

ÉCOLE NORMALE SUPÉRIEURE DE LYON

RÉACTIVITÉ DES DÉRIVÉS D'ACIDES

SALAT LAURÈNE

LAURENE.SALAT@ENS-LYON.FR

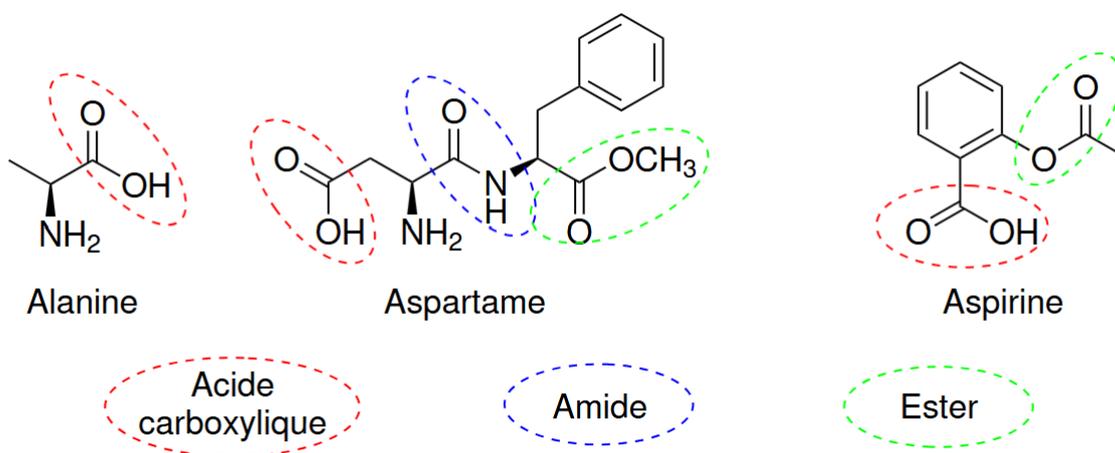
COURS CONÇU PAR : CLÉMENT ROIZARD ET LAURÈNE SALAT

Table des matières

1	Introduction	2
2	Généralités sur les dérivés d'acide	3
2.1	Définition et nomenclature	3
2.1.1	Les acides carboxyliques	3
2.1.2	Les esters	3
2.1.3	Les amides	4
2.1.4	Les halogénures d'acyle	4
2.1.5	Les anhydrides d'acide	4
2.1.6	Les nitriles	4
2.2	Propriétés physiques	5
2.3	Propriétés spectroscopiques	6
2.3.1	Spectroscopie IR	6
2.3.2	Réactivité	8
3	Synthèse et utilité des dérivés d'acide	12
3.1	Synthèse des esters	12
3.1.1	Estérification de Fischer - Activation <i>in situ</i>	12
3.1.2	Utilisation d'acides carboxyliques activés - Activation <i>ex situ</i>	14
3.1.3	Transestérification	15
3.2	Synthèse des autres dérivés d'acides	16
3.2.1	Acides carboxyliques activés	16
3.2.2	Synthèse d'amides - formation de la liaison peptidiques	17
3.2.3	Synthèse des nitriles	17
3.3	Hydrolyse des dérivés d'acide	18
3.3.1	Hydrolyse des esters	18
3.3.2	Hydrolyse des amides	18
3.3.3	Hydrolyse des chlorures et anhydrides d'acides	19
3.3.4	Hydrolyse des nitriles	19
3.4	Synthèse malonique - Illustration de la réactivité de l'hydrogène en α	20
4	Annexe : nomenclature et définitions	22

Introduction

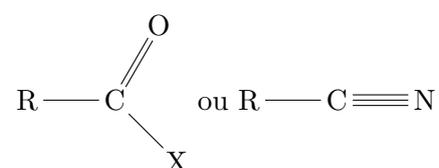
Ce cours s'adresse à des élèves de 1ère année de classe préparatoire, en PCSI ou BCPST afin de les aider à se préparer aux Olympiades Internationales de la Chimie. Il a été préparé grâce aux cours de Lucas Henry, repris par Laure-Lise Chapellet, Clément Roizard et d'autres sources comme *L'introduction à la chimie organique* de J. Drouin. Les acides carboxyliques et leurs dérivés sont présents dans de nombreuses biomolécules essentielles à la vie, comme les acides aminés, mais également dans de nombreux produits d'usage courant comme les médicaments, les additifs alimentaires, les produits cosmétiques ou encore les matières plastiques.



Généralités sur les dérivés d'acide

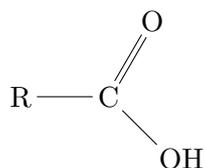
2.1 Définition et nomenclature

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



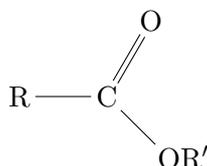
Dans tous les cas, un carbone est lié par trois fois à un ou plusieurs hétéroatomes. Dans ce cas, X est un atome plus électronégatif que le carbone.

