



CHAPITRE N° 14

RÉACTIVITÉ DES DÉRIVÉS D'ACIDES CARBOXYLIQUES

TABLE DES MATIÈRES

1	Rappel : mécanisme d'addition-élimination	1
2	Présentation générale des dérivés d'acides carboxyliques	2
2.1	Quelques grandes familles de dérivés d'acides carboxyliques	2
2.2	Hydrolyse des dérivés d'acides carboxyliques	3
2.2.1	Hydrolyse acide	3
2.2.2	Hydrolyse basique	5
3	Synthèse des dérivés d'acides carboxyliques	6
3.1	Synthèse des chlorures d'acyle	6
3.2	Synthèse des anhydrides d'acides carboxyliques	6
3.3	Synthèse directe des esters : réaction de FISCHER	7
3.4	Synthèse indirecte des esters et des amides : passage par un dérivé d'acide carboxylique activé	7
3.5	Réaction de transestérification	9
4	Quelques éléments de Chimie des polymères	10
4.1	Présentation générale des polymères	10
4.2	Obtention de polymères par polycondensation	12
5	Quelques éléments introductifs à la Chimie des peptides	14
	À l'issue de ce cours	18

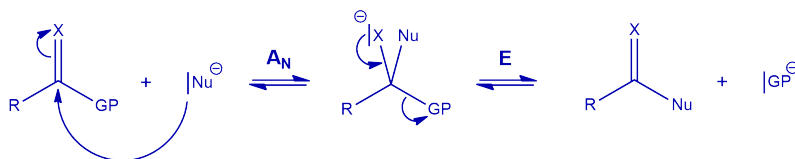
1. RAPPEL : MÉCANISME D'ADDITION-ÉLIMINATION

Avant d'étudier la réactivité des dérivés d'acides carboxyliques, on propose tout d'abord un rappel du mécanisme-limite d'addition-élimination :

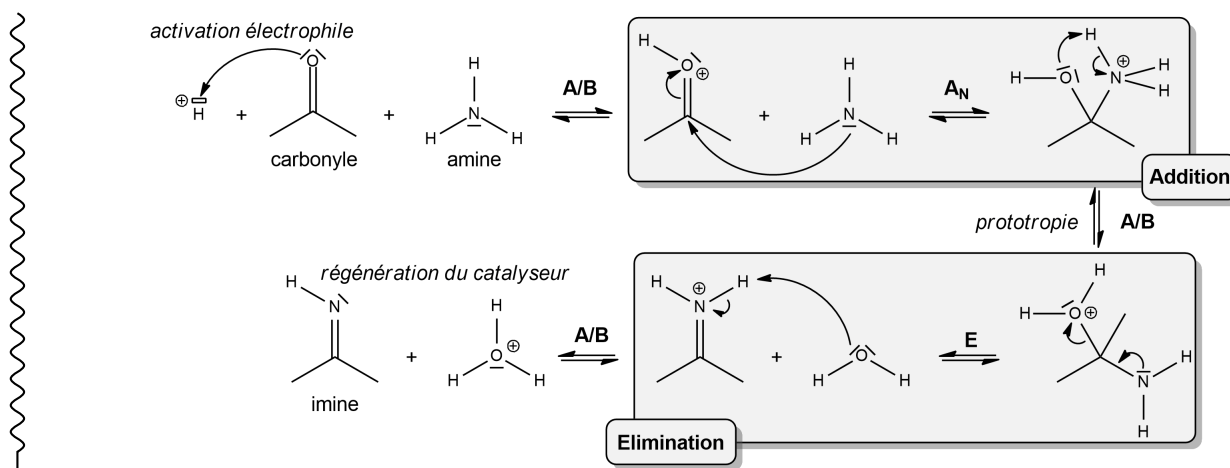
Mécanisme-limite d'addition-élimination

Le mécanisme-limite d'addition-élimination est un mécanisme de substitution d'un groupe partant par attaque d'un nucléophile sur un électrophile insaturé. Ce mécanisme se déroule en deux étapes successives :

1. addition nucléophile du nucléophile sur le site électrophile insaturé (et disparition de l'insaturation) ;
2. régénération de l'insaturation et départ du groupe partant.



À titre d'exemple, on peut illustrer le mécanisme-limite d'addition-élimination par la formation, catalysée en milieu acide, d'une imine à partir du composé carbonyle (aldéhyde ou cétone) correspondant :



Ce mécanisme (commun aux dérivés d'acides carboxyliques, aux carbonyles, etc.) est à la base de la réactivité des dérivés d'acides carboxyliques.

⇒ Pour s'entraîner : exercice 14.01

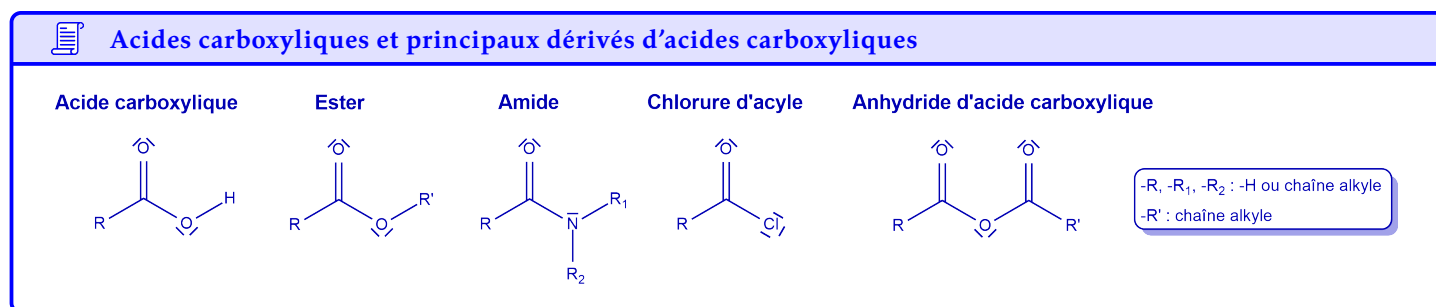
2. PRÉSENTATION GÉNÉRALE DES DÉRIVÉS D'ACIDES CARBOXYLIQUES

2.1. Quelques grandes familles de dérivés d'acides carboxyliques

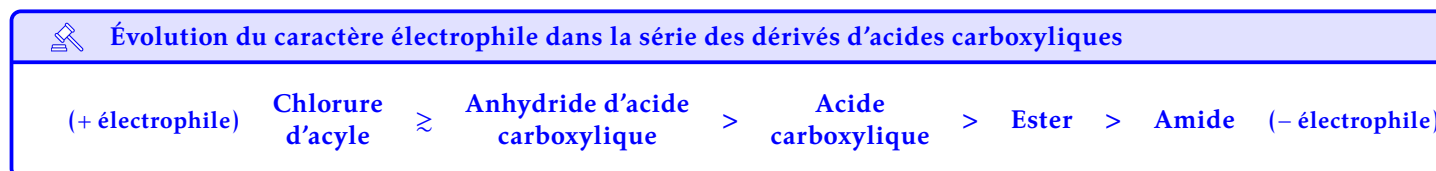
Les **dérivés d'acides carboxyliques**, de formule générale $\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{Z}$ (avec $-\text{R}$ un atome d'hydrogène ou une chaîne alkyle), forment un ensemble de grandes familles formées par différentes fonctions chimiques liées aux **acides carboxyliques** $\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$ dont elles sont issues. Parmi les dérivés d'acides carboxyliques, on peut citer :

- ▶ les **esters** $\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}'$ (avec $-\text{R}'$ une chaîne alkyle) ;
- ▶ les **amides** $\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}_1\text{R}_2$ (avec $-\text{R}_1$ un atome d'hydrogène ou une chaîne alkyle, et $-\text{R}_2$ un atome d'hydrogène ou une chaîne alkyle) ;
- ▶ les **halogénures d'acyle** $\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{X}$ (avec $-\text{X}$ un atome d'halogène), en particulier les **chlorures d'acyle** $\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{Cl}$;
- ▶ les **anhydrides d'acides carboxyliques** $\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}'$ (avec $-\text{R}'$ une chaîne alkyle) ;
- ▶ etc.

Nota : cette liste n'est pas exhaustive. Par exemple, les nitriles $\text{R}-\text{C}\equiv\text{N}$ appartiennent également au groupe des dérivés d'acides carboxyliques – pour des raisons présentées ci-après.

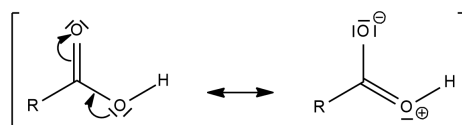


La réactivité principale des dérivés d'acides carboxyliques réside dans leur caractère électrophile : en effet, les dérivés d'acides carboxyliques présentent un centre électrophile insaturé au niveau de l'atome de carbone impliqué dans la double liaison $\text{C}=\text{O}$. Ces composés peuvent ainsi subir une addition électrophile de la part d'un nucléophile (ce qui se traduit, le plus souvent, au travers d'un mécanisme d'addition-élimination). L'évolution du caractère électrophile dans la série des dérivés d'acides carboxyliques présentés précédemment est donnée par :



Cette évolution peut être expliquée en termes de redistribution de la densité électronique autour de l'atome de carbone jouant le rôle de site électrophile :

- ▶ le site électrophile d'un acide carboxylique est relié à deux atomes d'oxygène, fortement électronégatifs (effets $-I$). Ces effets inductifs sont en partie contrebalancés par l'effet $+M$ du groupement $-OH$:



- ▶ dans le cas d'un chlorure d'acyle ou d'un anhydride d'acide carboxylique, cet effet mésomère donneur est affaibli (soit en raison du faible caractère mésomère donneur des halogènes dans le cas d'un chlorure d'acyle, soit en raison de formes mésomères faisant intervenir l'autre centre électrophile dans le cas d'un anhydride d'acide carboxylique). Le caractère électrophile d'un chlorure d'acyle ou d'un anhydride d'acide carboxylique est donc plus marqué que celui d'un acide carboxylique ;
- ▶ dans le cas d'un ester ou d'un amide, la présence de chaîne(s) alkyle(s) présentant un effet inductif donneur renforce la densité électronique sur de l'atome de carbone impliqué dans la double-liaison $C=O$, affaiblissant ainsi le caractère électrophile de ce site par rapport à un acide carboxylique. Cette diminution de l'électrophilie de l'atome de carbone impliqué dans la double-liaison $C=O$ est encore plus marquée dans le cas des amides en raison de l'électronégativité de l'atome d'azote ($\chi_p(N) = 3,0$) inférieure à celle de l'atome d'oxygène ($\chi_p(O) = 3,5$).

Ce comportement peut également être expliqué sous contrôle orbitalaire : en considérant une série de dérivés d'acides carboxyliques issus d'un même acide carboxylique parent, on constate une augmentation de l'énergie de la BV en allant du chlorure d'acyle, à l'anhydride d'acide carboxylique, à l'acide carboxylique, à l'ester, et enfin à l'amide.

