

Chapitre 36

Conversion de groupes caractéristiques par addition suivie d'élimination

Pour pouvoir subir une addition suivie d'une élimination, un substrat doit posséder deux caractéristiques :

- être insaturé – pour pouvoir subir l'addition ;
- et posséder un groupe partant, au moins potentiel.

Les acides carboxyliques de formule générique $R-C(=O)-OH$ et leurs dérivés $R-C(=O)-Z$: anhydrides, halogénures d'acyles, anhydrides, esters (ou thioesters), amides, répondent à ces deux critères. Bien entendu, d'autres types de composés sont envisageables et nous en avons déjà rencontrés au détour d'exercices, par exemple des éthers d'énol ou des halogénures vinyliques possédant un groupe du type $C=C-Z$ où Z est – au moins potentiellement – nucléofuge.

Dans ce chapitre, et conformément aux attendus du programme officiel, nous nous intéressons essentiellement à la conversion entre acides carboxyliques et les dérivés ci-dessus mentionnés. Nous signalons aussi la réduction des esters par les hydrures complexes, dont le mécanisme est de même nature. Nous avons à ce propos déjà signalé la réaction entre les esters et les organomagnésiens dont le mécanisme fait aussi intervenir un schéma d'addition suivie d'élimination.

Les acides carboxyliques et leurs dérivés possédant tous un groupe carbonyle $C=O$, dont nous connaissons les propriétés électrophiles, l'addition est donc nucléophile.

Après une brève présentation des propriétés générales des acides carboxyliques et de leurs dérivés, nous développons leur conversion réciproque, en comparant la réactivité des différents composés. Dans le chapitre suivant, et en complément non exigible, nous effectuerons une petite excursion dans un pan de leur réactivité qui n'est pas au programme mais qui ne présente aucune difficulté particulière : l'exploitation de la réactivité acide en position α du groupe carbonyle, par analogie à ce que nous rencontrerons pour les aldéhydes et les cétones.

Les acides et les composés qui en dérivent n'ont pas que des applications en synthèse organique fine : ainsi, l'élaboration des polyesters et des polyamides est un secteur primordial de la chimie organique industrielle. Par ailleurs, la biosynthèse des protéines – polypeptides pour les biologistes, polyamides complexes pour les chimistes – nécessite l'intervention de nombreux systèmes enzymatiques. Il en est de même pour leur hydrolyse lorsque nous ingérons des protéines.

Voici les attendus du programme officiel (notions et contenus, ainsi que les capacités exigibles).

Notions et contenus	Capacités exigibles
Conversion de groupes caractéristiques	
<p>Additions nucléophiles suivies d'élimination</p> <p>De l'acide carboxylique aux amides et aux esters Activation du groupe carboxyle : <i>ex situ</i> sous forme d'un chlorure d'acyle ou d'un anhydride d'acide ; <i>in situ</i> par protonation, par formation d'un anhydride mixte, <i>in vivo</i> par formation de l'acétylCoA.</p> <p>Synthèse des esters à partir des acides carboxyliques, des chlorures d'acyle et des anhydrides d'acide : aspects cinétiques et thermodynamiques, mécanismes limites.</p> <p>Synthèse des amides à partir des acides carboxyliques, des chlorures d'acyle et des anhydrides d'acide : aspects cinétiques et thermodynamiques, mécanismes limites.</p> <p>Des amides ou esters à l'acide carboxylique. Hydrolyses acide et basique des esters et des amides : conditions opératoires. Mécanisme limite de la saponification.</p> <p>Conversion par oxydoréduction</p> <p>De l'acide ou de l'ester à l'aldéhyde ou à l'alcool primaire ; mécanisme schématisé de la réduction des esters.</p>	<p>Comparer les réactivités électrophiles des acides carboxyliques, chlorures d'acyle, anhydrides d'acide, esters, amides, les aptitudes nucléofuges des groupes partants dans les molécules correspondantes et en déduire l'importance de l'activation du groupe carboxyle. Proposer et/ou analyser différents moyens d'activation d'un groupe carboxyle.</p> <p>Expliquer comment obtenir un bon rendement de synthèse d'ester à partir d'un alcool primaire ou secondaire et d'un acide carboxylique selon la méthode d'activation choisie et les conditions expérimentales.</p> <p>Justifier le choix des conditions opératoires retenues pour la synthèse des amides. Utiliser la formation des esters et des amides dans le cadre d'une stratégie de synthèse nécessitant la protection d'un groupe hydroxyle ou d'un groupe amino. Déduire de la structure d'un polyester ou d'un polyamide la formule du ou des monomères correspondants et réciproquement.</p> <p>Approche documentaire : à partir de documents relatifs à la synthèse peptidique, analyser les stratégies de synthèse <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i>.</p> <p>Interpréter la réduction d'un ester en alcool primaire en assimilant le réactif à un ion hydrure nucléophile. Identifier le produit de réduction d'un ester par un hydrure complexe, à l'aide de données fournies (chimiques et/ou spectroscopiques). Reconnaître ou proposer dans une stratégie de synthèse la conversion entre un ester et un aldéhyde ou un alcool primaire.</p>

Sommaire

36.1 Préliminaires	1
36.1.1 Nomenclature	1
36.1.2 Propriétés générales	3
36.1.3 Propriétés spectroscopiques	4
36.2 Propriétés acido-basiques	6
36.2.1 Acidité des acides carboxyliques	6
36.2.2 Basicité des acides carboxyliques	7
36.3 Conversion réciproque des acides et de leurs dérivés : vue d'ensemble	11
36.3.1 Mécanismes schématisés	11
36.3.2 Réactivité comparée des différents composés	14
36.3.3 Difficultés rencontrées avec la dérivation de l'acide carboxylique	16
36.4 Activation <i>ex situ</i> de l'acide carboxylique	17
36.4.1 Activation sous forme de chlorure d'acyle	18
36.4.2 Activation par formation d'un anhydride d'acide	20
36.5 Élaboration des esters	22
36.5.1 Acylation d'un alcool par un chlorure d'acyle ou un anhydride d'acide	22
36.5.2 Obtention des esters méthyliques	25
36.5.3 Estérification de FISCHER	26
36.5.4 Activation <i>in situ</i> sous forme d'anhydride mixte	29
36.5.5 Application à l'élaboration de polyesters	30
36.6 Élaboration des amides	31
36.6.1 Bilan et conditions expérimentales	31
36.6.2 Mécanisme réactionnel	33
36.6.3 Application à l'élaboration de macromolécules	33
36.6.4 Lecture : les amides de WEINREB	34
36.7 De l'ester (ou l'amide) à l'acide carboxylique (ou à l'alcool ou l'amine)	35
36.7.1 Bilan de la transformation et réactivité comparée des composés	35
36.7.2 Hydrolyse des esters	35
36.7.3 Saponification des esters : hydrolyse en milieu basique aqueux	36
36.7.4 De l'amide à l'acide carboxylique (ou à l'amine)	38
36.7.5 Application à la protection d'un groupe amino	39
36.8 Réduction des acides et de leurs dérivés	40
36.8.1 De l'ester à l'alcool primaire : réduction par le tétrahydroaluminate de lithium LiAlH ₄	40
36.8.2 De l'acide carboxylique à l'alcool primaire : réduction	43
36.8.3 Complément : de l'acide carboxylique à l'aldéhyde (non exigible)	43

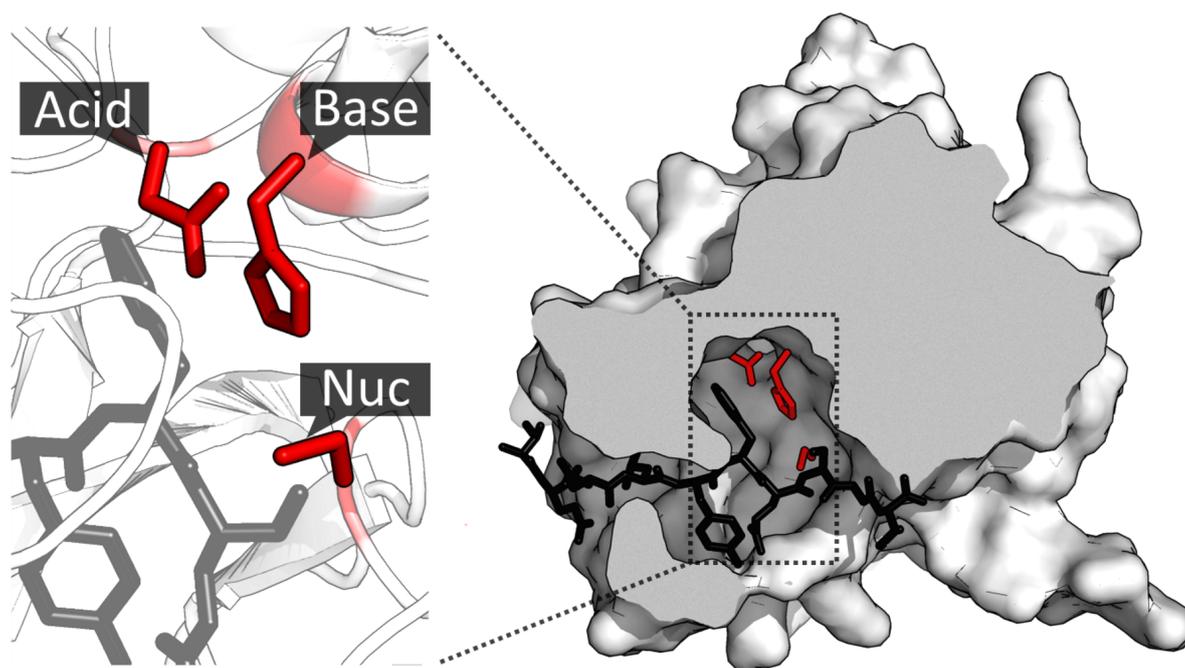


FIGURE 36.1 – An enzyme (TEV protease) bound to a substrate (black) contains a catalytic triad of residues (red). The triad consists of an acidic residue (Acid), histidine (Base) and the nucleophile (Nuc). In the case on TEV protease , the acid is aspartate and the nucleophile is cysteine. (PDB : 1lvn) Thomas Shafee, (2014). « Evolvability of a viral protease : experimental evolution of catalysis, robustness and specificity ». PhD Thesis. University of Cambridge.

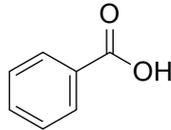
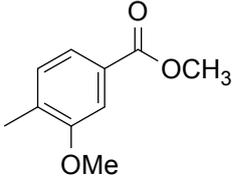
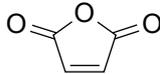
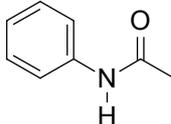
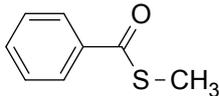
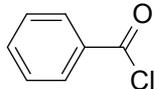


FIGURE 36.2 – Stephanie Kwolek, Kevlar Inventor, 1923 – 2014

36.1 Préliminaires

Voici rassemblés dans le tableau 36.1 les différents types de composés auxquels nous allons nous intéresser.

TABLEAU 36.1 – Acide carboxylique et dérivés étudiés

Classe de composés	formule générique	exemple
Acide carboxylique	$R-C(=O)-OH$	
Ester	$R-C(=O)-OR'$	
Anhydride	$R-C(=O)-O-C(=O)-R'$	
Amide	$R-C(=O)-NR_1R_2$	
Thioester	$R-C(=O)-SR'$	
Halogénure d'acyle (typiquement, chlorure)	$R-C(=O)-X$	

Signalons que les nitriles de formule générique $R-C\equiv N$ sont aussi considérés comme des dérivés d'acides carboxyliques puisqu'ils peuvent être obtenus par déshydratation des amides $RC(=O)NH_2$, préparés à partir de chlorures d'acyle – notamment – et d'ammoniac.

36.1.1 Nomenclature

36.1.1.1 Acides carboxyliques

Les acides carboxyliques comportent dans leur structure le **groupe carboxyle** $COOH$. Il convient de remplacer progressivement la dénomination triviale de nombreux composés par leur nomenclature systématique – de nombreux acides carboxyliques ont été isolés de sources naturelles et leurs noms ont plus de rapport avec leur origine qu'avec leur structure !

Le nom systématique d'un acide carboxylique à chaîne principale aliphatique ne comportant pas de groupe caractéristique prioritaire devant le groupe carboxyle est obtenu en faisant suivre le nom « acide » par un adjectif formé en remplaçant, dans le nom de l'alcane correspondant, la désinence *-ane* par *-anoïque*. L'atome de carbone appartenant au groupe carboxyle est compté dans la chaîne. Ainsi l'acide carboxylique à six atomes de carbone a-t-il pour nom systématique : acide hexanoïque, même si on l'appelle encore couramment l'acide caproïque – du latin *caper* qui veut dire *chèvre*, évocateur de l'odeur désagréable qu'il dégage...

S'il s'agit d'un polyacide, la désinence *-oïque* est précédée du préfixe multiplicatif correspondant et le « e » de *-ane* n'est pas éliminé. L'acide hexanedioïque est ainsi la molécule de formule $HOOC-(CH_2)_4-COOH$.

Lorsque le groupe carboxyle est fixé sur un cycle (aromatique ou non), le nom de l'acide est obtenu en faisant suivre le mot « acide » par un adjectif formé avec le nom du composé cyclique et le suffixe « carboxylique » [figure 36.3].



acide 2-méthylhexanedioïque acide 3-méthoxy-4-méthylbenzèncarboxylique
(ou 3-méthoxy-4-méthylbenzoïque)

FIGURE 36.3 – Deux exemples d'acides carboxyliques

36.1.1.2 Chlorures d'acyle

Un chlorure d'acyle (ou d'alcanoyle) – ou, plus généralement, un halogénure d'acyle – est obtenu en remplaçant formellement le groupe hydroxyle par un atome de chlore. Ainsi, le composé de structure $\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{Cl}$ est le chlorure d'éthanoyle (ou chlorure d'acétyle).

Seuls les chlorures d'acyle sont utilisés en pratique courante, mais on peut aussi faire usage de bromures d'acyle ou même de fluorures d'acyle, particulièrement réactifs mais plus difficiles à préparer. En séance de travaux pratiques nous utiliserions ainsi le bromure de bromoacétyle BrCH_2COBr pour accéder à la lidocaïne, un anesthésique local.

36.1.1.3 Anhydrides d'acides

Les anhydrides symétriques dérivent des acides carboxyliques par « déshydratation intermoléculaire » de deux molécules d'acides, tout comme un éther-oxyde pouvait être considéré comme le résultat de la déshydratation formelle de deux molécules d'alcool. Leur nom est obtenu en faisant suivre le mot « anhydride » de l'adjectif caractérisant l'acide. La formule topologique de l'anhydride éthanoïque est ainsi représentée figure 36.4.

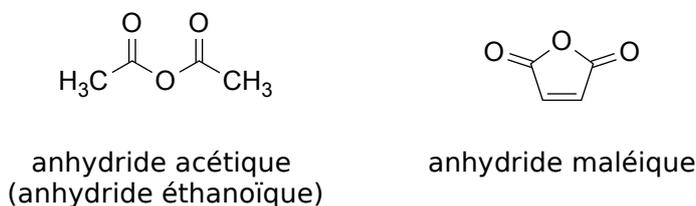


FIGURE 36.4 – Deux exemples d'anhydrides d'acides carboxyliques

Les anhydrides cycliques conservent en général le nom trivial de l'acide d'origine.

Il est fréquent, comme nous le verrons, de préparer un anhydride non symétrique pour augmenter le caractère électrophile du groupe carbonyle d'un acide carboxylique. En général, cet anhydride mixte n'est pas isolé.

36.1.1.4 Esters, thioesters et lactones

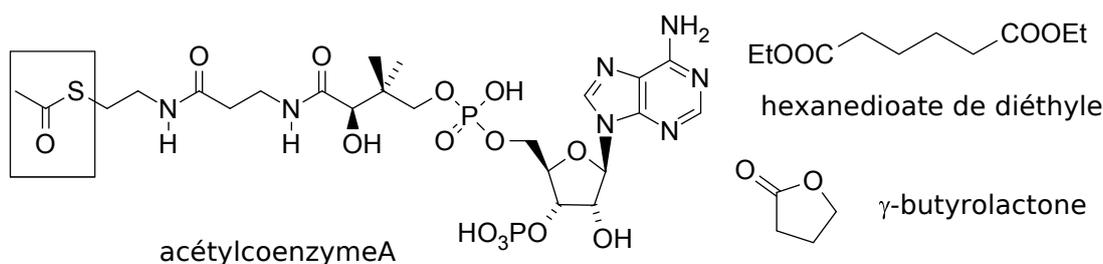


FIGURE 36.5 – Esters et thioesters

Les lactones sont les esters cycliques. Ces derniers sont des alcanoyles d'alkyle (ou d'aryle). Ainsi l'ester obtenu à partir de l'acide méthanoïque (acide formique) et de l'éthanol est le méthanoate d'éthyle (ou formiate d'éthyle).

Un thioester est l'analogue d'un ester, où l'atome d'oxygène simplement lié a été remplacé par un atome de soufre. L'acétylcoenzymeA est un exemple de thioester naturel, dont la structure est représentée figure 36.5.

Dans le cas d'un ester cyclique (une lactone), le nombre de chaînons du cycle est encore souvent indiqué par une lettre grecque (γ pour un cycle à cinq chaînons, δ pour un cycle à six chaînons) et le nom de la molécule dérive du nom trivial de l'acide carboxylique ayant le même nombre d'atomes de carbone que le cycle [figure 36.5].

36.1.1.5 Amides

Les amides sont préparés à partir des amines et des acides carboxyliques (ou de leurs dérivés plus réactifs, comme nous le verrons). Leur nomenclature est tout à fait analogue à celle des amines.

Considérons un amide non substitué sur l'atome d'azote, comme $\text{Et}-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$: son nom est obtenu en remplaçant la désinence -oïque (ou -ique en nomenclature triviale) dans le nom de l'acide correspondant par la désinence -amide. Il s'agit donc ici du propanamide.

Les amides substitués sur l'atome d'azote sont nommés comme les amines dont ils dérivent. Ainsi est représenté figure 36.6 le *N*-méthyl-*N*-phényléthanamide ou *N*-méthylacétanilide.

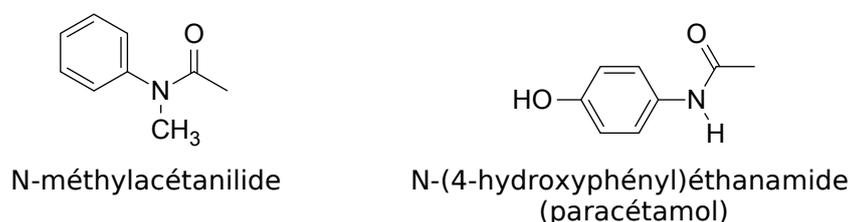


FIGURE 36.6 – Deux exemples d'amides

Signalons que les amides cycliques sont appelés des lactames.

36.1.2 Propriétés générales

36.1.2.1 Acides carboxyliques

Les acides carboxyliques sont des liquides ou, si la chaîne carbonée devient suffisamment longue (au delà de 8 atomes de carbone) des solides fortement associés par liaison *hydrogène*. En raison de la présence du groupe carbonyle adjacent, cette liaison hydrogène est plus polaire, donc plus forte, que dans les alcools correspondants.

Les acides carboxyliques sont solubles dans les solvants polaires, notamment, pour les premiers termes, dans l'eau (la miscibilité à l'eau est totale pour les acides à moins de cinq atomes de carbone). Ils ont par conséquent, comme les alcools, des températures de fusion et de vaporisation élevées compte tenu de leur masse molaire. Ainsi, l'acide éthanoïque pur – baptisé acide éthanoïque *glacial* – se solidifie à 17 °C.

Dans les solvants aprotogènes et en phase gazeuse, il se forme des dimères [figure 36.7] dont la cohésion est assurée par deux liaisons *hydrogène*.

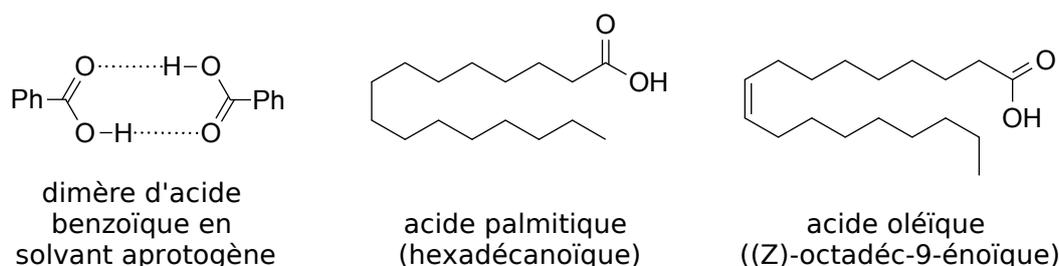


FIGURE 36.7 – Structures d'acides et leur dimère

Les acides à longue chaîne (dénommés **acides gras**), comme l'acide palmitique ou l'acide oléique [figure 36.7], existent à l'état naturel sous forme d'esters du glycérol (voir la sous-sous-section esters) et sont insolubles dans l'eau. Leurs carboxylates de sodium ou de potassium donnent des savons (micelles).

Les acides α -aminés $\text{RCH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$ sont les constituants des polypeptides et des protéines.

Signalons enfin que les premiers termes, relativement volatils, ont des odeurs pour le moins désagréables : l'acide butanoïque (butyrique) tire son nom de l'odeur du beurre rance, l'acide valérique (pentanoïque) est issu de la valériane et l'acide isovalérique (3-méthylbutanoïque) dégage une odeur de très vieille chaussette sale...

36.1.2.2 Chlorures d'acyles et anhydrides d'acides

Les chlorures d'acyle ne peuvent pas présenter d'associations par liaison *hydrogène* et, par conséquent, ont des propriétés physiques « ordinaires ». Ils sont en particulier bien plus volatils que les acides correspondants, à masse molaire comparable. Les anhydrides de faible masse molaire sont souvent volatils.

Les premiers termes ont des odeurs très désagréables et sont lacrymogènes (chlorure d'éthanoyle, chlorure de benzoyle). Ils se décomposent en présence d'eau, surtout les chlorures d'acyle qui « fument » à l'air en donnant avec la vapeur d'eau un brouillard de chlorure d'hydrogène. Ils réagissent violemment avec l'eau.

Signalons que le chlorure de méthanoyle HCOCl n'est pas stable et se décompose, lorsqu'on essaye de le préparer par la méthode usuelle d'élaboration des chlorures d'acyle, en chlorure d'hydrogène et monoxyde de carbone.

36.1.2.3 Esters

Les esters sont en général assez volatils et insolubles dans l'eau (ils ne donnent pas de liaison *hydrogène*). Ces composés polaires sont solubles dans la majorité des solvants organiques. Les premiers termes ont une odeur fruitée : l'éthanoate de 3-méthylbutyle et le propanoate de 2-méthylpropyle sont parmi les constituants, respectivement de l'arôme de banane et de celui du rhum.

Les esters sont en général de bons solvants (l'acétate d'éthyle est utilisé comme dissolvant des vernis à ongles).

Les esters existent aussi à l'état naturel sous forme de triglycérides, triesters d'acides gras et du glycérol (propane-1,2,3-triol), constituants des lipides végétaux et animaux. On les trouve aussi sous forme de phospholipides, constituants des membranes des cellules, par exemple la palmitoyloléoylphosphatidylcholine [figure 36.8] qui est un phosphoglycéride. Ils forment des micelles ou des bi-couches lipidiques, par association des têtes polaires.

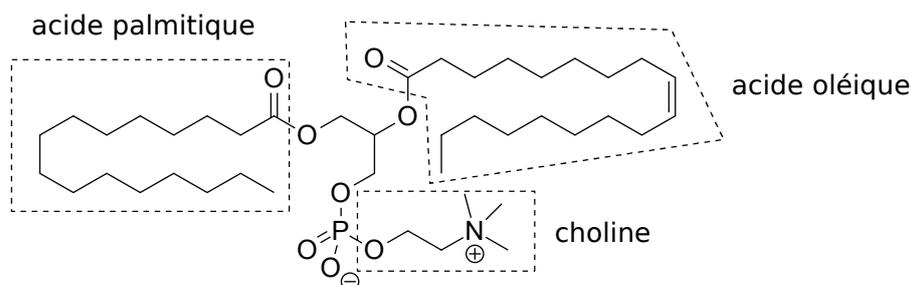


FIGURE 36.8 – Structure de la palmitoyloléoylphosphatidylcholine, un phospholipide

36.1.2.4 Amides

Mis à part les amides *N,N*-disubstitués, tous ces composés sont associés par liaison hydrogène. Ce sont donc des liquides et surtout des solides, très peu volatils. Le *N,N*-diméthylméthanamide (ou, plus communément *N,N*-diméthylformamide, en abrégé DMF) est un solvant polaire aprotogène.

36.1.3 Propriétés spectroscopiques

Tous ces composés possèdent une double liaison $\text{C}=\text{O}$ et leur spectre IR fait apparaître la bande de vibration d'élongation correspondante entre $\sigma = 1\,800\text{ cm}^{-1}$ et $\sigma = 1\,650\text{ cm}^{-1}$. Sur le spectre d'un anhydride figurent deux bandes (vibrations d'élongation symétrique et antisymétrique de deux oscillateurs couplés).

