

2,4-diméthylbenzoate de méthyle

CC1=CC=C(C)C(=O)O + MeOH $\xrightleftharpoons{H_2SO_4}$ CC1=CC=C(C)C(=O)OC

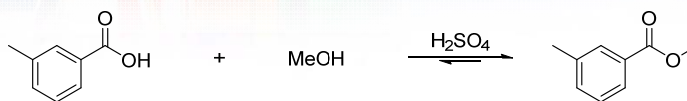
Acide
2,4-diméthylbenzoïque

Matières premières :

<i>Acide 2,4-diméthylbenzoïque</i>	<i>Méthanol</i>
2.5 g	50 mL
FW = 150.17 g/mol	FW = 32.04 g/mol
→ 16.6 mmol	d = 0.791 g/mL
1 éq.	→ 1234 mmol
	74.3 éq. !!!

2

3-Méthylbenzoate de méthyle



Matières premières :

Acide 3-méthyl benzoïque

2.3 g

FW = 136.15 g/mol

→ 16.9 mmol

1 éq.

Méthanol

50 mL

FW = 32.04 g/mol

d = 0.791 g/mL

→ 1234 mmol

73.0 éq. !!!

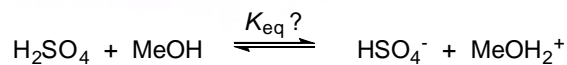
3

Estérfication de Fisher

Protocole expérimental :

3.0 mL d'acide sulfurique (H_2SO_4) sont ajoutés au MeOH.

Que se passe-t-il ??



pKa's of Inorganic and Oxo-Acids

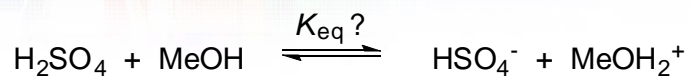
Chem 206

Substrate	pKa	H ₂ O (DMSO)	Substrate	pKa	H ₂ O(DMSO)	Substrate	pKa	H ₂ O (DMSO)	Substrate	pKa	H ₂ O (DMSO)
INORGANIC ACIDS			CARBOXYLIC ACIDS			ALCOHOLS			PROTONATED SPECIES		
H ₂ O	15.7	(32)				HOH	15.7	(31.2)			-12.4
H ₃ O ⁺	-1.7		X= CH ₃	4.76	(12.3)	MeOH	15.5	(27.9)			-7.8
H ₂ S	7.00		CH ₂ NO ₂	1.68		i-PrOH	16.5	(29.3)			-6.2
HBr	-9.00	(0.9)	CH ₂ F	2.66		t-BuOH	17.0	(28.4)			-6.5
HCl	-8.0	(1.8)	CH ₂ Cl	2.86		o-hexylCOH	24.0				-3.8
HF	3.17	(15)	CH ₂ Br	2.86		CF ₃ CH ₂ OH	12.5	(23.5)			-2.2
HOCl	7.5		CH ₂ I	3.12		(CF ₃) ₂ CHOH	9.3	(18.2)			-1.8
HClO ₄	-10		CHCl ₂	1.29		C ₆ H ₅ OH	9.95	(18.0)			
HCN	9.4	(12.9)	CCl ₃	0.65		m-O ₂ NC ₆ H ₄ OH	8.4				
HN ₃	4.72	(7.9)	CF ₃	-0.25		p-O ₂ NC ₆ H ₄ OH	7.1	(10.8)			
HSCN	4.00		H	3.77		p-OMeC ₆ H ₄ OH	10.2	(19.1)			
H ₂ SO ₃	1.9, 7.21		HO	3.6, 10.3		2-naphthol		(17.1)			
H ₂ SO ₄	-3.0, 1.99		C ₆ H ₅	4.2	(11.1)	OXIMES & HYDROXAMIC ACIDS					
			o-O ₂ NC ₆ H ₄	2.17			11.3	(20.1)			
			m-O ₂ NC ₆ H ₄	2.45							
			p-O ₂ NC ₆ H ₄	3.44							
			o-ClC ₆ H ₄	2.94							

4

Estérfication de Fisher

Que se passe-t-il ??



$$pK_a \text{H}_2\text{SO}_4/\text{HSO}_4^- = -3.0$$

$$pK_a \text{MeOH}/\text{MeOH}_2^+ = -2.2$$

$$K_{eq} = \frac{10^{-pK_a(\text{acide})}}{10^{-pK_a(\text{base})}} = \frac{10^{3.0}}{10^{2.2}} = 10^{0.8} = 6.3$$

La réaction est-elle favorisée ?

