

CONVERSION DE GROUPES FONCTIONNELS

ACIDES CARBOXYLIQUES ET DÉRIVÉS

Dans ce chapitre, nous allons étudier les acides carboxyliques et leurs dérivés. Les objectifs sont les suivants :

- déterminer et comparer la structure et la réactivité d'un acide carboxylique et de ses dérivés
- étudier comment effectuer les différentes conversions possibles entre ces composés
- étudier quelques applications des amides et des esters
- étudier quelques réactions de certains de ces dérivés.

I. Structure et réactivité

I.1. Acide carboxylique

I.1.a. Structure et caractéristiques

- Formule de Lewis : groupe carboxyle :

Nomenclature : acide alcanoïque exemple :

- Propriétés physiques :
existence de liaisons H très nombreuses :

conséquences : températures de changement d'état élevées
solubilité dans les solvants protiques (entre autres dans l'eau)

- Caractéristiques spectroscopiques :
 - IR : 2 bandes caractéristiques : C=O : $1710 - 1750 \text{ cm}^{-1}$
O-H : $2500 - 3000 \text{ cm}^{-1}$ (bande large, peu intense)
 - RMN : H du groupe carboxyle très déblindé : δ : 10 - 13 ppm

I.1.b. Réactivité

Formes mésomères d'un acide carboxylique :

Il existe différents sites réactionnels ; les plus importants sont les suivants :

- H :
- H :
- C :

Autre site réactionnel moins important :

- O :

I.2. Dérivés d'acide

I.2.a. Structure

La structure générale d'un dérivé d'acide est la suivante :

où Z est un hétéroatome plus électronégatif que C : $\chi(Z) > \chi(C)$

on a ainsi :

type	structure	exemple	nomenclature
chlorure d'acyle			
ester			
anhydride d'acide			
amide			

I.2.b. Réactivité

Par comparaison avec les acides carboxyliques, les dérivés d'acide ont perdu la 1^{ère} acidité de ces derniers ; il leur reste les autres réactivités :

- acidité en α : si le C en α du groupe carbonyle porte un H, ce H est acide (cf. chapitre O1.1 : "acidité en α d'un groupe à effet -M") et les dérivés d'acide peuvent donc subir le même type de réactions que les composés énolisables, notamment des alkylations en α .
- site électrophile sur le C du groupe carbonyle : c'est cette réactivité que nous allons étudier dans la suite.

On cherche à comparer l'électrophilie d'un acide carboxylique et de ses différents dérivés.

Formes mésomères d'un dérivé d'acide :

Le groupe Z a un double effet électronique : - I : augmente la charge partielle δ^+ sur C

+ M : diminue la charge partielle δ^+ sur C

Plus l'effet - I est important et l'effet + M est faible, plus la charge partielle δ^+ sur C est élevée est plus le C est électrophile.

On a alors le classement suivant :

Remarque : on peut corrélérer ce classement au pK_a du couple $ZH/Z^{\ominus}$:

pK_a



Il y a donc deux catégories de dérivés d'acide :

- chlorure d'acyle et anhydride : meilleur électrophile que l'acide carboxylique.
→ conséquence : on peut les utiliser pour **activer** un acide.
- ester et amide : moins bon électrophile que l'acide carboxylique.
→ conséquence : on peut les utiliser pour **protéger** un acide (notamment pour protéger l'acidité du groupe carboxyle)

II. Préparation des dérivés d'acide

Dans ce paragraphe, nous allons étudier comment former les différents dérivés d'acide, soit à partir de l'acide carboxylique lui-même, soit à partir d'un autre dérivé d'acide meilleur électrophile.

II.1. Chlorure d'acyle

Les chlorures d'acyles sont formés à partir de l'acide carboxylique dont il est dérivé, en utilisant un *agent chlorurant*. Il existe 3 possibilités :

- $SOCl_2$: chlorure de thionyle éq. bilan :
- PCl_3 : trichlorophosphine éq. bilan :
- PCl_5 : pentachlorure de phosphore éq. bilan :

Toutes ces réactions sont **totales**.

II.2. Anhydride d'acide

Comme son nom l'indique, un anhydride est formé par déshydratation intermoléculaire entre deux molécules d'acide carboxylique. Pour cela la réaction est réalisée en présence d'anhydride phosphorique P_4O_{10} .

