

CHAPITRE 7 – ALCOOLS & AMINES

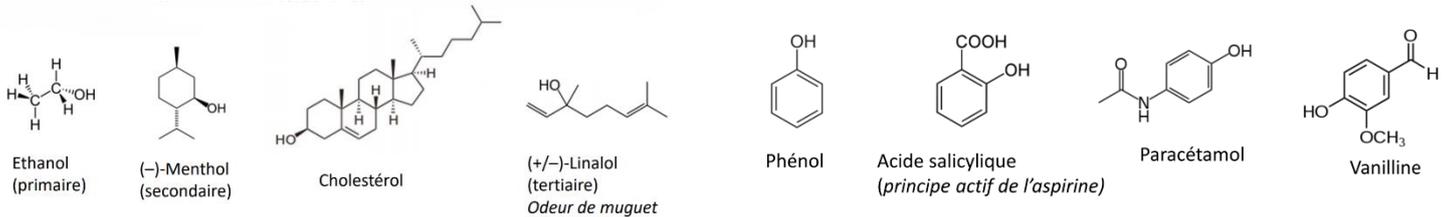


I- Réactivité des alcools

~ Introduction

Les alcools sont une famille de molécules dont le carbone porte un **groupement -OH** (ils sont notés R-OH). Ils sont fréquemment rencontrés sur les composés naturels et en chimie organique.

Exemples : éthanol, menthol, cholestérol, linalol...



Il existe une famille d'alcools particuliers : les **phénols**. Ce sont des alcools aromatiques (=le groupement -OH est directement relié à un cycle aromatique).

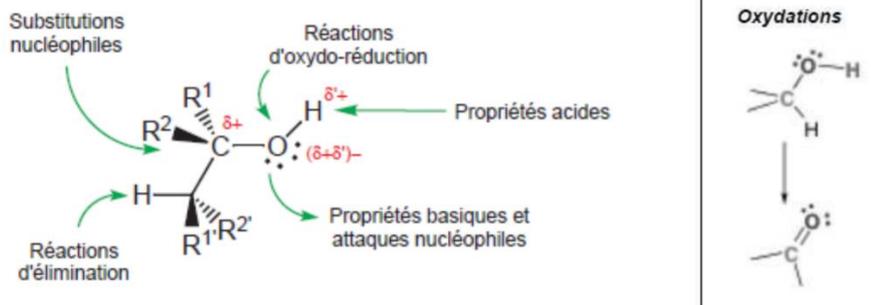
Exemples : phénol, acide salicylique, paracétamol, vanilline...

De par la **grande différence d'électronégativité entre le O, le H et le C**, la molécule est **très réactive** (le C est électrophile, le O est nucléophile) et polarisée. Ils forment d'ailleurs beaucoup de **liaisons hydrogènes** grâce à cette polarisation de la liaison.



La réactivité des alcools est riche :

- Réactions **acides** → le H du groupement -OH a des propriétés acides et peut être arraché par une base
- Réactions **basiques** → les DNL de l'oxygène peuvent capter des protons
- **Substitutions nucléophiles** → si l'alcool est protonné, il devient un bon nucléofuge
- **Éliminations**
- **Oxydations** → l'alcool devient un dérivé carbonyle

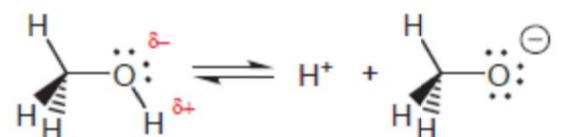


A. Acidité

Les alcools sont des **amphotères**, à la fois acide et base.

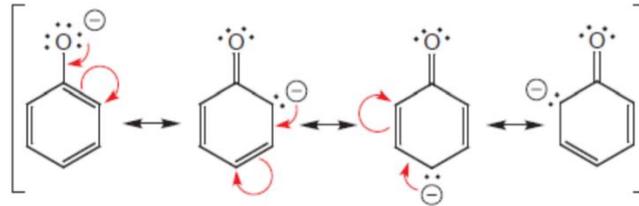
La **polarisation de la liaison O-H** prédispose la liaison à une rupture hétérolytique en solvant polaire. Cette caractéristique est à l'origine des propriétés acides des alcools et des phénols.

