

Acides carboxyliques et dérivés

Maëlle Mosser

maelle.mosser@ens-lyon.fr

09 mars 2020

Plan du cours

Introduction

- 1. Présentation des acides carboxyliques et dérivés d'acides**
 - 1.1 Structure et nomenclature
 - 2.1 Propriétés
 - 3.1 Réactivité

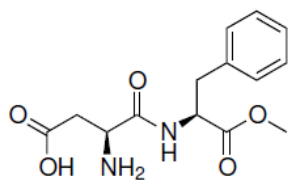
- 2. Synthèse des dérivés d'acides**
 - 1.1 Synthèse de dérivés plus réactifs : intermédiaires de synthèse
 - i. Synthèse des chlorures d'acyle
 - ii. Synthèse des anhydrides d'acide
 - 2.1 Synthèse d'esters
 - i. Par activation in situ d'acides carboxyliques
 - ii. Par activation ex situ d'acides carboxyliques
 - iii. A partir d'un autre ester
 - 3.1 Synthèse d'amide
 - i. A partir d'acides carboxyliques
 - ii. A partir d'un dérivé d'acide
 - 4.1 Synthèse de nitrile

- 3. Hydrolyse des dérivés d'acides**
 - 1.1 Hydrolyse des dérivés les plus réactifs
 - 2.1 Hydrolyse des esters
 - 3.1 Hydrolyse des nitriles et des amides

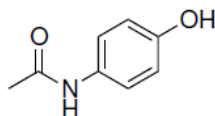
Conclusion

Introduction

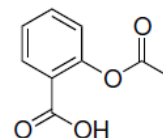
Les acides carboxyliques et leurs dérivés apparaissent dans la composition de nombreux produits d'usage courant tels que les médicaments, les additifs alimentaires, les produits cosmétiques, les matières plastiques... Ainsi, l'aspartame possède une fonction acide, amide et ester, le paracétamol une fonction amide, et l'aspirine a une fonction acide et ester.



Aspartame



Paracétamol



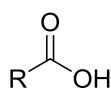
Aspirine

Les esters ont souvent une odeur agréable, notamment de fruit. Très utilisés dans l'industrie agroalimentaire et des parfums, ils peuvent être extraits de produits naturels ou synthétisés, synthèse dont il est important de connaître les caractéristiques pour l'optimiser.

1. Présentation des acides carboxyliques et dérivés d'acides

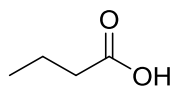
1.1 Structure et nomenclature

Les acides carboxyliques sont des composés organiques de formule générale :

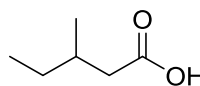


Nomenclature : acide alcanoïque

Exemples :



acide butanoïque



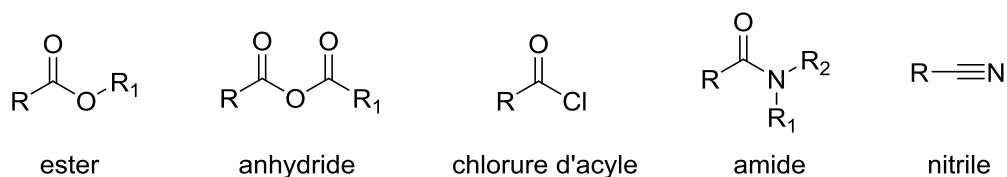
acide 3-méthylpentanoïque

Certains de ces acides carboxyliques sont d'origine naturelle, ainsi dans certains ouvrages, la nomenclature usuelle peut varier, par exemple :

Structure	Nom IUPAC	Nom courant	Source naturelle
HCOOH	Acide méthanoïque	Acide formique	Fourmis (<i>formica</i> , latin : foumi)
CH ₃ COOH	Acide éthanoïque	Acide acétique	Vinaigre (<i>acetum</i> , latin : vinaigre)
CH ₃ CH ₂ COOH	Acide propanoïque	Acide propionique	Produits laitiers (<i>pion</i> , grec : graisse)
CH ₃ (CH ₂) ₂ COOH	Acide butanoïque	Acide butyrique	Beurre (<i>butyrum</i> , latin : beurre)

Par définition, un dérivé d'acide est un composé qui conduit à un acide carboxylique par hydrolyse.

Il existe ainsi cinq familles de dérivés d'acides :



Exemples et nomenclature :

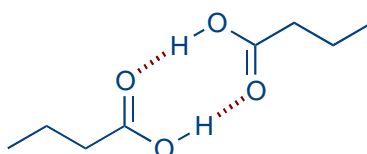
Dérivés d'acide	Formule, nomenclature	Exemples
Ester	$\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}'$ alcanolate d'alkyle	 propanoate de 2-méthylpropyle
Anhydride	$\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}$ anhydride alcanolique	 anhydride éthanoïque anhydride éthanoïque propanoïque
Chlorure d'acyle	$\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{Cl}$ chlorure d'alcanoyle	 chlorure de butanoyle
Amide	$\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$ alcanamide $\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{R}'$ N-alkyl-alcanamide $\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}')-\text{R}''$ N-alkyl-N-alkyl-alcanamide	 N-éthyl-N-méthylpropanamide N,N-diméthyléthanamide
Nitrile	$\text{R}-\text{C}\equiv\text{N}$ alcanenitrile	 hexanenitrile

La diversité de ces structures est à l'origine de nombreuses propriétés des dérivés d'acide.

