

Ch. 02

Interconversion de fonctions à partir des acides carboxyliques et des dérivés d'acides

INTRODUCTION

I. PRESENTATION GENERALE DES ACIDES CARBOXYLIQUES ET DES DERIVES D'ACIDE

- I.1. DEFINITION. NOMENCLATURE
- I.2. STRUCTURE ET PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES DES ACIDES CARBOXYLIQUES
- I.3. VOIES DE SYNTHÈSE DES ACIDES CARBOXYLIQUES (RAPPELS)

II. REACTIVITE GENERALE DES ACIDES CARBOXYLIQUES ET DES DERIVES D'ACIDES

- II.1. REACTIVITE GENERALE DES ACIDES CARBOXYLIQUES
- II.2. MECANISME D'AD_N + E SUR LES ACIDES CARBOXYLIQUES ET DERIVES
- II.3. ACTIVATION ELECTROPHILE DU GROUPEMENT CARBOXYLE

III. VOIES DE SYNTHÈSE DES DERIVES D'ACIDES

- III.1. PREPARATION DES ESTERS
- III.2. PREPARATION DES AMIDES

IV. HYDROLYSE DES DERIVES D'ACIDES

- IV.1. HYDROLYSE DES CHLORURES D'ACYLE ET DES ANHYDRIDES D'ACIDE (HP)
- IV.2. HYDROLYSE DES ESTERS
- IV.3. HYDROLYSE DES AMIDES
- IV.4. UTILITE EN SYNTHÈSE : PROTECTION/DEPROTECTION DES ALCOOLS ET AMINES

CONCEPTS-CLES

Acide carboxylique, dérivé d'acide carboxylique, ester, amide, chlorure d'acyle, anhydride d'acide, mécanisme d'addition nucléophile + élimination (Ad_N + E), activation *in situ/ex situ*, catalyse acido-basique, estérification, acylation, hydrolyse, saponification.

CAPACITES EXIGIBLES ESSENTIELLES DEVELOPPEES

- 021 : Comparer les réactivités électrophiles des acides carboxyliques, chlorures d'acyle, anhydrides d'acide, esters, amides, les aptitudes nucléofuges des groupements partants dans les molécules correspondantes, et en déduire l'importance de l'activation du groupement carboxyle [II]
- 022 : Proposer et/ou analyser différents moyens d'activation d'un groupement carboxyle [II]
- 023 : Expliquer comment obtenir un bon rendement de synthèse d'ester à partir d'un alcool I^{aire} ou II^{aire} et d'un acide carboxylique selon la méthode choisie et les conditions expérimentales [III]
- 024 : Justifier le choix des conditions opératoires retenues pour la synthèse des amides [III]
- 025 : Déduire de la structure d'un polyester ou d'un polyamide la formule du ou des monomère(s) correspondant(s) [III]
- 026 : Justifier le choix des conditions opératoires d'hydrolyse [IV]
- 027 : Utiliser la formation des esters et des amides dans le cadre d'une stratégie de synthèse nécessitant la protection d'un groupement hydroxyle ou amino [IV]

INTRODUCTION

Les acides carboxyliques d'une part, les esters et les amides d'autre part, qui font partie d'une large famille de composés appelés dérivés d'acides, ont été étudiés très tôt dans l'histoire de la chimie (recherche sur les corps gras, les savons, la réaction d'estérification...).

Ceux-ci apparaissent en effet de façon abondante dans la nature (les lipides sont des esters d'acides gras, de nombreux arômes et odeurs sont des esters, les protéines sont des amides, de multiples réactions biochimiques font apparaître des dérivés d'acides comme intermédiaires...) et dans la vie courante (l'acide acétique est un des composants du vinaigre, de nombreux médicaments comme l'aspirine et le paracétamol sont des dérivés d'acides, les esters sont des composés aromatiques fréquemment rencontrés en parfumerie ou dans les produits agro-alimentaires...).

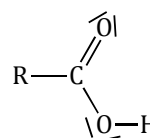
Leur réactivité intervient également abondamment en synthèse organique moderne. Elle diffère notablement de celle des dérivés carbonylés (aldéhydes, cétones), malgré la présence commune de la liaison double C=O.

I. PRESENTATION GENERALE DES ACIDES CARBOXYLIQUES ET DES DERIVES D'ACIDE

I.1. DEFINITION ET NOMENCLATURE

a- ACIDES CARBOXYLIQUES

+ Les acides carboxyliques sont les composés comportant un **groupe fonctionnel carboxyle** —COOH :



+ Nomenclature :

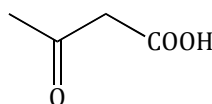
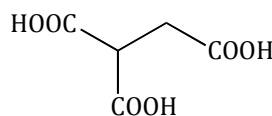
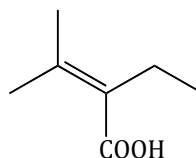
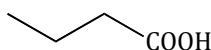
Lorsqu'elle est présente, la fonction acide carboxylique est **prioritaire sur les autres fonctions oxygénées** (c'est la plus oxydée).

- On considère la chaîne carbonée la plus longue contenant le **carbone fonctionnel -COOH**, qui porte alors le **numéro 1**. On remplace la terminaison -e de l'alcane correspondant par **-oïque** en faisant précéder le tout du mot **acide**.

- Cas où le groupe -COOH ne fait pas partie de la chaîne principale : groupe **carboxy-** (**préfixe**).

- **Diacides** : ce sont des **acides dicarboxyliques**.

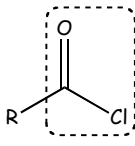
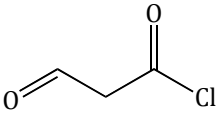
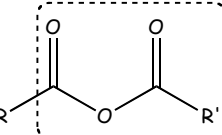
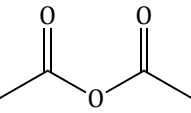
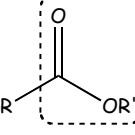
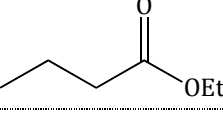
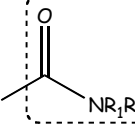
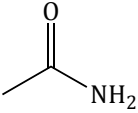
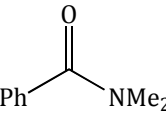
+ Exemples :



NB : Certains acides carboxyliques ont des noms triviaux : acide formique (méthanoïque), **acide acétique** (éthanoïque)...

b- LES DERIVES D'ACIDES

Définition : On appelle **dérivé d'acide** tout composé qui peut, par action de H₂O (hydrolyse), générer un **acide carboxylique** (voir paragraphe IV).

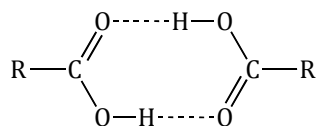
Dérivé d'acide	Formule générale	Exemples de nomenclature et remarques
Chlorure d'acyle		Ces dérivés d'acides ne se trouvent pas dans la nature. <u>Nomenclature</u> : dérivée de l'acide carboxylique → <i>chlorure d'alcanoyle...</i> 
Anhydride d'acide	 souvent, R = R'	On ne les trouve pas non plus dans la nature. <u>Nomenclature</u> : pour les anhydrides symétriques (R = R') : acide carboxylique → <i>anhydride alcanoïque</i> 
Ester		Les esters sont très abondants dans la nature. <u>Nomenclature</u> : Acide carboxylique RCOOH → ester RCOOR' : <i>alcanoate d'alkyle'</i> 
Amide		Les amides sont omniprésents dans le monde vivant (protéines). <u>Nomenclature</u> : - Amides non N-substitués : <i>alcanamide</i> - Amides N-substitués : <i>N-alkyl1amide, N-alkyl1-N-alkyl2amide, N,N-dialkyl1amide</i>  

I.2. STRUCTURE ET PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES DES ACIDES CARBOXYLIQUES

+ Planéité locale : autour du carbone fonctionnel, géométrie trigonale plane (AX₃).

+ Températures de changement d'état :

- Les acides carboxyliques peuvent former des **dimères par liaison hydrogène**. Ces LH sont plus fortes que pour les alcools car la liaison O—H est davantage polaire, du fait de la présence du groupement carbonyle ((-I) et (-M)).



