

Corrigé du TD 02

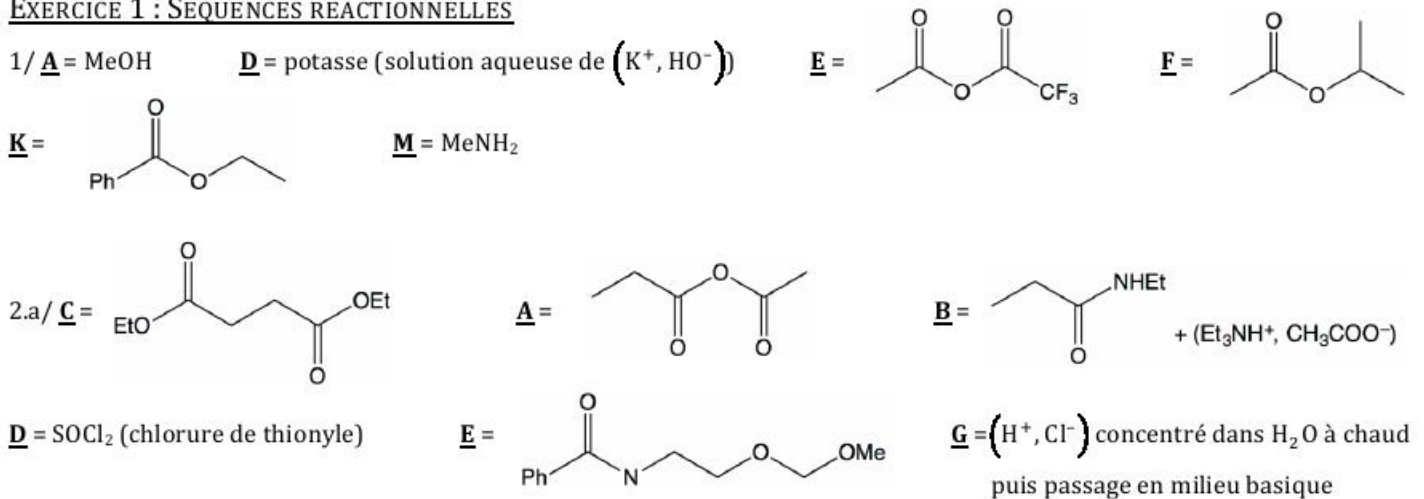
Interconversion de fonctions à partir des acides carboxyliques et de leurs dérivés

QCM DE COURS

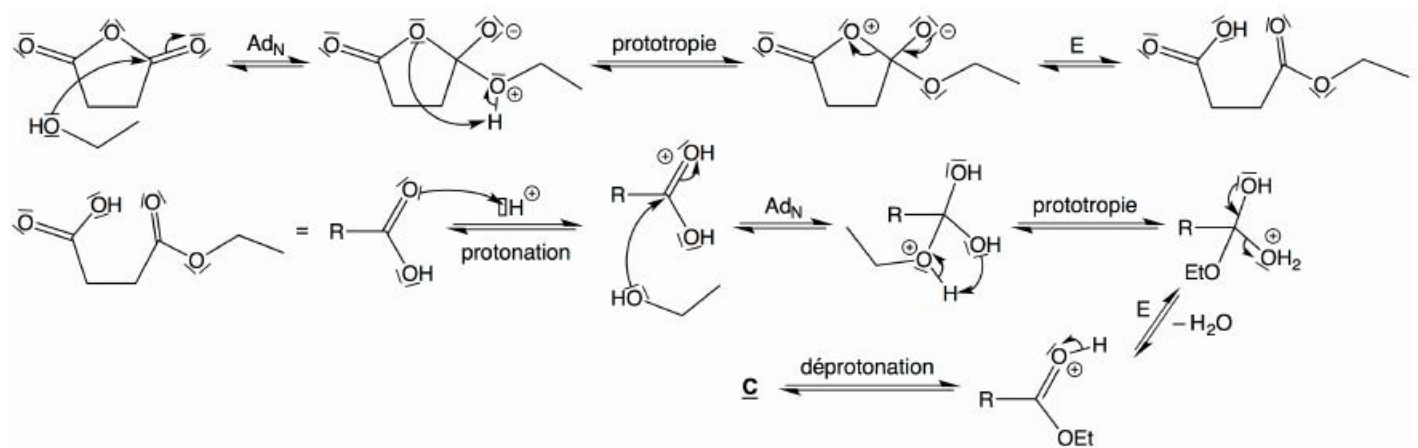
- 1/ **Faux** : les réactifs pour l'estérification de Fischer sont l'acide benzoïque et le méthanol, en présence de H_2SO_4 .
 2/ **Faux** : réactif introduit au moins en quantité stœchiométrique, en pratique en large excès (soude concentrée).
 3/ **Faux** : ce serait l'amine secondaire qui serait acylée plus facilement que l'alcool.
 4/ **Faux** : c'est parce que la réaction de l'acide carboxylique avec l'alcoolate est quantitative en fin de mécanisme.
 5/ **Vrai et faux** : dans le principe oui, car sinon l'amine est protonée en cours de réaction ; non si celle-ci est en excès (au moins 2 équivalents).
 6/ **Faux** : c'est avant tout à cause d'effets électroniques et orbitales. 7/ **Faux** : c'est une catalyse acide.