2.1.1 Les acides carboxyliques



- **Acides de Brönsted** ($\text{pK}_a \approx 4\text{-}5$). Par exemple, l'acide contenu dans le vinaigre est l'acide acétique (acide éthanoïque).
- **Propriétés tensioactives** d'un grand nombre de surfactants. Un **acide gras** est une longue chaîne carbonée (hydrophobe) et se terminant par une fonction acide carboxylique (hydrophile).

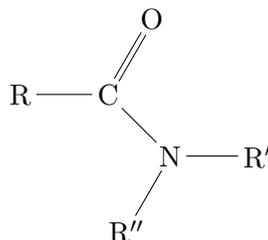
2.1.2 Les esters



- **Groupement protecteur des acides carboxyliques.** Inhibent leur réactivité et évitent des réactions parasites.
- **Propriétés odorantes.** Par exemple, l'arôme de banane est un ester, l'acétate de 3-methylbutyle.

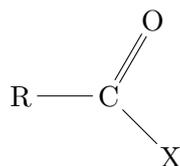
- **Rôle biologique majeur.** En effet, les triglycérides sont les triesters du glycérol et constituent les réserves énergétiques de l'organisme. Enfin, les esters sont également présent dans les phéromones, molécules pouvant à la fois servir d'arme ou de messenger dans le règne animal.

2.1.3 Les amides



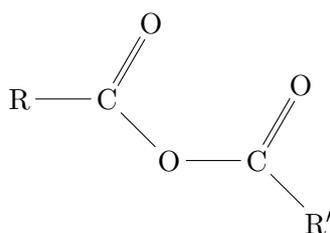
- **Liaison peptidique.** Cette liaison assure la cohésion pour former les protéines (catalyse, transport, structure de la peau) .
- **Planéité du centre azoté.**
- **Polymères** (Nylon ou Kevlar)

2.1.4 Les halogénures d'acyle



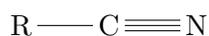
- **X** est un halogène
- **Carbone fonctionnel très électrophile.** Forme activée des acides carboxyliques (activation *ex situ*)

2.1.5 Les anhydrides d'acide



- **Carbone fonctionnel très électrophile.** Forme activée des acides carboxyliques (activation *ex situ*)

2.1.6 Les nitriles



- **Leur hydrolyse aboutit à un acide carboxylique.** Ils sont donc classés parmi les dérivés d'acide.

- **Composés peu réactifs.** Ils sont donc utilisés comme solvant (acétonitrile) sauf le cyanure d'hydrogène (HCN) très toxique.

2.2 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 (figure 2.1). De plus, tous les dérivés d'acide possédant au moins un hétéroatome électronégatif avec des doublets non liants (oxygène, azote), ils sont donc accepteur de liaisons hydrogènes avec des solvants protiques. Les acides carboxyliques et les amides portant encore un hydrogène sur un hétéroatome électronégatif et sont donc donneurs de liaisons hydrogènes.

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

FIGURE 2.1 – 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, comme sur la figure 2.2.

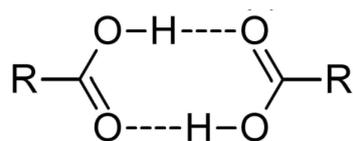


FIGURE 2.2 – Figure tirée du site [https : //www.aquaportail.com/definition-7743-dimere.html](https://www.aquaportail.com/definition-7743-dimere.html)

D'un point de vue expérimental, on constate ces dimérisations en comparant notamment les températures d'ébullition des acides carboxyliques avec les alcools de masses molaires comparables (figure 2.3).

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

FIGURE 2.3 – Tableau présentant les températures d'ébullition de certains composés selon leur masse molaire

2.3 Propriétés spectroscopiques

La double liaison C=O absorbe dans l'UV vers 200-235 nm. Les nitriles n'absorbent pas dans cette gamme. Lorsque ces fonctions sont conjuguées avec un système π , il peut y avoir de l'absorption dans la gamme UV-visible. On parle alors de groupements auxochromes.

