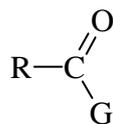




CHAPITRE 5

ACIDES CARBOXYLIQUES ET FONCTIONNALITÉS DÉRIVÉES

Dans les chapitres précédents, nous avons déjà rencontré ces composés symbolisés par la formule générale



| <i>classe de composé</i> | <i>nature de G</i> | <i>formule</i> |
|--------------------------|--------------------------------|---|
| acide carboxylique | OH | R – CO – OH |
| ester | OR ₁ | R – CO – OR ₁ |
| anhydride | O – CO – R ₁ | R – CO – O – CO – R ₁ |
| amide | NR ₁ R ₂ | R – CO – NR ₁ R ₂ |
| halogénure d'acyle | halogène (Cl) | R – CO – Cl |

Les nitriles de formule générale R – C ≡ N sont aussi considérés comme des dérivés des acides carboxyliques car ils sont obtenus par déshydratation des amides issus de l'ammoniac.

Tous ces composés insaturés, possédant un atome de carbone plus ou moins électrophile, pourront subir des réactions d'addition nucléophile, en général suivie d'élimination.

1. PRÉSENTATION GÉNÉRALE

1.1. Nomenclature

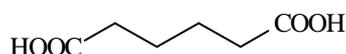
Acides carboxyliques

Les acides carboxyliques comportent dans leur structure le *groupe carboxyle* COOH. Il convient de remplacer progressivement la dénomination triviale de nombreux composés par leur nomenclature systématique (de nombreux acides carboxyliques ont été isolés de sources naturelles et leurs noms s'inspirent de leur origine, sans faire allusion à leur structure).

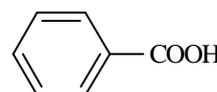
Le nom d'un acide carboxylique à chaîne principale aliphatique ne comportant pas de groupe caractéristique prioritaire sur le groupe carboxyle est obtenu en faisant suivre le mot *acide* par un adjectif formé en remplaçant, dans le nom de l'alcane correspondant, la désinence *-ane* par *-anoïque*. L'atome de carbone appartenant au groupe carboxyle est compté dans la chaîne. Ainsi l'acide aliphatique à trois atomes de carbone porte-t-il le nom d'acide propanoïque.

S'il s'agit d'un polyacide, la désinence *-oïque* est précédée du préfixe multiplicatif correspondant et le « e » de *-ane* n'est pas éliminé.

Lorsque le groupe carboxyle est fixé sur un cycle (aromatique ou non), le nom de l'acide est obtenu en faisant suivre le mot *acide* par un adjectif formé avec le nom du composé cyclique et le suffixe *carboxylique*.



acide hexanedioïque (adipique)



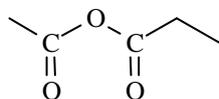
acide benzèncarboxylique (benzoïque)

Chlorures d'acyle

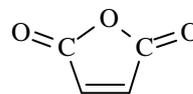
Un *chlorure d'acyle* (ou *d'alcanoyle*), ou plus généralement un halogénure d'acyle (en pratique, seuls les chlorures sont utilisés), est obtenu en remplaçant formellement le groupe hydroxy par un atome de chlore. Ainsi, le composé de structure H_3CCOCl est le chlorure d'éthanoyle (ou chlorure d'acétyle).

Anhydrides d'acides

Les anhydrides dérivent des acides carboxyliques par déshydratation de deux molécules d'acides, identiques ou non. Leur nom est obtenu en faisant suivre le mot *anhydride* des adjectifs caractéristiques des acides, dans l'ordre alphabétique. Les anhydrides cycliques conservent en général le nom trivial de l'acide d'origine. Indiquons que les anhydrides non symétriques n'ont guère d'intérêt en synthèse.



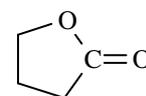
anhydride éthanoïque propanoïque



anhydride maléique (butènedioïque)

Esters

Ces composés sont des ...oates d'alkyle (ou d'aryle). Ainsi l'ester obtenu à partir de l'acide méthanoïque (acide formique) et de l'éthanol est le méthanoate d'éthyle (ou formiate d'éthyle). Les esters cycliques sont appelés *lactones*. Le nombre de chaînons du cycle est indiquée par une lettre grecque β (4), γ (5) ou δ (6).



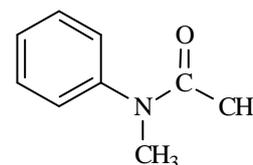
2-oxacyclopentanone ou butano-4-lactone ou γ -butyrolactone

Amides

Les amides sont préparés à partir des amines et des acides carboxyliques (du moins formellement). Leur nomenclature est tout à fait analogue à celle des amines.

Considérons un amide non substitué sur l'atome d'azote, comme $\text{Et}-\text{CONH}_2$: son nom est obtenu en remplaçant la désinence *-oïque* (ou *-ique* en nomenclature triviale) dans le nom de l'acide correspondant par la désinence *-amide*. Il s'agit donc ici du propanamide.

Les amides substitués sur l'atome d'azote sont nommés comme les amines dont ils dérivent. Ainsi, ci-contre, est représenté le *N*-méthyl-*N*-phényléthanamide ou *N*-méthylacétanilide.



NOTE : les amides cycliques sont des lactames.

Nitriles

En nomenclature systématique, le nom du composé est obtenu en ajoutant au nom du composé le suffixe *-nitrile*. L'atome de carbone du groupe $(\text{C})\equiv\text{N}$ est alors pris en compte dans la chaîne principale du composé. Par exemple $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CN}$ est le propanenitrile.

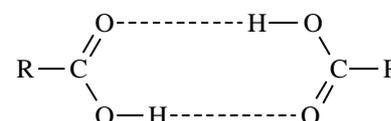
Dans le cas où il n'est pas le groupe prioritaire, le groupe $\text{C}\equiv\text{N}$ est considéré comme un substituant et il figure dans le nom par le préfixe *cyano-*.

1.2. Propriétés physiques

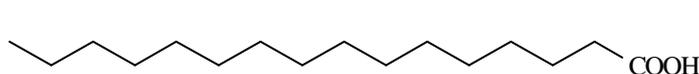
Acides carboxyliques

Les acides carboxyliques sont des liquides ou des solides fortement associés par liaison *hydrogène*. En raison de la présence du groupement carbonyle adjacent, cette liaison *hydrogène* est plus polaire, donc plus forte, que dans les alcools correspondants. Les acides carboxyliques sont solubles dans les solvants polaires, notamment, pour les premiers termes, dans l'eau (la miscibilité à l'eau est totale pour les acides à moins de cinq atomes de carbone). Ils ont par conséquent, comme les alcools, des températures de fusion et de vaporisation élevées. Ainsi, l'acide éthanoïque pur — baptisé acide éthanoïque *glacial* — se solidifie à 17 °C.

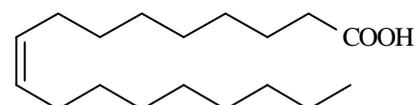
Dans les solvants non protogènes et en phase gazeuse, nous observons la formation de dimères (figure ci-contre) dont la cohésion est assurée par deux liaisons *hydrogène*.



Les acides à longue chaîne (*dénommés acides gras*), comme l'acide palmitique ou l'acide oléique, existent à l'état naturel sous forme d'esters du glycérol (voir la sous-section *esters*) et sont insolubles dans l'eau. Les carboxylates de sodium ou de potassium donnent des savons (micelles).



acide palmitique (hexadécanoïque)



acide oléique ou (Z)-octadéc-9-énoïque

Signalons enfin que les premiers termes, relativement volatils, ont des odeurs pour le moins désagréables : l'acide butanoïque (butyrique) tire son nom de l'odeur du beurre rance, l'acide valérique (pentanoïque) est issu de la valériane et l'acide isovalérique (3-méthylbutanoïque) dégage une odeur de très vieille chaussette sale...

Chlorures d'acyles et anhydrides d'acides carboxyliques

Ces composés ne peuvent pas présenter d'associations par liaison *hydrogène* et, par conséquent, ont des propriétés physiques « ordinaires ». Ils sont en particulier bien plus volatils que les acides correspondants. Les premiers termes ont des odeurs très désagréables et sont lacrymogènes (chlorure d'éthanoyle, chlorure de benzoyle). Ils se décomposent en présence d'eau, surtout les chlorures d'acyle qui « fument » à l'air en donnant avec la vapeur d'eau un brouillard de chlorure d'hydrogène. Ils réagissent violemment avec l'eau.

- REMARQUE : le chlorure de méthanoyle n'est pas stable, il se décompose spontanément en monoxyde de carbone CO et chlorure d'hydrogène HCl.

Esters

Les esters sont en général assez volatils et insolubles dans l'eau (ils ne donnent pas de liaison *hydrogène*). Ces composés polaires sont solubles dans la majorité des solvants organiques. Les premiers termes ont une odeur fruitée : l'éthanoate de 3-méthylbutyle et le propanoate de 2-méthylpropyle sont des composants respectivement de l'arôme de banane et de celui du rhum. Les esters sont en général de bons solvants (l'acétate d'éthyle est utilisé comme dissolvant des vernis à ongles).

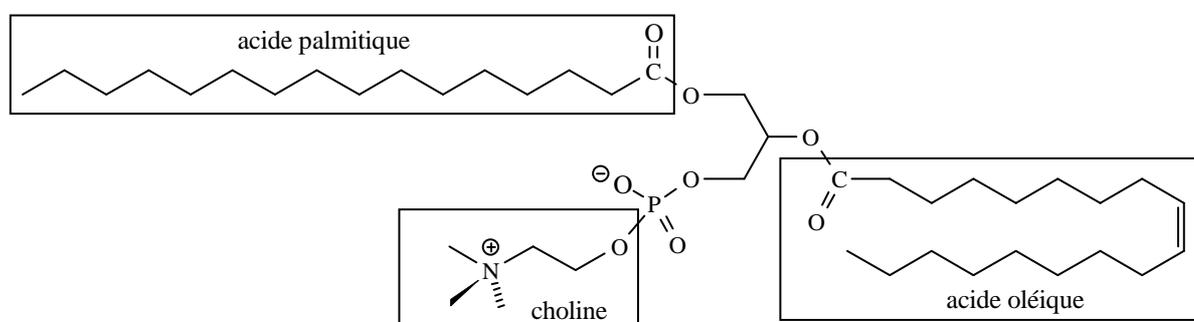


Figure 5.1 – Structure de la palmitoyloléoylphosphatidylcholine

Les esters existent aussi à l'état naturel sous forme de *triglycérides*, triesters d'acides gras et du glycérol (propane-1,2,3-triol), constituants des lipides végétaux et animaux.

