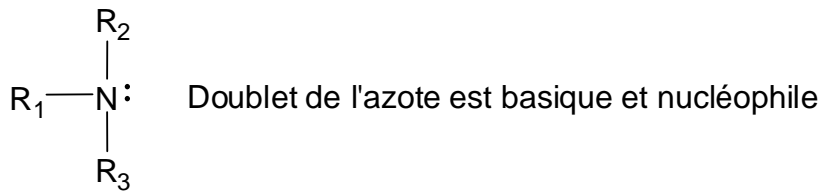
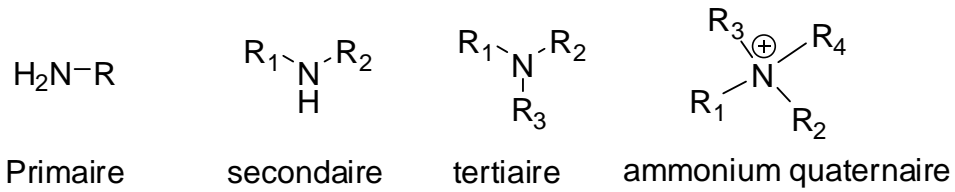


## Synthese d'amines aliphatiques et d'indoles

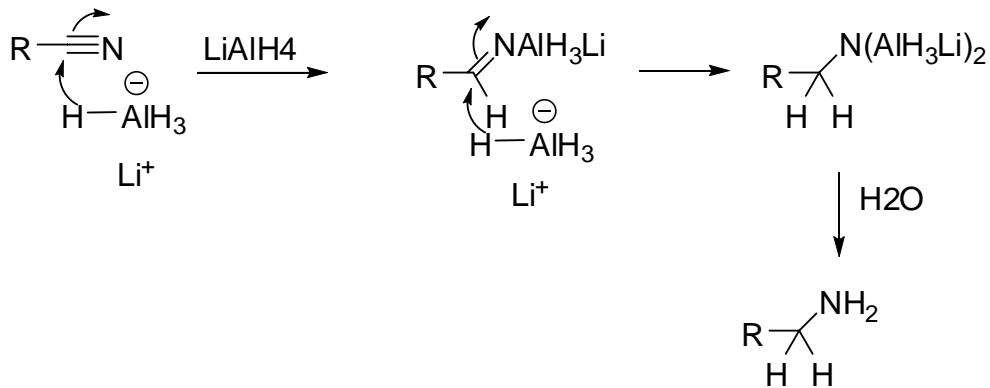


Les amines sont des composés très répandus dans les substances bioactives. 90% des médicaments contiennent au moins un atome d'azote.

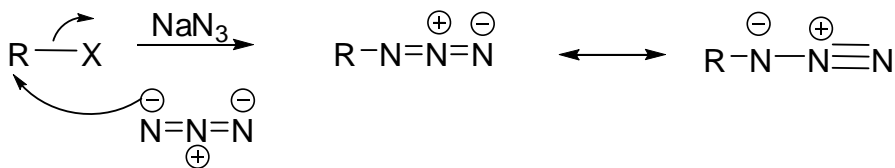
### 1 - Synthèse d'amines primaires

Reduction par les hydrures.

