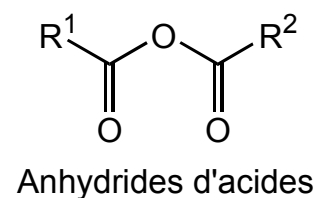
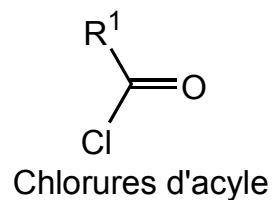
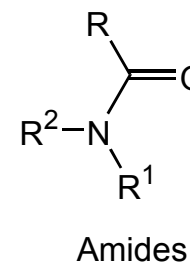
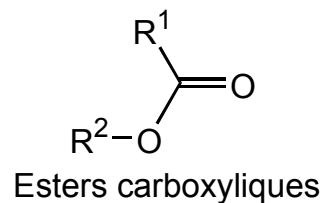
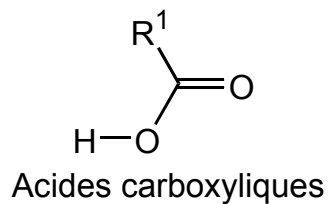


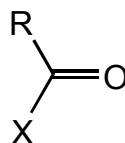
Les fonctions trivalentes

DÉFINITIONS

Les fonctions trivalentes représentent la famille des acides carboxyliques et de leurs dérivés.



Elles obéissent toutes à la structure générique du groupe carboxyle



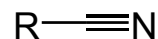
où X désigne un atome ou un groupe d'atomes possédant un fort pouvoir inductif attracteur.

REMARQUES SUR LES DÉRIVÉS TRIVALENTS

1- On distingue trois catégories d'amides en spécifiant, tout comme pour la classification des amines, le nombre d'atomes d'hydrogène liés à l'atome d'azote.

L'amide est primaire lorsque $R_1 = R_2 = H$, secondaire lorsque seul l'un des radicaux R_1 ou R_2 est un atome d'hydrogène, et tertiaire lorsque les deux radicaux R_1 et R_2 sont distincts d'un atome d'hydrogène.

2- Il existe une autre fonction trivalente, les nitriles, d'intérêt essentiellement synthétique, qui ne sera pas étudiée.



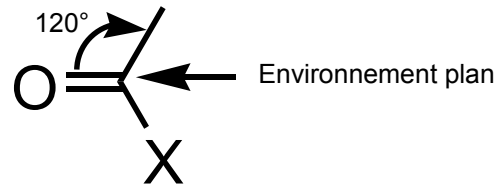
Nitrile

3 - Les acides carboxyliques, les esters carboxyliques et les amides sont abondamment représentées dans la nature. En revanche, les chlorures d'acyle et les anhydrides d'acide sont des molécules d'intérêt synthétique dans lesquelles le groupe carboxyle est particulièrement réactif.

Du point de vue biochimique, il existe de nombreux dérivés possédant un rôle d'activation similaire vis-à-vis des attaques nucléophiles.

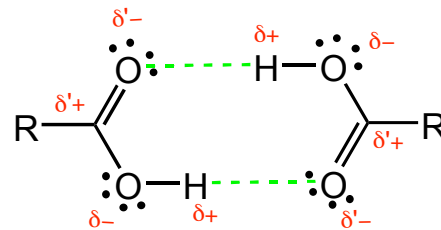
PROPRIÉTÉS PHYSIQUES

Tout comme dans les alcènes et les dérivés carbonyles, l'environnement de l'atome de carbone de la fonction carboxyle est dans un environnement trigonal :



Tout comme dans les dérivés carbonyles, la liaison C=O est très polarisée, en particulier le nuage π , fortement polarisable. Les **dérivés carboxylés** sont des molécules organiques **polaires**.

Les températures de changement d'état des fonctions trivalentes sont souvent les plus élevées dans l'ensemble des molécules organiques monofonctionnelles de masse moléculaire comparable. Cette caractéristique résulte du caractère dipolaire marqué du groupe carboxyle qui détermine de fortes **interaction** de type **van der Waals**, mais aussi de la possibilité de former des **liaisons hydrogène** de haute énergie.

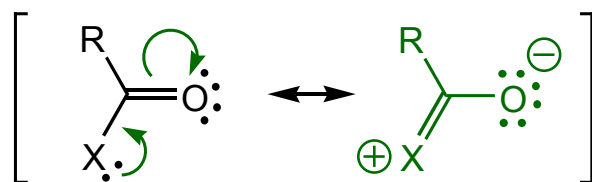


Les liaisons hydrogène entre groupes amide secondaire jouent un rôle essentiel dans le maintien de la structure secondaire des protéines.

PRÉSENTATION GÉNÉRALE DE LA RÉACTIVITÉ DES DÉRIVÉS CARBOXYLÉS

La réactivité du groupe carboxyle, gouvernée par la polarisation de la double liaison C=O, présente de nombreux traits communs avec celle des dérivés carbonyles ; les mécanismes débutent le plus souvent par une addition nucléophile sur l'atome de carbone du groupe carboxyle.

Du fait du caractère mésomère donneur du groupe X, porteur d'au moins un doublet non liant, les dérivés carboxylés sont toutefois **moins réactifs** que les **dérivés carbonyles** vis-à-vis des attaques nucléophiles.



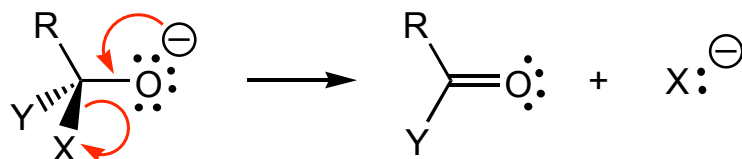
Par ailleurs, ce caractère est à l'origine de la **faible réactivité des amides** parmi les dérivés carboxylés, l'azote étant l'atome le moins électronégatif des groupes X liés au groupe carbonyle C=O.

Il explique aussi la **forte réactivité des chlorures d'acyle**, pour lesquels la délocalisation est moins favorisée (électronégativité élevée et nature des orbitales contenant les doublets non liants).

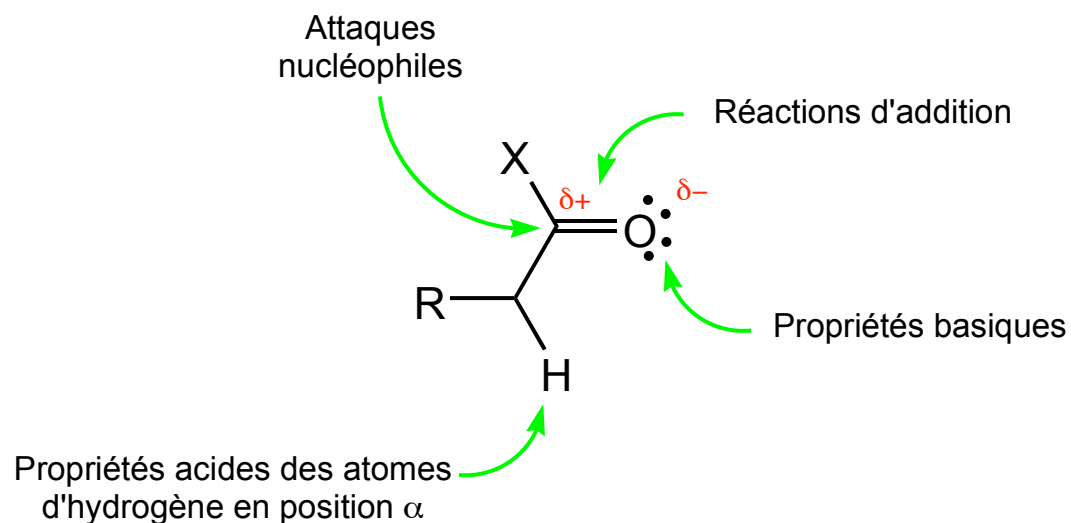
PRÉSENTATION GÉNÉRALE DE LA RÉACTIVITÉ DES DÉRIVÉS CARBOXYLÉS (Suite)

La présence d'un groupement partant X (trait commun avec les fonctions monovalentes) porté par l'atome de carbone du groupe carboxyle détermine le plus souvent une seconde étape au cours de laquelle le groupe X est éliminé.