2.3.1 Spectroscopie IR

Rappels

La spectroscopie infrarouge permet de déterminer la présence ou non de certains groupes fonctionnels. On se place dans la gamme du proche IR (400-4000 cm⁻¹). Les spectres IR obtenus donnent la transmittance en fonction du nombre d'onde $\bar{\nu}$ (cm⁻¹). La force d'une liaison (mesurée *via* sa constante de raideur k dans un modèle de physique classique) est reliée au nombre d'onde *via* la loi de Hooke, pour une liaison A-B :

$$\bar{\nu} = \frac{1}{2\pi c} \times \sqrt{\frac{k}{\mu}} \quad (2.1)$$

$$\mu = \frac{m_A \times m_B}{m_A + m_B} \quad (2.2)$$

- m_A : masse de l'atome A (kg)
- μ : masse réduite
- c : vitesse de la lumière (m.s⁻¹)
- k : constante de raideur (N.m⁻¹)

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

FIGURE 2.4 – Nombre d'onde des vibrations de la liaison C=O selon la fonction chimique

- On peut expliquer l'évolution globale du tableau grâce au **caractère attracteur ou répulsif des substituants X** de la liaison C=O. Plus un substituant sera donneur, plus la liaison C=O sera affaiblie. Ainsi la force de la liaison diminue donc le nombre d'onde diminue, selon la loi de Hooke. On retient dans l'ordre de groupement donneur :



- On note 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.

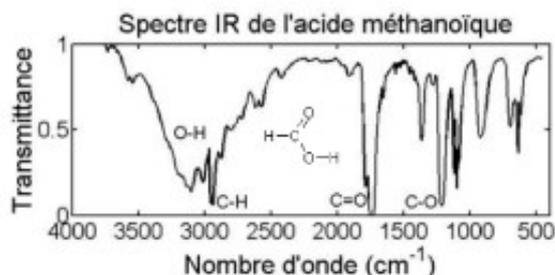
Liaison C N

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

Liaison O-H

Pour les acides on peut observer la bande OH vers 3550 cm^{-1} . Cette bande est intense. D'autre part, dans le cas d'oligomérisation (cas le plus fréquent), cette bande peut disparaître au profit d'une bande large entre 2500 cm^{-1} et 3000 cm^{-1} .

Exemple pour l'acide méthanoïque :



2.3.2 Réactivité

Réactivité de Brönsted

Les acides carboxyliques sont des **acides de Brönsted** (figure 2.5). De plus, pour tous les dérivés d'acide, nitriles exceptés, il est possible de protoner l'oxygène de la double liaison (**catalyse acide**).

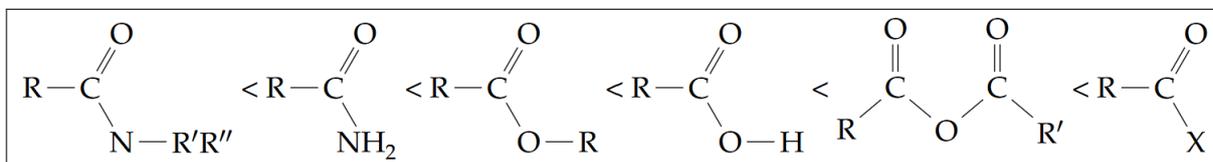
Couple	pKa
RCNH ⁺ /RCN	-10
RCHOH ⁺ /RCHO	-10
R ₂ COH ⁺ /R ₂ CO	-7
R ₁ (OR ₂)OH ⁺ /RCO ₂ R	-6.5
R(OH)OH ⁺ /RCO ₂ H	-6
R(NH ₂)OH ⁺ /RCONH ₂	-0,5
RCO ₂ H/RCO ₂ ⁻	≈5

FIGURE 2.5 – pKa des acidités de Brönsted pour les dérivés d'acide.

Electrophilie

Tous les dérivés d'acide portent une insaturation donc ils sont susceptibles de subir des additions ou une séquence **addition-élimination**. De plus, la présence des hétéroatomes rendent

le carbone fonctionnel très électrophile. En conséquence, ce sont des composés fortement susceptibles de subir des **additions nucléophiles**. 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 :



Les anhydrides d'acide et les halogénures d'acyle possèdent la même réactivité que les acides carboxyliques mais leur électrophilie a été exacerbée. On parle alors d'acides carboxyliques activés.

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.

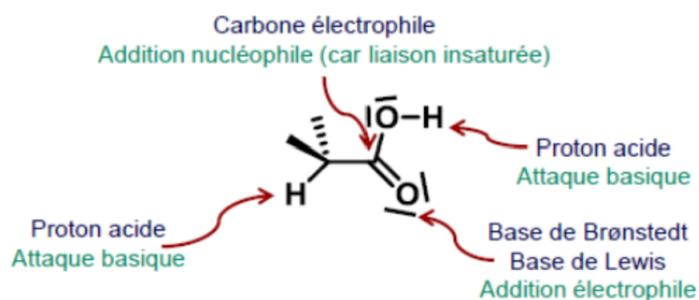
Réactivité des hydrogènes en α

De même que pour les aldéhydes et les cétones, la double liaison C=O rend les hydrogènes en α un peu acide (figure 2.6). 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	$R-CH_2-C\equiv N$	$R-CH^- - C\equiv N$	25
Ester	$R-CH_2-C(=O)OR'$	$R-CH^- - C(=O)OR'$	25
Cetone	$R-CH_2-C(=O)R'$	$R-CH^- - C(=O)R'$	20
Aldehyde	$R-CH_2-C(=O)H$	$R-CH^- - C(=O)H$	16
β -diester	$EtOOC-CH_2-CO-OEt$	$EtOOC-CH^- - CO-OEt$	13
β -cetoester	$CH_3-C(=O)-CH_2-CO-OEt$	$CH_3-C(=O)-CH^- - CO-OEt$	11

FIGURE 2.6 – pKa des acidités de Brönsted pour les dérivés d'acide.

