



Partie 1. Addition nucléophile suivie d'élimination ($A_N + E$)

1.2. Synthèse des esters et des amides

Problématique

Comment obtenir avec un bon rendement les esters et les amides ?

Objectifs du chapitre

→ Notions à connaître :

- Synthèse des **esters** à partir des acides carboxyliques, chlorures d'acyle et anhydrides d'acide : aspects cinétiques et thermodynamiques, mécanismes limites.
- Synthèse des **amides** à partir des acides carboxyliques, chlorures d'acyle et anhydrides d'acide : aspects cinétiques et thermodynamiques, mécanismes limites.

→ Capacités exigibles :

- Expliquer comment obtenir un bon rendement de synthèse d'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 opératoires retenues pour la synthèse des amides.
- Utiliser la formation des esters et des amides dans le cadre d'une stratégie de synthèse nécessitant la protection d'un groupe hydroxyle ou d'un groupe amino.
- Déduire de la structure d'un polyester ou d'un polyamide la formule du ou des monomères correspondants et réciproquement.

1. Préparation des dérivés activés

- Proposer un réactif pour convertir un acide carboxylique en chlorure d'acyle. Ecrire l'équation de réaction traduisant cette transformation.
- Proposer des réactifs pour former un anhydride d'acide.

2. Préparation des esters

2.1. Par activation in situ (travail en milieu acide à partir des acides carboxyliques)

a) Equation de réaction

- Quelle est l'équation de réaction de l'estérification ?
- Calculer l'économie d'atomes pour l'estérification mettant en jeu l'acide éthanique et l'éthanol. Commenter.

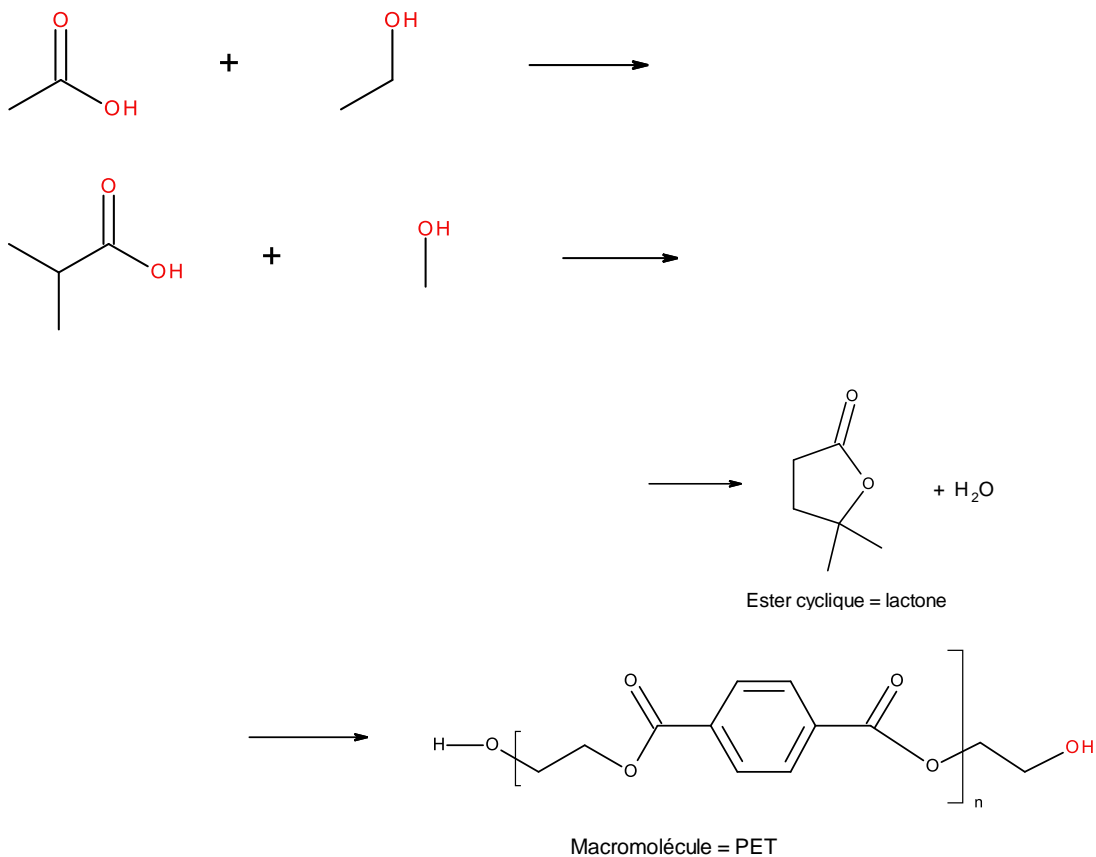
Doc 1 : Economie d'atomes (Wikipedia)

