

Université Badji Mokhtar Annaba
Faculté de Médecine
Département de Pharmacie



ACIDES CARBOXYLIQUES ET DERIVES

Cours de Chimie organique pharmaceutique

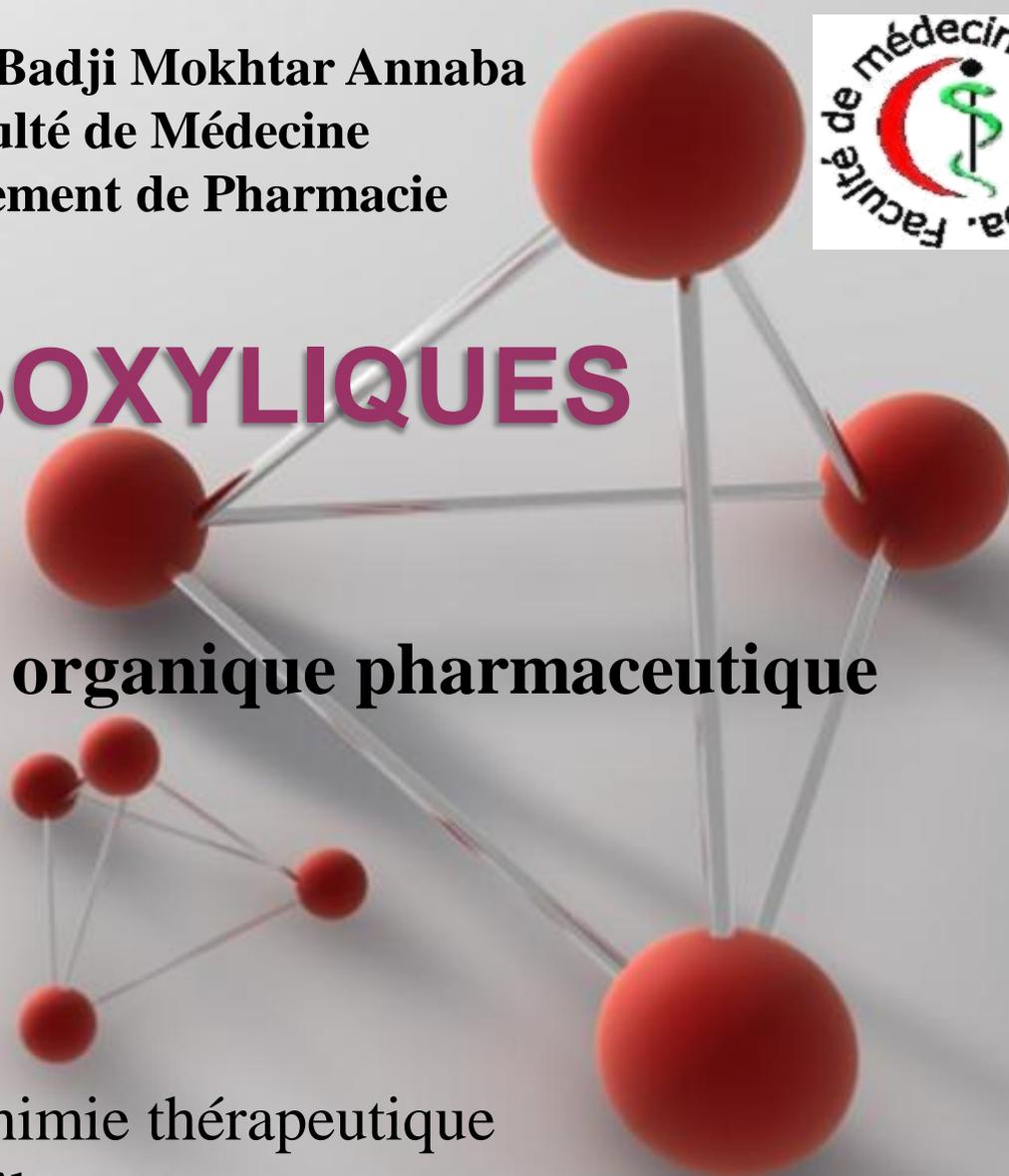
Présenté par :

Dr. SOUDANI Wafa

Maitre de conférence en Chimie thérapeutique

E-mail: wafa24soud@gmail.com

Mai 2020



INTRODUCTION

LES ACIDES CARBOXYLIQUES

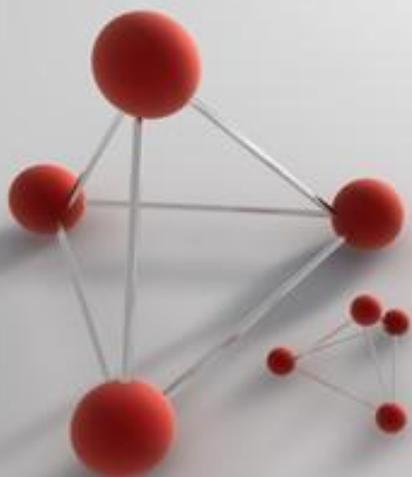
Structure et nomenclature

Propriétés physiques

Propriétés chimiques et réactivité

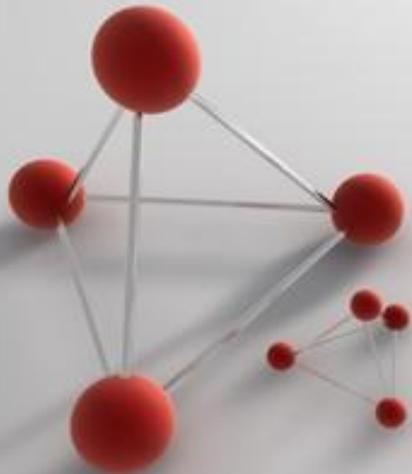
Préparation

DERIVES D'ACIDES



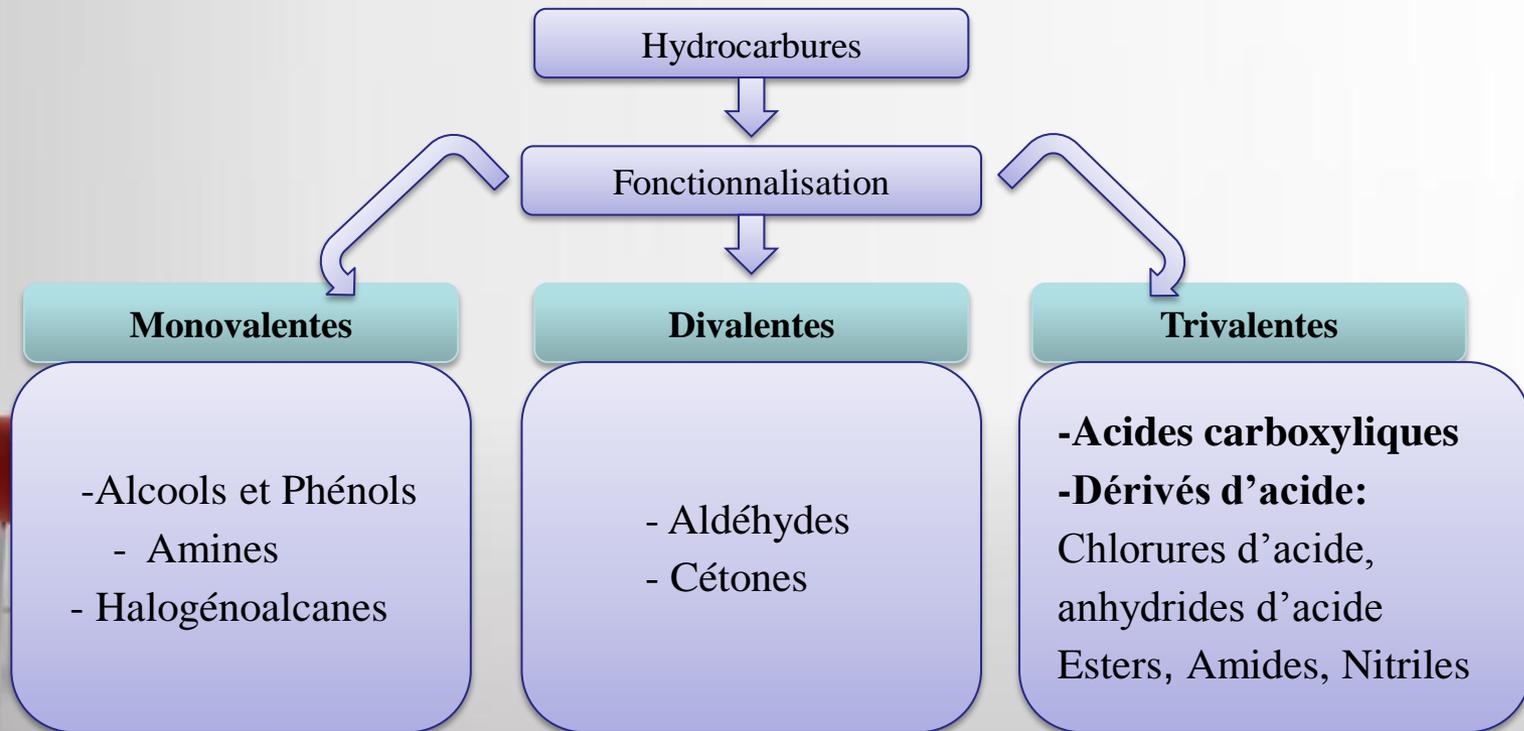
Introduction

INTRODUCTION

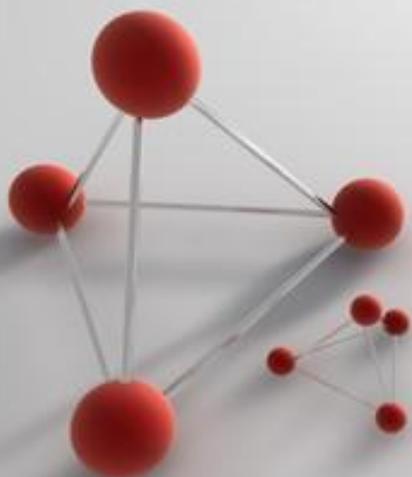


Les hydrocarbures comme les alcanes peuvent par le remplacement d'un de ses carbones ou hydrogènes par un hétéroatome (O, N, S)...devenir fonctionnels.

Nous distinguons 3 modes de liaisons au groupes fonctionnels.

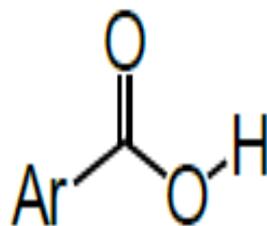
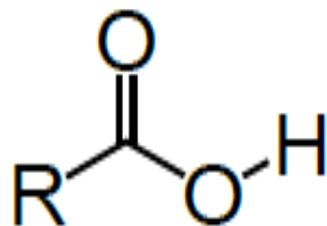


Acides carboxyliques



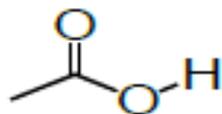
STRUCTURE ET NOMENCLATURE

Les acides carboxyliques ont pour formule générale R-COOH avec Radical R qui est une chaîne alkyl ou ArCOOH si le radical est un Aryl.



Le C est trigonal plan : hybridé sp²

Ce sont des composés organiques possédant un groupement fonctionnel carboxyle



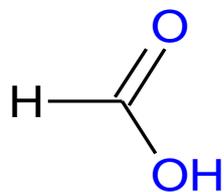
groupe carboxyle

En Nomenclature systématique, ces dérivés sont nommés en plaçant le préfixe « acide » suivi du nom de l'hydrocarbure correspondant avec le suffixe « oïque ».

Le carbone du groupement -COOH prend toujours l'indice 1, à partir du quel on numérote la chaîne principale.

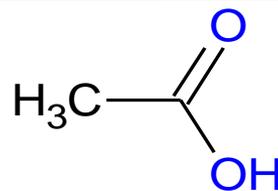
La plupart des acides carboxyliques ont été isolés à partir de sources naturelles.

Un nom usuel en est resté pour un certain nombre d'entre eux, faisant allusion à leur origine. Citons l'acide formique que l'on a extrait des fourmis (du latin formica, fourmi) ou encore l'acide acétique et l'acide laurique.



