

Chapitre 11

Addition nucléophile suivie d'élimination

I Réactivité des dérivés d'acide

I.1 Structure et nomenclature

Les acides carboxyliques sont des composés organiques de formule générale :

Certains de ces acides carboxyliques sont d'origine naturelle, ainsi dans certains ouvrages, la nomenclature usuelle peut varier, par exemple :

Structure	Nom IUPAC	Nom courant	Source naturelle
HCOOH	Acide méthanoïque	Acide formique	Fourmis
CH ₃ COOH	Acide éthanoïque	Acide acétique	Vinaigre

Par définition, un dérivé d'acide est un composé qui conduit à un acide carboxylique par hydrolyse (ou un ion carboxylate selon le pH).

Il existe ainsi cinq familles de dérivés d'acides :

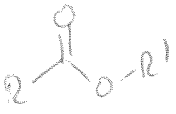
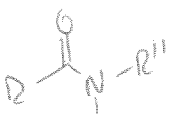
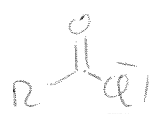
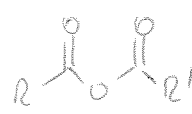
				
ester	amide	chlorure d'acyle	anhydride d'acide	nitrile

TABLEAU 11.1 – Famille de dérivés d'acide

I.2 Addition nucléophile ...

Dans ce chapitre, nous allons nous intéresser à l'effet du groupe Z sur les additions nucléophiles subies par le carbone du carbonyle.



FIGURE 11.1 – Addition nucléophile sur un dérivé d'acide

Pour déterminer l'influence de Z sur l'électrophilie du carbone, nous pouvons nous intéresser à l'énergie de l'orbitale la plus basse vacante (BV) :

Famille	Chlorure d'acyle	Anhydride d'acide	Acide ^{carboxylique} chlorhydrique	Ester	Amide
Exemple					
E(BV) (eV)	0.194	0.286	0.975	1.103	1.631

TABLEAU 11.2 – Énergies des BV des dérivés d'acide

Pour les nitriles, c'est encore plus haut que les amides. *Source : Orbimol.*

La réaction est d'autant plus rapide que la BV est basse en énergie, donc le chlorure d'acyle et l'anhydride d'acide sont très réactifs, contrairement aux esters et aux amides.

I.3 ... suivies d'éliminations



FIGURE 11.2 – Mécanisme d'addition nucléophile suivie d'élimination sur un dérivé d'acide

Remarque : L'emploi de doubles flèches pour chacune des étapes vient du fait que le groupe partant Z^- peut également jouer le rôle de nucléophile.

Il est observé expérimentalement que **l'aptitude nucléofuge augmente quand le groupe partant est une base de plus en plus faible**. Ceci peut se comprendre dans le sens où une base est d'autant plus faible qu'elle est stable, et qu'un groupe part d'autant plus facilement qu'il est stable.

Couple	HCl/Cl ⁻	RCO ₂ H/RCO ₂ ⁻	H ₂ O/HO ⁻	ROH/RO ⁻	NH ₃ /NH ₂ ⁻
pK _A	acide fort (-5.9)	4 à 5	14	16 à 18	33

TABLEAU 11.3 – Basicité des groupes partants

Application :

Est-il possible de former $H_3C-COCl$ par dissolution de NaCl dans du vinaigre ?

Non, car Cl^- est un moins bon nucléophile que HO^- .

si $H_3C-COCl$ était formé, il serait hydrolysé instantanément.

I.4 Activation du groupe carboxyle

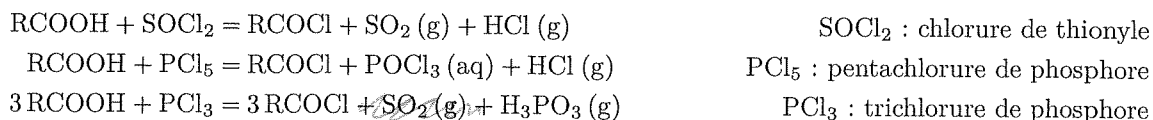
Pour activer un groupe carboxyle, il faut rendre son carbone plus déficitaire en électron afin qu'un nucléophile soit attiré par lui.

I.4.a Activation ex situ

Principe : On forme par une première expérience un composé plus réactif que l'acide carboxylique, puis on le fera réagir avec notre molécule d'intérêt dans une seconde étape.

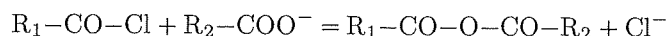
α) **Obtention d'un chlorure d'acyle** : Il faut utiliser un agent chlorant comme SOCl_2 , PCl_5 ou PCl_3 .

Réactions (HP) :



β) **Obtention d'un anhydride d'acide** :

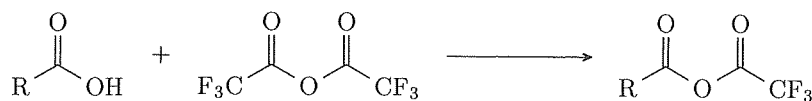
— (Cas le plus courant) Réaction entre l'ion carboxylate et un chlorure d'acyle :



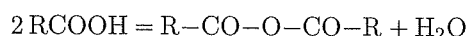
Exemple : cf plus tard l'estérification de Yamaguchi

— (Rare) Par réaction avec un autre anhydride d'acide : un acide carboxylique réagit avec un anhydride d'acide afin de se transformer en anhydride d'acide. Un anhydride d'acide souvent utilisé est le TFAA (anhydride trifluoroéthanoïque)

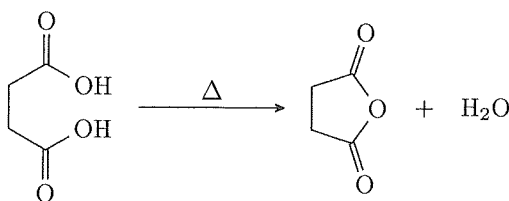
Exemple :



— (Très rare) Condensation des anhydrides d'acide : En chauffant fort et en présence d'un déshydratant, on peut réaliser la réaction suivante :



Exemple :



I.4.b Activation in situ

Principe : L'activation se fait en même temps que la réaction avec notre molécule d'intérêt.