Le **pKa des alcools** est d'environ **16-18** (14 pour l'eau).



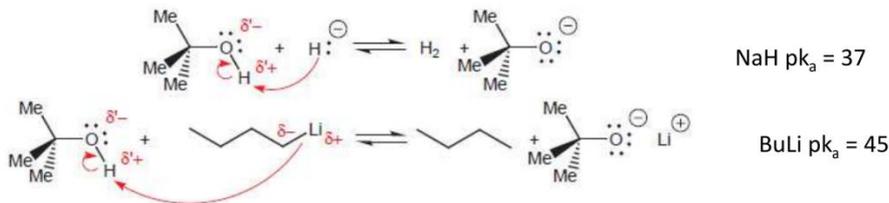
Les **alcools** sont des **acides faibles**, à l'inverse des **alcoolates** qui sont des **bases fortes**.

⚠ Le **pKa des phénols est de 10!** Ils sont plus acides et leur bases conjuguée est plus stable grâce à la mésomérie.

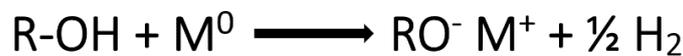


Pour obtenir des alcoolates, il faut réaliser une déprotonation quantitative des alcools. *On rappelle qu'il faut un écart de pKa d'au moins 3 unités pour que la réaction soit quantitative.*

- Elle peut être réalisée par des **bases fortes** (pKa de l'acide conjugué très élevé) telles que des **hydrures (H⁻)** basiques (comme NaH, KH), ou des **organométalliques** tels que RLi.

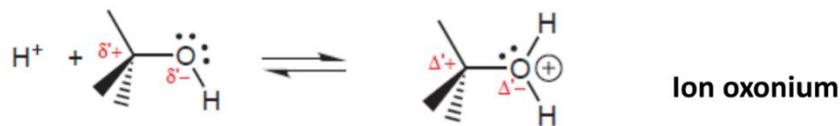


- Les **métaux alcalins** peuvent aussi être utilisés, selon le bilan suivant (réaction d'**oxydo-réduction**) :



B. Basicité

Elle est liée à l'existence de **doublets non liants** sur l'atome d'oxygène.



Le pKa des **oxoniums**, **acides conjugués** des alcools, est d'**environ -2**.

Les **alcools** sont des **bases faibles**, à l'inverse des **oxoniums** qui sont des acides forts.

Remarque: ++ Les **alcools**, peu basiques et peu acides et donc relativement **inertes**, sont utilisés fréquemment comme solvants protiques (EtOH, iPrOH, BuOH, ...). Les espèces de type **alcoolates** et **oxoniums** sont des beaucoup **plus réactives** et contrôlent la réactivité des alcools.

C. Nucléophilie

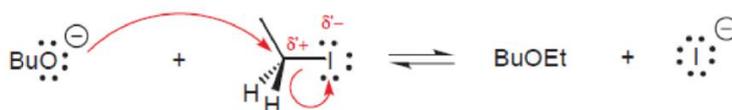
- **Nucléophilie des alcoolates**

Elle est liée à la présence de **doublets non-liants** sur l'oxygène. Les alcoolates avec leur charge moins sont plus nucléophile que les alcools.

1) Synthèse de Williamson: Formation d'éther-oxyde à partir d'alcoolate et de dérivé halogéné



L'alcoolate fait une **substitution nucléophile** sur le dérivé halogéné pour former un **éther**. L'halogénure d'alkyle est **primaire** et peu encombré. Malgré le solvant protique, c'est une **SN2** (car le carbone est primaire !) En présence de dérivé halogéné **secondaire ou tertiaire**, la réaction d'**élimination** devient compétitive : si l'on met du **chauffage** ça ne sera plus une SN mais une élimination.

