

COMPOSÉS CARBOXYLÉS ACIDES ET DÉRIVÉS

A_N+E

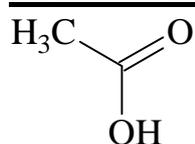
DÉFINITIONS

Fonctions trivalentes : le C fonctionnel est très oxydé

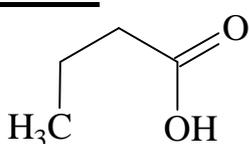
Acides carboxyliques : $R-CO-OH$ Halogénures d'acide : $R-CO-X$
 Esters : $R-CO-OR'$ Anhydrides : $R-CO-O-CO-R'$
 Amides : $R-CO-NH_2, R-CO-NHR', R-CO-NR'R''$
 Nitriles : $R-C\equiv N$

NOMENCLATURE

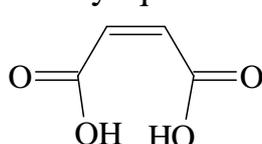
Acides carboxyliques : terminaison **oïque**.



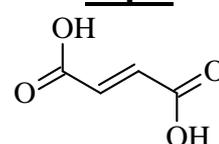
Acide
éthanoïque
ou acétique



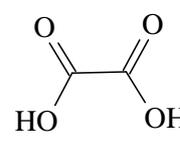
Acide butanoïque



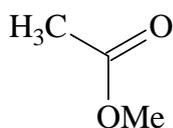
Acide (2Z)-but-2-èn-
1,4-dioïque ou
maléique



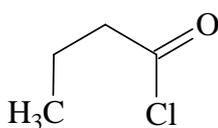
Acide (2E)-but-2-èn-
1,4-dioïque ou
fumérique



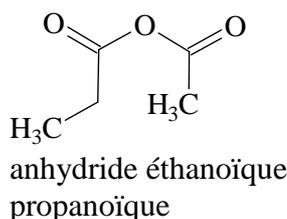
Acide
oxalique



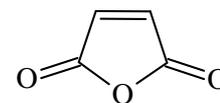
éthanoate de
méthyle



chlorure de butanoyle



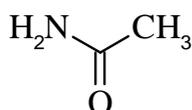
anhydride éthanoïque
propanoïque



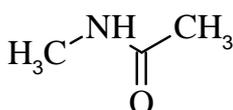
anhydride
maléique

Esters : **alcanoate d'alkyle**

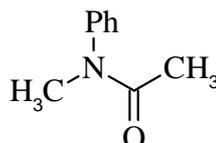
Chlorure d'acide : **chlorure d'alcanoyle**



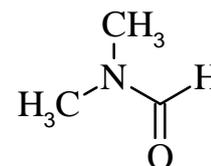
éthanamide



N-méthyléthanamide



N-méthyl-N-phényléthanamide



DMF !

Amides : **alcanamide**

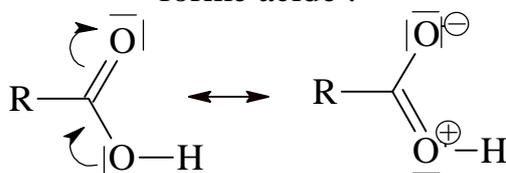
STRUCTURE

Le carbone fonctionnel est **PLAN triangulaire**.

Le groupe COOH est **conjugué**.

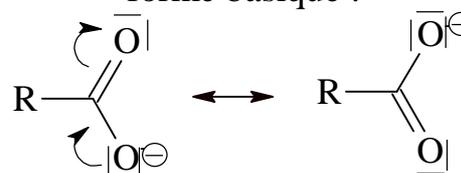
La liaison O-H est fortement polarisée d'où le caractère acide.

forme acide :



un des deux atomes d'oxygène est plus nucléophile !

forme basique :



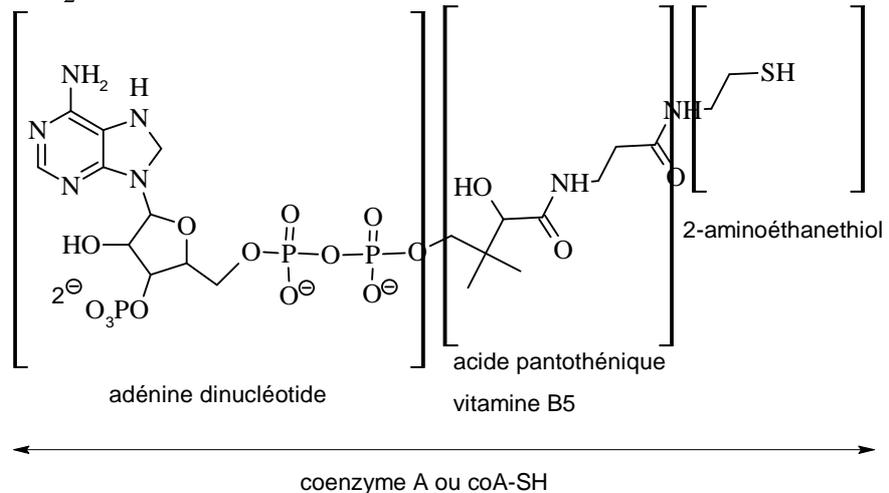
2 formules de même poids statistique donc grande stabilité !

ORIGINE ET INTÉRÊTS

Fonction largement répandue sous forme acide ou "dérivée" !