α) **Par protonation** : On utilise le fait que l'acide carboxylique est aussi une base grâce aux doublets non liants de ses atomes d'oxygène ($\text{pK}_\text{A} = -6$, base très faible) :

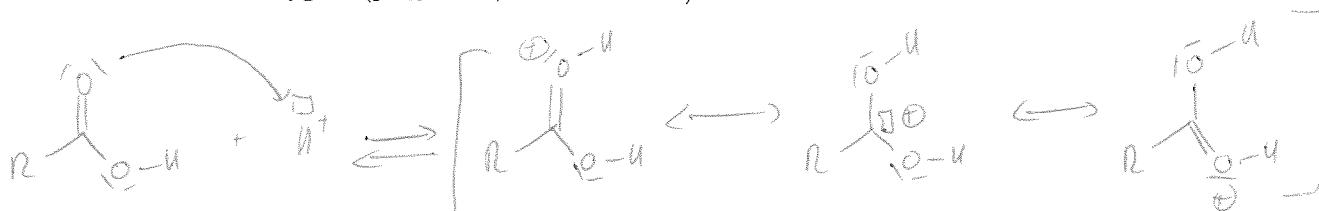


FIGURE 11.3 – Activation par protonation d'un acide carboxylique

Dans une de ses formes mésomères, on a une charge + sur le carbone : le cation obtenu est donc beaucoup plus réactif que l'acide. Il est formé en très petite quantité, mais il réagit beaucoup plus vite que l'acide carboxylique avec le nucléophile, il y a donc déplacement d'équilibre continu.

I.4.c Activation in vivo

Principe : Dans les systèmes biologiques, les enzymes catalysent les réaction par de diverses méthodes.

Exemple (juste pour montrer le principe) :

La coenzyme A est une molécule organique de nature non protéique nécessaire à l'activité d'une enzyme de nature protéique.

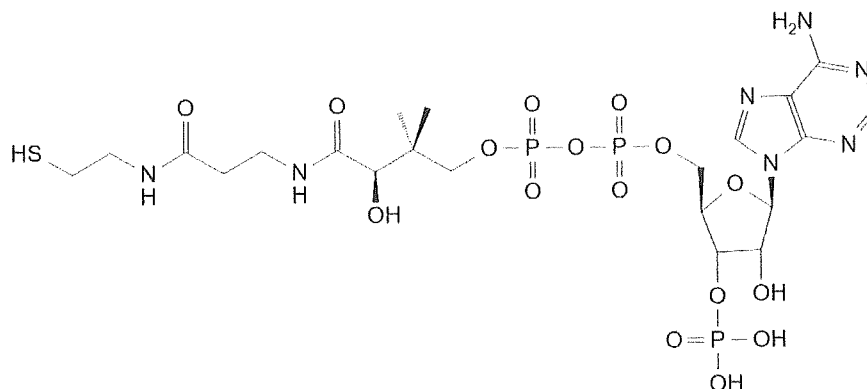
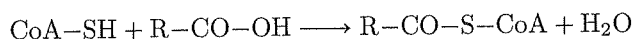


FIGURE 11.4 – Structure de la coenzyme A (CoA-SH)

La coenzyme A, notée CoA-SH, intervient grâce à sa fonction thiol (-SH) :



La fonction thioester formée est plus électrophile qu'un ester puisque le groupe R-S^- est un meilleur groupe partant que R-O^- (pK_A aux alentours de 10-11 pour un thiol alors que 16-18 pour un alcool).

II Synthèse des esters

II.1 Estérification de Fischer

Bilan :

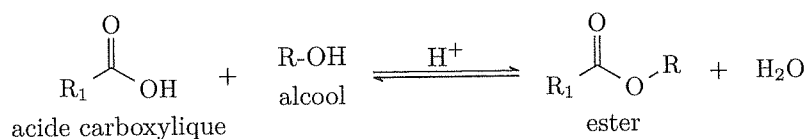
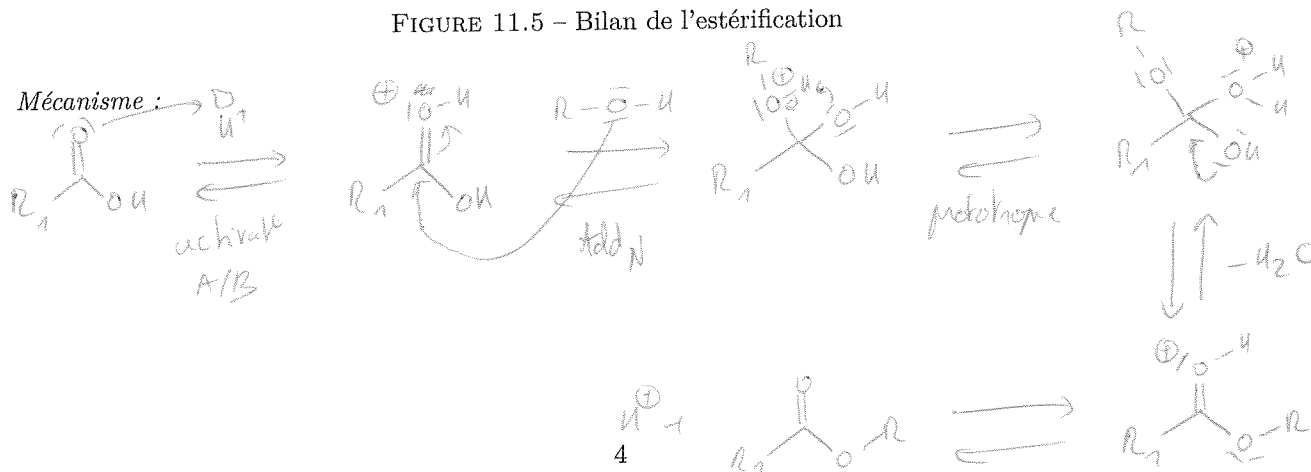


FIGURE 11.5 – Bilan de l'estérification



Remarques :

- La réaction est équilibrée, **la présence de doubles flèches est cruciale**.
- L'estérification fonctionne très peu pour un alcool tertiaire à cause de l'encombrement stérique.
- Aspect thermodynamique : Comme on casse les mêmes liaisons qu'on forme donc la réaction est quasiment athermique. Le rendement de la réaction ne dépend quasiment pas de la température. Le rendement ne dépend alors que des proportions initiales des réactifs.
- Aspect cinétique : La réaction est très lente. On chauffe pour accélérer la réaction. ET on utilise un catalyseur, ici H^+ , apporté par l'APTS (le plus couramment) ou H_2SO_4 .

Pour améliorer le rendement, on peut soit mettre en excès l'un des réactifs (souvent l'alcool car souvent le moins cher), ou on peut utiliser un **Dean-Stark** !