Équation bilan simplifiée :

(En réalité, H_2O formé est capté par P_4O_{10} qui est transformé en acide phosphorique selon l'équation bilan :

II.3. Ester

Il existe différentes méthodes de synthèse d'un ester : soit à partir de l'acide carboxylique dont il est dérivé, soit à partir d'un dérivé d'acide meilleur électrophile que l'acide lui-même (chlorure d'acyle ou anhydride).

II.3.a. À partir de l'acide carboxylique

II.3.a.i. Équation bilan et caractéristiques

- Équation bilan :

Cette réaction est appelée la **synthèse de Fisher**.

- Caractéristiques :
 - *Aspect thermodynamique* : réaction renversible.
Dans le sens direct : estérification Dans le sens indirect : hydrolyse de l'ester
La réaction est équilibrée et donc non totale.
Réaction athermique : $\Delta_r H^\circ = 0$
 K° , et donc le rendement de la réaction, dépend de la classe de l'alcool. Pour un alcool 1^{aire}, le rendement est de 67 %.
Pour augmenter le rendement, il faut donc déplacer l'équilibre en éliminant un produit au fur et à mesure de sa formation : soit l'ester par distillation (lorsque c'est possible), soit l'eau par distillation hétéroazéotropique (utilisation d'un Dean-Stark).
 - *Aspect cinétique* : réaction lente
Nécessité d'une catalyse acide (acide sulfurique H_2SO_4 ou APTS)
Apport de chauffage

II.3.a.ii. Mécanisme réactionnel

On étudie dans la suite le mécanisme observé dans le cas des alcools 1^{aire} et 2^{aire} (il est différent dans le cas des alcools 3^{aire}). Ce mécanisme met donc en jeu un catalyseur acide :

Remarques :

- Ce mécanisme est appelé de type **A_N + E** : il y a addition nucléophile de ROH, puis élimination de H₂O. Le bilan global est celui d'une substitution, mais ce n'est pas un mécanisme de type S_N.
- Tous les actes élémentaires sont équilibrés.

II.3.a.iii. Transestérification

Par un mécanisme analogue, la réaction entre un ester et un alcool est possible.

Équation bilan générale :

Cette réaction est appelée *transestérification*.

Exemple :

II.3.b. À partir d'un dérivé d'acide

La synthèse d'un ester à partir d'un acide carboxylique est donc une réaction lente et non totale. Afin d'avoir une synthèse plus efficace, on peut **activer** la fonction acide carboxylique en utilisant à la place un de ses dérivés meilleur électrophile : un chlorure d'acyle ou un anhydride.

II.3.b.i. Équation bilan et caractéristiques

- À partir d'un chlorure d'acyle :

- À partir d'un anhydride :

Ce sont des réactions totales et rapides, exothermiques ($\Delta_r H^\circ < 0$), plus fortement dans le cas du chlorure d'acide que dans le cas de l'anhydride. Ces réactions sont donc réalisées sans catalyseur et à froid.

II.3.b.ii. Mécanisme réactionnel

Dans le mécanisme, le dérivé d'acide sera représenté par :

On observe encore un mécanisme de type $A_N + E$:

Remarque dans le cas du chlorure d'acyle :

On voit dans le mécanisme qu'il y a production de $HCl_{(g)}$, qui est toxique ; de plus, Cl^- étant une très mauvaise base, la réaction a/b (3^{ème} acte élémentaire) peut éventuellement être réalisée par une autre molécule d'alcool ROH, ce qui consommerait inutilement cet alcool. Pour éviter cela, on ajoute en général au milieu réactionnel une amine 3^{aire} : pyridine (C_5H_5N ou Py) ou triéthylamine (Et_3N). Le 3^{ème} acte élémentaire devient donc (par ex. avec de la pyridine) :

et l'équation bilan globale est alors :

II.3.c. Différents modes d'activation d'un acide carboxylique

La synthèse des esters permet d'illustrer les différentes façons d'activer l'électrophilie d'un acide carboxylique.

- **in situ**

On parle d'activation in situ lorsque cette activation est immédiatement suivie de la réaction voulue.

Dans le cas de la synthèse d'un ester, il s'agit de l'activation par H^+ : cas de la synthèse de Fisher

- **ex situ**

On parle d'activation ex situ lorsque cette activation consiste à former un intermédiaire de synthèse plus réactif, qui est isolé avant d'être utilisé pour former le produit désiré.

C'est le cas, par exemple, lorsqu'on transforme préalablement l'acide carboxylique en chlorure d'acyle ou en anhydride.