- des nitriles

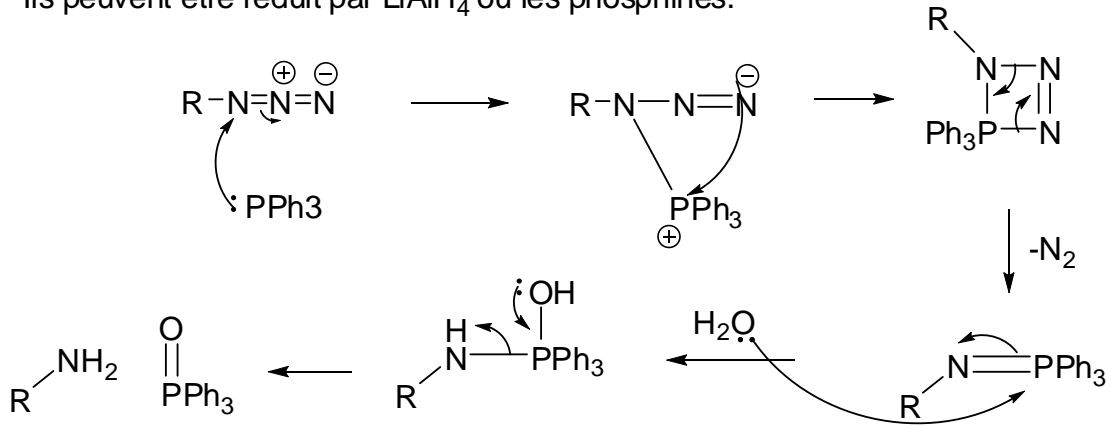


- des azides (appelés aussi azotures), préparés par une réaction de substitution



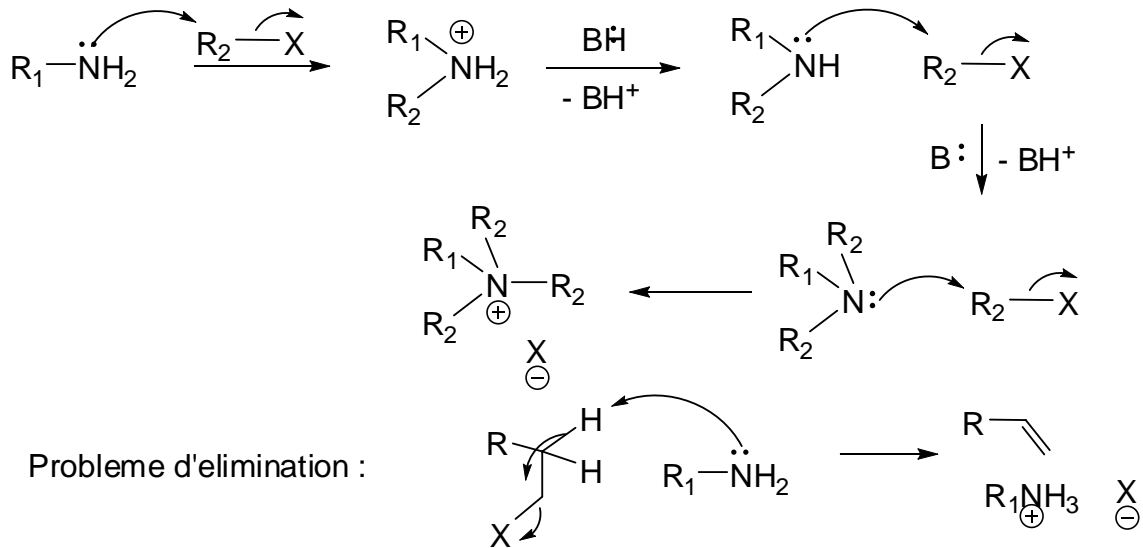
X = halogène, OTs, OTf

Ils peuvent être réduits par  $\text{LiAlH}_4$  ou les phosphines.

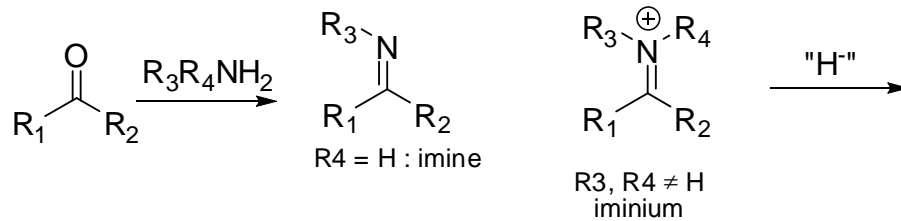


### Synthèse d'amines secondaires et tertiaires

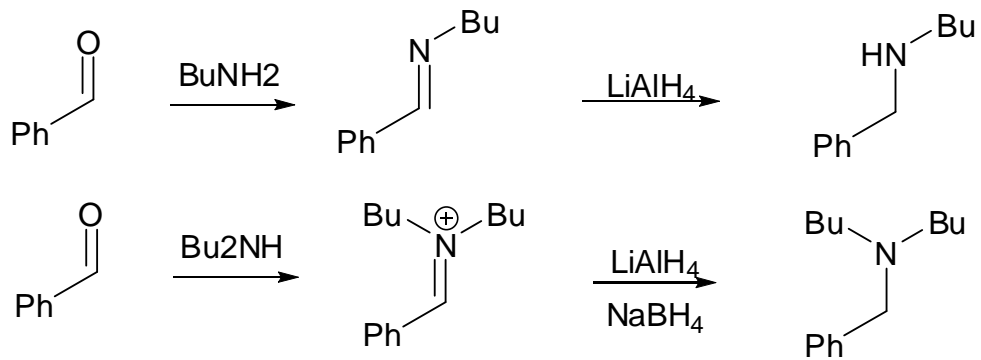
Alkylation directe des amines difficiles : réaction difficile à contrôler



