

Réactions d'addition- élimination

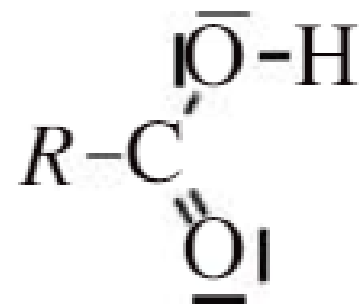
Chimie Organique – PC / L2-L3 Chimie

Sommaire

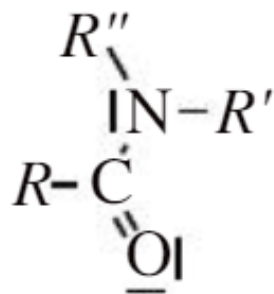
1. Les acides carboxyliques et leurs dérivés
2. Estérification et hydrolyses d'esters
3. Synthèse et hydrolyse des amides
4. Hydrolyse des thioesters
5. Addition-élimination sur un ester
6. Interprétation de la réactivité des dérivés d'acide

1) Les acides carboxyliques et leurs dérivés

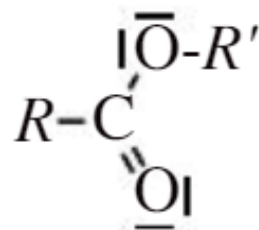
Groupe caractéristique carboxyle -COOH



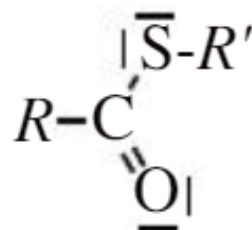
Le remplacement du groupe hydroxyle (-OH) de l'acide par un groupe fonctionnel autre qu'un hydrogène ou qu'un groupe carboné conduit aux dérivés d'acides carboxyliques suivants :



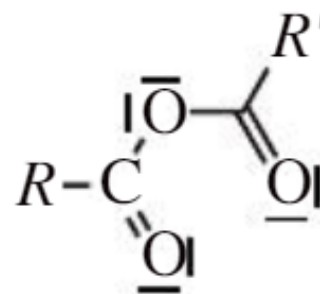
amide



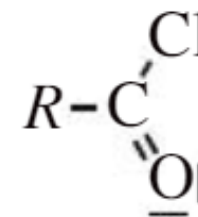
ester



thioester



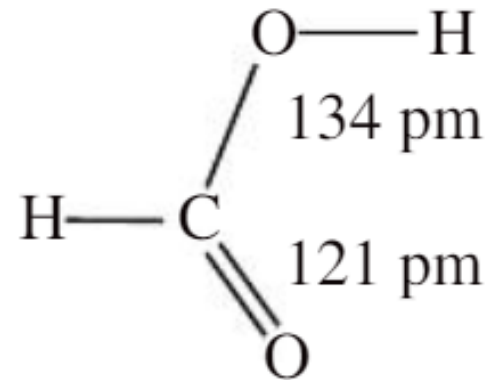
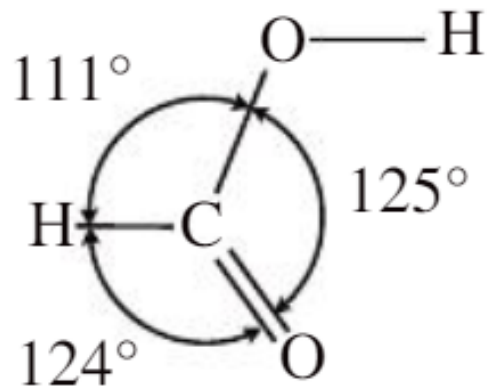
anhydride d'acide



chlorure d'acyle

1.1) Structure des acides carboxyliques et dérivés

Le carbone du groupe carboxyle a une VSEPR du type **AX₃** : il est trigonal plan. On observe, par diffraction des rayons X, que l'angle OCO est supérieur à 120°; cette ouverture est due à la répulsion des atomes d'oxygène très électronégatifs. Ainsi l'acide méthanoïque possède la structure suivante :



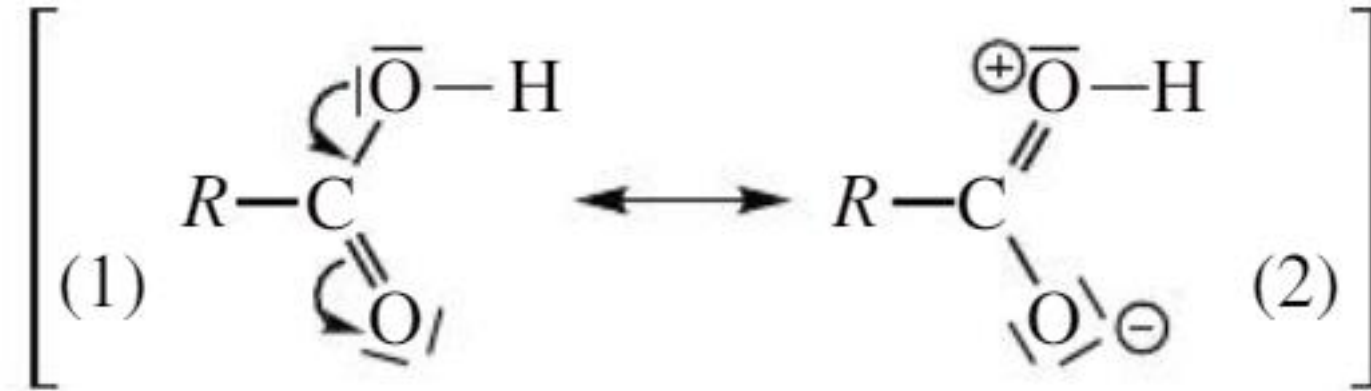
1.1) Structure des acides carboxyliques et dérivés

Les longueurs des liaisons entre les atomes de C et d'O (déterminées en phase gazeuse) dans le cas de différentes espèces oxygénées sont rassemblées dans le tableau ci-dessous :

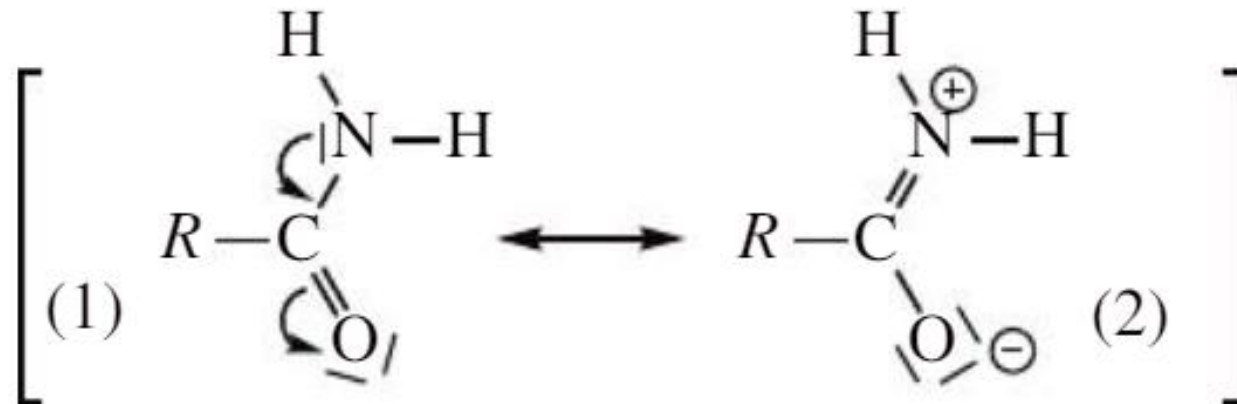
Type de liaison	<i>d</i> / pm (éthanol)	<i>d</i> / pm (éthanal)	<i>d</i> / pm (acide éthanoïque)
C–O	143	–	136
O–H	97	–	102
C=O	–	121	121

On observe que la longueur de la liaison C–O de l'acide éthanoïque est plus courte que celle de l'éthanol alors que la longueur de la liaison C=O est peu affectée en passant de l'éthanal à l'acide éthanoïque. Il est ainsi possible d'écrire deux formes limites principales dans lesquelles tous les atomes du groupe fonctionnel sont entourés d'un octet. (cf diapo suivante)

1.1) Structure des acides carboxyliques et dérivés

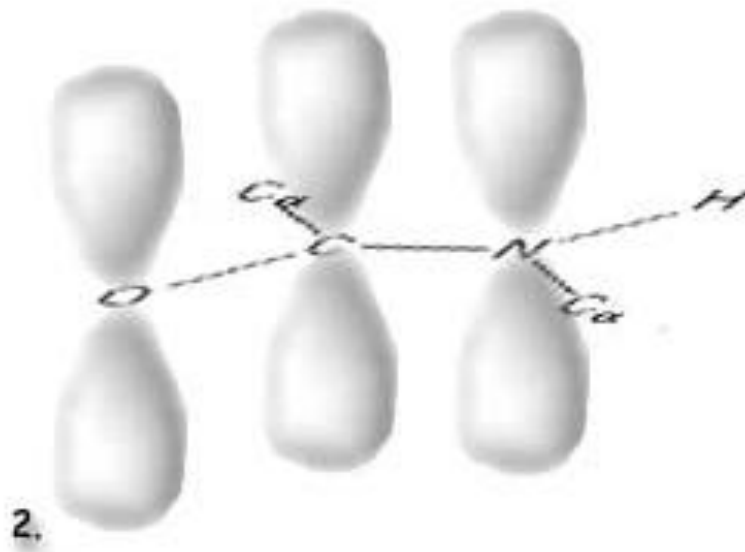


Dans le cas des amides, le même phénomène de raccourcissement de la liaison C-N est observé (137 pm pour la liaison C-N de l'amide, 147 pm pour celle d'une amine), la forme limite (2) de l'amide contribue significativement à la structure réelle de la molécule d'amide :



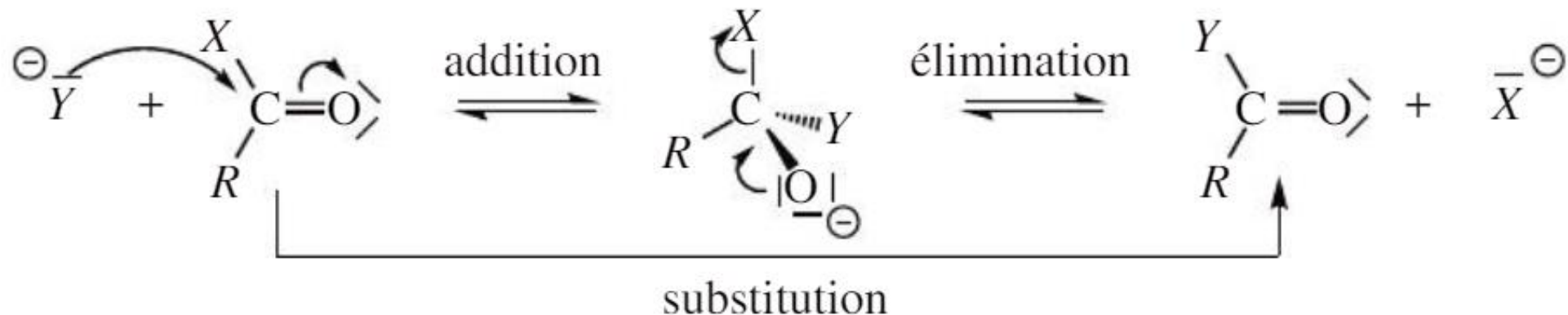
1.1) Structure des acides carboxyliques et dérivés

Un aspect important du groupe fonctionnel amide est sa géométrie. L'analyse par diffraction des rayons X montre que l'atome d'azote des amides possède une géométrie plane trigonale. Du point de vue structurel, cette géométrie permet un recouvrement maximal entre le doublet non liant porté par l'atome d'azote et le système π de la liaison CO. Ainsi, les trois atomes du groupe fonctionnel amide et ceux liés aux atomes de carbone et d'oxygène se trouvent dans un même plan.