II.3.d. Utilisation en synthèse

La synthèse d'un ester permet de transformer un alcool et, éventuellement, un acide carboxylique, composés protiques, en un composé aprotique (ester). Elle est souvent utilisée comme méthode de **protection** :

- soit protection d'un acide carboxylique
- soit protection d'un alcool

II.4. Amides

Un amide est formé à partir de l'acide carboxylique ou d'un de ses dérivés activés et, selon la classe de l'amide désiré, de l'ammoniac ou d'une amine 1^{aire} ou 2^{aire} :

II.4.a. À partir d'un dérivé d'acide

Comme pour les esters, il s'agit d'un dérivé d'acide où l'électrophilie a été activée : chlorure d'acyle ou anhydride.

II.4.a.i. Équation bilan

Le dérivé d'acide est encore représenté par :

B représente une base présente dans le milieu réactionnel (précisée ultérieurement)

R_1 et R_2 sont des H ou des groupes alkyles selon la classe de l'amide recherché.

II.4.a.ii. Mécanisme réactionnel

Encore et toujours, il s'agit d'un mécanisme de type $A_N + E$.

Cas de la base B :

Il y a 2 cas possibles :

- Soit on n'ajoute pas d'autre réactif dans le milieu réactionnel ; alors la meilleure base présente dans le milieu est l'amine. Il faut alors en mettre 2 équivalents et l'équation bilan globale est donc :

C'est le cas lorsque l'amine est "simple" (ammoniac, méthylamine) et peu coûteuse.

- Soit on ajoute au milieu réactionnel une autre base telle qu'une amine 3^{aire} : Et_3N ou Py. L'équation bilan globale est donc :

C'est le cas lorsque l'amine est complexe et que l'on cherche à la transformer totalement en amide.

II.4.b. À partir de l'acide carboxylique

La synthèse d'un amide peut également se faire à partir de l'acide carboxylique :

Mais cette réaction présente de nombreux inconvénients :

- Comme dans le cas de la synthèse des esters, cette réaction est lente et non totale.
- De plus, il existe une réaction concurrente rapide, la réaction a/b :

Cependant, cette réaction a/b est exothermique et donc défavorisée à haute température. Pour inhiber cette réaction et favoriser la synthèse de l'amide, on réalise donc cette dernière à chaud.

II.4.c. Utilisation en synthèse

Un amide est le dérivé d'acide le moins réactif (en tant qu'électrophile) ; de plus, l'amide n'est pas basique, contrairement à l'amine. On utilise ainsi la formation d'un amide comme méthode de **protection** d'une amine, notamment en vue d'une réaction en milieu acide.

III. Hydrolyse des dérivés d'acide

Après avoir vu comment former les différents dérivés d'acide, notamment comme méthode de protection d'un groupe fonctionnel (formation d'un ester ou d'un amide), nous allons maintenant étudier comment les hydrolyser pour revenir à l'acide carboxylique (nécessaire afin de réaliser une déprotection).

Le bilan général de l'hydrolyse d'un dérivé d'acide est le suivant :

III.1. Chlorure d'acyle et anhydride

Ces deux dérivés, très électrophiles, sont hydrolysés facilement selon les réactions suivantes :

- chlorure d'acyle :
- anhydride :

Ces réactions sont rapides et totales. Conséquence : les chlorures d'acyle et les anhydrides sont sensibles à la présence d'eau.

III.2. Ester

Il y a deux possibilités pour hydrolyser un ester : soit en milieu acide, soit en milieu basique.

III.2.a. Milieu acide

III.2.a.i. Équation bilan et caractéristiques

Il s'agit de la réaction inverse de la synthèse de Fisher : hydrolyse de l'ester en présence de H^+ . Équation bilan :

Comme pour l'estérification, la réaction est lente et équilibrée ; ce n'est en général pas la méthode privilégiée, on préférera utiliser la méthode en milieu basique.

Le mécanisme est, de même, l'inverse de celui de la synthèse de Fisher ; on passe par les mêmes intermédiaires réactionnels :

III.2.b. Milieu basique : saponification

III.2.b.i. Équation bilan et caractéristiques

En milieu basique aqueux, et donc en présence d'ions hydroxydes HO^- , on observe la réaction suivante :

Cette réaction est appelée réaction de **saponification**.

Elle est également lente mais, à la différence de l'hydrolyse acide, elle est **totale**.

À l'issue de la saponification, on obtient un ion carboxylate ; pour obtenir l'acide carboxylique, il suffit alors d'ajouter un acide.

