

Chapitre ORGA2

ADDITION SUIVIE D'ÉLIMINATION SUR LES DÉRIVÉS D'ACIDE

Programme officiel

Notions et contenus	Capacités exigibles
<p>De l'acide carboxylique aux amides et aux esters.</p> <p>Activation ex situ du groupe carboxyle sous forme d'un chlorure d'acyle ou d'un anhydride d'acide.</p> <p>Activation in situ du groupe carboxyle par protonation.</p> <p>Autres activations du groupe carboxyle : utilisation d'une banque de réactions.</p> <p>Synthèse des esters à partir des acides carboxyliques, des chlorures d'acyle et des anhydrides d'acide : aspects cinétiques et thermodynamiques, mécanismes limites.</p> <p>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>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.</p> <p>Proposer et/ou analyser, le cas échéant à partir d'une banque de réactions fournie, différents moyens d'activation d'un groupe carboxyle.</p> <p>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.</p> <p>Justifier le choix des conditions expérimentales retenues pour la synthèse des amides.</p>
<p>Des amides ou esters à l'acide carboxylique.</p> <p>Hydrolyses en milieu acide et en milieu basique des esters et des amides : conditions expérimentales, mécanismes.</p>	<p>Justifier le choix des conditions opératoires d'hydrolyse.</p>
<p>Utilisation de la synthèse d'amides ou d'esters pour la protection des groupes carboxyle, amino ou hydroxyle.</p>	<p>Reconnaître ou justifier la nécessité de protéger un groupe carboxyle, amino ou hydroxyle dans le cadre d'une stratégie de synthèse.</p> <p>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>Proposer des réactifs permettant de synthétiser un polyester ou un polyamide donné.</p> <p>Représenter le polyester ou le polyamide obtenu par polymérisation de monomères donnés.</p> <p>Justifier les choix expérimentaux effectués dans un protocole donné de synthèse de polyester ou de polyamide.</p>
<p>Structure primaire des peptides et protéines : acides α-aminés, liaison peptidique.</p>	<p>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).</p> <p>Identifier les chaînes latérales dans des acides α-aminés, des peptides ou des protéines fournis.</p>
<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.</p> <p>Identifier le produit de réduction d'un ester par un hydrure complexe, à l'aide de données fournies (chimiques et/ou spectroscopiques).</p> <p>Reconnaître ou proposer dans une stratégie de synthèse la conversion entre un ester et un aldéhyde ou un alcool primaire.</p>

Pré-requis :

- ▷ Additions sur les carbonyles (PCSI) ▷ Oxydoréduction en chimie organique (PCSI)

Aux concours ces dernières années :

 À l'écrit : Toujours. Dans tous les sujets d'orga sauf exception.

- * 2024 : tous les sujets * 2022 : tous les sujets.
- * 2023 : tous les sujets.

 À l'oral : Extrêmement souvent

Plan du cours

Introduction	3
I. Présentation générale des acides carboxyliques et dérivés	3
I.1 L'acide carboxylique	3
I.2 Dérivés d'acide	5
I.3 Chlorures d'acyle	6
I.4 Anhydrides d'acide	7
I.5 Esters	7
I.6 Amides	7
I.7 Bilan et réactivité des dérivés d'acide	8
II. Synthèse des esters	10
II.1 Estérification de FISCHER à partir d'un acide carboxylique	10
II.2 Estérification à partir d'un acide activé	14
II.3 Autres méthodes de synthèse d'ester - applications	17
II.4 Synthèse de polyesters	18
III. Synthèse d'amides	20
III.1 Synthèse à partir d'un chlorure d'acyle ou d'un anhydride d'acide	21
III.2 Synthèse de polyamide	24
III.3 Synthèse peptidique - application	25
IV. Hydrolyse des dérivés d'acide	26
IV.1 Hydrolyse des esters	26
IV.2 Hydrolyse des amides	28
V. Propriétés rédox des acides carboxyliques	31
V.1 Oxydation des alcools (rappels de PCSI)	31
V.2 Réduction des carbonyles (rappel)	33
V.3 Réduction des acides carboxyliques et des esters	34
V.4 Généralisation de la séquence addition-élimination à d'autres nucléophiles	37
Synthèse	39

Introduction

Le **groupe carboxyle** et ses dérivés sont souvent rencontrés sur des molécules d'intérêt. Ils sont aussi présents sur des intermédiaires de synthèse en raison de leur très riche réactivité.

Les acides carboxyliques et leurs dérivés sont des **fonctions trivalentes** dont la réactivité est différente de celle des fonctions divalentes comme les dérivés carbonyles. Ils subissent également des **additions nucléophiles**, mais celles-ci sont toujours **suivies d'une réaction d'élimination**.

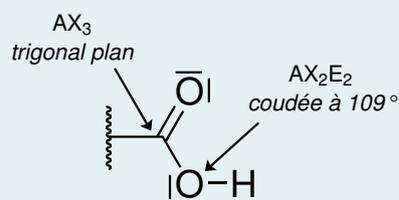
I. Présentation générale des acides carboxyliques et dérivés

I.1 L'acide carboxylique

I.1.a Structure et nomenclature

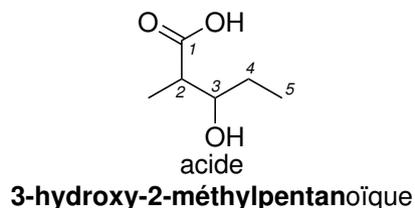
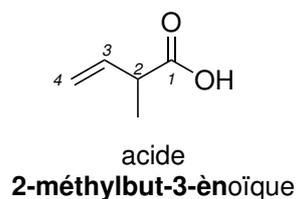
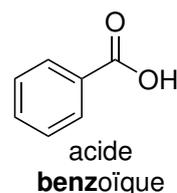
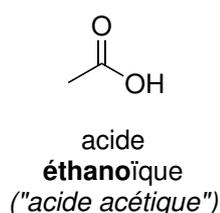
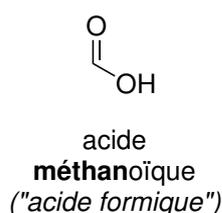
Définition : acide carboxylique

Un **acide carboxylique** présente une fonction **carboxyle COOH** notée aussi CO_2H .



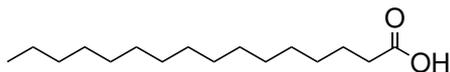
Le nom de la molécule est sous la forme **acide alcanœïque**. La fonction acide carboxylique est souvent celle de plus haute priorité dans la chaîne.

Exemples :

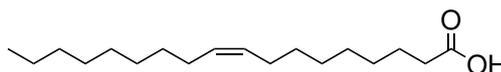


Les acides carboxyliques à **longue chaîne carbonœe** (saturée ou insaturée) sont appelés **acides gras**. Ils appartiennent à la famille des **lipides** et ont diverses fonctions dans le vivant (**structuration des membranes**, hormones, ...).

Exemples :



acide palmitique
(acide gras saturé)



acide oléique
(acide gras insaturé)

I.1.b Propriétés physiques

Les acides carboxyliques sont des molécules **polaires et protiques**.

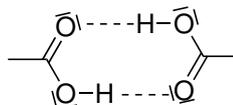
température de changement d'état élevée

- acide acétique : $T_{\text{éb}} = 118\text{ °C}$
- acide hexanoïque : $T_{\text{éb}} = 118\text{ °C}$ (interactions de LONDON renforcent la cohésion).

forte solubilité dans l'eau

- acide acétique : infinie
- acide hexanoïque : 11 g/L (hydrophobie augmente avec la longueur de la chaîne carbonée).