1.2. Propriétés des acides carboxyliques et dérivés d'acides

i. Propriétés physiques

En raison de la polarisation de la liaison C=O, les molécules d'acide présentent un fort moment dipolaire alors que la polarisation de la liaison O-H est à l'origine de liaisons hydrogène conduisant à la formation de dimères pour les acides purs ou concentrés :



Cette formation de dimère a pour conséquence des températures de changements d'état élevées pour les acides carboxyliques en comparaison avec les alcools de mêmes masses moléculaires :

Acide carboxylique	M	T _{eb}	Alcool	M	T _{eb}
HCOOH	46	101 °C	CH ₃ CH ₂ OH	46	78 °C
CH ₃ COOH	60	118 °C	CH ₃ CH ₂ CH ₂ OH	60	97 °C
CH ₃ CH ₂ COOH	74	141 °C	CH ₃ (CH ₂) ₃ OH	74	118 °C

Les chlorures d'acyle, les anhydrides et les esters ne peuvent pas faire de liaison H donc ils présentent une diminution de leur température de changement d'état par rapport à l'acide correspondant :

Composés	T _{eb}
CH ₃ CH ₂ COOH	141 °C
CH ₃ CH ₂ COOCH ₃	79 °C
CH ₃ CH ₂ CONH ₂	213 °C
CH ₃ CH ₂ COCl	80 °C

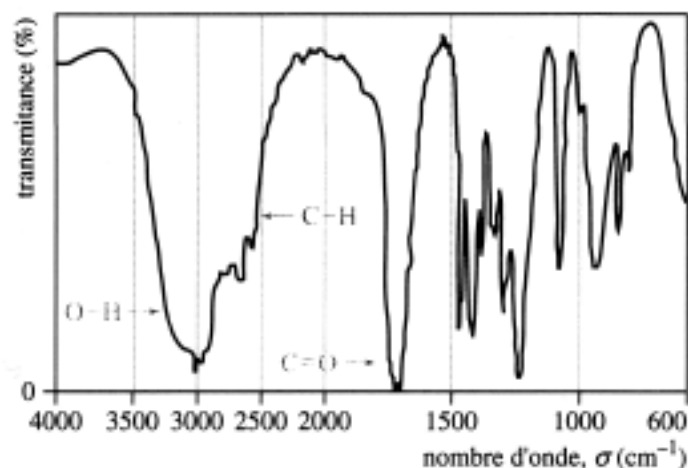
Quand la longueur de la chaîne augmente, la température de changement d'état augmente aussi.

ii. Propriétés spectroscopiques

Infra-Rouge

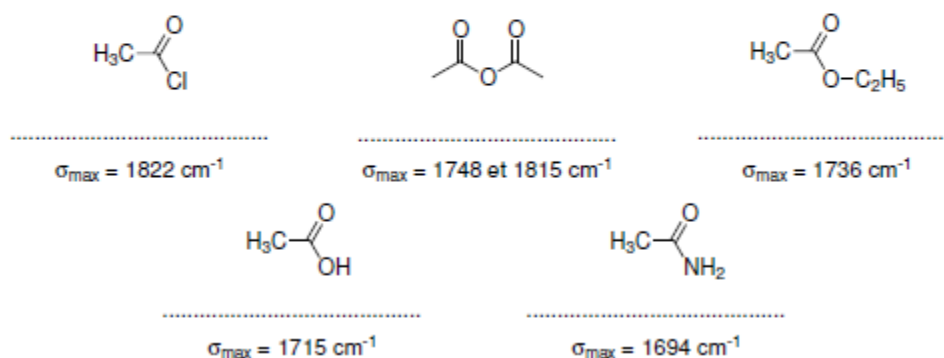
Les acides carboxyliques sont caractérisés par une large bande vers 2800-3500 cm⁻¹ attribuée à la vibration d'élongation de la liaison O-H ainsi qu'une bande plus fine entre 1700 et 1730 cm⁻¹ due à la vibration d'élongation de la double liaison C=O.

Spectre IR de l'acide propanoïque :



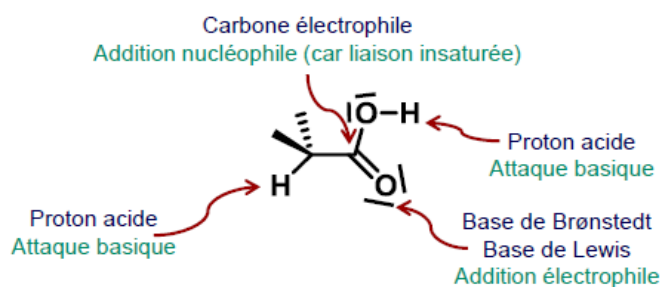
En spectroscopie IR, les dérivés d'acide sont caractérisés par une bande vers 1700 cm⁻¹ due à la vibration d'élongation de la liaison C=O, ou une bande vers 2100-2260 cm⁻¹ pour les nitriles (vibration d'élongation de la triple liaison CN). On constate expérimentalement que le nombre d'onde associé σ_{C=O} diminue lorsque le caractère donneur du groupement Z augmente. Cet effet donneur a pour conséquence un affaiblissement de la liaison CO, et donc une diminution de σ d'après la loi de Hooke.