Transformation globale :

III.2.b.ii. Mécanisme réactionnel

Sans surprise, il s'agit encore d'un mécanisme $\text{A}_{\text{N}} + \text{E}$:

III.3. Amide

Comme pour les esters, l'hydrolyse d'un amide peut être réalisée soit en milieu acide, soit en milieu basique. Les réactions sont **totales**.

III.3.a. Milieu acide

III.3.a.i. Équation bilan

III.3.a.ii. Mécanisme réactionnel

Le mécanisme est analogue à celui observé à partir d'un ester.

III.3.b. Milieu basiqueIII.3.b.i. Équation bilanIII.3.b.ii. Mécanisme réactionnel

Le mécanisme est encore une fois analogue à celui observé à partir d'un ester.

IV. Application des esters et des amides à la synthèse de macromolécules*IV.1. Polyesters et polyamides*IV.1.a. Polymère et macromolécule

Les matériaux *polymères* sont un ensemble de *macromolécules* (molécules de masse moléculaire élevée) obtenues par répétition d'un ou plusieurs motifs. Un polymère n'est pas un corps pur : les macromolécules possèdent les mêmes motifs, mais sont de taille différente.

Les macromolécules sont formées à partir de *monomères*, qui réagissent entre eux par réaction de polymérisation.

IV.1.b. Synthèse d'un polyester ou d'un polyamide

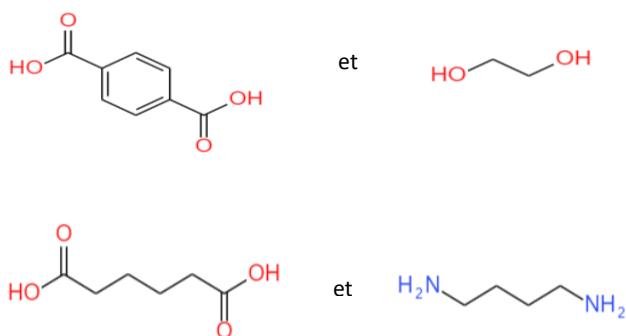
Par estérifications successives entre un **diacide** et d'un **diol**, on peut former un **polyester**.

Schéma général de la synthèse :

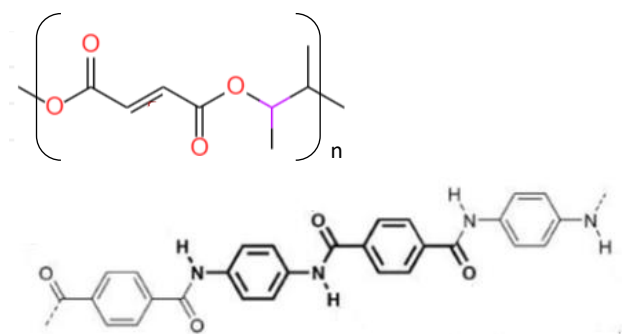
De même, à partir d'un **diacide** et d'une **diamine**, on peut former un **polyamide** :

IV.1.c. Applications

Représenter le polymère formé à partir des monomères suivants :



Identifier les monomères permettant de former les polymères suivants :

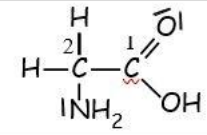
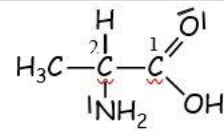
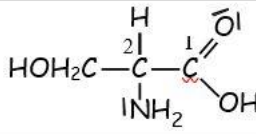
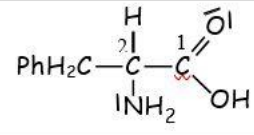


IV.2. Peptides et protéines

IV.2.a. Les amides in vivo

- Les **acides aminés** sont des acides carboxyliques porteurs d'un groupe amino. Ceux que l'on rencontre le plus souvent dans la nature sont les **2-aminoacides**, encore appelés **acides α-aminés** ou **α-aminoacides** (-NH₂ sur le carbone en α du groupe carboxyle). Les acides aminés diffèrent les uns des autres selon le groupe R porté sur le carbone α ; ils sont les unités structurales de base des **protéines**.

