

Université Badji Mokhtar Annaba
Faculté de Médecine
Département de Pharmacie

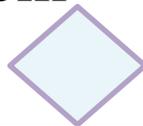


Cours de Chimie organique pharmaceutique

AMINES ET AMMONIUMS QUATERNAIRES

Présenté par. Dr. SOUDANI. W
Maitre de conférences en Chimie thérapeutique
E-mail: wafa24soud@gmail.com

Avril 2020



Plan

INTRODUCTION

DÉFINITION

CARACTÉRISTIQUES PHYSIQUES

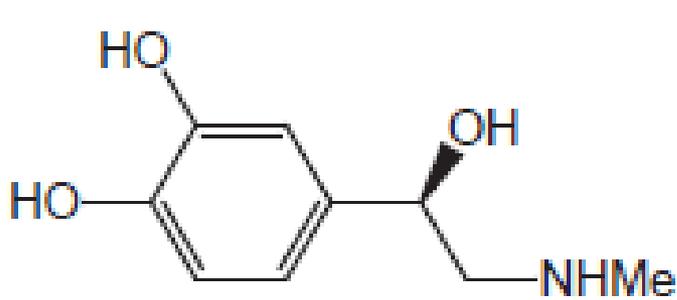
PROPRIÉTÉS CHIMIQUES

REACTIVITE

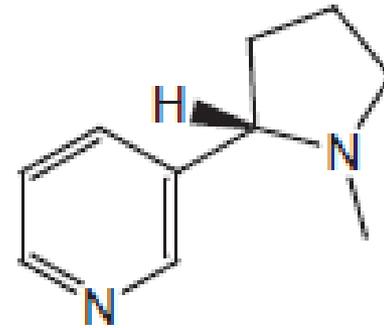
PREPARATION

INTRODUCTION

Les amines sont abondamment représentées dans la nature.



Adrénaline



Nicotine

Les amines aromatiques sont très toxiques et facilement absorbés par la peau .
Certaines phénylaminés sont cancérogènes

1

2

3

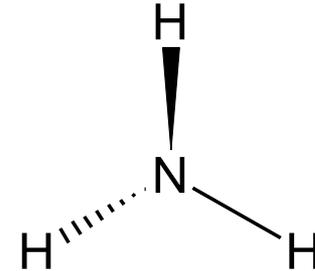
4

5

1

DÉFINITION

Des produits de substitution de l'ammoniac



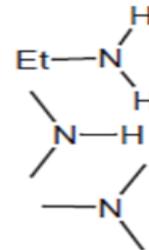
Nombre d'atomes d'hydrogène substitués

Un

Deux

Trois

Exemple



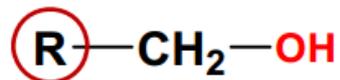
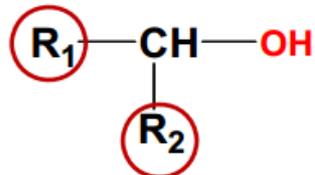
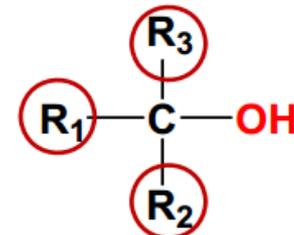
Catégorie

Amine primaire (I)

Amine secondaire (II)

Amine tertiaire (III)

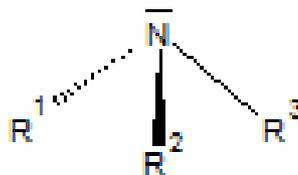
≠ La classification des alcools

Alcools primaires**Alcools secondaires****Alcools tertiaires**

1

DÉFINITION**Amine aliphatique**

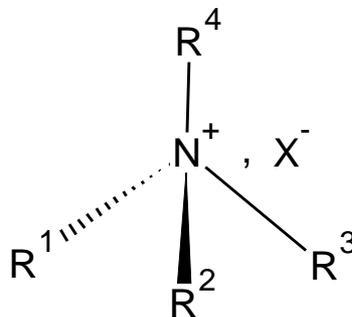
L'atome d'azote lié à trois atomes voisins et comporte un doublet non liant .



Hybridation sp^3

Ammonium quaternaire

Tous les électrons de valence sont engagés dans des liaisons



2

3

4

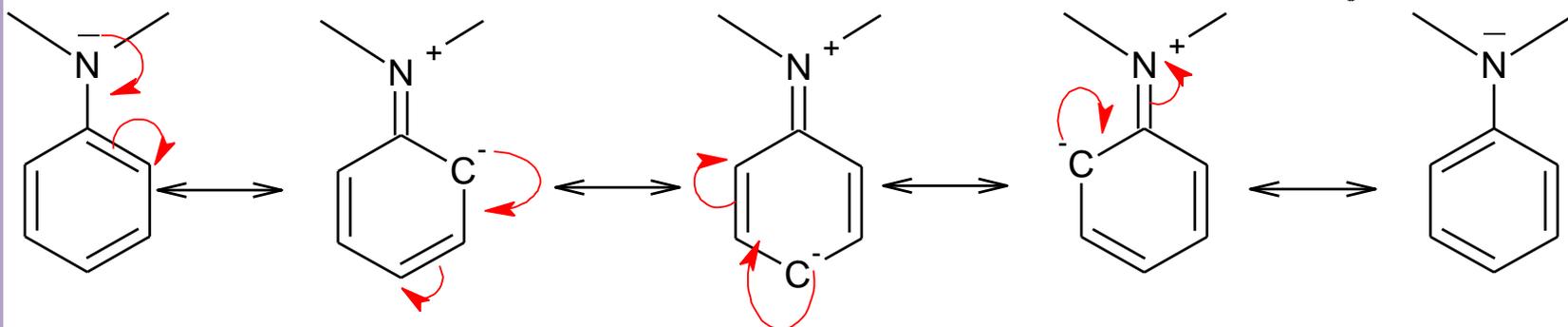
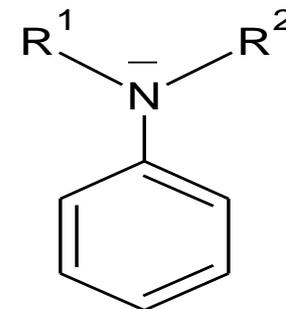
5

1

DÉFINITION

Amine aromatique

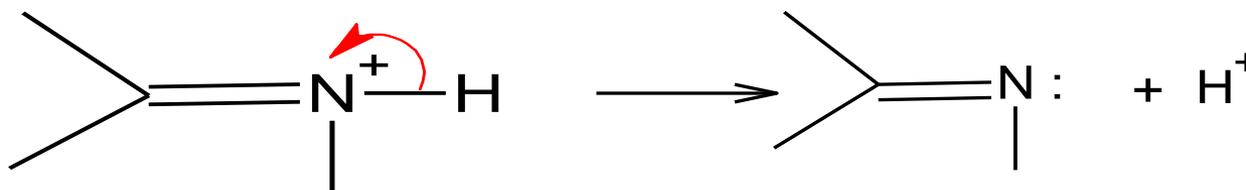
L'atome d'azote est directement liée à un noyau aromatique dont le plus simple est le noyau benzénique :



Une amine aromatique est donc moins nucléophile et moins basique qu'une amine aliphatique .