$$\sigma = \frac{1}{2\pi c} \sqrt{\frac{k}{\mu}}$$



1.3. Réactivité

i. Relation structure-réactivité des acides carboxyliques



Electrophilie : réactivité du carbone diminuée par la présence du groupement $-\text{OH}$ (effet +M),
attaque possible de nucléophile pour donner une séquence **addition-élimination**

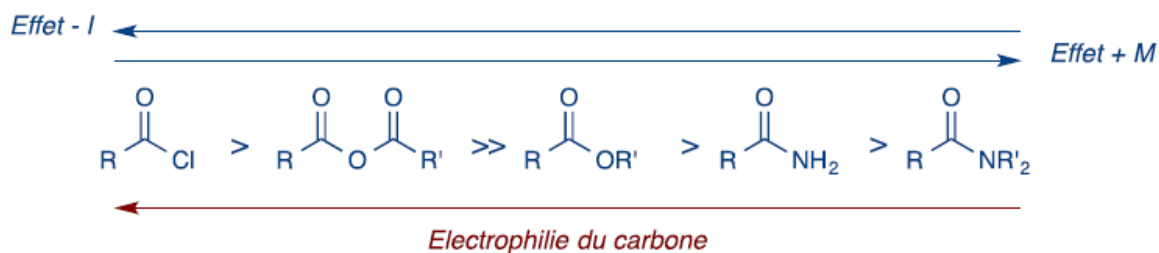
Basicité : de Lewis et Bronsted par les paires libres de l'oxygène du carbonyle

Acidité : par l'hydrogène lié à l'oxygène ($\text{pK}_a = 4-5$) : 1^{ère} acidité

par l'hydrogène en du carbonyle ($\text{pK}_a = 25-30$) : 2^{nde} acidité

ii. Réactivité des dérivés d'acide

Le groupement porté par le carbone exerce un effet inductif attracteur ($-I$) et un effet mésomère donneur ($+M$) qui modifie la réactivité du dérivé d'acide : l'électrophilie du carbone est d'autant plus diminuée que l'effet $+M$ est important et que l'effet $-I$ est faible



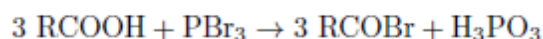
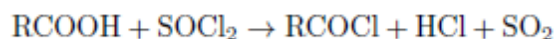
2. Synthèse des dérivés d'acides

2.1. Dérivés plus réactifs : intermédiaires de synthèse

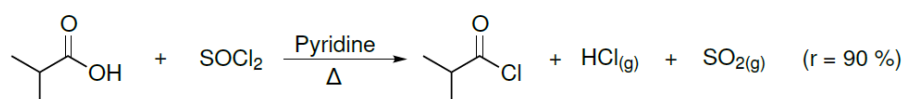
i. Synthèse des chlorures d'acyle

Elle se fait principalement à partir d'acides carboxyliques par des agents chlorants ou bromants, tels que SOCl_2 , PCl_3 , PCl_5 ou PBr_3 .

Bilan :



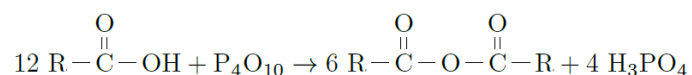
Exemple :



ii. Synthèse des anhydrides d'acide

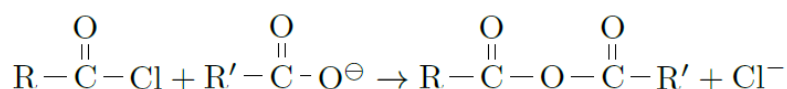
Les anhydrides symétriques sont obtenus par déshydratation intermoléculaire des acides carboxyliques en présence d'un desséchant comme l'anhydride phosphorique P_4O_{10} .

Bilan :

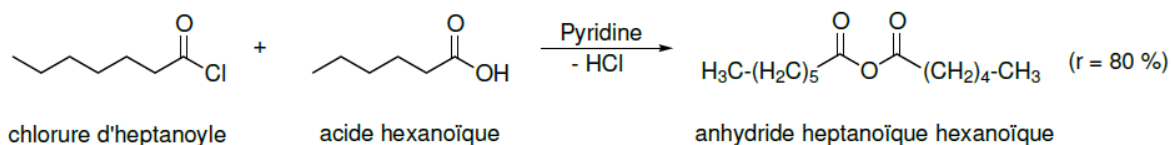


Cette réaction est difficilement applicable à la synthèse d'anhydrides mixtes (problèmes de sélectivité). Ainsi, les anhydrides mixtes sont obtenus par réaction entre un chlorure d'acyle et un carboxylate (analogue à la réaction de Williamson).

Bilan :



Exemple :

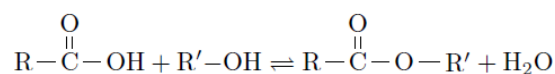


Les anhydrides et les chlorures d'acyle sont très réactifs et leur synthèse n'a aucun intérêt si ce n'est pour servir de réactif pour la synthèse d'autres dérivés tels que les esters. En effet, les esters sont des molécules très prisées pour l'industrie agroalimentaire. Il peut être très intéressant de les synthétiser et d'obtenir un rendement le plus élevé possible.

