CHAP O-4 : REACTION D'A_N SUIVIE D'E : ACIDES CARBOXYLIQUES ET DERIVES

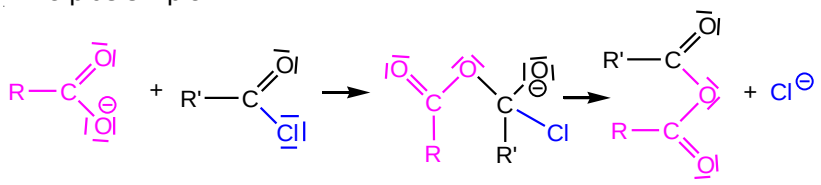
Introduction : Vous avez déjà vu des réactions de substitution :

-

-

- On va voir les **substitutions par un mécanisme de type A_N suivi d'E**

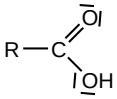
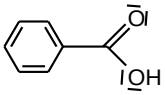
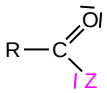
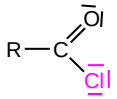
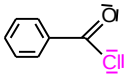
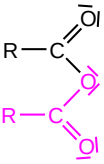
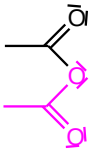
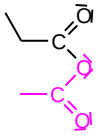
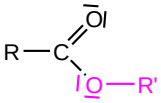
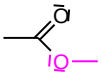
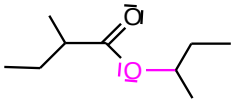
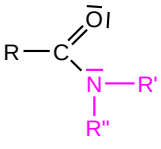
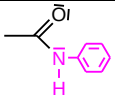
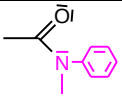
Ex le plus simple :



Définition : un dérivé d'acide est un composé qui par hydrolyse acide donne un acide carboxylique.

I- Structure et réactivité

A- Nomenclature des AC et dérivés

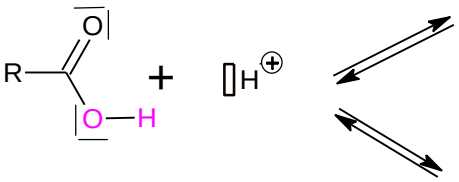
	formule	nom	Ex1	Ex2
		Acide carboxylique		
		Chlorure d'acyle		
		Anhydride d'acide		
		Ester		
		Amide		

B- Propriétés physiques et spectroscopique

- Pour les acides, il existe une I_H intermoléculaire qui explique la formation d'un dimère en solvant apolaire aprotique :

- Solubilité : les acides sont solubles dans l'eau tant que la chaîne carbonée (R) n'est pas trop longue, sinon l'effet hydrophobe prédomine. Pour augmenter la solubilité, il suffit de passer en milieu basique et de former l'anion carboxylate : $RCOO^-$. En effet le H de la fonction AC est acide… :

- Un acide carboxylique est amphotère :
  $RCOOH \leftrightarrows RCOO^- + H^+$ pKa=4-5



  $pKa(R\text{-}COOH_2^+/R\text{-}COOH) \approx -6$
  Ces formes ne sont accessibles que dans certains solvants polaires protiques qui implique un changement d'échelle de pKa.

- Spectroscopie IR :

	AC	Amide	ester	Chlorure d'A	anhydride
$\sigma_{C=O}$ (cm^{-1})	1715	1680-1700	1730	1800	1750 & 1820
$\sigma_{OH/NH}$ (cm^{-1})	3000 (int, large)	3100-3500			

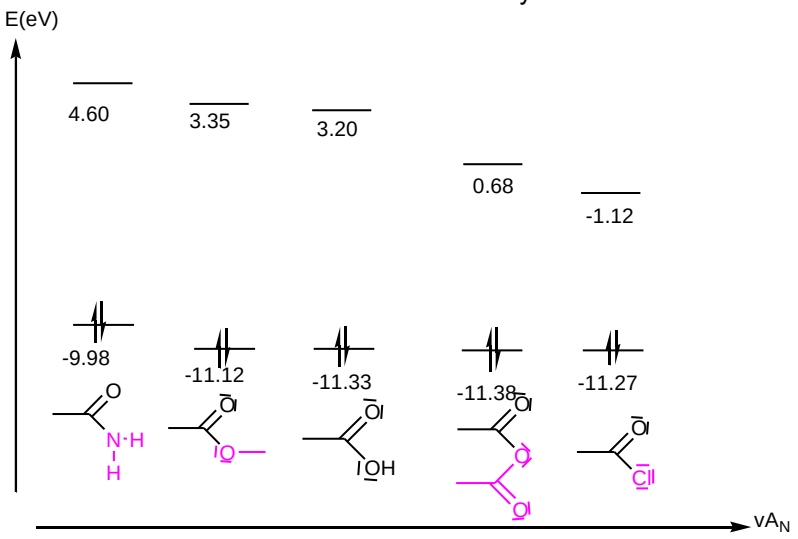
- Spectroscopie RMN

$\delta_{OH,AC}$=10-12ppm (H acide fortement déblindé)
Rmq : le pic peut être très large.

