

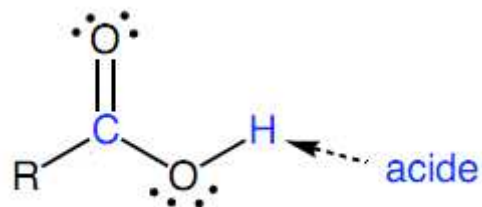
# Les acides et dérivés 2

1. Additions nucléophiles sur le carbonyle et réactivités des dérivés
2. Additions d'organométalliques sur les acides (organolithiens, organomagnésiens)
3. Réduction des acides
4. Réactions avec l'ammoniac et amines non tertiaires
5. Passage au chlorures d'acides, anhydrides
6. Réactivité des chlorures d'acides (anhydrides)

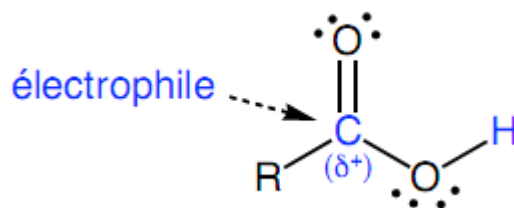
# 1. Additions nucléophiles sur le carbonyle

❑ Les acides carboxyliques possèdent plusieurs types de réactivités :

❑ acide de Brönsted : proton acide pKa entre 3 et 5



❑ et une réactivité essentielle liée au caractère électrophile du carbone de la fonction.



Les dérivés d'acides possèdent tous des réactivités différentes vis-à-vis d'un même nucléophile

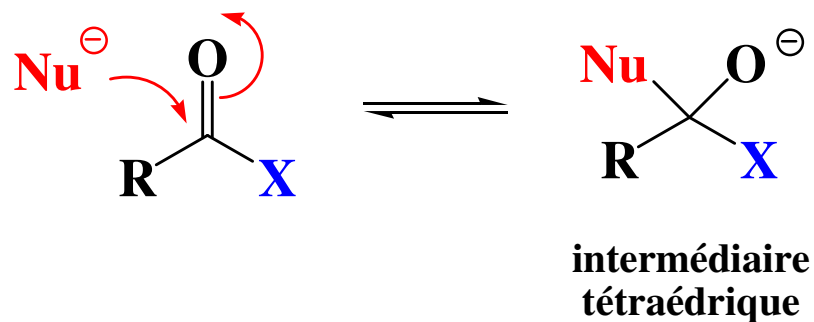
D'où vient cette différence de réactivité??????? Comment réagissent les nucléophiles???

# 1. Additions nucléophiles sur le carbonyle

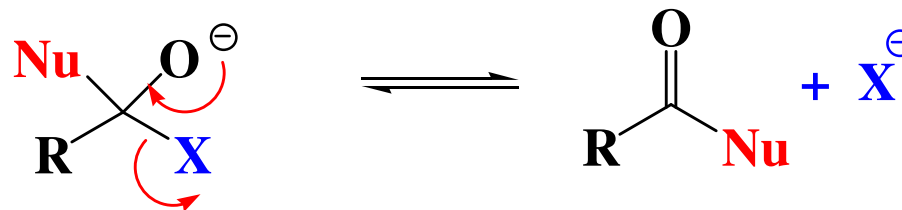
## Mécanisme général d'addition :

- 1) Addition d'un nucléophile symbolisé par Nu<sup>-</sup>, conduisant à un intermédiaire tétraédrique moins stable que les réactifs de départ. La double liaison entre le carbone et l'oxygène a été remplacée par deux liaisons simples.
- 2) Elimination : Le produit final est obtenu par fragmentation de l'intermédiaire (instable). Cette fragmentation dépend du caractère nucléofuge (celui qui s'élimine) de X.

### 1) Addition Nucléophile

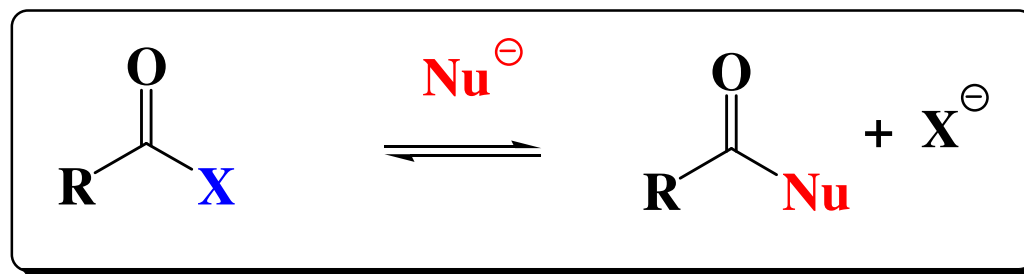


### 2) Elimination



## 1. Additions nucléophiles sur le carbonyle

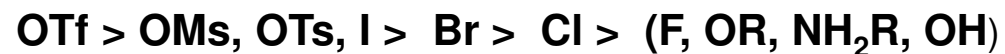
Le bilan est une substitution nucléophile



La vitesse de fragmentation de l'intermédiaire réactionnel dépend du caractère nucléofuge (partant) de X.

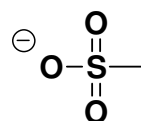
**Qu'est ce qu'un bon groupement partant (nucléofuge)????**

Parmi les bons groupements partants on peut noter

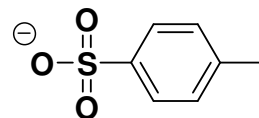


**Un bon nucléofuge** est un groupement fonctionnel où la **charge négative est stabilisée (effet -I, -M)**

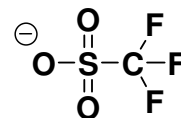
# 1. Additions nucléophiles sur le carbonyle



OMs



OTs

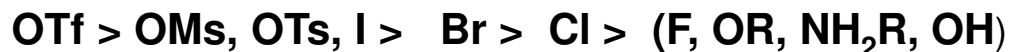


OTf

- ❑ La charge présente sur le groupement OMs et OTs est délocalisable donc stabilisée
- ❑ La charge négative portée par le groupement OTf est hautement stabilisée par délocalisation et par un fort effet électroattracteur ( $\text{CF}_3$ )

Le **pKa de la base conjuguée** est souvent un bon indicateur du **caractère nucléofuge** d'un groupement (attention approximation).

Plus **l'acide est fort** plus **la base est stabilisée (faible)** et donc meilleur sera le groupe partant

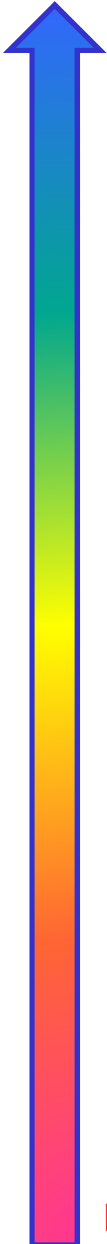


Acide	pKa
TfOH	-14
HBr	-9
HCl	-8

Acide	pKa
$\text{H}_2\text{O}$	15.7
EtOH	16
$i\text{-Pr})_2\text{NH}$	35

Acide	pKa
HF	3.5

# 1. Additions nucléophiles sur le carbonyle

	Class of compound	Leaving group	
$\text{RH}_2\text{C}-\text{N}^+\equiv\text{N}$	Diazonium salt	$\text{N}_2$	
$\text{RH}_2\text{C}-\text{S}(=\text{O})_2\text{C}_6\text{F}_5$	Nonaflate	$\text{C}_6\text{F}_5\text{SO}_3^-$	
$\text{RH}_2\text{C}-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$	Mesylate	$\text{CH}_3\text{SO}_3^-$	
$\text{RH}_2\text{C}-\text{I}$	Iodides	$\text{I}^-$	
$\text{RH}_2\text{C}-\text{Br}$	Bromides	$\text{Br}^-$	
$\text{RH}_2\text{C}-\text{O}^+(\text{H})_2$	Protonated alcohols	$\text{H}_2\text{O}$	
$\text{RH}_2\text{C}-\text{Cl}$	Chlorides	$\text{Cl}^-$	
$\text{RH}_2\text{C}-\text{O}^+(\text{H})(\text{CH}_3)$	Protonated ethers	$\text{CH}_3\text{OH}$	
$\text{RH}_2\text{C}-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$	Quaternary Ammonium Salts	$\text{N}(\text{CH}_3)_3$	
$\text{RH}_2\text{C}-\text{F}$	Fluorides	$\text{F}^-$	
$\text{RH}_2\text{C}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$	Acetates	Acetate anion, $\text{CH}_3\text{CO}_2^-$	
$\text{RH}_2\text{C}-\text{OH}$	Alcohols	Hydroxide, $\text{HO}^-$	
$\text{RH}_2\text{C}-\text{H}$	Hydrides	Hydride, $\text{H}^-$	
$\text{RH}_2\text{C}-\text{NH}_2$	Amines	Amide, $\text{NH}_2^-$	
$\text{RH}_2\text{C}-\text{CH}_3$	Alkanes	$\text{CH}_3^-$	
			Mauvais nucléofuge

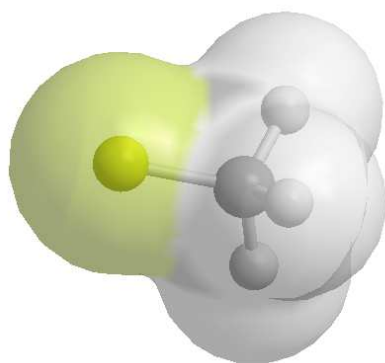
## 1. Additions nucléophiles sur le carbonyle

**Exception** :  $F^-$  : **mauvais groupement partant** bien que très électronégatif

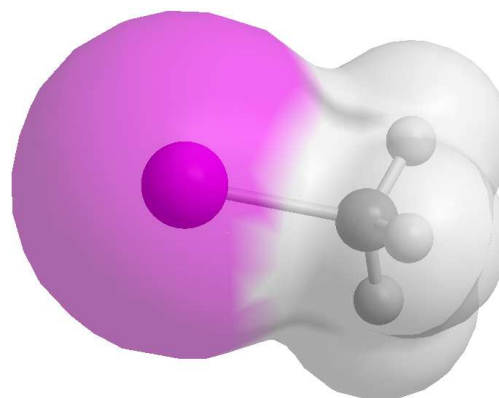
$pK_a$   $HF/F^- = 3.2$  relativement faible.

Atome de fluor **très petit**, charge **très concentrée**, liaison HF ou C-F forte très courte.

	C — F	C — Cl	C — Br	C — I
$E_{\text{liaison}}$ (kJ.mol <sup>-1</sup> )	440,6	328,1	275,5	239,9
longueur (nm)	0,142	0,177	0,191	0,212



**F-CH<sub>3</sub>**



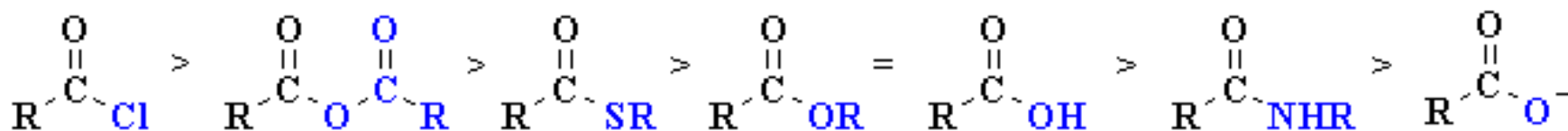
**I-CH<sub>3</sub>**

# 1. Additions nucléophiles sur le carbonyle

## Ordre de réactivité des dérivés d'acides et d'acides carboxyliques

**+ réactif**

**- réactif**



pKa HCl = -8

pKa RCOOH = 4

pKa RSH = 10

pKa ROH = 16

pKa H<sub>2</sub>O = 14

pKa NH<sub>2</sub>R > 30

La grande différence de réactivité entre ces acides et ces dérivés d'acides vient de la présence du groupe partant X-

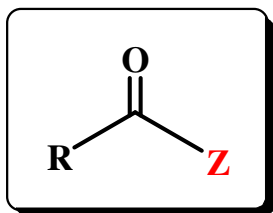


# 1. Additions nucléophiles sur le carbonyle

## Classement des réactivités :

Plus l'atome de carbone est **électrophile**, plus la réactivité sera **importante** (ex : effet -I du chlore, effet + M de l'oxygène de l'ester ou de l'acide, délocalisation dans le cas des amides...)

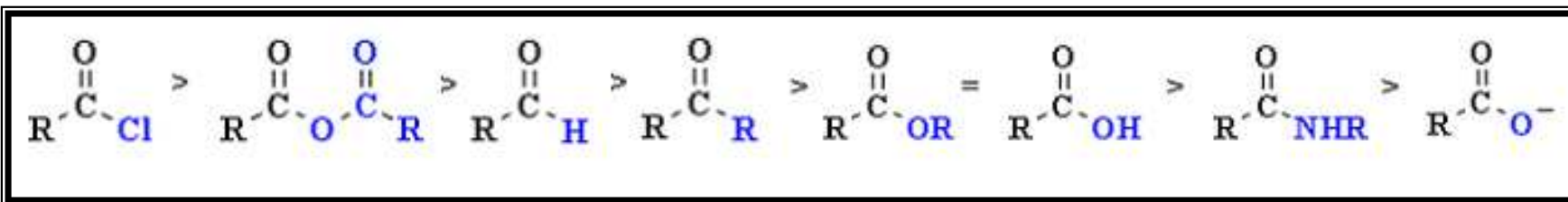
Il est aussi intéressant de comparer les longueurs de liaison entre l'atome de carbone et le groupement partant.



Groupe Z	d (C-Z) (nm) dans RCOZ
-Cl	0,179
-OCH <sub>3</sub>	0,136

**Liaisons courtes = liaisons fortes**

## Ordre de réactivité des carbonyles



**+ réactif**



**Réactivité**

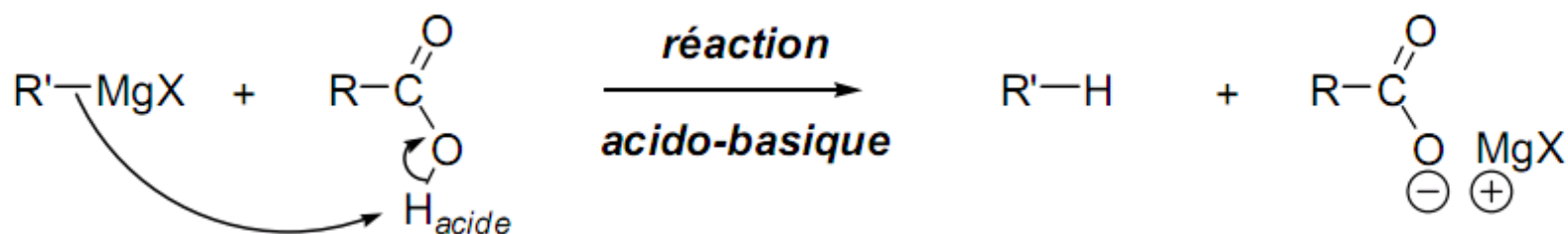


**- réactif**

## 2. Additions d'organométalliques sur les acides (organolithiens, organomagnésiens)

### Composés organomagnésiens :

- ❑ Rappel : les acides carboxyliques possèdent un **proton mobile** ( $pK_a = 3-5$ ).
- ❑ Les organomagnésiens sont des espèces **très basiques** ( $pK_a > 40$ )



✓ La réaction observée entre un acide carboxylique et un organomagnésien est donc une réaction de type **acide base**, avec formation de la base conjuguée de l'acide.

✓ Il est à noter que l'addition **d'une deuxième molécule d'organomagnésien** est **rarement observée**.  
On préférera utiliser des **organolithiens, plus réactifs**

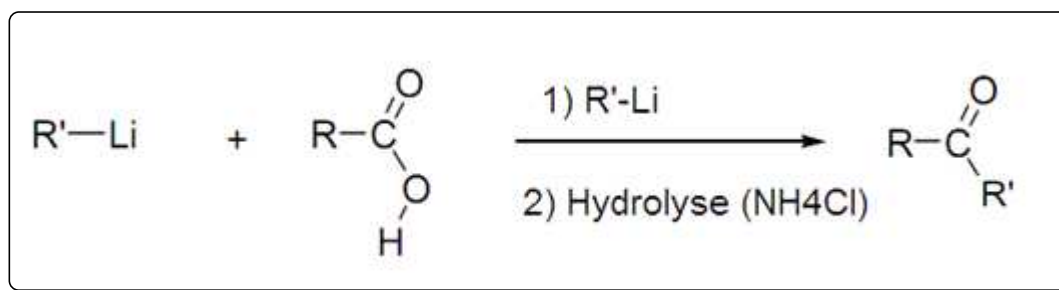
## 2. Additions d'organométalliques sur les acides (organolithiens, organomagnésiens)

### Composés organolithiens :

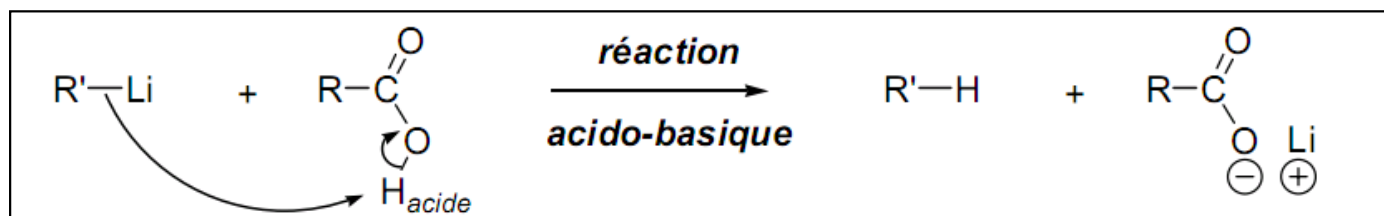
❑ Les organolithiens sont **plus basiques et nucléophiles** que les organomagnésiens dû à la différence de la polarité C-métal (EN du lithium (0.98), EN magnésium (1.31))



❑ La densité électronique du carbanion dans une liaison C-Li est donc plus forte (plus nucléophile) que celle d'une liaison C-Mg