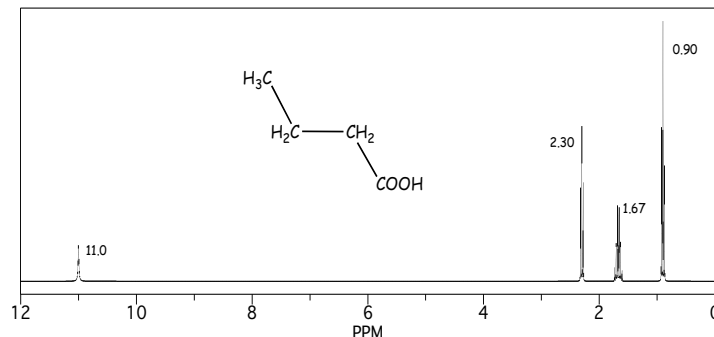
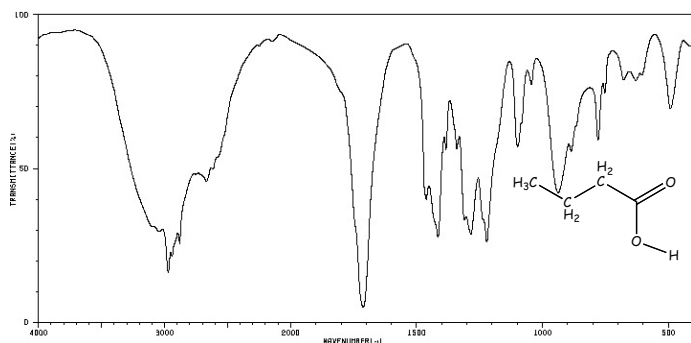
Composé	T _{fus} (°C)	T _{éb} (°C)
CH ₃ CH ₂ CH ₃	-188	-82
CH ₃ CH ₂ Cl	-136	12
CH ₃ CHO	-121	21
CH ₃ CH ₂ OH	-115	79
CH₃COOH	17	118

En conséquence, ils sont tous liquides (jusqu'à C₉) ou solides à température et pression ambiantes (T_{éb} **élevées**).

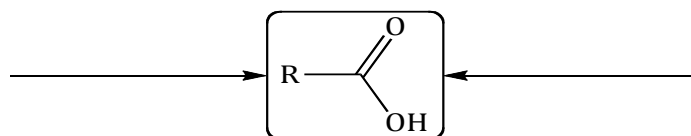
+ Solubilité : du fait de l'existence des liaisons H fortes, **les acides carboxyliques à chaîne carbonée courte (C₁-C₆) sont très solubles dans les solvants polaires et protiques (H₂O, alcools...)**, mais lorsque la chaîne carbonée s'allonge, ils sont de moins en moins solubles dans l'eau : ces molécules sont **amphiphiles** car la chaîne carbonée est hydrophobe.

Dans tous les cas, **la solubilité dans l'eau augmente considérablement en milieu basique**. C'est un moyen d'**extraire**, ou au contraire d'**éliminer des acides carboxyliques d'une phase organique vers une phase aqueuse en synthèse, sous la forme d'ions carboxylate** (voir II.1a). Il suffit alors de ré-acidifier la phase aqueuse pour re-précipiter l'acide carboxylique, si celui-ci n'y est pas soluble (voir TP O2 : hydrolyse du benzonitrile en acide benzoïque).

- + **Spectroscopie IR** : - **vibration d'élongation de liaison O—H** (2500-3200 cm^{-1} , plus bas et plus large que pour les alcools car les LH intermoléculaires sont plus fortes)
- **vibration d'élongation de liaison C=O** (1700-1730 cm^{-1})
- + **Spectroscopie RMN ^1H** : - **-COOH** : **singulet élargi** de δ variable (influence de la concentration, de T) ; en général, $\delta \approx 10-12$ ppm. Ce proton s'échange rapidement avec D en solvant deutéré protique (D_2O , MeOD...).



I.3. VOIES DE SYNTHÈSE DES ACIDES CARBOXYLIQUES (RAPPELS)



II. REACTIVITÉ GÉNÉRALE DES ACIDES CARBOXYLIQUES ET DES DÉRIVÉS D'ACIDES

II.1. REACTIVITÉ GÉNÉRALE DES ACIDES CARBOXYLIQUES

a- ACIDITÉ DE BRÖNSTED

L'acidité de Brønsted du H du groupement fonctionnel est exacerbée par la stabilité particulière des ions carboxylate ($\text{pK}_A = 3-5$, ordre de grandeur à retenir) :

Stabilité de l'ion carboxylate RCOO^-

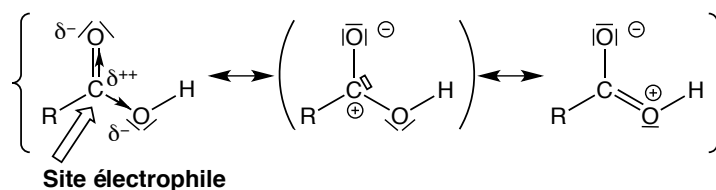
Acide RCOOH	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOH}$	CH_3COOH	PhCOOH	FCH_2COOH	F_3CCOOH
Effet électronique de R dans RCOO^-	(+) faible	(+) faible	(+) très faible	(-) fort	(-) très fort
pK_A	4,9	4,8	4,2	2,6	0,5

Acidité du H carboxylique

Il convient de parfaitement repérer les effets inductifs et mésomères des différents groupements adjacents pour évaluer leur influence sur l'acidité : un groupement électroattracteur ((-M) ou (-I)) permettra une stabilisation accrue de la charge négative de l'anion carboxylate, d'où une plus grande acidité de l'acide carboxylique correspondant.

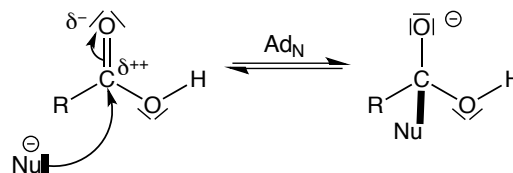
b- ELECTROPHILIE DU CARBONE FONCTIONNEL

+ Dans le modèle de Lewis :



L'atome de carbone fonctionnel est clairement électrophile. Cependant, comparativement à un aldéhyde ou une cétone, si -OH est un groupement inductif attracteur (-I), il est surtout mésomère donneur (+M) : l'électrophilie du carbone fonctionnel est affaiblie par rapport à celle d'un aldéhyde ou d'une cétone.

Les acides carboxyliques contiennent, comme les aldéhydes ou les cétones, un groupement carbonyle C=O polarisé ET insaturé
 → **Ad_N potentielle sur le carbone fonctionnel** :

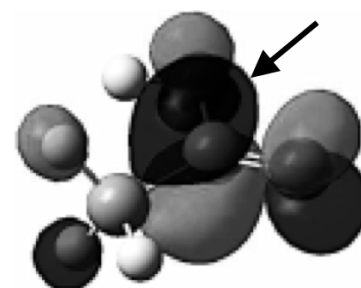


Par extension, **tout dérivé d'acide carboxylique possède, au même titre que les acides carboxyliques, un carbone fonctionnel plus ou moins électrophile, susceptible de subir une réaction d'Ad_N.**

+ Sous contrôle frontalier :

Jouant le rôle de l'électrophile, on s'intéresse à la BV de l'acide carboxylique.

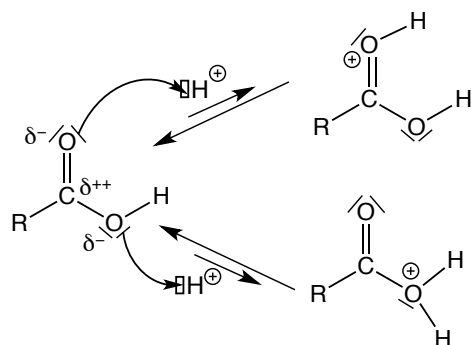
Cette BV est polarisée sur l'atome de carbone fonctionnel, qui est donc le site d'attaque privilégié pour un réactif nucléophile (maximisation du recouvrement frontalier avec sa HO à l'approche).



BV de l'acide éthanoïque

c- BASICITE DE BRÖNSTED

+ Modèle de Lewis : **Les acides carboxyliques sont des bases de Brönsted**, avec deux sites de protonation potentiels :

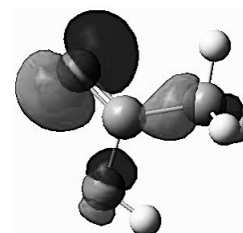


Le site le plus basique est l'oxygène du groupement carbonyle (l'acide conjugué est stabilisé par conjugaison).

Le pK_A du couple RCO(OH₂)⁺/RCOOH est de l'ordre de -5 : **les acides carboxyliques sont des bases de Brönsted très faibles.**

+ Sous contrôle frontalier :

Ce site de protonation le plus favorable est corroboré par l'analyse de la HO de l'acide éthanoïque, qui est polarisée sur l'atome d'oxygène doublement lié.