On les trouve aussi sous forme de *phospholipides*, constituants des membranes des cellules, par exemple la palmitoyl-oléoylphosphatidylcholine [*figure 5.1*] qui est un phosphoglycéride. Ils forment des micelles ou des bi-couches lipidiques, par association des têtes apolaires.

Amides

Mis à part les amides *N,N*-disubstitués, tous ces composés sont associés par liaison *hydrogène*. Ce sont donc des liquides ou des solides, à haute température d'ébullition. Le *N,N*-diméthylméthanamide (ou plus communément *N,N*-diméthylformamide, en abrégé DMF) est un solvant polaire non protogène.

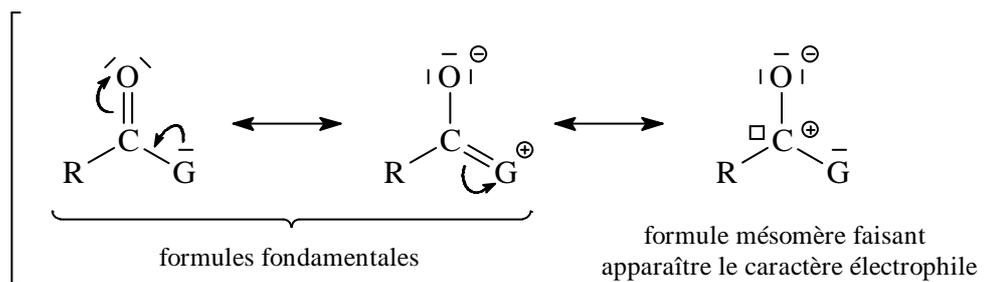
Nitriles

Les nitriles sont des liquides fortement polaires : l'acétonitrile $\text{H}_3\text{C}-\text{C}\equiv\text{N}$ est un excellent solvant des composés polaires comme apolaires. Leur odeur d'amande amère rappelle celle du cyanure d'hydrogène $\text{HC}\equiv\text{N}$, composé gazeux extrêmement toxique, mortel à la dose de quelques ppm dans l'atmosphère.

1.3. Structure géométrique et électronique du groupe C(O)G

Le groupe carbonyle de $\text{R}-\text{CO}-\text{G}$ étant plan, il est clair que le premier atome X du groupe G est dans le plan du carbonyle. L'expérience montre que le ou les atome(s) immédiatement lié(s) à ce dernier (notés $\underline{\text{X}}$) sont eux aussi dans le plan.

L'application des règles de Gillespie laissant penser à un environnement pyramidal dans le groupe G (par exemple pour les amides, c'est donc qu'il existe une délocalisation électronique marquée dans la molécule, ce que nous traduisons par l'écriture de formules mésomères à poids statistique notable.



La délocalisation électronique stabilise la structure plane, si les effets stériques ne sont pas prédominants, la molécule sera plane.

- REMARQUE : en résonance magnétique nucléaire du noyau d'hydrogène, il est possible de mettre en évidence la délocalisation électronique dans les *N,N*-diméthylalcanamides. En effet, à basse température, deux signaux distincts sont observés pour les noyaux d'hydrogène des groupes méthyle, ce qui montre que la rotation n'est pas libre autour de la liaison $\text{C}-\text{N}$.

1.4. Réactivité des acides et des dérivés d'acides

Comme le groupe caractéristique contient un système polarisé insaturé, nous

pouvons prévoir, comme pour les composés carbonylés, des réactions *d'addition nucléophile* (suivie ou non d'élimination) et des réactions de *réduction*. Un éventuel atome d'hydrogène porté par l'atome de carbone en α du groupe carbonyle, comme pour les composés carbonylés, est doté d'une acidité notable et nous envisageons, en fin de chapitre, une réaction mettant en jeu la substitution d'un tel atome d'hydrogène.

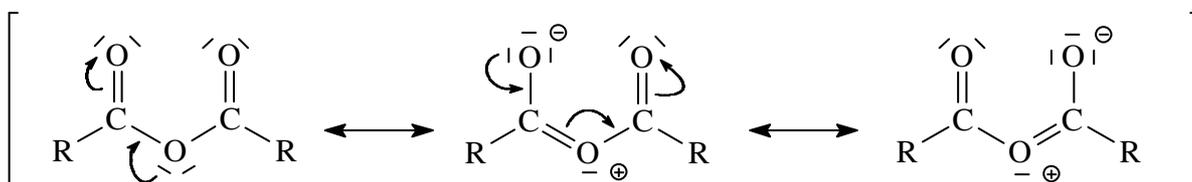
Caractère électrophile du groupe carbonyle

Tous les composés étudiés sont électrophiles. Le caractère électrophile de l'atome de carbone dépend de la nature du groupe G et l'ordre expérimental de réactivité des dérivés d'acides, vis-à-vis de réactifs nucléophiles, a été déterminé (le signe < signifie *moins réactif que*) : il décroît du chlorure d'acyle jusqu'à l'ion carboxylate.

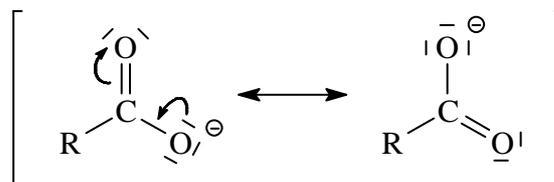
carboxylate << amide < acide carboxylique < ester < anhydride d'acide < chlorure d'acyle

Nous pouvons fournir une interprétation de ces résultats dans le modèle des effets électroniques : tous les groupes G considérés comportent au moins un atome électronégatif et sont, par conséquent, électroattracteurs par effet inductif. Mais ils exercent aussi un effet mésomère donneur, ce dont rend compte l'écriture des formules mésomères précédentes.

Le chlore est plus électronégatif que l'oxygène, lui-même plus électronégatif que l'azote et il est par conséquent le moins bon donneur par effet mésomère. En ce qui concerne l'anhydride, nous pouvons écrire des formules mésomères où la répartition de charges est « contrariée » : le second groupe carbonyle, jouant un effet attracteur, diminue quelque peu le caractère donneur de l'atome d'oxygène par rapport à l'ester, ce qui rend l'anhydride relativement électrophile.



Dans l'ion carboxylate la délocalisation électronique est extrême. Nous pouvons prévoir que ce sera lui le moins électrophile des dérivés d'acide puisqu'il porte une charge négative.



NOTE : cette propriété a déjà été observée.

Un organomagnésien n'attaque pas un ion carboxylate, il faut faire réagir un organolithien, bien plus virulent, pour espérer observer une addition nucléophile.

Tous ces résultats sont bien en cohérence avec l'ordre expérimental de réactivité électrophile des composés considérés.

NOTE : le caractère électrophile du carbonyle s'explique, dans le modèle des orbitales frontières, par la présence d'une orbitale vide, de type π^* , d'énergie élevée. Nous savons que plus l'énergie de cette orbitale est grande, plus le composé est électrophile. Malheureusement, l'ordre des énergies obtenu par un calcul élémentaire de type Hückel n'est pas compatible avec les données expérimentales.

Caractère insaturé des composés

Tous les dérivés d'acides peuvent subir, comme nous venons de le voir, une attaque nucléophile qui se traduit, en raison de leur caractère insaturé, par une *addition du nucléophile* sur le groupe $C=O$, *suivie ou non d'élimination*. Nous avons ainsi rencontré, dans le cours de première année, l'addition des organomagnésiens sur les esters et les chlorures d'acyle.

Insaturés, ces composés peuvent aussi être réduits – en général dans des conditions assez draconiennes – en alcool pour ce qui est des dérivés purement oxygénés, en amine pour les dérivés azotés. Il est difficile de stopper la réduction au stade intermédiaire de l'aldéhyde.

Réactivité complémentaire

Les acides carboxyliques présentent, en plus des réactivités que nous venons d'évoquer, une acidité notable (le pK_A du couple mis en jeu est inférieur à 5) et une propension plus ou moins grande à se décarboxyler (c'est-à-dire à perdre du dioxyde de carbone) notamment s'il existe, en position β du groupe carboxyle, un groupe accepteur d'électrons.

Par ailleurs, la présence d'un doublet non liant sur l'atome d'oxygène (et sur l'atome d'azote du groupe $C\equiv N$) confère à toutes ces espèces un caractère basique au sens de Lewis comme au sens de Brønsted, qui permet une catalyse acide des réactions d'addition nucléophile.

1.5. Propriétés spectroscopiques

En RMN 1H , l'atome d'hydrogène du groupe carboxyle possède un déplacement chimique très élevé, de l'ordre de 11 ppm. Après ajout à l'échantillon « d'eau lourde » D_2O , le signal disparaît à cause d'un échange rapide avec un atome de deutérium. D'autre part, le groupe carboxyle exerce un effet déblindant sur les protons liés aux atomes de carbone voisins. Il en est de même pour tous les groupes $C(O)-G$.

Le spectre IR d'un acide carboxylique fait apparaître une bande de vibration d'élongation de la liaison $O-H$ vers 3100 cm^{-1} , extrêmement large puisqu'elle s'étend fréquemment de 3300 cm^{-1} à 2500 cm^{-1} . La largeur de cette bande est due à l'existence des espèces dimérisées et aux différentes possibilités de liaison *hydrogène*. Il faut noter aussi la présence d'une bande d'absorption vers 1710 cm^{-1} , caractéristique de la vibration d'élongation de la liaison $C=O$. Le spectre d'absorption IR de l'acide non-2-énoïque est représenté sur la figure 5.2.

Les dérivés oxygénés d'acide carboxylique, possédant une liaison double $C=O$, sont caractérisés par l'existence d'une bande d'absorption IR vers 1700 cm^{-1} , pouvant se situer jusqu'à 1800 cm^{-1} pour les anhydrides d'acide.