Atom economy (atom efficiency) is the conversion efficiency of a chemical process in terms of all atoms involved and the desired products produced. Atom economy is an important concept of green chemistry philosophy, and one of the most widely used metrics for measuring the "greenness" of a process or synthesis. Atom economy can be written as:

$$\text{atom economy} = \frac{\text{molecular mass of desired product}}{\text{molecular mass of all reactants}} \times 100\%$$

- Déterminer les réactifs ou produits dans les équations de réaction suivantes :

Doc 2 : Exemples de transformations par estérification



b) Caractéristiques

- Quelles sont les quatre caractéristiques de la transformation ?
- Comment améliorer :
 - le rendement de la synthèse ?
 - la cinétique ?

c) Mécanisme limite

- Ecrire le mécanisme.
- A quoi servent chacune des étapes acido-basiques du mécanisme ?
- Peut-on parler de catalyse acide ?
- Quelle est l'étape cinétiquement déterminante ? Comment en déduire la loi de vitesse ?

2.2. Par activation ex situ (conversion en un dérivé plus électrophile que les acides carboxyliques)

a) A partir des chlorures d'acyle

- Ecrire l'équation de réaction d'acylation des alcools à partir d'un chlorure d'acyle et donner un exemple.
- Calculer l'économie d'atome pour cet exemple.
- Quels avantages présente l'acylation par rapport à l'estérification ?
- Pourquoi faut-il piéger le chlorure d'hydrogène HCl ? Comment opère-t-on ?
- Ecrire le mécanisme réactionnel limite.
- Pourquoi celui-ci ne comporte-t-il que 3 étapes ?

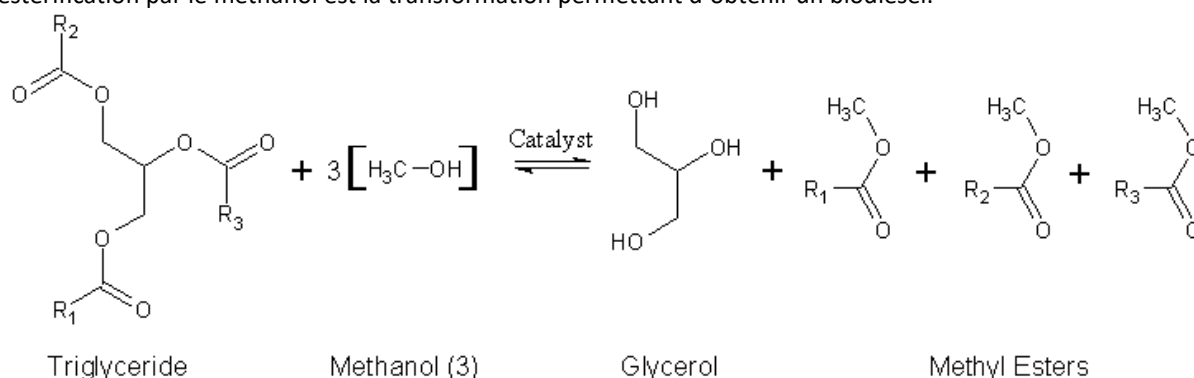
b) A partir des anhydrides d'acide

- Ecrire l'équation de réaction d'acylation des alcools à partir d'un anhydride d'acide et donner un exemple.
- Calculer l'économie d'atome pour cet exemple.
- Ecrire le mécanisme réactionnel limite.

2.3. Une réaction apparentée : la transestérification

Doc 3 : Biodiesels

Terme devenu commun en France pour désigner les esters méthyliques d'huiles végétales (EMHV). La transestérification par le méthanol est la transformation permettant d'obtenir un biodiesel.

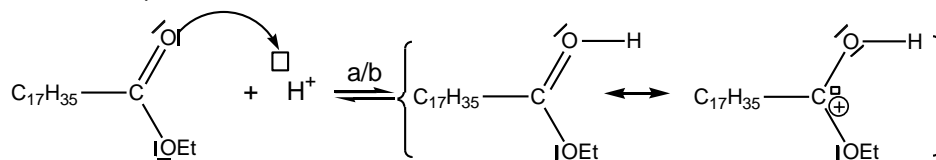


Les biodiesels sont formés de molécules plus petites que les huiles végétales ce qui diminue la viscosité du liquide et permet son utilisation comme carburant dans les moteurs à allumage par compression (moteur diesel).