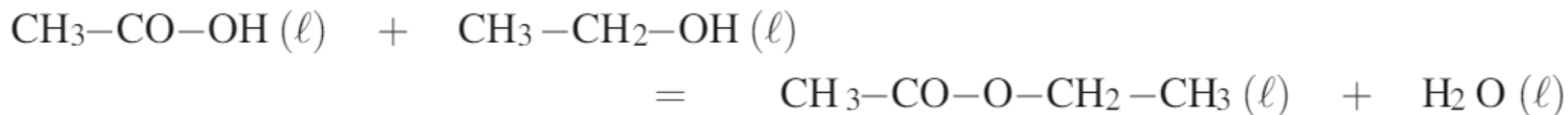
1.2) Réactivité des acides carboxyliques et de leurs dérivés

La polarisation de la double liaison C=O gouverne la réactivité des acides carboxyliques. En général, les mécanismes débutent par une étape d'addition nucléophile sur l'atome de carbone du carboxyle, précédée d'une étape de formation d'un adduit acide-base de LEWIS avec un des doublets de l'atome d'oxygène du groupe C=O jouant le rôle de base de LEWIS. Cette première étape conduit à un intermédiaire tétraédrique, comme dans le cas de l'addition nucléophile sur un aldéhyde ou une cétone. Dans le cas des acides carboxyliques et de leurs dérivés, l'intermédiaire tétraédrique obtenu est lié à trois hétéroatomes plus électronégatifs que l'atome de carbone, d'où une grande instabilité de cet intermédiaire qui tend à perdre un de ses substituants. Ainsi la réactivité des dérivés carboxyliques est dominée par des séquences de type **addition/élimination** qui correspondent globalement à un **processus de substitution** sur l'atome de carbone du carboxyle :

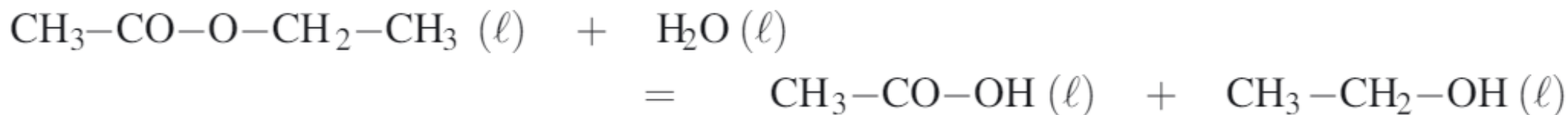


2) Estérification et hydrolyses d'esters

Les acides carboxyliques réagissent avec les alcools pour former des esters et de l'eau; ainsi l'acide éthanoïque réagit sur l'éthanol pour former l'éthanoate d'éthyle et de l'eau :



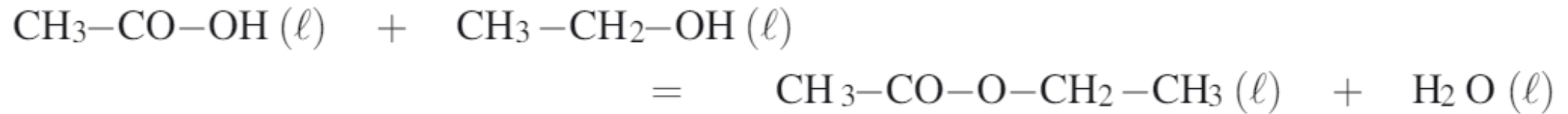
Inversement, les esters peuvent être hydrolysés en alcool et acide carboxylique :



Les réactions d'estérification et d'hydrolyse des esters sont parmi les plus étudiées de la chimie organique

2.1) Aspect thermodynamique

Cette réaction d'estérification a une constante d'équilibre faible : $K^{\circ}_{298\text{K}} = 4$



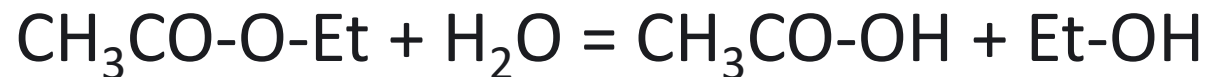
De même pour son enthalpie libre standard, son enthalpie de réaction et son entropie standard : $\Delta_r G^{\circ}_{298\text{K}} = -3,4 \text{ kJ/mol}$, $\Delta_r H^{\circ}_{298\text{K}} = -3,7 \text{ kJ/mol}$ et $\Delta_r S^{\circ}_{298\text{K}} \sim 0 \text{ J/mol/K}$. En raison de la valeur de son enthalpie standard, la réaction est qualifiée d'athermique et, en application de la relation de VAN'T HOFF, l'équilibre est très peu déplacé par une modification de la température. Pour augmenter le rendement de la réaction d'estérification, il est nécessaire soit d'ajouter un des réactifs en grand excès, en général le plus économique (méthode d'E. FISCHER (1895), réalisée en présence d'un catalyseur acide afin d'accélérer la réaction), soit d'éliminer au fur et à mesure de sa formation l'un des produits. Dans ce deuxième cas, on emploie un appareil de DEAN-STARCK qui permet une extraction continue de l'eau formée dans la réaction ; l'eau est entraînée par azéotropie au moyen d'un solvant comme le toluène ($\theta_{\text{éb}} = 85 \text{ }^{\circ}\text{C}$ pour l'hétéroazéotrope de composition toluène/eau = 80 : 20).

2.2) Aspect mécanistique

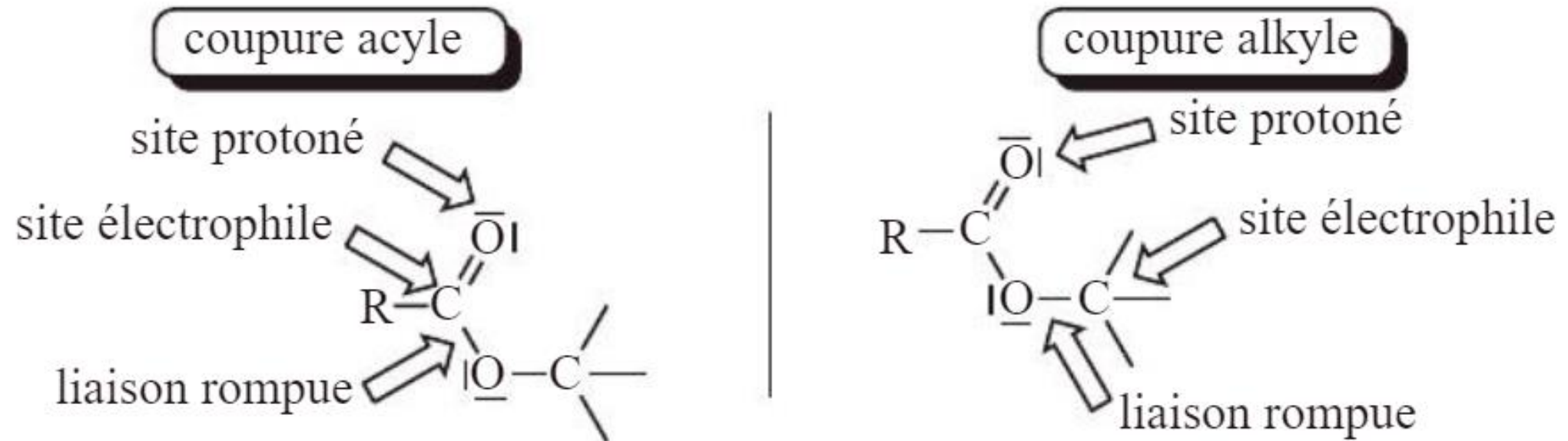
La réaction d'estérification présente une cinétique du deuxième ordre, d'ordre un par rapport à l'acide carboxylique et d'ordre un par rapport à l'alcool. Cette réaction est très lente : la constante de vitesse de l'estérification de l'acide éthanoïque par l'éthanol est de l'ordre de $10^{-9} \text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$ à 25 °C, elle a donc été étudiée en présence de catalyseur. Pour des raisons pratiques, les études mécanistiques sur les réactions d'estérification des acides et d'hydrolyse des esters ont porté pour l'essentiel sur la réaction d'hydrolyse des esters, laquelle présente une plus grande variété de mécanismes que la réaction d'estérification.

Pluralité des mécanismes

D'après l'équation bilan de la réaction d'hydrolyse de l'éthanoate d'éthyle par l'eau :



la formation d'acide et d'alcool suppose la rupture d'une liaison C-O et d'une liaison O-H ainsi que la formation d'une liaison C-O et d'une liaison O-H. Compte tenu du nombre de liaisons formées et rompues au cours de la transformation, le mécanisme est nécessairement composé d'une séquence d'étapes élémentaires. Deux processus sont envisageables :



Ces deux processus peuvent être réalisés selon des réactions du premier ou deuxième ordre, correspondant à l'étape cinétiquement déterminante monomoléculaire ou bimoléculaire et catalysée par des acides ou des bases. La combinaison de ces 3 alternatives indépendantes conduit à $2^3=8$ mécanismes possibles.

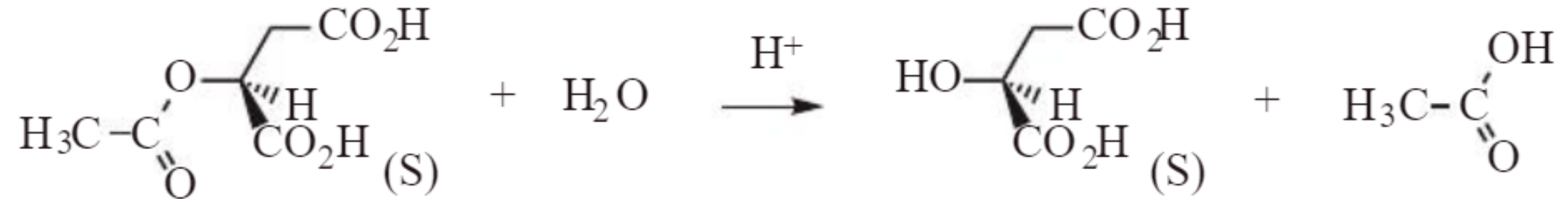
Mécanisme	Caractéristiques
$A_{Ac}2$	très courant, hydrolyse de la majorité des esters et estérification des alcools primaires et secondaires
$B_{Ac}2$	très courant, saponification des esters
$A_{Al}1$	rarement observé
$B_{Al}1$	jamais observé
$A_{Al}2$	jamais observé
$B_{Al}2$	rarement observé
$A_{Al}1$	rarement observé
$B_{Al}1$	rarement observé

A : catalyse acide, B catalyse basique ; Ac : rupture acyle, Al : rupture alkyle ;
 1 : réaction monomoléculaire, 2 : réaction bimoléculaire

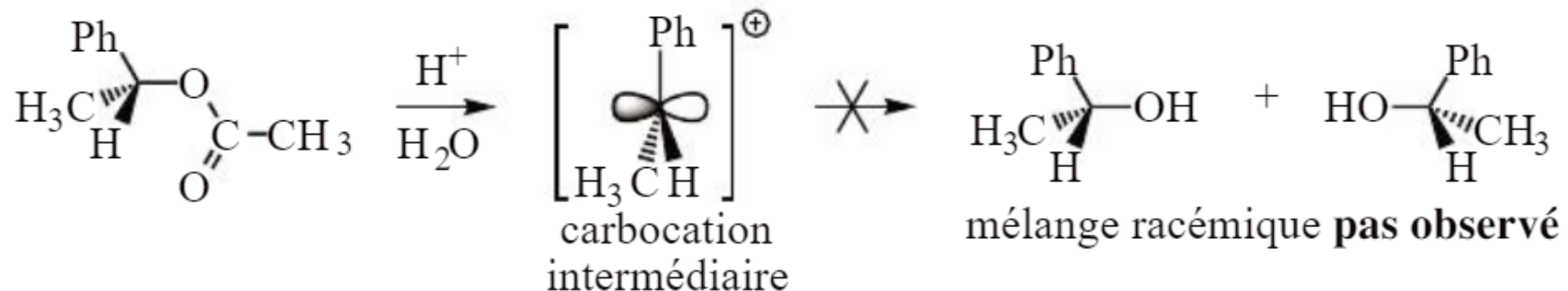
Le mécanisme $A_{Ac}2$

La loi de vitesse est du premier ordre en ester et du premier ordre en ions oxonium. Les observations expérimentales qui ont permis d'établir l'existence de la rupture acyle sont les suivantes :

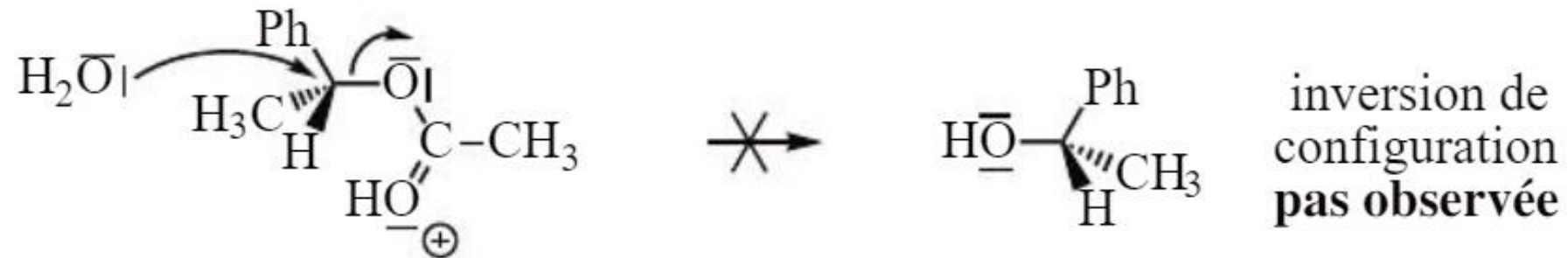
Etudions l'hydrolyse en milieu acide d'un ester portant un centre stéréogène de configuration *S*, le résultat expérimental est le suivant :



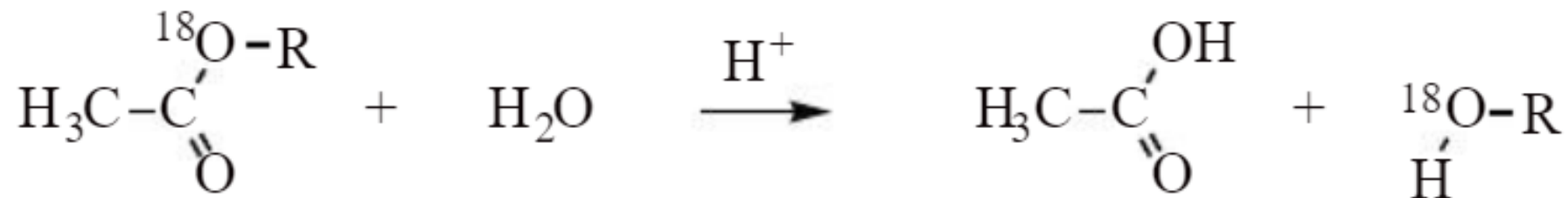
On observe une rétention de configuration ; cette observation permet d'écarter l'hypothèse d'une rupture alkyle qui conduirait à une séquence d'étapes avec un intermédiaire carbocationique (équiprobabilité d'attaque) :



De plus, elle permet d'écarter une substitution directe du nucléophile sur l'atome de carbone stéréogène (substitution qui conduirait à une inversion de configuration du centre stéréogène selon un mécanisme de type S_N2) :



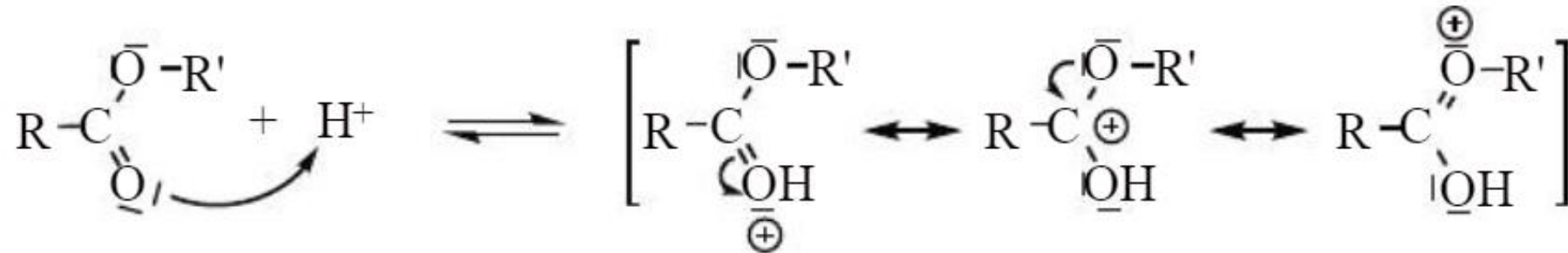
Deuxième expérience : lors de l'hydrolyse en milieu acide d'esters marqués avec un isotope de l'oxygène ^{18}O , l'atome d'oxygène marqué se retrouve dans l'alcool exclusivement et jamais dans l'acide :



Ceci confirme bien une rupture de type acyle.