Par exemple, dans la série issue de l'acide éthanoïque CH_3COOH :

Composé	CH_3COCl	$CH_3COOCOCH_3$	CH_3COOH	CH_3COOCH_3	CH_3CONH_2
\mathcal{E}_{BV} (eV)	+0,19	+0,28	+0,97	+1,10	+1,53

Par application du théorème de FUKUI, on retrouve bien une diminution de la réactivité du dérivé considéré avec l'augmentation de l'énergie de la BV, conformément à la série obtenue expérimentalement.

Nota : les dérivés d'acides carboxyliques présentent également des propriétés acido-basiques. En effet, le proton situé en position relative α de la liaison $C=O$ est relativement acide (pK_a aux alentours de 25 en tant qu'acide). Les dérivés d'acides carboxyliques peuvent ainsi jouer le rôle de donneur de MICHAEL dans la réaction de MICHAEL.

2.2. Hydrolyse des dérivés d'acides carboxyliques

Le point commun des dérivés d'acides carboxyliques est leur capacité à former l'acide carboxylique correspondant en cas d'**hydrolyse**, c'est-à-dire en cas de réaction avec l'eau. Il s'agit même de la définition de cet ensemble de fonctions :

Dérivés d'acides carboxyliques

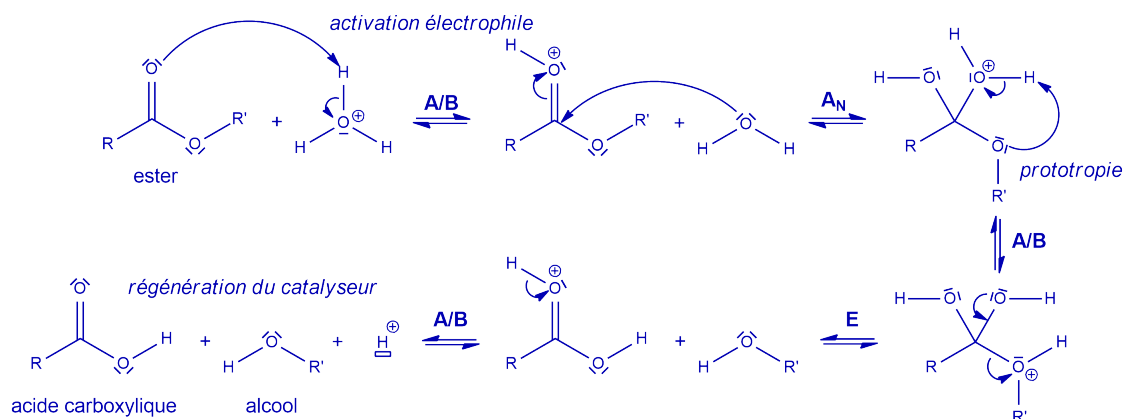
Un dérivé d'acide carboxylique est une espèce conduisant à la formation de l'acide carboxylique correspondant au cours d'une hydrolyse.

Hormis dans le cas de dérivés d'acides carboxyliques activés, comme par exemple les chlorures d'acyle ou les anhydrides d'acides carboxyliques, la réaction d'hydrolyse des dérivés d'acides carboxyliques est lente mais peut être accélérée soit par catalyse acide, soit par activation en milieu basique.

2.2.1. Hydrolyse acide

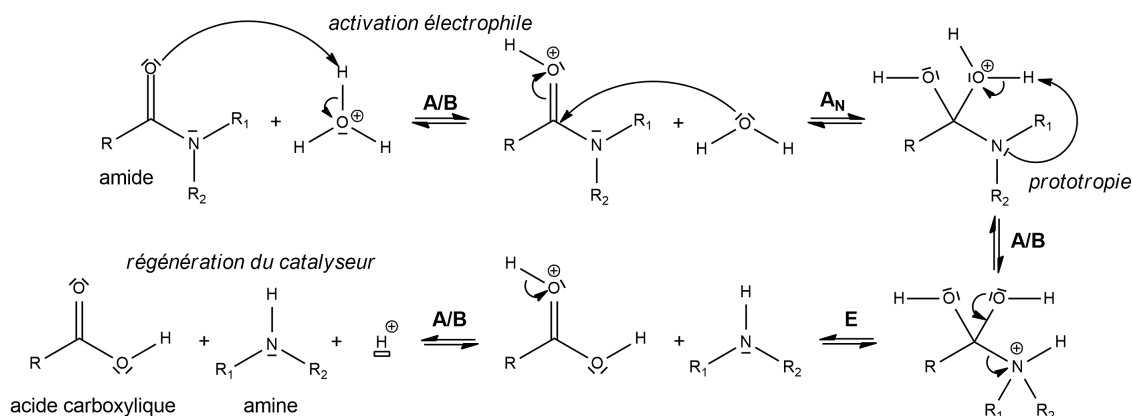
Lors de l'hydrolyse acide d'un dérivé d'acide carboxylique, la présence d'un acide permet de catalyser la réaction en activant l'électrophile (dérivé d'acide carboxylique). On peut illustrer ce rôle de catalyseur en considérant l'**hydrolyse acide des esters** :

Mécanisme de la réaction d'hydrolyse acide des esters



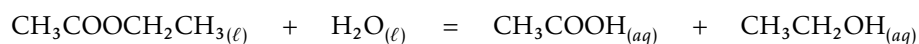
Le mécanisme d'hydrolyse acide des autres dérivés d'acides carboxyliques est parfaitement analogue à celui de l'hydrolyse acide des esters.

À titre d'exemple, on peut considérer l'hydrolyse acide des amides :



On constate que la réaction d'hydrolyse acide des esters est une réaction équilibrée : en effet, chaque étape du mécanisme est renversible, et la stabilité des produits est comparable à celle des réactifs. De plus, la réaction d'hydrolyse acide des esters est **athermique**, c'est-à-dire que $\Delta_r H^\circ \approx 0$ pour cette réaction. Il n'est donc pas possible de jouer sur la température de la réaction afin de déplacer (notamment) l'équilibre dans le sens de formation de l'ester ou de l'acide carboxylique (relation de VAN'T HOFF).

Pour illustrer ce point, on peut calculer l'enthalpie standard de réaction associée à la réaction d'hydrolyse acide de l'acétate d'éthyle (éthanoate d'éthyle) $\text{CH}_3\text{COOCH}_2\text{CH}_3$:



Par application de la loi de HESS, l'enthalpie standard de réaction $\Delta_r H^\circ$ associée à cette réaction d'hydrolyse acide vaut :

$$\begin{aligned} \Delta_r H^\circ(\text{T}) &= -\Delta_f H^\circ_{\text{CH}_3\text{COOCH}_2\text{CH}_3, \ell}(\text{T}) - \Delta_f H^\circ_{\text{H}_2\text{O}, \ell}(\text{T}) + \Delta_f H^\circ_{\text{CH}_3\text{COOH}, \text{aq}}(\text{T}) + \Delta_f H^\circ_{\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}, \text{aq}}(\text{T}) \\ &\stackrel{\text{A.N.}}{=} -(-479,3) - (-285,8) + (-488,5) + (-288,2) \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1} \\ &= -11,6 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1} \end{aligned}$$

à $T = 298 \text{ K}$.

Par application de la relation de VAN'T HOFF :

$$\frac{d \ln(K^\circ)}{dT} = \frac{\Delta_r H^\circ}{R \times T^2} \approx 0 \quad \Rightarrow \quad K^\circ \approx C^{\text{ste}}$$

On ne peut donc pas déplacer l'équilibre étudié en modifiant la température du système.

Afin de déplacer l'équilibre considéré, il est possible d'introduire un des réactifs – de préférence l'eau – en large excès : par application du principe de modération de LE CHATELIER, l'ajout d'un excès d'eau conduit à un déplacement de l'équilibre d'hydrolyse dans le sens direct.

Conditions opératoires d'hydrolyse acide des esters

La réaction d'hydrolyse acide des esters, catalysée par la présence d'un acide fort, est déplacée dans le sens de formation de l'acide carboxylique par ajout d'un excès d'eau (réactif) au milieu réactionnel.

Démonstration

En écrivant le quotient réactionnel de la réaction :

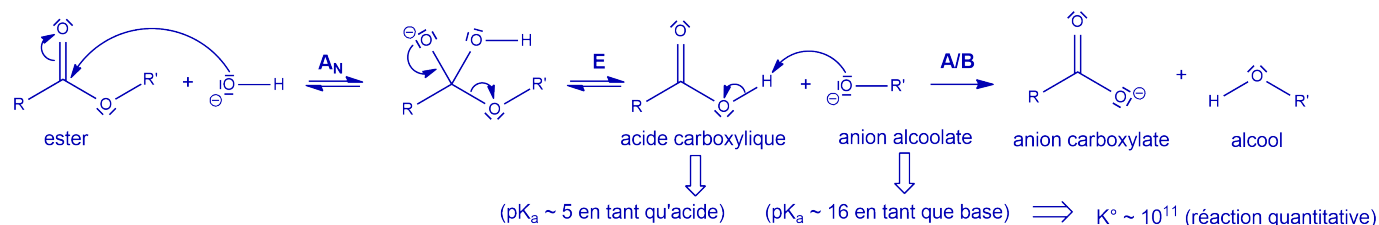
$$Q_r = \underbrace{(a(\text{CH}_3\text{COOCH}_2\text{CH}_3))^{-1}}_{=1} \times \underbrace{(a(\text{H}_2\text{O}))^{-1}}_{=1} \times \left(\frac{[\text{CH}_3\text{COOH}]}{C^\circ} \right)^{+1} \times \left(\frac{[\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}]}{C^\circ} \right)^{+1} = \frac{[\text{CH}_3\text{COOH}] \times [\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}]}{(C^\circ)^2}$$

En partant d'un état d'équilibre ($Q_{r,eq} = K^\circ$), l'ajout d'eau au système conduit à une dilution de la solution aqueuse contenant les réactifs, soit à une diminution du quotient réactionnel Q_r . Par application du critère d'évolution spontané, l'équilibre est donc déplacé dans le sens direct. ■

2.2.2. Hydrolyse basique

L'hydrolyse des dérivés d'acides carboxyliques – et en particulier des esters – peut également être réalisée en milieu basique. Dans ces conditions, la base utilisée joue le rôle de réactif et n'est pas régénérée à l'issue de la réaction. L'une des bases les plus couramment utilisées pour réaliser l'hydrolyse basique des esters est la soude (Na^+ , HO^-)_(aq) : on parle alors de **saponification**.¹

Mécanisme de la réaction de saponification (hydrolyse basique des esters)



On constate que la réaction de saponification n'est pas réversible en raison du caractère non-réversible de la dernière étape du mécanisme. La réaction de saponification est donc une réaction totale. Malgré ce caractère quantitatif, la saponification est une réaction lente et présente, comme dans le cas de l'hydrolyse acide des esters, un caractère athermique. En travaillant à température élevée, la réaction est accélérée (par application de la loi d'ARRHÉNUS). Enfin, le milieu réactionnel est hétérogène : en effet, la soude (milieu aqueux) et l'ester (milieu organique) constituent la plupart du temps deux milieux liquides non-miscibles. Il est donc nécessaire de travailler sous vive agitation afin de permettre les échanges entre les deux phases en réalisant une émulsion.