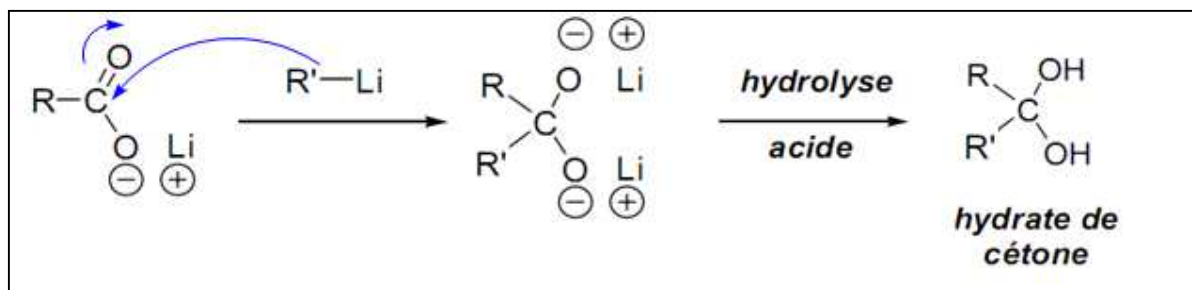


**1) Première étape** (comme l'organomagnésien) est une réaction acide-base (déprotonation)



## 2. Additions d'organométalliques sur les acides (organolithiens, organomagnésiens)

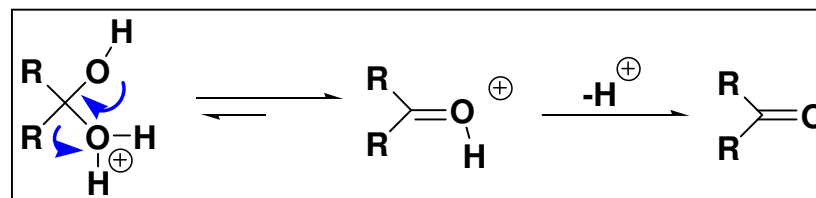
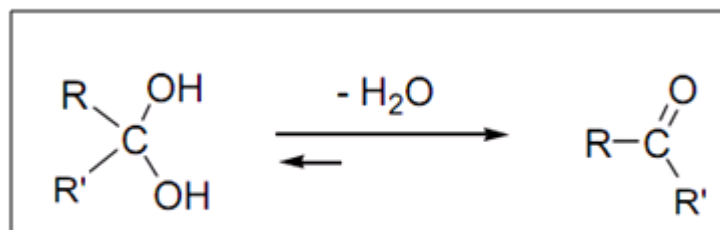
2) **Deuxième étape** : Addition d'une deuxième molécule de  $R'Li$  sur le carboxylate de lithium



3) **Dernière étape : obtention de la cétone**

L'intermédiaire **tétraédrique est assez stable** (ne se décompose pas (O-Li est un très mauvais nucléofuge))

Cet intermédiaire est hydrolysé pour former le **gem diol instable** qui se réarrange **en cétone** :  
liaison  $C=O$  plus forte que  $C-O$  et encombrement stérique diminué vis-à-vis des angles de valence ( $120^\circ$  pour la cétone contre  $109^\circ$  pour l'hydrate).

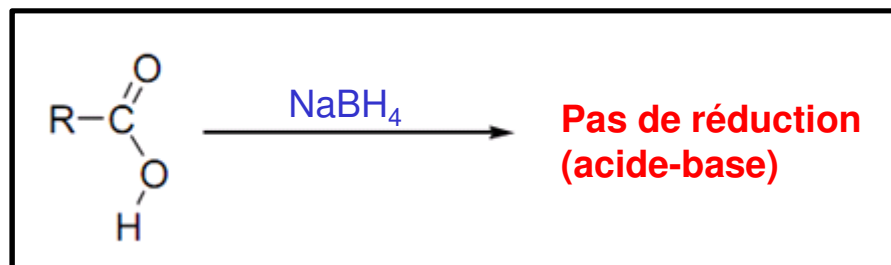


Action d'un organolithiens (2 éq) sur un acide : **obtention d'une cétone**

### 3. Réduction des acides carboxyliques

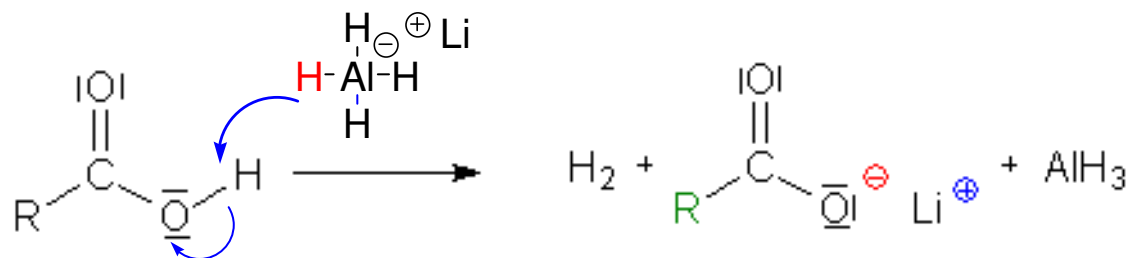
#### Réduction des acides par les hydrures : $\text{LiAlH}_4$

- ❑ Vu précédemment : le carbonyle de la fonction acide n'est pas très électrophile.
- ❑ Ainsi l'utilisation de  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{LiBH}_4$  (hydrure faible) ne conduit pas à la réduction des acides en alcools.



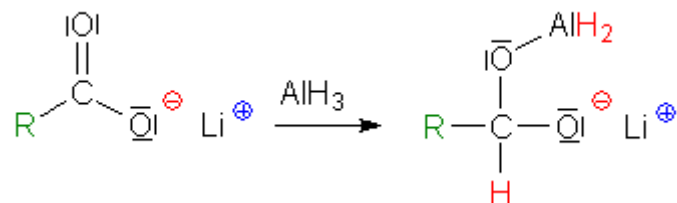
- ❑ L'utilisation d'un hydrure plus fort tel que  $\text{LiAlH}_4$  permet de réduire les acides en alcools primaires (on ne s'arrête pas à la cétone).

▪ **1<sup>ère</sup> étape** : formation du carboxylate (acide-base avec l'hydrure)

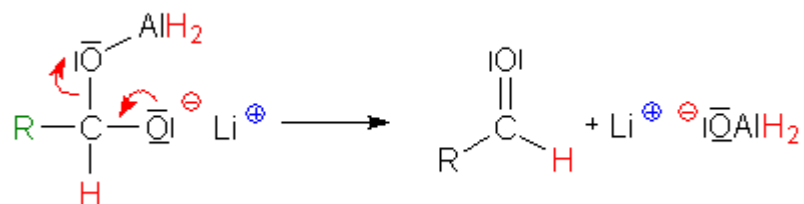


### 3. Réduction des acides carboxyliques

- **2<sup>ème</sup> étape** : attaque d'un hydrure sur le carboxylate : intermédiaire tétraédrique instable



- **3<sup>ème</sup> étape** : Fragmentation de l'intermédiaire avec élimination d'aluminate conduisant à l'aldéhyde



- **4<sup>ème</sup> étape** : Réduction de l'aldéhyde (plus réactif que l'acide) en alcool (cf. cours sur les aldéhydes).



#### Plusieurs inconvénients à cette réduction :

- ☐ Dégagement de dihydrogène (gaz inflammable)
- ☐ Hydrure puissant, donc aucune sélectivité vis-à-vis d'autres fonctions

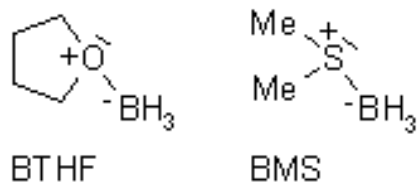
Le plus simple : estérifier la fonction acide et réduire ensuite l'ester obtenu (2eq DIBAL ou LiBH<sub>4</sub>)

### 3. Réduction des acides carboxyliques

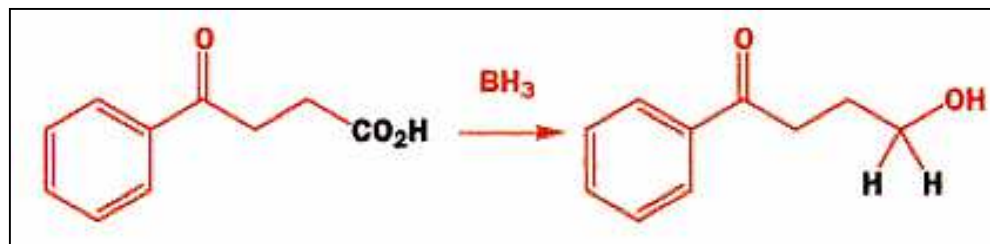
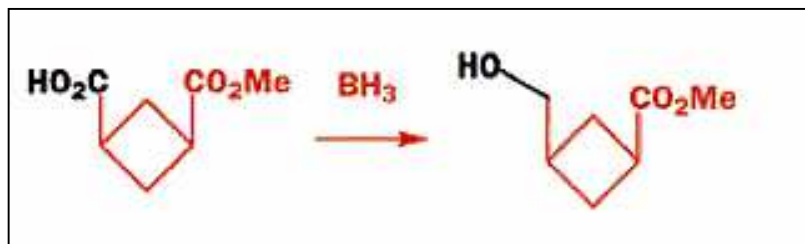
#### Réduction par le $\text{BH}_3$ ( $\text{B}_2\text{H}_6$ ) :

- ❑ Nous avons vu que l'utilisation de  $\text{LiAlH}_4$  n'était pas une réduction sélective, il existe un hydrure sélectif des acides carboxyliques :  $\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$ .
- ❑ L'un des avantages de cette réaction réside dans la chimiosélectivité du réactif.

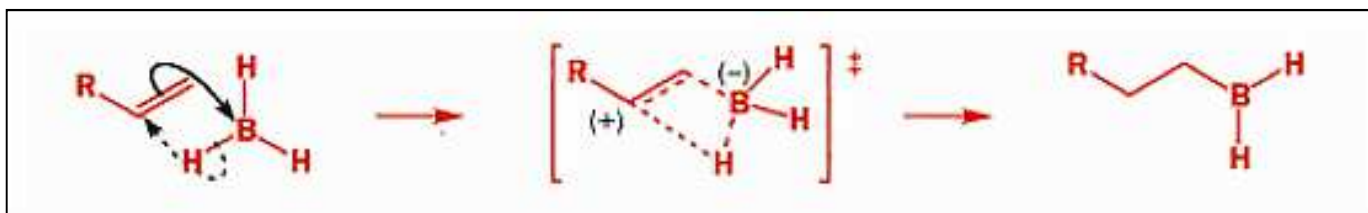
Solution  $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$  ou  $\text{BH}_3\cdot\text{Me}_2\text{S}$  ou sous forme de gaz ( $\text{B}_2\text{H}_6$ )



- ❑ **Réduction sélective** en présence d'ester, d'amide ou même d'une cétone...



- ❑ Attention toutefois, la présence d'une double ou triple liaison est problématique : **hydroboration!!!**



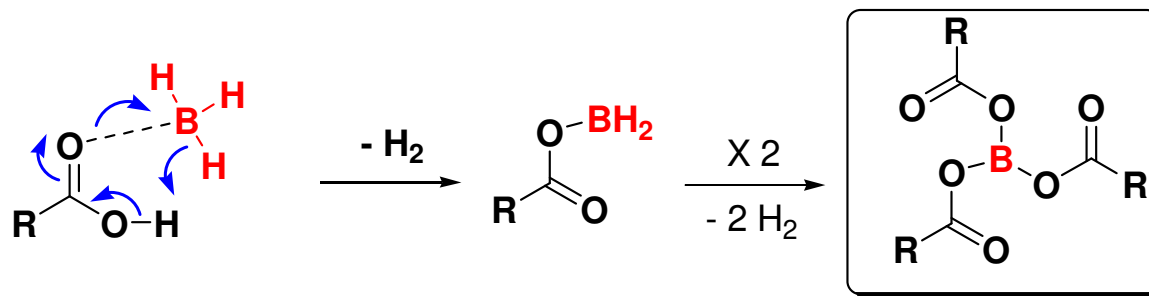
### 3. Réduction des acides carboxyliques

#### D'où provient cette sélectivité?????



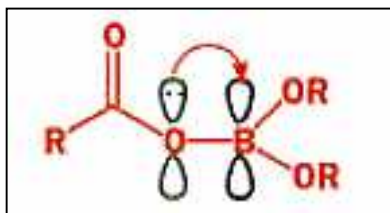
1) La première étape est une réaction **acide-base** (très rapide et donc sélective des acides qui se lient au bore)

Il y a formation d'un acylborate avec dégagement d' $H_2$  (cette même réaction est répétée pour conduire au triacylborane)



Ce dernier peut être considéré comme un « **anhydride mixte** »

En effet : l'oxygène « donne » les électrons du doublet libre dans l'orbitale **p vide du bore**.

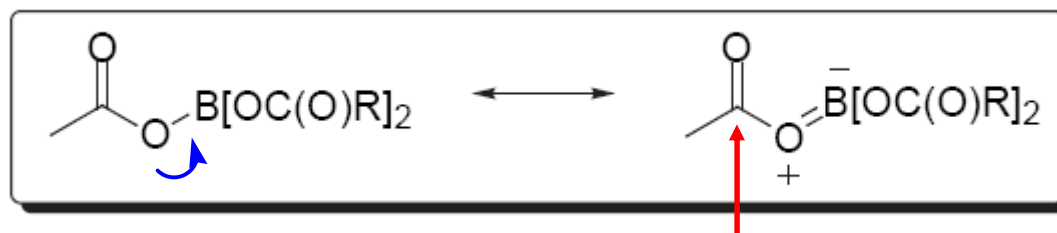


S'il donne ces électrons au bore il ne peut plus les donner au carbonyle

Donc le carbone du carbonyle est beaucoup plus électropositif comparé à celui de la molécule de départ ou à celui des esters.



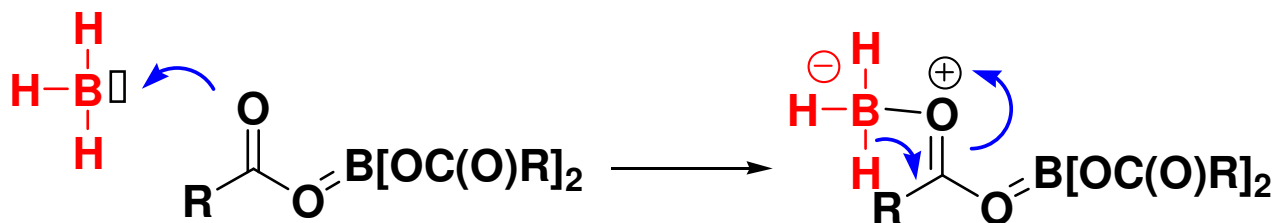
### 3. Réduction des acides carboxyliques



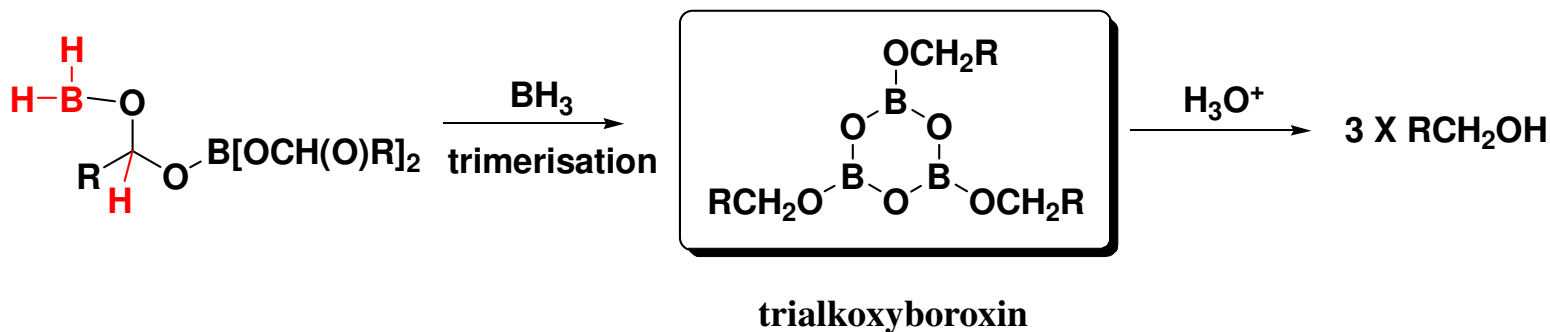
Carbone très électrophile, activé.

#### 2) Deuxième étape : réduction du carbonyle

Attaque d'un « H<sup>-</sup> » sur le carbonyle activé



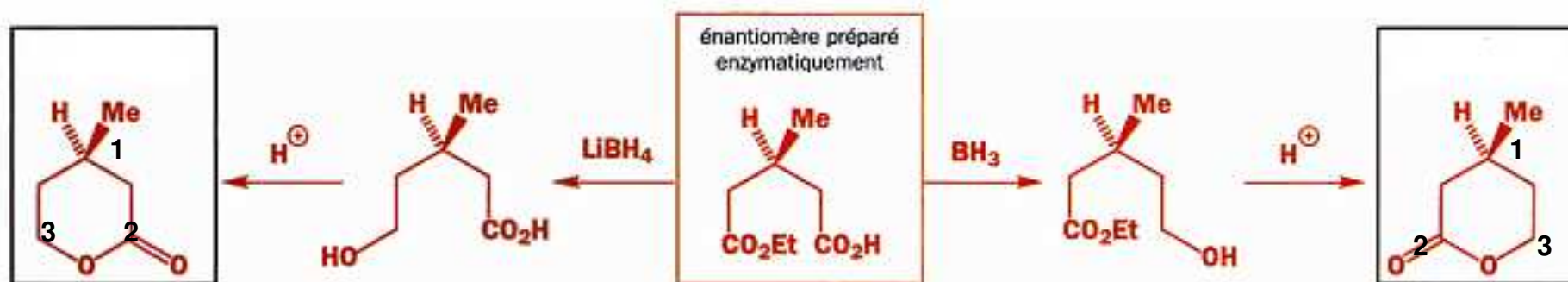
#### 3) Trimérisation (compliqué) et hydrolyse des complexes de bore : obtention d'un alcool primaire



### 3. Réduction des acides carboxyliques

□ **La sélectivité** de réduction des acides par  $\text{BH}_3$  permet de jouer sur la synthèse de différents produits en partant d'un même substrat de départ.