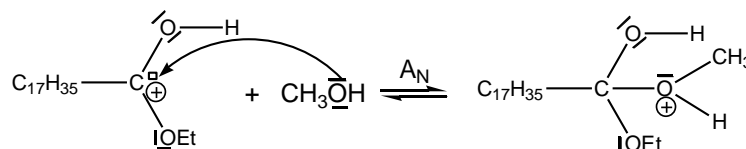
- Quelles conditions opératoires choisir pour réaliser la transestérification ? Pourquoi ?
- Combien le mécanisme comporte-t-il d'étapes (doc. 4) ? Pourquoi ?

Doc 4 : Mécanismes de la transestérification

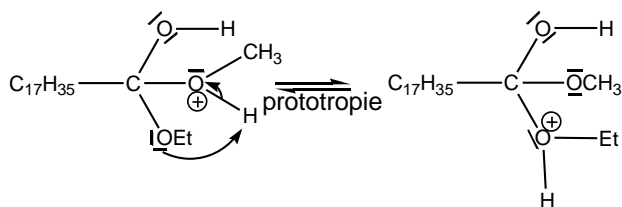
1^{ère} étape : réaction acide/base



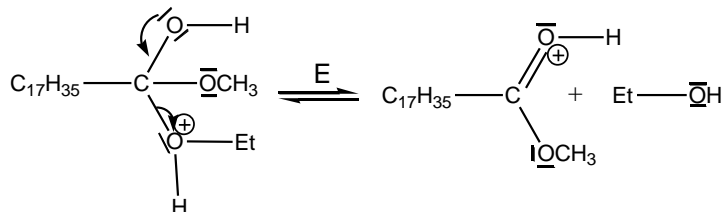
2^{ème} étape : Addition nucléophile



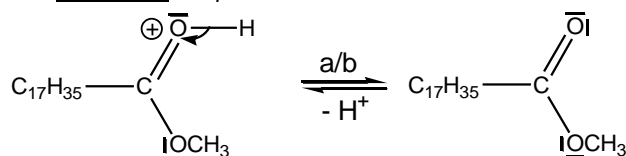
▪ 3^{ème} étape : Prototropie



▪ 4^{ème} étape : Elimination



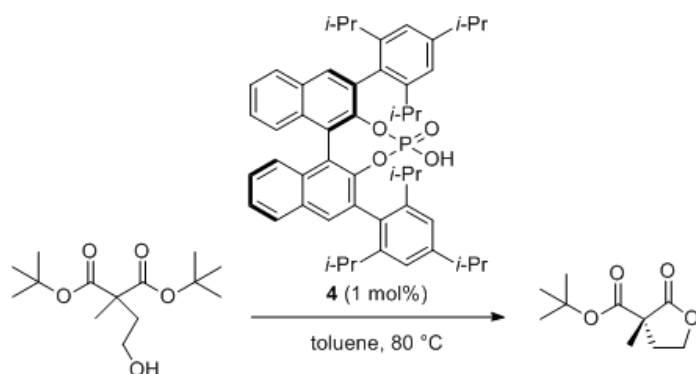
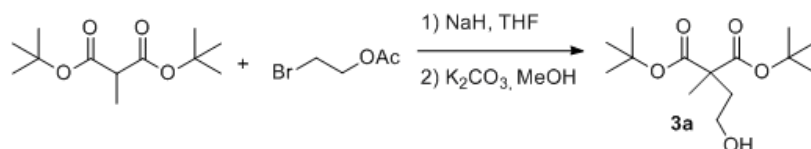
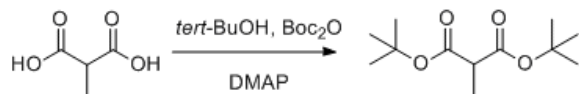
▪ 5^{ème} étape : Déprotonation