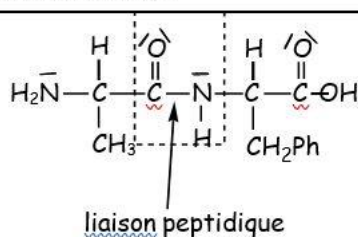
Exemples d'acides aminés :

			
glycine	alanine	sérine	phénylalanine

IV.2.b. Liaison peptidique

Les acides aminés donnent lieu à une grande diversité de combinaisons en biologie parce que ceux-ci peuvent réagir entre eux : on forme ainsi des **peptides** (enchaînement de quelques acides aminés), ou des **polypeptides** (enchaînement d'un très grand nombre d'acides aminés), aussi appelés **protéines**. De tels polymères naturels se forment à la suite de réactions répétées de la fonction acide carboxylique d'un acide aminé avec le groupe amino d'un autre, ce qui aboutit à l'élaboration d'une chaîne d'amides. Le lien amide qui unit des acides aminés est appelé **liaison peptidique**.

Exemple de dipeptide :



V. Formation d'alcools à partir d'un ester

Dans toutes les réactions étudiées jusqu'à présent, le mécanisme observé est de type $A_N + E$; dans chaque cas, le réactif utilisé possède un site nucléophile sur un hétéroatome (O ou N).

Mais il existe d'autres nucléophiles possibles, qui vont conduire à la formation d'alcools (il s'agit alors d'une réduction).

Nous allons étudier deux cas :
 - le nucléophile est source d'ion hydrure H^-
 - le nucléophile est source d'ion alkylure R^- (en pratique : organomagnésien $RMgX$)

Ces réactifs sont détruits en milieu protique, donc ne peuvent pas être utilisés avec les acides carboxyliques ; mais ils peuvent être utilisés avec tous les dérivés d'acide. Nous nous intéressons dans la suite à leur action sur les **esters**.

Remarque : ces réactifs peuvent également réagir avec les aldéhydes et les cétones. Pour cela, il est utile de comparer l'électrophilie des composés carbonylés avec celle des dérivés d'acide. On observe le classement suivant :

V.1. Action d'un hydrure

V.1.a. Équation bilan

Comme on l'a déjà évoqué dans le chapitre O1.1 (réactions des composés carbonylés), il existe deux réactifs sources d'ions H^- nucléophile : $NaBH_4$ et $LiAlH_4$. Des deux, le plus réactif est $LiAlH_4$: **seul $LiAlH_4$ peut réagir avec les esters. $NaBH_4$ est spécifique des aldéhydes et cétones.**

Équation bilan générale sur un ester :

V.1.b. Mécanisme réactionnel

Par souci de simplification, $LiAlH_4$ est représenté par H^- .

Remarques :

- Le mécanisme met en jeu 2 ions hydrures H^- ; LiAlH_4 étant source de 4 ions H^- , il faut donc en utiliser 0,5 équivalents.
- Au cours du mécanisme, on observe la formation d'un aldéhyde ; cependant, la réaction ne peut pas s'arrêter là : l'aldéhyde étant meilleur électrophile que l'ester, il subira à son tour une A_N .

V.1.c. Un hydrure complexe : le DIBAL

Il existe un réactif source d'ions hydrure permettant de faire une réduction ménagée d'un ester en aldéhyde, sans pousser la réduction jusqu'à la formation d'un alcool 1^{aire} : le diisobutylhydrure d'aluminium ou DIBAL (parfois également appelé DIBALH) :

Pour observer cette réduction ménagée, il faut opérer dans des conditions très précises de réaction :

- solvant apolaire (toluène en général)
- basse température (- 60°C)

exemple :

V.2.Action d'un organomagnésien RMgX V.2.a. Équation bilan

Exemples :

Bilan général :

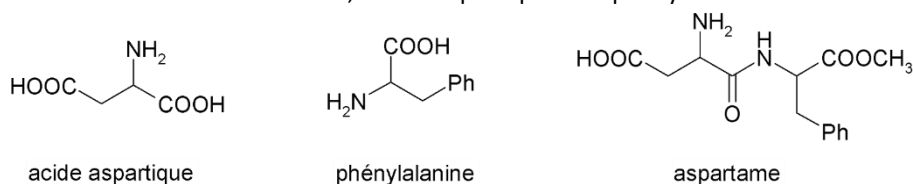
V.2.b. Mécanisme réactionnel

Mécanisme illustré sur le 2^{ème} exemple :

