

Chapitre ORG 10

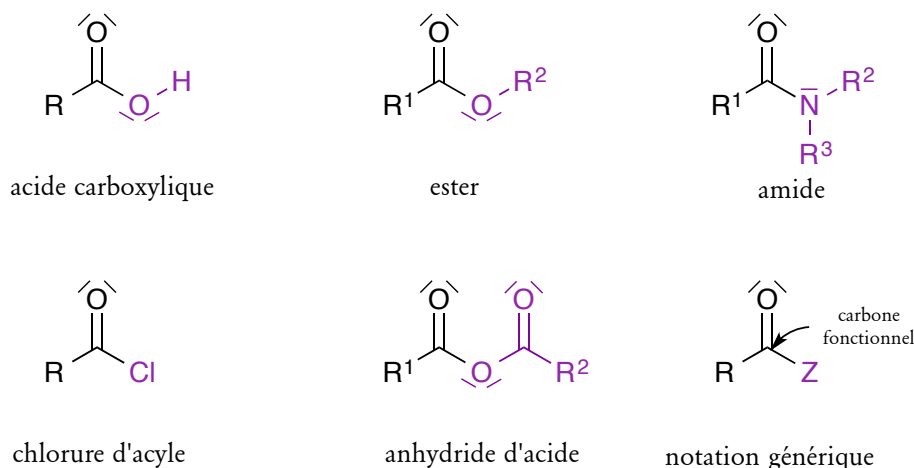
Addition nucléophile suivie d'élimination

Sommaire

- I. Réactivité du groupe carboxyle**
 - I.1. Addition nucléophile ...
 - I.2. ... suivie d'élimination
 - I.3. Activation du groupe carboxyle
 - II. Interconversion de fonctions**
 - II.1. Synthèse des esters
 - II.2. Synthèse des amides
 - II.3. Synthèse des acides carboxyliques
 - III. Applications**
 - III.1. Protection de fonctions
 - III.2. Polymérisation
 - III.3. Synthèse peptidique
 - IV. Réaction d'un organomagnésien mixte sur un ester**
 - V. Réduction des esters en alcools primaires**
-

La polarisation de la liaison double carbone-oxygène entraîne une réactivité électrophile sur l'atome de carbone, comme étudié pour les composés carbonyles (aldéhydes et cétones) : addition nucléophile d'un organomagnésien mixte, acétalisation, réduction en alcool.

Dans ce chapitre, nous allons étudier la réactivité de composés qui possèdent aussi une liaison double carbone-oxygène, mais pour lesquels l'atome de carbone est également relié par une liaison simple à un hétéroatome (oxygène, azote, chlore, dans les réactions étudiées). Les familles associées sont représentées figure suivante.

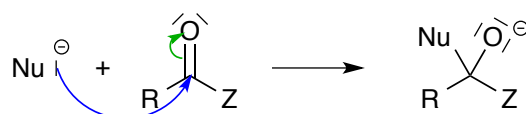


Ces fonctions dérivent des acides carboxyliques, les composés sont donc couramment appelés "dérivés carboxylés". Comme l'atome de carbone fonctionnel établit formellement 3 liaisons carbone-hétéroatome (en pratique une liaison double et une liaison simple), le terme de "fonction trivalente" est également rencontré.

I. Réactivité du groupe carboxyle

I.1. Addition nucléophile ...

La présence d'une liaison double carbone-oxygène entraîne l'électrophilie de cet atome de carbone, comme pour les aldéhydes et cétones. En notant Nu^- le nucléophile, la réaction étudiée est représentée figure suivante



La question qui se pose est de déterminer l'effet du groupe Z sur cette réactivité : comment l'électrophilie de l'atome de carbone est-elle modifiée lors du passage d'un ester à un chlorure d'acyle, par exemple ? Pour répondre à cette question nous disposons de deux méthodes :

- comparer les énergies des orbitales basses vacantes (BV),
- étudier les **effets électroniques** (inductifs et mésomères).

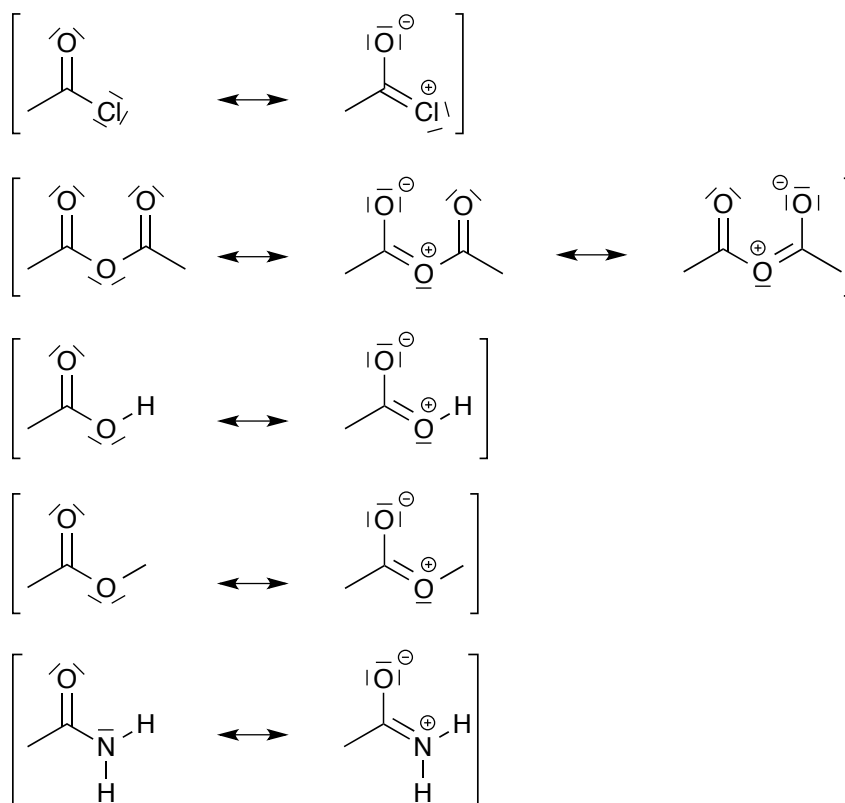
La base de données OrbiMol¹ fournit les énergies des BV indiquées tableau suivant. Pour chacune de ces orbitales, c'est bien l'atome de carbone fonctionnel qui possède le plus grand coefficient, conformément à ce que nous pouvons supposer de la réactivité.

1. <http://www.lct.jussieu.fr/pagesperso/orbimol>, OrbiMol P. Chaquin et F. Fuster, Laboratoire de Chimie Théorique (LCT), UPMC Univ Paris 06 - UMR CNRS 7616, Paris (France), 2012.

Famille	Chlorure d'acyle	Anhydride d'acide	Acide carboxylique	Ester	Amide
Exemple					
E(BV) (eV)	0,194	0,286	0,975	1,103	1,631

La réaction est d'autant plus rapide que la BV est basse en énergie, donc le chlorure d'acyle et l'anhydride d'acide sont les plus électrophiles, suivis de l'acide carboxylique, l'ester et enfin l'amide, beaucoup moins réactif.

Pour retrouver ses résultats, et donner des éléments de rationalisation, il est possible d'étudier les effets électroniques. Le groupe Z débute par un hétéroatome qui peut exercer un effet inductif, mais aussi mésomère (il possède toujours au moins un doublet non liant). Ecrivons donc les formes limites de résonance correspondantes.



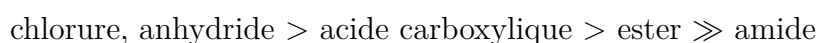
L'atome de chlore est le moins donneur parmi le chlore, l'oxygène et l'azote. La deuxième forme mésomère pour le chlorure d'acyle est donc très peu contributive. Le chlore n'exerce donc quasiment pas d'effet mésomère donneur, mais exerce un effet inductif attracteur, ce qui accroît le déficit électronique sur l'atome de carbone. Le chlorure d'acyle est l'espèce la plus réactive.

Au contraire, l'atome d'azote exerce un effet mésomère donneur plus important que l'oxygène. En d'autres termes, la deuxième forme pour l'amide est plus contributive que les formes équivalentes oxygénées. Cet effet mésomère donneur diminue le déficit électronique sur l'atome de carbone, qui est donc moins électrophile. L'amide est l'espèce la moins réactive, comme prévu par l'énergie de la BV.

Pour les composés oxygénés, il faut comparer la disponibilité du doublet non liant de l'atome d'oxygène donneur. Dans l'anhydride ce doublet est partagé entre l'effet mésomère donneur sur l'atome de carbone de gauche et celui de l'atome de droite. Donc il exerce en moyenne un effet plus faible sur chacun d'entre eux. L'atome de carbone de l'anhydride est donc plus déficitaire que celui de l'ester ou de l'acide. L'anhydride est donc l'espèce la plus réactive parmi les trois espèces oxygénées.

Pour l'ester et l'acide carboxylique la différence est faible, mais nous avons indiqué dans le chapitre ORG 08 que les chaînes alkyles se comportent comme donneuses d'électrons. L'atome de carbone fonctionnel de l'ester est donc moins appauvri en électrons que celui de l'acide carboxylique. L'ester est moins électrophile que l'acide carboxylique.

