

**OBTENTION DES ESTERS ET DES AMIDES..... 2**

**MECANISME AN+E ..... 2**

I- PRESENTATION DES FONCTIONS TRIVALENTES ET DE LEUR REACTIVITE PAR ADD.NU / ELIM.....2

**1- Présentation, nomenclature.....2**

**2- Réactivités comparées, bilans et mécanismes ..... 4**

2-A CLASSIFICATION THERMODYNAMIQUE ET CINETIQUE DES FONCTIONS TRIVALENTES ..... 4

2-B LES BILANS DE SYNTHÈSE D'ESTERS ET D'AMIDES ..... 5

2-C LE MÉCANISME GÉNÉRAL D'ADDITION NUCLEOPHILE SUIVI D'ÉLIMINATION : AN + E ..... 6

II – CONDITIONS EXPERIMENTALES SUR QUELQUES EXEMPLES.....7

**1- L'estérification de Fisher entre un acide carboxylique et un alcool .....7**

**2- Rensersabilité de l'estérification de Fisher : hydrolyse acide d'un ester.....8**

**3- Obtention d'un ester à partir d'un chlorure d'acyle.....9**

**4- Obtention d'un amide à partir d'un anhydride d'acide ..... 10**

**5- La particularité de la réaction entre un acide et une amine ..... 11**

5-A- DESHYDRATATION DU SEL A L'ISSUE DE LA REACTION A/B ..... 11

5-B- RESOLUTION D'UN MELANGE RACEMIQUE GRACE A LA REACTION A/B ..... 11

**6- La relative facilité des réactions intramoléculaires ..... 13**

III – ACTIVATION DES ACIDES CARBOXYLIQUES PAR TRANSFORMATION EN CHLORURES ET ANHYDRIDES ..... 14

**1- Obtention de chlorures d'acyle à partir d'acides carboxyliques ..... 14**

**2- Obtention d'anhydride d'acide à partir d'acides carboxyliques ..... 14**

**APPAREILLAGE DE DEAN STARK : ..... 15**

# OBTENTION DES ESTERS ET DES AMIDES

## MECANISME AN+E

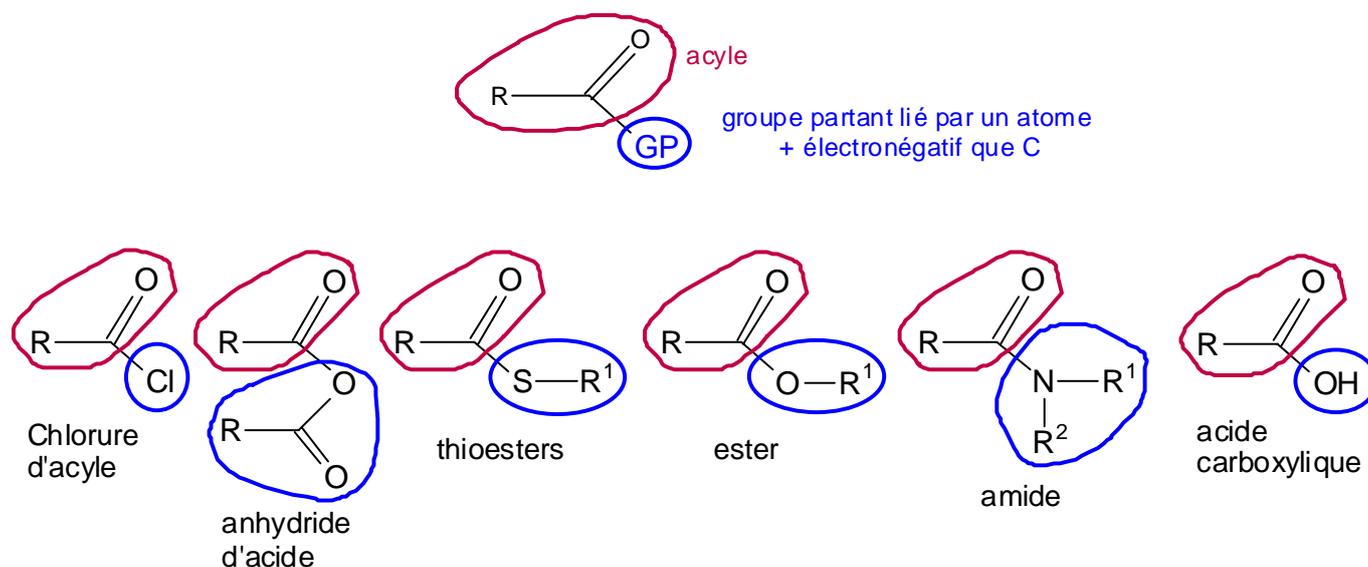
Les exercices sont proposés au fil du cours

Pour obtenir des esters et des amides, les réactifs utilisés sont généralement choisis parmi les acides carboxyliques, les chlorures d'acide et les anhydrides d'acide. Réactifs et produits font partie de la classe des fonctions trivalentes.

### I- PRESENTATION DES FONCTIONS TRIVALENTES ET DE LEUR REACTIVITE PAR ADD.NU / ELIM.

#### 1- Présentation, nomenclature

On appelle fonction trivalente, toute fonction telle que le C porte 3 liaisons (simple ou multiple), avec un atome plus électronégatif. La liste ci-dessous donne tous les exemples de fonctions trivalentes de votre programme



Il existe aussi les nitriles  $R - C \equiv N$ . Leur structure particulière les isole de la famille ci-dessus des carbonylés trivalents, dans leur mode de synthèse en particulier. Pour cette raison, ils ne font pas partie des dérivés mentionnés par le programme. Nous ne nous n'y intéresserons qu'en exercice.

#### Rappels et compléments de nomenclature :

Acides carboxyliques : acide alcanoïque ou alcanedioïque

Acide butanoïque :

acide benzoïque

acide propanedioïque

Amide : (N-alkyl N-alkyl) alcanamide

Ethanamide

N-méthyl butanamide

N,N dibutyl 2 éthyl pentanamide

Ester : alcanolate d'alkyle

Butanoate de benzyle

benzoate de méthyle

3-méthyl cyclohexanoate d'éthyle

Chlorure l'acyle : chlorure d'alcanoyle

Chlorure d'éthanoyle

Chlorure de 3-chlore 2-éthyl benzoyle

Chlorure de cyclopentanoyle

Anhydride d'acide ( symétrique ) : anhydride alcanoylique ou anhydride alcanedioylique pour les anhydrides cycliques

Anhydride éthanoïque

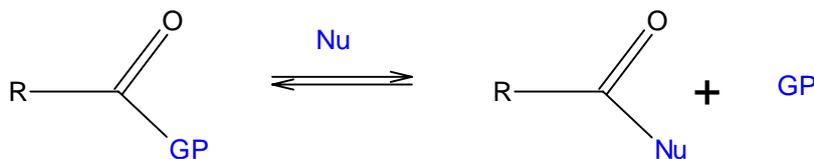
anhydride butènedioylique  
( maléïque )

anhydride benzoïque

## 2- Réactivités comparées, bilans et mécanismes

La chimie des dérivés d'acides consiste à transformer l'un en l'autre. C'est assez aisé si le produit est plus stable que le réactif :