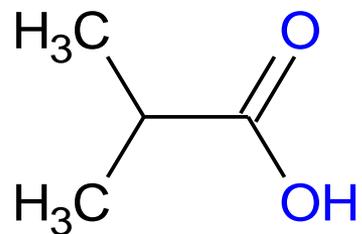
acide formique

acide méthanoïque (D.S)

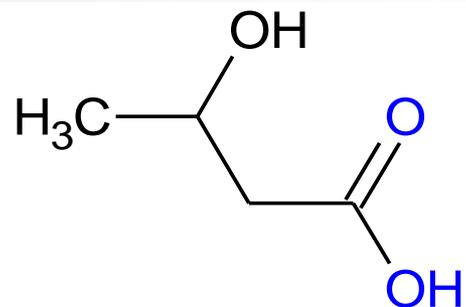


acide acétique

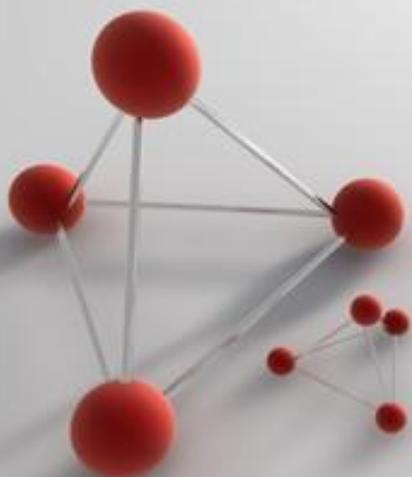
acide éthanoïque (D.S)



acide 2-méthylpropanoïque (D.S)



acide 3-hydroxybutanoïque (D.S)

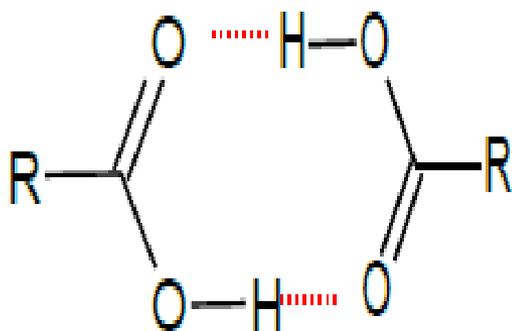


PROPRIETES PHYSIQUES

Température de fusion et d'ébullition

Sont des composés polaires il ya formation des liaisons hydrogène entre le doublet de l'oxygène du carbonyle et l'hydrogène de l'hydroxyle qui conduisent à des dimères cycliques.

Par conséquent de ces liaisons les températures d'ébullition sont plus élevées que celles des alcools correspondants.

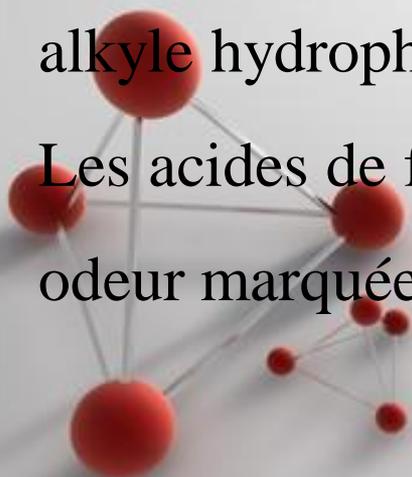


Solubilité, ponts hydrogènes

Les acides organiques possèdent une fonction polaire et hydrophile (-COOH) , les acides de faible poids moléculaire qui sont solubles dans l'eau, les molécules d'eau s'associent aux molécules d'acide carboxylique grâce à des liaisons hydrogènes

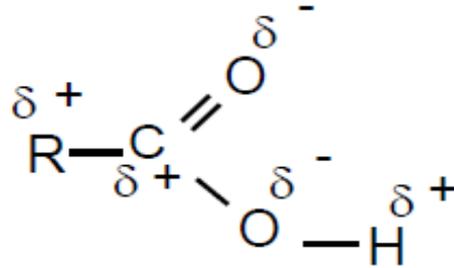
Cette solubilité dans l'eau diminue au fur et à mesure que la chaîne alkyle hydrophobe grandit, ils deviennent insolubles à partir de C9.

Les acides de faible poids moléculaire sont les plus volatils d'où leur odeur marquée assez caractéristique.

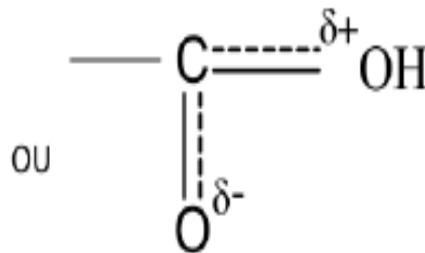


PROPRIETES CHIMIQUES ET REACTIVITE

L'électronégativité de l'oxygène entraîne l'apparition de dipôles qui justifient la réactivité des acides carboxyliques :



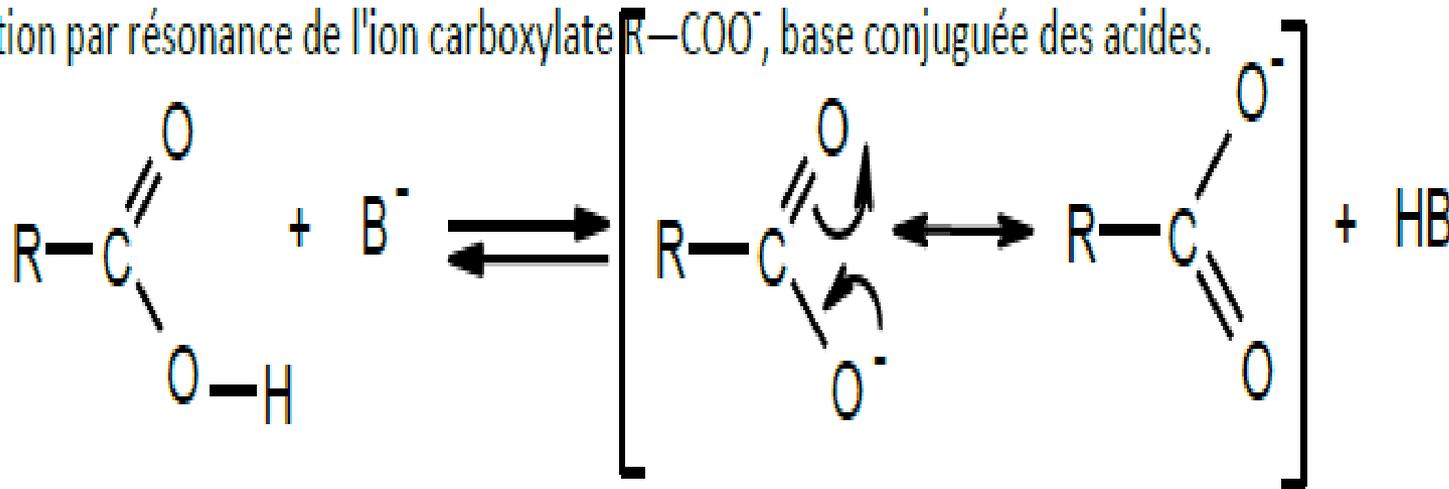
Le groupement fonctionnel des acides carboxyliques réunit le groupe OH, caractéristique des alcools, et le groupe C=O, caractéristique des aldéhydes et des cétones, Mais la réactivité des acides n'est pas la somme de celle des alcools et de celle des cétones. Les deux groupes OH et C=O ne sont pas indépendants dans le groupe COOH,. Ils sont en effet engagés << solidairement >> dans une structure mésomère, ou résonante, dans laquelle ils perdent leur << individualité >>.



*Mobilité de l'hydrogène des acides carboxyliques:

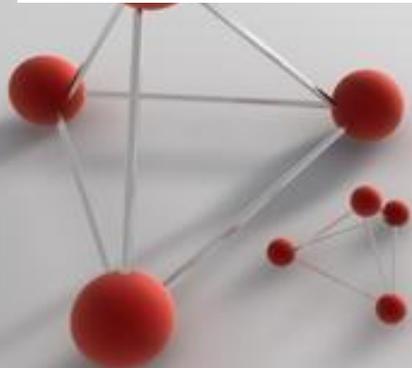
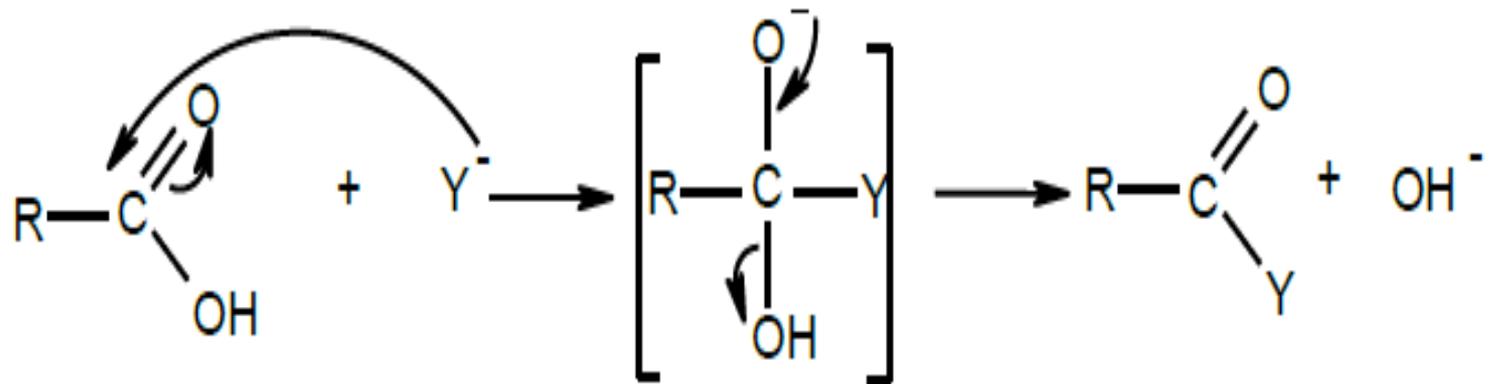
L'hydrogène est plus labile que celui des alcools.

Cette acidité est attribuable à l'effet inductif – attractif exercé par les deux oxygènes, mais aussi, et surtout, à la stabilisation par résonance de l'ion carboxylate $R-COO^-$, base conjuguée des acides.



*Attaque nucléophile sur le carbone du carbonyle:

Il s'agit d'une attaque nucléophile (addition) suivie d'une réaction d'élimination qui peut être schématisée comme suit :

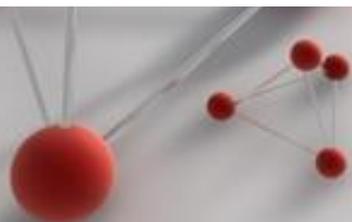


Le carbone fonctionnel des acides est nettement moins électrophile (que celui des aldéhydes ou des cétones.

D'autre part, les réactifs nucléophiles sont toujours simultanément plus ou moins basiques, et ils réagissent souvent en priorité avec l'hydrogène labile (exemple: un organomagnésien RMgX donne RH au lieu de se lier sur le carbone du C=O).

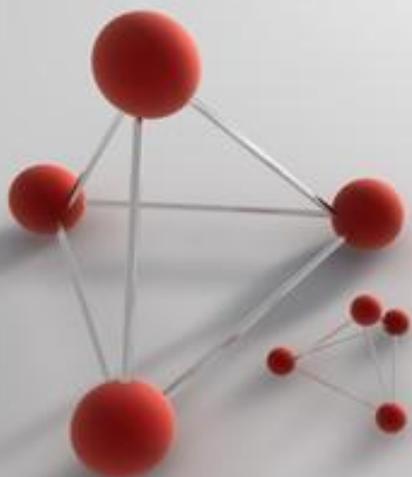
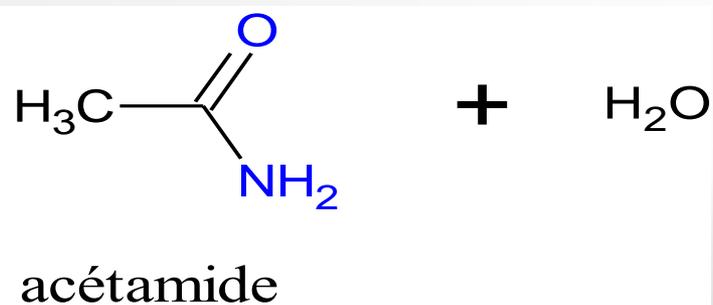
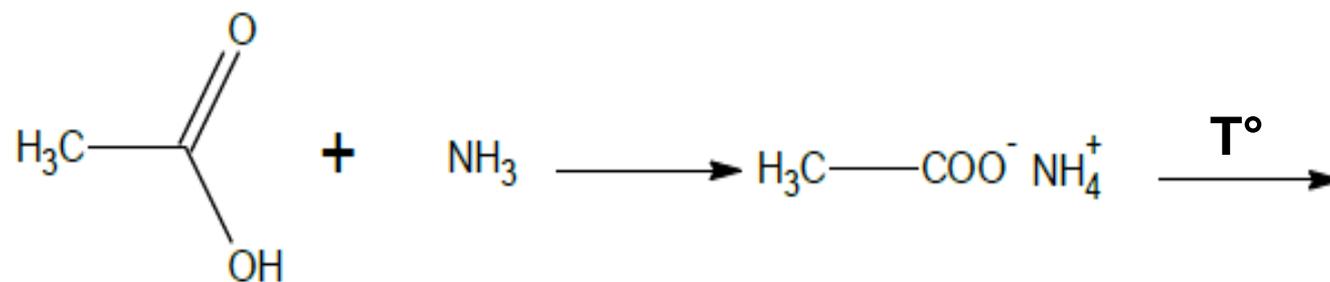
en conséquence, les réactions d'addition nucléophile sont peu nombreuse et, parfois, n'ont lieu qu'après une première réaction avec l'hydrogène du groupe OH (exemple: réduction par les hydrures).