Conditions opératoires de saponification

La réaction de saponification est totale, lente et athermique. Le milieu réactionnel est constitué d'un mélange hétérogène. Il est donc nécessaire de réaliser la saponification dans un montage à reflux pendant des durées suffisamment longues afin d'obtenir de manière quantitative le produit (savon) correspondant.

⇒ Pour s'entraîner : exercice 14.02

1. Le terme de « saponification » fait référence à la fabrication de savons, obtenus par saponification des triglycérides (triesters naturellement présents dans les graisses animales et végétales). Il s'agit de la première réaction chimique découverte et documentée : il existe des protocoles de synthèse des savons remontant aux Babyloniens, aux Sumériens et aux Égyptiens, c'est-à-dire vieux de plus de 4 500 ans (presque aussi vieux que l'invention de l'Écriture : ces protocoles sont rédigés en écritures cunéiformes ou en hiéroglyphes, et prédatent largement l'invention des alphabets!).

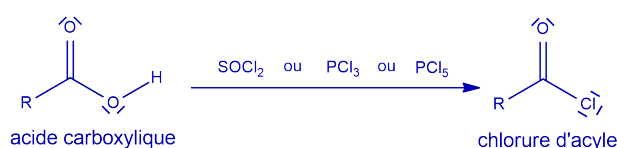
3. SYNTHÈSE DES DÉRIVÉS D'ACIDES CARBOXYLIQUES

3.1. Synthèse des chlorures d'acyle

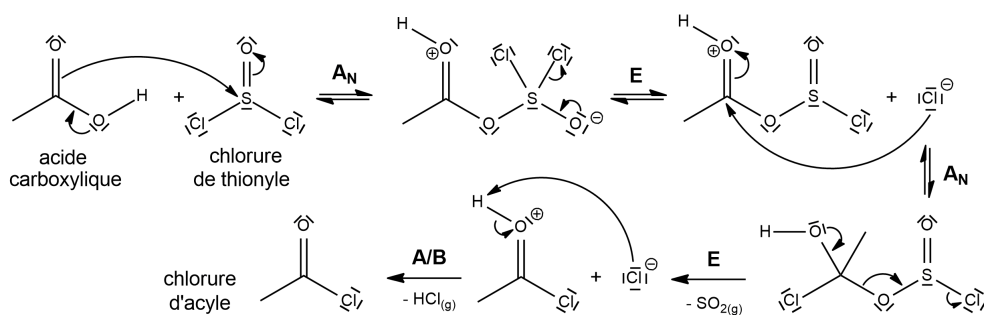
Les chlorures d'acyle RCOCl sont obtenus par **chloration** de l'acide carboxylique RCOOH correspondant au moyen d'un **agent de chloration**. On peut mentionner différents agents de chloration utilisés couramment en Chimie organique :

- ▶ le **chlorure de thionyle** SOCl_2 , qui conduit à la formation du chlorure d'acyle RCOCl , de dioxyde de soufre $\text{SO}_{2(g)}$ et de chlorure d'hydrogène $\text{HCl}_{(g)}$;
- ▶ le **trichlorure de phosphore** PCl_3 , qui conduit à la formation du chlorure d'acyle RCOCl et d'acide phosphoreux H_3PO_3 ;
- ▶ le **pentachlorure de phosphore** PCl_5 , qui conduit à la formation du chlorure d'acyle RCOCl et de trichlorure de phosphore POCl_3 et de chlorure d'hydrogène $\text{HCl}_{(g)}$;
- ▶ etc.

♥ Synthèse de chlorures d'acyle par action d'un agent de chloration

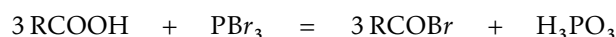


À titre d'exemple, on peut proposer un mécanisme-limite pour la formation d'un chlorure d'acyle RCOCl par action du chlorure de thionyle SOCl_2 :



Nota : il existe plusieurs mécanismes-limite permettant de rendre compte de la formation d'un chlorure d'acyle RCOCl par action du chlorure de thionyle SOCl_2 sur un acide carboxylique RCOOH .

À noter qu'il est également possible de préparer des bromures d'acyle RCOBr de manière analogue aux chlorures d'acyle RCOCl en utilisant le tribromure de phosphore PBr_3 comme agent de bromation :



La réactivité des bromures d'acyle RCOBr est similaire à celle des chlorures d'acyle RCOCl .

3.2. Synthèse des anhydrides d'acides carboxyliques

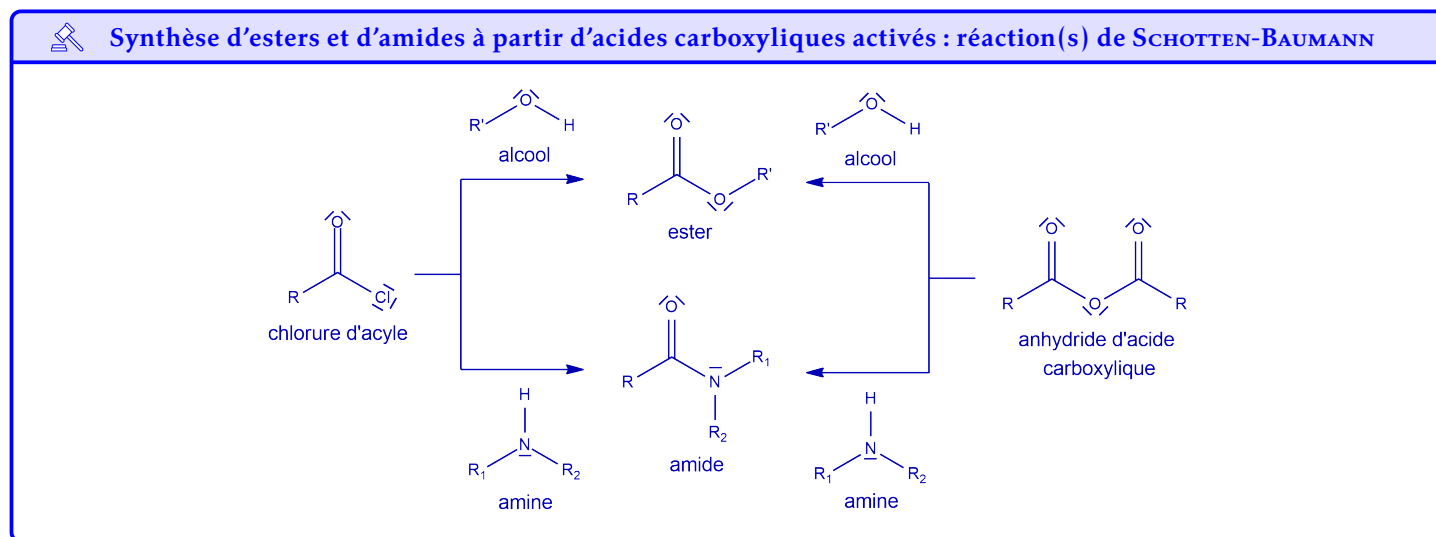
Les anhydrides d'acides carboxyliques $\text{RCOOCOR}'$ sont – en général – obtenus sous la forme d'anhydrides symétriques RCOOCOR résultant de la **déshydratation** de l'acide carboxylique parent RCOOH :



Cependant, la synthèse directe des anhydrides d'acides carboxyliques n'est pas réalisable par simple déplacement d'équilibre, cet équilibre étant très déplacé dans le sens indirect (hydrolyse de l'anhydride d'acide carboxylique). Il est donc nécessaire d'utiliser un **agent déshydratant** comme le **décaoxyde de tétraphosphore** P_4O_{10} (aussi appelé « anhydride phosphorique » ou encore « pent(a)oxyde de diphosphore » par abus de langage) afin de réaliser la synthèse directe des anhydrides d'acides carboxyliques :

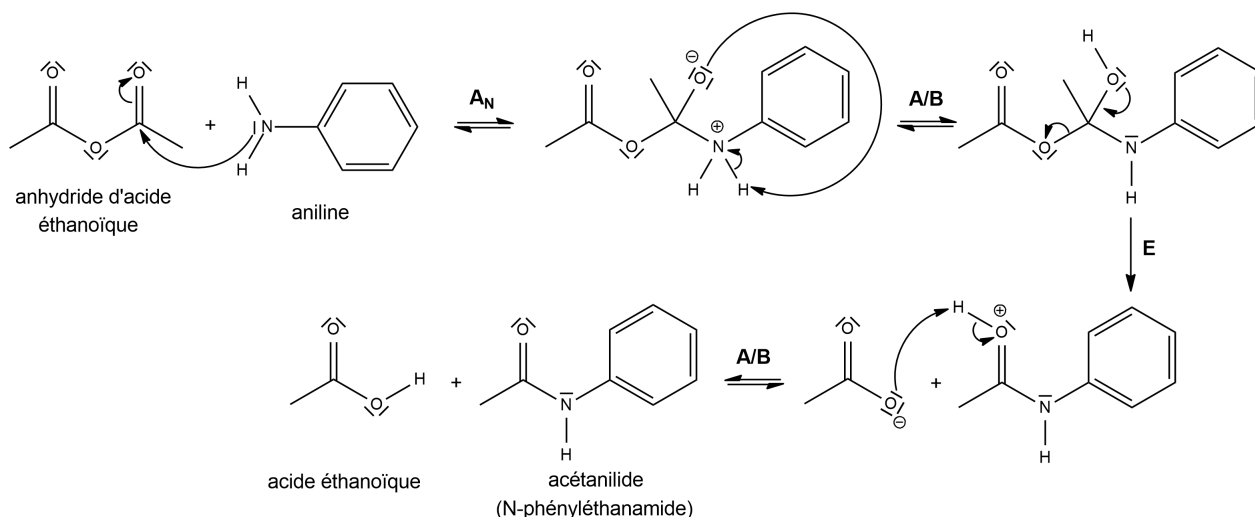
($pK_a(\text{cation ammonium} / \text{amine}) \approx 10$; $pK_a(\text{cation alkyloxonium} / \text{alcool}) \approx -2$), est protonée sous la forme d'un cation ammonium $\text{H}_2\text{N}^+\text{R}_1\text{R}_2$. Le cation ammonium $\text{H}_2\text{N}^+\text{R}_1\text{R}_2$ ainsi formé ne présente plus de propriétés nucléophiles : il ne conduit donc pas à la formation de l'amide RCONR_1R_2 par un mécanisme d'addition-élimination. Il est alors nécessaire de proposer d'autres stratégies de synthèse des amides (et des esters).