La signature spectroscopique d'un acide carboxylique, en infrarouge, est la double bande de vibration d'élongation :

- fine, vers $\sigma = 1\,715\text{ cm}^{-1}$, pour la liaison C=O ;
- extrêmement large, entre $\sigma = 3\,600\text{ cm}^{-1}$ et $\sigma = 2\,500\text{ cm}^{-1}$, pour la (en fait, les...) liaison(s) O–H, aussi bien covalente qu'hydrogène.

Sont représentés figure 36.9 et 36.10 les spectres d'absorption IR d'un acide carboxylique, l'acide benzoïque, et de l'anhydride éthanoïque.

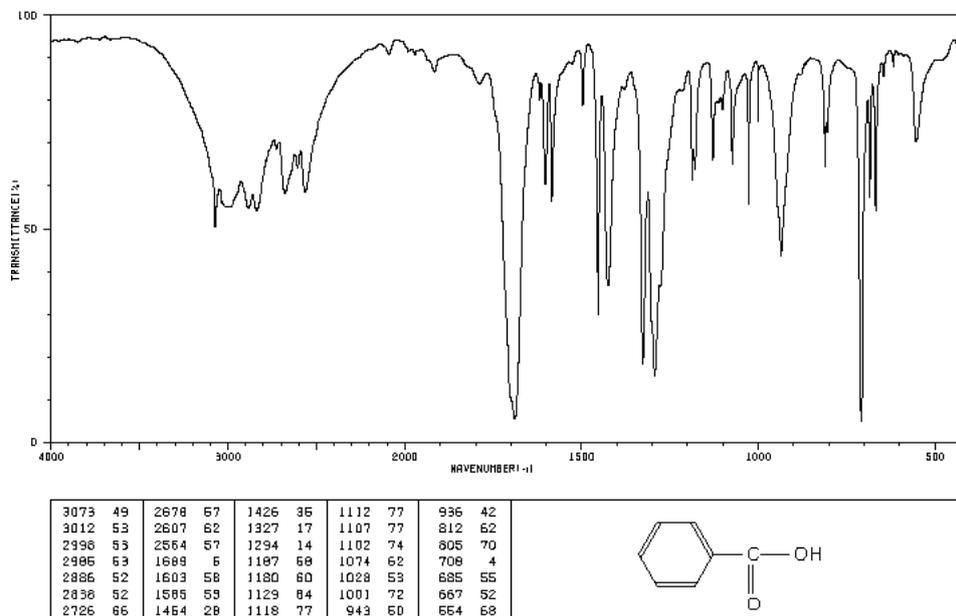


FIGURE 36.9 – Spectre IR de l'acide benzoïque (pastille de KBr, banque SDBS)

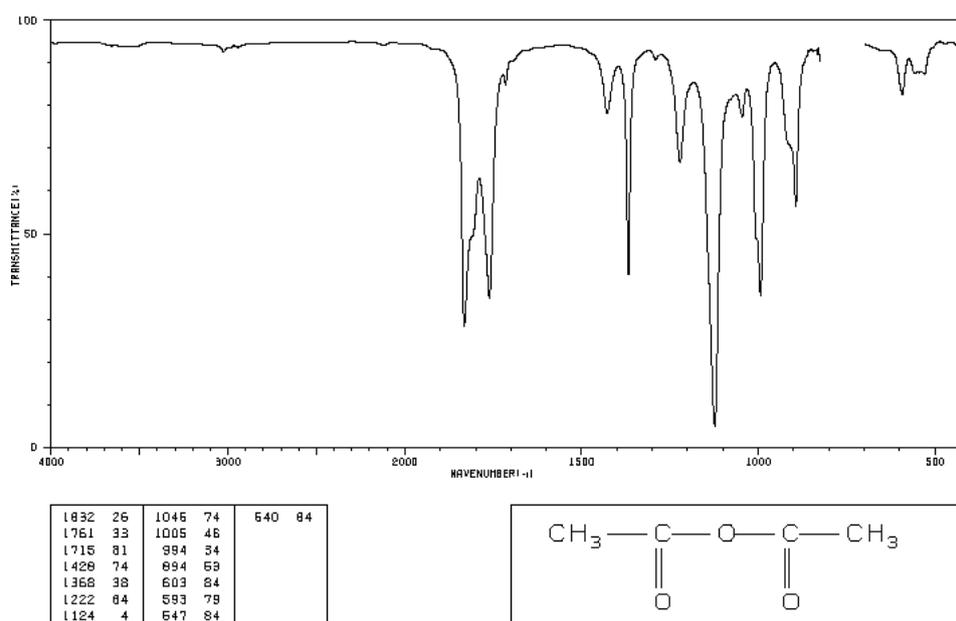


FIGURE 36.10 – Spectre IR de l'anhydride éthanoïque (solution dans CCl₄, base SDBS)

Rappelons pour mémoire la bande fine à $\sigma = 2\,250\text{ cm}^{-1}$, caractéristique de la vibration d'élongation de la liaison C≡N des nitriles.

En RMN du noyau d'hydrogène, le noyau de l'atome d'hydrogène du groupe carboxyle COOH possède un déplacement chimique très élevé, de l'ordre de 11 ppm. Le signal est souvent très élargi, à tel point qu'il en devient parfois indétectable ! De toute manière, après ajout à l'échantillon « d'eau lourde » D₂O, l'éventuel signal disparaît à cause d'un échange rapide avec un atome de deutérium de ce composé à travers le réseau des liaisons *hydrogène*.

Par ailleurs, le groupe carboxyle exerce un effet déblindant sur les protons liés aux atomes de carbone voisins. Il en est de même pour tous les dérivés d'acide.

36.2 Propriétés acido-basiques

Dans un premier temps, nous nous intéressons aux propriétés acido-basiques – et essentiellement acides ! – des acides carboxyliques. Puis nous envisageons le caractère basique de tous les dérivés d'acide, et nous précisons le site de protonation préférentielle d'iceux. Enfin, nous considérons l'acidité en position α du groupe carbonyle, comparable à celle des aldéhydes et des cétones et sur l'exploitation de laquelle nous reviendrons dans le chapitre suivant.

36.2.1 Acidité des acides carboxyliques

36.2.1.1 Résultats expérimentaux

Évidemment, comme leur nom l'indique, les acides carboxyliques sont des acides en solution aqueuse : le pK_a du couple [acide carboxylique / ion carboxylate] est de l'ordre de 5 à $T = 298\text{ K}$; mais il faut tout de suite noter que :

- cette valeur dépend de la température, parfois de manière assez complexe, comme le montrent les données rassemblées dans les graphes de la figure 36.11 ;
- l'ordre d'acidité de deux acides carboxyliques dépend lui aussi de la température [figure 36.11] et ne peut donc pas être expliqué par de simples considérations structurales ;
- l'ordre d'acidité de deux acides carboxyliques peut être différent selon qu'on l'étudie en phase aqueuse ou en phase gazeuse, à une température donnée.

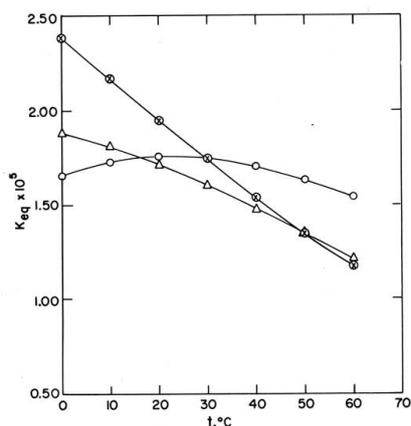


Figure 1. The ionization constant of some alkyl acetic acids as a function of temperature. Note the changes in the relative acidity at various temperatures. \circ , acetic acid; Δ , β -methylbutyric acid; and \otimes , α -ethylbutyric acid.

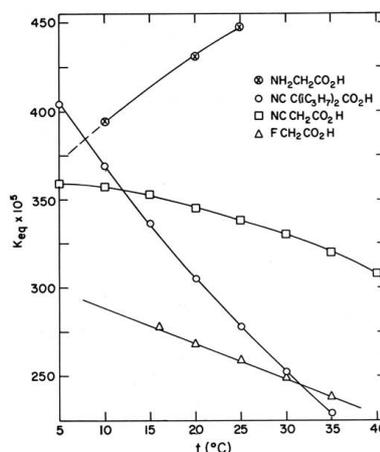
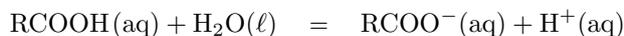


Figure 2. The ionization constants of some substituted acetic acids as a function of temperature.

FIGURE 36.11 – Variation de constantes d'acidité de divers acides carboxyliques avec la température – d'après G. V. CALDER et T. J. BARTON, *J. Chem. Ed.* **1971**, *48*, 338

Le tableau 36.2 rassemble les valeurs de la constante d'acidité de divers acides carboxyliques, mesurée à $T = 298\text{ K}$, de l'enthalpie libre standard de la réaction d'hydrolyse de l'acide, de son enthalpie standard et du terme entropique ($-T\Delta_r S^\circ$) exprimés en kJ mol^{-1} .

Les phénomènes sont donc complexes et font intervenir le solvant – ici l'eau – par l'intermédiaire d'un terme entropique dans l'expression du pK_a du couple : en effet, pour la réaction d'hydrolyse de l'acide RCOOH , d'équation :



l'enthalpie libre standard de la réaction, l'enthalpie, l'entropie standard et le pK_a du couple sont reliés par la relation :

$$\Delta_r G^\circ = \Delta_r H^\circ - T\Delta_r S^\circ = 2,3 RT \text{ p}K_a$$

L'analyse poussée des données numériques montre que :

TABLEAU 36.2 – Quelques données thermodynamiques concernant l'acidité des acides carboxyliques, à $T = 298\text{ K}$ – d'après CALDER et BARTON

Acide	pK_a	$\Delta_r G^\circ / \text{kJ mol}^{-1}$	$\Delta_r H^\circ / \text{kJ mol}^{-1}$	$-T\Delta_r S^\circ / \text{kJ mol}^{-1}$
H-COOH	3,75	21,4	-0,2	-14,4
H ₃ C-COOH	4,75	27,1	-0,6	-27,5
(H ₃ C) ₃ C-COOH	5,03	28,7	-2,9	-31,5
H ₃ C-COOH	4,75	27,1	-0,6	-27,5
IH ₂ C-COOH	3,18	18,1	-5,9	-24,0
BrH ₂ C-COOH	2,90	16,6	-5,2	-21,7
ClH ₂ C-COOH	2,87	16,4	-4,7	-21,1
FH ₂ C-COOH	2,59	14,8	-5,8	-20,6
FH ₂ C-COOH	2,59	14,8	-5,8	-20,6
F ₂ HC-COOH	1,25	7,1	0,0	-7,5
F ₃ C-COOH	0,23	1,3	0,0	-1,2

- en phase aqueuse, dans une série donnée comme celle des acides polychloroéthanoïques, c'est souvent le terme entropique et non le terme enthalpique qui est responsable de la variation importante du pK_a : ce sont bien les termes de solvatation qui sont décisifs ;
- en phase gazeuse, les termes entropiques sont quasiment négligeables et seuls les termes enthalpiques ont de l'importance, autrement dit les termes structuraux.

Toute tentative naïve de comparaison de l'acidité de deux acides carboxyliques, fondée uniquement sur l'analyse de différences structurales au niveau moléculaire, comme des effets électroniques donneurs (première série de données du tableau) ou attracteurs (séries suivantes) est donc totalement vouée à l'échec, en dépit des questions que l'on retrouve encore ça et là dans des énoncés de concours pourtant réputés prestigieux.

36.2.1.2 Application : isolement et purification d'un acide carboxylique

En solution aqueuse basique, les acides carboxyliques sont solubles sous forme d'ions carboxylate – aisément solvatés par liaison *hydrogène* et interaction ion-dipôle.

Nous disposons donc d'un moyen élégant d'extraction d'un acide carboxylique d'un brut réactionnel : ce dernier est dissous (totalement ou partiellement) dans un solvant organique et la mise en contact de la phase organique ainsi obtenue avec une solution aqueuse de soude permet de faire passer les ions carboxylate dans la phase aqueuse. Après séparation des phases, il suffit de rendre le milieu acide pour régénérer l'acide qui, souvent, précipite. Si ce n'est pas le cas, une extraction avec un solvant organique polaire (éthoxyéthane, dichlorométhane, acétate d'éthyle) permet de séparer l'acide de la phase aqueuse.

36.2.2 Basicité des acides carboxyliques

Eh oui, c'est le scoop... les acides carboxyliques sont des bases ! Certes la basicité est faible puisque le pK_a du couple $[\text{RCOOH}_2^+ / \text{RCOOH}]$ est de (-6) environ (l'acide conjugué de l'acide carboxylique est un acide très fort, totalement dissocié en solution aqueuse). Il n'y a que dans un solvant très peu basique, comme l'acide sulfurique pur ou, mieux, un milieu superacide comme l'acide fluorosulfonique pur, qu'un acide carboxylique peut être totalement protoné.

36.2.2.1 Site de protonation

Pour chercher le site de protonation d'une molécule neutre, nous disposons de plusieurs méthodes complémentaires (en espérant qu'elles donnent le même résultat, ce qui est généralement le cas) :

- chercher quel est le doublet de la molécule qui est le plus disponible, donc le moins conjugué, à l'aide de l'écriture de formules mésomères le cas échéant ;
- chercher – toujours en s'aidant du modèle de la mésomérie – quel est le cation le plus stable obtenu en protonant les divers sites de la molécule. Le plus stable est (sauf empêchement stérique à la délocalisation) celui qui est le plus conjugué, c'est-à-dire celui où la charge positive est la plus

dispersée. Dans le modèle de la mésomérie, c'est le cation pour lequel on peut écrire le plus grand nombre de formules mésomères où le maximum d'atomes – si possible tous les atomes – satisfont à la règle de l'octet ;

- chercher l'atome sur lequel l'orbitale la plus haute occupée est la plus développée : en effet, le proton solvaté se comporte comme un électrophile et l'orbitale frontalière pertinente du substrat est alors sa HO.

La première méthode est parfois aléatoire, car il n'est pas évident, sans connaître la structure géométrique de la molécule, de déterminer quel doublet est délocalisable. Nous nous appuyons donc essentiellement sur les deux dernières.

Prenons l'exemple de l'acide méthanoïque dont la molécule a un squelette plan. On peut se référer à sa description orbitalaire dans la base Orbimol (méthode AM1). Voici figure 36.12 une représentation de la HO de l'acide méthanoïque (se reporter au site <http://www.lct.jussieu.fr/pagesperso/orbimol/fr/index-fr.shtml>).

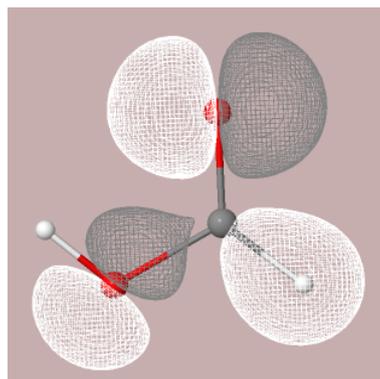


FIGURE 36.12 – Représentations de la HO de l'acide méthanoïque (base Orbimol, méthode AM1)

Cette orbitale est essentiellement développée sur l'atome d'oxygène doublement lié et s'assimile en première approximation à une orbitale atomique de type $2p$ non liante, localisée dans le plan de la molécule, comme dans le cas d'un aldéhyde ou d'une cétone. Le reste de la densité électronique contribue à la liaison C–H et on note quand même de la densité électronique sur l'autre atome d'oxygène, assez localisée sur celui-ci.

Il semble donc raisonnable de penser que la molécule d'acide méthanoïque va se protoner préférentiellement (du moins si l'évolution est sous contrôle orbitalaire, ce qui n'a rien d'évident, au contraire !) sur l'atome d'oxygène doublement lié.

Ce résultat est confirmé par l'analyse, dans le modèle de la mésomérie, de la stabilité des acides conjugués de l'acide méthanoïque : dans l'espèce protonée sur l'oxygène doublement lié, la charge positive est assez délocalisée alors qu'elle est strictement localisée sur l'atome d'oxygène simplement lié si la protonation a lieu sur cet atome.

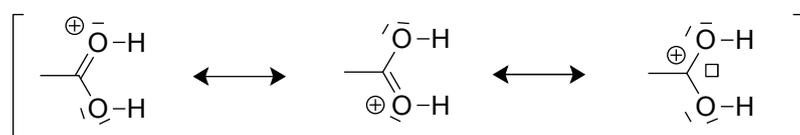


FIGURE 36.13 – Schémas de LEWIS de l'acide conjugué de l'acide méthanoïque

Site de protonation d'un acide carboxylique

Ce résultat se généralise à tout acide carboxylique, sauf contrainte stérique particulière, et nous retiendrons que le site privilégié de protonation (ainsi que le site de fixation d'un acide de LEWIS) est l'atome d'oxygène doublement lié.

Bien sûr il existe des cas particuliers où la protonation a lieu sur l'autre atome d'oxygène. Il en est ainsi de l'acide mésitoïque (acide 2,4,6-triméthylbenzène-carboxylique) qui, mis en solution dans l'acide sulfurique pur, donne naissance non pas à l'espèce habituelle, protonée sur l'atome d'oxygène doublement lié, mais au cation *acylium* après protonation sur l'atome d'oxygène du groupe hydroxyle [figure 36.14]. De nombreux résultats expérimentaux, obtenus dans les années 1930 – 1940, viennent conforter cette hypothèse.

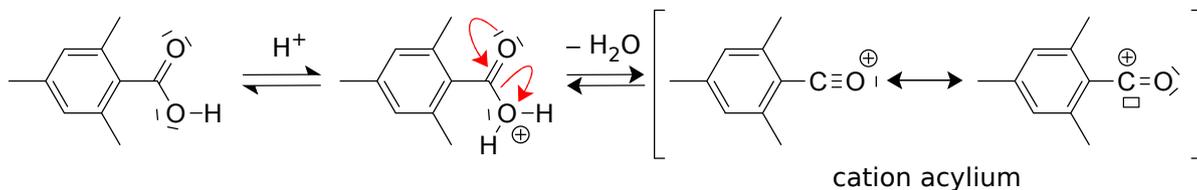


FIGURE 36.14 – Protonation de l'acide mésoïtique et évolution de l'espèce protonée

Signalons néanmoins que ce type de situation ne se rencontre que si l'atome de carbone fonctionnel est particulièrement encombré.

36.2.2.2 Application 1 : activation du groupe carbonyle par protonation partielle

En solution aqueuse ou dans un solvant organique contenant un acide fort comme l'acide paratoluènesulfonique (l'APTS), l'acide carboxylique ne peut être que très partiellement protoné : en solution aqueuse, à pH = 0, une solution molaire en acide acétique contient environ une micromole par litre de l'espèce protonée. Néanmoins, l'espèce ainsi obtenue possède un caractère électrophile bien plus marqué que l'acide carboxylique qui lui a donné naissance, comme on peut par exemple le vérifier en considérant le niveau d'énergie de sa BV, considérablement abaissé.

Voici par exemple rassemblées Figure 36.15 les BV de l'acide acétique et de son acide conjugué (en solution dans le méthanol), calculées dans la méthode AM1 (base Orbimol).

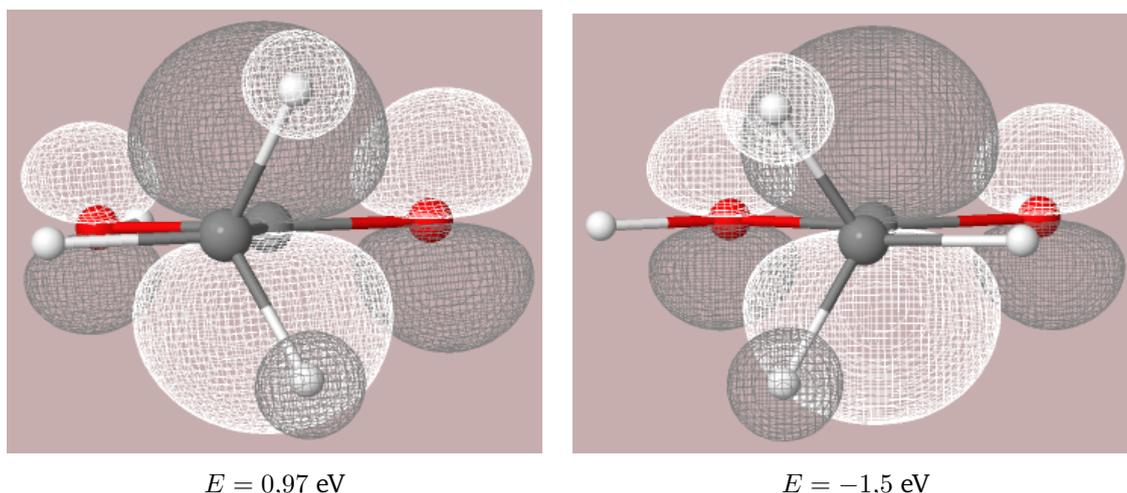


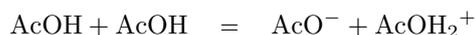
FIGURE 36.15 – Orbitales BV de l'acide acétique (à gauche) et de son acide conjugué (à droite) – base Orbimol, méthode AM1

REMARQUE – Nous verrons plus loin que la présence d'un acide permet aussi l'augmentation de l'aptitude nucléofuge du groupe partant.

Ainsi, même si la quantité d'espèce protonée est très faible, puisque l'équilibre entre l'acide carboxylique et son acide conjugué est instantanément établi, comme pour toute réaction mettant en jeu un transfert de protons entre sites électronégatifs *via* l'intervention de liaisons *hydrogène*, du fait que l'espèce protonée est bien plus réactive que l'acide initial, l'essentiel du processus chimique se déroule par son intermédiaire.

36.2.2.3 Application 2 : lecture – l'acide acétique, un solvant amphotère

Tout comme l'eau, l'acide acétique pur est un solvant amphotère, doté de propriétés acides et basiques. Il est donc auto-ionisé selon la réaction d'équation (le groupe Ac représente le groupe éthanoyle (acétyle) $\text{H}_3\text{C}-\text{CO}$) :



La constante d'autoprotolyse K_i de l'acide acétique anhydre vaut $K_i = 10^{-14,5}$ à $T = 298 \text{ K}$. À la différence de l'eau, l'acide acétique est un solvant peu dissociant ($\epsilon_r = 6,5$), beaucoup plus acide (le

pK_a du couple $[H_2O / HO^-]$ est de 14, comparé à celui du couple $[AcOH / AcO^-]$ qui vaut environ 5) et beaucoup moins basique, comme nous l'avons indiqué.

Dans l'acide acétique pur, l'acide le plus fort – l'homologue de l'ion hydrogène H^+ (aq) dans l'eau – est l'acide conjugué du solvant, soit l'ion $AcOH_2^+$; la base la plus forte y est l'ion acétate AcO^- , homologue de l'ion hydroxyde HO^- dans l'eau.

Tout comme nous procédons régulièrement à des titrages d'acides dans l'eau par des solutions aqueuses d'hydroxyde de sodium, nous pouvons réaliser des titrages de solutions d'acides dans l'acide acétique par des solutions d'acétate de sodium dans l'acide acétique. Inversement, une solution de base dans l'acide acétique peut être titrée par une solution d'ions $AcOH_2^+$ dans l'acide acétique – de la même manière que nous titrons une solution aqueuse de base par une solution aqueuse d'ions hydrogène (il nous reste à voir comment préparer ladite solution).

Considérons dans un premier temps le titrage de trois solutions préparées en dissolvant indépendamment dans l'acide acétique : de l'acide nitrique HNO_3 , du chlorure d'hydrogène HCl et de l'acide perchlorique $HClO_4$. Pour éliminer l'eau apportée par ces réactifs, nous ajoutons de l'anhydride acétique au milieu, qui réagit avec l'eau présente pour donner de l'acide acétique...

Les courbes de titrage de ces solutions, dans les conditions indiquées précédemment, sont présentées figure 36.16. Elles montrent que les trois acides ont des comportements différenciés alors que, dans l'eau, ce sont des acides forts.

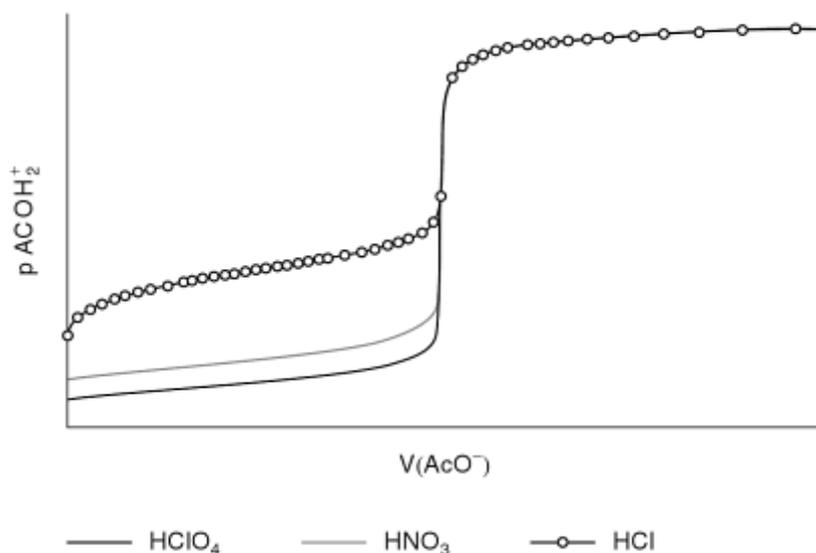


FIGURE 36.16 – Courbes potentiométriques de dosages d'acides en solution dans l'acide acétique (repris de Chimie analytique en solution : Principes et applications par Jean-Louis BRISSET, éd. LAVOISIER)

Ainsi le chlorure d'hydrogène se comporte-t-il comme un acide faible dans l'acide acétique, alors que l'acide nitrique et surtout, l'acide perchlorique, se comportent plutôt comme des acides forts.