Signalons également la vibration d'élongation caractéristique de la triple liaison $C\equiv N$ des nitriles, vers 2200 cm^{-1} .

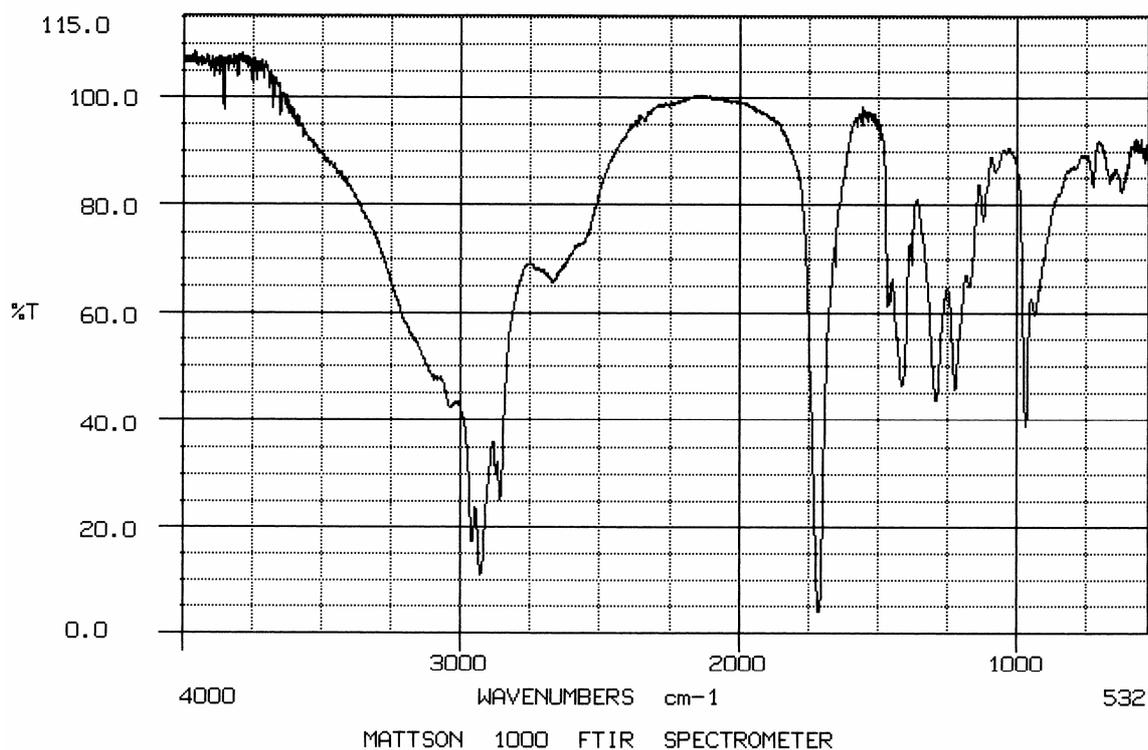


Figure 5.2 – Spectre IR de l'acide non-2-énoïque

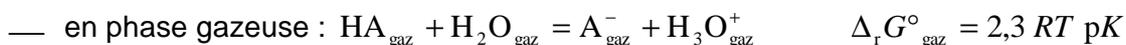
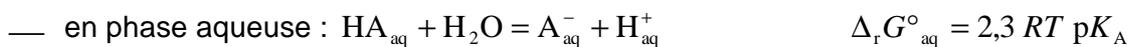
2. ACIDO-BASICITÉ DES ACIDES CARBOXYLIQUES

2.1. Acidité des acides carboxyliques

Les problèmes d'acidité en chimie organique sont des problèmes délicats auxquels nous nous sommes déjà heurtés, notamment lors de l'étude de la basicité comparée des amines. Nous avons constaté qu'il fallait absolument différencier les phénomènes en milieu aqueux des phénomènes en phase gazeuse.

Partant de données expérimentales suffisamment complètes, nous pourrions essayer de rationaliser des ordres d'acidité aussi bien en phase gazeuse – où les effets électroniques, s'ils interviennent, doivent se révéler – qu'en phase aqueuse, où les phénomènes de solvatation jouent un très grand rôle.

Nous nous proposons d'étudier le passage de la forme HA à la forme A^- , qui se traduit par les grandeurs thermodynamiques associées aux équations bilans :



Résultats expérimentaux

À une température de 25 °C, la valeur du $\text{p}K_A$ du couple HA/A^- est voisine de 5 :

les acides carboxyliques sont des acides faibles en solution aqueuse, quantitativement déprotonés en milieu basique aqueux. L'examen des données thermodynamiques complètes (entropie et enthalpie standard de réaction) montrerait que la température a une grande influence sur l'acidité, notamment en phase aqueuse. En particulier, l'ordre d'acidité peut être inversé quand la température varie. Il est donc clair que *le terme entropique doit être important*.

Les données complètes permettent de dégager plusieurs points intéressants :

— de façon générale, en solution aqueuse, les termes entropiques sont bien plus importants que les termes enthalpiques.



ATTENTION ! Il est donc tout à fait illusoire de vouloir corrélérer les variations de pK_A avec les enthalpies standard des réactions d'ionisation, liées aux différences d'enthalpie standard de dissociation des liaisons.

— en revanche, en phase gazeuse, les effets entropiques sont pratiquement négligeables.

— les ordres d'acidité ne sont pas du tout les mêmes en phase gazeuse et en phase aqueuse : la solvatation joue donc un rôle essentiel.

NOTE : l'interprétation de ces résultats est délicate et dépasse le cadre de notre programme.

Application : isolement d'un acide carboxylique

Comme nous l'avons vu, les acides carboxyliques sont solubles en solution aqueuse basique, sous forme d'ions carboxylate aisément solvatés par liaison hydrogène. Nous disposons donc d'un moyen élégant d'extraction d'un acide carboxylique d'un brut réactionnel, puisque le traitement de celui-ci par une solution aqueuse de soude permet d'obtenir dans la phase aqueuse l'ion carboxylate. Il suffit de rendre le milieu acide pour régénérer l'acide qui, souvent, précipite. Si ce n'est pas le cas, une extraction avec un solvant organique polaire permet de séparer l'acide de la phase aqueuse.

2.2. Basicité des acides carboxyliques

Cette basicité est très faible : le pK_A du couple acide protoné/acide est de l'ordre de -6 . La protonation quantitative ne sera observée que dans un solvant moins basique que l'eau comme l'acide sulfurique pur.

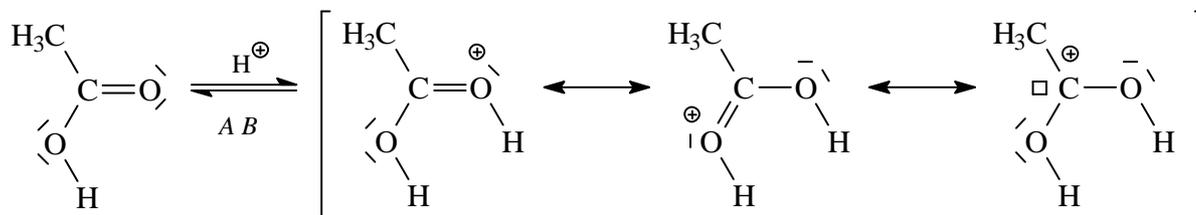
Néanmoins, en solution aqueuse acide, l'acide carboxylique existe sous forme protonée, de façon très limitée bien sûr mais, comme le groupe carboxyle protoné est bien plus électrophile que le groupe carboxyle, l'acide protoné réagit beaucoup plus vite avec un nucléophile que l'acide libre. Ce phénomène entraîne un déplacement dynamique de l'équilibre défavorable – mais instantanément établi – de protonation. Ainsi, finalement, toutes les molécules d'acide auront réagi sous forme protonée.

La protonation est extrêmement rapide (du fait de la solvatation de l'acide par la liaison hydrogène avec l'eau) et se fait presque systématiquement sur l'atome d'oxygène du groupe carbonyle. Deux modes de justification de cette régiosélectivité sont envisageables :

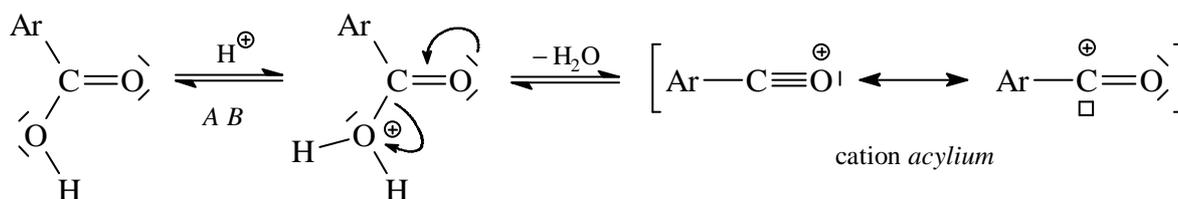
— l'un fondé sur le modèle des orbitales frontières : la HO du système d'électrons qui, comme dans le cas du méthanal, n'est pas une orbitale du système π ,

possède un plus gros coefficient sur l'atome d'oxygène doublement lié (elle ressemble beaucoup à une orbitale p non liante de cet atome),

- l'autre fondé sur le modèle de la mésomérie : nous pouvons écrire deux formules mésomères de poids comparables pour l'acide conjugué du carbonyle, ne faisant pas apparaître de lacune électronique :



- REMARQUE : dans certains cas, la protonation peut avoir lieu sur l'atome d'oxygène du groupe hydroxy. Ainsi peut-il se former un *cation acylium* très réactif, que nous rencontrerons dans l'étude de l'acylation des composés aromatiques.



Sur le schéma, Ar désigne un noyau benzénique substitué, car cette réaction n'est observée que sur certains acides très encombrés, en particulier des acides benzoïques 2,6-disubstitués.

NOTE : les acides carboxyliques purs, anhydres, sont des solvants amphotères. Nous pouvons réaliser dans l'acide éthanoïque des réactions acide-base, comme dans l'eau. Puisque l'acide carboxylique est moins basique que l'eau, il permet de différencier des acides forts en solution aqueuse, en évitant leur nivellement sous forme d'ions hydrogène. Ainsi peut-on y différencier le chlorure d'hydrogène de l'acide sulfurique.