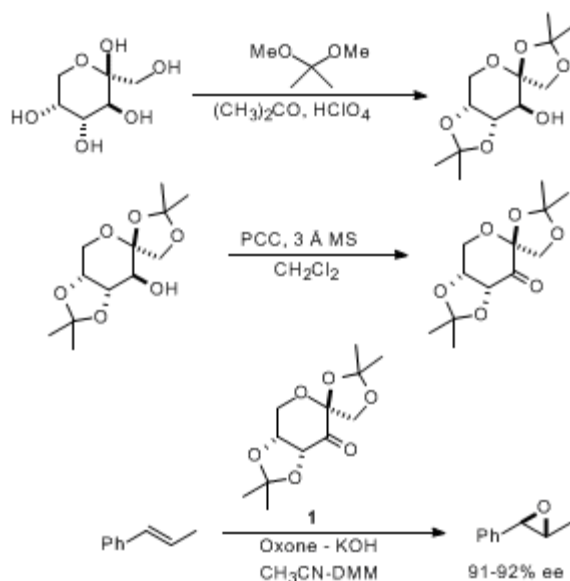
2.4. Application en synthèse

- Peut-on identifier des estérifications ou transestérification dans les synthèses suivantes ? (doc. 6 et 7) :

Doc 6 : Enantioselective Synthesis of α,α -Disubstituted Lactones



Doc 7 : A highly enantioselective ketone catalyst for epoxidation



3. Préparation des amides

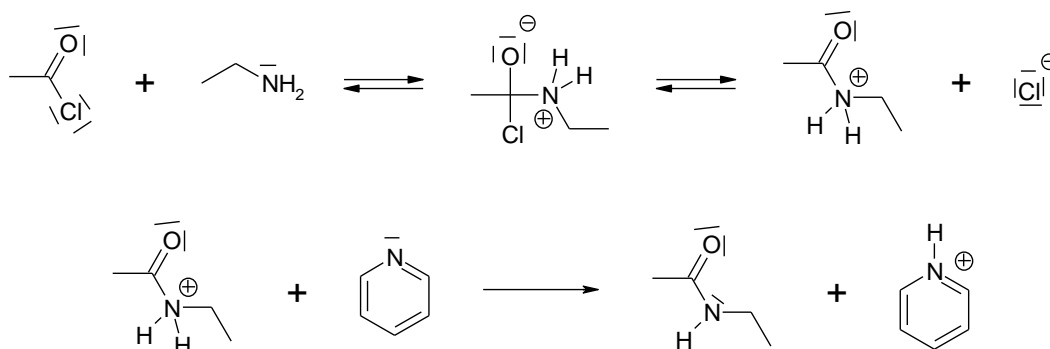
3.1. A partir des acides carboxyliques

- Pourquoi est-il difficile de former un amide à partir d'une amine et d'un acide carboxylique ? Quelle réaction entre en compétition la formation d'amide ? Estimer sa constante d'équilibre.
- Quelle solution est utilisée industriellement ?

3.2. Par acylation avec un dérivé activé

- Ecrire l'équation de réaction d'acylation des amines :
 - à partir d'un chlorure d'acyle
 - à partir d'un anhydride d'acide.
- Ecrire le mécanisme réactionnel limite (doc. 8)

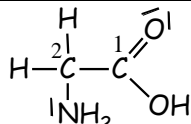
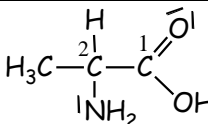
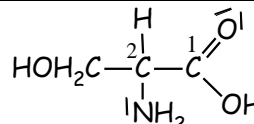
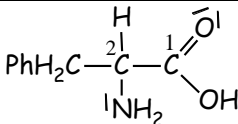
Doc 8 : Mécanisme d'acylation des amines



3.3. Les amides in vivo

Doc 9 : Acides aminés et liaison peptidique

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** ($-NH_2$ sur le carbone en α du groupe carboxyle). Les acides aminés sont les unités structurales de base des **protéines**.

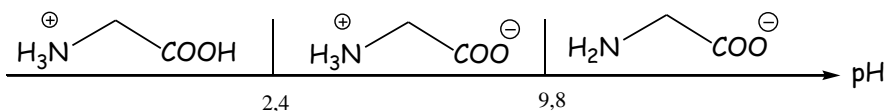
			
glycine	alanine	sérine	phénylalanine

Propriétés acido-basiques des acides aminés

Les acides aminés possèdent à la fois un groupe acide $-COOH$ ($R-COOH/R-COO^-$) et un groupe basique $-NH_2$ ($R-NH_3^+/R-NH_2$).

En solution aqueuse, la structure d'un acide aminé dépend donc de la valeur du pH.

