

Olympiades Internationales de la Chimie 2019

Chimie organique – Dérivés d'acide

Lycée du Parc – Cours assuré par C. ROIZARD
clement.roizard@ens-lyon.fr

Table des matières

I	Généralités sur les dérivés d'acide	2
1	Définition et nomenclature	2
1.1	Les acides carboxyliques	2
1.2	Les esters	2
1.3	Les amides	3
1.4	Les halogénures d'acyle	3
1.5	Les anhydrides d'acide	3
1.6	Les nitriles	4
1.7	Nomenclature et exemples	4
2	Propriétés physiques	5
3	Propriétés spectroscopiques	5
3.1	Spectroscopie UV-Visible	5
3.2	Spectroscopie IR	6
4	Réactivité	7
4.1	Réactivité de Brønsted	7
4.2	Electrophilie	7
4.3	Nucléophilie	8
4.4	Réactivité des hydrogènes en α	8
II	Synthèse et utilité des dérivés d'acide	8
1	La vraie utilité des dérivés d'acide : synthèse des esters	9
1.1	Estérification de Fischer	9
1.2	A partir d'acides carboxyliques activés	9
1.3	Transestérification	11
1.4	Estérification de Mitsunobu	11
1.5	Estérification au diazométhane	11
2	Synthèse des autres dérivés d'acide	12
2.1	Acides carboxyliques activés	12
2.2	Synthèse d'amides	13
2.3	Synthèse de nitriles	13
3	Hydrolyse des dérivés d'acide	14
3.1	Hydrolyse des esters	14
3.2	Hydrolyse des amides	14
3.3	Hydrolyse des chlorures d'acyle et anhydrides d'acide	15
3.4	Hydrolyse des nitriles	15
4	D'autres réactions avec les dérivés d'acide	15
4.1	Synthèse malonique	15
4.2	Réactions d'homologation à l'aide des nitriles	17

Introduction

Ce cours s'adresse à des élèves de 1^{ère} année de prépa, en PCSI ou BCPST afin de les aider à se préparer aux Olympiades Internationales de la Chimie. Il a été préparé grâce aux cours de Lucas Henry, repris par Laure-Lise Chapellet et d'autres sources comme *L'introduction à la chimie organique* de J. Drouin. Les mécanismes ne sont pas dessinés dans ce cours même s'ils font partie intégrante des savoirs associés à cette partie de la préparation des Olympiades.

Première partie

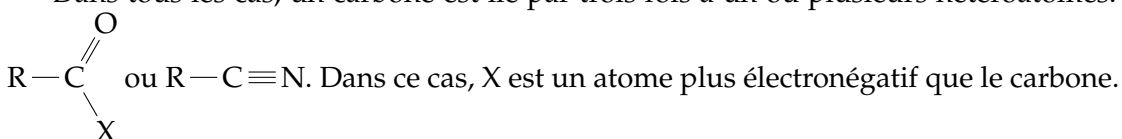
Généralités sur les dérivés d'acide

1 Définition et nomenclature

Le terme *dérivé d'acide* ne possède pas de définition précise. Il englobe simplement les différentes fonctions chimiques :

- Les acides carboxyliques
- Les esters
- Les halogénures d'acyles
- Les amides
- Les nitriles

Dans tous les cas, un carbone est lié par trois fois à un ou plusieurs hétéroatomes. On peut voir



1.1 Les acides carboxyliques

Il s'agit de molécules ayant la formule $\text{R}-\text{C} \begin{array}{l} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O}-\text{H} \end{array}$. Ces composés sont intéressants pour leurs

propriétés acides. Par exemple, l'acide contenu dans le vinaigre est l'acide acétique (=éthanoïque). D'autre part, ils sont à l'origine des propriétés tensioactives d'un grand nombre de surfactants. Un acide gras est une chaîne carbonée avec 10-20 carbones et se terminant par une fonction acide carboxylique. Cette fonction étant très hydrophile, l'acide gras possède alors une tête hydrophile et une queue hydrophobe, voir la FIGURE 1.

Enfin, les acides servent également d'arme chimique pour certains insectes, comme la fourmi qui utilise l'acide formique.

1.2 Les esters

Il s'agit de molécules ayant la formule $\text{R}-\text{C} \begin{array}{l} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O}-\text{R}' \end{array}$. Des composés comprenant une telle fonc-

tion sont extrêmement importants dans la nature. De manière générale, ils possèdent une odeur. Par exemple, l'arôme de banane est un ester, l'acétate de 3-méthylbutyle. L'acétate d'éthyle, lui, est un arôme dit d'odeur fruitée. D'autre part, les esters jouent un rôle important en biologie. En effet, les *triglycérides* sont les triesters du glycérol et constituent les réserves énergétiques de l'organisme. Enfin, les esters sont également présents dans les phéromones, molécules pouvant à la fois servir d'arme ou de messenger dans le règne animal. De plus, en synthèse organique, les esters sont utilisés comme

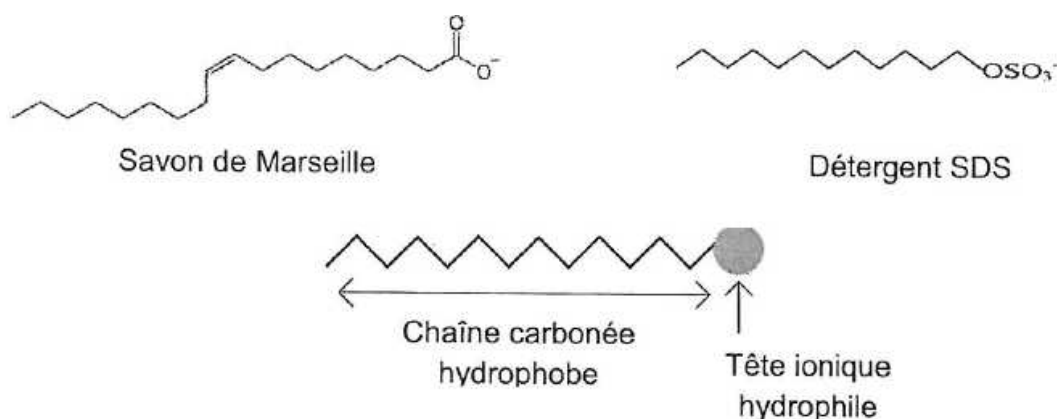


FIGURE 1 – Description d'un tensioactif et exemples, image tirée de <http://www.chimix.com/an14/bac14/poly4.html>.

groupement protecteur d'un acide carboxylique afin d'inhiber sa réactivité et d'éviter des réactions parasites.