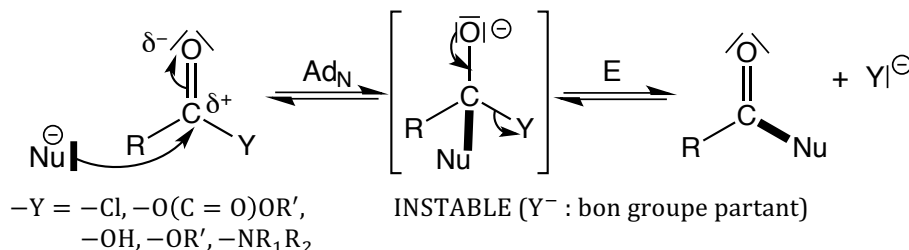


II.2. MECANISME D'AD_N + E SUR LES ACIDES CARBOXYLIQUES ET DERIVES

a- MECANISME D'AD_N + E

Mécanisme d'Ad_N + E :

Les acides carboxyliques et les dérivés d'acides peuvent plus ou moins facilement subir, sous l'action d'un nucléophile, une réaction d'addition nucléophile suivie d'une élimination :



Au bilan, il s'agit *formellement* d'une réaction de substitution nucléophile de Y par Nu.

→ Pourquoi une élimination E après l'Ad_N ?

- La liaison double C=O est une liaison très forte (cf. ci-contre : la liaison π est plus forte que la liaison σ !) et sa reformation stabilise le système.

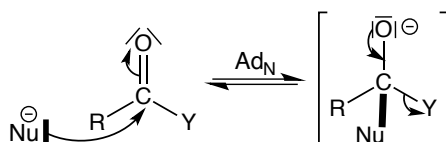
Liaison	C—O	C=O
Energie (kJ mol ⁻¹)	350	720

- Comparativement aux aldéhydes et aux cétone pour lesquels Y⁻ = H⁻ ou R⁻, les nucléofuges Y⁻ des dérivés d'acides sont de bien meilleurs nucléofuges.

Problématiques :

- Quelle est la réactivité électrophile relative des différents dérivés d'acides ?
- Comment augmenter l'électrophilie d'un acide carboxylique dans une réaction d'Ad_N + E ?

b- FACILITE DE L'AD_N : ELECTROPHILIE RELATIVE



O21 + **Modèle de Lewis** : l'Ad_N est d'autant plus facile que la charge partielle sur le carbone fonctionnel est élevée → on examine les **effets électroniques inductif et mésomère du substituant Y**.

Fonction	Chlorure d'acyle	Anhydride d'acide	Ester ou acide carboxylique	Amide	Ion carboxylate
- Y =	-Cl	-O-(C=O)-R	-OR' / -OH	-NR ₁ R ₂	-O ⁻
Effet inductif	(-I) fort	(-I) fort	(-I) fort	(-I) moyen	(+I)
Effet mésomère	(+M) très faible	(+M) faible	(+M) moyen	(+M) fort	(+M) très fort
Charge partielle δ ⁺ et facilité d'Ad _N	← Electrophilie du C fonctionnel →				

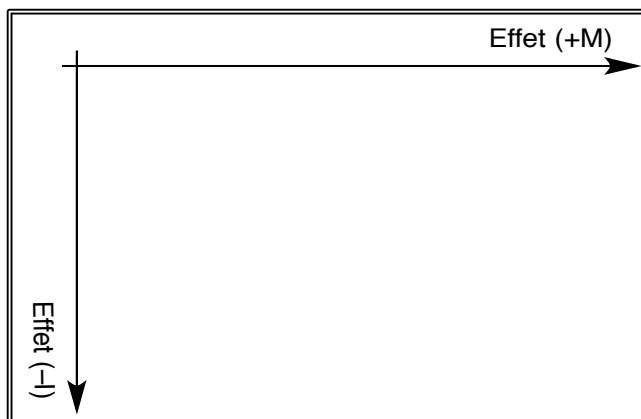
Données : $\chi(O) = 3,44$ $\chi(Cl) = 3,16$ $\chi(N) = 3,04$ $\chi(C) = 2,55$
De plus, le groupement -Cl est un mauvais groupement mésomère donneur du fait de l'écart énergétique important entre la 3p_z du chlore et la 2p_z du carbone.

NB : un carboxylate ne sera jamais considéré comme un réactif électrophile (électrophilie beaucoup trop faible) ; par contre, on sait qu'il s'agit d'un nucléophile sur ses atomes d'oxygène !

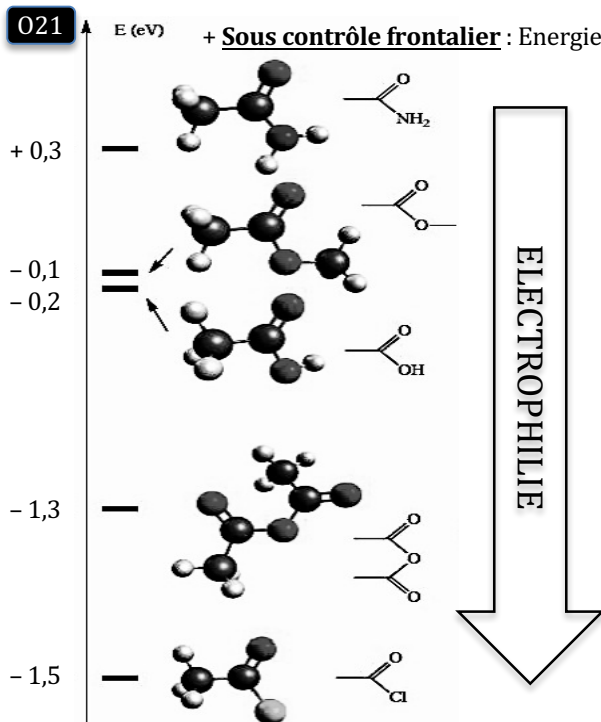
Point de vue graphique :

* Placer les différents groupements - Y dans le diagramme ci-contre en fonction de la force des effets électroniques sur le carbone fonctionnel du dérivé d'acide ;

* En déduire l'électrophilie relative des dérivés d'acides.

**Electrophilie relative des acides carboxyliques et dérivés d'acides :**

CHLORURE D'ACYLE > ANHYDRIDE D'ACIDE >> ACIDE CARBOXYLIQUE ≈ ESTER > AMIDE

O21 + Sous contrôle frontalier : Energie des BV de divers dérivés de l'acide éthanoïque


Sous contrôle frontalier, la réactivité relative des dérivés d'acide est évaluée en s'intéressant aux énergies des BV de ces composés.

Un composé est d'autant plus électrophile vis-à-vis d'un nucléophile donné que sa BV est basse en énergie.

Les prévisions d'électrophilie relative des dérivés d'acides trouvée dans le cadre du modèle de Lewis se trouve conforté dans le modèle des OM : elles seront valables à la fois sous contrôle cinétique frontalier et sous contrôle cinétique de charge.

O21 c- FACILITE DE L'ELIMINATION : POUVOIR NUCLEOFUGES RELATIFS

On rappelle que le pouvoir nucléofuge est relié à une forte polarisabilité/une faible basicité de Brønsted.

Fonction	Chlorure d'acyle	Anhydride d'acide	Acide carboxylique	Ester	Amide
Groupement partant Y ⁻	Cl ⁻ (chlorure)	RCOO ⁻ (carboxylate)	HO ⁻ (hydroxyde)	RO ⁻ (alcoolate)	RR'N ⁻ (amidure)
pK _A (HY/Y ⁻)	-7	3 à 5	14	15 à 18	28 à 38
Force de la base Y ⁻					
Pouvoir nucléofuge de Y ⁻					

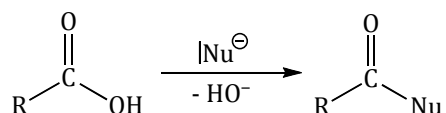
On retiendra que la facilité de l'élimination suit le même ordre que la facilité de l'Ad_N sur les acides carboxyliques et dérivés d'acides.

Exercice maison : Sera-t-il possible de synthétiser un chlorure d'acyle à partir d'un acide carboxylique par traitement par le chlorure de sodium ?

II.3. ACTIVATION ELECTROPHILE DU GROUPEMENT CARBOXYLE

a- PROBLEMATIQUE

On cherche à réaliser la transformation générale suivante, avec une cinétique appréciable :



Deux obstacles s'y opposent : un acide carboxylique est un électrophile moyen d'une part, et possède un mauvais groupement partant d'autre part.