C- Propriété électronique

1- Point de vue des OF : chimiosélectivité

Comme les carbonyles, la fonction C=O, va principalement subir des attaques nucléophiles.
D'après le th. de ……, l'interaction principale est ……
On va alors s'intéresser à l'orbitale …… du carbonyle



2- Point de vue du nucléofuge

Z^- joue le rôle de nucléofuge, au global on a une S_N.
Pouvoir nucléofuge :
Un nucléofuge est d'autant meilleur que :

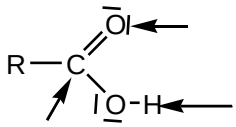
- sa polarisabilité est grande
- son pKa est faible

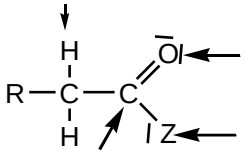
Couple	HCl/Cl^-	AC / $RCOO^-$	OH_2/OH^-	ROH/RO^-	RNH_2/RNH^-
pKa	- 7				

D'où . ⟶ Vitesse de réaction

Et ⟶

D- Relation structure réactivité :





Lors des attaques nucléophiles, on aura fréquemment un mécanisme en 2 étapes : **Addition nucléophiles A_N**, puis **Elimination E** (cf. Chap O-2 avec l'A_N de RMgX sur un ester).
Rmq : si le nucléophile et/ou l'électrophile est mauvais, on aura fréquemment une étape d'activation électrophile (**assistance protonique**)

II- Activation des AC

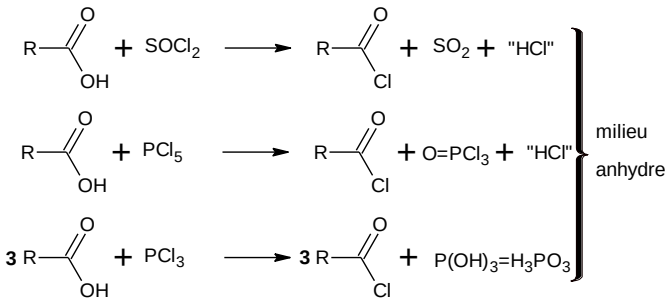
A- Ex situ

1- Chlorures d'acyles

On utilise des **agents chlorurants** sur un AC :

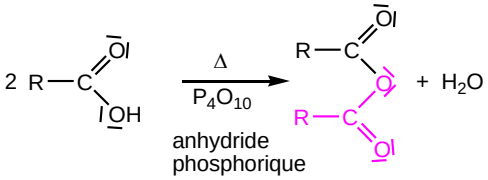
- chlorure de thionyle $SOCl_2$
- pentachlorure de phosphore : PCl_5
- trichlorure de phosphore : PCl_3

Ex :



2- Anhydrides d'acides

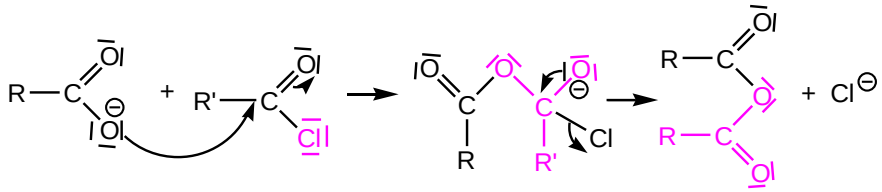
- Par déshydratation de 2 AC



bilan: 12 RCOOH + P_4O_{10} ⟶ 6 RCO-O-COR + 4 H_3PO_4

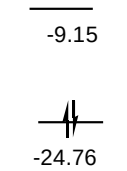
Méthode peu efficace pour former un anhydride mixte : que les anhydrides symétriques.

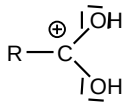
- Par action d'un chlorure d'acyle sur un carboxylate :



Cl^- est meilleur nucléofuge que le carboxylate.
Avantage : très bon rendement, car action d'un bon Nu sur un bon site E.

B- In situ : Activation protonique

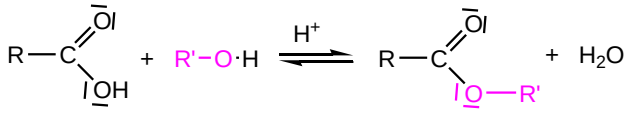




III- Synthèse des esters :

A- A partir d'un AC et d'1 alcool (I^{aire} et 2^{ndaire})

1- Bilan :



2- Cop

- Point de vue thermodynamique :

$\Delta rH° \approx 0$ j.mol^{-1} $\Rightarrow$ la réaction est ……car……..
$\Delta rS° \approx 0$ J.K^{-1}.mol^{-1} car ……
$K° \approx 1$ $\Rightarrow$ la réaction est ……

Dans le sens direct : **estérification**, dans le sens indirect : **hydrolyse**.

- Point de vue cinétique : réaction lente, il faut chauffer et catalyser par H^+.