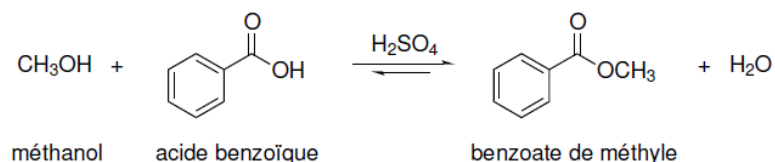
2.2.Synthèse d'ester

i. par activation in situ d'acides carboxyliques

Bilan :



Exemple :

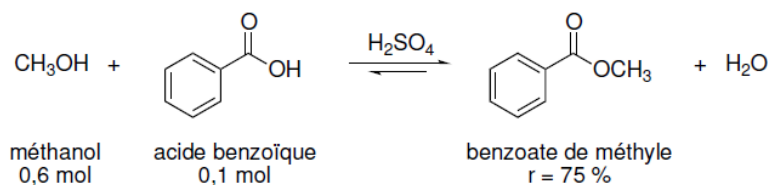


Les réactions d'estérification sont des réactions **athermiques**, par conséquent le rendement **thermodynamique** est indépendant de la température. Cependant, la réaction est lente et est donc effectuée à chaud et en présence d'un catalyseur : effet **cinétique**.

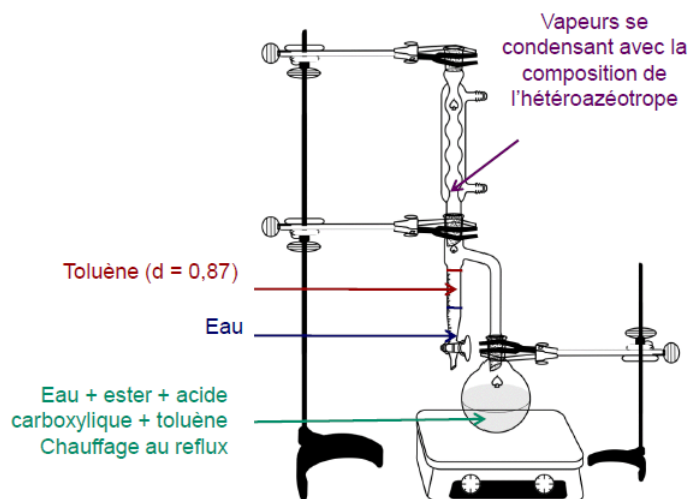
Le rendement d'une telle réaction dépend fortement de la classe de l'alcool utilisé ; à partir d'un mélange équimolaire d'acide et d'alcool, il est de 66 % pour un alcool primaire, de 60 % pour un alcool secondaire et d'environ 6 % pour un alcool tertiaire. Le rendement dépend peu de l'acide carboxylique utilisé.

En pratique, il est possible d'améliorer ce rendement en déplaçant l'équilibre vers la formation des produits :

- En utilisant l'un des réactifs en excès :



- En éliminant les produits au fur et à mesure de leur formation : distiller l'ester au fur et à mesure de sa formation lorsque c'est le constituant le plus volatil ou éliminer l'eau en utilisant un montage de type Dean-Stark



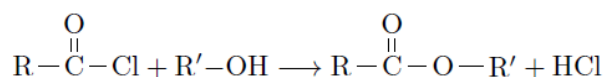
Mécanisme :

Il s'agit d'une réaction équilibrée. Toutes les étapes de ce mécanisme sont renversables. Les acides carboxyliques ne sont pas très réactifs : pour obtenir des réactions totales et rapides (sans catalyseur), les réactions d'estérification sont réalisées avec des dérivés d'acide plus réactifs.

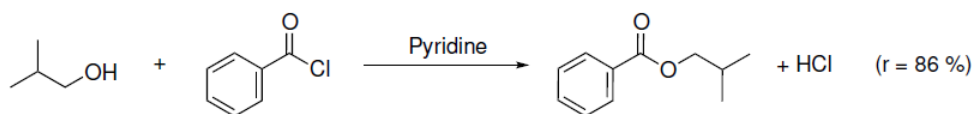
ii. par activation ex situ d'acides carboxyliques

A partir de chlorure d'acyle

Bilan :



Exemple :

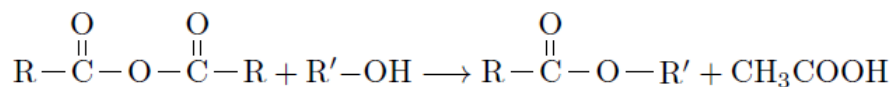


Mécanisme :

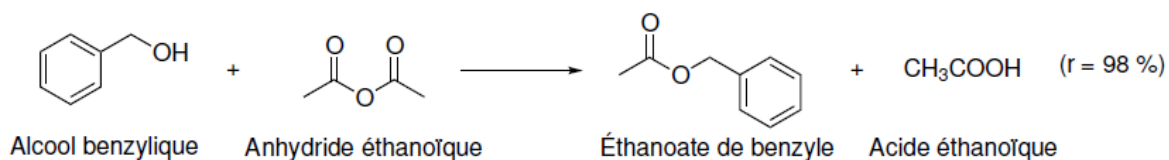
Avec un chlorure d'acyle, de la pyridine ou une amine tertiaire (triéthylamine) est ajoutée au milieu afin de piéger le chlorure d'hydrogène formé et le cas échéant pour réaliser une catalyse nucléophile. Industriellement, les chlorures d'acyle ne sont pas utilisés : les anhydrides d'acide sont utilisés dans quelques synthèses de chimie fine.