- acides aminés libres ou dans des protéines ou dans des enzymes

ex : glycine : $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{COOH}$



ex : coenzyme A :

- acide formique ou méthanoïque : venin de fourmis
 - acide lactique ou 2-hydroxypropanoïque (lait)
 - acides gras saturés ou insaturés
- ex : acide stéarique ($\text{C}_{18}\text{H}_{36}\text{O}_2$) ou acide oléique ($\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{O}_2$ avec $\text{C}=\text{C}$ entre C9 et C10)
- glycérides = esters d'acides gras et de glycérol ($\text{HOCH}_2-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$)
 - savons...
 - produits de fermentation : vinaigre

Industrie : chimie des parfums, des arômes...

verniss, résines...

fibres synthétiques : nylon, tergal

polyamide : nylon-6,6 = $-\text{[CO}-(\text{CH}_2)_4-\text{CO-NH}-(\text{CH}_2)_6-\text{NH}]_n-$

polyester : tergal = $-\text{[CO-C}_6\text{H}_4-\text{CO-O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}]_n-$

PROPRIÉTÉS PHYSIQUES

CONSTANTES PHYSICO-CHIMIQUES

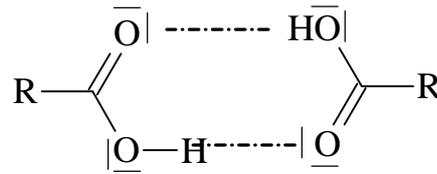
- RCOOH et dérivés : composés **fortement polaires** :
 $\mu(\text{ac propanoïque}) = 1,68 \text{ D}$ si dilué (voir plus bas)
- RCOOH et dérivés : composés **solubles dans des solvants polaires**
Si l'effet hydrophobe est faible, bonne solubilité dans l'eau (cf solution aqueuse d'acide acétique !)
- Température de changement d'état : Composés fortement associés par LH donc T_{ch} élevées.

	HCOOH	MeCOOH	EtCOOH	PhCOOH
T_{fusion} (en °C) sous P^0	8,4	16,6	20,8	122,4
$T_{\text{ébullition}}$ (en °C) sous P^0	100,7	118	141	249

Même principe pour les amides possédant au moins 1H.

Esters, chlorures d'acide et anhydrides sont plus volatils (pas de LH).

- Dimérisation en solution concentrée :
 $\mu(\text{ac propanoïque}) = 0,85 \text{ D}$



- Formation de micelles : pouvoir mouillant, émulsionnant, détergeant...

SPECTROSCOPIES

- IR : bande d'élongation de C=O vers $1720^{**} \text{ cm}^{-1}$ plus intense que pour les cétones.

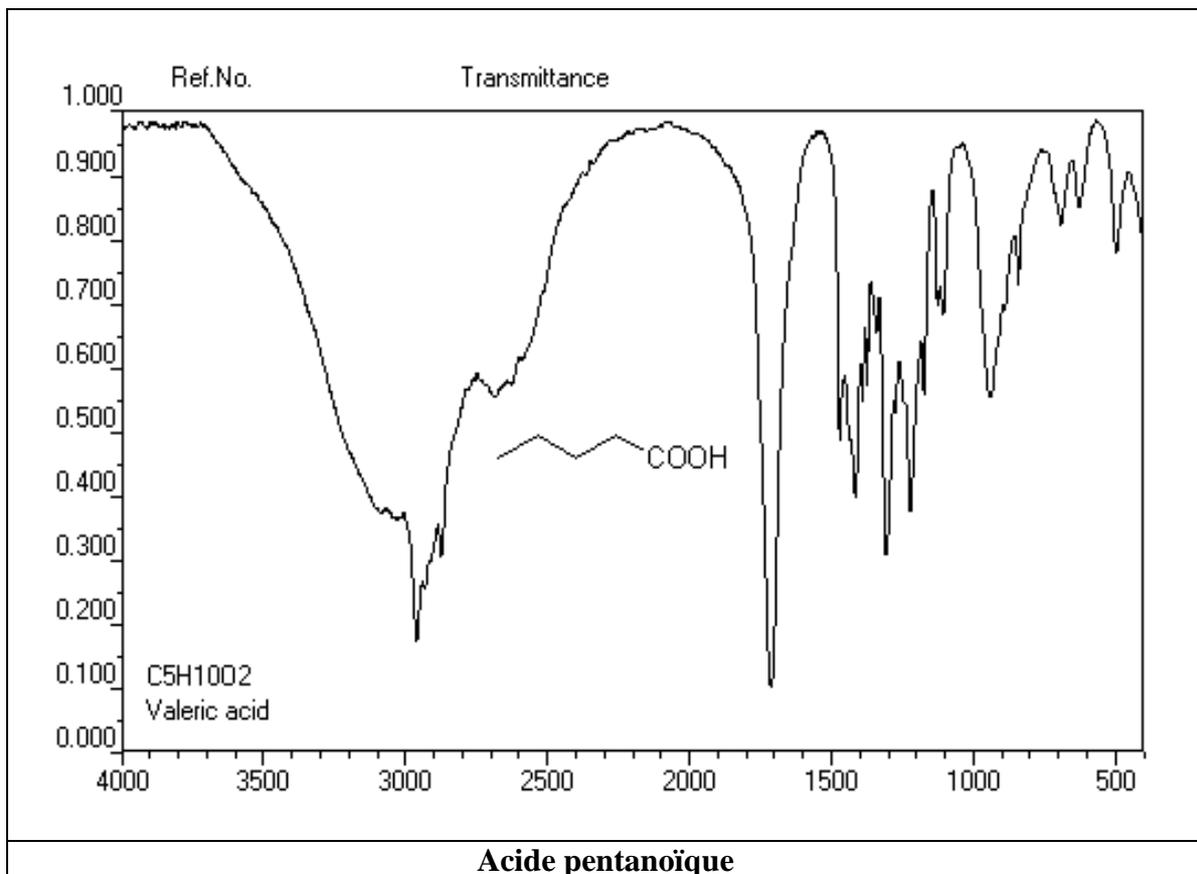
bande d'élongation de O-H très large* entre $3000\text{-}2500 \text{ cm}^{-1}$