En revanche, certain dérivés des acides (esters, chlorure d'acides) réagissent avec les nucléophiles mais , après une étape d'addition, il se produit une élimination et le bilan finale est une substitution.



Exemple:

Action de l'ammoniac et des amines: Les amines et l'ammoniac, à caractère basique, donnent des sels d'ammonium décomposés en amides par la chaleur:

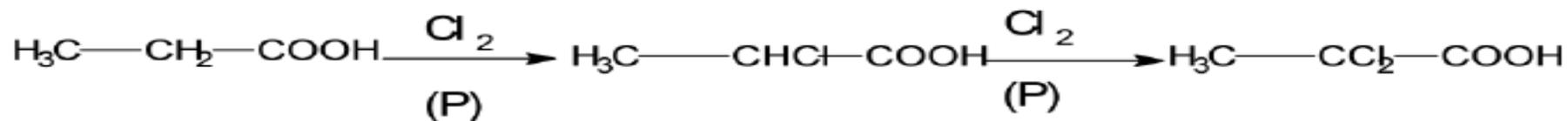


*La labilité des hydrogènes en α du carbonyle:

La labilité des hydrogènes en α du carbonyle est beaucoup plus faible que pour les aldéhydes ou les cétones car la forme énolique est inexistante en cas des acides.

En présence de phosphore les acides carboxyliques réagissent avec le chlore ou le brome pour donner des acides alpha halogénés.

Ex: Reaction de hell volhard zelinsky



Acide propanoïque

Acide α -chloropropanoïque

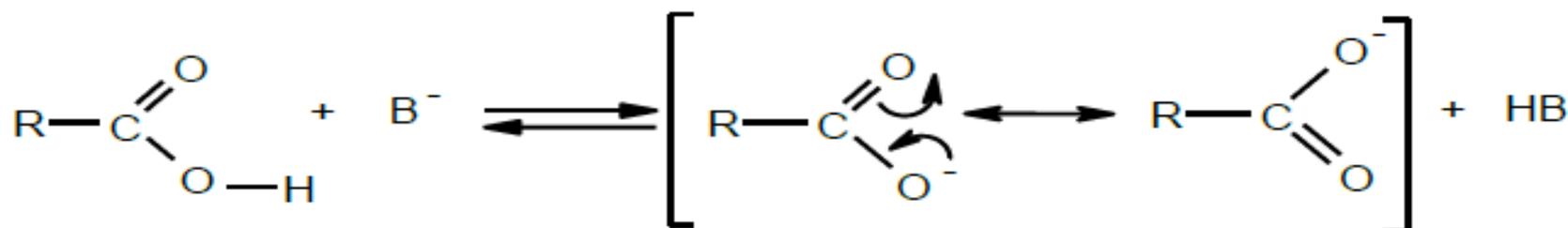
Acide α -dichloropropanoïque

*Propriétés acido-basiques:

Acidité:

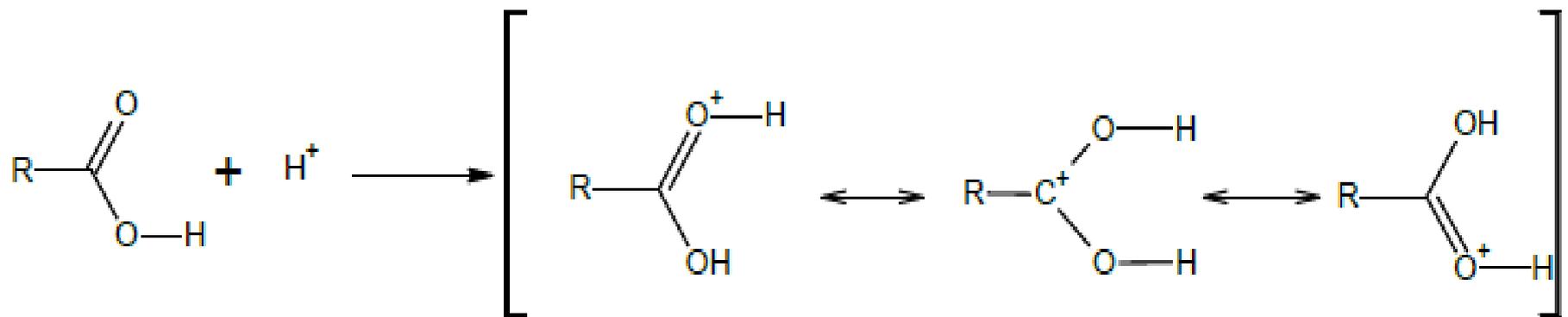
Le caractère dominant des acides carboxyliques est (comme leur nom l'indique...) leur acidité. S'ils sont solubles dans l'eau, il s'établit dans leurs solutions un équilibre de dissociation: Dont la constante d'équilibre (constante d'acidité de l'acide vaut 10^{-4} à 10^{-5} ($pka=4$ à 5) C'est une acidité faible par rapport à celle des acides dits <<forts>> (HCL, HNO₃... etc.) totalement dissociés, mais cependant forte pour un composé organique, Elle est principalement due à l'effet favorable exercé sur la réaction dans le sens 1 par la stabilité de l'ion R-COO⁻, siège d'une délocalisation électronique (résonance):

L'acide R-COOH est également le siège d'une résonance, mais elle provoque une <<séparation de charge>>, créant un pôle positif sur l'oxygène de l'hydroxyle et l'ion carboxyle et un pôle négatif sur celui du carbonyle.



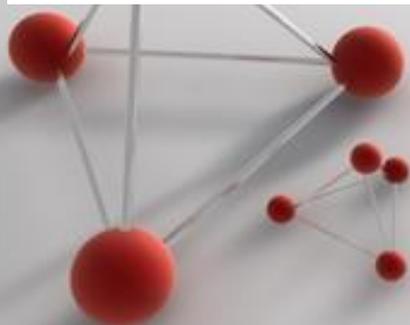
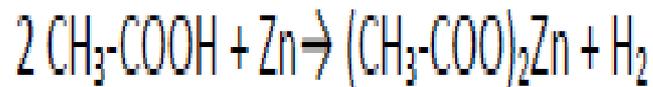
Basicité:

Les acides carboxyliques peuvent aussi avoir un comportement basique, en fixant un H^+ , mais cette basicité est très faible et ne se manifeste qu'en présence d'acides très forts. Les deux atomes d'oxygène du groupe COOH possèdent des doublets libres, et ils constituent donc deux sites aptes à être protonés. Mais la protonation se réalise préférentiellement sur celui du groupe carbonyle (maintien des possibilités de délocalisation):



Les sels

Les acides carboxylique donnent de nombreux sels, soit avec les métaux eux-mêmes, soit avec certains de leurs composés (hydroxydes, carbonates, etc.).

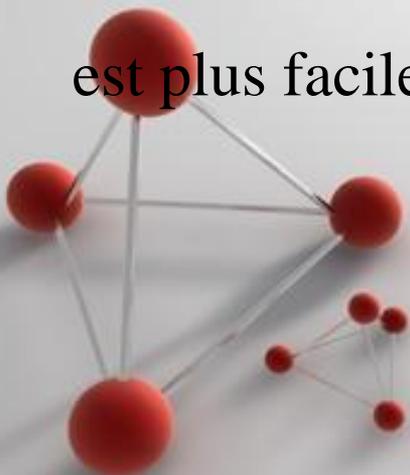


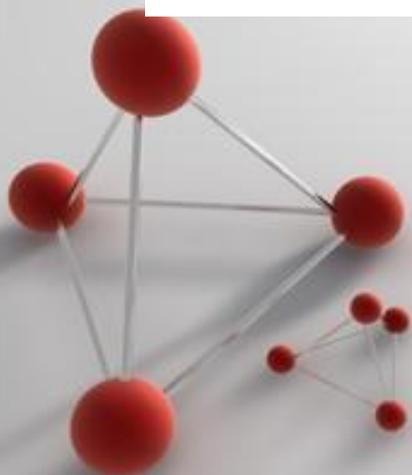
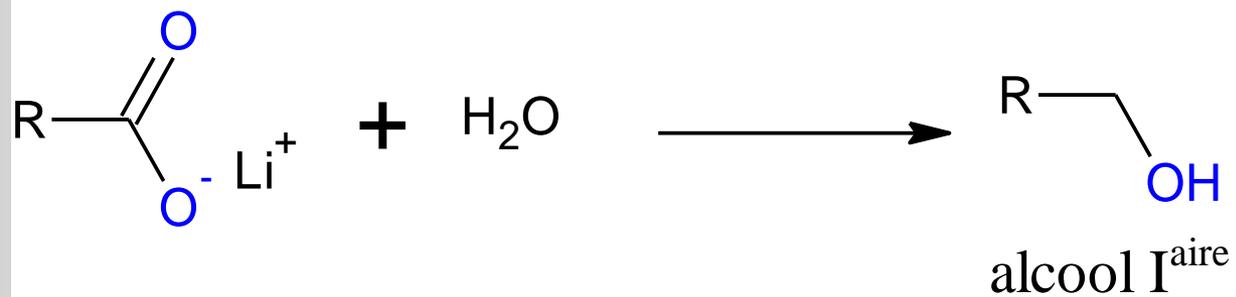
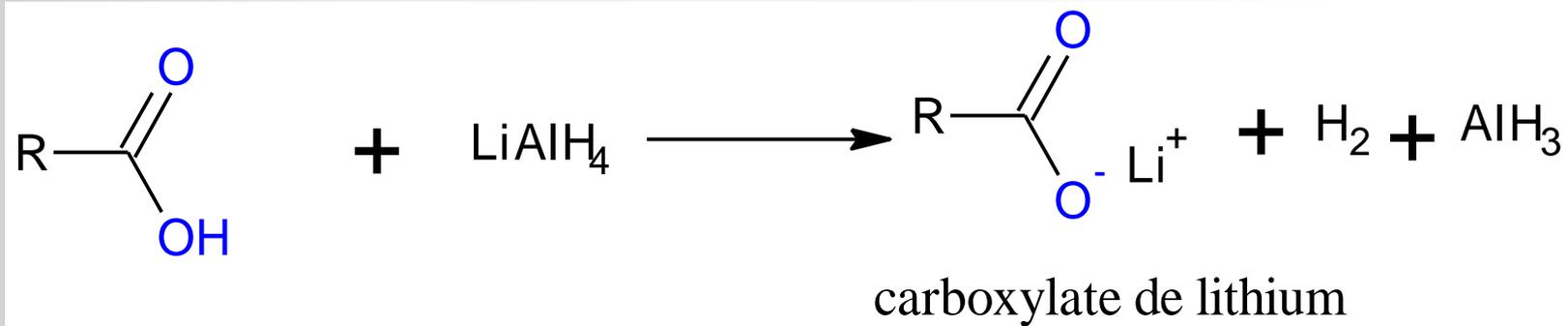
Réduction

Bien que l'attaque nucléophile sur le carbone fonctionnel soit difficile, un nucléophile très fort comme l'ion hydrure H^- (fourni par l'aluminohydrure de lithium LiAlH_4), peut se lier sur lui.

Mais, il se produit dans un premier temps; une réaction acido-basique, plus rapide, entre hydrure H^- et l'hydrogène labile.

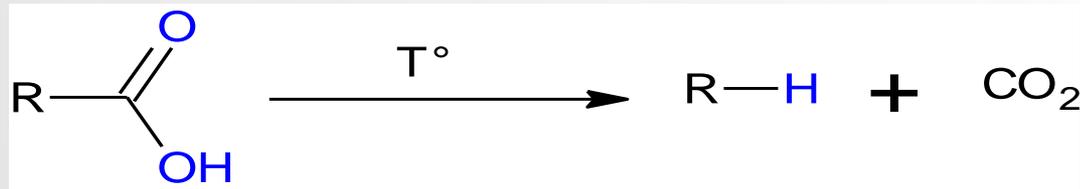
En définitive, l'acide est réduit en alcool primaire. Cette réduction est plus facile si l'acide est préalablement estérifié.





Décarboxylation

A température plus ou moins élevée, les acides carboxyliques peuvent se décarboxyler, c.à.d perdre leur groupe carboxyle $-\text{CO}_2$, sous la forme d'une molécule de dioxyde de carbone, il se forme un hydrocarbure, selon le schéma:



Les acides simples ne se décarboxyilent qu'à T° très élevée (700°C pour l'acide acétique).

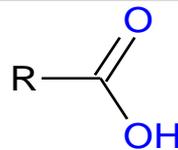
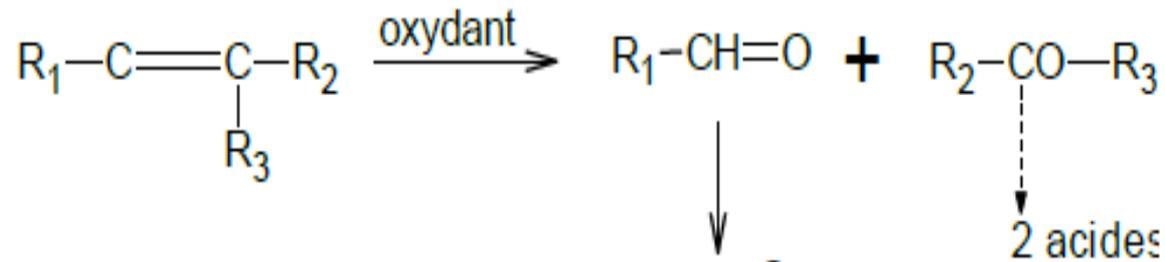
Les acides qui possèdent en position B un second groupe carboxylique (B-cétoacide, acide malonique) se décarboxyilent beaucoup plus facilement, parfois même à T° ordinaire.