La réactivité du groupe carboxyle est ainsi dominée par des séquences **addition/substitution**.

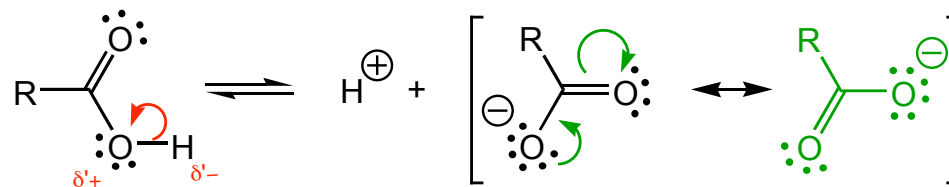


Comme avec les dérivés carbonyles, l'existence de doublets non liants sur l'atome d'oxygène du groupe carboxyle confère aux dérivés carboxylés des **propriétés basiques** impliquées dans de multiples mécanismes. Enfin, les dérivés carboxylés qui possèdent au moins un atome d'**hydrogène en position α** possèdent un caractère **acide**.



PROPRIÉTÉS ACIDO-BASIQUES DES DÉRIVÉS CARBOXYLÉS

Parmi les fonctions trivalentes, seule la fonction acide carboxylique présente des propriétés acides significantes.



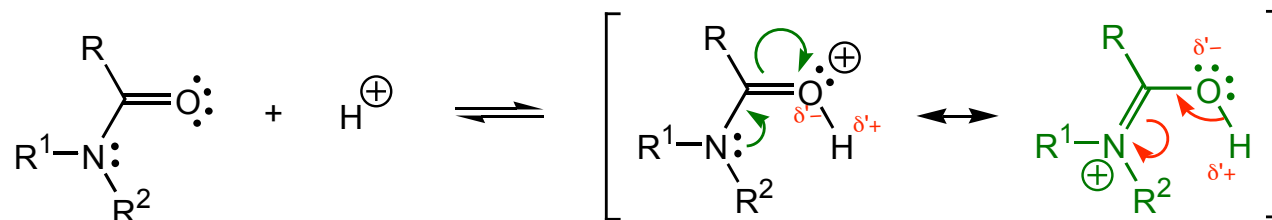
Le pK_a des acides carboxyliques en solution aqueuse est d'environ **4-5**.

Cette acidité, considérablement plus grande que celle des alcools (le pK_a des alcools est d'environ **16-18**), s'explique par la meilleure stabilisation de l'ion carboxylate, à la fois du fait de l'effet inductif (R donneur, déstabilisant pour les alcools, et le groupe carbonyle C=O, attracteur pour les acides carboxyliques), et de l'effet mésomère présent uniquement dans l'ion carboxylate.

Remarque : Les ions carboxylates chargés sont plus solubles en solution aqueuse que les acides carboxyliques correspondants.

PROPRIÉTÉS BASIQUES DES AMIDES

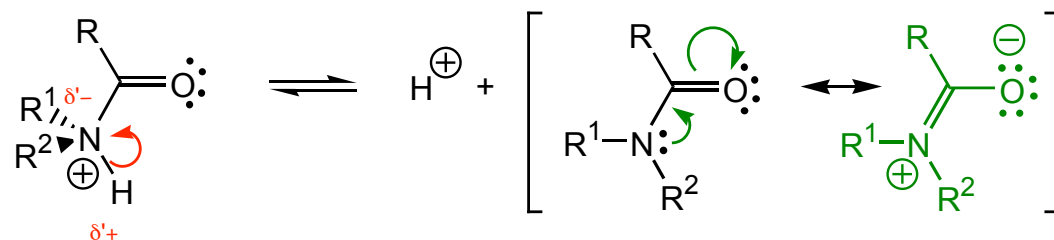
La présence d'un doublet non liant sur l'atome d'azote des amides est à l'origine de propriétés basiques associées à la réaction :



Contrairement aux amines, le doublet non liant de l'atome d'azote des amides est conjugué au groupe carbonyle.

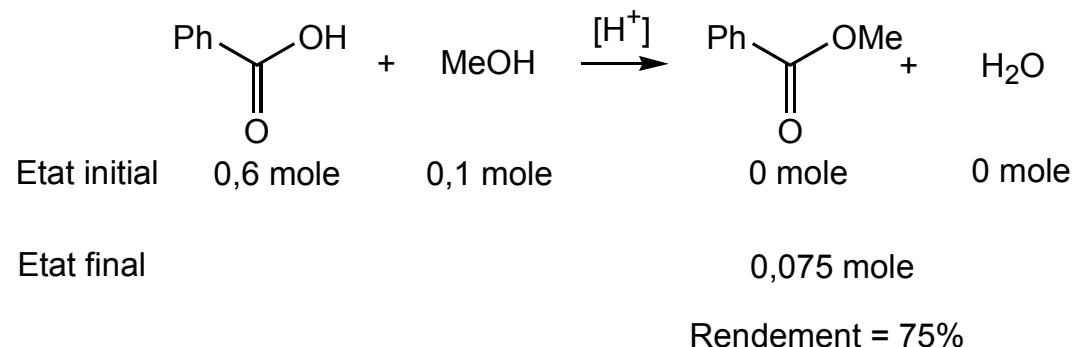
La stabilisation correspondante détermine à la fois la **planarité** du système électronique conjugué de la Liaison amide, ainsi que la très faible basicité de cette fonction (pK_a de l'amide protonée = -1).

En réalité, la protonation s'effectue préférentiellement sur l'atome d'oxygène de la fonction amide ; l'acide conjugué est en effet stabilisé par mésomérie.

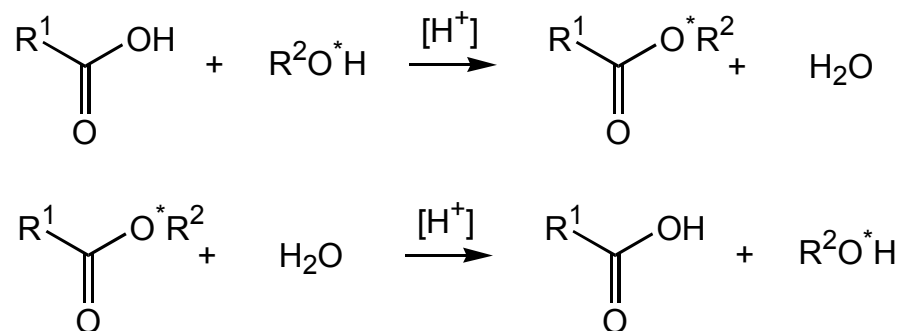


ADDITIONS NUCLÉOPHILES SUR LES DÉRIVÉS CARBOXYLÉS - RÉACTIONS D'ESTÉRIFICATION

Exemple :



Bilan :



Estérification et hydrolyse sont **catalysées par les acides**. Ces transformations associées sont généralement lentes et incomplètes.

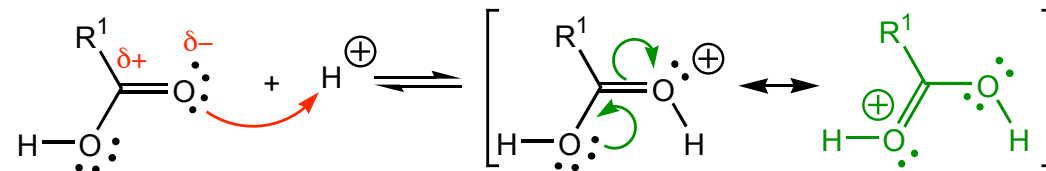
Pour effectuer l'estérification, l'excès d'un réactif (le plus souvent l'alcool), ou l'élimination de l'eau produite permettent toutefois d'obtenir des rendements satisfaisants.