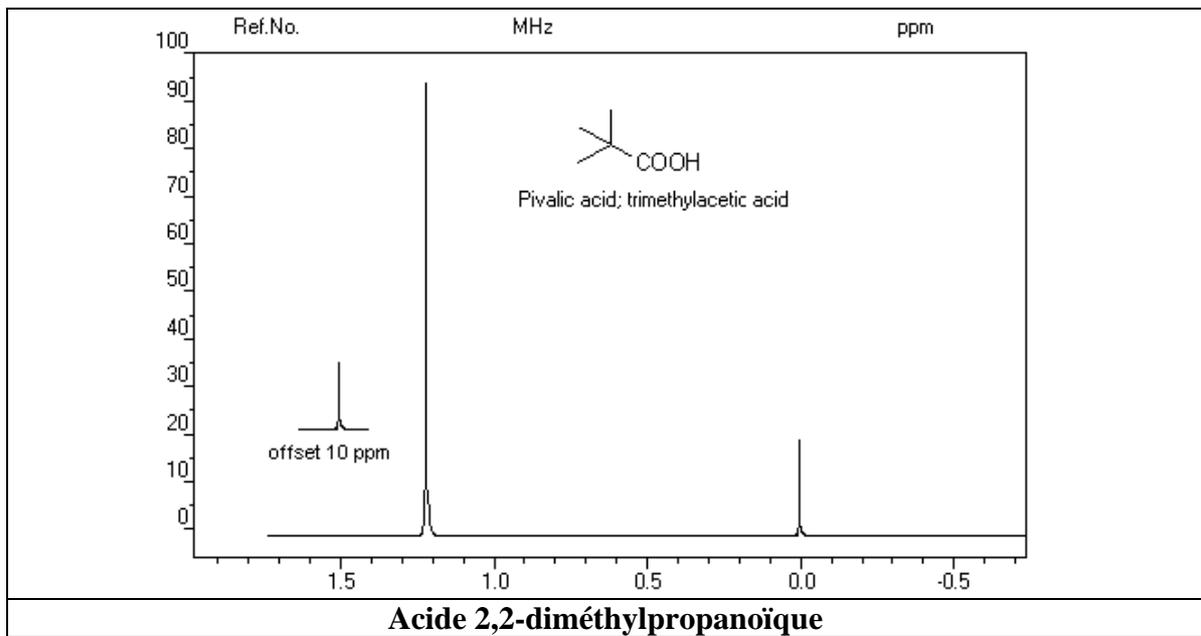
* : confirme l'existence des liaisons H

** : variations importantes selon le dérivé d'acide

RCOOH	RCHO	RCOR'	RCOCl	(RCO) ₂ O	RCOOR'	RCONH ₂
1715	1730	1715	1815	1825	1745	1690

- UV : existence de transition $\pi \rightarrow \pi^*$ et $n \rightarrow \pi^*$ (peu utile)
- RMN : H acide vers 12 ppm et H en α vers 2,5 ppm



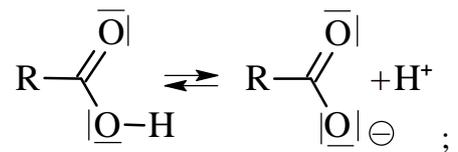


ACIDO-BASICITÉ des R-COOH

ACIDITÉ

* **couple RCOOH/RCOO⁻ : pK_A ≈ 5** ;

l'acidité assez forte est due à la stabilité de la base conjuguée.



* intérêt : souvent RCOOH n'est pas soluble dans l'eau (effet hydrophobe de R) alors que RCOO⁻ l'est toujours. On peut donc extraire un acide d'un milieu réactionnel complexe par extraction liquide-liquide.

Proposer un protocole opératoire pour isoler l'acide décanoïque d'un mélange contenant également du propanoate de méthyle.

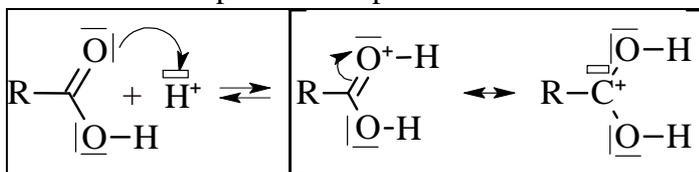
Proposer un protocole expérimental pour réaliser un titrage pH-métrique d'une solution d'acide propanoïque.