L'étude des effets électroniques fournit donc les mêmes conclusions que l'énergie des BV. L'ordre d'électrophilie est le suivant :



En pratique pour une synthèse pour laquelle l'acide carboxylique n'est pas assez électrophile, il faudra le remplacer par le chlorure d'acyle ou l'anhydride d'acide équivalent.

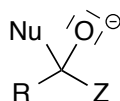
♥ A retenir

Les chlorures d'acyles et les anhydrides d'acides sont les composés carboxylés les plus réactifs. Au contraire il est très difficile de faire réagir les amides.

Application 1 Classer ces composés par ordre croissant d'électrophilie : chlorure de propanoyle, propanamide, propanoate d'éthyle.

I.2. ... suivie d'élimination

Le produit d'addition nucléophile est rappelé figure suivante.



Il faut alors se poser la question de l'évolution de cette espèce. Quatre possibilités sont envisageables :

- reformation d'une liaison double carbone-oxygène et rupture de la liaison carbone-nucléophile,
- reformation d'une liaison double carbone-oxygène et rupture de la liaison carbone-R,
- reformation d'une liaison double carbone-oxygène et rupture de la liaison carbone-Z,
- réaction d'un doublet non liant de l'oxygène avec une autre espèce (proton, ...).

Rompre la liaison carbone-nucléophile est généralement possible, les nucléophiles étant oxygénés ou azotés. Cela correspond à la transformation inverse de la formation, ce qui va justifier l'emploi d'une double flèche. Rompre la liaison carbone-R est difficile puisqu'il s'agit d'une liaison carbone-carbone. Rompre la liaison carbone-Z- et former Z^- est possible, et sera privilégié

par la suite. En effet, la réaction avec une autre molécule (quatrième possibilité) est moins favorable dans les conditions opératoires.

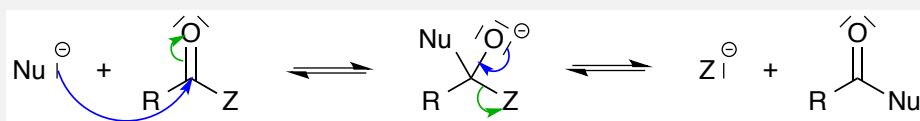
Les groupes Z^- à éliminer sont :

- l'ion chlorure Cl^- pour les chlorures d'acyle,
- l'ion carboxylate $R^2CO_2^-$ pour les anhydrides d'acide,
- l'ion hydroxyde HO^- pour les acides carboxyliques,
- l'ion alcoolate RO^- pour les esters,
- l'ion amidure NH_2^- pour les amides.

Les composés carboxylés vont donc suivre un mécanisme spécifique : **addition nucléophile suivie d'élimination** du groupe Z^- , comme indiqué figure suivante. L'emploi d'une double flèche pour chacune des étapes vient du fait que le groupe partant Z^- peut également jouer le rôle de nucléophile.

♥ A retenir

Les composés carboxylés réagissent selon un mécanisme d'addition nucléophile suivie d'élimination.



Nous avons conclu précédemment que pour l'étape d'addition nucléophile, les chlorures d'acyle et les anhydrides d'acide sont les plus réactifs, et que les amides au contraire réagissent difficilement. Intéressons-nous maintenant à l'étape d'élimination du groupe Z .

Il est observé expérimentalement que **l'aptitude nucléofuge augmente quand le groupe partant est une base de plus en plus faible**. Ceci peut se comprendre dans le sens où une base est d'autant plus faible qu'elle est stable, et qu'un groupe part d'autant plus facilement qu'il est stable. Récapitulons les pK_a des espèces mises en jeu pour les groupes partants.

Acide	HCl	R^2CO_2H	H_2O	ROH	NH_3
Base	Cl^-	$R^2CO_2^-$	HO^-	RO^-	NH_2^-
pK_a	acide fort	4 à 5	14	16 à 20	33

L'ordre de réactivité pour l'étape d'élimination est donc :

chlorure, anhydride > acide carboxylique, ester \gg amide

Cet ordre est identique à celui obtenu pour l'étude de l'addition nucléophile. Nous pouvons donc en tirer la même conclusion pour l'ensemble addition nucléophile + élimination. Pour que la réaction ait lieu dans le sens direct, il faut donc que **Nu^- soit meilleur nucléophile et moins bon groupe partant que Z^-** .

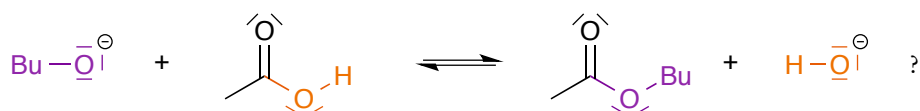
♥ A retenir

Pour les mécanismes d'addition nucléophile + élimination, les chlorures d'acyle et les anhydrides d'acide sont les dérivés d'acide les plus réactifs, puis viennent les esters. Les amides sont les moins réactifs.

Application 2 Est-il possible de former un chlorure d'acyle (exemple : $\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{Cl}$) par dissolution de chlorure de sodium dans l'acide carboxylique correspondant (exemple : $\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{OH}$) ?

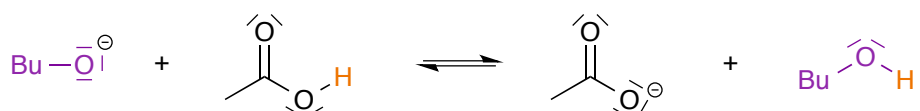
I.3. Activation du groupe carboxyle

Nous savons maintenant comment réagissent les acides carboxyliques et leurs dérivés. Essayons donc de créer notre première synthèse : comment produire de l'éthanoate de butyle à partir de l'acide éthanoïque ? Il s'agit de remplacer le groupe $-\text{OH}$ de l'acide éthanoïque par $-\text{OBu}$. L'idée pourrait être d'utiliser l'ion butanolate BuO^- , bon nucléophile, comme indiqué figure suivante.

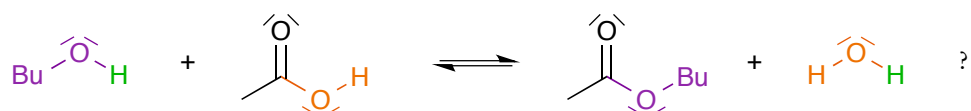


Application 3 Identifier la difficulté qui fait que cette stratégie ne fonctionne pas.

Du point de vue de l'électrophilie et de l'aptitude nucléofuge cette réaction semble plutôt favorable. Elle est toutefois vouée à l'échec expérimentalement : la réaction privilégiée est la réaction acido-basique entre l'alcoolate ($\text{p}K_{\text{a}} \approx 16$) et l'acide carboxylique ($\text{p}K_{\text{a}} \approx 5$). L'ion carboxylate obtenu n'est pas électrophile du fait du fort effet mésomère donneur de l'oxygène chargé négativement.



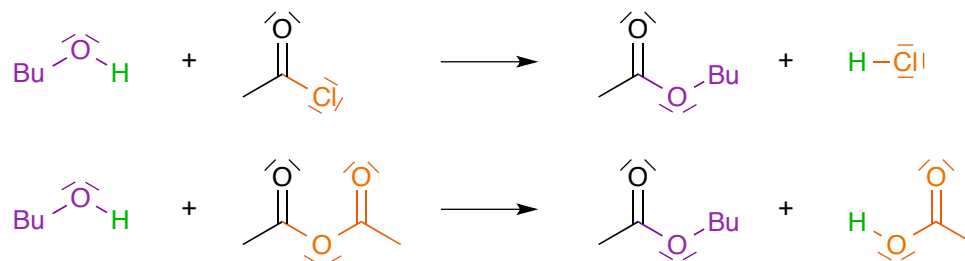
Le problème vient du fait que le nucléophile utilisé est aussi une base. Essayons donc d'utiliser un nucléophile neutre : le butan-1-ol. Les alcools ne sont pas basiques (le $\text{p}K_{\text{a}}$ associé au couple $\text{ROH}_2^+/\text{ROH}$ est de l'ordre de -4), la réaction acido-basique est donc évitée. La nouvelle proposition est indiquée figure suivante.



Application 4 Identifier la difficulté qui fait que cette stratégie peut être améliorée.

Le problème réside maintenant dans le fait que la transformation est lente, le butan-1-ol étant un nucléophile faible et l'acide éthanoïque un électrophile faible. L'activation du nucléophile étant complexe du fait de la réaction acido-basique parasite, nous allons étudier **comment activer l'électrophilie du groupe carboxyle**.

La première piste est de **remplacer l'acide carboxylique par un chlorure d'acyle ou un anhydride d'acide** (on parle alors d'activation *ex situ.*), puisque nous avons vu que ces deux derniers étaient des meilleurs électrophiles (voir figure suivante). En pratique la réaction inverse n'est pas observée, d'où l'emploi d'un simple flèche.

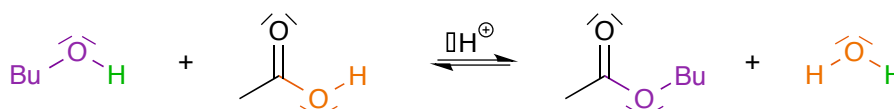


Remarque

Les chlorures d'acyle peuvent être formés à partir de l'acide carboxylique en le faisant réagir avec le chlorure de thionyle SOCl_2 , les anhydrides peuvent être formés par déshydratation intermoléculaire des acides carboxyliques.