+ Idée 1 :

Obstacle infranchissable : pour cela, il faut choisir des nucléophiles également basiques ; or, en milieu basique, l'acide carboxylique se transforme en ion carboxylate RCOO⁻, qui n'est plus du tout électrophile !

+ Idée 2 :

On convertit pour cela le nucléofuge HO⁻ en meilleur nucléofuge, c'est-à-dire l'acide carboxylique en un dérivé d'acide plus réactif par Ad_N + E.

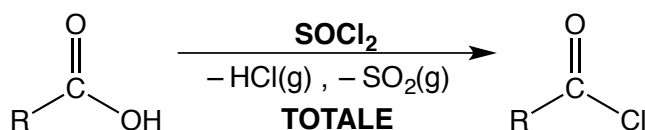
b- ACTIVATION ELECTROPHILE *EX SITU*

D22

Activation électrophile *ex situ* d'un acide carboxylique :

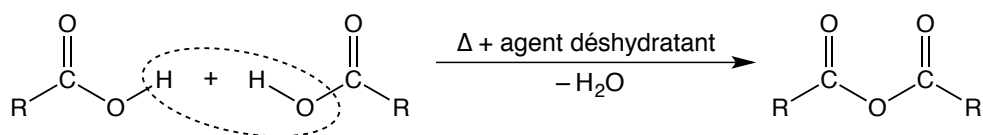
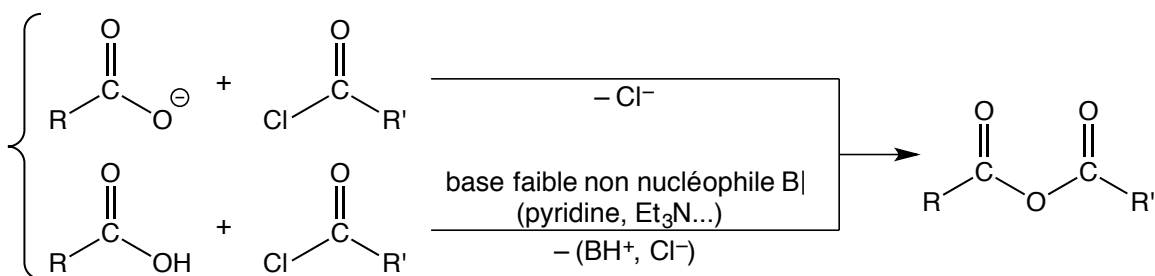
La *synthèse préalable* (« *ex situ* ») d'un acide carboxylique en chlorure d'acyle ou en anhydride d'acide permet de rendre le carbone fonctionnel plus électrophile : activation électrophile en vue d'une réaction d'Ad_N + E *ultérieure* :

+ Transformation en chlorure d'acyle : action du chlorure de thionyle SOCl₂ (liquide)

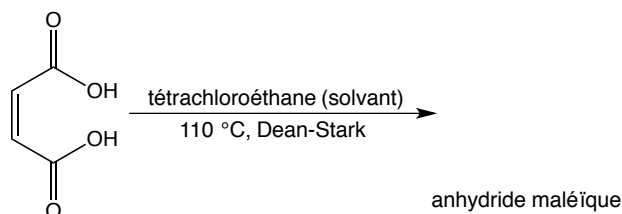
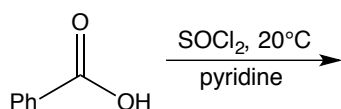


Les sous-produits sont facilement éliminés car ils sont gazeux.

Autre réactif possible : PCl₃ (liquide)

+ **Transformation en anhydride d'acide :**i/ **anhydrides symétriques : déshydratation intermoléculaire d'un acide carboxylique**Exemple de déshydratant : P_2O_5 ii/ **anhydrides mixtes et symétriques : action d'un ion carboxylate sur un chlorure d'acyle par $\text{Ad}_\text{N} + \text{E}$** 

Dans le second chemin réactionnel, l'ion carboxylate est formé au cours de la réaction par action d'une base non nucléophile.

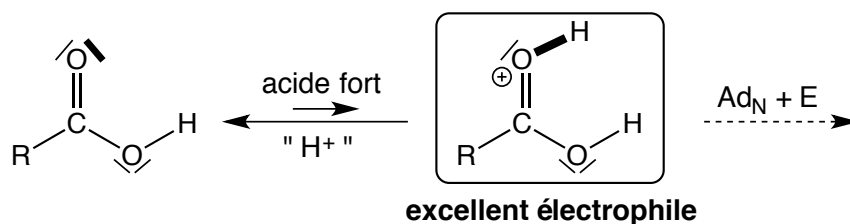
Exemples à compléter :

Dans le premier exemple, l'introduction de pyridine, base faible non nucléophile, permet d'éviter la formation de .

Dans le second exemple, l'utilisation d'un Dean-Stark permet de .

NB : Certains anhydrides d'acide sont commerciaux, ce qui permet d'éviter une étape supplémentaire en laboratoire.c- **ACTIVATION ELECTROPHILE *IN SITU***Une activation *in situ* permet d'éviter une étape supplémentaire. Ces activations sont de deux types :

D22

Activation électrophile *in situ* d'un acide carboxylique :Dans certaines conditions opératoires, l'acide carboxylique est transformé en un intermédiaire réactionnel davantage électrophile au sein du milieu réactionnel (« *in situ* »), ce qui permet d'accélérer la réaction d' $\text{Ad}_\text{N} + \text{E}$ en cours :+ **Protonation de l'acide carboxylique, en milieu acide fort :**Acide fort : acide sulfurique H_2SO_4 , acide *para*-toluènesulfonique (APTS)...

L'espèce formé réagit directement par addition nucléophile suivie d'une élimination dans la même étape de synthèse.

+ **Formation *in situ* d'un anhydride d'acide mixte** : dans certains cas, l'anhydride mixte formé par réaction entre un ion carboxylate (ou même un acide carboxylique) et un chlorure d'acyle peut réagir directement par addition nucléophile suivie d'une élimination et peut donc ne pas être isolé (voir exemples).

Exemple utilisant une activation électrophile *in situ* en anhydride mixte (des exemples de réactions menées en milieu acide seront abondamment commentées dans les § III et IV).



NB : Il est ici très important que le second fragment R'-(C=O)- de l'anhydride mixte soit beaucoup moins électrophile que le fragment R-(C=O)- issu de l'acide carboxylique : lors de l'addition nucléophile, le nucléophile s'additionnera régiosélectivement sur le carbone fonctionnel souhaité !

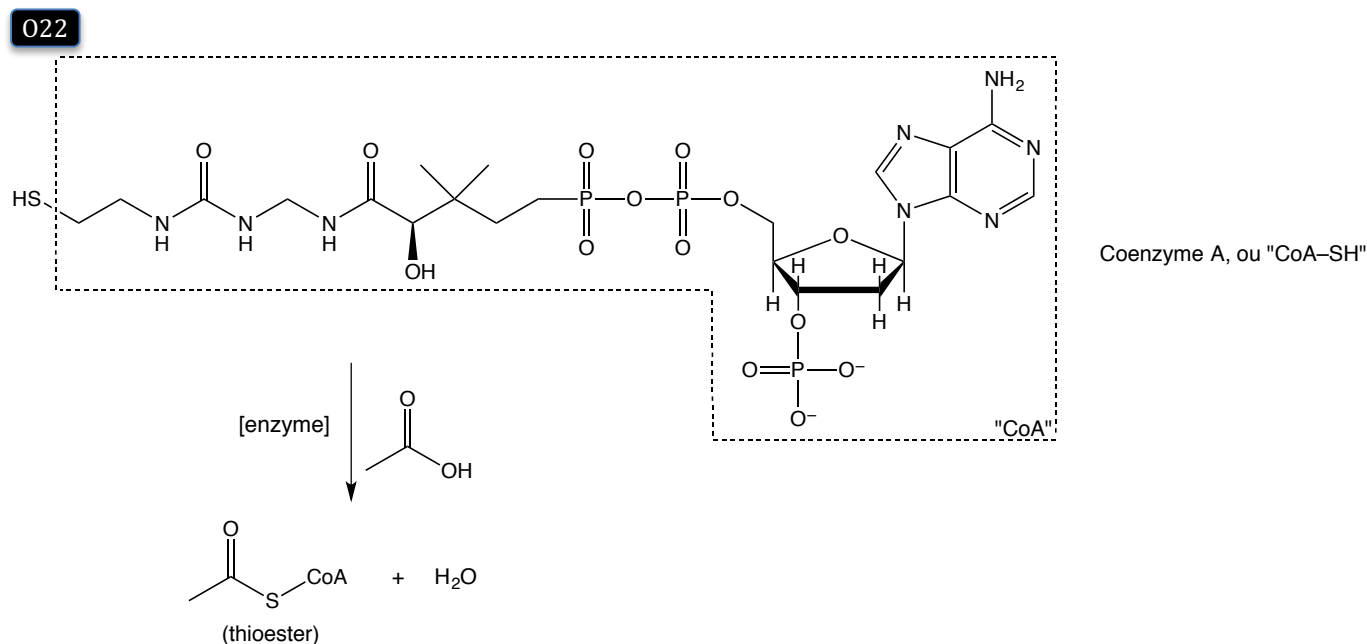
Dans la réaction présentée, l'addition nucléophile suivie d'élimination est intramoléculaire et est réalisée sur le carbone électrophile de la fonction anhydride mixte le moins encombré (gêne stérique importante d'un atome de chlore du cycle aromatique plan).

d- APARTE DU PROGRAMME : ACTIVATION *IN VIVO*

Dans l'organisme, tous les acides gras sont formés à partir de l'éthanol $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$, obtenu par fermentation du glucose. L'éthanol est d'abord oxydé en acide éthanoïque CH_3COOH , qui a besoin d'être activé si on veut pouvoir lui additionner un nucléophile.