A partir d'anhydride

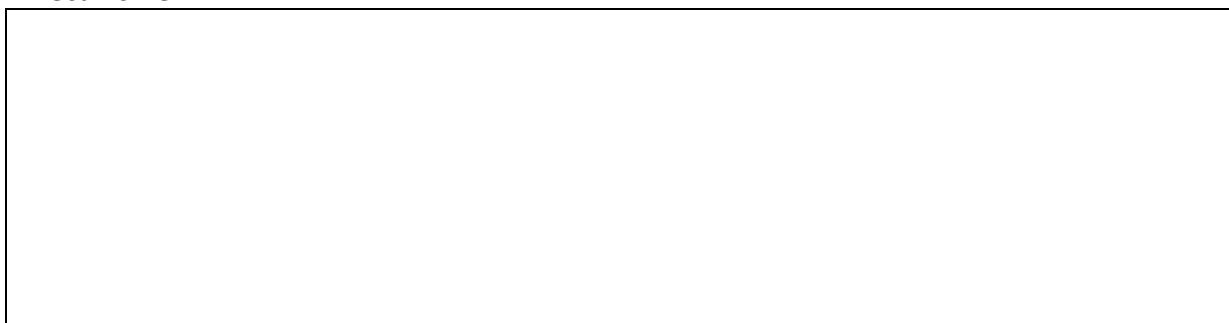
Bilan :



Exemple :



Mécanisme :



iii. à partir d'un autre ester

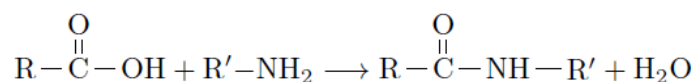
Il est possible de synthétiser un ester à partir d'un autre ester et d'un alcool. Une telle réaction est appelée une **transestérification** et est équilibrée. Elle peut être une réaction parasite lorsqu'on utilise un alcoolate comme base en présence d'ester par exemple. Il faut donc utiliser un alcool avec la même chaîne alkyle que l'ester pour que la transestérification ne modifie pas le produit final.

Nous nous sommes intéressés à la synthèse des esters, largement utilisés comme arômes, mais les dérivés d'acide les plus présents parmi nous sont les amides : en effet, ils constituent toutes les liaisons peptidiques des protéines !

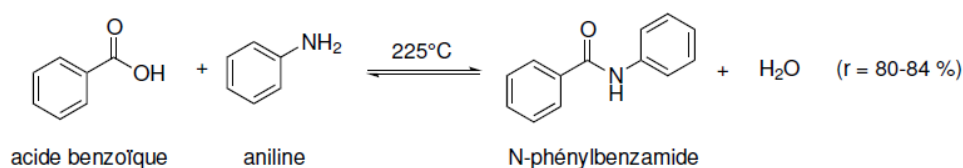
2.3.Synthèse d'amide

i. A partir d'un acide carboxylique

Bilan :



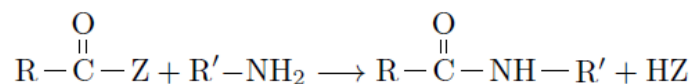
Exemple :



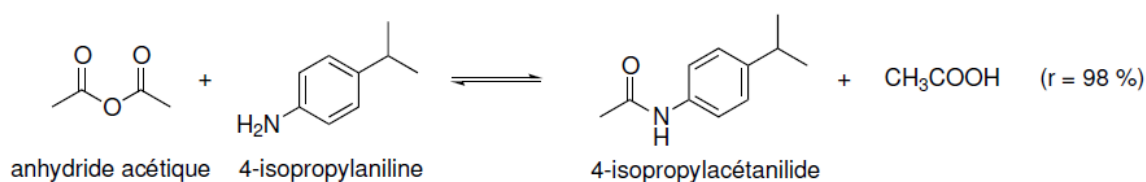
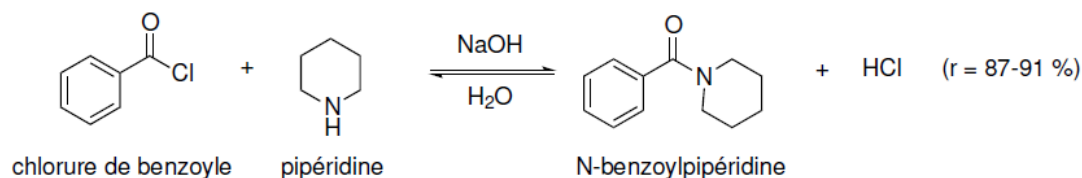
Contrairement à l'estérification, l'électrophilie du carbonyle ne peut pas être exaltée par protonation ici, car l'amine serait aussi protonée et donc plus nucléophile. La première réaction qui a lieu est une réaction acido-basique entre l'amine ($pK_a \approx 10-11$) et l'acide ($pK_a \approx 4$). Un chauffage important favorise l'addition nucléophile lente de l'amine sur le site électrophile de l'acide. Un autre moyen de favoriser l'addition nucléophile (et donc la formation d'un amide) est d'utiliser des dérivés d'acide, plus réactifs et pas acides.