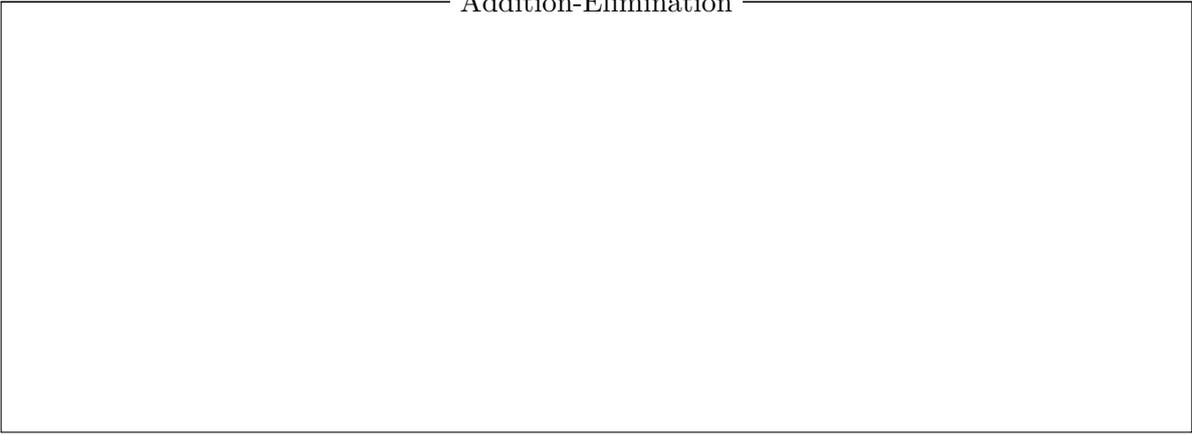
Récapitulatif :



Mécanismes

Au vu de la réactivité des dérivés d'acide, deux mécanismes généraux seront rencontrés dans la partie suivante. Il s'agit de l'addition nucléophile, déjà vu dans le cas des dérivés carbonyles et le mécanisme d'addition-élimination, qui se rencontre dans le cas de fonctions trivalentes :

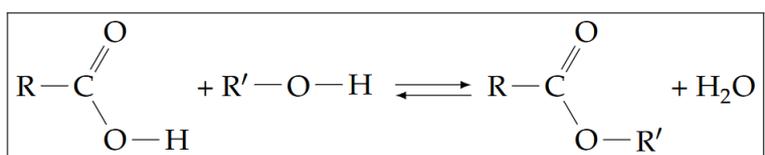
— Addition-Elimination —



Synthèse et utilité des dérivés d'acide

3.1 Synthèse des esters

3.1.1 Estérification de Fischer - Activation *in situ*



- 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 3.1.
- Le rendement de cette réaction dépend de la classe d'alcool utilisé. Pour un alcool primaire, il peut atteindre 66 %, pour un alcool secondaire 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, 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*.

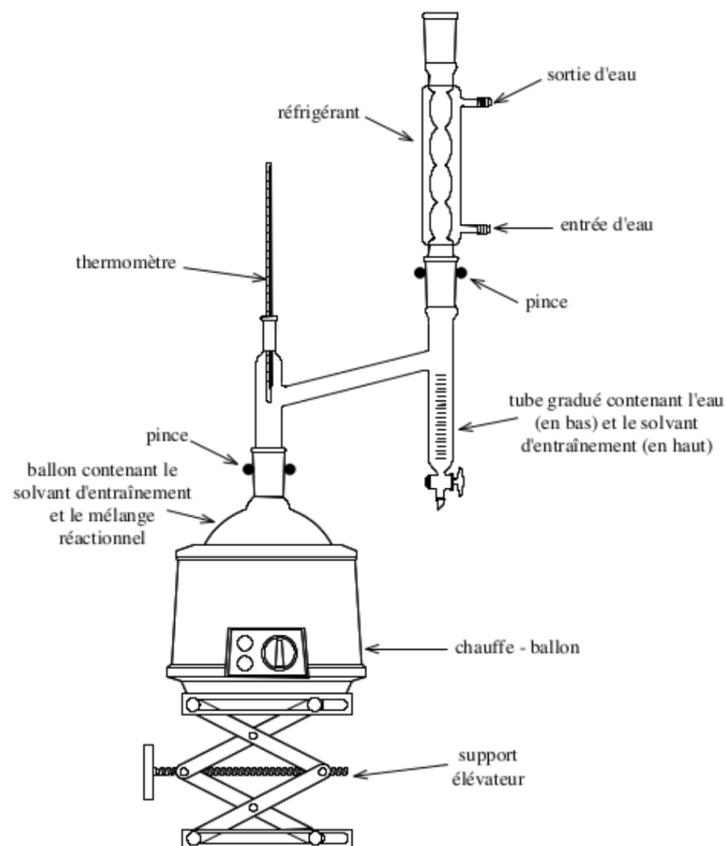
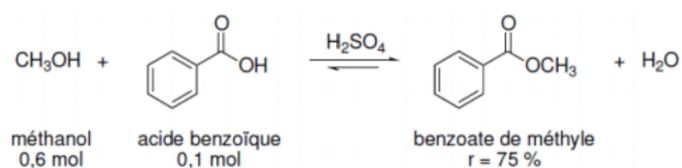