Il convient donc de bien comprendre que la synthèse des esters est un enjeu de l'industrie chimique. Un chiffre : 10^7 t/an de polyesters produits avant 2005. C'est là surtout l'objet de ce cours.

1.3 Les amides

Il s'agit de molécules ayant la formule $\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{N}-\text{R}'\text{R}''$. Ces molécules sont essentielles dans la

nature car elles forment la *liaison peptidique*. Cette liaison assure la cohésion pour former les polypeptides et les protéines. Il s'agit d'une liaison forte. Les protéines sont essentielles dans la physiologie en assurant de très nombreux et divers rôles tels que de la catalyse (enzymes), du transport (hémoglobine), de la médiation ou encore en servant de structure (la peau, la soie). Les amides sont également utilisés dans l'industrie chimique pour fabriquer des polymères, comme le Nylon ou le Kevlar.

1.4 Les halogénures d'acyle

Il s'agit de molécules ayant la formule $\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{X}$ où X est un halogène (stable de préférence). Ces

molécules sont extrêmement réactives et ne se trouvent pas à l'état naturel. Il s'agira toujours d'intermédiaires en synthèse.

1.5 Les anhydrides d'acide

Il s'agit de molécules ayant pour formule $\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}'$. Ces composés sont peu présents à

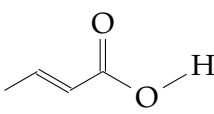
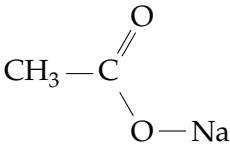
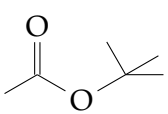
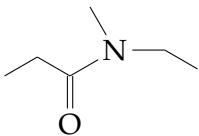
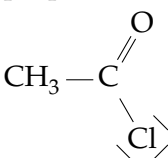
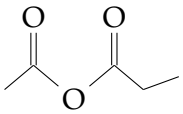
l'état naturel. Ils sont issus de la condensation¹ d'un acide sur un autre, réaction associée à l'élimination d'une molécule d'eau.

1. Une condensation est une réaction d'addition entre deux composés associée à l'élimination d'une petite molécule.

1.6 Les nitriles

Il s'agit de molécules ayant dans la formule $R-C\equiv N^2$. Ils sont classés parmi les dérivés d'acide car leur hydrolyse totale aboutit à un acide carboxylique. Bien qu'ils donnent lieu à des réactions diverses et variées, les nitriles ne sont pas des composés très réactifs comme en témoigne l'utilisation de certains d'entre-eux comme solvants. En revanche, le cyanure ou cynaure d'hydrogène, de formule $H-C\equiv N$, est très réactif, donc très toxique³.

1.7 Nomenclature et exemples

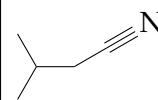
Dérivé d'acide	Formule et Nomenclature	Exemple
Acides Carboxyliques	$R-\overset{\text{O}}{\parallel}{C}-O-H$ Acide <i>R</i> -oïque	 Acide (E)but-2-énoïque
Sels d'acide carboxylique	$R-\overset{\text{O}}{\parallel}{C}-O-M$ <i>R</i> -oate de M	 Ethanoate de sodium
Esters	$R-\overset{\text{O}}{\parallel}{C}-O-R'$ <i>R</i> -oate de <i>R'</i> -yle	 Ethanoate de 1,1-diméthylethyle
Amides	$R-\overset{\text{O}}{\parallel}{C}-N-R'R''$ N- <i>R'</i> -yl-N- <i>R''</i> -yl- <i>R</i> -amide ⁴	 N-éthyl-N-méthylpropanamide
Halogénures d'acyle	$R-\overset{\text{O}}{\parallel}{C}-X$ Halogénure de <i>R</i> -anoyle	 Chlorure d'éthanoyle
Anhydrides d'acides	$R-\overset{\text{O}}{\parallel}{C}-O-\overset{\text{O}}{\parallel}{C}-R'$ Anhydride <i>R</i> -oïque <i>R'</i> -oïque	 Anhydride éthanoïque propanoïque

2. Notons que les triples liaisons sont toujours linéaires!

3. On notera le lien plus ou moins évident entre *réactivité* et *toxicité*.

4. Dans le cas où l'azote porte un ou deux hydrogènes, on omet la ou les parties en -yl correspondantes.

Nitriles

R-nitrile⁵

2-méthylpropanitrile

2 Propriétés physiques

Tous les dérivés d'acide possèdent des hétéroatomes ce qui les rend intrinsèquement polaires. Par conséquent, on attend *a priori* une bonne solubilité dans les solvants polaires et des températures d'ébullition élevées. De plus, tous les dérivés d'acide possédant un O ou un N au moins, ils peuvent établir des liaisons H en tant qu'accepteur avec des solvants protiques. Les acides carboxyliques et les amides portant encore un H sur le N peuvent également établir des liaisons H en tant que donneur avec le solvant ou avec un autre dérivé d'acide.

Composé	T _{ébullition} (°C)
CH ₃ CH ₂ COOCH ₃	79
CH ₃ CH ₂ COOCl	80
CH ₃ CH ₂ COOH	141
CH ₃ CH ₂ CONH ₂	213

TABLE 2 – Tableau présentant les températures d'ébullition pour des composés ne variant que par la fonction chimique.

En particulier, pour ces deux derniers exemples, on observe la formation de dimères d'acide carboxylique par exemple comme montre la FIGURE 2.

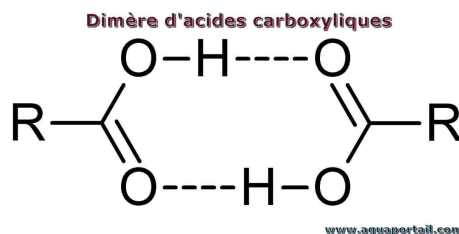


FIGURE 2 – Dimère d'acide carboxylique grâce aux liaisons hydrogène, figure tirée du site <https://www.aquaportail.com/definition-7743-dimere.html>

D'un point de vue expérimental, on constate ces dimérisations par exemple en comparant les températures d'ébullition des acides carboxyliques avec les alcools de masse molaire comparable, voir TABLE 3.