EXERCICES DE COMPETENCES

EXERCICE 1 : SEQUENCES REACTIONNELLES



2.b/ Acylation de l'éthanol puis estérification de Fischer :

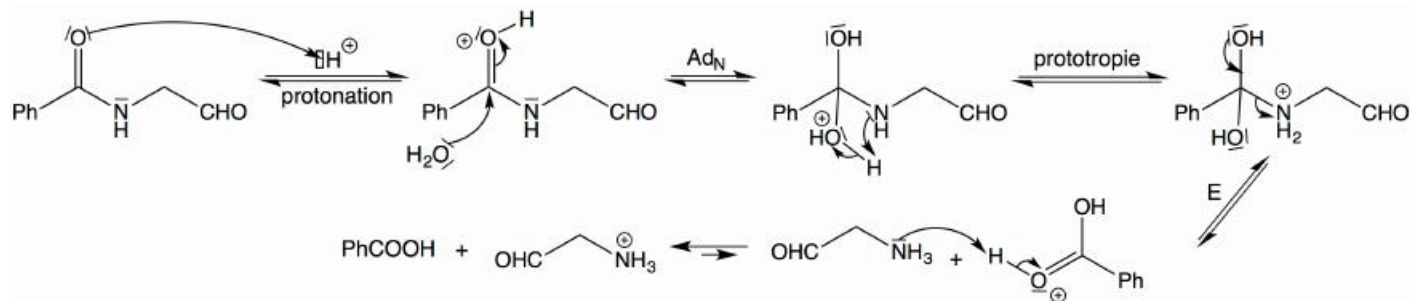


2.c/ L'acylation de l'éthanol par un anhydride d'acide se fait sans besoin de catalyse acide, contrairement à l'étape d'estérification de Fischer, dans laquelle l'acide carboxylique doit subir une activation électrophile pour pouvoir réagir avec une vitesse suffisante avec l'éthanol, le milieu réactionnel étant chauffé afin d'accélérer la réaction.

2.d/ (ii) : l'acide propanoïque subit une activation électrophile *ex situ* en anhydride d'acide qui permet l'acylation rapide de l'éthanimine.

(iii) : l'acide benzoïque subit là aussi une activation électrophile *ex situ* en chlorure d'acyle avant de réagir avec l'aminoacétal, où une fonction alcool est protégée sous la forme d'une fonction acétal (étape d'acylation) ; la fonction alcool est ensuite déprotégée par hydrolyse douce, puis oxydée. La fin de synthèse est l'hydrolyse de l'amide en milieu acide afin de régénérer la fonction amide. L'acylation de cette fonction amine était donc destinée à la protéger, et le but de la synthèse était d'oxyder sélectivement la fonction alcool (la fonction amine peut aussi être oxydée dans ces conditions).

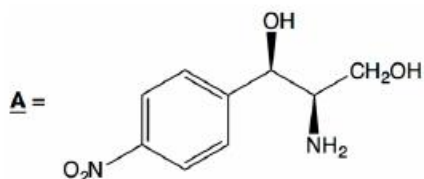
2.e/ Mécanisme d'hydrolyse en milieu acide d'un amide :



EXERCICE 2 : SYNTHÈSE DU CHLORAMPHÉNICOL

1/ C* de gauche : (R) ; C* de droite : (R).