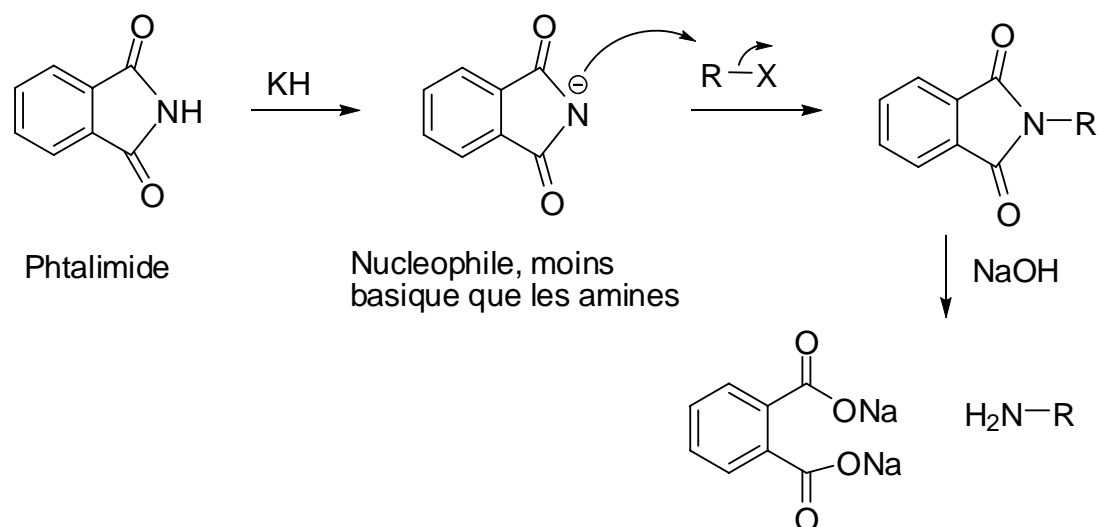
### Réduction des imines et des iminiums par des hydrures



Attention : si aldéhyde ou cétone énolisable (i.e. possède un proton en  $\alpha$  du carbonyle) il y a possibilité de former l'énamine