L'acide éthanoïque réagit avec un thiol, la coenzyme A, CoA-SH , selon une transformation catalytique qui permet d'obtenir un thioester (analogue soufré d'un ester).

Les thioesters sont plus réactifs que les acides carboxyliques de départ, car le groupement partant CoA-S^- est meilleur que HO^- (les ions thiolate RS^- sont des bases faibles) :



NB : L'acétyl-CoA ici formé est le réactif acétylant « standard » dans le monde du vivant.

III. VOIES DE SYNTHÈSE DES DÉRIVÉS D'ACIDES

III.1. PRÉPARATION DES ESTERS

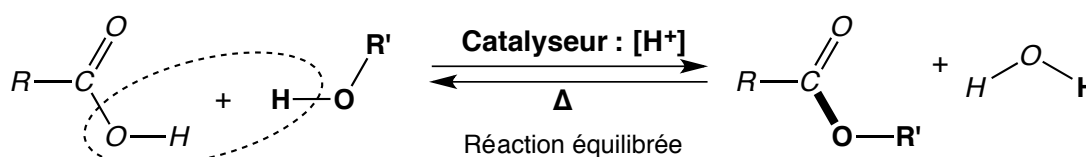
a- ESTÉRIFICATION DE FISCHER (ACTIVATION *IN SITU*)

+ Exemple :



Temps de réaction	Conditions	Rendement isolé
6 mois	CH_3COOH (1 eq) + CH_3OH (1 eq)	66 %
2h	CH_3COOH (1 eq) + CH_3OH (1 eq) + H_2SO_4 (cat.)	66 %
1h	CH_3COOH (1 eq) + CH_3OH (solvant) + H_2SO_4 (cat.)	83 %

Bilan de la réaction d'estérification de Fischer (catalyse acide) :



+ Caractéristiques importantes (♥) :

- La réaction est **ATHERMIQUE**.
- La réaction est en pratique limitée aux **ALCOOLS PRIMAIRE OU SECONDAIRES** (alcools tertiaires trop peu réactifs).
- La réaction est **CATALYSÉE PAR LES ACIDES DE BRÖNSTED FORTS** : minéraux (H_2SO_4 , H_3PO_4 ...) ou organiques (acide *para*-toluènesulfonique « **APTS** »). **En l'absence de catalyseur, elle est extrêmement lente.**
- La réaction est **REVERSABLE** et **LIMITÉE**. Dans le cas où on mélange des quantités stœchiométriques, les rendements n'excèdent pas 66 % pour les alcools primaires (réaction déplacée vers la formation de l'ester), 60 % pour les alcools secondaires (idem) et seulement 6 % dans le cas des alcools tertiaires (réaction déplacée vers l'acide carboxylique et l'alcool).

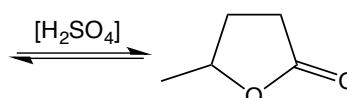
Exercice de cours : pourquoi ne peut-on pas procéder par catalyse basique (activation nucléophile) ?

023 - Déplacement de l'équilibre vers la formation de l'ester :

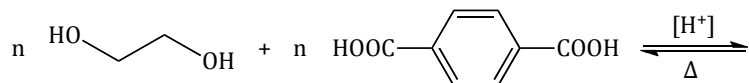
→

→

+ Exemples : - formation d'un ester cyclique (lactone) : une estérification de Fischer intramoléculaire



025 - synthèse industrielle de polyesters (« polycondensation ») : exemple du poly(éthylène-terphtalate) (PET)



+ Mécanisme réactionnel :

Mécanisme réactionnel (alcools I^{aires} et II^{aires}) :

1/ **Activation électrophile sous catalyse acide**

2/ **Addition nucléophile de l'alcool sur le carbone électrophile (Ad_N)**

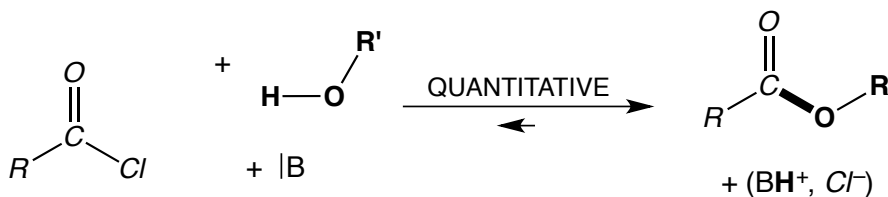
3/ **Elimination de H₂O sur l'intermédiaire tétragonal (E) après prototropie ; régénération du catalyseur.**

b- ACYLATION DES ALCOOLS (APRES ACTIVATION EX-SITU)

Les difficultés de l'estérification de Fischer (faible rendement, vitesse de réaction limitée, nécessité d'une catalyse acide) peuvent aussi être résolues *via* une stratégie d'activation *ex situ* des acides carboxyliques sous la forme de chlorures d'acyle ou d'anhydrides d'acide. La réaction des alcools, nucléophiles médiocres, avec ces dérivés, est rapide à température ambiante.

023

Acylation d'un alcool par un chlorure d'acyle :



- **Rapide** sans catalyseur et sans chauffage, **quantitatif** (contrairement à l'estérification de Fischer)

- Présence obligatoire d'au moins 1 équivalent de **base faible non nucléophile** |B.

L'équivalent de **HCl** qui pourrait se former comme sous-produit est neutralisé par la base faible (pyridine, triéthylamine, carbonate de potassium...).

Exemple :

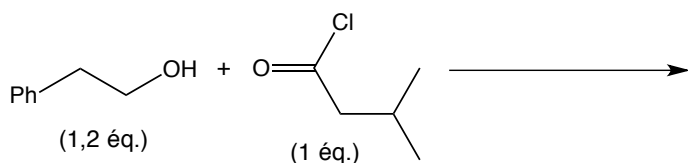


Schéma mécanistique simplifié d'acylation d'un alcool par un chlorure d'acyle :

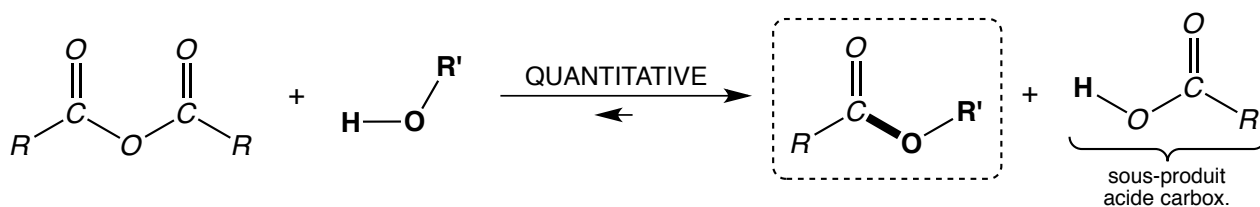
1/ Ad_N de l'alcool sur le chlorure d'acyle

2/ Elimination de Cl⁻

3/ Déprotonation finale

023

Acylation d'un alcool par un anhydride d'acide :



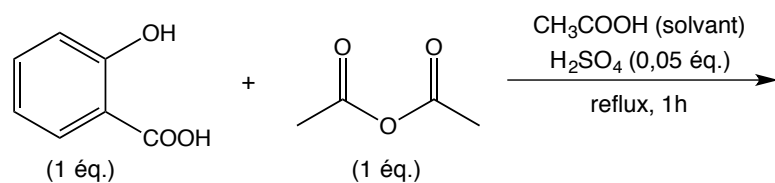
- Réaction **quantitative**

- Réaction plus lente que l'acylation par un chlorure d'acyle : le chauffage est parfois nécessaire ;

- Si l'alcool est peu nucléophile, l'activation électrophile de l'anhydride d'acide est nécessaire (H₂SO₄, APTS...)

