



D22 – Transformation d'un acide carboxylique en une famille dérivée



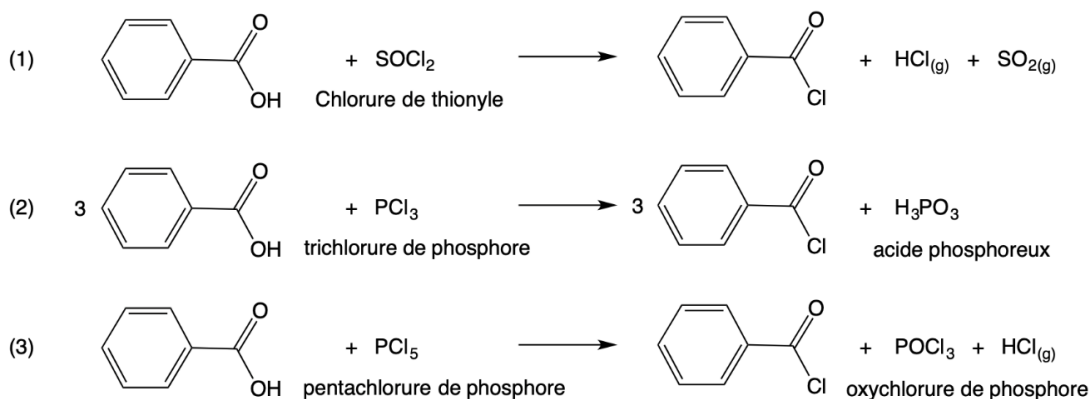
- **Conversion de familles de fonctions :**
 - Proposer des réactifs permettant de synthétiser un ester, un polyester, un chlorure d'acyle, un anhydride d'acide, un amide, un polyamide ou un nitrile donnés.
 - Représenter le polyester ou le polyamide obtenu par polymérisation de monomères donnés.
 - Identifier un peptide ou une protéine comme un enchaînement d'unités issues d'acides α -aminés.
 - Identifier les chaînes latérales dans des acides α -aminés, des peptides ou des protéines fournis.
- **Choix des conditions opératoires :**
 - 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.
 - Justifier les choix expérimentaux effectués dans un protocole donné de synthèse de polyester ou de polyamide.

Ce chapitre présente les méthodes permettant de transformer un acide carboxylique en une famille de fonction dérivée : chlorure d'acyle, anhydride d'acide, et de manière plus centrale dans ce cours, en esters et amides.

1 – Préparation des chlorures d'acyle et anhydrides d'acide

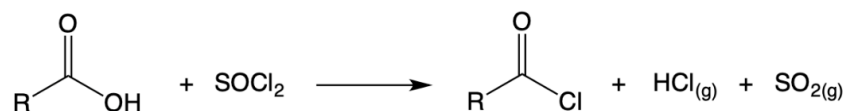
1.1. PREPARATION DES CHLORURES D'ACYLE

Trois exemples de transformations sont reproduits ci-dessous :





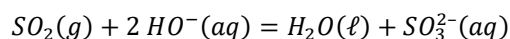
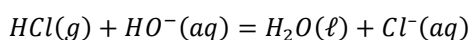
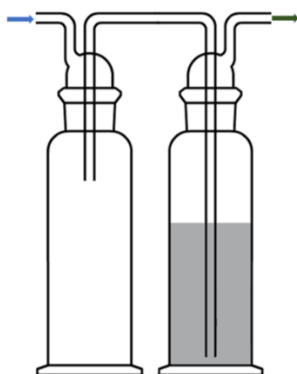
Formation d'un chlorure d'acyle par réaction avec le chlorure de thionyle SOCl_2



La méthode utilisant le chlorure de thionyle SOCl_2 est particulièrement intéressante :

- Excellent rendement,
- Sous-produits gazeux peu solubles dans les solvants organiques
→ ils quittent le milieu ce qui évite les traitements séparatifs chronophages et empêche toute transformation en sens inverse qui limiterait le rendement.

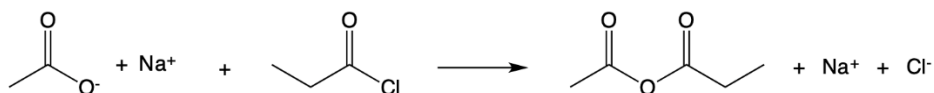
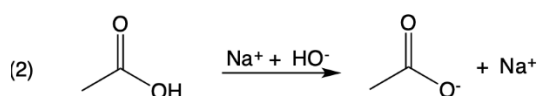
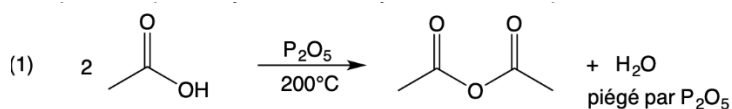
Les co-produits gazeux, $\text{HCl}_{(g)}$ et $\text{SO}_{2(g)}$ toxiques, ne sont pas évacués vers l'atmosphère mais piégés grâce à une fiole de garde contenant de la soude.



La première fiole de garde permet d'éviter les retours de soude vers le milieu réactionnel en cas de baisse de la pression dans le réacteur.

1.2. PREPARATION DES ANHYDRIDES D'ACIDE

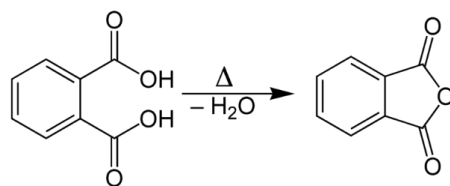
Deux exemples de transformations sont reproduits ci-dessous :



La première méthode consiste en une déshydratation intermoléculaire mettant en jeu deux acides carboxyliques. Elle souffre de problèmes de sélectivités lorsque d'autres groupes fonctionnels sont présents sur la chaîne principale de l'acide carboxylique. L'anhydride phosphorique (également décrit par la formule P_4O_{10} dans d'autres sources) joue le rôle de déshydratant : il capture les entités d'eau ce qui déplace l'équilibre chimique vers la formation de l'anhydride.

La seconde méthode est très efficace. Elle permet, en outre, de préparer des anhydrides dissymétriques, dits anhydrides mixtes. Cette option est rarement mise en œuvre car un anhydride mixte possède deux sites électrophiles différents, ce qui génère une compétition entre ces sites, et par conséquent, un mélange de produits à l'état final. Un exemple d'utilisation d'un anhydride mixte (méthode de Yamaguchi) sera décrit plus loin pour son intérêt culturel.

L'anhydride phtalique, préparé par déshydratation de l'acide phtalique, sert à former des esters (dénommés phtalates) qui servent notamment à élaborer des résines glycérophtaliques (effet lisse conféré à certaines peintures).