Par contre , les amines aromatiques sont plus acides que les amines aliphatiques .

/ Effet de conjugaison



2

3

4

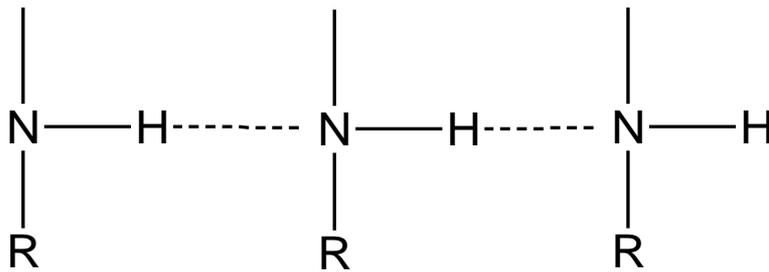
5

2

CARACTÉRISTIQUES PHYSIQUES

1

- Polaires.
- Amines primaire et secondaires => liaisons hydrogènes moins fortes que celle des alcools .



3

4

5

Rq : Avec l'eau ces liaisons hydrogènes favorise la miscibilité , quelle que soit la classe de l'amine .

- Les amines présentent une forte odeur désagréable (putrescine, cadavérine).
- Les amines contenant moins de 6 atomes de carbones sont solubles dans l'eau.

3

PROPRIÉTÉS CHIMIQUES

1

A

Acidité des amines

2

B

Basicité des amines

4

C

Propriétés nucléophiles

5

D

Propriétés électrophiles

3

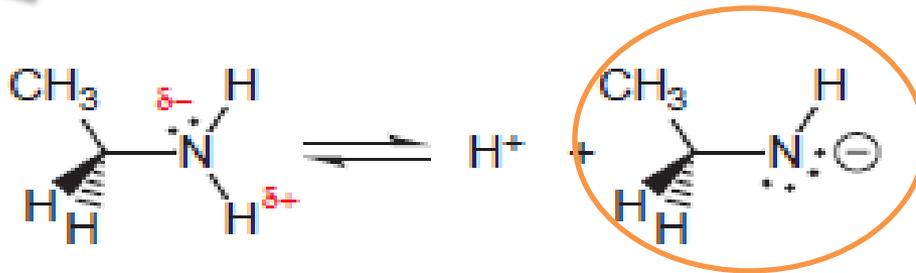
PROPRIÉTÉS CHIMIQUES

1

2

A

Acidité des amines



Rupture hétérolytique en solvant polaire .

=> Propriétés acides des amines primaires et secondaires .

Le pK_a des amines est d'environ 35 pour les alkylamines (16-18 pour les alcools) .
/ l'électronégativité plus faible de l'azote .

4

5

	Amine aliphatique	Amine aromatique	Alcool primaire	phénol
PKa	34	27	17	10

Les bases conjuguées des amines, les amidures, sont des bases très fortes.

3

PROPRIÉTÉS CHIMIQUES

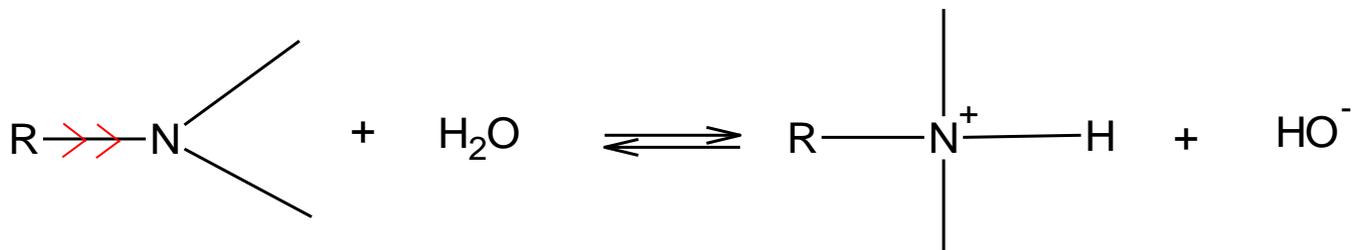
1

2

B

Basicité des amines

Un doublet non liant sur l'atome d'azote



4

5

Du fait de l'électronégativité plus faible de l'azote, les amines sont des bases plus fortes que les alcools .

Le pK_a des acides conjugués des amines, les ions ammonium, est d'environ 10 .

L'effet électro donneur d'un groupe alkyle augmente la densité électronique sur N , d'où un caractère basique plus important que celui de l'ammoniac .

3

PROPRIÉTÉS CHIMIQUES

1

B

Basicité des amines

2

	Nom	Couple acide /base	Pka
	Ammoniac	$\text{NH}_4^+ / \text{NH}_3$	9.25
R= CH ₃	Méthylamine	$\text{CH}_3\text{NH}_3^+ / \text{CH}_3\text{NH}_2$	10.65
	Diméthylamine	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}_3^+ / (\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$	10.73
	triméthylamine	$(\text{CH}_3)_3\text{NH}_3^+ / (\text{CH}_3)_3\text{NH}_2$	9.8
R= CH ₂ CH ₂ CH ₃	N-propylamine	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{NH}_3^+ / \text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$	10.61
	Di n-propylamine	$(\text{C}_3\text{H}_7)_2\text{NH}_3^+ / (\text{C}_3\text{H}_7)_2\text{NH}_2$	11
	Tri n- propylamine	$(\text{C}_3\text{H}_7)_3\text{NH}_3^+ / (\text{C}_3\text{H}_7)_3\text{NH}_2$	10.65

4

5



La solvation modifie la densité électronique sur l'atome d'azote .

