

Acides carboxyliques et dérivés d'acides

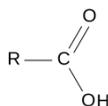
Programme chimie PC

Notions et contenus	Capacités exigibles
Additions nucléophiles suivies du départ d'un nucléofuge	
<p>De l'acide carboxylique aux amides et aux esters. Activation <i>ex situ</i> du groupe carboxyle sous forme d'un chlorure d'acyle ou d'un anhydride d'acide. Activation <i>in situ</i> du groupe carboxyle par protonation. Autres activations du groupe carboxyle : utilisation d'une banque de réactions. Synthèse des esters à partir des acides carboxyliques, des chlorures d'acyle et des anhydrides d'acide : aspects cinétiques et thermodynamiques, mécanismes limites. Synthèse des amides à partir des acides carboxyliques, des chlorures d'acyle et des anhydrides d'acide : aspects cinétiques et thermodynamiques, mécanismes limites.</p> <p>Des amides ou esters à l'acide carboxylique. Hydrolyses en milieu acide et en milieu basique des esters et des amides : conditions expérimentales, mécanismes.</p> <p>Utilisation de la synthèse d'amides ou d'esters pour la protection des groupes carboxyle, amino ou hydroxyle.</p>	<p>Comparer les réactivités électrophiles des acides carboxyliques, chlorures d'acyle, anhydrides d'acide, esters, amides, les aptitudes nucléofuges des groupes partants dans les molécules correspondantes et en déduire l'importance de l'activation du groupe carboxyle. Proposer et/ou analyser, le cas échéant à partir d'une banque de réactions fournie, différents moyens d'activation d'un groupe carboxyle. Expliquer comment obtenir un bon rendement de synthèse d'un ester à partir d'un alcool primaire ou secondaire et d'un acide carboxylique, selon la méthode d'activation choisie et les conditions expérimentales. Justifier le choix des conditions expérimentales retenues pour la synthèse des amides.</p> <p>Justifier le choix des conditions opératoires d'hydrolyse.</p> <p>Reconnaître ou justifier la nécessité de protéger un groupe carboxyle, amino ou hydroxyle dans le cadre d'une stratégie de synthèse. Proposer ou justifier des conditions de protection ou de déprotection d'un groupe carboxyle, amino ou hydroxyle à partir d'une banque de réactions fournie.</p>
<p>Synthèse de polyesters et de polyamides à partir de diacides carboxyliques.</p> <p>Structure primaire des peptides et protéines : acides α-aminés, liaison peptidique.</p>	<p>Proposer des réactifs permettant de synthétiser un polyester ou un polyamide donné. Représenter le polyester ou le polyamide obtenu par polymérisation de monomères donnés. Justifier les choix expérimentaux effectués dans un protocole donné de synthèse de polyester ou de polyamide. Identifier un peptide ou une protéine comme un enchaînement d'unités issues d'acides α-aminés (aucune structure ou nomenclature d'acides α-aminés n'est exigible). Identifier les chaînes latérales dans des acides α-aminés, des peptides ou des protéines fournis.</p>
Conversion de groupes caractéristiques par des réactions d'oxydo-réduction	
<p>De l'ester à l'aldéhyde ou à l'alcool primaire ; mécanisme schématique de la réduction des esters.</p>	<p>Interpréter la réduction d'un ester en alcool primaire en assimilant le réactif à un ion hydrure nucléophile. Identifier le produit de réduction d'un ester par un hydrure complexe, à l'aide de données fournies (chimiques et/ou spectroscopiques). Reconnaître ou proposer dans une stratégie de synthèse la conversion entre un ester et un aldéhyde ou un alcool primaire.</p>
Utilisation des organomagnésiens en synthèse	
<p>Synthèse des alcools par action des organomagnésiens sur les esters, mécanismes.</p>	<p>Identifier dans une analyse rétrosynthétique les réactifs de la synthèse magnésienne d'un alcool.</p>

I. Présentation des acides carboxyliques et dérivés d'acide

1. Acides carboxyliques

Déf : Un acide carboxylique est un composé présentant un groupe carboxyle :



Nomenclature :

Suffixe : acide alcanonique (le carbone du groupe carboxyle porte systématiquement le n°1)

Ex :

Remarque : Anion carboxylate $RCOO^-$ (suffixe -oïque remplacé par -oate) à ne pas confondre avec l'ion alcoolate RO^- (suffixe -ol remplacé par -olate)

Ex :

2. Dérivés d'acides carboxyliques

Déf : Un dérivé d'**acide carboxylique** est un composé qui est transformé en acide carboxylique par hydrolyse :

