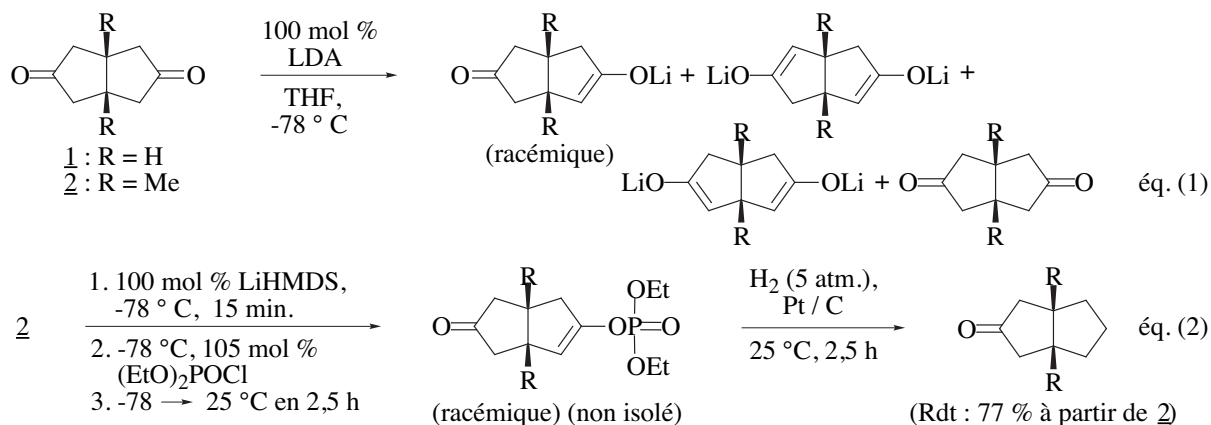
3. La cétone doit être ajoutée en solution suffisamment diluée pour éviter un épuisement local de l'amidure.

4. DME = 1,2-diméthoxyéthane.

5. KHMDS = hexaméthylidisilylzanure de potassium.

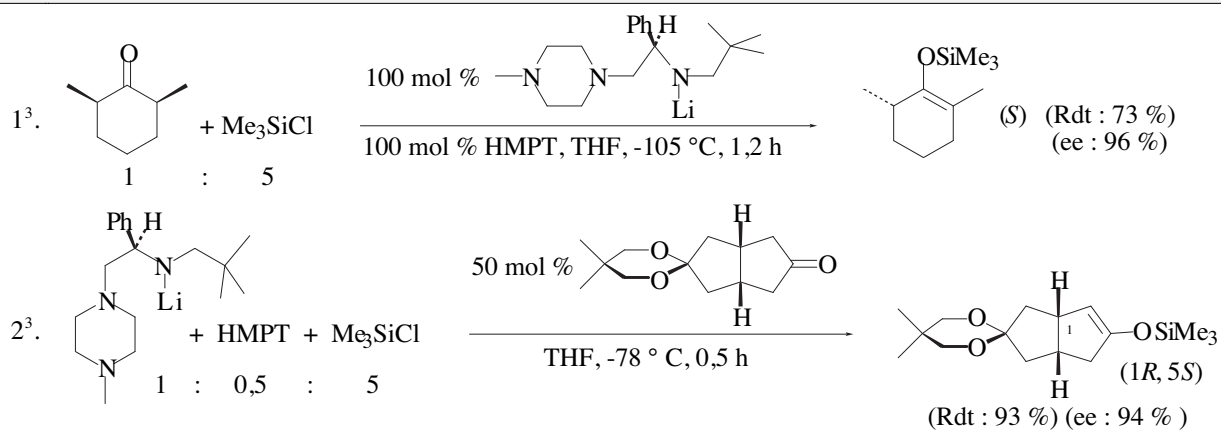
7.2 Enolisation énantio- ou chimio- sélective des cétones ou dicétones symétriques

La différenciation de deux fonctions identiques dans une molécule symétrique est une opération importante, qui se rencontre fréquemment en synthèse. Par exemple, les dicétones **1** et **2** sont aisément préparées à partir de réactifs commerciaux, mais l'un des deux groupements carbonyles peut être en trop. Une voie élégante de suppression de ce carbonyle extranuméraire est la monoénolisation de la cétone suivie d'une réduction du phosphate d'énol [éq. (2)]. Avec **2**, le diisopropylamide de lithium, trop basique ($pK_a \# 38$), conduit à un mélange de mono- et de di-énolates et de dicétone [éq. (1)], mais l'hexaméthylidisylazanure de lithium ($pK_a \# 28$), conduit sélectivement au monoénolate [éq. (2)], ce qui désymétrise la molécule.



Une autre opération importante de désymétrisation des cétones est leur déprotonation énantiosélective, qui permet d'introduire la chiralité de manière précoce dans la synthèse d'un composé chiral que l'on doit obtenir énantiomériquement pur. Cette procédure divise les coûts par deux, relativement aux synthèses de racémates. Bien évidemment, elle nécessite l'emploi d'un amidure chiral énantio pur. Parmi les nombreux amidures de cette classe qui ont été testés⁴⁰, ceux qui comportent une « pince » capable de chélater intramoléculairement le cation lithium s'avèrent les plus efficaces. Les raisons de cette supériorité sont très complexes ; elles ne peuvent pas être discutées brièvement, la présence d'hexaméthylphosphoramide (HMPT) dans le milieu réactionnel étant elle-même indispensable⁴⁰.

Tableau 7.2 : Exemples de déprotonations énantiosélectives de cétones symétriques à l'aide d'amidures de lithium^{1,2}



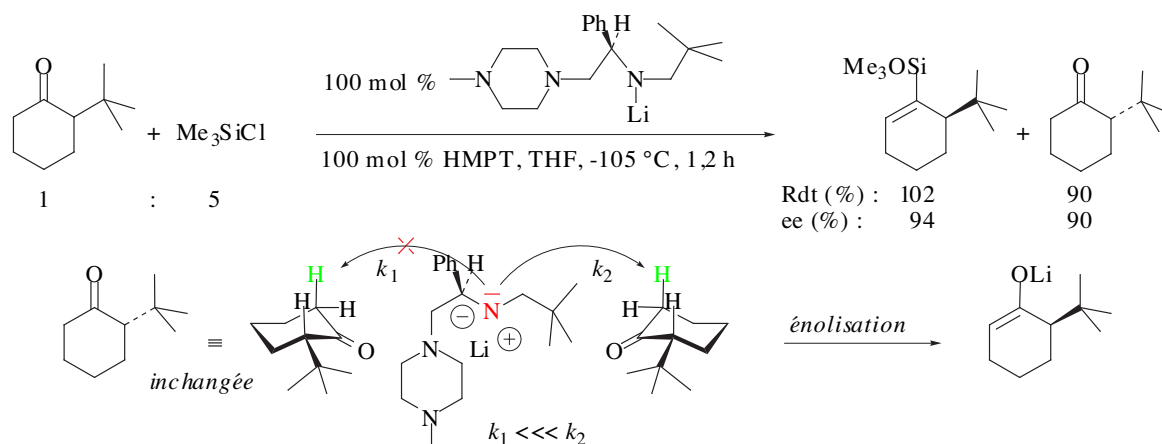
1. Les excès énantiomériques doivent être regardés avec circonspection, eu égard à leur détermination par polarimétrie (voir chap. 5, parag. 5.4.1).

2. Seul l'énantiomère majoritaire est représenté.

3. Cet amidure est trop encombré pour se montrer nucléophile vis à vis du triméthylchlorosilane à si basse température : il se comporte uniquement en base.

7.3 Dédoublage cinétique de cétones chirales

Certains amidures chiraux sont capables d'énoliser sélectivement un seul des énantiomères d'une cétone chirale racémique (tab. 7.3). Ce processus, nommé dédoublement cinétique, permet de préparer des éthers d'énols silyliques de bonne pureté énantiomérique.

Tableau 7.3 : Exemple de dédoublement cinétique d'une cétone chirale à l'aide d'un amidure de lithium^{1,2,3}

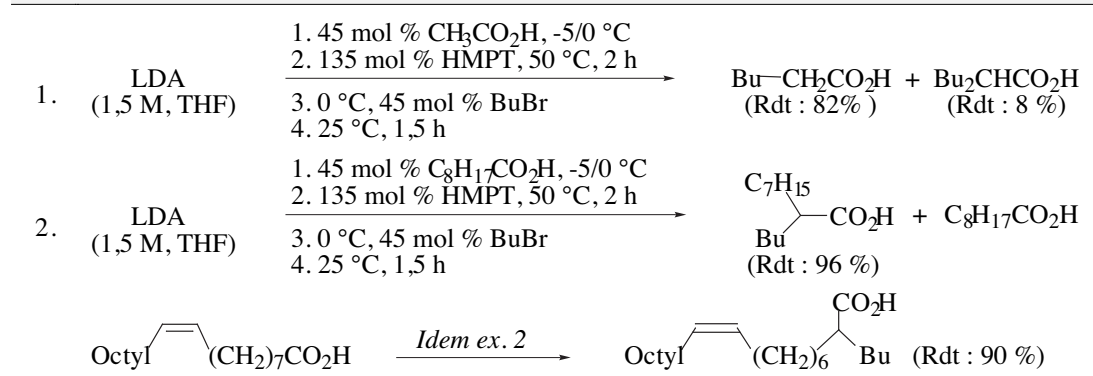
1. Les excès énantiomériques doivent être regardés avec circonspection, eu égard à leur détermination par polarimétrie (voir chap. 5, parag. 5.4.1).
2. Seul l'énantiomère majoritaire est représenté.
3. Le substrat est racémique. La réaction est un dédoublement cinétique dans lequel, *idéalement*, un seul des énantiomères du substrat devrait réagir. Le rendement *chimique* en éther d'énol silylique *R* est supérieur à 100 % parce qu'il contient 3 % de l'énantiomère *S*.

7.4 Enolisation d'autres classes de composés carbonylés

Les aldéhydes et les acides comportant au moins un hydrogène en α du carbonyle peuvent aussi être énolisés par certains amidures. Dans le cas des aldéhydes, la réactivité électrophile élevée du carbonyle impose l'emploi d'un amidure moins nucléophile que le diisopropylamidure de lithium et la méthode est malgré tout peu satisfaisante, parce que l'addition nucléophile de l'énolate ainsi formé sur l'aldéhyde présent dans le milieu (chap. 17, parag. 15.1) est presque aussi rapide que la déprotonation de ce dernier par l'amidure.

Avec les acides, la déprotonation de l'hydroxyle, qui est la plus rapide, impose l'emploi de deux moles d'amidure par mole d'acide, à moins que le monosel n'ait été préalablement formé par déprotonation avec un organolithium, méthode plus économique, mais techniquement plus délicate parce que les organolithiums s'additionnent sur les carboxylates (voir chap. 18, parag. 11.1).

Tableau 7.4 : Enolisations d'acides à l'aide d'amidures de lithium

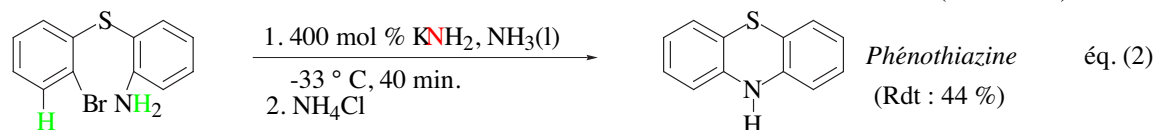
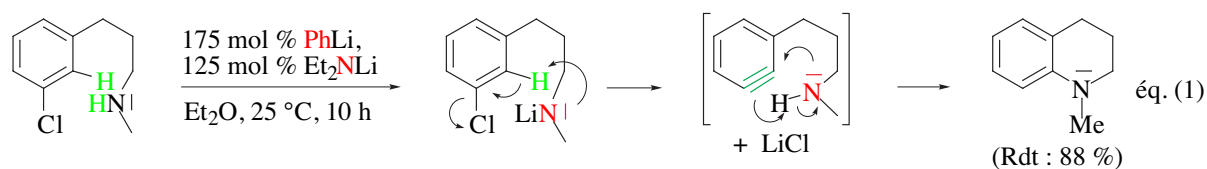


7.5 Déprotonations isomérisantes

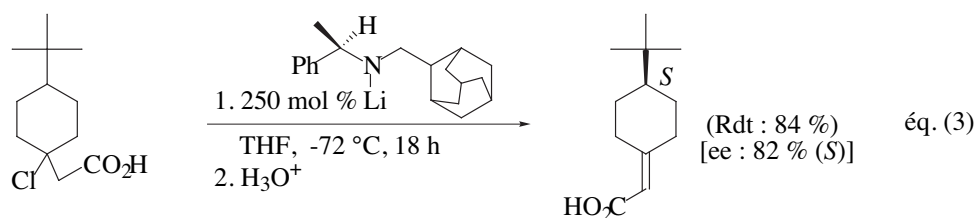
Les deux plus importantes réactions de cette famille sont l'isomérisation des oxiranes en alcools allyliques (chap. 14, parag. 7.4) et l'isomérisation des alcynes internes en alcynes terminaux à l'aide de l'aminopropylamidure de potassium (KAPA) (chap. 10, tab. 15).

7.6 Déshydrohalogénations

L'hexaméthylidisilylazane de sodium est un réactif d' α -élimination (chap. 12, tab. 7.1.2) dont l'emploi pour la préparation de carbènes semble de plus en plus fréquent. L'amidure de potassium est un agent de déshydrohalogénéation des halogénures aromatiques (chap. 11, parag. 8.5.2) ; il en est de même des autres amidures et cette propriété est mise à profit dans certaines synthèses d'hétérocycles azotés [éq. (1) et (2)].



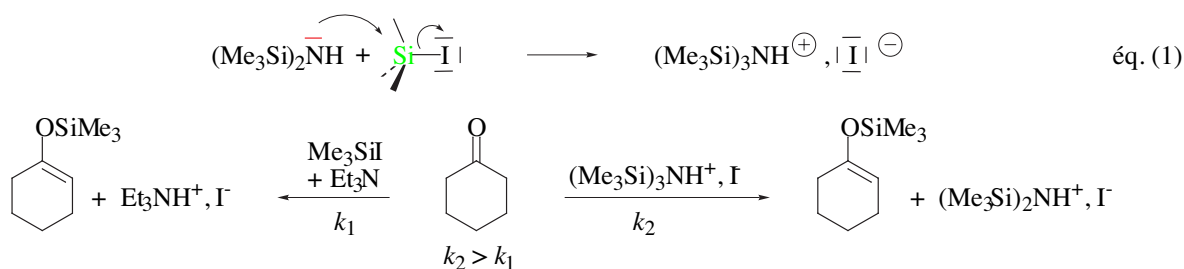
L'emploi d'amidures chiraux énantiopurs dans la préparation d'alcènes par β -élimination d'hydracides peut conduire à des produits énantiomériquement enrichis [éq. (3)]. Il est intéressant de noter que l'excès énantiomérique du produit dépend de la nature de l'halogène éliminé : il s'accroît quand sa nucléofugacité diminue, ce qui implique un état de transition plus proche d'une élimination E1cB, dans laquelle l'étape cinétiquement déterminante serait l'arrachement du proton. *C'est lorsque l'étape cinétiquement déterminante est l'arrachement du proton que la base en est la plus proche* ; les répulsions stériques sont alors maximales, ce qui optimise l'énantioselecton.