Principe d'interconversion vers un dérivé plus stable :

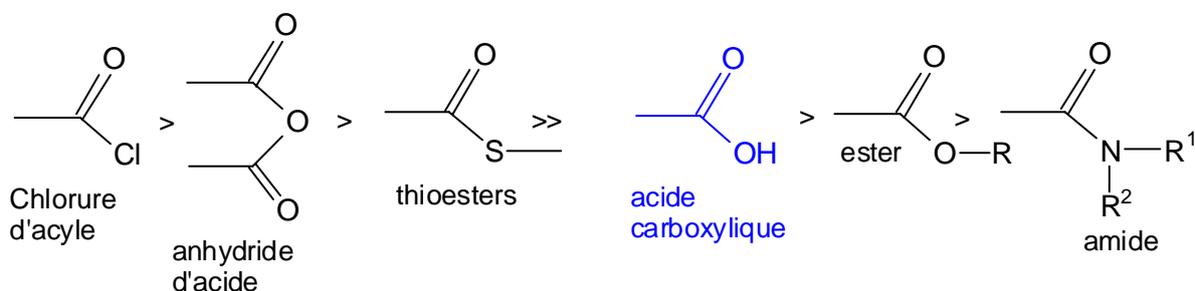


Toutes les interconversions ne sont pas possibles mais pour passer d'un composé moins stable à un composé plus stable (critère thermodynamique), le mécanisme est toujours le même :

un **mécanisme d'addition nucléophile / élimination** noté **A<sub>N</sub>+E**

### 2-A CLASSIFICATION THERMODYNAMIQUE ET CINETIQUE DES FONCTIONS TRIVALENTES

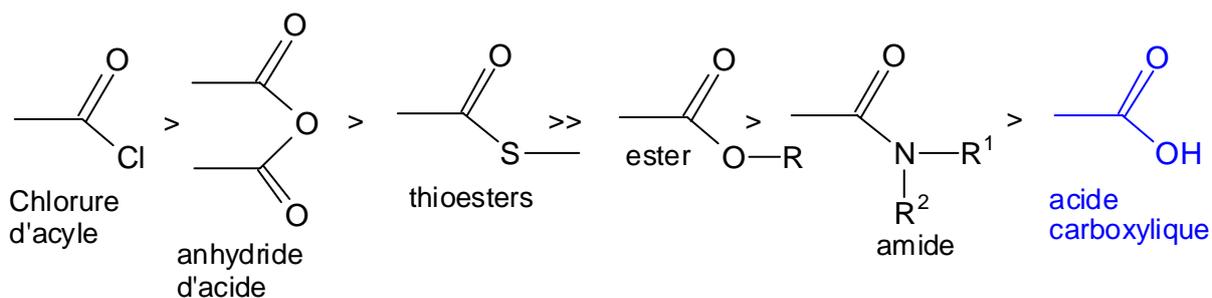
Classification **thermodynamique** : du moins stable au plus stable



On remarquera que cet ordre correspond à la force croissante des bases que constituent les groupes partants :

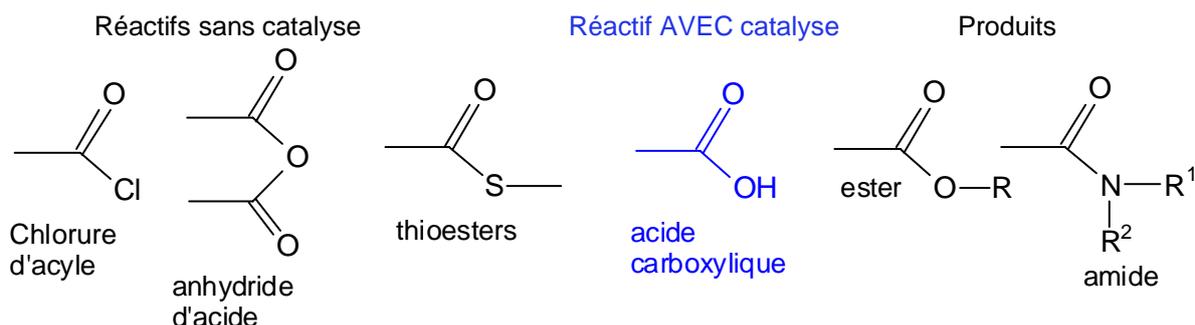
| GP <sup>-</sup> | 0 | 4,5               | 12              | 14              | 18              | 34   | pK <sub>A</sub> |
|-----------------|---|-------------------|-----------------|-----------------|-----------------|--|-----------------|
| Cl <sup>-</sup> |   | RCOO <sup>-</sup> | RS <sup>-</sup> | OH <sup>-</sup> | RO <sup>-</sup> | R <sub>1</sub> R <sub>2</sub> N <sup>-</sup> |                 |

Classification **cinétique** : du plus électrophile au moins électrophile



Où l'on remarque une seule inversion : l'acide carboxylique passe en queue de liste :

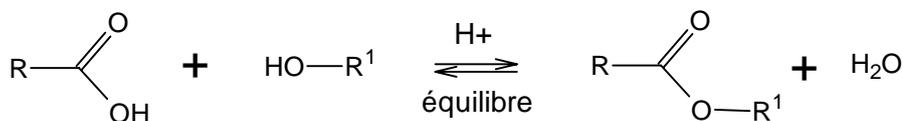
Conséquence en synthèses courantes :



On parle de formes activées d'un acide carboxylique

**Obtention d'esters :**

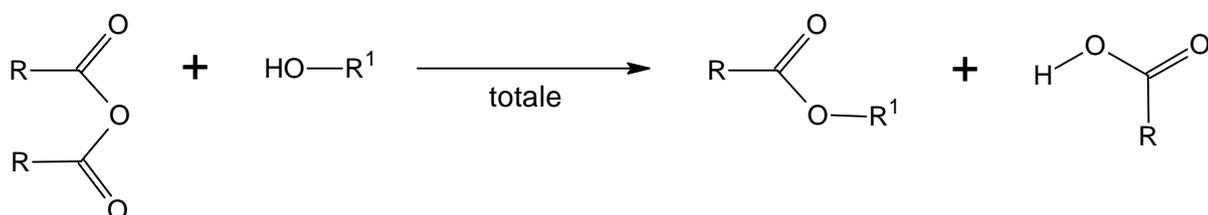
- **Estérification De Fisher**, à partir d'un acide carboxylique + alcool : réaction catalysée et équilibrée