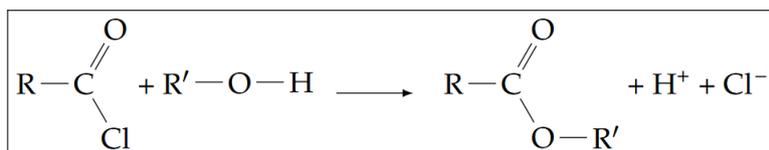
FIGURE 3.1 – Dispositif de Dean-Stark. Pour fonctionner, le solvant utilisé doit être moins dense que l'eau et non miscible à l'eau (souvent cyclohexane). Lors de l'évaporation pendant le reflux, l'eau et le solvant organique sont collectés dans le collecteur. L'eau, plus dense, décante au fond et peut être éliminée avec le robinet. Le solvant organique, moins dense donc surnageant, peut retourner dans le réacteur.

Exemple :



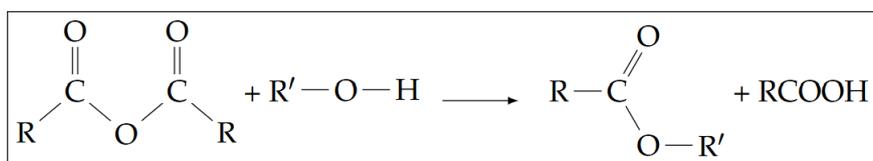
3.1.2 Utilisation d'acides carboxyliques activés - Activation *ex situ*

Chlorure d'acyle



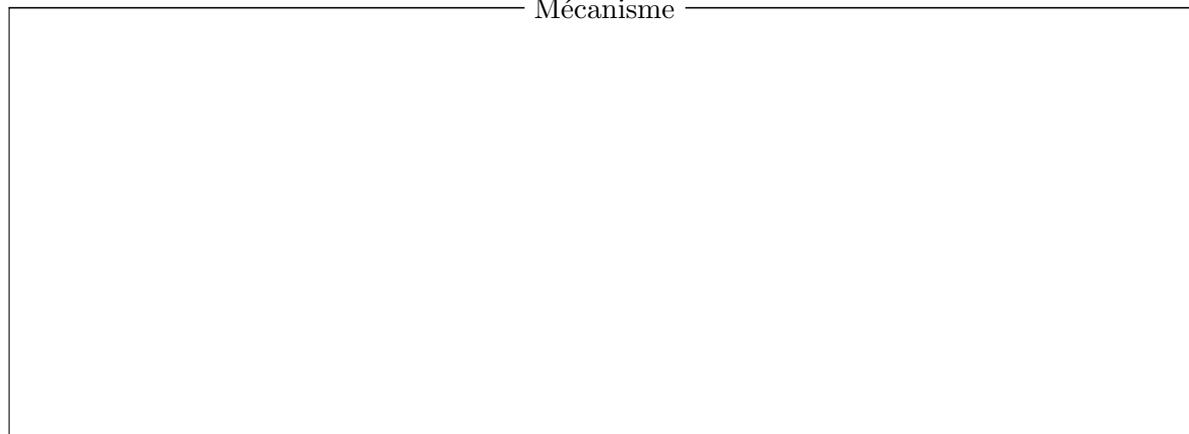
- Dans la mesure du possible, on évite la formation de HCl en utilisant **une base non nucléophile** dans le milieu, telle que la pyridine. Cette pyridine peut faire une catalyse nucléophile.
- Le rendement obtenu est bien plus important et peut atteindre les 100 %.