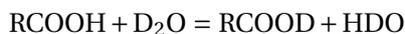
dimérisation dans le cas des corps purs



I.1.c Propriétés spectroscopiques

En infrarouge : la bande C=O sort vers 1700 cm^{-1} (comme un carbonyle) et la bande O-H sort entre 2700 cm^{-1} et 3500 cm^{-1} sous forme d'une **bande très large**.

En RMN du proton : le H acide a un déplacement chimique extrêmement élevé (vers 12 ppm) souvent si large qu'il est parfois inobservable car confondu avec la ligne de base. Il est échangé avec l'eau lourde :



I.1.d Propriétés acido-basiques

Les acides carboxyliques sont, comme leur nom l'indique, des acides de BRØNSTED dont les bases conjuguées sont des ions carboxylates stabilisés par mésomérie :

Propriété : pK_a des acides carboxyliques

Les acides carboxyliques sont des plutôt acides :

$$pK_a(\text{RCOOH}/\text{RCOO}^-) \approx 5$$

Les effets électronique ont tendance à modifier la valeur du pK_a . Elles stabilisent plus ou moins la base conjuguée.

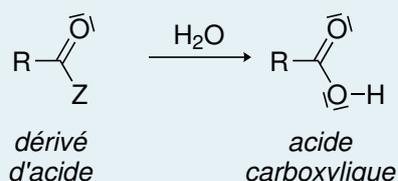
Exemples :

acide carboxylique			
pK_a	0,3	3,8	4,8
justification			

I.2 Dérivés d'acide

Définition : dérivé d'acide

Un **dérivé d'acide** est une molécule qui, par **hydrolyse** acide ou basique, est transformée en **acide carboxylique**.



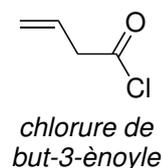
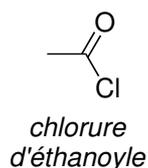
Z =	-Cl	-O(C=O)R	-OR'	-NR ₁ R ₂
nom	chlorure d'acyle (ou d'acide)	anhydride d'acide	ester	amide
structure				

! **Remarque** : attention à ne pas confondre un **ester** avec un **éther**...

I.3 Chlorures d'acyle

Les chlorures d'acyle (ou d'acide) sont extrêmement réactifs : ils ne peuvent pas exister à l'état naturel.

Exemples :



Ils sont obtenus par **chloration d'un acide carboxylique**.

Propriété : RCOOH \longrightarrow RCOCl

Pour le passage d'un acide carboxylique à un chlorure d'acide, un réactif de chloration est utilisé :



chlorure de thionyle	trichlorure de phosphore	pentachlorure de phosphore
SOCl ₂	PCl ₃	PCl ₅

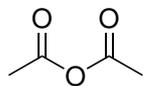
! **Remarque** : ces réactifs de chloration permettent également de transformer un alcool en halogénoalcane sans passer par une tosylation.



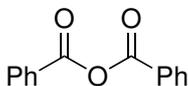
1.4 Anhydrides d'acide

Les anhydrides d'acide sont eux-aussi extrêmement réactifs, et ne peuvent exister à l'état naturel.

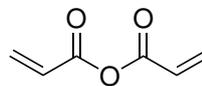
Exemples :



*anhydride
éthanoïque*
Ac₂O

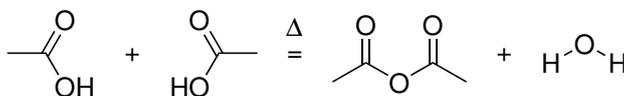


*anhydride
benzoïque*
Bz₂O



*anhydride
but-3-énoïque*

Ils sont obtenus par déshydratation d'un acide carboxylique :

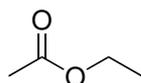


En plus de chauffer **fortement**, il est possible d'ajouter au milieu réactionnel un **agent desséchant** puissant, comme l'oxyde de phosphore P₂O_{5(s)}.

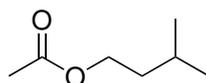
1.5 Esters

Contrairement aux anhydrides d'acide et aux chlorure d'acyle, les esters sont très répandus dans la nature et sont souvent des composés odorant.

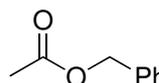
Exemples :



*éthanoate
d'éthyle*
AcOEt



ester de banane



ester de jasmin

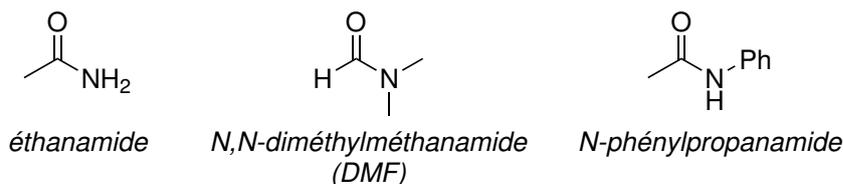
🗨 **Remarque :** un ester cyclique est appelé **lactone**.

Les esters sont obtenus par estérification à partir d'un alcool et d'un acide carboxylique (*cf.* plus loin).

1.6 Amides

Eux aussi sont très présents dans la nature, sous forme de **peptides** principalement qui sont de courts enchaînement d'acides aminés) ou de **protéines** (qui sont de très longs enchaînements d'acides aminés). La liaison amide entre acides aminés est appelée **liaison peptidique** (*cf.* plus loin).

Exemples :

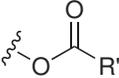
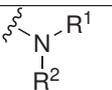
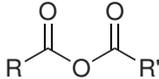
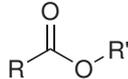
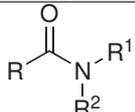
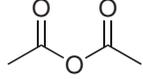
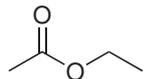
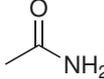


En fonction du nombre de groupes alyles liés à l'azote, des **classes** d'amide sont définies :

Ils sont obtenus à partir d'une **amine** et d'un **acide carboxylique** ou d'un **dérivé d'acide** (*cf.* plus loin).

I.7 Bilan et réactivité des dérivés d'acide

Toutes les familles présentées précédemment ont une **structure proche**. Leur réactivité l'est elle aussi.

nom	chlorure d'acyle	anhydride d'acide	ester	amide
				
structure				
exemple	 chlorure d'éthanoyle ou chlorure d'acétyle AcCl	 anhydride éthanoïque ou anhydride acétique Ac2O	 éthanoate d'éthyle ou acétate d'éthyle AcOEt	 éthanamide ou acétamide AcNH2

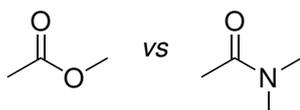
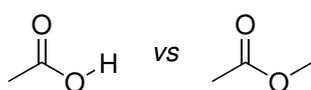
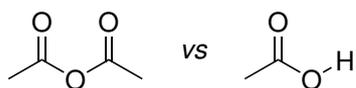
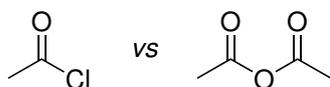
I.7.a Structure et prévision de la réactivité

Les formes mésomères font apparaître un carbone fonctionnel électrophile :

Le groupement Z va donc largement moduler la réactivité du dérivé, en particulier son **électrophilie**.