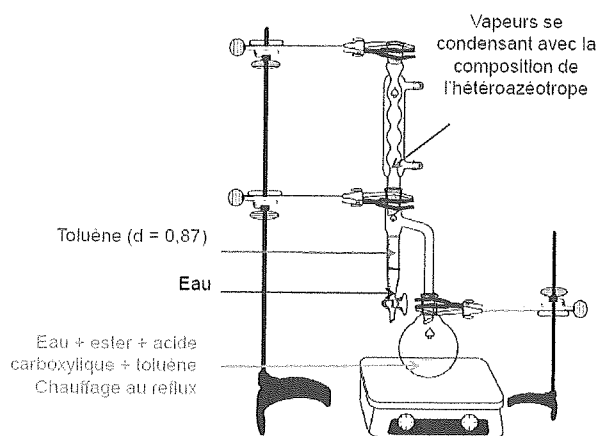


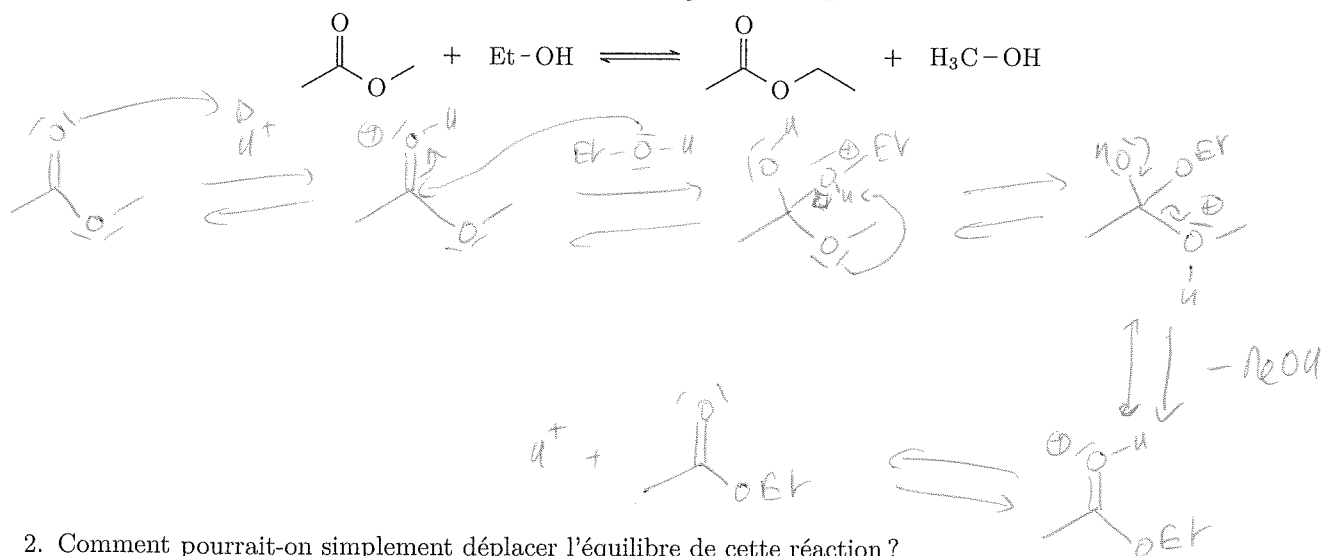
FIGURE 11.6 – Montage de Dean-Stark

II.2 Transestérification

Principe : On change d'ester, d'où le nom transestérification.

Exemple : (d'après Mines-Ponts PC 2002)

1. Proposer un mécanisme pour la réaction suivante, en milieu acide :



2. Comment pourrait-on simplement déplacer l'équilibre de cette réaction ?

distillat° du méthanol
fractionnée.

II.3 Préparation d'un ester à partir d'un chlorure d'acyle

Exemple de l'estérification de Yamaguchi :

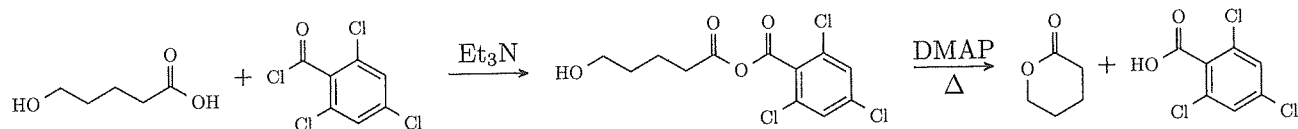
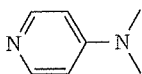
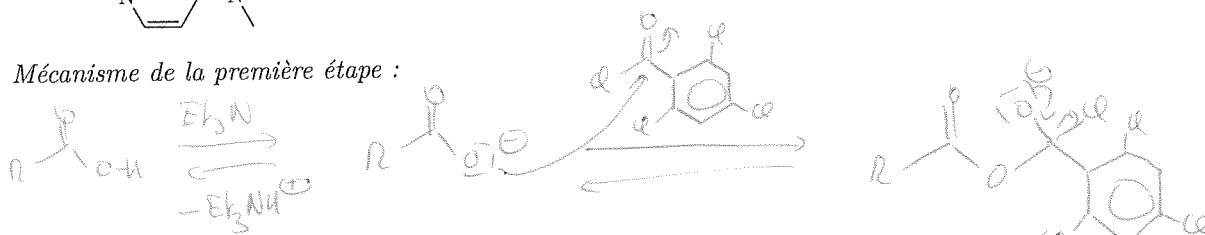