3 Propriétés spectroscopiques

3.1 Spectroscopie UV-Visible

Les dérivés d'acide n'absorbent pas *a priori* dans le visible. La double liaison C=O absorbe dans l'UV vers 200-235 nm. Les nitriles n'absorbent pas dans cette gamme. En revanche, lorsque ces fonc-

5. Dans le cas où la fonction nitrile n'est pas la fonction principale, on la considère simplement comme un substituant "cyano" au même titre qu'un halogène par exemple.

Masse molaire (g/mol)	Acide carboxylique	T ^{Acide} _{ébullition} (°C)	Alcool	T ^{Alcool} _{ébullition} (°C)
46	HCOOH	101	CH ₃ CH ₂ OH	78
60	CH ₃ COOH	118	CH ₃ CH ₂ CH ₂ OH	97
74	CH ₃ CH ₂ COOH	141	CH ₃ (CH ₂) ₃ OH	118

TABLE 3 – Tableau présentant les températures d'ébullition de certains composés selon leur masse molaire.

tions sont conjuguées avec un système π , il peut y avoir de l'absorption dans la gamme UV-vis. On parle alors de groupement *auxochrome*.

3.2 Spectroscopie IR

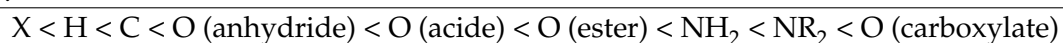
Liaison C=O :

Fonction	$\sigma_{C=O}$
Carboxylates	1400 et 1550-1610
Amides (dimère)	1650
Amides (monomère)	1690
Aldehydes et cétones	1690-1750
Acide carboxylique (α,β insaturé)	1690-1720
Acide carboxylique (dimère)	1710
Esters	1735
Acide carboxylique (monomère)	1760
Chlorures d'acide (α,β insaturé)	1750-1780
Chlorures d'acide	1800
Anhydrides	1760 et 1820

TABLE 4 – Nombre d'onde des vibrations de la liaison C=O.

- On note dans la TABLE 4 que certaines fonctions proposent deux bandes d'absorption. Cela est dû à la possibilité d'existence d'une vibration symétrique et une autre antisymétrique, dans le cas de molécules symétriques.
- On remarque de plus que la conjugaison ou la formation de dimères participent à diminuer le nombre d'onde de la vibration de la liaison C=O associée. En effet, ces deux phénomènes contribuent à réduire la force de la liaison C=O. Ainsi d'après la loi de Hooke, le nombre d'onde associé à la vibration de la liaison C=O diminue.

- On peut expliquer l'évolution globale du tableau grâce au caractère attracteur ou répulsif des substituant X de la liaison C=O. Plus un substituant sera donneur, plus la liaison C=O sera affaiblie au profit d'une liaison C— $\overline{\text{O}}|^-$. Ainsi la force de la liaison diminue donc le nombre d'onde diminue, toujours selon la loi de Hooke. On retient dans l'ordre de groupement donneur :



Liaison C \equiv N :

Les nitriles absorbent dans le même domaine que les alcynes, soit $\sigma_{\text{CN}} \approx 2210 - 2260\text{cm}^{-1}$.

Liaison O—H :

Pour les acides on peut observer la bande OH vers 3550cm^{-1} . Cependant, cette bande est très affectée par le milieu. D'autre part, dans le cas de dimérisation, cette bande peut disparaître au profit d'autres bandes entre 2500 et 3000cm^{-1} .

4 Réactivité

4.1 Réactivité de Brönsted

Les acides carboxyliques sont des acides de Brönsted. De plus, pour tous les dérivés d'acide, nitriles exceptés, il est possible de protoner l'oxygène de la double liaison O. Enfin, les nitriles sont des bases de Brönsted en raison de la présence d'un azote⁶.

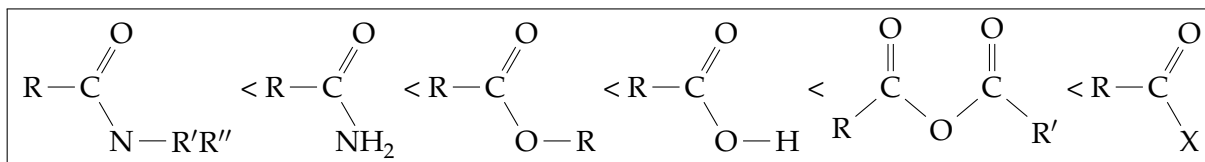
Couple	pKa
RCNH ⁺ /RCN	-10
RCHOH ⁺ /RCHO	-10
R ₂ COH ⁺ /R ₂ CO	-7
R ₁ (OR ₂)OH ⁺ /RCO ₂ R	-6.5
R(OH)OH ⁺ /RCO ₂ H	-6
R(NH ₂)OH ⁺ /RCONH ₂	-0,5
RCO ₂ H/RCO ₂ ⁻	≈5

TABLE 5 – pKa des acidités de Brönsted pour les dérivés d'acide.

4.2 Electrophilie

Tous les dérivés d'acide portent une insaturation donc ils sont susceptibles de subir des additions. De plus, la présence des hétéroatomes rendent le carbone fonctionnel très électrophile. En conséquence, ce sont des composés fortement susceptibles de subir des **additions électrophiles**. De même que pour la spectroscopie, les groupements en α du carbonyle ont une importance primordiale. **Plus le groupement sera attracteur, plus le carbone sera électrophile**. On trouve dans un ordre d'électrophilie croissante, donc de réactivité :

6. Les amides présentent également un azote mais sa protonation entre en compétition avec la protonation de l'oxygène de la liaison C=O et donne lieu à deux formes mésomères. La double protonation n'est pas observée.



4.3 Nucléophilie

Les dérivés d'acide présentent des hétéroatomes avec des doublets non liants. Ainsi, il existe des sites nucléophiles liés à ces doublets. Cependant, les doublets non liants sont engagés dans une conjugaison avec la double liaison C=O. La nucléophilie de ces doublets est donc grandement affectée et diminuée par cette conjugaison. En pratique, on ne l'observe que dans de rares cas.