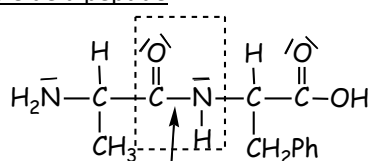
Expl : pour la glycine : $-COOH/-COO^-$: $pK_{a1} = 2,4$ et $-NH_3^+/-NH_2$: $pK_{a2} = 9,8$



Liaison peptidique :

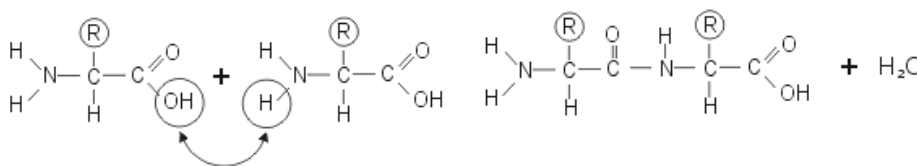
Les acides aminés donnent lieu à une grande diversité de combinaisons en biologie parce que ceux-ci peuvent se polymériser : on forme ainsi des **polypeptides**. De tels polymères se forment à la suite de réactions répétées de la fonction acide carboxylique d'un acide aminé avec le groupe amino d'un 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 :



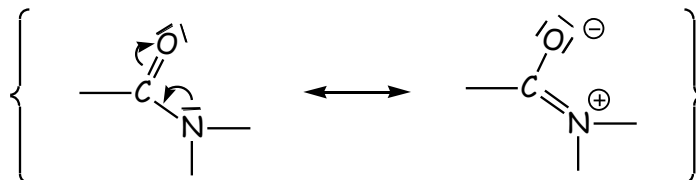
liaison peptidique

Ce dipeptide est obtenu par condensation de deux acides aminés : l'alanine et la phénylalanine.



La liaison peptidique a une structure plane :

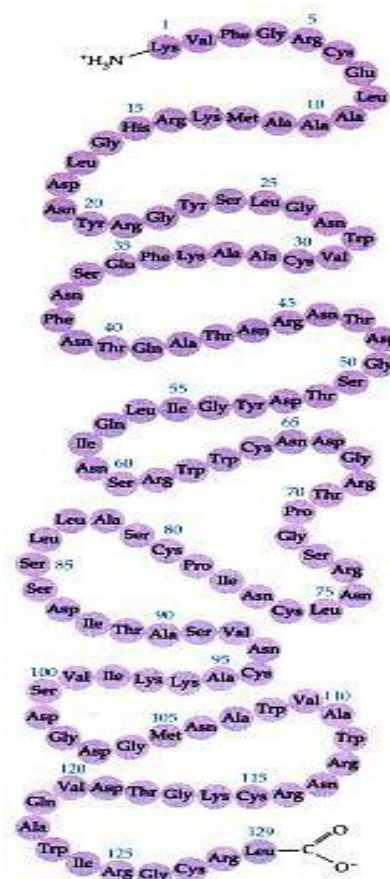
En effet, une délocalisation à laquelle participent les atomes d'oxygène, de carbone et d'azote est observée :



Pour ce faire, les liaisons représentées doivent être coplanaires.

▪ **Exemple de protéine :**

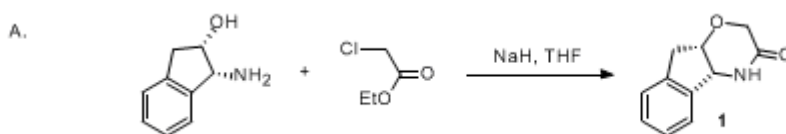
Toutes les protéines sont formées d'une succession d'acides aminés liés les uns aux autres dans un ordre précis. Le lysozyme illustré ci-contre, par exemple, est formé de l'union de 129 acides aminés. Le premier est la lysine, le second, la valine, le troisième, la phénylalanine ... et le dernier, le 129e, la leucine. La séquence des acides aminés d'une protéine (quel acide aminé est le premier, le second, le troisième, ... , le dernier) constitue ce qu'on appelle la structure primaire de la protéine. Les radicaux des acides aminés ont des propriétés chimiques différentes. Certains sont hydrophobes, d'autres hydrophiles, certains s'ionisent négativement et d'autres positivement. Certains radicaux peuvent former des liaisons chimiques plus ou moins fortes avec d'autres radicaux. Il peut donc y avoir dans une chaîne d'acides aminés des interactions entre les radicaux. Certains se repoussent et d'autres se rapprochent et forment des liens chimiques. La chaîne d'acides aminés aura donc tendance à se replier sur elle-même pour adopter une structure tridimensionnelle précise.



3.4. Application en synthèse

- Identifier le type d'étapes en jeu dans les synthèses suivantes. (doc. 10 et 11) :

Doc 10 : Preparation of chiral and achiral triazolium salts



Doc 11 : Synthesis and diastereoselective alkylation of pseudoephedrine amides