FIGURE 11.7 – Estérification de Yamaguchi

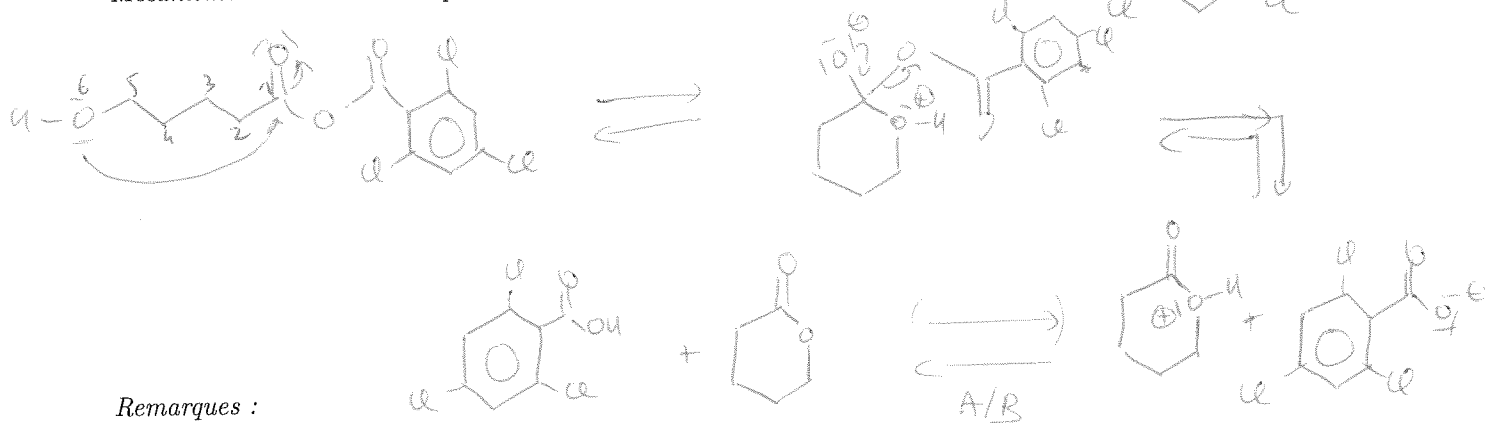
DMAP :



Mécanisme de la première étape :



Mécanisme de la seconde étape :



Remarques :

- On forme un ester cyclique, appelé lactone.
- Le rôle de Et_3N est assez simple : cette molécule joue le rôle de base afin d'éviter la formation de HCl qui est un gaz irritant.
- Le rôle de DMAP est souvent oublié, car il a un rôle catalytique : le DMAP réagit avec l'anhydride d'acide via son atome d'azote cyclique (c'est celui qui n'intervient pas dans la mésomérie) selon un mécanisme d'AE. Puis l'alcool vient faire une AE sur ce nouveau composé, régénérant ainsi DMAP.
- Cette réaction est totale et rapide. Elle est donc à privilégier par rapport à la synthèse d'esters à partir d'acides carboxyliques. L'inconvénient majeur est qu'il faut manipuler des chlorures d'acyles qui sont très réactifs (notamment avec l'eau).

III Synthèse des amides

III.1 Un gros problème

La voie de synthèse directe par réaction entre l'acide carboxylique et l'amine est à proscrire en raison de la réaction acido-basique qui se produit entre les deux espèces (pK_A (amine) $\simeq 9$ et pK_A (acide carboxylique) $\simeq 5$) :



FIGURE 11.8 – Réaction acido-basique entre un acide carboxylique et une amine

Dans ces conditions l'amine n'est plus du tout nucléophile et le carboxylate devient encore moins électrophile : aucune réaction d'amidification ne se produit.

Remarque : En pratique (utilisé dans l'industrie), cette réaction peut se produire à très haute température, car l'équilibre acide-base est déplacé dans le sens inverse (car K_A dépend de T).

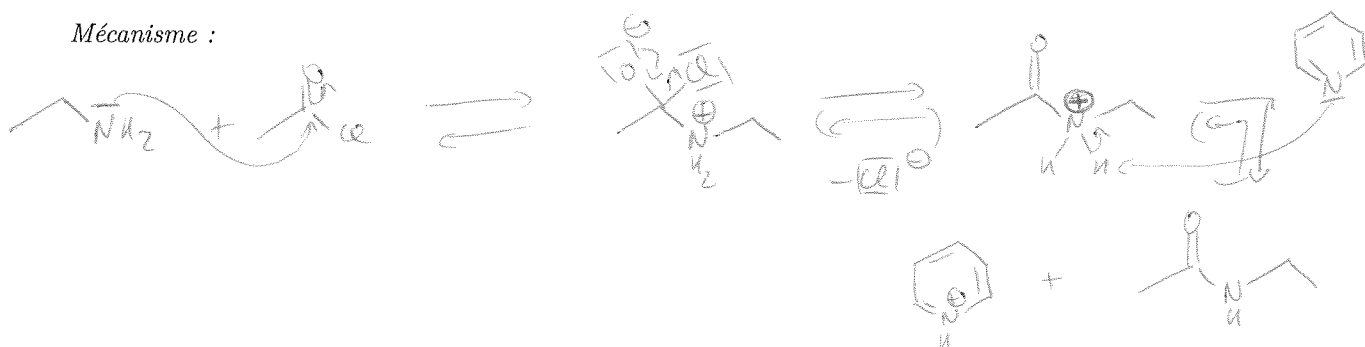
Vérifier ce raisonnement !

Ainsi, il faut utiliser une autre technique, notamment en passant par un chlorure d'acyle (ou par un anhydride d'acide).

III.2 Passage par un chlorure d'acyle ou un anhydride d'acide

On fait réagir l'éthylamine avec du chlorure d'éthanoyle en présence de pyridine.

Mécanisme :



Remarque : On aurait pu utiliser deux équivalents d'éthylamine car cette molécule peut jouer le rôle de base, mais en pratique, on laisse le rôle de base à une amine tertiaire peu nucléophile.

IV Retour à l'acide carboxylique

« L'eau c'est la vie. » On a dit au début du chapitre que « Par hydrolyse, tous les dérivés d'acide donnent un acide carboxylique ou un ion carboxylate (selon le pH). »

C'est particulièrement vrai pour les chlorures d'acyle, les anhydrides d'acide. Cependant, ces réactions sont équilibrées et posent des problèmes pour les esters et les amides (et les nitriles).

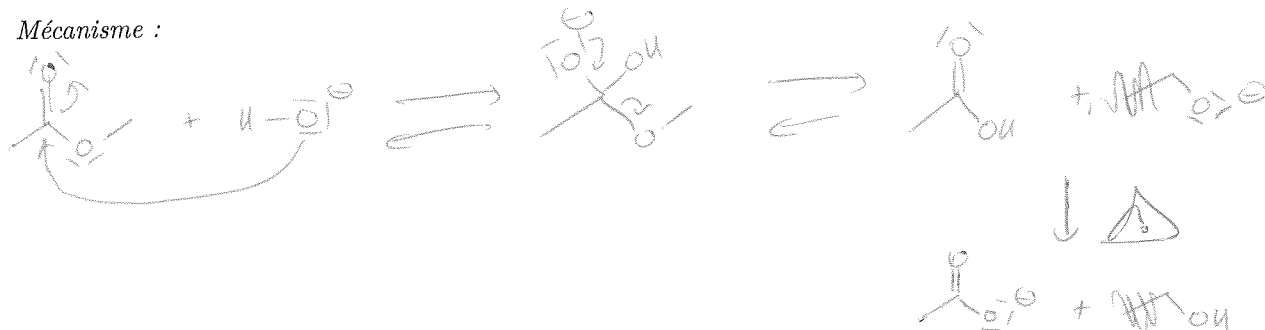
IV.1 Le problème des esters

Les esters étant peu électrophiles, ils réagissent peu, donc l'hydrolyse est très compliquée.