3

PROPRIÉTÉS CHIMIQUES

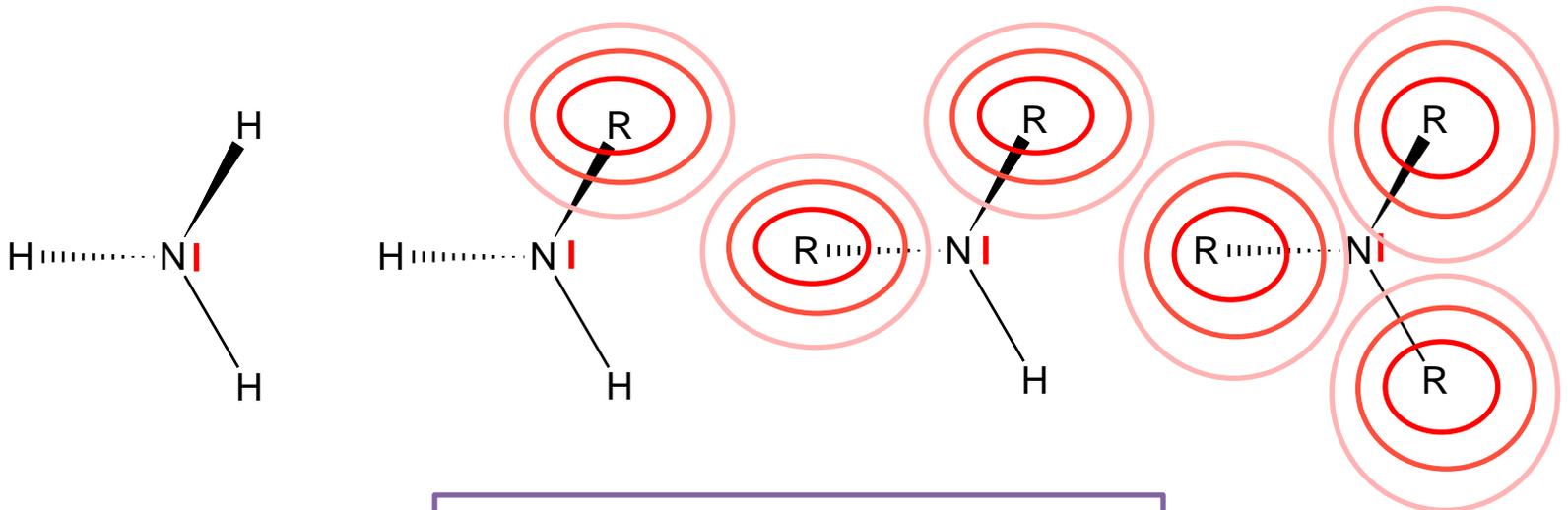
1

2

B

Basicité des amines

La solvation modifie la densité électronique sur l'atome d'azote .



4

5

Meilleures bases
Amines I et II

3

PROPRIÉTÉS CHIMIQUES

1

2

4

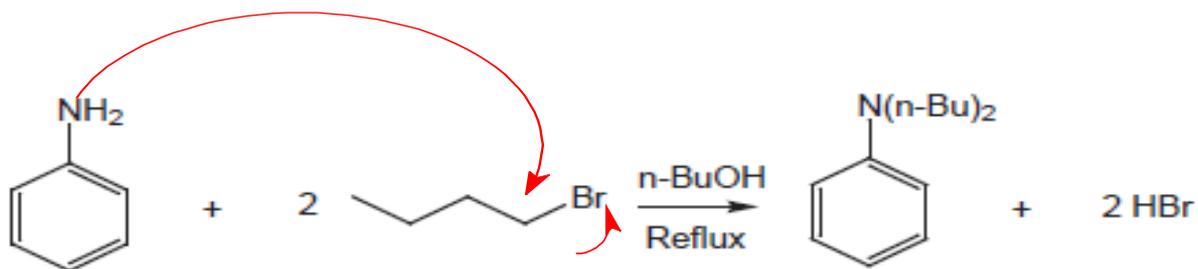
5

6

C

Propriétés nucléophiles

Elles sont à l'origine des réactions les plus importantes des amines.



3

PROPRIÉTÉS CHIMIQUES

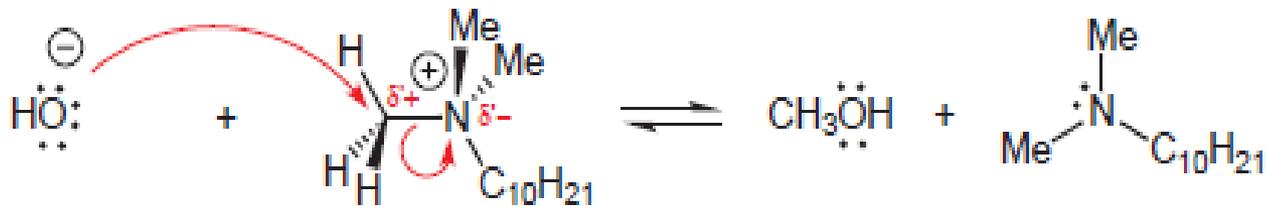
1

2

D

Propriétés électrophiles

En milieu basique, les ammoniums quaternaires peuvent donner lieu à la formation d'alcools selon un mécanisme de type S_N2 .



4

5

4

RÉACTIVITÉ

1

A

Alkylation

2

B

Elimination d'Hofmann

3

C

Acylation

5

D

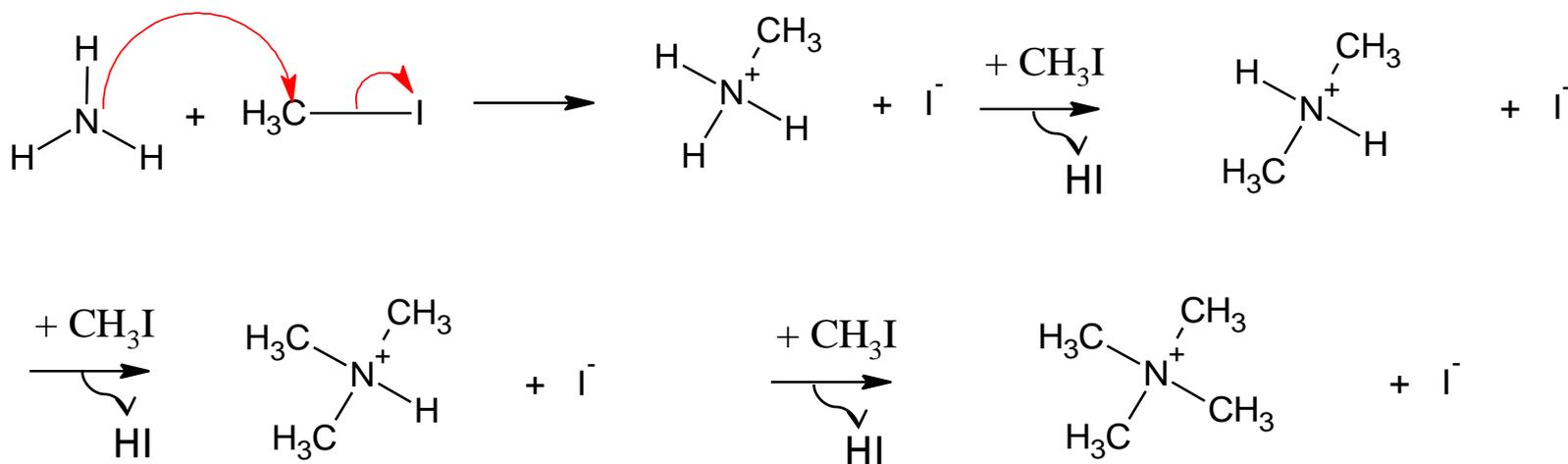
Sulfonation

4

RÉACTIVITÉ

A

Alkylation



5

Inconvénient :