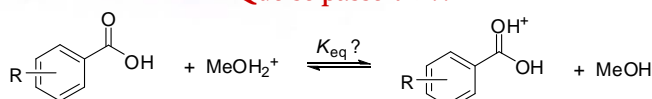
5

Estérfication de Fisher

Suite du protocole expérimental :

L'acide carboxylique approprié est ajouté au mélange réactionnel.

Que se passe-t-il ??



pKa's of Inorganic and Oxo-Acids

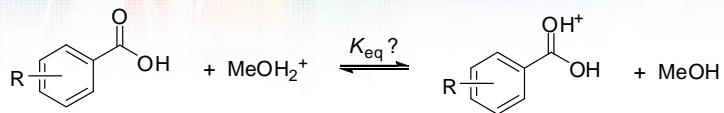
Chem 206

Substrate	pKa	H ₂ O (DMSO)	Substrate	pKa	H ₂ O(DMSO)	Substrate	pKa	H ₂ O (DMSO)	Substrate	pKa	H ₂ O (DMSO)
INORGANIC ACIDS			CARBOXYLIC ACIDS			ALCOHOLS			PROTONATED SPECIES		
H ₂ O	15.7	(32)	X-COOH			HOH	15.7	(31.2)			-12.4
H ₃ O ⁺	-1.7		X=CH ₃	4.76	(12.3)	MeOH	15.5	(27.9)			-7.8
H ₂ S	7.00		CH ₂ NO ₂	1.68		<i>i</i> -PrOH	16.5	(29.3)			-6.2
HBr	-9.00	(0.9)	CH ₂ F	2.66		<i>t</i> -BuOH	17.0	(29.4)			-6.5
HCl	-8.0	(1.8)	CH ₂ Cl	2.86		<i>o</i> -hexylCOH	24.0				-3.8
HF	3.17	(15)	CH ₂ Br	2.86		CF ₃ CH ₂ OH	12.5	(23.5)			-2.05
HOCl	7.5		CH ₂ I	3.12		(CF ₃) ₂ CHOH	9.3	(18.2)			-2.2
HClO ₄	-10		CHOCl ₂	1.29		C ₆ H ₅ OH	9.95	(18.0)			
HCN	9.4	(12.9)	CCl ₃	0.65		<i>m</i> -O ₂ NC ₆ H ₄ OH	8.4				
HN ₃	4.72	(7.9)	CF ₃	-0.25		<i>p</i> -O ₂ NC ₆ H ₄ OH	7.1	(10.8)			
HSCN	4.00		H	3.77		<i>p</i> -OMeC ₆ H ₄ OH	10.2	(19.1)			
H ₂ SO ₃	1.9, 7.21		HO	3.6, 10.3		2-naphthol	(17.1)				
			C ₆ H ₅	4.2	(11.1)	OXIMES & HYDROXAMIC ACIDS					
			<i>o</i> -O ₂ NC ₆ H ₄	2.17							
			<i>m</i> -O ₂ NC ₆ H ₄	2.45							

6

Estérification de Fisher

Que se passe-t-il ??



$$pK_a \text{ MeOH/MeOH}_2^+ = -2.2 \quad pK_a \text{ PhCOOH/PhCOOH}_2^+ = -7.8$$

$$K_{eq} = \frac{10^{-pK_a(\text{acide})}}{10^{-pK_a(\text{base})}} = \frac{10^{2.2}}{10^{7.8}} = 10^{-5.6} = 2.5 \times 10^{-6}$$

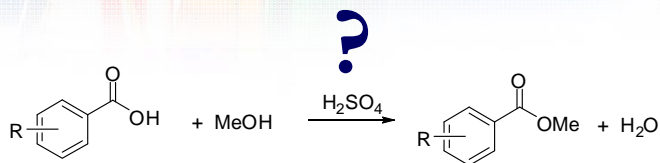
La réaction est-elle favorisée ?

Quel oxygène de RCOOH est le plus basique ?

7

Estérification de Fisher

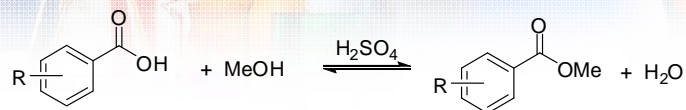
Mécanisme de la réaction



L'espèce réactive RCOOH_2^+ est présent en *très* faible concentration, mais est une espèce très réactive.

8

Estérification de Fisher



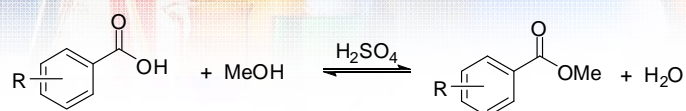
$$K_{eq} = \frac{[\text{ArCO}_2\text{Me}][\text{H}_2\text{O}]}{[\text{ArCO}_2\text{H}][\text{MeOH}]}$$

Comment savoir si l'équilibre est atteint ?