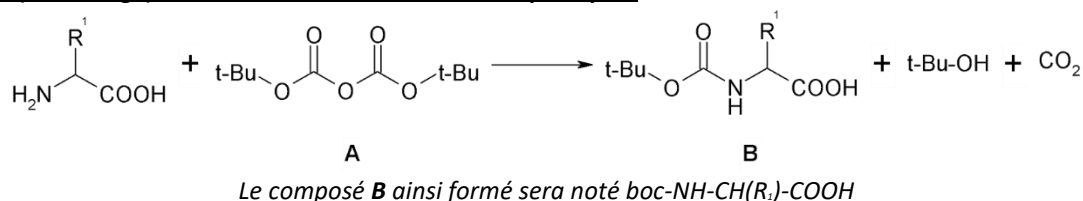
Remarque : de façon similaire à l'action d'un hydrure, au cours du mécanisme, on observe la formation d'une cétone ; cependant, là encore, la réaction ne peut pas s'arrêter là : la cétone étant meilleur électrophile que l'ester, il subira à son tour une A_N et on obtiendra finalement un alcool.

Exercice : la synthèse de l'aspartame

L'aspartame est utilisé par l'industrie agro-alimentaire comme substitut hypocalorique du sucre. Un de ses synthèses est présentée ci-après. Elle utilise deux acides aminés, l'acide aspartique et la phénylalanine.



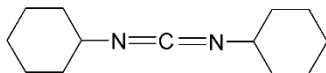
La liaison formée est une liaison peptidique ou liaison amide entre la fonction amine d'un des acides aminés (ici, la phénylalanine) et la fonction acide carboxylique de l'autre acide aminé (ici, l'acide aspartique). Le plus souvent, en synthèse peptidique, la fonction amine d'un des acides (ici, l'acide aspartique) est protégée par un groupement t-butoxycarbonyl (appelé « boc »), tandis que la fonction acide carboxylique de l'autre acide aminé (ici, la phénylalanine) est estérifiée. Puis, la liaison peptidique est réalisée par couplage des fonctions restées libres.

Protection (ou blocage) de la fonction amine de l'acide aspartique :

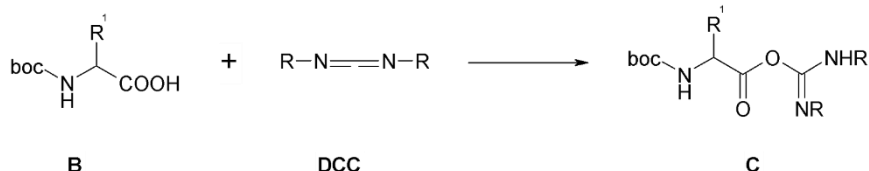
1. Préciser le comportement électrophile ou nucléophile de chacun des réactifs.
2. Proposer un mécanisme pour cette réaction en milieu basique.

Activation de la fonction acide carboxylique de l'acide aspartique par le dicyclohexylcarbodiimide (DCC) :

Le DCC est un composé de formule donnée ci-dessous et noté $\text{RN}=\text{C}=\text{NR}$.



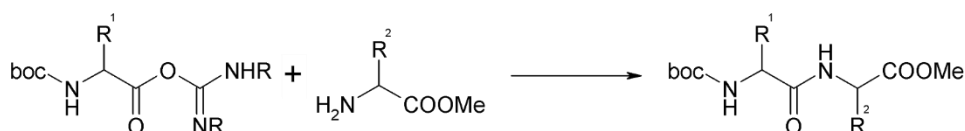
La fonction acide carboxylique de B est activée par le DCC pour former une O-acyl urée :



3. Proposer un mécanisme pour cette réaction.
4. Pourquoi le carbonyle de l'O-acyl urée formé est-il plus réactif vis-à-vis d'un nucléophile que le carbonyle d'une fonction acide carboxylique ? Citer deux autres fonctions dérivées d'acide carboxylique, plus réactives qu'un acide carboxylique dans une réaction d'acylation.

Couplage avec la phénylalanine estérifiée :

Le composé C réagit ensuite avec la phénylalanine estérifiée $\text{H}_2\text{N-CH(R}_2\text{)-COOCH}_3$:



5. Proposer un mécanisme pour cette réaction.

Déprotection des fonctions bloquées :

La libération de la fonction amine pour restituer le peptide (aspartame) s'effectue par hydrolyse acide dans des conditions douces. Dans ces conditions, il a été montré que le retour à la fonction amine passe par un carbocation, le 2-méthylpropyle, et que l'on observe la formation de 2-méthylpropène et de dioxyde de carbone.

6. Proposer un mécanisme pour cette réaction.