Le marquage de l'alcool par l'oxygène ^{18}O permet de démontrer que l'atome d'oxygène appartenant à l'alcool se retrouve finalement dans la molécule d'ester, et non dans la molécule d'eau.

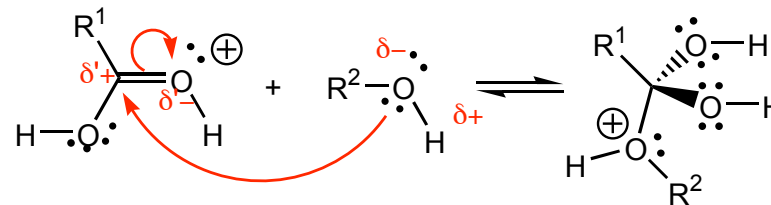
MÉCANISME DE L'ESTÉRIFICATION ET DE L'HYDROLYSE

Estérification et hydrolyse en milieu acide s'effectuent selon des mécanismes identiques, lus en sens inverse.

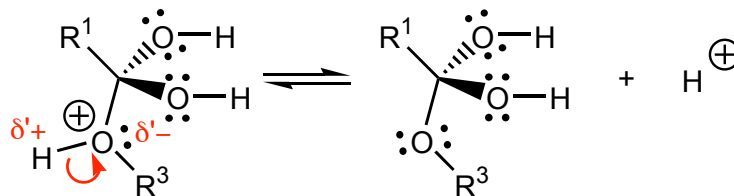
Première étape : protonation de l'atome d'oxygène appartenant à la double liaison



Deuxième étape : attaque nucléophile de l'alcool sur le carbocation formé

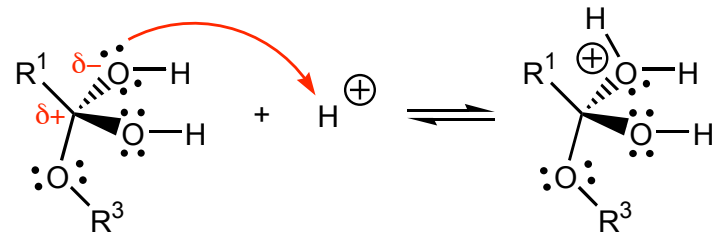


Troisième étape : déprotonation

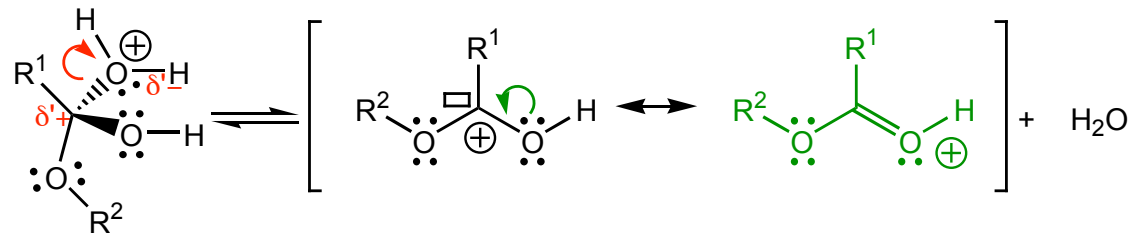


MÉCANISME DE L'ESTÉRIFICATION ET DE L'HYDROLYSE (Suite)

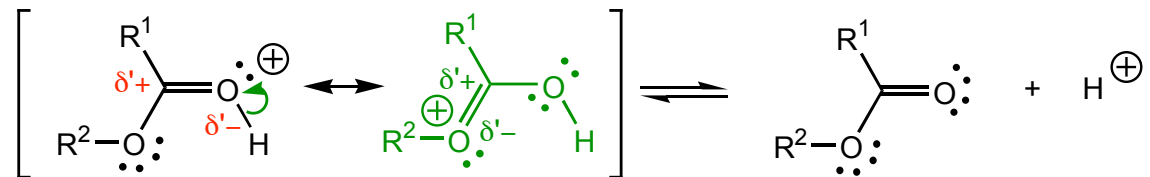
Quatrième étape : protonation .



Cinquième étape : élimination intramoléculaire d'eau

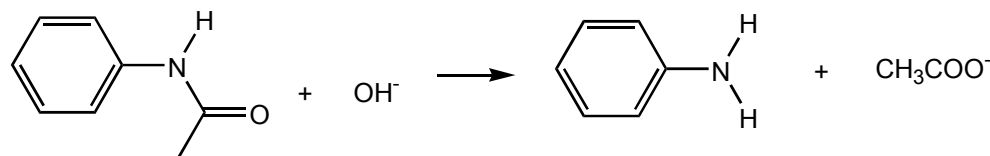
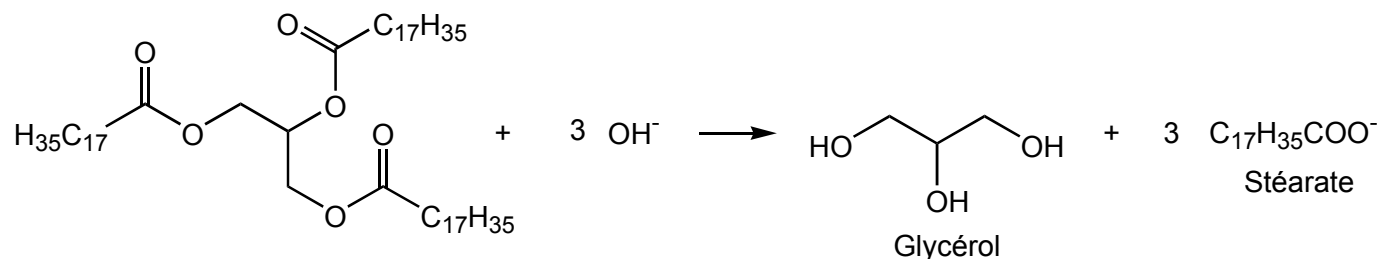


Sixième étape : déprotonation

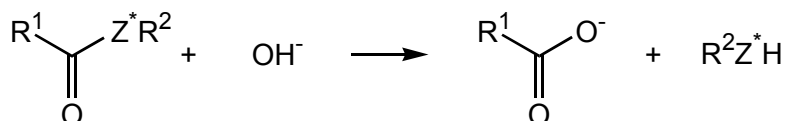


HYDROLYSE DES ESTERS ET DES AMIDES EN MILIEU BASIQUE

Exemples :



Bilan :



Dans le cas des esters ($Z = \text{O}$), la **saponification** est l'hydrolyse réalisée en milieu basique.

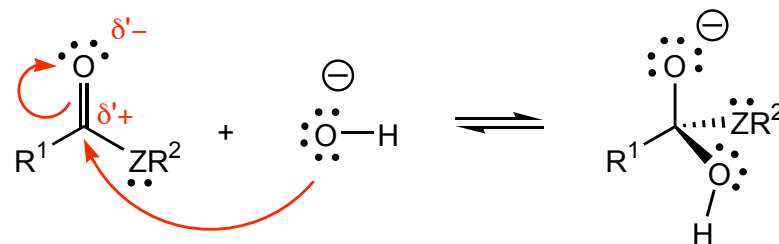
Compte tenu de l'acidité des acides carboxyliques, la saponification est totale. Elle fournit les carboxylates qui possèdent une activité détergente lorsque le radical hydrogénocarboné de la chaîne est suffisamment long (synthèse industrielle : obtention des savons par hydrolyse des triglycérides).