ATTENTION ! Il faut néanmoins se méfier des interprétations trop rapides... Le solvant n'étant pas du tout dissociant, seule une fraction des ions $RCOOH_2^+$ libérés par la dissociation de l'acide HA contribue à la valeur du pH dans l'acide acétique. Il faut en tenir compte dans les calculs de valeur de constantes d'équilibre.

L'acide acétique est donc un solvant qui permet de discriminer des acides qui étaient nivelés dans l'eau, solvant trop basique.

Inversement, des bases trop faibles dans l'eau, comme les amides ou certaines amines aromatiques, peuvent être titrées en solution acétique par une solution d'acide perchlorique (qui se comporte, en solution suffisamment diluée, comme un acide fort). Mais les composés à caractère basique marqué (dans l'eau) comme les amines aliphatiques voient leur force basique nivelée en solution acétique, du fait de la faible basicité du milieu.

36.3 Conversion réciproque des acides et de leurs dérivés : vue d'ensemble

Dans cette section, nous nous intéressons aux principes généraux qui régissent la transformation d'un acide carboxylique $R-CO-OH$ ou d'un dérivé d'acide carboxylique $R-CO-X$ en un autre dérivé d'acide $R-CO-Y$ ou l'acide carboxylique lui-même. L'idée générale est d'utiliser un nucléophile à base de Y et de l'opposer au composé $R-CO-X$ dans des conditions à définir.

Le tableau 36.3 rassemble les différentes possibilités de passage entre les composés que nous étudions. Un signe (+) dans une case indique que le composé de la colonne peut être transformé en le composé de la ligne, un signe (-) indique que la transformation n'est pas réalisable, un (+/-) qu'elle pose des difficultés mais peut être réalisable. Plus il y a de signes (+), plus facilement la transformation est réalisable (aussi bien sur le plan cinétique que thermodynamique).

TABLEAU 36.3 – Conversion réciproque des acides et de leurs dérivés

<div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="margin-right: 5px;">↓</div> Réactif Produit </div>	acide	carboxylate	chlorure d'acyle	anhydride	ester	amide
acide		+++	+++	+++	++	+
carboxylate	+++		+++	+++	+++	+
chlorure d'acyle	+++	-		+++	-	-
anhydride	+++	-	+++		-	-
ester	++	+/-	+++	+++		-
amide	+	-	+++	+++	+/-	

Même si les acides carboxyliques permettent de passer à tous les autres composés, l'expérience montre que les transformations correspondantes posent souvent des difficultés soit d'ordre thermodynamique, soit d'ordre cinétique, soit les deux. Il n'y a en gros que le passage de l'acide au chlorure d'acyle ou à l'anhydride qui ne pose aucun autre problème qu'expérimental. En outre, les chlorures d'acyle et les anhydrides permettent, eux, l'élaboration des esters et des amides et semblent donc des intermédiaires de synthèse privilégiés.

Nous allons donc nous intéresser successivement :

- aux différents mécanismes possibles de conversion réciproque entre ces composés, compte tenu des liaisons rompues et formées ;
- aux difficultés que pose l'utilisation des acides carboxyliques, tant sur le plan cinétique que thermodynamique ;
- aux diverses méthodes qui permettent de s'affranchir de ces difficultés.

36.3.1 Mécanismes schématiques

Le passage du réactif $R-CO-X$ à un autre dérivé $R-CO-Y$ met en jeu, dans une étape ou dans une autre, la rupture de la liaison $C-X$ et la formation de la liaison $C-Y$. Lorsque X et Y sont tous les deux des groupes oxygénés (mettons OR_1 et OR_2 , comme pour un acide et un ester), il n'est pas immédiat de déterminer quelle est la liaison qui a été rompue, entre la liaison $C(=O)-OR_1$ et la liaison $C(=O)-R_1$. Par ailleurs, la détermination de l'ordre dans lequel se déroulent la rupture et la formation des différentes liaisons n'est pas évidente à prévoir dans tous les cas.

Pour tenter de clarifier et d'organiser les nombreux résultats obtenus à l'époque, l'immense chimiste Christopher K. INGOLD a procédé en 1941 [J. N. E. DAY and C. K. INGOLD, *Trans. Faraday Soc.* **1941**, *37*, 686-705] à un classement et a défini une nomenclature systématique des mécanismes possibles.

Le nom du mécanisme comporte :

- une première lettre majuscule – A ou B – selon que la réaction est catalysée par les acides ou par les bases ;
- cette lettre est suivie, en indice, de deux lettres – respectivement AC ou AI – selon que la liaison simple $C-O$ coupée est la liaison entre l'atome d'oxygène et l'atome de carbone du groupe **AC**yle (celui qui porte entre autres l'atome d'oxygène doublement lié) ou l'atome de carbone du groupe **Alk**yle (celui qui porte uniquement l'atome d'oxygène simplement lié), voir figure 36.17 ;

- enfin, on appose un chiffre – 1 ou 2, très rarement 3 – qui indique la molécularité de l'étape cinétiquement déterminante, autrement dit si la rupture de la liaison (ou la formation d'icelle, dans le cas inverse) est spontanée ou amorcée par le réactif.

Sur la figure 36.17 sont indiqués deux exemples de transformation avec le code du mécanisme compatible avec les résultats expérimentaux.

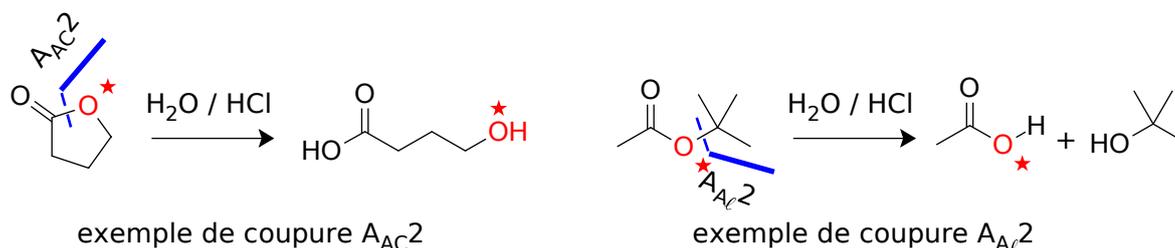


FIGURE 36.17 – Exemples de réactions dans la nomenclature d'INGOLD

☞ REMARQUE – l'atome d'oxygène marqué d'une étoile est en fait un isotope non naturel, qui permet de suivre le devenir de l'atome identifié dans la molécule initiale. Signalons par ailleurs que, dans la seconde réaction, d'une part le *tert*-butanol formé se déshydrate spontanément pour donner du méthylpropène et que, en milieu acide aqueux, on assiste rapidement à la perte du marquage isotopique (des séquences protonation, addition d'eau, prototropie, élimination d'eau et déprotonation permettent l'échange entre atomes d'oxygène marqués et « froids »).

Ainsi, le mécanisme le plus fréquemment rencontré pour le passage de l'acide carboxylique à l'ester est décrit par le sigle $A_{AC}2$. Il indique que la réaction a lieu en milieu acide (A), qu'elle met en jeu la rupture de la liaison OC–OH dans l'acide (AC) et qu'elle est bimoléculaire dans son étape cinétiquement déterminante.

De même, le mécanisme de la saponification des esters est décrit par le sigle $B_{AC}2$: la transformation est réalisée en présence d'une base – l'ion hydroxyde –, met en jeu la rupture de la liaison C–OR et l'étape cinétiquement déterminante, l'addition nucléophile de l'ion hydroxyde sur l'ester, est bimoléculaire.

36.3.1.1 Exclusion du mécanisme de type S_N2

Nous pouvons d'emblée **exclure** une substitution nucléophile bimoléculaire de type S_N2 , qui impliquerait une attaque du nucléophile le long de l'axe de la liaison C–X, dans le plan local de la molécule RCOX. En effet, la BV du substrat, comparable à celle de l'acide carboxylique, est une orbitale de type π^* , antisymétrique dans la réflexion sur le plan moléculaire local [voir tableau 36.15 page 9]. Ce plan constitue donc un plan nodal pour cette orbitale et le recouvrement avec l'orbitale HO du nucléophile, de type p en général, est nul s'il s'approche dans l'axe de la liaison C–X.

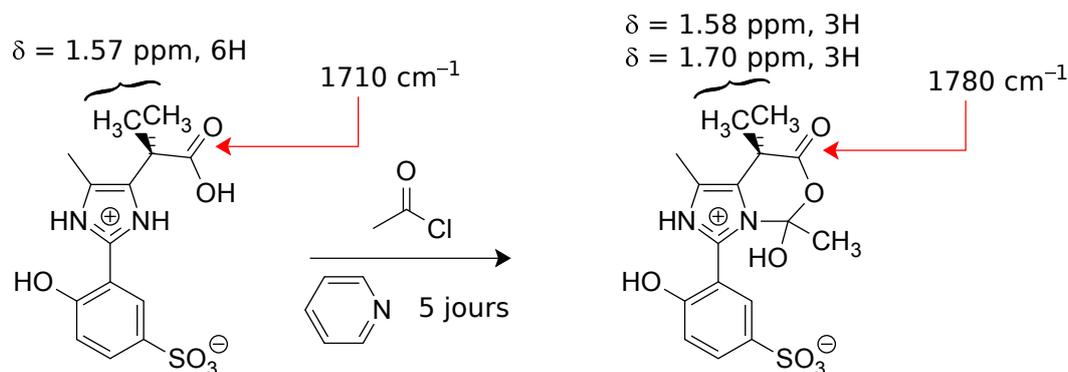
36.3.1.2 Addition suivie d'élimination : LE mécanisme standard

Ce mécanisme (codé, dans la classification d'INGOLD, $A_{AC}2$ ou $B_{AC}2$ selon les conditions expérimentales) est le plus couramment rencontré. Il fait intervenir une addition nucléophile sur le groupe carbonyle, avec formation d'un intermédiaire tétragonal, suivie de l'élimination d'un groupe nucléofuge.

De très nombreux résultats expérimentaux le valident, à commencer par l'isolement de l'intermédiaire dans ce cas exceptionnel rapporté par BRUICE et coll. [*J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 2482] où un anhydride mixte est piégé par un atome d'azote nucléophile judicieusement placé dans la molécule [figure 36.18].

D'autres auteurs ont pu juste détecter la présence de l'intermédiaire par spectroscopie IR dans le cas de la réaction de l'ion éthanolate sur le trifluoroacétate d'éthyle, en solution dans le dibutyléther [BENDER, pas de référence...]

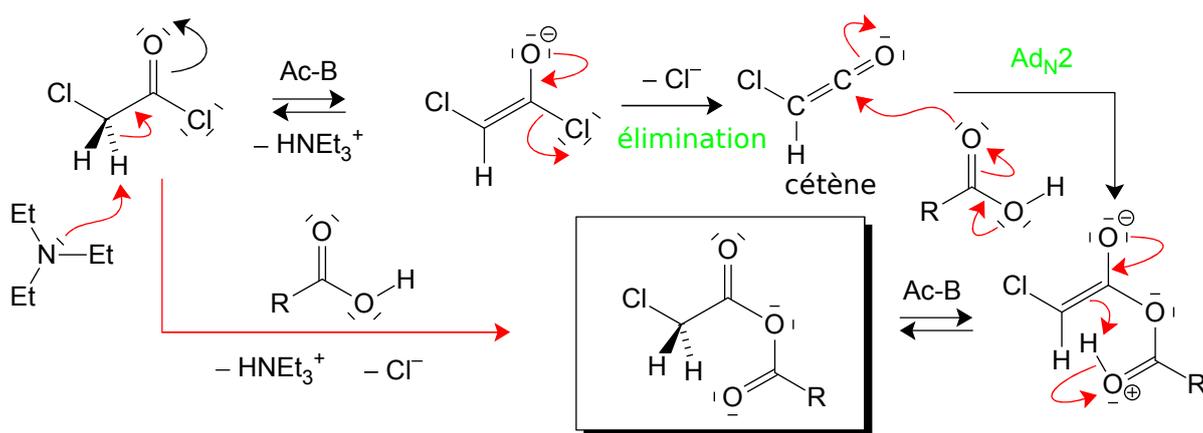
L'utilisation d'isotopes de l'atome d'oxygène judicieusement introduit dans les molécules, ainsi que des résultats stéréochimiques sur des molécules construites astucieusement, permettent aussi de valider ce mécanisme.

FIGURE 36.18 – Piégeage *in situ* de l'intermédiaire tétraédral

36.3.1.3 Élimination suivie d'addition, *via* cétène (lecture)

Un mécanisme d'**élimination-addition** ferait intervenir un **cétène**, espèce peu stable mais qui a été détectée dans certains cas rares, notamment dans le cas de réactions sur le chlorure de chloroacétyle, en présence de triéthylamine. Le cétène subit ensuite une addition nucléophile pour conduire au produit final, après ajustement acide-base avec le milieu réactionnel.

Ce mécanisme est décrit sur la figure 36.19 mais est suffisamment peu répandu pour que nous le laissions de côté (il faut que le chlorure d'acyle soit très facilement énoisable, ce qui est le cas ici du fait de la présence de l'atome de chlore sur l'atome de carbone qui subit la déprotonation).

FIGURE 36.19 – Mécanisme d'élimination suivie d'addition, *via* cétène

Notons que c'est ce type de mécanisme qui explique la formation d'un mésylate, quand un alcool est traité par le chlorure de méthanesulfonyle en présence de triéthylamine.

36.3.1.4 Élimination suivie d'addition, *via* cation acylium (lecture)

Ce mécanisme ($A_{AC}1$ dans la classification d'INGOLD) n'est observé que dans les cas très rares où il se forme un **cation acylium** par départ (souvent assisté) du nucléofuge X. Ensuite le cation acylium réagit avec le nucléophile pour donner le produit final.

Il faut pour cela que le site réactif soit particulièrement encombré, comme dans l'acide mésitoïque (2,4,6-triméthylbenzoïque). Tel est le cas de l'estérification de ce composé par le méthanol, en présence d'acide sulfurique concentré [M. S. NEWMAN, *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 2431] ou celui de l'hydrolyse de l'ester méthylique du même acide : on dissout le mésitoate de méthyle dans l'acide sulfurique pur puis on verse la solution obtenue dans de l'eau. L'acide mésitoïque précipite.

Les preuves expérimentales de ce mécanisme sont étudiées en exercice.

Même si d'autres mécanismes peuvent être envisagés (par exemple, le mécanisme $A_{Al}1$ pour l'hydrolyse de certains esters d'alcools tertiaires, que nous rencontrerons au détour d'un exercice dans le cadre de la synthèse peptidique), **nous n'envisagerons plus, dans ce cours, que le mécanisme d'addition suivie d'élimination**, faisant intervenir le cas échéant des ajustements acido-basiques compte tenu des conditions de milieu.

36.3.2 Réactivité comparée des différents composés

Nous faisons dans cette sous-section l'hypothèse que les transformations sont naturellement (ou sont rendues) thermodynamiquement favorables, ce qui est toujours le cas, moyennant adaptation des conditions expérimentales.

Pour que le passage de $R-CO-X$ à $R-CO-Y$ se déroule au mieux, il faut, dans le cadre du mécanisme d'addition-élimination, qu'aussi bien la formation de l'intermédiaire que sa décomposition se déroulent à une vitesse raisonnable. Pour cela, diverses conditions doivent être remplies :

- le groupe carbonyle du composé $R-CO-X$ doit être suffisamment électrophile ;
- le nucléophile doit l'être suffisamment dans les conditions opératoires choisies, compte tenu des éventuels impératifs thermodynamiques ;
- la qualité nucléofuge du groupe partant doit être suffisante.

Si l'une au moins de toutes ces conditions n'est pas satisfaite, on peut s'attendre à de grandes difficultés cinétiques. Par exemple, indiquons que le temps de demi hydrolyse d'un amide, en solution aqueuse de $pH = 7$ et à $T = 298 K$, en l'absence de tout catalyseur acide, basique, nucléophile, électrophile ou enzymatique, se chiffre en dizaines, voire en centaines d'années [voir, par exemple, BRYANT et HANSEN, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5498].

De manière plus générale, les résultats sont les suivants, par ordre décroissant de réactivité face à un nucléophile **non basique** :



Le thioester, quant à lui, se comporte pratiquement comme une cétone et possède une réactivité électrophile un peu inférieure à celle d'un chlorure d'acyle.

Si le nucléophile est basique – comme une amine, ou un alcoolate – l'acide carboxylique est évidemment transformé en son carboxylate conjugué et recule en queue de classement.

36.3.2.1 Caractère électrophile du groupe carbonyle

À la différence de ce qui se passe dans un aldéhyde ou une cétone, le groupe X dans $R-CO-X$ contient un atome électronégatif (O, N, Cl, S dans le cas des thioesters) directement lié à l'atome de carbone fonctionnel ; l'atome électronégatif exerce deux types d'effets électroniques :

- un effet attracteur d'électrons, du fait de l'électronégativité plus grande de cet atome par rapport à celle du carbone ;
- un effet donneur d'électrons, du fait d'une possibilité de délocalisation du doublet libre dont il dispose, sauf effets stériques particuliers empêchant une planéité locale.

Il semble raisonnable de penser que, plus l'atome est électronégatif, plus l'effet attracteur est important et moins l'effet donneur l'est. On s'attend donc, compte tenu des valeurs suivantes pour les électronégativités des éléments (dans l'échelle de PAULING) :

élément	C	S	N	Cl	O
électronégativité	2,5	2,5	3,0	3,0	3,5

à ce que ce soient les composés oxygénés qui soient les plus électrophiles : eh bien non, c'est le chlorure d'acyle qui l'est ! L'effet donneur de l'atome de chlore doit donc être limité, du fait d'un faible recouvrement entre son orbitale $3p$, plus diffuse, avec celle du carbone, une $2p$. On comprend alors le cas du thioester, pour lequel l'atome de soufre n'est ni donneur (pour la même raison) ni attracteur du fait de sa faible électronégativité comparable à celle du carbone. On observe d'ailleurs que la BV d'un chlorure d'acyle ou d'un thioester n'est pratiquement pas développée sur les atomes de chlore et de soufre [Figure 36.20].

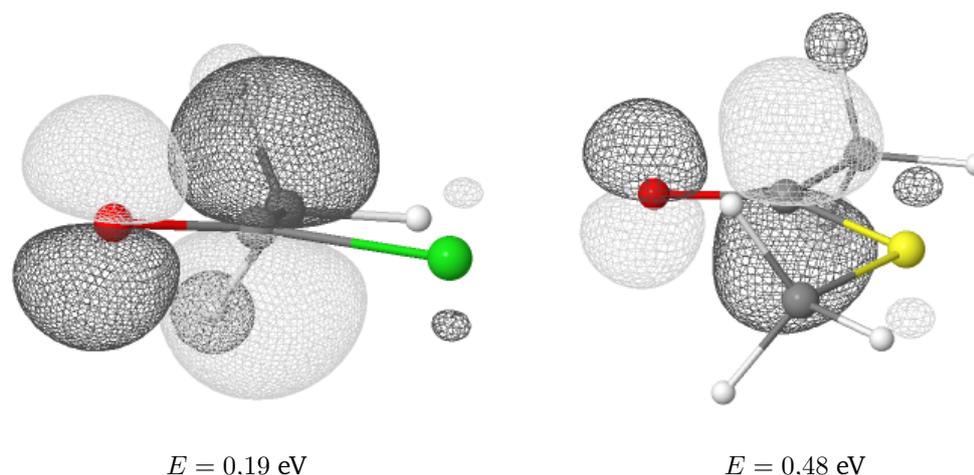


FIGURE 36.20 – Orbitales BV de MeCO–Cl (à gauche) et de MeCO–SMe (à droite) – base Orbimol, méthode AM1

En revanche, nous confirmons la très faible réactivité des amides (du moins ceux qui sont localement plans) vis-à-vis des nucléophiles.

Un autre mode de raisonnement consiste à comparer les niveaux d'énergie des BV des différents réactifs. Les données du tableau 36.4 ont été relevées dans la base Orbimol et montrent que l'ordre des BV est globalement compatible avec l'ordre expérimental.

TABLEAU 36.4 – Niveaux d'énergie des BV de divers électrophiles (Orbimol, méthode AM1)

espèce	HCO–Cl	H ₃ CCO–SCH ₃	HCO–OH	HCO–OMe	HCO–NH ₂
énergie de la BV (eV)	0,09	0,49	0,96	1,07	1,56

À titre indicatif, la BV de l'éthanal se situe à 0,83 eV et celle de la propanone à 0,84 eV (données de la base Orbimol)

36.3.2.2 Aptitude nucléofuge du groupe partant

L'aptitude nucléofuge du groupe partant est corrélée :

- à la polarisabilité de la liaison qui se coupe : plus l'atome lié est volumineux, plus celle-ci est importante, meilleur est le groupe partant ;
- à la basicité du groupe partant : plus il est basique, plus son aptitude nucléofuge est faible ;
- au niveau énergétique de l'orbitale $\sigma^*(\text{C-GP})$: en effet, nous pouvons considérer que la rupture de la liaison est amorcée par le retour du doublet de l'atome d'oxygène, constituant la double liaison carbonyle, ce qui revient à dire que l'atome d'oxygène se comporte en nucléophile et intervient par sa HO alors que la liaison C–GP intervient par sa BV, donc par l'orbitale que nous venons d'identifier. Le tableau suivant donne les niveaux des BV des liaisons C–X dans le chlorure d'acyle, l'acide carboxylique et l'amide (valeurs calculées en méthode AM1, relevées dans la base Orbimol) :

liaison	C–Cl	C–SCH ₃	C–OH	C–NH ₂
énergie de la σ^* (eV)	1,6	1,7	3,8	3,8

Il y a donc cohérence globale avec l'ordre d'aptitude nucléofuge expérimentale : l'ion chlorure est le meilleur groupe partant, suivi du thiolate (dans le thioester), du carboxylate (dans l'anhydride), de l'alcoolate (dans l'ester). L'amidure ne peut être considéré comme un groupe partant, il est nécessaire d'envisager une activation, soit par un acide présent dans le milieu, soit par les liaisons hydrogène du solvant, soit par un acide de LEWIS. Pour l'alcoolate, il en est pratiquement de même.

36.3.3 Difficultés rencontrées avec la dérivation de l'acide carboxylique

La mise en œuvre de l'acide carboxylique dans les réactions de transformation en ses dérivés fait apparaître un certain nombre de difficultés.

36.3.3.1 Cas d'un nucléophile basique

Si l'on oppose un acide carboxylique et un nucléophile basique, comme une amine primaire ou secondaire, la réaction la plus favorable tant sur le plan cinétique que sur le plan thermodynamique est la réaction acidobasique conduisant à la formation de l'ion ammonium et de l'ion carboxylate. Celle-ci est pratiquement totale, ce qui entraîne la perte à la fois du caractère électrophile de l'acide et du caractère nucléophile de l'amine...

Tel est le cas lorsque l'on oppose, dans la synthèse du nylon 6-6, l'hexaméthylènediamine (hexane-1,6-diamine) et l'acide hexanedioïque. Il se forme un sel, l'hexanedioate d'hexane-1,6-diammonium comme le montre la figure 36.21. Les chimistes polyméristes ont néanmoins exploité cette propriété de manière astucieuse...

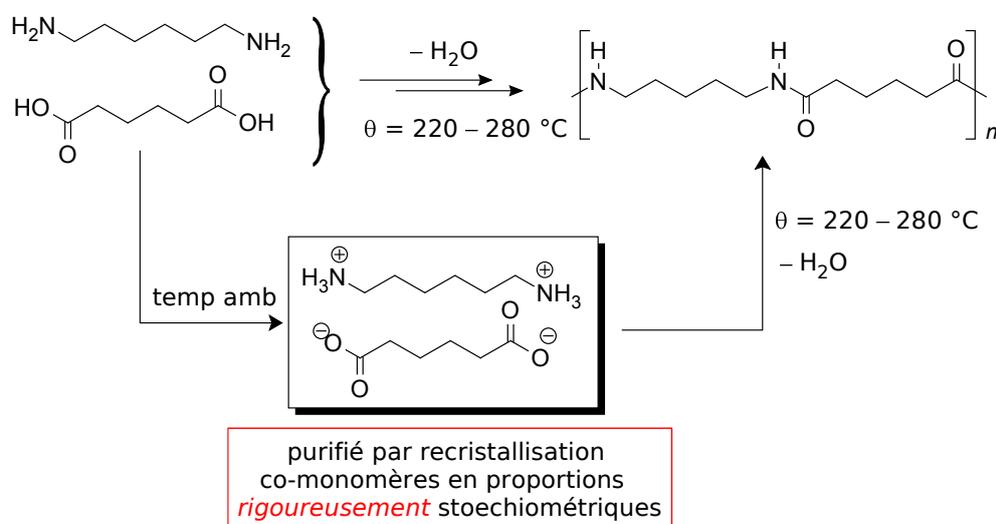


FIGURE 36.21 – Conditions de préparation du nylon-6,6

On démontre que, pour obtenir des macromolécules de taille suffisante, nécessaires à l'obtention d'un matériau polymère ayant des propriétés mécaniques convenables, il faut à la fois mélanger les deux réactifs dans des proportions exactement stœchiométriques et rendre la transformation la plus totale possible (le taux d'avancement doit être supérieur à 0,999 9).