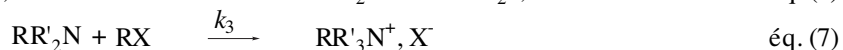
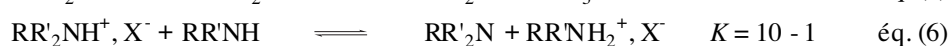
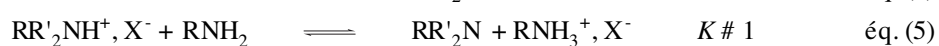
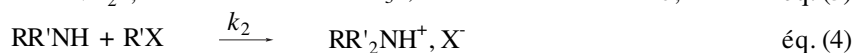
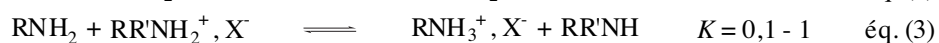
8. Applications des propriétés nucléophiles des amines et des phosphines

8.1 Réactions avec les dérivés halogénés à liaison $C(sp^3)$ -X ou $Si(sp^3)$ -X

Les trois classes d'amines aliphatiques, primaires, secondaires et tertiaires, réagissent avec les dérivés halogénés à liaison $C(sp^3)$ -X et les halosilanes. Avec ces derniers, la réaction des amines primaires et secondaires est rapide dès 0 °C (voir parag. 6.3.1). La réaction de l'hexaméthylidisilazane sur l'iodotriméthylsilane [éq. (1)] est d'ailleurs mise à profit dans la préparation des éthers d'énols silyliques à l'aide de ces réactifs [parag. 6.3.1, éq. (3) à (5)] : les deux réagissent avec les cétones, le premier en catalyse acide, le second en présence de triéthylamine, mais leur mélange est plus réactif que l'un ou l'autre de ses constituants, sans doute parce que l'hexaméthylidisilazane est meilleur nucléofuge que l'iodure.



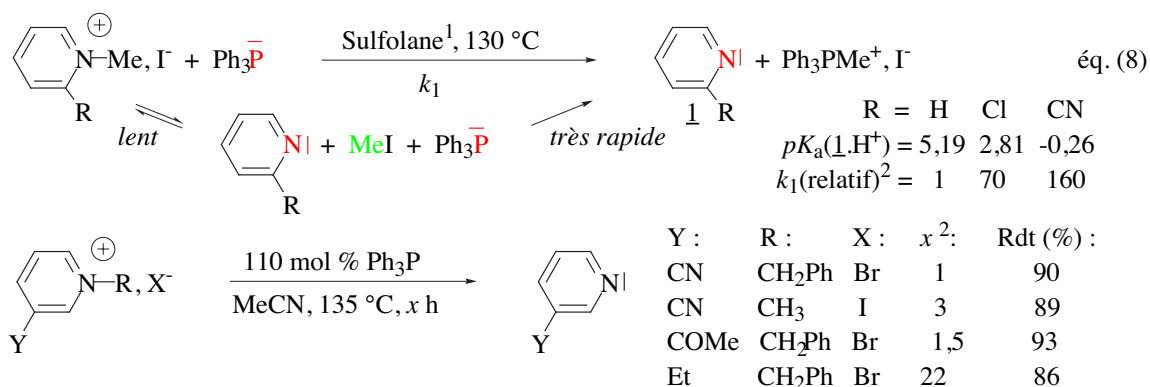
La réaction d'une amine primaire avec un dérivé halogéné primaire ou secondaire (fluorures exceptés) dans la stœchiométrie 1 : 1 donne généralement un mélange complexe [éq. (2) à (7)], par suite de la faible différence de basicité, *aux sens de Lewis et de Brønsted*, entre amines primaires, secondaires et tertiaires et du *caractère irréversible des alkylations successives*. L'utilité synthétique de cette réaction se limite donc à quelques applications :



- la préparation de sels d'ammoniums ou de phosphoniums quaternaires, parce que la réaction de l'équation (7), bien que la plus lente de toutes, est irréversible et provoque un déplacement (rétrogradation) de tous les équilibres établis dans le milieu réactionnel ; il suffit pour cela d'utiliser le dérivé halogéné dans un rapport stœchiométrique au moins égal au nombre d'hydrogènes de l'amine plus un et d'ajouter une base inorganique pour consommer l'hydracide formé ;
- la préparation de quelques amines tertiaires suffisamment encombrées pour qu'un rapport k_2 / k_3 élevé supprime la réaction de l'équation (7) ;
- la préparation d'amines secondaires, en utilisant un très gros défaut de dérivé halogéné et à la condition que l'amine primaire soit beaucoup plus volatile ou plus soluble dans l'eau que le produit, parce que la distillation est généralement le seul mode possible de séparation des constituants du milieu réactionnel (voir tab. 8.1, ex. 1). Si les réactions *intermoléculaires* entre amines et dérivés halogénés présentent un intérêt limité, les réactions *intramoléculaires* constituent une méthode de synthèse d'hétérocycles azotés.

A l'inverse des halosilanes, qui ne donnent pas de silènes, les dérivés halogénés tertiaires donnent des alcènes lorsqu'ils sont soumis à l'action des différentes classes d'amines dans des conditions suffisamment énergiques pour qu'une réaction soit observée.

Le phosphore est moins électro-négatif que l'azote (2,19 vs 3,04 dans l'échelle de Pauling) (chap. 1, tab. 2.3.3) et plus volumineux ; ses orbitales sont donc plus diffuses et ses électrons non liants placés dans une orbitale de plus haute énergie (PI_1 (NH_3) : -10,85 eV ; PI_2 (pyridine) : -10,25 eV ; PI_1 (PH_3) : -9,87 eV) [(voir chap. 6, tab. 3.3.1 (a)]. Ces deux paramètres ont des effets synergiques, qui doivent accroître la nucléophilie du phosphore relativement à celle de l'azote, ce que l'expérience vérifie. Incidemment, l'écart est suffisant pour que l'équilibre acido-basique (au sens de Lewis) ci-après soit totalement déplacé vers la droite et constitue une excellente méthode de *N*-déméthylation ou *N*-débénylation des hétérocycles azotés.



1. Sulfolane = tétraméthylènesulfone.

2. Les substituants ayant un effet attracteur net (CN, COMe, Cl) réduisent la basicité de l'azote, comme le montrent les pK_a des pyridiniums ($\underline{L}.H^+$) correspondants, *et* la nucléophilie de l'azote, comme le montre la réduction des durées de réaction relativement à celle observée avec le proton ou le groupement éthyle.

La plus utile des réactions des phosphines est la préparation de sels de phosphoniums (chap. 12, parag. 6.3.5), importants précurseurs d'ylures pour la réaction de Wittig (chap. 17, parag. 14.3.1) et, marginalement, agents de transferts de phases pour quelques réactions de substitution nucléophile (chap. 12, parag. 6.1.4).

Tableau 8.1 : Quelques exemples de substitutions nucléophiles d'amines et de phosphines sur des dérivés halogénés¹

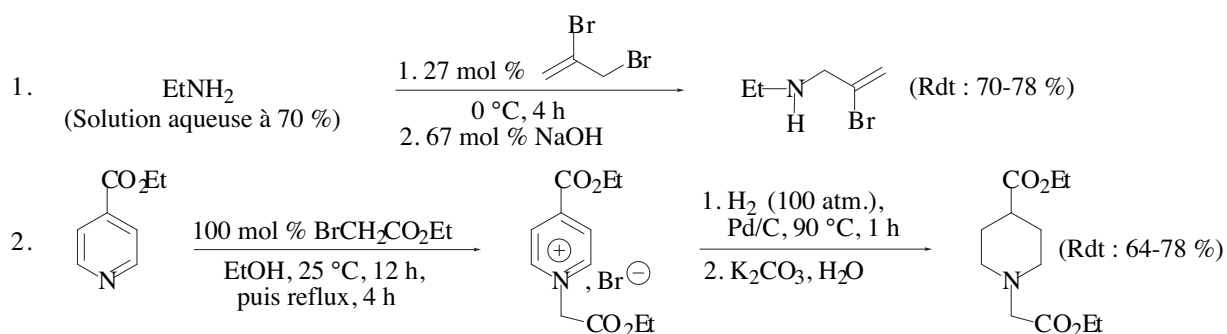
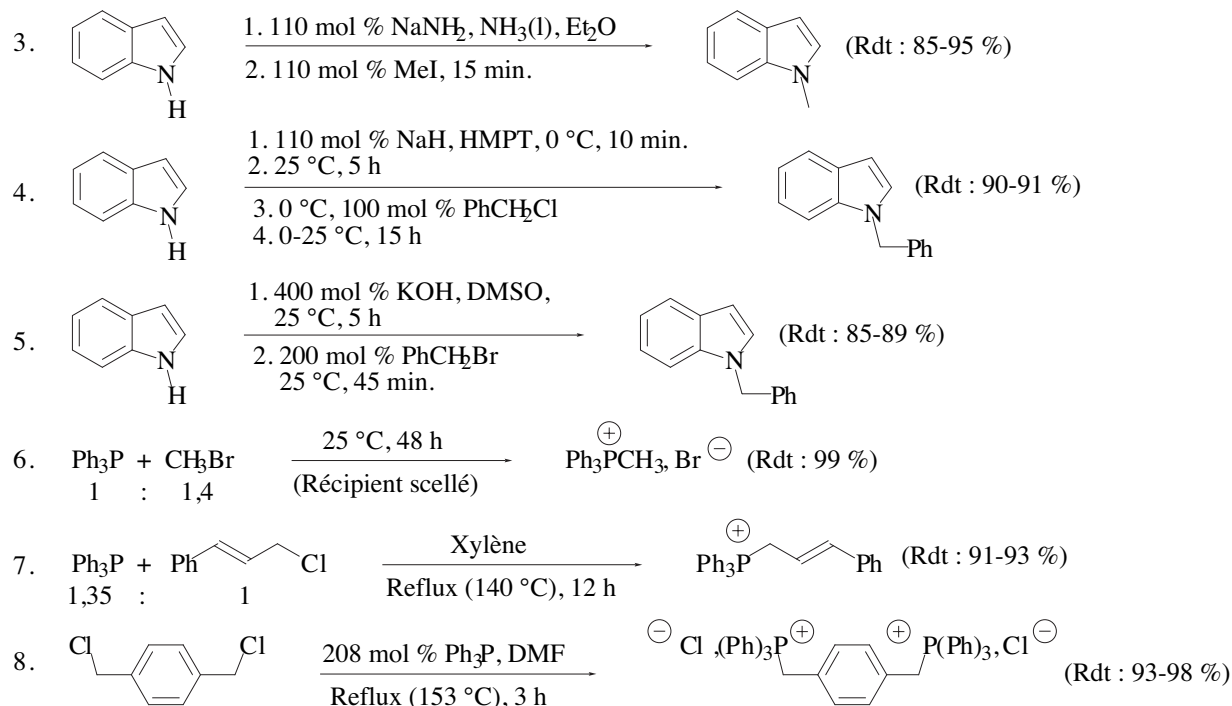


Tableau 8.1 : suite page suivante

Tableau 8.1 (suite) : Quelques exemples de substitutions nucléophiles d'amines et de phosphines sur des dérivés halogénés¹


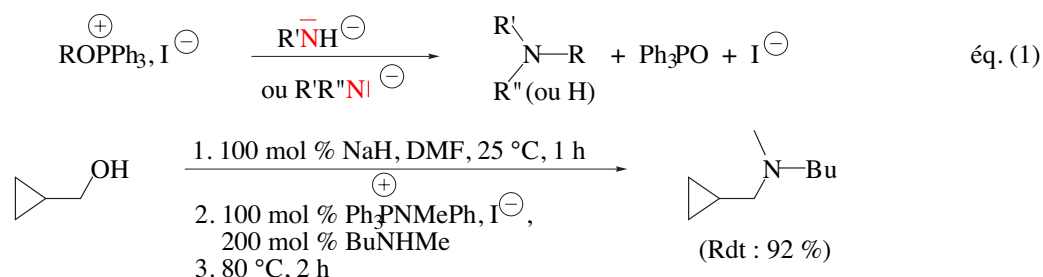
1. Voir aussi tableau 6.4.

L'impossibilité de maîtriser l'alkylation des amines explique l'importance de leurs méthodes indirectes de préparation :

- pour les amines primaires par alkylation des imides [méthode de Gabriel, chap. 12, tab. 6.3.1 (b)], via les azides, par substitution nucléophile bimoléculaire de l'ion azoture sur les dérivés halogénés [chap. 12, tab. 6.3.1 (a)], ou à partir des alcools [réaction de Mitsunobu, chap. 13, tab. 8.2.7] ;
- pour les amines secondaires et tertiaires via les imines [méthode dite de l'amination réductrice, chap. 17, parag. 6.3.5.2] ou par réaction des amines primaires ou secondaires sur les sels d'alkoxyphosphoniums (parag. 8.2) ;
- pour les amines tertiaires *N,N*-diméthylées via l'imine du formol (amination réductrice selon la méthode d'Eschweiler-Clark, chap. 17, parag. 6.3.5.2).

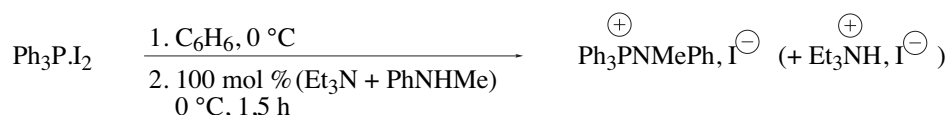
8.2 Réaction avec les sels d'alkoxytriphénylphosphoniums

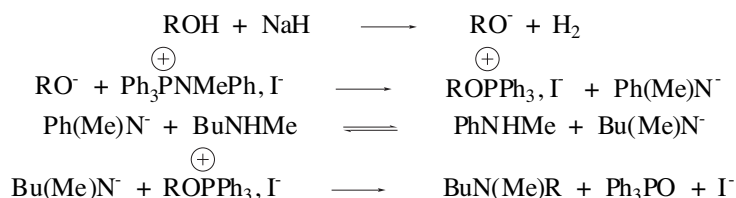
Dans son principe, cette réaction [éq. (1)] est similaire à la préparation des dérivés halogénés à partir des alcools, via les halogénures d'alkoxyphosphoniums (chap. 13, parag. 8.2.4). Il est toutefois indispensable que l'amine soit le meilleur nucléophile présent dans le milieu réactionnel, d'où l'usage d'un milieu dans lequel l'anion de l'amine est le nucléophile.