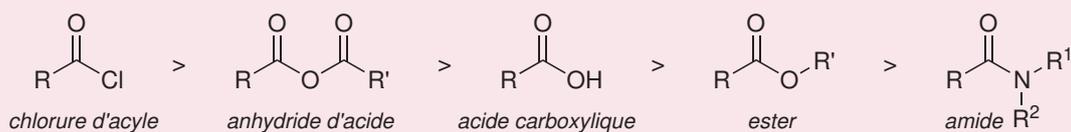
I.7.b Électrophilie comparée

Le carbone est d'autant moins électrophile que Z est un groupement donneur :



Important : électrophilie comparée des acides carboxyliques et dérivés

Expérimentalement, il est observé que la réactivité électrophile des dérivés d'acide décroît du chlorure d'acyle jusqu'à l'amide.

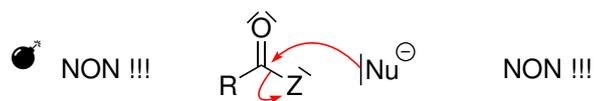


Le symbole > signifie « plus électrophile que ».

I.7.c Séquence d'addition suivie d'élimination

La liaison π C=O est la première liaison rompue, lors de l'approche d'un nucléophile. Dans une seconde étape, le départ du nucléofuge Z est constaté.

⚠ ATTENTION : Il ne faut jamais écrire l'attaque d'un nucléophile sur un dérivé d'acide en une seule étape telle une S_N2!



II. Synthèse des esters

II.1 Estérification de Fischer à partir d'un acide carboxylique

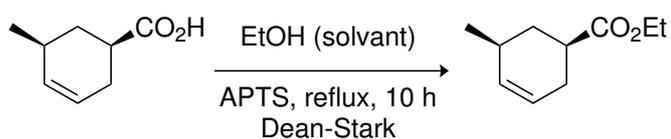
II.1.a Synthèse de l'ester

L'estérification dite de FISCHER correspond à la synthèse d'un ester en milieu acide, à partir de la réaction d'un acide carboxylique sur un alcool.

Bilan de réaction : estérification de Fischer

L'**ester** est formé à partir d'un **acide carboxylique** et d'un équivalent d'**alcool**, à l'aide d'une **catalyse acide**.

Exemple :



Mécanisme : estérification de Fischer

La protonation de la première étape du mécanisme a lieu sur l'oxygène de la liaison C=O car il est plus basique, du fait de l'effet +M de l'autre oxygène.

Le mécanisme, montre que toutes les étapes élémentaires sont **renversables**. Elles sont de plus rapidement à l'équilibre thermodynamique.

C'est souvent l'**acide paratoluènesulfonique** (APTS) qui est utilisé pour les synthèses organique comme l'estérification de FISCHER. Il possède plusieurs avantages :

-
-
-

Le rendement de la réaction dépend fortement de l'encombrement stérique de l'alcool utilisé. Si la synthèse s'effectue déjà médiocrement à l'aide d'un alcool primaire (ne peut dépasser 70 %), il est extrêmement faible à l'aide d'un alcool tertiaire (inférieur à 10 %).

Afin d'évaluer la **constante thermodynamique d'équilibre** de l'estérification, calculons d'abord l'**enthalpie standard de réaction** :

.....

.....
Il est également possible d'évaluer grossièrement son **entropie standard de réaction** :

.....
Et donc d'en déduire l'**enthalpie libre standard de réaction** ainsi que la constante thermodynamique d'équilibre :

Conclusion : caractère thermique de l'estérification de Fischer

L'estérification par la méthode de FISCHER est **athermique** ($\Delta_r H^\circ \approx 0$) et **équilibrée** ($\Delta_r G^\circ \approx 0 \Leftrightarrow K^\circ \approx 1$).

II.1.b Hydrolyse acide de l'ester

L'estérification étant **équilibrée**, il est facile de reformer l'acide carboxylique. Dans ce cas, c'est une hydrolyse acide qui est réalisée.

Bilan de réaction : hydrolyse acide des esters

Le bilan de l'hydrolyse acide d'un ester est le bilan inverse de sa synthèse par la méthode de FISCHER :

Cette méthode est peu efficace. Il est plus avantageux de l'effectuer en milieu basique (*cf.* plus loin).

Mécanisme : hydrolyse acide des esters

II.1.c Optimisation

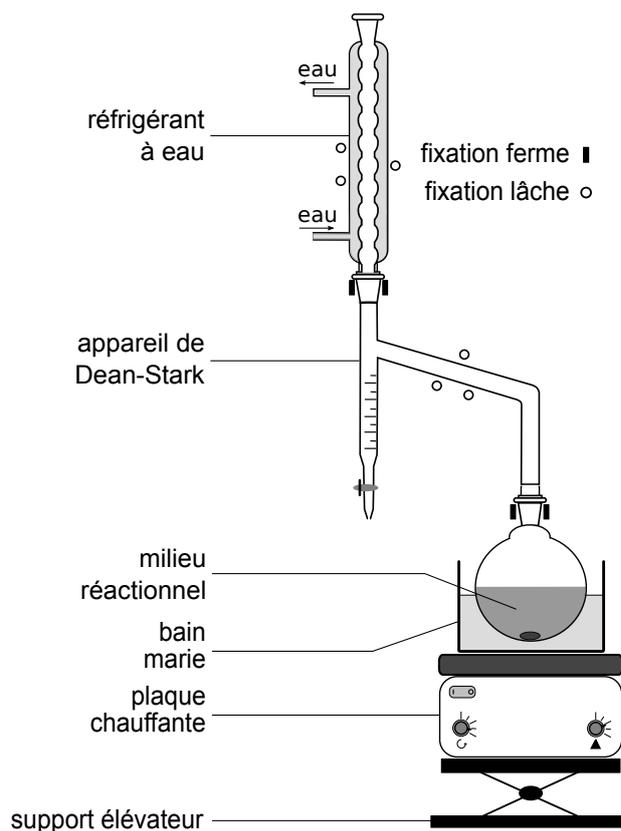
On a vu que l'estérification de FISCHER est **équilibrée**. Si elle l'est dans un sens, elle l'est également dans l'autre. Il n'y a donc a priori aucune raison qu'un produit soit davantage formé qu'un autre. Cependant, il est possible d'en rendre une plus quantitative que l'autre.

Conclusion : estérification VS hydrolyse acide

- Pour favoriser l'**estérification** de FISCHER, il faut :
 - * se placer en large **excès d'alcool**^a ou d'**acide carboxylique** (le moins cher des deux);
 - * **éliminer l'eau** du mélange réactionnel à l'aide d'un appareil de DEAN-STARK.
- Pour favoriser l'**hydrolyse** acide, il faut :
 - * se placer en large **excès d'eau**.

^a. C'est régulièrement le solvant, donc problème réglé!

Pour rappel, l'appareil de DEAN-STARK permet d'éliminer l'eau. Dans le ballon sont placés l'acide carboxylique (ou le carbonyle, dans le cas de la réaction d'acétalisation), l'alcool et le catalyseur. Le solvant est généralement le **toluène**. Lors du chauffage, le toluène s'évapore en entraînant avec lui de l'eau formée lors de la réaction. Ces vapeurs (mélange d'eau et de toluène) se liquéfient dans le réfrigérant et tombent non pas dans le ballon mais dans l'appareil de DEAN-STARK. L'eau, plus dense que le toluène, reste en bas du tube gradué et le trop-plein de toluène finit par retomber dans le ballon via le tube oblique. L'eau est ainsi éliminée du milieu réactionnel au fur et à mesure de la réaction.



II.2 Estérification à partir d'un acide activé

Il est possible de réaliser une estérification **quantitative** en opposant un alcool à un acide carboxylique **activé** :

- sous forme de chlorure d'acyle;
- sous forme d'anhydride d'acide.