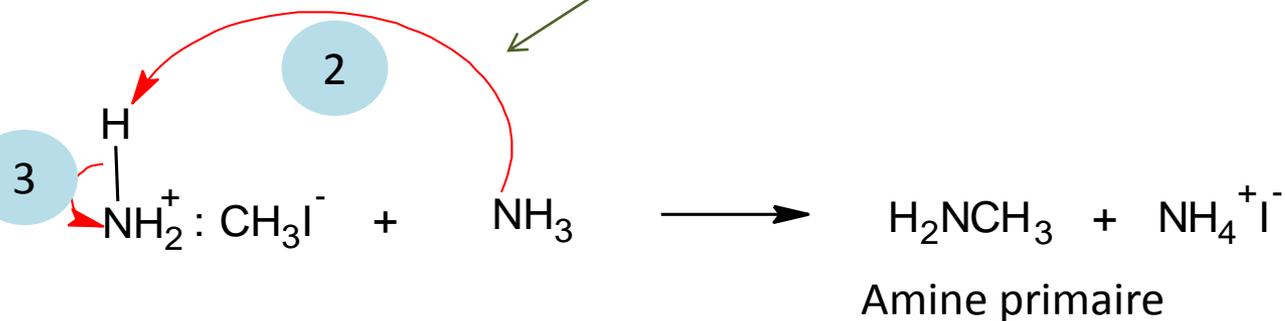
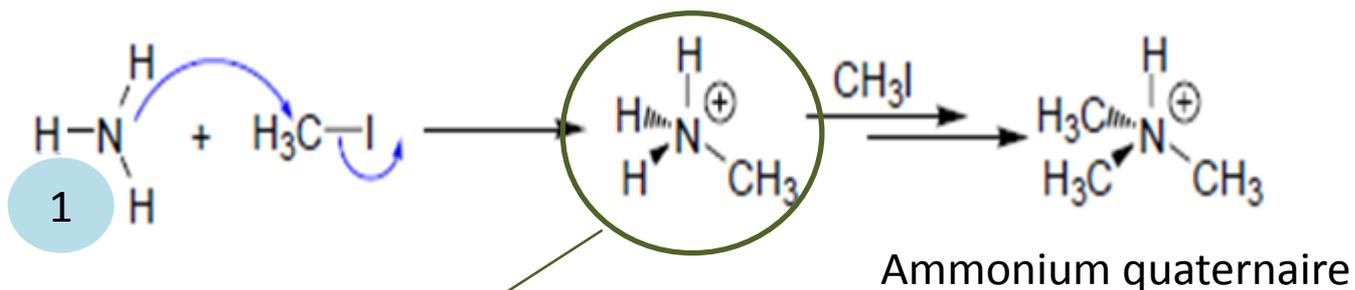
- Le produit est plus réactif que le réactif initial .
- Mélange de produit .
- Sauf pour l'amine tertiaire .

Solution :

Opérer en grand excès d'amine (réactif initial)