Alcools primaires + amines primaires ou secondaires : Rdt = 86-99 %

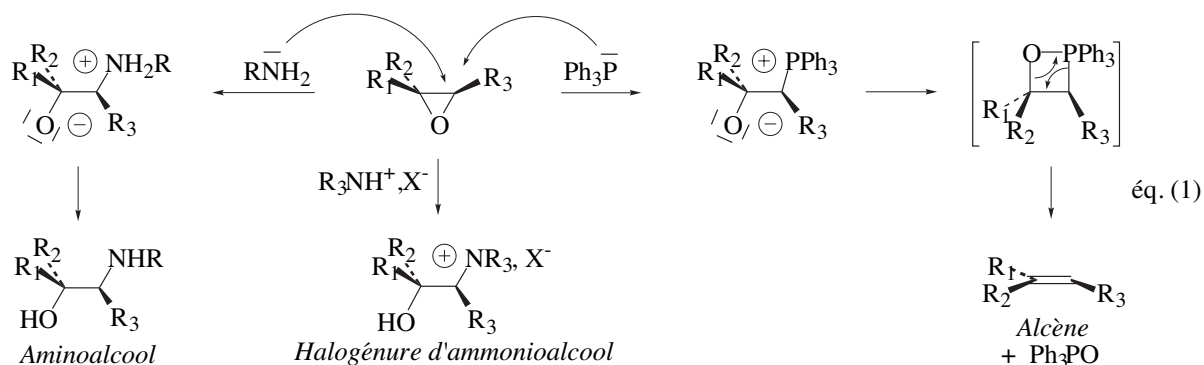
La séquence réactionnelle est détaillée ci-après :





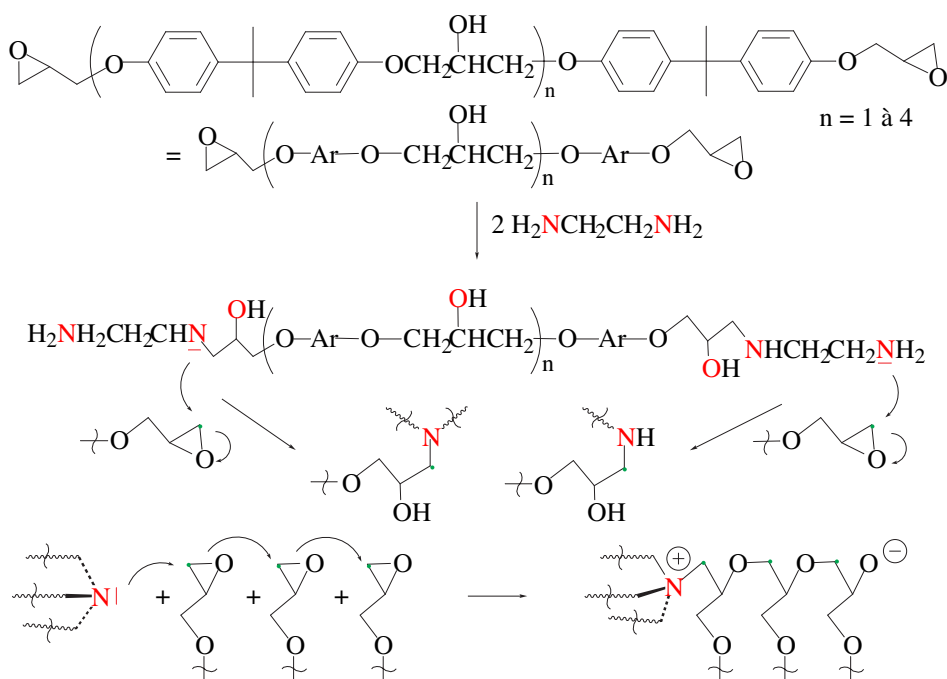
8.3 Réaction avec les oxiranes et l'aziridine

Toutes les classes d'amines, les phosphines tertiaires et les phosphites *ouvrent* les époxydes, mais les chemins réactionnels diffèrent ensuite fortement, par suite de la très forte oxophilie du phosphore [éq. (1)]. Comme avec les alcoolates (chap. 14, parag. 7.1) l'addition est fortement régiosélective, l'atome nucléophile se liant préférentiellement au carbone le moins encombré de l'oxirane.



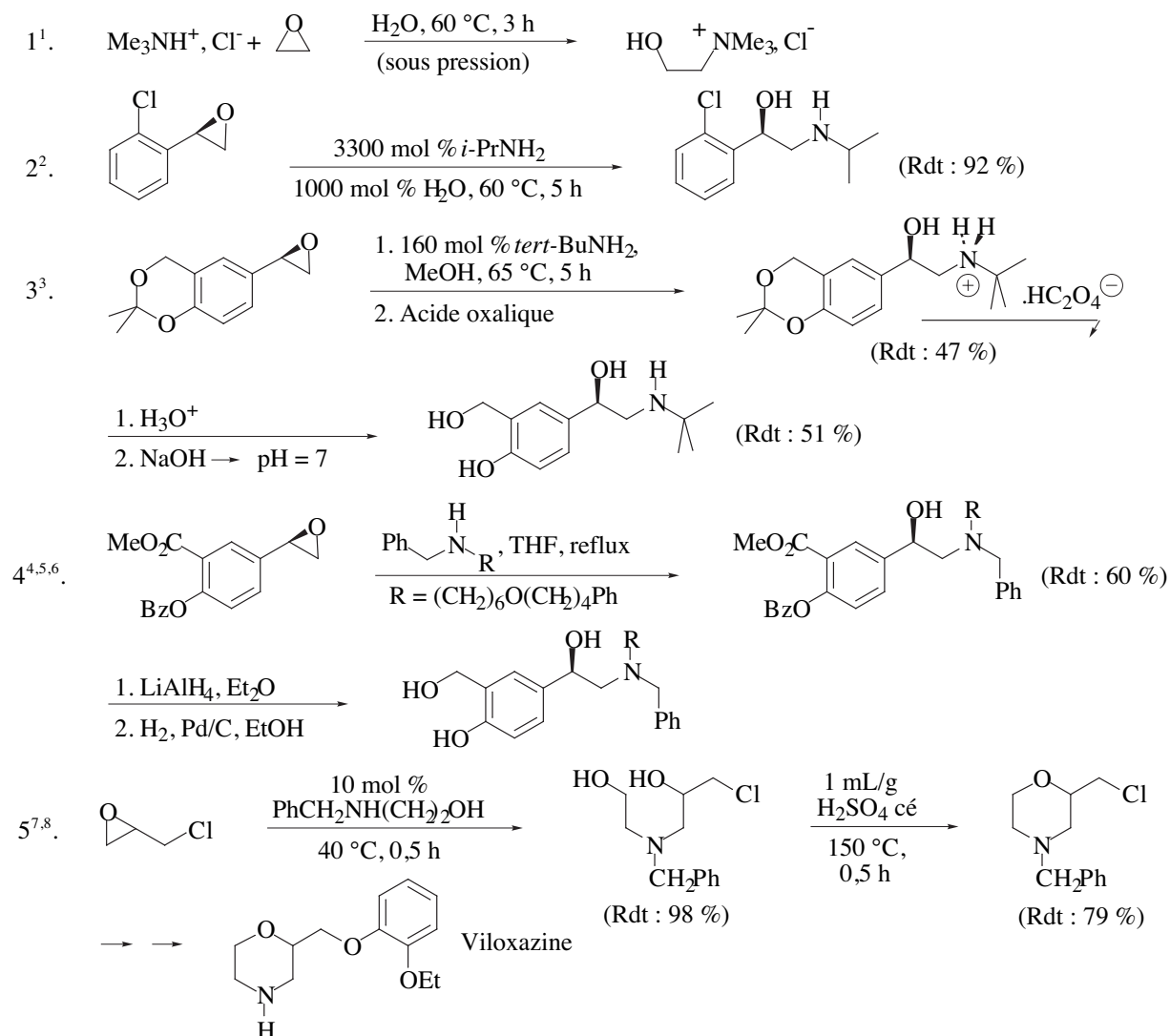
Les réactions entre amines et époxydes de bas poids moléculaires sont dangereuses, parce que quasi-explosives du fait de leur très forte exothermicité. Par exemple, l'addition sans précaution d'une amine primaire ou secondaire sur l'épichlorhydrine (chlorométhylloxirane) porte très vite la température du milieu réactionnel vers 350 °C, entraînant sa totale vaporisation, multipliant par environ 300 le volume occupé par celui-ci (en l'absence de toute décomposition !)⁴¹. Avec les époxydes de masse moléculaire plus élevée la réaction est parfaitement maîtrisable et constitue une méthode de préparation de β-aminoalcools ; elle connaît aussi une application industrielle majeure avec la préparation des résines et adhésifs dits « époxy » dont l'Araldite® est un représentant populaire⁴² [voir tab. 8.3 (a)]. Les amines tertiaires catalysent la polymérisation des époxydes [voir tab. 8.3 (a)].

Tableau 8.3 (a) : Etapes de la réticulation des résines et adhésifs dits « époxy »¹

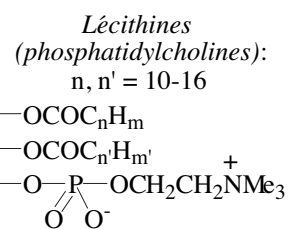


1. Si la polymérisation est réalisée à chaud, les hydroxyles peuvent aussi réagir sur les époxydes.

Tableau 8.3 (b) : Quelques réactions des amines avec les oxiranes



1. La préparation du chlorure de choline est la principale utilisation industrielle de la triméthylamine. La choline, isolée de la bile de bœuf par Strecker en 1849, est un constituant de certains phospholipides nommés lécithines (voir ci-contre) dont l'importance nutritionnelle a été reconnue dès 1930. Les carences en choline sont à l'origine de cirrhoses du foie et d'hémorragies rénales. La supplémentation en choline de l'alimentation des volailles industrielles, à raison d'un gramme par kilogramme de volaille et par semaine, est son principal débouché. L'acétylcholine est le médiateur des impulsions du nerf parasympathique ; ce neurotransmetteur assure aussi la transmission nerveuse générale.



2. Le produit est nommé (*R*)-(-)-clorprenaline ; commercialisé sous forme de chlorhydrate il est prescrit pour lutter contre les bronchites et l'asthme. Pour la préparation du substrat, voir chapitre 13, tableau 8.5.1, exemple 3.

3. Le produit est nommé (*R*)-(-)-albutérol ou lévalbutérol. Le sulfate de ce composé est commercialisé depuis plus de 40 ans sous forme racémique et prescrit pour lutter contre les bronchites et l'asthme (noms commerciaux : Ventoline®, Salbutamol®, Aerolin®, ...). L'énantiomère *R* est quatre vingt fois plus actif que le *S*. Il vient d'être montré que l'énantiomère *S*, qui réside plus longtemps dans l'organisme parce qu'il est métabolisé dix fois plus lentement que le *R*, accroît la fréquence et l'intensité des crises d'asthmes ; il a donc un effet néfaste sur le malade... (Voir aussi chap. 17, tab. 9.5.2 (b), ex. 2.)

4. Bz = benzyle (PhCH₂) ; ce groupement protecteur est éliminé par *hydrogénéolyse* dans la dernière étape. Le sous-produit est le toluène (PhCH₃).

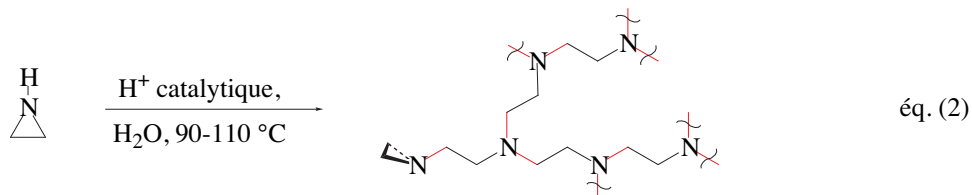
5. La réduction des esters par le tétrahydruroaluminat de lithium figure dans le chapitre 18, paragraphe 10.1.

6. Le produit est nommé (*R*)-(-)-salmétérol (Serevent®). Plus récent que les précédents, c'est aussi un bronchodilatateur très puissant et à longue durée d'action. L'énantiomère *R* est seul actif.

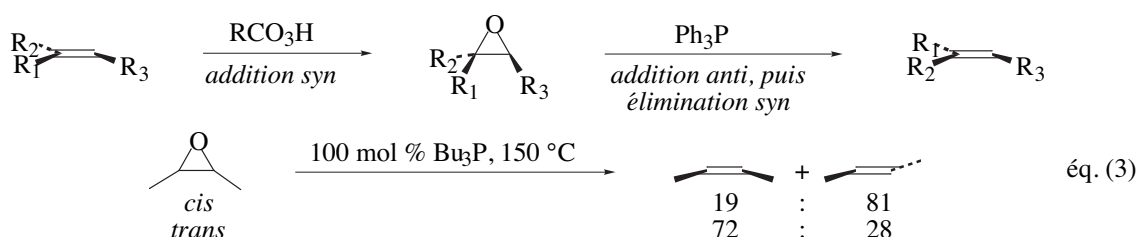
7. Le diol n'est pas purifié avant déshydratation.

8. La viloxazine est un antidépresseur commercialisé sous les noms Vivalan®, Vicilan®, ou Vivarint®.

En présence d'une quantité catalytique d'amine (primaire, secondaire ou tertiaire) l'aziridine polymérise spontanément et beaucoup plus violemment que ne le fait l'oxirane sous catalyse basique (chap. 14, tab. 7.1). Sauf en solution diluée, cette réaction a aussi un caractère *quasi-explosif*⁴³. Sous catalyse acide, en solution diluée, l'aziridine forme des polymères hautement ramifiés [éq. (2)], comportant environ 30 % de fonctions amine primaire, 40 % de secondaire et 30 % de tertiaire dont les molécules, de forme sphérique, ont une masse moléculaire de 10 000 à 20 000. Ces polymères sont utilisés pour la floculation^G des cations métalliques dans l'industrie papetière²⁸.



La réaction des triphényl- ou tributyl- phosphines, *nucléophiles mous*, sur les oxiranes, *électrophiles durs*, est beaucoup plus lente que celle des amines. Elle n'a lieu qu'à partir de 150 °C. Elle constitue la seconde étape [éq. (3)] d'une méthode d'inversion *imparfaite* de la configuration des alcènes :



Comme les alcènes produits dans cette réaction ne s'interconvertissent pas à cette température dans ce milieu réactionnel, la perte de stéréosélectivité provient très certainement d'une ouverture *réversible* de l'oxaphosphétane, situé sur le chemin réactionnel [voir éq. (1)], en aldéhyde (ou cétone) et ylure de phosphore. La reformation de l'oxaphosphétane à partir de l'aldéhyde (ou de la cétone) et de l'ylure de phosphore est le début de la réaction de Wittig (chap. 17, parag. 14.3.1) ; elle peut se faire selon deux approches non équivalentes énergétiquement, ce qui expliquerait la formation des deux alcènes stéréoisomères.

L'ouverture des oxiranes par les *sels de lithium* de phosphines secondaires (phosphanures), équivalents phosphorés des amidures de lithium, permet d'abaisser considérablement la température de réaction ; après quaternarisation de la phosphine [éq. (4)] (noter la réaction exclusive de l'iodométhane avec la phosphine en présence de l'alcoolate), l'inversion des alcènes est alors réalisée avec une très bonne stéréosélectivité [éq. (5)].