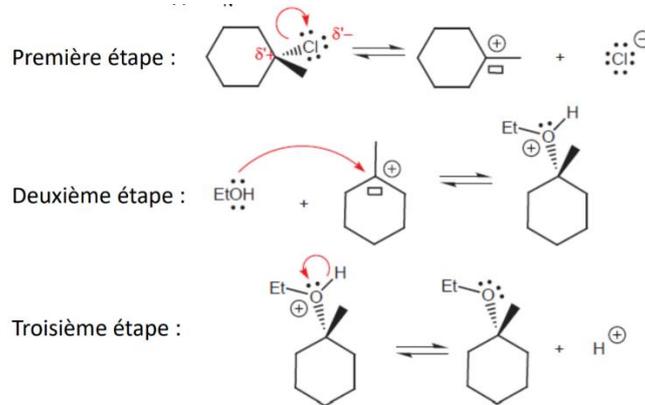


➤ Nucléophilie des alcools

Les alcools sont moins bons nucléophiles que les alcoolates mais sont aussi moins basiques. La réaction compétitive d'élimination peut être limitée, car elle nécessite une base forte. Le mécanisme principal est donc une **SN**.

2) Substitution nucléophile sur un dérivé halogéné tertiaire

Mécanisme de type **SN1** (car dérivé tertiaire) : on a d'abord la formation du carbocation puis l'attaque nucléophile de l'alcool sur le dessus ou le dessous : on aboutit à un **mélange racémique**.



D. Électrophilie

Alcool → Mauvais électrophile (HO^- , base forte, est un mauvais groupe partant).

Ion oxonium → Bon électrophile

⇒ Les réactions se font donc en **milieu acide** avec intervention des oxoniums ++

3) Déshydratation intermoléculaire avec un acide NON NUCLÉOPHILE

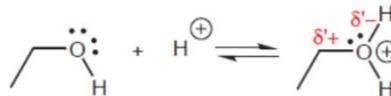
On a une formation d'**éthers**

Nécessite un **apport de protons en quantité catalytique** par un milieu acide pour **protoner l'alcool**.

➤ 1^{er} cas: Alcools primaires, mécanisme de SN2

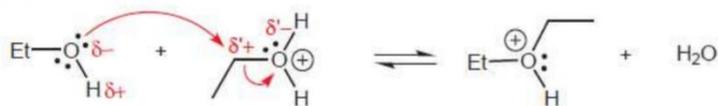
Mécanisme :

Etape 1 : Protonation de l'alcool

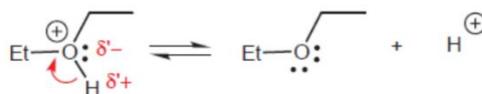


Etape 2 : Substitution nucléophile de l'alcool sur l'alcool protoné. **Mécanisme S_N2**.

Etape cinétiquement déterminante.

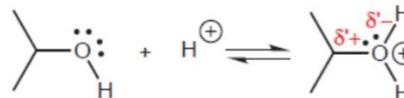


Etape 3 : Déprotonation de l'éther-oxyde



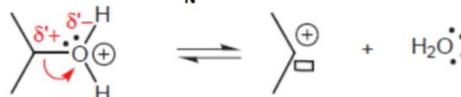
➤ 2^{ème} cas: Alcools secondaires et tertiaires, mécanisme de SN1

Première étape : Protonation de l'alcool

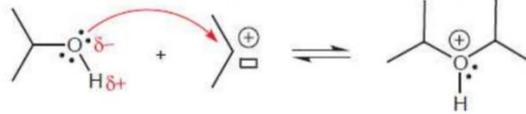


Deuxième étape : Formation du carbocation. **Mécanisme S_N1**.

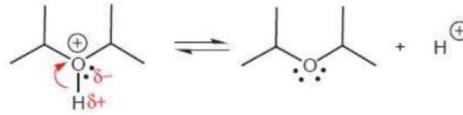
Etape cinétiquement déterminante.