3. PASSAGE AUX DÉRIVÉS D'ACIDES CARBOXYLIQUES

3.1. Principes

Le schéma général de la synthèse consiste à remplacer le groupe hydroxyle OH par un groupe G. Il s'agit d'un *bilan de substitution*, réalisée par la séquence *addition nucléophile-élimination*. Mais l'ion hydroxyde est un trop mauvais groupe partant et la réaction ne se fait jamais directement : il faut, dans tous les cas, *améliorer la qualité nucléofuge du groupe hydroxy*, comme nous l'avons vu dans le cas des réactions effectuées sur les alcools. Par exemple, nous nous plaçons en présence d'un acide de Lewis ou de Bronsted – c'est le cas pour l'estérification – ou nous changeons de groupe partant, toujours comme pour les alcools.

En outre, les nucléophiles étant souvent basiques, la réaction acide-base entre l'acide et le réactif, qui transforme l'acide en carboxylate – très peu électrophile – et le

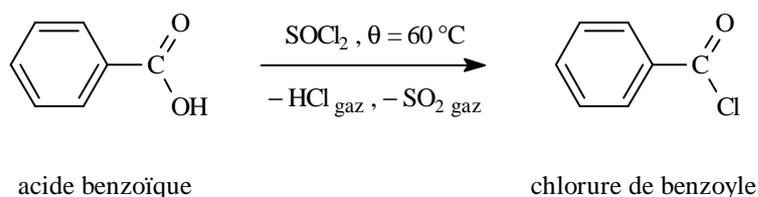
nucléophile en espèce protonée – qui n'est plus nucléophile – est souvent compétitive. Ajoutons que la réaction n'est pas toujours quantitative.

C'est pourquoi nous utilisons souvent, pour le passage de l'acide aux fonctionnalités dérivées, un composé intermédiaire plus réactif que l'acide lui-même, qui est le *chlorure d'acyle* (ou l'anhydride correspondant, dans certains cas simples).

3.2. Passage au chlorure d'acyle

Comme pour le passage d'un alcool à un dérivé halogéné, nous avons recours aux agents halogénants : le chlorure de thionyle SOCl_2 et les chlorures de phosphore, PCl_5 et éventuellement PCl_3 . Dans la majorité des cas, le chlorure de thionyle est le réactif de choix, pour des raisons pratiques car ce réactif ne donne pas de sous-produits autres que des gaz.

Le bilan de la transformation s'écrit, sur l'exemple de la synthèse du chlorure de benzoyle :

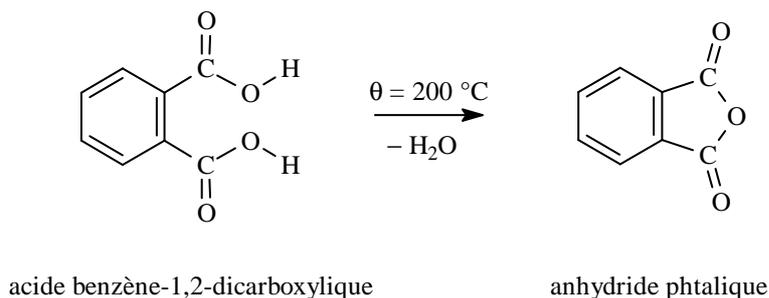


Du point de vue pratique, l'acide carboxylique est mélangé avec le chlorure de thionyle en léger excès. Quelques gouttes de DMF (qui sert de catalyseur) sont ajoutées. Après réaction à une température voisine de 60°C , l'excès de chlorure de thionyle est évaporé sous pression réduite, puis le chlorure d'acide carboxylique est distillé. Il faut travailler sous une hotte, ou prévoir des pièges pour les gaz qui s'échappent, par exemple un barboteur à soude concentrée puisque les deux gaz sont à caractère acide.

Avec PCl_5 et PCl_3 il se forme respectivement l'oxychlorure de phosphore OPCl_3 et l'acide phosphoreux H_3PO_3 . Le chlorure de thionyle est l'agent de chloration le plus utilisé pour les acides carboxyliques aliphatiques. Le pentachlorure de phosphore n'est utilisé que pour des acides carboxyliques aromatiques peu réactifs, dont les noyaux sont substitués par des groupes fortement électro-attracteurs.

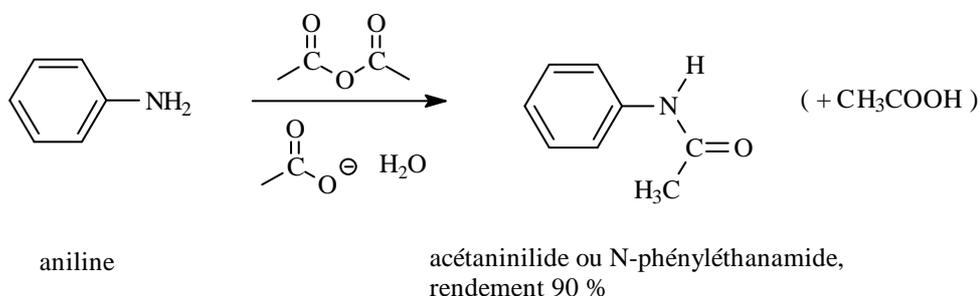
3.3. Passage à l'anhydride d'acide carboxylique

Voici un exemple de cette transformation :



⚡ L'hydrolyse de l'anhydride est plus lente que l'acylation de l'amine, ce qui permet d'opérer en présence d'eau.

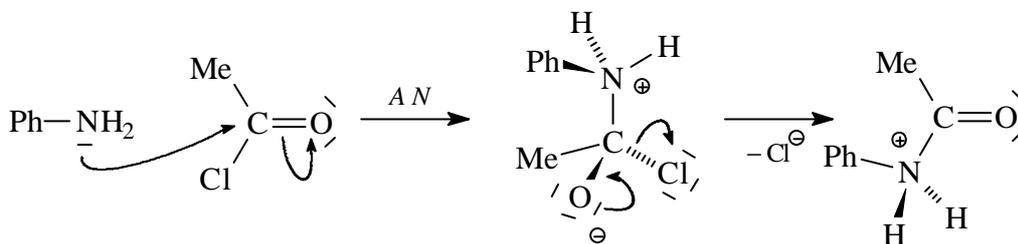
— soit un équivalent molaire d'amine et un équivalent molaire de base non acylable, par exemple une *amine tertiaire* comme la triéthylamine ou la pyridine, ou de l'acétate de sodium en milieu aqueux ⚡, comme le montre le bilan suivant :



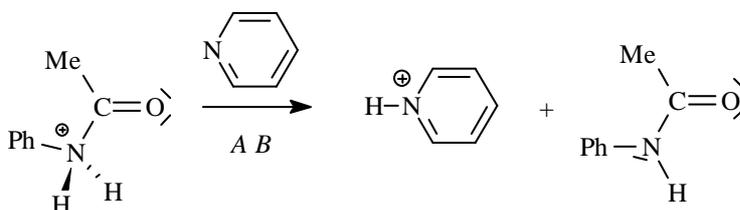
NOTE : l'acylation directe d'une amine par un acide carboxylique est difficile à réaliser. En effet, la réaction acide-base de Brønsted entre l'acide et l'amine conduit à la formation du carboxylate d'ammonium. Ainsi disparaissent à la fois le caractère nucléophile de l'amine et le caractère déjà faiblement électrophile de l'acide. Néanmoins, à haute température et sous pression, la réaction est réalisable, mais les conditions sont très dures et ne peuvent raisonnablement être utilisées en chimie fine. Elle fait intervenir le résidu de formes acide et amine encore présent.

Mécanisme de la réaction

Il s'agit d'une *addition nucléophile* de l'amine sur l'atome de carbone électrophile du dérivé d'acide, suivie d'une élimination.



L'ion acylammonium subit ensuite une réaction acide-base de Brønsted (notée *AB* sur le schéma) pour conduire à l'amide, comme le montre le schéma suivant :

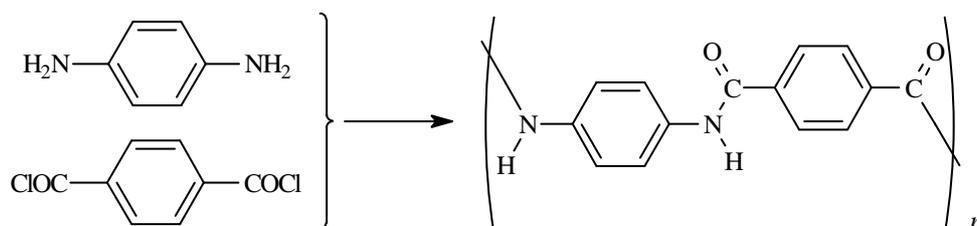


Nous comprenons dès lors pourquoi les amines tertiaires ne sont pas acylables, l'ion acylammonium formé n'ayant pas la possibilité de perdre un ion hydrogène. Il se décompose alors en amine et en acide par le chemin inverse, si le milieu contient de l'eau.

L'étape déterminante du mécanisme est l'addition nucléophile, mais elle est déjà très rapide (et facile) car le chlorure d'acide est très électrophile. Le départ de l'ion chlorure est facile car il est un assez bon groupe partant (il est faiblement basique et la liaison C–Cl est suffisamment polarisable). En outre, l'intermédiaire portant sur un même atome de carbone trois atomes électronégatifs, est thermodynamiquement instable vis-à-vis des produits obtenus.

NOTE : les ions acylammonium sont proposés comme intermédiaires réactionnels dans le mécanisme de l'acylation des amines en présence d'amine tertiaire. En effet, l'ion acylammonium est encore plus électrophile que le chlorure d'acide et il y a alors *catalyse nucléophile* par l'amine tertiaire.