□ Le borane et le borohydrure de lithium ont **des sélectivités opposées**. On peut donc suivant le réactif utilisé, réduire soit l'ester soit l'acide et ainsi conduire à l'une ou l'autre cyclisation et donc aux différents énantiomères.



**Énantiomère R**

$\text{LiBH}_4$  (assez puissant pour réduire l'ester mais pas l'acide)

**Énantiomère S**

□ Dans l'hypothèse où il y aurait en plus une fonction cétone sur la molécule, on pourrait « s'amuser » avec ces couples de réducteurs : Les combinaisons sont multiples

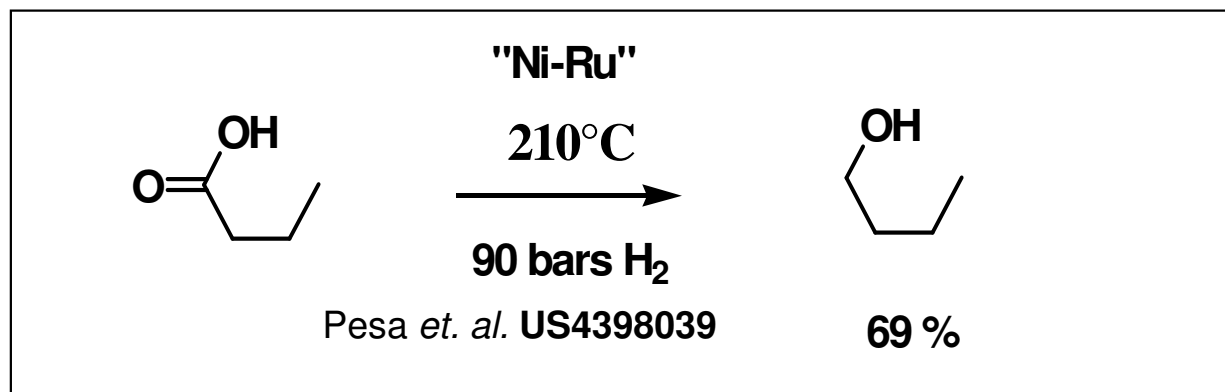
- 1)  $\text{BH}_3$  (réduit les **acides** mais pas les esters ni les cétones).
- 2)  $\text{NaBH}_4$  (réduit les **cétones** mais pas les esters ni les acides).
- 3)  $\text{LiBH}_4$  (réduit les **esters et les cétones** mais pas les acides).

### 3. Réduction des acides carboxyliques

#### Réduction par H<sub>2</sub>

❑ Il est possible de réduire le carbonyle des acides carboxyliques grâce au **dihydrogène**. Toutefois les conditions sont **extrêmement drastiques**. Comme nous l'avons vu, les acides ne sont pas d'excellents électrophiles.

Il faut donc se mettre dans des conditions de **température et de pression importantes** (plusieurs dizaines de bars!!!!)

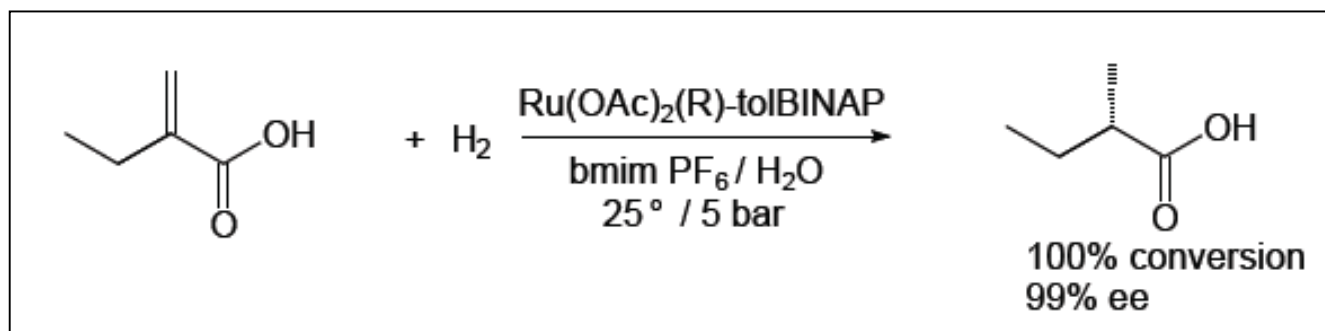


❑ Les catalyseurs utilisés sont à base de métaux tels que : **Ni, Pt, ou le Ruthénium**.

### 3. Réduction des acides carboxyliques

❑ Vu la faible réactivité, il est possible d'hydrogéner sélectivement une double liaison éthylénique en présence d'un groupe carbonyle d'acides carboxyliques (ceci était déjà possible pour des espèces plus réactives de type cétones.)

Il suffit pour cela d'opérer dans des conditions « **douces** »



- ✓ L'hydrogénation des acides carboxyliques par le dihydrogène n'est utilisée que sur des **molécules très simples** sans fonctionnalité avancée.
- ✓ Ce n'est pas la méthode de choix des réductions des acides.
- ✓ Rappel la **plus judicieuse : réduction par les boranes**

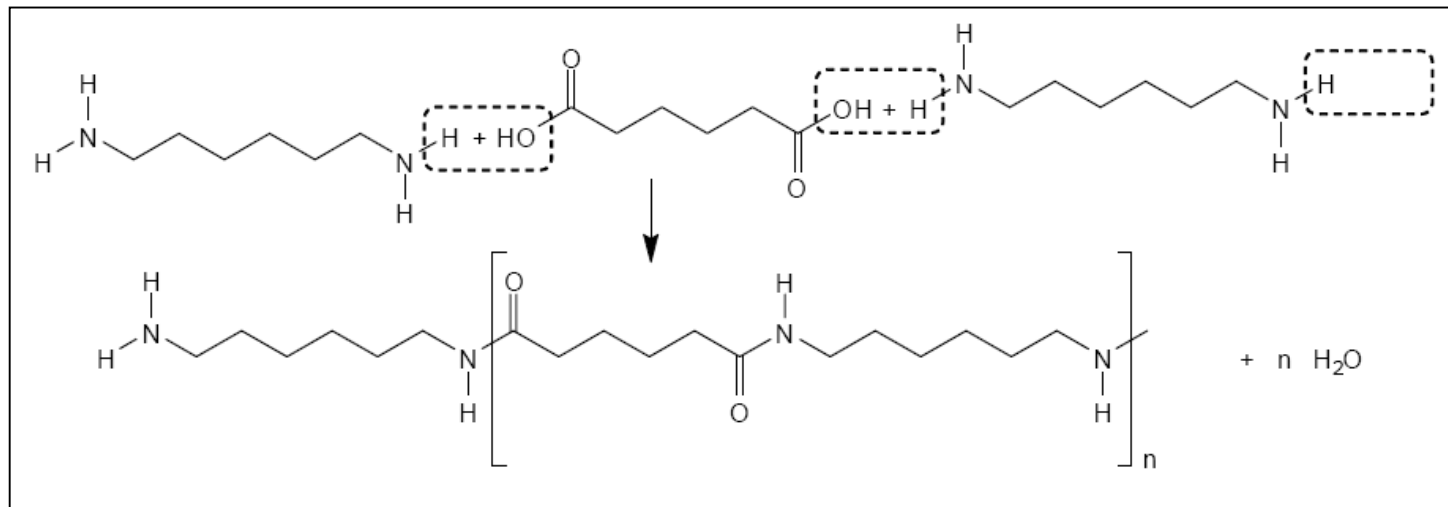
## 4. Réactions avec l'ammoniac et amines non tertiaires

❑ La réaction entre un acide carboxylique et une amine ou l'ammoniac conduit à la **formation d'un ion carboxylate**.

En effet la réaction la plus rapide (favorisée) est une réaction de type **acide base** conduisant au carboxylate d'ammonium et non la réaction de condensation.

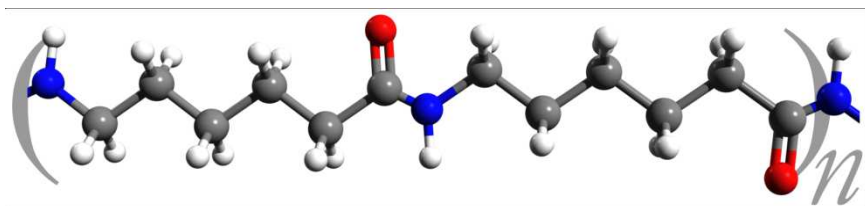
❑ Il est possible de synthétiser l'amide correspondant en chauffant **relativement fort (280°C)** et sous pression (20 bars) pour éliminer l'eau. Cette réaction n'est utilisée que pour l'obtention d'amide simple tel que le **nylon 6,6**.

Condensation de l'acide adipique et de l'1,6-diamino-hexane



## 4. Réactions avec l'ammoniac et amines non tertiaires

- ❑ Le nylon est un polyamide synthétisé pour la première fois en 1938 par W. Carothers dans les laboratoires de Du Pont de Nemours aux Etats-Unis. Ce produit a révolutionné toute l'industrie textile.



Appelé Nylon 6-6 car de part et d'autre du groupement amide se trouvent six atomes de carbone

*Petite histoire : origine du nom NYLON : proviendrait de NY (New York) et LON (London), ou du prénom des épouses des inventeurs.*

*Son inventeur, Wallace Carothers, s'est suicidé avant de donner un nom commercial à son polyamide 66*

- ❑ Les conditions trop drastiques sont souvent **incompatibles** avec des **molécules hautement fonctionnalisées**.

On préférera l'utilisation d'autres méthodes (vu plus loin dans ce chapitre) qui consistent à **activer le carbonyle de l'acide carboxylique** permettant ainsi des réactions en **conditions moins drastiques**.

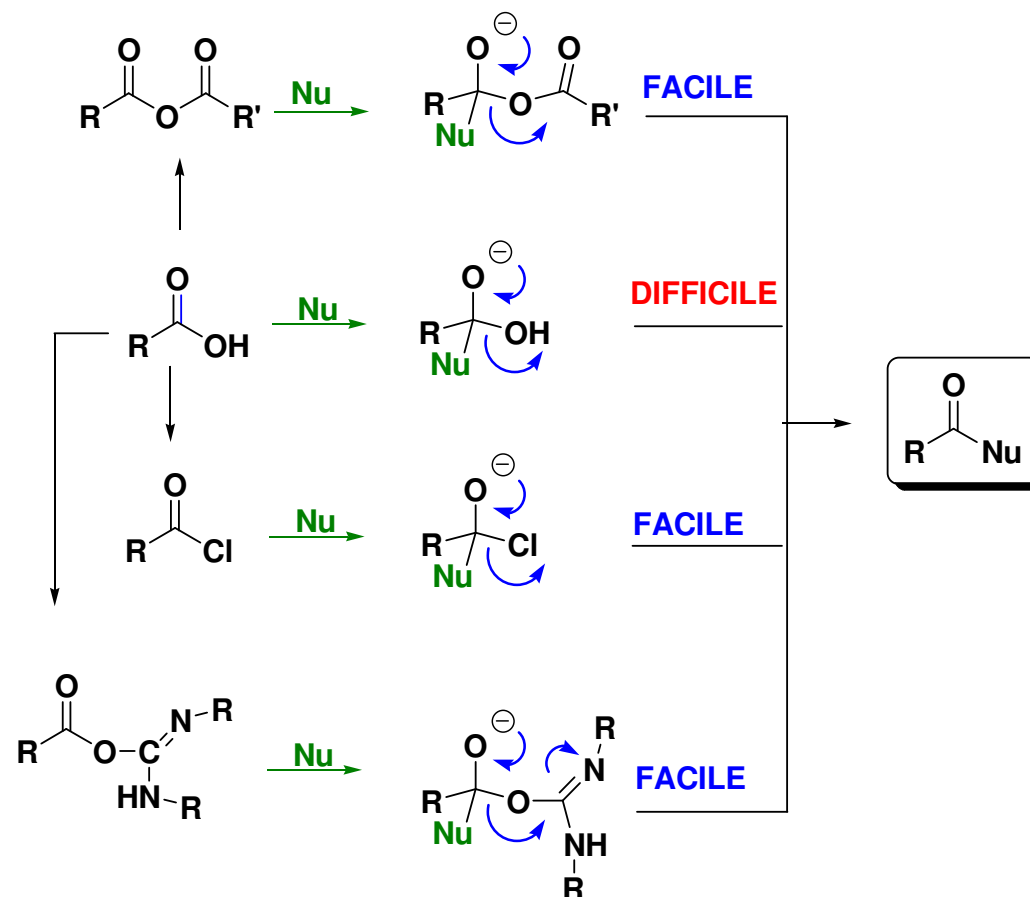
Le nylon 6,6 peut d'ailleurs être synthétisé à partir de chlorure d'adipoyl ( $\text{ClOC}-(\text{CH}_2)_4-\text{COCl}$ ).

## 5. Passage au chlorures d'acides et anhydrides

➤ Comme nous l'avons vu dans l'exemple précédent, les acides sont peu réactifs, il est ainsi souvent nécessaire de les activer

➤ Nous verrons plusieurs possibilités :

Pour les rendre **plus réactifs** il faut donc **transformer le groupement nucléofuge**  $\text{OH}^-$  (mauvais groupe partant) par un meilleur groupement de type  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{AcO}^-$  ...



- ☐ Transformation en anhydride
- ☐ Passage par un chlorure d'acide
- ☐ Activation par l'intermédiaire d'agents de couplages (vu ultérieurement pour la synthèse d'esters et d'amides)

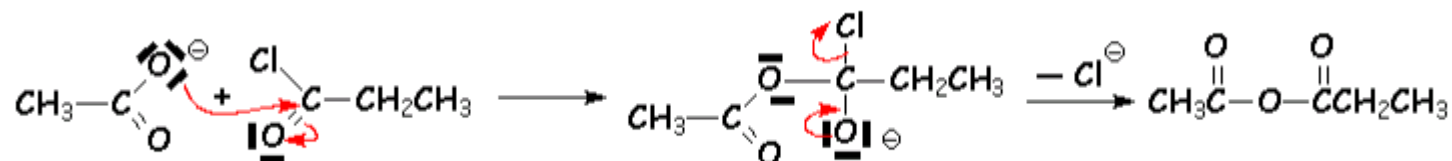
## 5. Passage au chlorures d'acides et anhydrides

### Passage aux anhydrides :

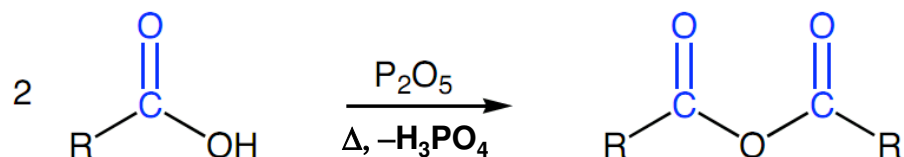
Comme nous l'avons vu précédemment (rappel) :

Les anhydrides sont accessibles à partir des acides carboxyliques soit :

❑ En faisant réagir des carboxylates avec des chlorures d'acides (ou des acides et des chlorures d'acides en présence de base)



❑ Soit en déshydratant deux molécules d'acide à chaud en présence d'un déshydratant ( $\text{P}_2\text{O}_5$ )



Cette dernière réaction n'est pas judicieuse pour la synthèse d'anhydrides mixtes

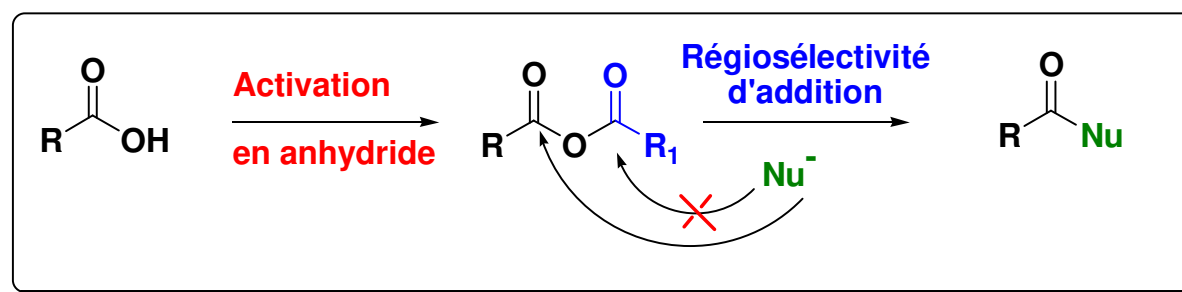
On préférera la synthèse via les chlorures d'acides



## 5. Passage au chlorures d'acides et anhydrides

### Passage aux anhydrides :

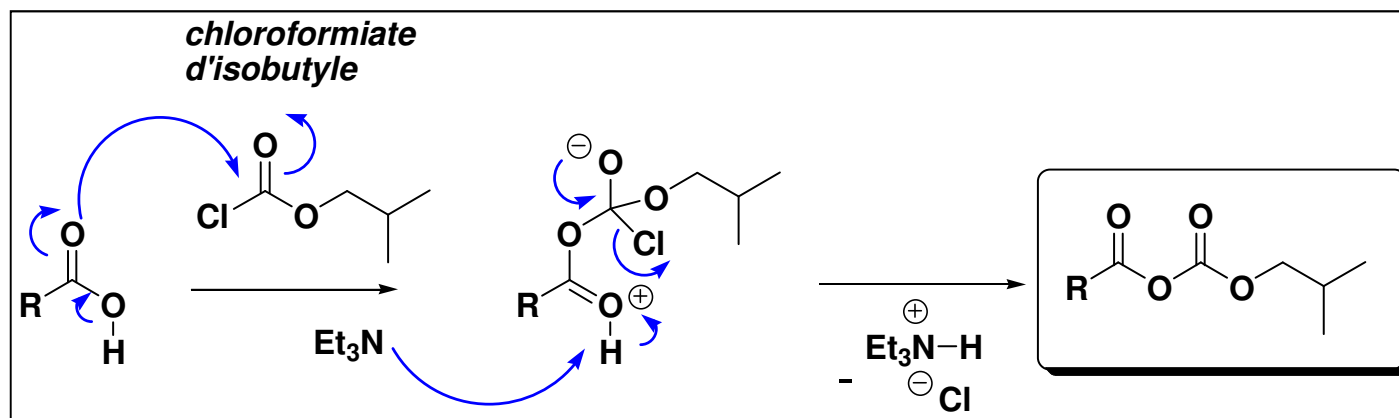
□ Dans un but d'activation du carbonyle de l'acide carboxylique par un anhydride, il est intéressant de synthétiser des anhydrides mixtes qui permettent d'avoir une régiosélectivité de réaction.