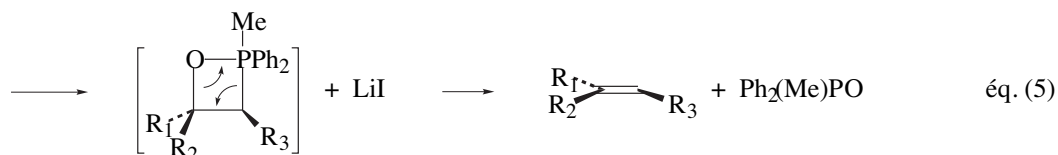
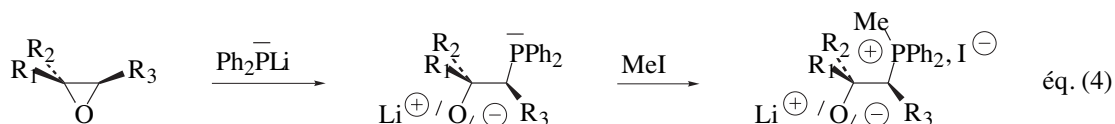


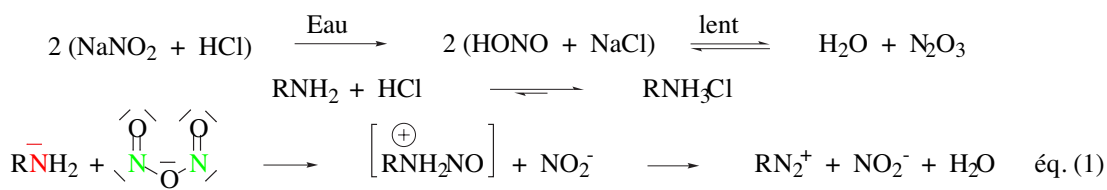
Tableau 8.3 (c) : Inversion des stilbènes et des oct-4-ènes *Z* et *E* à l'aide du diphénylphosphanure de lithium¹

$ \begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \\ \text{R}_1 \\ \diagdown \\ \text{R}_2 \end{array} \text{C} \begin{array}{c} \text{R}_3 \\ \diagdown \end{array} $	1. 95 mol % Ph ₂ P ⁻ Li ⁺ (1,15 M, THF) 25 °C, 15-20 h	$ \begin{array}{c} \text{R}_1 \\ \diagup \\ \text{R}_2 \end{array} \text{C}=\text{C} \begin{array}{c} \text{R}_3 \\ \diagdown \end{array} + \begin{array}{c} \text{R}_1 \\ \diagdown \\ \text{R}_2 \end{array} \text{C}=\text{C} \begin{array}{c} \text{R}_3 \\ \diagup \end{array} $	Rdt (%) :		
	2. 150 mol % MeI, 25 °C, 0,5 h				
	R ₁ = R ₂ = Ph, R ₃ = H			< 1 : > 99	95
	R ₁ = R ₃ = Ph, R ₂ = H			< 2 : > 98	95
	R ₁ = R ₃ = Pr, R ₂ = H			< 1 : > 99	95
R ₁ = R ₂ = Pr, R ₃ = H	< 1 : > 99	95			

1. La disparition de la couleur rouge du diphénylphosphanure de lithium signale la fin de la première étape.

8.4 Réactions avec l'acide nitreux

Avec les amines aromatiques (aniline, ...) cette réaction conduit à des sels d'aryldiazoniums (chap. 11, parag. 8.4) dont les applications sont très nombreuses (chap. 11, parag. 6.4, 8.5.3, 8.5.4). Les amines primaires aliphatiques réagissent d'une manière strictement analogue et produisent donc des sels d'alkyldiazoniums [éq. (1)], encore plus prompts que les sels d'aryldiazoniums à éliminer une molécule de diazote ; les ions carbéniums ainsi formés



peuvent ensuite évoluer selon plusieurs chemins réactionnels, éventuellement compétitifs, comme dans les substitutions nucléophiles monomoléculaires (attaque d'un nucléophile, transposition, élimination d'un proton) (voir chap. 6, parag. 3.4.1.1 et aussi chap. 13, parag. 7.1). L'absence de sélectivité de telles réactions leur ôte presque tout intérêt à l'exception notable des cas où la molécule d'amine contient un autre centre nucléophile susceptible d'intercepter le cation dès sa formation ou d'assister le départ du diazote par une substitution nucléophile interne (S_{Ni}) [éq. (2)].

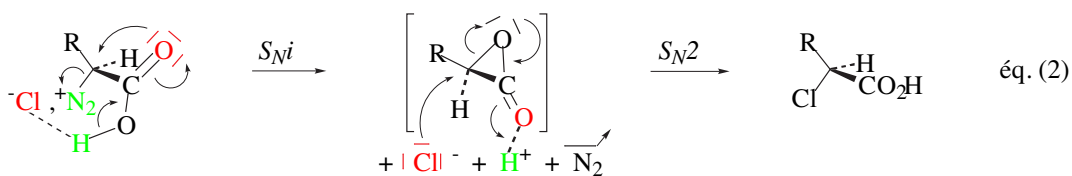
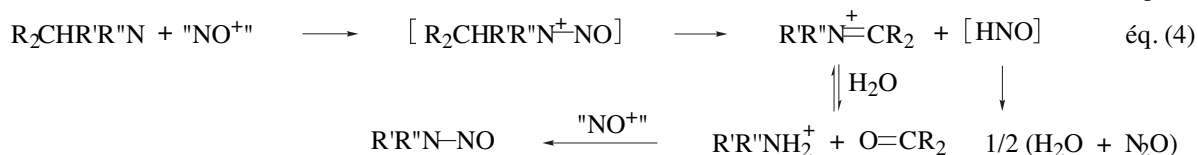


Tableau 8.4 : Substitutions nucléophiles stéréosélectives sur des sels d'alkyldiazoniums

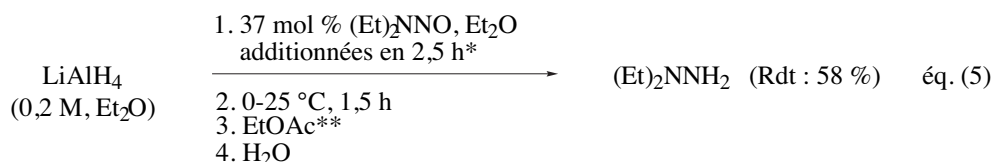
1 ^{1,2,3} .		1. 800/1200 mol % HCl aq. 5 M, 0 °C 2. 160 mol % NaNO ₂ aq. 4 M 3. 0-5 °C, 5 h 4. 66 mol % Na ₂ CO ₃		R : Me <i>i</i> Pr (<i>S</i>)-CH(Me)Et	Rdt (%) : 58-70 57-67 53-65	ee/ed (%) : 95,6 97,7 98,3
2 ⁴ .		1. H ₂ O (1 L/mole) 2. 120 mol % HNO ₂ 3. 25 °C, 15 h		(Rdt : 70 %) (ee : 100 %)		

- Le volume de solution acide est celui nécessaire pour dissoudre le chlorhydrate de l'aminoacide à 20 °C.
- L'ajout de carbonate vise à détruire des adduits acide carboxylique / oxydes d'azote dont la présence nuit au rendement.
- La composition de l'acide 2-chloro-3-méthylpentanoïque est : 2*S*,3*S* : 99,0 % ; 2*R*,3*S* : 0,8 % ; 2*S*,3*R* : 0,2 % ; 2*R*,3*R* : # 0 %.
- La solution d'acide nitreux est obtenue par additions simultanées de solutions aqueuses respectivement 2 M en nitrite de sodium et 1 M en acide sulfurique. Le seul nucléophile efficace présent dans le milieu réactionnel est donc la seconde fonction acide carboxylique et la seconde substitution nucléophile est aussi une S_{Ni} .

Les amines secondaires et tertiaires⁴⁴ s'additionnent aussi sur l'acide nitreux [éq. (3) et (4)]. L'intérêt synthétique de la réaction des amines tertiaires est des plus réduits⁴⁴. Par contre, la réaction des amines secondaires est importante à plusieurs titres, parce que les *N*-nitrosoamines ainsi formées sont stables :



- Leur réduction⁴⁵, par exemple par le tétrahydroaluminat de lithium [éq. (5)] ou par le zinc en milieu acide chlorhydrique, est l'une des principales méthodes de préparation des hydrazines *N,N*-dialkylées.



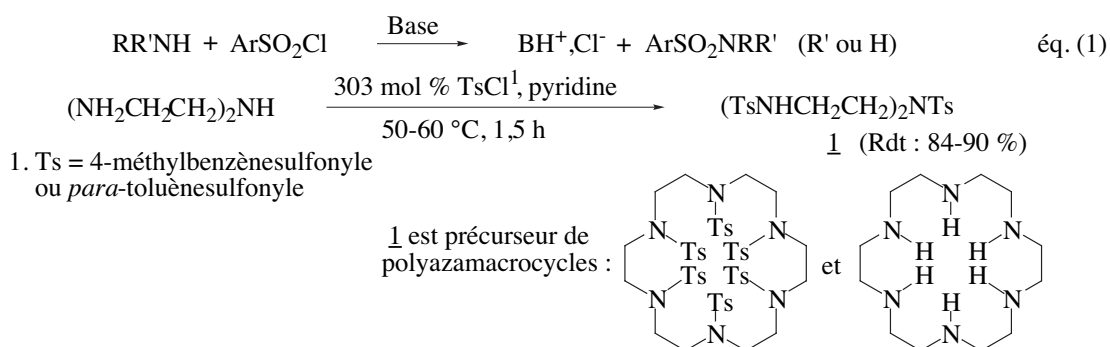
* Cette réaction est dangereuse : après une période de latence variable, elle a tendance à s'emballer sous l'effet de sa thermicité. La durée d'addition est comptée à partir du moment où la thermicité s'est manifestée.

** L'acétate d'éthyle détruit l'excès d'hydrure (chap. 18, parag. 10).

- Leur ingestion ou leur formation *in vivo* par métabolisation d'amines secondaires non biogéniques (par exemple la nicotine du tabac - parag. 4.3 -) est un très puissant facteur de cancérogenèse : leur dégradation *in vivo* se traduit par l'apparition de monoalkyl-*N*-nitrosoamines génératrices d'ions carbéniums [éq. (1)], capables d'alkyler l'ADN (mutation) (voir chap. 14, tab. 4.3 et réf. 46).

8.5 Réactions avec les chlorures d'alkyl- et d'aryl- sulfonyles et avec le phosgène

L'action des amines non tertiaires sur les chlorures d'alkyl- et d'aryl- sulfonyles est similaire à celle des alcools (chap. 13, parag. 8.2.1). Elle conduit à des sulfonamides [éq. (1)], famille de composés comportant un grand nombre de molécules dotées de propriétés antibiotiques [chap. 11, tab. 6.3 (c)]⁴⁷.



Les amines primaires, aliphatiques ou aromatiques, réagissent dès 0 °C avec le phosgène, COCl₂, (*formellement*, le dichlorure d'acide de l'acide carbonique, H₂CO₃ ; ce composé, utilisé comme *gaz de combat*, est très toxique - concentration maximum admissible sur les lieux de travail : 0,1 ppm -) ; le mécanisme de cette réaction est discuté dans les paragraphes 5.4 et 7.1.3.1 du chapitre 18. Le produit, instable thermiquement, se déchlorhydrate spontanément à partir de 100 °C en isocyanate d'alkyle ou d'aryle [éq. (2)].



Le carbone *sp* des isocyanates, comme celui des cétènes, est un puissant centre électrophile. Les isocyanates réagissent à température ambiante avec de nombreux nucléophiles dont l'eau, les alcools et les amines. L'addition de triols de hautes masses moléculaires (chap. 14, tab. 7.1, ex. 2) sur les 2,4- et 2,6- diisocyanatotoluènes (TDI), 4,4'-diisocyanatodiphénylméthane (MDI) ou 1,6-diisocyanatohexane constitue l'étape clé de la préparation des polyuréthanes réticulés [parag 4.2.2.3 et tab. 8.5 (b)].

Tableau 8.5 (a) : Quelques exemples de préparation d'isocyanates

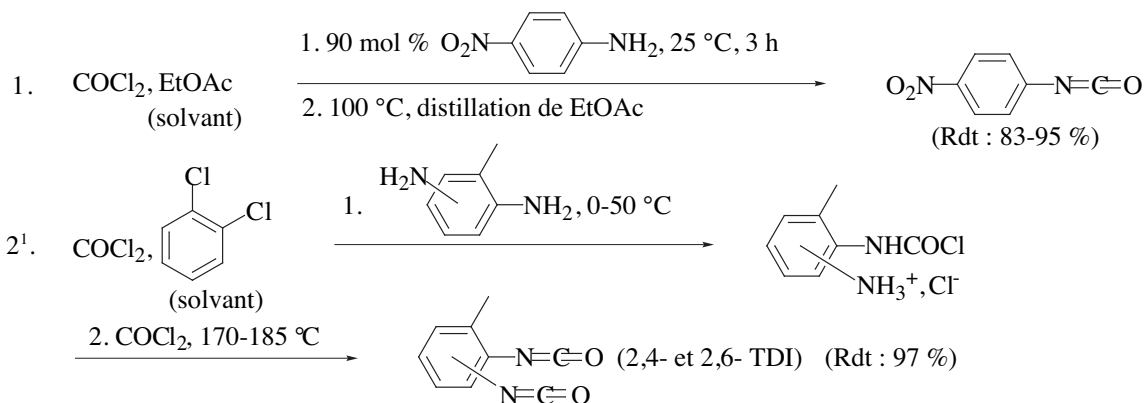


Tableau 8.5 (a) : suite page suivante

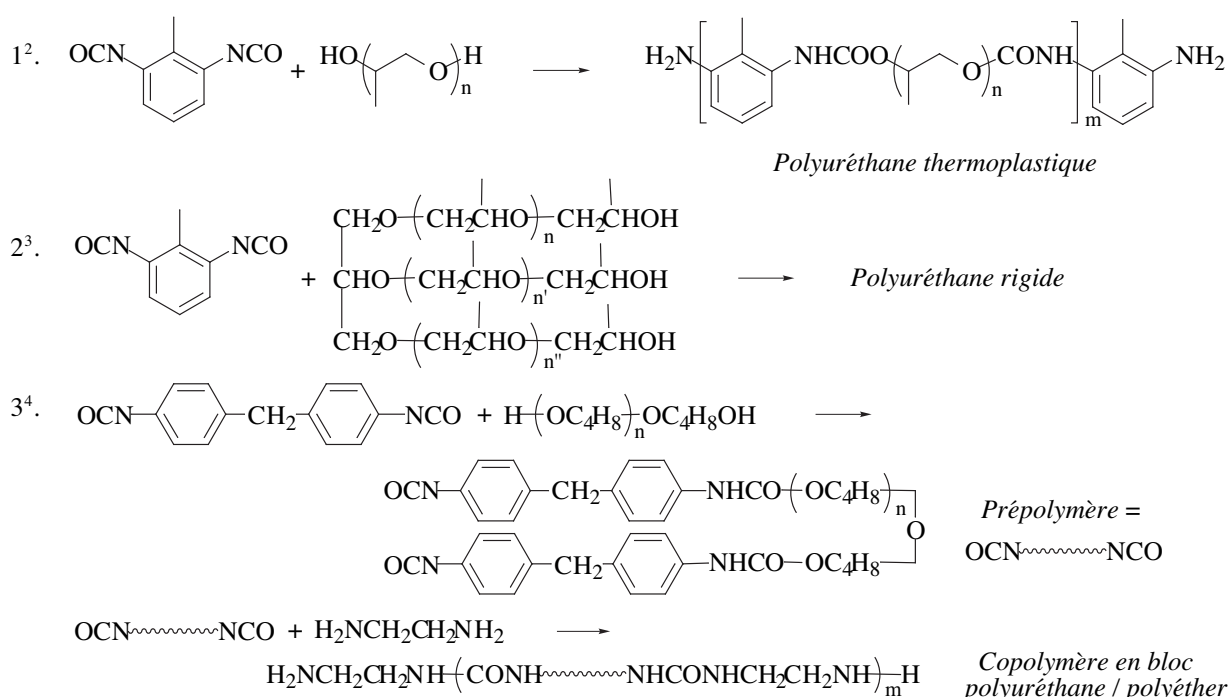
Tableau 8.5 (a) (suite) : Quelques exemples de préparation d'isocyanates

3 ² .	$\text{Cl}^-, \text{H}_3\text{N}^+(\text{CH}_2)_6\text{NH}_3^+, \text{Cl}^- + \text{COCl}_2$	$\xrightarrow[2. 100^\circ\text{C}]{1. 30^\circ\text{C}, 24\text{ h}}$	$\text{OCN}(\text{CH}_2)_6\text{NCO}$
4 ^{2,3} .	$\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_6\text{NH}_2 + \text{COCl}_2$, toluène (solvant)	$\xrightarrow[2. 200\text{ mol \% NaOH aq. à } 40\%]{1. 0^\circ\text{C}}$	$\text{OCN}(\text{CH}_2)_6\text{NCO}$ (Rdt : 90 %)

1. Méthode industrielle de préparation du mélange des 2,4- et 2,6- diisocyanatotoluènes (TDI).

2. Méthode industrielle de préparation du 1,6-diisocyanatohexane. L'emploi du chlorhydrate, en diminuant la concentration en amine libre dans le milieu réactionnel, ralentit la réaction entre celle-ci et le chlorocarbamate (RNHCOCl) formé intermédiairement, ce qui permet d'obtenir un diisocyanate plus pur.