PREPARATION

Réactions d'oxydation:

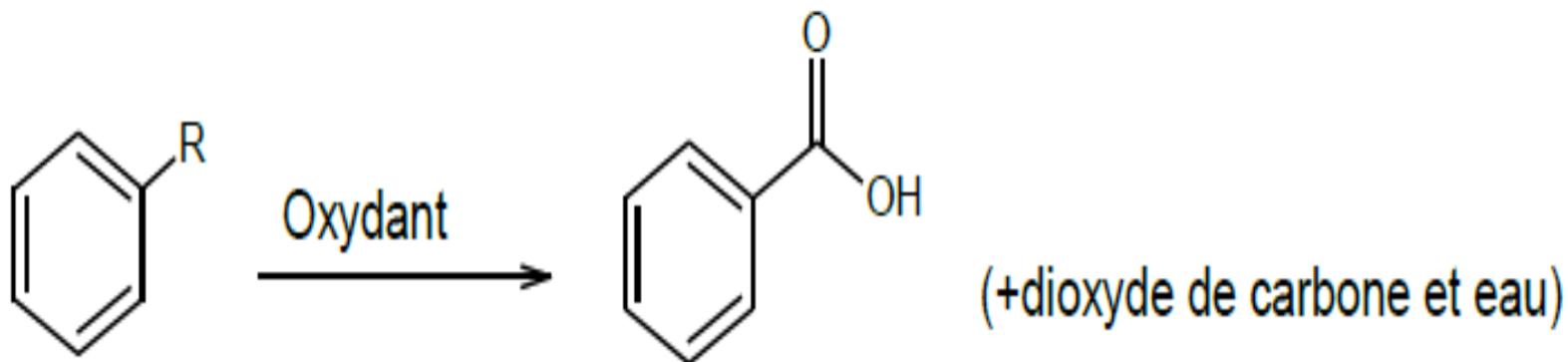
Diverses réactions d'oxydation fournissent des acides, avec conservation ou diminution du nombre des atomes de carbone. On peut mentionner en particulier les cas suivants:

1 : oxydation des alcènes : donne soit 2 aldéhydes ,2cétones ou aldéhyde et cétone (selon les substituants)

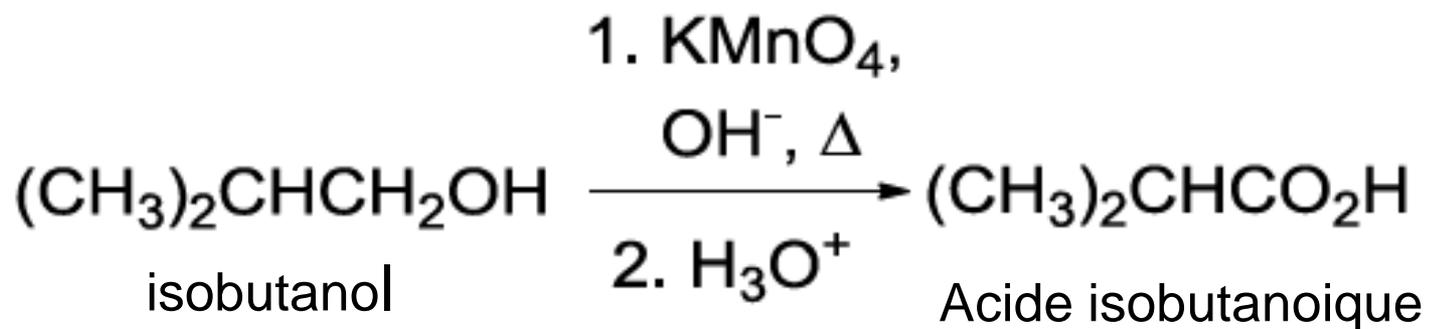
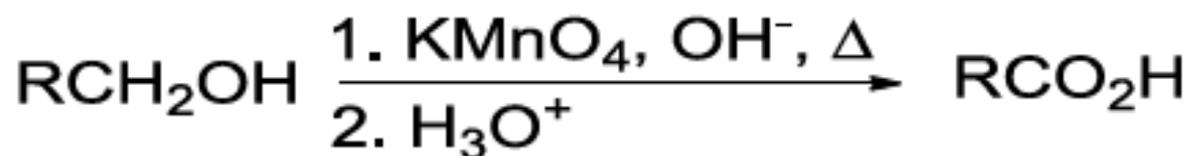


1 acide carboxylique

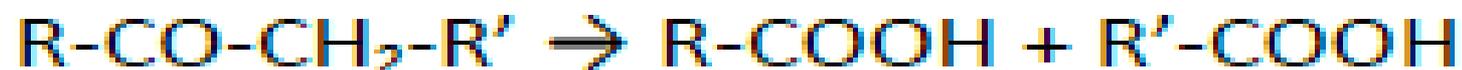
2: oxydation des Hydrocarbures benzéniques



3: Les alcools primaire:



4:Aldéhydes et cétones:



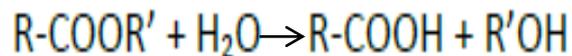
•Ozonolyse des alcènes:



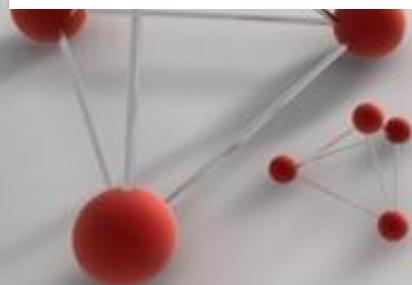
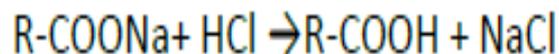
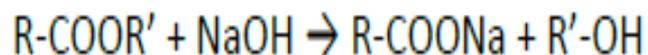
✚ L'hydrolyse ou la saponification d'un ester :

Peut constituer une méthode de préparation des acides, dans la mesure où cet ester est un produit naturel.

- Hydrolyse:



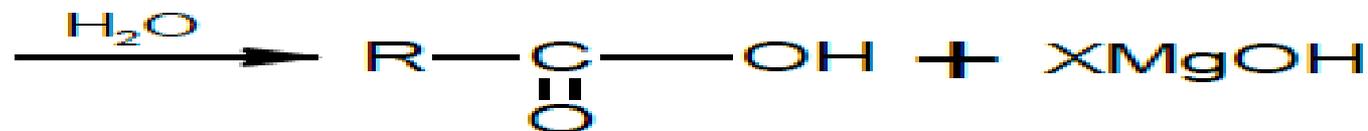
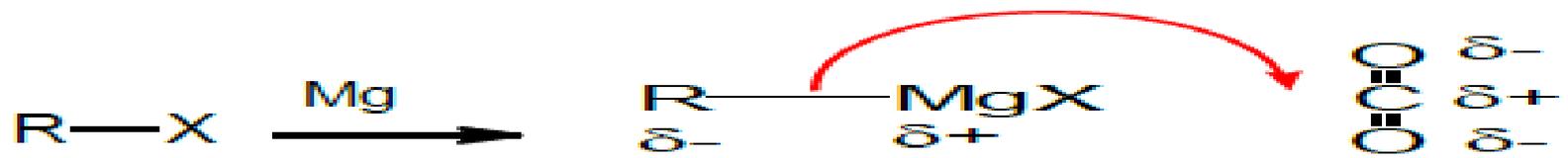
- Saponification:



- Dérivé halogéné:

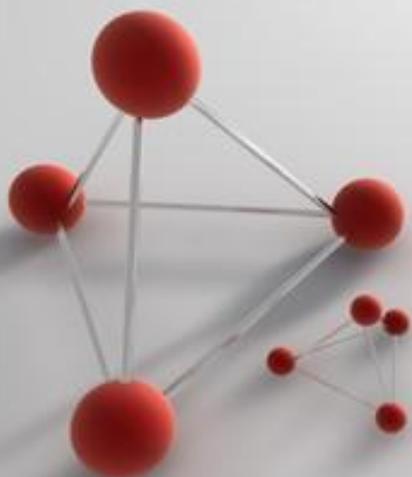
La synthèse à partir d'un dérivé halogéné peut s'effectuer de plusieurs façons, pour former un acide possédant soit un, soit deux carbonnes de plus que le dérivé halogéné

 Synthèse organomagnésienne: (Grignard)



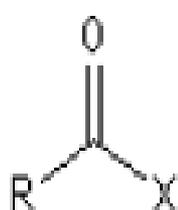
DERIVES D'ACIDE

DERIVES D'ACIDE

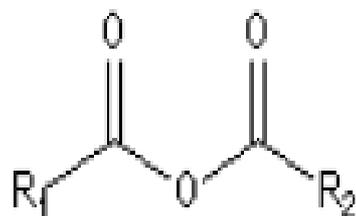


Pour faire certaines réactions, il est parfois préférable d'utiliser des dérivés des acides carboxyliques. Leur réactivité peut être plus grande.

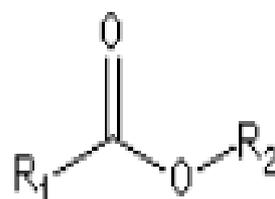
On considère comme dérivant de la fonction acide carboxylique les cinq fonctions suivantes :



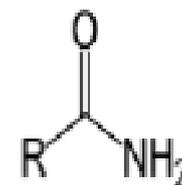
Halogénure d'acide



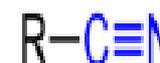
anhydride d'acide



Esters

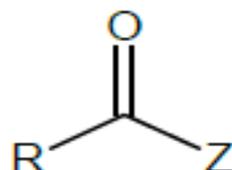


Amides



Nitrile

Les 4 premières présentent des analogies: Elles sont de la forme:

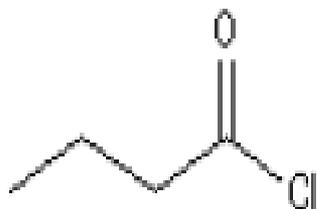


- Où Z est un atome, ou contient, un atome fortement électronégatif et porteur d'au moins un doublet libre, lié au groupe carbonyle.

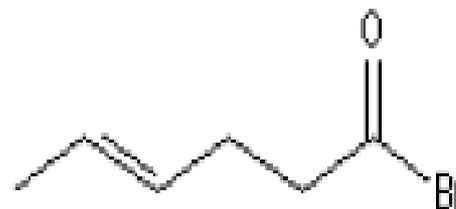
Nomenclature

Halogénures d'acyles

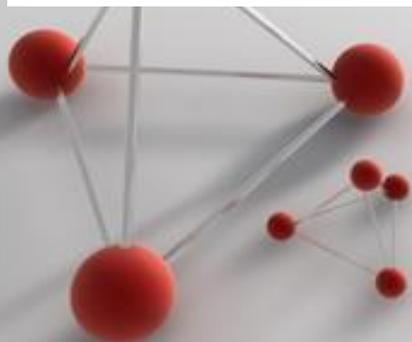
Le nom d'un groupe acyle s'obtient en remplaçant la terminaison *oïque* de l'acide par la terminaison *oyle*. Le nom de l'halogénure est obtenu en faisant suivre le mot désignant l'halogénure (fluorure, chlorure, bromure, iodure) de celui désignant le groupe *acyle*.



chlorure de butanoyle



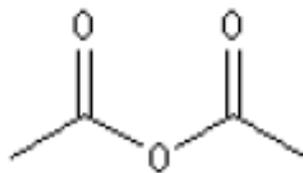
bromure d'hexa-4-énoyle



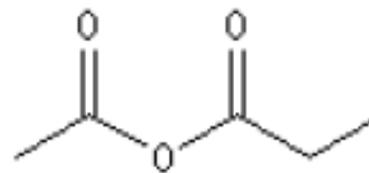
Anhydrides d'acides

- Série acyclique

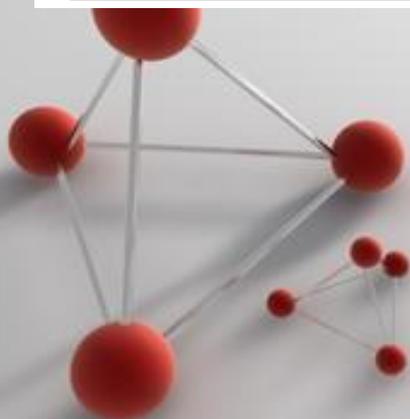
On distingue les anhydrides symétriques et les anhydrides mixtes. Les premiers sont nommés en remplaçant le mot *acide* par *anhydride*. Les anhydrides mixtes sont nommés en faisant suivre le mot anhydride des noms des réactifs parents, classés dans l'ordre alphabétique.