Application 5 Quels réactifs choisir pour la synthèse du propanoate d'éthyle ?

La deuxième piste est d'utiliser une **catalyse acide**, par analogie avec l'acétalisation. L'acide carboxylique se protone peu, mais les molécules protonées réagissent avec l'alcool, ce qui déplace en permanence l'équilibre de protonation. La réaction reste toutefois équilibrée, comme indiqué figure suivante. Cette réaction réalisée avec de l'acide sulfurique comme catalyseur conduit à un rendement de 70 % en ester².



Complément

D'autres méthodes existent : formation d'un anhydride *in situ*, activation biochimique. Elles feront l'objet d'une banque de réaction dans l'énoncé le cas échéant.

♥ A retenir

Deux méthodes principales permettent d'activer le groupe carboxyle :

- *ex situ* par utilisation d'un chlorure d'acyle ou d'un anhydride d'acide,
- *in situ* par protonation,

2. J. Clayden *et al.*, *Chimie organique*, 1^{ère} éd., De Boeck, 2003, page 311.

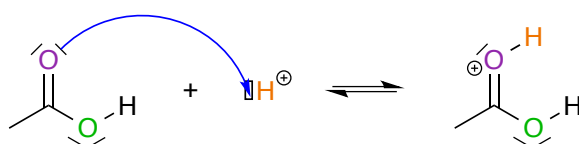
II. Interconversion de fonctions

Dans cette partie, nous allons explorer la conversion entre fonctions trivalentes : synthèse d'esters, d'amides et d'acide carboxyliques.

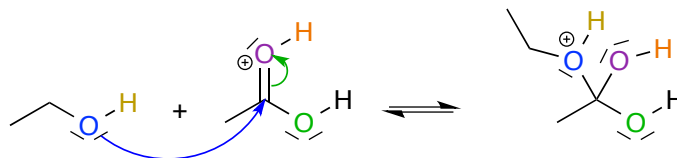
II.1. Synthèse des esters

Pour commencer, nous allons nous intéresser à la formation d'esters par réaction entre un acide carboxylique et un alcool, sous catalyse acide. Le produit étant un ester, cette réaction est couramment appelée **estérification**.

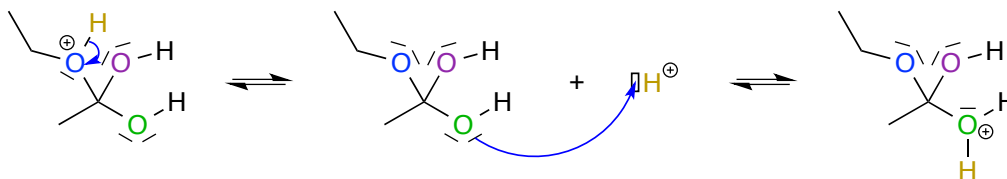
La première étape est la protonation du groupe carboxyle pour augmenter son électrophilie, le but de l'introduction du catalyseur, comme indiqué figure suivante. Il serait également envisageable que ce soit l'autre atome d'oxygène qui se protone, mais cela ne conduit pas à une réaction par la suite.



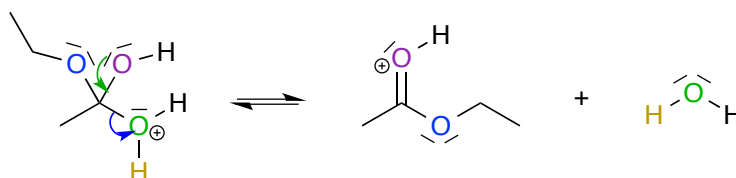
La forme protonée obtenue est suffisamment électrophile pour que l'alcool, nucléophile faible, effectue une addition nucléophile. La transformation inverse est également envisageable, d'où l'utilisation d'une double flèche.



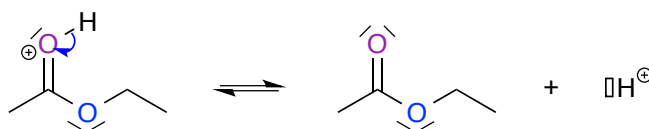
L'atome d'oxygène protoné se stabilise en libérant l'atome d'hydrogène sous la forme d'un proton. S'agissant d'une étape acido-basique nous pouvons à nouveau utiliser une double flèche. Le proton libéré peut alors se fixer sur un autre atome d'oxygène. L'ensemble de ce processus de ce transfert intramoléculaire de proton est appelé **prototropie**.



La prototropie a permis la formation d'un bon groupe partant : une molécule d'eau. L'étape suivante est donc l'élimination de l'eau, en cohérence avec le mécanisme d' "addition nucléophile suivie d'élimination" indiqué de manière générale (la prototropie, bien qu'essentielle, peut être considérée comme secondaire du point de vue de la chimie organique). Ce départ de la molécule d'eau est assisté par un doublet non liant d'un atome d'oxygène, qui stabilise la lacune ainsi formée.



La dernière étape est la régénération du catalyseur acide, par déprotonation de l'atome d'oxygène.



Remarque

Ce mécanisme n'est valable que pour les alcools primaires et secondaires. Les alcools tertiaires peuvent donner lieu à un carbocation stable ce qui modifie le mécanisme.

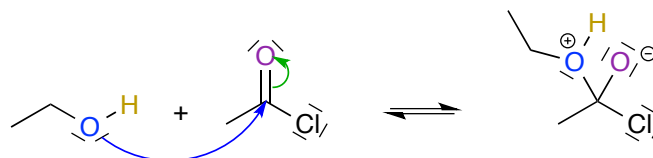
Toutes les étapes du mécanisme précédent sont équilibrées. La réaction d'estérification à partir d'un acide carboxylique et d'un alcool en milieu acide est donc **limitée**. Elle est par ailleurs **athermique** (la température est sans effet sur la composition à l'équilibre) car les liaisons formées et rompues sont les mêmes (une liaison simple carbone-oxygène, une liaison simple oxygène-hydrogène), et **lente**. Pour favoriser la formation des produits, il est possible d'utiliser un excès d'un des réactifs (en tenant compte de la sécurité, de l'impact environnemental, et du coût) ou d'éliminer l'eau à l'aide d'un appareil de Dean-Stark (voir le chapitre TRF 10).

♥ A retenir

La formation d'ester par réaction entre un acide carboxylique et un alcool est possible en milieu acide, par un mécanisme d'addition nucléophile suivie d'élimination. La réaction étant limitée, il faut utiliser un excès de réactif ou éliminer l'eau formée à l'aide d'un appareil de Dean-Stark.

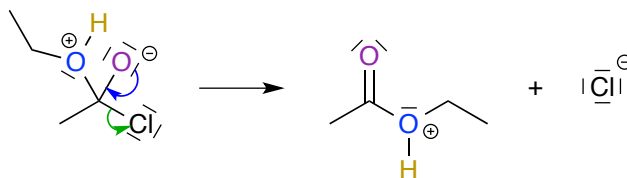
Application 6 Est-il envisageable d'utiliser une catalyse basique ?

L'autre méthode d'activation envisageable est l'utilisation d'un chlorure d'acyle ou d'un anhydride d'acide. Ces deux composés étant très électrophiles, il n'est pas nécessaire d'employer de catalyseur. La première étape du mécanisme est donc directement l'addition nucléophile de l'alcool.

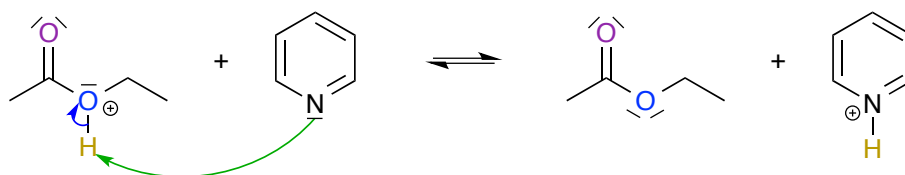


Application 7 Comment peut évoluer le produit obtenu ?

L'évolution privilégiée est l'élimination de l'ion chlorure. La réaction inverse est très peu probable du fait du faible caractère nucléophile de l'ion chlorure.



La dernière étape est la déprotonation de l'atome d'oxygène. Pour cela une base faible est introduite dans le milieu, dans le cas du chlorure d'acyle : dans le cas contraire HCl serait formé et provoquerait des vapeurs toxiques. Les bases généralement utilisées sont la triéthylamine NEt_3 et la pyridine, représentée sur la figure suivante.



Application 8 Rappeler pourquoi il n'était pas possible d'introduire une base pour l'estérification à partir de l'acide carboxylique.

Remarque

Il ne faut pas utiliser la soude qui provoque la destruction du chlorure d'acyle (cf la suite).

Cette réaction est **totale** et **rapide**. Elle est donc à privilégier par rapport à l'estérification à partir d'un acide carboxylique. L'inconvénient majeur est la nécessité de manipuler des chlorures d'acyle, qui ont tendance à réagir rapidement avec l'eau, ou des anhydrides d'acide qui ne sont pas tous commerciaux.