Pour obtenir cette régiosélectivité, il est possible d'utiliser plusieurs stratégies :

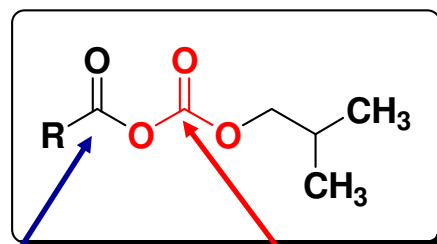
#### 1) Sur la différence de réactivité

Ex: synthèse à partir de chloroformiate :



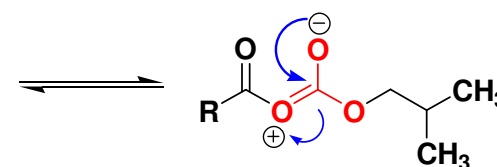
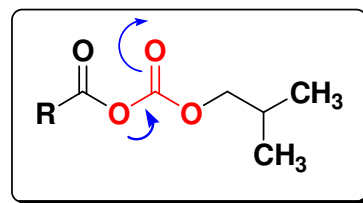
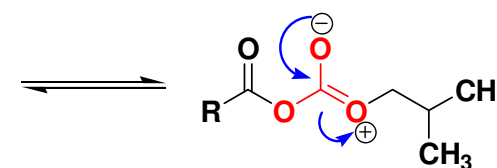
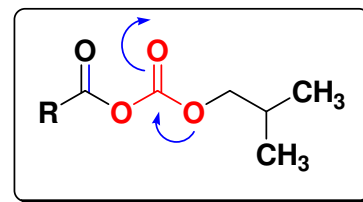
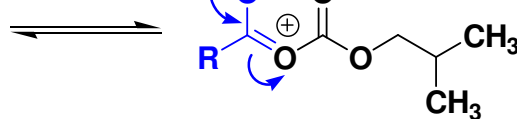
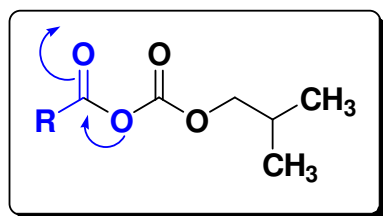
## 5. Passage au chlorures d'acides et anhydrides

### Passage aux anhydrides mixtes :



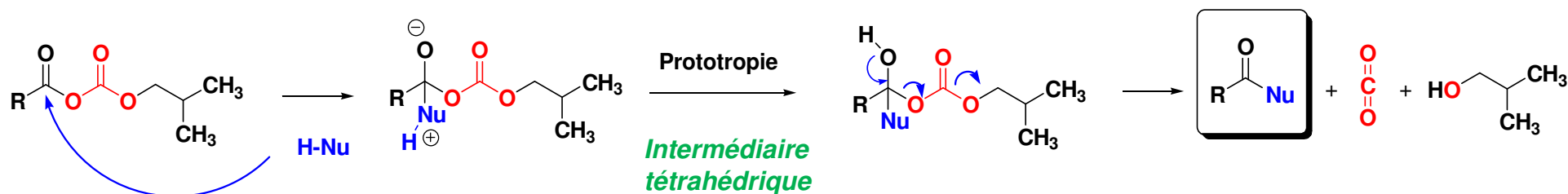
**Carbone plus électrophile**  
Les électrons de l'oxygène sont attirés par la partie **CO**

**Carbone moins électrophile**  
Les deux oxygènes « donnent » leurs électrons!!



## 5. Passage au chlorures d'acides et anhydrides

### Passage aux anhydrides mixtes :



- 1) Le nucléophile attaque le carbone **le plus électrophile** (et aussi le plus dégagé)
  - 2) Formation de l'intermédiaire **tétrahédrique instable**
  - 3) Régénération de la liaison C=O et élimination consécutive de **CO<sub>2</sub>** et d'isobutanol
  - 4) Force motrice : dégagement de CO<sub>2</sub>
  - 5) L'alcool libéré en fin de réaction peut interagir avec l'anhydride mixte, tout dépend du nucléophile :
- Si le nucléophile est une amine il n'interférera pas, sinon il est préférable de mettre le nucléophile en excès

## 5. Passage au chlorures d'acides et anhydrides

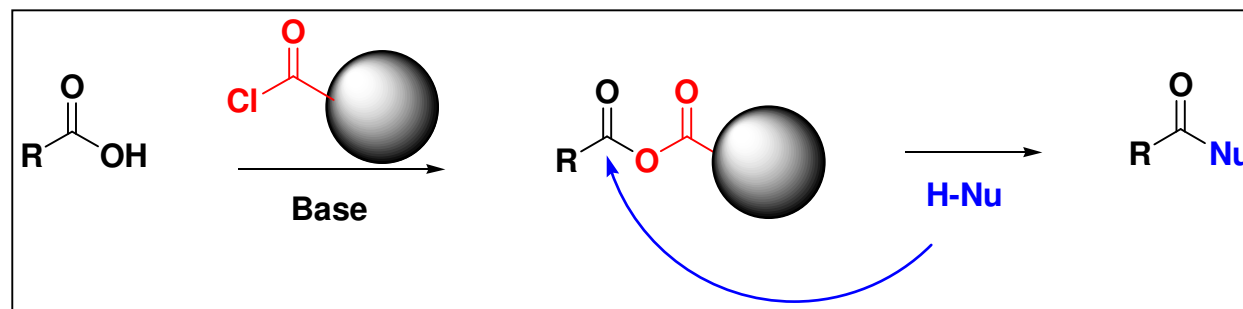
### Passage aux anhydrides mixtes :

L'autre stratégie pour obtenir cette régiosélectivité est basée sur:

### 2) La différence d'encombrement au alentour des carbonyles

Nous verrons pour la synthèse d'esters qu'il est possible de synthétiser de anhydrides mixtes encombrés qui conduisent à d'excellents sélectivité et rendement .

Cette stratégie est notamment employée pour la synthèse de macrocycle : macrolactonisation de Yamaguchi



La synthèse d'anhydride mixte permet d'**activer le carbonyle** , le fait d'avoir un encombrement important proche du carbonyle terminal assure de plus une excellente régiosélectivité.

## 5. Passage au chlorures d'acides et anhydrides

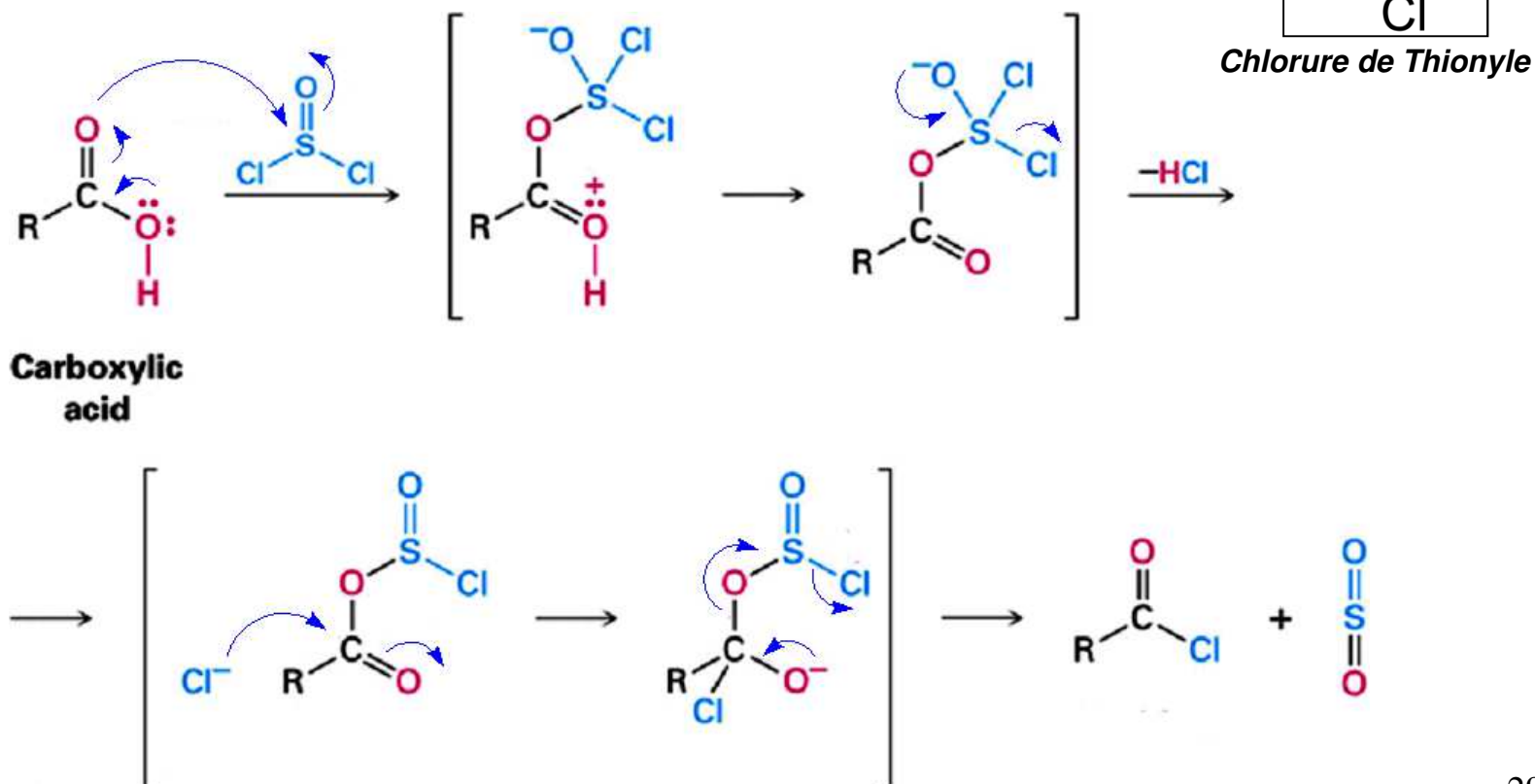
**Les anhydrides** permettent de rendre le carbonyle de l'acide **plus réactif** tout comme les chlorures d'acides

Ces derniers sont **plus réactifs** que les anhydrides, ils s'hydrolysent très facilement, il faut donc les utiliser en observant des conditions particulières.

Voyons tout d'abord leur synthèse à partir d'acides carboxyliques

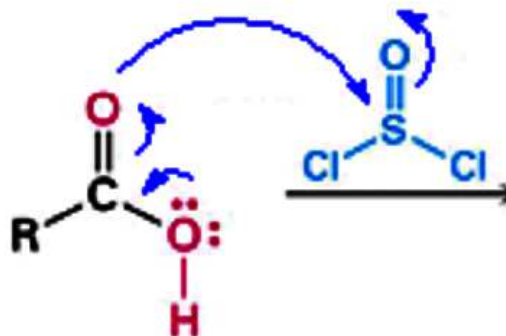
### Synthèse des chlorures d'acides :

□ Préparation à base de Chlorure de Thionyle :

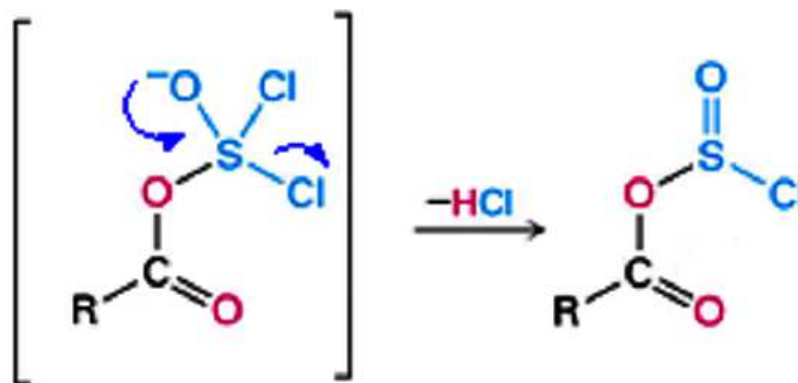


## 5. Passage au chlorures d'acides et anhydrides

1) **Addition nucléophile** de l'acide sur le chlorure de thionyle

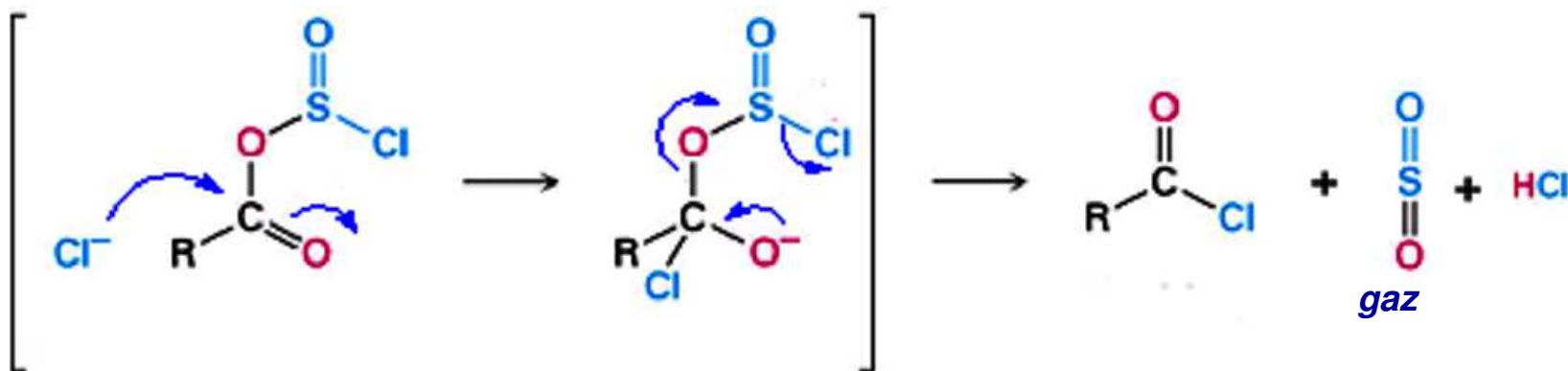


2) **Intermédiaire tétrahédrique instable** : élimination de Cl<sup>-</sup> (sous forme HCl) conduisant à un acylchlorosulfite.



## 5. Passage au chlorures d'acides et anhydrides

3) Le chlore présent dans le milieu va réagir sur le carbonyle de l'acide activé (par  $H^+$ ) conduisant aussi à un intermédiaire tétrahédrique instable qui se réarrange pour en fin libérer du  $SO_2$  et de l' $HCl$ .



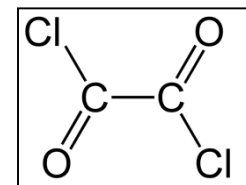
- ✓ Le bilan peut être considéré comme une substitution nucléophile de l'hydroxyle par  $Cl$ .
- ✓ L'une des **forces motrice de la réaction** est la génération de  **$SO_2$  (gaz) et d' $HCl$  (gaz)** tirant l'équilibre
- ✓ Typiquement l'acide est mis à reflux avec un excès de  $SOCl_2$  (qui peut être éliminé à la fin par distillation).
- ✓ Le produit **EXTREMEMENT réactif** est souvent utilisé directement.

## 5. Passage au chlorures d'acides et anhydrides

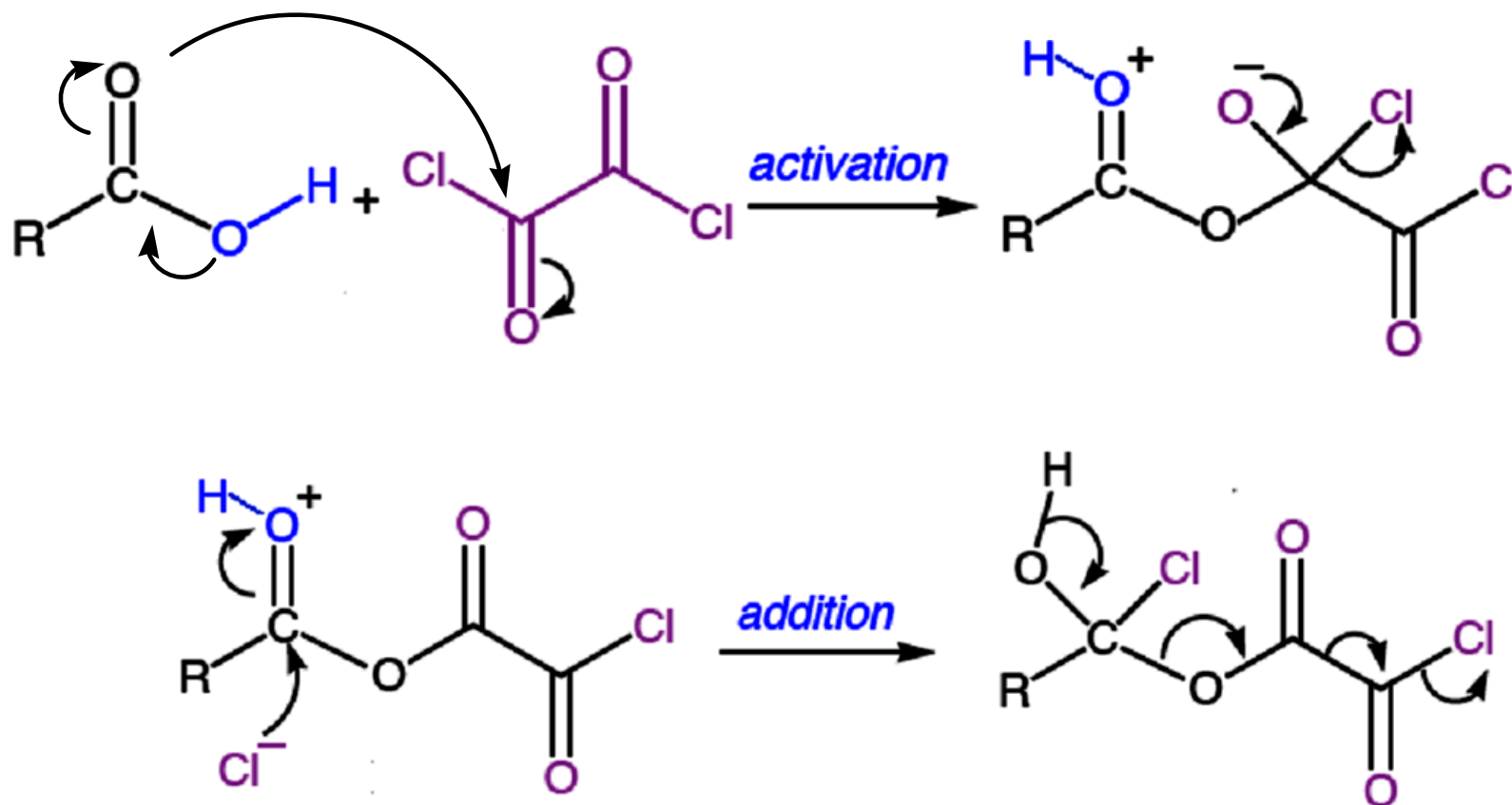
### □ Préparation à base de Chlorure d'oxalyle :