- Spectroscopie *in situ* (UV, IR...)
- Analyse par RMN, CPV d'un échantillon à intervalles réguliers
- Faire la réaction et récupérer les produits à différents temps de réaction

9

Estérification de Fisher



$$K_{eq} = \frac{[\text{ArCO}_2\text{Me}][\text{H}_2\text{O}]}{[\text{ArCO}_2\text{H}][\text{MeOH}]} \quad \Rightarrow \quad \text{CONSTANTE !!}$$

Comment déplacer un équilibre ?

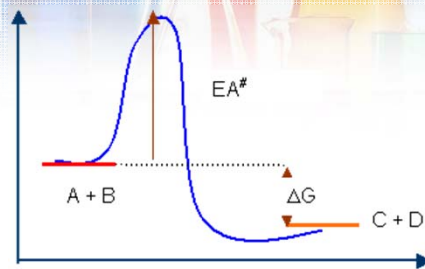
- Augmenter la quantité, donc la [concentration], d'un réactif (MeOH)
- Éliminer un produit au fur et à mesure qu'il est formé (H₂O)

Principe de Le Chatelier

Si nous modifions un système à l'équilibre, il répondra de façon à minimiser l'effet de cette perturbation.

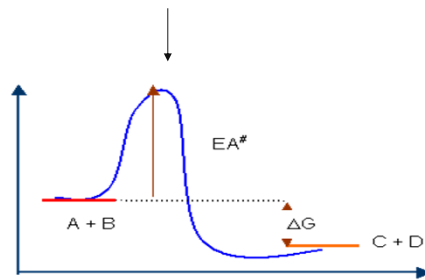
10

Estérification de Fisher



Toute réaction possède une énergie d'activation donnée.

Il faut donc fournir au système une certaine quantité d'énergie pour permettre à la réaction de procéder :
-78 °C, 0 °C, t.a., reflux...

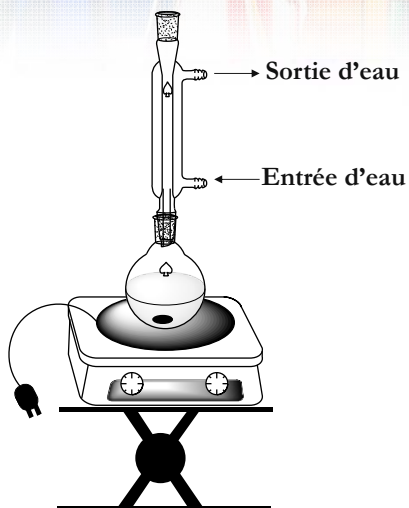


L'utilisation d'un catalyseur (i.e. H_2SO_4) permet d'abaisser l'EA.

11

Estérification de Fisher

Réaction à reflux



1 heure de reflux

= 1 heure de gouttes qui retombent

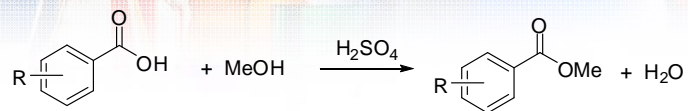
≠ 1 heure de chauffage

T° reflux dans le cahier de labo ?

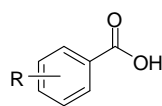
12

Estérfication de Fisher

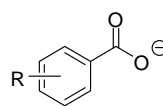
Suivi de la réaction



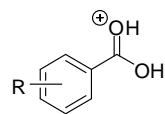
- 1) Produit limitant ?
- 2) Sous quelle forme majoritaire se trouve-t-il dans le milieu réactionnel ?



Neutre



Déprotonnée

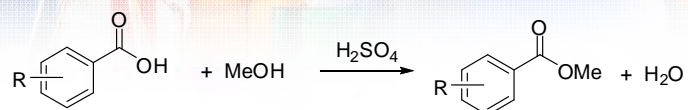


Protonnée

13

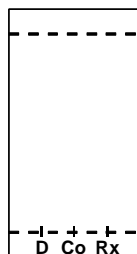
Estérfication de Fisher

Suivi de la réaction



- 3) Quelle est la nature du milieu réactionnel ?
→ MeOH (solvant organique polaire)

- 4) Mini work-up neutre



- i) H₂O ii) Et₂O ou EtOAc iii) Spotter

D : dilué dans Et₂O

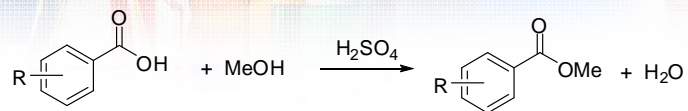
Co : Cospot produit de départ et milieu réactionnel

Rx : Milieu réactionnel après mini work-up

14

Estérification de Fisher

Suivi de la réaction



5) Quels révélateurs employer pour voir ?