Quel acide : APTS car :

- ……
- ……
- ……

- Cop : ……

- Rendement :

Classe alcool	I^{aire}	II^{aire}	III^{aire}
ρ	67%	60%	5%

3- Amélioration du rendement : déplacement d'équilibre

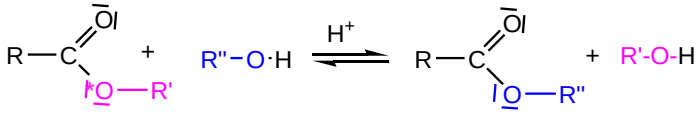
4- Mécanisme

AC : bon / mauvais électrophile, alcool bon / mauvais nucléophile

La détermination du mécanisme a été rendue possible grâce **au marquage isotopique**. On travaille avec un alcool marqué par ^{18}O : O* et on suit l'apparition des IR par spectrométrie de masse.

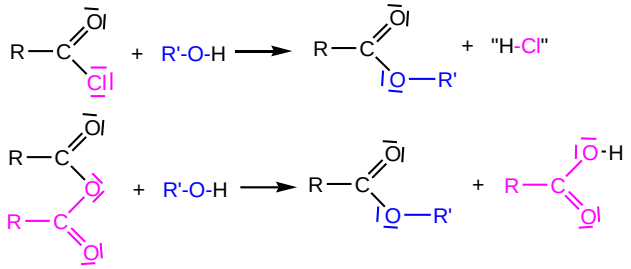
B- A partir d'un ester :

Transestérification, catalysée par H^+ .



C- A partir un chlorure d'acyle ou d'un anhydride

1- Bilan



2- COP

- Pour les chlorures d'acyles

Réaction : - totale
- à froid
- sans catalyseur
- utilisation d'une base souvent la pyridine (pKa=5.2) qui sert de solvant et à neutraliser HCl

- Pour les anhydrides

Réaction : - totale
- à T_{amb} ou 50°C
- sans catalyseur

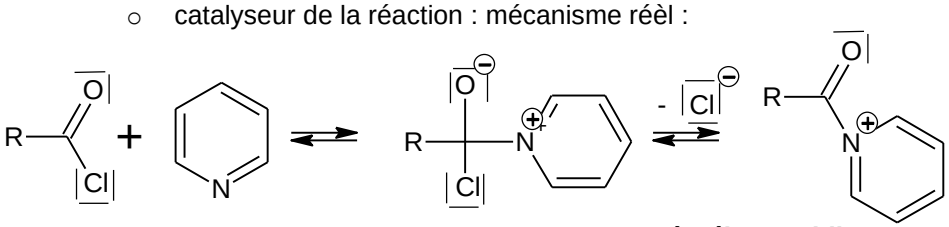
3- Mécanisme

- Chlorure d'acyle

RCOCl : bon / mauvais électrophile, alcool bon / mauvais nucléophile

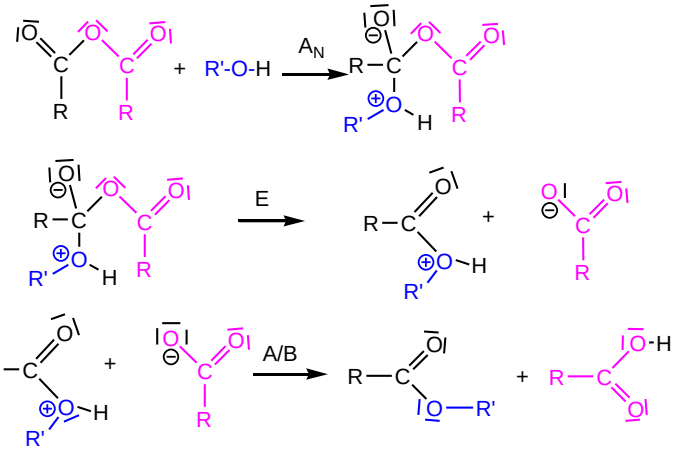
Rmq : Intérêt de la pyridine :

- base pour capter le H^+ et éviter la formation de HCl(g) toxique
- mauvaise nucléophile (non chargée et encombrée)
- catalyseur de la réaction : mécanisme réèl :



très électrophile

- Anhydride



4- Chimiosélectivité

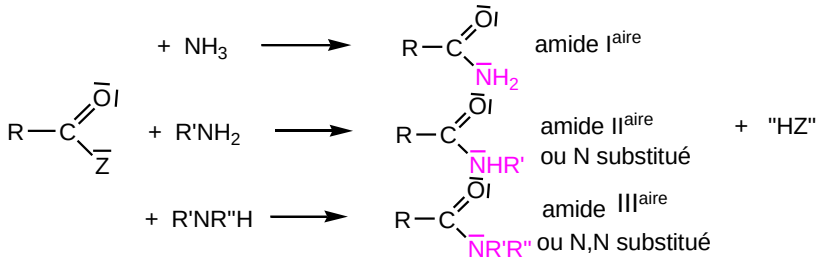
$v_{AC} < v_{Anhydride} < v_{chlorure}$

D- Utilité des esters

- Industrie de la parfumerie
- Industrie pharmaceutique (aspirine…)
- Fonction de protection d'un acide ou d'un alcool
- Industrie des polymères : polyesters (fibre synthétique, résine, colle) cf. V