Comme dans le cas de la réaction d'estérification, les études de marquage isotopique ont permis de démontrer que l'alcool emporte avec lui l'atome d'oxygène lié au groupe R^2 de l'ester.

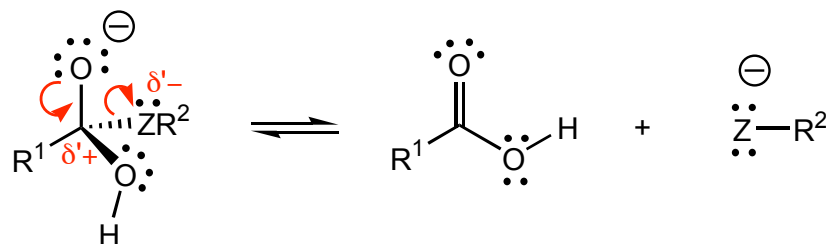
Dans le cas des amides ($Z = \text{NH}$ ou NR), l'hydrolyse est elle-aussi totale pour les mêmes raisons que la saponification. Elle est cependant **plus difficile** à réaliser ; les **amides** sont beaucoup **moins réactifs** que les **esters** vis-à-vis des attaques nucléophiles.

MÉCANISME DE L'HYDROLYSE EN MILIEU BASIQUE

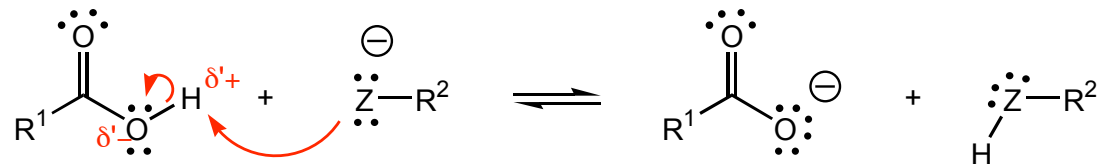
Première étape : attaque nucléophile de l'ion hydroxyde sur l'ester ou l'amide



Deuxième étape : élimination de l'ion alcoolate ou amidure

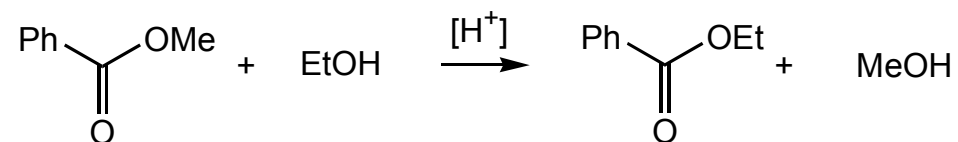


Troisième étape : réaction acido-basique (éventuellement médiée par le solvant)

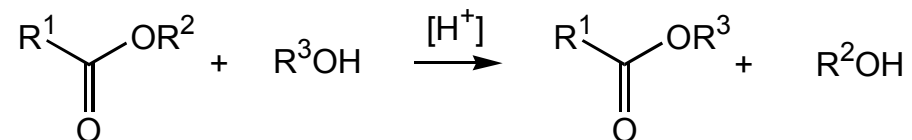


RÉACTION DE TRANSESTÉRIFICATION EN MILIEU ACIDE

Exemple :



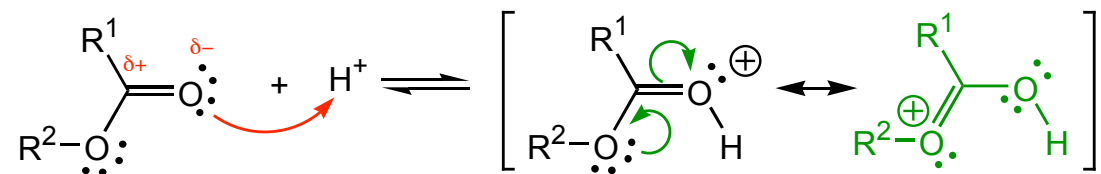
Bilan :



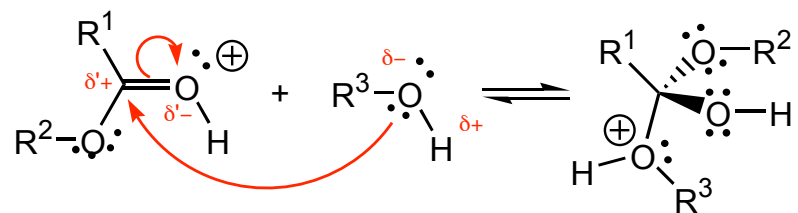
Il s'agit de la réaction d'un ester avec un alcool donnant un autre ester avec élimination d'alcool. Elle est catalysée par les acides. L'excès d'alcool réactif est généralement utilisé pour obtenir une conversion complète.

MÉCANISME DE LA RÉACTION DE TRANSESTÉRIFICATION EN MILIEU ACIDE

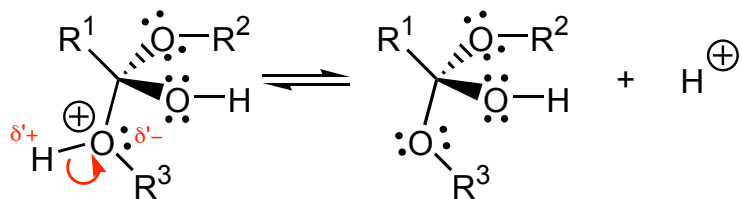
Première étape : protonation de l'atome d'oxygène appartenant à la double liaison



Deuxième étape : attaque nucléophile de l'alcool sur le carbocation formé

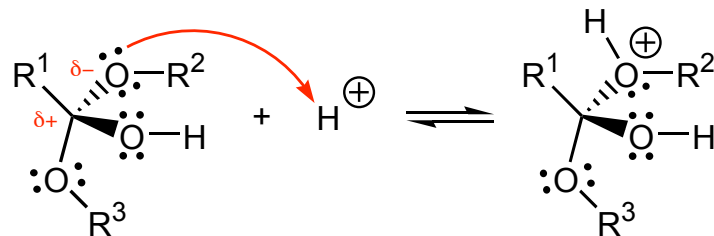


Troisième étape : déprotonation

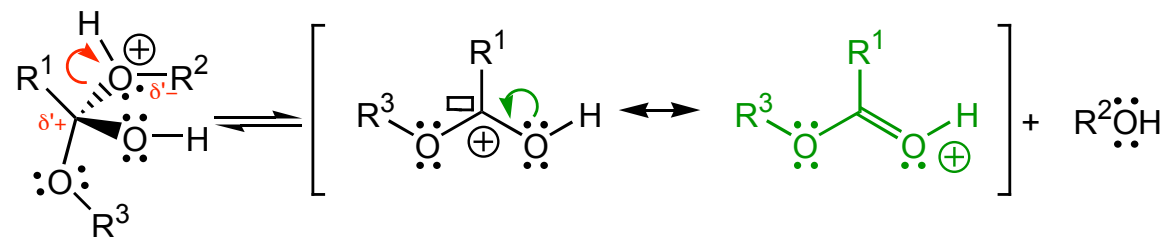


MÉCANISME DE LA RÉACTION DE TRANSESTÉRIFICATION EN MILIEU ACIDE (Suite)