anhydride éthanoïque

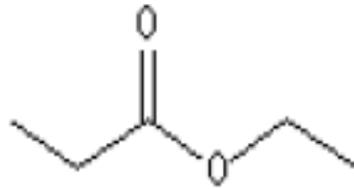


anhydride éthanoïque et propanoïque

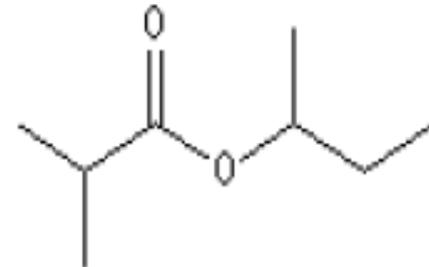


Esters acycliques

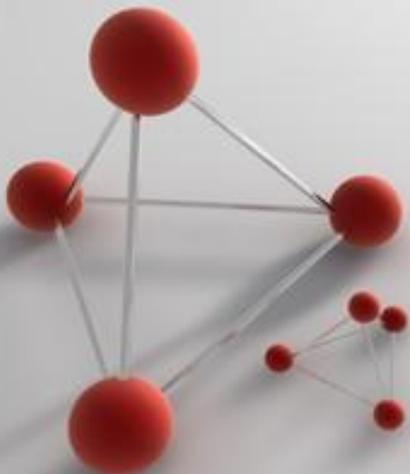
On fait suivre le nom de l'ion carboxylate du nom du groupe correspondant à l'alcool.



propanoate d'éthyle



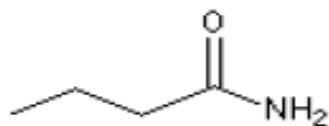
2-méthylpropanoate de 1-méthylpropyle



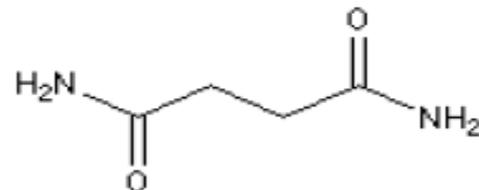
Amides

- Série acyclique

Le nom des amides primaires non substitués est obtenu en remplaçant la terminaison *oïque* de l'acide par la terminaison *amide*.

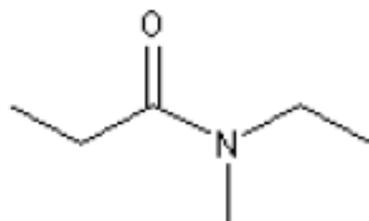


Butanamide

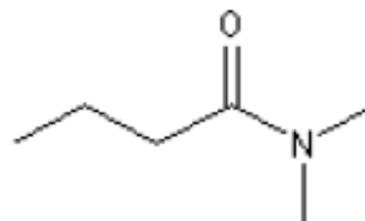


Butanediamide

Les amides primaires substitués sur l'atome d'azote sont nommés en faisant précéder le nom de l'amide de la lettre N suivie du nom du groupe substituant. S'il y en a plusieurs, chacun est précédé de N et ils sont énoncés dans l'ordre alphabétique.



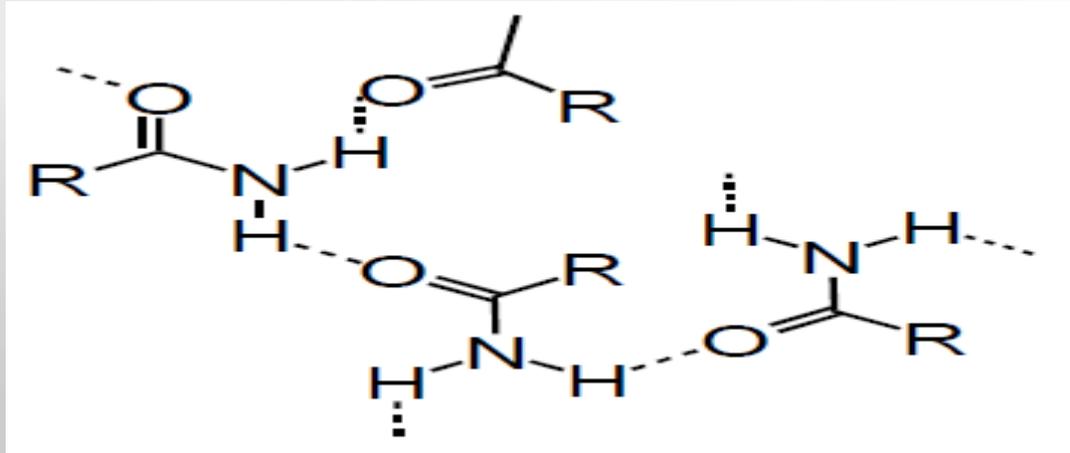
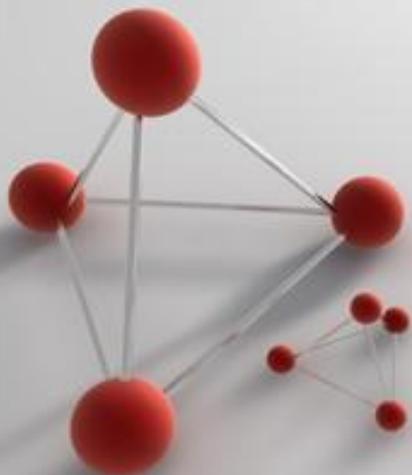
N-éthyl-N-Méthylpropanamide



N, N-Diméthylbutanamide

2/Propriétés physiques de dérivés:

- Composés polaires: les halogénures d'acyle, les anhydrides et les esters ont des T d'Eb proche de ceux des aldéhydes et des cétones correspondants.
- les amides forment des liaisons hydrogènes donc leur T d'eb sont proches des acides correspondants.



Réactivité chimique

*Ordre de réactivité:

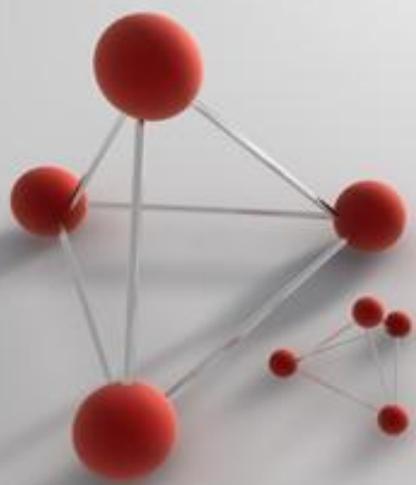
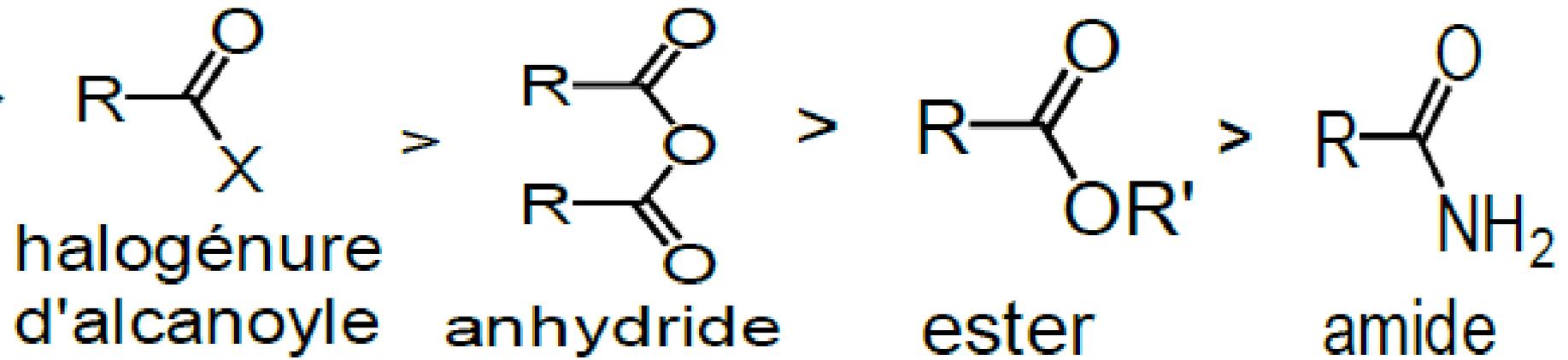
La stabilité thermodynamique des dérivés des acides carboxyliques dans l'eau à pH 7 suit l'ordre :

Amides > Esters > Thioesters >> Anhydrides > Chlorures d'acide

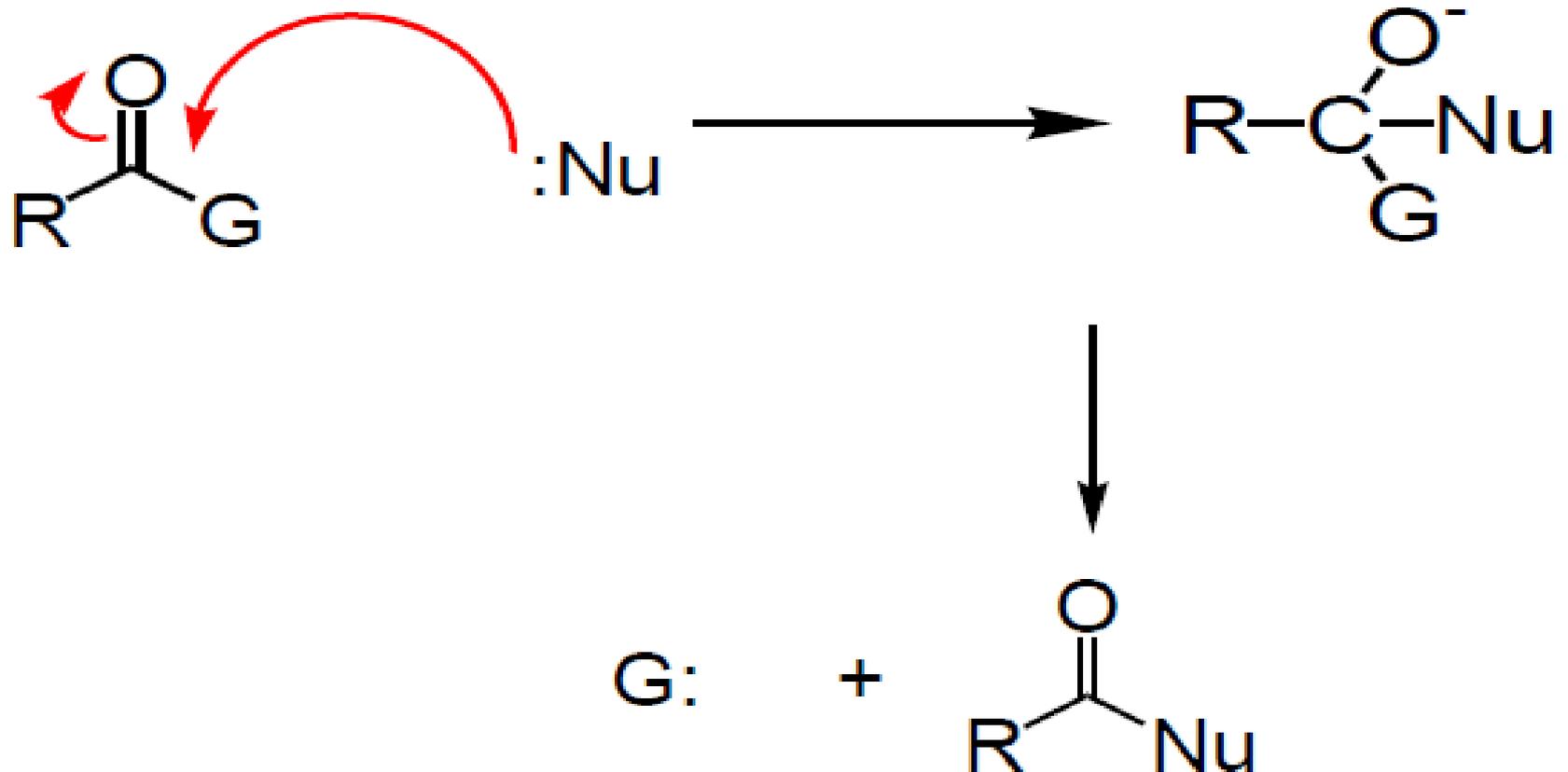
Ces dérivés peuvent, dans une certaine mesure, se transformer l'un vers l'autre.

L'ordre de stabilité ci-dessus permet donc de prévoir quelles seront les transformations les plus efficaces: les dérivés les plus stables sont les moins réactifs.