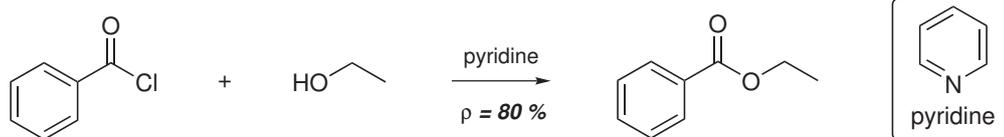
Il s'agit cette fois d'une activation **ex-situ** : l'électrophilie de l'acide est activée dans une étape préalable à la synthèse de l'ester.

II.2.a Estérification à partir d'un chlorure d'acyle

Bilan de réaction : estérification 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 comme sous produit :

Exemple :



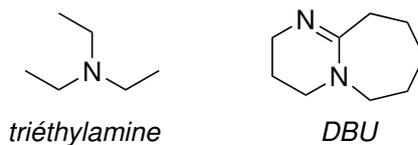
On remarque l'ajout de pyridine dans cet exemple. C'est souvent ce qui est ajouté lors de ce type de réaction. La pyridine joue deux rôles importants :

-
-

Mécanisme : estérification à partir d'un chlorure d'acyle

La pyridine n'est pas la seule base utilisée. Certaines autres bases azotées sont fréquemment rencontrées.

Exemples :

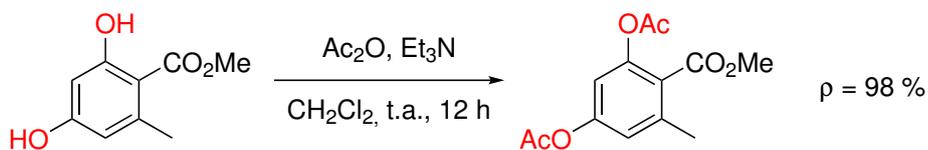


II.2.b Estérification à partir d'un anhydride d'acide

Bilan de réaction : estérification 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 comme sous-produit :

Exemple :



Le mécanisme est analogue à tous les précédents : addition suivie d'élimination du groupe nucléofuge.

Mécanisme : estérification à partir d'un anhydride d'acide

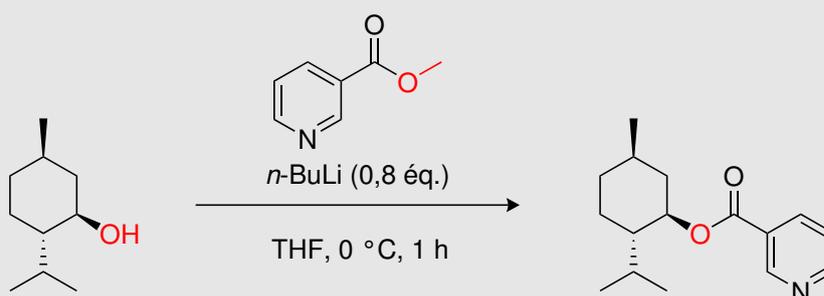
II.3 Autres méthodes de synthèse d'ester - applications

Il existe d'autres méthodes de synthèse d'ester, mais elles ne sont pas au programme de PC.

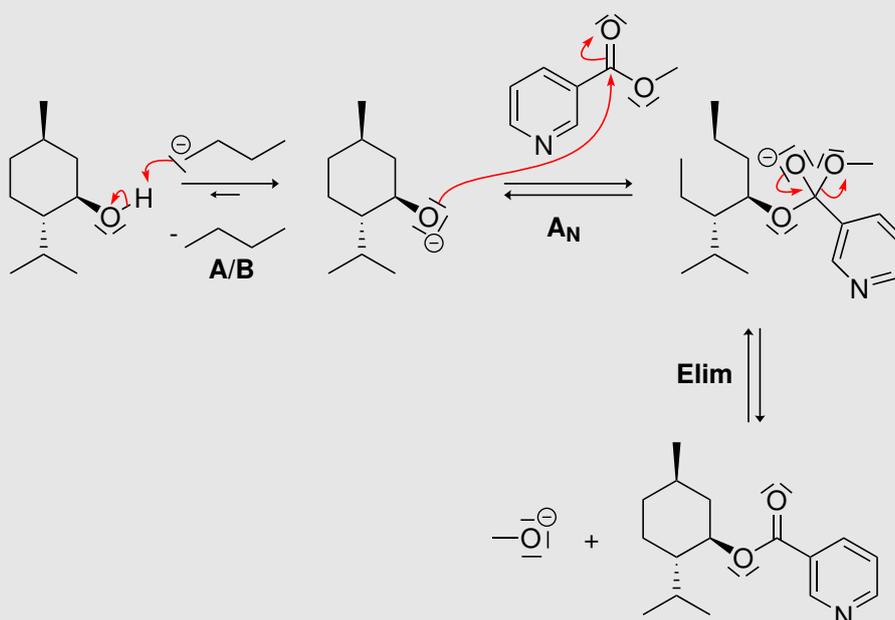
II.3.a Transestérification

Menée en milieu **acide** ou **basique** (mais plus efficace en milieu basique), elle consiste à faire réagir un **alcool** ou un **alcoolate** sur un **ester** pour obtenir un **autre ester**.

Exemple :

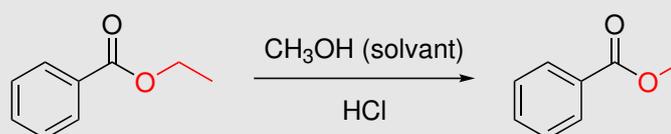


Mécanisme :

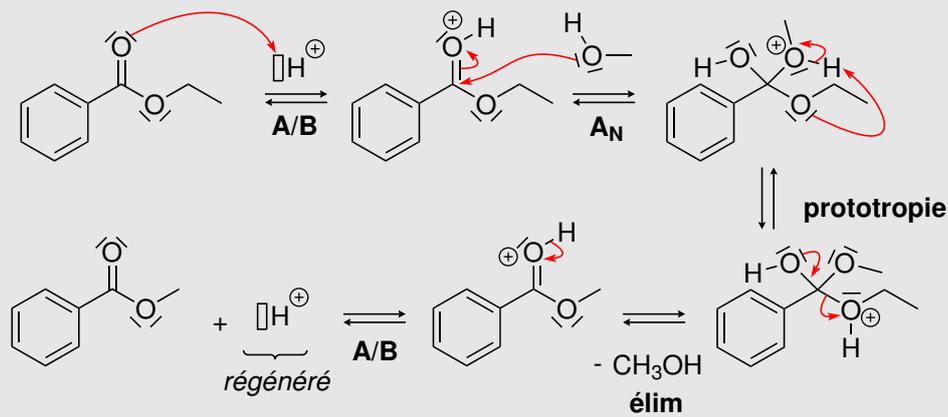


Il est également possible de réaliser une transestérification en milieu acide.

Exemple :



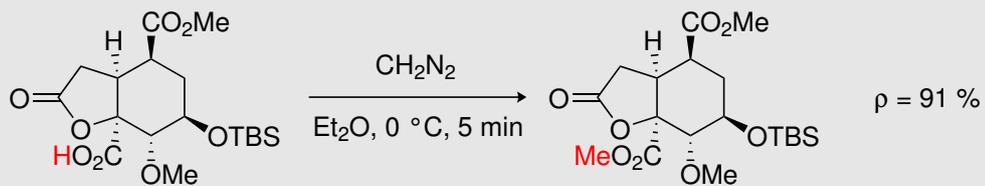
Mécanisme :



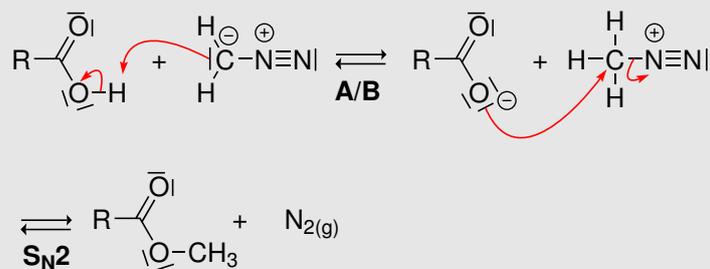
II.3.b Action du diazométhane

Le diazométhane CH_2N_2 est un réactif utilisé pour former les esters méthyliques de façon très efficace.