Le mécanisme est similaire à celui évoqué pour  $\text{SOCl}_2$

La différence vient du gaz :  $\text{CO}_2$  et  $\text{CO}$  à la place de  $\text{SO}_2$

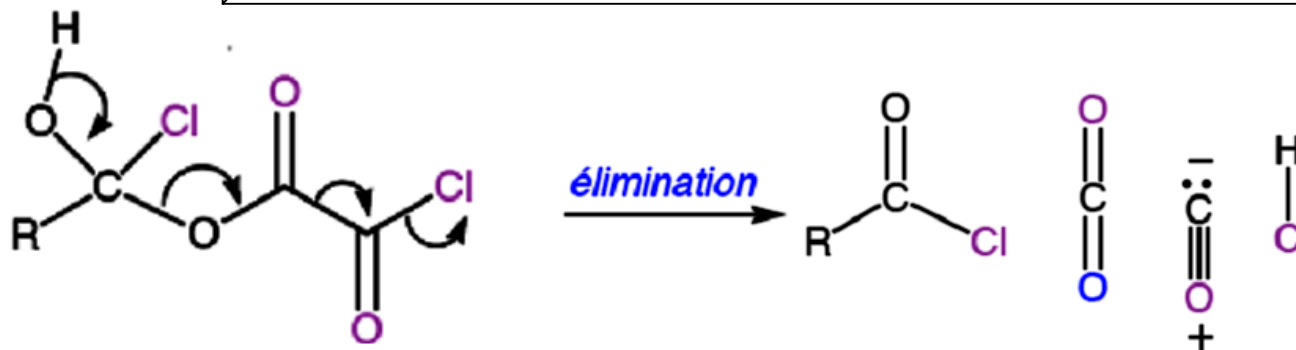


*Chlorure d'oxalyle*



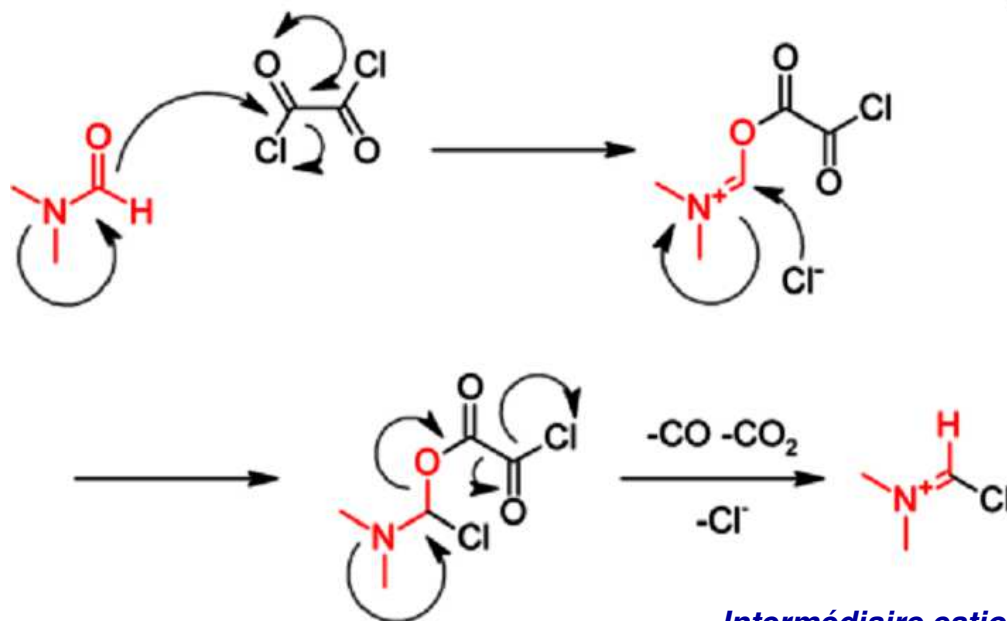


## 5. Passage au chlorures d'acides et anhydrides



□ Catalyse au DMF (diméthylformamide) :

Ces synthèses de chlorures d'acides peuvent être catalysées par le DMF qui permet de générer un électrophile encore plus réactif que le chlorure de thionyle ou d'oxalyle : **le réactif Vilsmeier-Haack**

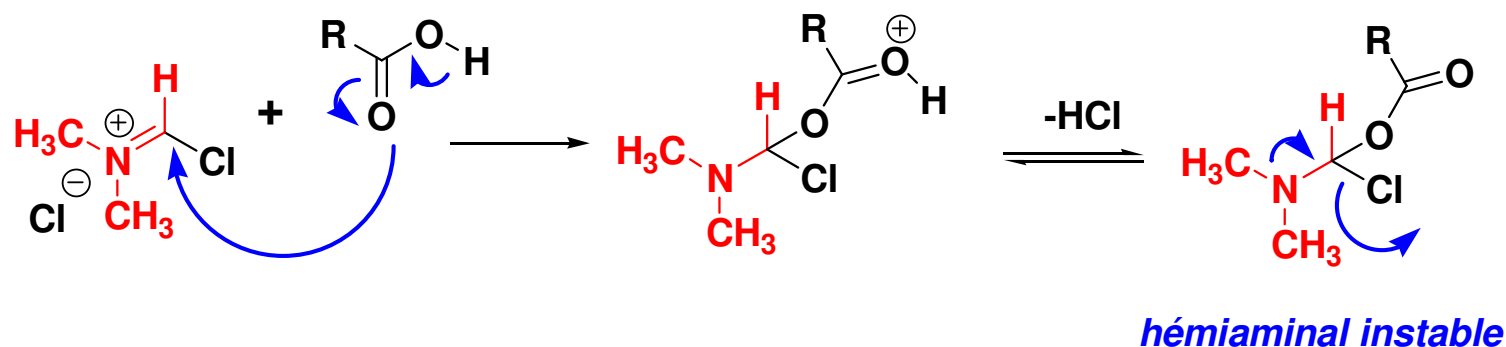


**hémiacetal**

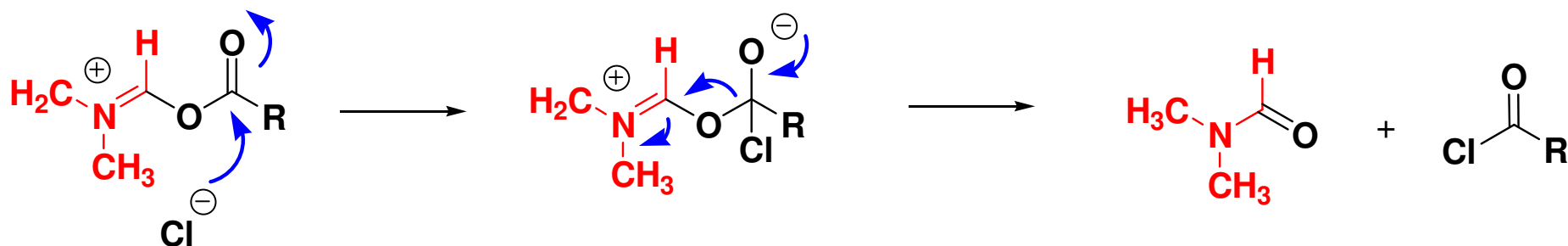
**Intermédiaire cationique  
TRES REACTIF (Réactif de Vilsmeier Haack)**

## 5. Passage au chlorures d'acides et anhydrides

Cet intermédiaire réagit très rapidement avec l'acide carboxylique :



✓ Intermédiaire instable qui libère un chlorure nucléophile



✓ Le chlorure réagit sur l'acide activé qui après décomposition de l'intermédiaire tétrahédrique conduit au chlorure d'acide et à la **régénération du DMF**

✓ Ainsi le DMF est ajouté de **manière catalytique**

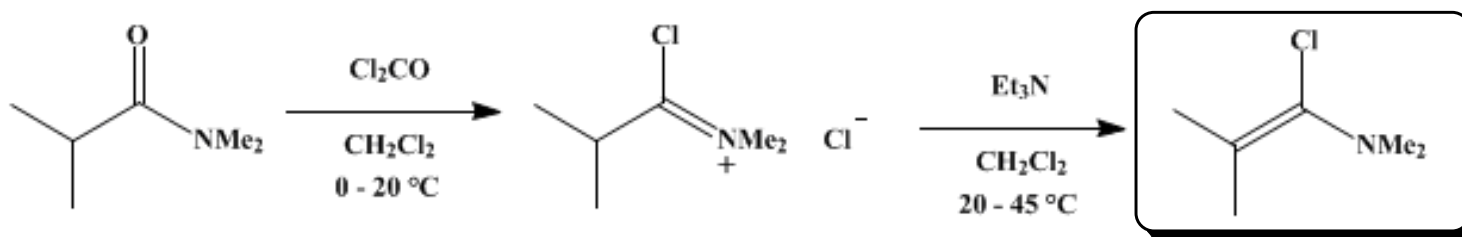
## 5. Passage au chlorures d'acides et anhydrides

□ Préparation à base de **chloroénamine** : (trouver le mécanisme ci dessous)

Le concept est similaire à celui de la catalyse par le DMF.

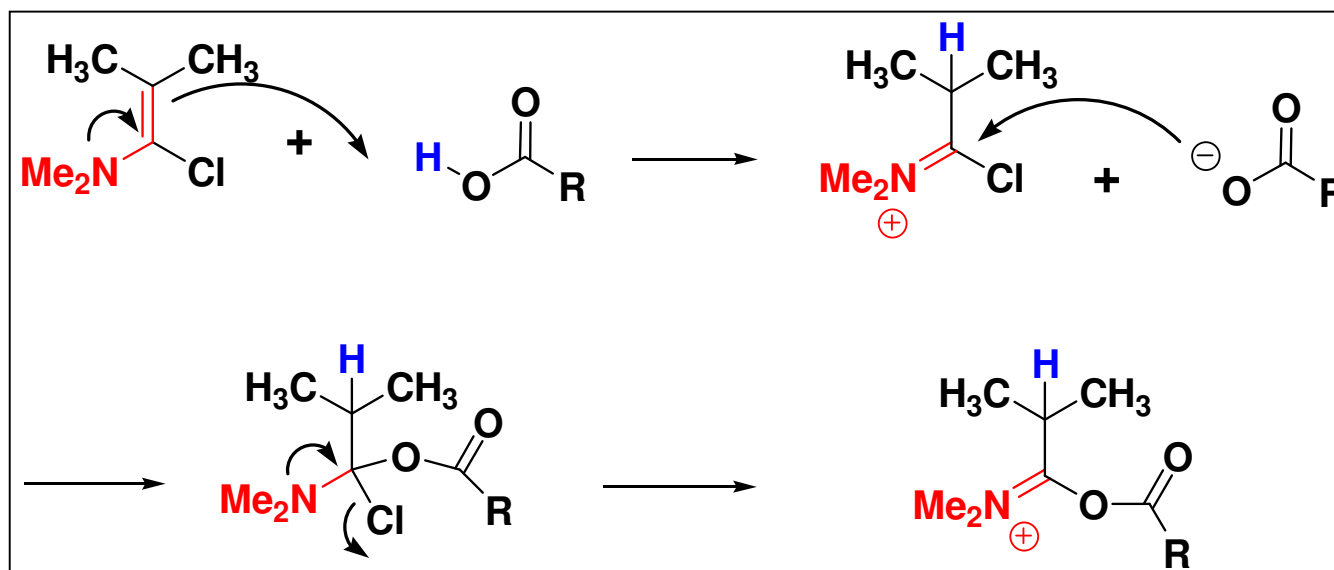
La différence majeure est qu'il **n'y a pas d'acide minéral (HCl) dégagé** lors de la synthèse du chlorure d'acide.

Ceci est un avantage si la molécule possède des groupements acido-labiles.



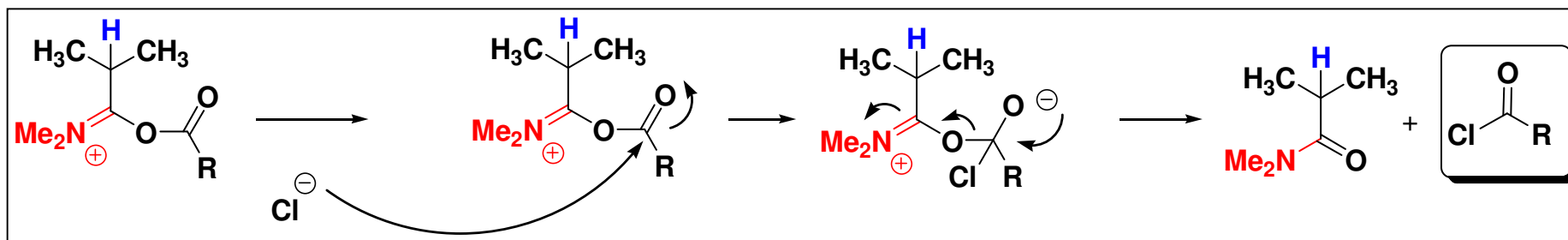
Organic Syntheses, Coll. Vol. 6, p.282 (1988); Vol. 59, p.26 (1979).

*Chloroénamine*



✓ 1 ère réaction « acide-base », ensuite addition du carboxylate sur l'iminium, élimination du chlore

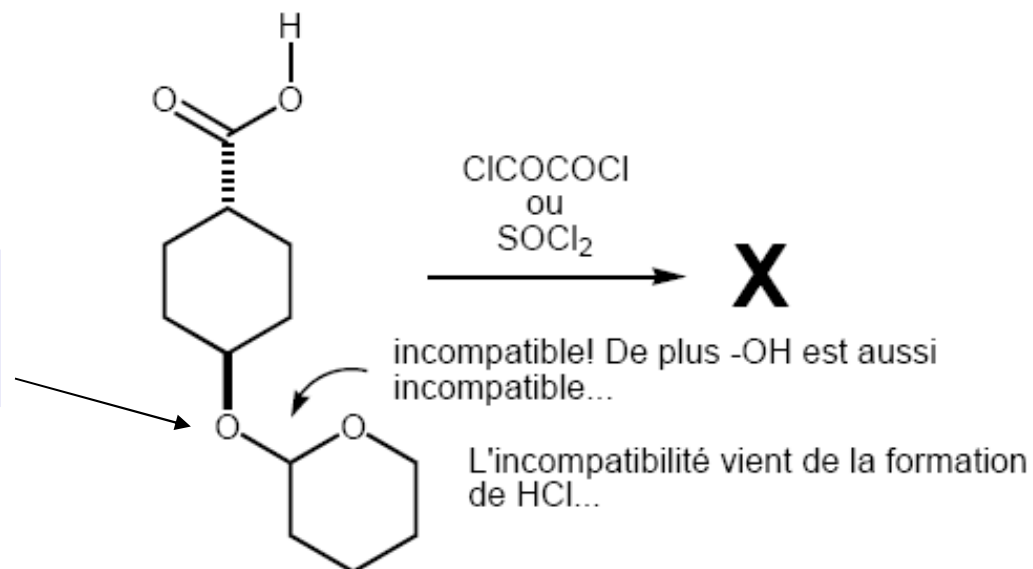
## 5. Passage au chlorures d'acides et anhydrides



Addition du chlorure sur le carbonyle puis fragmentation de l'intermédiaire pour conduire au chlorure d'acide et à un dérivé amide (formation C=O)

Utile pour ce type de substrat :

**THP (tétrahydropyrane : protection des alcools)**  
Se déprotège en milieu acide

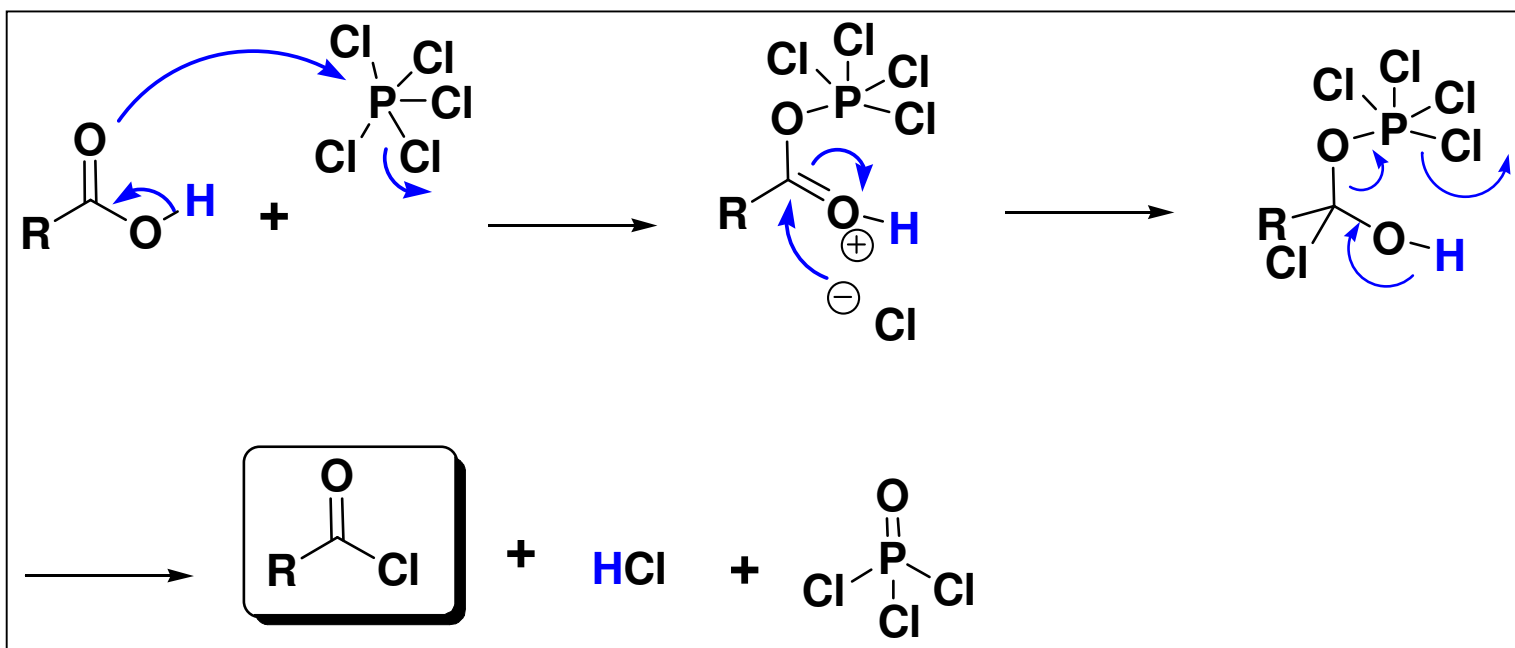


En cas de déprotection l'alcool libre réagira avec SOCl<sub>2</sub> pour former le produit chloré (vu au chapitre alcool)

## 5. Passage au chlorures d'acides et anhydrides

### □ Préparation à partir de $\text{PCl}_5$ et $\text{PCl}_3$

Ces réactifs permettent d'obtenir des chlorures d'acides à partir d'acides carboxyliques mais ont le désavantage de générer dans le milieu soit  $\text{O}=\text{PCl}_3$  ( $\text{PCl}_5$ ) ou  $\text{H}_3\text{PO}_3$  ( $\text{PCl}_3$ ) qu'il faut séparer du milieu réactionnel (difficile).