Et on obtient l'ordre de réactivité suivant:



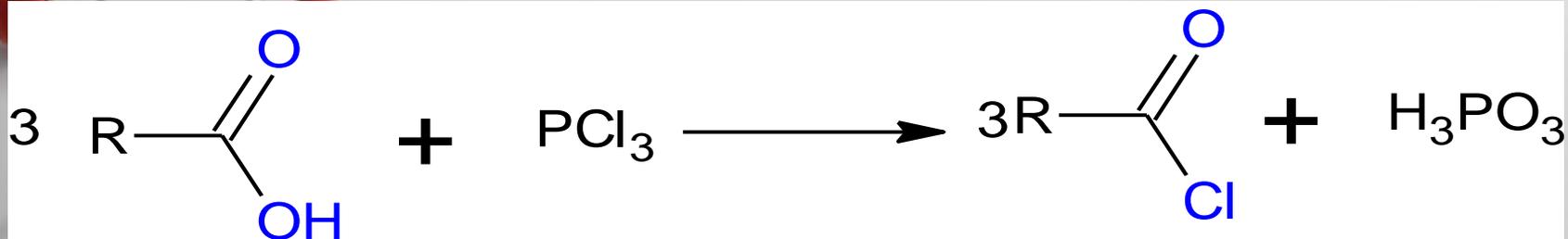
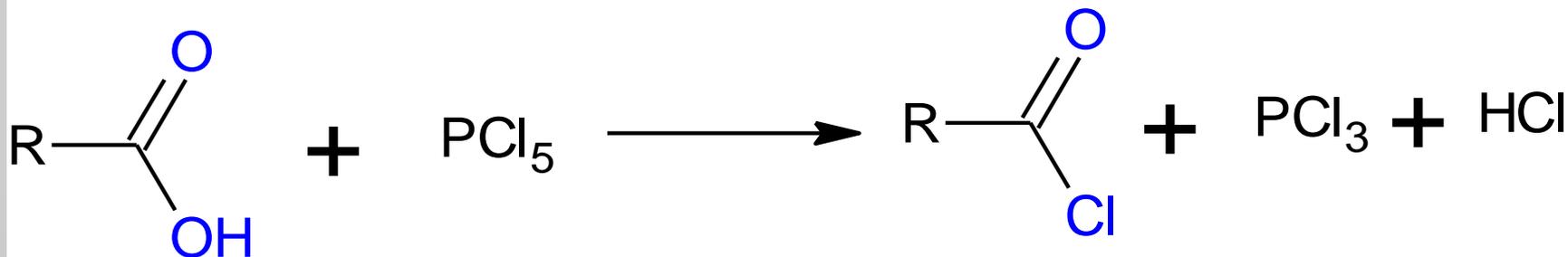
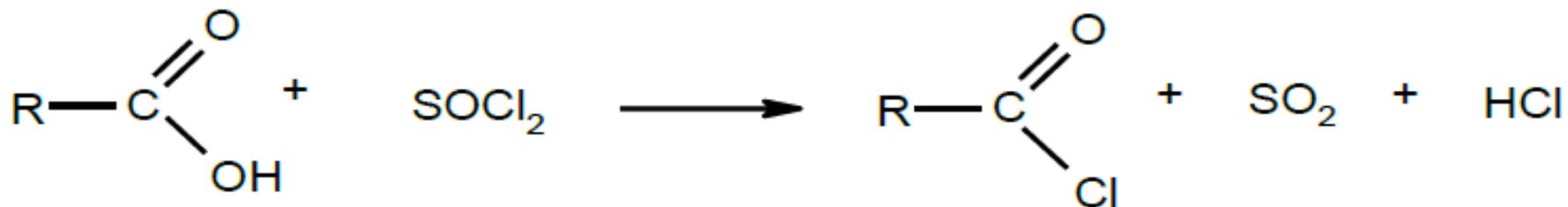
Leur réaction la plus typique est la **substitution** de Z par un nucléophile, par un mécanisme en 2 étapes d'**addition-élimination**;



$\text{G} = \text{-OH, -X, -OCOR, -NH}_2, \text{ ou -OR}$

Chlorures d'acides

Ces composés sont préparés à partir d'acides carboxyliques en présence de SOCl_2 , PCl_3 ou PCl_5 :



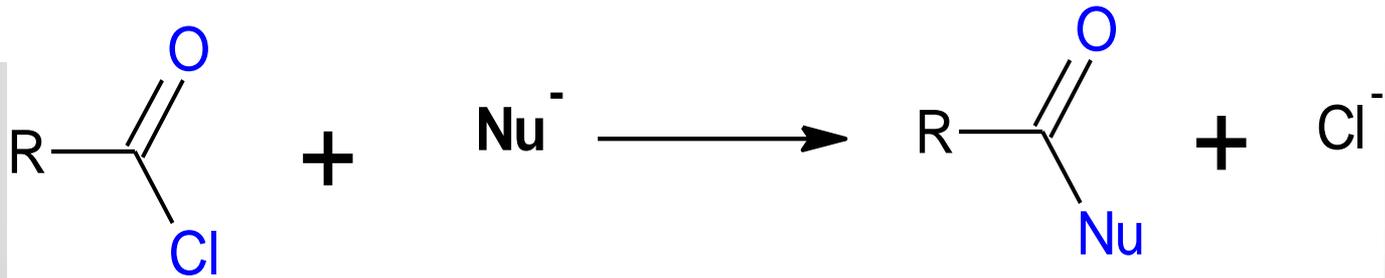
Réactivités des chlorures d'acides :

Ils sont très réactifs et servent à la préparation des autres dérivés d'acide :

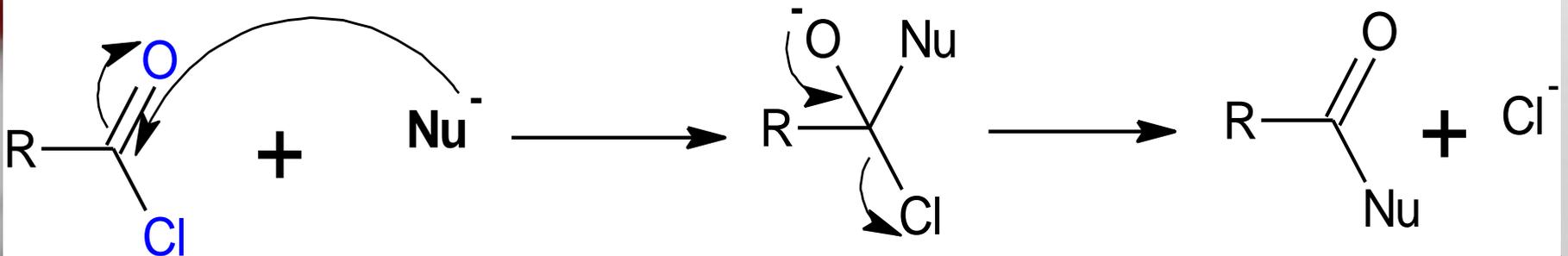
Substitution Nucléophile

Le chlore des chlorures d'acide est substituable par divers réactifs nucléophiles :
anions, molécules à doublets libres, molécules à doublet π

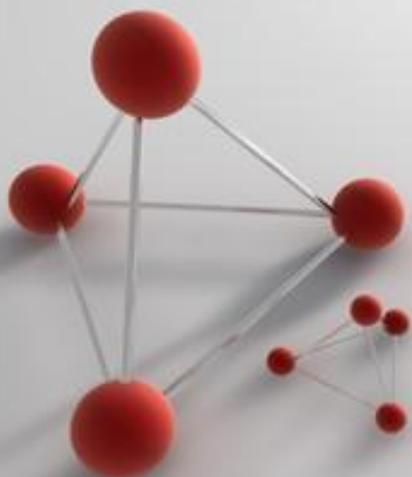
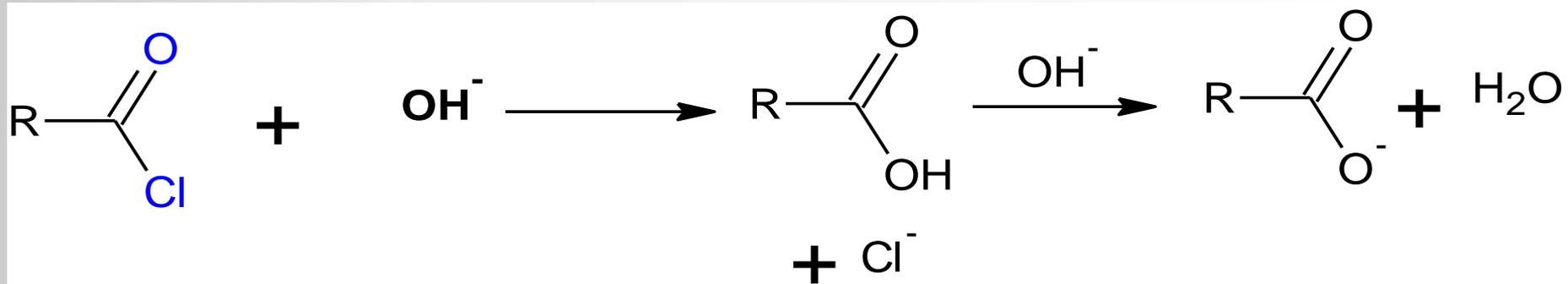
Le bilan de la réaction avec les anions est le suivant



Mécanisme réactionnel



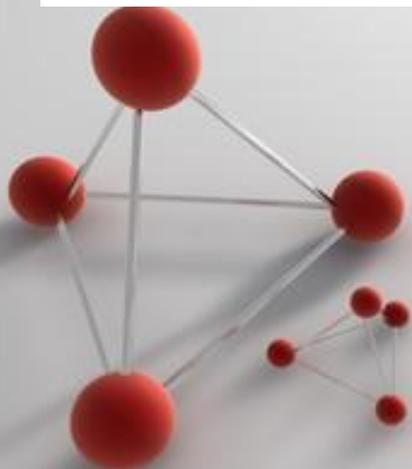
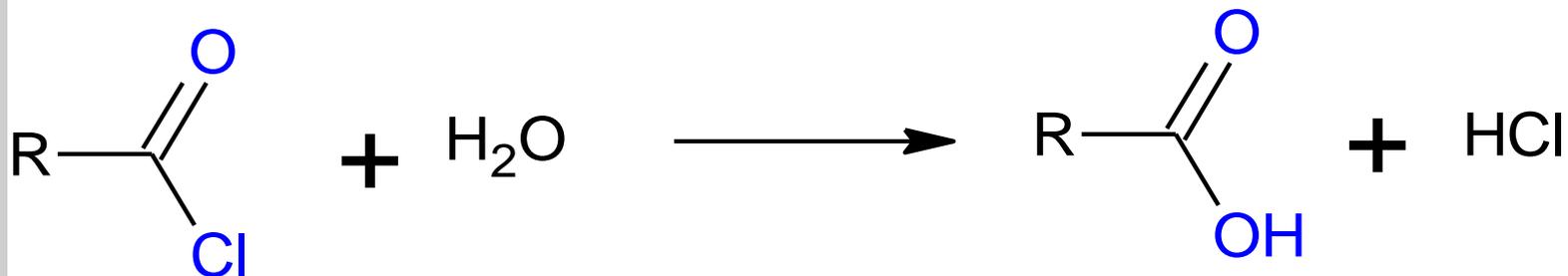
Exp. Saponification



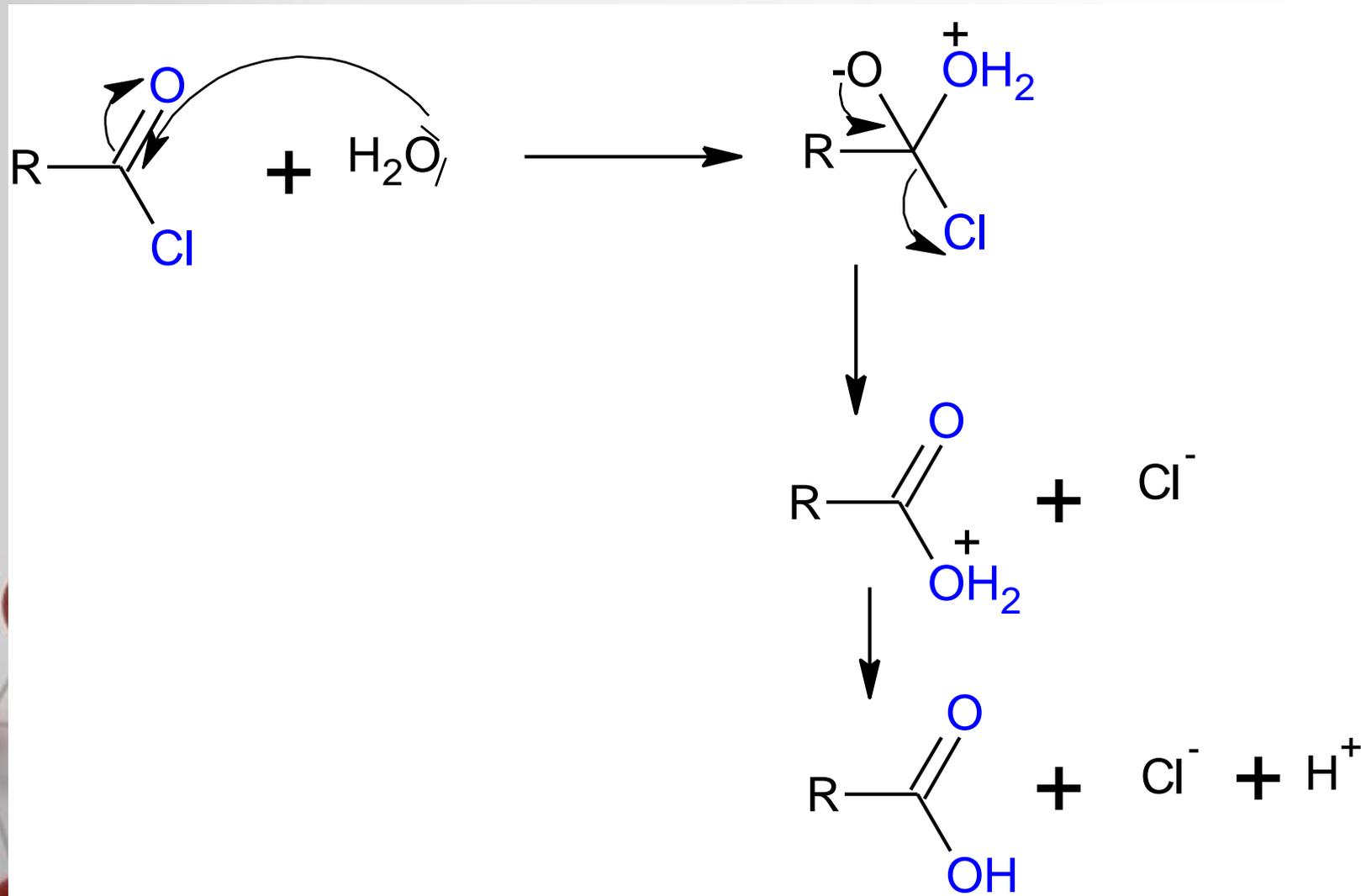
Les molécules à doublet libre H₂O, ROH, NH₃,,, possèdent toujours un hydrogène H labile, qui; dans une dernière étape s'élimine sous forme d'HCl

Exp. Cas de l'hydrolyse de chlorure d'acide.