Troisième étape : Attaque nucléophile de l'alcool sur le carbocation.



Quatrième étape : Déprotonation de l'éther-oxyde



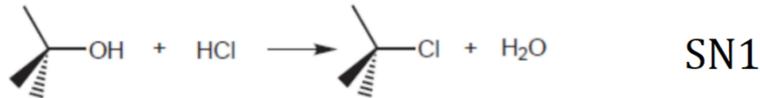
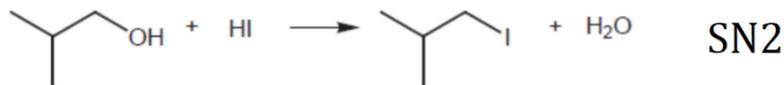
4) Déshydratation intermoléculaire avec un acide NUCLÉOPHILE



On a une formation **d'halogéno-alcanes**.

L'acide utilisé est du type HX, X un halogène bon nucléophile qui attaque après le départ de l'ion oxonium. Cela se fait par **SN1** ou **SN2** en fonction du substrat (primaire/tertiaire).

Exemples:



E. Éliminations

5) Déshydratation intramoléculaire avec un acide NON NUCLÉOPHILE

On a une formation **d'alcène**. Cette réaction se fait en présence d'une **forte concentration d'acide non nucléophile (comme H₂SO₄) et de chauffage**.



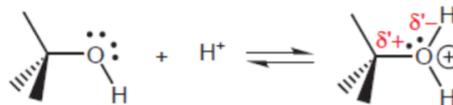
La réaction est **compétitive avec la SN**.

Surtout observée avec les alcools **tertiaires**. Le dérivé majoritairement obtenu est le plus substitué ou le plus stable (règle de **Zaitsev**)

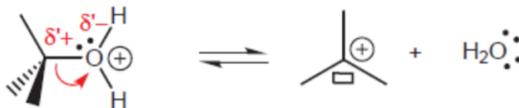
Mécanisme:

Réaction d'élimination

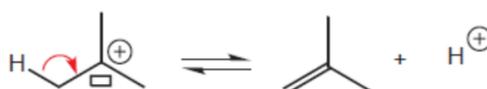
Etape 1 : Protonation de l'alcool



Etape 2 : Formation du carbocation. Etape cinétiquement déterminante monomoléculaire E1.



Etape 3 : Elimination d'un proton.



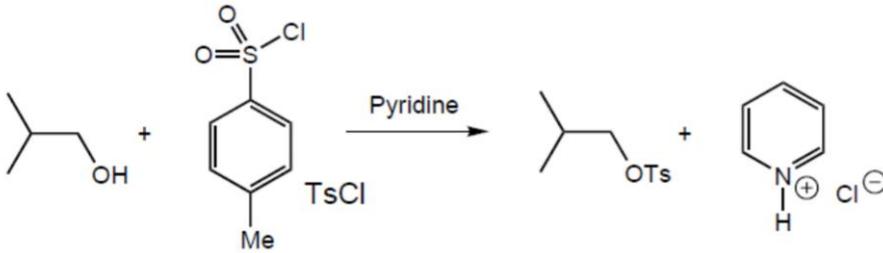
F. Activation électrophile

Parfois, on ne peut pas utiliser de milieu acide pour transformer l'alcool en bon groupement partant car la molécule peut porter d'autres groupements sensibles pouvant être détruits par l'acidité du milieu.

Il existe donc une **autre possibilité** pour transformer l'alcool en bon nucléofuge: **l'activation électrophile**.