Anhydrides



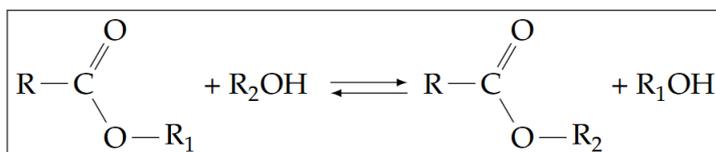
- Dans l'industrie, l'utilisation des anhydrides d'acide est préférée car ils sont moins réactifs donc moins dangereux que les halogénures d'acyle.
- Il est préférable d'utiliser un anhydride d'acide symétrique afin d'éviter d'obtenir un mélange d'ester.

Mécanisme



3.1.3 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.

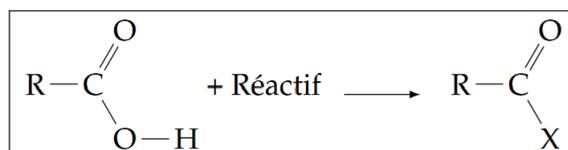


Cette réaction est utile de temps en temps mais très souvent il s'agit d'une réaction parasite qu'il convient d'anticiper pour l'éviter.

3.2 Synthèse des autres dérivés d'acides

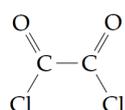
3.2.1 Acides carboxyliques activés

Chlorures et bromures d'acyle



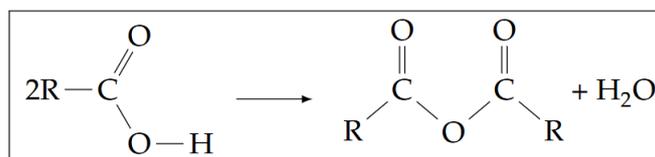
Réactif :

- Pour les bromures d'acyle : PBr_3
- Pour les chlorures d'acyle : PCl_5 , PCl_3 , SOCl_2 , chlorure d'oxalyde

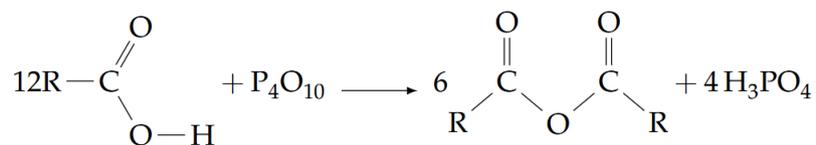


Anhydride d'acides

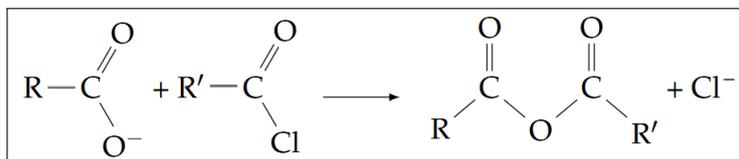
Dans le cas d'anhydrides symétriques, on déshydrate deux molécules d'acide carboxylique :



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. On a alors le bilan :



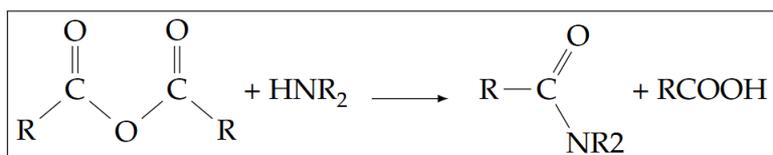
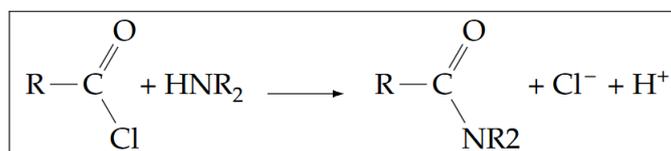
Pour obtenir un anhydride non symétrique, aussi appelé anhydride mixte, il faut utiliser un chlorure d'acyle qui réagit sur le carboxylate voulu :



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.

3.2.2 Synthèse d'amides - formation de la liaison peptidiques

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 (pKa (acide carboxylique/carboxylate) \approx 4-5) et l'amine (pKa (ammonium/amine) \approx 9-10) pour former un sel de carboxylate d'ammonium. 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.

3.2.3 Synthèse des nitriles

La façon la plus courante de synthétiser un nitrile est une substitution nucléophile sur un dérivé halogéné. En effet, l'ion cyanure est un bon nucléophile.

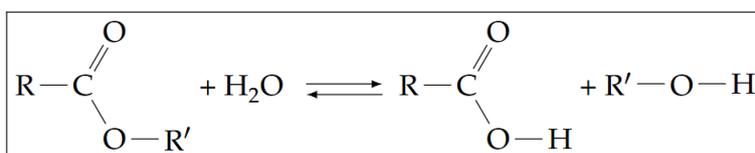


La substitution nucléophile peut être monomoléculaire ou bimoléculaire, selon le dérivé halogéné, le solvant ... De manière générale, en synthèse organique on a tendance à préférer la $\text{S}_{\text{N}}2$ qui permet un plus grand contrôle sur la réaction et la stéréochimie.