IV- Synthèse d'amides : acylation d'amines

A- Bilan



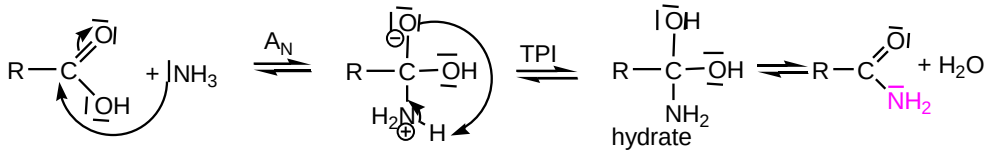
Pas de réaction avec les amines tertiaires.
Mécanisme proche de celui de l'estérification, les COP dépendent de Z.
Avec AC et esters : il faut chauffer
Avec anhydrides et chlorures d'acyles : réaction à froid.

pKa ↑

B- A partir d'un AC

La réaction A/B est favorisée thermodynamiquement.
Pour la défavoriser au profit d'une A_N, il faut chauffer. En effet d'après la loi de Van't Hoff, la réaction A/B étant exothermique, l'élévation de T, déplace l'équilibre dans le sens endothermique. (cf. chap T)

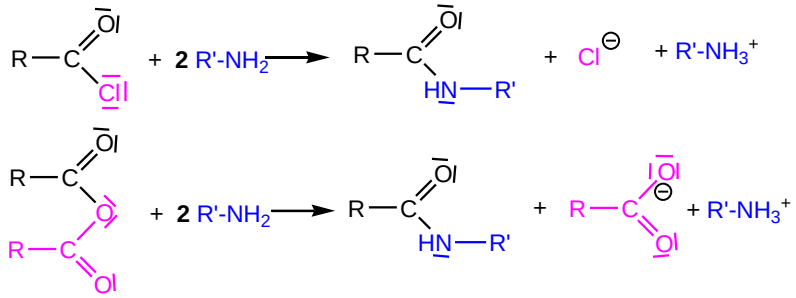
Mécanisme :



Cette réaction étant difficile, on préfère utiliser les chlorures d'acyles ou les anhydrides.

C- A partir d'un Chlorure d'acyle ou un anhydride

Bilan :



Il faut utiliser **2** équivalents d'amine par dérivé d'acide ou utiliser un solvant basique, mauvais nucléophile.
Mécanisme :

D- Chimiosélectivité

Identique à l'estérification

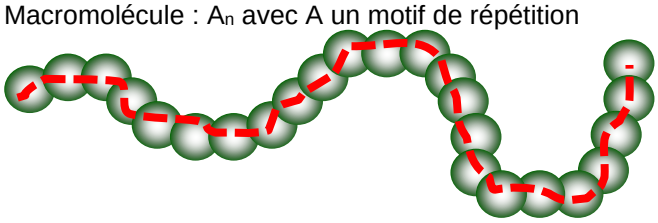
E- Importance de la fonction amide

- Fonction de protection d'une amine
- Industrie pharmaceutique (paracétamol…)
- Industrie des polymères : polyamides (Nylon, Kevlar) cf. V
- Formation de polymères biologiques : les protéines cf. V

V- Synthèses de polymères

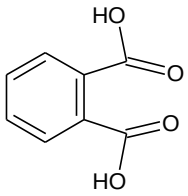
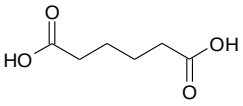
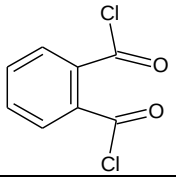
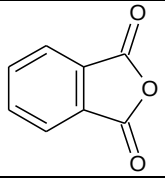
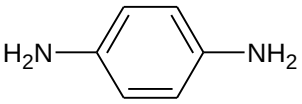
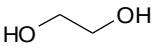
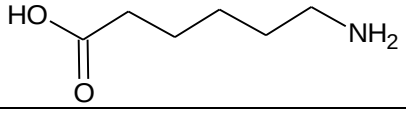
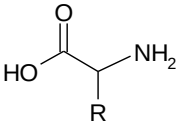
A- Polymère et réactifs bifonctionnels