3. Méthode industrielle la plus performante de préparation du 1,6-diisocyanatohexane. En présence de soude, la réaction entre l'amine et le phosgène est instantanée. Ce diisocyanate fait partie des isocyanates toxiques⁴⁸. (L'isocyanate de méthyle, l'un des plus toxiques d'entre eux, est responsable de la catastrophe de Bophal (Inde, 1984) : voir chap. 18, parag. 7.1.3.1.)

 Tableau 8.5 (b) : Préparation de polyuréthanes¹


1. Le terme uréthane est synonyme de carbamate. Ceux-ci sont des esters de l'acide carbamique, $\text{H}_2\text{NCO}_2\text{H}$. Noter la présence aux extrémités des chaînes de groupements amino, résultant de l'hydrolyse volontaire, ou par l'humidité de l'air, des fonctions isocyanates terminales ($\text{RNCO} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow [\text{RNHCO}_2\text{H}] \rightarrow \text{RNH}_2 + \text{CO}_2$).

2. Avec des comonomères difonctionnels, le copolymère se présente sous forme de longues chaînes entremêlées. Expandé à l'aide d'un gaz (dioxyde de carbone provenant de l'hydrolyse volontaire d'une partie des fonctions isocyanates - voir note 1 - ou fréon), il donne des mousses isolantes dont les coefficients de conductivité sont parmi les plus bas (les meilleurs) des matériaux industriels isolants.

3. Avec un comonomère trifonctionnel, le copolymère est réticulé : sa structure tridimensionnelle lui confère insolubilité et rigidité (relative).

4. Avec des comonomères difonctionnels, le copolymère en blocs⁶ se présente sous forme de longues chaînes dans lesquelles alternent des parties polyuréthanes rigides et des parties polyéthers souples, typiques des Spandex®. Après filage, l'élasticité de ce matériau élastomérique est augmentée par crêpage. Les parties rigides y jouent un rôle similaire à celui des ponts disulfures dans les caoutchoucs vulcanisés (chap. 9, parag. 9.1.2), et bien que solubles dans les solvants organiques, il se comporte comme un élastomère virtuellement réticulé.

8.6 Oxydation des amines et des phosphines

Les feux follets, parfois visibles la nuit dans les zones marécageuses, résultent de l'inflammation spontanée à l'air du phosphane (ou phosphine, PH_3) émanant de la terre. Les trialkylphosphines sont, quant à elles, beaucoup moins oxydables et d'autant moins que leur masse moléculaire s'accroît. Il serait néanmoins tout à fait imprudent

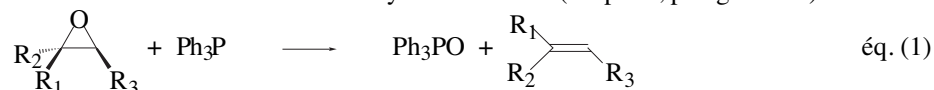
de les chauffer en présence d'air : la tributylphosphine, par exemple, donne des signes d'oxydation spontanée (« fumées blanches » d'oxyde de phosphine) à 150 °C en présence de traces d'air.

L'ammoniac est beaucoup moins oxydable que la phosphine, mais le nitrate d'ammonium est néanmoins un composé potentiellement explosif parce qu'il renferme à la fois un oxydant puissant, l'acide nitrique (azote +V), et un réducteur, l'ammoniac (azote -III) (dernière explosion en date : usine AZF, Toulouse, 2001). Les risques d'inflammation lors de la préparation du réactif de Sarett $[\text{CrO}_3 \cdot (\text{pyridine})_2]$ (chap. 13, parag. 8.4.1.2) ont la même origine.

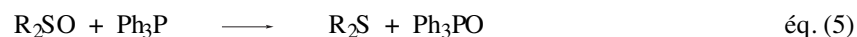
À côté de ces oxydations brutales sans intérêt, *mais pas sans danger*, il existe des oxydations ménagées des amines ou des phosphines, qui présentent un intérêt en synthèse.

8.6.1 Applications des propriétés réductrices des phosphines

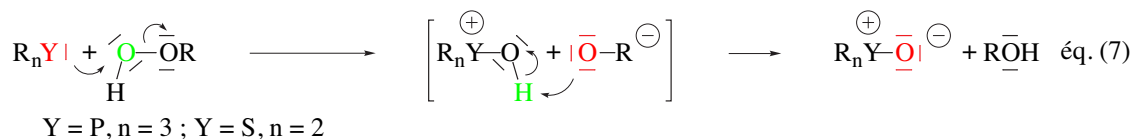
Dans l'équation (1) du paragraphe 8.3, l'*intermédiaire* zwitterionique ou bêtaïne résultant de l'attaque nucléophile de la phosphine sur l'oxirane évolue et donne un hétérocycle tétraatomique nommé oxaphosphétane dans lequel le phosphore est pentavalent, situation interdite à un atome d'azote. Toutefois, le zwitterion aurait pu se montrer aussi stable que celui résultant de l'ouverture d'un oxirane par une amine tertiaire. La différence dans le devenir de ces deux zwitterions provient de la très forte oxophilie du phosphore, l'ordre de grandeur de l'énergie d'une liaison P-O étant de 360 kJ mol⁻¹, valeur à comparer aux énergies des liaisons N-O (170-210 kJ mol⁻¹) C-O (340-360 kJ mol⁻¹), Si-O(C) (530 kJ mol⁻¹), ce qui constitue un facteur *enthalpique* d'exergonicité^G important pour la cyclisation. La fragmentation de l'oxaphosphétane a la même origine (énergie d'une liaison P=O : 540 à 590 kJ mol⁻¹) et le bilan global de la réaction est une réduction de l'époxyde par la phosphine, qui s'est donc oxydée [éq. (1)]. Cette fragmentation est une réaction très importante : c'est aussi la dernière étape de la réaction de Wittig, qui convertit régio- et stéréo- sélectivement les cétones et les aldéhydes en alcènes (chap. 17, parag. 14.3.1).



Les phosphanes réduisent très rapidement les hydroperoxydes, même aux températures négatives, et les peroxydes⁴⁹, quoique moins rapidement. Ce sont des réducteurs plus énergiques que les sulfures : ceux-ci réduisent les hydroperoxydes lentement à 0 °C et les peroxydes très lentement ou pas du tout à 25 °C [voir chap. 8, parag. 11.2, éq. (5) et (6)]. Les sulfoxydes sont d'ailleurs réduits par les phosphines⁵⁰ [éq. (5)], de même que les oxydes d'amines⁵⁰ [éq. (6)].



La réduction des hydroperoxydes par les phosphines (ou les sulfures) procède par substitution nucléophile sur l'oxygène électrophile [éq. (7)].



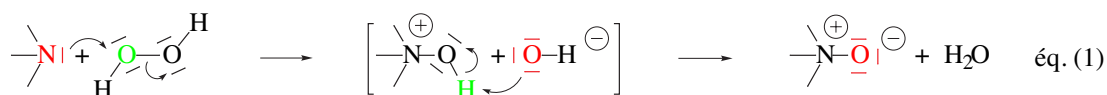
L'application la plus importante de cette propriété est la réduction des ozonides, des peroxydes ou des hydroperoxydes formés dans l'ozonolyse des alcènes (chap. 8, parag. 11.2). L'élimination de l'oxyde de phosphine sous-produit dans ces réactions est toutefois plus délicate que celle du diméthylsulfoxyde, soluble dans l'eau, sous-produit lorsque le sulfure de méthyle est le réducteur d'un hydroperoxyde.

8.6.2 Applications des propriétés réductrices des amines

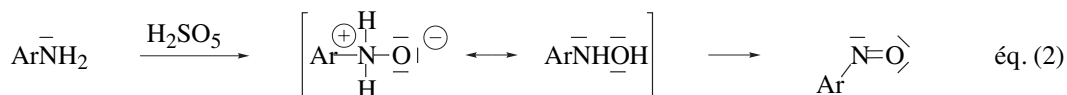
Il existe une différence fondamentale entre les utilisations pratiques des propriétés réductrices des amines et des phosphines. Celles-ci sont le plus souvent employées comme agents réducteurs (parag. 8.6.1) (et l'oxyde de phosphine est un sous-produit à jeter), tandis que celles là ne le sont pas ; par contre, les produits de leur oxydation sont utilisés comme oxydants doux, ou comme substrats dans diverses réactions.

L'oxydation des amines peut être réalisée par de nombreux réactifs. Le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂, présent dans l'eau oxygénée), les peracides carboxyliques (RCO₃H) et l'acide persulfurique (acide de Caro, H₂SO₅) sont les

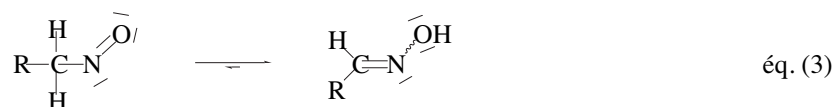
oxydants les plus communs⁵¹. Toutes les classes d'amines donnent cette réaction dont le mécanisme, dans sa première étape [éq. (1)] est identique à celui de la réaction des phosphines avec les hydroperoxydes [parag. 8.6.1, éq. (7)]. La suite de la réaction, qui dépend de la structure des amines, est examinée ci-après.



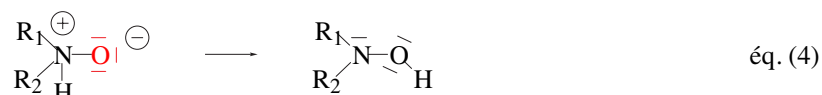
- Les amines primaires aromatiques donnent des hydroxylamines, oxydées in situ en nitrosoarènes [éq. (2)].



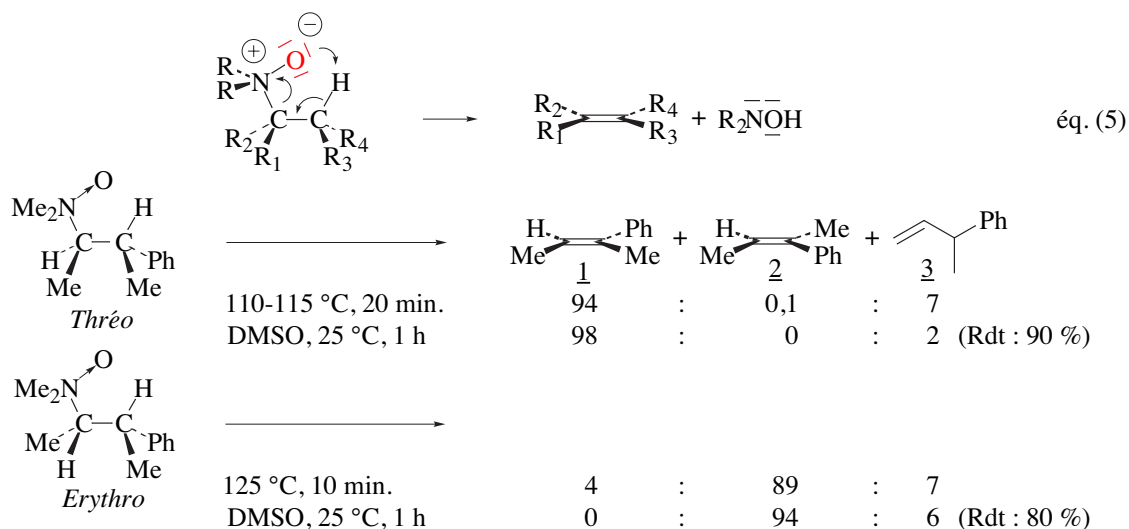
- Les amines primaires aliphatiques, en l'absence d'hydrogène en α de l'azote, évoluent comme les amines primaires aromatiques [éq. (2)]. Celles qui présentent un hydrogène en α donnent des oximes [éq. (3)], plutôt préparés par action de l'hydroxylamine, NH_2OH , sur l'aldéhyde RCHO (chap. 17, parag. 6.3.3).



- Les amines secondaires donnent des hydroxylamines N,N -dialkylées non oxydables dans ces conditions [éq. (4)]. Cette réaction constitue une méthode de synthèse de ces composés.



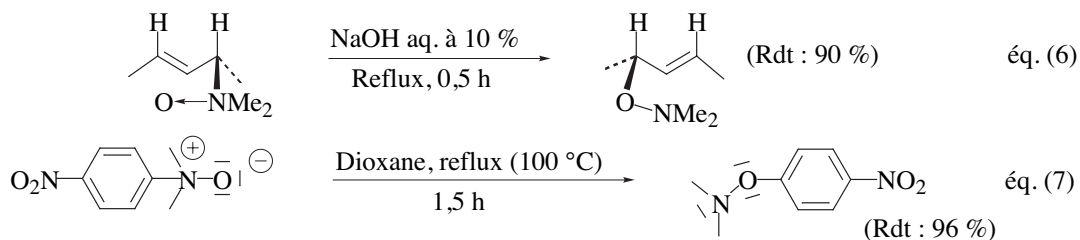
- Les amines tertiaires présentant au moins un hydrogène en β de l'azote donnent des oxydes d'amines fragmentables thermiquement⁵² en alcène et hydroxylamine [éq. (5)]. Cette réaction, découverte par A. C. Cope en 1949, est nommée « réaction de Cope », expression qui ne doit pas être confondue avec « transposition de Cope », autre réaction découverte par ce chimiste (chap. 9, parag. 10). La réaction de Cope doit son intérêt à sa facilité : elle est spontanée à température ambiante dans le diméthylsulfoxyde ou le tétrahydrofurane et stéréosélective, l'alcène résultant d'une élimination *syn* de l'hydrogène et du groupe azoté. Il est toutefois probable que les méthodes de préparation d'alcènes développées plus récemment (par exemple les carbométallations d'alcynes (chap. 10, parag.



9, 10, 11, 12.2) réduisent considérablement la fréquence d'emploi de cette réaction, de même que la réaction de Wittig (chap. 17, parag. 14.3.1) a rendu presque désuète la dégradation d'Hofmann des hydroxydes d'ammoniums quaternaires (chap. 12, tab. 7.2.5, ex. 11).