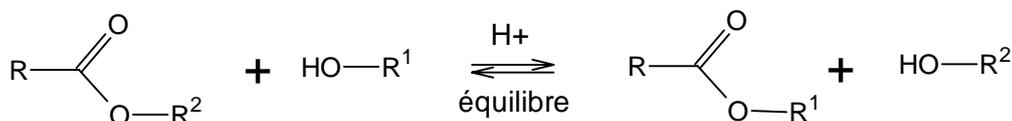
- **A partir d'un chlorure d'acyle** ( forme activée d'un acide ) + alcool : réaction totale, sans catalyse



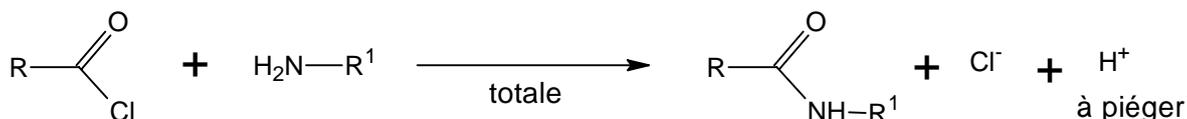
- **A partir d'un anhydride d'acide** ( forme activée d'un acide ) + alcool: réaction totale, sans catalyse



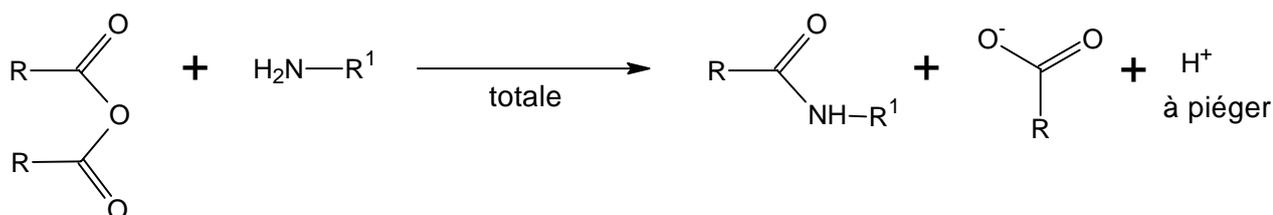
- **Transestérification**, à partir d'un autre ester + alcool: réaction catalysée et équilibrée

**Obtention d'amides :**

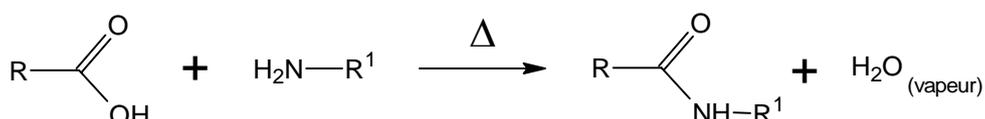
- **A partir d'un chlorure d'acyle** ( forme activée d'un acide ) + amine I ou II : réaction totale, sans catalyse



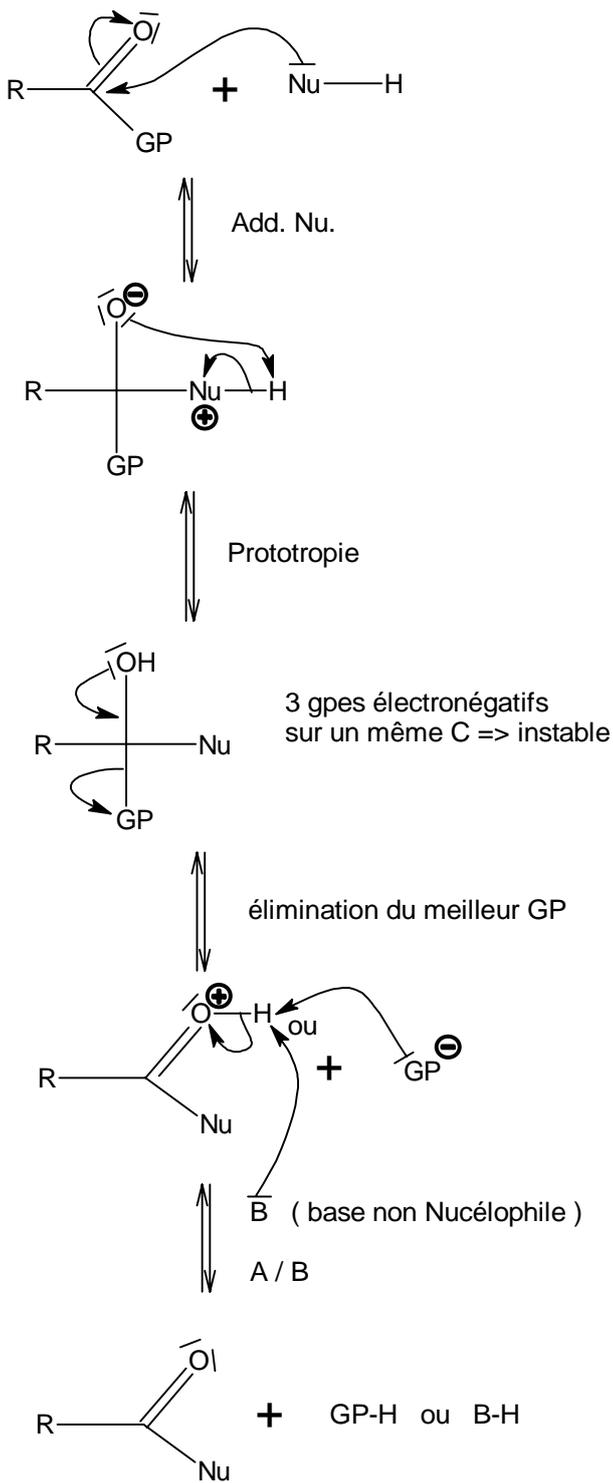
- **A partir d'un anhydride d'acide** ( forme activée d'un acide ) + amine I ou II : réaction totale, sans catalyse