♥ A retenir

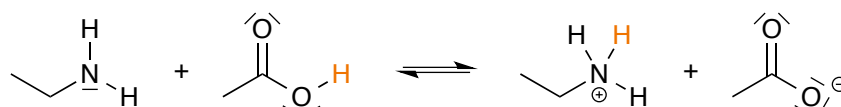
La synthèse des esters est également possible à partir des chlorures d'acyle et des anhydrides d'acide, par une réaction totale et rapide dont le mécanisme est à nouveau addition nucléophile suivie d'élimination.

Application 9 Le mécanisme est ici pour le chlorure d'acyle, mais il est tout à fait analogue pour l'anhydride d'acide. Représenter le mécanisme pour l'anhydride.

II.2. Synthèse des amides

Les amides sont les équivalents azotés des esters. Leur synthèse va donc être proche de l'estérification, mais en remplaçant l'alcool par une amine. Cette modification n'est pas sans conséquence, puisque les amines sont des bases faibles ($\text{p}K_a$ de l'ordre de 9) quand les alcools ne réagissent pas en tant que bases.

La voie de synthèse directe par réaction entre l'acide carboxylique et l'amine est à proscrire en raison de la réaction acido-basique qui se produit entre les deux espèces.



Application 10 Sachant que le $\text{p}K_a$ du couple acide carboxylique / ion carboxylate est de l'ordre de 5, calculer l'ordre de grandeur de la constante d'équilibre associée à la réaction précédente.

Dans ces conditions l'amine n'est plus nucléophile et le carboxylate très faiblement électrophile, il ne se produit donc pas de réaction d'**amidification** (formation d'amide). En pratique la réaction peut se produire à haute température, elle déplace alors l'équilibre de la figure précédente dans le sens inverse. Toutefois nous retiendrons que **la réaction directe entre un acide carboxylique et une amine n'est pas la méthode appropriée pour former un amide**.

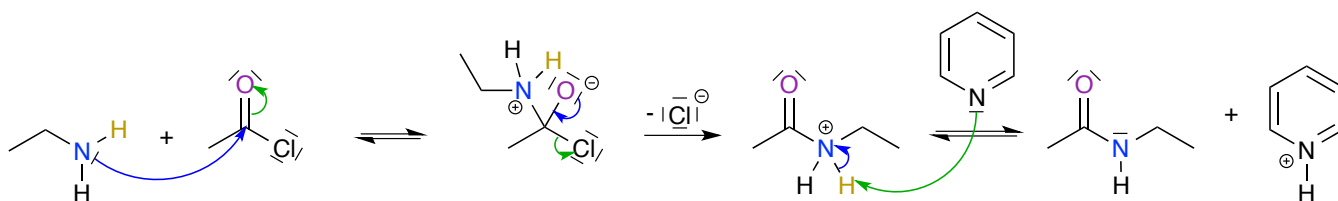
⚠ Attention !

! Amine est un mot féminin, alors qu'amide est masculin.

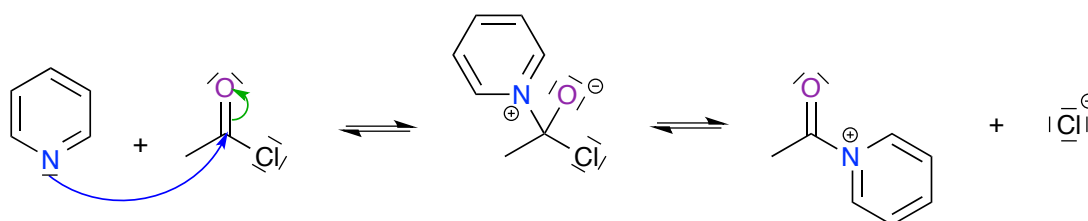
🔍 Remarque

La réaction acido-basique entre un acide carboxylique et une amine sert dans les *dédoublements racémiques* (séparation d'énantiomères), en utilisant une amine chirale énantiomériquement pure (présente sous la forme d'un seul énantiomère).

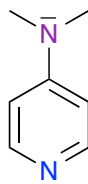
L'activation en milieu acide étant vouée à l'échec du fait de la protonation de l'amine la rendant non nucléophile, la seule technique d'activation disponible en laboratoire est l'utilisation d'un dérivé d'acide carboxylique. Ecrivons par exemple le mécanisme de la réaction entre l'éthylamine et le chlorure d'éthanoyle.



La pyridine sert à éviter la formation de HCl, et permet de maintenir le milieu basique, ce qui est indispensable pour que l'amine ne soit pas protonée (elle perd alors tout pouvoir nucléophile n'ayant plus de doublet non liant) ($pK_a(\text{ammonium}/\text{amine}) \approx 9$). La pyridine peut notamment être utilisée comme solvant. Elle joue également un rôle de **catalyseur nucléophile**, comme indiqué figure suivante.



Les amines tertiaires et la pyridine peuvent jouer un rôle catalytique car le produit de la figure précédente peut subir une réaction d'addition nucléophile suivie d'élimination de manière analogue au chlorure d'acyle. Une molécule est couramment utilisée à cet effet, notamment pour l'estérification, il s'agit de la **DMAP** (4-diméthylaminopyridine), représentée figure suivante. La DMAP réagit par l'atome d'azote du bas de la figure, le groupe amino de l'azote du haut joue le rôle de mésomère donneur.



🔍 Remarque

Les amines tertiaires, dont l'atome d'azote porte trois chaînes carbonées, ne peuvent donner lieu à la formation d'un amide, car il n'est pas possible d'effectuer la déprotonation finale en absence d'atome d'hydrogène. Cela justifie le fait que les bases utilisées pour éviter la formation de HCl soient des amines tertiaires (triéthylamine NEt_3 par exemple).

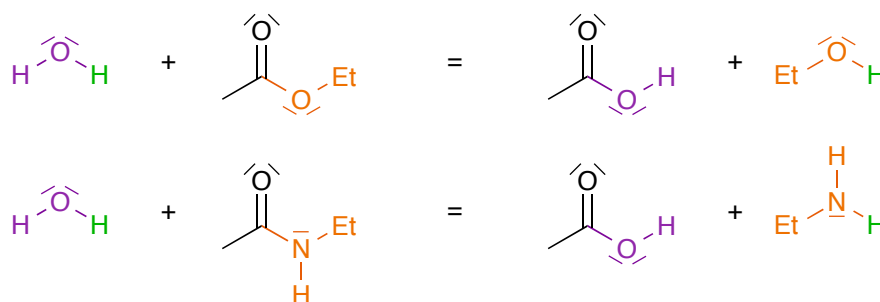
♥ A retenir

La réaction directe entre un acide carboxylique et une amine ne donne pas l'amide, sauf à haute température. La catalyse acide détruisant la nucléophilie de l'amine, l'activation adaptée est l'utilisation d'un dérivé d'acide.

II.3. Synthèse des acides carboxyliques

Nous venons de voir comment former des esters ou des amides à partir des acides carboxyliques, éventuellement via un autre dérivé d'acide (chlorure d'acyle ou anhydride d'acide). Il peut être intéressant de savoir effectuer la transformation inverse, comme nous le verrons notamment pour effectuer une protection de fonctions.

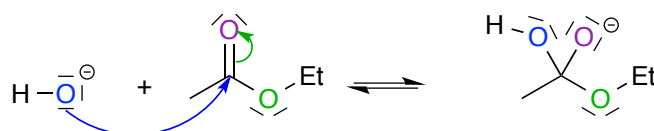
Le réactif approprié est l'eau, compte-tenu des différences entre groupes fonctionnels.



Comme il s'agit de réactions pour lesquelles l'eau sert à rompre des liaisons, elles sont appelées **hydrolyse**. Considérons tout d'abord l'hydrolyse des esters. Les esters sont des composés carboxylés peu électrophiles. Nous pourrions envisager d'activer l'électrophilie en les plaçant **en milieu acide**, c'est possible mais la réaction conduit à un état d'équilibre, pour lequel il y a environ 70 % d'ester. Il faut alors **utiliser un grand excès d'eau pour déplacer l'équilibre**. Le mécanisme est exactement l'inverse de celui de l'estérification acido-catalysée étudiée précédemment.

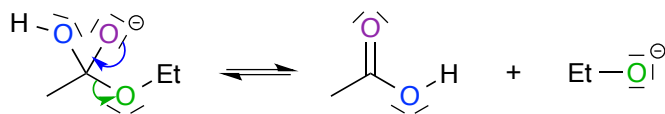
Application 11 Représenter ce mécanisme.

Il n'est par ailleurs pas possible de transformer directement l'ester en chlorure d'acyle ou en anhydride d'acide. Heureusement il existe une solution pour nous sortir de cette impasse : envisageons d'effectuer une **hydrolyse basique**. En milieu basique le nucléophile est non pas l'eau, mais l'ion hydroxyde HO^- . L'ester n'a alors pas besoin d'activation.

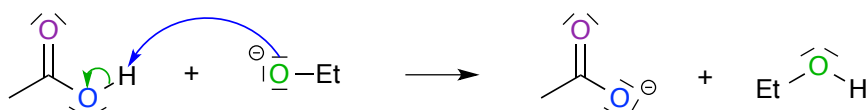


Application 12 Comment évolue l'espèce formée ?