- Les amines tertiaires dépourvues d'hydrogène en β de l'azote donnent des oxydes d'amines *transposables thermiquement* en hydroxylamines O -substituées, la réaction étant particulièrement facile lorsqu'un groupe allyle ou benzyle peut migrer [éq. (6)]. Le transfert de chiralité de l'équation (6) n'a pas un caractère général, dans la mesure

ou de nombreuses *O*-allylhydroxylamines s'épimérisent rapidement dans les conditions de leur formation. La migration des groupements aryles appauvris par un substituant attracteur en para est elle aussi possible [éq. (7)].



8.6.2.1 Applications des propriétés oxydantes des *N*-oxydes d'amines

Les *N*-oxydes des azacycloalcanes penta- à déca- atomiques donnent facilement la réaction de Cope, à l'exception de ceux des cycles hexaatomiques (pipéridine, par exemple), pour lesquels la *syn*-élimination est défavorisée par la position décalée des atomes vicinaux. C'est pourquoi le *N*-oxyde de la *N*-méthylmorpholine, **1**, est commercial. Son usage le plus important est son emploi comme oxydant stœchiométrique dans les dihydroxylations d'alcènes en présence de quantités catalytiques de tétraoxyde d'osmium (tab. 8.6.2.1, ex. 2 à 4) (Depuis peu, le ferricyanate de potassium lui est souvent préféré.). Son aptitude à époxyder les alcènes appauvris est de découverte récente (1995) (tab. 8.6.2.1, ex. 5).

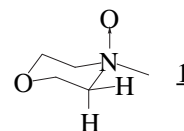
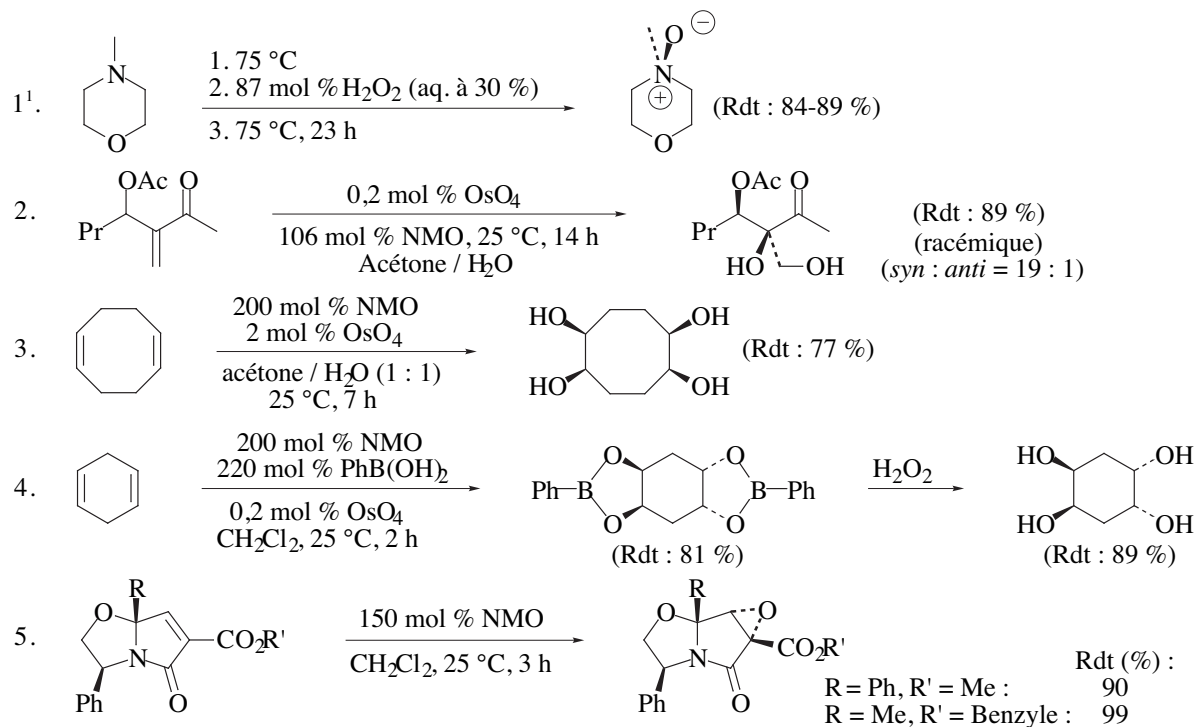


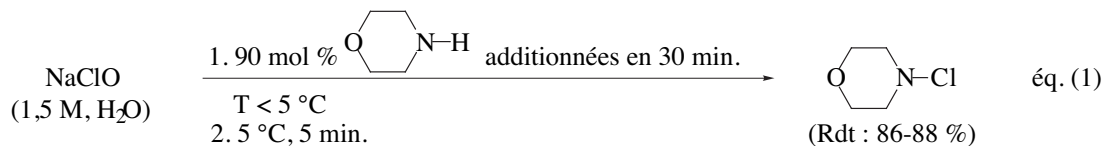
Tableau 8.6.2.1 : Oxydations d'alcènes en présence de *N*-oxyde de la *N*-méthylmorpholine



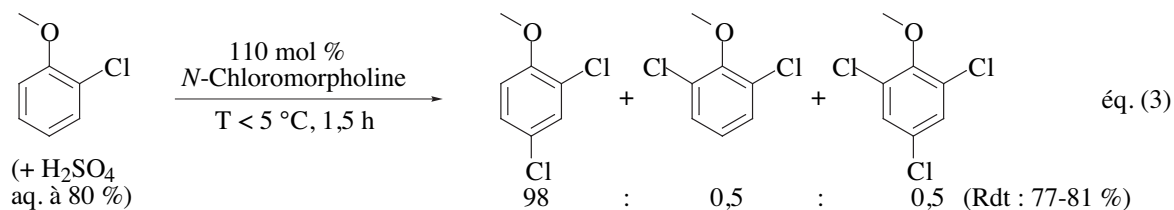
1. Méthode classique de préparation du *N*-oxyde de la *N*-méthylmorpholine (en abrégé : NMO).

8.6.2.2 Applications des propriétés oxydantes des *N*-chloroamines

Les amines sont oxydées très rapidement par l'hypochlorite de sodium à 0 °C ; les produits sont des *N*-chloroamines ou des *N*-chlorammoniums [éq. (1) et (2)] plutôt instables (ils ne se conservent pas à température



ambiante). Ce sont des oxydants beaucoup plus sélectifs que le dichlore ou l'acide hypochloreux vis à vis des composés aromatiques riches en électrons. En particulier, phénols et éthers de phénols dont l'oxydation par le dichlore ou l'acide hypochloreux est peu régiosélective et fréquemment accompagnée de polychloration (chap. 11, parag. 6.1.3), donnent, avec les *N*-chloroamines, le dérivé de *para*-substitution avec une excellente sélectivité [éq. (3) et tab. 8.6.2.2 (a)].


 Tableau 8.6.2.2 (a) : Quelques exemples d'halogénéation de phénols et anisoles avec la *N*-chloropipéridine^{1,2}

Substrat	Rendement (%)	Distribution des produits (%)
Phénol	98	2-Chlorophénol + 4-chlorophénol 3 : 97
Anisole ³	97	2-Chloroanisole + 4-chloroanisole 1 : 99
2-Méthylphénol ⁴	84	4-Chloro-2-méthylphénol + 6-chloro-2-méthylphénol 98,5 : 1,5
3-Méthylphénol	89	4-Chloro-3-méthylphénol + 2-chloro-5-méthylphénol 98 : 2
3-Méthylanisole	85	4-Chloro-3-méthylanisole 100

1. Voir la référence 53.

2. Le solvant est l'acide trifluoroacétique.

3. Méthoxybenzène.

 4. *ortho*-Crésol.

La réactivité relative des *N*-chloroamines en fonction de leur structure varie de 1 à 800 000 ; la régiosélectivité de leurs réactions varie en sens inverse de leur réactivité dans une fourchette beaucoup plus étroite [voir tab. 8.6.2.2 (b)]. L'expérience montre que les meilleurs résultats sont généralement le fruit d'un compromis entre réactivité et sélectivité privilégiant la réactivité.

 Tableau 8.6.2.2 (b) : Monochloration de l'anisole et du 2-chloroanisole avec diverses *N*-chloroamines^{1,2}

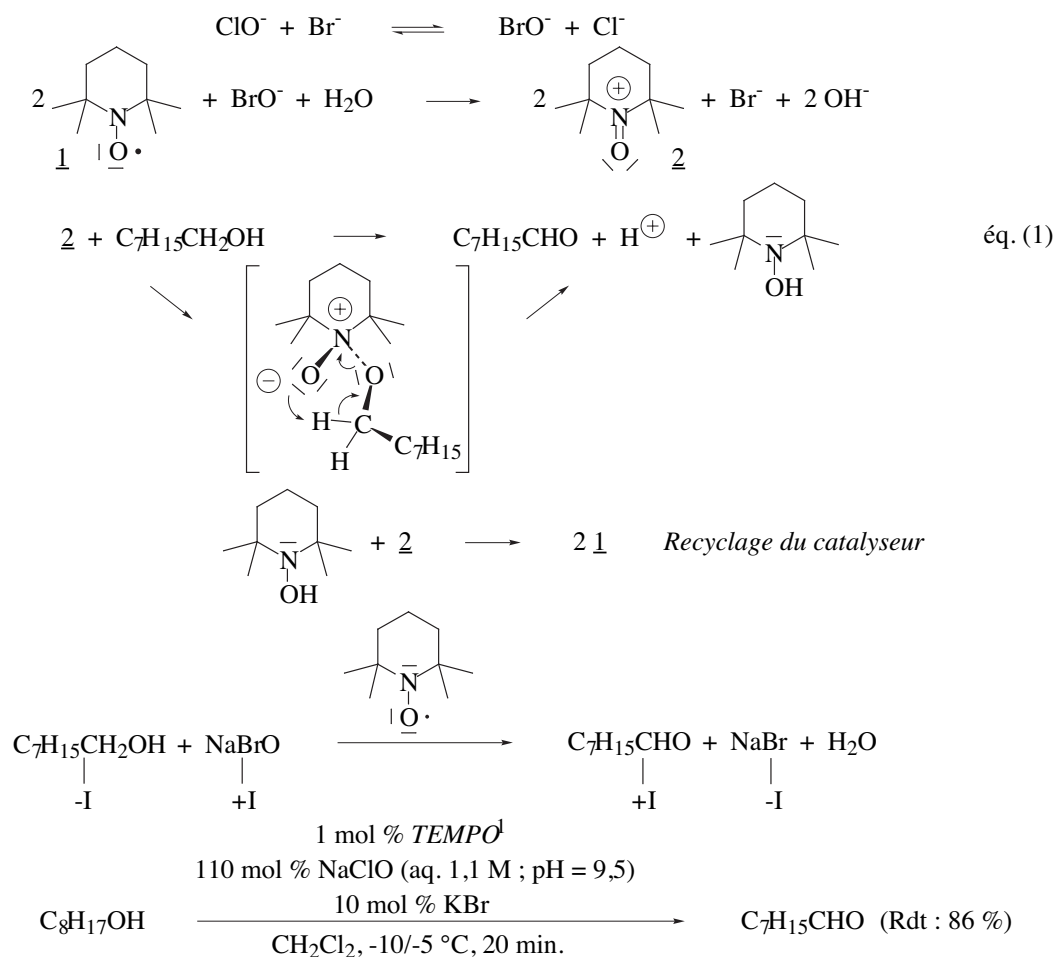
<i>N</i> -chloroamine	Vitesses relatives de réaction avec le 2-chloroanisole	Distribution des produits (4-chloro/2-chloro) avec l'anisole
	800 000	6,0
	85 000	20
	1000	48
	45	66
	5	99
	1	500

1. Voir la référence 53.

2. Le solvant est l'acide trifluoroacétique.

8.6.2.3 Applications des propriétés oxydantes des *N*-oxoammoniums

Le 2,2,6,6-tétraméthylpipéridin-1-oxyle, **1** (ou TEMPO), est l'un des radicaux les plus stables connus ; les hypochlorite et hypobromite de sodium l'oxydent lentement en chlorure (bromure) de 2,2,6,6-tétraméthyl-2,2,6,6-tétraoxopipéridinium, **2**, capable d'oxyder sélectivement les alcools primaires en aldéhydes à -5/-10 °C dans un milieu biphasique [éq. (1)]. Utilisé en *quantité catalytique* avec l'hypochlorite de sodium comme oxydant stœchiométrique, ce réactif est l'un des oxydants de laboratoire les plus économiques et les moins polluants pour cette application.

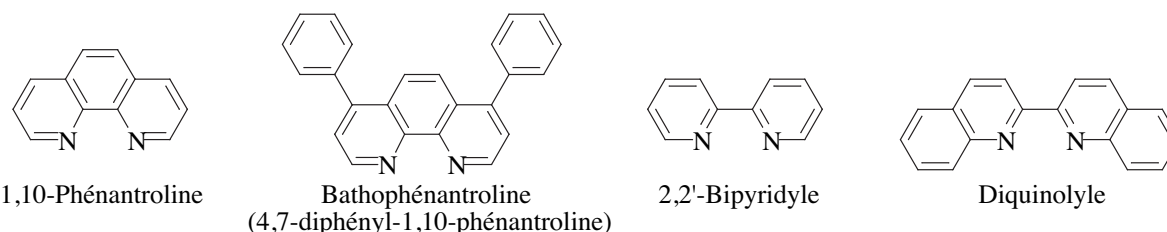


1. TEMPO : 2,2,6,6-Tétraméthylpipéridin-1-oxyle, 1.

8.7 Usages des composés azotés et phosphorés en tant que ligands

8.7.1 Réactifs de titrage

Outre l'EDTA, plus important réactif de dosage volumétrique des ions Ni(II), mentionné dans le paragraphe 4.2.7, de nombreuses diamines capables de chélater les cations sont utilisées pour leur dosage, en particulier par colorimétrie. Ces complexations sont réversibles, mais leurs constantes d'équilibre sont si grandes (par exemple $> 10^8$) qu'elles sont assimilables à des réactions « totales », condition indispensable à la *justesse* d'un dosage. La 1,10-phénantroline forme avec le fer(II) un complexe absorbant très fortement à 508 nm ($\epsilon_{\text{max}} = 11\,000$), ce qui permet de réaliser le dosage d'échantillons contenant seulement 2 μg de fer ; la bathophénantroline est encore plus efficace ($\epsilon_{\text{max}} = 22\,000$ à 540 nm)⁵⁴. La 1,10-phénantroline et le 2,2'-bipyridyle sont aussi des réactifs de titrage des ions cobalt(II) et (III) et du ruthénium(II). Le complexe 1,10-phénantroline / fer(II) est un indicateur rédox très utilisé en cérimétrie (dosage des ions cérium)⁵⁵ ; sa forme réduite est rouge, tandis que sa forme oxydée [Fe(III)] est bleu pâle. La diquinoline (diquinolyle) est un important réactif de dosage du cuivre(II)⁵⁶.