Synthèse de l'anhydride phtalique

2 – Préparation des nitriles

La préparation et les transformations des nitriles n'apparaissent pas dans le programme de la filière PC. La famille de fonction sera cependant décrite dans ce cours, pour ses occurrences fréquentes dans les synthèses proposées dans les épreuves de concours.

Sa réactivité, proche de celle des familles dérivées des acides carboxyliques, ne saute pas immédiatement aux yeux. Un exemple sera proposé au prochain chapitre pour justifier ce rapprochement.



Sur un exemple de votre choix, proposer une méthode de préparation d'un nitrile.

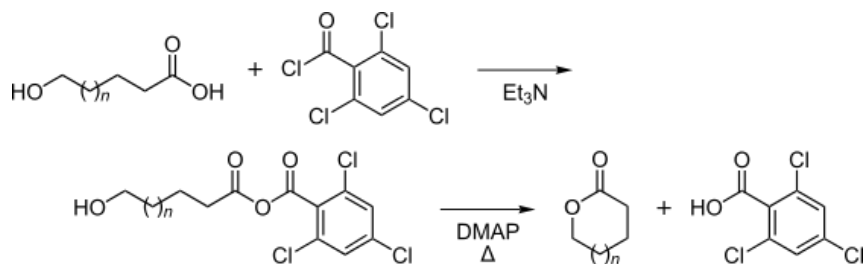
3 – Préparation des esters

3.1. À PARTIR DE DERIVES ACTIVES : CHLORURES D'ACYLE ET ANHYDRIDES D'ACIDE

- Sur un exemple de votre choix, écrire l'équation de la réaction illustrant la méthode de préparation des esters :
 - à partir d'un chlorure d'acyle,
 - à partir d'un anhydride d'acide.
- Citer les avantages de ces modes de préparation.
- Justifier la nécessité d'éviter la formation de chlorure d'hydrogène et indiquer comment le faire.
- Ecrire le mécanisme admis pour cette formation de l'ester.
- Indiquer si le solvant peut ou doit être anhydre.

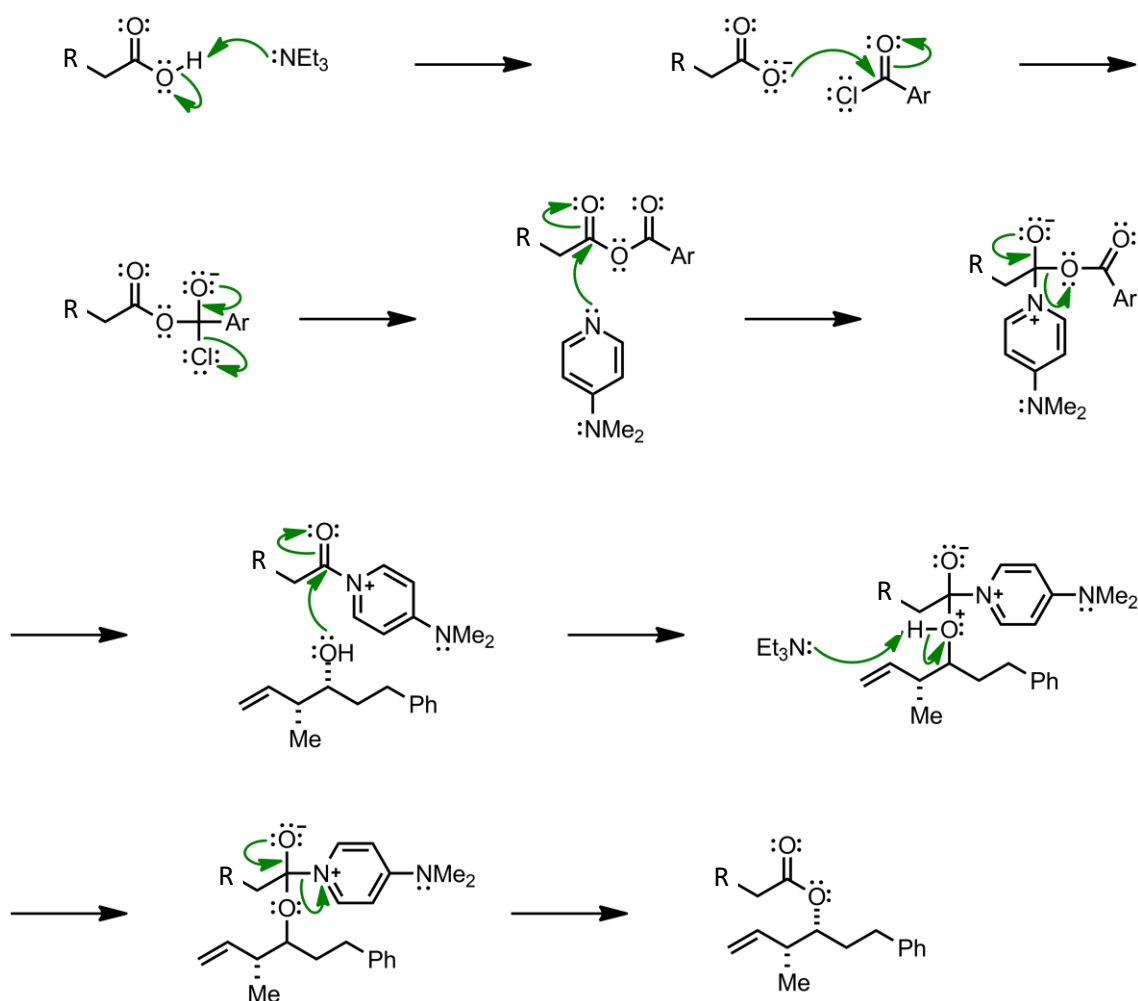
Complément : Synthèse de macrolactone par la méthode de Yamaguchi

La méthode proposée par Yamaguchi en 1979 est notamment utilisée pour former des lactones (esters cycliques). Les transformations en jeu sont schématisées ci-dessous :



La DMAP est la 4-(diméthylamino)pyridine.

Un mécanisme réactionnel est proposé ci-dessous (source : synarchive.com) :



La méthode de synthèse proposée ici consiste en plusieurs phases :

1. Préparation d'un anhydride d'acide mixte,
2. Addition nucléophile d'une amine aromatique sur l'anhydride d'acide suivie d'une élimination,
3. Addition nucléophile de l'alcool sur l'intermédiaire précédent suivie d'une élimination.

L'amine aromatique joue un rôle de catalyseur nucléophile puisqu'elle agit préférentiellement à l'alcool sur l'anhydride d'acide, avant d'être régénérée lors de l'action de l'alcool. Une faible quantité d'amine aromatique est dès lors nécessaire.