Une seconde stratégie consiste à rendre la réaction de synthèse des esters non-renversible en utilisant un acide carboxylique activé, comme par exemple un chlorure d'acyle ou un anhydride d'acide carboxylique. Cette stratégie peut également être utilisée pour réaliser la synthèse d'amides :



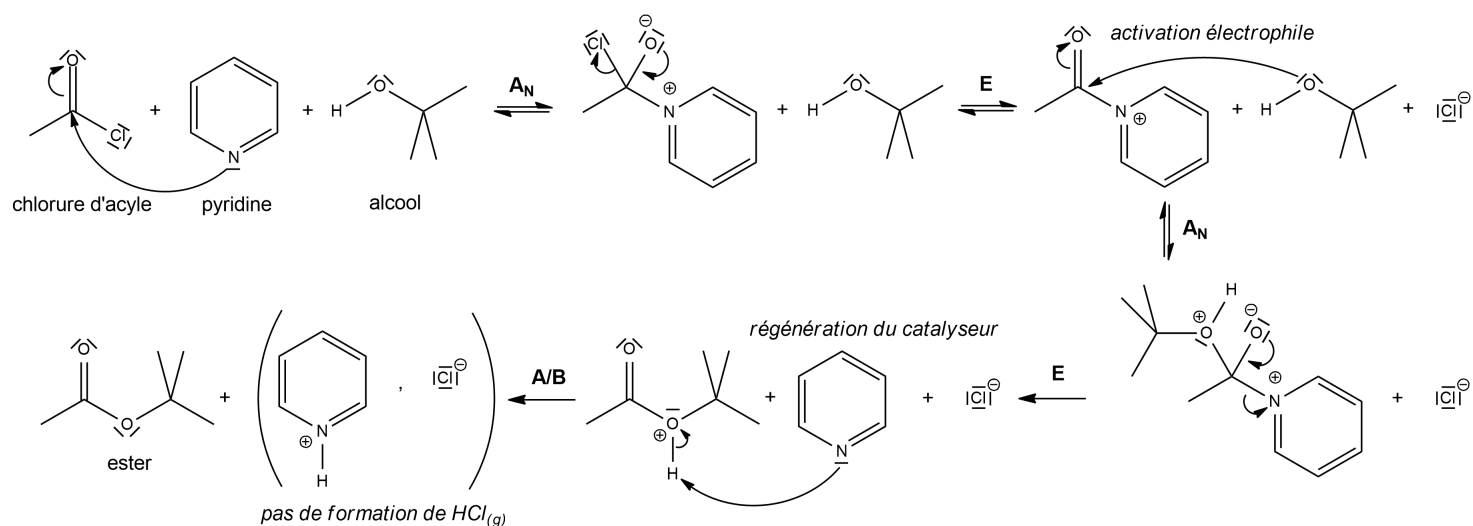
Nota : la réaction de SCHOTTEN-BAUMANN désigne historiquement la préparation d'un amide à partir du chlorure d'acyle et de l'amine correspondants, mais le terme est parfois élargi pour englober toutes les synthèses présentées ci-dessus.

On peut illustrer le mécanisme mis en jeu au cours de la réaction de SCHOTTEN-BAUMANN, par exemple sur la méthode de LUMIÈRE-BARBIER permettant de former l'acétanilide (N-phényléthanamide) à partir de l'aniline et d'anhydride d'acide éthanoïque :



La faible nucléophilie de l'anion éthanoate CH_3COO^- formé intermédiairement rend la réaction non-renversible.

La cinétique de la réaction de SCHOTTEN-BAUMANN peut être améliorée en utilisant un **catalyseur nucléophile**, comme par exemple la pyridine, permettant de renforcer l'électrophilie de l'atome de carbone de la fonction chlorure d'acyle / anhydride d'acide carboxylique :



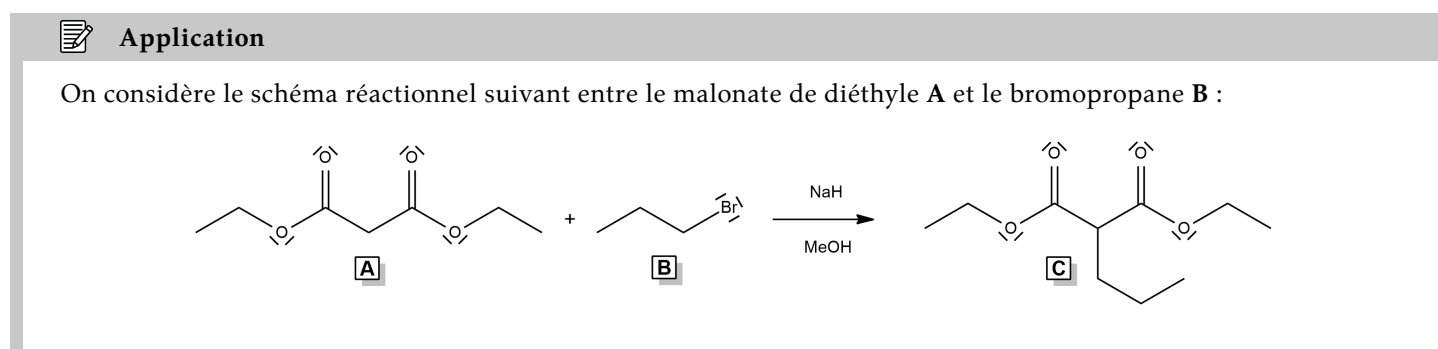
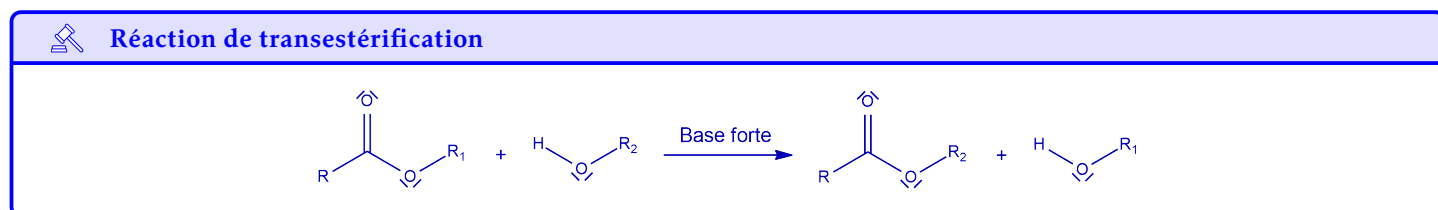
L'utilisation de la pyridine lors d'une synthèse de SCHOTTEN-BAUMANN présente ainsi un double avantage :

- ▶ la pyridine joue le rôle de catalyseur nucléophile et augmente le caractère électrophile du dérivé d'acide carboxylique ;
- ▶ la pyridine joue le rôle de base faible et permet de capter le proton libéré lors de la formation de l'ester / de l'amide (évitant ainsi la formation de chlorure d'hydrogène HCl dans le cas de la formation d'ester ou d'amide à partir d'un chlorure d'acyle).

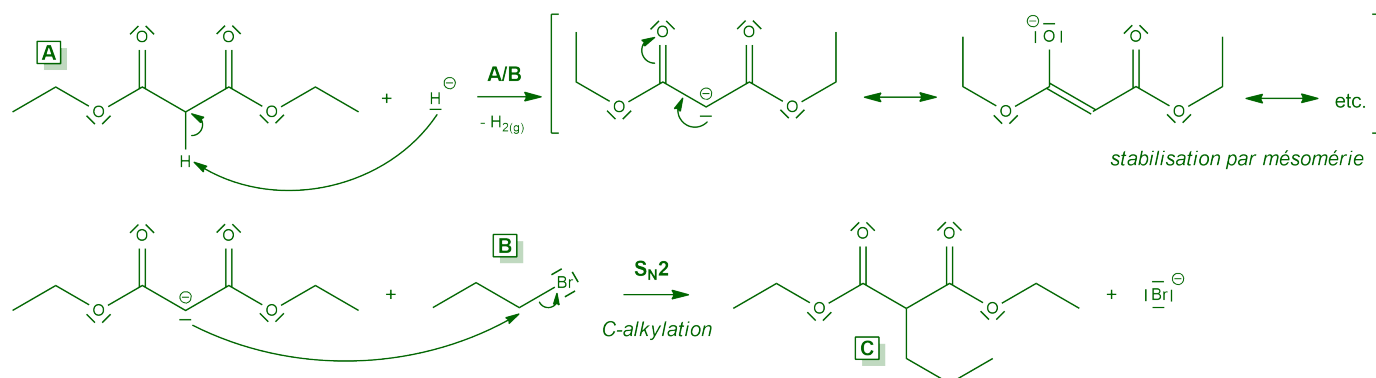
⇒ Pour s'entraîner : exercice 14.04

3.5. Réaction de transestérification

Il est également possible de former un nouvel ester à partir d'un autre ester par **réaction de transestérification** réalisée en présence d'une base forte non-nucléophile :

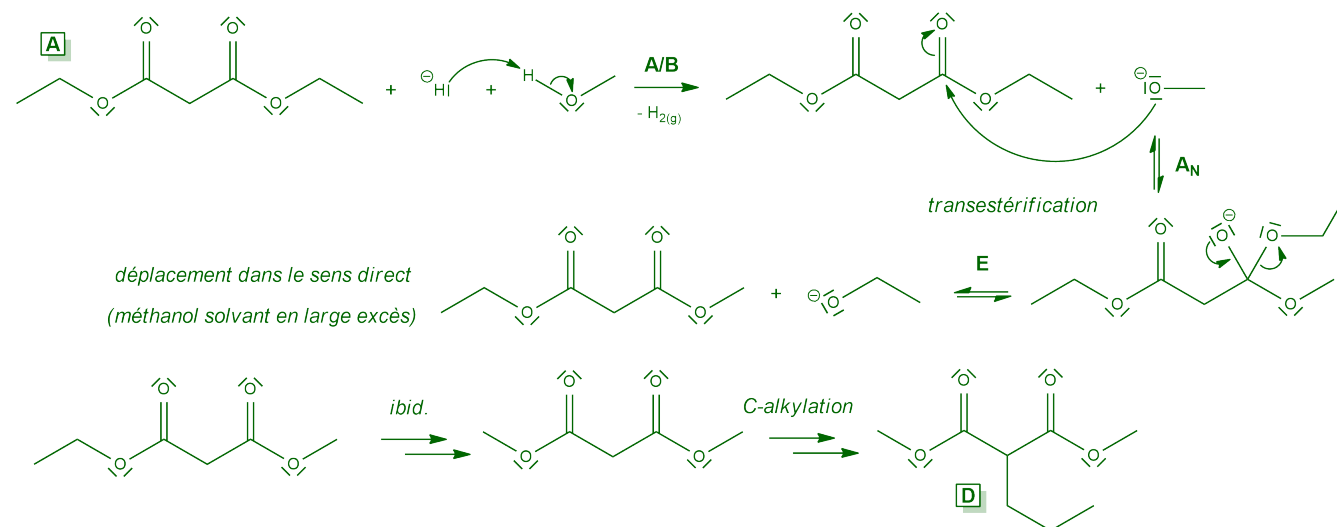
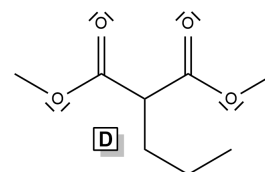


► Proposer un mécanisme pour la formation du composé C.