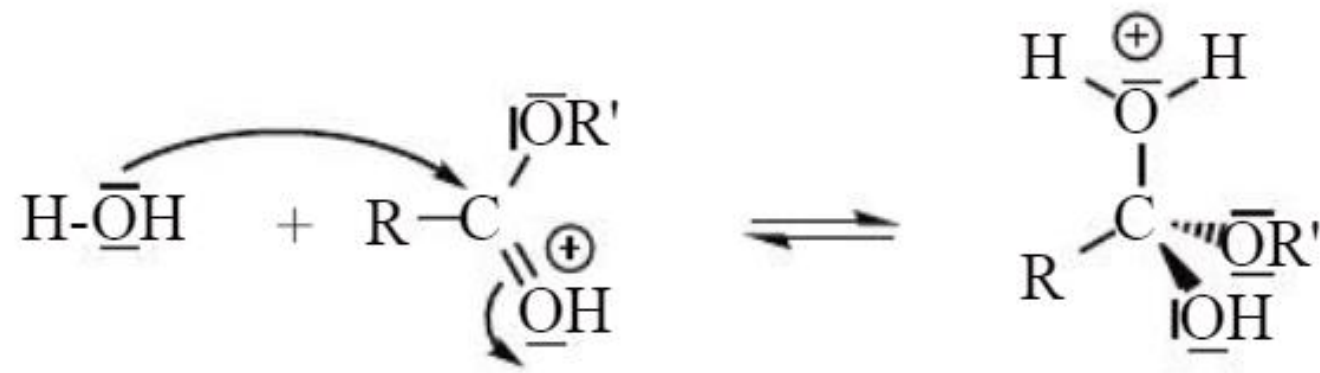
Schéma mécanistique :

Etape 1 : protonation de l'atome d'oxygène du carboxyle de l'ester ; cette protonation de l'atome d'oxygène du carboxyle s'appuie sur l'étude par RMN de la structure des esters en milieu acide :

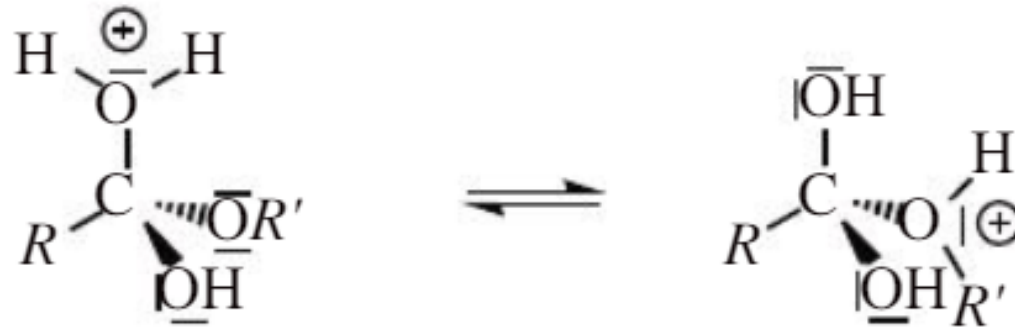


Le cation obtenu est stabilisé par délocalisation. Cette protonation de l'atome d'oxygène de la double liaison $C=O$ a pour effet d'augmenter significativement l'électrophilie (processus d'activation électrophile) de l'atome de carbone (présence d'une charge positive sur l'atome de carbone dans l'une des formes mésomères)

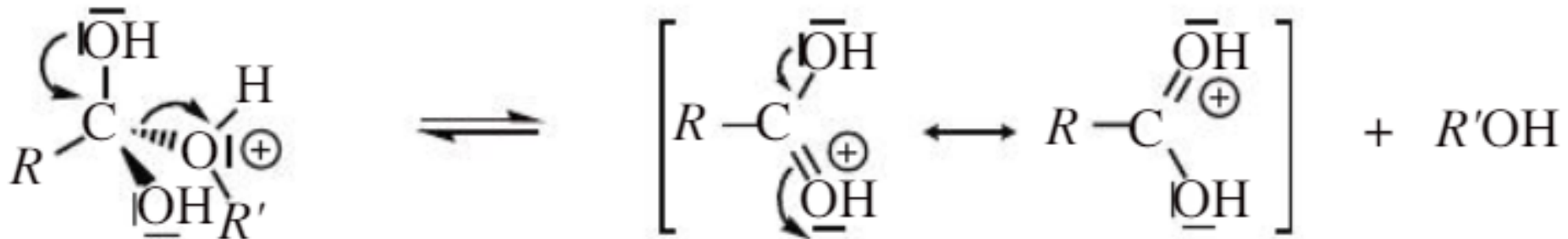
Etape 2 : addition nucléophile de l'eau sur l'atome de carbone du carboxyle activé, formation d'un intermédiaire tétraédrique, cette étape est cinétiquement déterminante :



Etape 3 : échange de proton entre deux atomes d'oxygène de l'intermédiaire tétraédrique (prototropie) : étape rapide

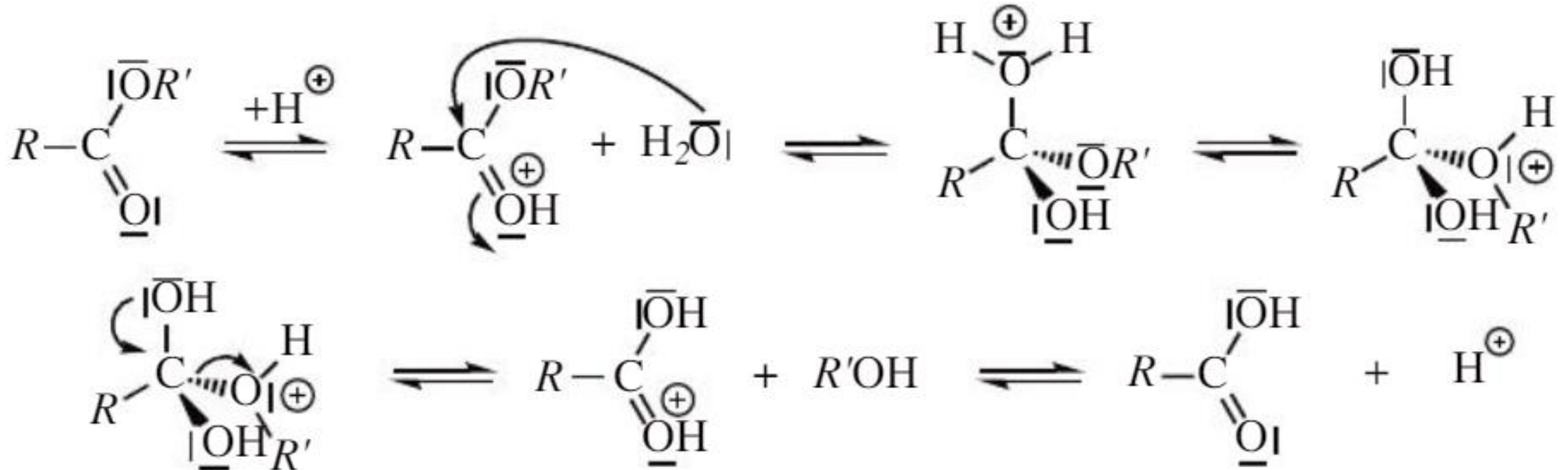


Etape 4 : élimination d'alcool pour former un acide protoné stabilisé par délocalisation :

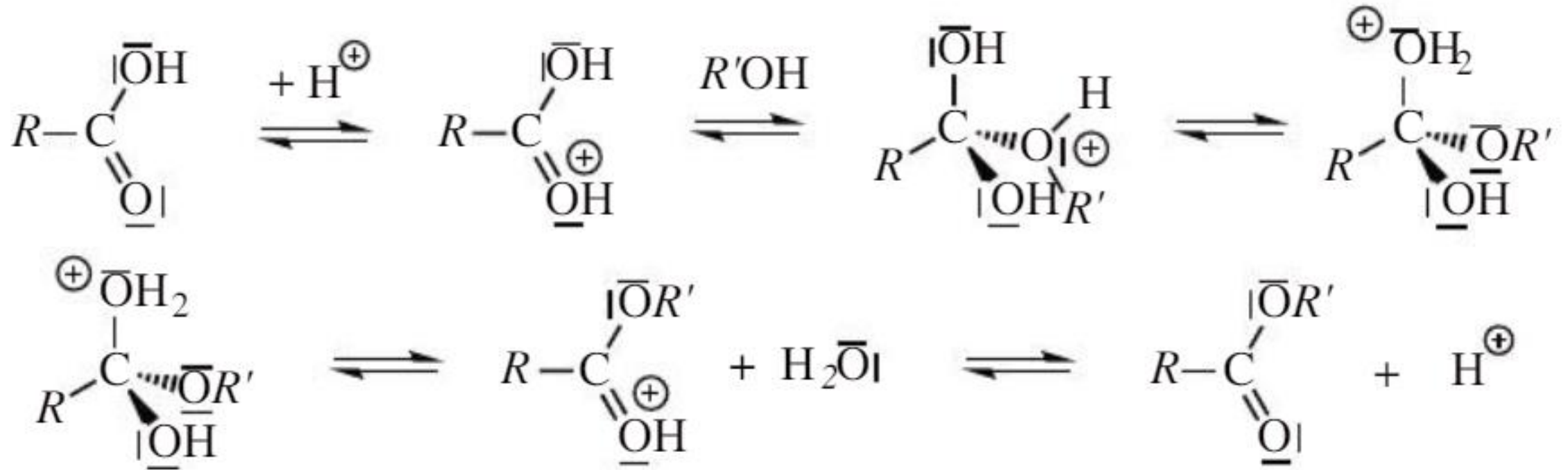


Etape 5 : déprotonation de l'acide protoné, le catalyseur (H⁺) est ainsi régénéré

BILAN : Mécanisme de l'hydrolyse d'un ester en catalyse acide



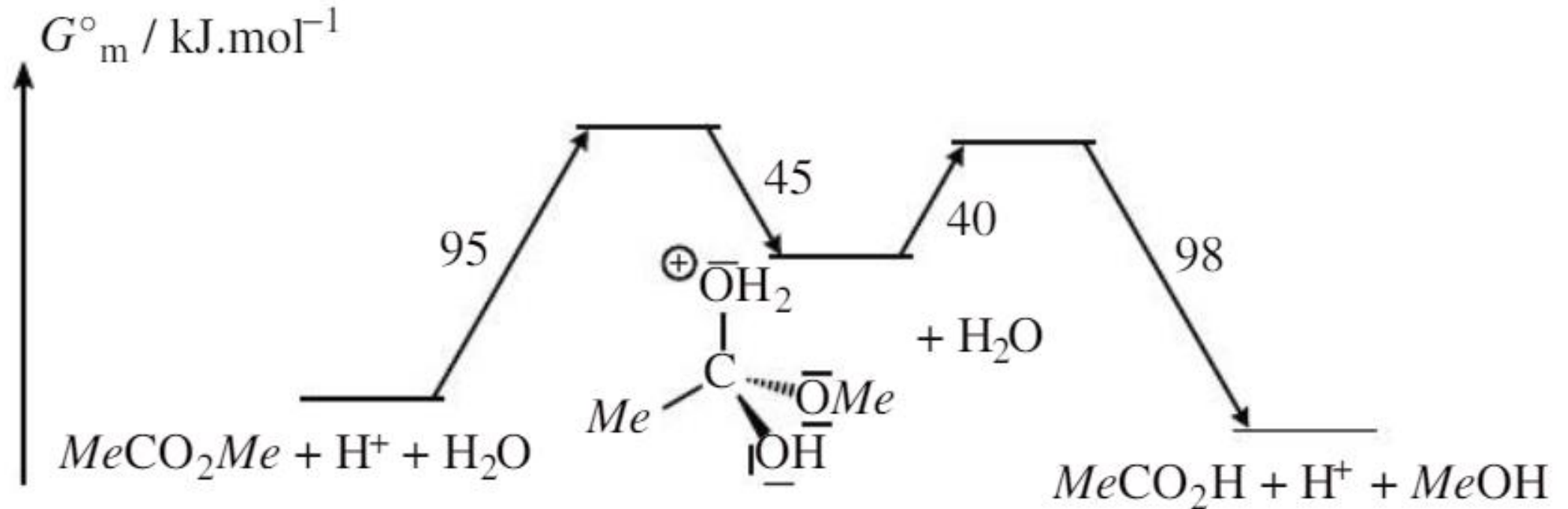
D'après le principe de microréversibilité, le mécanisme de l'estérification des acides carboxyliques par les alcools en milieu acide présente les mêmes étapes élémentaires; seul l'ordre des étapes élémentaires de la séquence est inversé :