Dérivés d'acides étudiés

Nom	chlorure d'acyle	anhydride d'acide	ester	amide
Structure				
nomenclature	Préfixe : n-chlorocarbonyl Suffixe : chlorure d'alcanoyle	Suffixe : anhydride alcanoïque	Préfixe : n-alkoxycarbonyl n-alcanoyloxy Suffixe : alcanoate d'alkyle	Préfixe : carbamoyle Suffixe : amide

Exemples :

3. Structure et réactivité

a. *Acidité des acides carboxyliques*

Propriété :

Les acides carboxyliques sont des **acides faibles** dans l'eau. Le pK_A du couple acide $RCOOH/RCOO^-$ est d'environ 5. La base conjuguée d'un acide carboxylique appelée ion carboxylate est stabilisée par effet mésomère attracteur $-M$ de la liaison $C=O$:

b. *Electrophilie des acides et de leurs dérivés*

électrophilie du carbone fonctionnel :

Les acides carboxyliques et leurs dérivés possèdent tous un carbone fonctionnel électrophile mais leur réactivité dépend de la nature du groupe Z. On s'intéresse alors à l'énergie de leur orbitale BV pour l'acide éthanoïque et ses dérivés :

Composé	Chlorure d'éthanoyle	Anhydride éthanoïque	Acide éthanoïque	Ethanoate d'éthyle	éthanamide
$E(BV)$ en eV	0,19	0,28	0,97	1,10	1,53

Ainsi, le composé électrophile le plus réactif sera celui dont l'énergie de la BV sera la plus basse.

Electrophilie comparée des acides carboxyliques et dérivés :

c. *Addition nucléophile suivie d'une élimination*

Du fait de l'électrophilie du carbone fonctionnel et du pouvoir nucléofuge du groupe Z, les acides et leurs dérivés vont subir des séquences du type **addition nucléophile suivie d'une élimination** :

Rappel PCSI :

Z^- est un bon nucléofuge si Z^- est une espèce stable c'est-à-dire si Z^- est faiblement basique soit $pK_A(ZH/Z^-)$ faible.

Z^-	Ion chlorure	Ion carboxylate	Ion hydroxyde	Ion alcoolate	Ion amidure
$pK_A(ZH/Z^-)$	≈ -5	≈ 5	14	≈ 16	≈ 35

Le pouvoir nucléofuge du groupe Z va dans le même sens que l'ordre de réactivité électrophile vue dans le paragraphe précédent.

II. Activation électrophile du groupe carboxyle

1. Activation ex situ

L'acide carboxylique est transformé en chlorure d'acyle ou anhydride d'acide plus réactif. On parle d'activation ex situ car l'acide carboxylique est activé lors d'une réaction préalable.

Activation ex situ d'un acide carboxylique en chlorure d'acyle

Les agents chlorurant transforment un acide carboxylique en chlorure d'acyle.

Exemple :

Activation ex situ d'un acide carboxylique en anhydride d'acide

A chaud, en présence d'un desséchant, un acide carboxylique est transformé en anhydride d'acide symétrique :

Exemple :

2. Activation in situ par protonation en milieu acide fort

Il s'agit d'une activation in situ car l'activation de l'acide carboxylique et la réaction sur le carbone fonctionnel se font lors d'une même transformation.

Interprétation en utilisant la théorie de la mésomérie

Interprétation en utilisant la théorie des orbitales frontières

On donne ci-dessous les résultats obtenus à l'aide du logiciel Orbimol :

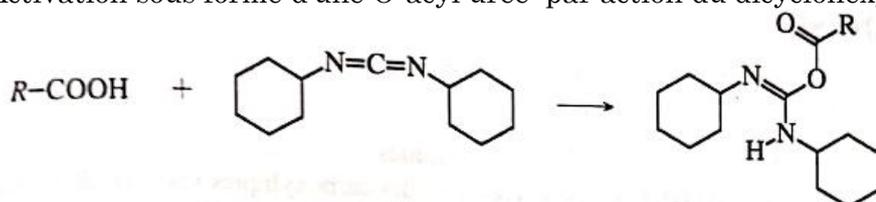
$$E_{BV}(CH_3COOH) = 0,975 \text{ eV} \text{ et } E_{BV}(CH_3C(OH)_2^+) = -6,493 \text{ eV}$$

3. Autres activations (banque de réactions)

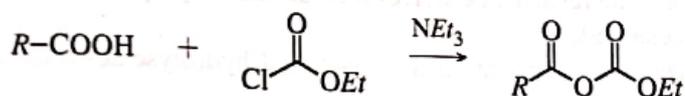
L'activation du groupe carboxyle sous forme de chlorure d'acyle n'est pas toujours utilisée en pratique car l'importante réactivité des chlorures d'acyle donne lieu à des réactions secondaires.