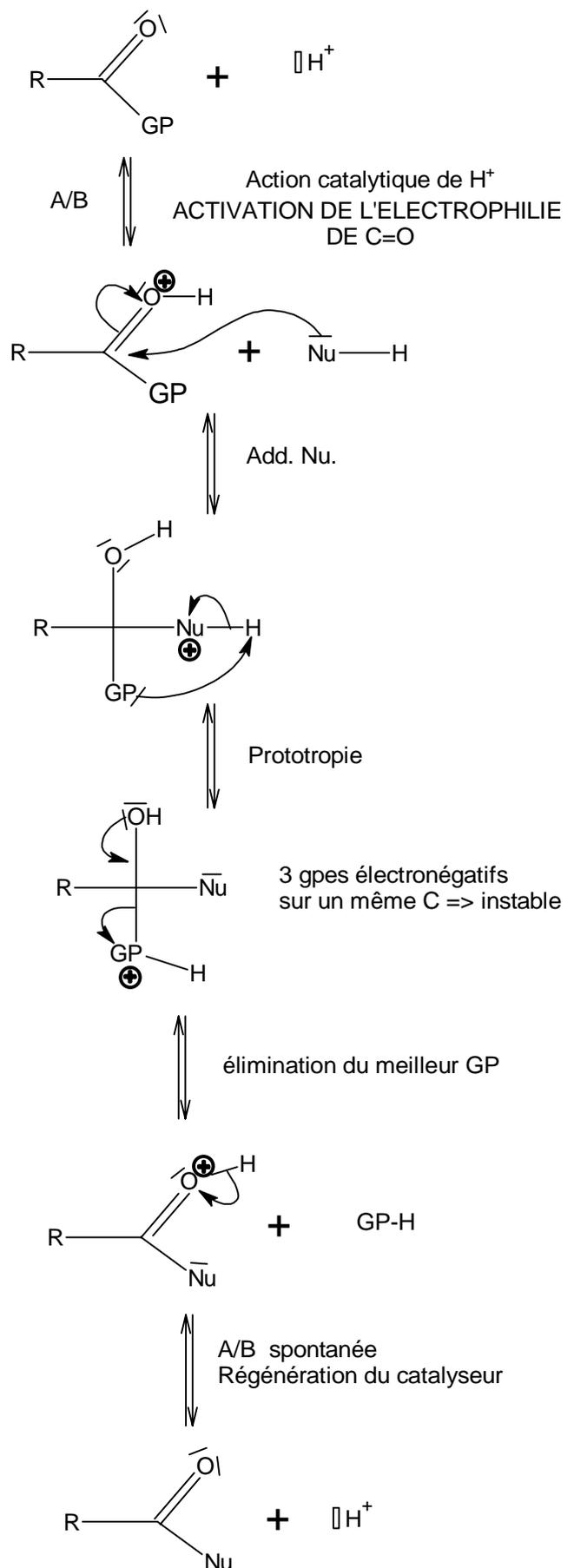
- **A partir d'un acide carboxylique** + amine I ou II : réaction difficile au laboratoire, industrielle uniquement



**MECANISME SANS CATALYSE**



**MECANISME AVEC CATALYSE PAR H<sup>+</sup>**



D'autres conditions expérimentales peuvent conduire à de légères adaptations.

## II – CONDITIONS EXPERIMENTALES SUR QUELQUES EXEMPLES

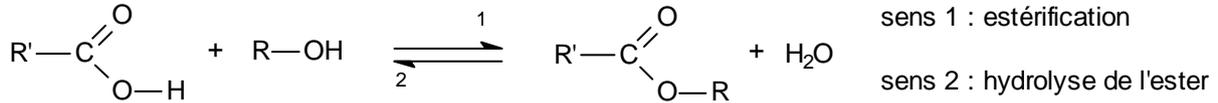
### 1- L'estérification de Fisher entre un acide carboxylique et un alcool

Cette réaction s'opère dans des conditions très sécurisantes et à partir de réactifs peu chers : elle est facilement réalisable en laboratoire.

Les esters sont utilisés et fabriqués pour :

- ♦ solvants ( encres, laques, huiles, graisses )
- ♦ intermédiaires de synthèse (parfumerie, pharmacie )
- ♦ polymérisations (polyesters, fibres, résines, colles )

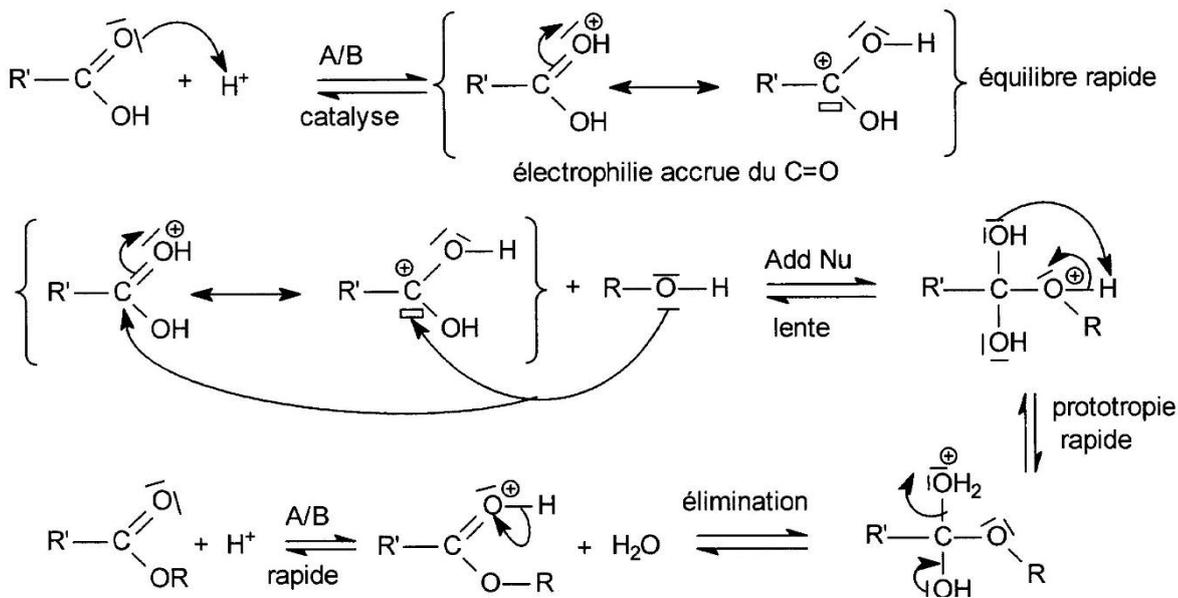
- Le bilan :



- Si on marque l'alcool par un  $^{18}\text{O}$ , celui-ci se retrouve dans l'ester : c'est donc la liaison C–O de l'acide carboxylique qui est rompue, c'est bien l'alcool qui est le nucléophile, conformément au mécanisme  $\text{A}_{\text{N}}+\text{E}$ .
- A l'équilibre, un rendement typique est environ de 60% , plus faible à partir d'alcools encombrés, plus élevé avec le méthanol par exemple, conformément à la différence d'énergie faible entre un acide et un ester.
- La réaction est **ATHERMIQUE** : le rendement n'est pas modifié par élévation de la température.
- La réaction est **TRES LENTE** ; **elle doit être catalysée par  $\text{H}^+$** . Elle est fortement accélérée par une élévation de température. On la mènera donc prioritairement sous reflux, en présence de **quelques gouttes de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentré ou d'APTS** .
- Pour déplacer l'équilibre, grâce à un effet hétéroazéotropique, on peut éliminer l'eau en menant la réaction au reflux dans un appareil de Dean Stark (voir fiche annexe). On peut aussi se placer en gros excédent d'alcool.