Pour satisfaire à la première condition, il suffit de préparer le sel précédent et de le recristalliser : il contient nécessairement les deux co-monomères dans exactement les mêmes proportions, le sel devant être électriquement neutre.

Comme, par ailleurs, ce sel est en équilibre avec des traces du diacide et de la diamine, notamment à température élevée, il suffit de le chauffer à haute température (environ 220 – 280 °C), sous pression réduite. Dans ces conditions, le peu d'amine peut réagir, même difficilement, avec le peu de diacide, pour donner lieu à la création des macromolécules et la transformation devient totale puisque l'eau est éliminée sous forme vapeur.

⚡ REMARQUE – La faible réactivité électrophile d'un ion carboxylate explique aussi l'absence de réactivité d'un acide carboxylique avec un organomagnésien, sauf cas exceptionnel. Lorsque l'on oppose ces deux composés, la première étape de la réaction est de type acidobasique, transformant l'acide carboxylique en sa base conjuguée. C'est donc le carboxylate qui se retrouve à réagir avec le nucléophile, qui n'est pas assez virulent pour s'additionner sur l'ion chargé négativement et qui, de plus, est insoluble dans le milieu réactionnel (le carboxylate magnésien précipite dans un solvant comme le THF ou l'éthoxyéthane).

En revanche, certains organolithiens comme le méthyllithium, nucléophile très virulent, sont suffisamment réactifs pour s'additionner sur l'ion carboxylate RCOO^- et donner un hémiacétalate de dilithium RMeC(OLi)_2 . Lors de l'hydrolyse acide (ou basique) celui-ci conduit à l'acétal qui, lui-même, s'hydrolyse en cétone méthyliée, plus stable que l'acétal.

36.3.3.2 Difficultés générales

L'utilisation de l'acide carboxylique conjugue toutes les difficultés :

- un grand nombre de transformations ne sont pas favorables (ou le sont peu) sur le plan thermodynamique ;
- le caractère électrophile de l'atome de carbone est relativement faible, ce qui rend la formation de l'intermédiaire tétragonal difficile en cas d'action d'un nucléophile moyennement virulent ;
- le caractère nucléofuge de l'ion hydroxyde est assez mauvais, ce qui rend difficile la dernière étape.

En premier lieu, il convient donc, dans tous les cas, de rendre favorable la transformation :

- soit en utilisant un excès de l'un des réactifs : cette solution n'est pas toujours utilisable, notamment dans le cas des réactions intramoléculaires, ou quand les deux partenaires sont coûteux ou disponibles en faible quantité, à l'issue d'une longue séquence synthétique ;
- soit en se plaçant en conditions où l'équilibre thermodynamique entre réactifs et produits n'est pas réalisé, par exemple si l'un des produits de la réaction est éliminé du milieu par précipitation ou par distillation.

En second lieu, il convient de recourir à une méthode d'activation, soit de l'acide (cas général) soit du nucléophile (rarement utilisé). On pourra aussi durcir les conditions, mais cette méthode est rarement compatible avec les substrats utilisés en chimie fine. En revanche, c'est tout à fait possible en chimie industrielle, avec des composés peu fonctionnalisés et notamment, en chimie de synthèse des polymères.

L'activation peut se dérouler :

- *in situ*, autrement dit au sein du réacteur où se déroule la transformation : l'acide carboxylique est transformé au fur et à mesure en un composé plus réactif qui ne s'accumule pas (et qui n'est donc pas isolé) et qui réagit avec le nucléophile pour conduire au produit souhaité. Nous envisagerons plusieurs méthodes de ce type dans la suite de ce cours :
 - formation des esters, de manière générale, en présence d'un acide fort (activation acide) ;
 - formation des esters méthyliques par utilisation du chlorure de thionyle SOCl_2 dans le méthanol, avec formation *in situ* de chlorure d'acyle ;
 - activation sous forme d'ions acylpyridinium par action de pyridine ou de 4-*N,N*-diméthylaminopyridine (DMAP).
- *ex situ* : l'acide carboxylique est transformé au préalable en un dérivé plus réactif qui est soit isolé et purifié, soit simplement obtenu à l'issue d'une étape d'activation et utilisé sans purification. Voici quelques solutions que nous envisagerons :
 - activation sous forme de chlorure d'acyle ;
 - activation sous forme d'anhydride mixte, selon le protocole de YAMAGUCHI (signalons qu'elle peut aussi être réalisée *in situ*) ;
 - activation sous forme d'anhydride symétrique (utile dans les cas très simples ou dans le cas de diacides symétriques) ;
 - activation sous forme de thioester, par exemple dans des protocoles mis au point dans les années 1970 par COREY et NICOLAOU mettant en jeu la 2-sulfanylpuridine ou *in vivo* avec le coenzyme A.

36.4 Activation *ex situ* de l'acide carboxylique

Nous nous limitons ici à la formation d'anhydrides et de chlorures d'acyle à partir de l'acide carboxylique, laissant de côté les autres méthodes (pour des exercices).

Ces deux transformations sont les premières que nous abordons car elles ne posent aucune difficulté d'ordre thermodynamique ni cinétique. Comme dit précédemment, le chlorure d'acyle est utilisé sitôt sa préparation réalisée à partir de l'acide carboxylique, mais certains sont disponibles commercialement, comme le chlorure d'éthanoyle $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{Cl}$ ou le chlorure de benzoyle $\text{Ph}-\text{C}(=\text{O})-\text{Cl}$.

En ce qui concerne l'anhydride :

- soit il est disponible commercialement, ce qui est le cas :
 - de l'anhydride éthanoïque souvent noté Ac_2O puisque le groupe $\text{H}_3\text{C}-\text{C}=\text{O}$ est souvent appelé acétyle ;
 - de l'anhydride benzoïque ;

— de quelques anhydrides cycliques à cinq ou six chaînons comme l'anhydride succinique, l'anhydride maléique, l'anhydride *ortho*-phtalique, l'anhydride glutarique par exemple.

Un certain nombre de ces molécules ont déjà été représentées, d'autres sont dessinées figure 36.22.

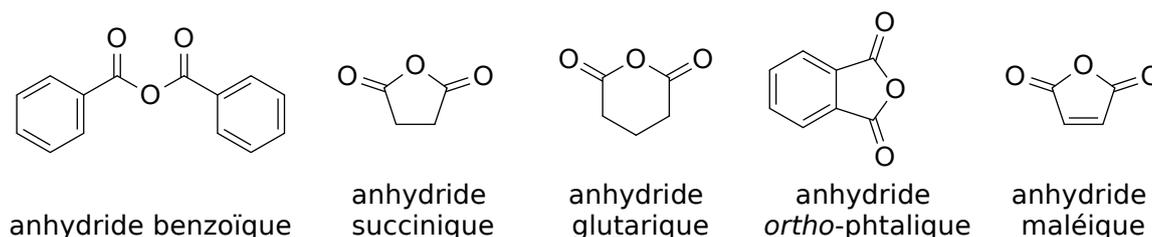
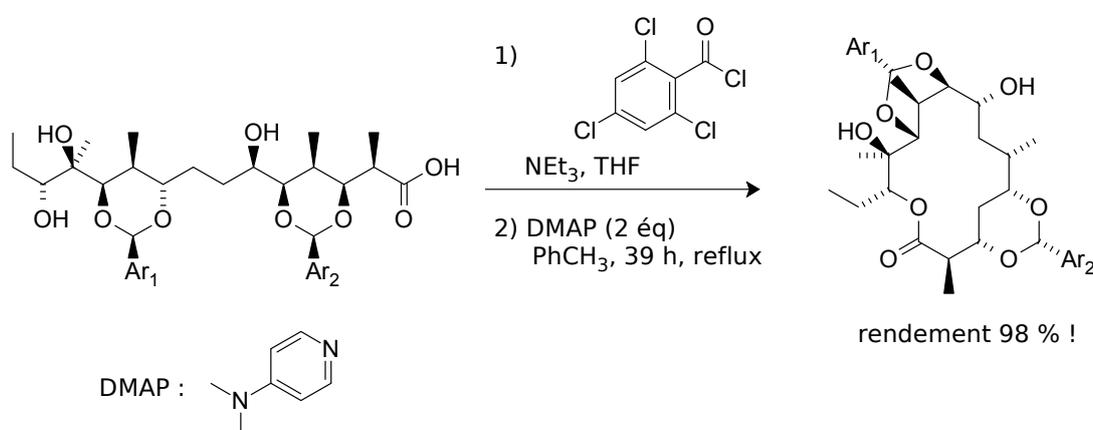


FIGURE 36.22 – Quelques anhydrides d'acides carboxyliques, commerciaux

— soit on le prépare *ex situ* pour l'utiliser immédiatement après sa préparation, comme dans le protocole de préparation d'une lactone cyclique de grande taille, présenté figure 36.23 [O. YONEMITSU et coll., *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 7, adaptation du protocole mis au point par YAMAGUCHI en 1979] :



Ar_1 et Ar_2 sont des groupes aromatiques

FIGURE 36.23 – Préparation d'une lactone macrocyclique

On notera l'excellence du rendement et de la régiosélectivité de la transformation, en dépit de la complexité du substrat de départ et de ses trois groupes hydroxyle...

— soit on le prépare *in situ*, dans le milieu réactionnel où il sera consommé au fur et à mesure de son obtention par un nucléophile (et transformé, par exemple, en ester ou en amide, voir plus loin).

Pour une préparation (et donc une activation) *ex situ* on choisit le plus souvent le chlorure d'acyle, pour la simple raison que la transformation ne consomme qu'un équivalent molaire d'acide carboxylique...

36.4.1 Activation sous forme de chlorure d'acyle

36.4.1.1 Bilan et conditions

L'agent chlorurant le plus utilisé est le chlorure de thionyle SOCl_2 , comme pour le passage d'un alcool à un composé halogéné. Les chlorures de phosphore, PCl_5 et, éventuellement PCl_3 peuvent aussi être mis en œuvre mais leur utilisation est devenue purement anecdotique.

NOTE – Un autre réactif couramment utilisé au laboratoire est le chlorure d'oxalyle $\text{Cl}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(=\text{O})-\text{Cl}$, plus virulent mais beaucoup plus toxique.

Le chlorure de thionyle est le réactif de choix, pour des raisons pratiques car l'équation de la réaction montre qu'il ne se forme aucun autre sous-produits que des gaz :



Ce composé est un liquide corrosif qui doit être manipulé sous la hotte, avec précautions car il réagit violemment avec l'eau pour donner du dioxyde de soufre et du chlorure d'hydrogène.

Il est assez volatil ($\theta_{\text{éb}} \approx 80\text{ }^{\circ}\text{C}$) ce qui permet, le cas échéant, d'obtenir directement le chlorure d'acyle par distillation fractionnée du mélange réactionnel sans même changer le ballon de réaction (il suffit de l'équiper d'une colonne VIGREUX, d'un réfrigérant et de ballons de réception).

Voici un exemple de protocole pour la préparation du chlorure de l'acide 4-chlorophényléthanoïque [Org. Synth. 2012, 89, 44-54; DOI : 10.15227/orgsyn.089.0044]. Les auteurs font remarquer la nécessité d'une ventilation adéquate (lol...) et d'un piégeage des gaz dans une solution basique en cas de préparation à grande échelle (re lol...).

A three-necked, 500-mL round-bottomed flask is equipped with a 4-cm magnetic stir bar, a temperature probe, a 50-mL addition funnel, and a reflux condenser with a nitrogen gas inlet adaptor (Note 1 : The glassware was oven-dried at $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ for a minimum of 24 h.). The apparatus is flushed with nitrogen for a minimum of 15 min and charged with 4-chlorophenyl acetic acid (50.0 g, 293 mmol) and 100 mL of anhydrous toluene under nitrogen. Anhydrous DMF (2.28 mL, 2.15 g, 29.3 mmol, 0.1 equiv) is added and the mixture is heated to $35\text{ }^{\circ}\text{C}$ with a heating mantle. SOCl_2 (25.6 mL, 41.9 g, 352 mmol, 1.2 equiv) is added through the addition funnel over 30 min at such a rate that the internal temperature is maintained at $< 40\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Note 3 : Vigorous off-gassing was observed during and after SOCl_2 was added. Sufficient ventilation should be employed to avoid pressure accumulation during the reaction. On large scale (e.g. $> 300\text{ g}$ scale) a caustic scrubber was used to sequester acidic off-gas.). The resulting light brown solution is stirred at $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ and monitored by HPLC until the reaction is complete (Note 4 : Generally the reaction should be complete within 30 min.).

Si le chlorure d'acyle est isolé, le rendement est en général supérieur à 95 %. Dans les conditions précédentes, la solution toluénique de chlorure d'acyle est utilisée pour préparer un amide (voir plus loin) et le rendement final (sur deux étapes) est de 95 %.

36.4.1.2 Principe du mécanisme de la transformation

Il n'aura pas échappé au lecteur la présence, dans le protocole, de DMF ou *N,N*-diméthylformamide ($\text{Me}_2\text{N}-\text{CH}=\text{O}$, *N,N*-diméthylméthanamide en nomenclature systématique). Ce dernier est un catalyseur de la transformation et il remplace avantageusement la pyridine, longtemps utilisée à cet effet. Son rôle est double :

- activer le chlorure de thionyle en formant un intermédiaire réactionnel plus électrophile qu'icelui ;
- améliorer l'aptitude nucléofuge minable du groupe hydroxyle de l'acide carboxylique en le transformant, justement, en DMF.

Les grandes étapes du mécanisme sont reproduites figure 36.24 ; on y observe que la molécule de DMF « tourne » dans une boucle catalytique. On notera, et c'est le point essentiel, que la propriété chimique de l'acide carboxylique qui est sollicitée en premier dans la transformation est sa nucléophilie, par l'atome d'oxygène doublement lié.

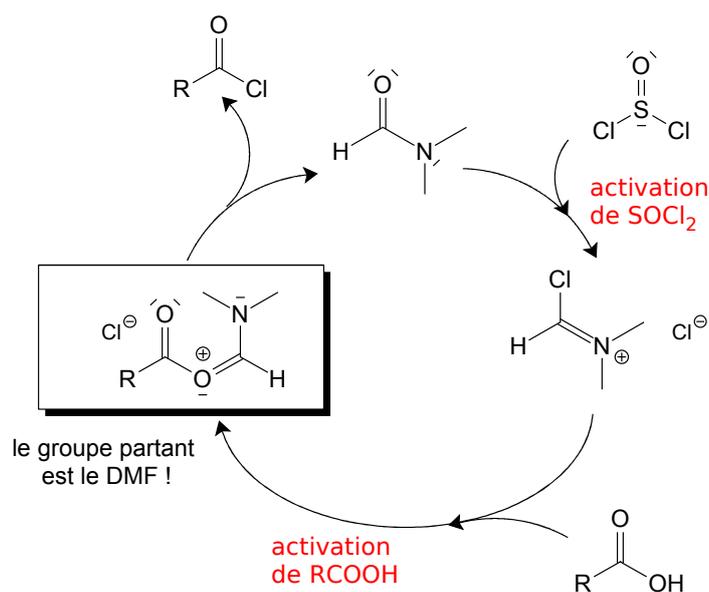


FIGURE 36.24 – Boucle catalytique illustrant le mécanisme de formation d'un chlorure d'acyle

Chacune des étapes de la boucle est en fait une succession d'addition nucléophile bimoléculaire suivie

d'élimination et, éventuellement, d'ajustement acidobasique dont l'écriture ne pose *a priori* pas de difficulté particulière.

36.4.2 Activation par formation d'un anhydride d'acide

Rappelons que l'activation sous forme d'anhydride est réalisée :

- *ex situ* quand celui-ci est disponible commercialement, donc quand l'acide est peu coûteux et qu'il n'est pas compromettant de risquer de perdre un équivalent d'acide dans la réaction suivante qui met en jeu le caractère électrophile de l'anhydride ;
- *ex situ* ou *in situ* quand il est très dissymétrique et que seul le site carbonyle de l'acide initial est alors accessible au nucléophile ultérieurement mis en œuvre.

Plusieurs méthodes de préparation des anhydrides sont envisageables, selon le degré de complexité de la molécule.

36.4.2.1 Déshydratation thermiquement activée

Si la molécule n'est pas trop complexe, et notamment dans le cas de certaines diacides carboxyliques, un simple chauffage peut conduire à l'anhydride. Par exemple, si l'on porte à environ 200 °C de l'acide benzène-1,2-dicarboxylique (acide *ortho*-phtalique, figure 36.25) sur une plaque chauffante, on obtient rapidement de jolis cristaux de l'anhydride correspondant qui se subliment sur les parois du becher, l'eau s'évaporant du milieu réactionnel.

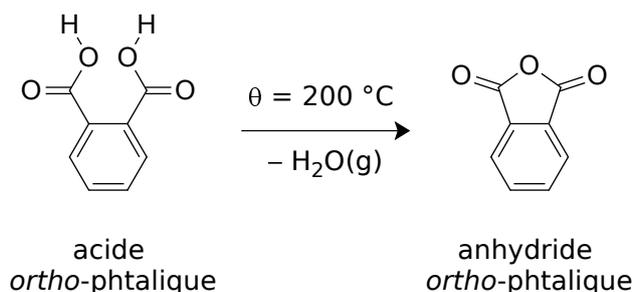


FIGURE 36.25 – Cyclodéshydratation de l'acide *ortho*-phtalique

Le mécanisme de la réaction fait sans doute intervenir l'addition nucléophile de l'atome d'oxygène doublement lié de l'un des groupes carboxyle sur l'atome de carbone de l'autre groupe, une série de prototropies et l'élimination de l'eau. Le chauffage est nécessaire compte tenu des faibles caractères à la fois électrophile et nucléophile de l'acide et des prototropies défavorables.

36.4.2.2 Action d'un agent déshydratant, dans le cas de la formation d'un anhydride symétrique

La préparation d'un anhydride symétrique, en outre cyclique, comme l'anhydride succinique se réalise aisément en portant à reflux pendant deux heures un mélange d'acide butane-1,4-dioïque (acide succinique, figure 36.26 et de chlorure d'éthanoyle (trois équivalents molaires). Après refroidissement, les cristaux apparus sont collectés et rincés à l'éthoxyéthane ; le rendement est de 95 % [Org. Synth. 1932, 12, 66 ; DOI :10.15227/orgsyn.012.0066]. L'équation de la réaction s'écrit :

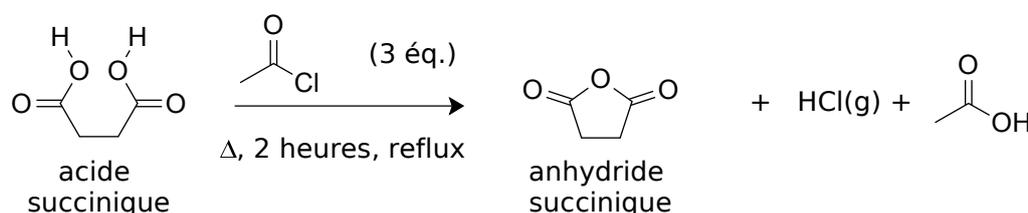
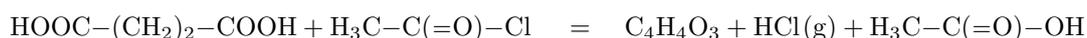


FIGURE 36.26 – Cyclodéshydratation de l'acide succinique

Au bilan, le chlorure d'éthanoyle a joué le rôle d'agent de déshydratation. Du point de vue mécanistique, c'est nettement plus compliqué. Il se forme dans un premier temps un anhydride mixte par addition nucléophile (suivie d'élimination) de l'atome d'oxygène doublement lié d'un groupe carboxyle sur le groupe carbonyle du chlorure d'éthanoyle. Cet anhydride mixte subit lui-même (avec éventuellement une activation acide) une addition nucléophile (suivie aussi d'élimination) de l'atome d'oxygène doublement lié du second groupe carboxyle et il se forme l'anhydride cyclique.

REMARQUE – Pour un diacide symétrique, le passage par l'anhydride présente un intérêt particulier, c'est la possibilité de désymétriser la molécule. La séquence de la figure 36.27, que nous analyserons plus loin, permet ainsi de préparer le chlorure d'acyle du monoester succinique, inaccessible avec un rendement correct à partir du diacide pour des raisons évidentes.

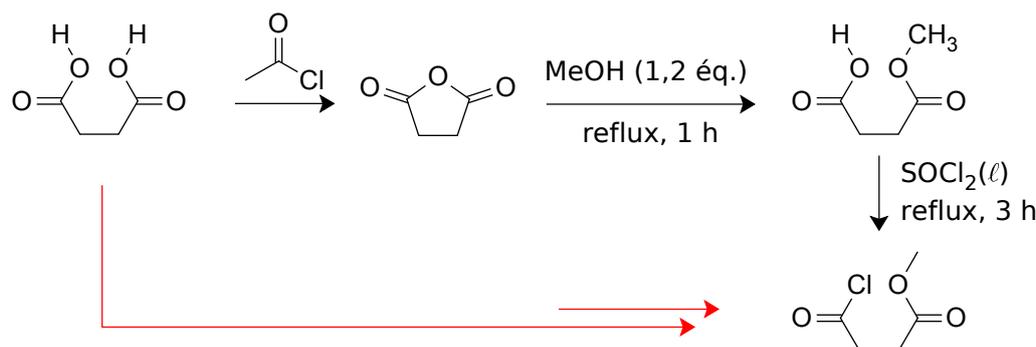


FIGURE 36.27 – Désymétrisation de l'acide succinique via son anhydride

A. Methyl hydrogen succinate. A mixture of 400 g. (4 moles) of succinic anhydride and 194 ml. (4.8 moles) of anhydrous methanol in a 1-l. round-bottomed flask is refluxed on a steam bath. After about 35 minutes the mixture is swirled frequently until it becomes homogeneous (this requires 15–30 minutes); the flask is then half immersed in the steam bath for an additional 30–25 minutes.

The excess methanol is removed by distillation under reduced pressure (water pump) from a steam bath, and the residual liquid is poured into an 18- to 25-cm. evaporating dish which is cooled in a shallow pan of cold water. As the half ester crystallizes, it is stirred and scraped off the dish in order to prevent formation of a solid cake. After being dried to constant weight in a vacuum desiccator (5–8 days), the product weighs 502–507 g. (95 – 96%) and melts at 57 – 58 °C.

B. β-Carbomethoxypropionyl chloride. In a 1-l. flask bearing a reflux condenser are placed 264 g. (2 moles) of methyl hydrogen succinate and 290 ml. (4 moles) of thionyl chloride, and the solution is warmed in a bath at 30 – 40 °C for 3 hours. The condenser is replaced by a modified Claisen still head, the excess thionyl chloride is removed on a steam bath under reduced pressure, and the β-carbomethoxypropionyl chloride is distilled. The yield of colorless product is 270–278 g. (90 – 93%), b.p. 92 – 93 °C/18 mm.

On notera la méthode élémentaire de préparation du chlorure d'acyle, conforme aux indications données dans la sous-section précédente...

36.4.2.3 Activation sous forme d'anhydride mixte (ou symétrique)

Celle-ci est réalisée, par exemple, dans le protocole de YAMAGUCHI déjà évoqué. Le traitement d'un acide carboxylique par le chlorure de 2,4,6-trichlorobenzoyle, en présence de triéthylamine, le tout en solution dans le THF, conduit à la formation d'un anhydride mixte, beaucoup plus électrophile que l'acide initial (et qui a perdu son caractère acide). Ce dernier peut alors soit réagir *in situ* avec l'acide carboxylique déjà présent et donner l'anhydride symétrique, soit réagir avec un nucléophile (alcool, amine) et conduire à la formation d'un ester ou d'un amide.

Cette méthode est très utilisée lors de la formation d'esters cycliques (lactones) et d'amides cycliques (lactames) de grande dimension.

Le mécanisme est analogue aux précédents, à ceci près que l'amine déprotone l'acide carboxylique, le rendant meilleur nucléophile.

36.5 Élaboration des esters

Diverses méthodes de préparation d'esters sont envisageables, selon la nature de l'ester, la classe de l'alcool, le caractère inter ou intramoléculaire de la transformation, le substrat de départ, acide carboxylique, chlorure d'acyle ou anhydride d'acide.

Comme nous l'avons indiqué, l'usage de l'acide carboxylique nécessite une activation – *ex situ* ou *in situ*, selon les situations – et nous verrons qu'il faut prendre garde aux aspects thermodynamiques de la transformation. C'est pourquoi il est souvent – du moins dans le cadre du programme des CPGE – souvent fait usage d'un chlorure d'acyle ou d'un anhydride d'acide, démarche permettant de résoudre l'essentiel des problèmes cinétiques et thermodynamiques.

Dans un premier temps, nous nous intéressons à l'acylation des alcools par les chlorures d'acyle – ou les anhydrides d'acide. La formation des esters par action directe de l'acide carboxylique sur l'alcool est étudiée par la suite, dans les conditions classiques de « l'estérification de FISCHER ».

36.5.1 Acylation d'un alcool par un chlorure d'acyle ou un anhydride d'acide

↳ REMARQUE – Du point de vue cinétique, par rapport à la réaction de l'acide carboxylique sur l'alcool, il s'agit d'une activation *ex situ* de l'acide.

36.5.1.1 Bilan, conditions opératoires

Il est possible de faire réagir un chlorure d'acyle avec un alcool par simple mélange des réactifs suivi d'une légère activation thermique, en l'absence de tout solvant. Cette méthode assez brutale n'est pratiquement plus utilisée, mais fonctionne dans les cas les plus simples où l'alcool est primaire et où des réactions parasites en présence d'un acide ne sont pas envisageables.