- REMARQUES : 1) l'acylation d'une diamine par un dichlorure d'acide conduit à la formation d'un polyamide par une réaction de polymérisation. Par exemple, le Kevlar™ est préparé selon le schéma suivant :

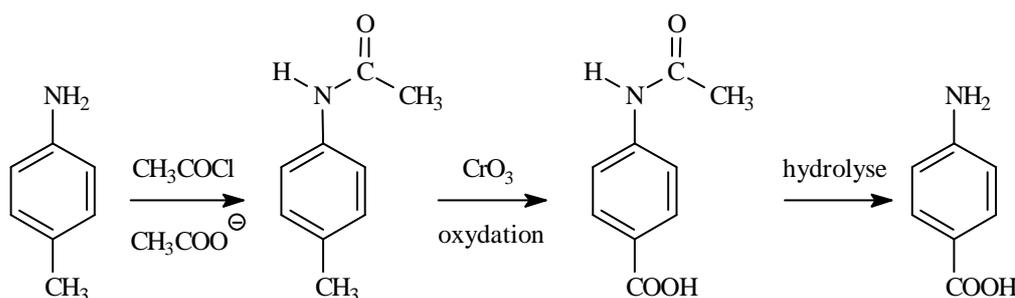


Les propriétés mécaniques remarquables de ce polymère sont dues, entre autres, au caractère rigidifié de son squelette qu'entraîne la conjugaison étendue.

- 2) la réaction d'acylation entre acides α -aminés conduit à la formation des protéines. Le groupe carboxyle est, *in vivo*, activée sous forme de thioester.

Application : protection du groupe amine

L'hydrolyse de l'amide en amine étant réalisable en milieu acide ou basique, comme nous le verrons plus loin, il est possible de régénérer l'amine à partir de l'amide. Nous pouvons ainsi protéger le groupe amine contre l'action d'un réactif électrophile, destiné à réagir sur un autre site de la molécule. Ce type de protection est notamment nécessaire lors de la mise en œuvre de réactions de substitution électrophile [chapitre 8] sur un cycle aromatique portant un groupe NH_2 . Voici un exemple de mise en œuvre :



De même, le caractère facilement oxydable des amines aromatiques rend indispensable la protection de ce groupe sous forme d'amide (l'oxydation de l'aniline conduit à un polymère fortement délocalisé, le noir d'aniline, utilisé en teinture).

3.5. Acylation des alcools : synthèse des esters

Il s'agit de fixer un groupe acyle RCO sur l'atome d'oxygène de l'alcool. Ce groupe est généralement issu, comme précédemment

- d'un anhydride d'acide ou d'un chlorure d'acyle, souvent en présence d'une base non acylable,

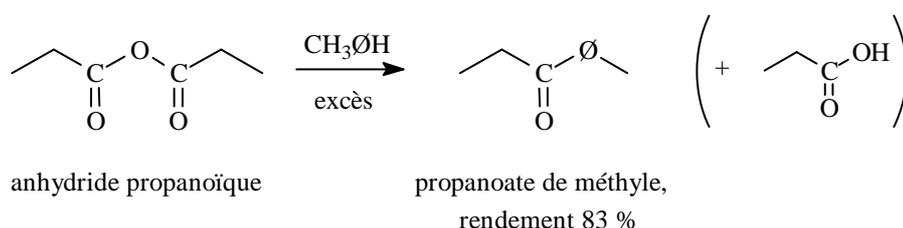
— d'un acide carboxylique en présence d'un acide fort.

Dans un premier temps nous ne nous intéressons qu'aux deux premiers réactifs, que nous obtenons aisément au laboratoire à partir des acides carboxyliques correspondants, comme nous l'avons vu précédemment.

Pourquoi ne pas utiliser directement l'acide ? Parce que la réaction pose des difficultés à la fois d'ordre thermodynamique et cinétique, comme nous allons le constater plus loin.

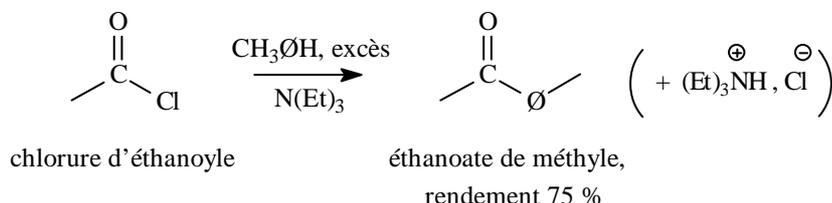
Acylation par un chlorure d'acyle ou un anhydride d'acide carboxylique

Voici deux exemples de transformations où l'atome d'oxygène de l'alcool noté Ø est « marqué » isotopiquement :



La manipulation peut éventuellement être réalisée en présence d'eau et d'acétate de sodium, ce qui rend le milieu final moins acide.

Nous pouvons de même nous placer en présence d'une base non acylable, comme la pyridine ou la triéthylamine :

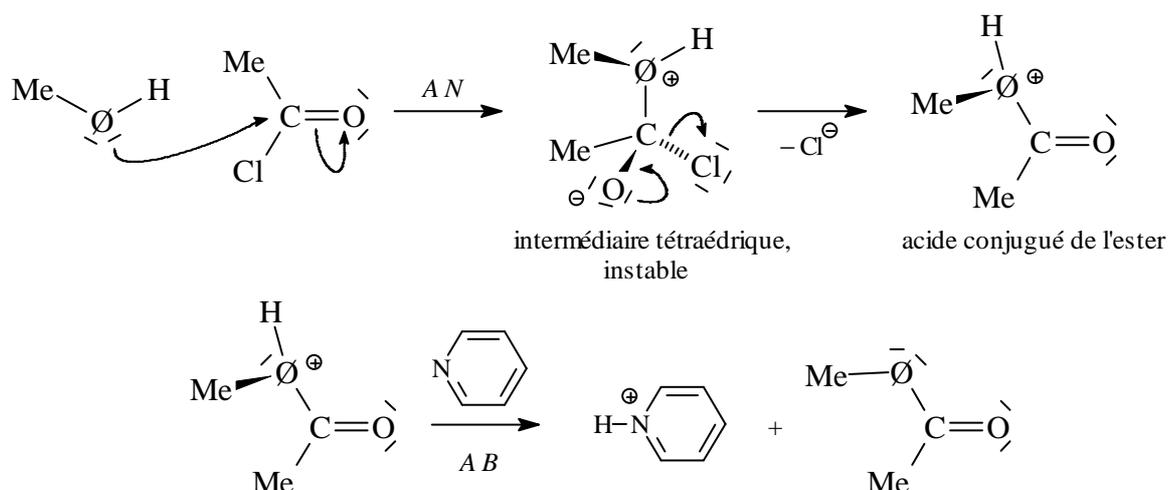


ATTENTION ! Il ne faut surtout pas utiliser, comme base, l'hydroxyde de sodium en solution aqueuse, qui sert à la destruction des chlorures d'acides par formation de carboxylate de sodium.

Si l'alcool est suffisamment volatil, il peut servir de solvant. La base n'est pas indispensable, mais sa présence est fortement conseillée afin d'éviter la formation d'acide fort dans le milieu, préjudiciable à la stabilité de l'ester obtenu. Il est clair qu'il faut en utiliser une quantité stœchiométrique. Elle peut même jouer le rôle de solvant (c'est parfois le cas de la pyridine, malgré son odeur infâme et son caractère dangereux) si, par exemple, l'alcool est le réactif limitant.

Dans les deux cas, la transformation est *totale* et épuise le réactif limitant (qui peut être soit l'alcool, soit le dérivé d'acide). Elle est très rapide, même à température ambiante et elle est souvent la méthode de choix pour la préparation des esters organiques.

Le mécanisme de la réaction met en jeu, comme le montrent les résultats cinétiques et les études de marquage isotopique, une addition nucléophile de l'alcool suivie d'une élimination sur l'intermédiaire tétragonal. Il est donc tout à fait analogue à celui de l'acylation d'une amine par un chlorure d'acide. Nous proposons les étapes successives :

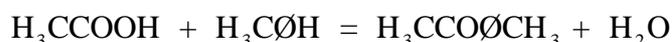


Les trois étapes sont faciles et ne sont pas renversables dans les conditions opératoires. La transformation est donc totale et rapide. En l'absence de pyridine ou de triéthylamine, l'alcool ou même l'ion chlorure peuvent déprotoner l'acide conjugué de l'ester.

Avec l'anhydride d'acide carboxylique, le mécanisme est tout à fait comparable.

Acylation par un acide carboxylique : estérification

Le bilan de l'estérification de l'acide éthanoïque par le méthanol est le suivant, avec un rendement de 83 % par rapport à l'acide si le méthanol est utilisé comme solvant :



La réaction, étudiée par *Bouveault* et *Blanc* au XIX^e siècle, est *extrêmement* lente : l'état final obtenu à partir de l'alcool et de l'acide n'est atteint qu'au bout de six mois à température ordinaire ! De plus, thermodynamiquement parlant, la transformation n'est pas totale : le rendement en ester à partir des réactifs *pris en proportions stœchiométriques* est de l'ordre de 66 % si l'alcool est primaire, très inférieur si l'alcool est de classe supérieure.

Pour accélérer l'évolution, nous utilisons un catalyseur, en général un acide fort et nous élevons la température du milieu réactionnel. L'acide utilisé est souvent *l'acide sulfurique*, dont l'anion est peu nucléophile, ou *l'acide paratoluènesulfonique* qui a pour avantage, nous l'avons vu, d'être soluble dans les solvants organiques.

- REMARQUE : comme la réaction est athermique, il n'y a pas de modification de l'état d'équilibre lorsque nous modifions la température du milieu réactionnel.

Dans ces conditions l'état final est atteint au bout de quelques heures. Nous nous déplaçons l'équilibre par ajout d'un réactif en excès, soit l'acide, soit l'alcool, ou nous plaçons *hors conditions d'équilibre* par élimination physique de l'eau formée. À cet effet, il est fait usage d'un appareillage de Dean-Stark qui permet de distiller l'eau sous forme d'un hétéroazéotrope eau-toluène.

- REMARQUE : dans les cas difficiles, il y a tout intérêt à remplacer l'acide carboxylique par le chlorure d'acyle correspondant.