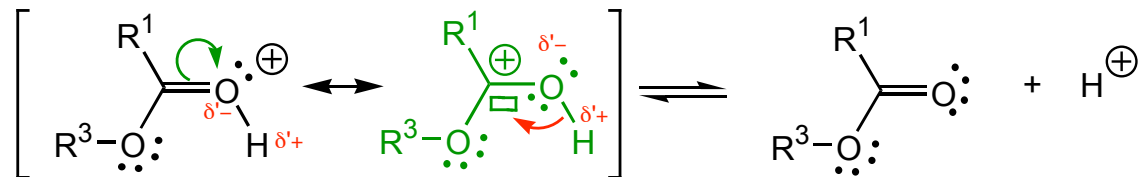
Quatrième étape : protonation



Cinquième étape : élimination intramoléculaire d'alcool

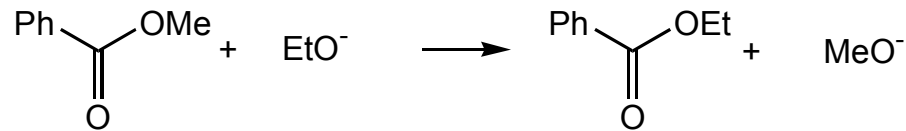


Sixième étape : déprotonation

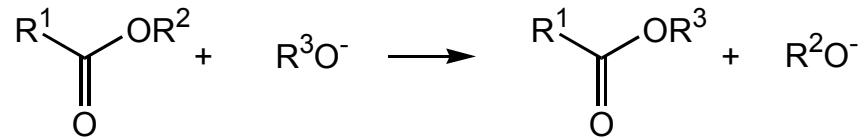


TRANSESTÉRIFICATION DES ESTERS EN MILIEU BASIQUE

Exemple :



Bilan :

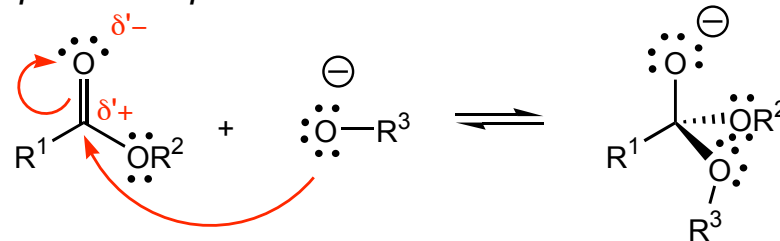


Il s'agit du même type de bilan que lors de la saponification des esters.

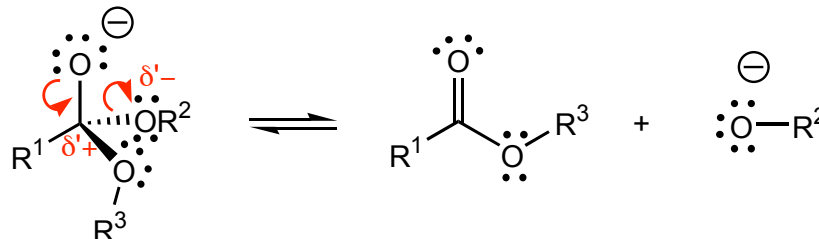
Il est nécessaire de travailler dans des conditions anhydres afin d'éviter la saponification.

Mécanisme :

Première étape : attaque nucléophile de l'ion alcoolate sur l'ester

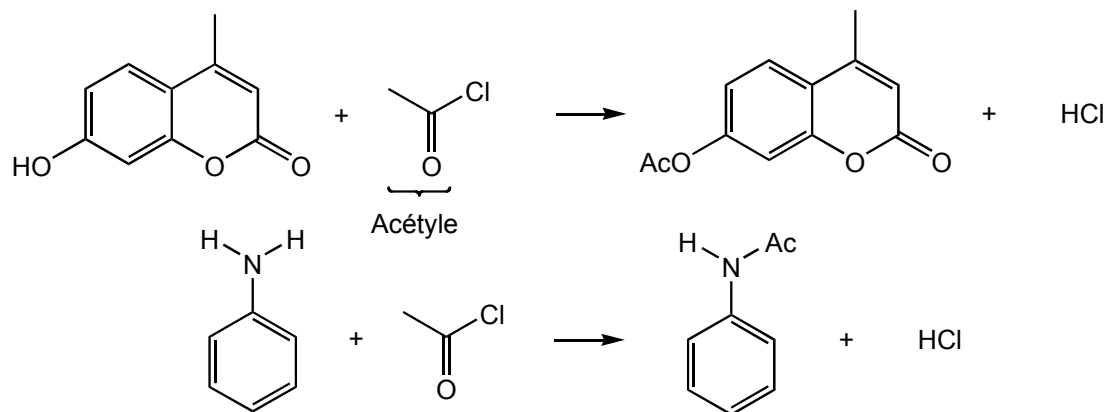


Seconde étape : élimination de l'ion alcoolate

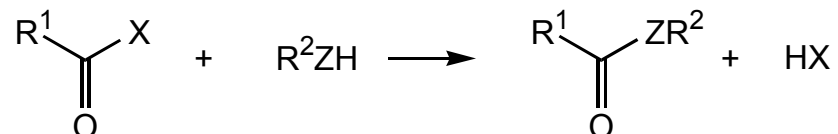


RÉACTION DES ALCOOLS/AMINES AVEC LES CHLORURES D'ACYLE ET LES ANHYDRIDES D'ACIDES

Exemples :



Bilan :



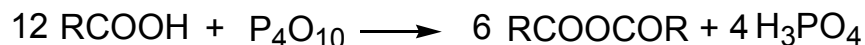
Les alcools (Z = O) ou les amines primaires/secondaires (Z = NH ou NR) réagissent rapidement et quantitativement avec les chlorures d'acyle (X = Cl) et les anhydrides d'acides (X = OCOR³). Les ions chlorure et carboxylate sont à la fois plus attracteurs, donc activants vis-à-vis des attaques nucléophiles, et meilleurs nucléofuges.

Remarques

1- Les chlorures d'acyle sont préparés par traitement des acides carboxyliques à l'aide d'un agent chlorurant tel que le chlorure de thionyle :

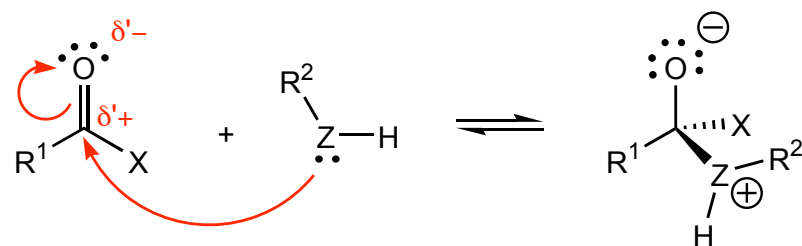


2- Les anhydrides d'acide sont préparés à partir des acides carboxyliques par utilisation d'un réactif déshydratant tel que l'anhydride phosphorique :

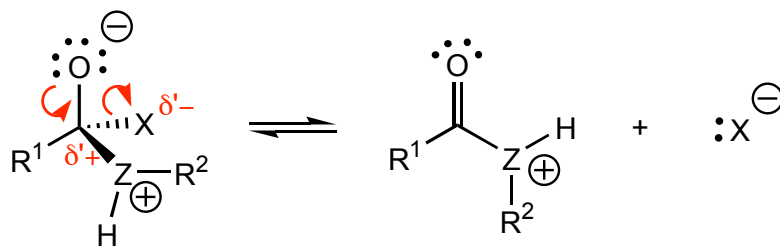


MÉCANISME D'ACYLATION

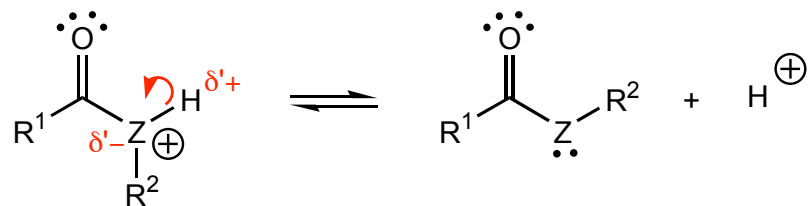
Première étape : attaque nucléophile de l'alcool ou de l'amine sur le chlorure d'acyle ou l'anhydride d'acide