Création d'une liaison  $\text{P}=\text{O}$  (rappel Wittig)

## 6. Réactivité des chlorures d'acides

- ❑ Les chlorures d'acides sont une des formes d'acides carboxyliques activées.
- ❑ Parmi les dérivés carbonyles ce sont les espèces les **PLUS REACTIVES**.

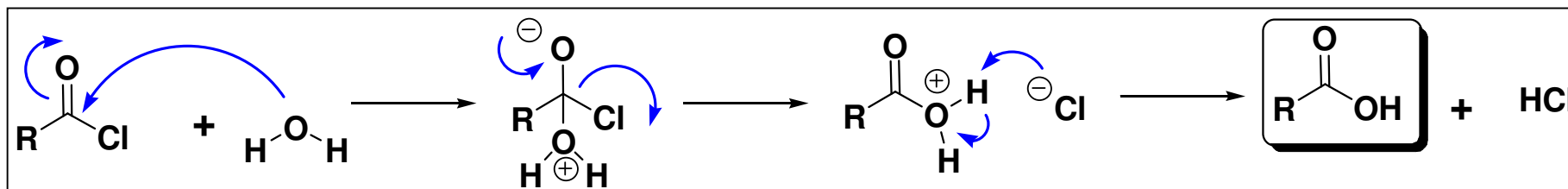
Ainsi pour les utiliser il faut respecter certaines règles notamment : **le MILIEU ANHYDRE**.

### 1) Réaction avec l'eau :

En effet la réaction d'un chlorure d'acide avec de l'eau conduit à la formation d'acide carboxylique et d'HCl

Cette réaction est **exothermique** !!!!! Et provoque des **vapeurs toxiques et corrosives (HCl)**

Cette réaction est **totale**.



1 ère étape : addition d'eau sur le carbonyle conduisant à l'intermédiaire tétrahérique instable

2ième étape : élimination du meilleur nucléofuge ( $\text{Cl}^-$ ).

3 ième étape : Le chlore vient arracher le proton (le chlore ne s'additionne pas sur le carbonyle, n'oublions pas que le carbone a perdu son électrophilie...) pour conduire à l'acide carboxylique et au dégagement d'HCl

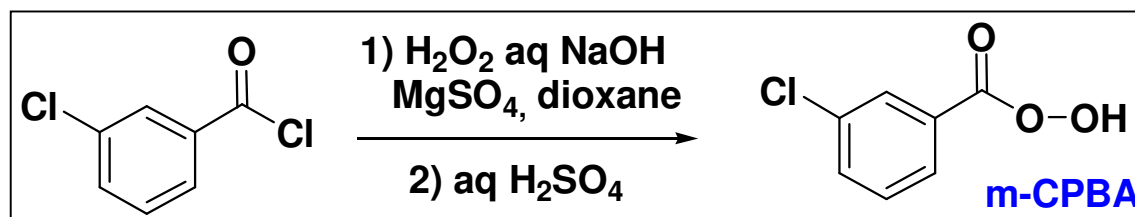
## 6. Réactivité des chlorures d'acides

La réaction d'hydrolyse précédente ne présente que peu d'intérêt d'un point de vue pratique. Cette réaction d'hydrolyse est responsable du brouillard formé lorsqu'on débouche une bouteille d'halogénure d'acyle dans l'air chargé d'humidité.



### 2) Réaction avec l'eau oxygénée (milieu basique) :

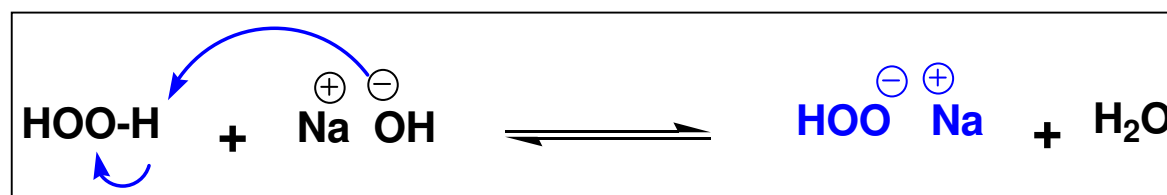
Il est possible de synthétiser des **peracides** à partir de chlorures d'acides. Pour cela il faut se placer en milieu basique en présence de peroxyde d'hydrogène.



Organic Syntheses, Coll. Vol. 6, p.276 (1988)

En présence d'un excès de soude et d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> le mécanisme est le suivant:

1) La soude en présence d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> conduit à :

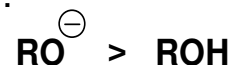


## 6. Réactivité des chlorures d'acides

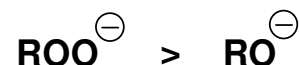
### 2) Réaction avec l'eau oxygénée (milieu basique) :

Rappel sur la nucléophilie :

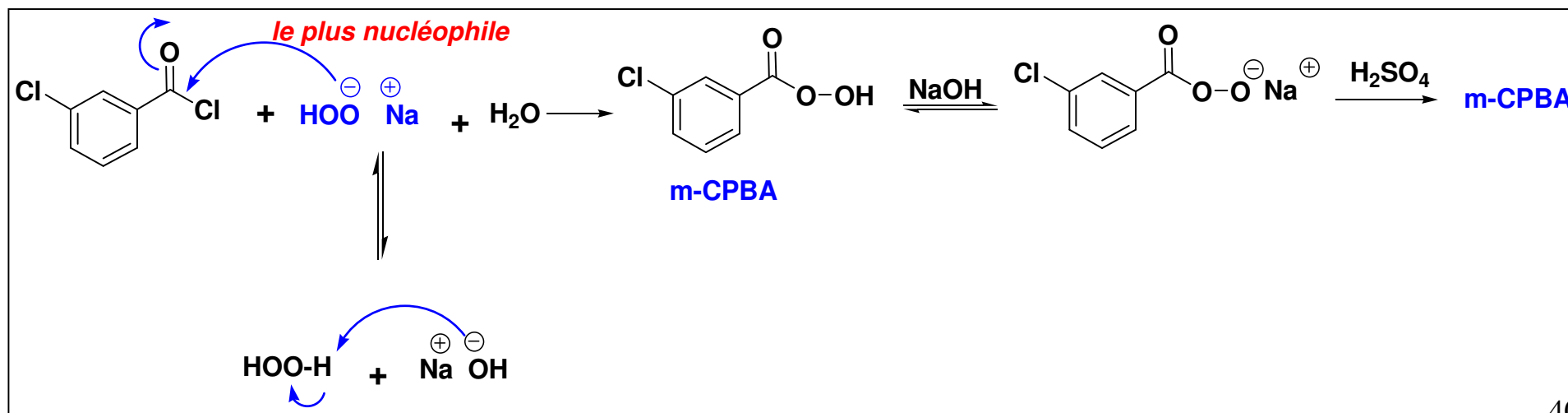
- Les anions sont plus nucléophiles que leurs acides conjugués :



- La nucléophilie d'un hétéroatome augmente s'il est attaché à un hétéroatome identique, c'est ce que l'on appelle l'effet  $\alpha$  (dû au chevauchement des orbitales autour du centre nucléophile et de l'atome voisin qui possède lui aussi des paires d'électrons libres) :



Donc dans notre système en terme de nucléophilie :  $\text{HOO}^{\ominus} > \text{HO}^{\ominus} > \text{H}_2\text{O}$

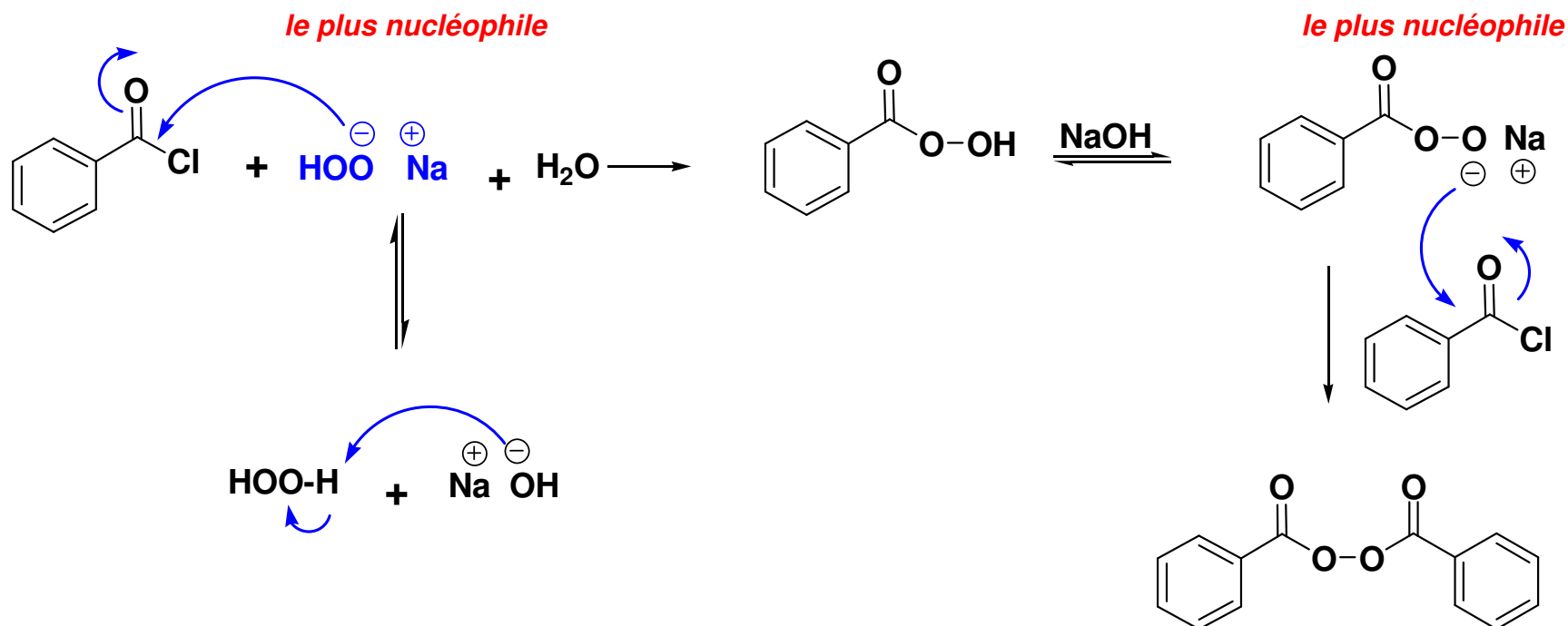




## 6. Réactivité des chlorures d'acides

### 2) Réaction avec l'eau oxygénée (milieu basique) :

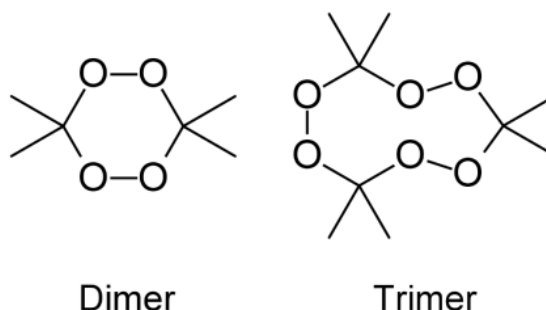
Si maintenant on met en excès le chlorure d'acide (2 eq) pour 1 eq d' $\text{H}_2\text{O}_2$ , il est possible d'obtenir des **peroxydes symétriques** comme le peroxyde de dibenzoyle (utilisé en synthèse radicalaire).



Note : les peroxydes utilisés en synthèse radicalaire sont des espèces qui se décomposent à la chaleur pour former des radicaux.

Certains peroxydes comme le peroxyde d'acétone sont très explosifs (choc et chaleur)!!!!

## 6. Réactivité des chlorures d'acides



**Extrêmement instable, il est très sensible au choc et à la friction**

**Trop instable pour être synthétisé dans de bonnes conditions**

**Tristement célèbre : de nombreux accidents chez les « jeunes apprentis chimistes ».....**

- ☐ Le 20 février 2011: deux adolescents (17 et 16 ans) ont eu les mains arrachées et de multiples plaies en voulant « fabriquer du TATP ».
- ☐ Le 12 novembre 2008, une explosion de TATP dans une chambre d'une résidence étudiante de Montpellier, bilan : 6 blessés, dont deux graves.
- ☐ Un jeune homme est mort en France en octobre 2006 lors de l'explosion d'une quantité moyenne de peroxyde d'acétone confiné dans un tube.
- ☐ Souvent utilisés par les terroristes (kamikazes)...

## 6. Réactivité des chlorures d'acides

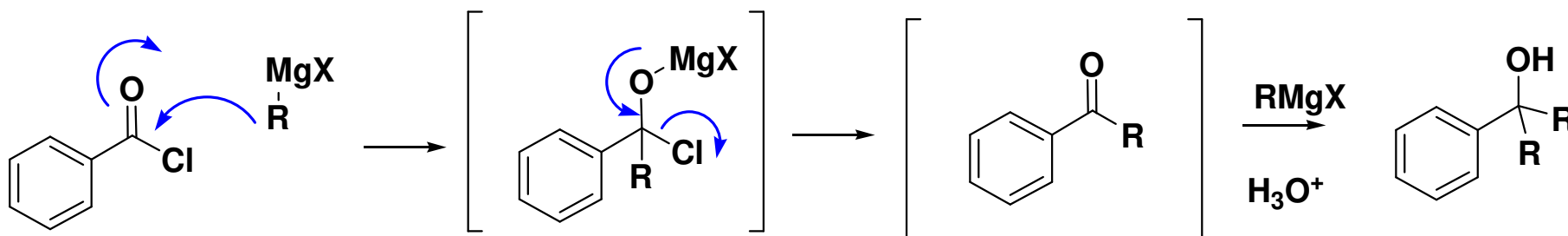
### 3) Réactivité avec les composés organométalliques :

#### □ Avec les organomagnésiens :

Les chlorures d'acides réagissent avec les organomagnésiens de manière similaire aux esters.

En effet cette réaction conduit à température ordinaire aux **alcools tertiaires**.

1) La première étape est l'**addition du magnésien** sur le chlorure d'acide pour former l'intermédiaire instable



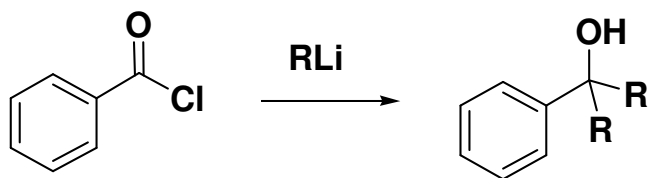
2) L'intermédiaire se fragmente pour éliminer le chlore (nucléofuge) et conduire à la cétone qui est à nouveau réduite

Dans certaines conditions : à basse température (-78°C dans le THF), avec 1 éq de magnésien on peut espérer s'arrêter à la cétone (le chlorure d'acide réagissant plus vite).

## 6. Réactivité des chlorures d'acides

### □ Avec les organolithiens :

Tout comme précédemment, les organolithiens (plus réactifs que les magnésiens) mis en réaction avec des chlorures d'acides conduisent aux alcools tertiaires quelles que soient les conditions.

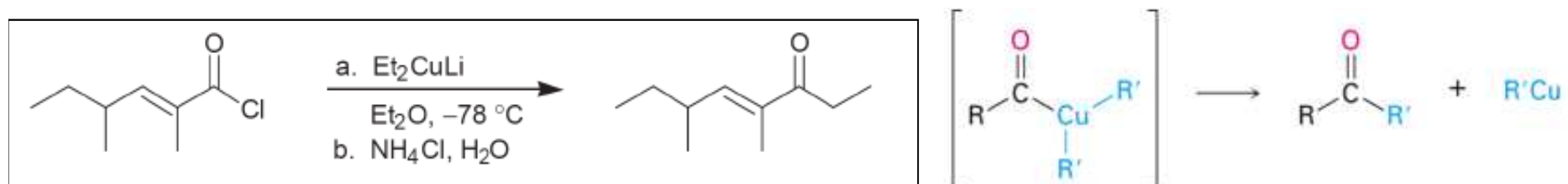


### □ Avec les orgacuprates :

Nous avons vu dans le chapitre des énones que les organocuprates sont des espèces moins réactives que les lithiens ou les magnésiens.

Cette moindre réactivité va permettre de s'arrêter au stade de la cétone.

En effet la cétone générée après la fragmentation de l'intermédiaire n'est pas touchée par le cuprate (pas assez réactif).