Ainsi le chlorure de benzoyl $\text{Ph}-\text{C}(=\text{O})-\text{Cl}$, opposé au 2-chloroéthanol en proportions égales, conduit par simple chauffage à l'ester correspondant avec un rendement de 90 % après distillation [figure 36.28, *Organic Syntheses*, Coll. Vol. 4, p.84 (1963) ; Vol. 30, p.10 (1950), DOI :10.15227/orgsyn.030.0010].

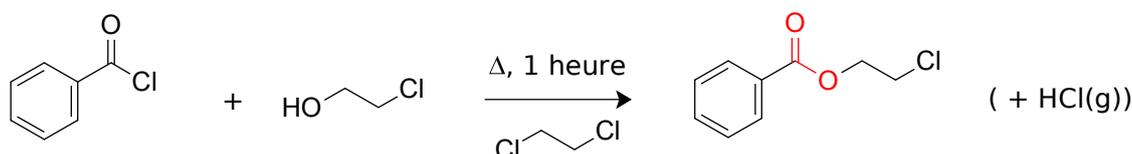


FIGURE 36.28 – Obtention d'un ester à partir d'un chlorure d'acyle et d'un alcool, conditions brutales

L'équation de la réaction s'écrit, en notant l'alcool $\text{R}-\text{OH}$:



La production d'un équivalent molaire de chlorure d'hydrogène gazeux oblige à réaliser la transformation sous une hotte aspirante et à s'assurer que ni l'ester, ni les réactifs ne sont sensibles à la présence de fortes quantités d'acide fort...

Il est d'usage de mettre en œuvre des conditions opératoires moins brutales, en introduisant dans le milieu réactionnel une base – typiquement une amine tertiaire ou de la pyridine. Cette dernière peut même jouer le rôle de solvant, d'autant que les premiers auteurs l'ayant utilisée ont observé une forte accélération de la transformation en sa présence. Voici un protocole typique, repris encore une fois de la revue *Organic Syntheses*, permettant la synthèse d'un ester phénolique de l'acide benzoïque [figure 36.29, *Organic Syntheses*, Coll. Vol. 4, p.478 (1963) ; Vol. 32, p.72 (1952), DOI :10.15227/orgsyn.032.0072] :

In a 100-ml. conical flask fitted with a calcium chloride drying tube are placed 13.6 g. (12 ml., 0.1 mole) of *o*-hydroxyacetophenone, 21.1 g. (17.4 ml., 0.15 mole) of benzoyl chloride, and 20 ml. of pyridine (0.25 mole). The temperature of the reaction mixture rises spontaneously, and when no further heat is evolved (about 15 minutes) the mixture is poured with good stirring into 600 ml. of 3% hydrochloric acid containing 200 g. of crushed ice. The product is collected on a Büchner funnel and washed with 20 ml. of methanol, then with 20 ml. of water. The product is sucked as dry as possible and air-dried at room temperature. The yield of dry crude product melting at 81–87° is 22–23 g. It is recrystallized from 25 ml. of methanol, and the *o*-benzoyloxyacetophenone is obtained as white crystals; yield 19–20 g. (79–83%); m.p. 87–88°.

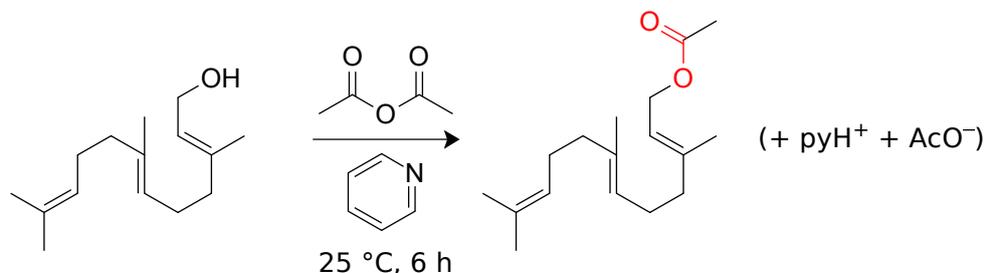


FIGURE 36.31 – Obtention d'un ester à partir d'un anhydride et d'un alcool, conditions basiques

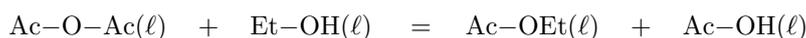
36.5.1.2 Aspects thermodynamiques

Prenons par exemple la réaction chimique « de base », sur l'exemple de l'acétylation du méthanol par le chlorure d'éthanoyle, dont l'équation s'écrit :



Les données thermodynamiques extraites du Handbook permettent de calculer la valeur de l'enthalpie libre standard de cette réaction, à la température $T = 298 \text{ K}$; on obtient $\Delta_r G^\circ = -45 \text{ kJ mol}^{-1}$, donnée qui n'est pas incompatible avec une transformation favorable dans les conditions standard, même si le caractère gazeux du chlorure d'hydrogène rend sûrement la transformation totale indépendamment de toute valeur de l'enthalpie libre standard de la réaction...

Si l'on fait le même calcul pour la réaction de préparation de l'éthanoate d'éthyle à partir de l'anhydride éthanoïque, d'équation (Ac représente le groupe $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(=\text{O})$) :



on obtient $\Delta_r G^\circ = -59 \text{ kJ mol}^{-1}$, valeur en accord avec une transformation totale, quand les réactifs sont pris en proportions stœchiométrique.

On peut donc considérer que, dans les conditions usuelles, le mélange de l'alcool et du réactif acylant (en proportions stœchiométriques ou en léger défaut du réactif limitant) conduit à une transformation totale.

36.5.1.3 Aspects cinétiques

Lorsque l'alcool est primaire, le mécanisme fait intervenir une addition nucléophile d'icelui sur le groupe carbonyle du réactif acylant, suivi d'une élimination d'un groupe partant (mécanisme de type $A_{AC}2$). Comme il se forme l'acide conjugué de l'ester, acide fort, il est souhaitable de disposer dans le milieu d'une base qui permette la formation de l'ester; ainsi ne se forme-t-il pas de grandes quantités de chlorure d'hydrogène, gaz acide dont la présence peut être nuisible à l'alcool comme à l'ester.

Le mécanisme schématique est reproduit figure 36.32.

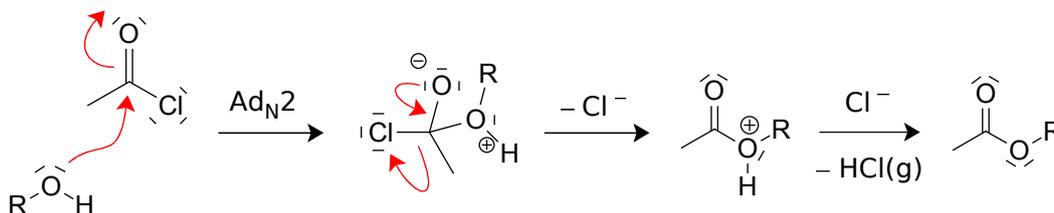


FIGURE 36.32 – Mécanisme schématique de formation d'un ester

Le rôle catalytique de la pyridine (ou de la DMAP) est mis en évidence dans le mécanisme proposé figure 36.33. On postule l'existence d'un ion acylpyridinium – dont l'existence a été mise en évidence dans d'autres situations – et qui est plus électrophile que le chlorure d'acyle, du fait du caractère très fortement attracteur de l'atome d'azote chargé positivement. Cette espèce se forme plus facilement que l'ester, du fait du caractère fortement nucléophile de la pyridine (l'atome d'azote est plus polarisable et moins électronégatif que l'atome d'oxygène, et le doublet de la pyridine est particulièrement dégagé stériquement, dirigé dans le plan de la molécule, vers l'extérieur du cycle). Bien entendu, la pyridine est un moins bon groupe partant que l'ion chlorure, mais l'étape cinétiquement déterminante du mécanisme est quand même l'addition nucléophile, conduisant à l'intermédiaire tétragonal.

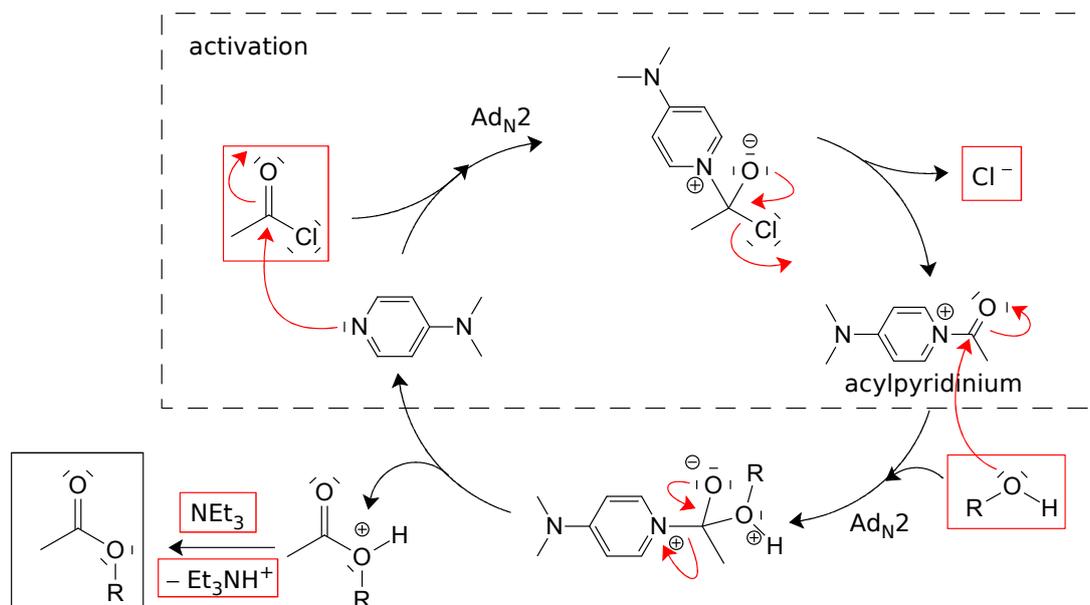


FIGURE 36.33 – Mécanisme schématique de formation d'un ester avec catalyse nucléophile par la DMAP

36.5.2 Obtention des esters méthyliques

On propose ici deux méthodes à partir d'un acide carboxylique (il en existe évidemment bien d'autres) :

- la première, faisant intervenir soit la formation intermédiaire d'un chlorure d'acyle, non isolé, soit la formation de chlorure d'hydrogène, catalysant – comme nous le verrons plus loin – la formation de l'ester (il s'agit, de toute manière, d'une activation *in situ* de l'acide carboxylique) ;
- la seconde, utilisant un réactif spécifique et particulièrement virulent, le diazométhane H_2CN_2 .

36.5.2.1 Action du chlorure de thionyle dans le méthanol

L'expérience montre qu'il est possible de mettre en réaction, en solution dans le méthanol, un acide carboxylique et du chlorure de thionyle, pourtant susceptible de transformer le méthanol en chlorométhane. Il se forme alors l'ester méthylique de l'acide carboxylique, soit *via* le chlorure d'acyle obtenu *in situ*, soit par activation acide de l'acide carboxylique du fait d'une réaction entre le méthanol et le chlorure de thionyle, produisant entre autres du chlorure d'hydrogène.

Voici un exemple de synthèse à grande échelle (2,5 L de chlorure de thionyle!) mettant en jeu ce protocole : il s'agit de préparer un ester, précurseur du zafirlukast™, un produit destiné à lutter contre l'asthme [figure 36.34, G. REDDY et coll., *Org. Process Res. Dev.*, **2009**, *13*, 67].

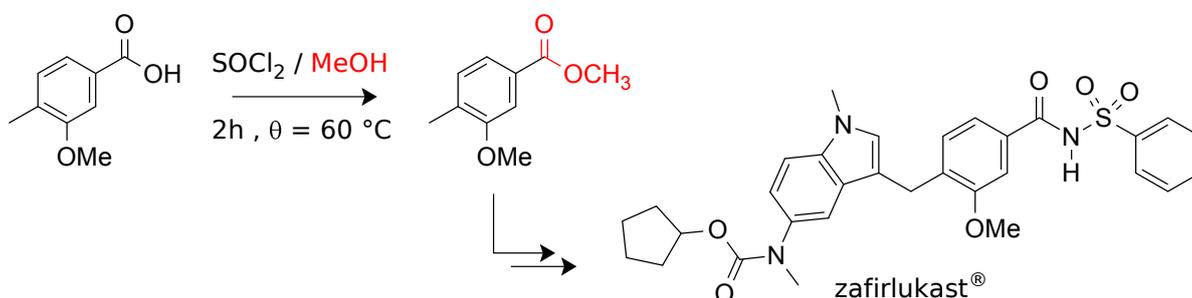


FIGURE 36.34 – Méthylation d'un acide dans la synthèse du zafirlukast

To a solution of 3-methoxy-4-methylbenzoic acid (5.0 kg, 30.12 mol) in methanol (7.5 L), was slowly added thionyl chloride (2.5 L, 33.9 mol) during a period of 2 h. After the addition was completed, the reaction mixture was heated to $55 - 60^\circ\text{C}$ and maintained at that temperature for 2 – 3 h. The reaction mass was then quenched with chilled water ($5 - 10^\circ\text{C}$). The precipitated solid was filtered and washed with 10% aqueous sodium carbonate (10.0 L). The wet compound (5.4 kg, 2.20% water content by Karl Fischer reagent) was dissolved in cyclohexane (30.0 L).

36.5.2.2 Lecture : méthylation d'un acide carboxylique par le diazométhane

Une méthode extrêmement efficace de préparation d'un ester méthylique met en jeu le diazométhane. Mais ce composé n'est pas à mettre entre toutes les mains : il est particulièrement instable, sa préparation n'est pas sans danger (ses précurseurs sont particulièrement toxiques) et il doit être préparé juste avant son utilisation ; le mode opératoire, décrit dans la revue *Organic Syntheses* [Coll. Vol. 4, p.250 (1963) ; Vol. 36, p.16 (1956)], débute par une sérieuse alerte :

WARNING! Diazomethane is toxic and prone to cause development of specific sensitivity ; in addition, it is potentially explosive. Hence one should wear heavy gloves and goggles while performing this experiment and should work behind a safety screen or a hood door with safety glass. Also, it is recommended that ground joints and sharp surfaces be avoided. Thus all glass tubes should be carefully fire-polished, connections should be made with rubber stoppers, and separatory funnels should be avoided, as should etched or scratched flasks. Furthermore, at least one explosion of diazomethane has been observed at the moment crystals (sharp edges!) suddenly separated from a supersaturated solution. Stirring by means of a Teflon-coated magnetic stirrer is greatly to be preferred to swirling the reaction mixture by hand, for there has been at least one case of a chemist whose hand was injured by an explosion during the preparation of diazomethane in a hand-swirled reaction vessel.

En pratique, il suffit de traiter l'acide carboxylique par une solution étherée de diazométhane (un peu plus d'un équivalent molaire) pour obtenir rapidement l'ester méthylique avec un excellent rendement. L'équation de la réaction s'écrit, sur un acide carboxylique générique :



La formation de diazote gazeux rend la transformation totale dans toutes les conditions. Le mécanisme, représenté figure 36.35, fait intervenir la succession d'une réaction acidobasique (déprotonation de l'acide carboxylique) et d'une substitution nucléophile bimoléculaire (S_N2). Le diazote est le meilleur des groupes partants imaginables...

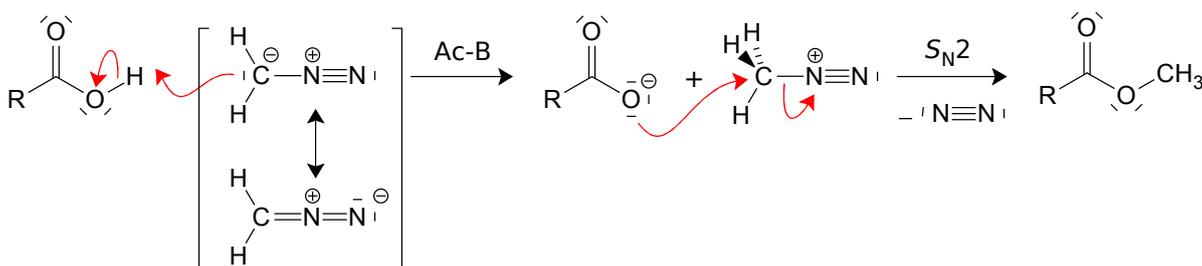


FIGURE 36.35 – Mécanisme de méthylation d'un acide carboxylique par le diazométhane

36.5.3 Estérification de FISCHER

36.5.3.1 Bilan, conditions opératoires, aspects thermodynamiques

«L'estérification de FISCHER» – du nom du scientifique qui, en collaboration avec Albert SPEIER, proposa en 1895 le protocole classique pour cette transformation ["Darstellung der Ester". *Chemische Berichte* **1895**, 28, 3252, <http://dx.doi.org/10.1002/cber.189502803176>] – consiste en la transformation d'un acide carboxylique et d'un alcool en un ester, en présence d'un acide fort, à l'époque l'acide sulfurique, maintenant et de plus en plus souvent, l'APTS.

Cette transformation, étudiée dès 1879 par Marcellin BERTHELOT et Armand PÉAN DE SAINT-GILLES, est extrêmement lente : à température ambiante et en l'absence de tout acide fort, l'état final est atteint au bout de six mois ! En revanche, en chauffant le mélange à reflux du solvant – qui peut être, dans certains cas, l'alcool ou l'acide – en présence d'une quantité sub-stœchiométrique (entre 0,05 et 0,1 équivalent molaire) d'acide fort, l'état final est atteint au bout d'une à quelques heures.

Du point de thermodynamique, l'équation de la réaction s'écrit, sur l'exemple de l'acide benzoïque et de l'éthanol :



Dans leur publication de référence (1895), FISCHER et SPEIER indiquent qu'en portant à reflux pendant trois heures un mélange de 50 g d'acide benzoïque (0,41 mol), 100 g d'éthanol absolu (environ 2,2 mol,

† Hermann Emil FISCHER, 1852 – 1919, prix NOBEL de chimie 1902



donc en net excès) et 10 g d'acide sulfurique concentré (environ 0,1 mol soit 0,25 équivalent molaire environ), il se forme après traitement et purification 55 g de benzoate d'éthyle, ce qui représente un rendement de pratiquement 90 % calculé par rapport au réactif limitant. En revanche, dans les mêmes conditions, mais lorsque les réactifs sont mélangés en proportions égales, le rendement n'est que d'environ 66 %.

Extraites du Handbook, les données thermodynamiques pour les espèces physicochimiques pertinentes, dans le cas de la formation de l'éthanoate d'éthyle, sont rassemblées dans le tableau suivant – enthalpies standard de formation et entropies molaires standard (à $T = 298\text{ K}$) :

Composé	AcOH	EtOH	AcOEt	H ₂ O
Enthalpie standard de formation $\Delta_f H^\circ / \text{kJ mol}^{-1}$	-484	-277	-480	-286
Entropie molaire standard $S^\circ / \text{JK}^{-1} \text{mol}^{-1}$	160	161	260	70

On en tire aisément les grandeurs thermodynamiques standard de la réaction de formation de l'éthanoate d'éthyle, d'équation :



à savoir : $\Delta_r H^\circ = -5\text{ kJ mol}^{-1}$; $\Delta_r S^\circ = 9\text{ JK}^{-1} \text{mol}^{-1}$ ce qui donne, à $T = 298\text{ K}$: $A^\circ = -2,3\text{ kJ mol}^{-1}$ et $K^\circ = 0,4$.

✎ REMARQUE – Une analyse des liaisons créées et rompues est en accord avec le caractère pratiquement athermique de la réaction : on observe aisément que le passage des réactifs aux produits se traduit par la coupure et la création des mêmes types de liaisons chimiques, O–H et C–O.

Si l'on souhaite – ce qui est évidemment le cas en synthèse organique – obtenir un taux de transformation du réactif limitant le plus élevé possible en le minimum de temps, il faut donc optimiser les conditions opératoires, tant sur le plan cinétique que sur le plan thermodynamique. De ce dernier point de vue, il convient donc :

- soit de se placer en excès de l'un des réactifs, quand cela est possible, autrement dit quand soit l'alcool, soit l'acide mis en jeu est peu coûteux – par exemple l'estérification d'un alcool par de l'acide éthanoinique, ou celle d'un acide carboxylique par de l'éthanol ou du méthanol. Se placer en conditions équilibrantes permet alors, comme le montre le calcul, de rendre la transformation pratiquement totale du point de vue du réactif limitant ;
- soit de se placer hors conditions d'équilibre en éliminant l'eau formée du milieu réactionnel. On peut par exemple, lorsque les quantités mises en jeu sont très faibles, utiliser un agent physique (ou chimique, mais c'est moins souvent le cas) pour piéger l'eau, comme du tamis moléculaire. On peut aussi, et c'est la situation la plus courante, réaliser une co-distillation de l'eau formée avec un solvant organique qui ne lui est pas miscible, qui est moins dense qu'elle et qui, en revanche, dissout les réactifs et l'ester – typiquement, du cyclohexane ou du toluène. Pour cela, on utilise un montage à reflux agrémenté d'un décanteur de DEAN-STARK dont nous avons déjà expliqué l'usage et le mode de fonctionnement.

Du point de vue cinétique, il est nécessaire de chauffer – comme la réaction est athermique, l'augmentation de température ne produit aucune modification du rendement de la transformation – et d'utiliser un catalyseur acide. Celui-ci est en général l'acide 4-méthylbenzènesulfonique (l'APTS, noté TsOH par la suite), disponible sous forme de cristaux mono-hydratés. Il est préféré à l'acide sulfurique car :

- il est soluble dans les solvants organiques (l'acide sulfurique ne l'est pas) ;
- c'est aussi un acide fort ;
- il est solide et donc, plus facile à manipuler que l'acide sulfurique, liquide visqueux particulièrement corrosif ;
- il n'est pas oxydant ni déshydratant.

Comme il est en général introduit en très faible quantité – moins de 0,1 équivalent molaire – la quantité d'eau apportée est infime et, le cas échéant, elle s'élimine lors de la distillation hétéroazéotropique.

Voici deux protocoles classiques résumant l'ensemble des informations présentées. Le premier est celui d'une estérification dans des conditions d'équilibration, conduisant de l'acide undecanedioïque $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_9-\text{COOH}$ au diester méthylique $\text{MeOOC}-(\text{CH}_2)_9-\text{COOMe}$ correspondant [*Organic Syntheses*, Vol. 38, p.55 (1958), DOI :10.15227/orgsyn.038.0055] :

Dimethyl undecanedioate is prepared by heating 23.0 g. (0.106 mole) of undecanedioic acid under reflux for 2 hours with a solution of 8 ml. of concentrated sulfuric acid in 80 ml. of methanol. After

the reaction mixture has been diluted with 3 volumes of water, it is extracted with two 75-ml. portions of benzene. The benzene extracts are washed successively with 250-ml. portions of water, aqueous sodium carbonate solution, and water. After the benzene has been removed under reduced pressure, the residue may be distilled to give dimethyl undecanedioate in 98% yield (25.5 g.).

On notera l'énorme excès de méthanol (environ 2 moles, soit pratiquement 20 équivalents molaires) ; aujourd'hui, le benzène serait remplacé par du cyclohexane, de l'éther de pétrole ou du toluène...

Le second protocole est celui d'une estérification conduite hors équilibre, avec utilisation d'un décanteur de DEAN-STARK [figure 36.36, *Org. Synth.* 2009, 86, 194-211, DOI :10.15227/orgsyn.086.0194] :

A 500-mL, single-necked, round-bottomed flask equipped with a large magnetic stir bar (38 × 8 mm) is charged with 50.0 g of heptanedioic acid (pimelic acid, 313 mmol, 1.00 equiv), 156 mL of toluene, and 63.9 mL of allyl alcohol (939 mmol, 3.00 equiv). The mixture is stirred vigorously to create a uniform suspension, and 297 mg of p-toluenesulfonic acid monohydrate (1.57 mmol, 0.005 equiv) is added. A Dean–Stark trap and a water-cooled condenser with a two-tap Schlenk adapter connected to a bubbler and an argon/vacuum manifold are affixed to the flask, and the resulting suspension is heated to reflux (120 °C oil bath temperature). The mixture in the flask soon became homogeneous. After 16 h at reflux, approximately 11 mL of water had accrued in the Dean–Stark trap. The vessel is cooled to ambient temperature and the solution is transferred to a separatory funnel (500 mL). The organic solution is washed successively with saturated aqueous sodium bicarbonate (3 × 15 mL) and brine (2 × 15 mL) and then dried over anhydrous magnesium sulfate (6 g). After filtration through cotton, the organic solution is concentrated by rotary evaporation under vacuum (60 °C, 15 mmHg) and then the last traces of solvent are removed under high vacuum (0.15 mmHg) to yield 72.3-74.6 g of diallyl pimelate (301-311 mmol, 96-99% yield) as a slightly yellow-colored, free-flowing liquid. GC analysis indicated >99% purity.