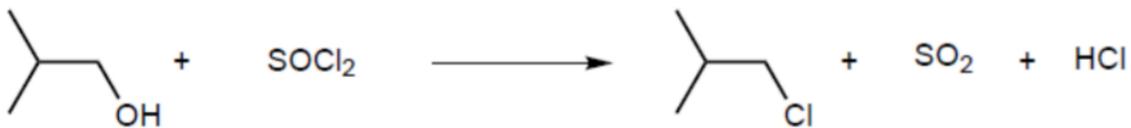
Deux manières possibles :

- Avec du **chlorure de tosyle TsCl** → réaction de tosylation

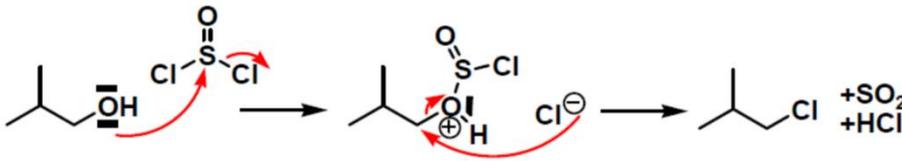


TsCl va faire une SN sur l'alcool. Cette réaction est réalisée en présence d'une base faible (pyridine) pour capter les H⁺ et **neutraliser l'acidité**. L'alcool transformé par tosylation est un excellent nucléofuge.

- Avec du **chlorure de thionyle SOCl₂**



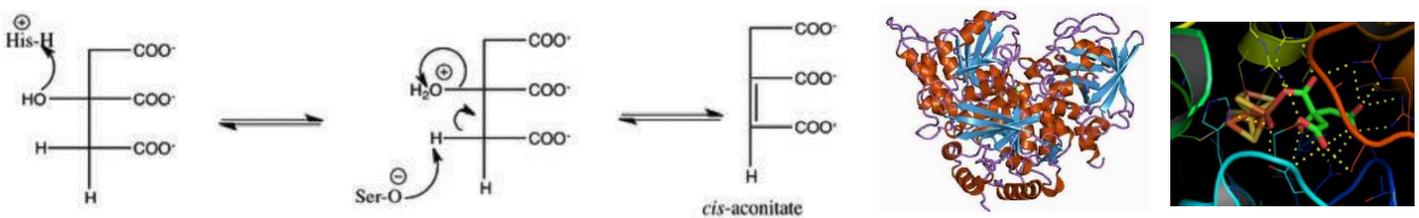
Ici le but est de remplacer l'alcool (*mauvais groupement partant*) par un chlore (*très bon groupement partant*) avec du chlorure de thionyle.



SN de l'OH sur le SOCl₂ avec libération d'un Cl⁻. Le Cl⁻ réalise ensuite une attaque nucléophile sur le groupement créé, formant un **dérivé halogéné + SO₂ + H⁺**.

Point biologie

Ces réactions de déshydratation, catalysées par des enzymes, se rencontrent dans le métabolisme.



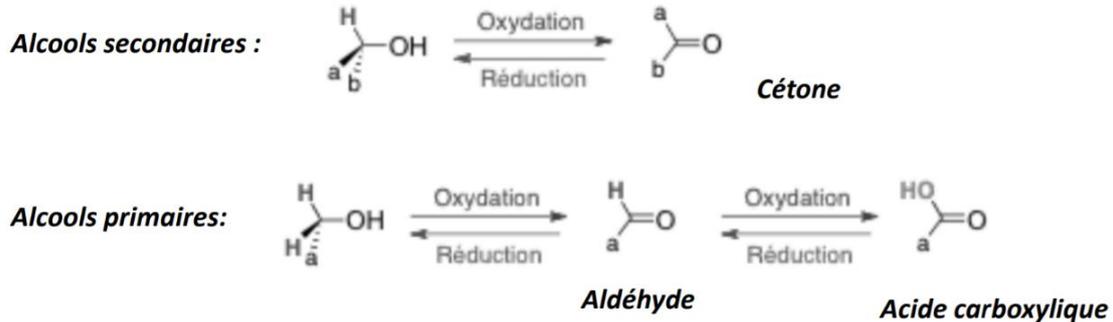
Exemple : L'aconitase, une lyase, catalyse la déshydratation du citrate en cis-aconitate. .
L'enzyme est présent dans la mitochondrie et intervient alors dans le cycle de Krebs.