Si on essaie d'y activer avec H^+ , on essaie de faire la réaction inverse de l'estérification, cela conduit à un équilibre avec environ 70% d'ester. En mettant un grand excès d'eau, on peut arriver à déplacer l'équilibre, mais cette solution est rarement privilégiée (car non totale).

La vraie solution est de se placer en **milieu basique** !

Mécanisme :



Remarque : La présence des doubles flèches est ici cruciale, SAUF à la dernière étape, où la flèche est strictement simple. En effet, la différence de pK_A est énorme (4-5 pour un acide carboxylique et 16-18 pour un alcool), soit une constante d'équilibre supérieure à 10^{12} .

(*) Règle générale : le départ de RO^- est assisté par des liaisons hydrogène !

Cette dernière étape permet de déplacer les équilibres précédents et de rendre l'hydrolyse basique des esters globalement quantitative. Pour obtenir l'acide, il faut ensuite acidifier le milieu réactionnel. Cette réaction d'hydrolyse basique est notamment utilisée sur des esters naturels à longue chaînes carbonnées : les triglycérides.

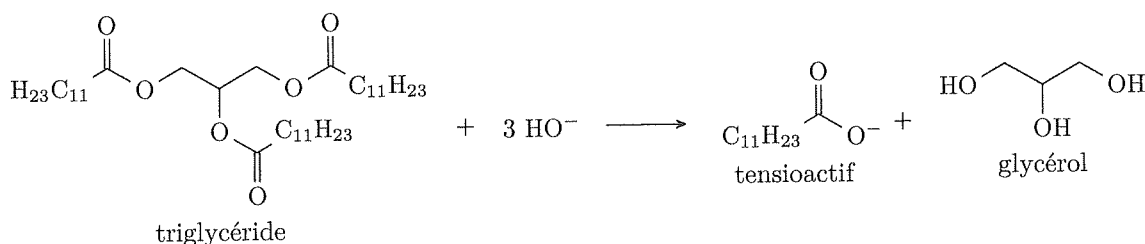


FIGURE 11.9 – Hydrolyse basique d'un triglycéride

Les carboxylates à longues chaînes obtenus sont amphiphiles, c'est-à-dire que la « tête » (carboxylate) chargée est soluble dans l'eau alors que la queue (longue chaîne carbonnée) est soluble en phase organique. Ils sont donc utilisés comme détergents ou tensioactifs dans les savons, d'où le nom usuel de l'hydrolyse basique des esters : la **saponification**.

IV.2 Pour les amides

Les amides étant moins réactifs que les esters, les conditions opératoires pour réaliser leur hydrolyse sont plus dures : **milieu acide ou basique concentré et chauffage intense**.

L'hydrolyse peut fonctionner en milieu acide car la réaction inverse n'est pas possible (l'amine est protonée donc non nucléophile).

Remarque : Le mécanisme et les conditions dépend de la nature de l'amide à hydrolyser. Le plus important reste de savoir que les conditions doivent être très dures.

3. Dicarboxylate (DMP) → bilan important, mécanisme (UKP)

V Applications

V.1 Protection de fonctions

On peut envisager de **créer un ester pour protéger un alcool**, ou créer un amide pour protéger une amine.

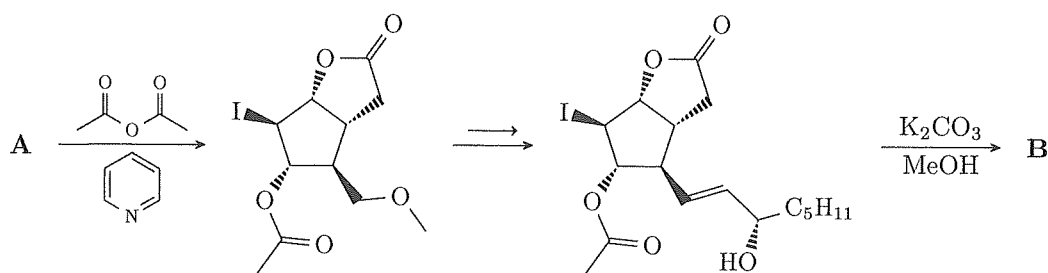
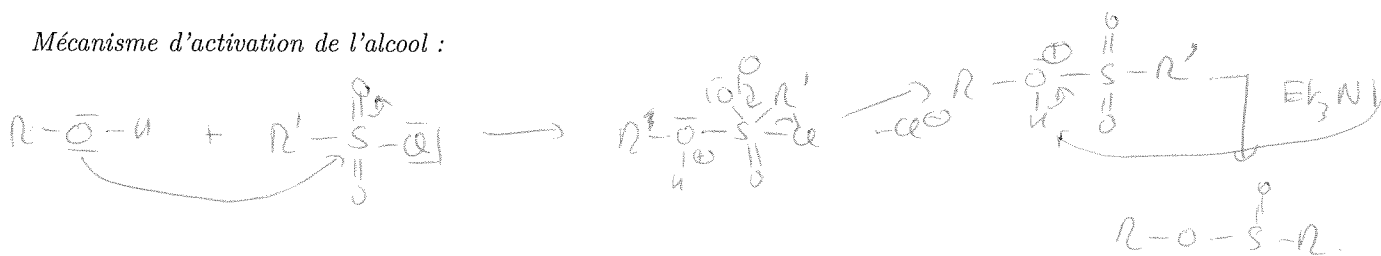


FIGURE 11.10 – Exemple de protection d'alcool sous forme d'ester

V.2 Activation d'alcool via des chlorure de sulfonyle (Rappels de sup)

Les chlorures de sulfonyles (de formule $R-SO_2Cl$) ont une réactivité similaire à des chlorures d'acyle, donc font un **mécanisme de type Addition-Élimination**, et non pas substitution, comme la plupart des mécanismes de sup.