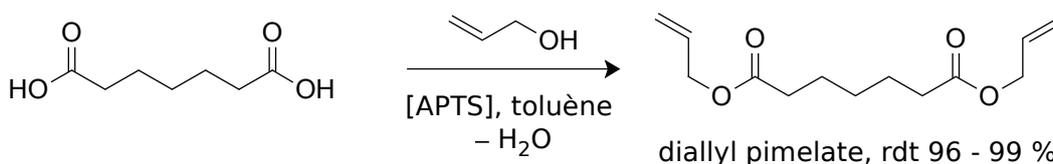


FIGURE 36.36 – Estérification de l'acide heptanedioïque par le prop-2-én-1-ol (alcool allylique)

On notera que la quantité d'eau obtenue est voisine de celle attendue (11 mL représentent environ 0,6 mol), ce qui indique que les réactifs utilisés n'en contenaient pratiquement pas !

36.5.3.2 Mécanisme schématique (avec un alcool primaire ou secondaire)

Les résultats d'expériences de marquage isotopique et les informations tant cinétiques que stéréochimiques (au niveau de l'alcool, primaire ou secondaire – ce n'est pas vrai pour un alcool tertiaire) laissent penser que la transformation met en jeu la rupture de la liaison C–O de l'acide carboxylique. Le mécanisme communément admis, de type A_{AC}2, fait apparaître les étapes suivantes :

- activation du groupe carboxyle, par protonation de l'atome d'oxygène doublement lié ;
- addition nucléophile bimoléculaire de l'alcool sur l'intermédiaire cationique formé précédemment, conduisant à un intermédiaire tétraédrique instable ;
- prototropie, permettant la formation d'un groupe partant convenable – l'eau – meilleur nucléofuge que l'ion hydroxyde ;
- élimination d'eau, avec formation d'un nouveau cation stabilisé, de structure analogue au premier intermédiaire formé ;
- déprotonation d'icelui et formation de l'ester.

Les différentes étapes sont rassemblées figure 36.37 sur l'exemple de la formation de l'éthanoate d'éthyle. Par souci de simplification, le catalyseur est noté « H⁺ » mais il faut comprendre qu'il s'agit d'un acide moléculaire HA.

Le rôle de l'acide est donc double :

- augmenter l'électrophilie de l'atome de carbone fonctionnel ;
- faciliter la formation d'un bon groupe partant en diminuant sa basicité et en permettant une prototropie non défavorable.

Bien entendu, l'acide protone aussi l'alcool, mais de manière très partielle (les alcools sont des bases extrêmement faibles, encore plus faibles que les acides carboxyliques) et en outre renversable, ce qui n'est pas préjudiciable au rendement de la transformation.

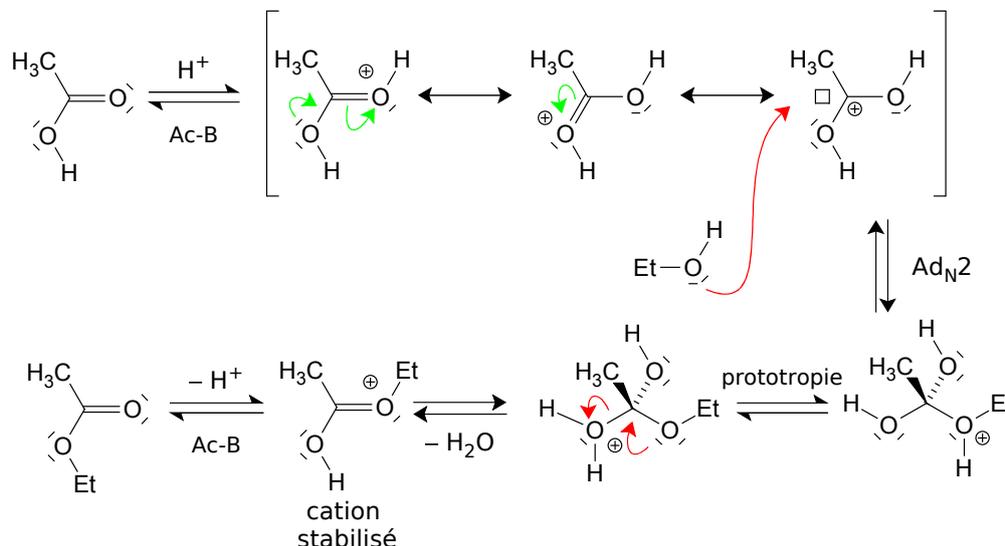


FIGURE 36.37 – Mécanisme schématique de l'estérification de FISCHER

Toutes les étapes ont une vitesse dans le sens direct et dans le sens indirect, ce qui permet l'établissement de l'équilibre chimique si tous les produits sont présents dans le réacteur. Si l'on veut rendre la transformation totale, il suffit de supprimer artificiellement la possibilité de retour dans l'une d'elles : ainsi, la distillation en continu de l'eau formée rend impossible la réaction d'addition de l'eau sur l'intermédiaire cationique final et empêche ainsi l'établissement de l'équilibre.

REMARQUE – Dans le cas de l'estérification menée avec un alcool tertiaire, le mécanisme est totalement différent et fait intervenir la formation d'un cation carbénium issu de l'alcool, qui subit une addition nucléophile de l'acide carboxylique. La déprotonation de l'intermédiaire ainsi formé conduit à l'ester.

Signalons que, dans la plupart des cas, le rendement de la transformation est très faible ; on procède alors par activation *ex situ* ou dans d'autres conditions qui ne sont pas étudiées (estérification de STEGLICH). Parfois, le résultat est assez surprenant : ainsi, lorsque l'on traite le triphénylméthanol par le chlorure d'éthanoyle, on obtient du chlorotriphénylméthane et non de l'éthanoate de triphénylméthyle comme on le prévoyait !

36.5.4 Activation *in situ* sous forme d'anhydride mixte

L'activation acide n'est pas toujours souhaitable, notamment lorsque soit l'alcool (ou l'acide) de départ, soit l'ester formé, soit les deux possèdent des groupes caractéristiques incompatibles avec ces conditions expérimentales.

Les acides carboxyliques réagissent avec les chlorures d'acyle ou les anhydrides commerciaux – comme l'anhydride éthanoïque – pour donner des anhydrides mixtes, plus ou moins isolables. Cette transformation est mise à profit pour activer l'acide carboxylique et résoudre, comme nous l'avons indiqué dans la section précédente, les problèmes que pose l'utilisation de celui-ci (acidité, problèmes thermodynamiques). Nous prendrons seulement deux exemples parmi les nombreuses réactions recensées dans la littérature.

36.5.4.1 Activation de l'acide carboxylique par un anhydride d'acide

Les phénols sont des alcools très particuliers, pour lesquels les groupes hydroxyle sont très peu nucléophiles du fait d'une délocalisation du doublet avec les électrons π du cycle. L'acylation d'un phénol est donc assez difficile à réaliser et il est toujours nécessaire de fortement activer l'acide carboxylique. Le protocole présenté ici est repris de la revue *Organic Syntheses* [*Org. Synth.* **2014**, *90*, 39-51, DOI : 10.15227/orgsyn.091.0039] et permet la préparation du méthanoate de 2,4,6-trichlorophényle à partir d'acide méthanoïque (acide formique HCOOH) activé par l'anhydride éthanoïque sous forme d'anhydride mixte méthanoïque éthanoïque et de 2,4,6-trichlorophénol [figure 36.38].

A 1-L, three-necked, round-bottomed flask is equipped with a Teflon-coated magnetic stir bar (40 × 20 mm), rubber septa (both side necks) and a reflux-condenser (center neck). The reflux-condenser is

fitted with a rubber septum and an argon inlet needle. The flask is charged with formic acid (18.9 mL, 500 mmol, 5.00 equiv) and acetic anhydride (37.8 mL, 400 mmol, 4.00 equiv). The mixture in the flask is heated to 60 °C (bath temperature) in an oil bath and stirred for 1 h. Subsequently, the mixture is cooled to 0 °C in an ice-water bath. Toluene (300 mL), 2,4,6-trichlorophenol (19.7 g, 100 mmol, 1.00 equiv), and sodium acetate (8.20 g, 100 mmol, 1.00 equiv) are added to the solution. After 10 min, the ice-water bath is removed and the reaction is warmed to room temperature. During this time, a white precipitate gradually appears. The mixture is stirred for 30 min at room temperature. At this point, full conversion to the product is confirmed by TLC analysis, and H₂O (100 mL) is added to the solution, resulting in the dissolution of the white precipitate. The layers are partitioned in a 1-L separatory funnel. The organic layer is washed with H₂O (100 mL × 3) and brine (100 mL × 2), dried over anhydrous Na₂SO₄ (50 g), filtered through a 75 mL medium-porosity fritted funnel, and concentrated on a rotary evaporator under reduced pressure (40 °C, ca. 20 mmHg) to afford a pale yellow oil, which crystallizes upon standing at ambient temperature. The obtained residue is recrystallized from hexane/EtOAc (50/1 v/v, ca. 150 mL) to afford 21.0 g (93% yield, 93.1 mmol) of product.

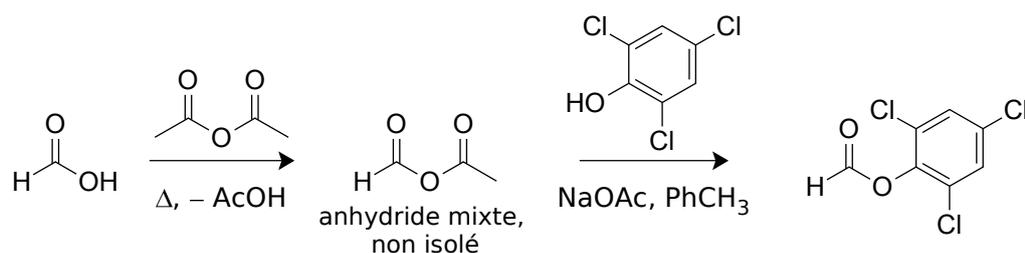


FIGURE 36.38 – Synthèse d'un ester phénolique par activation de l'acide sous forme d'anhydride mixte

On notera le grand excès d'acide méthanoïque mis en jeu et la quantité légèrement inférieure d'anhydride éthanoïque introduite dans la première partie de l'expérience, permettant de transformer l'ensemble d'icelui (du moins on l'espère) en anhydride mixte. La régiosélectivité de la transformation est sans doute due aux effets stériques (le groupe carbonyle portant l'atome d'hydrogène est légèrement plus dégagé que celui qui porte le groupe méthyle), le caractère donneur du groupe méthyle allant dans le même sens en diminuant le caractère électrophile de l'atome de carbone sur lequel il est fixé.

36.5.4.2 Pour mémoire : activation de l'acide carboxylique par un chlorure d'acyle : protocole de YAMAGUCHI

Nous avons déjà signalé qu'en traitant un acide carboxylique par le chlorure de 2,4,6-trichlorobenzoyle, en présence d'une quantité stœchiométrique de triéthylamine, on transforme l'acide en anhydride mixte. Il s'agit d'une activation *ex situ*, l'anhydride mixte n'étant néanmoins pas isolé mais utilisé immédiatement après sa préparation. C'est évidemment l'encombrement lors de la pyramidalisation qui régit la régiosélectivité de l'addition nucléophile ultérieure sur l'anhydride mixte.

Ce protocole a été mis au point par le chimiste japonais Masaru YAMAGUCHI [*Bull. Soc. Chem. Jap.* **1979**, 52, 1989].

36.5.5 Application à l'élaboration de polyesters

Les polyesters sont des polymères préparés en général à partir de diols et de diacides carboxyliques. Le plus répandu (environ 70 % de la production mondiale de ces polymères, soit près de 40 millions de tonnes) est le PET – poly(éthylènetéréphtalate) dont la structure est représentée figure 36.39. Notons qu'il est difficile d'obtenir des informations fiables sur les procédés de synthèse de ce matériau polymère (on trouve tout et son contraire en cherchant bien, même dans des documents de référence).

Ce composé est préparé à partir d'acide téréphtalique (acide 1,4-benzènedicarboxylique) et d'éthane-1,2-diol mais pas toujours par réaction directe entre les monomères : en effet, comme nous l'avons déjà signalé, pour obtenir des macromolécules de taille suffisante, nécessaire à la constitution d'un matériau ayant des propriétés mécaniques minimales), le rendement de la transformation doit être plus qu'excellent (supérieur à 99,99 %) et les réactifs doivent être introduits en proportions **rigoureusement** stœchiométriques.

L'un des procédés, qui n'a pas beaucoup évolué depuis quelques années, consiste à préparer d'abord un monomère intermédiaire, le téréphtalate de bis-(2-hydroxyéthyle), qui est lui-même polymérisé par

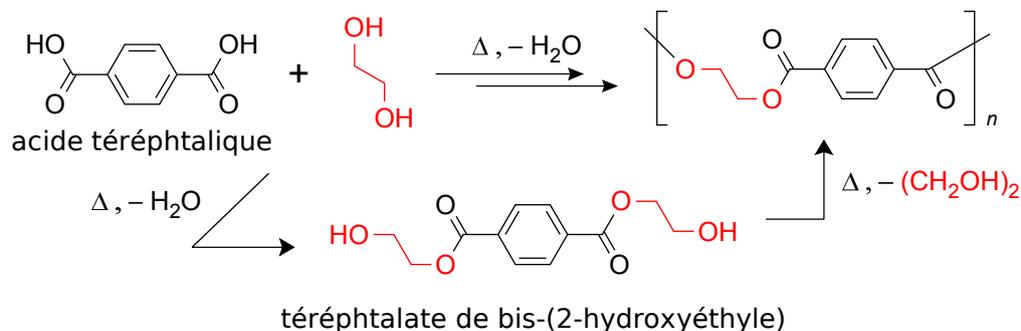


FIGURE 36.39 – Structure du poly(éthylènetéréphtalate) et des monomères correspondants

chauffage en PET. Les conditions sont dures : température élevée, supérieure à 200 °C, basse pression pour éliminer l'eau, catalyseur à base de sels de métal de transition (ou autre).

Un autre procédé, pourtant moins engageant au premier abord, consiste à simplement chauffer les deux monomères, éthanediol et acide téréphtalique. Le chauffage sous pression réduite du milieu réactionnel permet l'élimination de l'eau au fur et à mesure de sa formation. Il n'est pas fait usage de distillation hétéroazéotropique, qui éliminerait du milieu l'éthanediol...

Signalons que les évolutions des procédés consistent surtout aujourd'hui à diversifier les sources des monomères et, notamment, à utiliser des matériaux bio-sourcés (l'éthanediol est élaboré à partir de la canne à sucre, via successivement l'éthanol, l'éthène et l'oxacyclopropane, par exemple).

36.6 Élaboration des amides

Nous avons déjà signalé, section 4, que la réaction entre un acide carboxylique et une amine ne conduisait pas spontanément à un amide, mais à un carboxylate d'ammonium. Cette transformation directe peut néanmoins être exploitée dans la synthèse industrielle des polyamides, comme nous l'y avons signalé, mais dans des conditions extrêmes.

Il est néanmoins possible, en introduisant dans le mélange réactionnel un activateur spécifique, comme la dicyclohexylcarbodiimide (DCC), de réaliser cette transformation dans des conditions douces ; cette transformation (amidification de STEGLICH) n'est pas au programme et ne sera évoquée qu'en approche documentaire dans le cadre de la synthèse chimique des polypeptides.

Nous nous limitons par conséquent à la préparation des amides par action, sur une amine primaire ou secondaire, d'un chlorure d'acyle ou d'un anhydride d'acide. Les amines tertiaires ne conduisent pas à la formation d'amide, ne disposant pas d'atome d'hydrogène sur leur atome d'azote.

La transformation est assez comparable à l'acylation des alcools, mais il faut tenir compte ici de la forte basicité de l'amine, qui la rend incompatible avec tout acide.

36.6.1 Bilan et conditions expérimentales

Plusieurs types de conditions expérimentales peuvent être relevés dans la littérature, par exemple :

- l'utilisation d'un excès d'amine (au moins deux équivalents molaires), quand celle-ci n'est pas coûteuse, en milieu souvent biphasé, constitué d'une phase aqueuse dans laquelle est soluble l'amine et d'un solvant organique dans lequel est soluble le chlorure d'acyle (c'est la procédure classique dite de SCHOTTEN-BAUMANN. On notera que la plus grande nucléophilie d'une amine par rapport à l'eau permet à l'amidification de se réaliser en présence de cette dernière ;
- l'utilisation de l'amine et de l'anhydride d'acide, en proportions pratiquement stœchiométriques, éventuellement en solution dans un solvant inerte ;
- l'utilisation des deux réactifs, amine et chlorure d'acyle ou anhydride d'acide en proportions pratiquement stœchiométriques, en solution dans la pyridine, qui sert à la fois de solvant, de base et, comme nous l'avons signalé, d'activateur nucléophile de l'agent acylant ;
- l'utilisation du chlorure d'acyle, d'un équivalent molaire de l'amine, d'un équivalent molaire d'une base non acylable comme la triéthylamine (ou la diisopropyléthylamine), d'une quantité sub-stœchiométrique de DMAP, le tout dans un solvant organique comme le dichlorométhane.

Voici un protocole représentatif d'une amidification chimiosélective, mettant en évidence la plus grande réactivité d'une amine par rapport à un alcool, repris de *Organic Syntheses* [figure 36.40, *Org. Synth.* Vol. 70, p.129 (1992); DOI : 10.15227/orgsyn.070.0129] :

Into an oven-dried, 100-mL, three-necked, round-bottomed flask that contains a magnetic stirring bar, 25-mL addition funnel, condenser, and thermometer, is placed 15.75 g (0.15 mol) of 2-(2-aminoethoxy)ethanol in 20 mL of anhydrous ethanol. Acetic anhydride (15.75 g, 0.154 mol) is slowly dripped into this stirring solution while the temperature is kept at or below 40°C. The resulting mixture is stirred under reflux for 15 min. The mixture is evaporated on a rotary evaporator to give a pale yellow oil that is distilled through a short path apparatus containing a 2-cm Vigreux column to give 20.3–21.5 g (92–97%) of product, bp 135–139°C/0.12 mm.

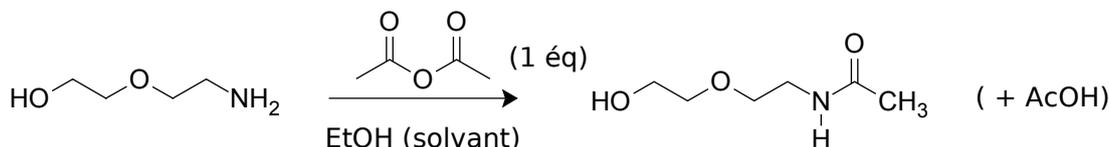


FIGURE 36.40 – Synthèse chimiosélective d'un amide par action d'un anhydride sur un aminoalcool

La chimiosélectivité de la transformation s'explique par la plus grande nucléophilie de l'atome d'azote relativement à celle de l'atome d'oxygène, du fait – entre autres – de la plus grande polarisabilité de celui-ci, elle-même liée à sa plus faible taille et sa plus faible électronégativité.

Ci-après est proposé un protocole d'amidification mettant en jeu un chlorure d'acyle, préparé à partir d'un acide carboxylique et de chlorure de thionyle. On notera que l'excès de ce réactif n'est pas éliminé et que l'activation de l'acide est réalisée en solution dans le toluène, pour une utilisation « dans la foulée » du chlorure d'acyle selon la procédure de SCHOTTEN-BAUMANN [figure 36.41, *Org. Synth.* 2012, 89, 44; DOI : 10.15227/orgsyn.089.0044] :

A three-necked, 500- mL round-bottomed flask is equipped with a 4-cm magnetic stir bar, a temperature probe, a 50-mL addition funnel, and a reflux condenser with a nitrogen gas inlet adaptor. The apparatus is flushed with nitrogen for a minimum of 15 min and charged with 4-chlorophenyl acetic acid (50.0 g, 293 mmol) and 100 mL of anhydrous toluene under nitrogen. Anhydrous DMF (2.28 mL, 2.15 g, 29.3 mmol, 0.1 equiv) is added and the mixture is heated to 35 °C with a heating mantle. SOCl₂ (25.6 mL, 41.9 g, 352 mmol, 1.2 equiv) is added through the addition funnel over 30 min at such a rate that the internal temperature is maintained at <40 °C. The resulting light brown solution is stirred at 40 °C and monitored by HPLC until the reaction is complete.

A three-necked, 1-L round-bottomed flask is equipped with an 8-cm mechanical stirrer, a temperature probe, a 250-mL addition funnel, and a nitrogen gas inlet adaptor. The flask is charged with methylamine solution (40 wt% in water or 11.5M, 128 mL, 114 g, 1470 mmol, 5.0 equiv) (A total of five equiv of MeNH₂ were used to quench excess SOCl₂ and acids generated during the reaction) and cooled to 5 °C with an ice bath. The acid chloride solution is transferred from the 500-mL flask to the 250-mL addition funnel. The solution is added to the 1-L flask containing the methylamine solution over 45 min while maintaining the internal temperature at <25 °C with an ice bath. Caution! The reaction is exothermic. The resulting white suspension is stirred at ambient temperature for a minimum of 30 min and filtered through a Büchner funnel. The filter cake is washed with water (2 × 100 mL) and dried under vacuum (30 mmHg) at 40 °C for a minimum of 24 h to afford 50.9–51.5 g (95–96%) of the desired product as a white crystalline solid.

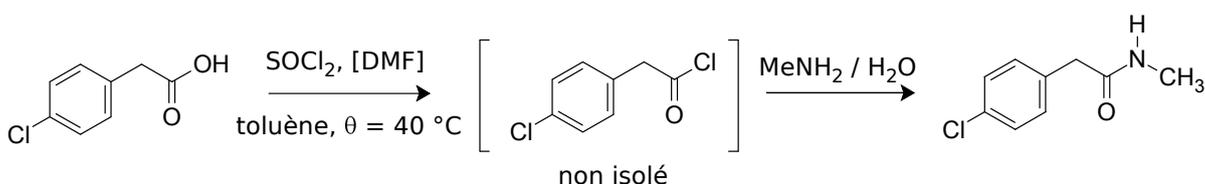


FIGURE 36.41 – Synthèse d'un amide par action d'un chlorure d'acyle sur une amine primaire

Dans le second cas, avec le chlorure d'acyle et en ne tenant compte que de la présence d'icelui dans le milieu réactionnel, l'équation de la réaction s'écrit, en notation générique cette fois pour le chlorure d'acyle :



Le chlorure de méthylammonium est éliminé par le lavage à l'eau, lors du traitement du solide.

Un calcul thermodynamique montre que l'enthalpie libre standard de la réaction est fortement négative, ce qui va dans le sens d'une transformation totale même lorsque les réactifs sont mélangés en proportions stœchiométriques.

36.6.2 Mécanisme réactionnel

Le mécanisme de la réaction est tout à fait analogue à celui de l'acylation d'un alcool par un chlorure d'acyle : il s'agit d'une succession d'addition(s) nucléophile(s) et d'élimination(s) – au pluriel si une activation nucléophile du chlorure d'acyle a lieu – suivie d'une réaction acidobasique. Il est ici indispensable de disposer dans le milieu réactionnel d'une base en quantité stœchiométrique (ou d'un équivalent molaire supplémentaire de l'amine) pour que le chlorure d'acyle soit le réactif limitant.

Les étapes du mécanisme sont rassemblées figure 36.42 dans le cas d'une transformation réalisée sans activation nucléophile du réactif acylant (absence de pyridine ou d'amine tertiaire) et figure 36.43 dans le cas inverse. Dans le premier cas, B est une base du milieu, qui peut être l'amine elle-même ou une autre amine non acylable.

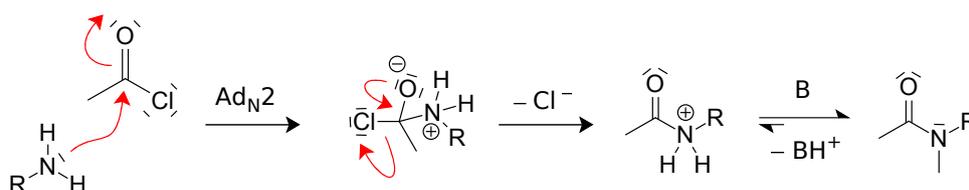


FIGURE 36.42 – Mécanisme de formation d'un amide (sans catalyse nucléophile)

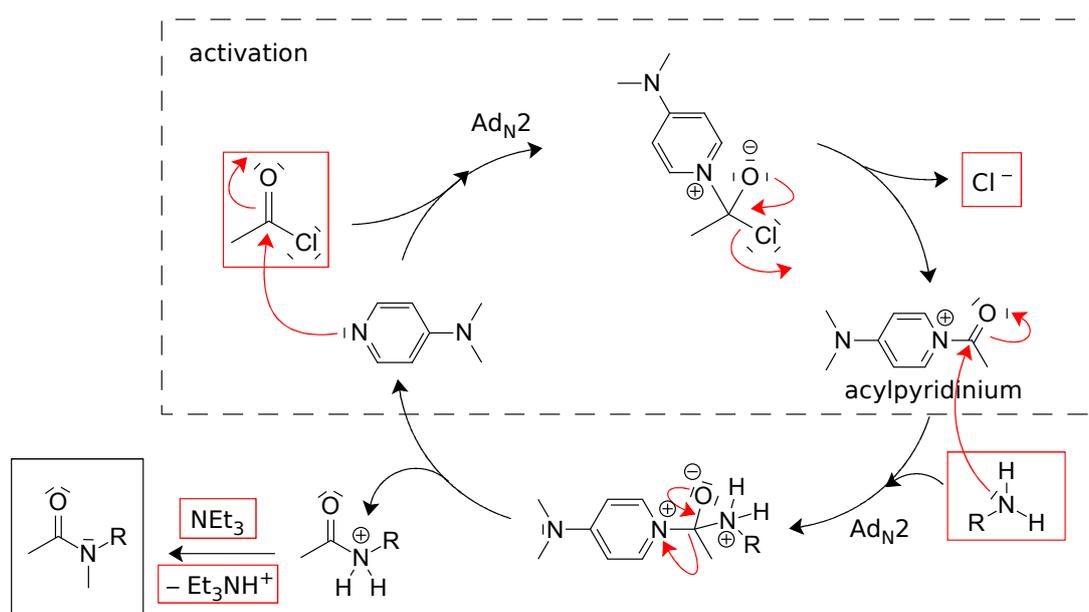


FIGURE 36.43 – Mécanisme de formation d'un amide (avec catalyse nucléophile)

L'étape cinétiquement déterminante est, le plus souvent, l'addition nucléophile de l'amine sur le réactif acylant.