3.2. À PARTIR DES ACIDES CARBOXYLIQUES

- Sur un exemple de votre choix, écrire l'équation de la réaction de synthèse d'un ester par la méthode de Fischer.
- Montrer qu'en première approximation, $\Delta_r H^\circ \sim 0$ et $\Delta_r S^\circ \sim 0$. En déduire l'ordre de grandeur de la constante d'équilibre $K^\circ(T)$.
- Limites caractéristiques de la réaction :
 - Citer les caractéristiques de l'estérification.
 - Indiquer comment améliorer le rendement de l'estérification.
 - Indiquer comment améliorer la cinétique de l'estérification.
- Mécanisme réactionnel :
 - Écrire le mécanisme réactionnel admis pour l'estérification.
 - Indiquer le rôle des étapes acido-basiques dans la catalyse de l'estérification.
 - L'étape cinétiquement déterminante est l'addition nucléophile. En déduire la loi de vitesse de la réaction d'estérification.
- Justifier que ce mode de préparation ne fonctionne pas avec les alcools tertiaires.
- Montrer par un raisonnement thermodynamique que dans le cas de la formation de cycles non tendus, une estérification intramoléculaire est plus favorable qu'une estérification intermoléculaire.

3.3. FORMATION DES ESTERS METHYLIQUES PAR ACTION DU DIAZOMETHANE (HP)

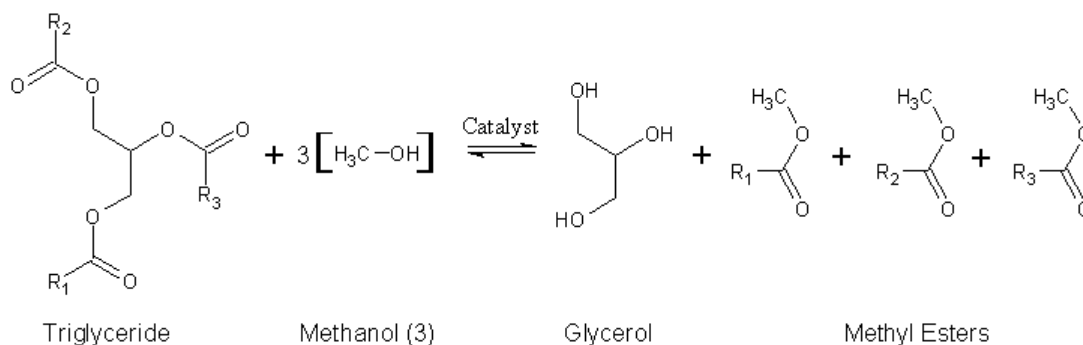
- Écrire les formules mésomères du diazométhane.
- En déduire le mécanisme de cette réaction.
- Écrire l'équation de la réaction modélisant la formation d'un ester méthylique par action du diazométhane.
- Justifier l'intérêt de cette méthode.

3.4. EXTENSION A LA TRANSESTERIFICATION

La transestérification est une transformation au cours de laquelle un ester est transformé en un autre ester par action d'un alcool. Par analogie avec la méthode de Fischer, elle est menée en présence d'un catalyseur acide, le solvant étant généralement l'alcool que l'on souhaite retrouver dans la chaîne latérale du nouvel ester formé. Le mécanisme réactionnel est en tout point analogue à celui écrit pour la méthode de Fischer.

Biodiesels

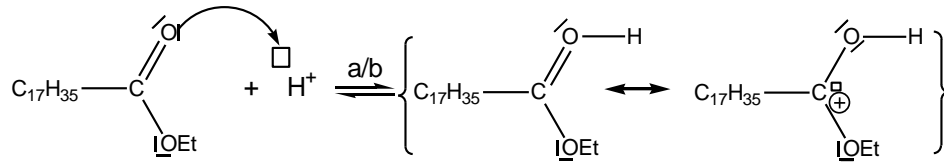
Terme devenu commun en France pour désigner les esters méthyliques d'huiles végétales (EMHV). La transestérification par le méthanol est la transformation permettant d'obtenir un biodiesel.



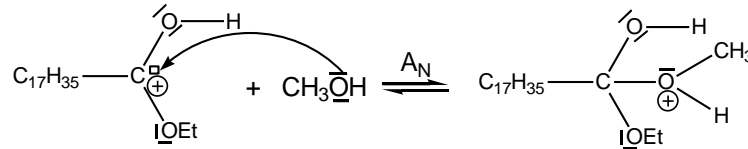
Les biodiesels sont formés de molécules plus petites que les huiles végétales ce qui diminue la viscosité du liquide et permet son utilisation comme carburant dans les moteurs à allumage par compression (moteur diesel).