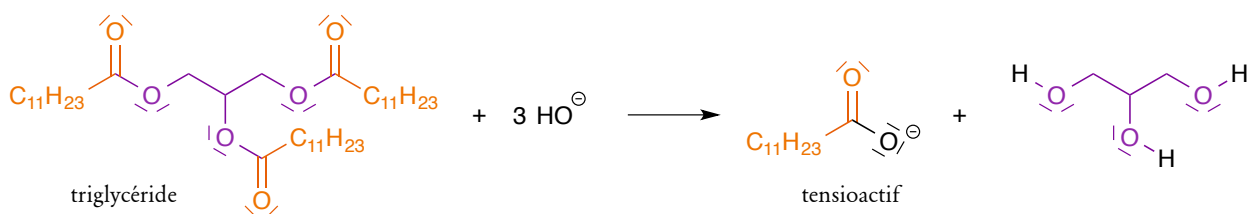
L'étape suivante est l'élimination d'un alcoolate.



La réaction pourrait sembler terminée. Mais il ne faut pas oublier de **se demander si le système est stable ou non**. Ici il s'agit du mélange d'un alcoolate ($pK_a(\text{ROH}/\text{RO}^-) \approx 16$) et d'un acide carboxylique ($pK_a(\text{RCO}_2\text{H}/\text{RCO}_2^-) \approx 5$). Il se produit donc une réaction acido-basique quantitative.



Cette dernière étape permet de déplacer les équilibres précédents, et de rendre l'hydrolyse basique des esters globalement **quantitative**. Pour obtenir l'acide il faut ensuite acidifier le milieu réactionnel. Cette réaction d'hydrolyse basique est notamment utilisée sur des esters naturels à longues chaînes carbonées, les **triglycérides**.



Les carboxylates à longues chaînes carbonées obtenus sont **amphiphiles**, c'est-à-dire que la "tête" (groupe carboxylate) chargée est soluble dans l'eau alors que la "queue" (chaîne carbonée) est soluble en phase organique. Ils sont donc utilisés comme **détergents** ou **tensioactifs**, dans les **savons** (cf STR 02), d'où le nom usuel de l'hydrolyse basique des esters : la **saponification**.

♥ A retenir

L'hydrolyse des esters en milieu acide conduit à un équilibre qu'il faut déplacer par un excès d'eau. En milieu basique, l'hydrolyse des esters, appelée saponification, est quantitative du fait de la réaction acido-basique terminale.

Les **amides** étant moins réactifs que les esters, les conditions opératoires pour réaliser leur hydrolyse sont plus dures : **milieu acide ou basique concentré, et chauffage intense**. L'hydrolyse peut fonctionner en milieu acide puisque la réaction inverse n'est pas possible : l'amine formée par élimination est protonée et n'est plus nucléophile. La réaction n'est donc pas équilibrée, contrairement au cas des esters. Les conditions restent toutefois dures : 3 heures à 100 °C dans de l'acide sulfurique à 70 % par exemple, pour un rendement en acide de 70 %³.

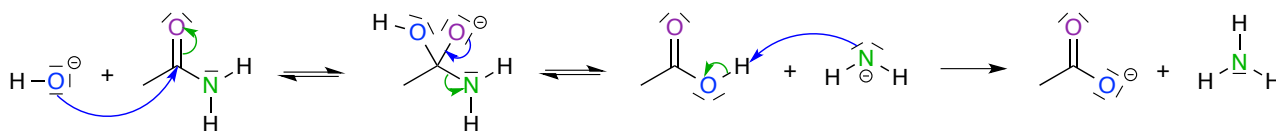
L'hydrolyse en milieu basique se fait également dans des conditions opératoires rudes : pendant 1 heure à 3 heures dans de la soude à 10 % à 100 °C pour un amide primaire, par exemple, voire des conditions plus dures pour les amides secondaires⁴. Le mécanisme diffère selon la nature de l'amide.

3. J. Clayden *et al.*, *Chimie organique*, 1^{ère} éd., De Boeck, 2003, page 293.

4. *idem*

Application 13 Proposer un mécanisme d'hydrolyse basique d'un amide primaire RCONH_2 par analogie avec la saponification.

Une proposition de mécanisme est indiquée figure suivante. Un point est choquant : le départ de l'ion amidure NH_2^- . Ce mécanisme n'est donc qu'une première approche de la réalité.



♥ A retenir

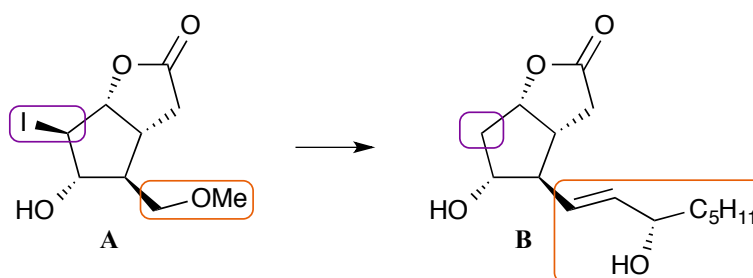
Les amides peuvent également être hydrolysés en acides carboxyliques, mais les conditions opératoires sont plus dures, tant en milieu acide qu'en milieu basique.

III. Applications

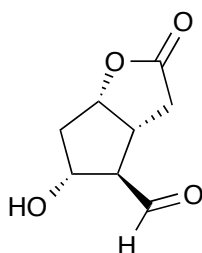
III.1. Protection de fonctions

Comme étudié dans le chapitre ORG 06 il peut être nécessaire de protéger certaines fonctions au cours de synthèses multi-étapes. Les composés carboxylés peuvent se prêter à la protection de fonction, puisque nous avons vu que nous pouvions faire une réaction, par exemple l'estérification, et la réaction inverse, par exemple la saponification, selon les conditions opératoires. La formation d'esters peut être envisagée pour la **protection du groupe hydroxyle** $-\text{OH}$, celle des amides pour la **protection du groupe amino** $-\text{NH}_2$.

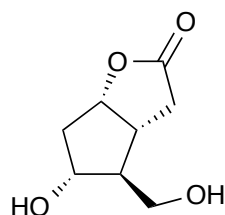
Imaginons que nous souhaitons effectuer la transformation indiquée figure suivante. Les cadres mettent en évidence les changements.



La partie avec l'atome d'iode ne pose pas vraiment de problème : il existe une réaction (radicalaire, avec de l'étain) qui permet de remplacer la liaison carbone-iode par une liaison carbone-hydrogène. Par contre le changement dans l'autre cadre est plus conséquent, il faut plusieurs étapes pour parvenir à réaliser l'intégralité des modifications. Un intermédiaire possible est l'aldéhyde suivant.



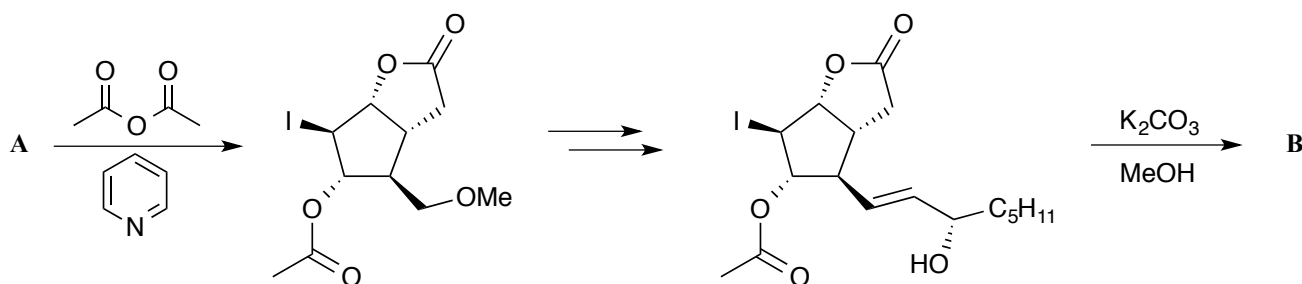
Pour forer l'aldéhyde, nous pouvons envisager une oxydation d'alcool primaire. Or il existe une méthode pour transformer -OMe en -OH. Il faut donc effectuer l'oxydation de la molécule suivante.



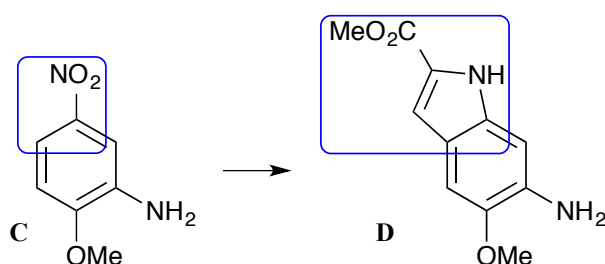
Application 14 Justifier la nécessité d'introduire une protection de fonction.