NB : Pour neutraliser l'équivalent d'acide carboxylique formé, on peut également ajouter un équivalent de base. Mais en général, on se contente *si besoin*, du fait de la faible acidité de l'acide carboxylique (pK_A ≈ 4-5), de tamponner le milieu réactionnel à pH raisonnablement peu acide (pH > 3-4) en ajoutant un ou quelques équivalents de carboxylate de sodium (souvent l'acétate de sodium CH₃COONa).

Exemple : Acylation de l'acide salicylique et obtention de l'aspirine (acide acétylsalicylique)

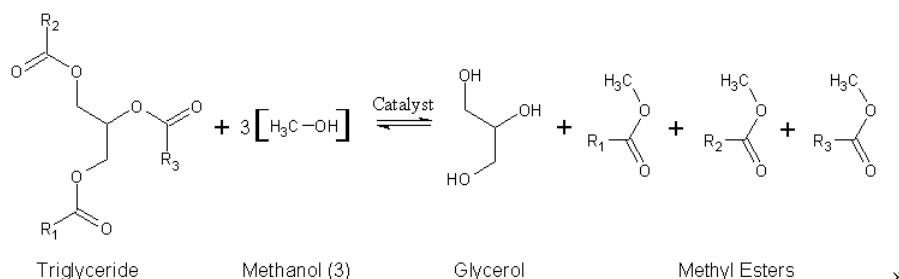


Exercice maison : Ecrire le mécanisme de cette réaction, acido-catalysée (les phénols sont moins nucléophiles que les alcools, du fait de la délocalisation d'un doublet non-liant sur le cycle benzénique : il est nécessaire d'augmenter l'électrophilie de l'anhydride d'acide, par activation *in situ*).

c- TRANSESTERIFICATION (HP MAIS TOMBE AUX CONCOURS)

Exemple (source Wikipedia) : synthèse d'un biodiesel (procédé industriel)

«Le biodiesel peut être utilisé seul dans les moteurs (B100) ou mélangé avec du pétrodiesel (B20, B5, B2, etc). Ce biocarburant est obtenu à partir d'huile végétale ou animale (y compris huiles de cuisson usagées), composés de triglycérides, transformés par un procédé chimique appelé transestérification, en faisant réagir cette huile avec un alcool (méthanol ou éthanol) afin d'obtenir du EMHV ou du EEHV (suivant l'alcool utilisé). En ce qui concerne le biodiesel, c'est principalement la transestérification de trilinoléate de glycéryle (huile de colza, de palme, etc.) par le méthanol (CH₃OH) et l'on obtient de l'ester méthylique d'huile végétale (EMHV) et du glycérol (C₃H₈O₃). Ce dernier éliminé, on obtient un biodiesel de viscosité adaptée :



Proposons un mécanisme pour cette réaction si le catalyseur est un acide de Brönsted fort :

Cette réaction est aussi mise en œuvre dans la synthèse des polyesters et des polycarbonates au niveau industriel ; elle permet également de synthétiser des esters issus d'alcools encombrés (cf. TD).

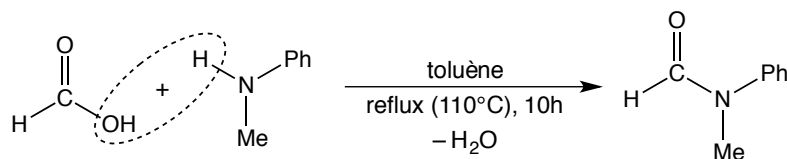
NB : La réaction de transestérification peut aussi être réalisée en opposant à un ester un alcoolate (meilleur nucléophile), ce qui est impossible pour l'estérification de Fischer (voir plus haut).

III.2. PREPARATION DES AMIDES

a- LES AMIDES DANS LE MONDE VIVANT (CF. ANALYSE DOCUMENTAIRE AU PROGRAMME AVANT NOËL !)

b- LA REACTION D'AMIDIFICATION

On peut envisager la synthèse des amides par réaction d'une amine *primaire ou secondaire* avec un acide carboxylique :

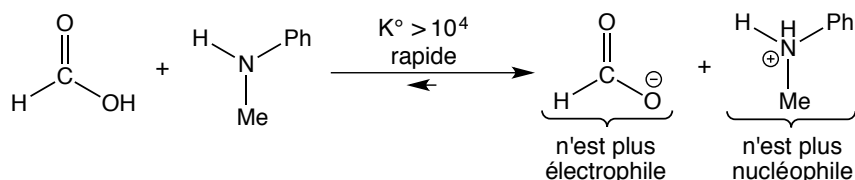


On remarque que si la réaction est quantitative, les conditions expérimentales sont particulièrement dures. **Cette réaction est donc seulement employée à l'échelle industrielle.**

→ Pourquoi ne pas activer l'électrophilie de l'acide carboxylique *in situ* par protonation ?

→ Explication de la lenteur de la cinétique de la réaction d'amidification :

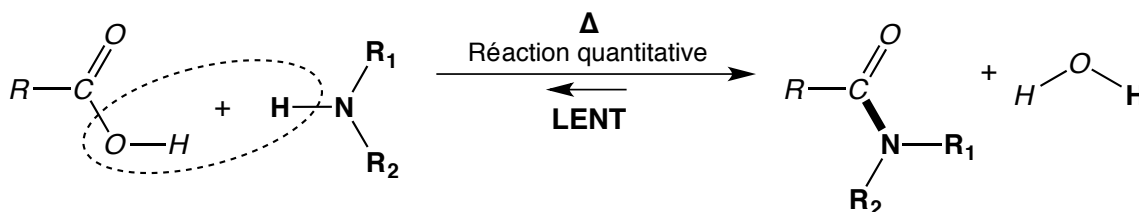
Les deux réactants réagissent rapidement par **réaction acide-base**, de façon **quantitative** ($pK_A(\text{RCOOH}/\text{RCOO}^-) \approx 3 \text{ à } 5$ et $pK_A(\text{R}_1\text{R}_2\text{NH}_2^+/\text{R}_1\text{R}_2\text{NH}) \approx 9 \text{ à } 11$) :



Conclusion : Quasi-instantanément, les espèces majoritaires dans le milieu réactionnel n'ont plus la réactivité leur permettant de réagir entre elles pour conduire à un amide.

La réaction d'amidification met en jeu des espèces ultra-minoritaires dans le milieu réactionnel et est donc très lente, ce pourquoi le chauffage est absolument nécessaire.

Réaction d'amidification :



NB : La température n'est pas seulement un facteur cinétique. Elle est également un facteur thermodynamique permettant de déplacer l'équilibre acido-basique entre l'acide carboxylique et l'amine en faveur de ceux-ci, ce qui permet d'augmenter la concentration de ces espèces, actives dans le mécanisme, et donc la cinétique de la réaction.

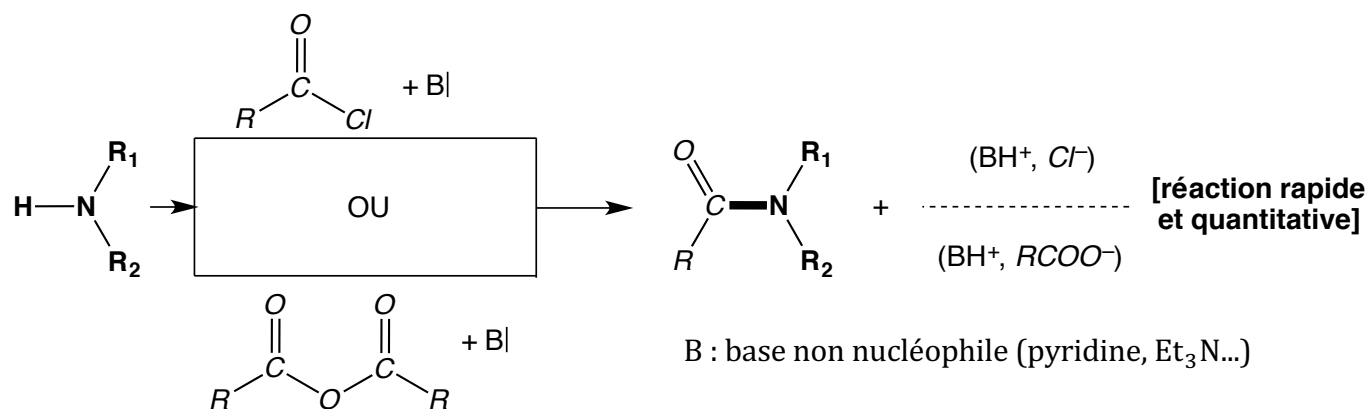
Schéma mécanistique de la réaction d'amidification :

c- ACYLATION DES AMINES (ACTIVATION EX SITU)