Mécanisme réactionnel de la transestérfication acido-catalysée

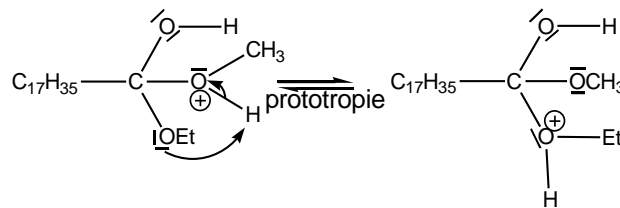
- 1^{ère} étape : réaction acide/base



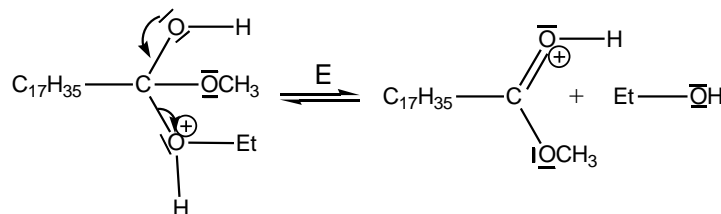
- 2^{ème} étape : Addition nucléophile



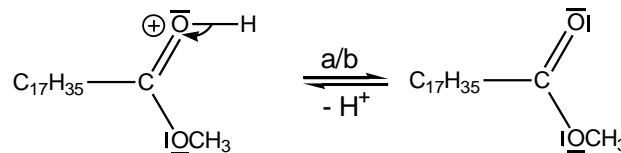
- 3^{ème} étape : Prototropie



- 4^{ème} étape : Elimination



- 5^{ème} étape : Déprotonation

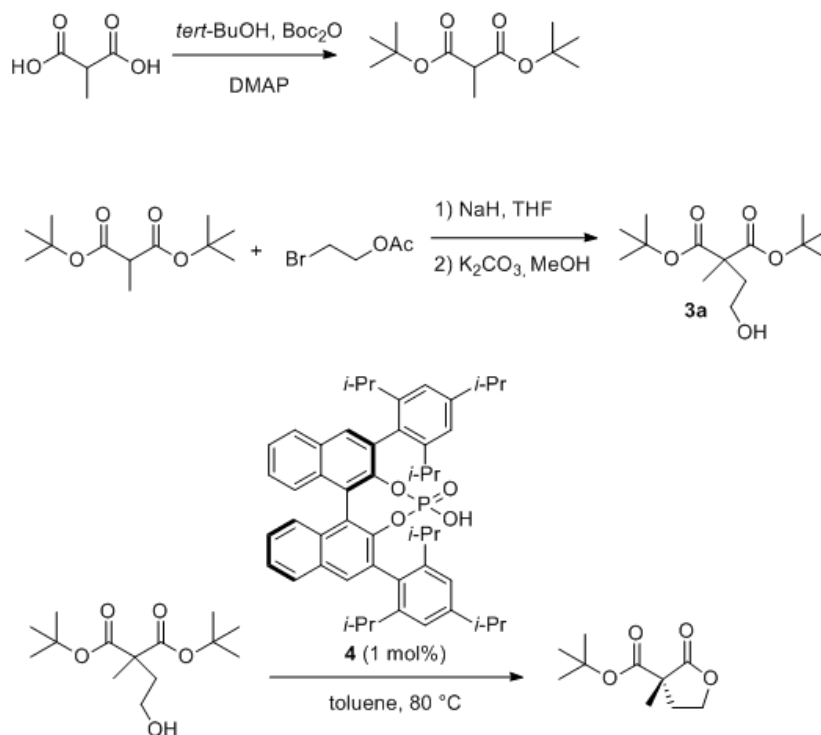


3.5. APPLICATION EN SYNTHÈSE ORGANIQUE

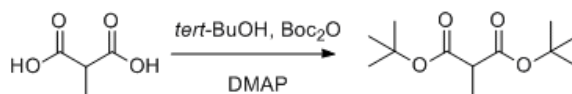
Cette partie vise à vous habituer à identifier des transformations sur des exemples plus étoffés que ceux présentés habituellement dans le cours, mais plus représentatifs des synthèses organiques proposées dans les épreuves de concours.

Une méthode possible consiste à identifier en premier lieu les familles de fonctions dans les structures des espèces réactives et des espèces produites pour déterminer les transformations mises en œuvre.

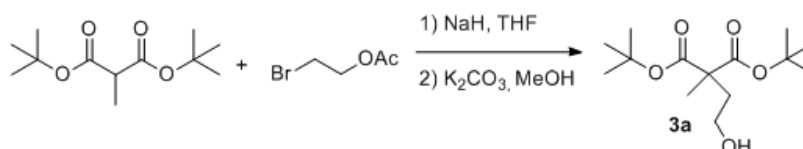
Enantioselective Synthesis of α,α -Disubstituted Lactones



Commentaires sur quelques étapes de la synthèse



Cette étape est une formation d'ester : les acides carboxyliques sont transformés en esters par réaction avec le tertibutanol ($t\text{BuOH} = \text{Me}_3\text{C}-\text{OH}$). Un anhydride d'acide est ici utilisé comme dans la méthode de Yamaguchi. La DMAP joue le rôle de catalyseur nucléophile comme évoqué précédemment.



La première étape est une alkylation en α des groupements ester. La seconde est une transestérification catalysée en milieu basique (voir chapitre suivant).



Si l'on fait abstraction du catalyseur acide (entité comportant un atome de phosphore représentée au-dessus de la flèche), on note que la structure du réactif a été partiellement modifiée :

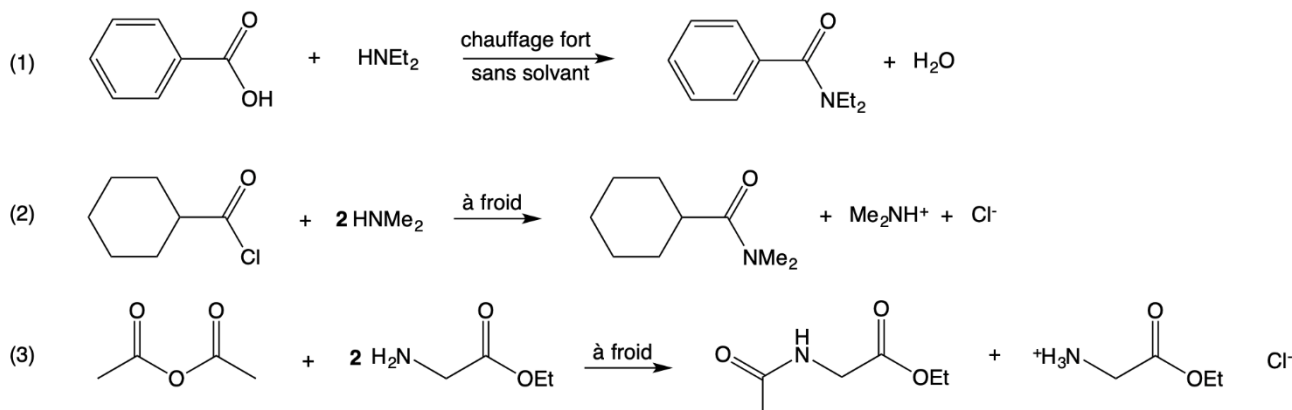
- Le groupe ester de gauche n'a pas été modifié,
- Le groupe ester de droite et le groupe alcool ont été liés.

La transformation est donc une transestérification : un ester est transformé en un autre ester, par modification de la chaîne latérale issue de l'alcool.

La chiralité du catalyseur permet d'orienter la synthèse vers la formation préférentielle d'un stéréoisomère.

4 – Préparation des amides

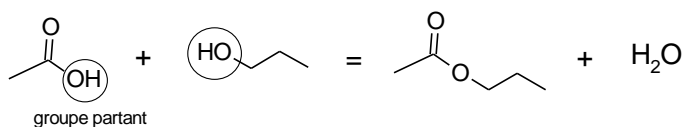
Par analogie avec la préparation des esters, trois modes de préparation peuvent être envisagés :



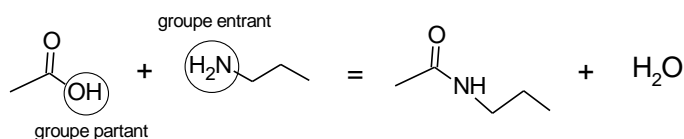
4.1. À PARTIR DES ACIDES CARBOXYLIQUES ?

Les amines comme les alcools sont nucléophiles, même si les amines sont de meilleurs nucléophiles. Il pourrait donc être envisagé de proposer une préparation des amides à partir d'amines, par analogie avec la préparation des esters.