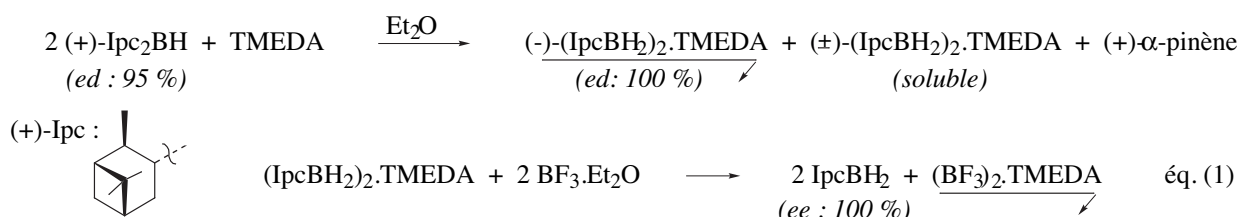
8.7.2 Ligands pour la stabilisation de réactifs électrophiles

Le borane est un réducteur particulièrement important, mais à l'état gazeux (dimère) il est très réactif vis à vis de l'oxygène et de l'humidité de l'air. Ses solutions *commerciales* dans le tétrahydrofurane (complexe $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$) sont d'emploi assez commode, mais se conservent mal. Les solutions du complexe $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ se conservent

mieux, mais restent sensibles à l'humidité. Les amines donnent avec le borane des complexes beaucoup plus stables que les sulfures ; par exemple, l'adduit *tert*-butylamine.borane est un *solide*, vendu en poudre, *soluble dans l'eau* sans décomposition et utilisable dans ce milieu pour réaliser des hydroborations. Pas moins d'une douzaine de ces complexes amine.borane sont commerciaux ; la plupart sont solides (avec les diméthyl- et triméthylamine, pipéridine ou morpholine, ...) quelques uns sont liquides (avec la triéthylamine ou la pyridine, par exemple). Les complexes borane.tributyl- ou triphényl- phosphine sont aussi commerciaux et non sensibles à l'humidité.

Le 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO) est utilisé pour stabiliser le tétrahydruroborate de zinc : ce dernier est instable à température ambiante ; son complexe avec la pyridine, $Zn(BH_4)_2 \cdot (pyridine)_2$, est plus stable thermiquement, mais explose au contact de l'eau. Le complexe $Zn(BH_4)_2 \cdot DABCO$ est stable à l'air et stockable pendant des mois. C'est un réducteur sélectif des aldéhydes et des cétones, comme le complexe $Zn(BH_4)_2 \cdot DMF$ (chap. 17, tab. 9.4, ex. 3).

Le diisopinocamphéylborane, fréquemment préparé à partir d' α -pinènes de puretés énantiomériques médiocres (91-95 %), réagit avec la TMEDA pour former de l' α -pinène et un complexe (monoisopinocamphéylborane) $_2$.TMEDA, très peu soluble dans l'éther, dont la cristallisation est mise à profit pour réaliser un enrichissement énantiomérique du borane jusqu'à 100 % de pureté optique⁵⁷ (Rdt chimique \approx 79 %). Une réaction acido-basique au sens de Lewis [éq. (1)] permet ensuite de préparer le monoisopinocamphéylborane (Rdt : 80-84 %), réducteur énantiosélectif des alcènes (chap. 8, tab. 12.2.1).



8.7.3 Ligands en chimie organométallique

Le remplacement de la pyridine par la *N,N,N',N'*-tétraméthyléthylènediamine (TMEDA) dans le couplage de Glaser des alcynes terminaux accroît considérablement le potentiel de cette réaction (chap. 10, parag. 14.3.1). Les propriétés chélatantes de cette diamine y jouent un rôle décisif ; elles donnent lieu à de nombreuses autres applications. *Par exemple*, bien que le butane soit un acide beaucoup plus faible que le benzène [pK_a : 50 vs 43, chap. 6, tab. 3.2 (b)], le *n*-butyllithium ne déprotonne ce dernier que très lentement à 80 °C (< 5 % en 24 h). Cette situation est très fréquente en chimie : un mélange de réactifs instable thermodynamiquement peut être stable cinétiquement pendant plus ou moins longtemps (chap. 6, parag. 2.1.2). Toutefois, en présence d'un équivalent de TMEDA la situation change radicalement, puisque le benzène est déprotoné en quelques heures à *température ambiante* (le rendement est de 76 % au bout de 3 h de réaction) et en 0,5 h à 80 °C (Rdt > 90 %). La basicité *cinétique* (et la nucléophilie) de l'anion butylure est donc considérablement augmentée par la complexation du cation lithium et ce phénomène est beaucoup plus marqué avec les amines chélatantes qu'avec les éthers chélatants (chap. 14, parag. 8.2.1). Les applications de cet accroissement de la basicité cinétique et de la nucléophilie des organolithiums sont très nombreuses ; trois exemples figurent ci-après (voir aussi chap. 16, parag. 6.5).

Tableau 8.7.3 : Quelques exemples d'accroissement de la nucléophilie des organolithiums en présence de *N,N,N',N'*-tétraméthyléthylènediamine

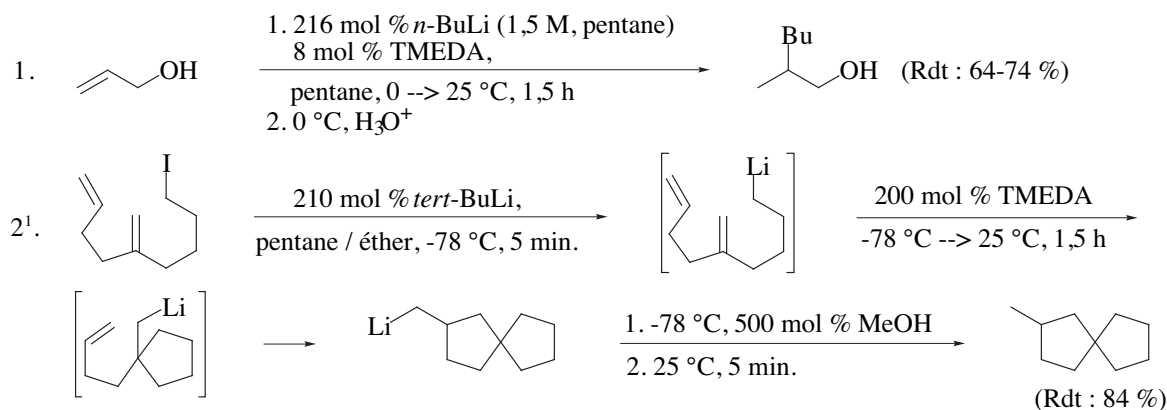
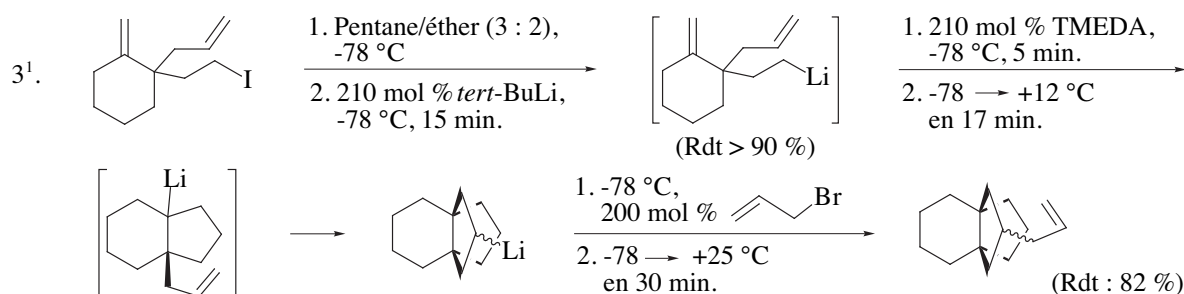


Tableau 8.7.3 : suite page suivante

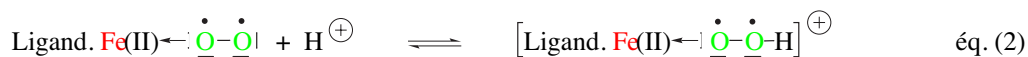
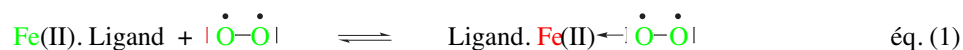
Tableau 8.7.3 (suite) : Quelques exemples d'accroissement de la nucléophilie des organolithiums en présence de *N,N,N',N'*-tétraméthyléthylènediamine

1. Il se forme aussi un équivalent d'isobutène.

Par ailleurs, les phosphines jouent un rôle important dans la solubilisation de nombreux réactifs, comme l'iodure de cuivre(I), ou le palladium(0), insolubles dans tous les éthers, tandis que leur complexes respectifs, $\text{CuI} \cdot \text{Bu}_3\text{P}$ ou $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ le sont.

8.7.4 Ligands en catalyse homogène

Les sels de fer(II) s'oxydent lentement à l'air ; seul le sel de Mohr ($\text{FeSO}_4 \cdot (\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$) fait exception. Dans ces conditions, comment la Nature réussit-elle à faire transporter le dioxygène par l'hémoglobine du sang à l'aide d'un complexe de fer(II), sans que ce cation soit oxydé en fer(III), incapable de complexer le dioxygène, alors même que la présence de ligands autour du cation augmente son caractère réducteur, en accroissant l'énergie d'une partie de ses électrons *d* ? D'ailleurs, les cytochromes, autres porphyrines de fer, fonctionnent comme un système rédox fer(II) / fer(III)^{58a} ! La réponse tient dans l'environnement du cation dont le rôle est de ralentir suffisamment l'oxydation de l'ion fer(II) pour que celle-ci devienne marginale à l'échelle de temps du transport de l'oxygène des poumons vers les cellules : la *protéine* liée à l'hème (la globine) forme une cavité *hydrophobe* autour de l'atome de fer, qui autorise l'accès du dioxygène jusqu'au cation, mais décourage l'approche simultanée d'une molécule d'eau dont la présence est indispensable lors du transfert électronique associé au processus d'oxydation du fer(II) [éq. (1) à (3)] (les solutions aqueuses du complexe hème-fer(II) s'oxydent *instantanément* à l'air, tandis qu'environ 3 % seulement de l'hémoglobine sont oxydés quotidiennement en méthémoglobine, que l'enzyme méthémoglobine réductase réduit en hémoglobine)^{58b}. Les réactions organiques impliquant un centre métallique, quel que soit



son état d'oxydation, imposent les mêmes types de contraintes aux ligands qui lui sont adjoints pour rendre possible une réaction qui ne l'est pas en dehors de leur présence. La plus lourde de ces contraintes est de réussir à conférer au centre métallique une affinité suffisante pour les réactifs, sans qu'il en manifeste trop pour le produit. Lorsqu'à cette contrainte *basique* s'ajoute une exigence de stéréosélection (énantiosélection, diastéréosélection), le problème est d'une telle complexité que seule la démarche expérimentale par tâtonnements successifs permet de le dégrossir. Ensuite, il est parfois possible de décider que l'on doit renforcer ou au contraire diminuer le pouvoir donneur du ligand pour optimiser le résultat expérimental, mais comme le substrat est, par nécessité, une variable du problème, la solution optimale est, au moins en principe, à chaque fois différente. C'est pourquoi il existe autant de catalyseurs différents et autant de variantes autour d'un même type de ligand pour, *par exemple*, réaliser de manière satisfaisante l'hydrogénation d'une double liaison éthylénique en fonction de la nature de ses substituants.

A ce titre, les phosphines, qui se coordonnent efficacement avec les sels métalliques et les métaux mous sont des ligands extrêmement précieux dont il est possible de moduler le potentiel d'ionisation en modifiant les substituants liés au phosphore. Les phosphines aromatiques offrent de ce point de vue une grande souplesse, puisque les noyaux aromatiques transmettent efficacement les effets électroniques de leurs substituants. La souplesse des ligands azotés provient plutôt de la nature de l'azote : azote d'amine, d'énamine (amine aromatique) ou d'imine.

Le tableau ci-après rassemble quelques catalyseurs à ligands phosphorés déjà rencontrés dans les chapitres précédents. D'autres ne manqueront pas d'apparaître dans les chapitres suivants (voir en particulier chap. 16. parag. 10.1.2 et 10.3.4.2).

Tableau 8.7.4 : Exemples de catalyseurs à ligands phosphorés¹

Catalyseur	Fonction	Voir : chap., tab., ex.
(Ph ₃ P) ₃ Rh(I)Cl	Hydrogénation d'alcènes	8, tab. 6, ex. 3
[(Cyclohexyl) ₃ PIr(I)(COD)Pyr] ⁺ , PF ₆ ⁻	Hydrogénation d'alcènes	8, tab. 6, ex. 7
[BINAPRu(II)] ²⁺ , (CF ₃ CO ₂) ₂	Hydrogénation d'alcools allyliques	réf. 60
[TolBINAPRu(II)] ²⁺ , (CF ₃ CO ₂) ₂	Hydrogénation d'alcools allyliques	8, tab. 6, ex. 9 ²
[DipampRh(I)(COD)] ⁺ , BF ₄ ⁻	Hydrogénation d' α -aminoacides α,β -éthyléniques	8, tab. 6, ex. 8 ³
[TolBINAPRu(II)] ²⁺ , (CH ₃ CO ₂) ₂	Hydrogénation d'acides acryliques α -arylés	réf. 61
[(BINAP) ₂ Rh(I)] ⁺ , ClO ₄ ⁻	Isomérisation d'alcènes	8, tab. 6.1
[(BINAP)Rh(I)(COD)] ⁺ , ClO ₄ ⁻	Isomérisation d'alcènes	réf. 62
[(DIOP)Rh(I)(COD)] ⁺ , ClO ₄ ⁻	Isomérisation d'alcènes	réf. 62

1. Voir aussi la référence 59.

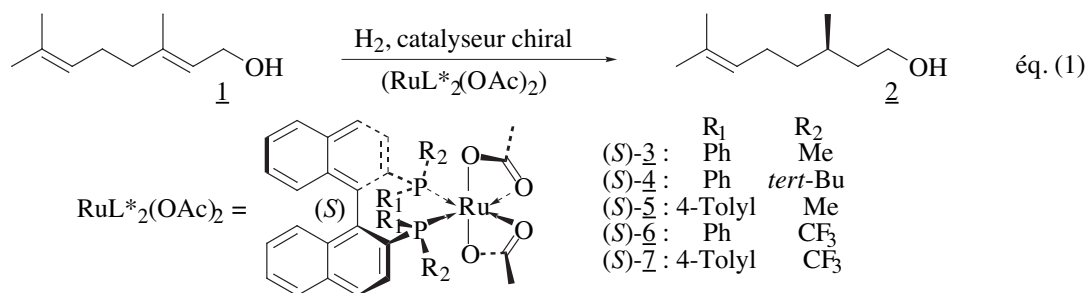
2. Voir aussi chapitre 6, paragraphe 2.8.3.

3. La diphosphine « DIPAMP » a été introduite par l'américain W. S. Knowles au début des années 1970. Ce chimiste s'est vu décerner le prix Nobel de chimie 2001, conjointement avec K. B. Sharpless et R. Noyori, pour ses travaux en synthèse asymétrique. La DIPAMP est utilisée par Monsanto depuis 1979 dans une synthèse industrielle énantiosélective de la *l*-DOPA (chap. 8, tab. 6, ex. 8).

Les critères de jugement des performances d'un catalyseur sont tout d'abord le rendement de la réaction et la valeur des excès énantiomériques ou (et) diastéréoisomériques éventuellement obtenus ; viennent ensuite des éléments de performance économique comme le nombre de cycles réactionnels que supporte le catalyseur sans dégradation des critères ci-avant (en anglais : turn over), la minimisation de la présence d'impuretés gênantes ou coûteuses à éliminer. L'évaluation de divers catalyseurs est donc un travail extrêmement long, que seule l'industrie mène de manière approfondie, eu égard à l'énormité des enjeux économiques sous-jacents. La référence 63 donne un éclairage instructif sur ce problème fondamental.