D24

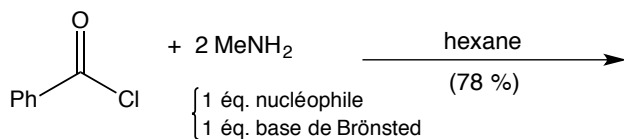
Acylation des amines primaires et secondaires :

Une amine primaire (NH_3 ou R_1NH_2) ou secondaire ($\text{R}_1\text{R}_2\text{NH}$) peut être quantitativement transformée en amide par réaction avec un chlorure d'acyle ou avec un anhydride d'acide, en présence d'une base faible, comme la pyridine ou une amine tertiaire :

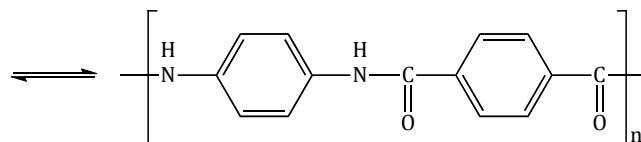
Schéma mécanistique d'acylation des amines (exemple avec un anhydride d'acide) :

024 **NB** : La présence de la base non nucléophile est essentielle : elle évite la perte de la nucléophilie de l'amine, par protonation en ion ammonium. On peut aussi utiliser 2 équivalents d'amine dont un équivalent comme base.

Exemples : - Exemple où l'amine acylée joue également le rôle de base :



025 - Synthèse du Kevlar : à partir de quel dichlorure d'acyle et de quelle diamine obtient-on ce polymère ?



IV. HYDROLYSE DES DERIVES D'ACIDES CARBOXYLIQUES

L'hydrolyse d'un dérivé d'acide est sa décomposition en acide carboxylique (ou en ion carboxylate), en milieu aqueux.

IV.1. HYDROLYSE DES CHLORURES D'ACYLE ET DES ANHYDRIDES D'ACIDE (HP)

Du fait de l'excellente électrophilie des chlorures d'acyle et des anhydrides d'acide, leur hydrolyse est rapide (catalyse inutile) et quantitative :

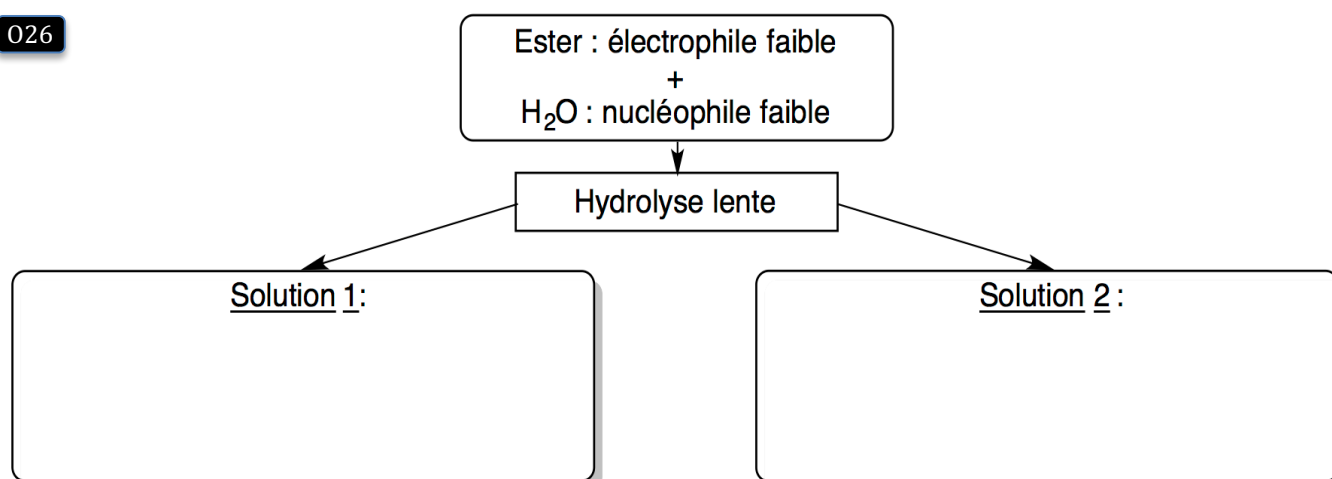


Cela explique que les chlorures d'acyles soient lacrymogènes : au contact d'un air humide, il se forme très rapidement un brouillard de HCl (« ça fume »), irritant des voies respiratoires et des yeux. A ce titre, les anhydrides d'acides sont plus faciles à manipuler en laboratoire, car leur hydrolyse est un peu plus lente (ils sont moins réactifs).

IV.2. HYDROLYSE DES ESTERS

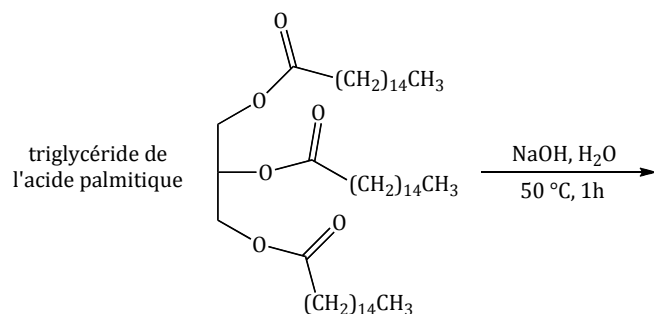
a- ANALYSE PROBLEMATIQUE

026

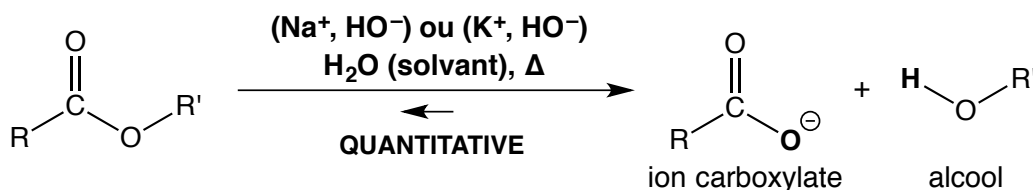


b- SAPONIFICATION DES ESTERS : HYDROLYSE EN MILIEU BASIQUE (SOLUTION 1)

+ **Exemple** : trouver les produits de la réaction d'hydrolyse basique du triester (aide : utiliser la définition des dérivés d'acides)

**Saponification des esters :**

L'hydrolyse des esters en milieu basique à chaud (saponification) est une réaction rapide et quantitative :



Une réacidification en fin de réaction permet d'isoler l'acide carboxylique RCOOH à partir des ions carboxylate.

Mécanisme de saponification des esters :1/ Ad_N de HO⁻ sur l'ester

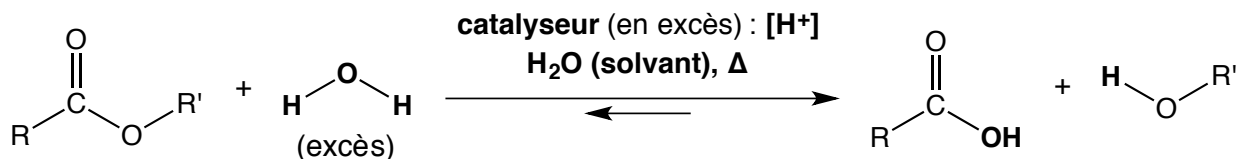
2/ Elimination de l'alcoolate

3/ Réaction acido-basique quantitative

La dernière étape est responsable du caractère quantitatif de la saponification des esters.

c- HYDROLYSE DES ESTERS EN MILIEU ACIDE (SOLUTION 2, ACTIVATION *IN SITU*)**Hydrolyse des esters en milieu acide :**

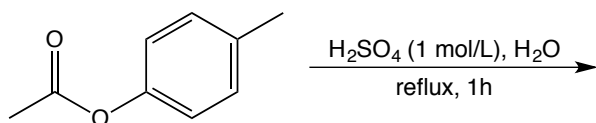
L'hydrolyse des esters en milieu acide, à chaud, est la réaction inverse de l'estérification de Fischer.



La réaction étant renversible, mais il est très aisé de déplacer l'équilibre vers la formation des produits par introduction d'un large excès d'eau.