4.4 Réactivité des hydrogènes en α

De même que pour les aldéhydes et les cétones, la double liaison C=O rend les hydrogènes en α un peu acide. Cet effet est dû à une mésomérie possible. La présence de deux liaisons C=O abaisse grandement le pKa.

Fonction	Forme acide	Forme basique	pKa en α
Nitrile	$\text{R}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{N}$	$\text{R}-\text{CH}^- - \text{C}\equiv\text{N}$	25
Ester	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{CH}_2-\text{C} \\ \diagdown \\ \text{O}-\text{R}' \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{CH}^- - \text{C} \\ \diagdown \\ \text{O}-\text{R}' \end{array}$	25
Cetone	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{CH}_2-\text{C} \\ \diagdown \\ \text{R}' \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{CH}^- - \text{C} \\ \diagdown \\ \text{R}' \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	20
Aldehyde	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{CH}_2-\text{C} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{CH}^- - \text{C} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array}$	16
β -diester	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{C} \quad \text{C} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{OEt} \quad \text{CH}_2 \quad \text{OEt} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{C} \quad \text{C} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{OEt} \quad \text{CH}^- \quad \text{OEt} \end{array}$	13
β -cetoester	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{C} \quad \text{C} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_2 \quad \text{OEt} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{C} \quad \text{C} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}^- \quad \text{OEt} \end{array}$	11

TABLE 6 – Table présentant les fonctions de type dérivé d'acide associés au pKa de la déprotonation en α , source : 'http://perso.numericable.fr/chimorga/Niveau_L1/tablo/tablo.php'

Deuxième partie

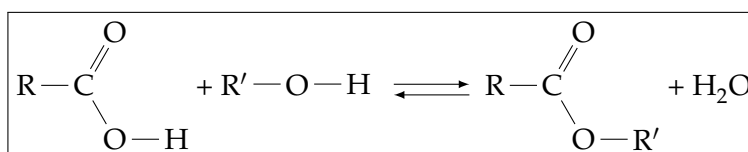
Synthèse et utilité des dérivés d'acide

1 La vraie utilité des dérivés d'acide : synthèse des esters

Réussir une estérification est tout l'enjeu de ce cours. C'est la principale raison à l'utilisation des dérivés d'acide. On va voir ici différentes possibilités. Cette liste est non exhaustive mais vise simplement à donner un aperçu des stratégies utilisées.

1.1 Estérification de Fischer

Il s'agit de la réaction d'estérification la plus simple imaginable entre un alcool et un acide carboxylique :

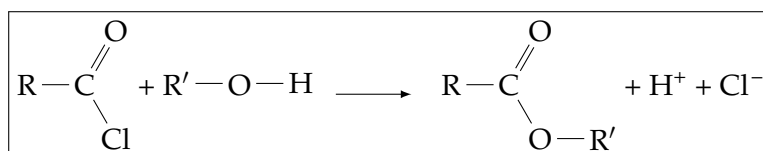


- Le rendement de cette réaction dépend de la classe d'alcool utilisé. Pour un alcool primaire, il peut atteindre 66%, pour un alcool secondaire il diminue à 60% au maximum et il tombe à 6% pour un alcool tertiaire.
- Cette réaction est athermique. Ainsi l'augmentation de température n'aura pas d'effet sur le rendement, c'est-à-dire l'aspect thermodynamique, mais seulement sur les aspects cinétiques.
- Cette réaction est équilibrée. Ainsi ajouter un réactif ou retirer un produit contribuera à déplacer la réaction dans le sens direct. Il s'agit de la loi de modération de *Le Chatelier* : Le système évoluera de telle sorte à réduire la perturbation. Dans le cas présent, si la perturbation est l'ajout d'un excès d'alcool, un réactif, le système va évoluer pour éliminer cet excès et donc produire plus d'ester. Par conséquent, pour améliorer la production en ester on place souvent l'alcool en excès. De plus on peut utiliser un dispositif dit de *Dean-Stark* pour éliminer l'eau, voir FIGURE 3.
- Cette réaction, même à chaud, ayant des problèmes cinétiques, on utilise un catalyseur acide, tel que l'acide sulfurique, pour exacerber l'électrophilie de l'acide carboxylique. On parle d'**activation électrophile de la fonction carboxyle *in situ***.

1.2 A partir d'acides carboxyliques activés

Il s'agit d'une activation dite *ex situ*.

Utilisation de chlorure d'acyle :



- Dans la mesure du possible, on évite la formation de HCl en utilisant une base non nucléophile dans le milieu, telle que la pyridine.
- Une éventuelle base ajoutée peut faire une catalyse nucléophile.
- Le rendement obtenu est bien plus important et peut atteindre les 100% .
- Il est possible de préparer le chlorure d'acide immédiatement avant la réaction pour éviter sa dégradation rapide.

Utilisation d'anhydride d'acide :