Révélateurs chimiques : KMnO_4 , Mo/Ce, PMA, Vaniline...?
UV ? I_2 ?

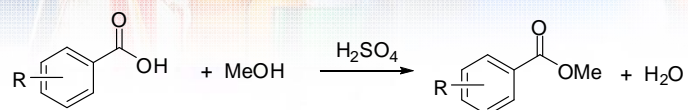
6) Dans les conditions de mini work-up choisies, que se passe-t-il avec le produit final? Quels révélateurs pour le voir?

7) De quoi aura l'air ma CCM ?

15

Estérification de Fisher

Suivi de la réaction



Question :

Un étudiant qui n'écoute pas ce que JM raconte pendant les cours (probablement le même que la dernière fois...) décide de suivre sa réaction avec un mini work-up basique :


i) Solution aq. sat. NaHCO_3 (pH=8-9) ii) EtOAc iii) Spotter

Discuter de ce que ces changements provoqueront comme conséquences lors de son suivi de réaction.

16

Estérification de Fisher

La réaction est terminée : *Work-up*

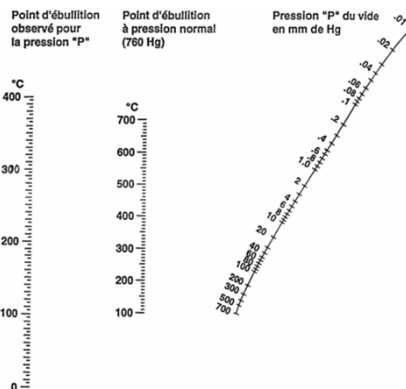
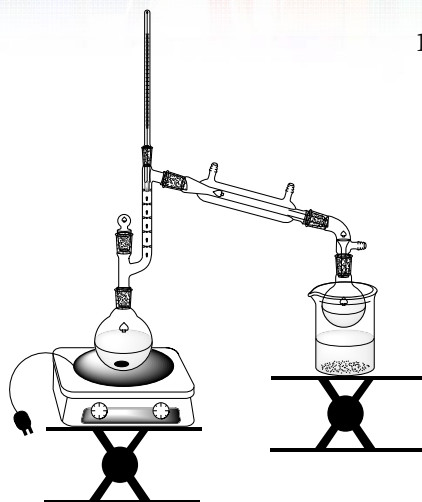
- Le spot du produit de départ a disparu, ou après des heures/des jours de réaction, plus rien de change.
- Éliminer le méthanol au rotavap. Pourquoi ne pas extraire tout de suite ?
- Dissoudre le résidu avec EtOAc
- Laver la phase organique avec 3x20 mL Na_2CO_3 aq. 5% (pH = 11.5) Pourquoi ?
- Laver la phase organique avec H_2O . Pourquoi ? 
- Extraire la phase aqueuse basique (issue des lavages avec Na_2CO_3) 3 x EtOAc.
- Combiner toutes les phases organiques, sécher sur MgSO_4 anhydre.
- Filtrer, concentrer au « rotavap », calcul du rendement en produit brut.

17

Estérification de Fisher

Purification par distillation sous pression réduite

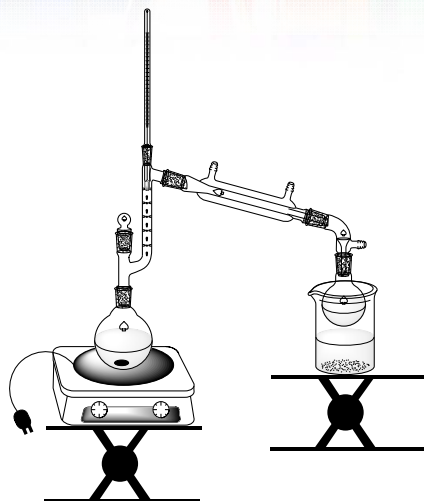
Déterminez à l'avance le point d'ébullition approximatif de votre produit!



18

Estérification de Fisher

Purification par distillation sous pression réduite



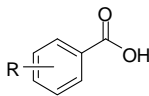
Caractérisation :

RMN ^1H , IR, rendement en produit isolé

19

Estérification de Fisher

Traitement de la phase aqueuse basique

- La phase aqueuse basique est acidifiée avec H_2SO_4 10 N jusqu'à $\text{pH} = 2$. Pourquoi? Que veut-on protonner?
- Extraction EtOAc, lavage H_2O , séchage MgSO_4 , évaporation...
- Masse obtenue, analyse par CCM, comparaison avec 
- Rendement corrigé si applicable.

20