Deuxième étape : élimination de l'ion halogénure ou carboxylate



Troisième étape : déprotonation

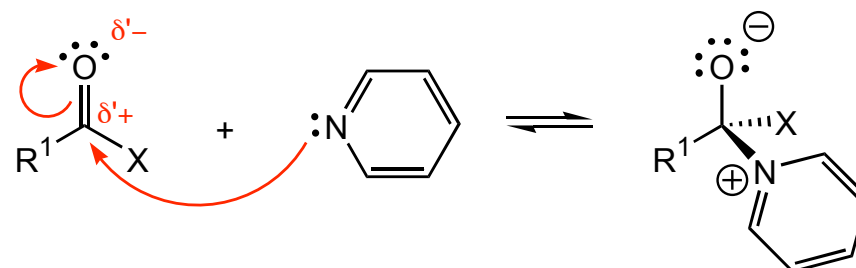


MÉCANISME D'ACYLATION (Suite)

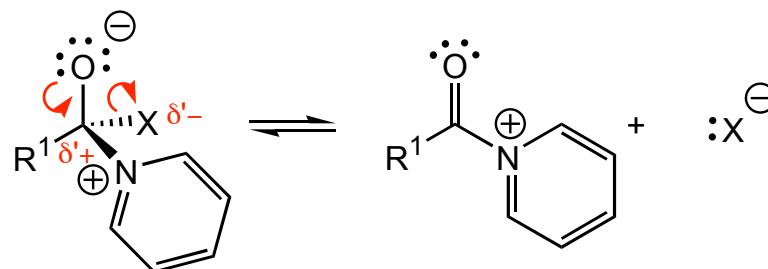
On ajoute souvent une amine tertiaire telle que la pyridine pour réaliser ces transformations. Celle-ci joue un double rôle :

- elle réalise une catalyse nucléophile par formation d'un acylpyridinium intermédiaire plus réactif que le réactif,

Première étape : attaque nucléophile de la pyridine sur le chlorure d'acyle ou l'anhydride d'acide



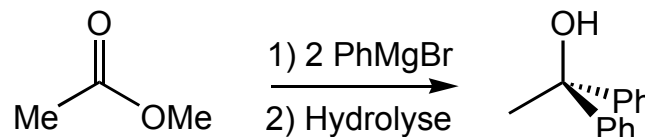
Deuxième étape : élimination de l'ion halogénure ou carboxylate avec formation de l'acylpyridinium



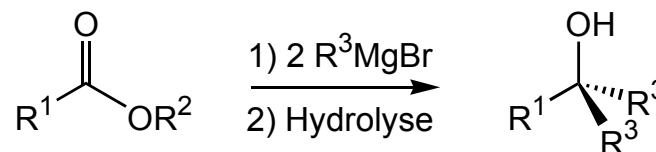
- elle piège l'acide formé lors de la réaction. Ce rôle est essentiel dans le cas des réactions impliquant des amines. En son absence, une partie importante (jusqu'à la moitié !) de l'amine ne réagit pas avec le dérivé carboxylé mais réagit avec l'acide formé.

ATTAQUE DES RÉACTIFS DE GRIGNARD (ORGANO-MAGNÉSIENS) SUR LES ESTERS CARBOXYLIQUES

Exemple :



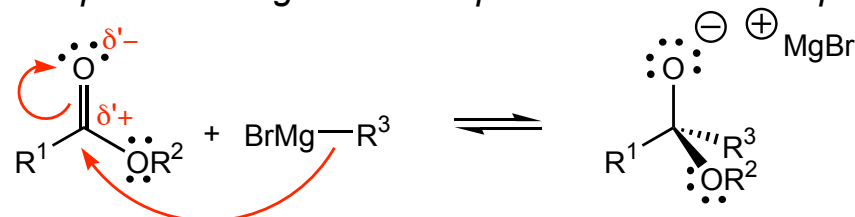
Bilan :



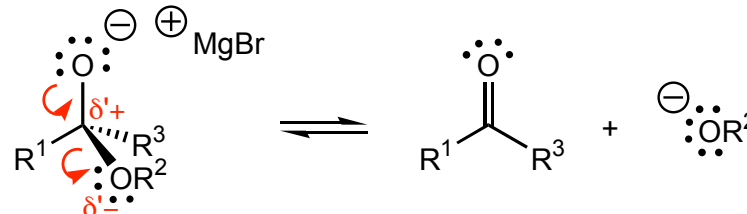
L'action des organo-magnésiens sur les esters carboxyliques permet d'accéder à des alcools tertiaires.

Mécanisme :

Première étape : attaque nucléophile de l'organométallique sur le site électrophile du groupe carboxyle.



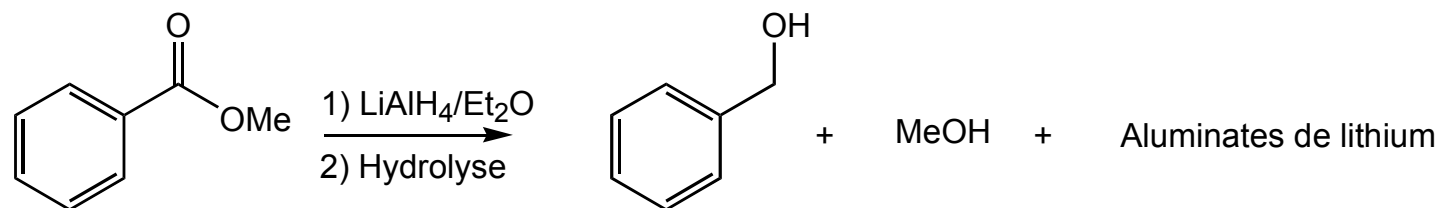
Seconde étape : élimination de l'alcoolate



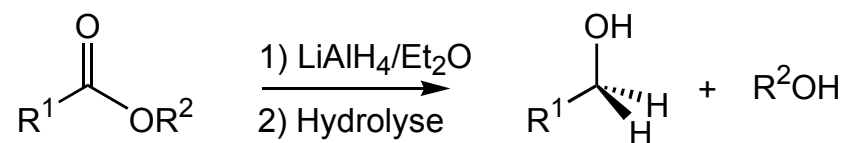
L'attaque nucléophile de la seconde molécule d'organométallique sur la cétone formée s'effectue ensuite selon le mécanisme vu dans le chapitre sur les dérivés carbonylés.

RÉDUCTION DES ESTERS CARBOXYLIQUES PAR LE TÉTRAHYDROALUMINURE DE LITHIUM

Exemple :



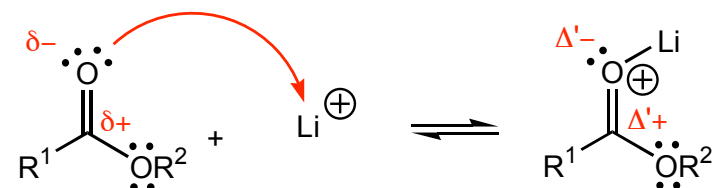
Bilan :



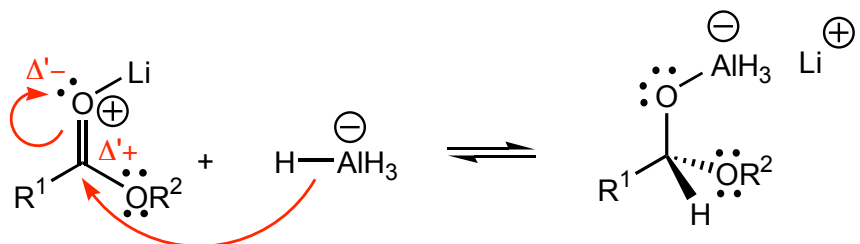
L'action du tétrahydroaluminure de lithium sur les esters carboxyliques fournit des alcools primaires après hydrolyse.