2/



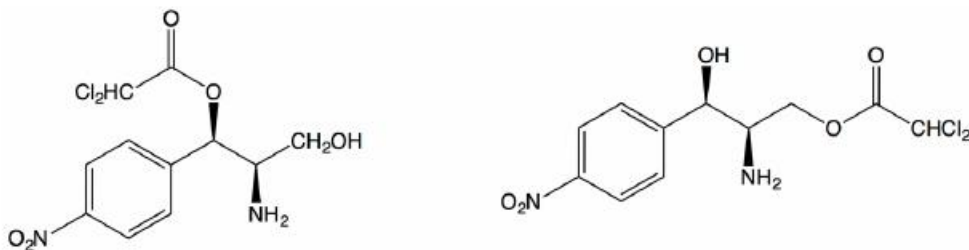
Cette réaction, une amidification, demande un chauffage prolongée car elle est extrêmement lente. En effet, les réactifs sont en équilibre avec les espèces ultra-majoritaire que sont l'ion ammonium correspondant à l'amine et l'ion carboxylate correspondant à l'acide dichloroéthanóïque, qui ne réagissent pas entre eux.

3/ On peut remplacer l'acide dichloroéthanóïque par une de ses formes électrophilement activées, le chlorure de dichloroéthanóyle par exemple.

On propose donc le schéma réactionnel suivant sur l'acide dichloroéthanóïque :

- i) action de SOCl₂ (1 éq.) + pyridine (1 éq.)
- ii/ **A** (1 éq.) + pyridine (1 éq.)

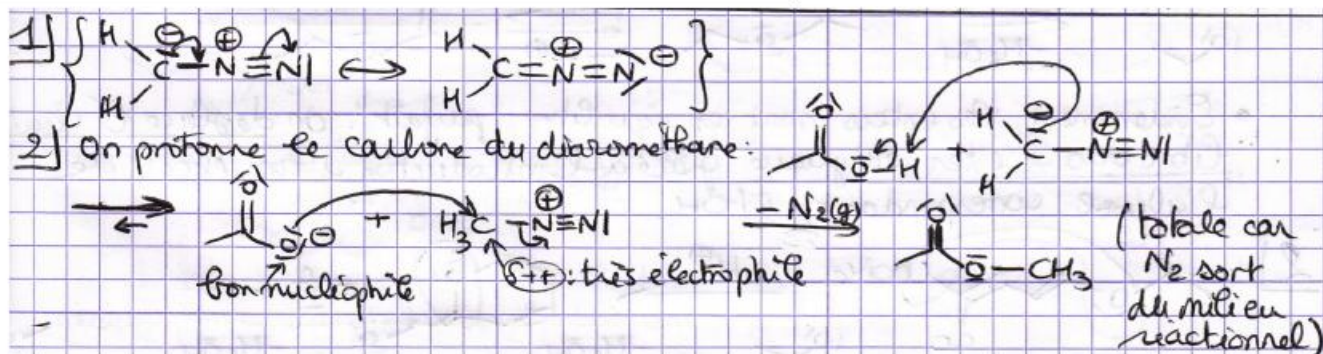
3/ Le spectre IR des deux produits secondaires montre l'existence d'une liaison C=O de fonction ester. On a donc aussi acylé les deux fonctions alcool, bien que celles-ci soient moins nucléophiles que la fonction amine, expliquant que le chloramphénicol soit majoritaire. Les produits secondaires sont donc :



On pourrait, pour éviter la formation de ces deux esters, protéger les fonctions alcool avant la réaction d'acylation, par exemple sous forme d'éthers benzyles (i/ NaH, ii/ PhCH₂Br), puis les déprotéger en fin de synthèse (H₂ en présence de [Pd]/C).