A

Alkylation



1 Le caractère nucléophile

2 Le caractère basique

3 Le caractère acide

4

RÉACTIVITÉ

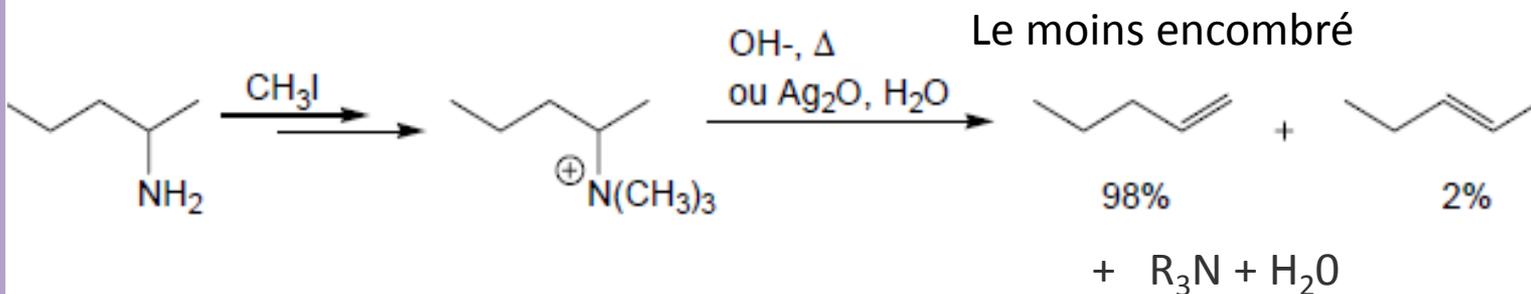
1

2

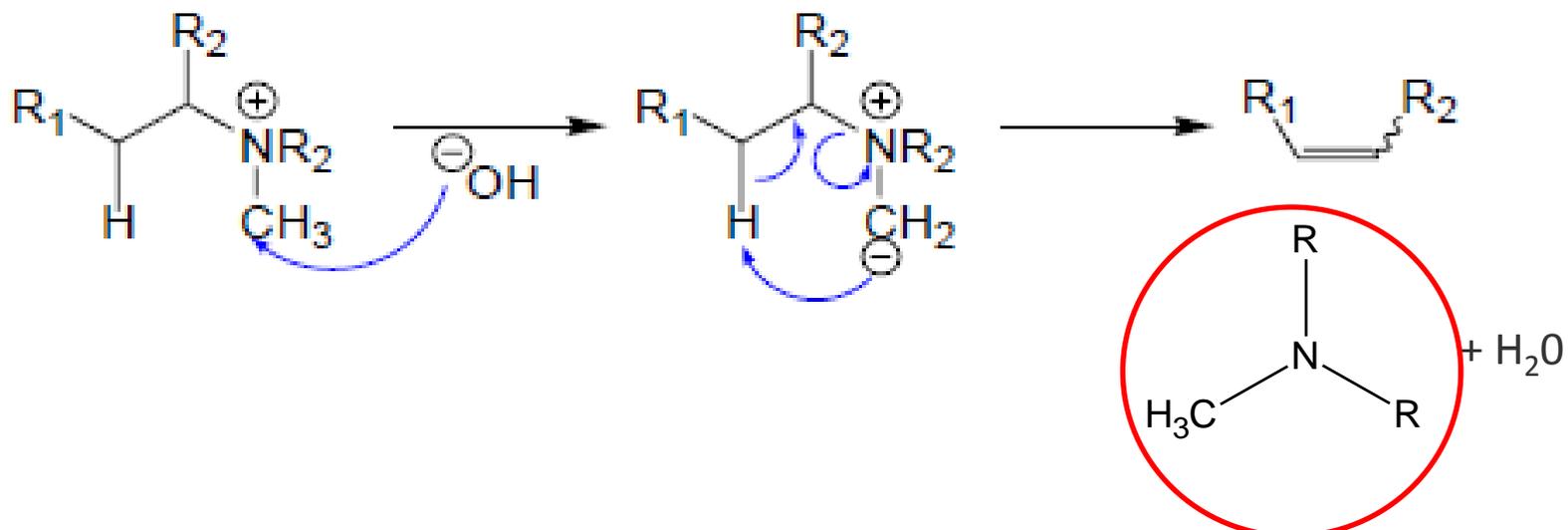
3

B

Elimination d'Hofmann



Le mécanisme de la réaction est de type E2

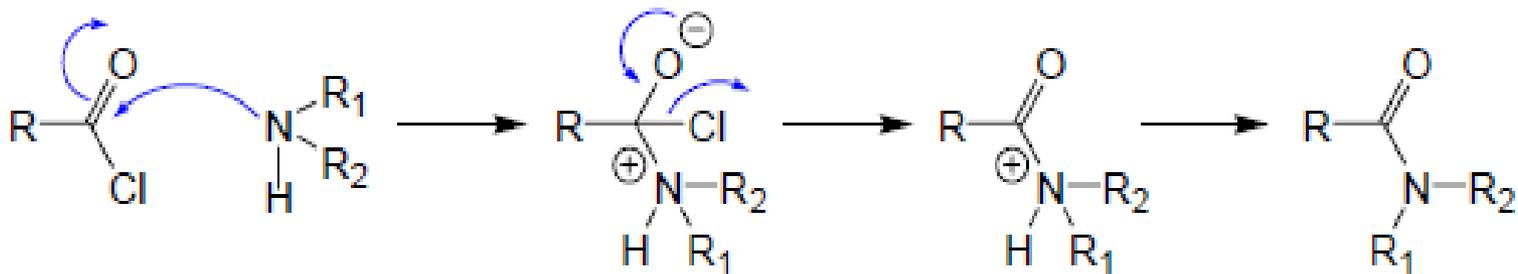


C

Acylation

Pour les amines aliphatiques : => Formation d'amides

- Il est possible d'acyler les amines primaires et secondaires par des chlorures d'acyle ou même des anhydrides d'acide.
- ≠ les amines tertiaires .
- / Remplacement de l'H par un radical acyle => amide secondaire ou tertiaire.



4

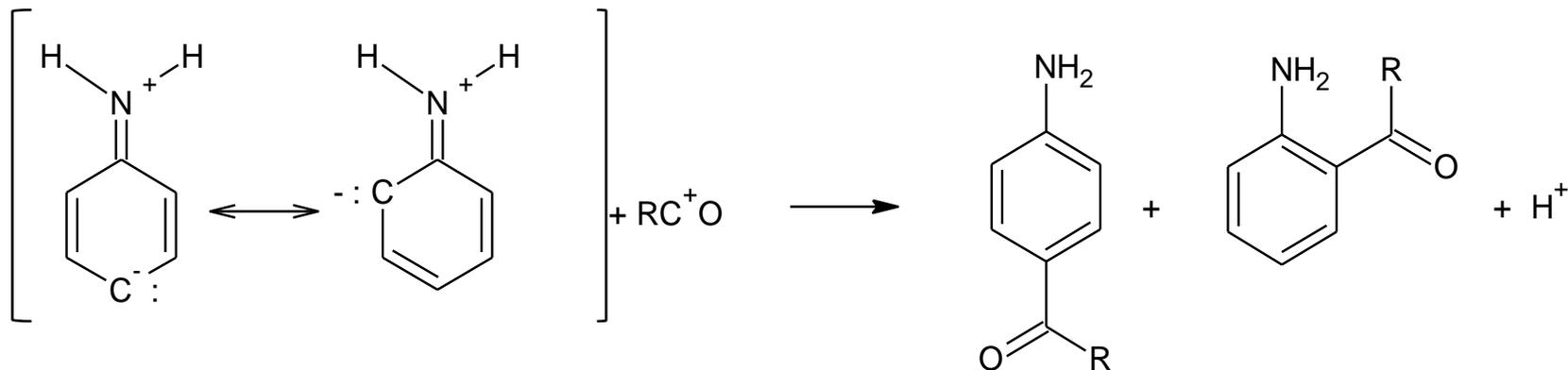
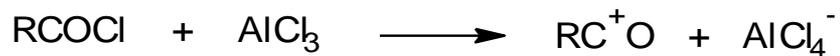
RÉACTIVITÉ

C

Acylation

Pour les amines aromatiques :

- Moindre réactivité .
- En présence d'acide de Lewis comme catalyseur (ex : AlCl_3) .



1

2

3

5

4

RÉACTIVITÉ

1

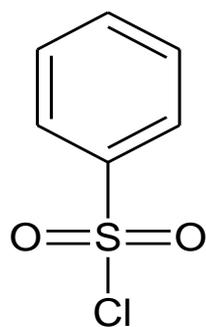
2

3

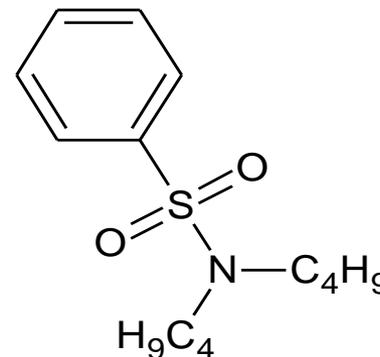
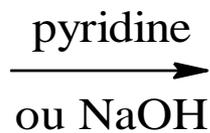
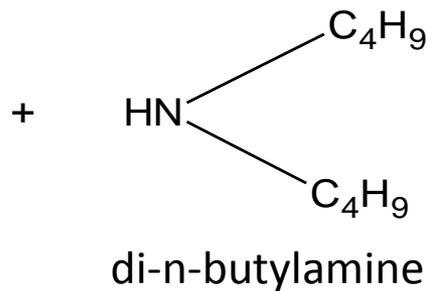
5

D

Sulfonation



Chlorure de benzène sulfonyle



N,N-di-n-butylbenzènesulfonamide

+ HCl

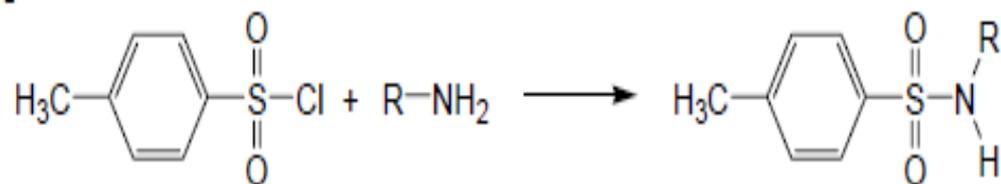
=> Formation de sulfonamides ou sulfamide (médicaments anti-infectieux).