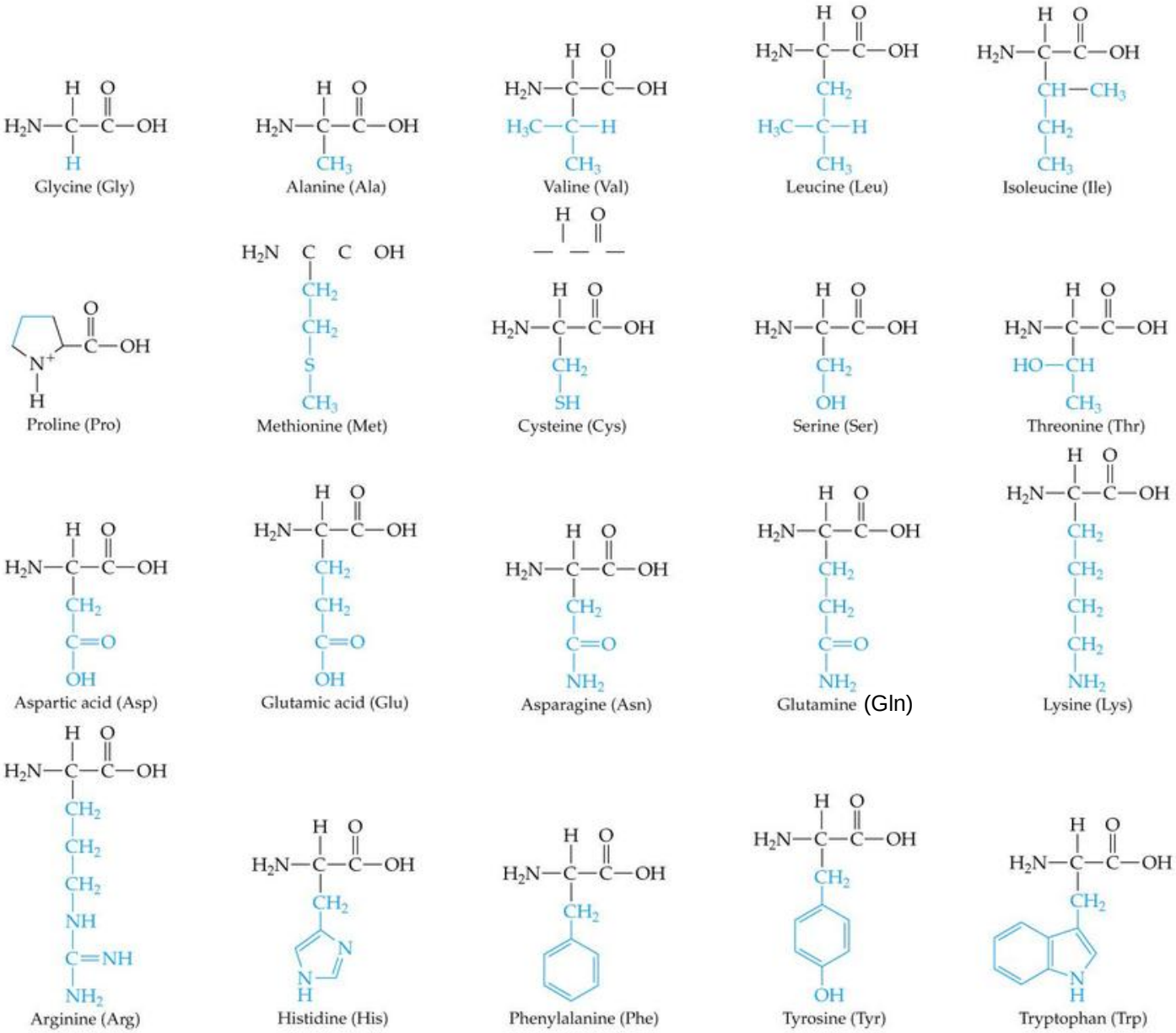
Macromolécule : A_n avec A un motif de répétition



Qu'est-ce qu'un polymère? Substance constituée de macromolécules

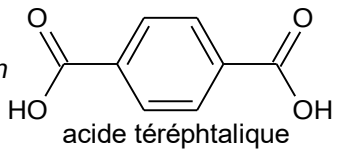
Pour former une macromolécule : il faut des composés bifonctionnels :

Diacides carboxyliques	 
Dichlorure d'acyle Anhydride cyclique	 
Diamine diol	 
Acide aminé	
Acide α-aminés	 Le monde vivant n'est constitué que de 22 AA



https://www.researchgate.net/figure/Chemical-structure-for-the-20-amino-acids-that-are-found-in-all-naturally-occurring_fig1_308048982

B- Les polyesters



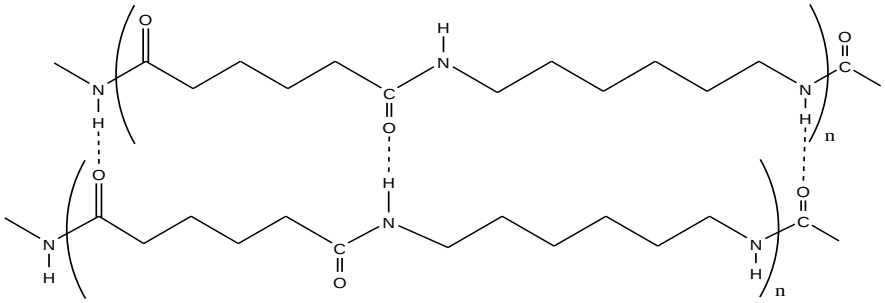
acide téréphtalique

Ex : le PET *polyethylene terephthalate est un polyester issu de la polycondensation de l'acide téréphtalique avec l'éthan-1,2-diol*
Dessiner le trimère (n=3).

Donner la structure d'une macromolécule de PET

C- Les polyamides

Ex : Le nylon 6,6 est un polyamide utilisé comme fibre textile.