MÉCANISME DE LA RÉDUCTION PAR LiAlH_4

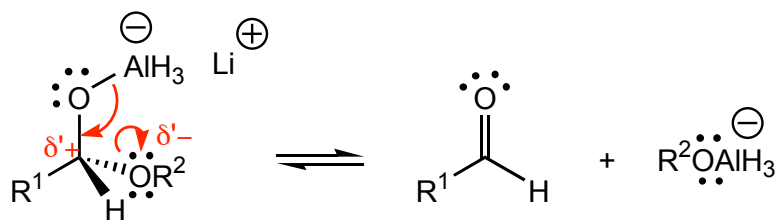
Première étape : Réaction acide-base généralisée sur le site basique du groupe carbonyle.



Deuxième étape : Attaque nucléophile de l'ion hydrure mixte sur le groupe carbonyle activé



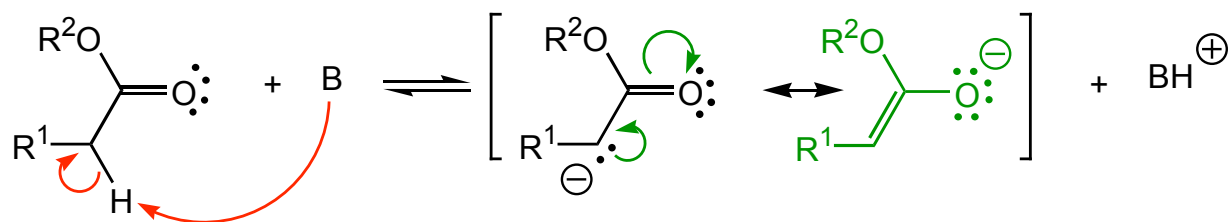
Troisième étape : élimination de l'alcoolate



La réduction de l'aldéhyde formé s'effectue ensuite selon le mécanisme vu dans le chapitre sur les dérivés carbonylés

RÉACTIONS IMPLIQUANT LA MOBILITÉ D'ATOMES D'HYDROGÈNE EN α DU GROUPE CARBOXYLE

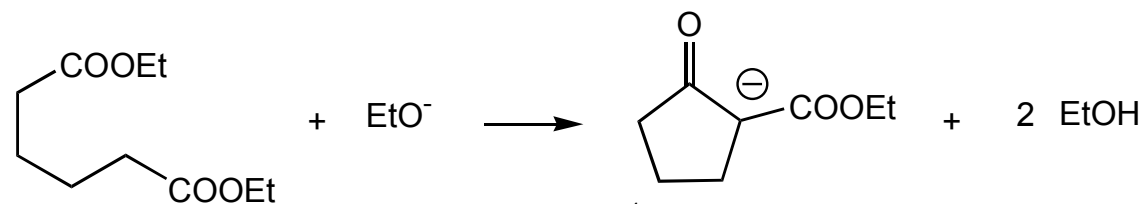
Comme pour les dérivés carbonylés, les dérivés carboxylés possédant au moins un atome d'hydrogène en position α du groupe carbonyle sont significativement acides. Exemple: les esters carboxyliques.



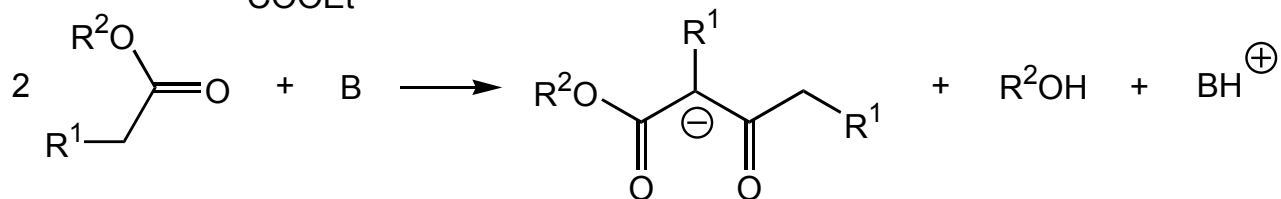
Réactions de condensation (Claisen, intermoléculaire; Dieckmann, intramoléculaire)

Il s'agit d'une catégorie de réactions fortement apparentées aux réactions d'aldolisation/cétolisation des dérivés carbonylés. La réaction d'un ester carboxylique sur lui-même fournit un céto-ester.

Exemple :



Bilan :

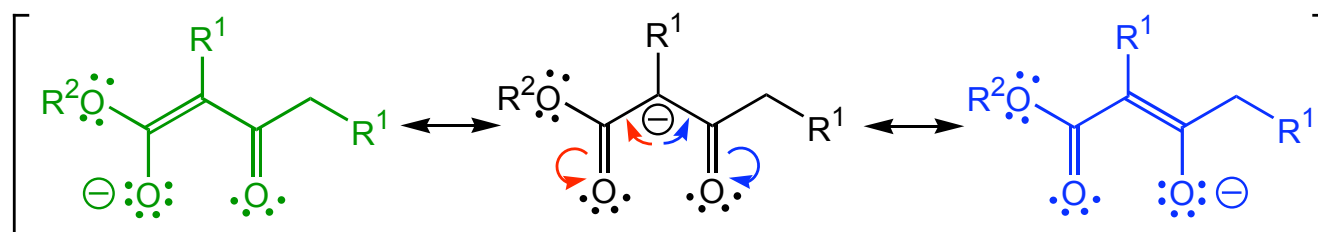


Cette réaction est souvent employée pour créer des liaisons carbone-carbone.

RÉACTIONS DE CLAISEN ET DE DIECKMANN

Dans les conditions de réaction employées, on obtient la base conjuguée du céto-ester à l'issue de la transformation.

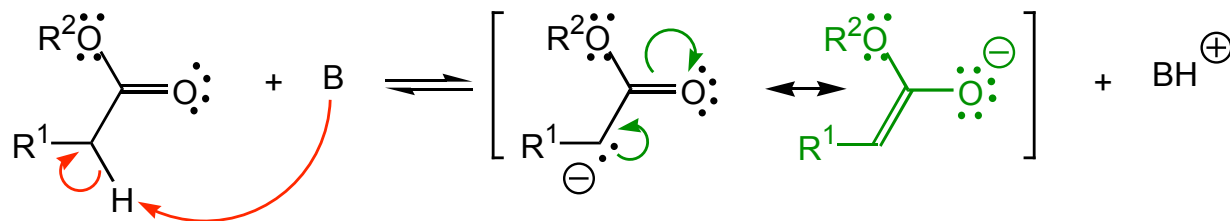
La base conjuguée du céto-ester est en effet fortement stabilisée par effet mésomère de sorte que le pK_a des cétoesters (environ 11) est plus faible que celui des alcools par exemple.



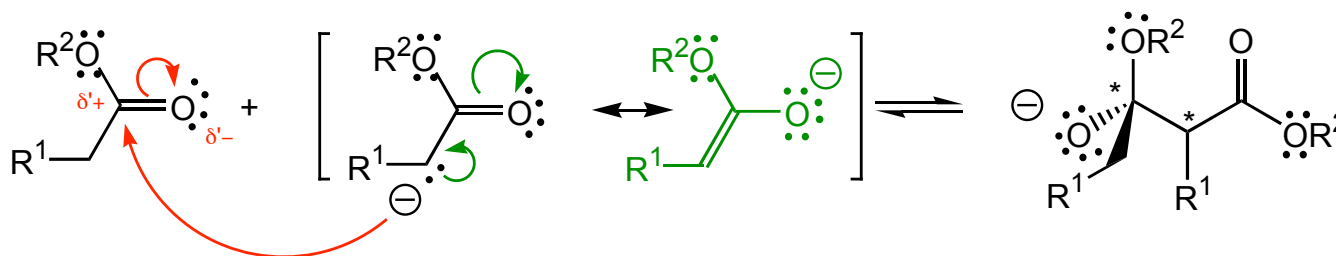
La condensation de Claisen ou de Dieckmann nécessite ainsi une quantité stoechiométrique de base, contrairement aux réactions de cétolisation/acétalisation.