Mécanisme de la formation des esters en catalyse acide

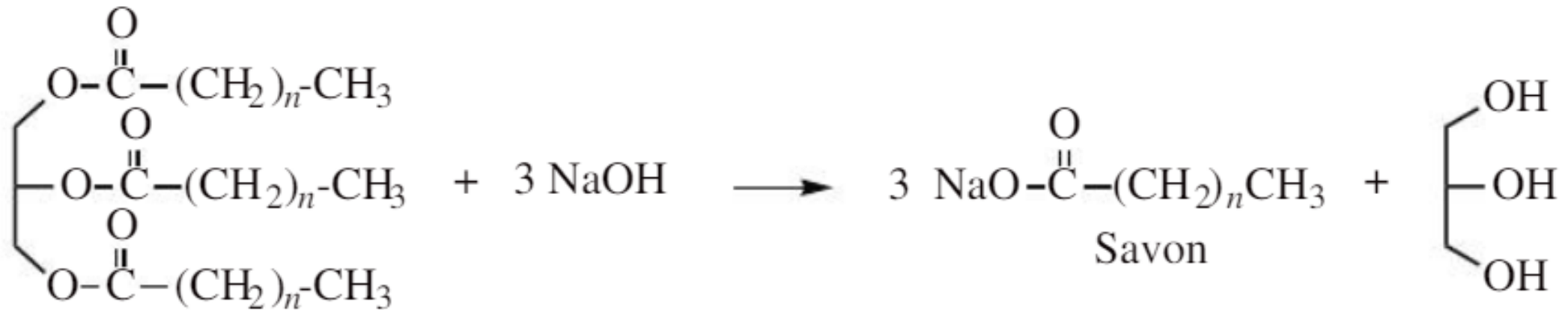
Remarque : dans certaines situations il est possible d'observer l'intermédiaire tétraédrique par spectroscopie (nt RMN)

Le diagramme d'enthalpie libre molaire de la réaction d'hydrolyse des esters en milieu acide est :



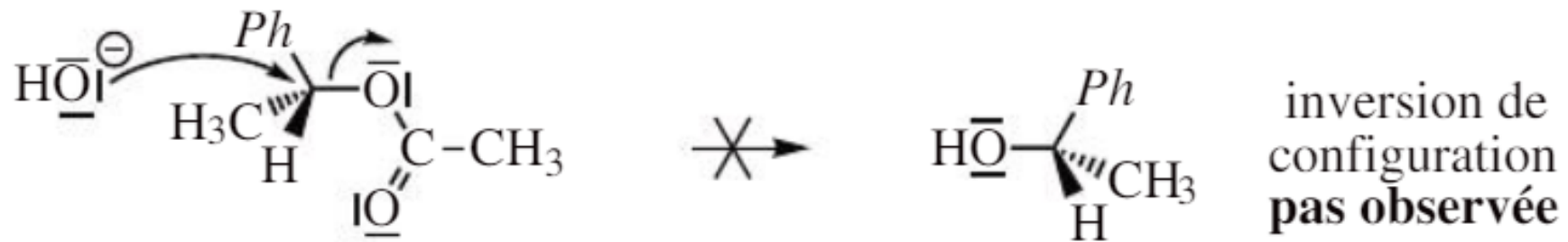
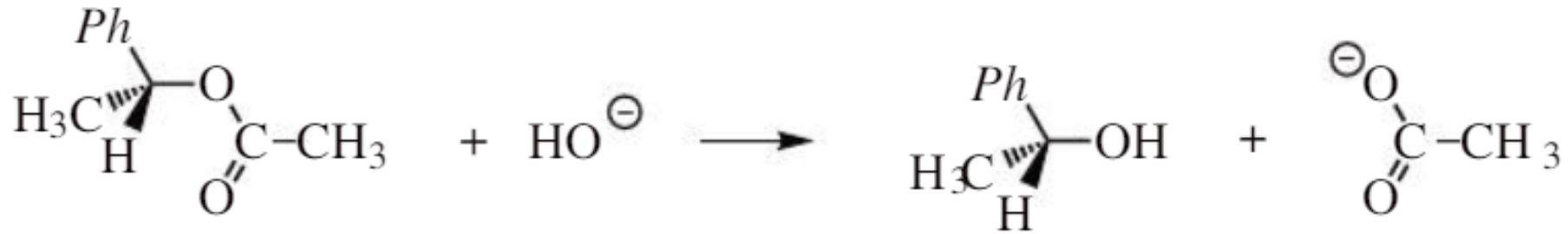
Le mécanisme B_{Ac}2

Egalement appelée réaction de **saponification** (préparation des savons) à partir des triesters d'acides à longue chaîne carbonée appelés acides gras. Les savons sont les carboxylates de sodium (plus rarement de potassium) issus de cette hydrolyse basique.

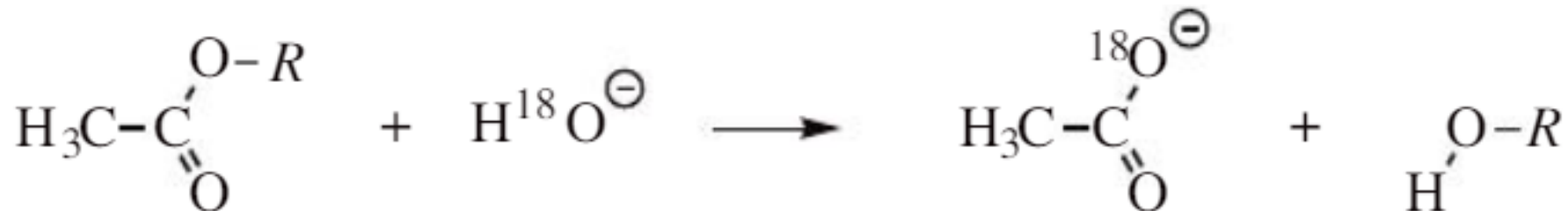


La réaction d'hydrolyse basique est globalement du deuxième ordre : du premier ordre en ester et du premier ordre en ions hydroxyde. Les observations expérimentales qui ont permis d'établir l'existence de la rupture acyle sont les suivantes :

- conservation de l'information stéréochimique lors de la saponification d'un ester portant un atome de carbone stéréogène lié à l'atome d'oxygène;



- lors d'une hydrolyse d'esters par des ions hydroxyde marqués avec un isotope ^{18}O , l'atome d'oxygène marqué se retrouve dans le carboxylate exclusivement et jamais dans l'alcool :

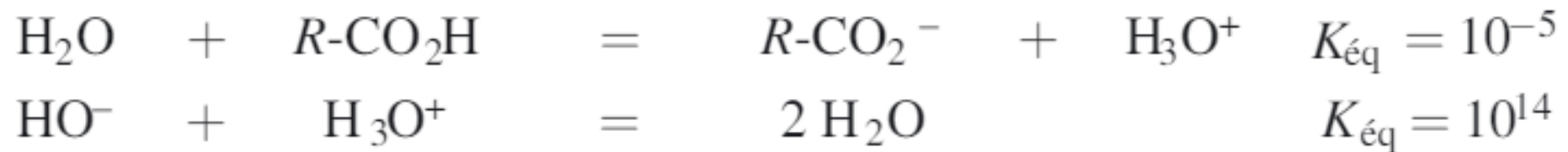


3. De même :



Ces 3 expériences mettent bien en évidence une rupture acyle.

De plus, la réaction de saponification ne conduit pas à des acides carboxyliques mais à des ions carboxylate. Cela est dû à la réaction acido-basique qui se produit au cours de la dernière étape élémentaire du mécanisme, entre l'acide carboxylique produit de la réaction et l'ion alcoolate :

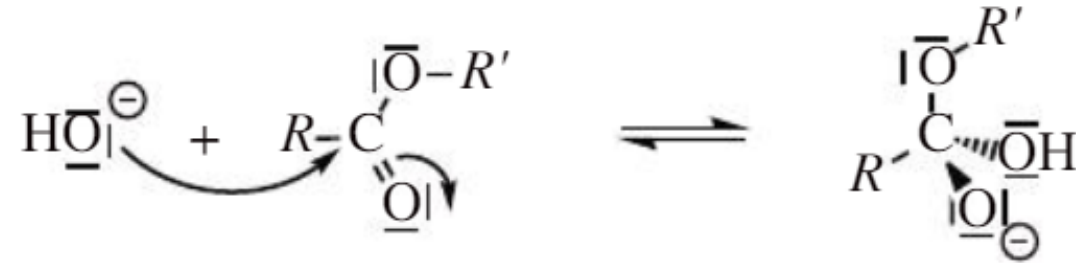


Ainsi l'équation suivante a pour constante d'équilibre environ $10^9 \gg 10^4$ et de ce fait est très fortement déplacé dans le sens direct et la formation des carboxylates :

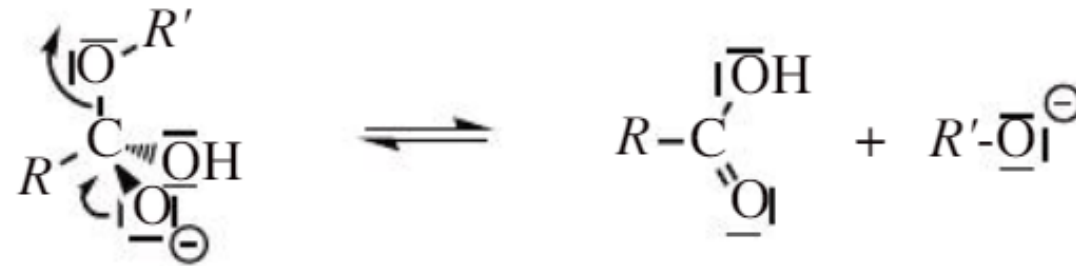


Schéma mécanistique

1. addition nucléophile de l'ion hydroxyde sur l'atome de carbone du carboxyle, formation d'un intermédiaire tétraédrique, cette étape est cinétiquement déterminante :



2. élimination pour former un acide et un alcoolate :

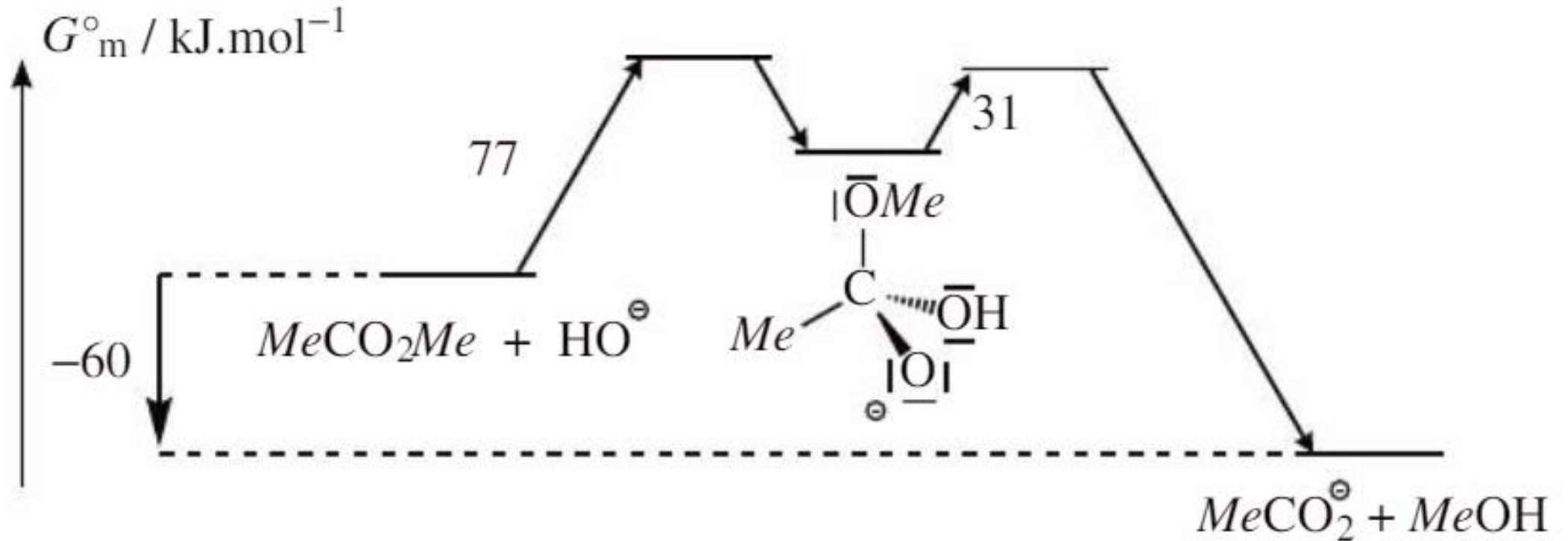


3. réaction acido-basique entre l'acide et l'alcoolate pour donner l'alcool et le carboxylate :



Rq : L'intermédiaire tétraédrique est ici également observable en spectroscopie en utilisant un groupe fortement électroattracteur en α du carboxyle (le groupe $-\text{CF}_3$ par exemple).