Un acide carboxylique est toujours protoné sur le groupe carbonyle : cela se justifie par les formes mésomères de l'acide :

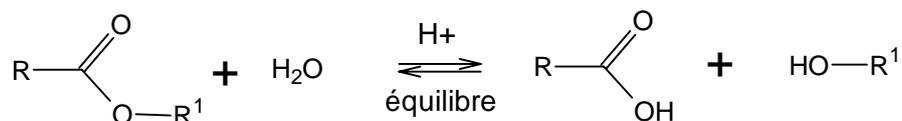
#### Mécanisme :



Si l'on opère en présence d'une trop grande quantité de  $\text{H}^+$  , l'alcool se protone et perd ses propriétés nucléophiles => quantité catalytique de  $\text{H}^+$  imposée ( issu de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentré ou d'APTS )

## 2- Rensersabilité de l'estérification de Fisher : hydrolyse acide d'un ester

Dans le cadre de la synthèse d'un ester, on élimine l'eau grâce à un Dean-Stark, mais on peut vouloir réaliser la réaction inverse, d'obtention d'un acide carboxylique. L'eau étant un réactif très peu cher, la méthode la plus facile consiste à mettre beaucoup d'eau, une forte agitation (les esters ne sont pas miscibles à l'eau), et une catalyse acide : on réalise la réaction inverse de l'estérification de Fischer : **l'hydrolyse acide d'un ester** :

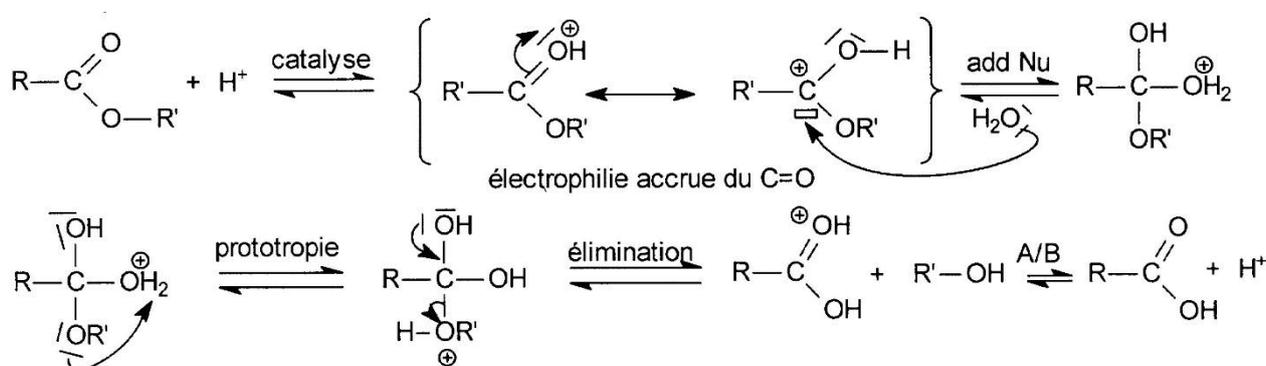


Les conditions mentionnées pourront être :

- Acide chlorhydrique concentré, ou HCl concentré ie  $\text{H}_2\text{O} + \text{HCl}$
- Solution d'acide sulfurique, ou  $\text{H}_2\text{SO}_4$  ie  $\text{H}_2\text{O} + \text{H}_2\text{SO}_4$

Ne pas oublier que « acide concentré » sous-entend que l'on est en solution AQUEUSE, et tout concentré qu'il soit, l'eau reste l'espèce majoritaire dans cette solution. Bref, « acide concentré » est éventuellement la condition d'hydrolyse (action d'eau en catalyse acide) d'un ester.

### **En catalyse acide : la réaction reste lente et en équilibre.**



On peut déplacer l'équilibre par addition d'une grande quantité d'eau. La méthode reste aléatoire car ester et eau ne sont pas miscibles.

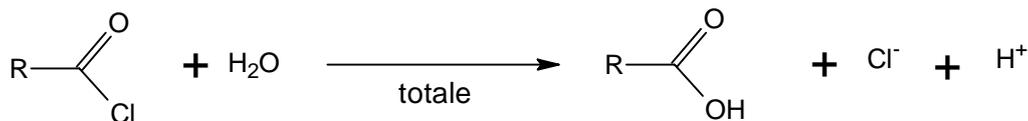
On apprendra une autre technique d'hydrolyse, totale et rapide, dans un prochain chapitre.

**Remarque :** les conditions " $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{H}^+$ , reflux" sont aussi les conditions de **désacétalisation** (déprotection des cétones et aldéhydes), de sorte que il y a un **risque d'hydrolyse des fonctions esters** qui seraient présentes aussi dans la molécule. Donc ne pas s'offusquer qu'un sujet vous propose une désacétalisation, sans hydrolyser les esters présents.

### 3- Obtention d'un ester à partir d'un chlorure d'acyle

Les chlorures d'acyle sont des électrophiles très puissants : l'eau est un nucléophile suffisant pour les détruire ( on parle de l'hydrolyse d'un chlorure d'acyle ) :

Ils sont transformés en acide carboxylique par cette **réaction d'hydrolyse**. ( mécanisme AN+E)



Si l'eau était présente seulement à l'état de trace, H<sup>+</sup> et Cl<sup>-</sup> s'associent pour donner HCl : c'est donc une réaction dangereuse à éviter absolument : le **milieu doit être strictement anhydre**. Par sécurité, on introduit en général une base faible, souvent une amine tertiaire encombrée ( non nucléophile ) , ou la pyridine : ainsi H<sup>+</sup> est piégé.

On travaille donc soit sans solvant, soit en présence d'excès d'alcool qui joue le rôle de solvant, soit dans un solvant organique anhydre ( DMSO, acide carboxylique, ether, etc... )

On rappelle que la réaction est totale, rapide, et qu'on peut procéder à température ambiante.

**Obtention du propanoate d'éthyle** à partir du chlorure de.....et d'..... :

Bilan : .....

Mécanisme : .....catalyse. On précise que l'on introduit de la triéthylamine dans le milieu.

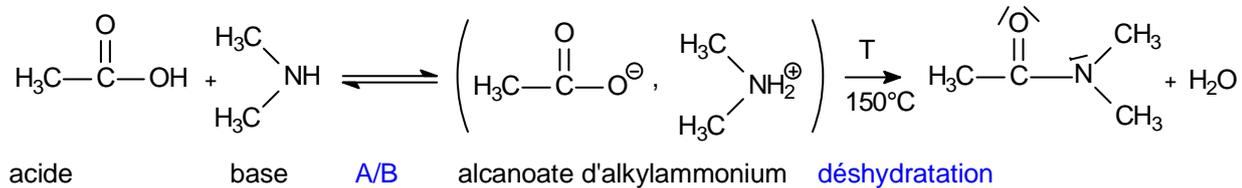


## 5- La particularité de la réaction entre un acide et une amine

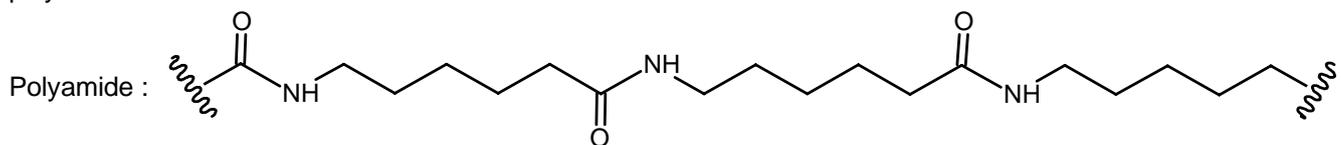
### 5-A- DESHYDRATATION DU SEL A L'ISSUE DE LA REACTION A/B

Les amines sont BASIQUES et réagissent par réaction totale A/B avec les acides carboxyliques, fournissant un sel intermédiaire. **Le mécanisme AN+ E est alors inenvisageable :**

Exemple de réaction entre un acide et une amine:



Donc en réalité les industriels savent obtenir des amides par action d'un acide sur une amine, mais le mécanisme N'est PAS de type A<sub>N</sub> + E. Cette réaction est en particulier très utilisée pour obtenir des polymères de type polyamides.