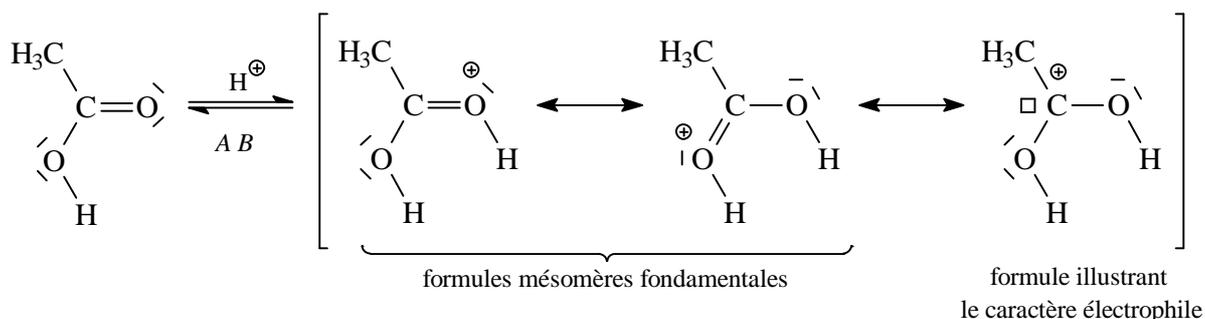
Le mécanisme proposé ici est compatible avec les données du marquage isotopique, mais n'est applicable qu'aux alcools primaires et secondaires. Nous mettons en

évidence une catalyse acide, dont les effets sont apparents à toutes les étapes du mécanisme.

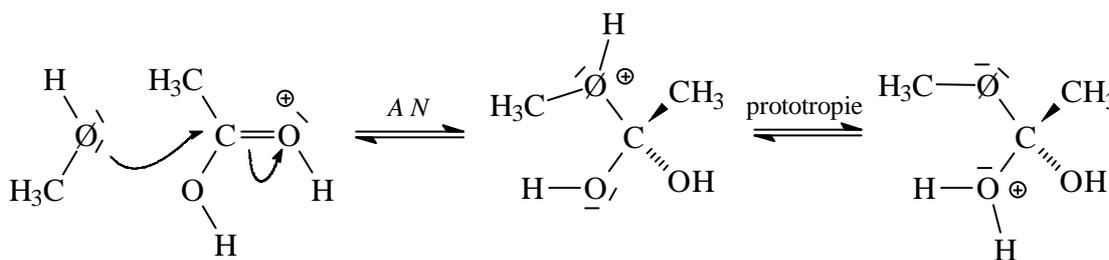
NOTE : la réaction est aussi catalysée par un acide faible, il s'agit d'une *catalyse générale*. Mais un acide fort est plus efficace.

Les trois étapes successives sont les suivantes :

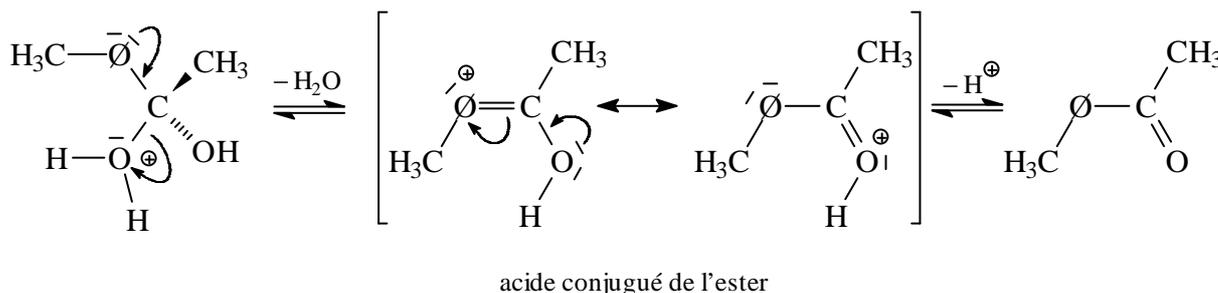
— activation acide de l'électrophile :



— addition nucléophile de l'alcool sur l'intermédiaire tétraédrique obtenu, suivie d'une prototropie, indispensable pour améliorer l'aptitude nucléofuge du groupe partant



— élimination d'eau et obtention de l'ester *via* son acide conjugué.



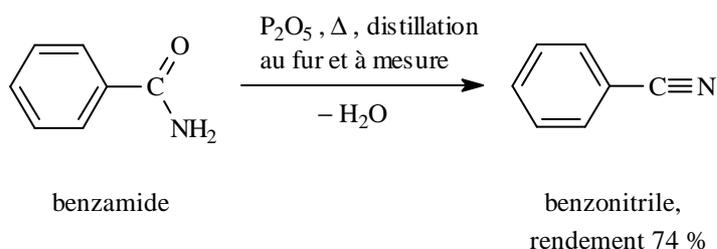
➤ REMARQUE : le milieu acide permet aussi une protonation partielle de l'alcool, mais ce phénomène n'influe pas sur la vitesse pour les alcools primaires, car l'ion alkyloxonium ainsi formé ne peut subir aucune réaction.

L'estérification en l'absence de catalyseur acide mettrait en œuvre l'addition nucléophile de l'éthanol, nucléophile moyen, sur le groupe carbonyle peu électrophile. Les prototropies mises en jeu seraient aussi moins favorables.

NOTE : les résultats expérimentaux montrent que l'estérification des alcools tertiaires met en jeu la formation de l'ion carbénium issu de l'alcool (par la protonation évoquée ci-dessus) et la réactivité *nucléophile* du groupe carboxyle. La réaction conduit alors fréquemment à des produits différents de l'ester attendu, issus de l'évolution de l'ion carbénium tertiaire. L'acylation des alcools tertiaires n'est donc en pratique réalisable qu'avec les chlorures et anhydrides d'acides, et encore dans certaines limites : le traitement du triphénylméthanol par le chlorure d'éthanoyle conduit, non pas à la formation de l'éthanoate de triphénylméthyle, mais au chlorotriphénylméthane !

3.6. Passage de l'acide au nitrile *via* l'amide

Comme le montre la préparation du benzènitrile, la *déshydratation d'un amide* issu de l'action de l'ammoniac sur un chlorure d'acyle conduit à un *nitrile*. L'agent déshydratant peut être l'anhydride phosphorique P_2O_5 , le chlorure d'éthanoyle, le pentachlorure de phosphore ou encore le chlorure de thionyle.



NOTE : indiquons que certains nitriles aliphatiques peuvent être également préparés par réaction de l'ion cyanure sur un halogénoalcane primaire ou à la limite secondaire, en solution dans le diméthylsulfoxyde ou dans un système mixte de solvants par *catalyse par transfert de phase*. Il s'agit d'une substitution nucléophile bimoléculaire avec élongation d'une unité de la chaîne carbonée.

4. HYDROLYSE DES DÉRIVÉS D'ACIDE CARBOXYLIQUE

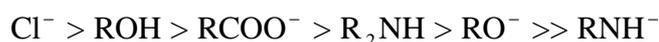
L'hydrolyse (formellement coupure par l'eau) des dérivés $R-CO-G$ conduit à l'acide carboxylique. Signalons que le passage du nitrile à l'acide carboxylique correspondant est une *hydratation* suivie d'une hydrolyse.

4.1. Réactivité comparée

Le bilan général de la transformation met en jeu la coupure de la liaison $C-G$ par l'eau. Nous observons les résultats suivants.

- Les chlorures d'acyle s'hydrolysent à l'air humide. Il en va de même pour les anhydrides, mais la transformation est plus lente.
- Les esters ne sont hydrolysés totalement qu'en milieu basique, selon une transformation qui porte le nom de *saponification*.
- Les amides ne sont hydrolysés que dans des conditions très dures, en milieu acide ou basique concentré et à chaud.

Pour interpréter la réactivité des différents groupes caractéristiques, observons d'une part le caractère électrophile de l'atome de carbone fonctionnel et, d'autre part, l'aptitude nucléofuge des groupes partants. Selon le milieu utilisé (acide, neutre ou basique), le groupe partant est GH ou sa base conjuguée. Il est d'usage de corrélérer l'aptitude nucléofuge d'un groupe à sa basicité, ce qui donne l'ordre d'aptitude nucléofuge :



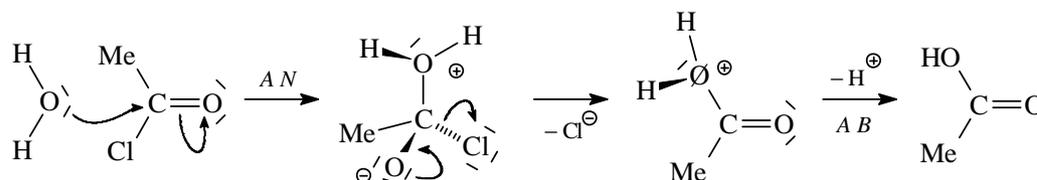
En superposant à l'ordre d'électrophilie de l'atome de carbone fonctionnel (par chance, ils vont dans le même sens !), nous retrouvons l'ordre expérimental de réactivité.

NOTE : une interprétation dans le modèle des orbitales frontières est aussi envisageable, mais beaucoup plus délicate à mener. De plus, elle ne permet pas de retrouver l'ordre expérimental de réactivité.

4.2. Chlorures d'acyle et anhydrides d'acide carboxylique

Comme nous l'avons indiqué, l'air humide suffit à hydrolyser un chlorure d'acyle : il se forme un brouillard d'acide chlorhydrique, ce qui explique que ces composés « fument » à l'air. Les anhydrides sont un peu moins réactifs et donc plus faciles à manipuler, ce qui leur fait jouer, au laboratoire, le rôle de substitut du chlorure d'acyle.

NOTE : le mécanisme d'hydrolyse (hors programme et de peu d'intérêt) est tout à fait analogue pour ces deux composés. Il est aussi comparable au mécanisme de l'acylation d'un alcool par un chlorure d'acyle.



4.3. Hydrolyse et saponification des esters

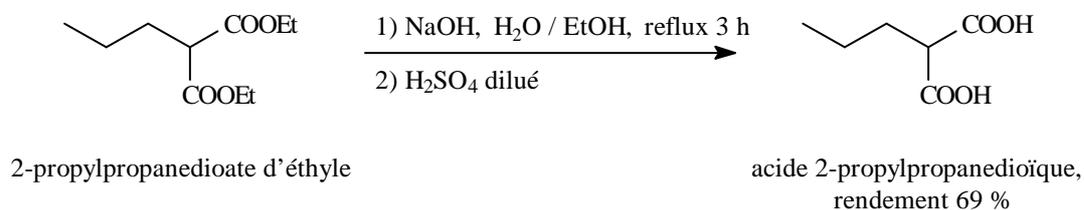
Hydrolyse

Compte tenu des principes de thermodynamique et de cinétique, l'hydrolyse des esters présente les mêmes caractères cinétiques et thermodynamiques que l'estérification. Il s'agit d'une transformation lente, catalysée par les acides, athermique et limitée. D'après le principe de microréversibilité, le mécanisme en milieu acide fait intervenir les mêmes étapes que la formation des esters.