36.6.3 Application à l'élaboration de macromolécules

36.6.3.1 Au laboratoire

Une méthode classique de préparation du Nylon-10,6 consiste à faire réagir en milieu biphasique de l'hexane-1,6-diamine ($\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_6-\text{NH}_2$, hexaméthylènediamine) et du chlorure de décanedioyle ($\text{ClOC}-(\text{CH}_2)_8-\text{COCl}$, chlorure de sébacoyl), la première dissoute dans l'eau, le second dissous dans du dichlorométhane. Les deux solutions sont introduites dans un récipient, sans mélange (la moins dense est déposée sur la plus dense) et la polymérisation (plus précisément, une polycondensation) a lieu à

l'interface. Si, à l'aide d'une pince brucelles, on saisit le film qui se forme à l'interface, on renouvelle icelle et on peut comme cela obtenir un long fil de polymère.

L'unité de répétition de la macromolécule est représentée figure 36.44.

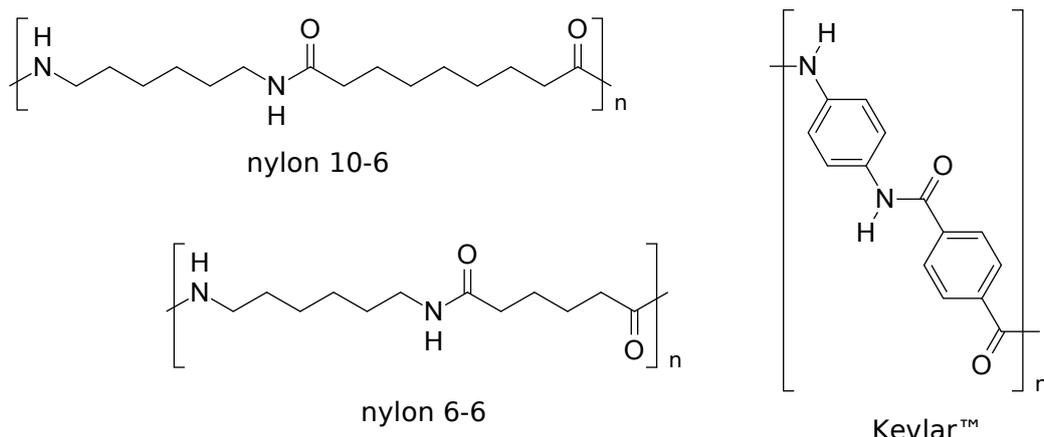


FIGURE 36.44 – Unités de répétition de plusieurs polyamides

36.6.3.2 En chimie industrielle

De nombreux polyamides sont des produits industriels, préparés à grande échelle. Nous envisagerons uniquement les préparations du Kevlar™ et du nylon-6,6.

Le Kevlar™, découvert en 1965 par Stephanie KWOLEK et Herbert BLADES dans les laboratoires de recherche de l'entreprise américaine Dupont de Nemours, est un polyaramide dont l'unité de répétition est représentée figure 36.44. Initialement, ce matériau a été préparé en polymérisant l'acide 4-aminobenzoïque mais ce procédé s'est révélé trop coûteux pour la production de grandes quantités de polymère.

C'est pourquoi le procédé mis au point dès 1970 consiste en la polymérisation – plus précisément la polycondensation – de la 1,4-benzènediamine (paraphénylènediamine) et du dichlorure de l'acide 1,4-benzènedicarboxylique (chlorure de téréphtalyle). Les macromolécules sont ensuite dissoutes dans de l'acide sulfurique concentré et le matériau est obtenu par filage.

L'élaboration du nylon-6,6 a déjà été évoquée : l'acide hexanedioïque et l'hexan-1,6-diamine sont mélangées en proportions stœchiométriques pour conduire au dicarboxylate de diammonium qui est purifié par recristallisation. Le solide obtenu est ensuite chauffé sous pression réduite vers 220 °C et les chaînes macromoléculaires sont obtenues, puis le matériau est mis en forme.

36.6.3.3 In Vivo

La synthèse peptidique est la version biologique de la formation des amides. Il s'agit de la réaction entre le groupe carboxyle d'un acide α -aminé et le groupe amino d'un autre acide α -aminé. Bien entendu, des stratégies d'activation mettant en jeu notamment la catalyse enzymatique permettent de réaliser la transformation dans les conditions compatibles avec le milieu biologique. Ce point sera évoqué en activité documentaire.

36.6.4 Lecture : les amides de WEINREB

Les amides de WEINREB [S. WEINREB, *Tetrahedron Letters* **1981**, 22, 3815] sont des amides particuliers, possédant sur l'atome d'azote un groupe méthoxy OCH_3 . Leur intérêt est de limiter l'addition d'un nucléophile (hydrure, organométallique et même phosphorane!) à une mono-addition sur un dérivé d'acide, contrairement à ce qui se passe sur un ester ou sur un chlorure d'acyle (voir section 4.8, réduction des acides et dérivés). Ils sont préparés par action de la *N*-méthoxy-*N*-méthanamine sur un acide carboxylique (avec activation sous forme de pyrocarbonate de dialcyle, comme dans l'exemple de la figure 36.45) ou sur un chlorure d'acyle, en présence éventuellement d'un acide de LEWIS (le groupe BOC, *tert*-butyloxy-carbonyle, de formule $\text{tBuOC}(=\text{O})-$, est un groupe protecteur du groupe amino).

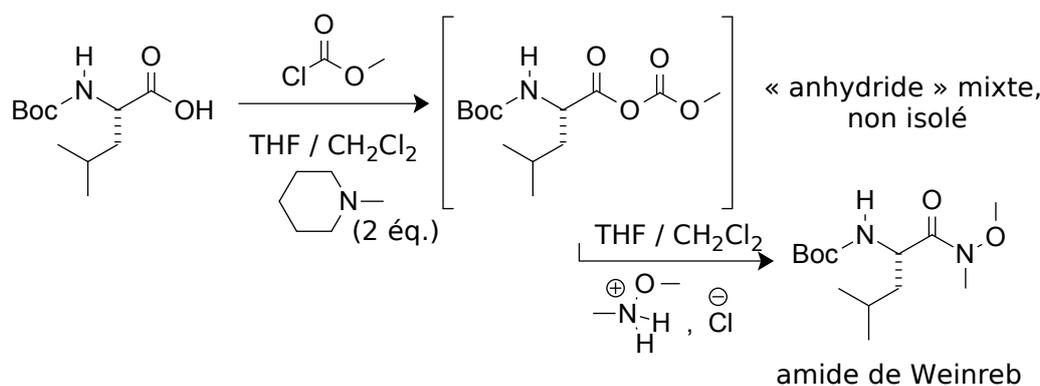


FIGURE 36.45 – Synthèse d'un amide de WEINREB

36.7 De l'ester (ou l'amide) à l'acide carboxylique (ou à l'alcool ou l'amine)

36.7.1 Bilan de la transformation et réactivité comparée des composés

L'hydrolyse (coupure par l'eau) d'un dérivé d'acide carboxylique R-CO-G – anhydride d'acide, chlorure d'acyle, ester, amide – consiste en le traitement par l'eau de ce composé. Il se forme l'acide carboxylique – ou l'ion carboxylate, selon les conditions de pH de la transformation – et un autre composé qui dépend de la nature du composé hydrolysé.

Conformément à ce qui a été indiqué dans la section 3, la réactivité des anhydrides d'acide et des chlorures d'acyle est nettement plus grande que celle des esters, elle-même plus forte que celle des amides. Ainsi :

- les chlorures d'acyle s'hydrolysent spontanément à l'air humide (c'est pourquoi ils « fument » à l'air, du fait de la formation d'un brouillard d'acide chlorhydrique au dessus du corps pur ; il en est pratiquement de même pour les anhydrides d'acide et ces deux composés devraient, en toute rigueur, être conservés à l'abri de l'humidité ;
- les esters s'hydrolysent lentement en l'absence d'acide ou de base : en solution aqueuse, le temps de demi hydrolyse de l'éthanoate d'éthyle, à pH = 5,5, est de 90 ans à $\theta = 25\text{ }^\circ\text{C}$, de deux ans à pH = 7 ! En milieu acide, à pH = 0, cette durée passe à **deux heures** – le facteur d'accélération est de $10^{5,6}$. En milieu basique, la réaction d'hydrolyse en présence d'hydroxyde alcalin est très rapide : à pH = 14, elle passe à **six secondes**, ce qui représente un facteur d'accélération de $10^{8,6}$!
- En ce qui concerne les amides, nous avons déjà signalé que le temps de demi hydrolyse pouvait dépasser la centaine d'années, en l'absence de tout catalyseur acide ou basique. L'hydrolyse d'un amide ne se déroule, *in vitro*, qu'en milieu fortement acide (acide chlorhydrique à 6 mol L^{-1} , 30 minutes à reflux) ou en milieu fortement basique (solution concentrée d'hydroxyde de sodium, chauffage à reflux pendant plusieurs heures).

⚠ REMARQUE – L'étude de l'hydrolyse des anhydrides et des chlorures d'acyle ne présente que peu d'intérêt – à part pour leur destruction. Le mécanisme de la réaction est tout à fait analogue à celui de la réaction avec un alcool et la vitesse de la réaction est souvent conditionnée par celle du mélange des deux phases – aqueuse et organique, peu miscibles dans la plupart des cas.

L'hydrolyse des esters et des amides peut avoir pour objectif aussi bien l'élaboration de l'acide carboxylique que celle de l'alcool ou de l'amine. En particulier, les esters et les amides sont assez fréquemment fabriqués dans l'optique de protéger soit le groupe carboxyle de l'acide, soit le groupe hydroxyle (ou le groupe amino) de l'autre partenaire.

36.7.2 Hydrolyse des esters

Réaction inverse de l'estérification, l'hydrolyse des esters en présente les mêmes caractères cinétiques et thermodynamiques : il s'agit d'une transformation lente, catalysée par les acides, athermique et limitée si les réactifs sont introduits en proportions stœchiométriques.

Si l'on veut rendre l'hydrolyse totale, il convient donc de placer l'ester en présence d'un excès d'eau, en milieu acide. Un chauffage ne pourra qu'augmenter la vitesse de la transformation.

Une fois la transformation achevée, conduisant au mélange de l'alcool R_1-OH et du carboxylate alcalin $RCOO^-, M^+$, si l'objectif de la manipulation est la récupération de l'acide carboxylique, le milieu réactionnel est acidifié. L'acide carboxylique $RCOOH$ est isolé par filtration s'il est insoluble dans le milieu réactionnel ou par extraction, dans le cas contraire.

Si l'objectif est l'obtention de l'alcool, le contenu du milieu réactionnel est extrait par un solvant organique sans acidification (l'ion carboxylate reste dans la phase aqueuse) et l'alcool passe en phase organique. Le traitement usuel de celle-ci permet d'isoler le produit souhaité.

Voici un protocole représentatif de la transformation, réalisé sur l'ester méthylique de l'acide 4-nonylbenzoïque [Organic Syntheses 2005, 81, 33; DOI :10.15227/orgsyn.081.0033, figure 36.47] et conduisant à l'acide carboxylique.

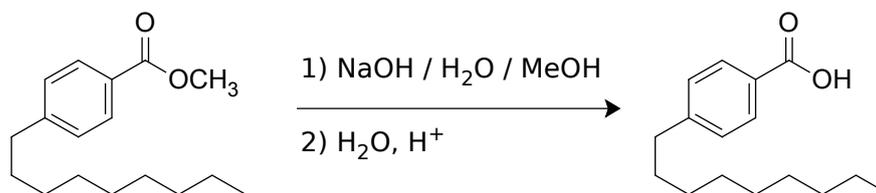


FIGURE 36.47 – Saponification du 4-nonylbenzoate de méthyle

A 500-mL, round-bottomed flask equipped with a Teflon-coated magnetic stirbar and a reflux condenser is charged with 4-nonylbenzoic acid methyl ester (10.07 g, 38.37 mmol), 100 mL of methanol, and 96 mL of 1M aqueous NaOH. The resulting mixture is heated at reflux for 18 hr and then allowed to cool to room temperature. The reaction mixture is carefully acidified by addition of 200 mL of 1M aqueous HCl, and the resulting solution is transferred to a separatory funnel and extracted with four 250-mL portions of ethyl acetate. The combined organic layers are dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated by rotary evaporation at reduced pressure. The residue (ca. 9.5 g) is recrystallized from 70 mL of hexanes to give 8.32-8.35 g (87-88%) of 4-nonylbenzoic acid as a white solid.

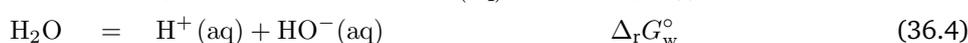
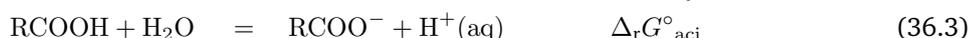
On notera le rendement élevé de la transformation, proche de 90 %.

36.7.3.2 Aspects thermodynamiques

L'équation de la réaction de saponification s'écrit, en milieu purement aqueux :



Elle est combinaison linéaire des trois équations :



de sorte que l'enthalpie libre standard $\Delta_r G_{sapo}^\circ$ a pour expression :

$$\Delta_r G_{sapo}^\circ = \Delta_r G_{hydro}^\circ + \Delta_r G_{aci}^\circ - \Delta_r G_w^\circ \quad \text{soit} \quad \Delta_r G_{sapo}^\circ = \Delta_r G_{hydro}^\circ - RT \ln(10)(pK_w - pK_a)$$

Les ordres de grandeurs usuels sont : $\Delta_r G_{hydro}^\circ = 2 \text{ kJ mol}^{-1}$; $pK_a \approx 5$ à $T = 298 \text{ K}$; ce qui donne pour l'enthalpie libre standard de saponification une valeur largement négative (de l'ordre de -50 kJ mol^{-1} à température ambiante), indicatrice d'une réaction thermodynamiquement totale lorsque les réactifs – ester et ions hydroxyde – sont apportés en proportions stœchiométriques.

NOTE – Les valeurs obtenues ne sont qu'approchées car le milieu réactionnel n'est pas de l'eau pure. Ainsi, les sphères de solvation des ions hydroxyde et carboxylate sont légèrement différentes, ce qui modifie la valeur des potentiels chimiques standard de ces espèces.

Les conditions basiques n'étant en général pas préjudiciables à la survie ni de l'acide carboxylique, ni de l'alcool, la saponification est donc la méthode de choix de passage de l'ester à l'acide carboxylique (ou à l'alcool, d'ailleurs...).

36.7.3.3 Aspects cinétiques

L'utilisation des ions hydroxyde comme réactif présente aussi un intérêt cinétique puisque ceux-ci sont plus nucléophiles que l'eau. En outre, le choix d'un milieu mixte eau – alcool diminue leur solvatation et renforce leur nucléophilie, tout en permettant une meilleure mise en contact des réactifs (l'ester est souvent très peu soluble dans l'eau).

Le mécanisme schématisé de la réaction est de type B_{AC}2 (coupure ACyle en milieu Basique, avec étape cinétiquement déterminante bimoléculaire) et s'écrit en trois étapes individualisées représentées figure 36.48 :

- addition nucléophile de l'ion hydroxyde sur le groupe carbonyle de l'ester, avec formation de l'intermédiaire tétraédrique habituel ;
- élimination d'un ion alcoolate R₁O⁻ et formation de l'acide RCOOH ;
- réaction acidobasique totale entre l'acide carboxylique et l'alcoolate pour conduire à l'ion carboxylate RCOO⁻ et à l'alcool R₁OH.

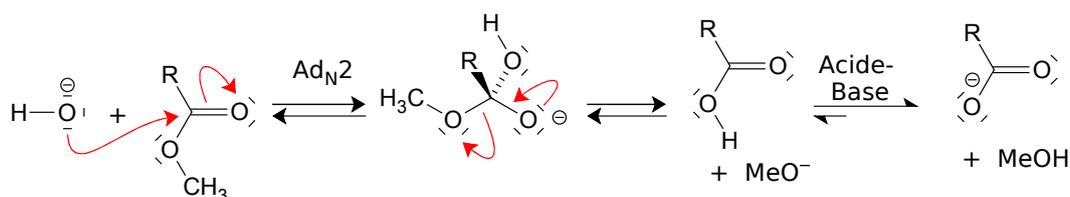


FIGURE 36.48 – Mécanisme schématisé de la saponification

On note néanmoins le départ d'un assez mauvais groupe partant, avec une liaison C–O peu polarisable et un groupe fortement basique... Il est donc probable que le départ de l'ion alcoolate est concerté avec la réaction acidobasique, par l'intermédiaire des liaisons *hydrogène* qui, en outre, permettent une activation nucléofuge de ce groupe. Le mécanisme de l'élimination ainsi schématisé est représenté figure 36.49.

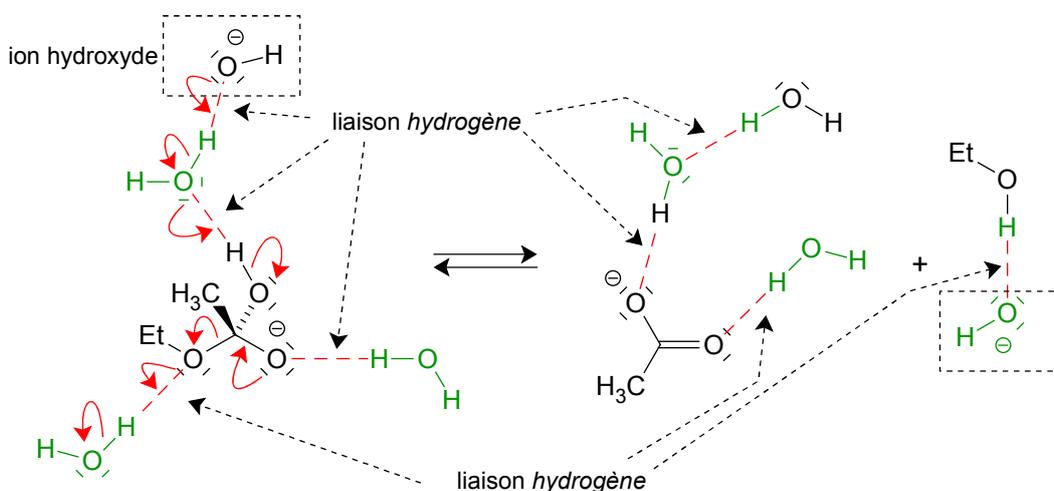


FIGURE 36.49 – Étape d'élimination, avec assistance par les liaisons *hydrogène* du milieu

36.7.4 De l'amide à l'acide carboxylique (ou à l'amine)

De la même manière que l'hydrolyse acide ou basique de l'ester RCOOR₁ conduit, après éventuellement un traitement approprié, à l'acide carboxylique RCOOH et à l'alcool R₁OH, l'hydrolyse acide ou basique de l'amide conduit à l'acide carboxylique et à l'amine. Comme nous l'avons indiqué précédemment, les conditions opératoires sont plus dures que pour l'ester, du fait de la plus faible électrophilie du groupe carbonyle de l'amide et du caractère nucléofuge très mauvais de l'ion amidure.

Voici par exemple un protocole d'hydrolyse en milieu acide d'un amide [*Organic Syntheses* 1996, 73, 174; DOI :10.15227/orgsyn.073.0174, figure 36.50] et conduisant à l'acide carboxylique.

A 250-mL round-bottomed flask, equipped with a water-cooled condenser, is charged with 28.8 g (70.5 mmol) of amide **A** and 120 mL of 6 M sulfuric acid. The resulting heterogeneous mixture is

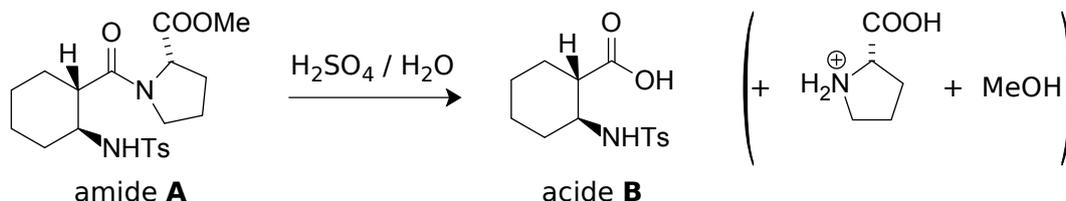


FIGURE 36.50 – Hydrolyse acide d'un amide

heated at reflux (oil bath temperature 110–115°C) for 14 hr. After several hours at reflux, suspended solids are observed. The mixture is cooled to room temperature, transferred to a 500-mL separatory funnel, and extracted three times with 100 mL of CH₂Cl₂. The combined organic layers are dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford acid **B** as a colorless solid. Recrystallization of the crude solid **B** from CH₂Cl₂ and ethyl acetate affords 12.16 g (58%) of pure acid **B** (R_f ≈ 0.29, CHCl₃ / EtOAc, 1 :1) as colorless needles, mp 175–177°C, [α]_D²⁰ +35° (CHCl₃, c 0.50).

Ici, l'amine est de la proline, sous forme protonée, plus ou moins soluble dans la phase aqueuse sous forme d'hydrogénosulfate d'ammonium. Seul l'acide carboxylique passe en phase organique. On observe simultanément à l'hydrolyse de l'amide, celle de l'ester méthylique, cinétiquement plus facile.

L'équation de la réaction s'écrit, en notations simplifiées (pour ce qui concerne l'hydrolyse de l'amide) :



On notera que, contrairement à l'hydrolyse de l'ester, l'acide est consommé en proportions stœchiométriques. Le mécanisme est tout à fait analogue à celui de l'hydrolyse de l'ester, de type A_{AC}2 (coupure ACycle en milieu acide, avec étape cinétiquement déterminante bimoléculaire) : activation acide par protonation du groupe carbonyle de l'amide, addition nucléophile de l'eau, prototropie permettant le départ de l'amine – au lieu de l'amidure (activation du nucléofuge) – avec formation de l'acide carboxylique et, finalement, réaction acidobasique totale entre le milieu acide et l'amine formée.

L'hydrolyse des amides peut aussi être réalisée en milieu basique aqueux, comme le montre la figure 36.51. Le traitement du *N*-méthylpentanamide par une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 50 % en masse (noter la forte concentration de la solution !) conduit, après chauffage à reflux pendant trois heures et acidification du milieu réactionnel, à l'acide pentanoïque avec un rendement de 87 %. Le sous-produit est de la méthanimine H₃CNH₂.

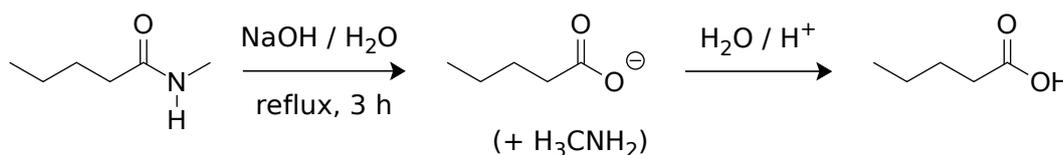


FIGURE 36.51 – Hydrolyse basique d'un amide

L'équation de la réaction s'écrit :



Si l'objectif est d'isoler l'amine, une extraction du milieu réactionnel par un solvant organique permet en général de résoudre le problème, l'ion carboxylate restant dans la phase aqueuse.

Le mécanisme est tout à fait analogue à celui de la saponification, de type B_{AC}2. Ici, le groupe partant est tellement mauvais (un ion amidure), que les conditions opératoires doivent être très dures. L'activation nucléofuge par la liaison hydrogène (ou un acide de LEWIS compatible avec le milieu réactionnel) est indispensable.

36.7.5 Application à la protection d'un groupe amino

L'expérience montre que les groupes amino sont fortement nucléophiles et, lorsqu'ils sont portés par des noyaux benzéniques, fortement oxydables. Il est donc souvent nécessaire de les protéger dans des synthèses mettant en jeu la réactivité d'autres groupes caractéristiques. Considérons par exemple la

synthèse de l'acide 4-aminobenzoïque à partir de la 4-méthylbenzénamine (4-méthylaniline ou encore *para*-toluidine). Celle-ci met en jeu l'oxydation du groupe méthyle en groupe carboxyle par les ions permanganate en milieu basique, réaction incompatible avec la présence du groupe amino (dans ces conditions, les amines aromatiques s'oxydent en quinones qui se polymérisent). La stratégie de synthèse adoptée [C. B. KREMER, *J. Chem. Educ.* **1956**, *33* (2), p 71, DOI : 10.1021/ed033p71] consiste alors à protéger le groupe amino sous forme acétamido, puis à oxyder le groupe méthyle en groupe carboxyle et, enfin, à régénérer le groupe amino par hydrolyse acide de l'amide [figure 36.52]. On obtient en fait soit le zwitterion, soit le chlorure d'ammonium correspondant, selon les conditions d'isolement (selon les auteurs, c'est le zwitterion qui est obtenu).