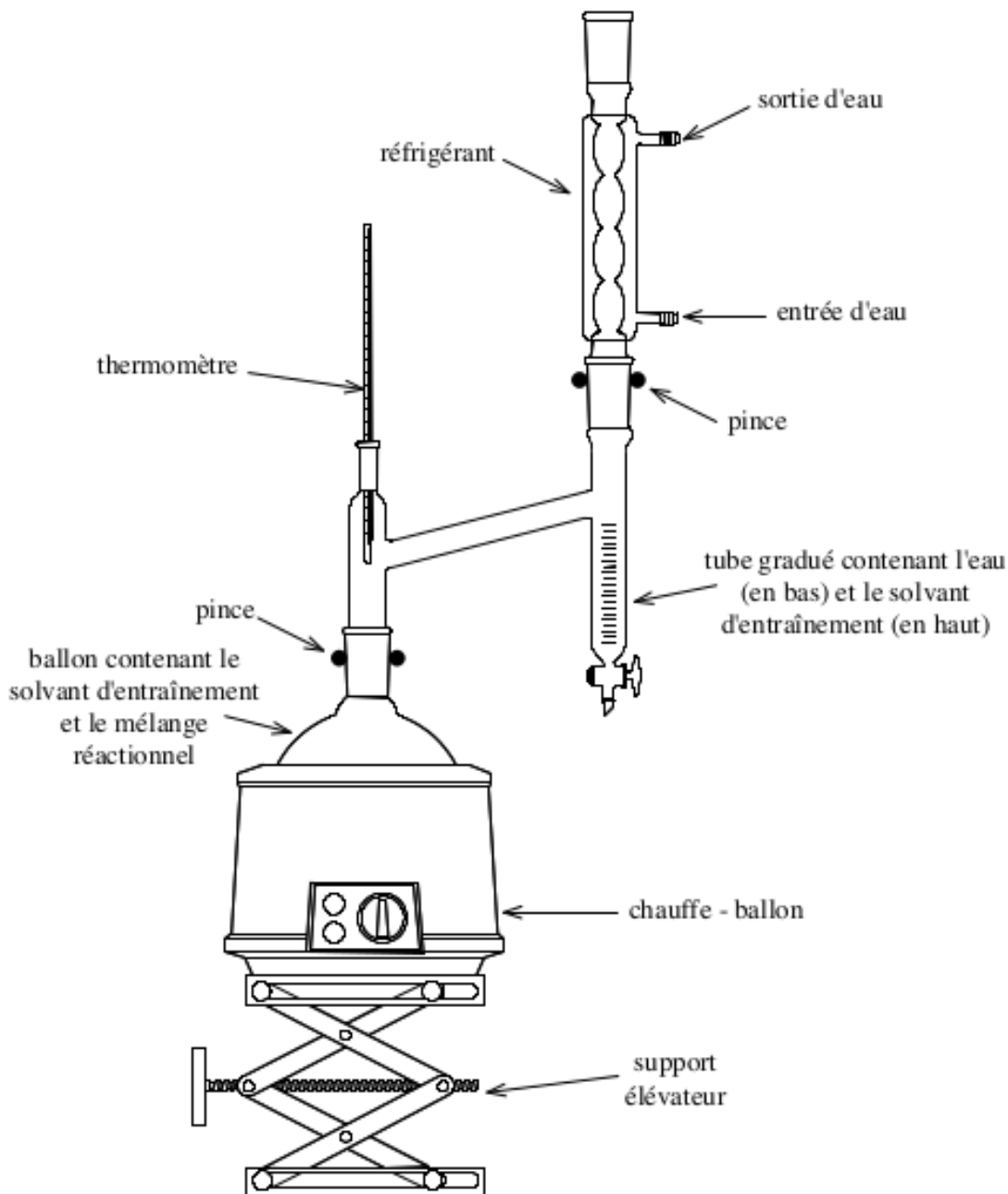
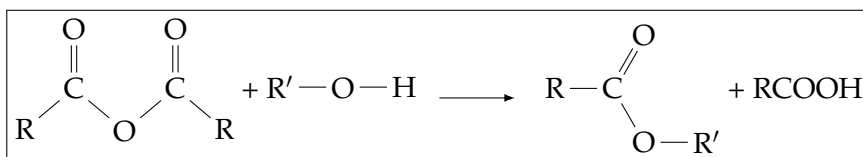


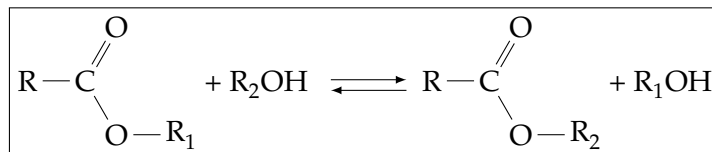
FIGURE 3 – Dispositif de Dean-Stark. Pour fonctionner, le solvant utilisé doit être moins dense que l'eau et non miscible à l'eau. Lors de l'évaporation pendant le reflux, l'eau et le solvant organique sont collectés dans le collecteur. L'eau, plus dense, décante au fond et peut être éliminée avec le robinet. Le solvant organique, moins dense donc surnageant, peut retourner dans le réacteur.



- Dans l'industrie, l'utilisation des anhydrides d'acide est préférée car ils sont moins réactifs donc moins dangereux que les halogénures d'acyle.
- Il est préférable d'utiliser un anhydride d'acide symétrique afin d'éviter d'obtenir un mélange d'ester.

1.3 Transestérification

La réaction de transestérification consiste à mettre un ester en présence d'un excès d'alcool. L'estérification étant un équilibre, la réaction sera déplacée par l'excès d'alcool.



Cette réaction est utile de temps en temps mais très souvent il s'agit d'une réaction parasite qu'il convient d'anticiper pour l'éviter.

1.4 Estérification de Mitsunobu

L'estérification de Mitsunobu est particulière puisqu'elle repose sur les propriétés nucléophiles de l'acide carboxylique.

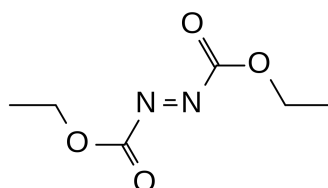
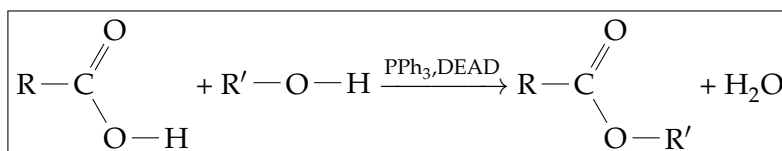


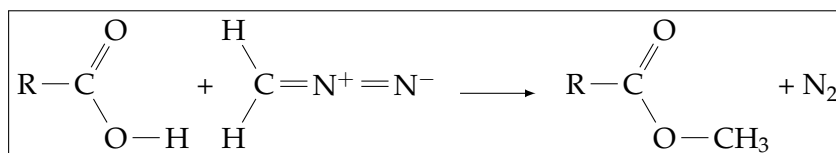
FIGURE 4 – Le DEAD ou azodicarboxylate de diéthyle

- Le principe de la réaction repose sur l'activation de l'alcool en un très bon nucléofuge grâce à l'addition de la triphénylphosphine. En effet, la liaison O=P est une des liaisons les plus fortes possibles. Ainsi le moteur de la réaction est la formation de l'oxyde de triphénylphosphine O=PPh₃.
- Lors de la réaction, un équivalent de base est libérée par équivalent d'alcool donc l'acide ajouté est déprotoné en carboxylate.
- Malgré la faiblesse de la nucléophilie du carboxylate, l'électrophile formé est associé à un nucléofuge suffisamment fort pour que la réaction ait lieu.