Une oxydation directe de cette espèce va conduire également à la transformation de l'alcool secondaire en cétone. D'où l'idée d'utiliser un **groupe protecteur** pour "masquer" l'alcool secondaire. Une possibilité est d'estérifier le groupe hydroxyle de départ, de faire les transformations nécessaires pour former les groupes encadrés, puis de reformer le groupe hydroxyle. Cette stratégie de synthèse a été mise en œuvre par Elias J. Corey (Prix Nobel de Chimie 1990) et ses collaborateurs pour la synthèse de la prostaglandine $F_{2\alpha}$.⁵

Le composé **A** est mis à réagir avec l'anhydride éthanoïque (noté Ac_2O) dans la pyridine (notée py), à température ambiante. En 15 minutes l'intégralité a réagi pour former l'ester représenté figure suivante. Les auteurs effectuent ensuite les transformations nécessaires pour former les parties encadrées, dont l'oxydation de l'alcool secondaire. Puis ils effectuent l'hydrolyse de l'ester à l'aide de carbonate de potassium K_2CO_3 dans le méthanol à température ambiante. La réaction est à nouveau terminée en 15 minutes. Le produit obtenu est bien **B**.



Elias J. Corey a également publié une synthèse de la méthoxatine⁶, pour laquelle une protection de fonction met en jeu un amide. Le réactif de départ est la molécule **C** de la figure suivante, l'intermédiaire cible est la molécule **D**.



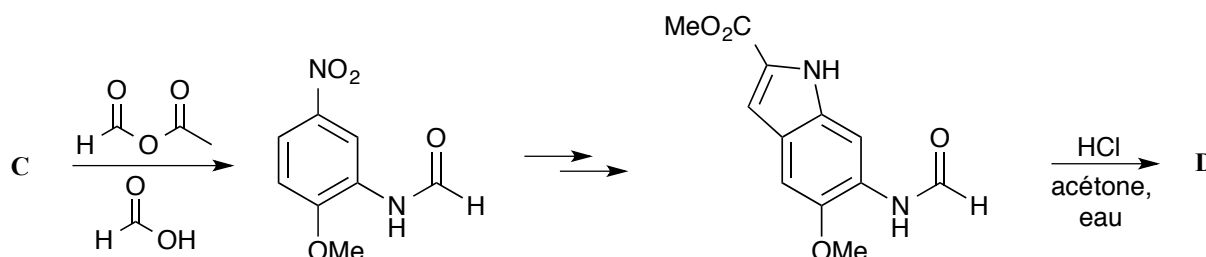
5. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 5675, synthèse disponible sur <http://www.synarchive.com/syn/8>.

6. *J. Am. Chem. Soc.* 1981, 103, 5599., synthèse disponible sur <http://www.synarchive.com/syn/223>

Pour former la partie encadrée, la stratégie consiste à transformer le groupe nitro $-\text{NO}_2$ en groupe amino $-\text{NH}_2$.

Application 15 Identifier alors le besoin en terme de protection de fonction, et proposer une stratégie.

La protection est réalisée par les auteurs avec l'anhydride méthanoïque éthanoïque dans l'acide méthanoïque en 30 minutes, avec un rendement de 95 %. Une fois la partie encadrée créée, la déprotection est effectuée en chauffant à reflux pendant une heure en présence d'acide chlorhydrique dans un mélange eau/acétone. Le rendement de cette étape est de 79 %.



A retenir

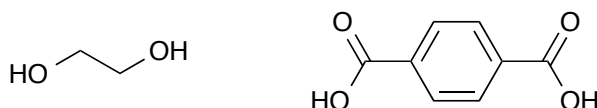
Les esters peuvent servir à la protection de groupe hydroxyle $-\text{OH}$ ou carboxyle $-\text{CO}_2\text{H}$, les amides à la protection de groupes amino $-\text{NH}_2$.

III.2. Polymérisation

Les polymères sont une famille de matériaux avec des usages très nombreux, connus dans le vocabulaire courant sous le terme "plastiques" pour un certain nombre d'entre eux. Chimiquement ces matériaux sont constitués de **macromolécules**, c'est-à-dire des molécules de masse molaire très élevées (plusieurs dizaines de milliers de $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$).

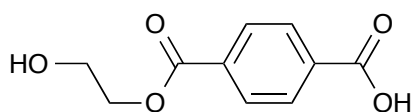
Du fait de leur voie de synthèse, ces molécules présentent souvent une certaine périodicité, elles sont constituées d'un élément répétitif appelé **motif**. Pour les former, des "petites" molécules organiques habituelles, appelées **monomères** réagissent les unes avec les autres. Les réactions mises en jeu sont des réactions habituelles de la chimie organique.

Imaginons par exemple faire réagir de l'éthane-1,2-diol et de l'acide téréphtalique, représentés figure suivante.

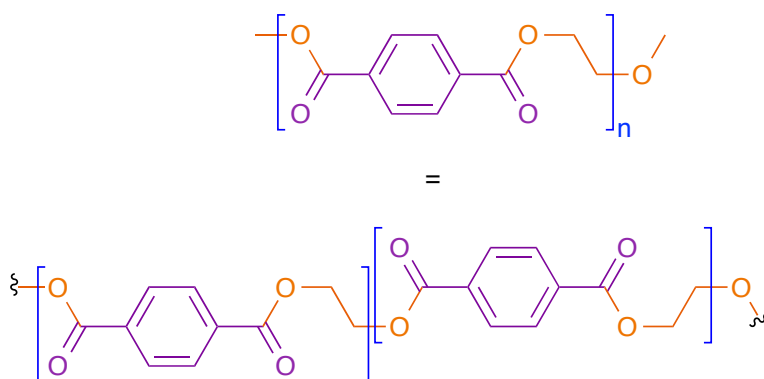


Application 16 Représenter le produit obtenu.

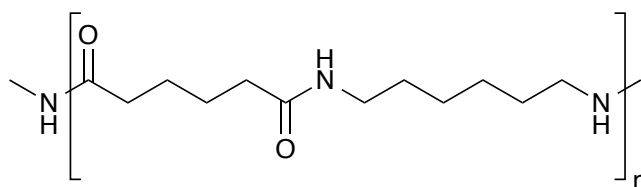
Comme un simple alcool et un simple acide carboxylique, ce diol et ce diacide peuvent réagir pour former un ester.



Ce produit est encore fonctionnalisé, donc peut réagir à nouveau. La macromolécule obtenue finalement comporte de nombreux groupes caractéristiques esters, elle est donc appelée **poly-ester** (c'est le "polyester" indiqué comme fibre textile sur les étiquettes de certains vêtements). Pour la représenter nous dessinons simplement le motif répété entre crochets, sans tenir compte des extrémités qui sont légèrement différentes.

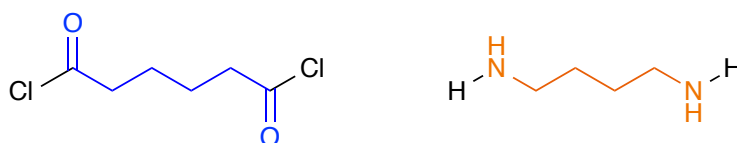


Il est également possible de produire des **polyamides**. Le **nylon (6,6)**, représenté figure suivante en est un exemple. Pour retrouver à partir de quels monomères il a été formé, il faut identifier les groupements caractéristiques. Dans l'exemple précédent il s'agissait de groupes esters, donc nous savons que c'est la liaison carbone-oxygène simple qui est formée au cours de l'estérification. Pour l'amide, c'est la liaison carbone-azote. Il suffit ensuite de placer les groupes caractéristiques réactifs. Pour l'amide, le chlorure d'acyle et l'amine.



Application 17 Proposer des réactifs qui conduisent à la formation de ce polyamide.

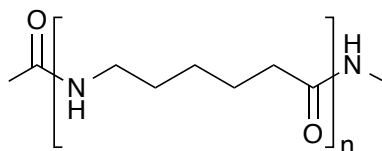
Ici les réactifs habituellement utilisés sont le chlorure d'hexanedioyle (ou chlorure d'adipyle) et l'hexane-1,6-diamine, représentés figure suivante.



♥ A retenir

La formation des esters et des amides peut être utilisée pour la synthèse de polymères. Il faut des réactifs bifonctionnels pour que la chaîne puisse grandir. Les monomères s'identifient en rompant les liaisons carbone-oxygène simple ou carbone-azote simple fonctionnelles.

Application 18 A partir de quel(s) réactif(s) est-il possible de produire la macromolécule suivante ?



III.3. Synthèse peptidique

Le monde du vivant comporte de nombreuses macromolécules. Elles ne comportent pas un motif qui se répète, mais sont obtenues par réaction entre monomères de manière analogue à ce qui a été présenté pour les polyesters et les polyamides.

Application 19 Citer des exemples de macromolécules biologiques.

Par exemple l'ADN est un assemblage de nucléotides, qui dérivent de molécules appelées bases nucléiques, ou bases azotées : adénine (A), cytosine (C), guanine (G) ou thymine (T). Les polysaccharides sont des polymères de glucides, comme l'amidon ou la cellulose, polymères du glucose.

Une classe très importante de macromolécules biologiques est la famille des protéines. Le réactif de base pour les obtenir est appelé acide α -aminé, qui contient un enchaînement de la forme $\text{H}_2\text{N-RCH-CO}_2\text{H}$. L'atome de carbone "central" est généralement asymétrique, et l'acide α -aminé existe naturellement sous la forme d'un seul énantiomère.

Les acides α -aminés réagissent pour former des amides. Les protéines sont donc des polyamides. La fonction amide est appelée en biochimie "liaison peptidique". Des stratégies de synthèse avancées, incluant des protections de fonction, ont été mises en œuvre afin de pouvoir effectuer la synthèse de n'importe quelle protéine à bas coût (synthèse "à façon" automatisée, voir par exemple "synthèse de Merrifield").