ii. A partir d'un dérivé d'acide plus réactif

Bilan :



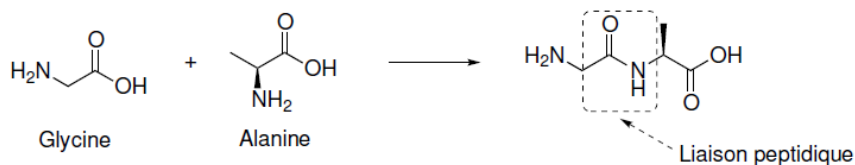
Exemples :



Application à la liaison peptidique :

Les acides α aminés sont des composés qui possèdent une fonction amine (basique) et une fonction acide carboxylique (acide) sur le même carbone. Ils sont très importants en biochimie car ce sont les constituants des protéines, qui sont obtenues à partir des 20 acides aminés naturels, de configuration L selon la représentation de Fischer.

La réaction entre deux acides aminés conduit à la formation d'un amide, appelé peptide ; la liaison ainsi formée est appelée liaison peptidique. La combinaison de deux acides aminés conduit à un dipeptide, de trois acides aminés à un tripeptide etc. Un polypeptide naturel est appelé protéine.

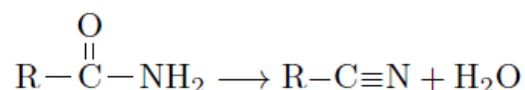


2.4.Synthèse de nitrile

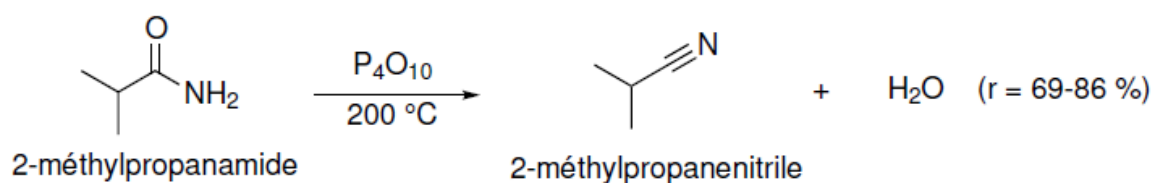
Les nitriles peuvent être obtenus de deux façons :

- Par déshydratation de l'amide en présence de P_4O_{10} à chaud

Bilan :

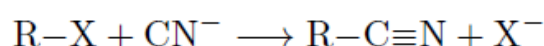


Exemple :

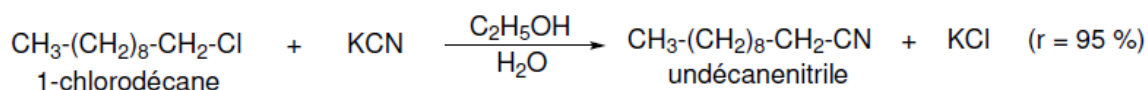


- Par substitution nucléophile à partir d'un dérivé halogéné

Bilan :



Exemple :



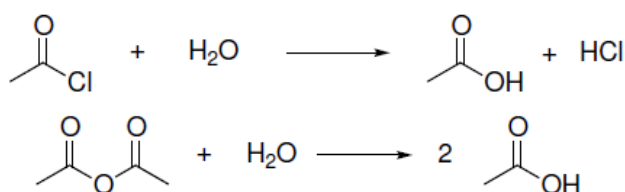
3. Hydrolyse des dérivés d'acides

Par hydrolyse, tous les dérivés d'acides carboxyliques redonnent l'acide carboxylique correspondant.

3.1.Hydrolyse des dérivés les plus réactifs

L'hydrolyse d'un chlorure d'acyle redonne l'acide de départ et de l'acide chlorhydrique ; celle d'un anhydride donne le ou les acide(s) de départ. Ces deux réactions sont rapides et totales. Par conséquent, les chlorures d'acyle et anhydrides d'acide n'existent presque pas à l'état naturel et leur utilisation demande des précautions car ils sont très sensibles à la présence d'eau.

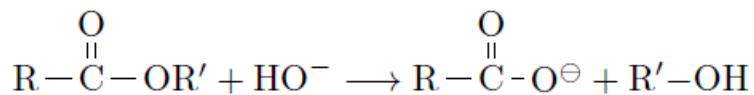
Exemples :



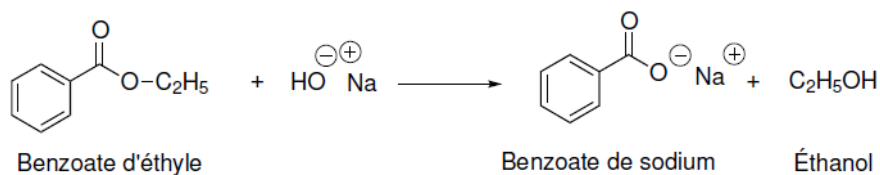
3.2. Hydrolyse des esters

Au contraire, les hydrolyses d'esters, amides et nitriles sont limitées (équilibre) et lentes. Elles peuvent être totales en milieu basique. Le mécanisme d'hydrolyse des esters en milieu acide est exactement l'inverse de la réaction d'estérification ; par conséquent, nous détaillerons ici la réaction d'hydrolyse en milieu basique, appelée saponification.