1.5 Estérification au diazométhane

Dans la même idée que la réaction de Mitsunobu, un autre réactif très utilisé pour effectuer une

estérification est le diazométhane $\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{C}=\text{N}^+=\text{N}^- \\ | \\ \text{H} \end{array}$.



De même que pour la réaction de Mitsunobu, c'est l'excellent groupe partant, N_2 , qui va permettre à la réaction de s'effectuer malgré un nucléophile des plus médiocres, le carboxylate.

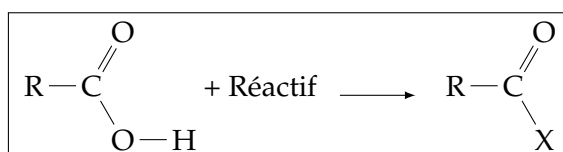
2 Synthèse des autres dérivés d'acide

2.1 Acides carboxyliques activés

On nomme les deux fonctions suivantes acides carboxyliques activés car ils possèdent la même réactivité que les acides carboxyliques mais leur électrophilie a été exacerbée.

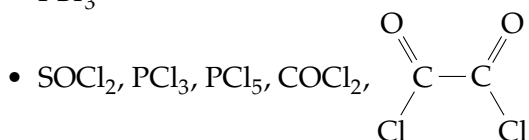
2.1.1 Chlorures et bromures d'acyle

On utilise des réactifs analogues à ceux permettant la substitution d'un alcool en halogène.



On trouve :

- PBr_3

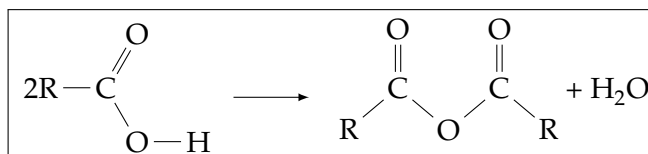


Ces composés sont extrêmement réactifs et ne peuvent pas être conservés longtemps.

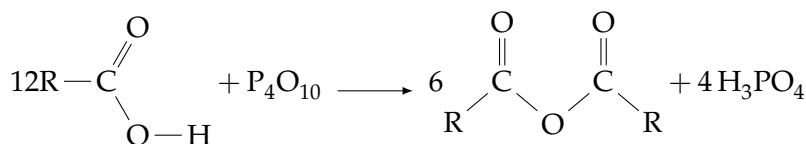
2.1.2 Anhydrides d'acide

Cas d'anhydrides symétriques :

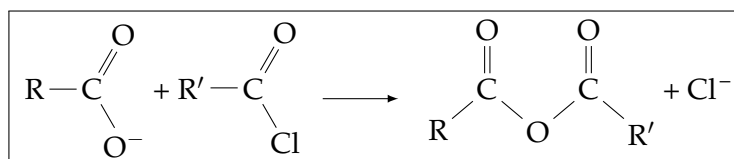
On déshydrate deux molécules d'acide carboxylique :



Cette déshydratation doit se faire en présence d'un agent desséchant tel que le pentoxyde de phosphore P_4O_{10} qui forme de l'acide phosphorique en présence d'eau. De plus, la température de la réaction doit être élevée. On a alors le bilan :



Cas d'anhydrides non symétriques : Pour obtenir un anhydride non symétrique, aussi appelés anhydrides mixtes, il faut utiliser un chlorure d'acyle qui réagit sur le carboxylate voulu :

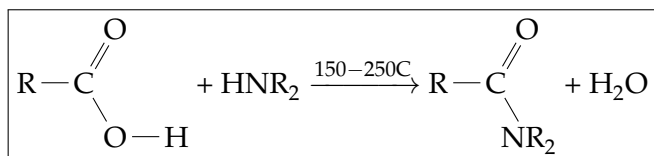


Au final, les anhydrides d'acide sont très utilisés pour obtenir un composé réactif mais moins que les halogénures d'acyle, ce qui permet de les conserver dans le temps.

2.2 Synthèse d'amides

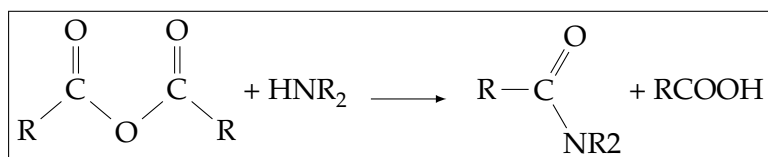
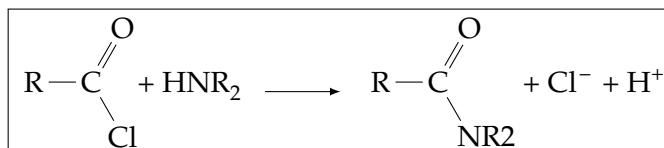
2.2.1 A partir d'acides carboxyliques

La synthèse des amides à partir d'acide carboxylique est défavorable par nature puisque la première réaction à avoir lieu est la réaction acido-basique entre l'acide carboxylique et l'amine pour former un sel de carboxylate d'ammonium. Dans ce sel, le nucléophile a été désactivé en devenant un ammonium et l'électrophile a également été désactivé en devenant un carboxylate. Pourtant, avec un chauffage fort de ces sels, on parvient à réaliser la condensation et à éliminer de l'eau.



2.2.2 A partir d'acides carboxyliques activés

Afin d'éviter la réaction acidobasique défavorable, on peut utiliser un chlorure d'acyle ou un anhydride d'acide :

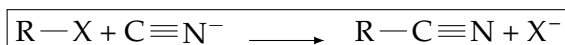


La procédure Schotten-Baumann consiste à réaliser cette synthèse dans l'eau en présence de soude. Cela permet d'éviter la production de l'acide carboxylique ou de HCl qui sont respectivement gênant et toxique.