La protéine est décrite par l'enchaînement des acides α -aminés, par des codes de trois lettres (ex : Lys-Ala-Cys) ou par des codes à une lettre (ex : L-A-C).

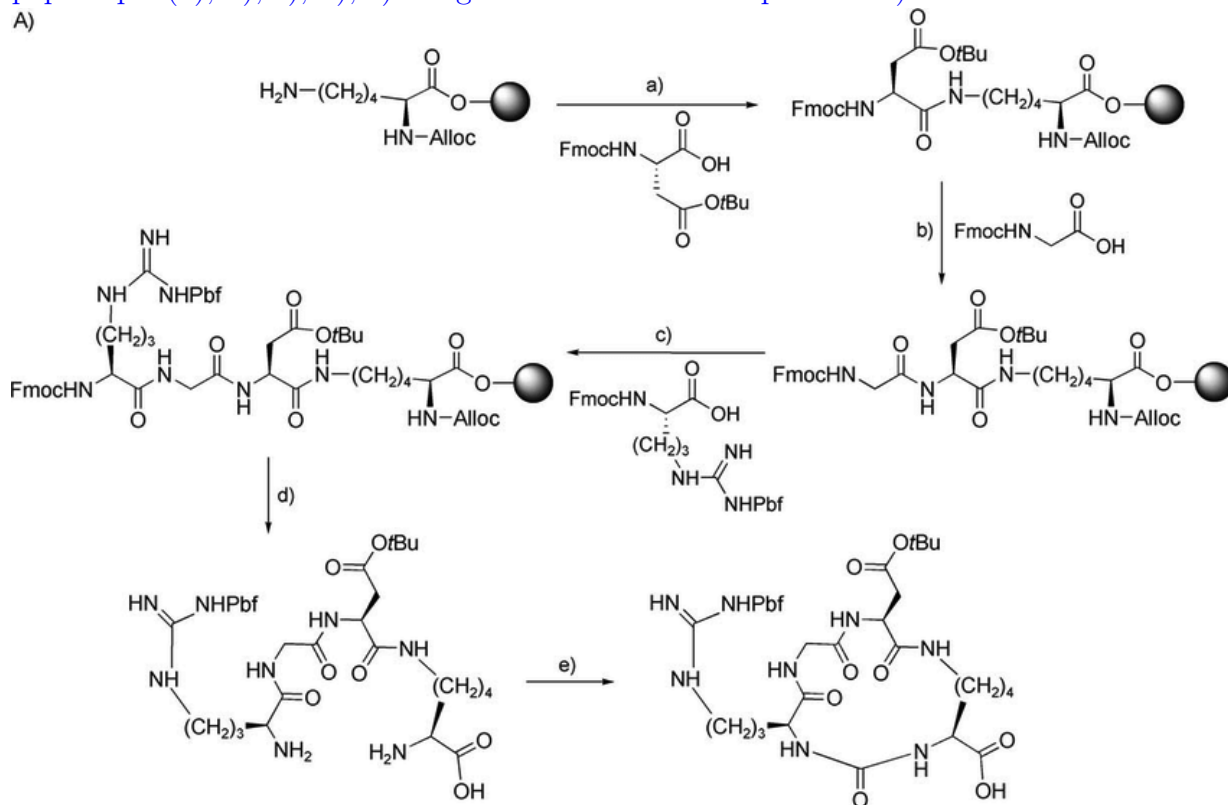
Du fait de la présence d'atomes d'hydrogène reliés à des hétéroatomes (azote et oxygène) dans les acides α -aminés, des liaisons hydrogène sont possibles à l'intérieur des protéines, ce qui leur confère des géométries particulières. Les propriétés fonctionnelles de certaines protéines, comme les enzymes, sont très intimement liées à leur géométrie dans l'espace.

Lorsque l'enchaînement concerne quelques acides α -aminés le terme employé est peptide, puis polypeptide lorsque la chaîne s'allonge, et enfin protéine quand ces propriétés spatiales apparaissent (quelques dizaines d'acides α -aminés).

♥ A retenir

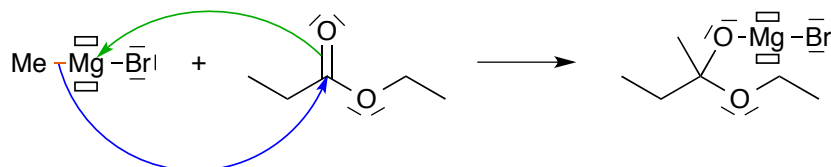
Les peptides et les protéines sont des enchaînements d'unités issues de molécules appelées acides α -aminés, qui ont réagi pour former des fonctions amides, ou liaisons peptidiques.

Application 20 Repérer sur la figure suivante⁷ les étapes d'allongement de la chaîne peptidique (a), b), c), d), e) désignent des conditions opératoires).



IV. Réaction d'un organomagnésien mixte sur un ester

Nous avons indiqué dans le chapitre ORG 01 que les organomagnésiens mixtes $RMgX$ étaient des nucléophiles forts, qui effectuaient des additions nucléophiles sur les aldéhydes et cétones (et même sur le dioxyde de carbone). Il est dès lors envisageable de faire réagir les organomagnésiens mixtes par addition nucléophile sur un ester, qui possède également une double liaison carbone-oxygène.

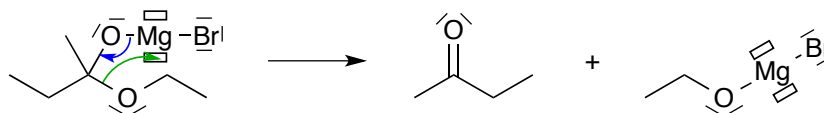


7. Extraite de Cyclization of Peptides through a Urea Bond : Application to the Arg-Gly-Asp Tripeptide, *ChemBioChem* 2010 11 1083-1092

Remarque

Il est aussi correct de former un doublet non liant sur l'oxygène avec le doublet π de la liaison carbone-oxygène.

L'espèce produite n'est pas stable et évolue spontanément en éliminant le groupe alkoxy de l'ester, selon le mécanisme classique des composés carboxylés : addition nucléophile suivie d'élimination.

**Application 21** La réaction n'est pas terminée : imaginer la suite.

Jusqu'ici aucun problème, nous avons mis en œuvre la réactivité des esters avec un nucléophile particulier, l'organomagnésien. Mais il faut se poser une question essentielle : le produit est-il stable dans les conditions réactionnelles ? C'est cette question qui nous a permis précédemment de comprendre pourquoi la réaction de saponification était totale : l'alcoolate formé après élimination et l'acide carboxylique formé réagissaient ensemble dans le milieu réactionnel, selon une réaction acido-basique totale. Ici le produit est une cétone, électrophile. L'organomagnésien va donc réagir sur la cétone, comme étudié dans ORG 01.

Application 22 Quel sera alors le produit formé ?

La séquence de réaction sur un ester est donc :

1. Addition nucléophile d'une première molécule d'organomagnésien,
2. Élimination du groupe alkoxy et formation d'un composé carbonylé,
3. Addition nucléophile d'une deuxième molécule d'organomagnésien.

La transformation consomme ainsi deux fois plus d'organomagnésien que d'ester. Une idée pour éviter la deuxième addition nucléophile pourrait alors être de mettre seulement autant d'organomagnésien que d'ester, c'est-à-dire introduire un équivalent. Examinons cette stratégie.

Considérons un mélange de 0,10 mol de bromure de méthylmagnésium, et de 0,10 mol de propanoate d'éthyle. Une première molécule d'organomagnésien réagit avec l'ester, et forme une molécule de butan-2-one. Avec quoi réagit la deuxième molécule d'organomagnésien ? Deux choix sont envisageables :

- la deuxième molécule d'organomagnésien réagit avec une deuxième molécule d'ester pour former une deuxième molécule de butan-2-one,
- la deuxième molécule d'organomagnésien réagit avec la molécule de butan-2-one pour former l'alcoolate qui conduira après hydrolyse au 2-méthylbutan-2-ol.

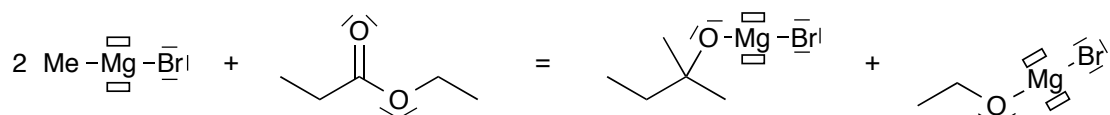
Sous contrôle cinétique, la réaction majoritaire est la plus rapide. La cétone est plus électrophile que l'ester du fait de l'effet mésomère donneur de l'oxygène qui diminue le déficit électronique de l'atome de carbone. La réaction avec la cétone sera plus facile que la réaction avec l'ester.

Application 23 Représenter les formes mésomères de l'ester.

🔍 Remarque

Le terme est bien "facile" (ou son contraire "difficile"), et non "rapide" (ou "lent"), car il s'agit de la comparaison de constantes de vitesse k , pas directement des vitesses de réaction.