Bilan :



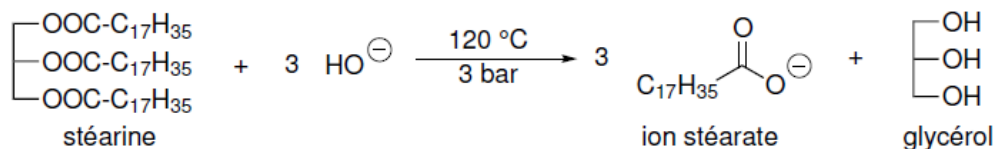
Exemple :



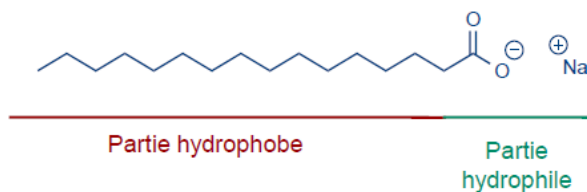
Mécanisme :



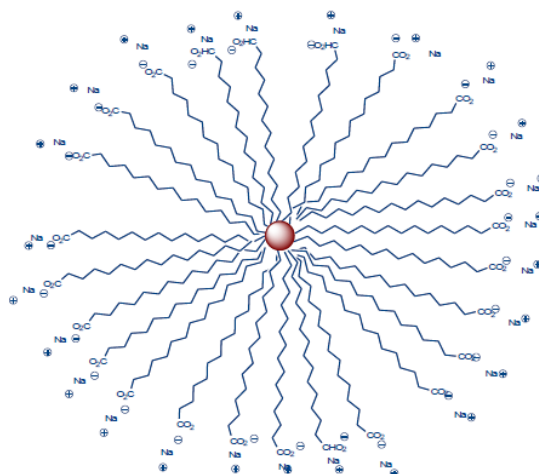
Industriellement, cette réaction de saponification est utilisée pour préparer des savons à partir des triglycérides :



En effet, un savon est un mélange de carboxylates de sodium (ou de potassium) de formule RCOO^-Na^+ (ou RCOO^-K^+) où R est une longue chaîne carbonée. Une propriété remarquable des savons est leur caractère détergent, permis par l'hydrophobicité de la longue chaîne carbonée (donc liposoluble) et l'hydrophilicité du groupe carboxylate en tête de chaîne, qui permet la dissolution des savons dans l'eau.



Dans l'eau les molécules de savon s'associent en donnant des micelles.



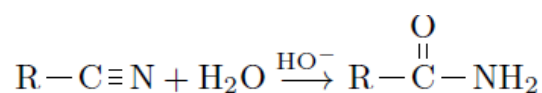
Le produit secondaire de la préparation des savons est le glycérol (ou glycérine), à partir duquel on prépare la nitroglycérine qui est un explosif. Durant les deux guerres mondiales, les ménagères économisaient les graisses consommables et les huiles afin de les faire transformer en glycérine.

3.3. Hydrolyse des nitriles et des amides

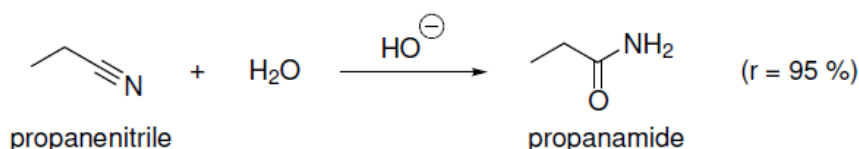
Ces composés, moins réactifs, s'hydrolysent plus difficilement, par conséquent il faudra chauffer. En raison de la dernière réaction acido-basique, cette réaction est totale. Les nitriles sont hydrolysés en amides, eux-mêmes hydrolysés en acides carboxyliques (ou carboxylate en milieu basique).

Hydratation des nitriles

Bilan :

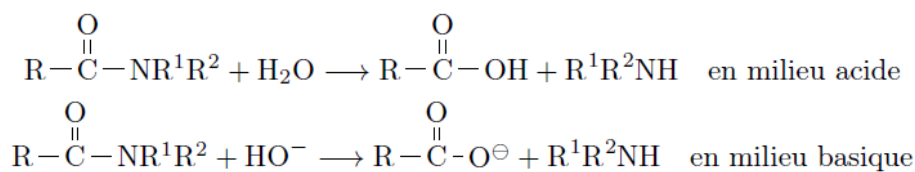


Exemple :

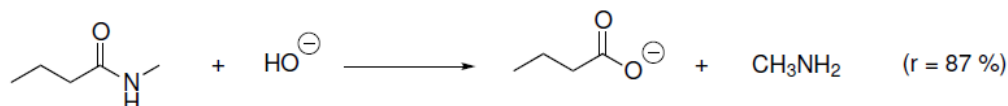


Hydrolyse des amides

Bilans :