MÉCANISME DES CONDENSATIONS DE CLAISEN

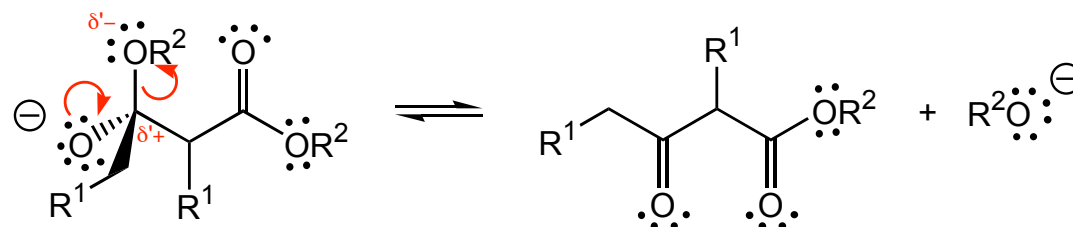
Première étape : déprotonation de l'ester carboxylique



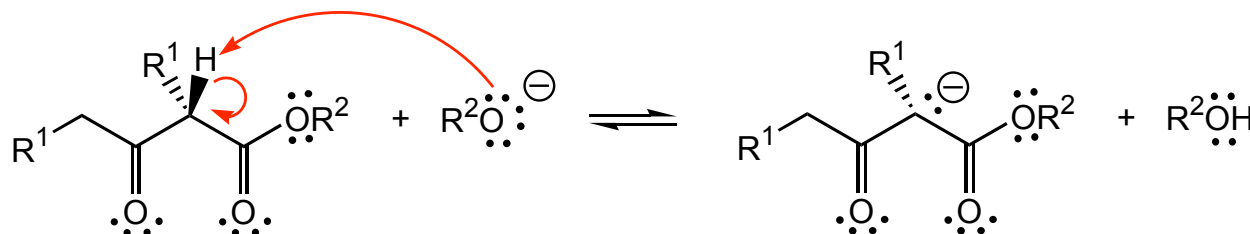
Deuxième étape : attaque nucléophile de l'énolate sur l'ester carboxylique



Troisième étape : élimination intramoléculaire de l'alcoolate



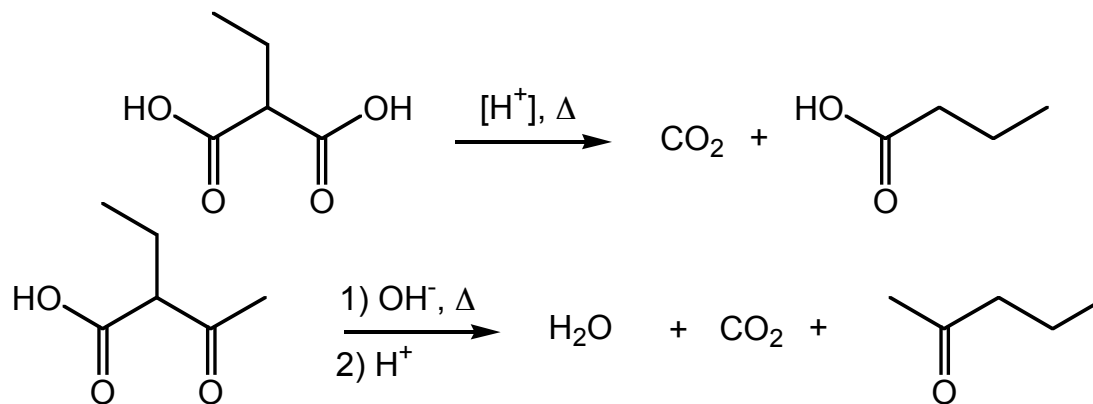
Quatrième étape : réaction acido-basique (éventuellement médiée par le solvant)



DÉCARBOXYLATION DES ACIDES CARBOXYLIQUES

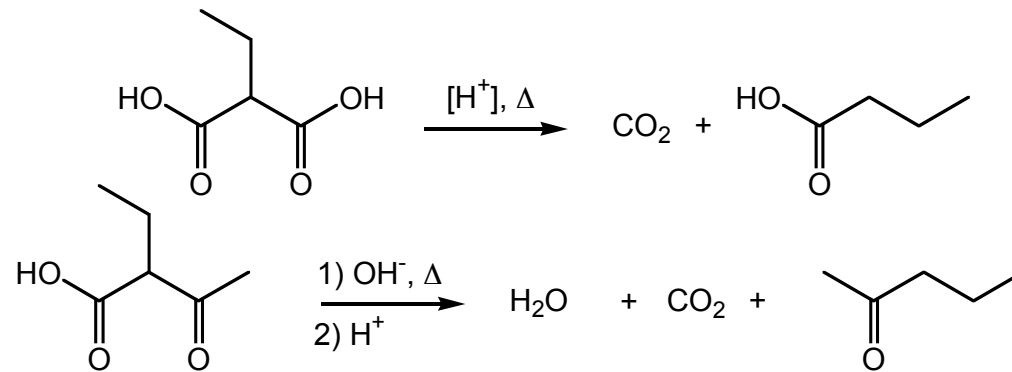
Dans certains acides carboxyliques, on observe des réactions de décarboxylation en milieu acide ou basique.

Exemples :

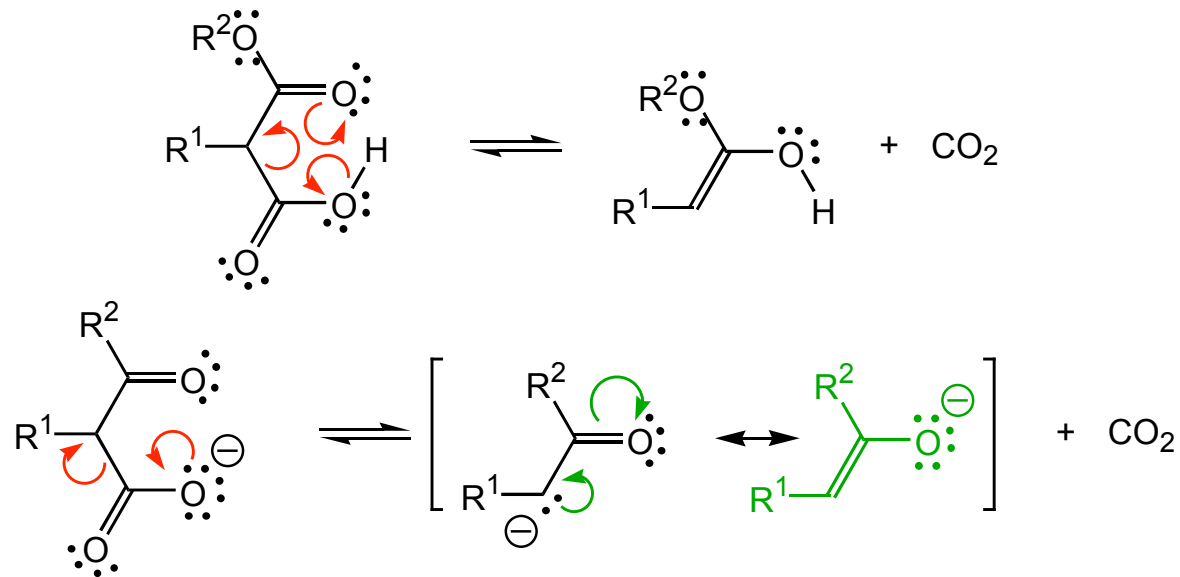


DÉCARBOXYLATION DES ACIDES CARBOXYLIQUES

Bilan :



Mécanisme :



La stabilisation de l'anion résultant de l'élimination de CO_2 facilite la décarboxylation en milieu basique