BASICITÉ

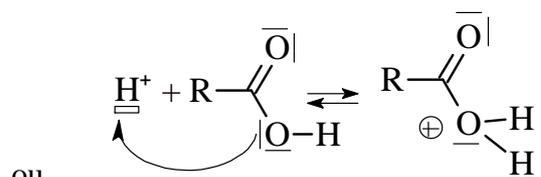
* **couple RCOOH₂⁺/RCOOH : pK_A ≈ - 6**

la basicité est donc très faible et jamais quantitative dans l'eau.

* site de protonation préférentiel :



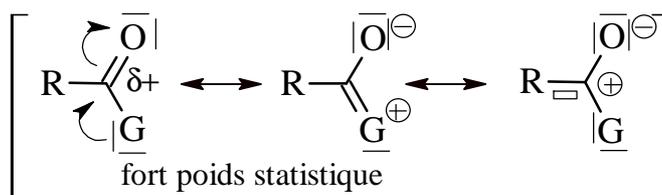
plus stable !



ou

peu fréquent

RÉACTIVITÉ du GROUPE FONCTIONNEL



C fonctionnel : insaturé plan et caractère électrophile

Constat expérimental : ♥ carboxylate ≪ amide ≪ ester < acide < anhydride < chlorure d'acide
< : moins réactif

G a un effet +M et -I variable.

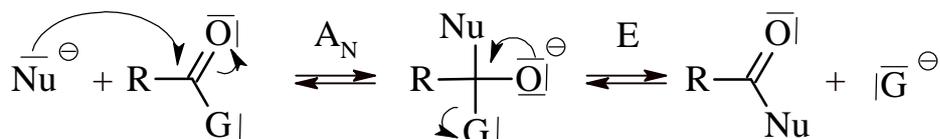
	RCO-O ⁻	RCO-NH ₂	RCO-OR'	RCO-OH	RCO-OCOR'	RCO-Cl	δ+
G	O ⁻	N	O	O	O	Cl	
électronégativité	→						augmentée
Effet -I	→						augmentée
Effet +M*	←						diminuée
	RCO-O ⁻	RCO-NH ₂	RCO-OR'	RCO-OH	RCO-OCOR'	RCO-Cl	
Action d'un Nu	Peu réactif			Très réactif			
faible	OUI après activation in situ			OUI directe			
fort	OUI direct			OUI direct			
	Protection de COOH			Activation ex situ de COOH			

* savoir écrire les formules mésomères...

Activation **in vivo** ↑

MÉCANISME GÉNÉRAL : A_N+E

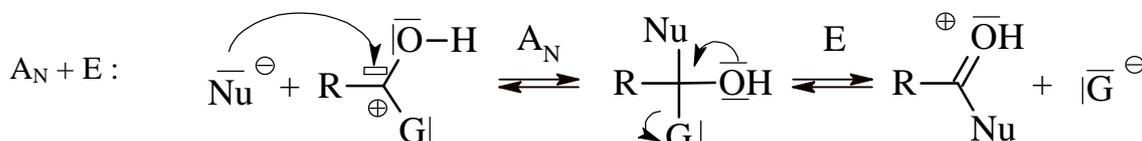
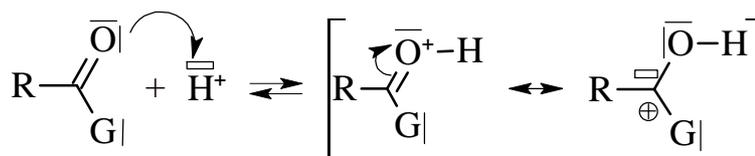
Par commodité le nucléophile est noté Nu⁻.



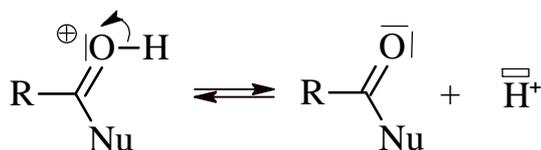
A_N + E directe :

Action après activation in situ acide :

activation de l'électrophilie
du C fonctionnel :



Déprotonation :



Points communs :

- * Passage par un **intermédiaire tétraédrique instable** d'où l'étape d'élimination.
Astuce : un atome C lié à 2 hétéroatomes différents est instable.
Rappel : G contient un hétéroatome, Nu souvent et il y a O⁻.

- * notion de **groupe partant ou nucléofuge G⁻**
Constat expérimental : ♥ RNH⁻ ≪ RO⁻ < RCOO⁻ < Cl⁻
< moins nucléofuge

règle : un nucléofuge est d'autant meilleur qu'il correspond à la base conjuguée d'un acide fort
♥ RNH₂ ≪ ROH < RCOOH < HCl < acide moins fort

conclusion : on retrouve que **amide** ≪ **ester** < **anhydride** < **chlorure d'acide** (< moins réactif)

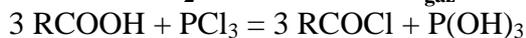
car le C fonctionnel est plus électrophile **et** le groupe partant meilleur nucléofuge (ouf..)

FORMATION DE DÉRIVÉS ACTIVÉS à partir de RCOOH

RCOOH → RCOCl

Trois agents chlorurants : **chlorure de thionyle : SOCl₂**
trichlorure de phosphore : PCl₃
pentachlorure de phosphore : PCl₅

Bilans :



obtention de 2 gaz, **RCOCl est propre**

HCl et SO₂ sont toxiques mais sont facilement éliminés ou piégés car acides donc captés par un solvant basique tel NEt₃ ou Pyridine.

Rq1 : totale analogie avec la chimie des alcools !