Exemples d'activation :

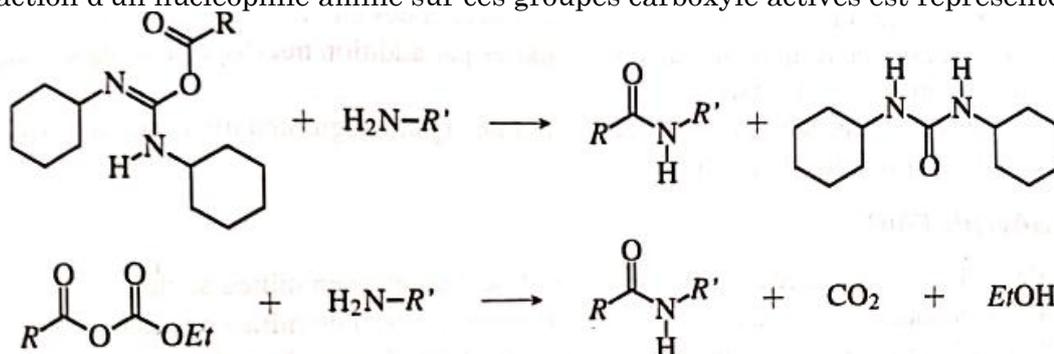
Activation sous forme d'une O-acyl urée par action du dicyclohexylcarbodiimide noté DCC :



Activation sous forme d'un anhydride mixte par action du chloroformiate d'éthyle :



L'action d'un nucléophile amine sur ces groupes carboxyle activés est représentée ci-dessous :



III. Synthèse des esters

1. A partir d'un acide carboxylique –estérification de Fischer

a. *Bilan*

Estérification de Fischer

Formation d'un ester par réaction entre un acide carboxylique et un alcool : à chaud et en présence d'un acide fort (catalyseur) permettant l'activation électrophile in situ.

Catalyseurs acides employés : acide sulfurique, acide phosphorique, APTS

Rappel : APTS soluble dans les solvants organiques ; base conjuguée peu nucléophile ; espèce solide facile à introduire dans le milieu réactionnel qui n'apporte pas d'eau dans le milieu réactionnel.

Exemple :

b. Aspects thermodynamiques

L'estérification de Fischer est une réaction équilibrée et donc sous **contrôle thermodynamique** :

- Réaction athermique : $\Delta_r H^\circ = 0 \text{ J. mol}^{-1}$
- Constante d'équilibre : $K^\circ \approx 1$

La réaction est donc **peu favorable à la formation d'ester**.

Le rendement de la réaction obtenu à partir d'un mélange équimolaire d'alcool et d'acide carboxylique dépend de la classe de l'alcool :

Classe de l'alcool	primaire	secondaire	tertiaire
rendement	67%	60%	5%

Remarque : compétition avec la déshydratation intramoléculaire de l'alcool tertiaire

Déplacement de l'équilibre :

Pour déplacer l'équilibre et obtenir un bon rendement en ester, on peut :

- **Utiliser un large excès d'un réactif** (alcool ou acide carboxylique)
- **Éliminer l'un des produits** au fur et à mesure de sa formation :
 - o Distillation de l'ester dans le cas où c'est le composé le plus volatil
 - o Élimination de l'eau à l'aide d'un appareil de **Dean-Stark** (cf Fiche TP)

Remarque :

Température et pression ne sont pas facteurs d'équilibre donc n'ont pas d'influence sur la position de l'équilibre :

- La température n'est pas un facteur d'équilibre car transformation athermique
- La pression n'est pas facteur d'équilibre car transformation en phase condensée $\sum_i \nu_{i,gaz} = 0$

c. Aspects cinétiques

L'estérification de Fischer est lente à 25°C et sans catalyseur. La vitesse de l'estérification diminue des alcools primaires, aux alcools tertiaires à cause de l'encombrement stérique.

Pour accélérer la transformation :

- Catalyseur acide
- Chauffage

d. Mécanisme

Cas des alcools primaires et secondaire

2. A partir d'un chlorure d'acyle ou un anhydride d'acide

Avec ces dérivés d'acide, la formation de l'ester :

- Se fait avec un meilleur rendement et dans des conditions « douces »
- Ne nécessite pas de placer un réactif en excès
- Est possible avec un alcool tertiaire

a. A partir d'un chlorure d'acyle

Synthèse d'un ester 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

Intérêt de la pyridine

Piège HCl sous forme de sel de pyridinium soluble en phase aqueuse

Permet d'éviter l'acidification du milieu

Permet d'éviter le dégagement toxique de HCl gazeux

Exemple :

Mécanisme simplifié :

b. A partir d'un anhydride d'acide

Synthèse d'un ester 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

Exemple :

Mécanisme simplifié :

3. Synthèse de polyester à partir de diacides carboxyliques

Définition : polymère, macromolécule, monomère

Un **polymère** est constitué d'un ensemble de **macromolécules**. Une macromolécule est une molécule de masse molaire élevée, essentiellement constituée par la répétition d'une unité structurale appelée **motif de répétition**. Les molécules qui réagissent et s'enchaînent entre elles pour constituer le polymère sont appelées **monomères**.