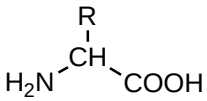
Identifier les monomères :

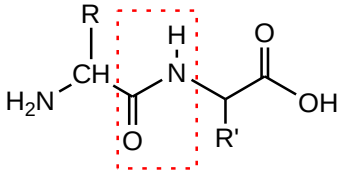
Pourquoi le nylon est-il si résistant ?

Ex d'autres polyamides synthétique : le kevlar

D- les protéines et peptides : polyamides naturels et polymères biologiques

- les protéines et peptides (petites protéines constituées de moins de 50 AA) sont des polymères d'acides aminés

AA 

Dipeptide 

liaison peptidique

On peut alors déterminer la structure primaire des protéines, cad l'assemblage des acides aminés qui la constitue. Traditionnellement, la séquence d'acides α-aminés composant un peptide est lue du **N terminus au C terminus**

Dessiner Le peptide à cuivre GHK est un tripeptide de structure primaire Gly-His-Lys.

Chez l'homme, le GHK-Cu favorise la cicatrisation des plaies, stimule la croissance des vaisseaux sanguins, possède des vertus anti-inflammatoires et anti-oxydantes...

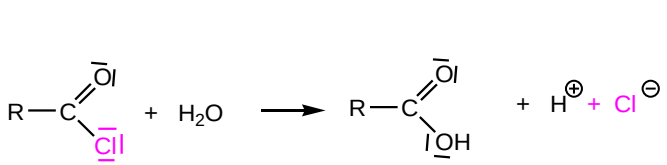
VI- Hydrolyse des fonctions dérivées

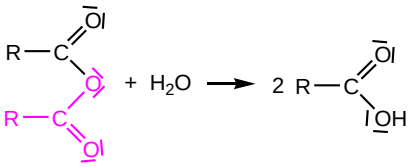
Ceci produit par définition l'AC en milieu acide ou l'anion carboxylate en milieu neutre ou basique

A- Hydrolyse des chlorures d'acyles et anhydrides

Réaction :

- totale
- rapide
- sans catalyseur
- à froid



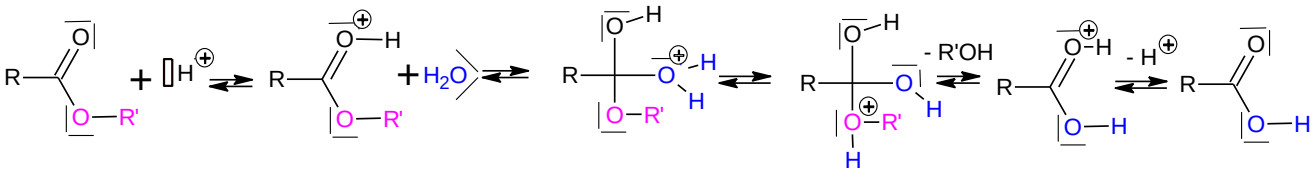


B- Hydrolyse des esters :

Il faut un catalyseur si le nucléophile est mauvais pour exalter l'électrophilie de l'ester.

1- Hydrolyse acide

Réaction inverse de l'estérification : R-COOR' + H_2O ⇆ R-COOH + R'OH
Il faut mettre l'eau en excès
Mécanisme inverse de l'estérification



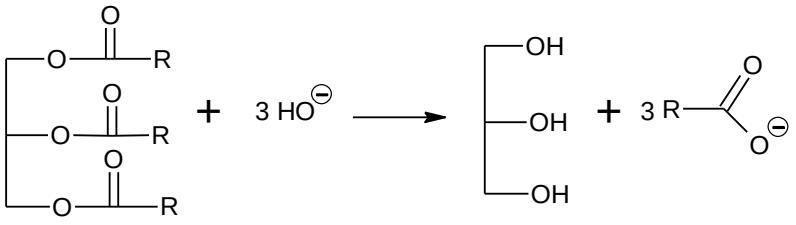
Dessiner les flèches courbes et indiquer sur les équilibres le type de réaction

2- Hydrolyse basique : la saponification

COP : solution aqueuse de NaOH ou KOH, réaction non renversable, totale.
Bilan :

Mécanisme:

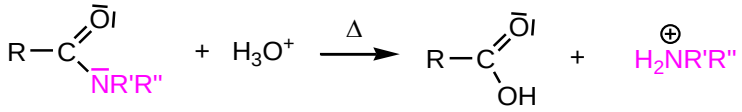
Cette réaction est plus rapide et donne un meilleur rendement que l'hydrolyse acide.
OH^- est un réactif et non un catalyseur.
Application : fabrication de savon.