Rq2 : déjà A_N+E sur SOCl₂

RCOOH → RCOOCOR'

* principe général : RCOO⁻ + R'COCl = RCOOCOR' + Cl⁻ mécanisme A_N+E
RCOOH + R'COCl = RCOOCOR' + HCl

* cas particuliers : si deux groupes COOH sont spatialement proches, un chauffage suffit à 200°C.
bilan : RCOOH + R'COOH = RCOOCOR' + H₂O

Mécanisme de Fischer : A_N+E avec catalyse acide pour activation **in situ**
 Cinétique : ordres partiels égaux à 1 pour H^+ , $R'OH$ et $RCOOH$

Exercice : proposer une suite réactionnelle et les conditions opératoires pour passer CH_3COOH à $CH_3COO(CH_2)_2CHOHMe$.

TRANSESTÉRIFICATIONS

Bilan : $RCOOR' + R''OH = RCOOR'' + R'OH$

Caractéristiques : **non quantitative, lente, athermique**

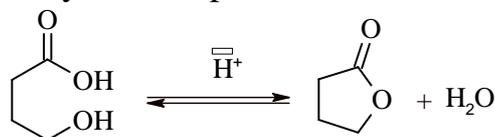
Conditions pour augmenter le rendement :

* mettre un des deux réactifs en excès (le moins cher et/ou le moins toxique)

* distiller $R'OH$ donc si $R'OH$ est plus volatil que $R''OH$ c'est OK

Mécanisme : A_N+E avec catalyse acide pour activation in situ

LACTONES = ESTERS CYCLIQUES



ALCOOLS TERTIAIRES

autre point de vue : dans $R-OH$ la liaison est très fragile et donne R^+ stable
 de même pour $R-Cl$ qui donne R^+ stable

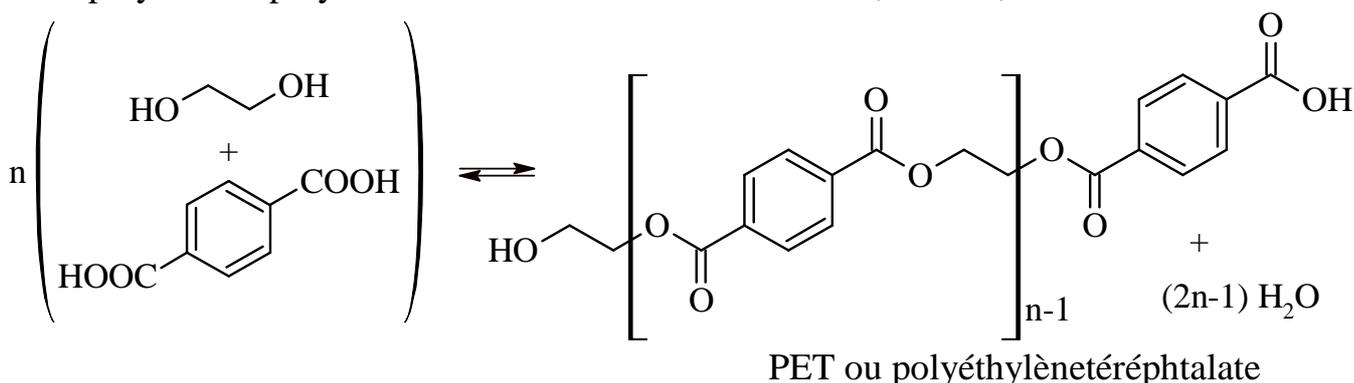
conclusion : mécanisme S_N1 entre $R-Cl$ et $RCOO^-$

ASPECTS INDUSTRIELS

* les esters sont de bons solvants : éthanoate d'éthyle

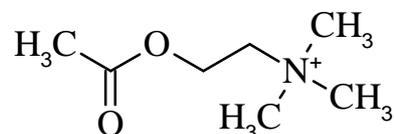
* les esters sont des molécules odorantes utilisées dans la chimie des parfums

* les polyesters : polymères utilisés comme fibres textiles, résines, colles...

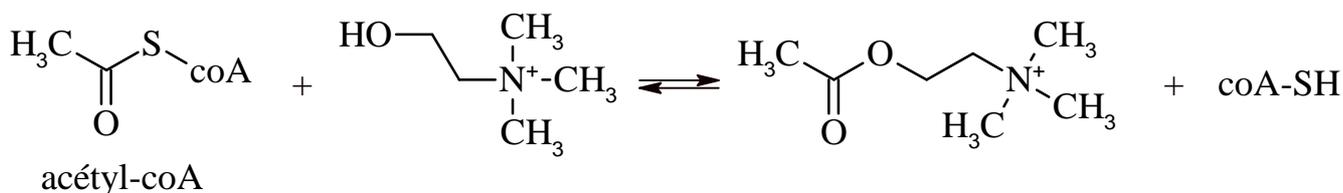


ASPECTS BIOCHIMIQUES : ACTIVATION IN VIVO

La transmission d'un influx d'une cellule nerveuse à une autre s'effectue par l'intermédiaire d'un ester appelé acétylcholine.



La biosynthèse de cet ester se réalise selon :



On part d'un **thioester, l'acétyl-coA** et pas de CH_3COOH !

Il s'agit d'une **activation in vivo**, un thioester étant bien plus réactif qu'un acide.