G. Oxydation

Définition : Les réactions d'oxydations se définissent en chimie organique comme une réaction aboutissant à **l'augmentation du nombre de liaisons entre un carbone et un atome plus électronégatif**, tel que l'oxygène avec **départ formel d'hydrure et transfert d'e⁻** dans le bilan. L'inverse est une réduction.

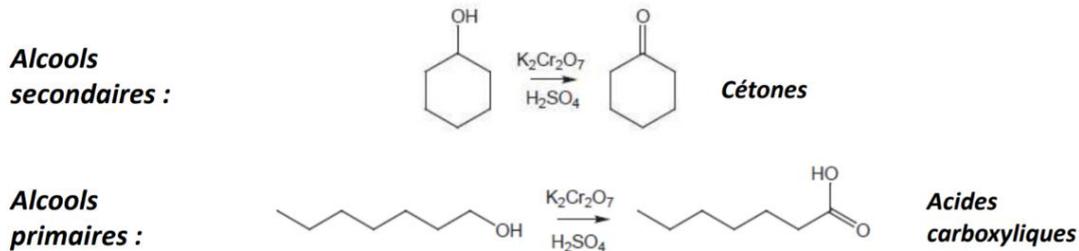
En fonction de la classe de l'alcool, différentes choses se passent:

- **Alcool secondaire** : formation d'une cétone, la réaction est réversible.
- **Alcool primaire** : Il peut être oxydé deux fois de suite. Une fois en aldéhyde, puis une deuxième fois en acide carboxylique.
- **Alcool tertiaire** : Jamais d'oxydation sur les carbones tertiaires (un carbone à 5 liaisons serait formé).



6) Oxydations avec des oxydants forts

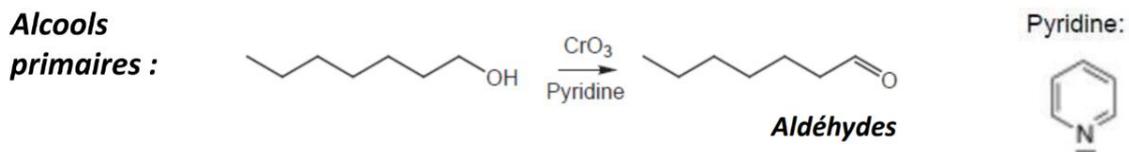
On utilise du $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ (bichromate de potassium) ou du KMnO_4 (permanganate de potassium).



- **Alcools secondaires** : Formation de cétone
- **Alcools primaires** : Oxydation maximum, formation d'acide carboxylique. L'oxydant étant trop fort, on ne peut pas s'arrêter à l'aldéhyde.

7) Oxydations avec des oxydants doux

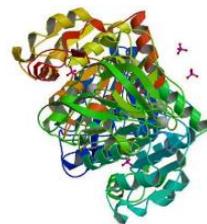
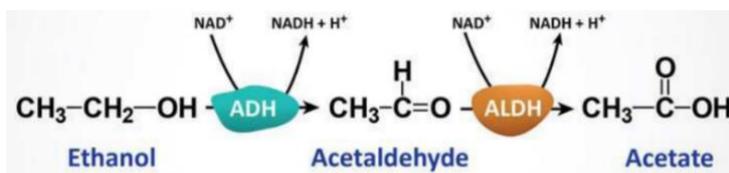
On utilise du CrO_3 en présence de **pyridine**.



- **Alcools secondaires** : Formation de cétone.
- **Alcools primaires** : Arrêt sélectif de l'oxydation. On peut s'arrêter à une oxydation et récupérer un aldéhyde.

Point biologie 2.0

Des réactions d'oxydation des fonctions hydroxyles en fonctions carbonylées se produisent dans le **vivant**, dans le métabolisme des glucides, des acides gras, des alcools...