Triglycéride Glycérol Tensioactif

C- Hydrolyse des amides

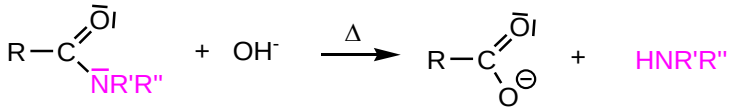
1- Hydrolyse acide



H_3O^+ joue le rôle de réactif

Mécanisme : proposer un mécanisme par analogie avec l'hydrolyse acide des esters

2- Hydrolyse basique



OH^- joue le rôle de réactif

Mécanisme : proposer un mécanisme par analogie avec l'hydrolyse basique des esters

VII- Réduction des esters

A- Réduction

Ester → ald → ol
Ecrire les demi-équations associées

B- Les hydrures classiques

- H^- : pb trop bonne base et peu polarisable ⇒ on peut faire mieux comme nucléophile : hydrures complexes
- **$NaBH_4$** : spécifiques des carbonyles, réducteur doux utilisable en solvant protique EtOH. Apporte l'équivalent de **4 H^-**

'' Complexe entre un B^{3+} et 4 H^- ''

- **$LiAlH_4$:** réducteur fort ⇒ nécessité d'utiliser un solvant aprotique tq l'éther et en 2ième phase une hydrolyse acide. Réduit les AC, les esters, les carbonyles… NON spécifique. Apporte l'équivalent de **4 H^-**

C- Mécanisme :

D- Les autres hydrures : chimiosélectivité

Il existe de nombreux autres réducteurs dérivés qui comportent au moins 1 liaison métal-hydrure et d'autres ligands qui permettent de moduler leur réactivité :

- DIBALH : $(iBu)_2AlH$: Apporte l'équivalent de 1 H^-. si utilisé à -60°C en solvant apolaire, on diminue son efficacité, il n'est séléctif qu'aux esters et s'arrête au stade de l'aldéhyde.