Mécanisme d'activation de l'alcool :



On active l'alcool en le rendant meilleur groupe partant : le sulfonate ($R-SO_3^-$) est stabilisé par mésomérie, contrairement à HO^- .

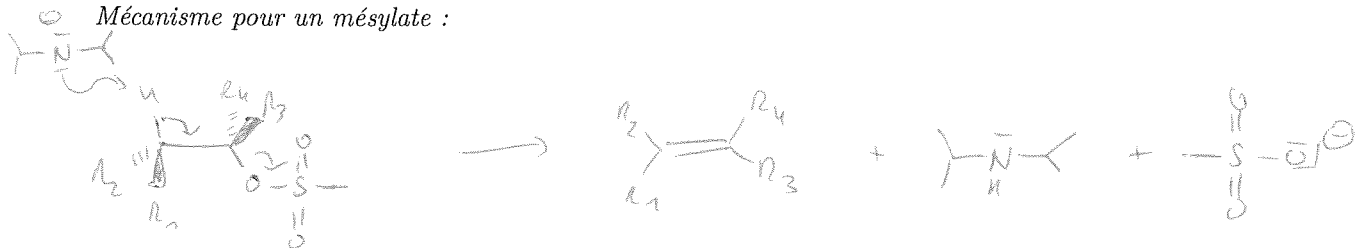
Le type de mécanisme dépend ensuite de la nature du sulfonyle : si on a un mésylate, ce sera une élimination, sinon, pour un tosylate, ce sera une substitution.

Toute critique de mon moyen mnémotechnique aura des répercussions sur vos futures notes de colles.

Mécanisme pour un tosylate :



Mécanisme pour un mésylate :



V.3 Polymérisation

V.3.a Synthèse industrielle de polyester

Comme son nom l'indique, on peut enchaîner les ester en partant de diols et de diacides carboxyliques.

Demander pourquoi on peut pas faire de polymérisation avec une seule molécule ayant à la fois un alcool et un acide carboxylique : car sinon réaction intramoléculaire possible.

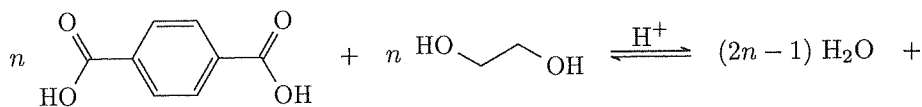
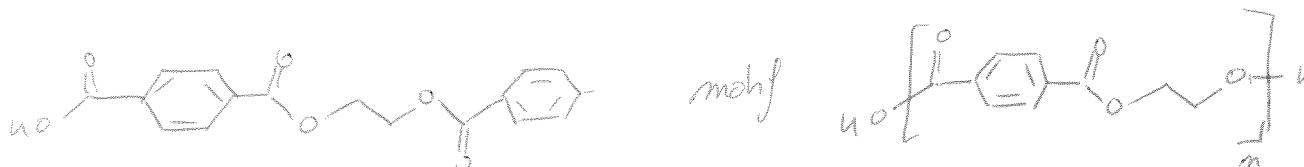


FIGURE 11.11 – Synthèse du polyéthylènetéréphtalate

Trouver le motif de ce polymère



V.3.b Synthèse d'un polyamide

Le nylon (6,6) peut se synthétiser en laboratoire à partir du dichlorure d'hexanedioyle et de l'hexaméthylène-diamine (HMDA). Les deux réactifs sont dans deux phases distinctes et la polycondensation se fait à l'interface, on forme alors un film qu'il est possible d'étirer en fil.

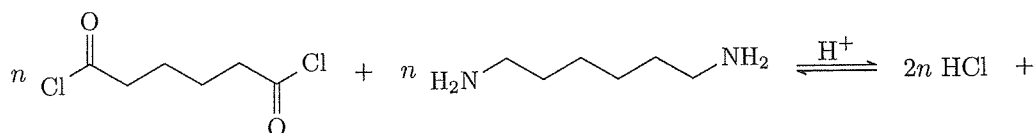
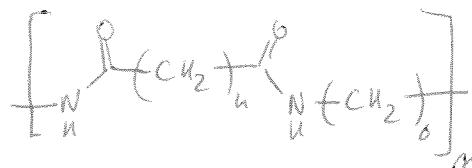


FIGURE 11.12 – Synthèse du nylon (6,6)

Trouver le motif de ce polymère



VI Acide aminés et liaison peptidique

VI.1 Vocabulaire

VI.1.a Acide α -aminés

α) **Formule générale** Un acide α -aminé, comme son nom l'indique, est un composé possédant à la fois un groupe caractéristique -COOH (acide) et un groupe caractéristique -NH_2 reliés au même carbone α .



FIGURE 11.13 – A gauche : Structure générale d'un acide α -aminé ; A droite : acide α -aminé sous forme de zwitterion

β) **Forme de zwitterion** En milieu biologique, le pH est souvent tamponné aux alentours de 7, les acides α -aminés sont alors sous forme de zwitterion : espèce moléculaire possédant des charges électriques formelles de signes opposés. Ceci s'explique par le fait que l'acide carboxylique a ici un pK_A de 3, et l'amine a un pK_A de 9.

Zwiettrion : de l'allemand *zwitter* = hybride / hermaphrodite

γ) **Les 20 acides α -aminés naturels** C'est la chaîne latérale qui donne son nom à l'acide α -aminé considéré, bien qu'il n'y ait pas nomenclature systématique on y trouve des noms d'usage. Dans le corps humain, il y a 20 acides α -aminés différents. Pour plus de commodité, un code international de correspondance à 1 et 3 lettres peut être utilisé pour désigner chacun de ces vingt acides aminés. Le groupe R est souvent appelé « résidu » et peut comporter des groupes caractéristiques.