L'hydrolyse simple des esters est rarement réalisée en chimie fine, même si un excès d'eau est mis en œuvre pour déplacer l'équilibre vers l'hydrolyse. En effet, le milieu fortement acide est souvent préjudiciable à la survie de l'alcool obtenu, si sa structure est un tant soit peu complexe.

Saponification

En revanche, le traitement d'un ester par une solution d'hydroxyde de potassium ou de sodium conduit rapidement et quantitativement à l'alcool et à l'ion carboxylate. Cette réaction porte le nom de *saponification* et tire son nom de la transformation des triglycérides en acides gras. Voici un exemple de saponification d'un diester :

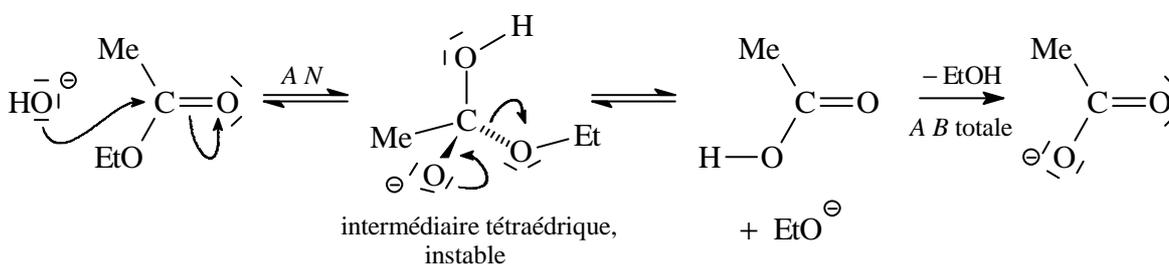


Le pK_A du couple éthanol/éthanolate est voisin de 16 alors que celui associé à l'acide éthanoïque vaut 4,8

Le mécanisme généralement admis est développé ci-après sur l'exemple de la saponification de l'éthanoate (ou acétate) d'éthyle. La dernière réaction acido-basique, thermodynamiquement très favorable \gg déplace toutes les réactions vers les produits et compense la faible aptitude nucléofuge de l'ion éthanolate.

Il y a donc un double effet :

- *effet cinétique* par augmentation de la nucléophilie du réactif (l'ion hydroxyde est meilleur nucléophile que l'eau), mais surtout
- *effet thermodynamique* par couplage d'une réaction endergonique (l'hydrolyse de l'ester) avec une réaction exergonique (la déprotonation de l'acide formé par l'ion éthanolate).



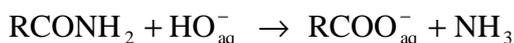
NOTE : il est d'ailleurs vraisemblable que le départ de l'ion éthanolate se fasse avec assistance par liaison hydrogène avec une molécule d'eau ou d'éthanol, de façon analogue à ce qui se passe dans l'hydrolyse des amides.

- REMARQUE : pour obtenir l'acide carboxylique, il suffit de rendre le milieu acide, après extraction éventuelle de l'alcool par un solvant organique. Très souvent l'acide précipite, car il est peu soluble, voire insoluble dans l'eau.

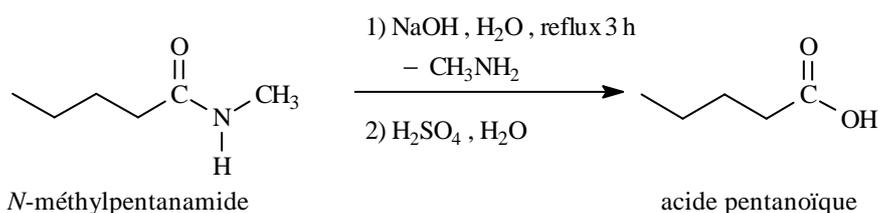
4.4. Hydrolyse des amides

L'hydrolyse des amides nécessite des conditions dures : milieu acide ou basique concentré, chauffage prolongé à reflux. Seule l'hydrolyse en milieu basique est à notre programme, sans connaissance du mécanisme (comparable à celui de la saponification).

L'équation de réaction s'écrit, par exemple sur un amide non substitué :



Ainsi, le *N*-méthylpentanamide est hydrolysé par une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 50 % en masse pour donner, après acidification, l'acide pentanoïque avec 87 % de rendement. Le sous-produit obtenu après l'hydrolyse basique est la méthanimine.

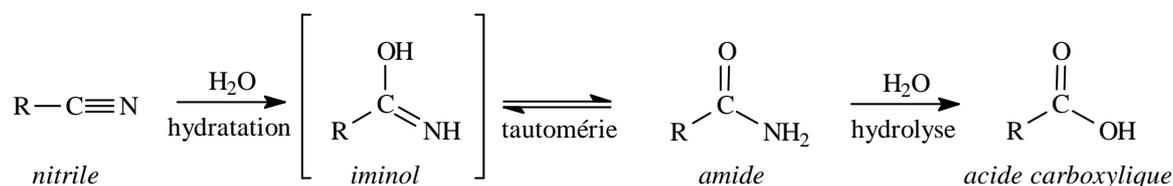


NOTE : par hydrolyse en milieu acide, on obtient l'acide carboxylique et l'ion ammonium, acide conjugué de l'amine. Ainsi, l'hydrolyse du 3-méthylpentanamide dans l'acide sulfurique à 50 % en volume conduit à l'acide 3-méthylpentanoïque avec 85 % de rendement par rapport à l'amide. Le

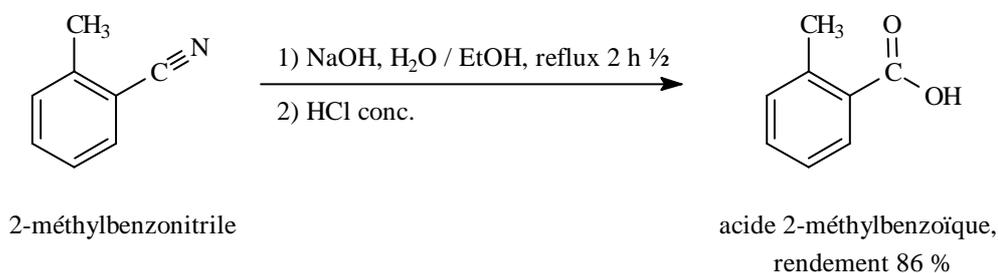
mécanisme fait intervenir une addition nucléophile de l'eau sur l'acide conjugué de l'amide (la protonation augmente le caractère électrophile du carbonyle). L'acide fort est consommé au bilan : il n'est pas un catalyseur au sens strict, mais un réactif qui, néanmoins, accélère la réaction.

4.5. Passage du nitrile à l'acide carboxylique : hydratation suivie d'hydrolyse

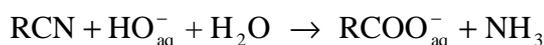
Le cas des nitriles est particulier : il y a, avant l'hydrolyse proprement dite, *hydratation* de la triple liaison $C \equiv N$ (addition d'une molécule d'eau) pour former l'amide, *via* son énol non isolé, l'*iminol*, ou une espèce déprotonée de celui-ci. Il est possible – mais délicat – d'arrêter la réaction au stade de l'amide, mais très souvent l'hydrolyse se poursuit pour conduire, selon le milieu, à l'acide carboxylique ou à l'ion carboxylate. Le schéma de la transformation est le suivant :



Elle requiert un milieu fortement acide ou basique et des conditions en général dures, indispensables pour l'hydrolyse ultérieure de l'amide. L'acide ou la base sont introduits en proportions sur-stœchiométriques.



L'équation de la première étape s'écrit :



Le nitrile est souvent chauffé à reflux dans un solvant à haute température d'ébullition, comme le 3-oxapentane-1,5-diol ou « diéthylène glycol », en présence d'un excès d'hydroxyde de potassium. Mais nous pouvons simplement utiliser la soude en milieu eau-éthanol, comme le montre l'exemple synthétique précédent.

NOTE : la réaction est réalisable en milieu acide, dans l'acide chlorhydrique concentré ou l'acide sulfurique à 50 % en masse, par chauffage à reflux pendant quelques heures. L'acide permet la protonation du nitrile afin de rendre l'atome de carbone plus électrophile.

5. SYNTHÈSE MALONIQUE

5.1. Principe de la méthode

Cette réaction est l'une des nombreuses applications de la forte réactivité acide des

composés β -dicarbonylés. Signalons tout de même qu'elle soulève de nombreuses difficultés en synthèse expérimentale.

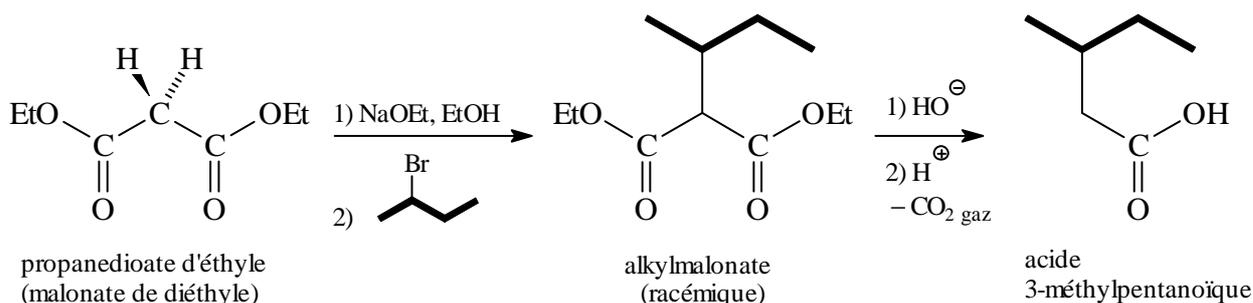
☞ Rappelons qu'un *synthon* est un réactif potentiel qui n'existe souvent que dans l'imagination du chimiste et dont il doit trouver un *équivalent synthétique* ayant la réactivité souhaitée.

Le but de la manipulation est le passage de RCH_2-Br à RCH_2-CH_2-COOH . Une analyse rétrosynthétique montre que l'on peut envisager cette réaction comme l'action du synthon hypothétique CH_2-COOH sur le composé bromé, selon un mécanisme de substitution nucléophile.

L'équivalent synthétique de ce synthon est le propanedioate d'éthyle (appelé communément *malonate de diéthyle*), diester de l'acide propanedioïque (ou malonique). En effet, le malonate de diéthyle est un composé β -dicarbonylé relativement acide puisque le pK_A du couple mis en jeu est voisin de 15. Il peut, de ce fait, être quantitativement déprotoné par une base moyenne comme l'éthanolate de sodium en solution dans l'éthanol.

- REMARQUE : il est aussi possible d'appliquer cette méthode à un halogénoalcane secondaire, mais avec un rendement un peu moins bon. En effet, l'anion conjugué du malonate de diéthyle, assez basique, peut amorcer une réaction d'élimination sur l'halogénure secondaire. La synthèse suivante, illustrant les étapes du processus, a un rendement de l'ordre de 30 %.

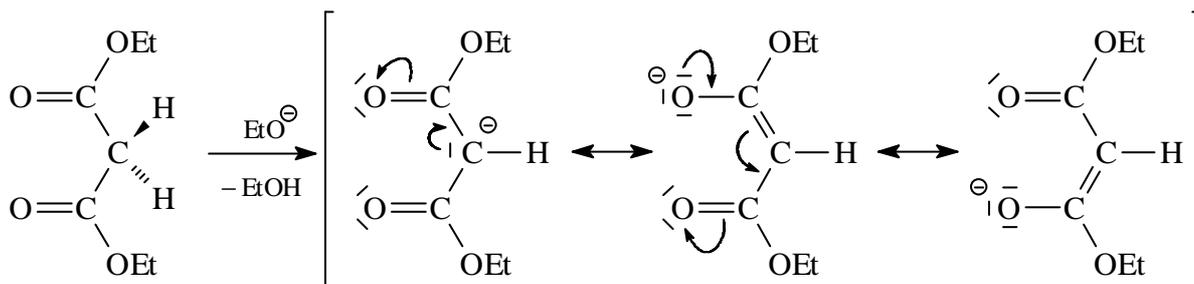
Le schéma général est présenté ci-dessous. Il comporte 4 étapes successives.



5.2. Conduite de la synthèse

Déprotonation du malonate de diéthyle

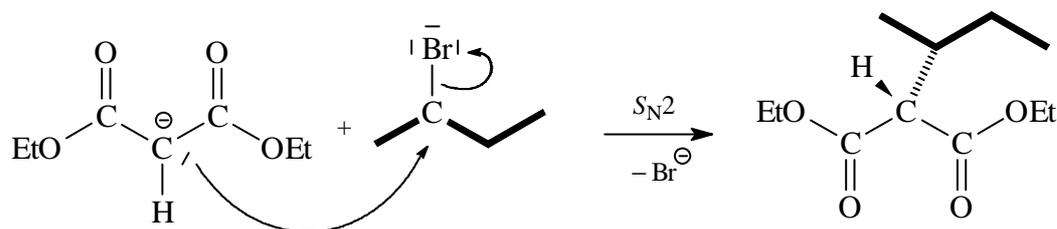
Le malonate de diéthyle est d'abord déprotoné par l'éthanolate de sodium, afin d'obtenir le réactif nucléophile. L'anion est stabilisé par délocalisation électronique et possède son caractère nucléophile essentiellement sur l'atome de carbone.



Alkylation de l'anion

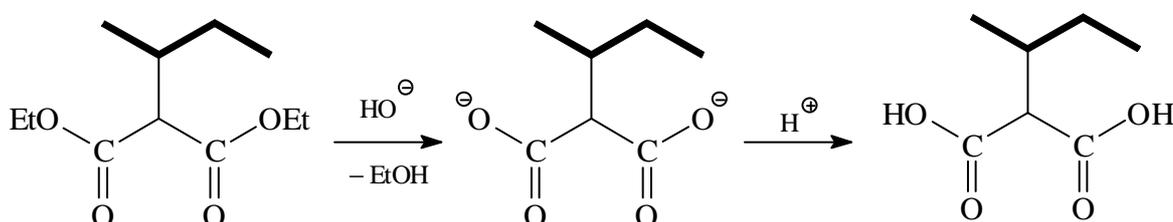
La substitution nucléophile bimoléculaire sur le composé halogéné primaire ou, à la

rigueur, secondaire, conduit à un alkylmalonate de diéthyle.



Saponification

Le diester obtenu est ensuite saponifié. L'acidification du milieu engendre un β -diacide, qui n'est pas isolé :



Décarboxylation du diacide

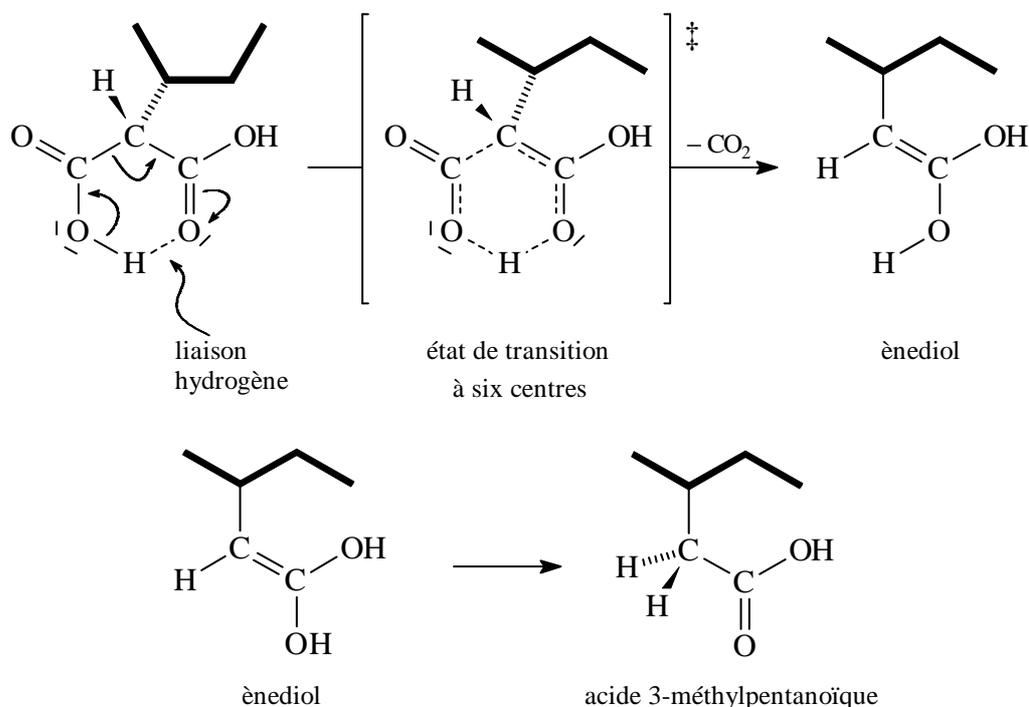


Figure 5.3 – Schéma réactionnel de la dernière étape de la synthèse

Les β -diacides (et les β -cétoacides) se décarboxyent aisément par chauffage. Nous pouvons proposer le mécanisme suivant, faisant intervenir dans un processus électrocyclique un état de transition cyclique à six centres, d'énergie abaissée par la

présence d'une liaison hydrogène intramoléculaire, conduisant à l'énol de l'acide (ou du composé carbonyle), puis à l'acide carboxylique [figure 5.3].

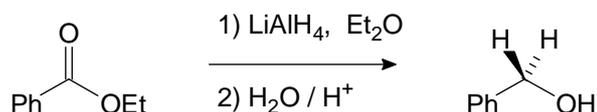
L'enediol obtenu intermédiairement se tautomérise totalement et facilement en acide carboxylique, selon un mécanisme tout à fait analogue à celui de la transformation d'un énol en composé carbonyle.

Le rendement global de la synthèse est moyen, d'autant plus que l'halogénure utilisé est ici secondaire. En outre, les réactions d'alkylation de l'ester monoalkylé sont souvent inévitables à cause de la présence d'un second atome d'hydrogène sur l'atome de carbone qui a subi la réaction.

La synthèse malonique n'est qu'un cas particulier de réactions mettant en jeu l'acidité des composés β -dicarbonylés. Quelques exemples sont étudiés en exercice et toute cette chimie passionnante sera abordée par ceux à qui nous aurons donné le goût de poursuivre l'étude de la chimie organique de synthèse.

6. ANNEXE : RÉDUCTION DES ACIDES ET DÉRIVÉS

À part la réduction en alcool d'un ester, ces réactions ne font pas partie explicitement de notre programme, mais elles sont fort utiles en synthèse organique. *A priori*, tous les dérivés d'acide carboxylique peuvent être réduits en alcools ou en amines. Au laboratoire, nous utilisons le tétrahydroaluminat de lithium, mais dans l'industrie on préfère (c'est plus économique et moins dangereux...) la réduction catalytique par le dihydrogène gazeux. Le groupe $C=O$ est toujours réduit en groupe méthylène CH_2 .



Cette réaction se fait avec un rendement supérieur à 95 %. Il faut prendre garde, lors de l'hydrolyse, à la présence d'un excès de réactif réducteur (il est souvent utilisé mole à mole alors que les proportions stœchiométriques seraient de 0,5 équivalent molaire) et, par conséquent, à une réaction souvent violente.

Rappelons que LiAlH_4 réduit de la même manière les composés carbonyles – aldéhydes et cétones – en alcools respectivement primaires et secondaires.

La réduction d'un amide ou d'un nitrile en amine est abordée en exercice. Elle constitue l'une des meilleures méthodes de préparation des amines.

Indiquons pour conclure qu'à partir des esters, des nitriles (*via* l'obtention d'une imine, hydrolysée en aldéhyde) et des chlorures d'acyle, il est possible de s'arrêter au stade de l'aldéhyde, à condition d'utiliser des hydrures encombrés, à réactivité adoucie.