Définition :

Un **polyester** est un polymère dont le motif de répétition contient la fonction ester. Ils sont obtenus par action répétitive entre une fonction acide carboxylique et une fonction alcool.

Exemple :

Polyéthylènetéréphtalate (PET) employé dans la fabrication de fibres textiles et bouteilles d'eau

TO BE CONTINUED... ☺

IV. Synthèse des amides

La synthèse d'un amide à partir d'un acide carboxylique ou d'un chlorure d'acyle ou d'un anhydride d'acide est appelée acylation des **amines**.

1. A partir d'un acide carboxylique

Synthèse d'amide à partir d'un acide carboxylique :

La réaction de l'ammoniac ou d'une amine primaire ou secondaire avec un acide carboxylique conduit, à **chaud**, à un amide et à de l'eau. On utilise un **Dean-Stark** pour éliminer l'eau formée.

La réaction à froid entre un acide carboxylique et une amine est de type acide-base et produit un ion carboxylate peu électrophile et un ion ammonium non nucléophile.

2. A partir d'un chlorure d'acyle ou d'un anhydride d'acide

Méthode plus efficace pour former un amide en utilisant l'activation *ex situ*.

a. A partir d'un chlorure d'acyle

Synthèse d'amide à partir d'un chlorure d'acyle :

La réaction de **deux équivalents** d'ammoniac ou d'une amine primaire ou secondaire avec un chlorure d'acyle conduit à un amide et à un sel d'ammonium.

Exemple :

Mécanisme :

Il est possible de n'employer qu'un seul équivalent d'amine ; on peut opérer en présence de pyridine ou d'une base faible type K_2CO_3 ou d'une amine tertiaire (amine non acylable).

b. A partir d'un anhydride d'acide

Synthèse d'amide à partir d'un anhydride d'acide :

La réaction de **deux équivalents** d'ammoniac ou d'une amine primaire ou secondaire avec un anhydride d'acide conduit à un amide et à un sel d'ammonium.

Exemple :

Mécanisme :

Même remarque concernant l'emploi d'une base pour éviter la consommation de deux équivalents d'amine

3. Synthèse de polyamides à partir de diacides carboxyliques

Définition :

Un **polyamide** est un polymère dont le motif de répétition contient la fonction amide. Ils sont obtenus par action répétitive entre une fonction acide carboxylique et une fonction amine

Exemple :

Le polyamide 6,6 ou Nylon 6,6 (fabrication de fibres textiles, fils de pêche) est obtenu par polymérisation de l'acide hexanedioïque (acide adipique) et de l'hexaméthylènediamine.

Le Kevlar (gilet pare-balle) est obtenu par polymérisation du chlorure de téréphtalyle et de la paraphénylènediamine.

4. Structure primaire des peptides et protéines

Définition :

Un **acide α -aminé** est un composé polyfonctionnel, possédant à la fois un groupe fonctionnel **acide carboxylique** $-COOH$ et un groupe fonctionnel **amine** $-NH_2$ porté par le même atome de carbone. L'atome de carbone en position α , c'est-à-dire immédiatement voisin du groupe $-COOH$ et $-NH_2$, porte une chaîne carbonée (R) appelée **chaîne latérale**.

Dans le corps humain, on rencontre 20 acides α -aminés différents de part leur chaîne latérale. Mis à part la glycine pour laquelle $R = H$, les autres acides α -aminés sont chiraux ; un seul énantiomère est présent dans la nature. Le groupe R peut comporter des groupes caractéristiques.

Exemples :

Définition :

La **liaison peptidique** est la liaison créée lors de la formation d'une fonction amide entre deux acides α -aminés.

Les protéines sont omniprésentes dans nos organismes. Elles assurent une multitude de fonctions biologiques :

- catalyseur : en tant qu'enzyme ou hormone
- structure : cheveux, muscles, peau,...
- défense de l'organisme : anticorps

Définition :

Les **protéines** sont des **polymères** constitués d'un grand nombre d'unités de répétition (de 50 environ à plusieurs milliers) qui sont des acides α -aminés. Les protéines de petite taille sont appelées **peptides**.