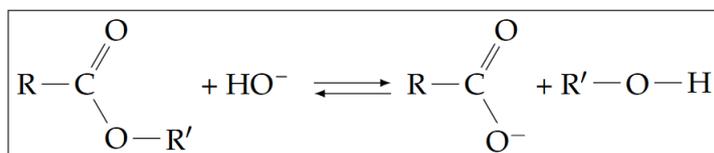
3.3 Hydrolyse des dérivés d'acide

3.3.1 Hydrolyse des esters

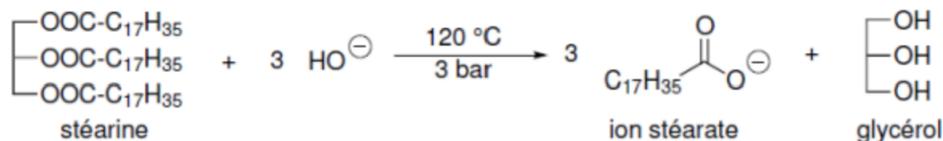
Les esters peuvent être hydrolysés pour reformer l'acide carboxylique et l'alcool correspondants. On rappelle que la réaction d'estérification de Fischer est équilibrée donc cette réaction a des chances de se produire dès qu'il y a de l'eau dans le milieu.



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**.

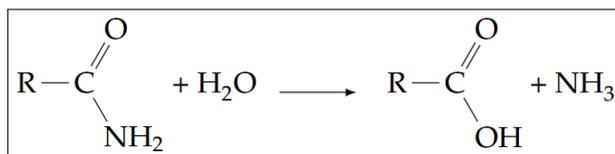


Le nom saponification vient de la préparation du savon. En effet, historiquement le savon était obtenu en utilisant de la chaux, soit du carbonate de calcium, associé à de la graisse animale. On rappelle que la graisse est composé de nombreux triglycérides soit des triesters du glycérol. Ce sont ces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

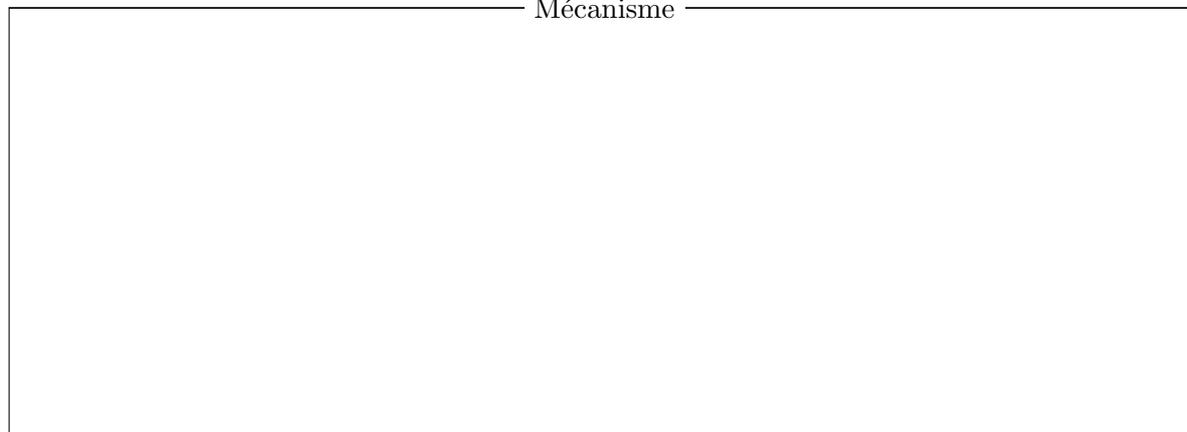


3.3.2 Hydrolyse des amides

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.

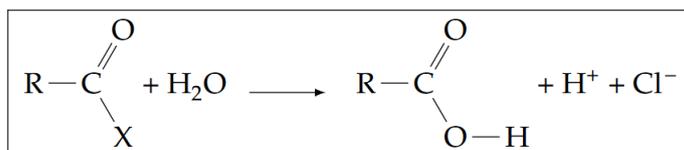
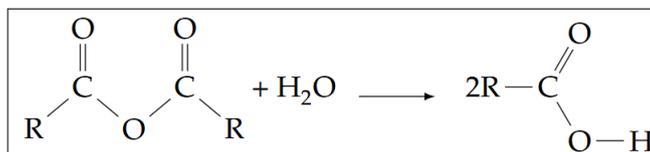