Il n'est alors pas possible de s'arrêter à la cétone, puisque celle-ci est plus réactive que l'ester de départ. Autrement dit la cétone est un intermédiaire réactionnel, et non un produit stable. Il n'est par exemple pas possible d'effectuer un tableau d'avancement sur la réaction de formation de la cétone seule. L'équation de réaction est indiquée figure suivante.



Application 24 En déduire la composition finale pour un mélange de 0,10 mol de bromure de méthylmagnésium, et de 0,10 mol de propanoate d'éthyle.

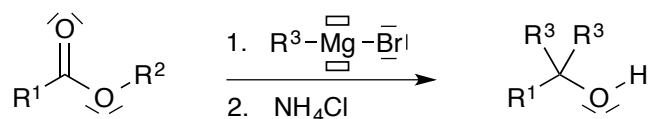
Ainsi si nous partons de 0,10 mol d'organomagnésien et 0,10 mol d'ester, nous obtiendrons finalement après hydrolyse 0,05 mol de 2-méthylbutan-2-ol et il restera 0,05 mol d'ester.

♥ A retenir

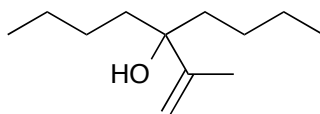
La réaction entre un organomagnésien mixte et un ester commence par une première addition nucléophile, suivie d'élimination, qui forme un composé carbonylé. Ce produit est plus électrophile que l'ester, ce qui conduit nécessairement à une deuxième addition nucléophile.

Application 25 Quel produit est obtenu (après hydrolyse) par réaction entre le méthanoate de méthyle et le bromure de butylmagnésium ?

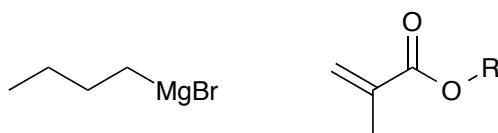
Exploitions ceci du point de vue des stratégies de synthèse. Nous venons de voir que la réaction entre un organomagnésien et un ester impliquait la formation de deux liaisons carbone-carbone, sur le même atome de carbone électrophile. Si nous plaçons les réactifs dans les conditions stœchiométriques, c'est-à-dire deux fois plus d'organomagnésien que d'ester, nous obtenons après hydrolyse un alcool avec deux chaînes carbonées identiques (les sous-produits Mg^{2+} , Br^- , NH_3 et R^2OH ne sont pas représentés sur la figure suivante).



Par exemple, comment effectuer la synthèse du composé de la figure suivante ?



L'alcool possède deux chaînes butyle, nous pouvons donc envisager les réactifs de la figure suivante (la nature du groupe R ne modifie pas le produit, par contre elle change l'alcool formé par hydrolyse de ROMgBr , ce qui peut avoir un impact sur la séparation des produits expérimentalement).

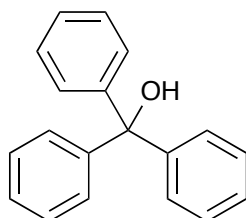


Application 26 Il existera néanmoins une réaction parasite, laquelle ?

♥ A retenir

La réaction entre un organomagnésien mixte et un ester est une voie de synthèse privilégiée des alcools à deux chaînes carbonées identiques.

Application 27 Quels réactifs choisir pour la synthèse du composé suivant (le triphénylméthanol) ? Quelle est la cétone intermédiaire ?



V. Réduction des esters en alcools primaires

Les esters peuvent être réduits en aldéhydes, ou en alcools primaires. Le réactif le plus courant est le tétrahydruroaluminate de lithium LiAlH_4 . En effet NaBH_4 n'est pas assez réactif, il est chimiosélectif des aldéhydes et cétones. Contrairement à NaBH_4 , LiAlH_4 doit être utilisé dans un milieu aprotique. Il faut donc une deuxième étape expérimentale d'hydrolyse pour ajouter le proton sur l'alcoolate final.

Le mécanisme est une addition nucléophile suivie d'élimination. Pour étudier ce mécanisme, LiAlH_4 sera modélisé par un ion hydrure H^- , comme ce qui avait été fait pour NaBH_4 dans le chapitre ORG 05.

La première partie du mécanisme est l'addition nucléophile de l'ion hydrure suivie de l'élimination du groupe alkoxy, pour conduire à un aldéhyde.

L'aldéhyde formé peut également réagir un ion hydrure pour conduire à un alcoolate.

L'alcoolate formé réagit avec l'eau introduite dans une deuxième étape expérimentalement, pour conduire à l'alcool primaire.

Des composés analogues à LiAlH_4 peuvent être utilisés. Ils permettent dans certains cas de s'arrêter à l'aldéhyde. Des données spectroscopiques permettent de savoir si le produit est un aldéhyde (présence d'une vibration d'élongation vers 1700 cm^{-1} en IR, proton vers 9 ppm en RMN) ou un alcool (bande large vers 3400 cm^{-1}).

♥ A retenir

L'ester R^1COOR^2 est réduit en alcool primaire $\text{R}^1\text{CH}_2\text{OH}$ par action de LiAlH_4 suivie d'une hydrolyse. Dans certains cas il est possible de s'arrêter à l'aldéhyde R^1CHO intermédiaire.

Application 28 Indiquer la nature de l'alcool obtenu par réduction du butanoate d'éthyle par LiAlH_4 .

Corrections

Application 1 Propanamide < propanoate d'éthyle < chlorure de propanoyle

Application 2 Non, car c'est la réaction inverse qui est favorable : le chlorure d'acyle s'hydrolyse en acide carboxylique (le chlorure d'acyle est plus électrophile, et Cl^- est un meilleur groupe partant).

Application 5 Le chlorure de propyle ou l'anhydride propanoïque et l'éthanol.

Application 6 Non, car il y aurait réaction acido-basique entre l'acide carboxylique et la base, qui conduirait au carboxylate non réactif (revoir la première partie de ce chapitre si nécessaire).

Application 7 Le produit obtenu peut évoluer de plusieurs manières :

- L'atome d'oxygène se déprotone,
- L'autre atome d'oxygène reforme une liaison double et l'atome de chlore part.

- L'autre atome d'oxygène reforme une liaison double et l'éthanol part.

Application 8 Car la base aurait réagit avec l'acide carboxylique par une réaction acido-basique, qui ne peut pas exister pour le chlorure d'acyle.

Application 10 $K^\circ = 10^{9-5} = 10^4$

Application 12 L'intermédiaire peut alors évoluer de trois manières :

- formation d'une liaison double carbone-oxygène et rupture de la liaison carbone-oxygène conduisant au départ de HO^- ,
- formation d'une liaison double carbone-oxygène et rupture de la liaison carbone-oxygène conduisant au départ de EtO^- ,
- protonation de l'atome d'oxygène chargé négativement.

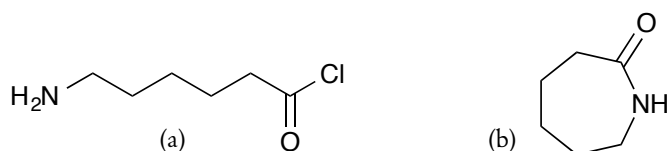
La première possibilité est la réaction inverse de celle étudiée, d'où la double flèche.

La troisième possibilité est exclue en milieu basique (pas de source de proton disponible).

Application 14 L'étape suivante va consister à oxyder l'alcool primaire en aldéhyde, mais il est probable que l'oxydant utilisé réagisse également avec l'alcool secondaire pour former une cétone. Il est donc nécessaire d'avoir protégé au préalable l'alcool secondaire.

Application 15 Il est nécessaire de protéger la fonction amine non encadrée pour qu'elle ne réagisse pas par la suite. Une protection sous la forme d'un amide est envisageable, qui sera par la suite hydrolysé pour régénérer l'amine.

Application 18 Il est possible de penser à la molécule (a), mais cette molécule peut réagir de manière intramoléculaire. En fait la synthèse est réalisée à partir de (b), appelé ϵ -caprolactame.

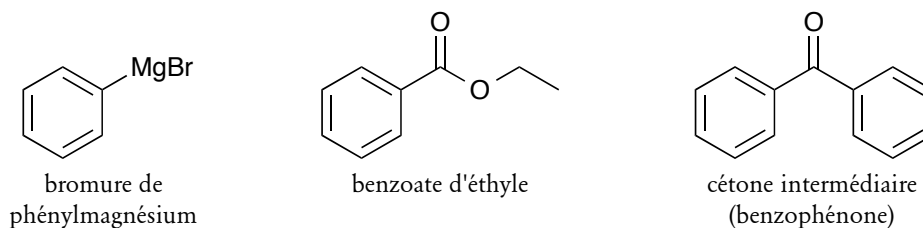


Application 22 L'addition nucléophile du bromure de méthylmagnésium sur la butan-2-one va conduire au 2-méthylbutan-2-ol.

Application 25 L'alcool formé est le nonan-5-ol.

Application 26 L'ester présente une double liaison carbone-carbone conjuguée à la double liaison carbone-oxygène, une addition conjuguée (addition 1,4) est donc possible.

Application 27 Il est envisageable d'utiliser le bromure de phénylmagnésium et le benzoate d'éthyle, représentés ci-dessous. La cétone intermédiaire est la benzophénone.



Application 28 Butan-1-ol