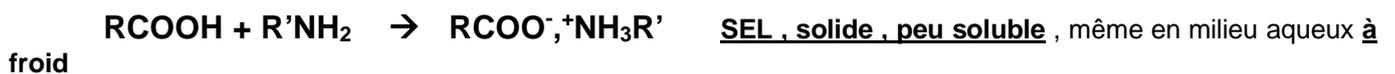


On ne proposera pas cette réaction en synthèse pour obtenir une amide. On préférera la méthode Chlorure d'acyle ou anhydride d'acide + amine.

Par contre...

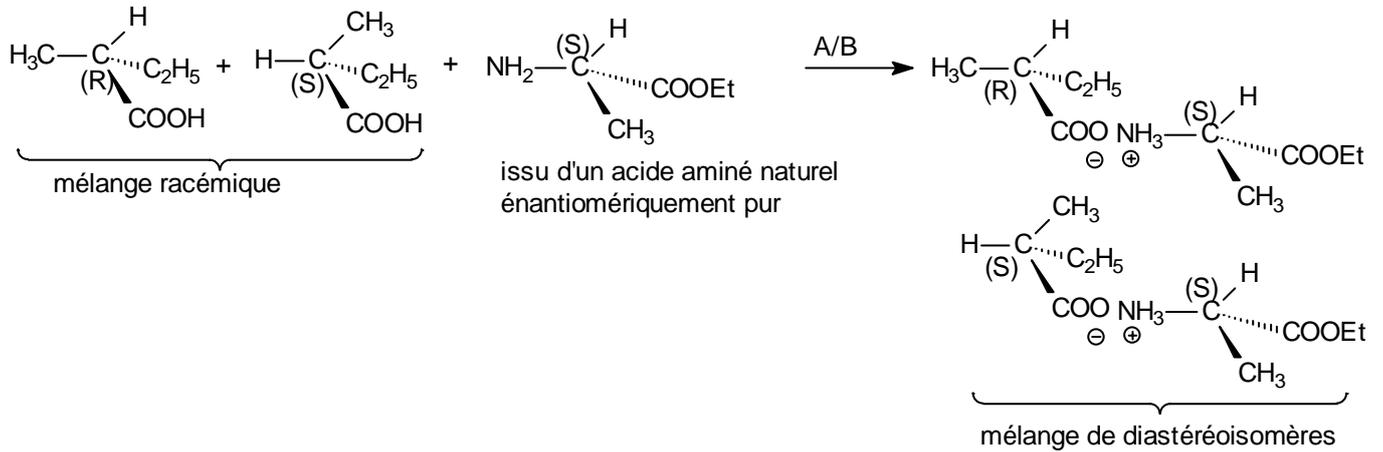
### 5-B- RESOLUTION D'UN MELANGE RACEMIQUE GRACE A LA REACTION A/B

Les amines sont donc prioritairement BASIQUES, avant d'être nucléophiles. Donc par action d'un acide carboxylique, il se produit prioritairement, avant toute chose, une réaction acide base :



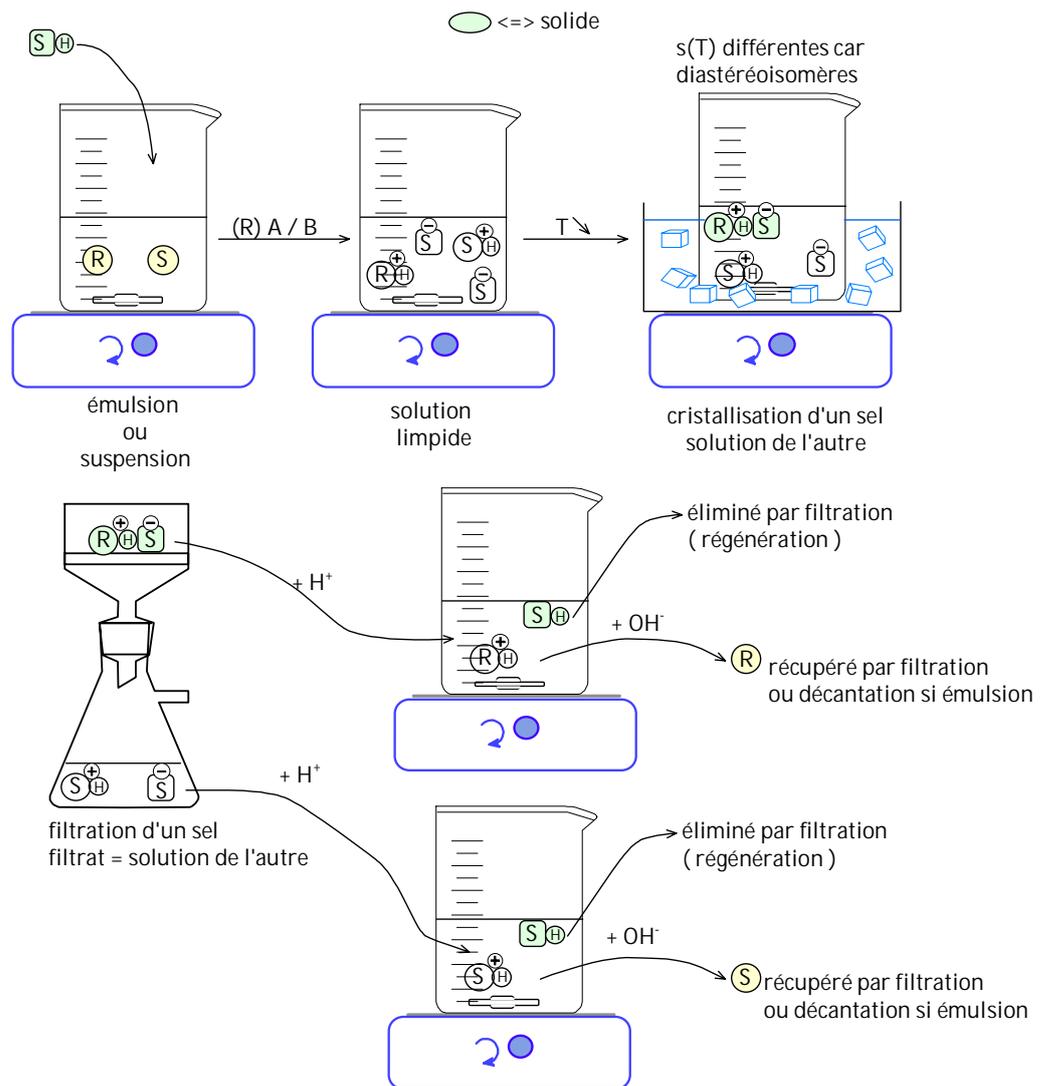
Cette formation d'un sel peut être mise à profit pour séparer des énantiomères, d'autant plus qu'il existe de nombreuses amines naturelles présentant une pureté énantiomérique :

♦ Soit le mélange racémique suivant:



On obtient à partir d'un mélange racémique d'acides carboxyliques, un mélange de deux sels diastéréoisomères.