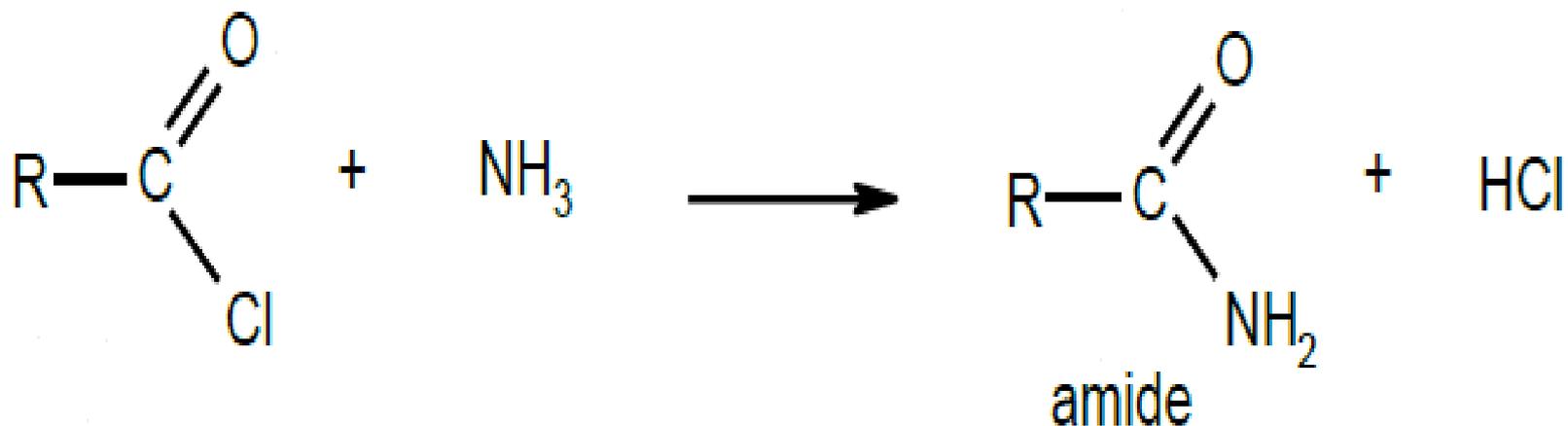
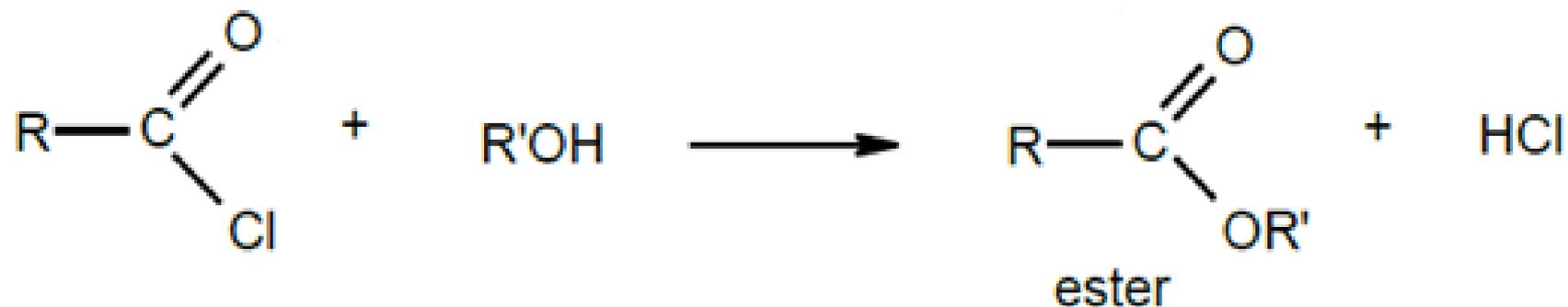
Bilan de la réaction



Mécanisme réactionnel

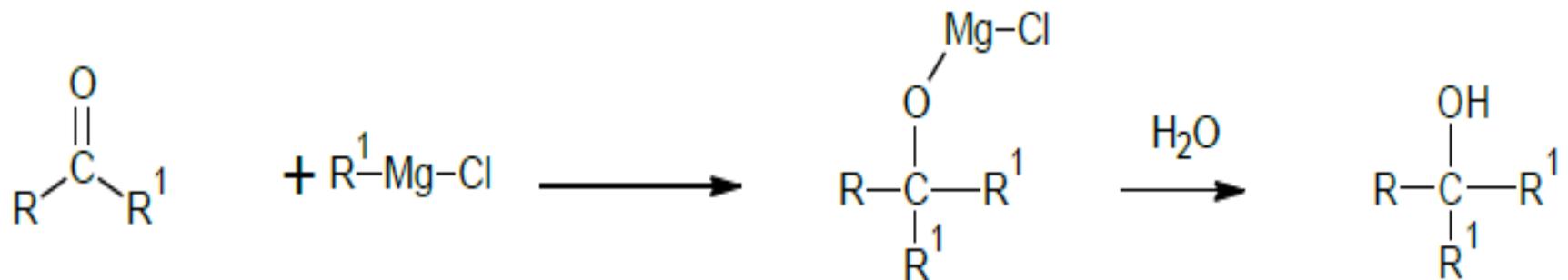
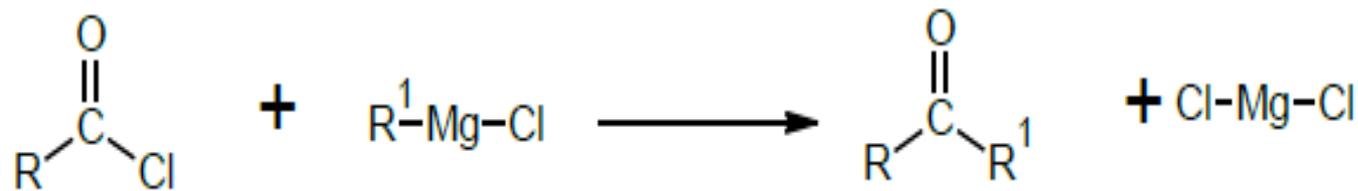


Les alcools, l'ammoniac et les amines réagissent de façon analogue



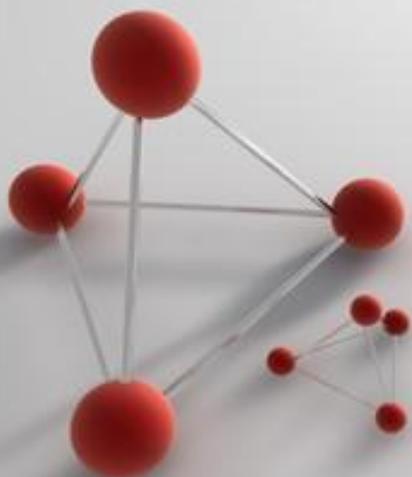
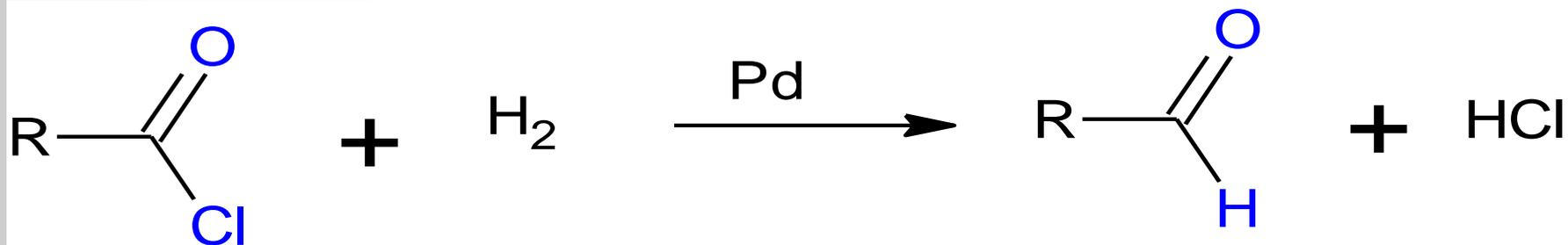
Action des organo-métalliques:

L'intermédiaire obtenu après une addition subit une élimination et donne une cétone. Celle-ci réagit avec une seconde molécule de réactif de Grignard. Le résultat est un alcool tertiaire.

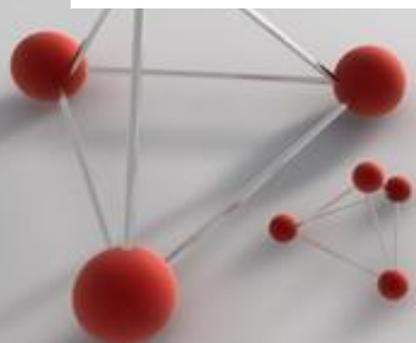
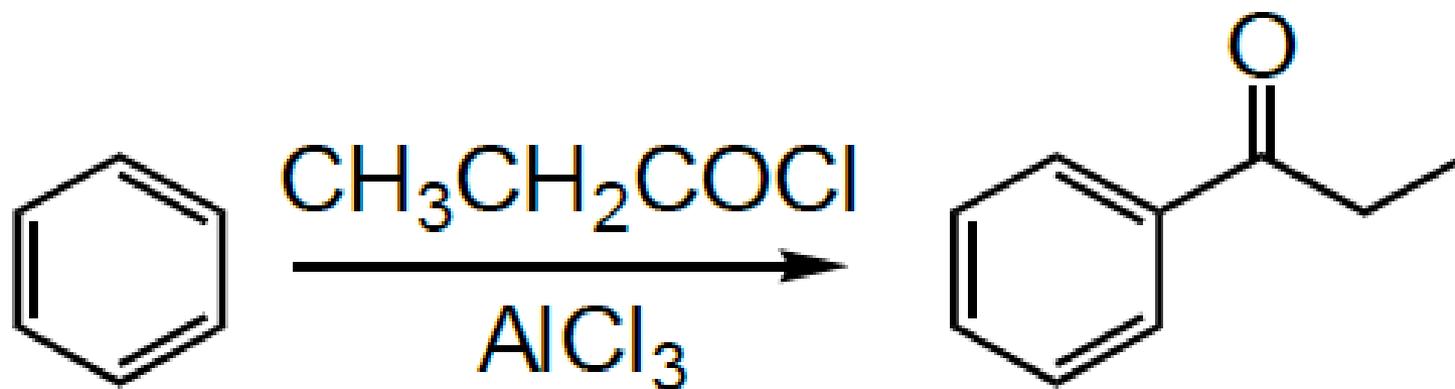
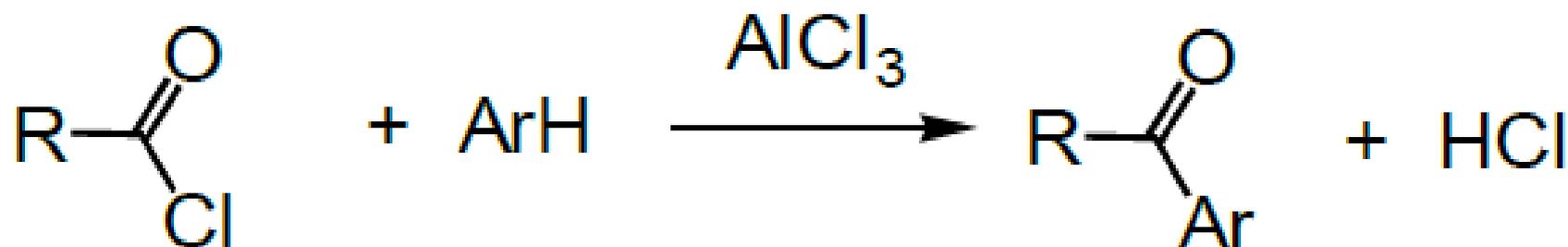


Action de l'hydrogène :

L'hydrogénation (réduction) des chlorures d'acides ,en présence d'un catalyseur au palladium (Pd),conduit à un aldéhyde.