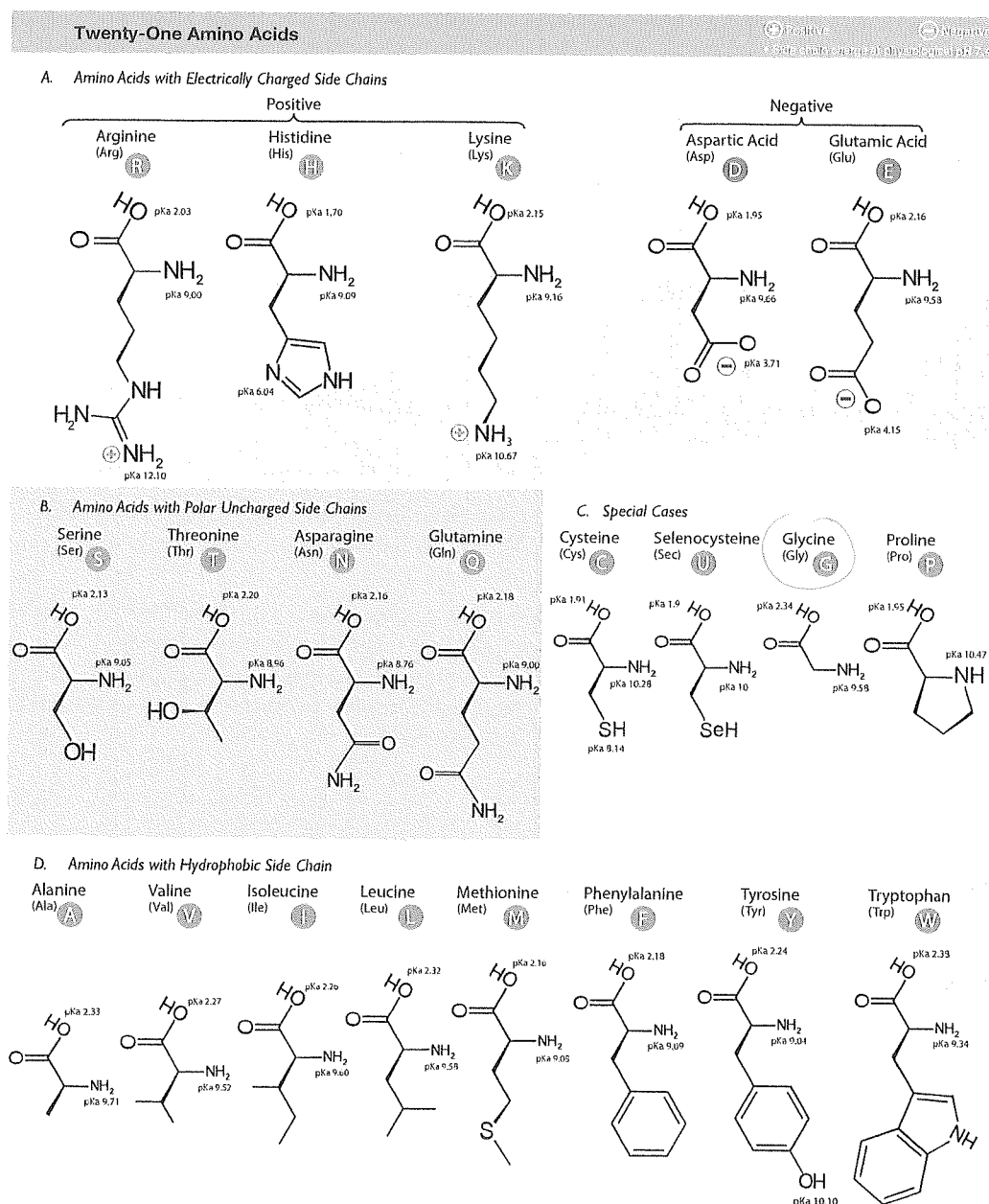


FIGURE 11.14 – Formule topologique des 20 acide α -aminés naturels

δ) **Stéréochimie** Quasiment tous les acides α -aminés sont chiraux, à l'exception de la glycine où $R=H$. Un seul énantiomère est présent dans la nature. Dans les cas où la molécule possède deux carbones asymétriques, un seul des diastérisomères est présent dans la nature.

Dans la nomenclature de Cram, les acides α -aminés possèdent une configuration *S*, à l'exception de la cystéine qui a une configuration *R*.

Dans la nomenclature de Fischer, tous les acides α -aminés possèdent une configuration absolue L (*rien à voir avec lévogyre, c'est ici une notation de biologiste.*)

VI.2 Peptide

Un **peptide** est un enchaînement d'acides α -aminés. Lorsqu'un grand nombre (plus d'une dizaine) d'acide α -aminés sont reliés entre eux, la macromolécule est appelée **protéine**. Les acides aminés sont reliés entre eux par une **liaison peptidique**.

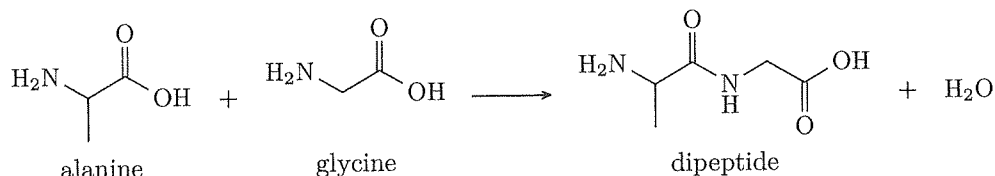


FIGURE 11.15 – Formation d'un dipeptide Ala-Gly (sans stéréochimie)

Remarques :

- Une liaison peptidique est une fonction amide obtenue par réaction d'une fonction acide carboxylique et d'une fonction amine et qui libère une molécule d'eau.
- Assez logiquement, un dipeptide est un peptide de deux acides α -aminés, et un tripeptide c'est trois.
- Traditionnellement, la séquence d'acides α -aminés composant un peptide est lue du N terminus au C terminus. Il est en effet capital de distinguer l'ordre d'enchaînement des acides α -aminés, car les peptides obtenus ne possèdent pas les mêmes propriétés.
- Les peptides et protéines sont des composés de masses molaires très variées. Certains peptides sont relativement petits (moins d'une dizaine d'acides aminés), mais les protéines sont des macromolécules qui possèdent des masses molaires très élevées. La taille d'une protéine est très variable, et pour chaque unité « acide α -aminé » il existe 20 composés différents, il est donc peu surprenant qu'il existe un large éventail de protéines dans la nature, remplissant des rôles tout aussi variés.

VI.3 Synthèse de peptides

La synthèse de protéines se fait principalement dans l'organisme. Vous avez vu ça un petit peu en SVT en terminale (ADN, ARN, ribosome), mais ce n'est pas à notre programme. On va ici s'intéresser à la synthèse en laboratoire des peptides et des protéines.