La **structure primaire** d'une protéine désigne l'enchaînement des acides α -aminés les uns par rapport aux autres. Les protéines adoptent des structures spatiales particulières (structures secondaire, tertiaire et éventuellement quaternaire) grâce à des interactions intermoléculaires entre chaînes.

Exemple : identifier les acides α -aminés et leurs chaînes latérales dans les exemples suivants

V. Hydrolyse des esters et des amides

Par hydrolyse de fonctions dérivées des acides carboxyliques, on régénère l'acide carboxylique.

- Les chlorures d'acyles et les anhydrides d'acides réagissent facilement à froid, sans catalyseur selon une réaction totale :

- Esters et amides réagissent très lentement, il faut donc :
 - soit activer leur caractère électrophile (catalyse acide)
 - soit choisir un meilleur nucléophile que l'eau (ion hydroxyde HO^-)

1. Hydrolyse des esters

a. *En milieu acide*

Hydrolyse acide d'un ester :

Réaction de formation d'un **acide carboxylique** et d'un **alcool** à partir d'un **ester** et d'**eau**. Elle nécessite les conditions expérimentales suivantes :

- un **acide fort** (H_2SO_4 , APTS) qui joue le rôle de catalyseur (activation électrophile *in situ*)
- un **chauffage**

Cette réaction est **l'inverse de l'estérification de Fischer**. Toutes les étapes du mécanisme sont les mêmes que celle de l'estérification mais décrites en sens inverse. Elle est sous **contrôle thermodynamique** et **l'excès d'eau déplace l'équilibre** dans le sens de l'hydrolyse.

Mécanisme :

b. En milieu basique - saponification

Hydrolyse basique d'un ester ou saponification :

Réaction de formation **totale** d'un **ion carboxylate** et d'un **alcool** à partir d'un **ester** et d'un **ion hydroxyde HO^-** . Elle nécessite les conditions expérimentales suivantes :

- **Soude NaOH** ou **potasse KOH** (réactif et non catalyseur)
- **chauffage**

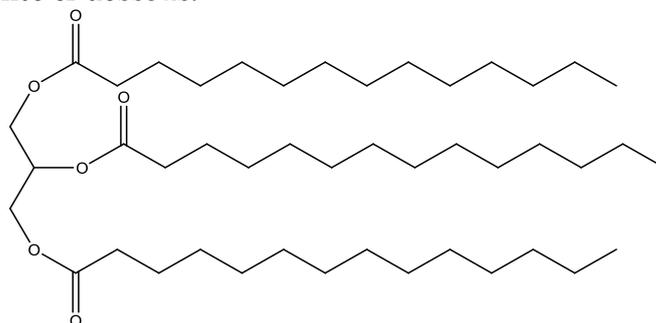
L'acidification du milieu réactionnel en fin de réaction permet finalement l'obtention de l'acide carboxylique RCOOH.

Exemple :

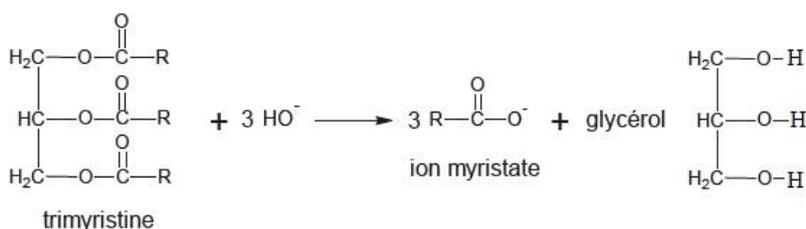
Mécanisme :

Cette réaction est appelée saponification car elle est employée dans la fabrication des savons à partir d'huiles végétales.

Exemple : La noix de muscade contient des matières grasses principalement la trimyristine qui est un triester de glycérol représenté ci-dessous.



La saponification de la trimyristine permet de former un sel de myristate de sodium (tensioactif) par action de la soude (NaOH).



2. Hydrolyse des amides

L'hydrolyse des amides nécessite des **conditions plus dures** que celle des esters : milieu acide ou basique concentré et chauffage à reflux. En effet, l'amide est **moins électrophile que l'ester**.

a. *En milieu acide*

Hydrolyse acide d'un amide :

Réaction de formation d'un **acide carboxylique** et d'un **ion ammonium** à partir d'un **amide** et d'ion H_3O^+ . Elle nécessite les conditions expérimentales suivantes :

- un **acide fort** (H_2SO_4 , APTS) qui joue le rôle de réactif et permet l'activation électrophile *in situ*
- un **chauffage**

Exemple :

Mécanisme :

b. *En milieu basique*

Hydrolyse basique d'un amide :

Réaction de formation **totale** d'un **ion carboxylate** et d'**ammoniac** ou d'une **amine primaire ou secondaire** à partir d'un **amide** et d'un **ion hydroxyde HO^-** . Elle nécessite les conditions expérimentales suivantes :

- **Soude NaOH** ou **potasse KOH** (réactif et non catalyseur)
- **chauffage**

L'acidification du milieu réactionnel en fin de réaction permet finalement l'obtention de l'acide carboxylique RCOOH.