Exemple :



Mécanisme :



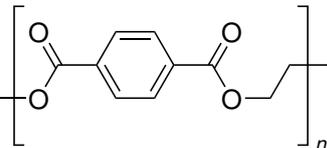
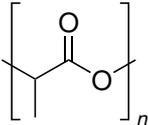
II.4 Synthèse de polyesters

Grâce aux méthodes vues précédemment, il est possible de synthétiser des **polyester**.

Définition : polyester

Un **polyester** est un polymère dont le **motif de répétition** contient la fonction **ester**. Ils sont fabriqués par action répétitive d'une **fonction acide carboxylique** sur une **fonction alcool**.

Ce sont des **polymères** contenant une infinité de fonction ester. Les deux exemples les plus connus sont le PET et le PLA.

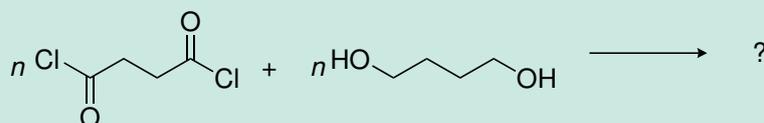
PET	PLA
polyéthylènetéréphthalate	acide polylactique
	
Utilisé pour :	Utilisé pour :
<ul style="list-style-type: none">• les fibres textiles• les bouteilles d'eau	<ul style="list-style-type: none">• les sacs de courses biodégradables• l'impression 3D.

✍ Application 1 : synthèse du PET

Proposer des réactifs permettant d'obtenir du PET par estérification de FISCHER. Donner l'équation bilan de la réaction à partir de n acides et n alcools.

✍ Application 2 : synthèse du poly(butylènesuccinate)

Donner la structure du poly(butylènesuccinate), polyester biodégradable utilisé pour la fabrication de films, d'emballages, de sacs et produit à partir des réactifs suivants :



III. Synthèse d'amides

Il pourrait être tentant de proposer une réaction entre une amine et un acide carboxylique pour la formation d'un ester.

En revanche, cette réaction est impossible! il se produirait une réaction acido-basique entre l'amine ($\text{p}K_a \approx 10$) et l'acide carboxylique ($\text{p}K_a \approx 5$).

Important

Pour former des **amides**, il convient de procéder à une **activation** d'un acide carboxylique sous forme d'**ester activé** ou de **chlorure d'acyle**.

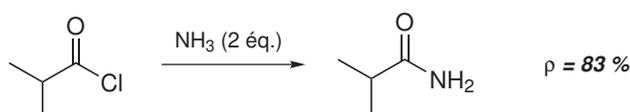
III.1 Synthèse à partir d'un chlorure d'acyle ou d'un anhydride d'acide

Bilan de réaction : synthèse d'une amide à l'aide d'un chlorure d'acyle

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

- *Formation d'amide primaire :*
- *Formation d'amide secondaire :*
- *Formation d'amide tertiaire :*

Exemple :



L'ajout des deux équivalents (au moins) d'amine (ou d'ammoniac) n'est pas anodin : il a pour rôle de capter le chlorure d'hydrogène formé au cours de la réaction. Il est également possible de ne mettre qu'un seul équivalent d'amine pour effectuer la réaction, dans ce cas une autre base est ajoutée au milieu réactionnel, typiquement une amine tertiaire (comme Et₃N) ou de la pyridine, afin que cette base ne soit pas en concurrence avec l'amine pour une addition nucléophile.

Mécanisme : synthèse d'une amide à l'aide d'un chlorure d'acyle

À partir d'un anhydride d'acide, la réaction est analogue. Le groupement partant n'est alors plus Cl^- mais RCOO^- .

Bilan de réaction : synthèse d'une amide à l'aide d'un anhydride d'acide

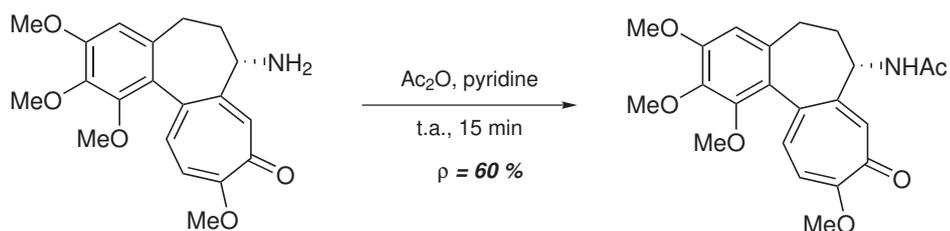
La réaction de **deux équivalents** d'ammoniac ou d'une amine primaire/secondaire et d'un anhydride d'acide conduit à une amide et à un sel d'ammonium comme sous-produit.

- *Formation d'amide primaire :*

- *Formation d'amide secondaire :*

- *Formation d'amide tertiaire :*

Exemple :



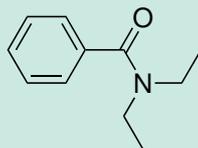
Le mécanisme est analogue à celui entre un chlorure d'acyle et l'ammoniac (ou l'amine) : une **séquence $\text{A}_\text{N}/\text{E}$** avant une réaction acido-basique avec le deuxième équivalent d'ammoniac (ou d'amine), conduisant alors à l'amide.

Mécanisme : synthèse d'une amide à l'aide d'un anhydride d'acide

Là aussi, **un seul équivalent d'amine** peut être utilisé (c'est notamment le cas lorsque l'amine est un substrat coûteux de la réaction). Dans ce cas, il faut utiliser de la pyridine ou une amine tertiaire et la catalyse nucléophile est toujours possible.

Application 3 : rétrosynthèse

Proposer une synthèse de la molécule ci-dessous à partir du bromobenzène.



III.2 Synthèse de polyamide

Définition : polyamide

Un **polyamide** est un polymère dont le **motif de répétition** contient la fonction amide. Il est fabriqué par action répétitive d'une **fonction acide carboxylique** sur une **fonction amine**.

Les polyamides les plus connus sont le **Kevlar** et le **nylon 6-6** :

nylon 6-6	Kevlar
$\left[\text{NH} - \text{C}(=\text{O}) - (\text{H}_2)_4 - \text{NH} - \text{C}(=\text{O}) - (\text{H}_2)_6 \right]_n$	$\left[\text{NH} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{NH} - \text{C}(=\text{O}) - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{C}(=\text{O}) \right]_n$
Utilisé pour :	Utilisé pour :
<ul style="list-style-type: none">• les fibres textiles• les articles de sports	<ul style="list-style-type: none">• les gilets pare-balles• les coques de bateaux.

Application 4 : Kevlar

Proposer une synthèse du Kevlar à partir d'une amine et un chlorure d'acyle.

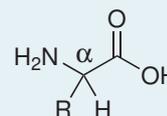
III.3 Synthèse peptidique - application

Les acides α -aminés constituent les briques élémentaires des organismes vivants.