2.3 Synthèse de nitriles

2.3.1 A partir d'un dérivé halogéné

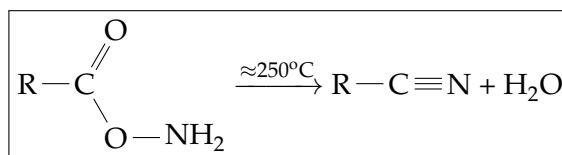
La façon la plus courante de synthétiser un nitrile est une substitution nucléophile sur un dérivé halogéné. En effet, l'ion cyanure $\text{C}\equiv\text{N}^-$ est un bon nucléophile. Les formes mésomères associées montrent deux sites nucléophiles : $^-\text{C}\equiv\text{N}| \leftrightarrow \text{>C}=\text{N}^-$. C'est le carbone qui réagira préférentiellement.



La substitution nucléophile peut être monomoléculaire ou bimoléculaire, selon le dérivé halogéné, le solvant etc... De manière générale, en synthèse organique on a tendance à préférer la $\text{S}_{\text{N}}2$ qui permet un plus grand contrôle sur la réaction et la stéréochimie.

2.3.2 A partir d'un amide

Il est également possible de synthétiser un nitrile en déshydratant un amide dont l'azote porte deux hydrogènes.

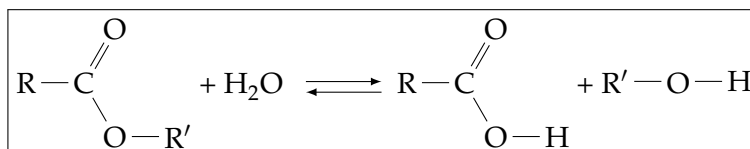


Cette déshydratation doit s'effectuer en présence d'un agent desséchant tel que P_4O_{10} .

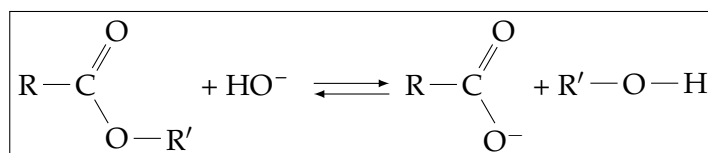
3 Hydrolyse des dérivés d'acide

3.1 Hydrolyse des esters

Les esters peuvent être hydrolysés pour reformer l'acide carboxylique et l'alcool correspondants. On rappelle que la réaction d'estérification est équilibrée donc cette réaction a des chances de se produire dès qu'il y a de l'eau dans le milieu.



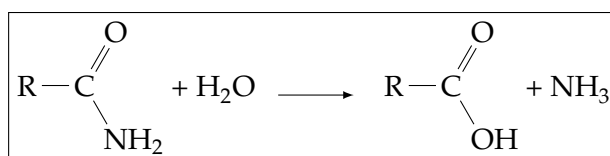
De même que pour une estérification, la présence d'un acide permet d'accélérer l'hydrolyse. De plus, il est possible de réaliser l'hydrolyse des esters en milieu basique, il s'agit de la **saponification**.



Le nom saponification vient de la préparation du savon. En effet, historiquement le savon était obtenu en utilisant de la chaux, soit du carbonate de calcium, associé à de la graisse animale. On rappelle que la graisse est composé de nombreux triglycérides soit des triesters du glycérol. Ce sont ces esters qui étaient saponifiés.

3.2 Hydrolyse des amides

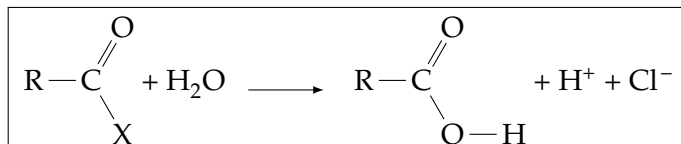
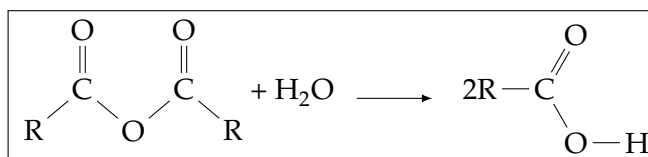
Il est possible d'effectuer l'hydrolyse d'un nitrile pour finalement obtenir un acide carboxylique.



De même, un milieu acide ou basique permet d'accélérer l'hydrolyse.

3.3 Hydrolyse des chlorures d'acyle et anhydrides d'acide

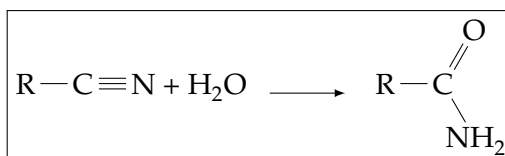
Les chlorure d'acyle et les anhydrides d'acide sont très enclins à subir la réaction d'hydrolyse pour former à nouveau les acides carboxyliques correspondants :



Ces deux réactions sont totales et ne nécessitent aucune activation. Pour utiliser ces réactifs, il faut impérativement maîtriser la teneur en eau du milieu. De plus comme mentionné précédemment, les halogénures d'acyle ne peuvent pas être conservés.

3.4 Hydrolyse des nitriles

Les nitriles peuvent s'hydrolyser pour obtenir un amide puis éventuellement un acide carboxylique :



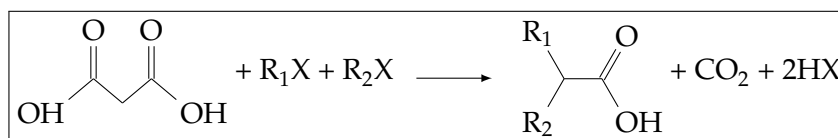
Une fois encore, un milieu acidifié ou basifié permet d'augmenter la cinétique de l'hydrolyse.

4 D'autres réactions avec les dérivés d'acide

4.1 Synthèse malonique

La synthèse malonique est une suite de réactions qui permet en cinq étapes de synthétiser un acide carboxylique de type $\begin{array}{c} \text{R}_1 \\ | \\ \text{C} \\ | \\ \text{R}_2 \end{array} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \\ \text{OH} \end{array}$ à partir de l'acide malonique et de composés halogénés R_1X et R_2X .