Le diagramme d'enthalpie libre molaire de la réaction d'hydrolyse des esters en milieu basique est donné ci-dessous :



Par rapport au diagramme en catalyse acide, on observe que l'enthalpie d'activation de l'étape cinétiquement déterminante est plus faible, et que l'enthalpie libre standard de réaction est notablement plus négative. La réaction d'hydrolyse basique présente ainsi sur l'hydrolyse acide le double avantage d'être plus rapide et totale. En pratique, les conditions basiques sont généralement préférées aux conditions acides pour hydrolyser les esters, et dans ces conditions, l'acidification du milieu en fin de réaction permet l'obtention de l'acide carboxylique.

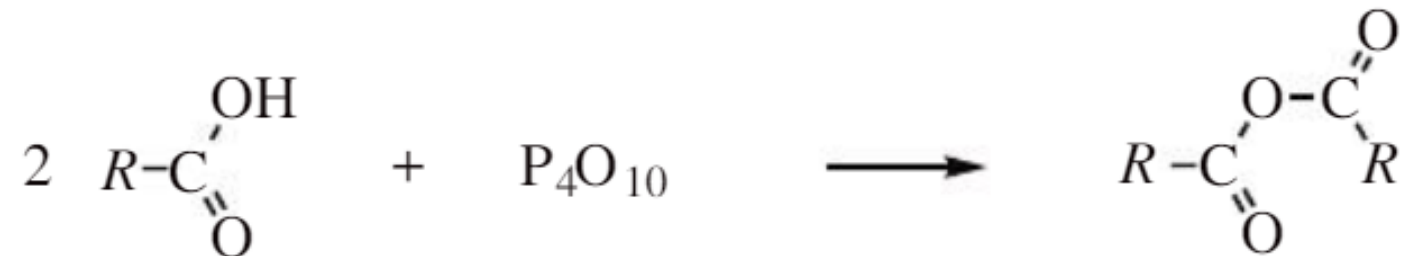
Le mécanisme $B_{Ac}2$ se rencontre également lors des réactions de **transestérification** en milieu basique : en présence d'un alcoolate (l'ion RO^- remplace l'ion HO^- de l'hydrolyse basique), un ester subit un échange du groupe substituant l'atome d'oxygène selon le schéma :



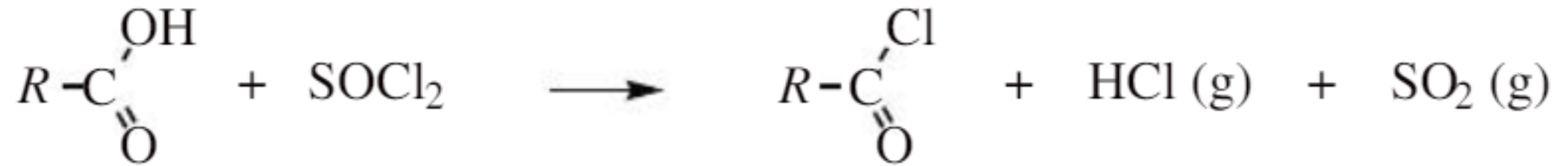
2.3) Synthèse des esters à partir des dérivés acides

Dans de nombreuses circonstances, il est souhaitable d'éviter l'estérification directe d'un acide par un alcool, soit en raison de la structure de l'alcool (cas des alcools tertiaires), soit parce que l'alcool ou l'acide ne peuvent être utilisés en large excès (en raison du nombre d'étapes nécessaires à leur obtention par exemple). La synthèse est alors réalisée en deux temps : l'acide carboxylique est préalablement transformé en une espèce chimique plus réactive vis-à-vis de l'addition nucléophile puis celle-ci est mise à réagir avec l'alcool (activation ex-situ).

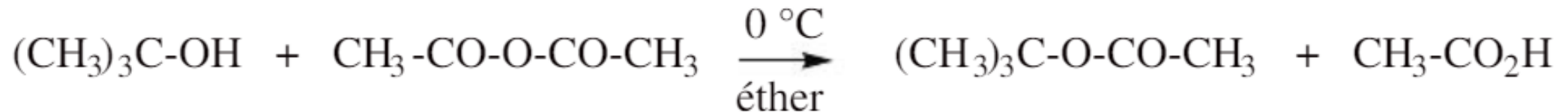
L'activation d'un acide carboxylique est effectuée en le transformant en anhydride ou en chlorure d'acyle qui sont beaucoup plus réactifs vis-à-vis de la réaction de formation des esters. Cette réactivité plus importante est due au caractère plus électrophile de l'atome de carbone du groupe carboxyle des anhydrides et des chlorures d'acyle par rapport à celui des acides. La transformation des acides en anhydrides est réalisée au moyen d'un agent de déshydratation, le décaoxyde de tétraphosphore (P_4O_{10}) :



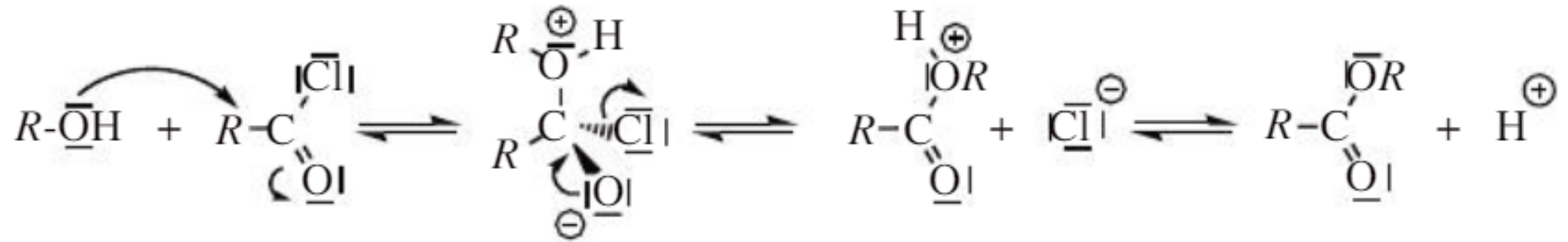
Les chlorures d'acyle sont obtenus au moyen d'agent de chloruration tels que le chlorure de thionyle (SOCl_2) ou le pentachlorure de phosphore (PCl_5) par chauffage en l'absence de solvant ou dans un solvant aprotogène (solvant chloré comme le chloroforme ou le tétrachlorure de carbone).



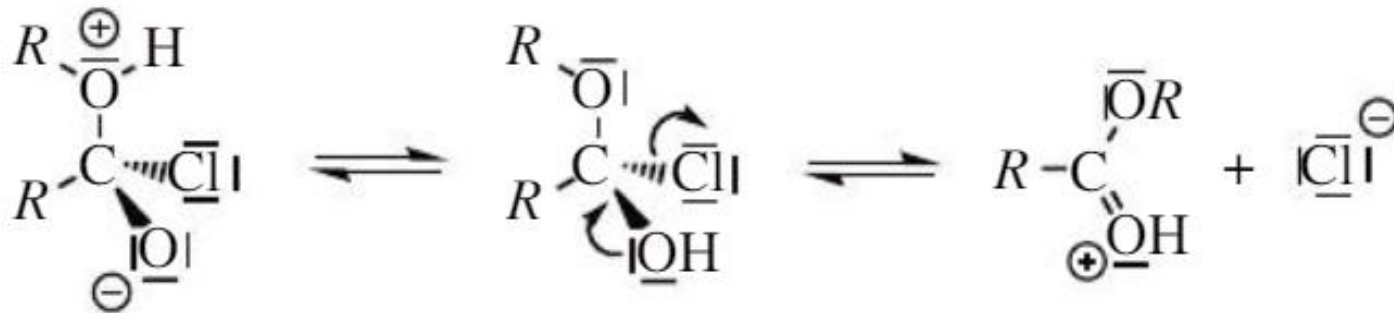
L'emploi des chlorures d'acyle et des anhydrides permet la formation d'esters d'alcools tertiaires et de phénols, 2 types d'espèces qui réagissent très difficilement avec les acides carboxyliques pour former des esters. Les rendements des réactions sont en général très élevés (supérieurs à 90 %), exemples :



Mécanisme de la formation d'esters avec un chlorure d'acyle :

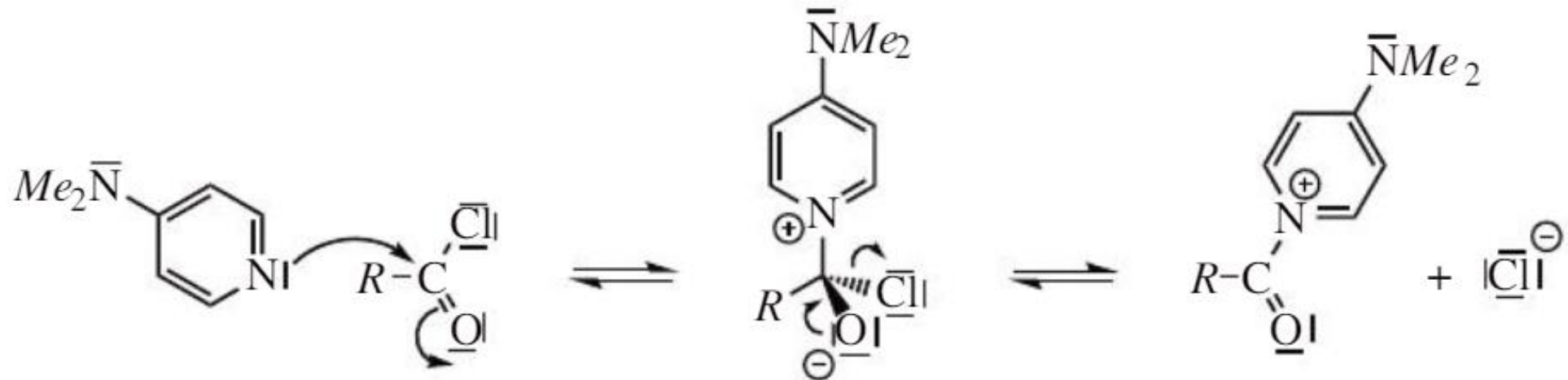


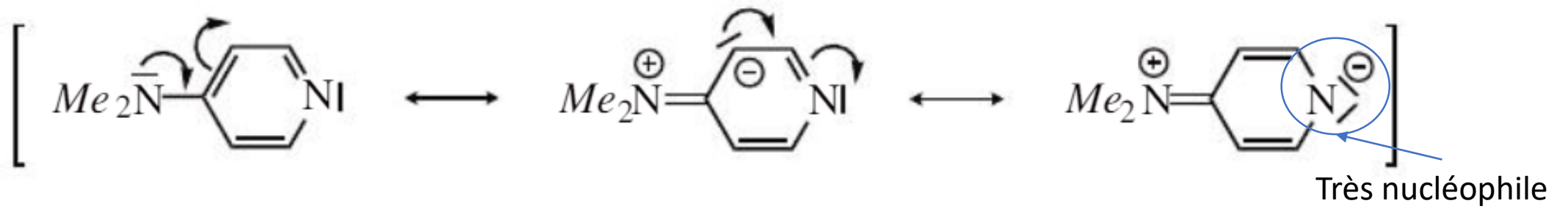
Remarque : Préalablement à l'étape d'élimination, il est possible d'écrire une étape d'échange de proton qui conduit à un nouvel intermédiaire tétraédrique neutre sur lequel s'effectue l'étape d'élimination. L'insertion dans cette séquence d'une réaction d'échange de proton est possible mais ne présente pas un caractère obligatoire :