NB : Cette réaction est utilisée en synthèse dans des cas bien particuliers, car elle nécessite un milieu fortement acide, préjudiciable à la « survie » de l'alcool qui peut se déshydrater dans ces conditions, et souvent problématique pour d'autres groupements fonctionnels.

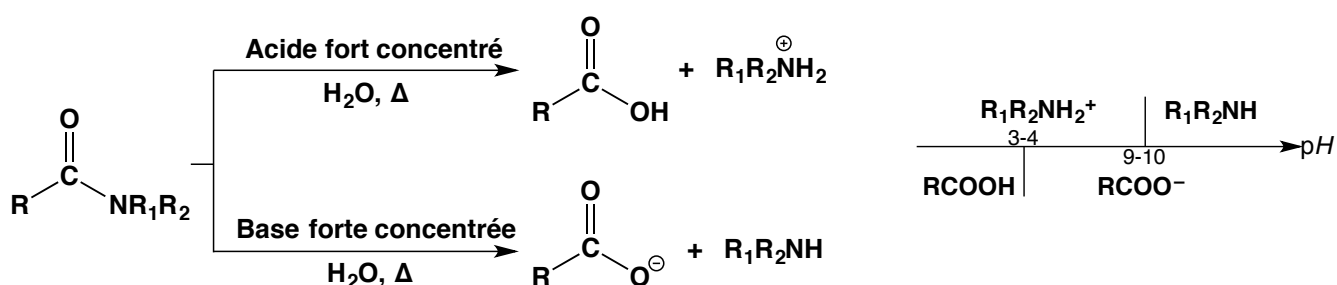
Exemple :



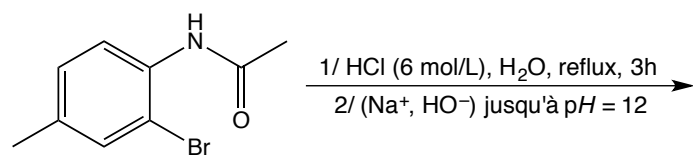
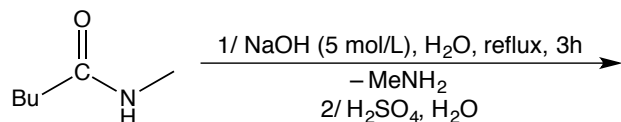
IV.3. HYDROLYSE DES AMIDES

Hydrolyse des amides :

En milieu acide ou en milieu basique, l'hydrolyse des amides est quantitative en présence d'un excès d'eau, mais nécessite un chauffage prolongé :



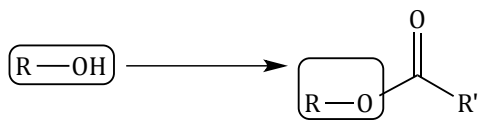
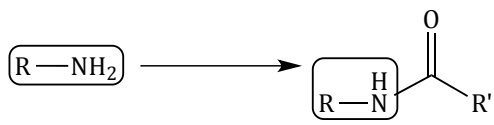
+ **Exemples** :



Exercice de cours : proposer un mécanisme pour la seconde réaction.

027

IV.4. UTILITE EN SYNTHÈSE : PROTECTION/DEPROTECTION DES ALCOOLS ET AMINES

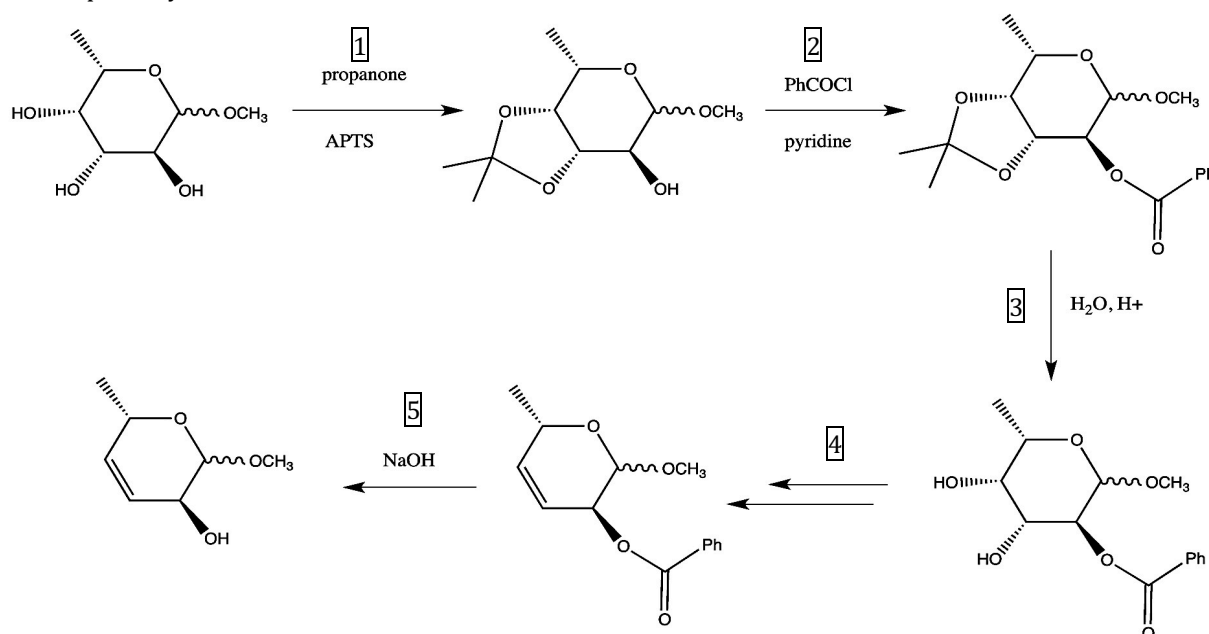
Fonction protégée	ALCOOL	AMINE
Réaction de protection		
Réaction de déprotection	Hydrolyse en milieu acide ou basique, Δ	
Protection contre...	<ul style="list-style-type: none"> - <u>oxydation</u> en aldéhyde, cétone ou acide carboxylique (selon la classe de l'alcool) - <u>déprotonation en alcoolate</u> (en présence d'une base forte) - <u>réactions où l'alcool intervient en tant que nucléophile ou électrophile</u> (ex : déshydratation intramoléculaire) 	<ul style="list-style-type: none"> - <u>protonation en ion ammonium</u> (en présence d'un acide fort ou faible) - <u>réactions où l'amine intervient en tant que nucléophile</u>

NB1 : Pour les alcools, cette protection est plus rarement employée que la transformation en éther benzylique, en éther silylé ou en acétal (action du THP notamment). La protection en ester *tert*-butylique est néanmoins parfois employée.

NB2 : La protection des amines implique davantage des espèces apparentées aux amides que les amides eux-mêmes. Vous en aurez un aperçu en analyse documentaire.

027

Exemple en synthèse :



1

2

3

4

5

L'ESSENTIEL EN NEUF QUESTIONS...

1. Savez-vous expliquer, dans le cadre du modèle de Lewis, les vitesses relatives d'Ad_N + E sur les esters, les amides, les acides carboxyliques, les chlorures d'acyle et les anhydrides d'acides, selon les deux critères : électrophilie relative du carbone fonctionnel et pouvoir nucléofuge du groupement partant ?
2. Savez-vous interpréter, sous contrôle orbitalaire, les vitesses relatives d'Ad_N sur les esters, les amides, les acides carboxyliques, les chlorures d'acyle et les anhydrides d'acides ?
3. Savez-vous citer les différents modes d'activation électrophile d'un acide carboxylique : activations *ex situ* et activations *in situ* ?
4. Savez-vous donner le bilan, énoncer les caractéristiques et écrire le schéma mécanistique de la réaction d'estérification de l'acide éthanoïque par l'éthanol ?
5. Connaissez-vous deux astuces permettant d'améliorer le rendement d'une réaction d'estérification de Fischer ?
6. Savez-vous donner le bilan et les conditions expérimentales, énoncer les caractéristiques et écrire le schéma mécanistique de la réaction d'acylation du butanol par le chlorure d'éthanoyle ? par l'anhydride éthanoïque ?
7. Savez-vous donner le bilan et les conditions expérimentales, énoncer les caractéristiques et écrire le schéma mécanistique de la réaction d'acylation de la diéthylamine par le chlorure d'éthanoyle ? par l'anhydride éthanoïque ?
8. Connaissez-vous les conditions expérimentales permettant d'obtenir un acide carboxylique à partir d'un ester ? d'un amide ?
9. Qu'appelle-t-on réaction de saponification d'un ester ? Pouvez-vous en écrire un schéma mécanistique ?