Définition : acide α -aminé

Un acide α -aminé est une molécule possédant un groupe fonctionnel **amine** et un groupe fonctionnel **acide carboxylique** liés à un même **atome de carbone** : l'amine est dit en position α du groupe acide carboxylique.

R est appelée **chaîne latérale** et peut comporter un groupe fonctionnel.



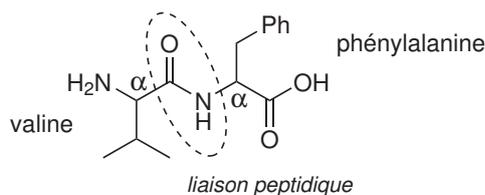
chaîne latérale R	H	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_2Ph	CH_2OH
structure et nom	<p>glycine</p>	<p>valine</p>	<p>phénylalanine</p>	<p>sérine</p>

Compte tenu de la place des peptides et protéines dans le vivant, la synthèse de ce type d'objet est un sujet d'étude fondamental. Cependant, l'association sélective de deux acides aminés n'est pas chose aisée car de nombreux produits peuvent se former. Elle nécessite plusieurs séquences de protection, activation, réaction, déprotection.

Définition : liaison peptidique

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

Exemple :



IV. Hydrolyse des dérivés d'acide

Les dérivés d'acides peuvent être hydrolysés, c'est-à-dire se voir détruire la liaison C–Z sous l'action d'une molécule d'eau.

Dans le cas des anhydrides d'acide et des chlorures d'acyle, les réactions sont **rapides** et **quantitatives** avec l'eau tant ces composés sont électrophiles. Elles ne nécessitent même pas de catalyse (acide ou basiques).

Exemple :



IV.1 Hydrolyse des esters

IV.1.a Hydrolyse en milieu acide

Elle a déjà été présentée plus haut comme réaction inverse de l'esterification de FISCHER. Pour la rendre quantitative, il faut déplacer l'équilibre par ajout d'un excès d'eau.

IV.1.b Hydrolyse en milieu basique - saponification

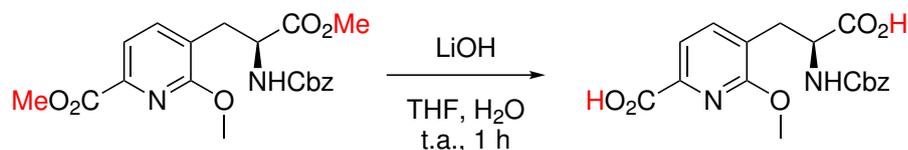
Bilan de réaction : saponification

L'**hydrolyse basique d'un ester** (ou **saponification**) est la réaction **quantitative** de formation d'un ion carboxylate et d'un alcool par réaction d'un **ester** et d'un ion **hydroxyde** HO^- .

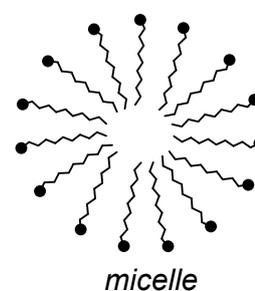
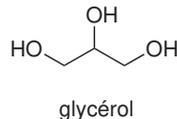
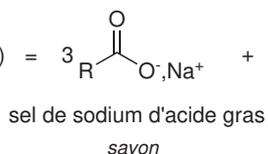
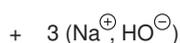
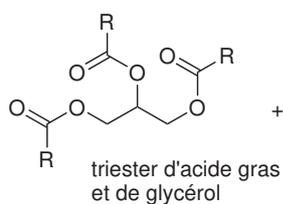
Elle se déroule **à chaud** en présence d'un **équivalent** d'ion hydroxyde.

● **Remarque** : l'ion hydroxyde HO^- doit être ici introduit en quantité **stœchiométrique** et non en quantité catalytique. C'est un réactif et non un catalyseur.

Exemple :

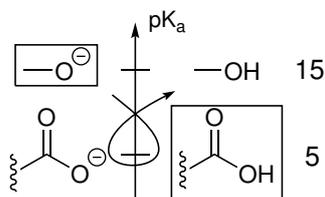


On parle de **saponification** car cette réaction est utilisée dans la fabrication de **savons** par transformation des **huiles végétales** (contenant des triglycérides, triesters d'acide gras et de glycérol) en **carboxylates à longue chaîne carbonée** qui sont des **tensio-actifs** permettant d'éliminer les molécules hydrophobes en les encapsulant dans des **micelles**.



Mécanisme : saponification

La dernière étape du mécanisme est une réaction **acido-basique très favorable** entre un acide carboxylique et un alcoolate. Cette étape permet de rendre la saponification **quantitative** en « tirant » les équilibres.



La saponification est donc une méthode de choix pour hydrolyser les ester : elle est **quantitative**.

IV.2 Hydrolyse des amides

Le principe est le même que pour les hydrolyses d'ester mais les **conditions opératoires sont plus dures** (chauffage intense, temps de réaction allongé). En effet, l'amide est moins électrophile que l'ester, et l'amine est moins nucléofuge que l'alcool.

IV.2.a Hydrolyse en milieu acide

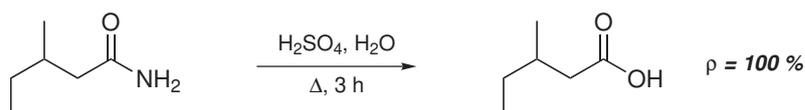
Bilan de réaction : hydrolyse acide des amides

L'**hydrolyse acide** d'un amide est la réaction **quantitative** de **formation d'un acide carboxylique** et d'un ion ammonium par réaction d'un **amide** et d'un **ion hydronium**.

Elle se déroule **à chaud** avec une solution d'**acide fort**.

L'ion H_3O^+ est introduit en **proportion stœchiométrique** : ce n'est pas un catalyseur mais un réactif.

Exemple :



Mécanisme : hydrolyse acide des amides

IV.2.b Hydrolyse en milieu basique

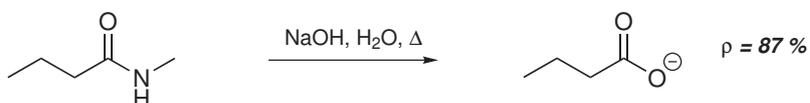
Bilan de réaction : hydrolyse basique des amides

L'**hydrolyse acide** d'un amide est la réaction **quantitative** de formation d'un **ion carboxylate** et d'une amine par réaction d'un **amide** et d'un **ion hydroxyde**.

Elle se déroule à **chaud** avec une solution d'**hydroxyde de sodium** (ou de potassium).

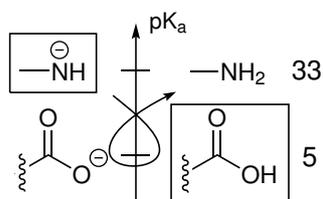
L'ion HO^- est introduit en **proportion stœchiométrique** : ce n'est pas un catalyseur mais un réactif.

Exemple :



Mécanisme : hydrolyse basique des amides

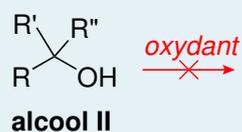
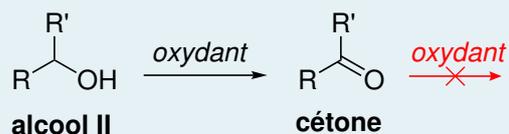
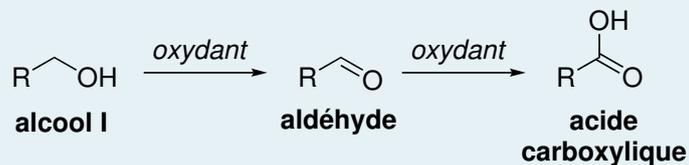
La dernière étape du mécanisme est une **réaction acido-basique très favorable** entre un acide carboxylique et un **amidure**. Cette étape permet de rendre l'hydrolyse basique de l'amide **quantitative**.