Modèle =
Formation
d'un ester



Transposition pour
formation d'amide



Au laboratoire, cette méthode n'est pas retenue car un transfert de proton s'opère entre l'acide carboxylique et l'amine. Une fois protonnée, l'amine perd son doublet non liant, et par conséquent, son caractère nucléophile : l'amide ne peut être formé.



Écrire l'équation de la réaction acide-base qui empêche la formation de l'amide. Estimer l'ordre de grandeur de sa constante d'équilibre à 25 °C.

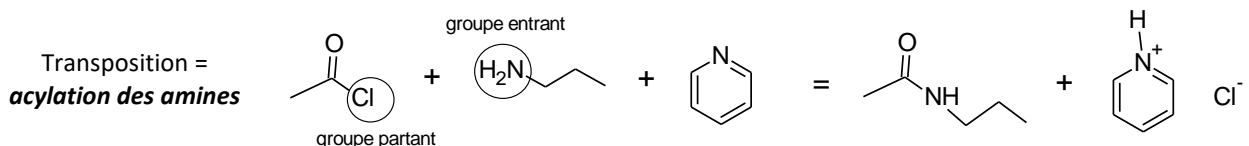
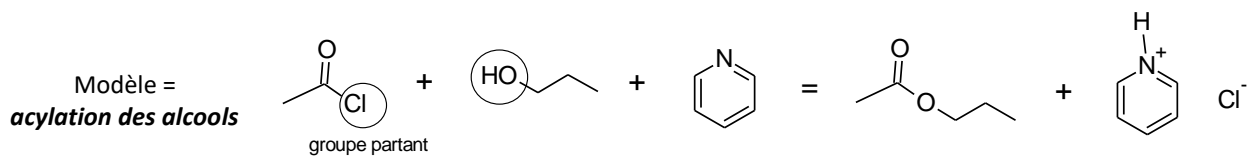
Cette réaction acide-base est exothermique. Quelles conditions opératoires peuvent favoriser la formation de l'amide au détriment de l'échange de proton ?

4.2. AU LABORATOIRE, UTILISATION DE CHLORURE D'ACYLE OU D'ANHYDRIDE D'ACIDE

L'alternative est d'utiliser une espèce appartenant à une famille de fonction :

- plus réactive qu'un acide carboxylique vis-à-vis d'un réactif nucléophile et,
- ne possédant pas de propriété acide.

Comme pour la formation des esters, on retient l'utilisation de chlorure d'acyle et d'anhydride d'acide.

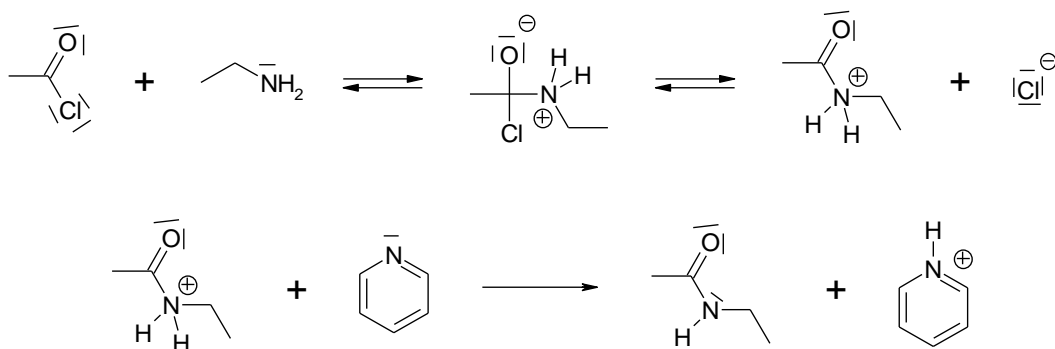


L'utilisation d'une base (comme la pyridine ou une amine tertiaire) permet d'éviter de former du chlorure d'hydrogène.

Écrire l'équation de réaction d'acylation des amines sur un exemple utilisant l'anhydride éthanoïque.

Compléter le mécanisme réactionnel proposé :

Mécanisme d'acylation des amines



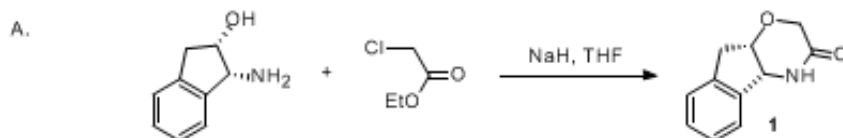
Rappeler les caractéristiques de l'acylation.

4.3. APPLICATION EN SYNTHÈSE



Identifier le type d'étapes en jeu dans les synthèses suivantes :

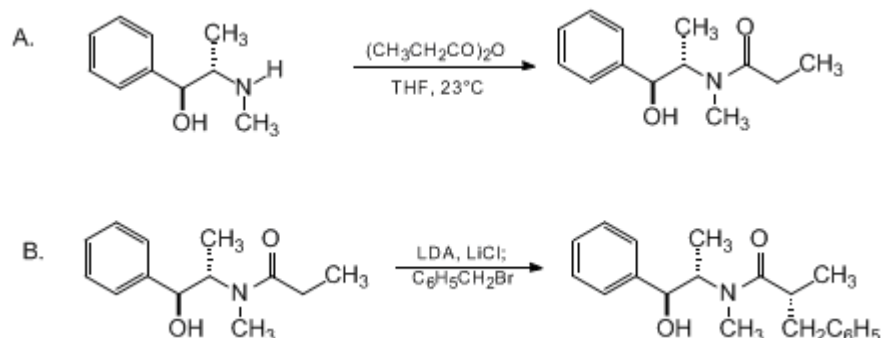
Preparation of a chiral cycle



Identifier le type d'étapes en jeu dans les synthèses suivantes.

Proposer un rôle pour le cation lithium dans la stéréosélectivité de la deuxième étape.

Synthesis and diastereoselective alkylation of pseudoephedrine amides



5 – Application à l'élaboration de polymères

Un polymère est un mélange de macromolécules dont la structure présente une ou plusieurs unités de répétition. Lorsque les unités de répétition sont reliées par des groupes esters, le polymère est qualifié de polyester ; s'il s'agit de groupes amides, de polyamide.

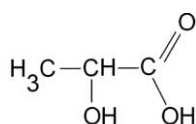
De très nombreuses matières plastiques rencontrées dans la vie courante sont des polyesters ou des polyamides :

- Habillement : fibres polyester et polyamides, Nylon, Kevlar, « laine polaire »
- Emballage alimentaire : PET (polyéthylène téréphtalate), PLA (poly(acide lactique)), ...
- Colles, peinture : résines glycérophtaliques, ...


Les protéines sont des polyamides obtenus par formation d'amides à partir d'acides α -aminés.