Procédons à la **crystallisation fractionnée** de ce mélange. L'un des deux diastéréoisomères moins soluble dans l'eau, cristallisera en premier à la surface du béccher. On récupère ainsi par exemple le stéréoisomère RS. ( le reste de solution refroidie permet de récupérer l'autre diastéréoisomère). Remis en milieu acide, le solide se dissout sous forme d'acide carboxylique et d'ammonium ; seul l'énantiomère R de l'acide de départ est présent; la séparation a été effectuée...

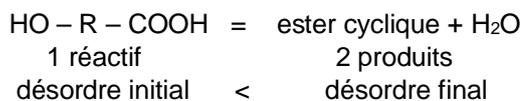
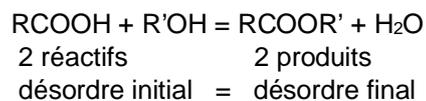


La séparation de 2 énantiomères s'appelle la **résolution du mélange racémique** ou **résolution racémique**.

## 6- La relative facilité des réactions intramoléculaires

Cela a été démontré en cours de thermodynamique : plus une réaction crée du désordre, plus elle est thermodynamiquement favorable ( on parle d'effet entropique ).

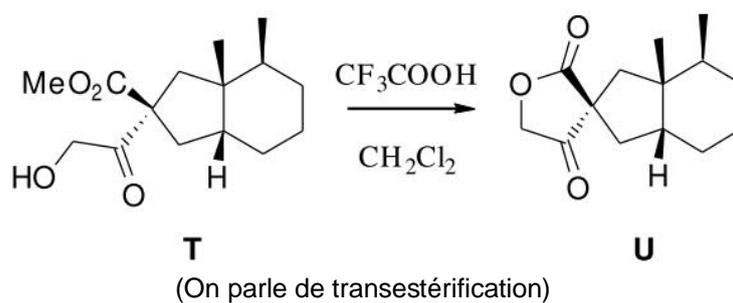
Or une réaction d'estérification, ou de formation d'amide **intramoléculaire** crée plus de désordre qu'elle n'en perd :



En plus, la probabilité de rencontre entre les sites nucléophile et électrophile est supérieure puisqu'ils font partie de la même structure ( maximale si le cycle formé est à 5 centres, très bonne si cycle à 6 centres ).

Ainsi **les réactions d'obtention d'ester et d'amide intramoléculaires sont plus faciles que les autres**, tant cinétiquement que thermodynamiquement :

Pour preuve la transformation suivante :

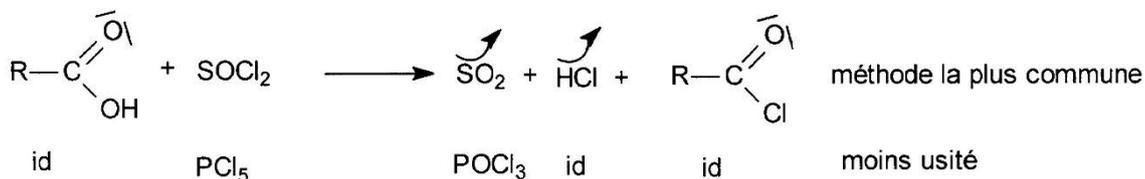


### III – ACTIVATION DES ACIDES CARBOXYLIQUES PAR TRANSFORMATION EN CHLORURES ET ANHYDRIDES

Lorsqu'on utilise une catalyse par  $H^+$  pour passer d'un acide à un ester, on dit que l'on active l'acide **IN SITU**, parce que l'acide est introduit dans le même réacteur que l'alcool, et  $H^+$ . L'acide est activé en présence de l'alcool. Par contre si l'on veut une réaction totale et rapide, on préfère transformer au préalable l'acide en chlorure d'acyle ou anhydride d'acide. C'est une transformation en amont de la synthèse de l'ester :

On parle alors de l'activation **EX SITU** de l'acide en chlorure ou anhydride. Cette activation est une vraie réaction de synthèse, en séquence séparée. L'alcool est additionné après synthèse.

#### 1- Obtention de chlorures d'acyle à partir d'acides carboxyliques

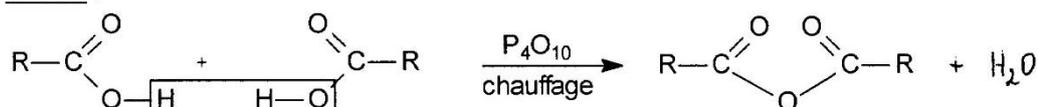


**Remarque** : On appelle  $\text{SOCl}_2$  et  $\text{PCl}_5$  des **agents chlorant**. Ils ont la même efficacité sur les alcools, en les transformant en dérivés halogénés :



#### 2- Obtention d'anhydride d'acide à partir d'acides carboxyliques

1° voie :

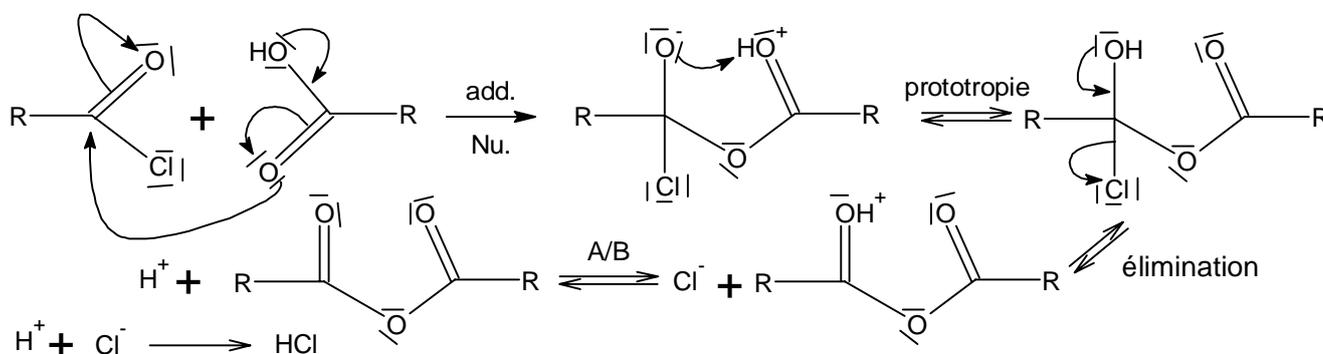


Il s'agit d'une réaction de déshydratation. Elle peut se produire aussi en présence de  $\text{P}_2\text{O}_5$ , ou en présence de  $\text{H}_3\text{PO}_4$  concentré, ou d'acide sulfurique très concentré, ou d'un mélange des 2, mais toujours à chaud, très chaud !