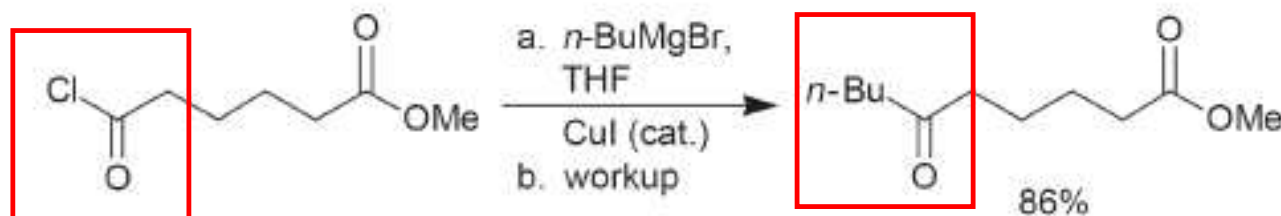


Attention tout de même à la stoechiométrie : 2 éq de substrat pour 1 éq de cuprate sinon **ADDITION 1,4**

## 6. Réactivité des chlorures d'acides

### □ Avec les organocuprates :

Comme nous l'avons précédemment vu au chapitre des énone, il est possible de synthétiser des organocuprates à partir d'organomagnésiens en présence de quantité catalytique de CuI.



**Excellente chimiosélectivité** : réagit sur le chlorure d'acide et non sur l'ester (pas assez réactif)

### □ Avec les organocadmiens :

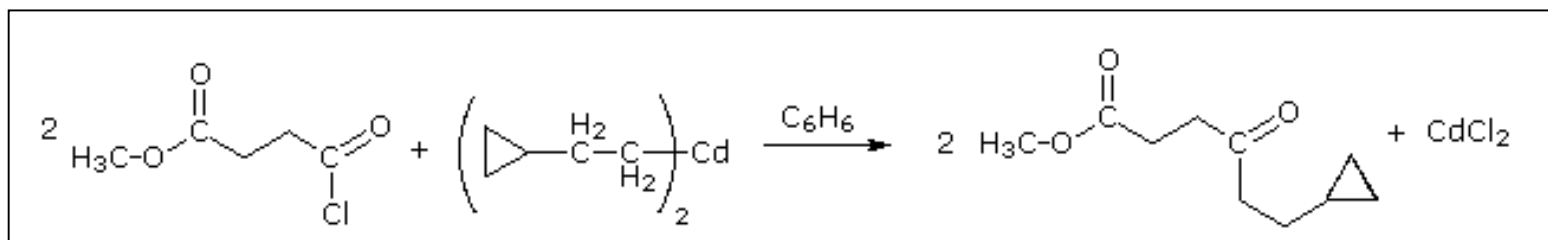
Les organocadmiens sont généralement obtenus facilement par réaction entre un organomagnésien et un halogénure de cadmium (sel de cadmium).



## 6. Réactivité des chlorures d'acides

### □ Avec les organocadmiens :

✓ Tout comme les organocuprates, ils permettent de préparer des cétones à partir de chlorures d'acides



✓ Les organocadmiens sont moins réactifs que les organolithiens et les organomagnésiens. Ainsi la cétone ou l'α-énone formée durant la réaction ne réagit pas avec l'organocadmien.

La réaction est souvent conduite dans un solvant comme le toluène permettant d'avoir une température de réaction plus élevée que dans l'éther et donc une plus grande vitesse (pour contrecarrer la moindre réactivité.)

Réactivité similaire aux organozinciques.

**L'utilisation des organocadmiens en synthèse est relativement marginale due à de nombreux désavantages :**

- **Faible réactivité**
- **Instabilité thermique et photochimique**
- **Grande toxicité de ces produits pour l'homme**



## 6. Réactivité des chlorures d'acides

### 4) Réduction des chlorures d'acides :

#### □ Réduction de Rosenmund

L'hydrogénation catalytique de chlorure d'acide permet d'obtenir les aldéhydes correspondants.



L'hydrogénation se fait en présence de palladium sur sulfate de barium **EMPOISONNE** par la quinoléine et du  $\text{PbOAc}_2$ .

Ce catalyseur est donc moins réactif que  $\text{Pd/C}$

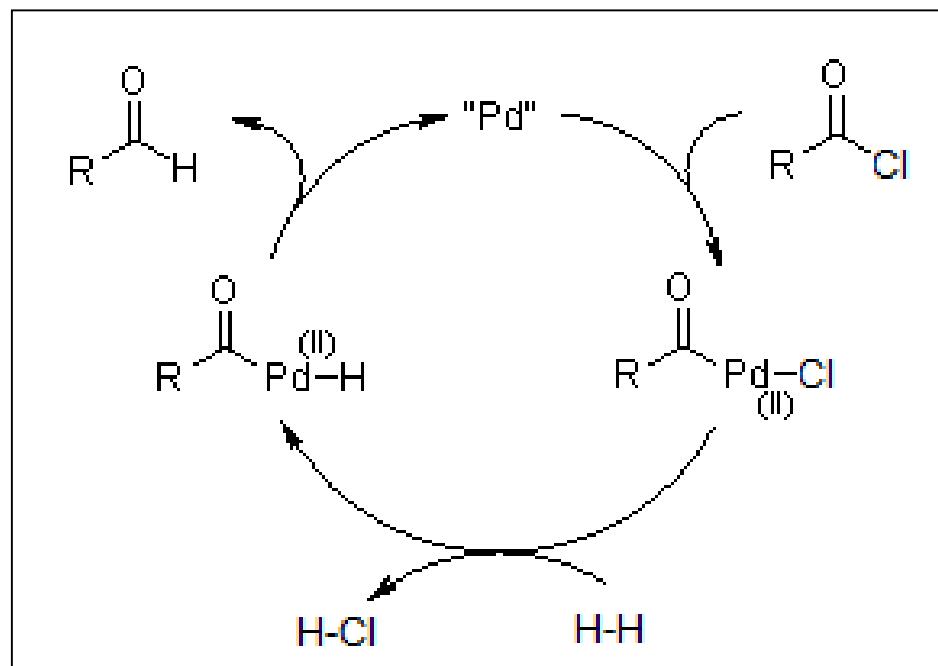
Si le catalyseur n'est pas empoisonné le produit obtenu est l'alcool.

Autre catalyseur : palladium sur  $\text{CaCO}_3$  empoisonné par  $\text{PbOAc}_2$  appelé **catalyseur de Lindlar**.

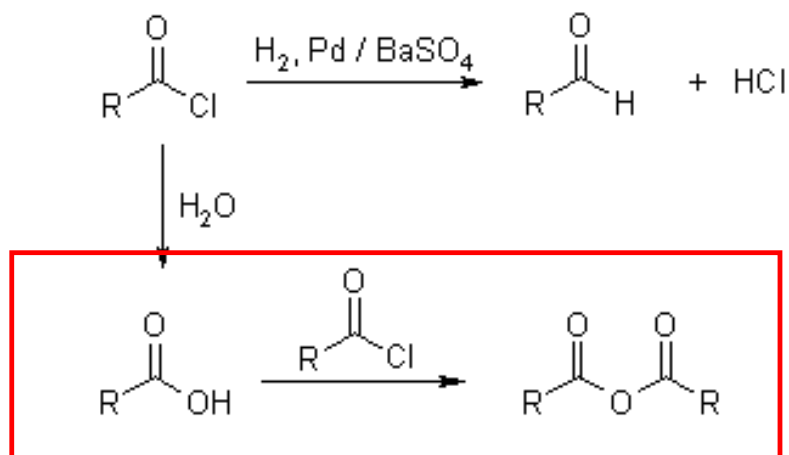
## 6. Réactivité des chlorures d'acides

### Mécanisme présumé :

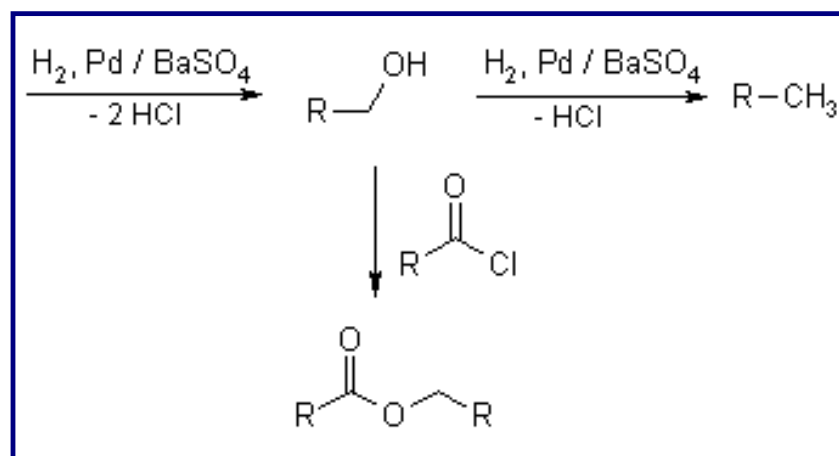
- 1) Insertion du palladium dans la liaison C-Cl (palladium II)
- 2) Échange halogène-hydrogène (production de HX)
- 3) Elimination réductrice (palladium 0)



### Sous produits possibles :



**Si solvant non anhydre**



**Si le catalyseur n'est pas empoisonné**

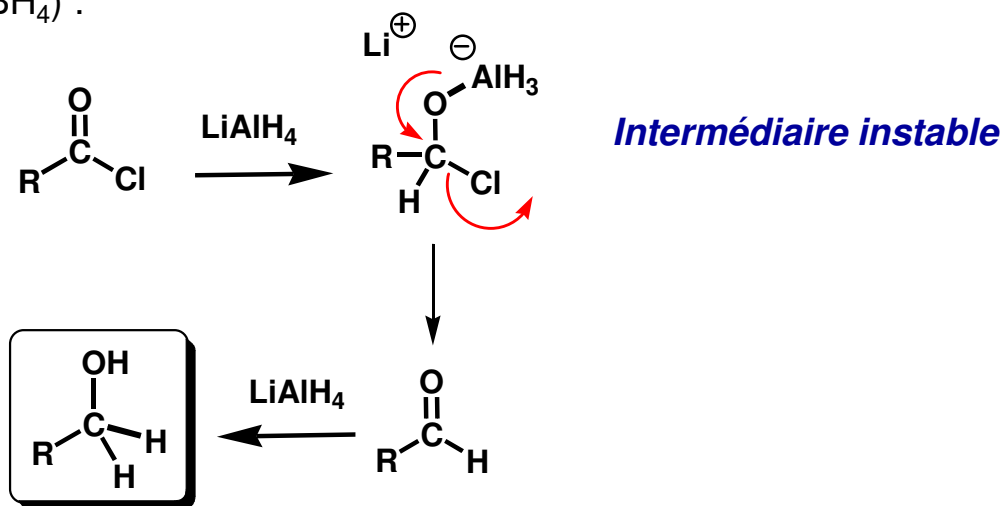


## 6. Réactivité des chlorures d'acides

### 4) Réduction des chlorures d'acides :

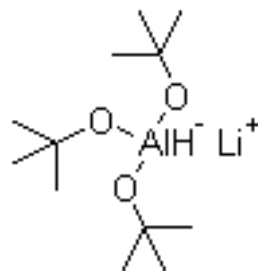
#### □ Réduction avec des hydrures

L'utilisation de  $\text{LiAlH}_4$  sur des chlorures d'acides conduit aux alcools correspondant par sur-réduction de l'aldéhyde (il en va de même avec  $\text{NaBH}_4$ ) :



Il est possible de s'arrêter au stade de l'aldéhyde en utilisant un hydrure beaucoup moins réactif :

**L'hydrure de lithium tri(*ter*-butoxy)aluminium :**



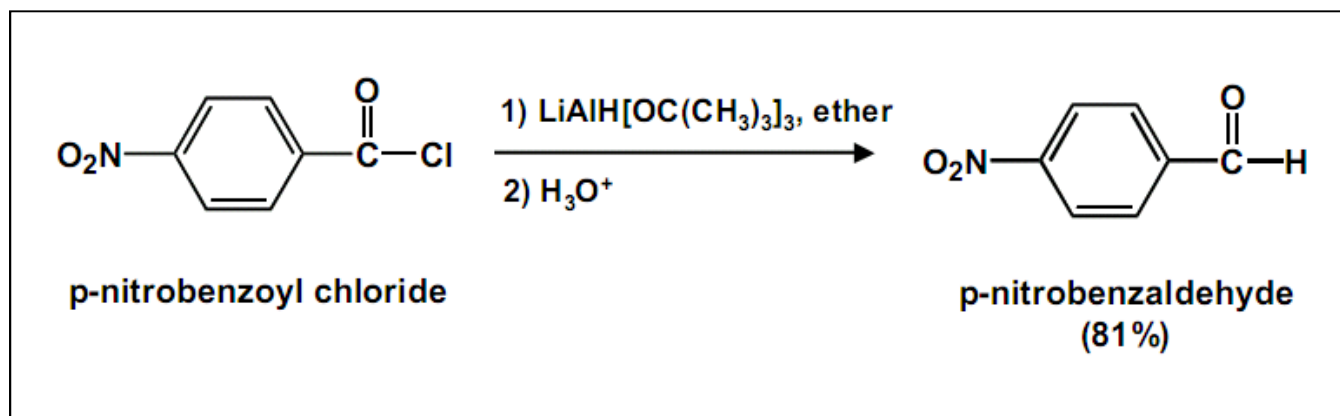
## 6. Réactivité des chlorures d'acides

❑ L'hydrure de lithium tri(*ter*-butoxy)aluminium est un hydrure métallique de faible réactivité.

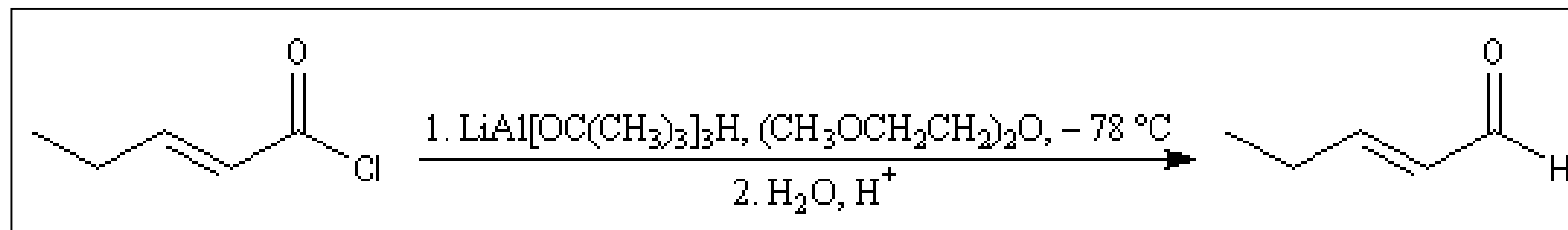
❑ Sa faible réactivité provient notamment de la présence de trois groupes *ter*-butoxy (donneur).

Ces groupements donneurs entraînent donc une baisse de la force de l'hydrure (liaison H-Al moins polarisée).

❑ L'hydrure est très encombré stériquement : baisse de l'accessibilité de « H- ». Un seul « H- » disponible



❑ Sélectif dans le cas de chlorure d'acide conjugué avec une double liaison !!!!!

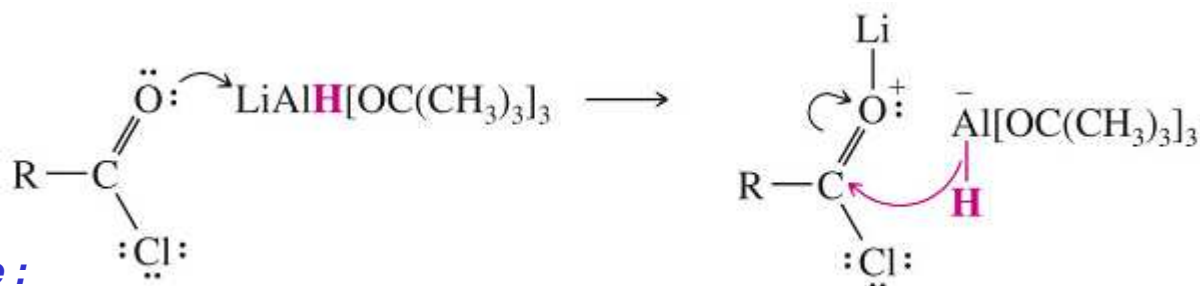


## 6. Réactivité des chlorures d'acides

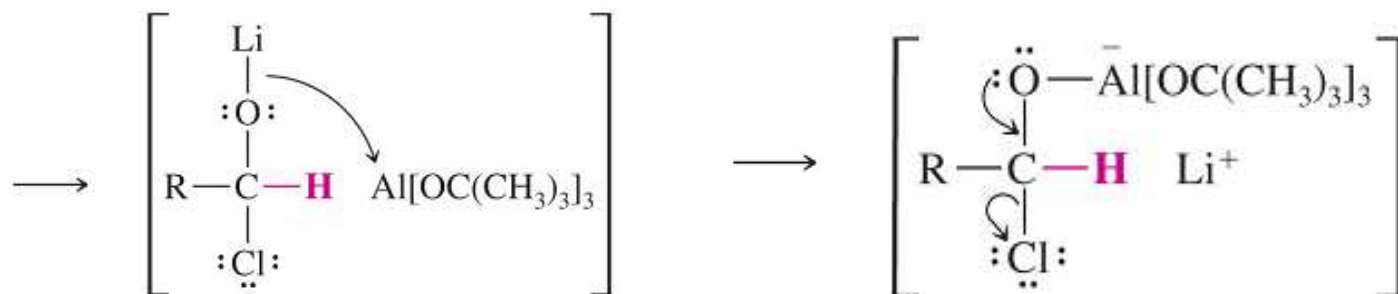
Avec ce monohydrure il est possible de **s'arrêter à l'aldéhyde**, le complexe d'addition de l'hydrure sur le chlorure d'acide est stable à basse température. Après hydrolyse, on obtient l'aldéhyde.