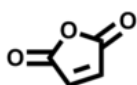
Les groupes esters pouvant être hydrolysés, les polyesters font partie des rares polymères réellement biodégradables (les groupes amides sont beaucoup moins réactifs que les esters vis-à-vis de réactifs nucléophiles ce qui limite la possibilité de reformer les monomères par hydrolyse des amides).

 Représenter l'unité de répétition du poly(acide lactique) PLA.

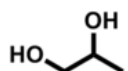


Acide lactique

 Représenter l'unité de répétition du polyester formé à partir de l'anhydride phtalique et du propane-1,2-diol.

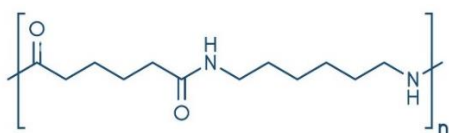


Anhydride phtalique

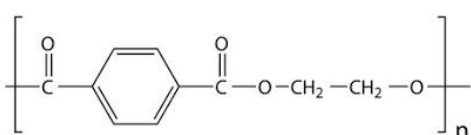


propane-1,2-diol

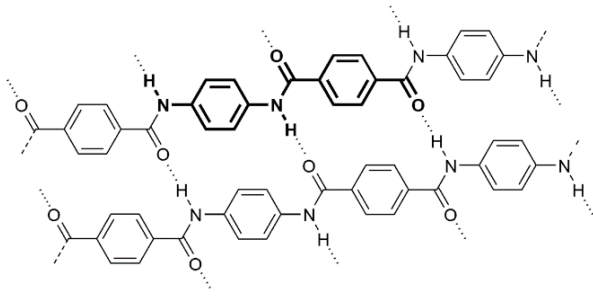
 Proposer des monomères permettant de former le nylon 6,6, le kevlar et le PET.



nylon 6,6

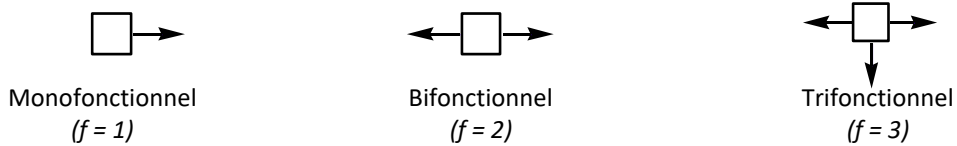


PET



kevlar

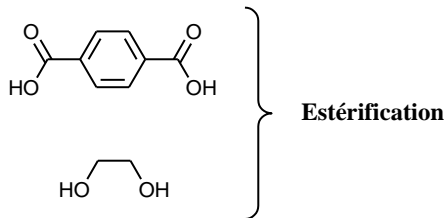
Si les réactions de la chimie organique de synthèse mettent en jeu principalement des entités monofonctionnelles, le domaine des polymères utilise des entités au moins bifonctionnelles. L'élaboration des polyesters et polyamides constitue un exemple de « polymérisation par étapes » entre des monomères dont la fonctionnalité est au moins supérieure à 2.



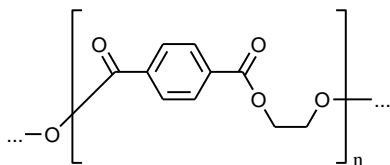
- Si tous les monomères sont bifonctionnels, la macromolécule formée est linéaire.
- Si au moins un des monomères a une fonctionnalité strictement supérieure à 2, la macromolécule est réticulée.

Polymère linéaire : Polyéthylène téréphtalate (PET)

Monomères :



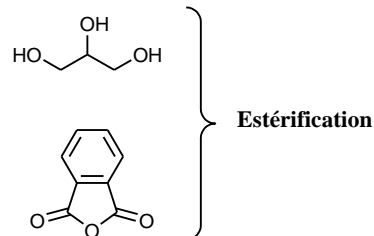
Macromolécule :



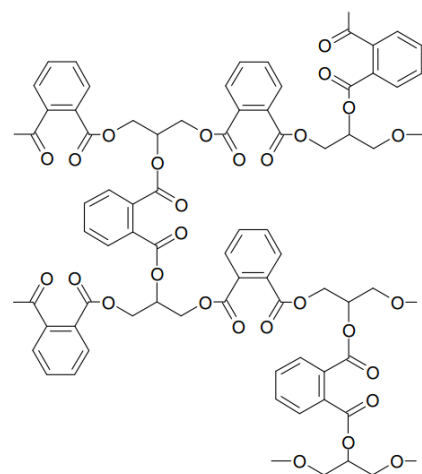
L'unité de répétition est obtenue à partir des 2 monomères.

Polymère réticulé : Résine glycérophthalique

Monomères :



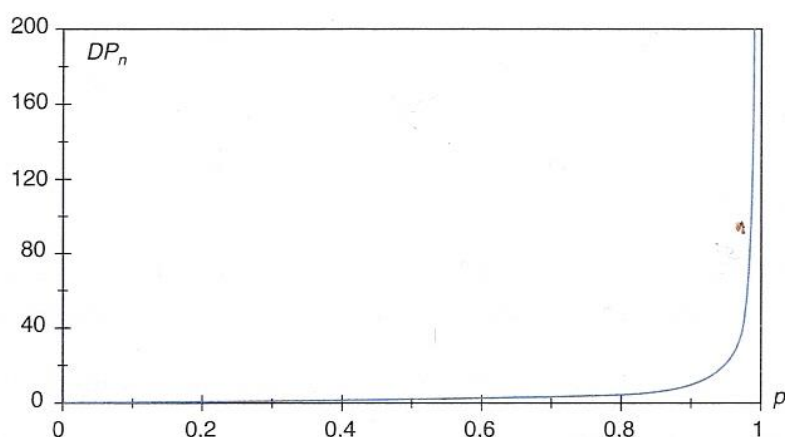
Macromolécule :



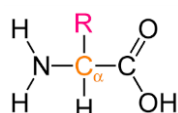
La croissance des chaînes dans la polymérisation par étapes se fait à partir de n'importe quel monomère, puisque ceux-ci n'ont pas à être transformés pour réagir. On peut imaginer par exemple une évolution du système du type :

Nbe d'étapes	Exemple de composition du système	Nbe de chaînes	\overline{DP}_n	Taux de conversion de M
0	M M M M M M M M M M M M M M M	0	0	0
1	M M M M M-M M M M M M M M M M	1	2	13 %
3	M M M M M-M-M M M M M-M M M M	2	2,5	33 %
5	M M-M M M-M-M M M M-M-M M M M	3	2,7	53 %
10	M-M-M-M-M-M-M M M-M-M-M M M-M	3	3,7	73 %
12	M-M-M-M-M-M-M M M-M-M-M-M-M-M	2	7	93 %

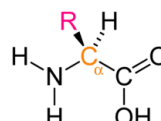
La longueur moyenne des macromolécules \overline{DP}_n n'évolue fortement lorsque le taux de conversion du/des monomère(s) s'approche de 1. La viscosité moyenne du milieu réactionnel tend alors à augmenter brusquement ce qui tend à limiter la croissance de la chaîne au-delà d'une certaine longueur.