Mécanisme



3.3.3 Hydrolyse des chlorures et anhydrides d'acides

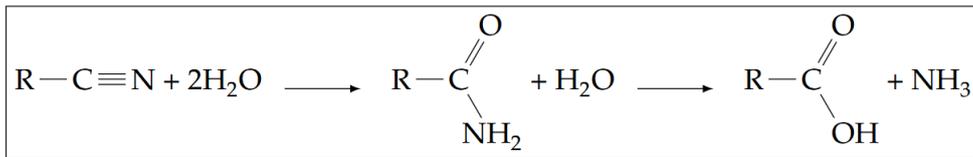
Les chlorure d'acyle et les anhydrides d'acide sont très enclins à subir la réaction d'hydrolyse pour former à nouveau les acides carboxyliques correspondants, d'où la nécessité de les conserver en conditions anhydrides :



Ces deux réactions sont totales et ne nécessitent aucune activation. De plus, les halogénures d'acyle ne peuvent pas être conservés.

3.3.4 Hydrolyse des nitriles

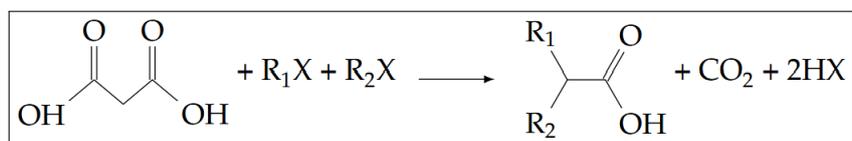
Les nitriles peuvent s'hydrolyser pour obtenir un amide puis éventuellement un acide carboxylique :



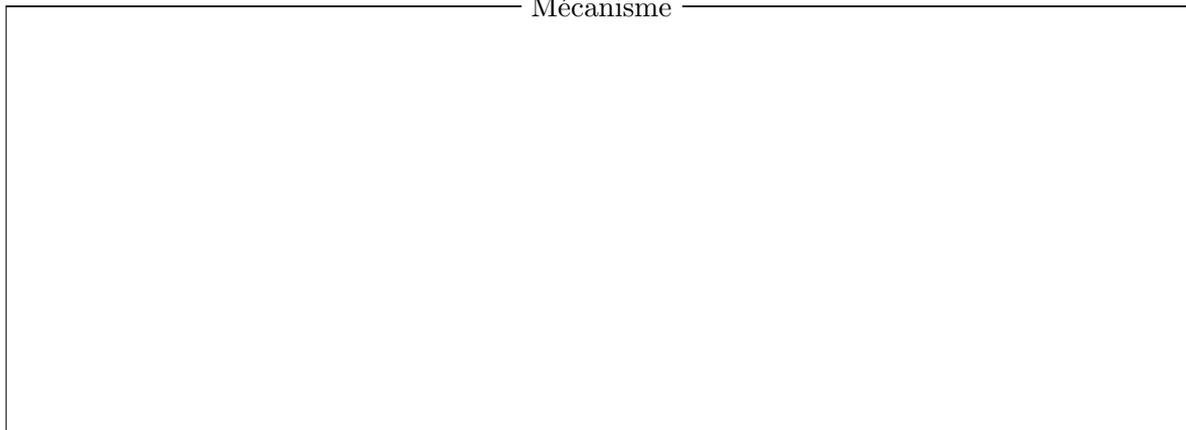
Une fois encore, un milieu acidifié ou basifié permet d'augmenter la cinétique de l'hydrolyse.

3.4 Synthèse malonique - Illustration de la réactivité de l'hydrogène en α

La synthèse malonique est une suite de réactions qui permet en cinq étapes de synthétiser un acide carboxylique dialkylé en α (création de liaisons C-C).



Mécanisme



QCM - Connaissance du cours

1. Un acide carboxylique est :
un acide de Brønsted un électrophile un nucléophile
2. Un amide est :
un acide de Brønsted un électrophile un nucléophile
3. La réaction de Fischer est une réaction :
équilibrée totale d'estérification substitution nucléophile
4. Le pKa d'un acide carboxylique est :
4-5 8-9
5. L'estérification de Fischer peut être déplacée en faveur de l'ester :
par élimination d'eau par élimination de l'acide
6. Le nombre d'onde d'une liaison C=O est d'environ :
1700 cm^{-1} 2500-3000 cm^{-1}
7. Les températures d'ébullition élevées des acides carboxyliques sont dues :
à des liaisons intermoléculaires à la formation d'oligomères à des liaisons covalentes
8. La réaction d'un nitrile avec l'eau forme :
un acide carboxylique un amide une amine
9. Les acides carboxyliques activés sont :
les halogénures d'acyle les anhydrides les amides les nitriles
10. La réaction d'un chlorure d'acyle avec une amine forme :
un acide carboxylique un anhydride un amide
11. Les réactifs utilisés pour former un chlorure d'acyle à partir d'un acide carboxylique sont :
PBr₃ PCl₅ SOCl₂ HCl

Annexe : nomenclature et définitions