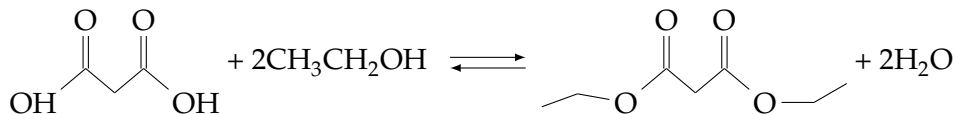
Bilan :



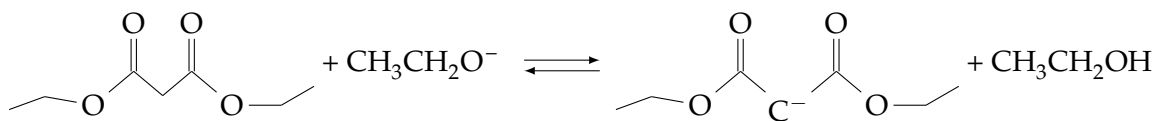
Description des étapes :

1. *Protection des fonctions acides :*

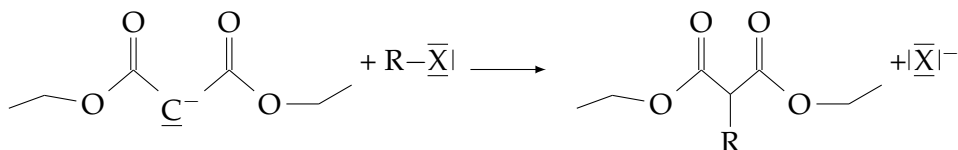
Il convient tout d'abord d'éviter l'acidité des fonctions acides carboxyliques de l'acide malonique et pour ce faire il est d'usage d'estérifier les acides. Pour cela, on chauffe l'acide malonique avec un excès d'éthanol en présence d'acide. C'est l'estérification de Fischer :

2. *Formation du carbanion :*

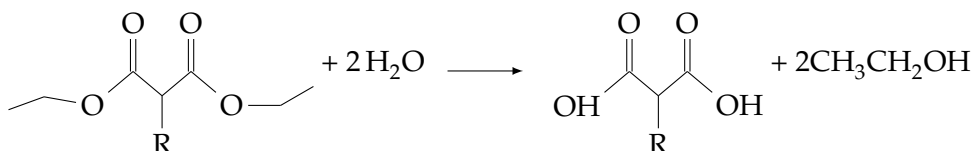
Il convient ensuite de déprotéger en α des deux liaisons C=O. Pour ce faire on utilise de l'éthanolate de potassium $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OK}$ dans l'éthanol par exemple. On rappelle les pKa du couple (éthanol/éthanolate) et du (malonate de diéthyle/carbanion associé) de respectivement 15,9 et 11.

3. *Alkylation :*

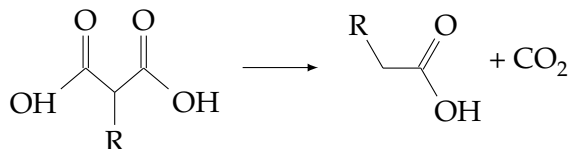
Le carbanion formé est nucléophile et peut donc effectuer une substitution nucléophile avec un dérivé halogéné.

4. *Hydrolyse du diester :*

Il convient ensuite d'hydrolyser les esters afin de déprotéger les acides carboxyliques.

5. *Décarboxylation :*

La proximité des deux acides carboxyliques permet une réaction de décarboxylation, c'est-à-dire d'élimination d'une molécule de CO_2 et d'aboutir à l'acide carboxylique voulu.

**Remarques :**

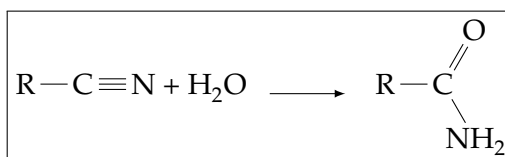
- Les étapes 2 et 3 peuvent être répétées une seconde fois pour obtenir un acide carboxylique doublement substitué.
- Dans l'étape 2, Il est important d'utiliser l'anion éthanolate pour éviter une transestérification avec un autre anion, méthanolate par exemple.
- Pour l'étape 4, il est bien sûr possible d'utiliser les activations habituelles.
- Pour l'étape 5, il est important d'avoir au moins une fonction acide carboxylique, donc la déprotection doit avoir lieu avant. Il est possible de faire une décarboxylation d'un acide carboxylique tant qu'une liaison C=O, quelque soit la fonction concernée, est présente à la bonne position pour aider le départ du CO_2 .

4.2 Réactions d'homologation à l'aide des nitriles

Une réaction d'**homologation** consiste à ajouter un carbone à une chaîne carbonée. Le groupe cyano est donc un bon candidat puisqu'il ne porte qu'un carbone. Cela permet globalement de passer d'un dérivé halogéné à n carbones, d'y ajouter un nitrile puis de l'hydrolyser ou de le réduire pour avoir un composé à $n+1$ carbones.

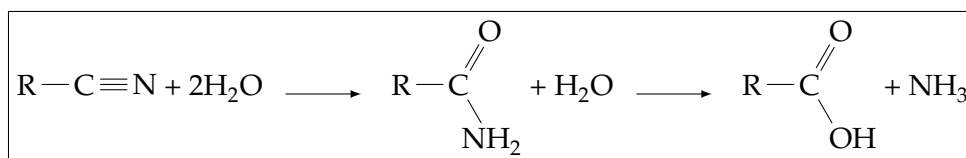
4.2.1 Obtention d'amide

Il s'agit de l'hydrolyse d'un nitrile pour obtenir un amide, comme vu précédemment.



4.2.2 Obtention d'acide carboxylique

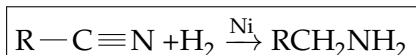
Il est possible de poursuivre l'hydrolyse d'un nitrile pour finalement obtenir un acide carboxylique :



4.2.3 Obtention d'amine

Réduction par H_2 :

Il est possible de réduire directement le nitrile en utilisant le dihydrogène sous pression :



Cette réduction doit se faire en présence d'un catalyseur métallique, comme le Nickel ou le palladium. Une sélectivité peut s'obtenir dans certains cas en sélectionnant le bon catalyseur. En effet, toutes les liaisons $\text{C}=\text{O}$ sont susceptibles de se faire réduire si les conditions sont assez dures. De plus, les liaisons $\text{C}\equiv\text{C}$ puis $\text{C}=\text{C}$ seront réduites préférentiellement.

Réduction par LiAlH_4 :

Il est possible d'utiliser un réactif de type hydrure " H^- " pour réduire un nitrile de manière plus sélective.