Dans les systèmes vivants (animaux comme végétaux), les protéines sont des polymères d'acides α -aminés, ensemble d'entités présentant un groupe acide carboxylique et un groupe amine qui diffèrent par la « chaîne latérale ». Sur le plan stéréochimique, les acides aminés présents dans la nature présentent une stéréorégularité exceptionnelle.

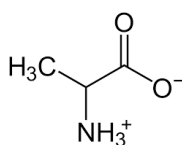


Structure schématique plane



Structure tridimensionnelle autour du carbone α

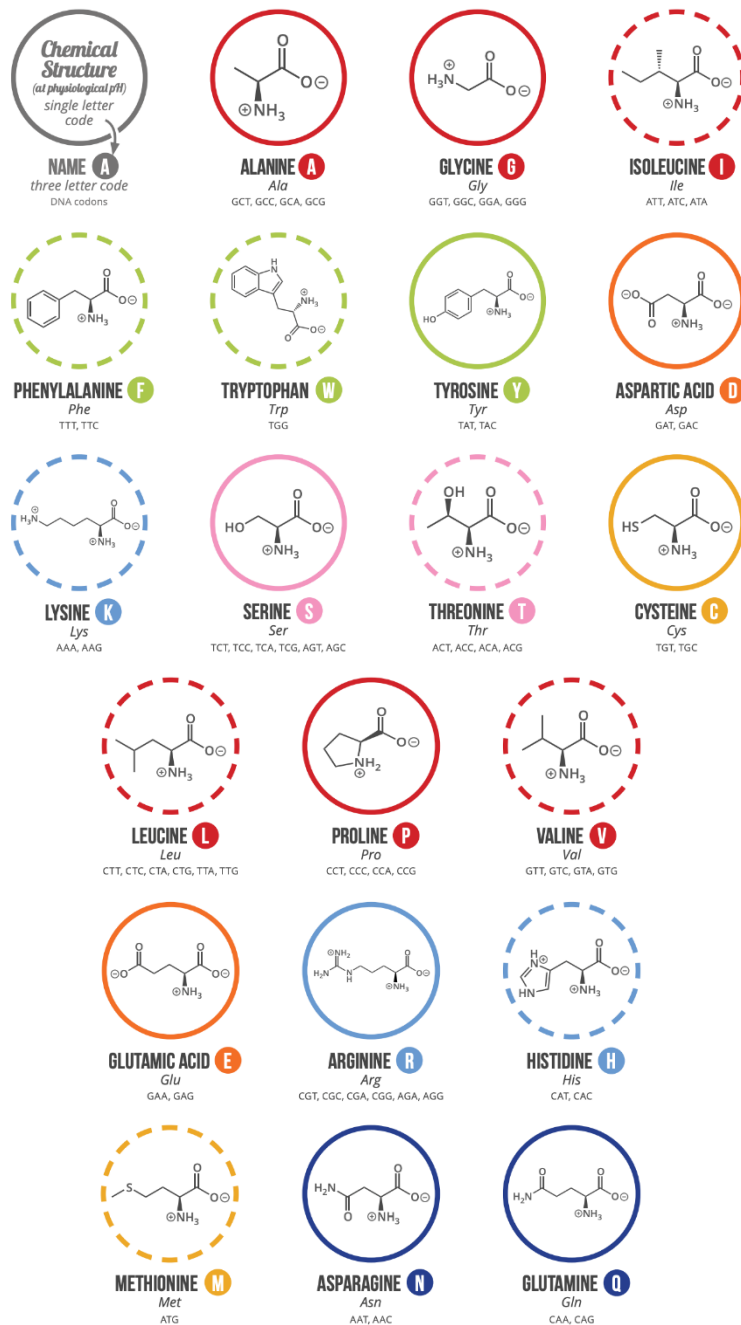
En milieu aqueux, dans des gammes de pH proches de la neutralité, c'est la forme zwitterionique qui prédomine en raison de l'ordre des pK_a : $pK_a(R-COOH/R-COO^-) < pK_a(R-NH_3^+/R-NH_2)$.



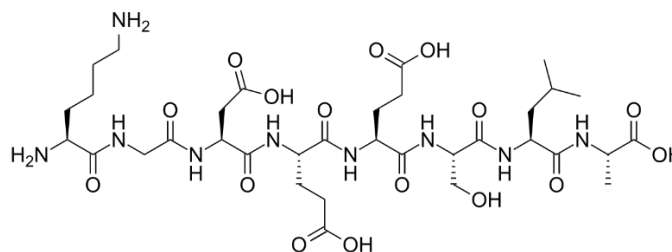
Zwitterion de l'alanine ($R = -CH_3$)

La jonction entre acides aminés, que les biologistes appellent « liaison peptidique », est en fait un groupe amide, formé à partir du groupe acide carboxylique d'un acide aminé et du groupe amine d'un autre. Ce sont bien les enzymes, catalyseurs biologiques, qui permettent de créer cette famille de fonction malgré les difficultés rencontrées par le chimiste au laboratoire pour les associer.


Listes des acides aminés les plus abondants chez les organismes vivants :



Identifier les acides aminés combinés dans le peptide suivant :