En pratique, on observe la formation majoritaire du composé D ci-contre en lieu et place du produit C attendu :

► Proposer une explication à la formation de ce composé, ainsi qu'un mécanisme pour cette réaction.



► Proposer une modification (simple) des conditions opératoires permettant d'empêcher la formation de ce sous-produit.

En remplaçant le solvant méthanol CH_3OH par le solvant éthanol $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$, la réaction de transestérification ne modifie plus le réactif introduit (puisqu'on remplace formellement une chaîne éthyle par une chaîne éthyle). Ces deux solvants étant très similaires (polarité, températures de changement d'état, pK_a , etc.), on ne devrait pas observer de problème particulier lors de la substitution.

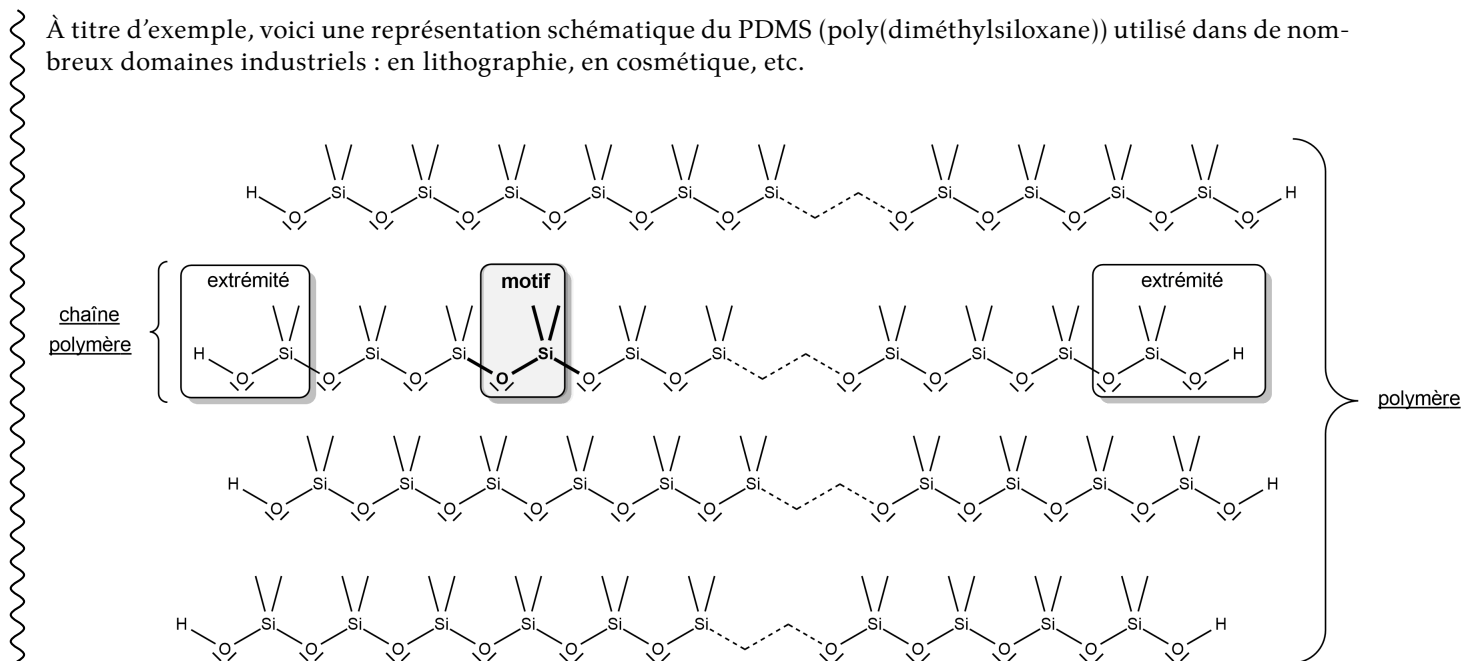
4. QUELQUES ÉLÉMENTS DE CHIMIE DES POLYMÈRES

4.1. Présentation générale des polymères

Les **polymères** sont des composés formés de **chaînes polymères** obtenues par la répétition d'un **motif**. Le nombre de répétition d'un motif au sein d'une chaîne polymère est le **degré de polymérisation** DP de cette chaîne. On considère usuellement le **degré de polymérisation moyen** $\overline{\text{DP}}$ du polymère, c'est-à-dire la moyenne des degrés de polymérisation des chaînes polymères constituant le polymère. Un polymère présente également des **extrémités**, mais le rôle de celles-ci est dans les propriétés du polymère est généralement négligeable en raison des degrés de polymérisation moyens très élevés rencontrés dans la plupart des polymères.

Nota : par abus, il n'est pas rare de parler de « polymère » aussi bien pour désigner l'objet macroscopique qu'une chaîne polymère seule.

À titre d'exemple, voici une représentation schématique du PDMS (poly(diméthylsiloxane)) utilisé dans de nombreux domaines industriels : en lithographie, en cosmétique, etc.



En raison du faible impact² des extrémités de la chaîne polymère sur les propriétés du polymère, on représente usuellement un polymère de manière simplifiée en ne tenant compte que de son motif :

Représentation (simplifiée) d'un polymère

La représentation simplifiée d'un polymère consiste à ne représenter que son motif entre parenthèses. L'indice n désigne le degré de polymérisation DP de la chaîne polymère considérée / le degré de polymérisation moyen \overline{DP} du polymère.

Un polymère est obtenu par **polymérisation** d'un **monomère**, c'est-à-dire d'un composé dont la polymérisation conduit à l'obtention du motif. On distingue deux grands mécanismes de polymérisation :

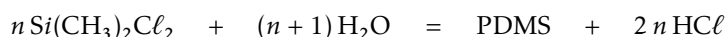
- ▶ la **polymérisation en chaîne** : après une phase d'**amorçage** (aussi appelée phase d'**initiation**) permettant de créer un site actif, ce type de mécanisme fait intervenir un cycle constitué de plusieurs actes élémentaires (phase de **propagation**) au cours duquel le monomère est consommé pour allonger la chaîne polymère d'un motif et un nouveau site actif est créé. On distingue ainsi différents types de polymérisation en chaîne selon la nature du site actif : **polymérisation anionique**, **polymérisation cationique**, ou **polymérisation radicalaire**. La polymérisation se termine lors d'une phase de consommation des sites actifs (sans que ceux-ci ne soient régénérés), appelée phase de **terminaison** ou phase de **rupture**.

Nota : une réaction en chaîne (qu'il s'agisse ou non d'une réaction de polymérisation) peut également présenter d'autres étapes : étape de transfert, étape d'inhibition, etc. qu'on ne détaillera pas ici.

- ▶ la **polymérisation par étapes** : la chaîne polymère croît selon un mécanisme par stades. Lors de l'ajout d'un monomère en bout de chaîne polymère, soit aucun sous-produit n'est formé – on parle alors de **polyaddition** ; soit un sous-produit de petite taille (molécule d'eau H_2O , d'ammoniac NH_3 , etc.) est formé – on parle alors de **polycondensation**.

2. En termes de propriétés macroscopiques, mais pas en termes de réactivité !

À titre d'exemple, le PDMS est préparé industriellement par polycondensation du diméthylchlorosilane $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{Cl}_2$ en présence d'eau H_2O selon l'équation-bilan :



4.2. Obtention de polymères par polycondensation

Plusieurs polymères utilisés à l'échelle industrielle et commerciale sont obtenus par polycondensation et sont formés de motifs présentant des fonctions dérivées d'acides carboxyliques. Parmi ceux-ci, on peut citer :

- ▶ les **polyesters**, comme par exemple le PET (poly(téréphtalate d'éthylène)) utilisé pour la fabrication de bouteilles d'eau, le PLA (acide polylactique) utilisé pour la fabrication d'emballages biodégradables, etc. Ces polyesters peuvent (par exemple) être obtenus par polycondensation d'un diol avec un diacide carboxylique (activé) :

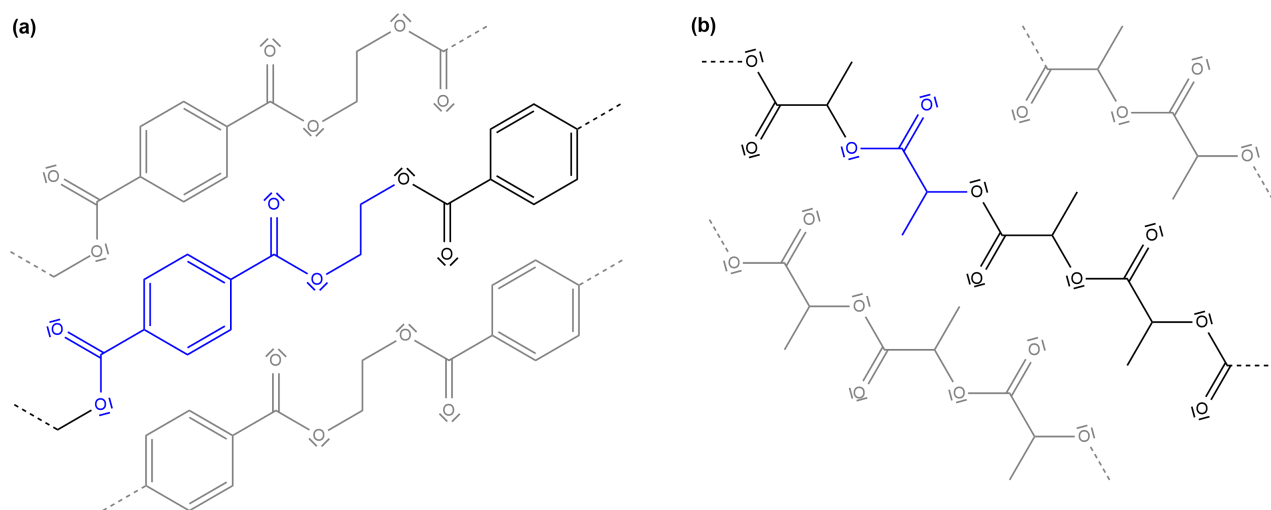
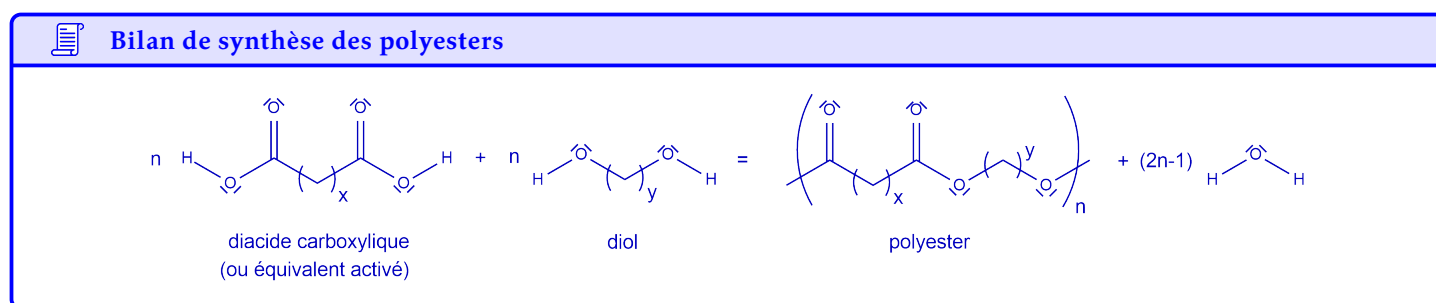
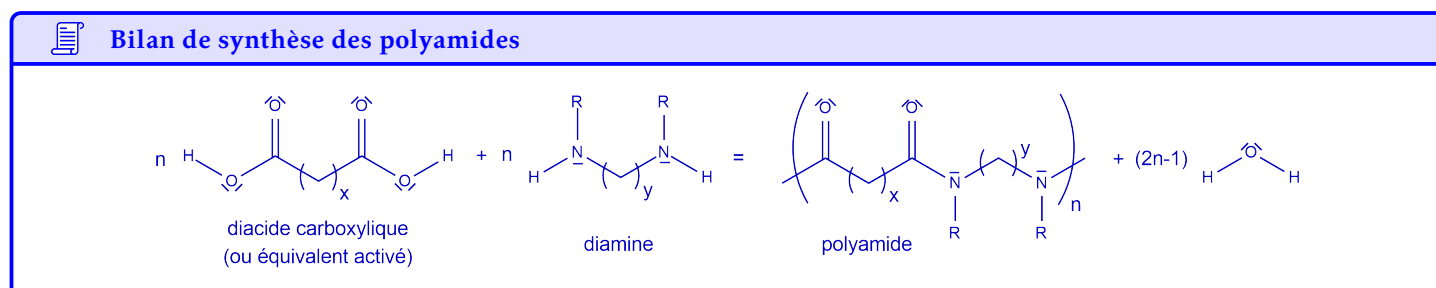