Exemple :

Mécanisme :

VI. **Application à la protection de groupes caractéristiques**

Une molécule peut présenter plusieurs fonctions chimiques susceptibles de réagir avec un réactif donné. Il est important de réussir à faire réagir sélectivement une fonction.

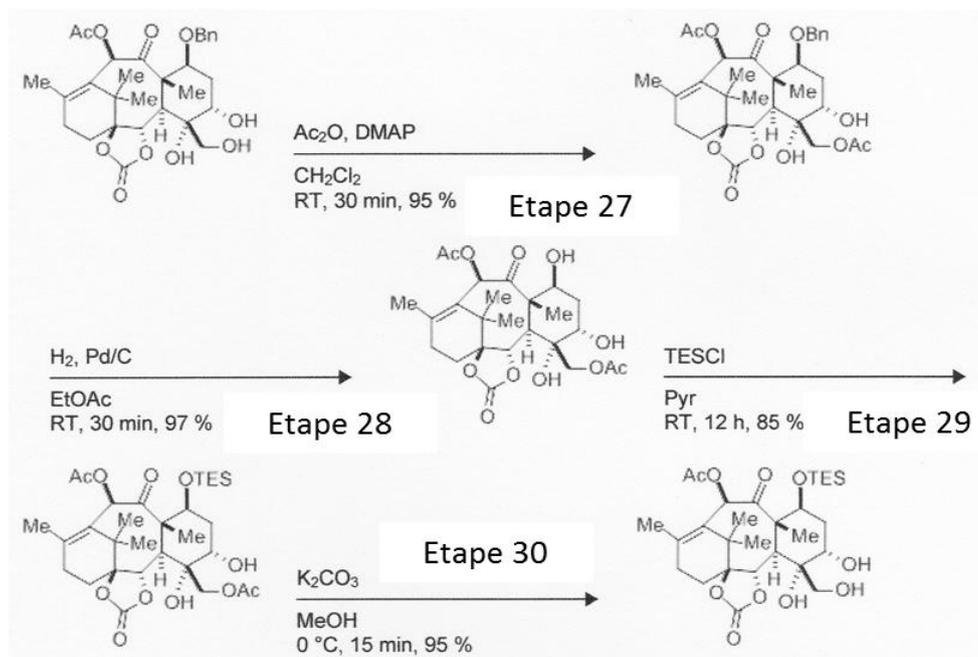
Déf : Protéger une fonction consiste à masquer temporairement sa réactivité afin qu'elle ne soit pas transformée. Le groupe caractéristique est alors **protégé** puis régénéré par une réaction de **déprotection**.

1. Protection d'acides carboxyliques ou d'alcools sous forme d'ester

a. *Cas des alcools*

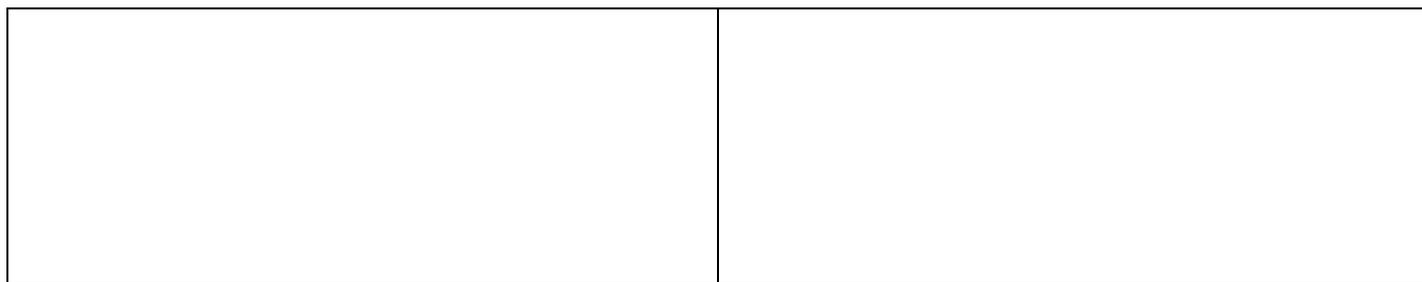
La protection d'un alcool sous forme d'ester permet de masquer son acidité, sa nucléophilie et son caractère réducteur dans le cas d'alcools primaires ou secondaires.