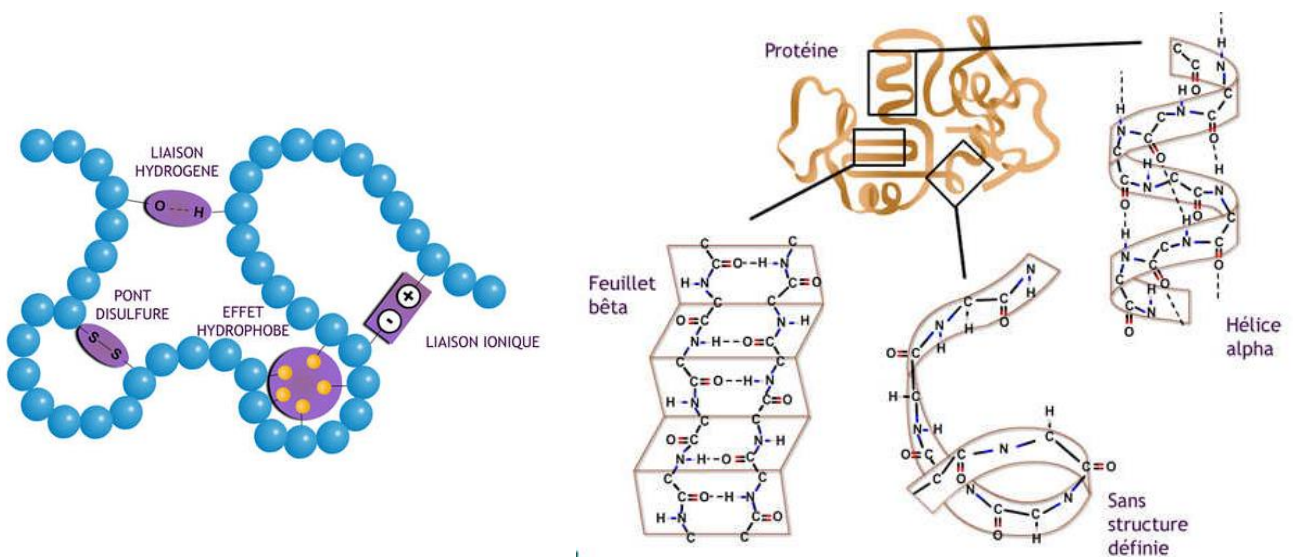
La synthèse chimique des peptides (association de plusieurs acides aminés) nécessite une stratégie particulière au laboratoire (voir TD), car chaque acide aminé est porteur d'au moins un groupement nucléophile (amine) et d'un groupement électrophile (acide carboxylique). Par conséquent, la simple synthèse d'un dipeptide est potentiellement génératrice de 4 produits.

 Représenter les dipeptides qui peuvent être formés à partir de la glycine ($R = -H$) et de l'alanine ($R = -CH_3$).

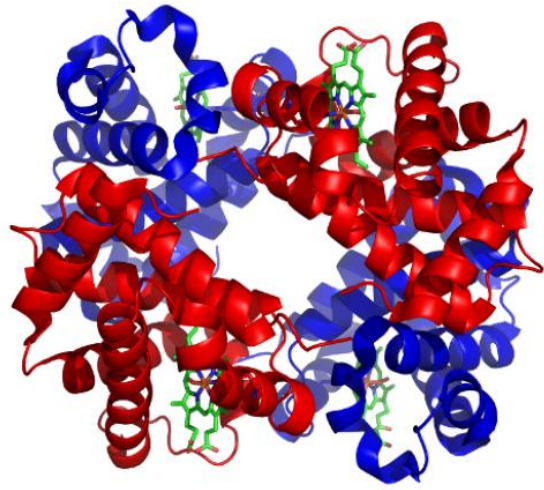
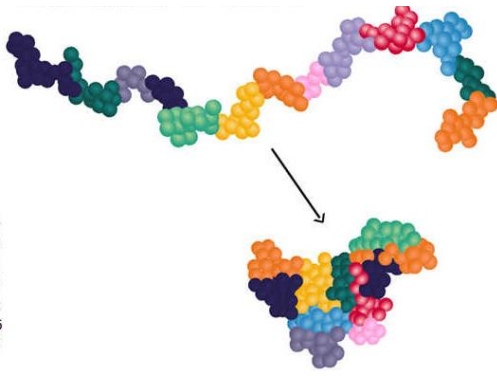
Les propriétés des protéines, parmi lesquelles figurent les enzymes, proviennent certes de l'enchaînement des acides aminés (structure dite primaire), mais surtout de l'organisation tridimensionnelle de la macromolécule. Le principe général est celui d'une complexification progressive de la structure.

La réalisation de liaisons hydrogène entre acides aminés proches conduit à des organisations locales en feuillets ou en hélices selon la distance entre les acides aminés reliés par pont hydrogène (structure dite secondaire). D'autres types d'interactions peuvent intervenir pour créer des repliements de la chaîne (pont disulfure, interaction de London, interaction ion-ion).

Les hélices ou feuillets se rassemblent ensuite créant notamment des cavités de géométrie bien déterminée.

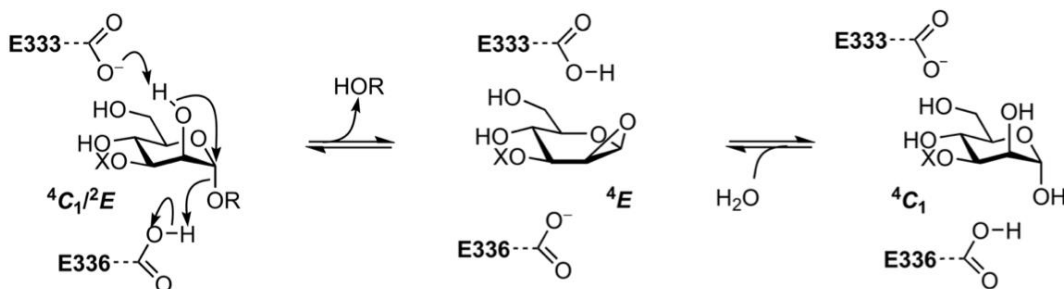
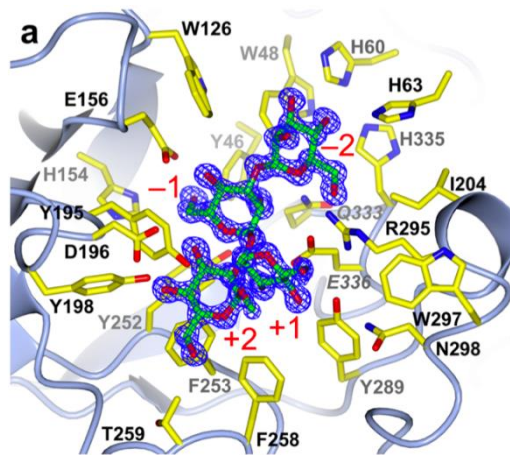


Structure secondaire



Structure ternaire et quaternaire

Cette organisation spatiale est à la base du concept de **complémentarité clé-serrure** permettant à une enzyme d'agir spécifiquement sur des substrats de géométrie adaptée. Les cavités dans lesquelles les substrats se positionnent sont tapissées de groupes accepteurs et donneurs de liaisons hydrogène. Leurs positions précises permettent les échanges de protons rapides et sélectifs : les bases de la catalyse acido-basique dans le site actif de l'enzyme sont posées.



Exemple de mécanisme réactionnel proposé sur la base d'imagerie par rayons X et de calculs de chimie théorique pour l'hydrolyse d'un acétal glycosidique au sein du site actif d'une enzyme.

Une modification du pH ou de la température peut annuler certaines interactions nécessaires au maintien de la géométrie particulière de la protéine, et par conséquent, au maintien de sa fonction biologique. Une protéine déformée est dite dénaturée. Ce phénomène intervient notamment lors de la cuisson des aliments.