La technique aux oxydes de phosphore est particulièrement efficace pour créer des anhydrides cycliques à 5 ou 6 centres (en réaction intramoléculaire donc). Elle est moins efficace dans les autres cas.

On lui préfère alors la voie suivante. On peut si nécessaire, isoler l'anhydride.

2° voie, **en milieu ANHYDRE**



**Une base douce non nucléophile pourra avoir un effet positif :  $\text{RCOO}^-$  est plus nucléophile que  $\text{RCOOH}$ , et le dégagement de  $\text{HCl}$  est évité.**

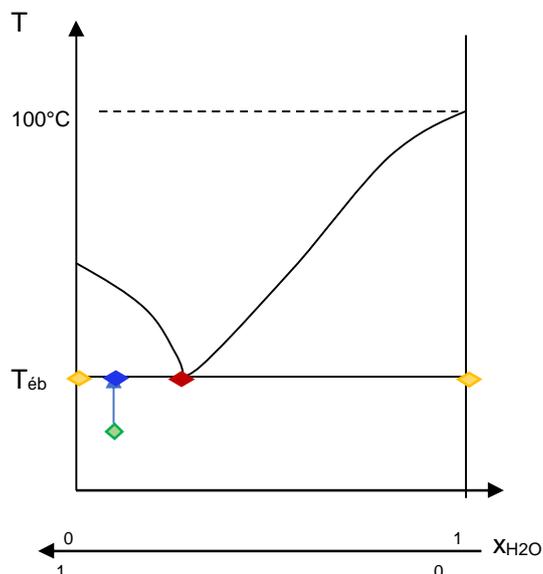
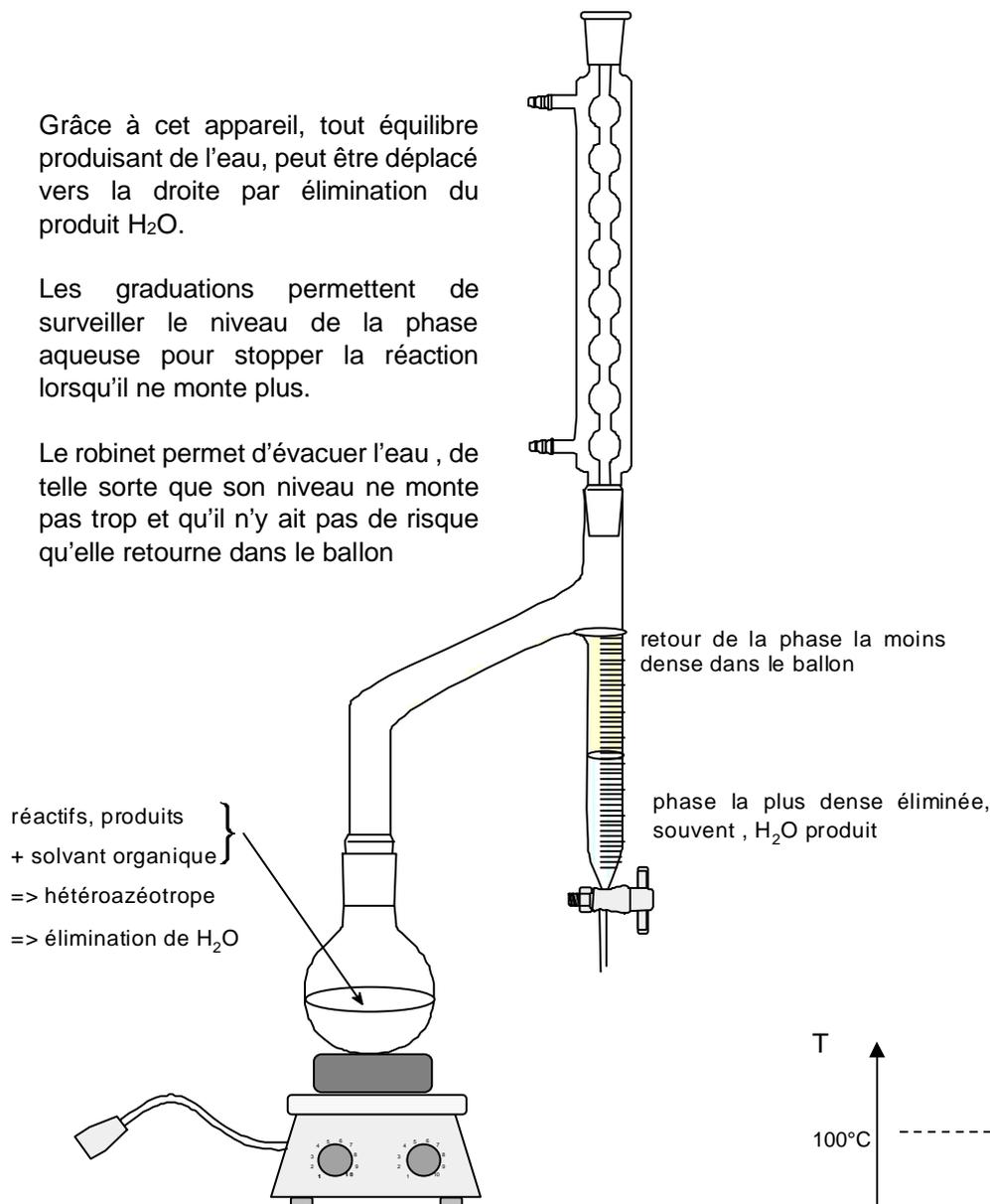
On rappelle que chlorures et anhydrides sont très sensibles à l'hydrolyse, qui est toujours une réaction parasite pour ces composés fabriqués difficilement : on travaillera donc **TOUJOURS** en milieu ANHYDRE avec chlorures et anhydrides.

## APPAREILLAGE DE DEAN STARK :

Grâce à cet appareil, tout équilibre produisant de l'eau, peut être déplacé vers la droite par élimination du produit  $H_2O$ .

Les graduations permettent de surveiller le niveau de la phase aqueuse pour stopper la réaction lorsqu'il ne monte plus.

Le robinet permet d'évacuer l'eau, de telle sorte que son niveau ne monte pas trop et qu'il n'y ait pas de risque qu'elle retourne dans le ballon



### On retient :

L'eau produite dans un mélange hétérogène où elle est minoritaire  $\blacklozenge$ , mais maintenue à l'ébullition  $\blacklozenge$ , est éliminée dans une vapeur  $\blacklozenge$  plus riche en eau que le milieu liquide biphasique  $\blacklozenge$ , comme le montre l'allure du diagramme binaire modèle proposé.