V. Propriétés rédox des acides carboxyliques

V.1 Oxydation des alcools (rappels de PCSI)

Propriété : chaîne d'oxydation des alcools



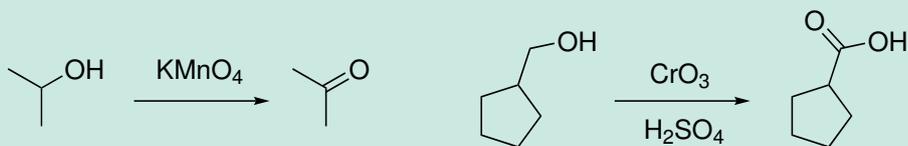
V.1.a Les oxydants puissants

l'ion permanganate MnO_4^-	
CrO_3 dans H_2SO_4 (réactif de JONES)	

☛ **Remarque** : les ions dichromate $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$ ont le même effet que le réactif de JONES. De même, les ions **hypochlorite** ClO^- sont parfois utilisés.

Application 5 : rédox

Écrire le bilan des réactions d'oxydation suivantes :



Couples : $\text{MnO}_4^- / \text{Mn}^{2+}$ et $\text{CrO}_3 / \text{Cr}^{3+}$

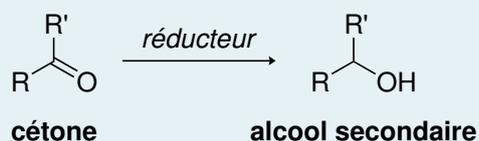
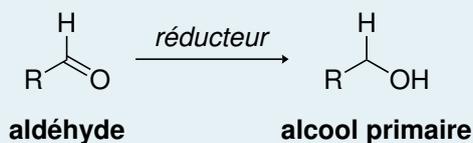
V.1.b Les oxydants plus doux

Ils sont utilisés en particulier dans le cas d'une oxydation d'alcool primaire quand il s'agit de s'arrêter à l'aldéhyde et ne pas sur-oxyder ce dernier en acide carboxylique.

CrO₃ dans pyridine anhydre (réactif de SARETT)	
DMSO (CH₃)₂S=O et ClCOCOCI (réactif de SWERN)	

V.2 Réduction des carbonyles (rappel)

Propriété : chaîne de réduction des carbonyles

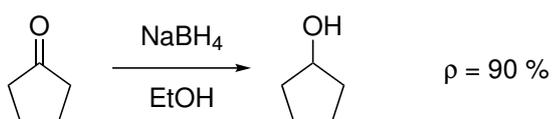


La réduction des carbonyles peut être réalisée avec le tétrahydruoborate de sodium NaBH_4 (ou borohydrure de sodium) qui est l'équivalent de **quatre ions hydrures**.

La réaction conduit à la formation d'un alcoolate qui se transforme en alcool par reprotonation sur le solvant (souvent l'éthanol ou le méthanol)

Bilan de réaction : réduction des carbonyles par NaBH_4 (rappel de PCSI)

Exemple :

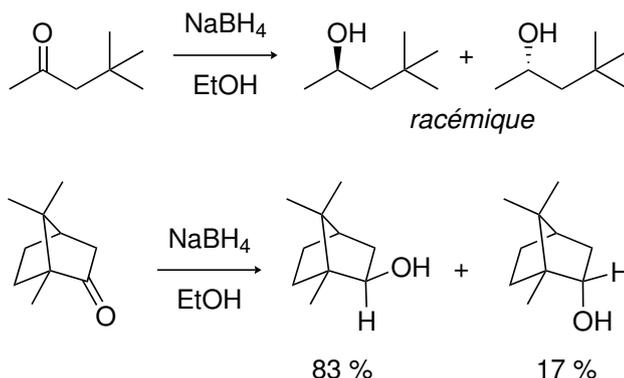


Mécanisme : réduction des carbonyles par NaBH_4 (rappel de PCSI)

● **Remarque** : la deuxième étape (protonation de l'alcoolate par l'éthanol) est quantitative dans la pratique bien que la valeur de sa constante thermodynamique d'équilibre soit proche de 1. En effet, l'éthanol est en **très large excès** puisqu'il s'agit du **solvant** d'où un déplacement d'équilibre.

La réaction n'est **pas stéréosélective**, sauf si les deux faces du carbonyles ne sont pas identiquement encombrées :

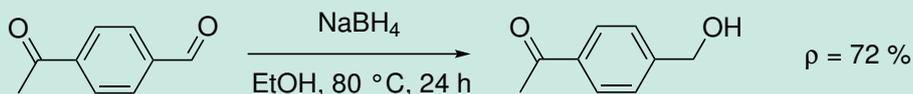
Exemples :



Dans quelques exemples, une **chimiosélectivité** est également observée.

📄 Application 6 : chimiosélectivité de la réduction

Justifier la réaction ci-contre :

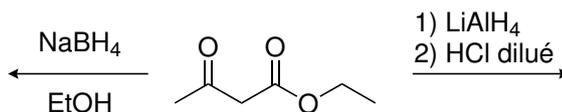


V.3 Réduction des acides carboxyliques et des esters

Les acides carboxyliques sont trop peu électrophiles pour subir une réduction par NaBH_4 . Un **réducteur plus puissant** est utilisé : le tétrahydrualuminate de lithium LiAlH_4 .

.....
.....
.....
.....

Exemple :



NaBH₄ est **suffisamment peu réactif** pour être utilisé dans un solvant protique comme l'éthanol (sur qui l'alcoolate formé se reprotone). LiAlH₄ est trop réactif et doit être utilisé dans des solvants aprotiques et anhydres (Et₂O anhydre, THF anhydre, ...).

Important

LiAlH₄ peut réduire les carbonyles, les acides carboxyliques et les ester.
NaBH₄ ne réduit que les carbonyles (cétones et aldéhydes).

V.3.a Réduction d'un ester en alcool

Bilan de réaction : réduction des esters par LiAlH₄

Les esters sont réduits en alcools primaires par réaction avec le **tétrahydroaluminate de lithium LiAlH₄** dans un solvant anhydre (THF, Et₂O) suivie d'une hydrolyse acide.

Le mécanisme est globalement analogue à celui de la réduction des carbonyles, mais il fait intervenir plusieurs fois l'ion hydrure.

Mécanisme : réduction des esters par LiAlH_4

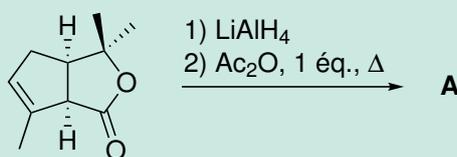
! **Remarque** : deux hydrures sont consommés lors de la réaction.

Important

La réduction des esters par LiAlH_4 ne permet pas de s'arrêter à l'aldéhyde. Elle mène directement à l'alcool primaire.

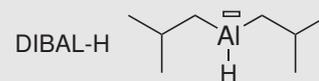
Application 7

Donner la structure de **A**.