Fig. 1 – (a) structure du PET; (b) structure du PLA

- ▶ les **polyamides**, comme par exemple le Nylon (PA 6.6) utilisé comme fibre textile, le Kevlar (PPD-T) utilisé pour la confection des gilets pare-balles, etc. Ces polyamides peuvent (par exemple) être obtenus par polycondensation d'une diamine avec un diacide carboxylique (activé) :



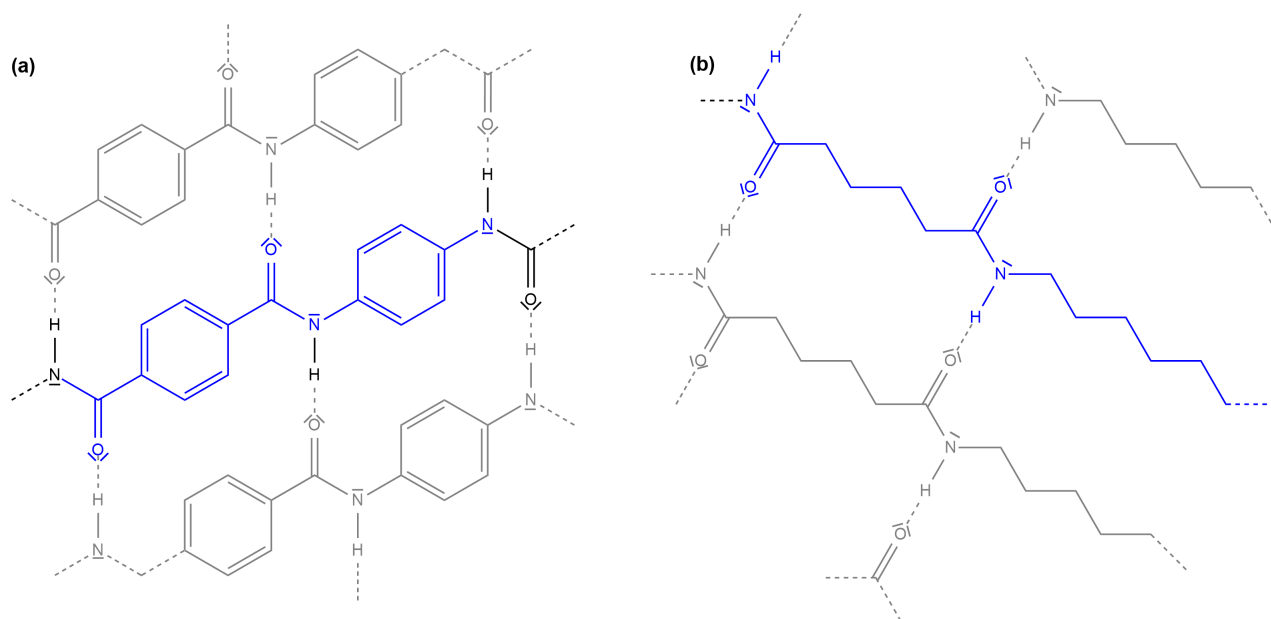
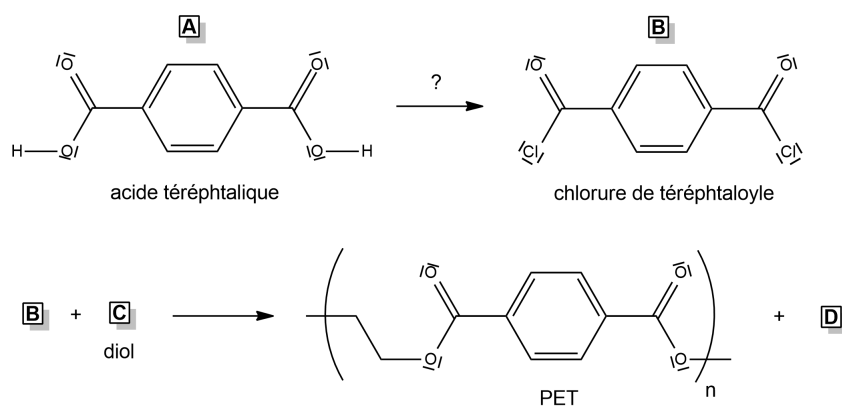


Fig. 2 – (a) structure du Kevlar; (b) structure du Nylon « 6.6 »

Application

Au laboratoire, le PET peut être synthétisé à partir de l'acide téréphtalique **A** selon le schéma suivant :



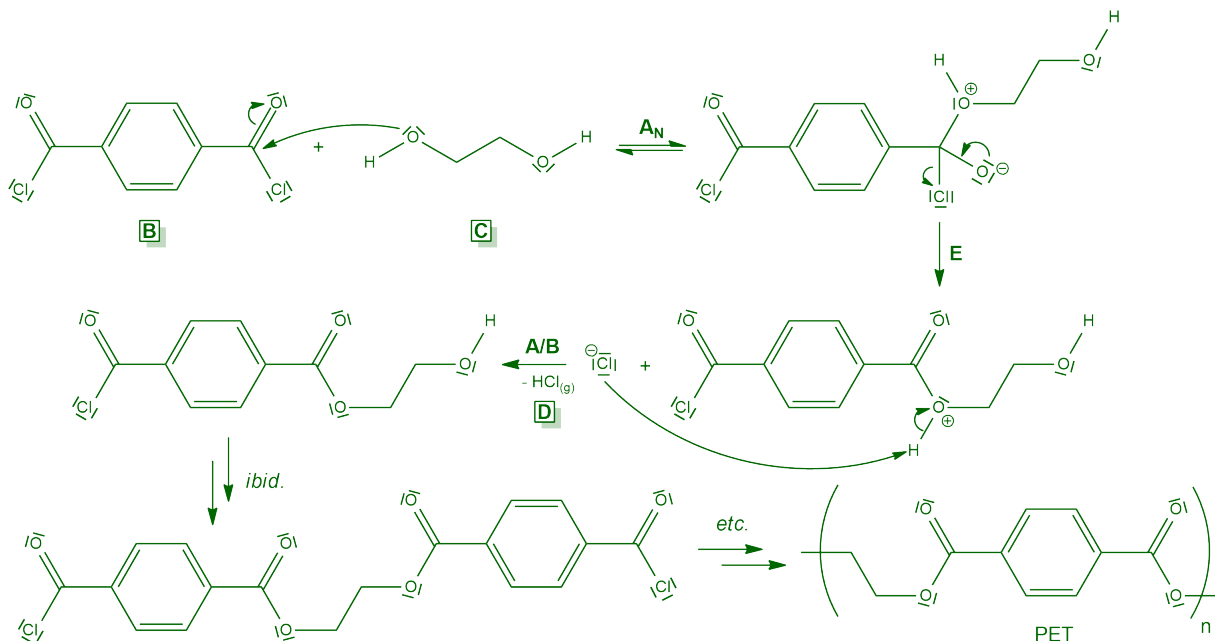
► Proposer un réactif permettant de transformer l'acide téréphtalique **A** en chlorure de téréphtaloyle **B**.

On peut utiliser un agent de chloration comme le chlorure de thionyle SOCl_2 , le trichlorure de phosphore PCl_3 , ou encore le pentachlorure de phosphore PCl_5 .

► Quelle est la nature de la réaction mise en jeu lors de l'étape $\text{B} + \text{C} \rightarrow \text{PET} + \text{D}$? Préciser la nature des composés **C** et **D**.

La réaction $\text{B} + \text{C} \rightarrow \text{PET} + \text{D}$ est une réaction d'estérification. Le composé **C** est l'éthane-1,2-diol $\text{HO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$ et le composé **D** est le chlorure d'hydrogène HCl .

► Proposer un mécanisme pour l'étape $B + C \rightarrow PET + D$.