♥ carboxylate \ll amide < ester < acide < **thioester** < anhydride < chlorure d'acide
 < : moins réactif

Thioester : **R-CO-S-R'**

effet +M faible car S appartient à la 3^{ème} période (charge $\delta+$ du C fonctionnel peu atténuée)

R'S⁻ très bon nucléofuge, $\text{pK}_A(\text{RSH}/\text{R'S}^-) = 13$ (rappel : R'O^- très bon nucléofuge, $\text{pK}_A = 16$)

FORMATION D'AMIDES

UTILISATION DE DÉRIVÉS ACTIVÉS : ACTIVATION EX SITU DE RCOOH

Exemple 1 : $\text{RCOCl} + 2 \text{NH}_3 = \text{RCONH}_2 + \text{NH}_4\text{Cl}$ 70%

Exemple 2 : $\text{MeCOOCOMe} + \text{PhNH}_2 = \text{MeCONHPh} + \text{MeCOOH}$ 90%

Conditions : présence d'une base ou d'un solvant basique pour piéger HZ
 ou bien amine en excès
 NH_3 en excès dans Exemple 1 ou solvant pyridine pour Exemple 2
 température ambiante

Caractéristiques : **quantitative, rapide, exothermique**

Mécanisme : $\text{A}_\text{N}+\text{E}$

la dernière étape explique pourquoi les amines tertiaires ne réagissent pas.

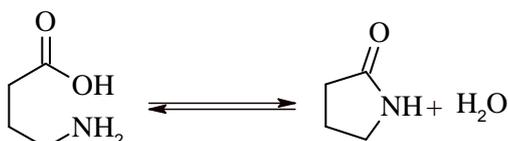
UTILISATION DE RCOOH

1^{ère} étape rapide et INEVITABLE : $\text{RCOOH} + \text{R}'\text{NH}_2 = \text{RCOO}^- + \text{R}'\text{NH}_3^+$

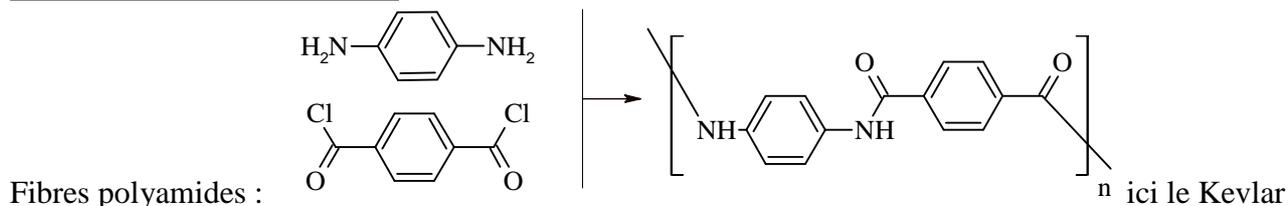
2^{ème} étape si on chauffe fortement : $\text{RCOO}^- + \text{R}'\text{NH}_3^+ = \text{RCONHR}' + \text{H}_2\text{O}$

Les produits doivent être thermostables ! Réaction lente, difficile, bref **à proscrire** !

LACTAMES = AMIDES CYCLIQUES



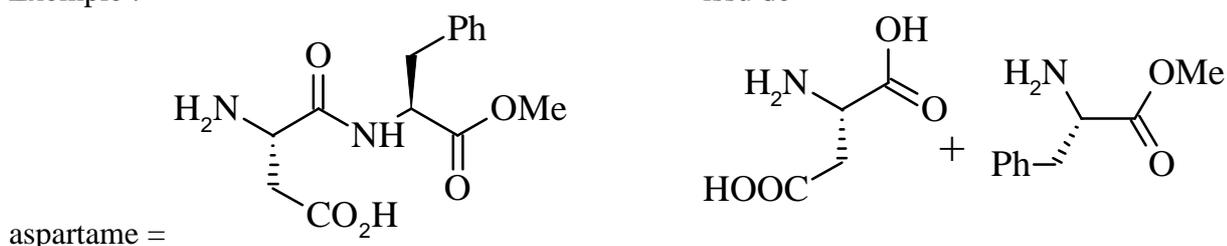
ASPECT INDUSTRIELS



ASPECTS BIOCHIMIQUES

Liaison peptidique : liaison amide entre deux amino-acides (Voir analyse documentaire n°2).

Exemple :



INTÉRÊT SYNTHÉTIQUE

Dans RNH₂ l'atome d'azote est très nucléophile, dans RCONHR' il l'est moins (doublet engagé dans la délocalisation).

HYDROLYSE des CHLORURES d'ACIDE et ANHYDRIDES

Vocabulaire :	réaction avec de l'eau (hydro) qui conduit à la <u>rupture</u> (lyse) d'une liaison covalente dans le composé organique
---------------	---

Chlorure d'acide : hydrolyse facile, l'air humide suffit
A_N+E
RCOCl sont des composés instables et difficiles à manipuler

Anhydrides : un peu moins réactifs donc plus faciles d'emploi surtout dans l'industrie

HYDROLYSE des ESTERS

HYDROLYSE ACIDE

C'est la réaction inverse de la réaction de Fischer.

Réaction **lente, non quantitative** et athermique.

Conditions opératoires : chauffage en milieu acide (H₂SO₄ ou APTS) et excès d'eau pour améliorer le rendement.

Mécanisme : A_N+E avec activation in situ (principe de microréversibilité).

Intérêt synthétique : faible mais retenir qu'un ester n'est pas stable en milieu acide et chaud.