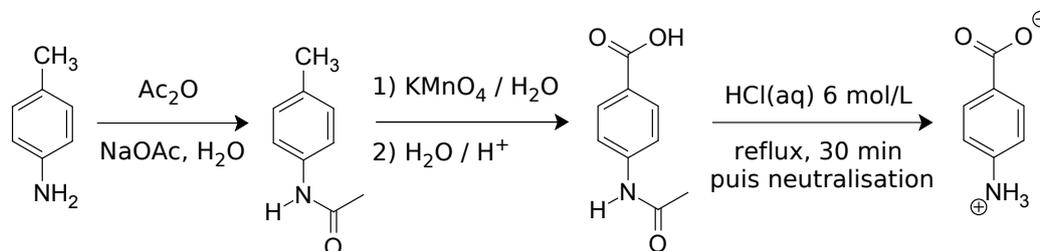


FIGURE 36.52 – Stratégie de synthèse mettant en jeu la protection/déprotection d'un groupe amino

En synthèse peptidique, il est de même nécessaire de protéger le groupe amino de l'acide α -aminé dont le groupe carboxyle va être engagé dans la création de la liaison peptidique. De très nombreuses stratégies ont été mises au point, tenant compte de la propension notable des acides α -aminés à se racémiser dans les conditions opératoires classiques de l'amidification. Nous en signalerons quelques unes dans l'activité documentaire correspondante.

36.8 Réduction des acides et de leurs dérivés

Tant les acides carboxyliques (et les ions carboxylate) que leurs dérivés – esters, amides, anhydrides, chlorures d'acyle, thioesters, etc. – peuvent en principe subir une réduction, soit par un réactif de type hydrure nucléophile, soit par le dihydrogène dans des conditions bien choisies. **Le composé obtenu dépend tout autant du réactif de départ, du réducteur utilisé et des conditions opératoires mises en jeu.**

C'est pourquoi l'objectif de cette section n'est pas de recenser toutes les possibilités de réduction en fonction des réactifs et des conditions utilisés, mais de donner quelques exemples significatifs. Les compétences exigibles se limitent à la connaissance de la réduction des acides et des esters en alcools primaires (conditions et mécanisme schématisé) et à la reconnaissance d'un processus de réduction dans une stratégie de synthèse, avec détermination du produit obtenu à l'aide de données structurales et spectroscopiques.

36.8.1 De l'ester à l'alcool primaire : réduction par le tétrahydroaluminat de lithium LiAlH_4

36.8.1.1 Bilan et conditions expérimentales

Le traitement d'un ester RCOOR_1 par une suspension de tétrahydroaluminat de lithium LiAlH_4 dans l'éthoxyéthane – ou le THF – **rigoureusement anhydre** conduit, après hydrolyse **prudente** du milieu réactionnel, au mélange de l'alcool primaire RCH_2OH et de l'alcool R_1OH . Cette transformation est en général conduite dans l'optique de la synthèse de l'alcool primaire, mais peut comme nous le verrons sur un exemple, être utilisée pour obtenir le second alcool.

Le rendement en est très souvent excellent, largement supérieur à 90 %, comme le montre l'exemple suivant [*Organic Syntheses* **1996**, *73*, 1 ; DOI :10.15227/orgsyn.073.0001, figure 36.53] conduisant du phtalate de diéthyle au 1,2-benzènediméthanol.

An oven-dried, 2-L, three-necked, round-bottomed flask, equipped for mechanical stirring, and outfitted with a reflux condenser bearing an argon inlet/outlet vented through a mineral oil bubbler, and a 250-mL, pressure-equalizing addition funnel, is placed under an argon atmosphere and charged with 20.94 g (0.552 mol) of lithium aluminum hydride (LiAlH_4), and 850 mL of anhydrous diethyl ether. A

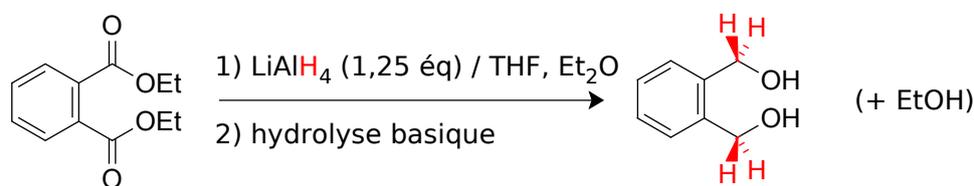


FIGURE 36.53 – Réduction d'un ester en alcool primaire par le tétrahydroaluminate de lithium

solution of 87.46 mL (97.78 g, 0.44 mol) of diethyl phthalate in 170 mL of anhydrous tetrahydrofuran (THF) is added dropwise via the addition funnel over 1.5 hr with efficient mechanical stirring, at a rate of addition adjusted to maintain a gentle reflux. After the addition is complete, the mixture is heated to reflux by means of a heating mantle for 1.5 hr. The mechanically stirred reaction mixture is then cooled to $\approx 0^\circ\text{C}$ in an ice-water bath, and quenched by cautious sequential addition of 21 mL of water, 21 mL of aqueous 15% sodium hydroxide solution, and 63 mL of water. While stirring is continued, the mixture is held for 30 min at 0°C then allowed to warm to room temperature. The resulting white solids are collected by vacuum filtration and washed on the filter using a total of 1 L of ether in 100-mL portions. Concentration of the filtrate, under reduced pressure, affords 56.64 g (93%) of 1,2-benzenedimethanol as a white solid, mp $62\text{--}64^\circ\text{C}$, which is sufficiently pure for further transformation.

A priori, la transformation consomme quatre équivalents d'ions hydrure par mole de diester, on observe donc que les auteurs ont travaillé avec un léger excès de réducteur, ce qui est la norme dans ce genre de transformation. Les solides formés lors de l'hydrolyse basique sont de l'hydroxyde d'aluminium $\text{Al}(\text{OH})_3$ et de l'hydroxyde de lithium LiOH .

Dans le cas d'esters acétiques MeCOOR_1 , souvent préparés dans l'optique d'une protection temporaire du groupe hydroxyle de l'alcool R_1OH , la réduction par LiAlH_4 conduit à l'éthanol et à l'alcool R_1OH . On dispose donc d'une méthode complémentaire à la saponification pour régénérer cet alcool, comme le montre l'exemple de la figure 36.54 [*Organic Syntheses* 1996, 73, 1; DOI :10.15227/orgsyn.073.0001].

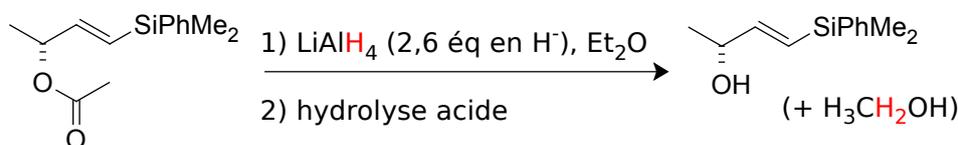


FIGURE 36.54 – Réduction d'un ester par le tétrahydroaluminate de lithium

On notera, dans ce protocole, l'excès important de réactif réducteur utilisé (plus de 2,6 équivalents d'ions hydrure potentiels) et l'hydrolyse réalisée en milieu acide, certes relativement dangereuse mais sans doute plus compatible avec les espèces présentes et permettant de ne pas former d'hydroxydes métalliques insolubles.

⚠ REMARQUE – Rappelons que LiAlH_4 est un réactif très virulent, dangereux à manipuler, qui réagit très violemment avec l'eau et même avec l'air humide (il s'y enflamme spontanément...). Il convient donc de réaliser l'hydrolyse avec précautions, compte tenu de la présence d'un excès de réactif. Par ailleurs, l'usage de solvants **rigoureusement anhydres**, de produits secs et distillés, et d'une atmosphère inerte s'imposent.

36.8.1.2 Mécanisme ultra-schématique de la transformation

Le mécanisme de la réaction est complexe. Il se forme des hydroxoaluminates de lithium complexes et nous n'en envisagerons qu'une vision extrêmement schématique, représentant l'espèce réductrice AlH_4^- par un simple ion hydrure nucléophile H^- (alors que l'ion hydrure présent dans l'hydrure de sodium ou même l'hydrure de lithium ne possède aucun caractère nucléophile, en dépit d'une éventuelle assistance électrophile par l'ion lithium!) et ignorant le rôle des ions lithium et la formation des complexes précédemment évoqués.

Compte tenu du produit obtenu, nous imaginons, comme pour la réaction entre un organomagnésien et un ester, une addition nucléophile de l'ion hydrure sur le groupe carbonyle de l'ester, suivie de l'élimination d'un ion alcoolate et d'une seconde addition d'un ion hydrure sur l'aldéhyde intermédiairement obtenu. L'hydrolyse du milieu réactionnel permet alors la formation des deux alcools RCH_2OH et R_1OH .

Les transferts de doublets correspondants et les intermédiaires réactionnels sont représentés sur la figure 36.55.

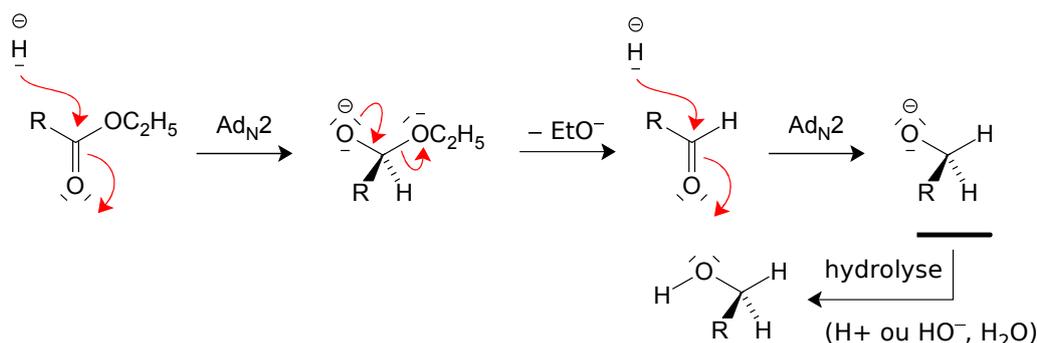


FIGURE 36.55 – Mécanisme schématisé de réduction d'un ester par le tétrahydroaluminate de lithium

Bien entendu, l'ion lithium intervient par son acidité de LEWIS à la fois comme activateur électrophile du groupe carbonyle de l'ester, en se complexant sur l'atome d'oxygène d'icelui, et en améliorant l'aptitude nucléofuge de l'ion alcoolate (la complexation de l'ion lithium par un éther-couronne supprime toute réactivité nucléophile à LiAlH_4 !).

On notera que l'aldéhyde intermédiaire étant plus électrophile que l'ester introduit, il semble impossible de s'arrêter au stade d'une monoréduction, sauf si l'intermédiaire tétragonal formé lors de la première addition nucléophile ne peut pas évoluer.

36.8.1.3 Complément (non exigible)

Le tétrahydroaluminate de lithium étant un réactif très virulent, dangereux à manipuler, peu soluble dans les solvants organiques usuels et très peu sélectif, de nombreux réactifs de substitution ont été développés pour le remplacer. Nous ne citerons que :

- le tétrahydroborate de lithium LiBH_4 , soluble dans l'éthoxyéthane et le THF et beaucoup plus virulent que son analogue sodé NaBH_4 qui, en solution éthanolique, ne réduit que les aldéhydes et les cétones ;
- l'hydruure de diisobutylaluminium $\text{H}-\text{Al}(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_2$, connu par son acronyme DiBAL-H, composé soluble dans l'éthoxyéthane, le THF et le dichlorométhane, qui possède l'immense avantage de ne délivrer qu'un ion hydruure par équivalent molaire de réactif et qui, de surcroît, est un excellent acide de LEWIS (l'atome d'aluminium y est déficient en électrons), permettant l'activation électrophile du groupe carbonyle de l'ester.

Pour ces multiples raisons, ce dernier est de plus en plus souvent utilisé à la place de LiAlH_4 , comme en témoigne l'exemple de la figure 36.56 [*Organic Syntheses* 2014, 91, 322; DOI :10.15227/orgsyn.091.0322].

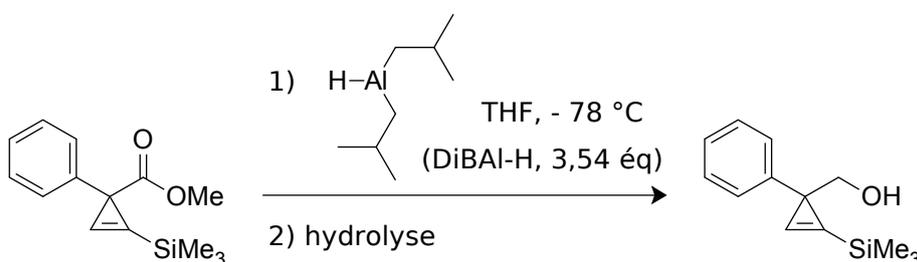


FIGURE 36.56 – Réduction d'un ester en alcool primaire par le DiBAL-H (plus de deux équivalents molaires !)

On notera la très basse température mise en œuvre ($\theta = -78^\circ\text{C}$) qui, contrairement à ce qu'on peut lire parfois, ne permet pas (ici !) d'assurer une monoréduction en aldéhyde... Il faut dire que le réducteur est introduit à raison de 3,5 équivalents molaires, soit un large excès par rapport à la quantité nécessaire pour la réduction en aldéhyde ! Les spécialistes ont vérifié que, même à cette température, la réduction de l'ester est instantanée...

36.8.2 De l'acide carboxylique à l'alcool primaire : réduction

Tout comme les esters, les acides carboxyliques peuvent être réduits en alcools primaires par le tétrahydroaluminate de lithium. En voici un exemple figure 36.57 [*Organic Syntheses* **2008**, 85, 158; DOI :10.15227/orgsyn.085.0158].

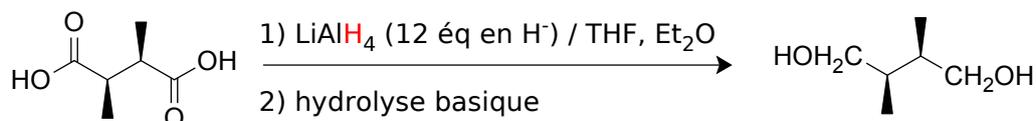


FIGURE 36.57 – Réduction d'un acide carboxylique en alcool primaire par LiAlH_4

Les auteurs notent un intense dégagement gazeux lors de l'addition (lente et prudente!) de la solution de l'acide carboxylique à la suspension de tétrahydroaluminate de lithium. Celui-ci est du dihydrogène, issu de la réaction de l'hydrure avec l'acide. Il se forme donc un carboxylate de lithium, encore moins électrophile que l'acide introduit et, de surcroît, peu soluble dans le milieu réactionnel, ce qui ralentit encore l'addition nucléophile de l'hydrure sur le groupe carboxyle... On comprend donc la longueur de la période de reflux (12 heures!). On observera aussi l'utilisation du réactif de réduction en grand excès (6 équivalents molaires d'ions hydrure sont nécessaires, environ 12 sont introduits...).

Par conséquent, on préférera souvent transformer au préalable l'acide carboxylique en ester (méthylique, éthylique voire benzylique), plus réactif et soluble dans le milieu, ou utiliser un réactif plus spécifique comme le borane BH_3 , sous forme de complexe borane - THF ou borane - diméthylsulfure. Voici ainsi figure 36.58 un magnifique exemple illustrant la chimiosélectivité du borane vis-à-vis du groupe carboxyle (et celle du tétrahydroborate de lithium vis-à-vis du groupe carboéthoxy).

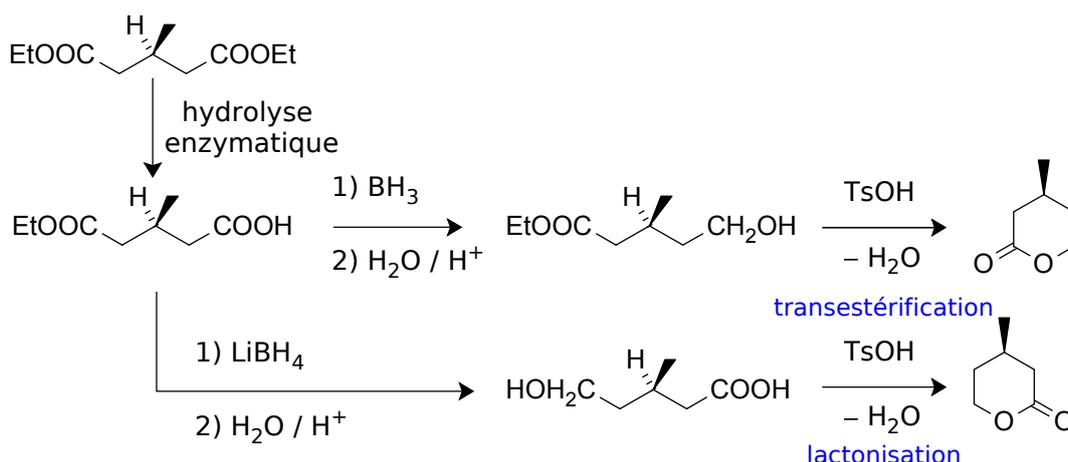


FIGURE 36.58 – Stratégie de synthèse illustrant la chimiosélectivité de deux réactifs de réduction, d'après CLAYDEN *et al.*

Une hydrolyse énantiosélective du diester achiral, réalisée en présence d'un enzyme (catalyseur chiral qui distingue les deux sites électrophiles énantiotopiques), permet la désymétrisation du réactif et la formation exclusive du monoacide précurseur des deux lactones finales. La réduction chimiosélective de l'un des groupes COOEt ou COOH permet, après cyclisation par transestérification ou par estérification intramoléculaire, d'obtenir l'un ou l'autre des deux énantiomères de la lactone.

36.8.3 Complément : de l'acide carboxylique à l'aldéhyde (non exigible)

Plusieurs stratégies sont envisageables, selon notamment la quantité de réactif à transformer. De très nombreuses méthodes ont été développées par les chercheurs au fil du temps, il n'est pas question d'être exhaustif et seules trois méthodes couramment utilisées en synthèse organique seront présentées.

La méthode la plus simple consiste à transformer l'acide carboxylique en ester, réduire ce dernier en alcool primaire par LiAlH_4 ou le DiBAL-H (en utilisant au moins deux équivalents molaires de ce réactif) et à oxyder l'alcool en aldéhyde par l'un des nombreux oxydants sélectifs mis au point par les spécialistes (réactif de SWERN, de DESS-MARTIN, de COREY-SUGGS, etc.) – le secret de ces réactifs étant d'être mis en œuvre en milieu non aqueux. Chacune des trois étapes s'effectue en général avec un rendement dépassant 95 %, avec une sélectivité quasi parfaite, ce qui rend la méthode très efficace.

Voici figure 36.59 un exemple d'une telle stratégie [*Organic Syntheses* **1999**, 76, 110; DOI :10.15227/orgsyn.076.0110]. On notera la protection (simultanée à l'estérification) du groupe amino NH₂ de la phénylalanine sous forme d'amine tertiaire dibenzyle (il est possible de libérer le groupe NH₂ par hydrogénolyse) et la formation de l'ester benzylique dans des conditions peu classiques, par un mécanisme de type B_{Al}2 mettant en jeu une coupure alkyle. La méthode d'oxydation mise en jeu pour la formation de l'aldéhyde est celle de SWERN.

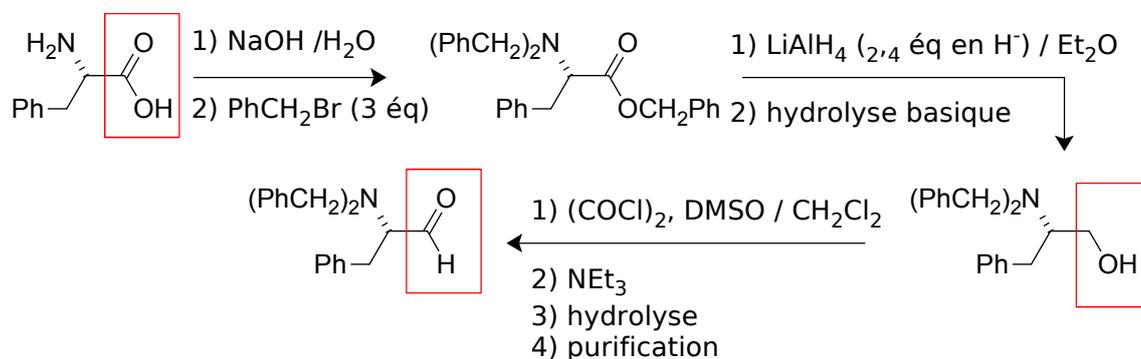


FIGURE 36.59 – Stratégie de passage d'un acide carboxylique à un aldéhyde, en trois étapes

Une autre possibilité consiste à réduire un amide de WEINREB, aisément accessible à partir de l'acide carboxylique RCOOH (voir page 34). La réduction par le tétrahydroaluminat de lithium dans l'éthoxyéthane, suivie d'une hydrolyse en milieu légèrement acide, conduit à un α-aminoalcool RCH(OH)NHOCH₃ qui se transforme spontanément en aldéhyde et en ion méthoxyammonium [figure 36.60, *Organic Syntheses* **1989**, 67, 69; DOI :10.15227/orgsyn.067.0069].

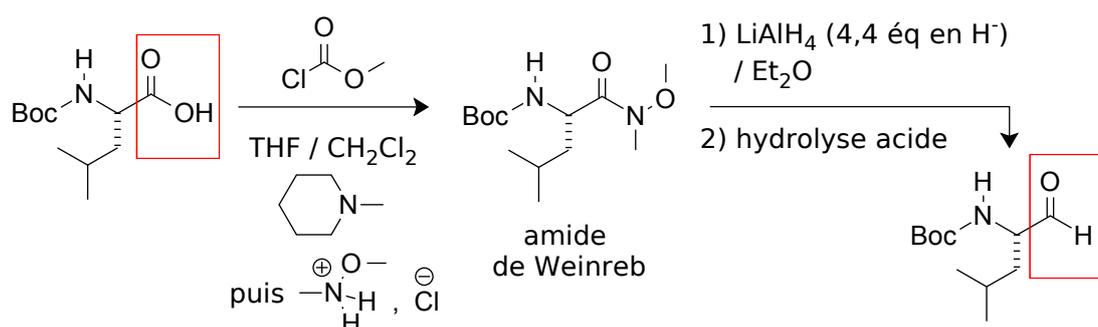


FIGURE 36.60 – Stratégie de passage d'un acide carboxylique à un aldéhyde, en deux étapes

On notera la chimiosélectivité de l'hydrure, qui ne réduit que le groupe le plus électrophile. Boc est le groupe *tert*-butoxycarbonyl tBuOC(=O), groupe protecteur classique des amines.

Dans certains cas, notamment lorsque la quantité d'ester RCOOR₁ à réduire est relativement faible, il est possible de transformer directement l'ester en aldéhyde en utilisant **un seul** équivalent molaire de DiBAL-H, mais à la condition expresse de maintenir l'ensemble du milieu réactionnel à une température très basse (inférieure à -70 °C) et de travailler en solvant non complexant de l'aluminium (hexane, dichlorométhane). Dans ces conditions, l'intermédiaire tétragonal issu de la première addition nucléophile, sel complexe d'aluminium, ne peut pas éliminer l'alcoolate R₁O⁻ et la réaction s'arrête. Une hydrolyse complexe permet alors d'obtenir l'hémiacétal instable RCH(OH)OR₁ qui se décompose, dans les conditions opératoires, en l'aldéhyde RCHO et en l'alcool R₁OH.

Voici figure 36.61 un exemple d'une telle stratégie [*Organic Syntheses* **2002**, 79, 59; DOI :10.15227/orgsyn.079.0059].

Signalons que la réaction est plus efficace quand l'ester est cyclique. Il se forme alors un hémiacétal (encore appelé lactol) qui, dans la plupart des cas, n'est pas isolé et transformé immédiatement (il réagit, par exemple, avec un ylure de phosphonium, comme nous le verrons en exercice).

*
* *

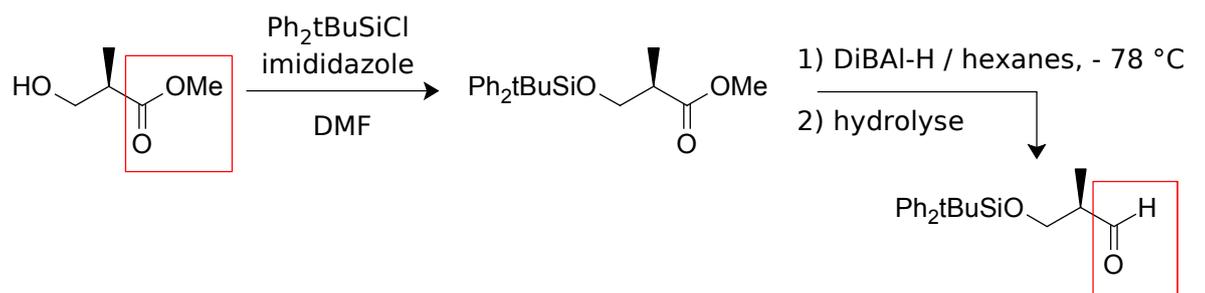


FIGURE 36.61 – Stratégie de passage d'un ester à un aldéhyde, en une étape