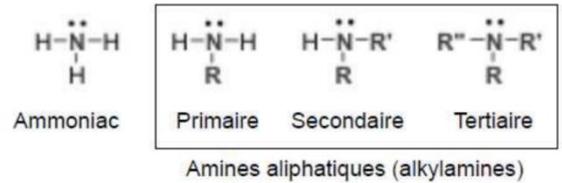
Exemple : métabolisme de l'alcool La majeure partie de l'éthanol est oxydée au niveau de l'hépatocyte en partie par l'alcool déshydrogénase (ADH). C'est une enzyme cytosolique utilisant le NAD^+ comme cofacteur. D'ailleurs les asiatiques ont souvent cette enzyme peu ou pas fonctionnelle et ils supportent donc moins bien l'alcool !

II- Réactivité des amines

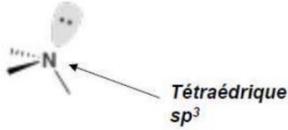
~ Introduction

Les amines sont **très présentes dans la nature**, elles sont des dérivés d'ammoniac auxquels on a substitué des groupements alkyles. Elles peuvent être primaires, secondaires ou tertiaires.

On distingue les amines aliphatiques des amines aromatiques.



Structure:



Energies de liaison:

C-O 360 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$

N-H 391 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$

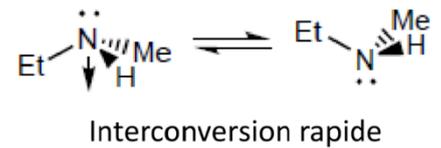
C-N 308 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$

L'azote est **plus électronégatif** que le carbone C, la liaison C-N est ainsi **polarisée** donnant de nombreuses propriétés à l'amine.

L'azote de l'amine est hybridé sp^3 et possède **une géométrie pyramidale** avec le DNL au sommet. Les amines ne sont **jamais chirales**, sauf quand elles sont comprises dans un **cycle**.

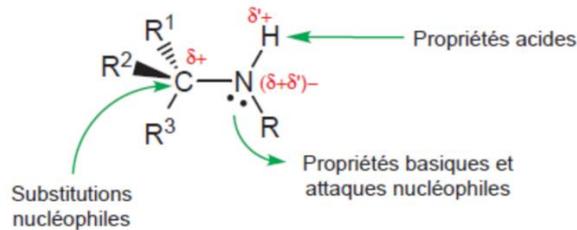
En effet, elles sont capables de faire des **interconversions rapides** : le doublet-non liant bascule facilement d'un côté ou de l'autre, la configuration change tout le temps, le passage d'un conformère à l'autre se fait constamment (mais ceci est impossible dans un cycle).

Remarque: Les dérivés d'ammoniums (NH_4^+) peuvent être chiraux!



La réactivité des amines provient :

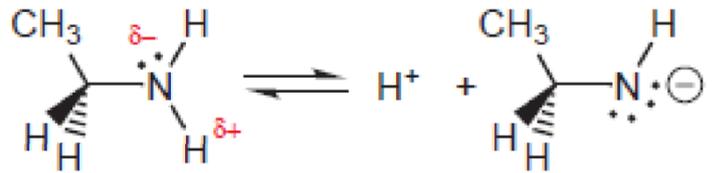
- Des **propriétés électrophiles** sur le carbone
- De leurs **propriétés acides**
- Des **propriétés basiques** et **nucléophiles** dues à la présence d'un doublet non-liant sur l'azote



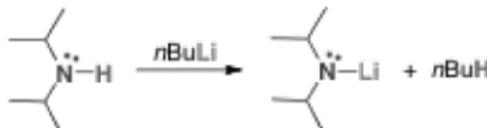
A. Propriétés acides

La polarisation de la liaison N-H prédispose l'amine à une **rupture hétérolytique en solvant polaire**. Les **amines tertiaires** n'ont pas de propriétés acides car elles ne sont pas liées à un proton.

Les amines sont des **acides très faibles**: leur pKa est de **35-38** (encore plus élevé que les alcools). Cela signifie qu'il faudra une base extrêmement puissante pour arracher le H et former un amidure (= base conjuguée des amines, base très forte).