### Mécanisme détaillé

1) Chélation du Lithium sur l'oxygène:  
Abaissement BV du C=O

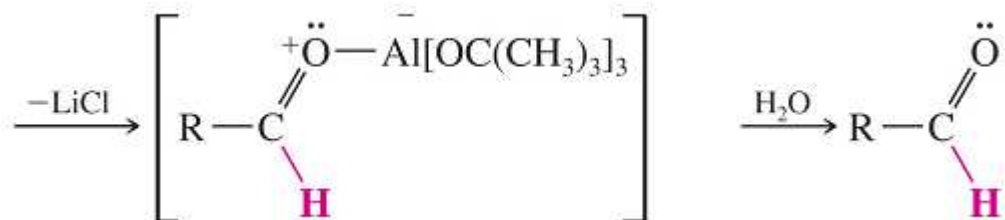


2) Attaque de l'hydrure sur le carbonyle :  
intermédiaire tétrahédrique



3) L'aluminium joue  
le rôle d'AL (échange  
Li - Al)

4) Fragmentation de l'intermédiaire :  
Elimination du chlore (nucléofuge) par  
assistance du doublet de O



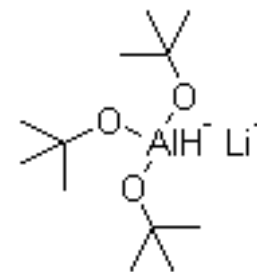
**Stable à -78°C**

5) Hydrolyse du complexe pour former l'aldéhyde

## 6. Réactivité des chlorures d'acides

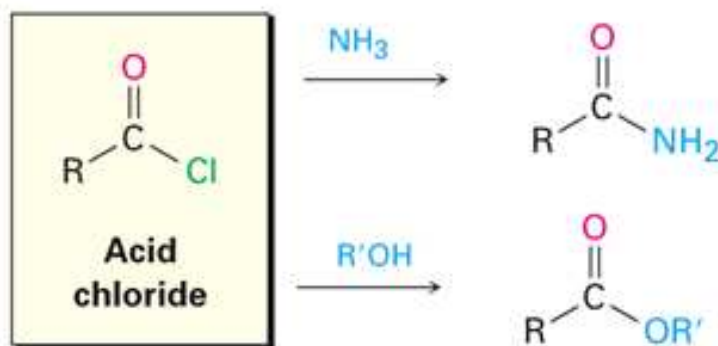
### L'hydrure de lithium tri(*ter*-butoxy)aluminium :

Peut être synthétisé in situ en faisant réagir 3 équivalents de *ter*-Butanol sur du  $\text{LiAlH}_4$



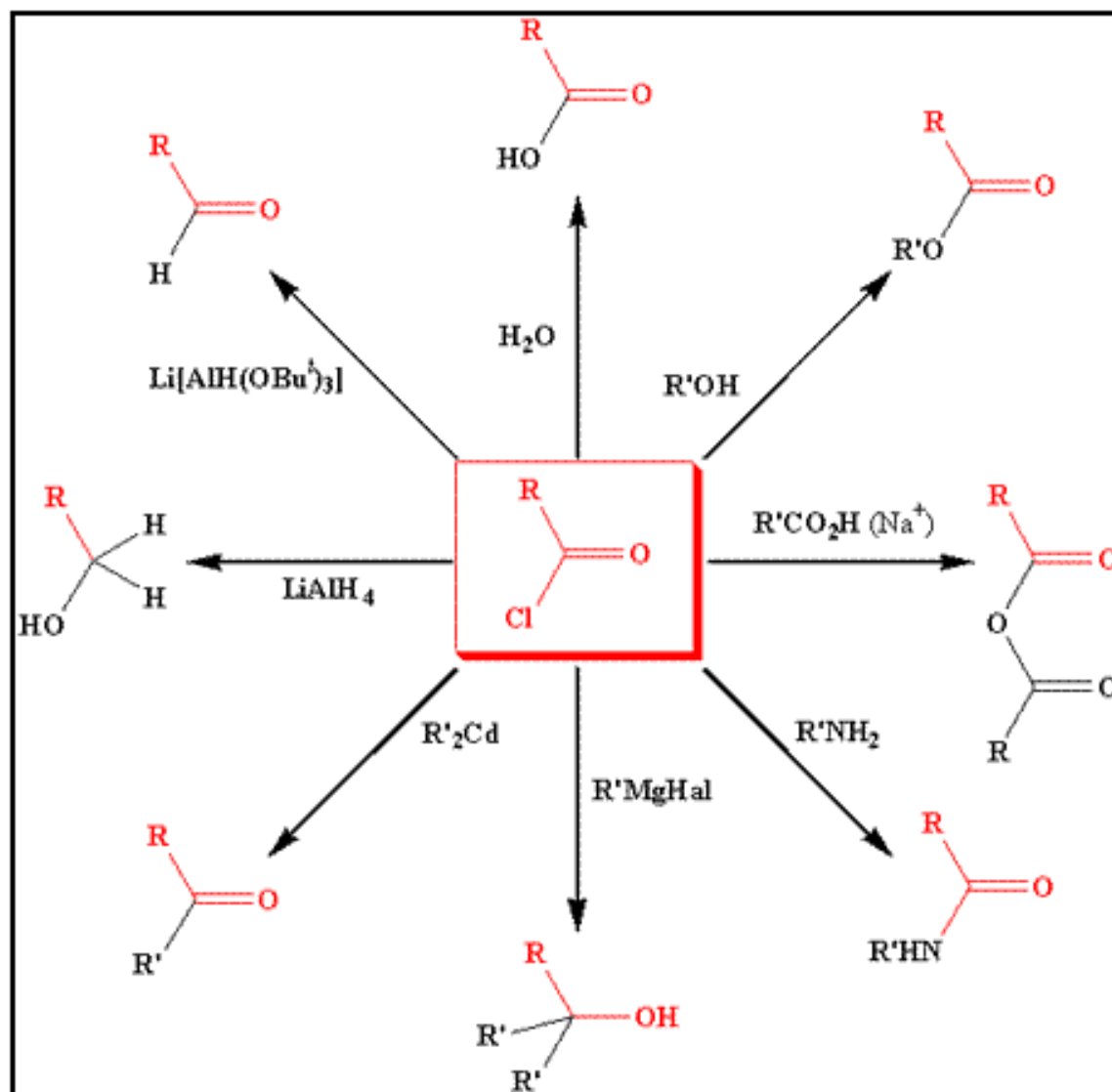
### 5) Réaction avec les alcools et les amines (mécanisme détaillé vu après)

- ❑ La réaction des chlorures d'acides avec des **alcools** fournit **des esters**.
- ❑ La réaction des chlorures d'acides avec des **amines** fournit des **amides**.



## 6. Réactivité des chlorures d'acides

### Schéma résumé:



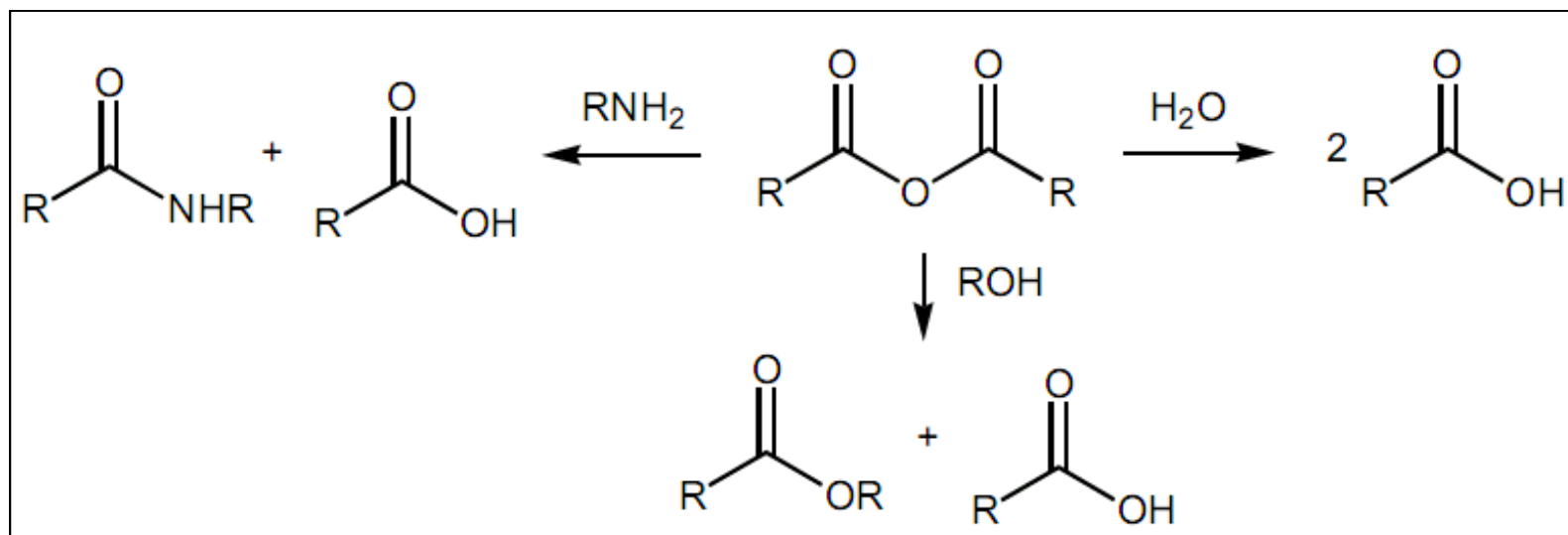
## 6. Réactivité des anhydrides

Nous avons vu précédemment que l'utilisation des anhydrides mixtes est intéressant en synthèse pour activer le carbonyle de l'acide (anhydrides mixtes) et le faire réagir avec divers nucléophiles.

Les anhydrides réagissent de façon similaire aux chlorures d'acides :

En présence d'alcool : obtention **d'un ester (cyclique ou non) + d'un acide**

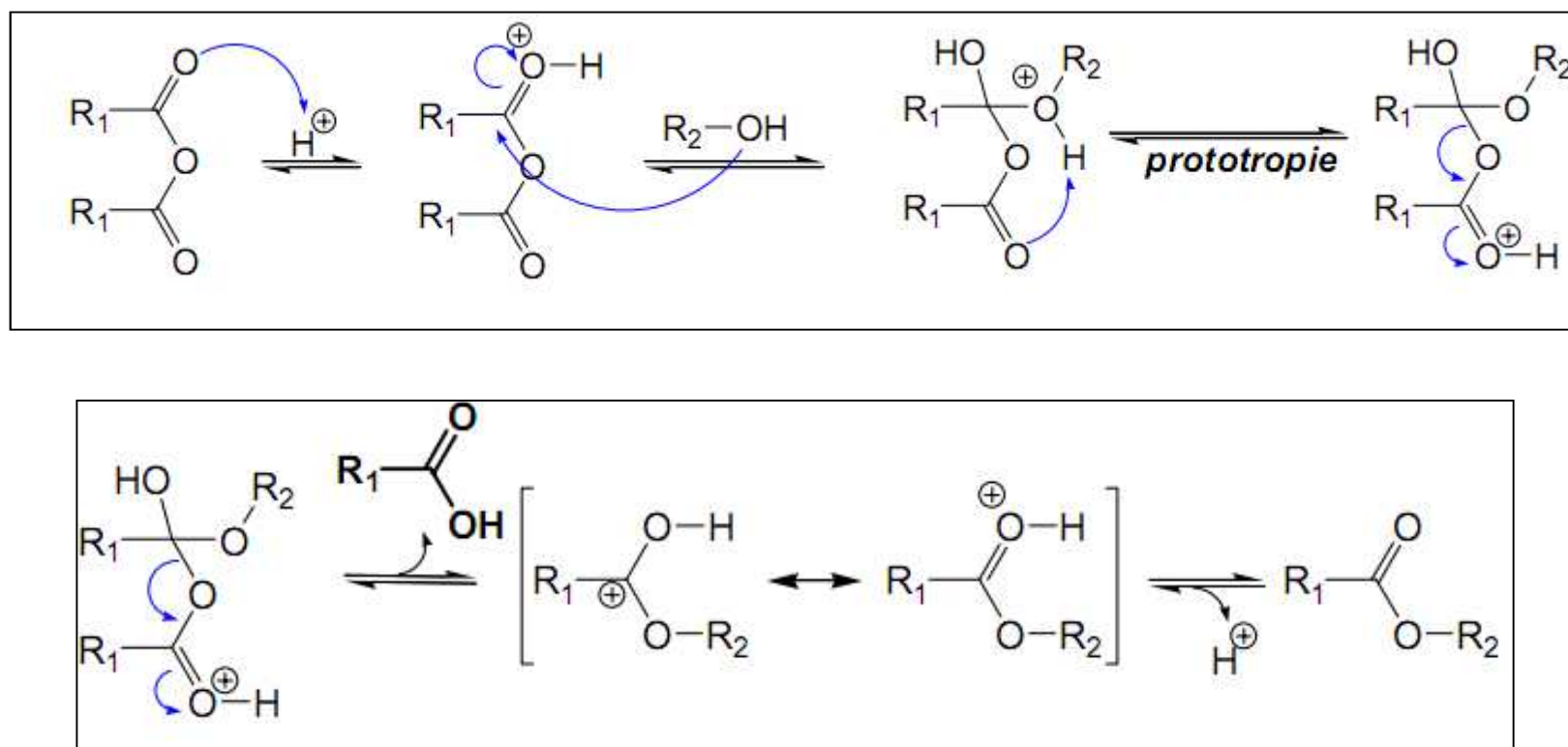
En présence d'amine : obtention d'un **amide + d'un acide**



## 6. Réactivité des anhydrides

### Mécanisme pour l'estérification :

Attaque de l'alcool sur le carbonyle activé, prototropie, élimination du groupe partant



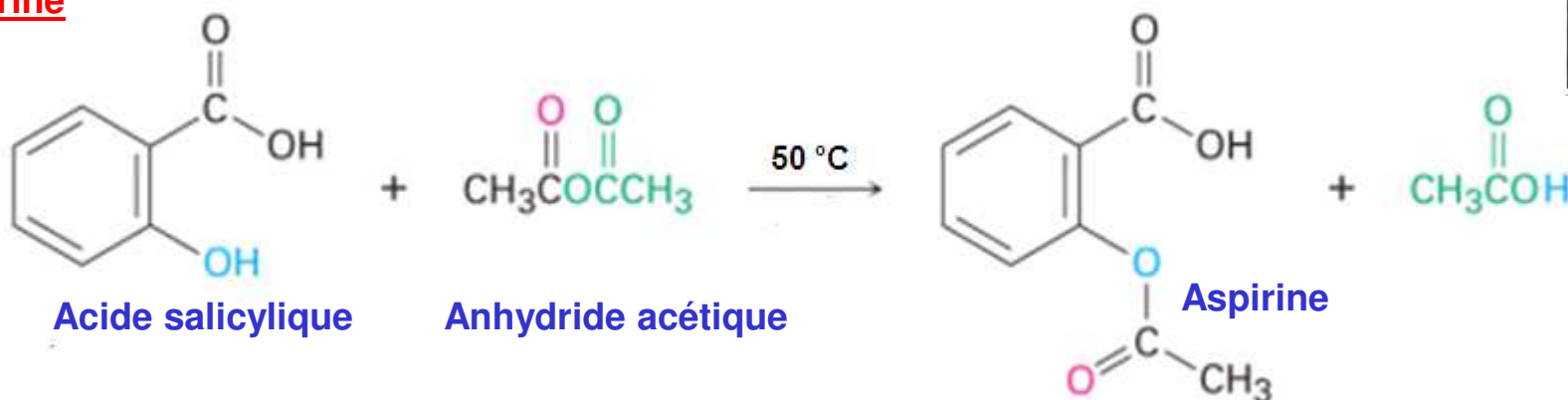
Elimination du nucléofuge (aidé par la catalyse acide)

Obtention d'un ester et d'un acide

## 6. Réactivité des anhydrides

**Exemple :** acylation (estérification de l'acide salicylique) :

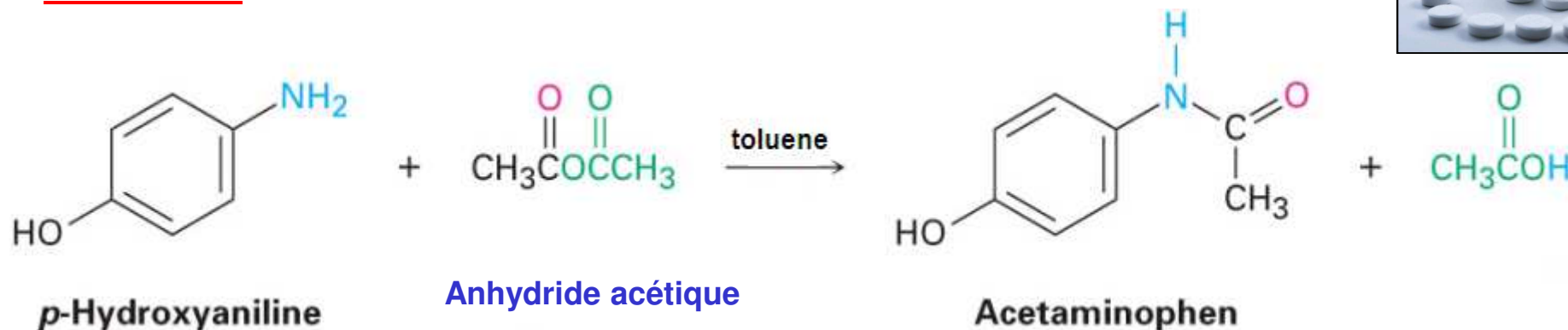
### Aspirine



(Note : une catalyse acide : H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> est possible pour accélérer la réaction)



### Paracétamol :



(note : 1 équivalent d'anhydride, sélectif sur l'azote : amine plus nucléophile que l'alcool)



## 6. Réactivité des anhydrides

Si l'anhydride est cyclique

: ouverture du cycle

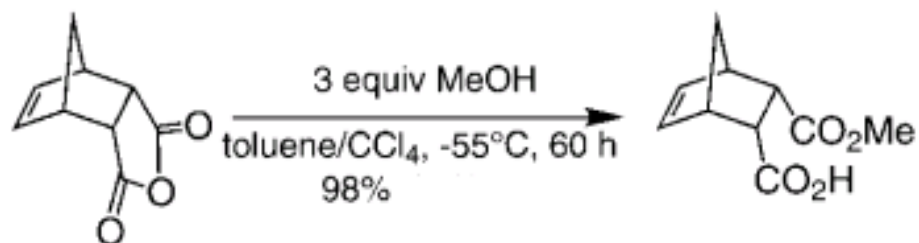


Schéma résumé:

