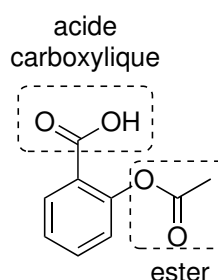

Plan du cours

Introduction	2
I. Présentation des dérivés d'acide	2
I.1 Définition et nomenclature	2
I.2 Réactivité	3
II. Formation des dérivés d'acide	4
II.1 Formation des chlorures d'acyle	4
II.2 Formation des anhydrides	5
II.3 Formation des nitriles	6
II.4 Formation des esters	7
II.4.a L'estérification de FISHER	7
II.4.b Réaction entre un alcool et un anhydride ou chlorure d'acyle	8
II.5 Formation des amides	11
III. Hydrolyse des esters	11
Synthèse	13

Introduction

L'**acide acétylsalicylique**, connue du grand public sous le nom d'**aspirine** est la substance active de nombreux médicaments aux propriétés antalgiques (contre la douleur), antipyrétiques (contre les états fébriles) et anti-inflammatoires. Il s'agit de l'un des médicaments les plus consommés au monde.



Dans cette molécule sont contenues deux fonctions qui font partie des **dérivés d'acide** : une fonction **acide carboxylique** (motif -COOH) et une fonction **ester** (motif ROCOR').

La synthèse historique de ce composé fait intervenir deux composés faisant eux-même partie de la famille des **dérivés d'acide** : l'anhydride acétique et l'acide salicylique.

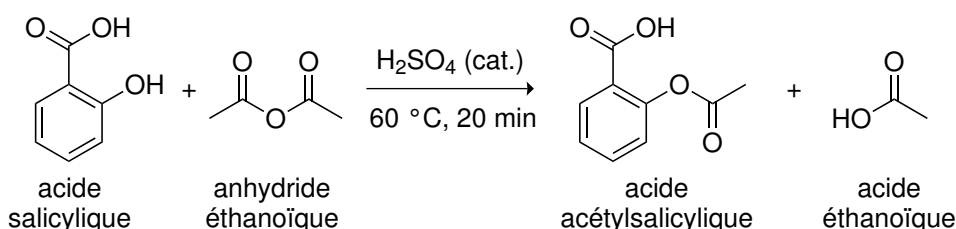


FIGURE 1 – Synthèse de l'aspirine, par Félix HOFFMANN (1897)

I. Présentation des dérivés d'acide

I.1 Définition et nomenclature

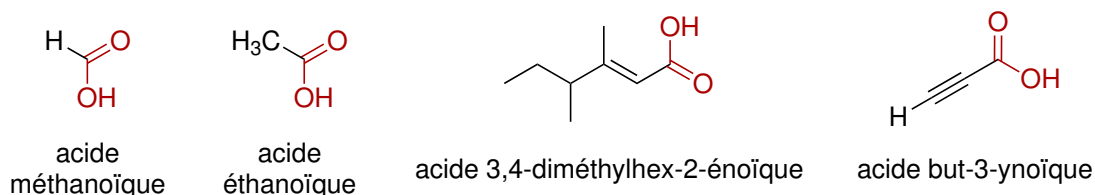
Définition

On appelle **dérivé d'acide** un composé pouvant être obtenu à partir d'un acide carboxylique et qui, par **hydrolyse**, peut reformer cet acide.

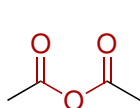
Dans cette famille de composé, on dénombre plusieurs fonctions :

- **Les acides carboxyliques** : motif -RCOOH

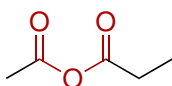
Exemples :



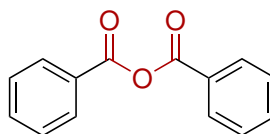
- **Les anhydrides d'acide** : motif $\text{RCOOCOR}'$



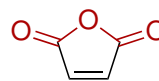
anhydride
éthanoïque



anhydride
éthanoïque



anhydride
benzoïque

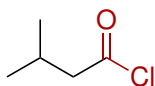


anhydride
maléïque

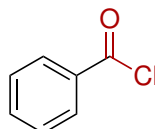
- **Les chlorure d'acyle** : motif RCOCl



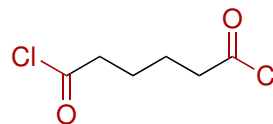
chlorure
d'éthanoyle



chlorure
de 3-méthylbutanoyle

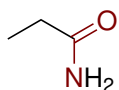


chlorure
de benzoyle

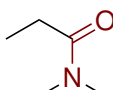


dichlorure
d'hexanoyle

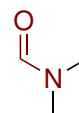
- **Les amides** : motif RCONHR'



propanamide

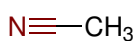


N,N - diméthylpropanamide

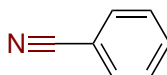


diméthylformamide
(DMF)

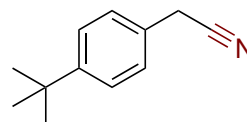
- **Les nitriles** : motif $\text{N}\equiv\text{CR}$



méthanenitrile



benzonitrile

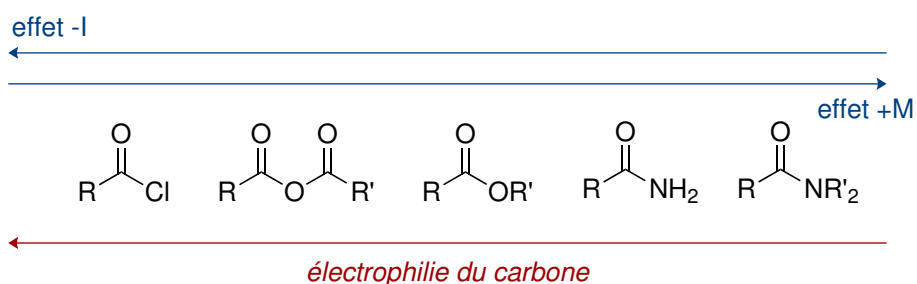


2-(4-(tert-butyl)phenyl)acetonitrile

I.2 Réactivité

Tout comme pour les dérivés carbonyles, la double liaison $\text{C}=\text{O}$ est **polarisée**. Le carbone est donc **électrophile**.

Cette **électrophilie** va changer selon la fonction : les effets électroniques (effets mésomères ou effets inductifs) ne sont pas les mêmes. L'évolution est représentée sur la figure suivante.



En général, les mécanismes débutent par une étape d'addition nucléophile sur l'atome de carbone du carboxyle, suivi d'une élimination. D'où le nom usuel des mécanismes : **addition-élimination**.

II. Formation des dérivés d'acide

II.1 Formation des chlorures d'acyle

Les chlorures d'acyles sont formés à partir d'acide carboxyliques. Pour intégrer un atome de chlore qui substitue le groupement OH, il faut utiliser un **agent chlorant**, c'est-à-dire un composé contenant du chlore et qui est susceptible de le donner.

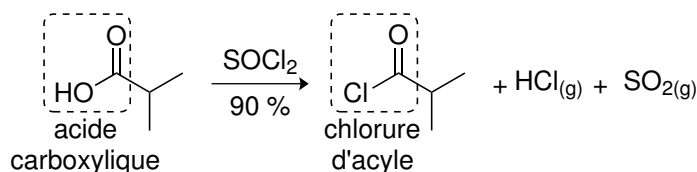
- le chlorure de thionyle SOCl_2

Propriété

Les **chlorures d'acyle** peuvent être synthétisés par action du chlorure de thionyle SOCl_2 sur un acide carboxylique selon l'équation de réaction suivante :



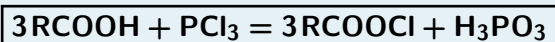
Exemple :



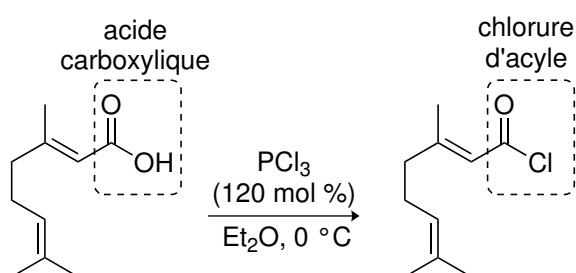
- le trichlorure de phosphore PCl_3

Propriété

Les **chlorures d'acyle** peuvent être synthétisés par action du trichlorure de phosphore PCl_3 sur un acide carboxylique selon l'équation de réaction suivante :



Exemple :



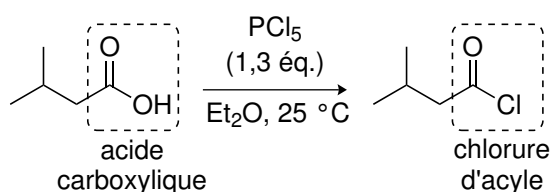
- le pentachlorure de phosphore PCl_5

Propriété

Les **chlorures d'acyle** peuvent être synthétisés par action du pentachlorure de phosphore PCl_5 sur un acide carboxylique selon l'équation de réaction suivante :

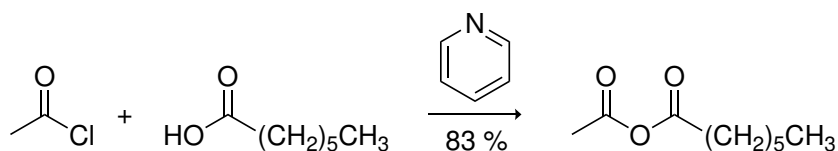


Exemple :



II.2 Formation des anhydrides

L'une des méthodes pour former des anhydrides consiste à profiter du fort caractère électrophile des chlorures d'acyle. On les oppose alors à un acide carboxylique en présence d'une base (typiquement la pyridine) pour capter le proton libéré au cours de la transformation.

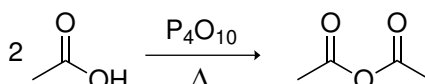


Important

Le **rôle de la pyridine** est de **capturer le proton** libéré afin d'éviter la formation de $\text{HCl}_{(g)}$ en formant un sel (chlorure de pyridinium) qui **précipite** dans les solvants organiques usuels.

Il est également possible de former les anhydrides par action du pentoxyde de phosphore P_4O_{10} sur un acide carboxylique.

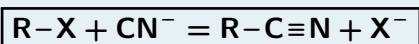
Exemple :



II.3 Formation des nitriles

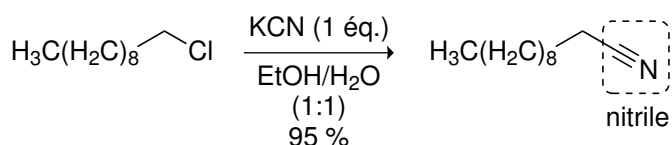
Propriété

Les **nitriles** peuvent être formés par action de l'**ion cyanure** sur un composé halogéné par réaction de substitution nucléophile, selon l'équation de réaction suivante :



avec $\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$ ou I .

Exemple :



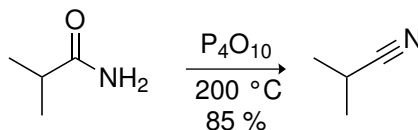
Application 1 : mécanisme de la substitution

Donner le mécanisme réactionnel de la transformation de l'exemple précédent.

On peut également synthétiser les nitriles par **déshydratation d'amides** comme le montre l'exemple

suivant.

Exemple :



On parle de **déshydratation** car pour chaque molécule d'amide transformée, une molécule d'eau est libérée.

II.4 Formation des esters

II.4.a L'estérification de Fisher

L'une des voies célèbre de formation des ester consiste à faire réagir un acide carboxylique avec un alcool sous catalyse acide. Cette synthèse porte le nom de FISHER, du nom du chimiste qui l'a mise au point.

Bilan de réaction : estérification de Fischer

L'**ester** est formé à partir d'un **acide carboxylique** et d'un équivalent d'**alcool**, à l'aide d'une **catalyse acide**.

Mécanisme : estérification de Fischer

Propriété

La réaction d'estérification est **athermique** : cela signifie que la modification de la température n'a aucune influence sur l'état d'équilibre du système chimique.

Important

L'estérification est une réaction **renversible**.

Il existe des façons de déplacer cet équilibre dans le sens de la formation de l'ester. En effet, on peut tenter de modifier la valeur du quotient réactionnel Q_r qui a pour expression :

$$Q_r = \frac{a(\text{RCOOR}') \cdot a(\text{H}_2\text{O})}{a(\text{RCOOH}) \cdot a(\text{R}'\text{OH})} \approx \frac{[\text{RCOOR}'] \cdot [\text{H}_2\text{O}]}{[\text{RCOOH}] \cdot [\text{R}'\text{OH}]}$$

On peut :

- se placer en présence d'un excès de l'un des réactifs, dans ce cas le dénominateur de Q_r augmente ce qui provoque la diminution de Q_r donc une évolution de l'équilibre dans le sens direct;
- ôter un des produits du milieu réactionnel, dans ce cas le numérateur de Q_r diminue ce qui provoque la diminution de Q_r donc une évolution de l'équilibre dans le sens direct.

Pour cette dernière méthode, il est possible d'utiliser le montage de DEAN-STARK (voir premier chapitre sur les carbonyles).

II.4.b Réaction entre un alcool et un anhydride ou chlorure d'acyle

Il est possible de réaliser une estérification **quantitative** en opposant un alcool à un acide carboxylique **activé** :

- sous forme de chlorure d'acyle;
- sous forme d'anhydride d'acide.

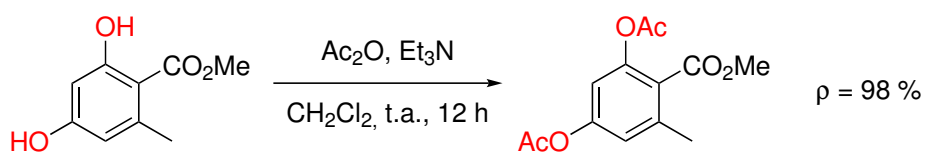
Il s'agit cette fois d'une activation **ex-situ** : l'électrophilie de l'acide est activée dans une étape préalable à la synthèse de l'ester.

- **Avec des anhydrides :**

Bilan de réaction : estérification à partir d'un anhydride d'acide

La réaction d'un **alcool** et d'un **anhydride d'acide** conduit à un **ester** et un acide carboxylique comme sous-produit :

Exemple :



Le mécanisme est analogue à tous les précédents : addition suivie d'élimination du groupe nucléofuge.

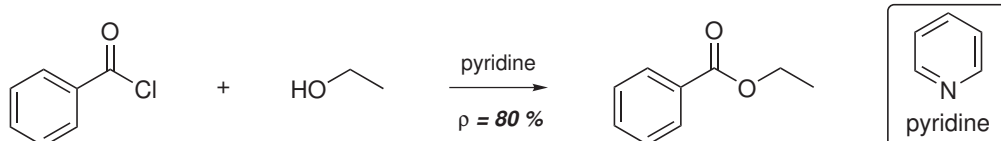
Mécanisme : estérification à partir d'un anhydride d'acide

• Avec des chlorures d'acyle :

Bilan de réaction : estérification à partir d'un chlorure d'acyle

La réaction d'un **alcool** et d'un chlorure d'acyle conduit à un **ester** et du chlorure d'hydrogène comme sous produit :

Exemple :



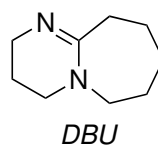
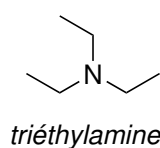
On remarque l'ajout de pyridine dans cet exemple. C'est souvent ce qui est ajouté lors de ce type de réaction. La pyridine joue deux rôles importants :

- *
-
- *
-

Mécanisme : estérification à partir d'un chlorure d'acyle

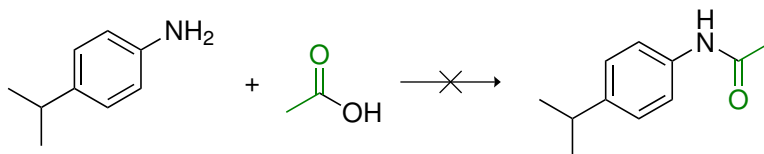
La pyridine n'est pas la seule base utilisée. Certaines autres bases azotées sont fréquemment rencontrées.

Exemples :

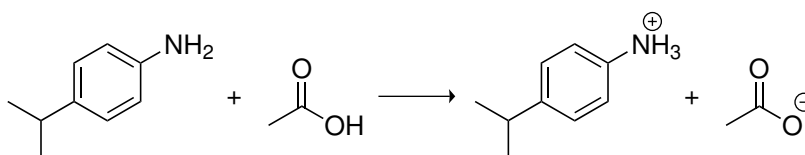


II.5 Formation des amides

Il pourrait être tentant de proposer une réaction entre une amine et un acide carboxylique pour la formation d'un ester.



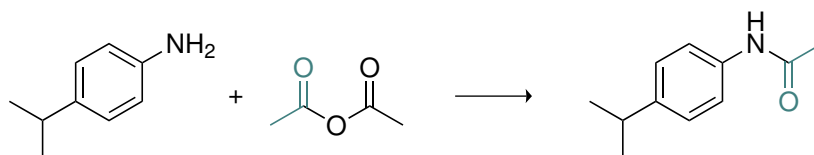
En revanche, cette réaction est impossible! il se produirait une réaction acido-basique entre l'amine ($pK_a \approx 10$) et l'acide carboxylique ($pK_a \approx 5$).



Important

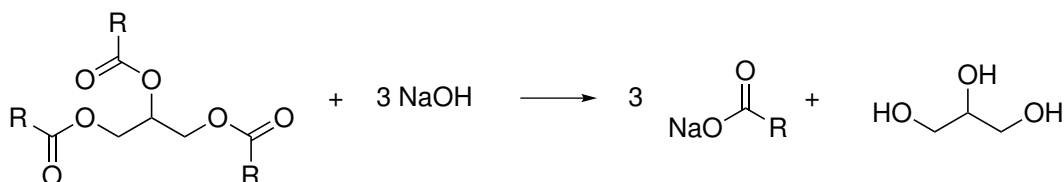
Pour former des **amides**, il convient de procéder à une **activation** d'un acide carboxylique sous forme d'**ester activé** ou de **chlorure d'acyle**.

Exemple :



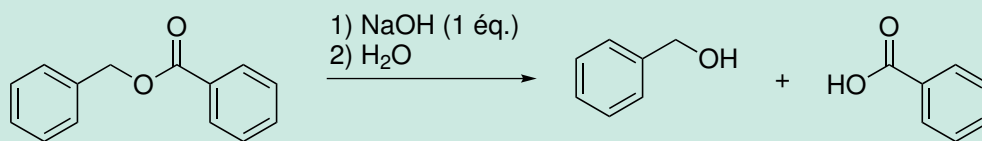
III. Hydrolyse des esters

La réaction d'hydrolyse des esters en milieu basique est également appelée réaction de **saponification** en raison de son emploi pour la préparation des savons à partir des triesters d'acide à longue chaîne carbonée appelés **acides gras**.



Application 2 : mécanisme de l'hydrolyse basique des esters

Proposer un mécanisme pour la réaction suivante, sachant qu'il se déroule en schéma classique d'addition suivie d'élimination.



SYNTHÈSE

Les « savoir »

- ☞ Reconnaître un acide carboxylique, un anhydride d'acide, un chlorure d'acyle, une amide et un nitrile.
- ☞ Expliquer la réactivité des dérivés d'acide, et les électrophilies comparées.
- ☞ Exemples de synthèse de chlorures d'acyle à partir d'acide carboxyliques.
- ☞ Exemples de formation d'anhydrides d'acide.
- ☞ Deux méthodes de formation de nitriles.
- ☞ Bilan de l'esterification de FISHER. Optimisation du rendement.
- ☞ Bilan de la saponification (hydrolyse des esters en milieu basique).

Les « savoir-faire »

- ✍ Explication de la réactivité des dérivés d'acide par raisonnement sur les effets électroniques.
- ✍ Mécanisme de la formation d'un chlorure d'acyle par action du chlorure de thionyle SOCl_2 sur un acide carboxylique.
- ✍ Mécanisme de formation d'un anhydride d'acide par réaction entre un chlorure d'acyle et un acide carboxylique.
- ✍ Mécanisme de l'esterification de FISHER.
- ✍ Mécanisme de la saponification (hydrolyse des esters en milieu basique).