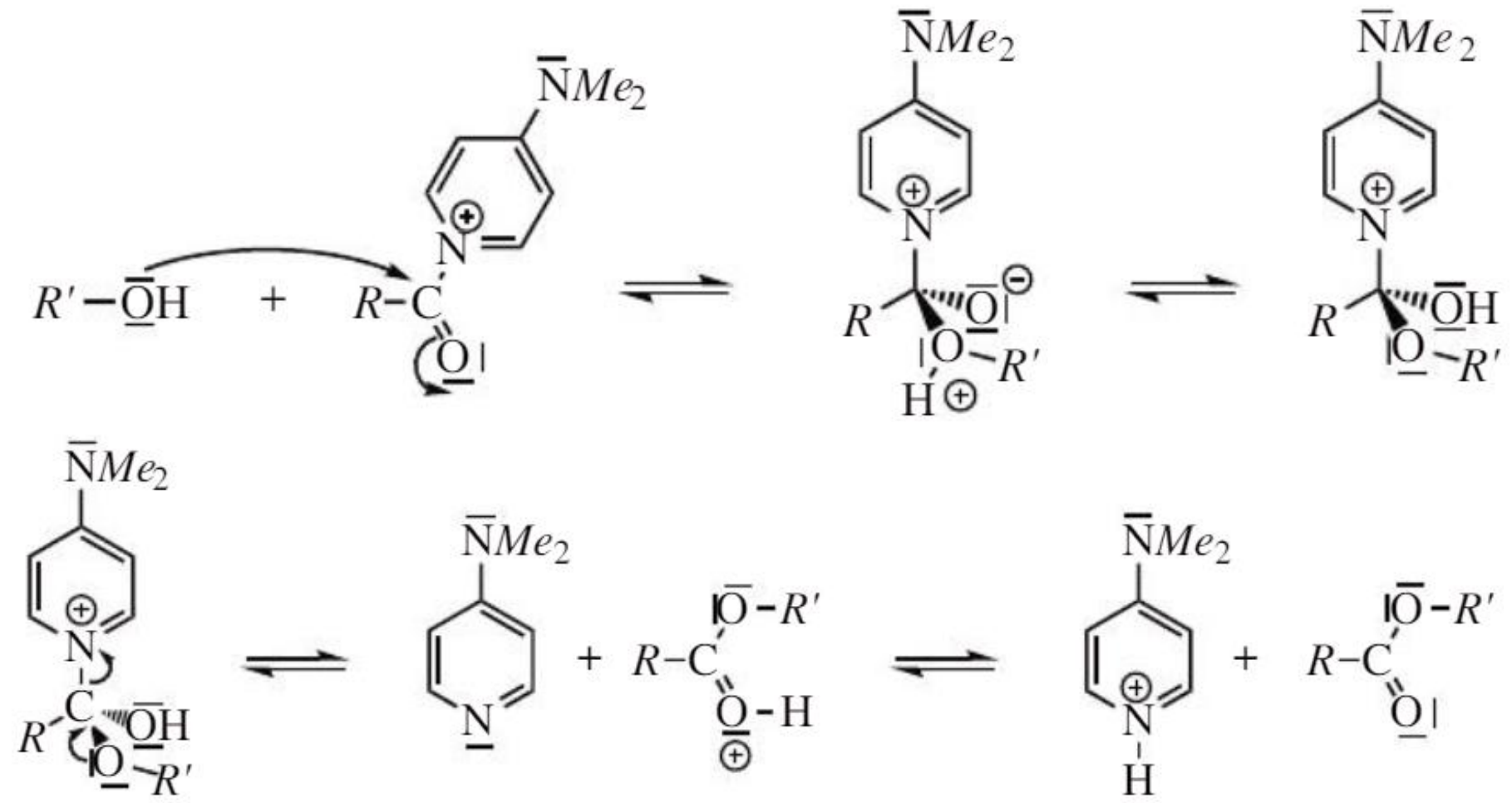
Catalyse nucléophile :

Dans certains cas, lorsque l'estérification est rendue difficile par l'encombrement de l'alcool par exemple, il est possible d'accélérer la réaction en ajoutant dans le milieu un dérivé de la pyridine : la 4-diméthylaminopyridine qui intervient dans le mécanisme en tant que catalyseur nucléophile. L'atome d'azote nucléophile de la 4-diméthylaminopyridine réagit avec le chlorure d'acyle dans une première étape pour former un intermédiaire tétraédrique qui évolue vers la formation d'un ion acylpyridinium ; cette réaction est rendue possible par la grande différence de nucléophilie entre la 4-diméthylaminopyridine et les alcools, ce qui a pour effet une addition rapide de cette amine sur l'atome de carbone du chlorure d'acyle :





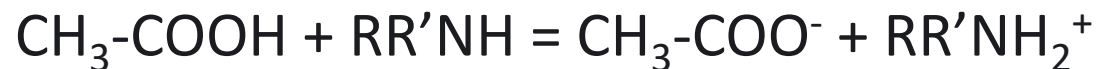
L'addition des nucléophiles sur l'atome de carbone de l'ion acylpyridinium est alors très rapide :



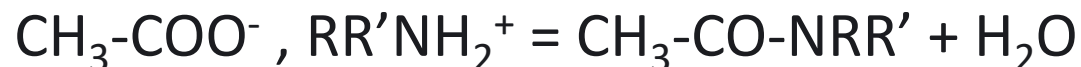
3) Synthèse et hydrolyse des amides

3.1) Synthèse des amides à partir des dérivés d'acides

Les conditions expérimentales employées pour la préparation des esters à partir des acides carboxyliques et des alcools ne donnent pas lieu à la formation d'amide en utilisant une amine à la place de l'alcool. La réaction est un équilibre acido-basique qui conduit à la formation du carboxylate d'ammonium :



Ce carboxylate d'ammonium peut être converti en amide par un chauffage prolongé (10h à 120 °C dans le cas de la formation de l'éthanamide à partir de l'acétate d'ammonium avec un rendement de 88 %) :



Les amines utilisées dans cette réaction peuvent être primaires ou secondaires ; les amines tertiaires, en raison de l'absence de liaison N-H, ne donnent pas lieu à la formation d'amides, la réaction s'arrête à la formation du carboxylate d'ammonium.

Cette réaction est peu utilisée pour la préparation d'amides sauf dans l'industrie des polymères pour préparer le nylon 6-6.

Pour préparer les amides, la méthode la plus générale consiste à faire réagir une amine sur un dérivé d'acide : chlorure d'acyle, anhydride d'acide ou ester. Les équations bilans de ces réactions sont les suivantes :

- à partir d'un chlorure d'acyle :



- à partir d'un anhydride d'acide :



- à partir d'un ester :



Parmi ces méthodes, celle employant les anhydrides est limitée à la formation d'amides de l'acide éthanoïque; la formation des amides à partir des esters est peu employée, les esters étant en général peu réactifs. Au laboratoire, les chlorures d'acyle constituent le réactif de choix pour la préparation des amides.

La réaction d'une amine avec un chlorure d'acyle libère un acide capable de réagir avec l'amine de départ selon une réaction acido-basique, aussi la réaction doit être effectuée soit sur deux équivalents d'amine, soit en présence d'une base capable de neutraliser l'acide formé au cours de la réaction :



Une méthode souvent employée est celle de SCHOTTEN-BAUMANN : l'amine est placée dans une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium et le chlorure d'acyle est introduit lentement dans le milieu au moyen d'une ampoule à brome. En raison de la nucléophilie très élevée de l'amine, celle-ci réagit sur le chlorure d'acyle beaucoup plus rapidement que les ions hydroxyde et ceux-ci ne servent qu'à neutraliser l'acide formé; le produit est ensuite isolé par extraction ou par filtration s'il est solide.

3.2) Hydrolyse des amides

Réaction d'hydrolyse :

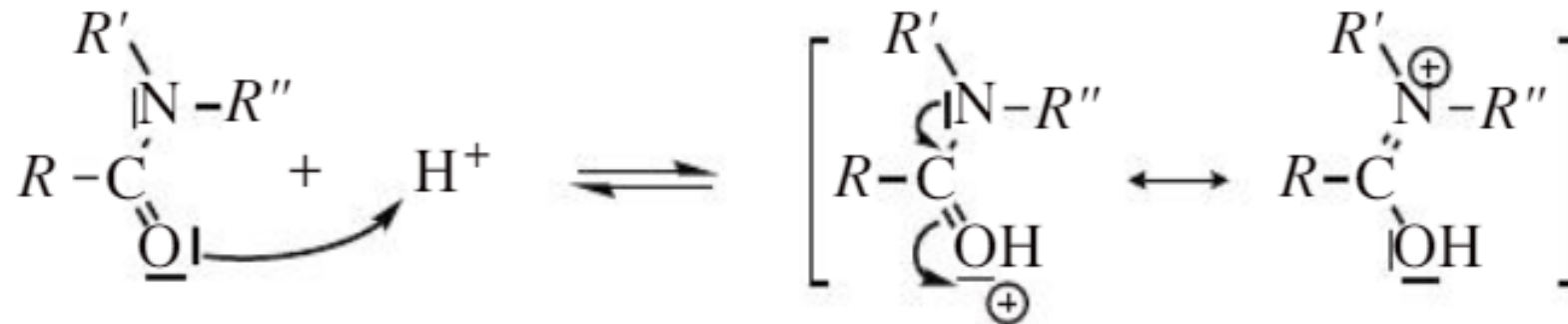


Expérimentalement, on observe que la réaction est beaucoup plus rapide en milieu acide qu'en milieu basique (d'un facteur $3 \cdot 10^4$ environ), aussi ce sont ces conditions acides qui sont le plus souvent employées pour réaliser l'hydrolyse des amides. Quel que soit le pH du milieu réactionnel, l'amine est obtenue sans formation d'alcool. Il est intéressant d'observer que l'hydrolyse des amides, plus rapide que l'hydrolyse des esters en milieu acide, est plus lente en milieu basique. Il est ainsi possible d'hydrolyser sélectivement un amide en présence d'un ester (sur une molécule polyfonctionnelle par exemple), en travaillant dans des conditions d'hydrolyse acide, la chimiosélectivité de la réaction est alors élevée (le rapport des constantes de vitesse vaut 1280). L'hydrolyse sélective d'un ester en présence d'un amide est également réalisable en travaillant dans des conditions d'hydrolyse basique, mais dans ce cas, le rapport des constantes de vitesse est plus faible ($25 = 1/0,04$), on s'attend à une chimiosélectivité moins élevée que dans le cas précédent.

Schéma mécanistique de l'hydrolyse acide

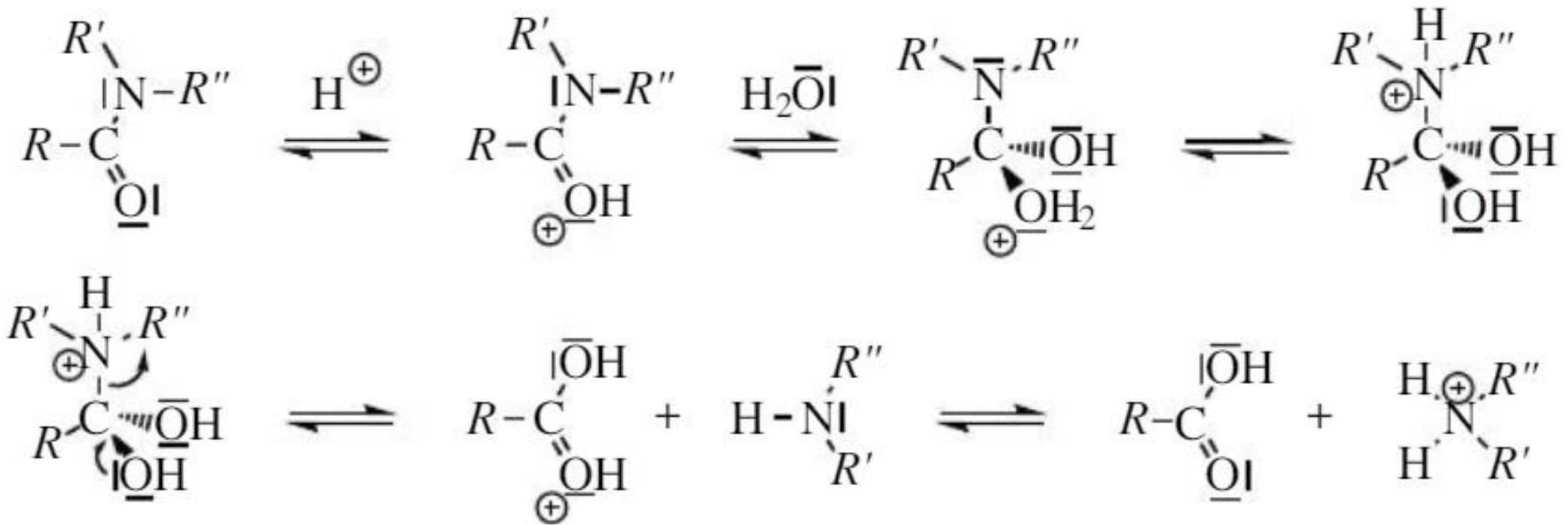
De type $A_{Ac}2$

La 1^{ère} étape est une protonation de l'amide. Cette protonation a lieu sur l'atome d'oxygène de la fonction amide (ce point peut être mis en évidence par RMN) et non sur l'atome d'azote ; le cation formé est stabilisé par délocalisation de la charge, délocalisation absente si protonation sur l'atome de N :



La suite des étapes est similaire à l'hydrolyse des esters. Cependant, l'étape de prototropiesur l'intermédiaire tétraédrique est ici indispensable pour transformer l'amine (mauvais nucléofuge) en ammonium, meilleur nucléofuge.

Schéma mécanistique de l'hydrolyse acide

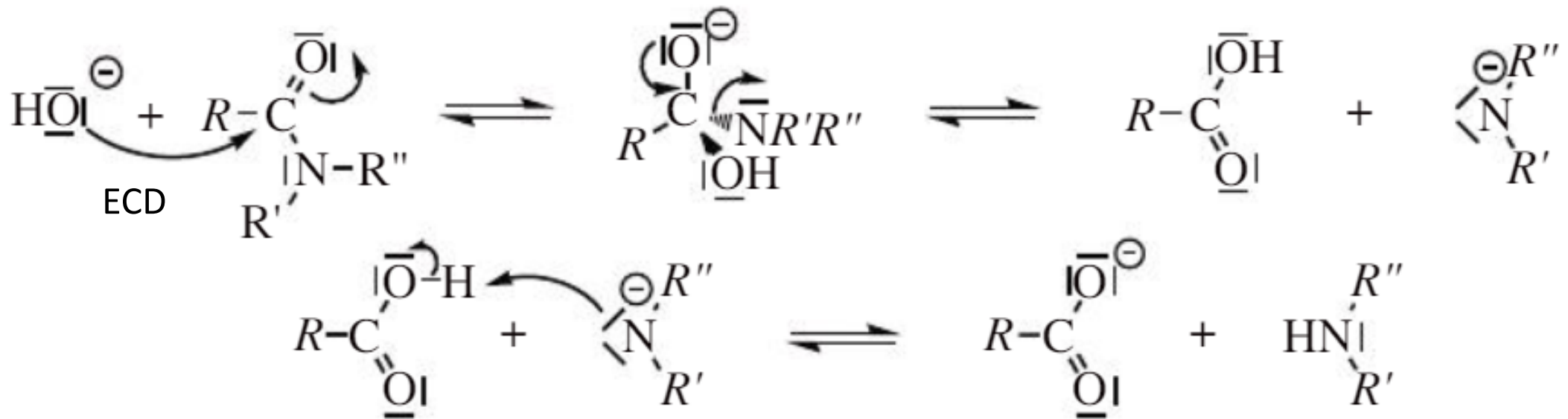


À la différence de la réaction d'hydrolyse des esters en milieu acide, la réaction d'hydrolyse des amides en milieu acide est non renversible en raison de la réaction acido-basique entre l'amine libérée et l'acide carboxylique protoné qui conduit à l'ammonium et l'acide carboxylique.