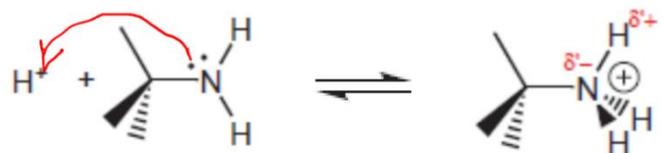
Exemple : On utilise en général du **nBuLi** (du butyle-Lithium de pKa=45) qui est une base assez forte pour arracher le proton de l'amine.

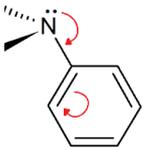


B. Propriétés basiques

Le doublet non-liant de l'azote a la possibilité de récupérer un proton et de former un ammonium (= acide conjugué de l'amine).

Les amines restent quand même des **bases faibles** avec un pKa d'environ **9**.





⚠ Les amines aromatiques sont beaucoup moins basiques ($pK_a = 3-5$) car le doublet non-liant de l'azote est **peu disponible** du fait de la **conjugaison** avec le cycle aromatique (il y a une mésomérie).

Remarque : si d'un côté on a un $pK_a = 35-38$ et de l'autre un $pK_a = 9$, c'est parce qu'on ne considère pas les mêmes couples.

Pour l'amine en tant qu'**acide** c'est le couple NH_3/NH_2^-

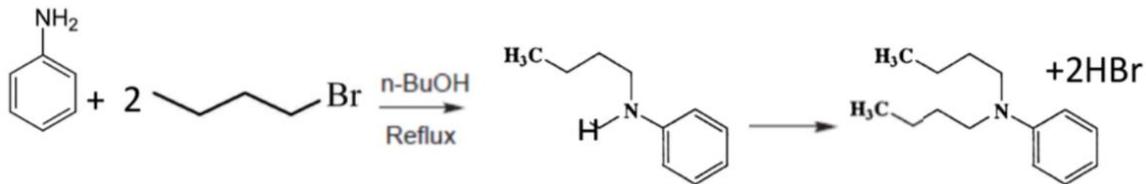
Pour l'amine en tant que **base** c'est le couple NH_4^+/NH_3

En général, dans les réactions acido-basiques, le prof utilisera l'amine en tant que **base** (on utilisera donc le $pK_a = 9$)

C. Nucléophilie

Le **doublet non-liant** de l'azote va donner le caractère nucléophile à l'amine. Contrairement aux alcools, où on devait passer par l'alcoolate pour devenir nucléophile, ici les amines peuvent être nucléophiles sans passer par les amidures.

Synthèse d'Hoffman: formation d'amine tertiaire à partir d'amine primaire et d'halogéno-alcanes+++



Mécanisme de **SN2**: car on prendra en général un dérivé halogéné primaire.
La synthèse se réalise en **2 étapes** (2 SN successives):

- **1^{ère} étape**: Le doublet non-liant de l'amine primaire attaque un dérivé halogéné grâce à un mécanisme de SN, l'halogène part et on aboutit à une **amine secondaire**. L'amine secondaire est renforcée par un effet inductif du groupement alkyle rajouté, ce qui la rend encore plus nucléophile.
- **2^{ème} étape**: Le doublet non-liant de l'amine secondaire attaque un autre halogéno-alcane grâce à un mécanisme de SN, on aboutit à une **amine tertiaire**.

La synthèse d'Hoffman est une **di-alkylation d'amine primaire par mécanisme de SN ++**

D. Électrophilie

Les ions amidures (NH_2^-) sont de très mauvais groupements partants. Cependant, comme pour les alcools, lorsqu'ils sont protonés, les amines deviennent des ammoniums qui sont des groupements partants acceptables. Ils peuvent ainsi servir de nucléofuge dans les réactions de SN!

Suite à un mécanisme de SN2, on peut obtenir un alcool à partir d'amine quaternaire en milieu basique (OH^-).