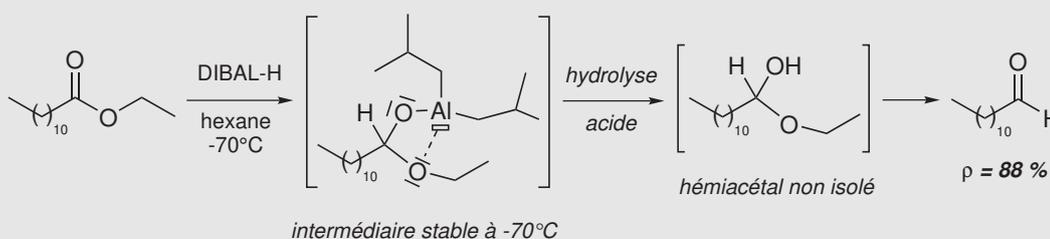


V.3.b Réduction d'un ester en aldéhyde

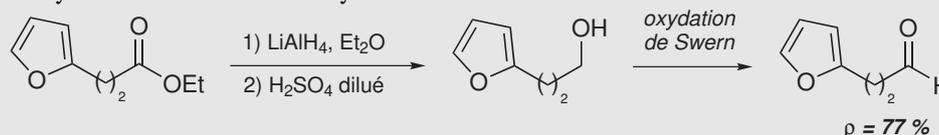
On peut utiliser un équivalent moins réactif de LiAlH_4 . Un exemple classique est l'hydrure de diisobutylaluminium ou DIBAL-H.



Exemple :



Il est en général plus efficace de réduire les esters en alcools primaires avec LiAlH_4 pour ensuite réaliser une oxydation douce en aldéhyde.



V.3.c Réduction spécifique des acides carboxyliques

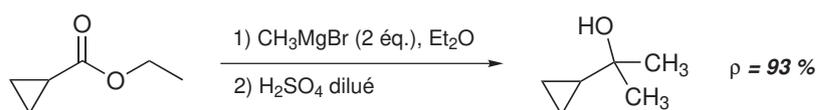
La réaction est difficile car l'hydrure va commencer par déprotoner l'acide conduisant à l'ion carboxylate. Ce dernier étant un anion, l'addition nucléophile d'un second hydrure (lui-même chargé négativement) est difficile. Il est généralement préférable de transformer préalablement l'acide en ester puis réduire l'ester en alcool par LiAlH_4 .

V.4 Généralisation de la séquence addition-élimination à d'autres nucléophiles

On vient de voir la séquence $\text{A}_\text{N}/\text{E}/\text{A}_\text{N}$ d'hydrure sur un ester conduisant à un alcool. La même réaction peut être menée avec un nucléophile puissant, en particulier un organométallique (organomagnésien RMgX , organolithien $\text{RLi}\dots$). La réaction conduit à un alcool tertiaire présentant deux substituants identiques.

Bilan de réaction : organomagnésien sur un ester

Exemple :



Mécanisme : organomagnésien sur un ester

SYNTHÈSE

Les « savoirs »

- ☞ Qu'est-ce qu'un acide carboxylique (avec schéma + exemples)? Ordre de grandeur du pK_a .
- ☞ Définir un dérivé d'acide. Représenter un chlorure d'acyle, un anhydride d'acide, un ester et une amide.
- ☞ Comment transformer un acide carboxylique en chlorure d'acyle?
- ☞ Classer les groupements suivants par ordre d'électrophilie décroissante : acide carboxylique, chlorure d'acyle, anhydride d'acide, ester et amide.
- ☞ Donner le bilan de l'estérification de FISCHER.
- ☞ Donner le mécanisme de l'estérification de FISCHER.
- ☞ Décrire l'influence de la température sur l'estérification de FISCHER.
- ☞ Citer des méthodes pour favoriser l'estérification de FISCHER ou sa réaction inverse (hydrolyse acide des esters).
- ☞ Donner le bilan de l'hydrolyse acide des esters.
- ☞ Donner le mécanisme de l'hydrolyse acide des esters.
- ☞ Donner le bilan de la synthèse d'un ester à partir d'un chlorure d'acyle.
- ☞ Donner le mécanisme de la synthèse d'un ester à partir d'un chlorure d'acyle.
- ☞ Donner le bilan de la synthèse d'un ester à partir d'un anhydride d'acide.
- ☞ Donner le mécanisme de la synthèse d'un ester à partir d'un anhydride d'acide.
- ☞ Définir un polyester.
- ☞ Donner le bilan de la synthèse d'une amide à partir d'un chlorure d'acyle.
- ☞ Donner le mécanisme de la synthèse d'une amide à partir d'un chlorure d'acyle (trois cas).
- ☞ Donner le bilan de la synthèse d'une amide à partir d'un anhydride d'acide (trois cas).
- ☞ Donner le mécanisme de la synthèse d'une amide à partir d'un anhydride d'acide.
- ☞ Définir un polyamide.
- ☞ Définir un acide α -aminé.
- ☞ Définir une liaison peptidique.
- ☞ Donner le bilan de l'hydrolyse basique des esters (saponification).
- ☞ Donner le mécanisme de l'hydrolyse basique des esters (saponification).

Les « savoirs »

- ☞ Donner le bilan de l'hydrolyse acide des amides (saponification).
- ☞ Donner le mécanisme de l'hydrolyse acide des amides (saponification).
- ☞ Donner le bilan de l'hydrolyse basique des amides (saponification).
- ☞ Donner le mécanisme de l'hydrolyse basique des amides (saponification).
- ☞ Représenter la chaîne d'oxydation d'un alcool selon sa classe.
- ☞ Représenter la chaîne de réduction d'un alcool selon sa classe.
- ☞ Donner le bilan de la réduction d'un carbonyle par NaBH_4 .
- ☞ Donner le mécanisme de la réduction d'un carbonyle par NaBH_4 .
- ☞ Indiquer la différence de réactivité entre LiAlH_4 et NaBH_4 .
- ☞ Donner le bilan de la réaction d'un organomagnésien sur un ester.
- ☞ Donner le mécanisme de la réaction d'un organomagnésien sur un ester.

Les « savoir-faire »

- ⚡ Acides carboxyliques : structures, nomenclature, exemples, propriétés physiques, spectroscopiques et acido-basiques.
- ⚡ Dérivés d'acides : définition, différentes fonctions, électrophilie comparée, schéma général d'addition suivie d'élimination.
- ⚡ Synthèse des esters par la synthèse de FISCHER : bilan, mécanisme, conditions opératoires et optimisation.
- ⚡ Hydrolyse des esters en milieu acide : bilan, mécanisme, conditions opératoires et optimisation.
- ⚡ Synthèse d'un ester en utilisant un acide carboxylique activé : bilan, mécanisme et conditions opératoires à partir d'un chlorure d'acyle ou d'un anhydride acétique.
- ⚡ Synthèse de polyesters et polyamides : définitions, principe, exemples.
- ⚡ Synthèse d'amides à partir d'un chlorure d'acyle ou d'un anhydride acétique : bilan en milieu acide et basique, mécanismes.
- ⚡ Synthèse de polyesters et polyamides : définitions, principe, exemples.
- ⚡ Synthèse peptidique : définition d'un acide aminé, liaison peptidique, exemples.
- ⚡ Hydrolyse des esters en milieu acide : bilan, mécanisme, conditions opératoires.
- ⚡ Hydrolyse acide des amides : bilan, mécanisme.
- ⚡ Hydrolyse basique des amides : bilan, mécanisme.
- ⚡ Oxydations des alcools : chaîne d'oxydation selon la classe de l'alcool, principe de l'oxydation douce ou forte.
- ⚡ Réduction des carbonyles par NaBH_4 : bilan, mécanisme et sélectivités.
- ⚡ Réduction des ester par LiAlH_4 : bilan, mécanisme et sélectivités.
- ⚡ Action d'un organomagnésien sur un ester : bilan, mécanisme.