8.7.4.1 Rôle des ligands dans l'hydrogénation du géraniol

Le géraniol, **1**, est abondant et 100 fois moins coûteux que le (*R*)-citronellol, **2**, accessible à partir du précédent par hydrogénation asymétrique [éq. (1)] (voir chap. 8, tab. 6, ex. 1). Les catalyseurs contenant du ruthénium(II) réalisent cette hydrogénation avec un rendement chimique de 97 à 100 % et un excès énantiomérique de 96 à 98 % (tab. 8.7.4.1). Compte-tenu du coût considérable des catalyseurs chiraux (énantiopurs), la recherche de l'optimum économique est basée sur le nombre de moles de produit obtenues avec une mole de catalyseur. Le tableau ci-après montre combien des différences, en apparence subtiles, peuvent être déterminantes sur la performance économique du catalyseur⁶³.

Tableau 8.7.4.1 : Performances économiques de divers catalyseurs dans l'hydrogénation asymétrique du géraniol en (*R*)-citronellol¹

Catalyseur	Excès énantiomérique (%) du citronellol	Performance du catalyseur (en moles de citronellol par mole de catalyseur)
3	96	530
4	98	500
5	96	10 000
6 ²	96	50 000
7 ²	97	50 000

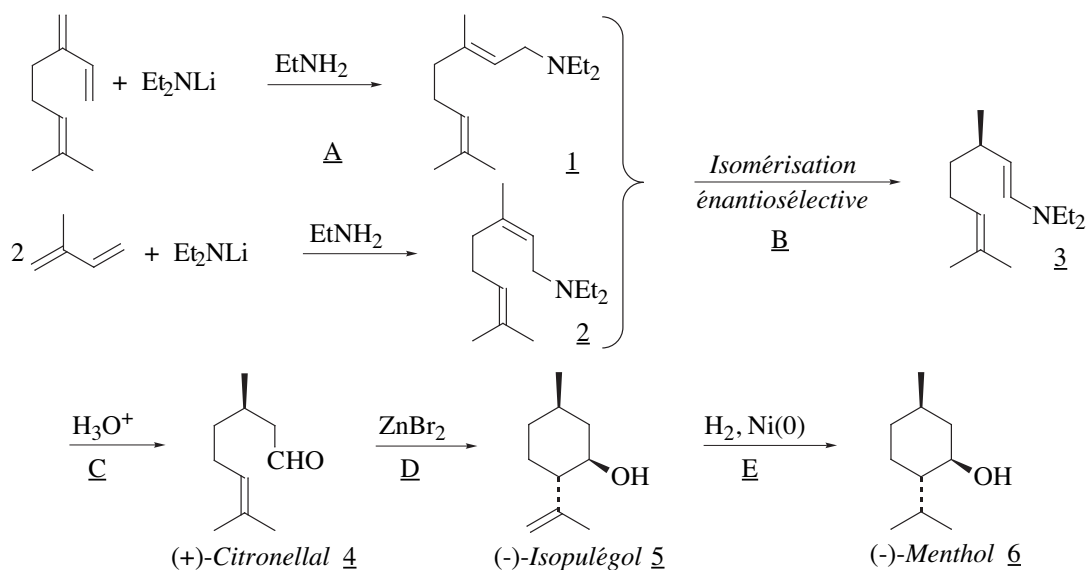
1. Hydrogénations sous pression à 18-20 °C, dans le méthanol (solvant).

2. Hydrogénations sous 30 atm. à 18-20 °C, pendant 14 h, dans le méthanol (solvant).

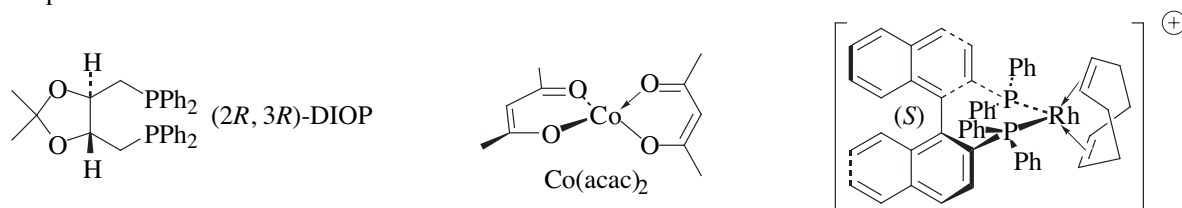
8.7.4.2 La synthèse industrielle diastéréosélective du (-)-menthol

Le (-)-menthol, **6** tableau 8.7.4.2 (a), de configuration 1*R*, 2*S*, 5*R* est le seul des huit stéréoisomères du 2-isopropyl-5-méthylcyclohexanol à présenter des qualités olfactives et gustatives appréciées, qui lui valent d'être ajouté aux gommages à mâcher (chewing gum), au tabac, aux dentifrices, aux lotions capillaires et même à certains médicaments. Sa production mondiale, de l'ordre de 4 500 t/an, est principalement d'origine naturelle (extraction de *Mentha arvensis* L. var. *piparescens* Malinv.). Depuis 1984, une firme japonaise, Takasago, le produit à l'échelle du millier de tonnes/an de manière diastéréosélective⁶⁴ à partir du myrcène (7-méthyl-3-méthylèneocta-1,6-diène) ou de l'isoprène (2-méthylbuta-1,3-diène), composés très peu coûteux (tab. 8.7.4.2 (a), étape **A**). La chiralité est introduite dans l'étape **B**, qui sera seule commentée (voir aussi chap. 8, tab. 6.1) (l'étape **D** est traitée dans le chapitre 17, paragraphe 10.3).

Tableau 8.7.4.2 (a) : Préparation énantiosélective du (+)-citronellal et diastéréosélective du (-)-menthol



Le tableau 8.7.4.2 (b) montre que le couple rhodium(I) / BINAP est indispensable pour atteindre un excès énantiomérique satisfaisant, mais durant l'étude, le ligand cycloocta-1,5-diène (COD) s'est révélé être un inhibiteur de l'isomérisation, ce qui se traduit en pratique par un accroissement considérable de la durée de réaction relativement à l'isomérisation conduite en présence du catalyseur $\text{BINAP}_2\text{Rh}^+$, ClO_4^- et une diminution corrélative de la productivité.

Tableau 8.7.4.2 (b) : Optimisation de l'isomérisation énantiosélective du *N,N*-diéthyl-(3,7-diméthyl-octa-2,6-diényl)azane¹

Catalyseur	Conversion de 1 (%)	Rendement en 3 (%) ²	Excès énantiomérique de 3 (%)
$(2R,3R)\text{-DIOP}, \text{Co}(\text{acac})_2, i\text{-Bu}_2\text{AlH}$	45	87	35
$[(2R,3R)\text{-(DIOP)Rh}(\text{COD})]^+, \text{ClO}_4^-$	71	100	22
$[(\text{BINAP})\text{Rh}(\text{I})(\text{COD})]^+, \text{ClO}_4^-$	100	100	97
$[(\text{BINAP})_2\text{Rh}(\text{I})]^+, \text{ClO}_4^-$	100	99	98

1. Les conditions expérimentales figurent dans le tableau 6.1 du chapitre 8.

2. Par rapport à **1** non récupéré.

Si le choix des « bons ligands » autour du rhodium était une condition *sine qua non* de réussite, le passage à la rentabilité économique a aussi exigé de résoudre d'autres problèmes techniques hors du champ de ce paragraphe !⁶⁴

Bibliographie

1. E. Brown, *Traité de chimie organique, ellipses*, Paris, 1999, p. 336.
2. R. M. Silverstein, G. C. Bassler et T. C. Morrill, *Identification spectrométrique des composés organiques*, 5e éd., De Boeck & Larcier, Bruxelles, 1998, p. 309.
3. *Ibid*, p. 123-125.
4. H. Friebolin, *Basic One- and Two-Dimensional NMR Spectroscopy*, VCH, Weinheim, 2nd ed., 1993, p. 57 et 103.
5. E. Brown, *Traité de chimie organique, ellipses*, Paris, 1999, p. 341, note 15.
6. Lehninger, *Principles of Biochemistry*, D. L. Nelson et M. M. Cox, Worth Publishers, New York, 3e éd., 2000, p. 325.
7. R. L. Lehninger, D. L. Nelson, M. M. Cox, *Principes de biochimie*, 2nd éd., Flammarion, Paris, 1994, p. 12.
8. A. F. Pozharskii, A. T. Soldatenko and A. R. Katritzky, *Heterocycles in life and society*, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1997, p. 120.
9. *Ibid*, p. 126 et 68.
10. *Ibid*, p. 85 ; Lehninger, *Principles of Biochemistry*, D. L. Nelson et M. M. Cox, Worth Publishers, New York, 3e éd., 2000, p. 610.
- 11a. A. F. Pozharskii, A. T. Soldatenko and A. R. Katritzky, *Heterocycles in life and society*, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1997, p. 139.
- 11b. *Ibid*, p. 174.
12. K.C. Nicolaou, et E. J. Sorensen, *Classics in Total Synthesis*, VCH, Weinheim, 1996, p. 55.
13. D. Voet, J. G. Voet et C. W. Pratt, *Fundamentals of Biochemistry*, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1999, p. 336 et 791.
14. K. Weissmehl et H.-J. Arpe, *Industrial Organic Chemistry*, VCH, Weinheim, 3e éd., 1997, p. 237 ; H. A. Witcoff et B. G. Reuben, *Industrial Organic Chemicals*, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1996, p. 249.
15. H. A. Witcoff et B. G. Reuben, *Industrial Organic Chemicals*, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1996, p. 292.
16. A. F. Pozharskii, A. T. Soldatenko and A. R. Katritzky, *Heterocycles in life and society*, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1997, p. 205.
17. H. A. Witcoff et B. G. Reuben, *Industrial Organic Chemicals*, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1996, p. 257.
18. *Ibid*, p. 274.
19. *Ibid*, p. 260.
20. A. F. Pozharskii, A. T. Soldatenko and A. R. Katritzky, *Heterocycles in life and society*, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1997, p. 186.
21. *Ibid*, p. 187-189.
22. *Ibid*, p. 189.
23. Voir aussi J. Drouin, *Manipulations commentées de chimie organique*, De Boeck & Larcier, Bruxelles, 1999, p. 82.
24. K. Bauer, D. Garbe et H. Surburg, *Common Fragrance and Flavor Materials*, Wiley-VCH, Weinheim, 1997, p. 157.
25. A. N. Collins, G. N. Sheldrake et J. Crosby, *Chirality in Industry*, Plenum Press, New York, 3e éd., 1990, p. 209-221.
26. J. Drouin, *Manipulations commentées de chimie organique*, De Boeck & Larcier, Bruxelles, 1999, p. 381.
27. G. Charlot, *Chimie analytique quantitative*, t. 1, Masson, Paris, 1984, table des matières.
28. H. A. Witcoff et B. G. Reuben, *Industrial Organic Chemicals*, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1996, p. 138.
29. A. F. Pozharskii, A. T. Soldatenko and A. R. Katritzky, *Heterocycles in life and society*, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1997, p. 167.
- 30 a. K. P. C. Vollhardt et N. E. Schore, *Traité de Chimie Organique*, De Boeck-Wesmael S.A., Bruxelles, 1995, p. 994.
- 30 b. A. Picot, P. Grenouillet, *La sécurité en laboratoire de chimie et de biochimie*, Tec & Doc, Paris, 1992, 2nde éd., Index, p. 56.
31. J. March, *Advanced Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, New York, 3e éd., 1985, p. 235.
32. A. F. Pozharskii, A. T. Soldatenko and A. R. Katritzky, *Heterocycles in life and society*, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1997, p. 54 ; Lehninger, *Principles of Biochemistry*, D. L. Nelson et M. M. Cox, Worth Publishers, New York, 3 ème éd., 2000, p. 332.

33. D. Voet et J. G. Voet, *Biochemistry*, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1995, 2nd éd., p. 395 ; Lehninger, *Principles of Biochemistry*, D. L. Nelson et M. M. Cox, Worth Publishers, New York, 3e éd., 2000, p. 273.
34. Voir par exemple : J. Drouin, *Manipulations commentées de chimie organique*, De Boeck & Larcier, Bruxelles, 1999, p. 384.
35. J. March, *Advanced Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, New York, 3e éd., 1985, p. 758.
36. Ibid, p. 1322 ; F. A. Carey et R. J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry*, Vol. B, Plenum Press, New York, 3e éd., 1990, p. 307.
37. Voir aussi : J. Drouin, *Manipulations commentées de chimie organique*, De Boeck & Larcier, Bruxelles, 1999, p. 372.
38. J. Jacques, A. Collet, S. H. Wilen, *Enantiomers, Racemates, and Resolutions*, John Wiley & Sons, New York, 1981, p. 294, 364 et 387.
39. Ibid, p. 254-55 ; E. L. Eliel, S. H. Wilen et L. N. Mander, *Stereochemistry of Organic Compounds*, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994, p. 329-33.
40. J. Seyden-Penne, *Synthèse et catalyse asymétrique*, InterEdition/CNRS Editions, Paris, 1994, p. 76.
41. B. Martel, *Guide d'analyse du risque chimique*, Dunod, Paris, 1997, p. 263.
42. H. A. Witcoff et B. G. Reuben, *Industrial Organic Chemicals*, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1996, p. 450-52.
43. B. Martel, *Guide d'analyse du risque chimique*, Dunod, Paris, 1997, p. 265.
44. J. March, *Advanced Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, New York, 3e éd., 1985, p. 572.
45. Ibid, p. 1105 ; S. R. Sandler et W. Caro, *Organic functional group preparations*, Academic Press, New York, 1968, t. 1, p. 375.
46. K. P. C. Vollhardt et N. E. Schore, *Traité de Chimie Organique*, De Boeck-Wesmael S.A., Bruxelles, 1995, p. 845.
47. Ibid, p. 579.
48. J. Drouin, *Manipulations commentées de chimie organique*, De Boeck & Larcier, Bruxelles, 1999, p. 26.
49. J. March, *Advanced Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, New York, 3e éd., 1985, p. 1110.
50. Ibid, p. 1108.
51. Ibid, p. 1088.
52. Ibid, p. 909.
53. J. R. Lindsay Smith, L. C. McKeer, J. M. Taylor, *Org. Synth. Coll. Vol. VIII*, John Wiley & Sons, New York, 1993, p. 167.
54. G. Charlot, *Chimie analytique quantitative*, t. 1, Masson, Paris, 1984, p. 414-15.
55. Ibid, p. 166.
56. Ibid, p. 175.
57. *Organometallics in Synthesis*, M. Schlosser éd., John Wiley & Sons, New York, 1994, p. 474.
- 58a. J. E. Huheey, E. A. Keiter, R. L. Keiter, *Chimie Inorganique*, De Boeck, 1996, Bruxelles, p. 891.
- 58b. Ibid, p. 895-908.
59. J. Seyden-Penne, *Synthèse et catalyse asymétrique*, InterEdition/CNRS Editions, Paris, 1994, p. 112, 194.
60. A. N. Collins, G. N. Sheldrake et J. Crosby, *Chirality in Industry*, Plenum Press, New York, 3e éd., 1990, p. 328.
61. Ibid, p. 307-308.
62. Ibid, p. 316.
63. Ibid, p. 313-331.
64. Ibid, p. 313.