⇒ Pour s'entraîner : exercice 14.05

5. QUELQUES ÉLÉMENTS INTRODUCTIFS À LA CHIMIE DES PEPTIDES

Les acides carboxyliques et les amides jouent également un rôle central dans la Chimie du Vivant. En effet, la Chimie du Vivant est construite autour de quelques « briques » de base assemblées sous la forme de **macromolécules** jouant un rôle essentiel dans l'organisme. Parmi celles-ci, on peut citer :

- les **nucléotides** (à noyau purique ou à noyau pyrimidique) ou « bases azotées » (A, G, T, C, U), constituant le système d'encodage de l'ADN (acide désoxyribonucléique) et de l'ARN (acide ribonucléique) :

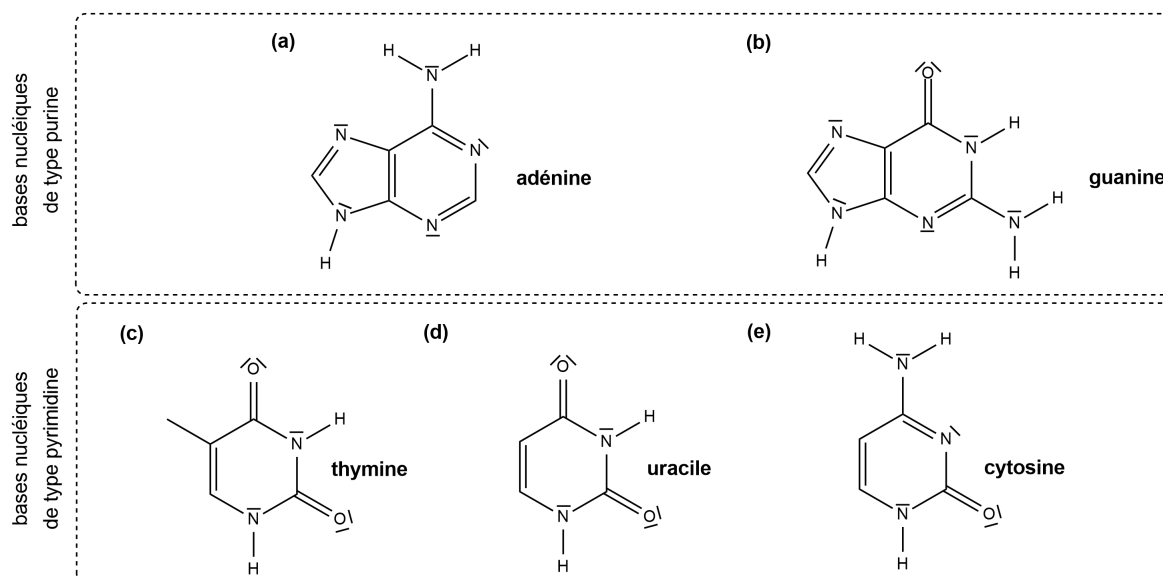


Fig. 3 – les nucléotides formant le système d'encodage de l'ADN et de l'ARN : (a) adénine (A); (b) guanine (G); (c) thymine (T, propre à l'ADN); (d) uracile (U, propre à l'ARN); (e) cytosine (C)

- les **oses** (« sucres ») jouant un rôle essentiel dans le mécanisme de glycolyse (source métabolique de pyruvate, lui-même impliqué dans le mécanisme de respiration cellulaire, ou cycle de KRÉBS) et dans la constitution de l'ADN (nucléosides);

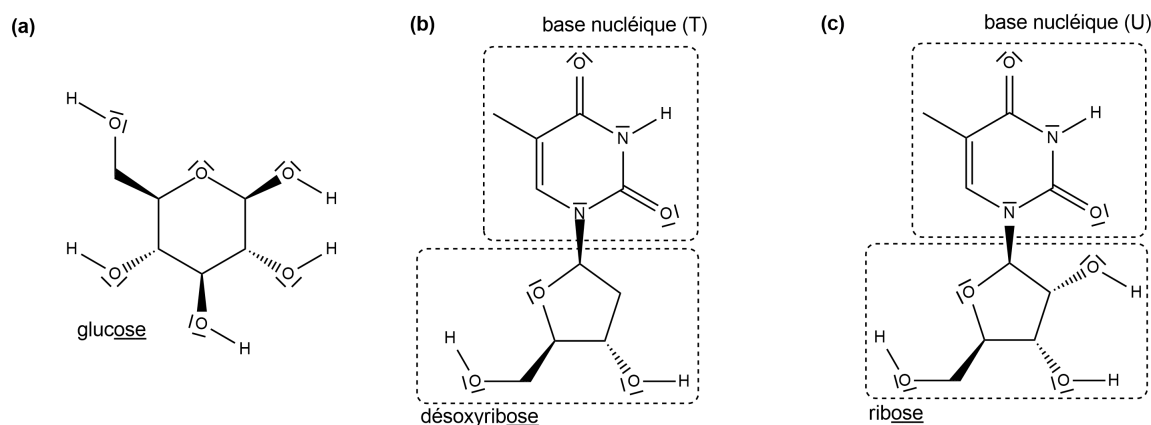


Fig. 4 – mise en évidence du rôle de quelques oses dans le vivant : (a) β -D-glucopyranose (intervenant dans la glycose); (b) thymidine (exemple de désoxyribonucléoside intervenant dans l'ADN); (c) uridine (exemple de ribonucléoside intervenant dans l'ADN)

► les **acides aminés** à la base des protéines.

Les **acides aminés protéinogènes** forment une famille de 21 (ou de 22, selon la manière de compter),³ acides α -aminés utilisés par le Vivant.

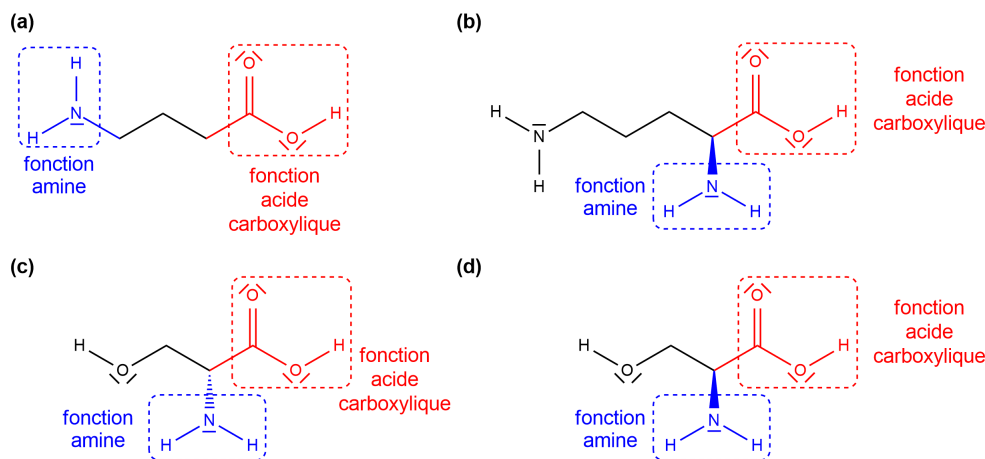


Fig. 5 – quelques exemples d'acides aminés : (a) acide γ -aminobutyrique (acide 4-aminobutanoïque), non-protéinogène; (b) L-ornithine (acide (+)-(S)-2,5-diaminopentanoïque), non-protéinogène; (c) D-sérine (acide (+)-(R)-2-amino-3-hydroxypropanoïque), non-protéinogène; (d) L-sérine (acide (-)-(S)-2-amino-3-hydroxypropanoïque), protéinogène

Ces acides aminés présentent tous une même structure de stéréochimie bien définie, et se différencient par leur **chaîne latérale**.

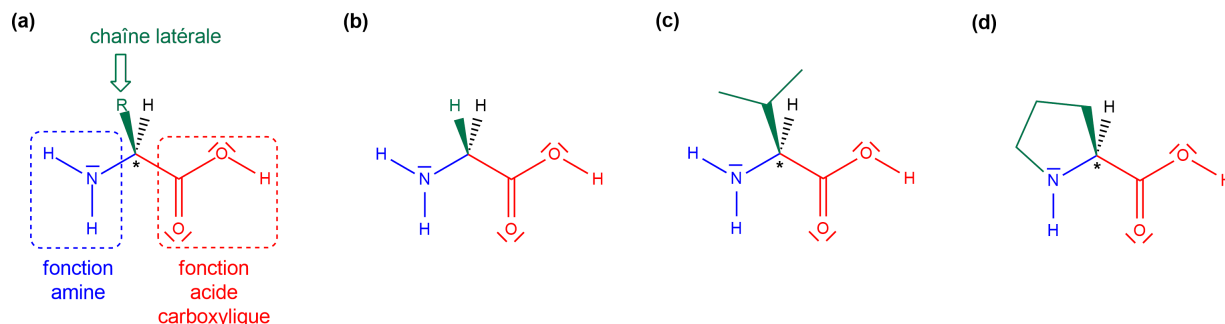


Fig. 6 – quelques acides aminés protéinogènes : (a) structure générale d'un acide aminé protéinogène; (b) glycine (Gly); (c) L-valine (Val) (d) L-proline (Pro)

3. Selon que l'on tienne compte ou non de la pyrrolysine, qu'on ne retrouve que chez les archées.

Lors de l'étape de **traduction génétique** se déroulant dans les ribosomes, ces acides aminés subissent une réaction de condensation (par déshydratation) pour conduire à la formation de **liaisons peptidiques** (c'est-à-dire de fonctions amide). Les polyamides ainsi formés sont appelés des **peptides** : les chaînes (poly)peptidiques sont des biopolymères caractérisés par l'enchaînement des **résidus** (monomères issus des acides aminés ayant servi à la formation du peptide).

L'assemblage, le repliement, et la modification post-traductionnelle des chaînes peptidiques conduit à la formation des **protéines**. Les protéines jouent différents rôle dans le fonctionnement de l'organisme : catalyse enzymatique, transport, rôle structural, transmission de signaux, etc.

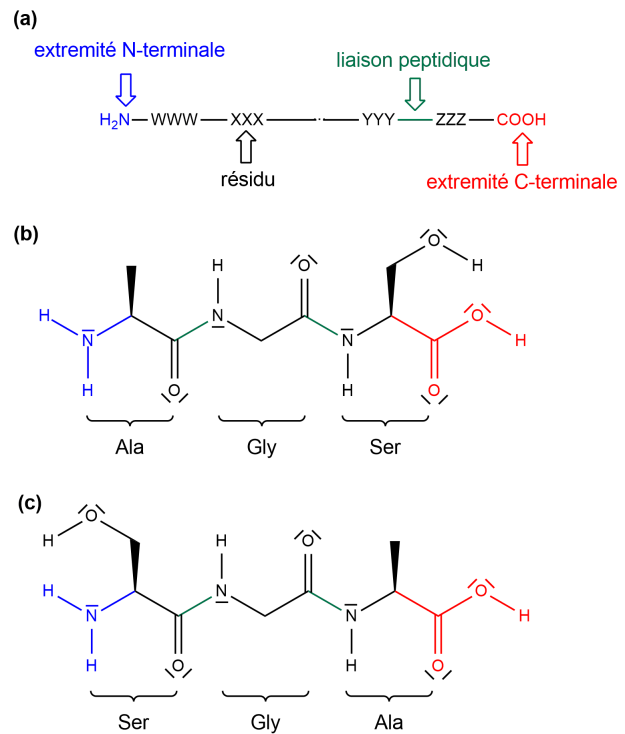


Fig. 7 – exemples d'(oligo)peptides : (a) structure générale d'un peptide ; (b) représentation topologique du tripeptide Ala-Gly-Ser ; (c) représentation topologique du tripeptide Ser-Gly-Ala