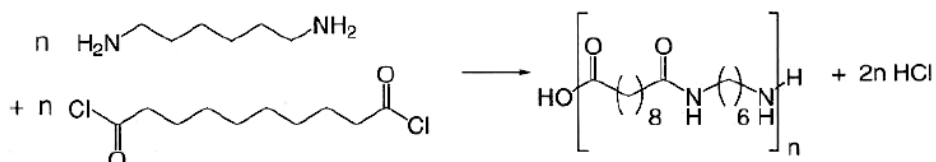
Exemple :



Conclusion

On a vu la grande diversité des dérivés d'acide, répartis en deux catégories, soit des dérivés plus réactifs que l'acide et donc instables, soit des molécules que l'on souhaite isoler et qui ont des propriétés remarquables comme les esters ou les amides que l'on retrouve dans les liaisons peptidiques.

Ces composés sont en outre très intéressants en synthèse et pour certains utiles en industrie agroalimentaire, ainsi que pour la synthèse de polymères tels que le nylon, obtenu par réaction de polycondensation entre le chlorure de sebacoyl et l'hexan-1,6-diamine (nylon 10,6) :



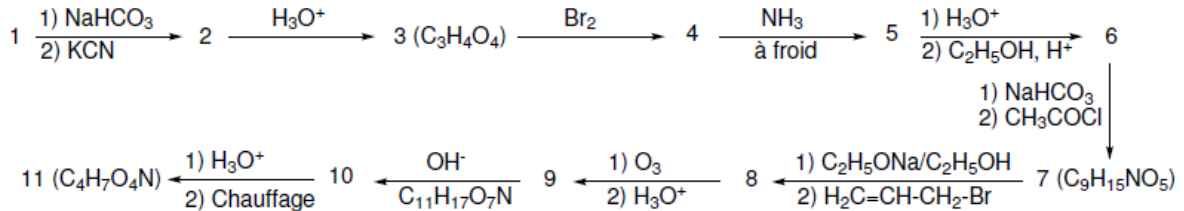
Sources :

- Cours de Lucas Henry – Préparation aux IChO 2017 – ENS Ulm
- Cours de Clément Roizard – Préparation aux IChO 2019 – ENS Lyon
- Introduction à la chimie organique – J. Drouin, Librairie du Cèdre
- Chimie organique : Généralités, études de grandes fonctions et méthodes spectroscopiques - N. Rabasso, De Boeck
- Chimie organique – J. Clayden, De Boeck
- Traité de chimie organique, K. P. C. Vollhardt, De Boeck

Exercices

Synthèse de l'acide aspartique

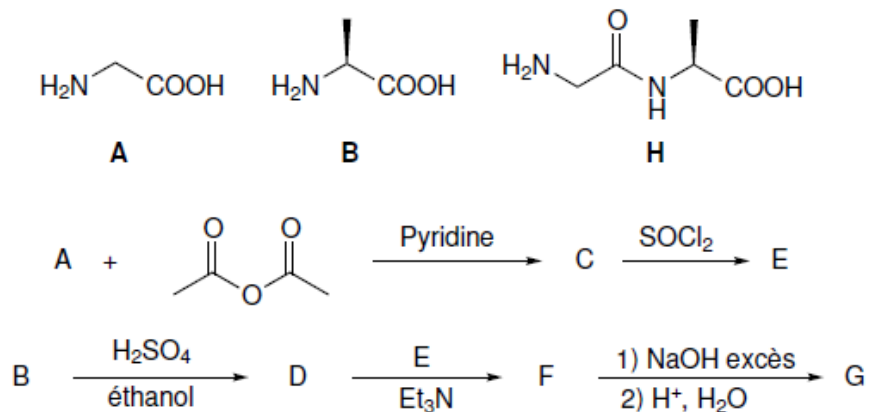
On soumet l'acide chloroéthanoïque 1 à la suite réactionnelle suivante :



Le dibrome permet de réaliser une monohalogenation de l'acide malonique en α des fonctions acides carboxyliques.

1. Écrire les formules des composés 1 à 11.
2. Détailler le mécanisme des étapes 5 à 6 et 7 à 8.
3. Pourquoi est-il nécessaire d'acyler le groupe amino avant de réaliser la réaction 7 à 8 ?
4. Représenter le stéréoisomère de configuration *S* de l'acide aspartique 11.

Etude d'un couplage peptidique



On cherche à obtenir le dipeptide H, par le couplage entre deux acides aminés, la glycine (A) et la L-alanine (B).

1. Donner une estimation du pKa de chaque fonction chimique. En déduire la forme réelle de A, B et H.
2. Peut-on obtenir H en mélangeant A et B en présence de SOCl₂ ? Quel problème majeur peut-on rencontrer ?
3. Expliquer l'autre voie utilisée pour obtenir le composé G : donner les composés intermédiaires ainsi que le rôle de chacun des réactifs. Quel est l'intérêt de cette nouvelle stratégie ?
4. Comment peut-on obtenir H à partir de G ? Quel problème va-t-on rencontrer ?