Schéma mécanistique de l'hydrolyse basique

Type B_{Ac}2

Le caractère plus faiblement électrophile de l'atome de carbone de l'amide par rapport à celui de l'ester explique que l'addition nucléophile soit plus lente dans le cas de l'amide. Le schéma mécanistique est très semblable à celui de l'hydrolyse basique des esters et procède en trois étapes élémentaires :

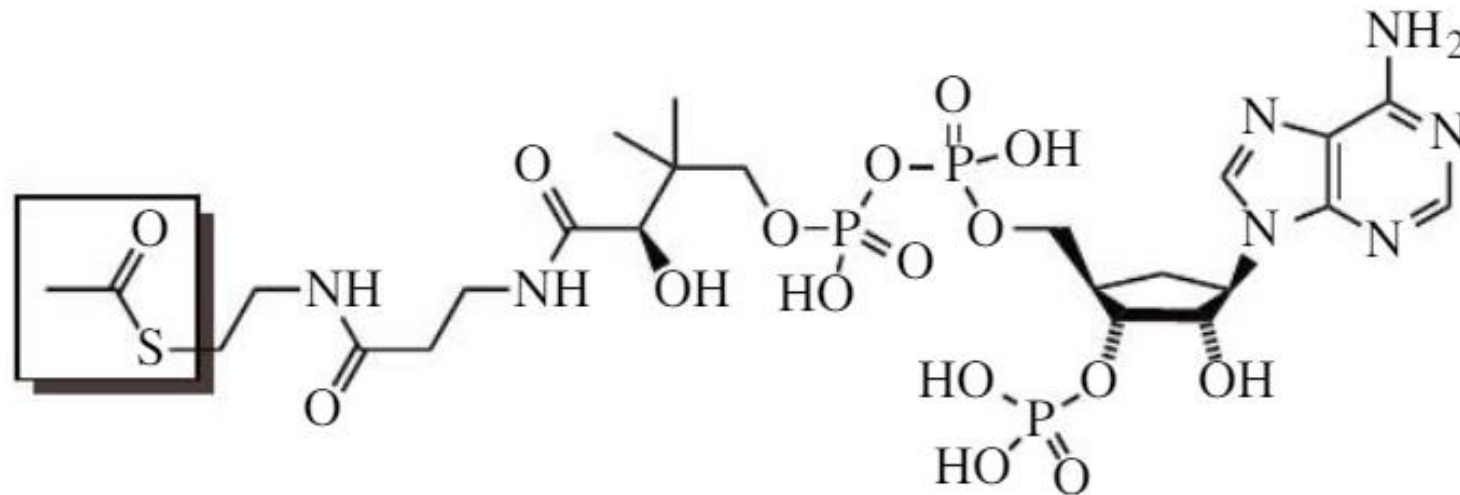


4) Hydrolyse des thioesters

4.1) Intérêt des thioesters

thioesters = groupe fonctionnel du type ester dans lequel l'atome d'oxygène simplement lié à l'atome de carbone est remplacé par un atome de soufre :
 $R-CO-S-R'$

Ce type de fonction se rencontre dans les systèmes biologiques, ainsi la molécule d'acétyl-S-CoA est une espèce essentielle dans les cellules et intervient dans la synthèse et la dégradation des acides gras ou encore dans le cycle de KREBS (étape de formation de l'acide citrique), cycle qui permet l'oxydation du carbone organique pour former du dioxyde de carbone et de l'énergie utilisable par les cellules.



Au laboratoire, les thioesters sont le plus souvent préparés à partir de l'acide thiocarboxylique correspondant par une réaction de substitution nucléophile (S_N2) sur un halogénure d'alkyle. L'anion thiocarboxylate, ambident, réagit par l'atome de soufre plus nucléophile :



4.2) Réactivité des thioesters

Par rapport aux esters, les thioesters présentent trois différences importantes vis-à-vis de l'hydrolyse :

- l'enthalpie libre standard de la réaction est négative ($\Delta_r G^\circ = -32 \text{ kJ/mol}$), alors qu'elle est très faible et positive ($\Delta_r G^\circ = 3,4 \text{ kJ/mol}$) dans le cas de l'hydrolyse des esters;
- la réactivité des thioesters vis-à-vis de l'addition nucléophile est intermédiaire entre celle des esters et celle des anhydrides d'acides;
- l'étape cinétiquement déterminante change selon le pH du milieu.

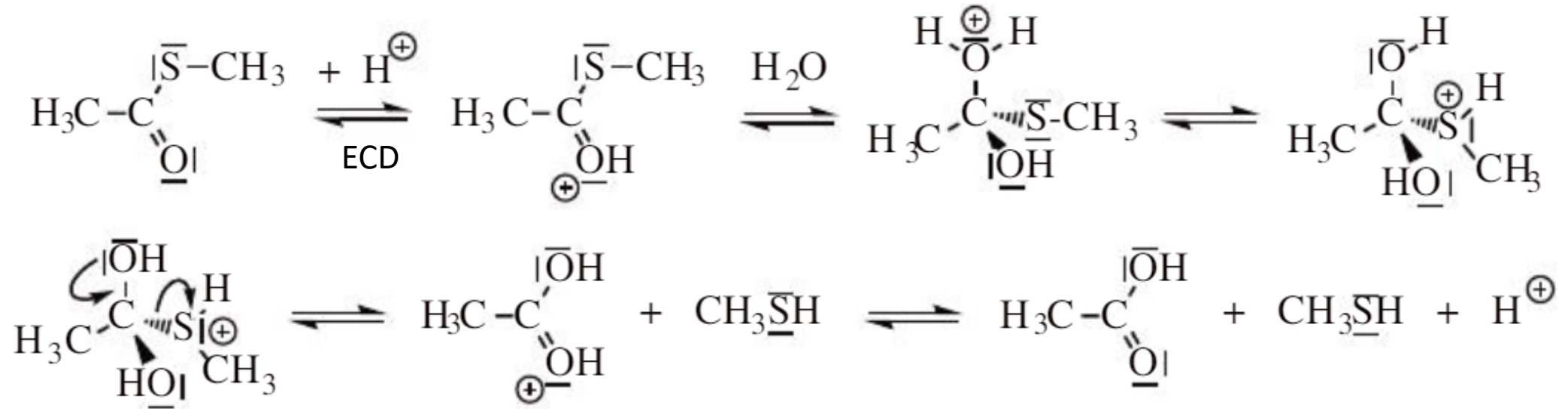
Pourquoi ?

Ces trois différences sont liées à la présence de l'atome de soufre dans le groupe fonctionnel thioester. L'atome de soufre possède des électrons de valence de nombre quantique principal $n = 3$ au lieu de $n = 2$ pour l'atome d'oxygène, ce qui produit les conséquences structurales suivantes :

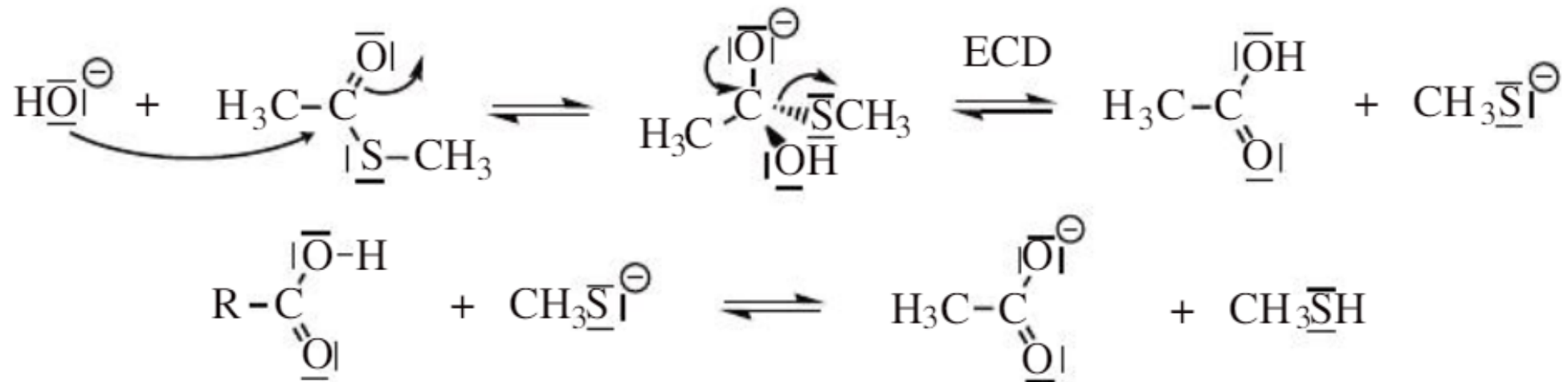
- l'énergie du doublet non liant de l'atome de soufre est plus élevée que celle du doublet non liant de l'atome d'oxygène (esters) ou d'azote (amides). La différence d'énergie entre l'OM π de la liaison C=O et les doublets non liants de l'atome de soufre est plus grande (par rapport à O ou N) et la stabilisation par délocalisation est moindre, d'où une moindre stabilité des thioesters par rapport aux esters ou aux amides et une plus grande électrophilie de l'atome de carbone du groupe thioester;
- la liaison carbone-soufre des thioesters est plus longue (175 pm) que la liaison carbone-oxygène des esters (134 pm) ou carbone-azote des amides (138 pm), ce qui contribue à la diminution du recouvrement entre atomes voisins et atténue la délocalisation;
- l'atome de soufre, plus gros que les atomes d'oxygène et d'azote, possède des orbitales de valence plus diffuses que ces derniers, ce qui affaiblit également le recouvrement entre les doublets non liants et de groupe C=O voisin.

Mécanisme de l'hydrolyse :

En milieu acide, le mécanisme de l'hydrolyse des thioesters est :



En milieu basique, le mécanisme de l'hydrolyse des thioesters est :

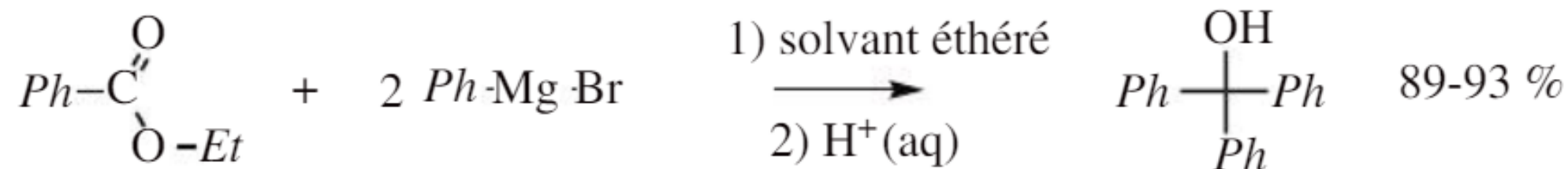


5) Addition-élimination sur un ester

5.1) Equation de réaction et conditions opératoires

L'addition de deux équivalents d'organomagnésien mixte de GRIGNARD sur un ester conduit à la formation d'un alcool.