D

Sulfonation

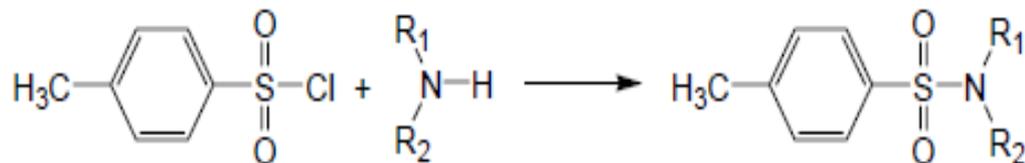
La sulfonation est une méthode (chimique) qui permet d'identifier le type d'amine

Amines I :



insoluble dans l'eau

Amines II :



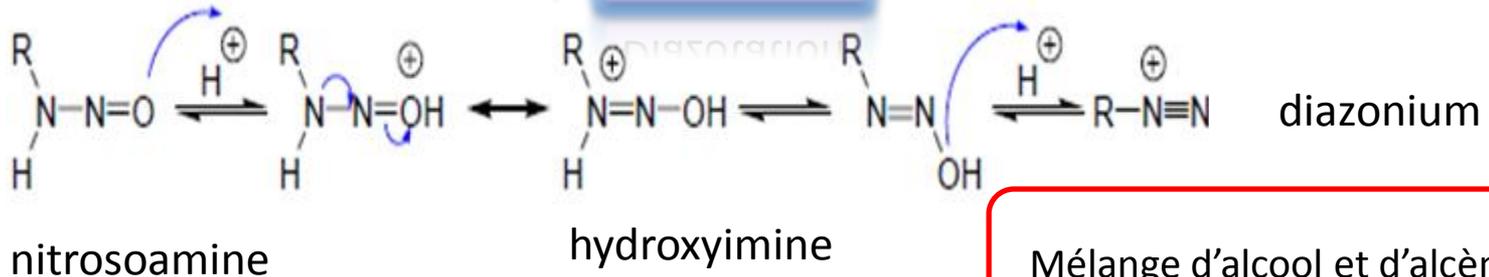
soluble dans l'eau

Amines III : pas de réaction

E

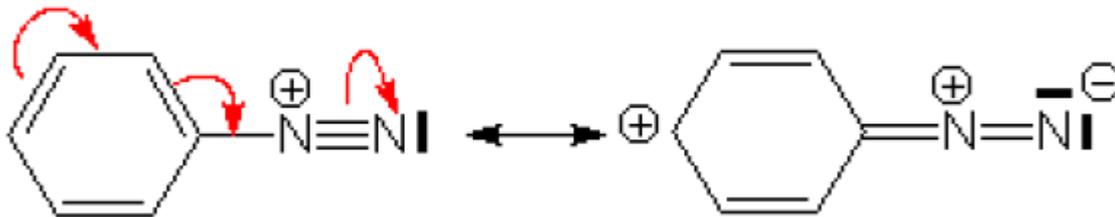
Nitrosation

Amines I aliphatiques : → Diazotation



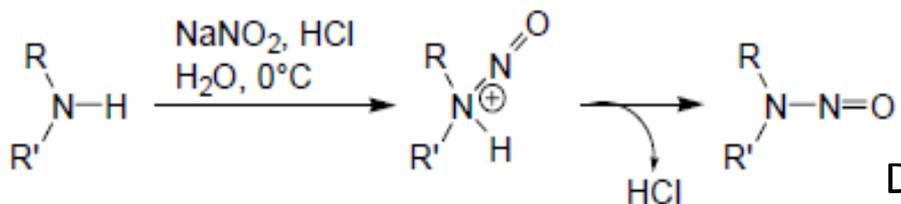
Mélange d'alcool et d'alcène

Amines I aromatiques : Donne un diazonium Stabilisé par résonance



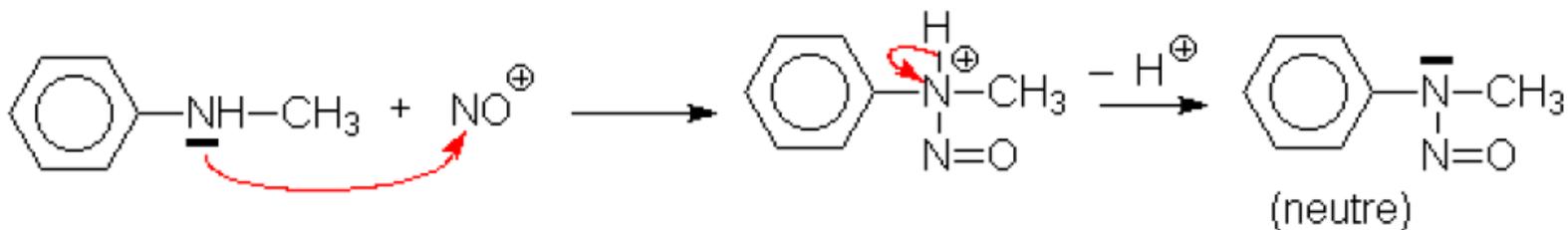
Nitrosation

Amines II aliphatique :



Dérivé amine N – nitrosé

Amines II aromatique :



Dérivé amine N – nitrosé

4

RÉACTIVITÉ

E

Nitrosation

1

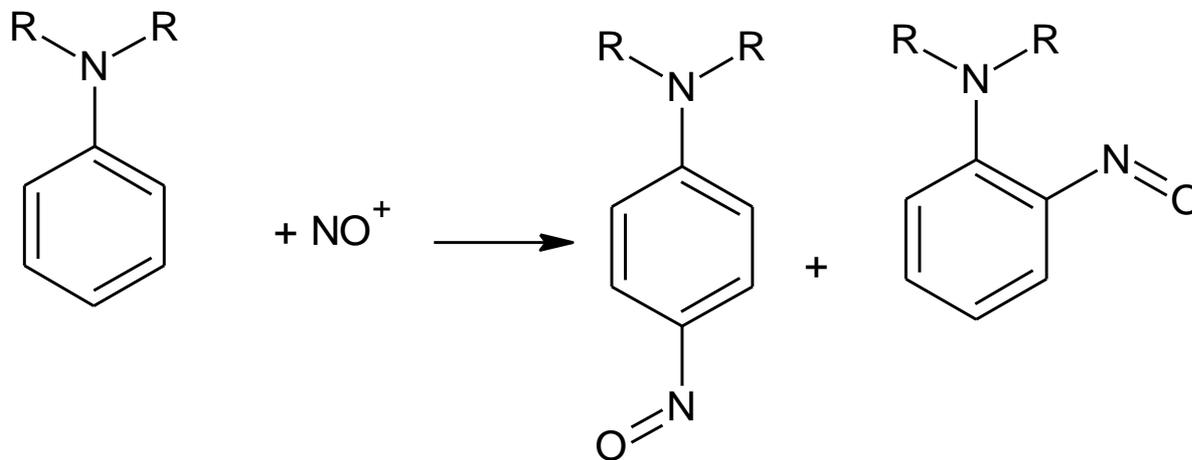
2

3

Amines aliphatiques III : pas de réaction à froid, décomposition à température ambiante.

5

Amines aromatiques III : Ortho et para nitrosation .



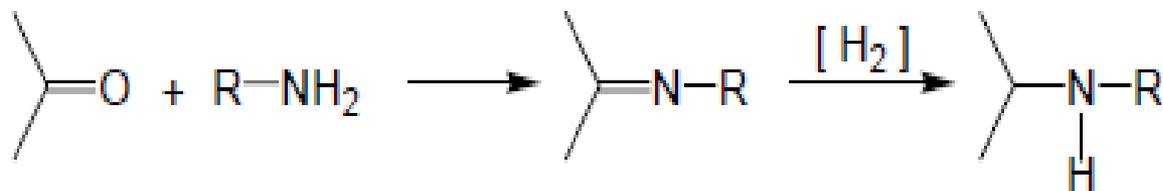
Dérivé amines nitrosés

F

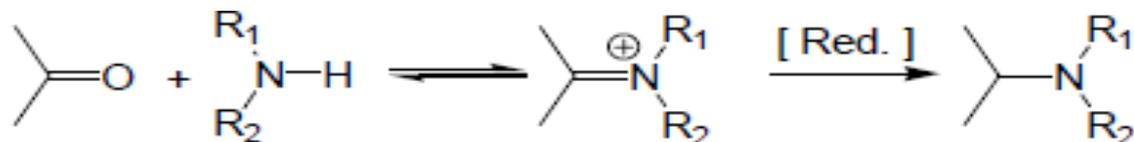
Réactions sur les carbonyles

≡ addition nucléophile des alcools sur les aldéhydes et cétones

Amines I : Formation d'une imine intermédiaire, qui peut être réduite en amine secondaire.



Amines II : Formation d'un ion iminium, qui conduit à une amine tertiaire.



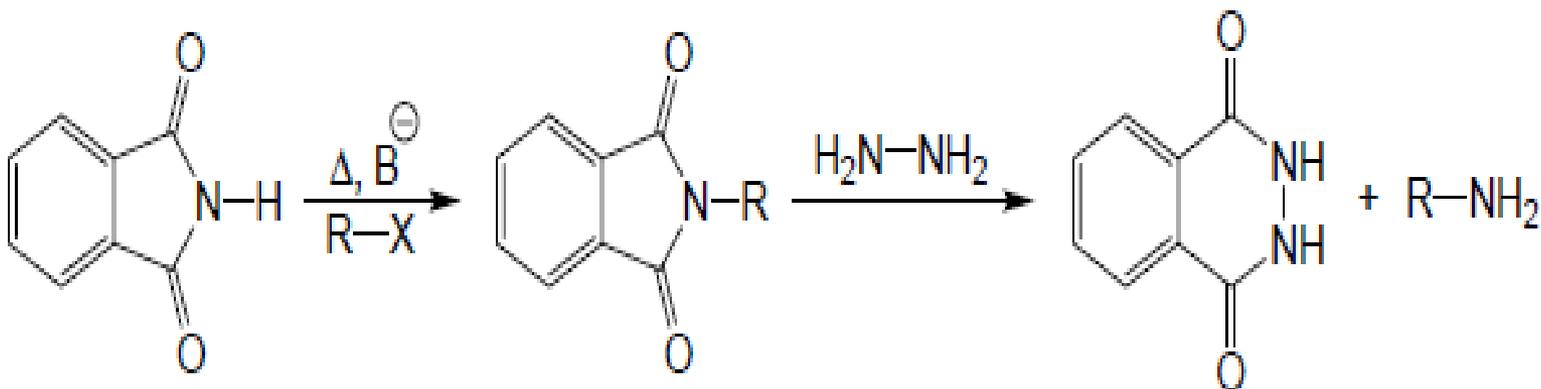
Les amines aromatiques conduisent à des imines plus stables que les imines aliphatiques .

A

Synthèse de Gabriel

C'est la base de la préparation des amines et des amino acides :

Par action de l'hydrazine (NH_2NH_2) sur le phtalimide on peut libérer l'amine



Phtalimide

5

PRÉPARATION

1

2

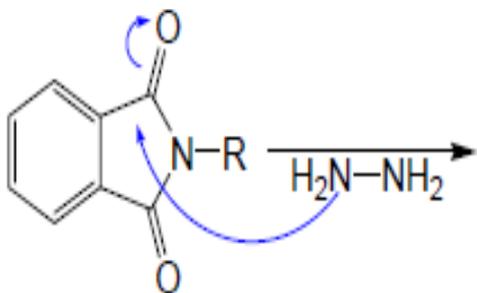
3

4

A

Synthèse de Gabriel

le mécanisme :