EXERCICES DE REFLEXION

EXERCICE 3 : ACTION DU DIAZOMÉTHANE SUR UN ACIDE CARBOXYLIQUE



EXERCICE 4 : POLYESTERS FURANIQUES

1/ Le diacide carboxylique est successivement transformé en dichlorure d'acyle puis en diester éthylique (acylation) :

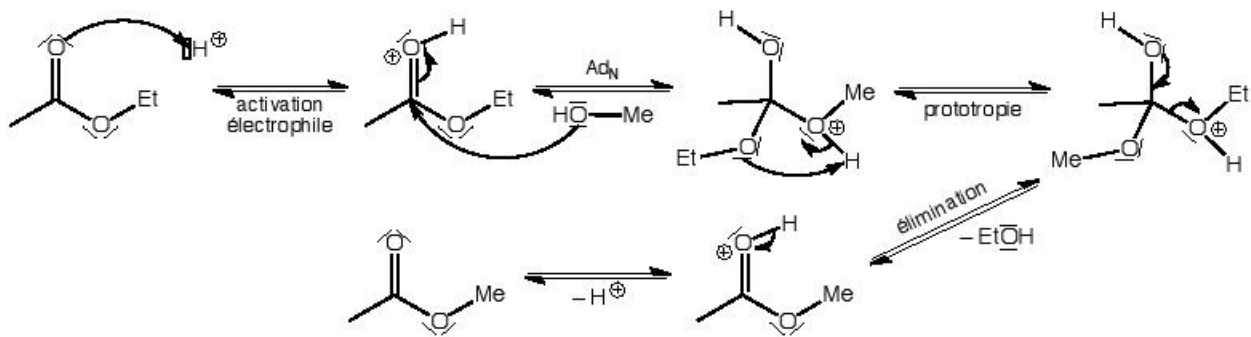


2/ Sans présence de triéthylamine Et_3N lors de l'acylation, HCl serait libéré dans le milieu réactionnel. Sa présence permet d'obtenir comme sous-produit non HCl mais $(\text{Et}_3\text{NH}^+, \text{Cl}^-)$.

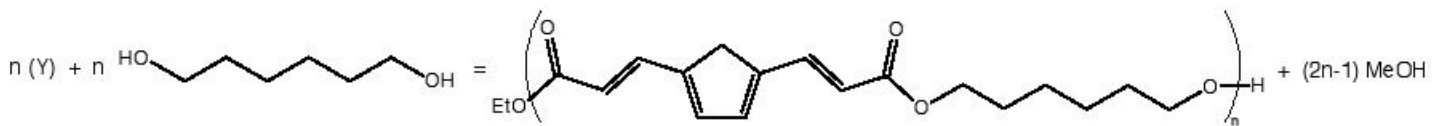
Le traitement de la phase organique par le sulfate de sodium anhydre (solide) permet son séchage.

3/ La transestérification de l'éthanoate d'éthyle par le méthanol produit l'éthanoate de méthyle ($\text{CH}_3\text{COOCH}_3$) et de l'éthanol. Cette réaction doit être effectuée dans des conditions de catalyse acide (ou basique d'ailleurs) pour être suffisamment rapide. De plus, un déplacement de l'équilibre vers les produits est possible si l'on emploie un excès de méthanol, ou si l'on élimine au fur et à mesure de sa formation l'éthanol.

4/ Mécanisme sous catalyse acide :



5/ Sur le même principe, on peut assister à une poly-transestérification avec élimination de l'éthanol par distillation, afin de déplacer l'équilibre vers la formation du polyester, et à chaud afin d'accélérer la réaction :

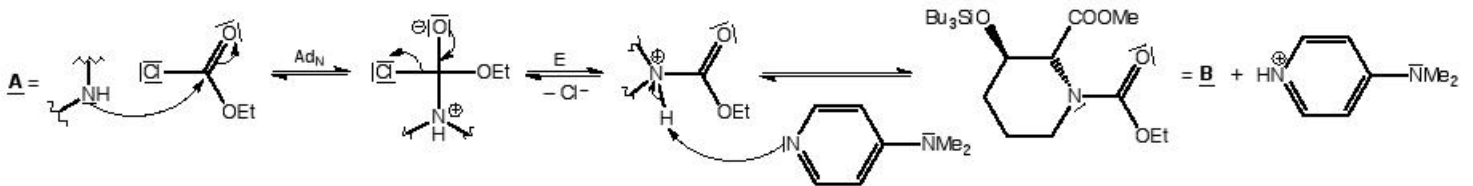


6/ Si l'on effectuait la réaction directement sur (X), on obtiendrait comme sous-produit HCl , gaz irritant.