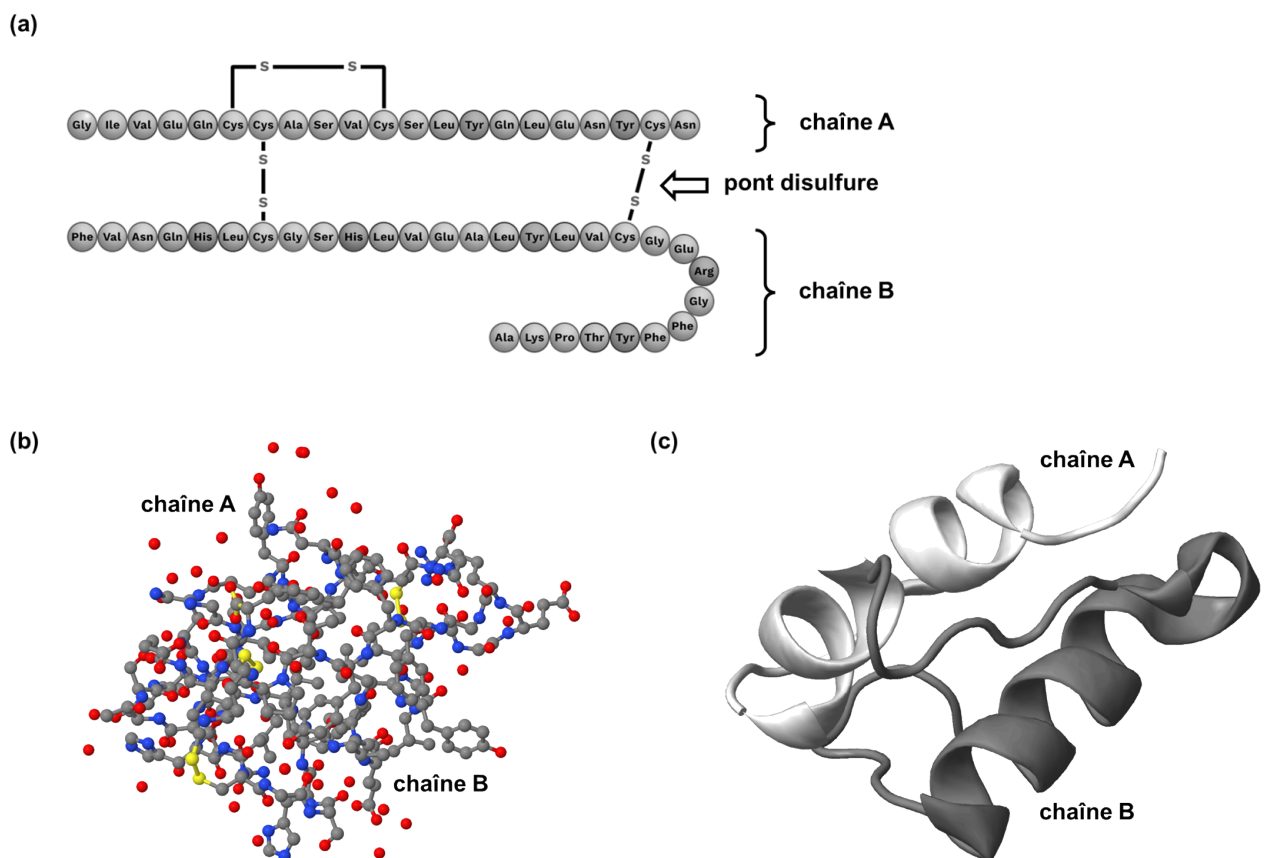
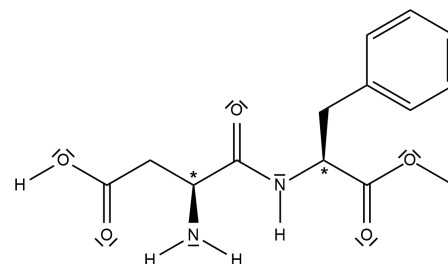


Fig. 8 – exemple de protéine : l'insuline $C_{257}H_{383}N_{65}O_{77}S_6$, constituée de deux chaînes (poly)peptidiques comptant respectivement 21 et 30 résidus d'acides aminés ; (a) structure schématique ; (b) structure « boules-et-bâtons » (les atomes d'hydrogène sont omis dans un souci de clarté – structure en couleur disponible en ligne : C : noir, N : bleu, O : rouge, S : jaune) ; (c) représentation simplifiée en « modèle ruban »

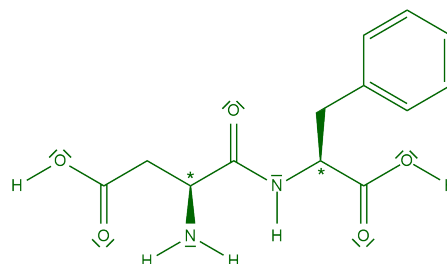
Application

L'aspartame est un édulcorant de synthèse découvert en 1965 par SCHLATTER. Il s'agit d'un dipeptide fonctionnalisé dont la structure est fournie ci-contre. La synthèse historique de l'aspartame est une synthèse multi-étapes constituée de 7 étapes, pour un rendement total de 50 % environ. Cette synthèse est aujourd'hui remplacée par une synthèse enzymatique reposant sur l'utilisation de la thermolysine, une enzyme d'origine bactérienne (*Bacillus thermoproteolyticus*), permettant ainsi d'atteindre un rendement de 99,99 %.



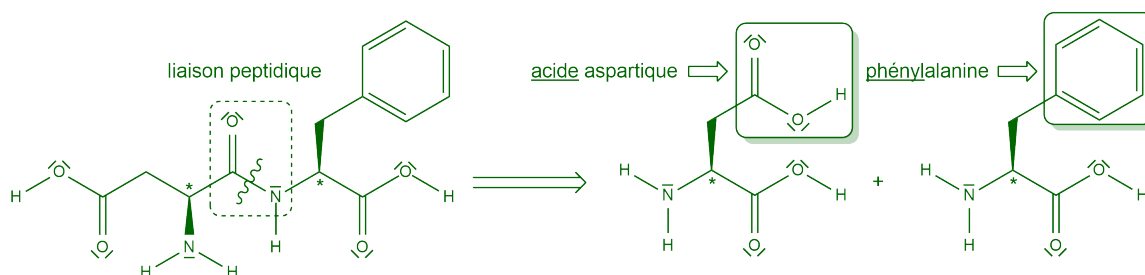
► Quel est la « fonctionnalisation » mentionnée dans le texte introductif? Représenter le dipeptide non-fonctionnalisé correspondant à l'aspartame (en respectant la stéréochimie des centres stéréogènes).

On constate qu'un fonction acide carboxylique a été transformée en fonction ester. Le dipeptide correspondant est donc :



Les deux acides aminés impliqués dans la synthèse de l'aspartame sont l'acide aspartique (donnant son nom à l'aspartame) et la phénylalanine.

► Identifier la structure de ces deux acides aminés en s'appuyant sur la structure du dipeptide non-fonctionnalisé correspondant à l'aspartame (en respectant la stéréochimie des centres stéréogènes).



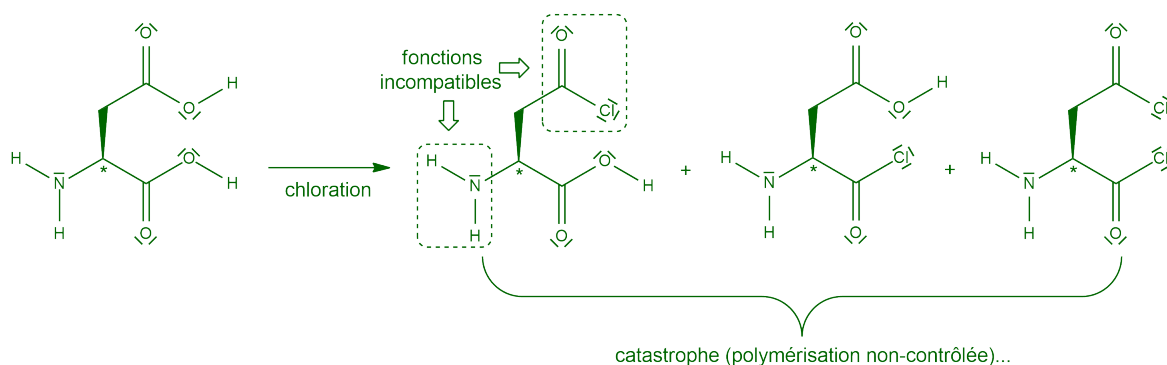
► Est-il possible d'obtenir directement le dipeptide non-fonctionnalisé correspondant à l'aspartame en faisant réagir l'acide aspartique et la phénylalanine en réaction *one-pot* (mélange des deux réactifs dans un même milieu réactionnel)? Justifier.

La synthèse directe d'un amide par réaction entre un acide carboxylique et une amine (sans aucune activation) n'est pas possible. En mélangeant directement les deux précurseurs, on n'aboutit donc pas au dipeptide attendu.

On commence par réaliser la fonctionnalisation de la phénylalanine mentionnée dans le texte introductif. L'acide aspartique est activé sous la forme de chlorure d'acyle. Les espèces ainsi obtenues sont ensuite mélangées afin de réaliser la synthèse de l'aspartame.

► Cette stratégie est-elle viable? Préciser le(s) sous-produit(s) obtenu(s) lors de la mise en œuvre de cette approche.

L'activation de l'acide aspartique conduit *a priori* à un ensemble de sous-produits de manière parfaitement non-contrôlée :



Cette idée est catastrophique...

► En déduire une explication probable au nombre important d'étapes qui constituent la synthèse historique de l'aspartame.

La synthèse historique de l'aspartame nécessite un ensemble d'étapes de protection / déprotection contrôlées de manière à ne permettre que la réaction entre le groupement carboxyle de l'acide aspartique et le groupement amine de la phénylalanine, ce qui explique la complexité de cette synthèse.

⇒ Pour s'entraîner : exercice 14.06

À L'ISSUE DE CE COURS ➡

À l'issue de ce cours, je suis capable :

- de présenter le mécanisme-limite d'addition-élimination d'un nucléophile sur un carbonyle insaturé ;
- de reconnaître les différentes familles dérivées des acides carboxyliques : esters, amides, chlorures d'acyle, anhydrides d'acides carboxyliques ;
- de comparer la réactivité des différents dérivés d'acides carboxyliques ;
- de proposer un mécanisme d'hydrolyse acide d'un dérivé d'acide carboxylique, de proposer un mécanisme d'hydrolyse basique d'un dérivé d'acide carboxylique ;
- de proposer des conditions opératoires permettant de réaliser l'hydrolyse acide d'un ester, permettant de réaliser la saponification d'un ester ;
- de proposer des agents de chloration permettant la synthèse de chlorures d'acyle à partir de l'acide carboxylique correspondant, de proposer des agents de déshydratation permettant la synthèse d'anhydrides d'acides carboxyliques (symétriques) à partir de l'acide carboxylique correspondant ;
- de présenter la réaction de FISCHER, de préciser les conditions opératoires associées, et d'en proposer un mécanisme ;
- de présenter la réaction de SCHOTTEN-BAUMANN, de préciser les conditions opératoires associées, et d'en proposer un mécanisme ;
- de présenter la réaction de transestérification, de préciser les conditions opératoires associées, et d'en proposer un mécanisme ;
- d'expliquer les notions de motif, de chaîne polymère, de polymère, de degré de polymérisation (moyen) ;
- de représenter un polymère à partir de son motif ;
- de présenter la synthèse par polycondensation des polyesters, des polyamides ;
- d'expliquer les notions d'acide aminé, d'acide aminé protéinogène, de chaîne latérale, de résidu, de liaison peptidique, de peptide et de protéine ;
- de discuter les problèmes de sélectivité liés à la synthèse de peptides.

Version corrigée de ce document :