HYDROLYSE BASIQUE : SAPONIFICATION

Bilan : $\text{RCOOR}' + \text{HO}^- = \text{RCOO}^- + \text{R}'\text{OH}$

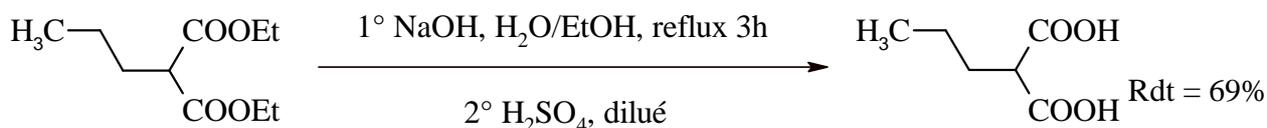
Caractéristiques : **quantitative** (voir mécanisme), **plus rapide** qu'en milieu acide

double effet du milieu basique : thermodynamique et cinétique

Conditions : présence de soude (NaOH) ou de potasse (KOH) à chaud

Mécanisme : $\text{A}_{\text{N}}+\text{E}$ et dernière étape quantitative

Aspect industriel : saponification des graisses pour former des savons



RÉACTION APPARENTÉE : TRANSESTÉRIFICATION

exercice : proposer un méchanisme pour la réaction entre $\text{EtCOOMe} + \text{EtO}^-$.

HYDROLYSE des AMIDES

Les amides étant moins réactives que les esters, il faut des conditions plus dures. Milieu acide ou basique concentr e et chauffage à reflux long.

HYDROLYSE ACIDE

Bilan : $\text{RCONH}_2 + \text{H}_2\text{O} + \text{H}^+ = \text{RCOOH} + \text{NH}_4^+$

M echanisme : $\text{A}_{\text{N}}+\text{E}$ avec activation in situ.

Peu intéressant !

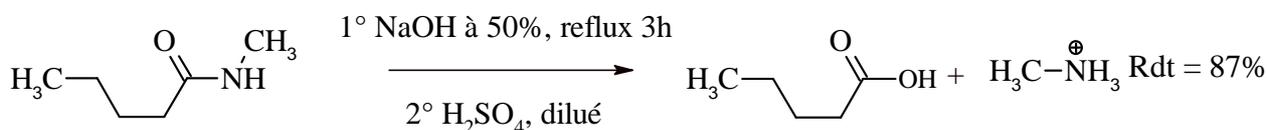
HYDROLYSE BASIQUE

Bilan : $\text{RCONH}_2 + \text{HO}^- = \text{RCOO}^- + \text{NH}_3$

Caractéristiques : **quantitative** (voir méchanisme), plus rapide qu'en milieu acide, **plus lente que pour ester**

Conditions : soude (NaOH) ou potasse (KOH)   chaud et concentr e

M echanisme : $\text{A}_{\text{N}}+\text{E}$ et dernière étape quantitative



CONCLUSION sur les ESTERS et les AMIDES

Ester = protection réciproque d'un alcool et d'un acide

Amide = protection réciproque d'une amine et d'un acide

Car on sait les former de façon quantitative et on sait les déprotéger également par hydrolyse basique.

Réviser la protection des alcools par un cétal, par un étheroxyde benzylique, un éther silylé...

ACTION des ORGANOMAGNÉSIENS sur les DÉRIVÉS d'ACIDE

PRINCIPE

Bilan formel : $\text{RCOZ} + \text{R}'\text{MgX} = \text{RCOR}' + \text{"ZMgX"}$

Mécanisme : $\text{A}_{\text{N}}+\text{E}$

Problème : formation d'une cétone plus ou moins réactive que RCOZ selon la nature de Z.

Constat expérimental : ♥ ester < cétone < chlorure d'acide

CHLORURE D'ACIDE

La cétone formée est moins réactive donc en travaillant à **basse température** (Contrôle cinétique) et en **mélange équimolaire** des réactifs :

$\text{RCOCl} + \text{R}'\text{MgX} = \text{RCOR}' + \text{"ClMgX"}$

Si on met un **excès de R'MgX**, la cétone réagit par A_{N} et forme, après hydrolyse douce acide, un **alcool tertiaire** : $\text{RR}'_2\text{COH}$.

ESTER

La cétone formée est plus réactive donc dès qu'elle est formée elle réagit avec R'MgX restant.

En **mélange équimolaire** des réactifs, on obtient, après hydrolyse douce acide, un mélange d'**ester restant** et d'**alcool tertiaire** : $\text{RR}'_2\text{COH}$.

Si on met un **excès de R'MgX**, on obtient, après hydrolyse douce acide, uniquement l'**alcool tertiaire** : $\text{RR}'_2\text{COH}$.