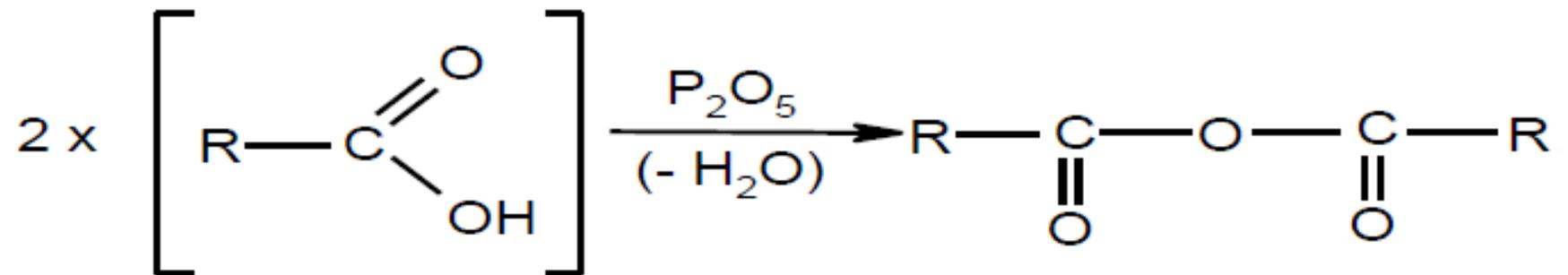
Réactions des chlorures d'acyle - acylation de Friedel – Crafts:



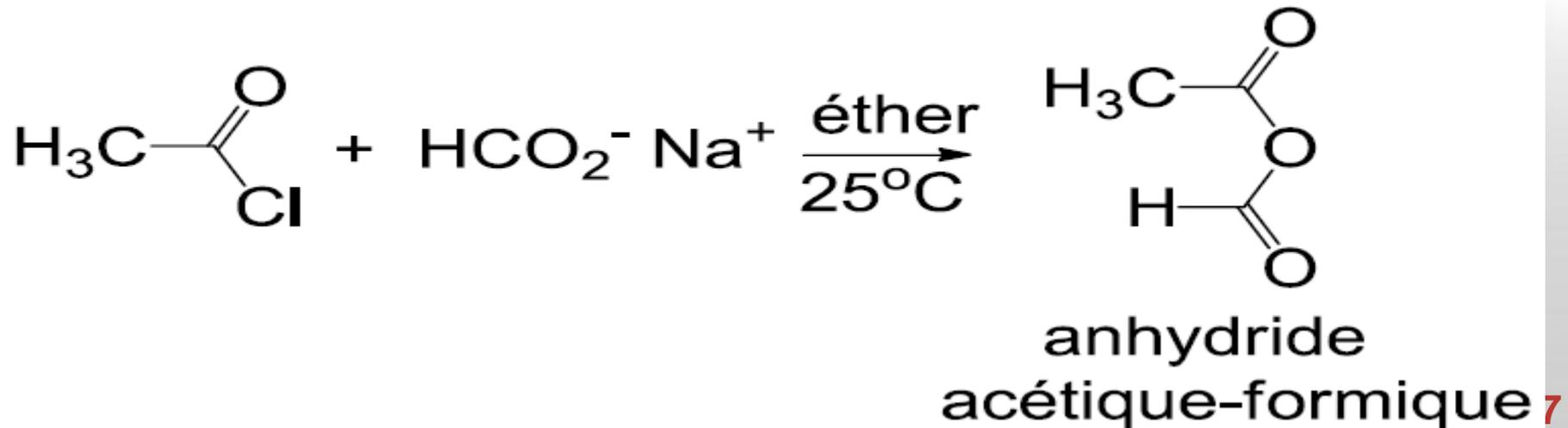
Anhydrides d'acides :

- Préparation

Les anhydrides d'acides résultent d'une déshydratation intermoléculaire :



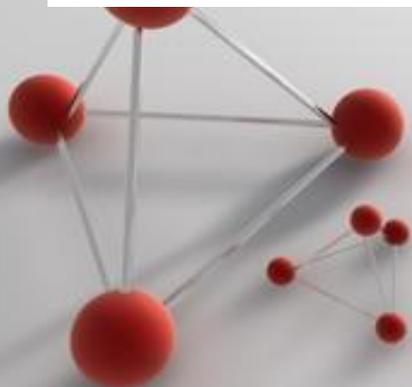
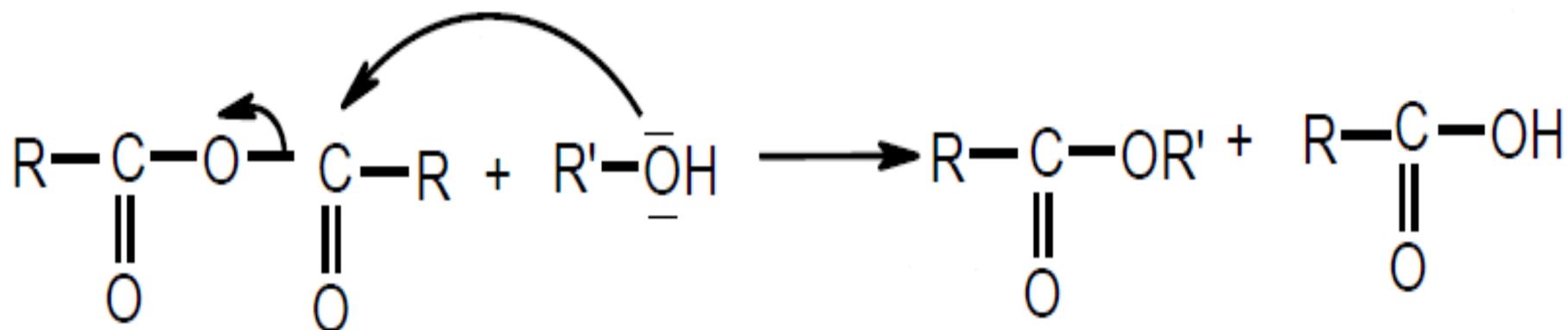
Ex:



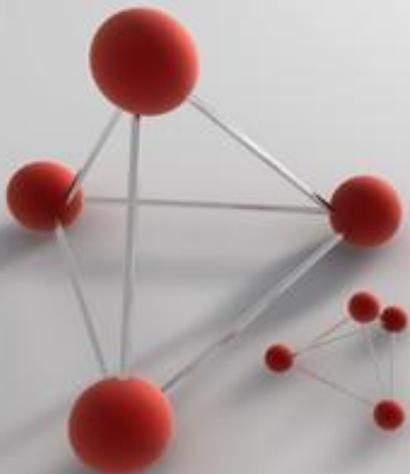
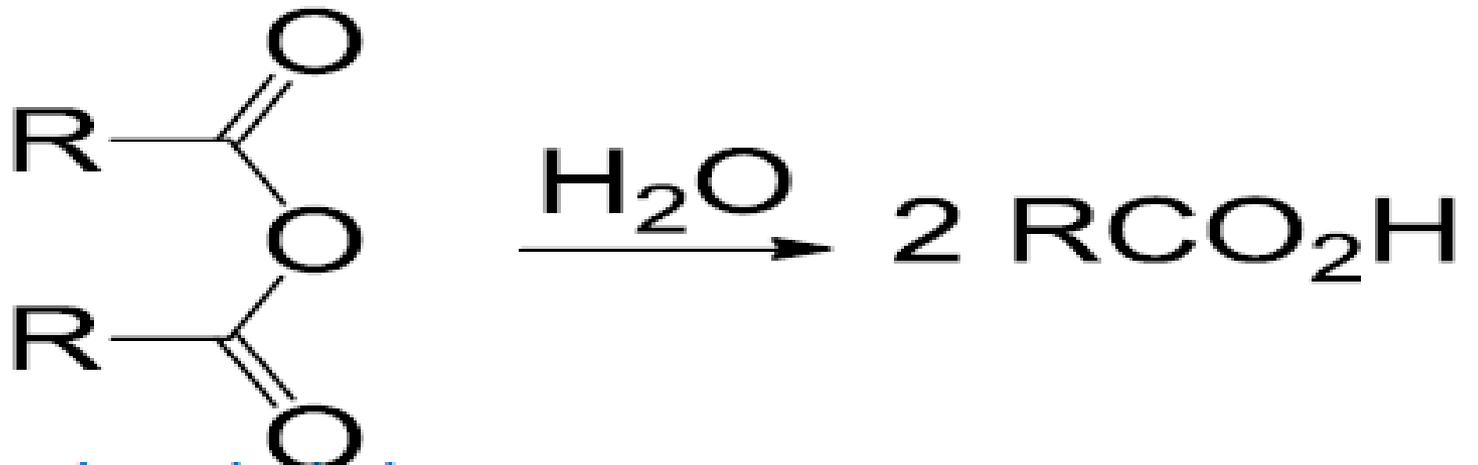
Réactivité

Substitution Nucléophile

Pour la substitution nucléophile, la réactivité des anhydrides est comparable à celle des halogénures d'acides avec RCO_2^- comme groupe partant au lieu de Cl^- :



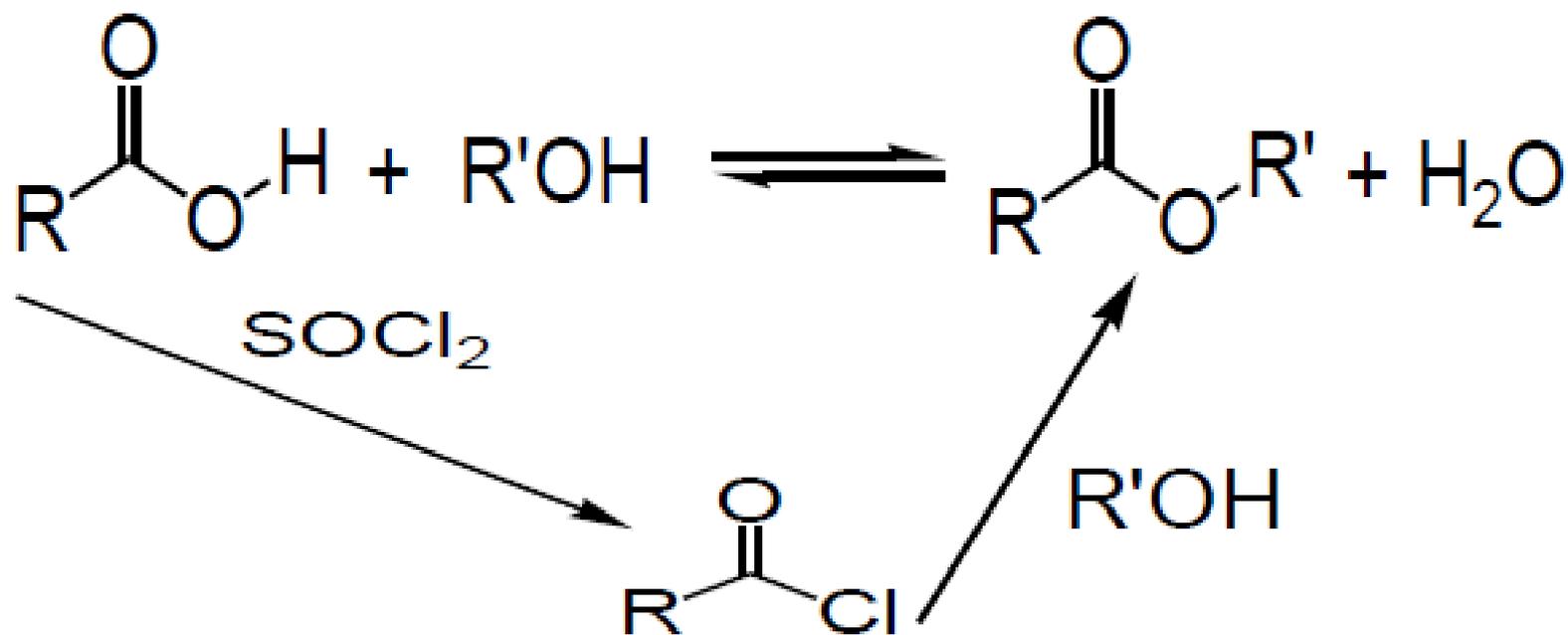
Hydrolyse des anhydrides:



Les esters:

- Préparation :

ces composés peuvent être préparés à partir d'acides carboxyliques, d'halogénures d'acide, d'anhydrides. Par trans-estérification on obtient :



Réactivité

Les réactions des esters: hydrolyse, saponification, réduction, réaction avec les organomagnésiens, décomposition par la chaleur,,etc, sont du même type que celles des chlorures d'acide et des anhydrides.