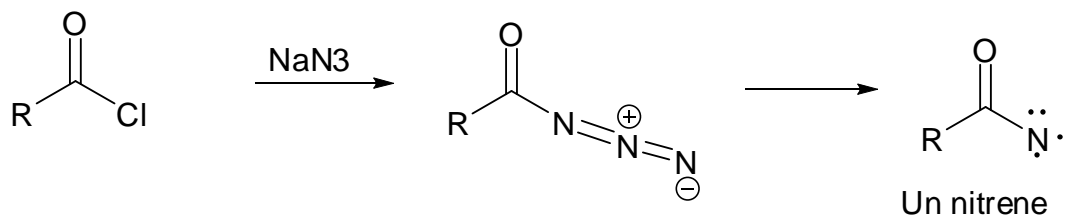


### Synthese de Gabriel

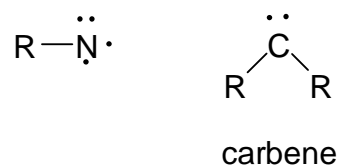


### 2 - Synthèse d'amines via un réarrangement sur un centre déficient en électrons

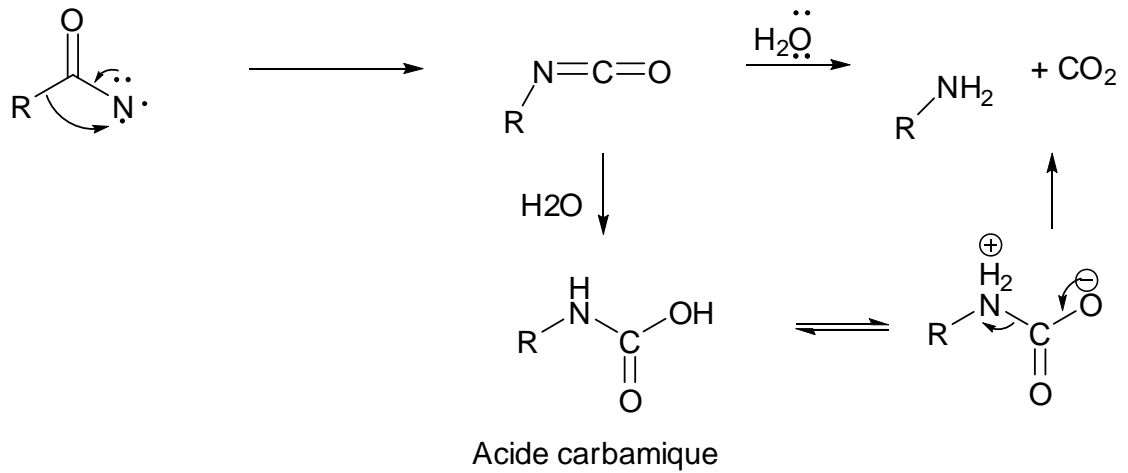
#### Le réarrangement de Curtius



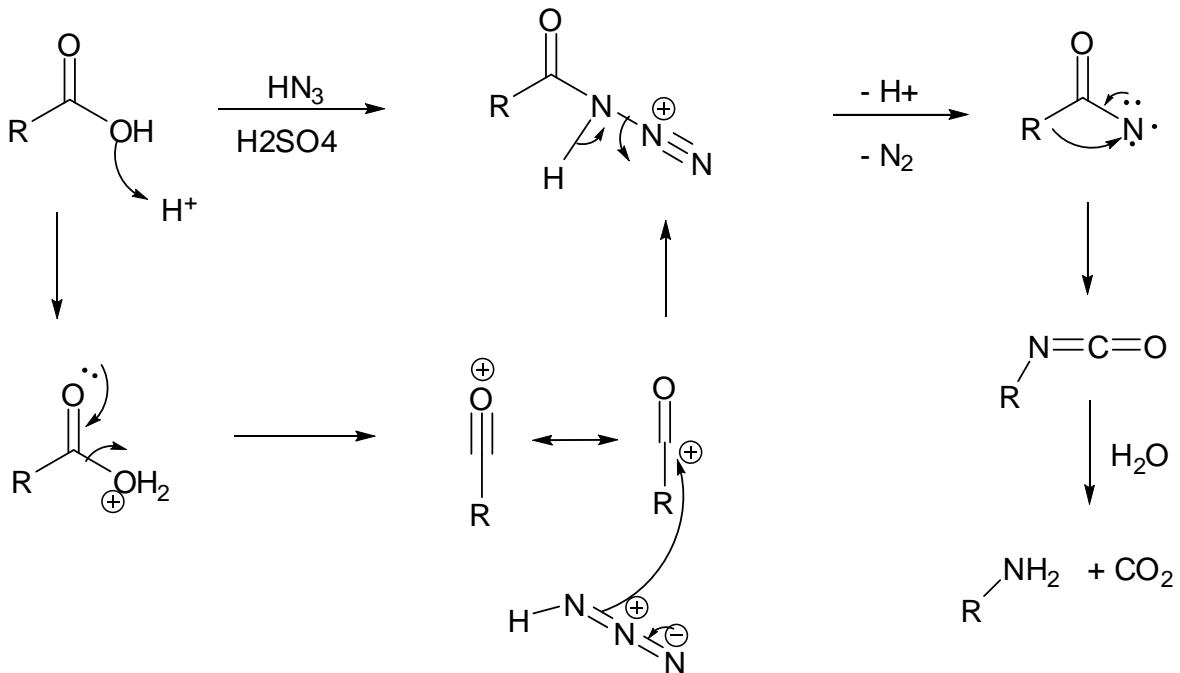
Les nitrene, comme les carbenes, ont un atome ne possédant que 6 électrons périphériques (structure de sextet). Ces composés sont extrêmement réactifs.