Exemple : synthèse du Taxol

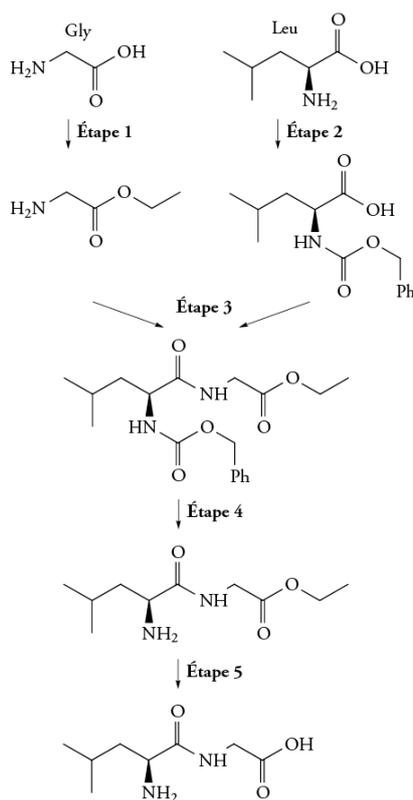


b. Cas des acides carboxyliques

La protection d'un acide carboxylique sous forme d'ester permet de masquer son acidité.

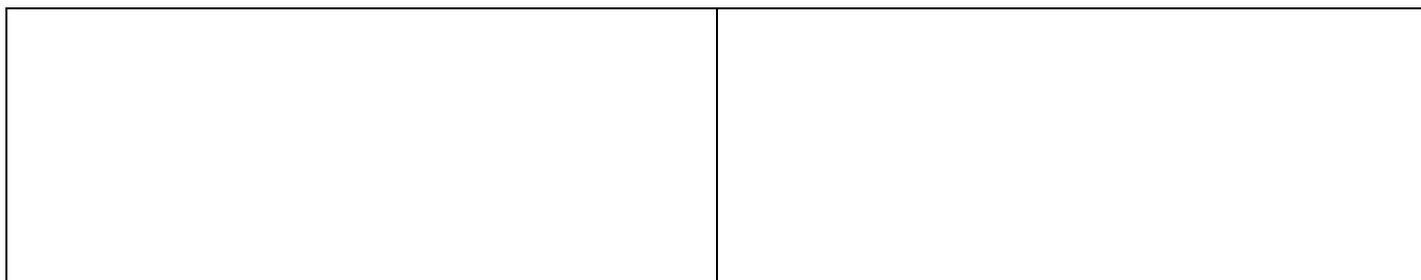


Exemple : synthèse de l'ocytocine

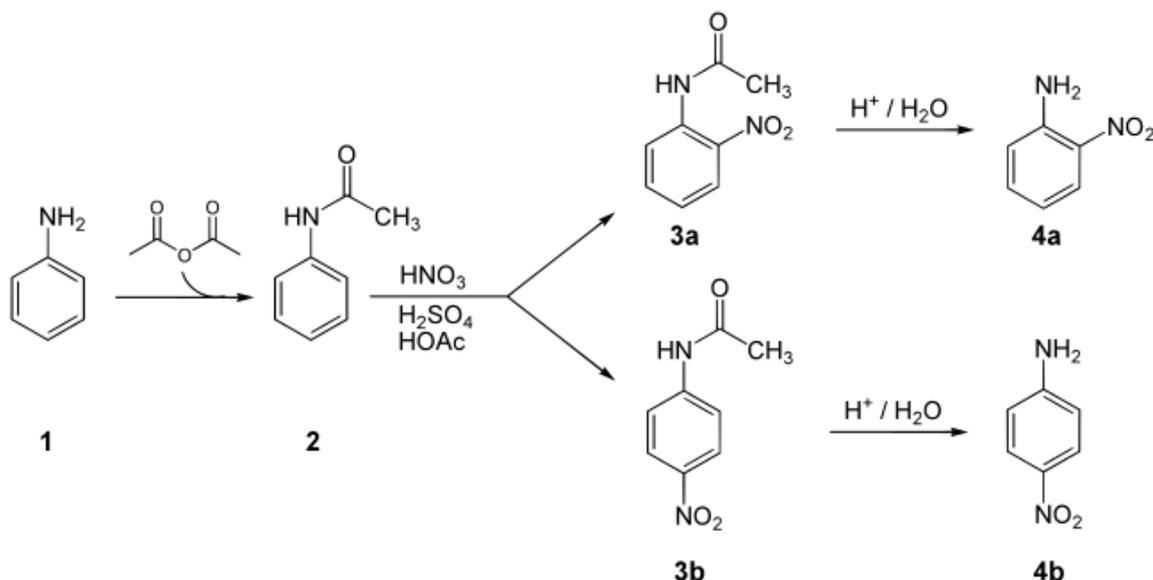


2. Protection d'amines sous forme d'amide

La protection d'une amine primaire ou secondaire sous forme d'amide permet de masquer sa basicité, sa nucléophilie et son caractère réducteur.