CONCLUSION : SYNTHÈSE MAGNÉSIENNE D'ALCOOLS

alcool primaire : $\text{R}-\text{CH}_2-\text{OH} \quad \Leftarrow \quad \text{RMgX} + \text{H}_2\text{CO}$

alcool secondaire : $\text{R}^1\text{R}^2\text{CHOH} \quad \Leftarrow \quad \text{R}^1\text{MgX} + \text{R}^2\text{CHO} \quad \text{ou} \quad \text{R}^2\text{MgX} + \text{R}^1\text{CHO}$

alcool tertiaire : $\text{R}^1\text{R}^2\text{R}^3\text{COH} \quad \Leftarrow \quad \text{R}^1\text{MgX} + \text{R}^2\text{R}^3\text{CO} \quad (3 \text{ possibilités})$

alcool tertiaire avec 2 substituants IDENTIQUES : méthode précédente ou



rappel : $R-COOH \leftarrow RMgX + CO_2$

RÉDUCTION des ACIDES et des ESTERS

ÉCHELLE D'OXYDORÉDUCTION

	alcane	Halogéno-alcane Alcool Amine Alcène	Aldéhyde Cétone Cétal Alcyne	Acides carboxyliques Ester Amide Chlorure d'acide <i>Nitrile</i>	Dioxyde de carbone
fonction	0	monovalente	divalente	trivalente	tétravalente

RÉDUCTEURS TYPES : LES HYDRURES

Hydrures alcalins : NaH ou KH ou LiH, structure ionique, contient H^-
 peu nucléophile car peu polarisable, surtout basique
 rappel : $ROH + H^- = RO^- + H_2$ (synthèse de Williamson à revoir)
 $pK_A(H_2/H^-) = 35-40$

Hydrures complexes : $NaBH_4$ tétrahydruoborate de sodium (borohydrure de Na)
 $AlLiH_4$ tétrahydruroaluminat de lithium
 structure covalente, liaison métal- $H^{\delta-}$ polarisée
 équivalents de H^- peu basique et nucléophile.

$NaBH_4$ dans EtOH : **réducteur doux** chimiosélectif des aldéhydes et cétones
 $AlLiH_4$ dans THF ou éther sec : **réducteur fort** qui réduit à peu près toutes les fonctions organiques ; étape d'hydrolyse acide à la fin.

Borane : BH_3 , hydrure covalent
 solvant base de Lewis pour stabiliser la lacune (THF, Et_2O , DMS...)

RÉDUCTION DES ESTERS EN ALCOOLS

Principe : $R-CO-OR' \rightarrow R-CH_2OH + R'OH$

Conditions opératoires : $AlLiH_4$ dans THF sec suivie d'hydrolyse douce acide

Mécanisme simplifié : tout se passe comme si on avait H^-

A_N+E suivie par A_N puis hydrolyse douce à froid

Mécanisme réel : formation d'ions complexes, les éléments Al et Li interviennent

Stoechiométrie : une fonction ester consomme 2 H⁻ donc il faut 0,5 eq de AlLiH₄ en théorie ; en réalité on met toujours un excès de réducteur.

RÉDUCTION DES ESTERS EN ALDÉHYDES

Méthode indirecte :

réduction de RCOOR' en R-CH₂OH par AlLiH₄ dans THF sec suivie d'hydrolyse douce acide

oxydation contrôlée de R-CH₂OH en aldéhyde RCHO par CrO₃ + pyridine (réactif de Sarrett)

Hydruure encombré DIBAL-H :

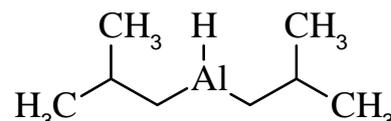
hydruure de diisobutylaluminium, Al(iBu)₂H

plus sélectif que AlLiH₄

1 équivalent introduit, solvant apolaire (toluène) et - 60°C

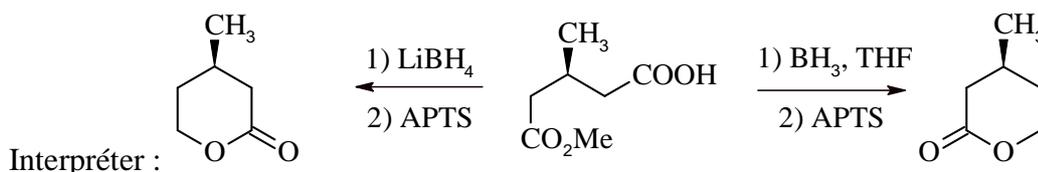
en solvant polaire (THF) et à Température ambiante on réduit jusqu'à l'alcool.... :(

R-CO-OR' → R-CHO + R'OH



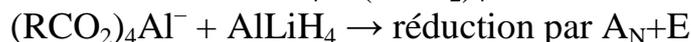
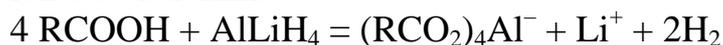
Il existe bien d'autres hydruures donc..... adaptez-vous !

Réactivité décroissante →			
AlH ₄ ⁻ , Li ⁺	BH ₄ ⁻ , Li ⁺	BH ₄ ⁻ , Na ⁺	NCBH ₃ ⁻ , Na ⁺
Al(Me ₃ CO) ₄ ⁻ , Li ⁺	AlH ₂ (OCH ₂ CH ₂ OMe) ₂ ⁻ , Li ⁺ ou RED-AL	Al(iBu)₂H ou DIBAL-H	
	BH(CH ₂ CHMe ₂) ₂ ⁻ , Li ⁺ ou L selectride		



RÉDUCTIONS DES ACIDES EN ALCOOLS

Emploi de AlLiH₄ **difficile** : réaction violente de type acide-base puis réduction lente de l'aluminate



Méthode indirecte : RCOOH → RCOOR' → R-CH₂OH avec AlLiH₄

Action du borane : BH₃ réduit les acides en alcools primaires

BH₃ ne réduit pas les esters ni les carbonyles

chimiosélectivité

Méthode exclue si présence de C=C