Les nitrenes se rearrangent rapidement : le groupement R migre du carbone a l'azote pour former un isocyanate. Ce compose est aussi tres reactif (carbone TRES electrophile) et lors de l'hydrolyse.

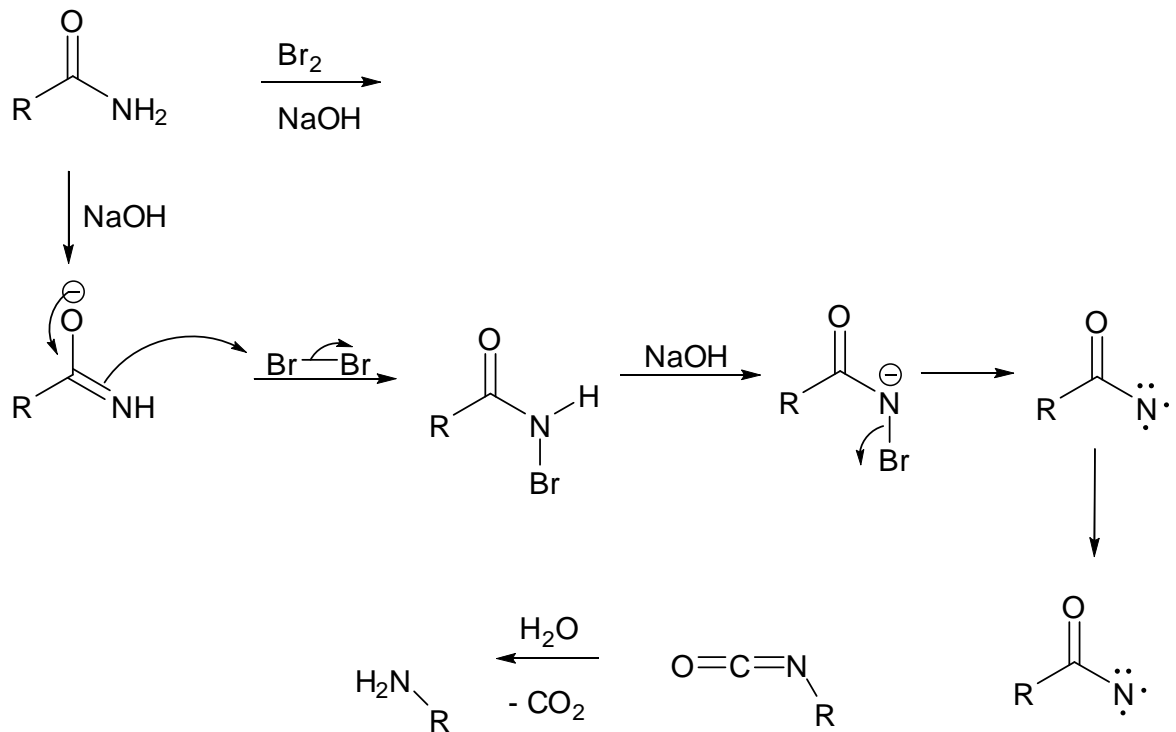


Une variante : le rearrangement de Schmidt, qui part de l'acide carboxylique et l'acide hydrazoïque

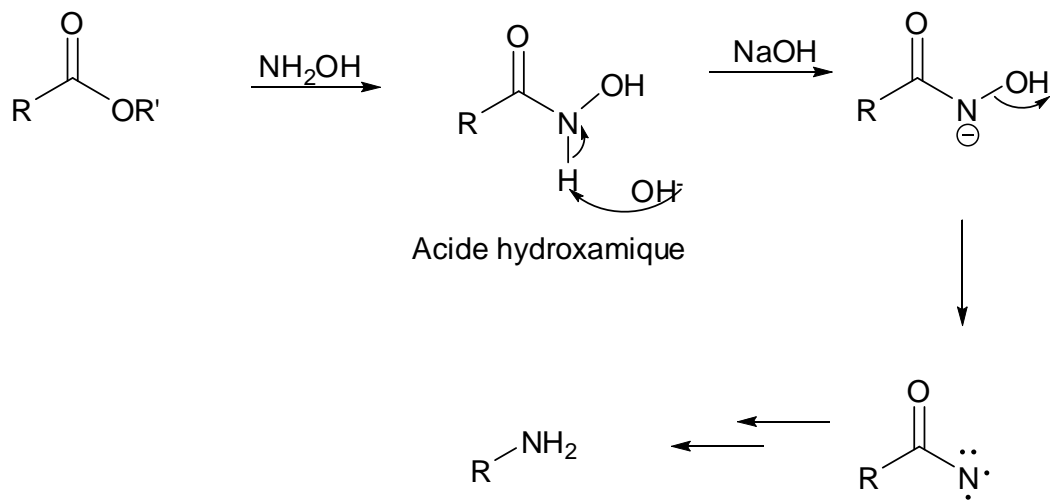


En presence d'acide sulfurique concentre, la reaction commence par la formation du cation acylium et attaque du carbocation par l'acide hydrazoïque. Le reste de la reaction est identique a celle de Curtius.

La variante de Hoffmann

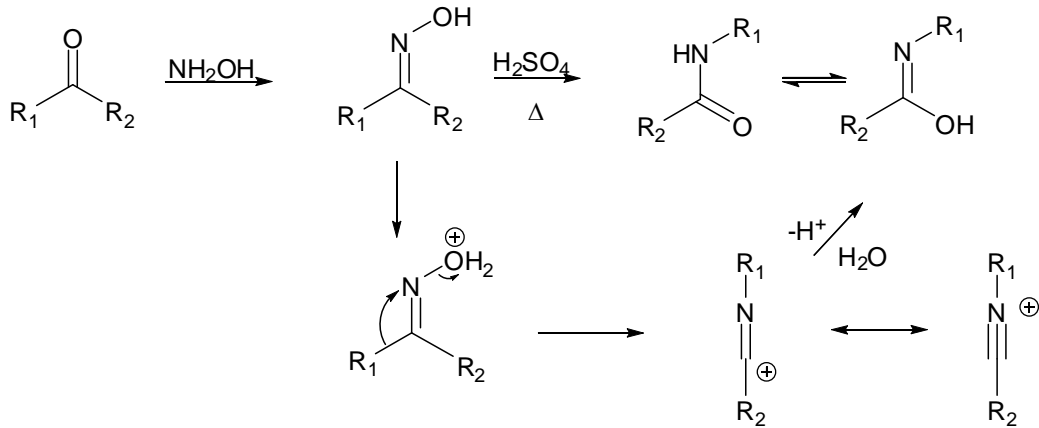


Une variante de Hoffmann : le rearrangement de Lossen

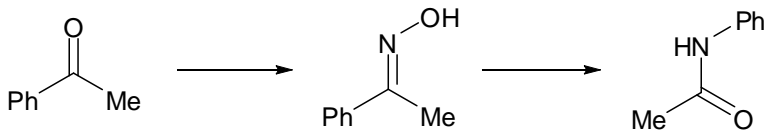


Généralement, on transforme le OH de l'acide hydroxamique en un meilleur groupe partant (par exemple en un tosylate OTs)

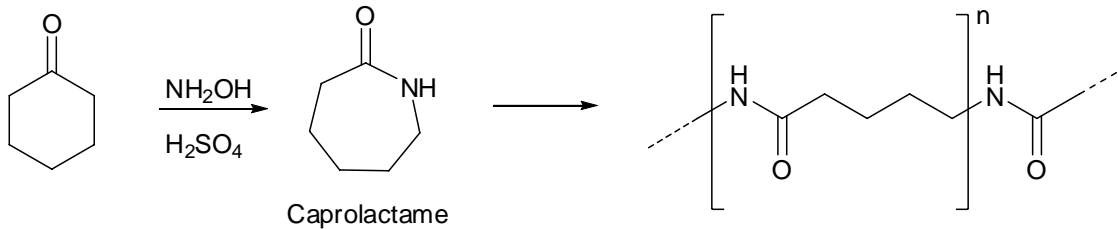
Une autre réaction importante : le rearrangement de Beckmann. Il intervient lors du traitement acide des oximes en présence d'un acide fort.



C'est le groupement le plus riche en électrons qui migre



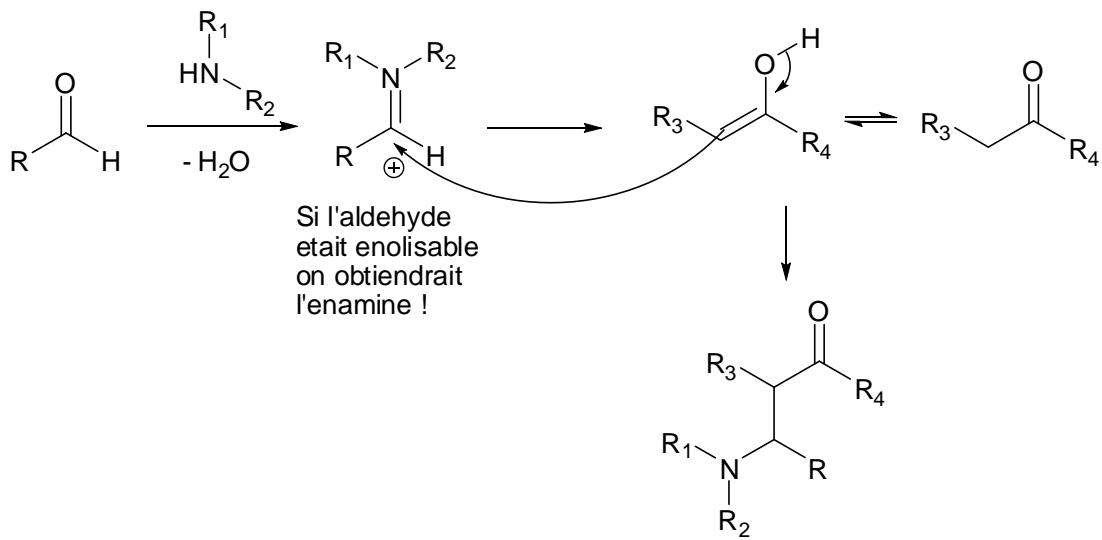
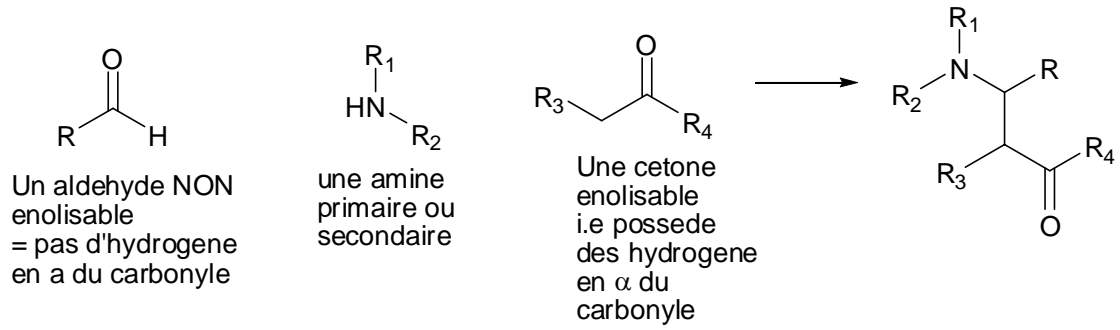
Une application industrielle importante : la préparation du caprolactame pour la production du Nylon 6.



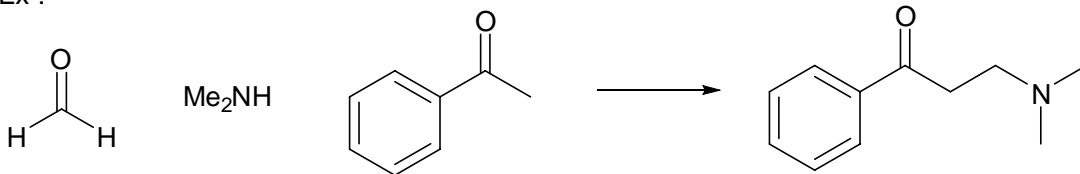
Nylon 6 :  $3 \times 10^6$  tonnes fabriquées chaque année

Les lactames sont des amides cycliques

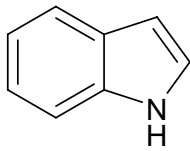
La réaction de Mannich : tres importante en chimie organique. C'est une reaction a trois composants.



Ex :



## Synthese d'indoles de Fisher



Aromatique : 10 electrons dont 2 du doublet non-liant de l'azote  
L'azote n'est ni nucleophile ni basique !

## Synthese de Fisher