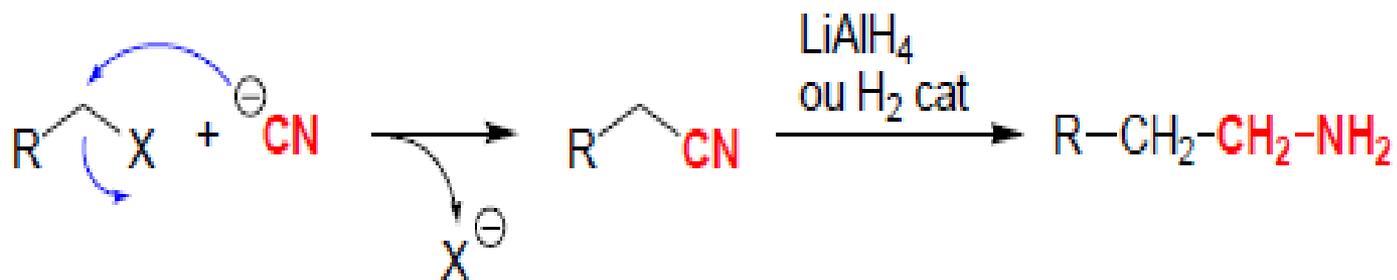
5

PRÉPARATION

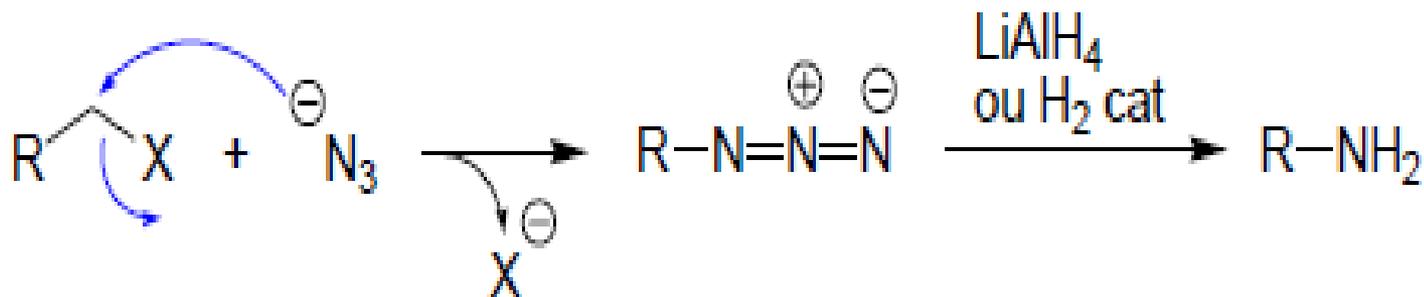
B

méthodes indirectes

Dans un premier temps on fait une substitution nucléophile avec une fonction amine masquée, puis on libère l'amine:



L'utilisation d'un autre nucléophile permet de n'introduire que la fonction amine désirée.



1

2

3

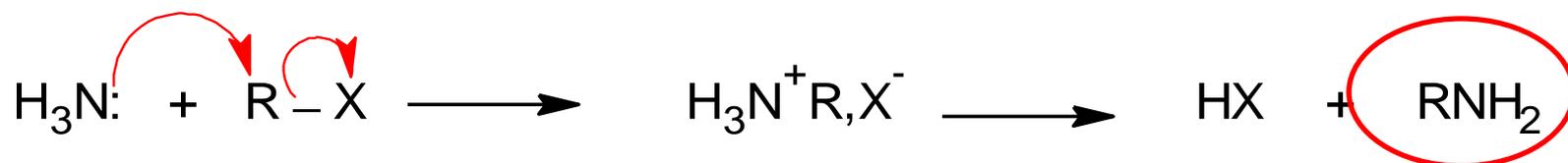
4

5

PRÉPARATION

C

Action des dérivés halogénés sur l'ammoniac



1

2

3

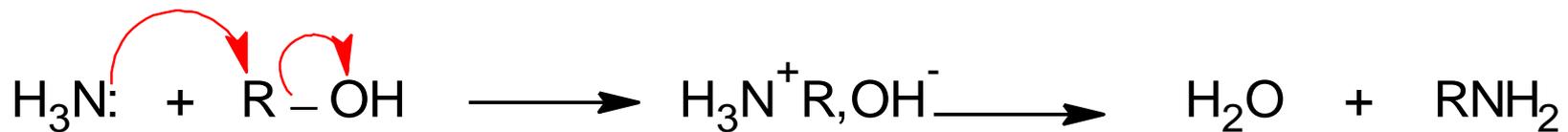
4

5

PRÉPARATION

D

Action des alcools sur l'ammoniac



1

2

3

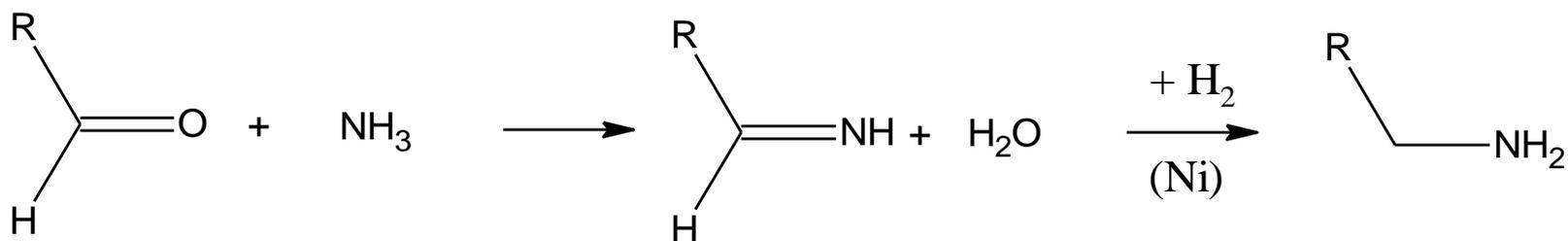
4

5

PRÉPARATION

E

Réduction des C=O en présence d'ammoniac



1

2

3

4

5

PRÉPARATION

1

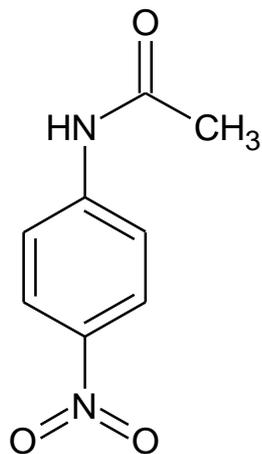
2

3

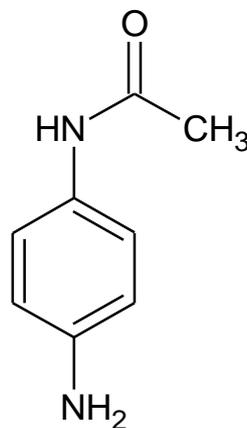
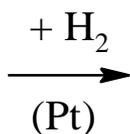
4

F

Réduction des dérivé nitrés

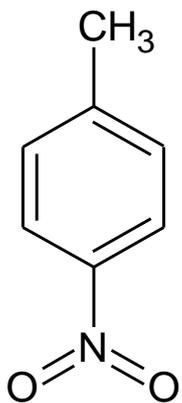


P-acétylamino nitrobenzène

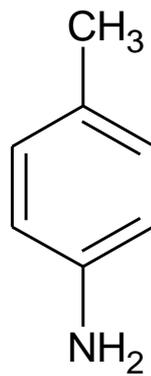
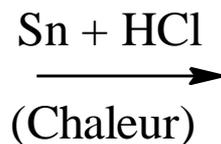


P-acétylamino aniline

Hydrogénation catalytique



P-méthyl nitrobenzène



P-méthylaniline

Réduction chimique

Les réducteurs peuvent être : $\text{H}^+ / (\text{Fe} \text{ ou } \text{Zn})$; $\text{H}_2 / \text{Ni Raney}$; $\text{H}_2 / (\text{Pd} \text{ ou } \text{PtO}_2)$

Références bibliographiques

- V.Schore, P.Depovere. Traité de Chimie organique. Département De Boeck Université. 3^{ème} Edition De Boeck, Paris, Bruxelles,(1999).
- P. Arnaud, B. Jamart, J. Bodiguel, N. Brosse. Chimie organique : Cours, QCM er applications. 17^{ème} Edition Dunod, Paris,(2004).
- H. Galons. Chimie organique: l'essentiel du cours, exercices corrigés. Pharmacie, Médecine: 1^{ere} et 2^{eme} années. Edition Masson, Paris,(2000).