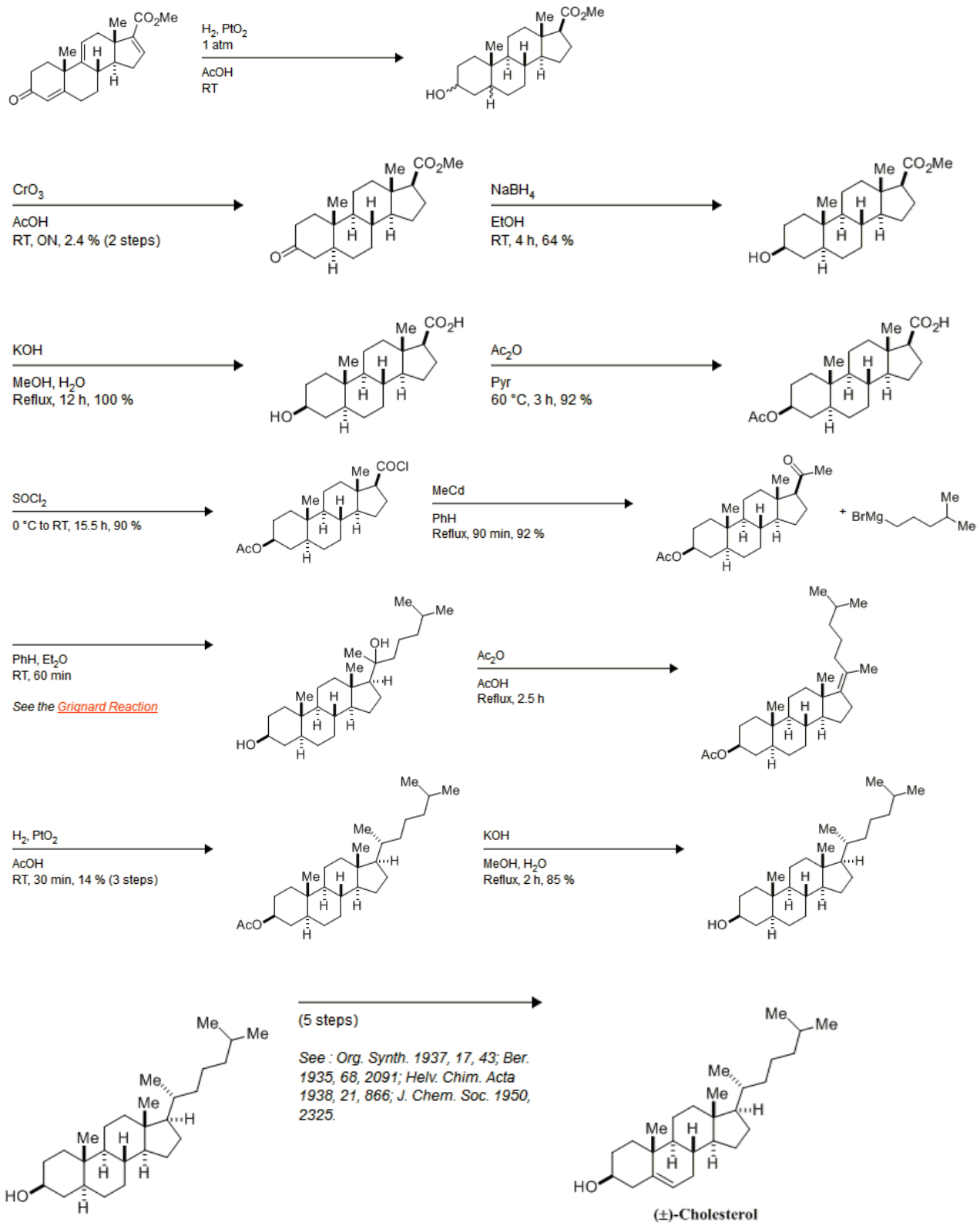
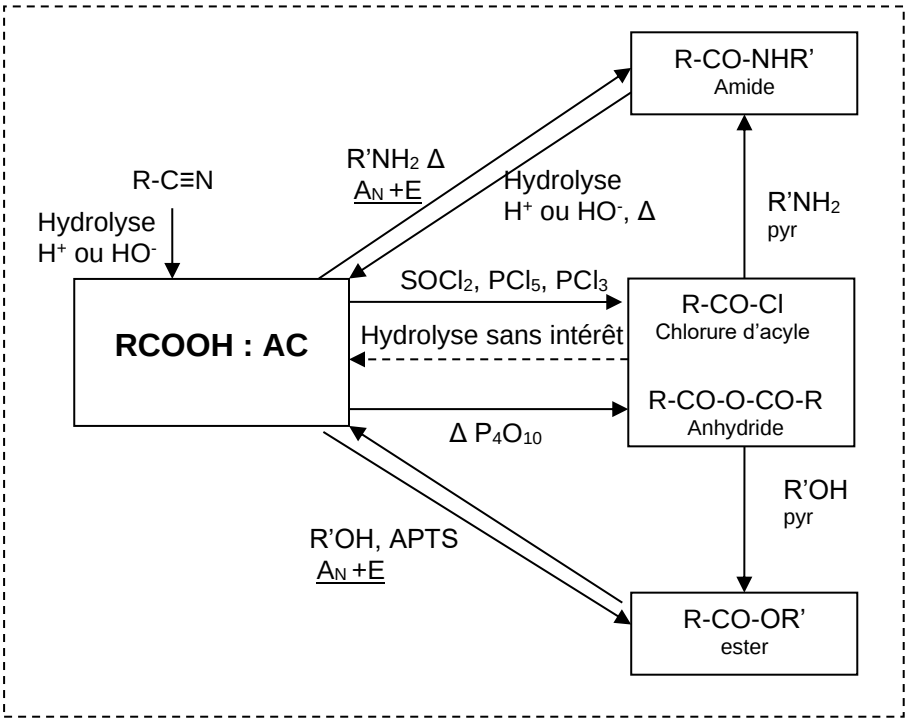
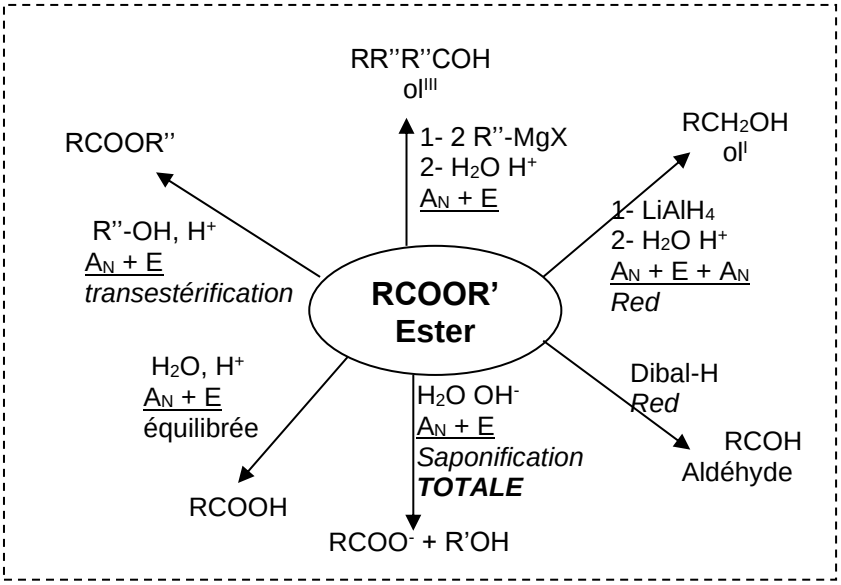
E- Stratégie de synthèse

	COP	Ester → ol	Ester → ald	Ald/one → ol
$NaBH_4$ Proportions	EtOH / H_2O	NON pas assez puissant	NON pas assez puissant	OUI ……. $NaBH_4$ / **1** carbonyle
$LiAlH_4$ Proportions	1- éther 2- H_2O, H^+	OUI …… $LiAlH_4$ / **1** ester	NON trop puissant	OUI ……. $LiAlH_4$ / **1** carbonyle
DIBALH Proportions	Toluène -60°C		OUI …… DIBaLH / **1** ester	

VIII- Esters et amides, fonctions de protection

Ester : fonction de protection d'un AC ou d' 1 alcool
Amide : fonction de protection d'un AC ou d' 1 amine

Application à la protection d'un alcool : synthèse du cholesterol.
http://www.synarchive.com/syn/39



Carte mentale résumé