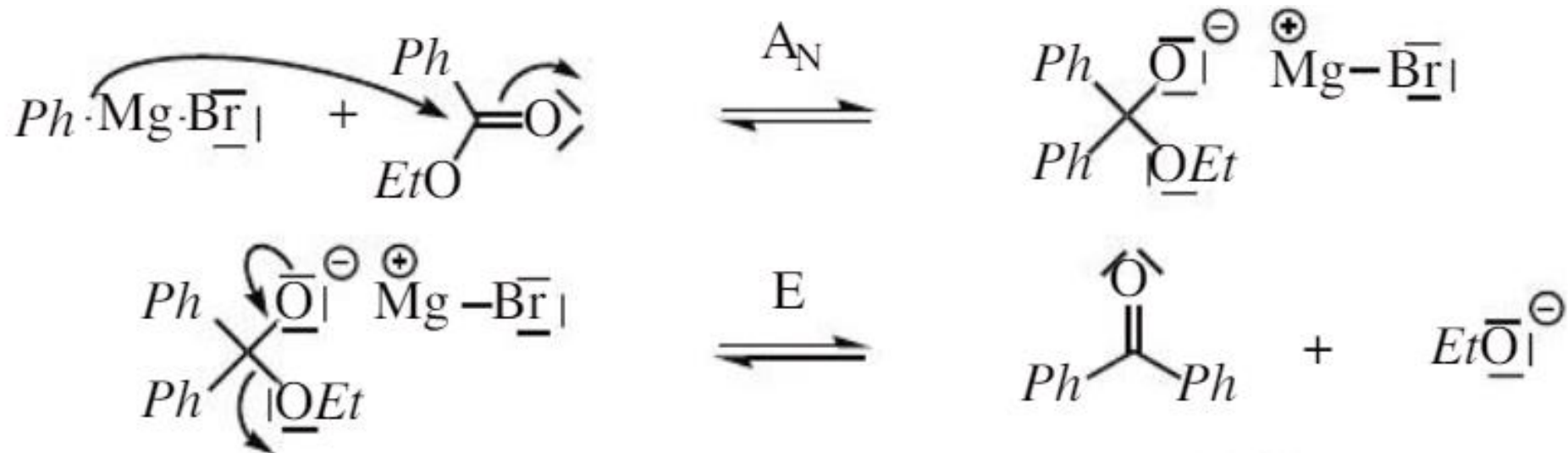
La réaction, conduite au reflux du solvant, fournit des alcools tertiaires avec souvent d'excellents rendements. Exemple :

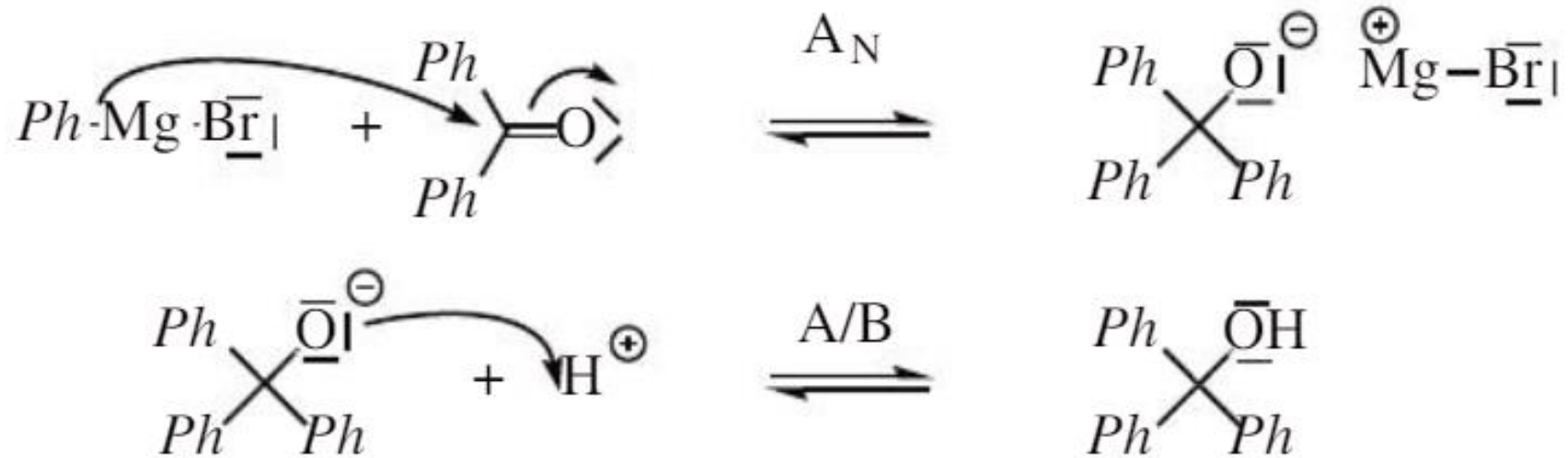


La réaction forme de l'éthanol comme sous-produit organique. L'hydrolyse est conduite dans des conditions de pH contrôlées (utilisation d'une solution aqueuse de chlorure d'ammonium) afin d'éviter les réactions de déshydratation lorsque l'alcool tertiaire obtenu possède des atomes d'hydrogène en β de la fonction alcool.

5.2) Mécanisme

La réaction d'un organomagnésien mixte sur un ester se déroule selon une séquence d'addition nucléophile sur l'atome de carbone du carboxyle pour donner un intermédiaire tétraédrique suivie d'élimination. Cette première séquence fournit une cétone, laquelle peut à son tour réagir avec l'organomagnésien mixte présent dans le milieu. Cette deuxième réaction conduit à un alcool tertiaire. La cétone formée intermédiairement est un meilleur électrophile que l'ester vis-à-vis des additions nucléophiles des organomagnésiens mixtes, aussi il est difficile d'arrêter la réaction au stade de la cétone.



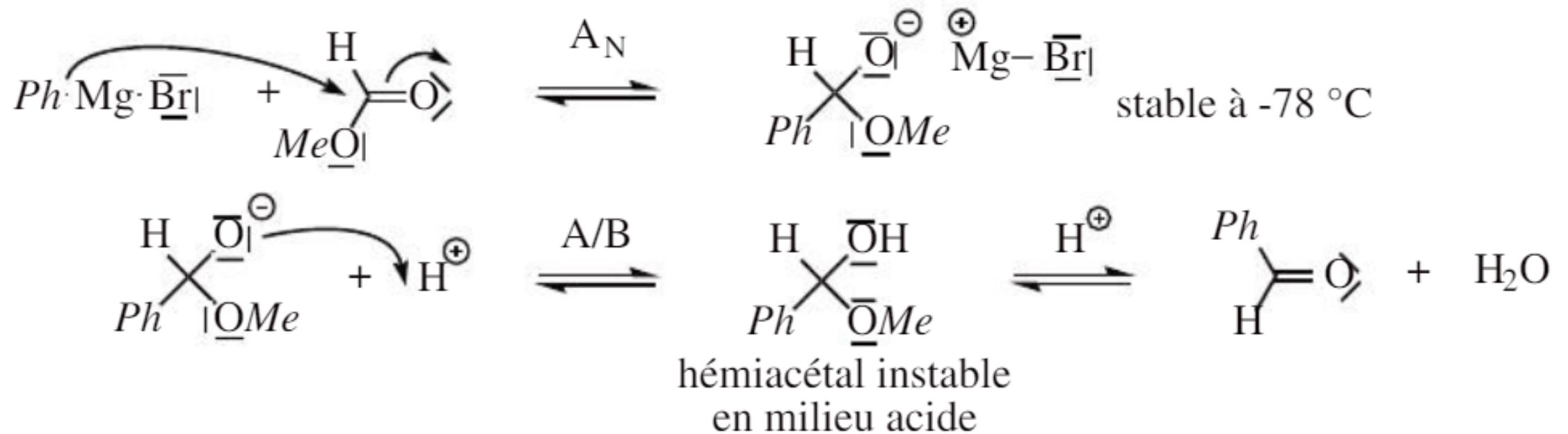


Cette réaction est utilisée pour la synthèse d'alcools tertiaires à partir d'esters, la formation des cétones n'est possible que dans des conditions contrôlées d'addition : en travaillant à basse température avec un équivalent d'organomagnésien mixte ou en effectuant la réaction d'addition sur des esters particuliers.

5.3) Réaction à basse température

En travaillant à basse température ($-78\text{ }^\circ\text{C}$), il est possible d'arrêter la réaction au stade d'une seule addition d'organomagnésien

À basse température, l'intermédiaire tétraédrique est suffisamment stable pour ne pas évoluer par élimination du groupe partant alcoolate et ne donne pas la cétone. Si l'hydrolyse est réalisée à basse température, la protonation de l'intermédiaire tétraédrique qui conduit à un hémiacétal instable en milieu acide aqueux qui forme l'aldéhyde ou la cétone correspondant.



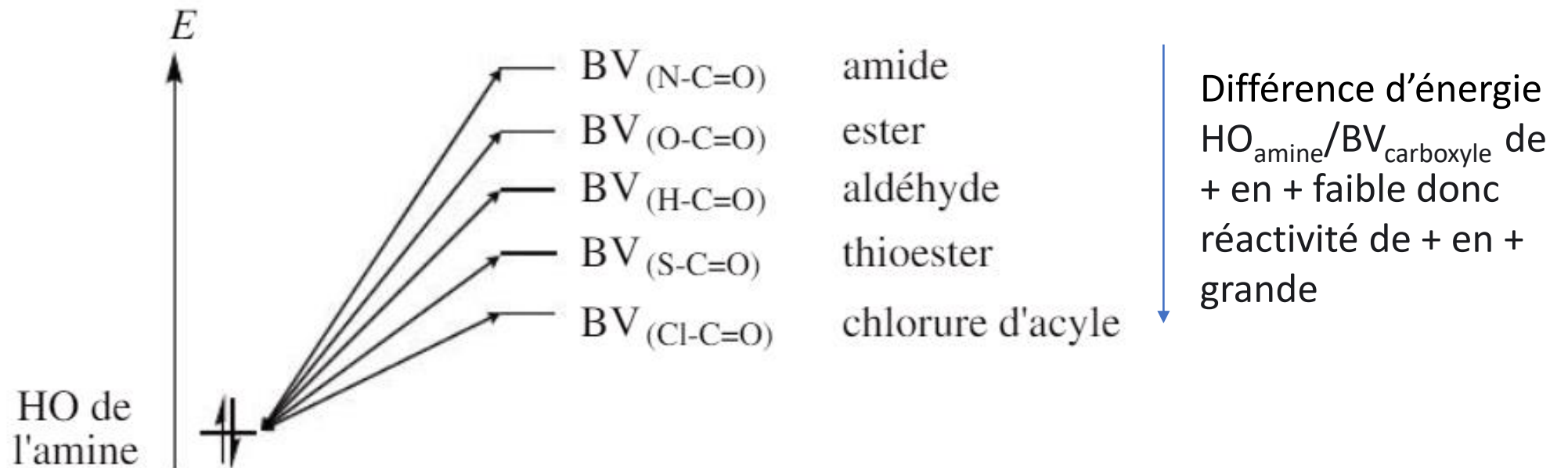
6) Interprétation de la réactivité des dérivés d'acide

Trois aspects de la réactivité des acides carboxyliques et de leurs dérivés peuvent être rationalisés au moyen des orbitales frontalières :

1. la réactivité relative des dérivés d'acides vis-à-vis de l'étape d'addition nucléophile;
2. l'accélération des réactions d'hydrolyse sous l'effet d'une catalyse acide;
3. l'orientation de ces espèces vers une séquence de type addition-élimination plutôt qu'une addition seule comme dans le cas des aldéhydes et des cétones.

6.1) Réactivité relative vis-à-vis de l'addition nucléophile

Au cours d'une addition nucléophile, le groupe C=O réagit par son orbitale BV (comportement d'un électrophile); la comparaison des réactivités suppose de connaître l'énergie des orbitales BV en fonction de la nature du substituant porté par le carbone. Un nucléophile comme une amine réagit sur l'atome de carbone du carboxyle par son orbitale HO (le doublet non liant porté par l'atome d'azote); l'interaction $\text{HO}_{\text{amine}}/\text{BV}_{\text{carboxyle}}$ se traduit par un apport d'électrons du nucléophile dans l'orbitale $\pi^*_{\text{C=O}}$ de l'électrophile qui conduit à une rupture de la liaison π du C=O (laissant le système σ de C=O inchangé) et à la formation d'une liaison C–N.



6.2) Effet de la catalyse acide

L'étape d'addition est cinétiquement déterminante lors de la séquence addition-élimination et l'ajout d'un catalyseur acide (tel H^+) a pour effet de protoner l'atome d'oxygène du carboxyle. Cette protonation entraîne une diminution importante de l'énergie de l'orbitale moléculaire BV du carboxyle (l'énergie de la BV de $H_2N-CH=O$ est de 1,63 eV, celle de la BV de la forme protonée $H_2N-CH=OH^+$ est de 1,53 eV). L'énergie de l'orbitale HO du nucléophile (l'eau par exemple) restant identique, la différence d'énergie entre la HO du nucléophile et la BV de l'électrophile diminue. Ainsi la réactivité de la forme protonée vis-à-vis de l'étape d'addition du nucléophile est plus grande (la constante de vitesse de la réaction d'addition est plus élevée qu'en l'absence de protonation).

6.3) Séquence d'addition-élimination

Qu'il s'agisse d'un aldéhyde, d'une cétone ou d'un dérivé d'acide carboxylique, l'addition d'un nucléophile sur l'atome de carbone d'un groupe carbonyle ou carboxyle (noté $R-CO-X$) produit une espèce tétraédrique.

Nous savons que l'addition d'un nucléophile (comme un hydrure ou un réactif de GRIGNARD) sur les carbonyles conduit à des espèces tétraédriques stables, alors que les intermédiaires tétraédriques issus de l'addition de ces mêmes réactifs sur les dérivés carboxyliques évoluent, via une élimination, pour redonner un groupe C=O.

Cette différence de réactivité peut s'interpréter avec les orbitales frontalières en examinant la nature de l'interaction entre l'orbitale moléculaire non liante n de l'atome d'oxygène chargé négativement et l'orbitale moléculaire antiliante σ^*_{C-X} de la liaison C-X dans l'intermédiaire tétraédrique.

Quel que soit l'intermédiaire tétraédrique considéré, nous supposons que les orbitales moléculaires non liantes de l'oxygène occupées par deux électrons sont de même énergie. Le problème est alors de comparer les énergies des orbitales moléculaires σ^*_{C-X} pour évaluer l'énergie d'interaction.

Dans le cas des aldéhydes et des cétones ($X = H$ ou un substituant carboné), l'espèce tétraédrique obtenue possède une σ^*_{C-H} ou σ^*_{C-C} qui sont d'énergie élevée, ainsi l'énergie d'interaction n_O/σ^*_{C-X} est faible, l'intermédiaire tétraédrique est stable.

Dans le cas des dérivés carboxyliques ($X = \text{Cl}$ ou un substituant oxygéné ou azoté), l'espèce tétraédrique obtenue possède une $\sigma^*_{\text{C-Cl}}$ ou $\sigma^*_{\text{C-O}}$ ou $\sigma^*_{\text{C-N}}$ qui sont d'énergie plus basse, ainsi l'énergie d'interaction $n_{\text{O}}/\sigma^*_{\text{C-X}}$ est plus importante, l'intermédiaire tétraédrique est déstabilisé et évolue vers une élimination d'un substituant.