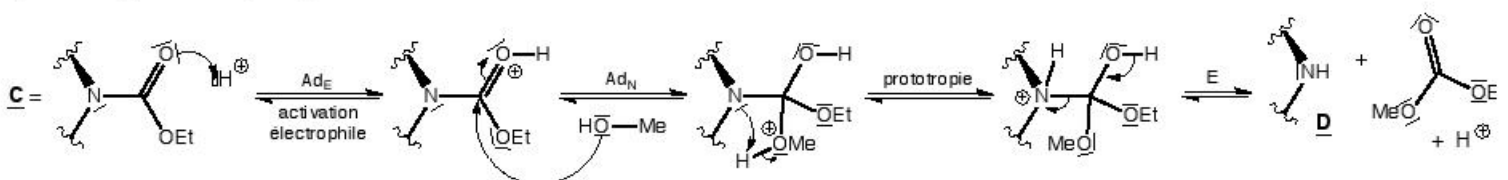
EXERCICE 5 : PROTECTION D'UN GROUPEMENT AMINO SOUS FORME DE CARBAMATE



2/ **A** subit une réaction similaire à une acylation de la fonction amine en réagissant avec une fonction équivalente à un chlorure d'acyle (-Cl est un meilleur groupe partant que le groupement oxygéné) :

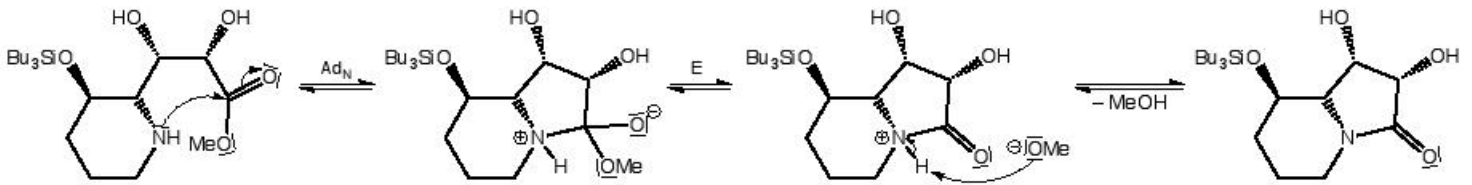


3/ L'analogie avec l'hydrolyse acide des amides est évidente :



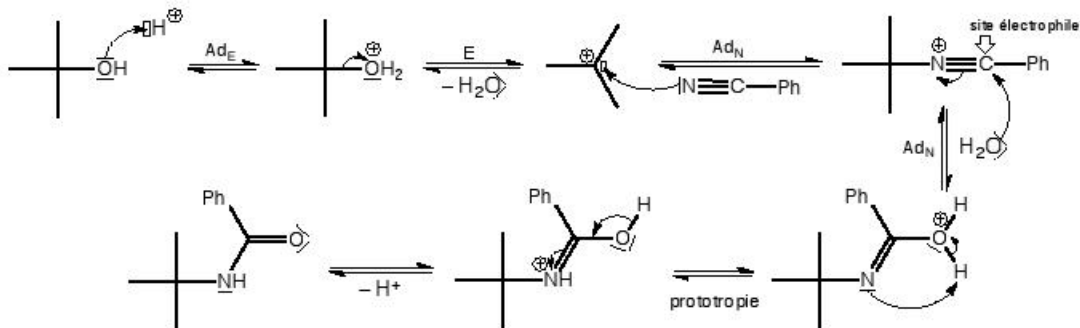
La déprotection est chimiosélective vis-à-vis de la fonction ester méthylique, en raison du solvant utilisé : le méthanol et non l'eau. En réalité, elle subit une transestérification en... ester méthylique, c'est-à-dire en elle-même ! On remarque que l'éther silylé n'est pas non plus modifié.

4/ Il s'agit d'une réaction d'addition nucléophile-élimination intramoléculaire de la fonction amine sur la fonction ester. Aucune catalyse ne semble nécessaire même si la fonction ester est peu électrophile. Une catalyse acide annihilerait la nucléophilie de l'amine.



EXERCICE 6 : METHODE DE RITTER

1/ En regardant l'amide produit, on remarque que le N de la fonction nitrile est lié au C fonctionnel de la fonction alcool, qui joue donc le rôle d'électrophile. En milieu acide, on peut activer la fonction alcool, puis l'ion alcoxonium étant tertiaire, on assiste à une S_N1 ; l'oxygène de la fonction amide provient de l'eau, nucléophile qui peut s'additionner sur le carbone fonctionnel activé du nitrile. La fin du mécanisme ne mérite pas plus de commentaires :



2/ L'amine est obtenue par hydrolyse acide ou basique (à chaud) de l'amide formé.

3/ On peut penser par exemple à la tosylation de l'alcool tertiaire, suivie de l'action de l'ammoniac NH₃. Un souci majeur est que l'ammoniac peut faire trois substitutions nucléophiles successives conduisant à une amine secondaire puis tertiaire. De plus, la tosylation est difficile pour les alcools tertiaires, encombrés ; on peut penser à transformer l'alcool en bromoalcane par action de PBr₃, mais la difficulté de la substitution nucléophile multiple persiste !

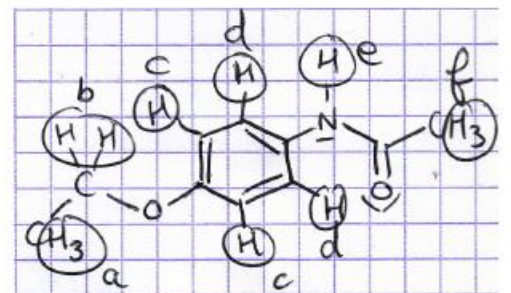
SYNTHESE ORGANIQUE

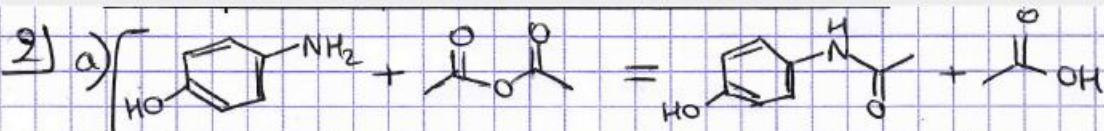
EXERCICE 7 : SYNTHESE DE LA PHENACETINE

1.a/ On repère une fonction amide et une fonction éther-oxyde.

1.b/

δ (ppm)	Attribution	Justification
1,35	H _a	triplet couplé à 2H _b
4,0	H _b	quadruplet couplé à 3H _a
7,5	H _c et H _d	doublés (un H _c est couplé à un H _d), δ dans la zone aromatique
9,8	H _e	singulet large (H échangeable)
2,0	H _f	singulet à δ ≈ 2ppm (en α de C=O)





b) L'anhydride éthanóïque aurait pu acyler la fonction phénol et non la

fonction amine aromatique → [l'amine aromatique est plus nucléophile que le phénol]

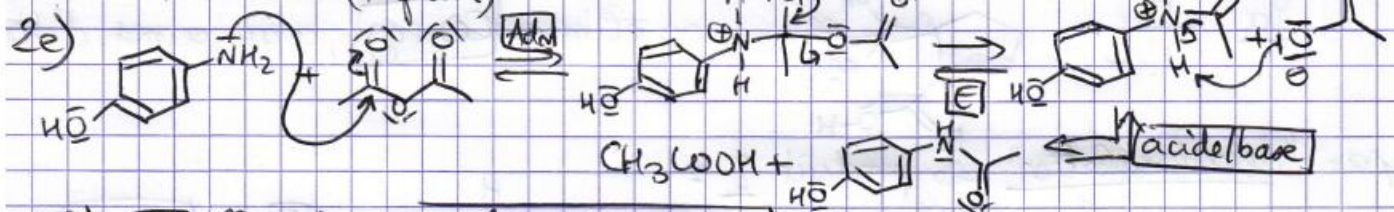
2c) → l'eau permet de précipiter le paracétamol en fin de réaction sans traitement supplémentaire

→ Risque : - hydrolyse acide de l'amide : NON car réaction trop lente (milieu peu acide)
- hydrolyse de l'anhydride éthanóïque : risque principal !
l'hydrolyse est cependant lente par rapport à l'acylation de l'amine.

→ $m_{\text{amine}} = 10,0 \text{ g} \Rightarrow n_{\text{amine}} \approx 91,7 \text{ mmol}$
 et $m_{\text{anhydride}} = 18,0 \times 1,05 \approx 19,0 \text{ g} \Rightarrow n_{\text{anhydride}} \approx 190 \text{ mmol} \gg n_{\text{amine}}$

on se prémunira de ce risque en employant un large excès d'anhydride.

2d) chauffage à reflux : température maintenue à $T = T_{\text{eb}}$, pas de perte de matière (reflux).



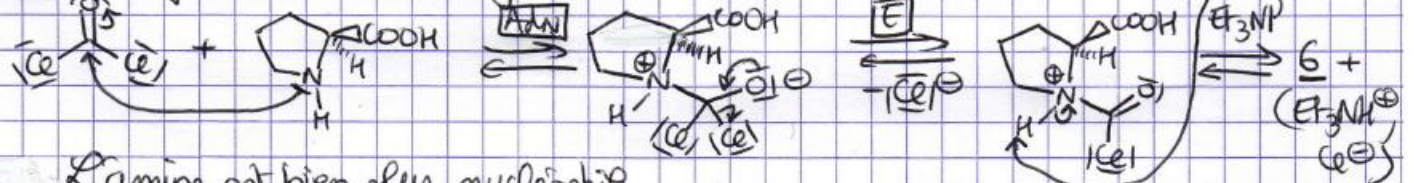
2f) $\eta = \frac{m_{\text{paracétamol}}}{n_{\text{amine}}} = \frac{m_{\text{paracétamol}}}{n_{\text{amine}} \times M_{\text{paracétamol}}}$ A.N. $\eta \approx 74\%$

3) Synthèse de Williamson. La formation du phénolate ($pK_a \approx 10$) peut se faire, de manière quantitative, en présence d'hydroxyde de sodium par exemple.

→ NaOH dans l'éthanol (éviter H_2O car pourrait faire une $\text{S}_{\text{N}}2$ sur EtBr)

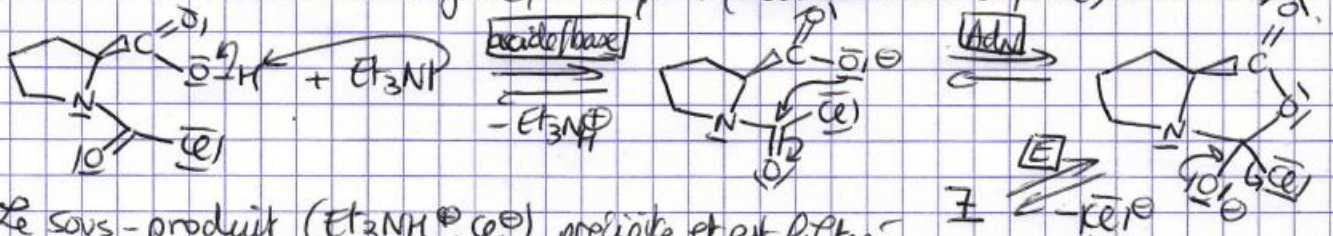
EXERCICE 8 : SYNTHÈSE DE L'OXAZABOROLIDINE (S)-CBS

1) (analogie avec chlorure d'acyle):



L'amine est bien plus nucléophile que le groupement -OH de l'acide carboxylique, d'où la régiosélectivité.

2) Acide carbox $\xrightarrow{Et_3N}$ carboxylate, nucléophile (activation nucléophile).

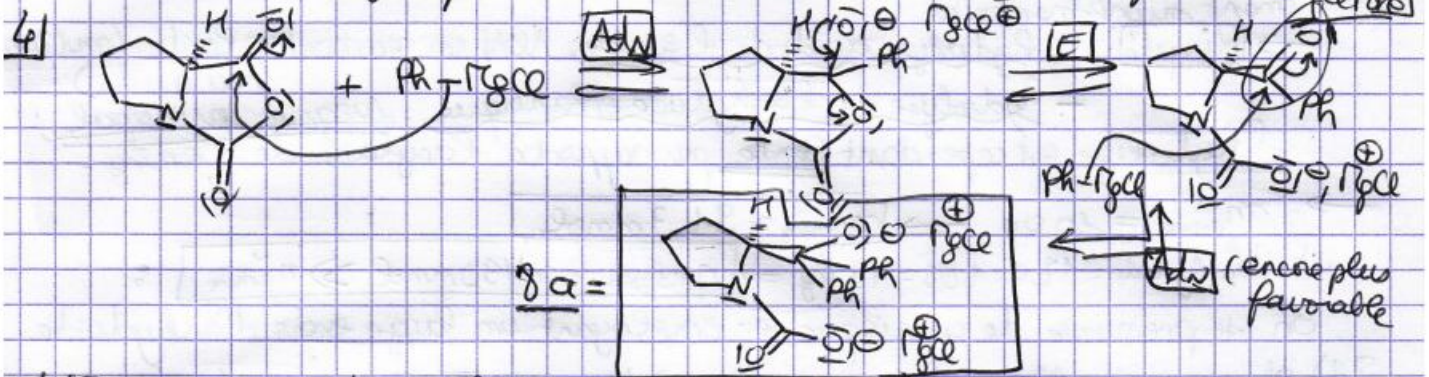


Le sous-produit, (Et_3NH^+ , ce^-), précipite et est filtré

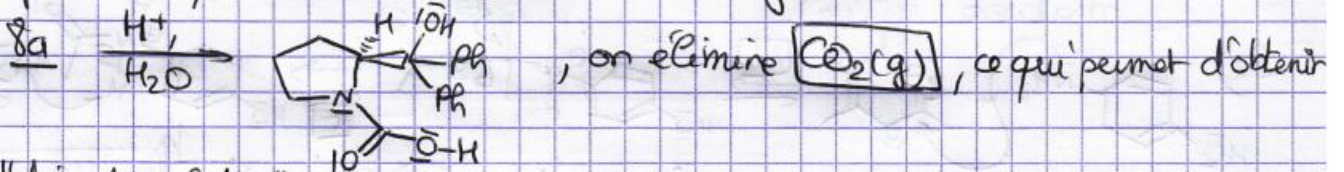
3) Le groupement $C=O$ du haut correspond à un ester et à un groupement $-OR$, mésomère donneur (et $-I$); globalement l'ester est donc moins électrophile qu'une cétone par exemple.

Le groupement $C=O$ du bas n'est ni un ester, ni un amide; il a deux

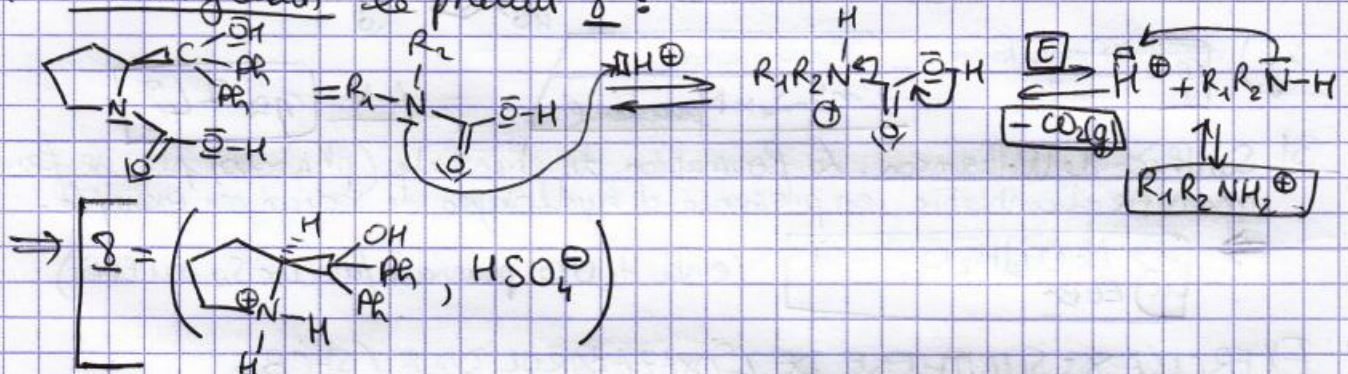
substituants (+M) (et $-I$), globalement électrodonneur. L'électrophilie du C formyle est encore plus faible que celle de l'autre groupement $C=O \Rightarrow$ il ne réagira pas dans la réaction avec l'organomagnésien.



5) En plus de récupérer l'alcovolate et le carboxylate :



par "décarboxylation" le produit δ :



6