Exemple : synthèse de la nitroaniline



VII. Réduction des esters

1. Rappels

Réactions d'oxydo-réduction en chimie organique :

Les hydrures alcalins LiH , NaH , KH ne peuvent pas être utilisés comme réducteurs car l'ion hydrure H^- est un mauvais nucléophile car il est de petite taille donc très peu polarisable. (employés pour leurs propriétés de base fortes)

Différents hydrures complexes peuvent en revanche être utilisés :

- NaBH_4 , le tétrahydroborate de sodium, qui permet la réduction des aldéhydes et des cétones en alcool, ne permet pas de réduire les acides carboxyliques et les esters.

- $LiAlH_4$, le tétrahydroaluminate de lithium permet la réduction des aldéhydes et des cétones en alcool et permet aussi de réduire les esters car c'est un réducteur puissant.

- autres réducteurs plus doux que $LiAlH_4$: l'hydrure de diisobutylaluminium $[(CH_3)_2CHCH_2]_2AlH$ appelé DIBAL-H utilisé pour réduire les esters.

2. Réduction des esters en alcool primaire

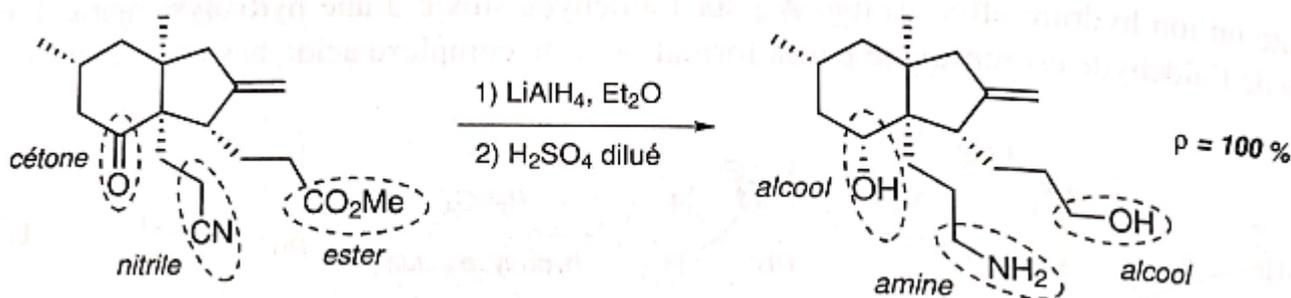
Réduction par $LiAlH_4$

Les esters sont réduits en alcool primaire par le tétrahydroaluminate de lithium $LiAlH_4$ dans un solvant anhydre (THF , Et_2O) suivie d'une hydrolyse acide (solution diluée d'acide fort HCl H_2SO_4 ou solution de chlorure d'ammonium NH_4^+ , Cl^-)

Exemple :

Mécanisme simplifié :

Absence de chimiosélectivité : $LiAlH_4$ réduit de nombreuses fonctions (aldéhyde, cétone, ester, amide, nitriles par exemple)



3. Réduction des esters en aldéhyde

Réduction par DIBAL – H

Les esters sont réduits en aldéhyde par **un équivalent** d'hydrure de diisobutylaluminium *DIBAL – H* dans un solvant apolaire à basse température suivie d'une hydrolyse acide.

Exemple :

Mécanisme simplifié :

Autre méthode pour transformer un ester en aldéhyde : réduire l'ester en alcool primaire puis oxyder l'alcool primaire en aldéhyde

Schéma bilan

VIII. Action des organomagnésiens

1. Rappels

Synthèse d'un organomagnésien :

Basicité des organomagnésiens :

Action d'un organomagnésien sur le dioxyde de carbone :

Action d'un organomagnésien sur un dérivé carbonylé :

2. Synthèse d'alcool tertiaire par réaction avec un ester

Action d'un organomagnésien sur un ester :

L'action de deux équivalents d'organomagnésien mixte sur un ester dans un solvant étheré conduit après hydrolyse acide, à un alcool tertiaire possédant deux substituants identiques.

Il est important de réaliser une hydrolyse en milieu faiblement acide (solution diluée d'acide fort ou chlorure d'ammonium) car l'alcool tertiaire formé se déshydrate facilement en milieu acide.

Exemple :

Mécanisme :