VI.3.a Nécessité de la protection

Si on introduit de l'alanine et de la glycine dans le milieu réactionnel, chaque composé possédant une fonction nucléophile (l'amine) et une fonction électrophile (COOH), il peut se former quatre produits :

Dipeptide	Équation de la réaction
Ala-Gly	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH} + \text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{COOH} \rightarrow \text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{COOH} + \text{H}_2\text{O}$
Gly-Ala	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{COOH} + \text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH} \rightarrow \text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH} + \text{H}_2\text{O}$
Ala-Ala	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH} + \text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH} \rightarrow \text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH} + \text{H}_2\text{O}$
Gly-Gly	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{COOH} + \text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{COOH} \rightarrow \text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{COOH} + \text{H}_2\text{O}$

Ainsi, il est nécessaire de désactiver certaines fonction, en les protégeant, afin de former le dipeptide voulu.

VI.3.b Stratégie de synthèse générale

Pour former sélectivement le dipeptide Ala-Gly, il va falloir :

1. Protéger la fonction amine de l'alanine
2. Protéger le fonction acide carboxylique de la glycine
3. (*pas obligé mais c'est mieux*) Activation de la fonction acide carboxylique de l'alanine
4. Faire réagir l'amine de la glycine sur l'acide carboxylique de l'alanine
5. Déprotéger

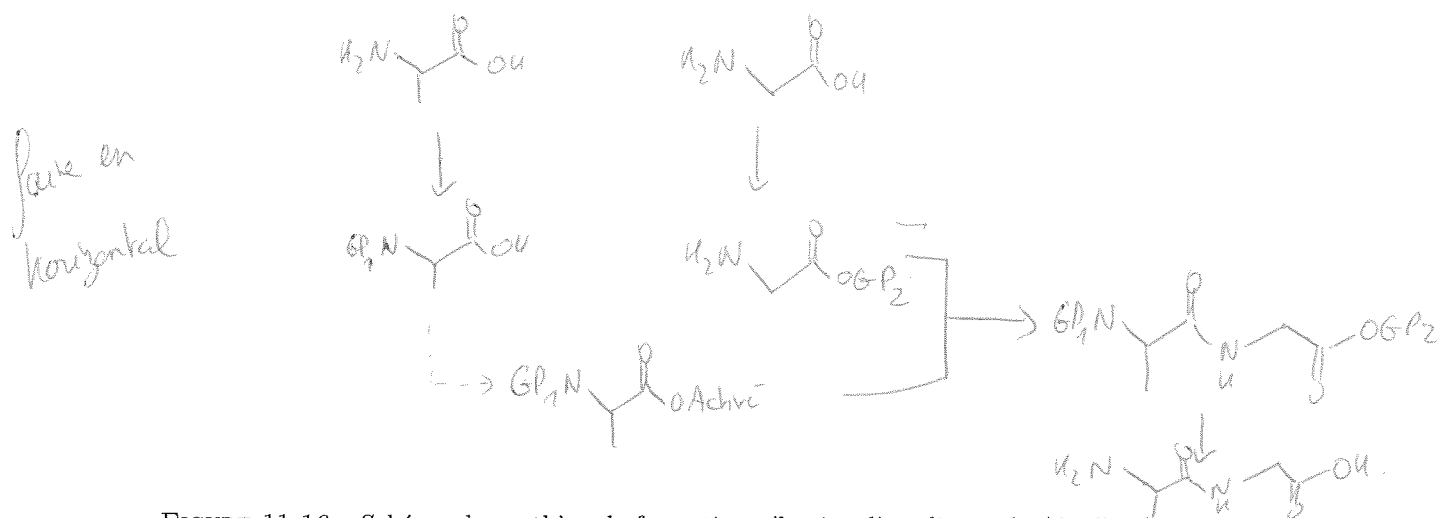


FIGURE 11.16 – Schéma de synthèse de formation sélective d'un dipeptide Ala-Gly (sans stéréochimie)

Remarque :

- L'activation de la fonction acide carboxylique est nécessaire en laboratoire pour les raisons vues plus tôt dans ce chapitre.
- Une limitation sévère de cette technique est à relier à la chute de rendement qu'elle peut engendrer : les réactions de protection-déprotection introduisent deux nouvelles étapes dans la synthèse et doivent toutes deux être réalisables avec d'excellents rendements pour ne pas abaisser le rendement total de la formation de liaison peptidique.

VI.3.c Méthodes de protection de la fonction amine

L'objectif est de transformer le groupe amine en un groupe moins réactif de manière renversible sans affecter la liaison peptidique.

La synthèse d'amide répond parfaitement au premier critère (c'est archi stable), mais pas au second ! (si on se met dans les conditions pour casser un amide, alors on casse aussi la liaison peptidique)

Ainsi, le groupement le plus utilisé est le groupe carbamate $R_1-O-CO-NH-R_2$. Dans ce groupe fonctionnel, le doublet libre de l'atome d'azote est délocalisé, ce qui diminue la nucléophilie.

Remarque : Nous le verrons plus en profondeur juste après mais le carbamate est moins stable que l'amide, à cause de la formation de CO_2 dans la déprotection. Ainsi, il satisfait bien le second critère.

α) Groupement tert-butyloxycarbonyl ou Boc (Le cas le plus courant)

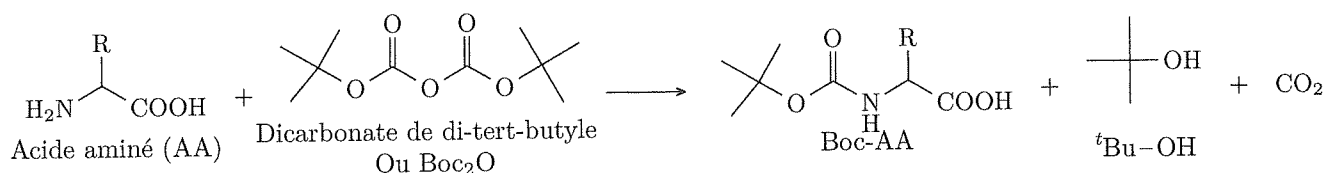


FIGURE 11.17 – Protection avec le groupement Boc

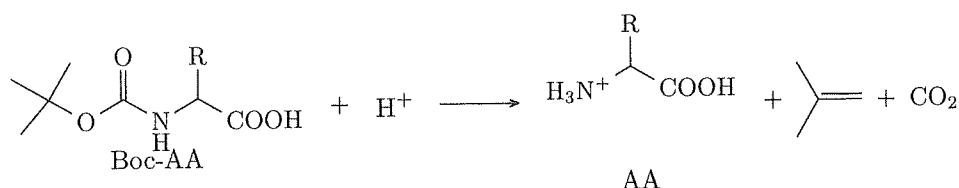
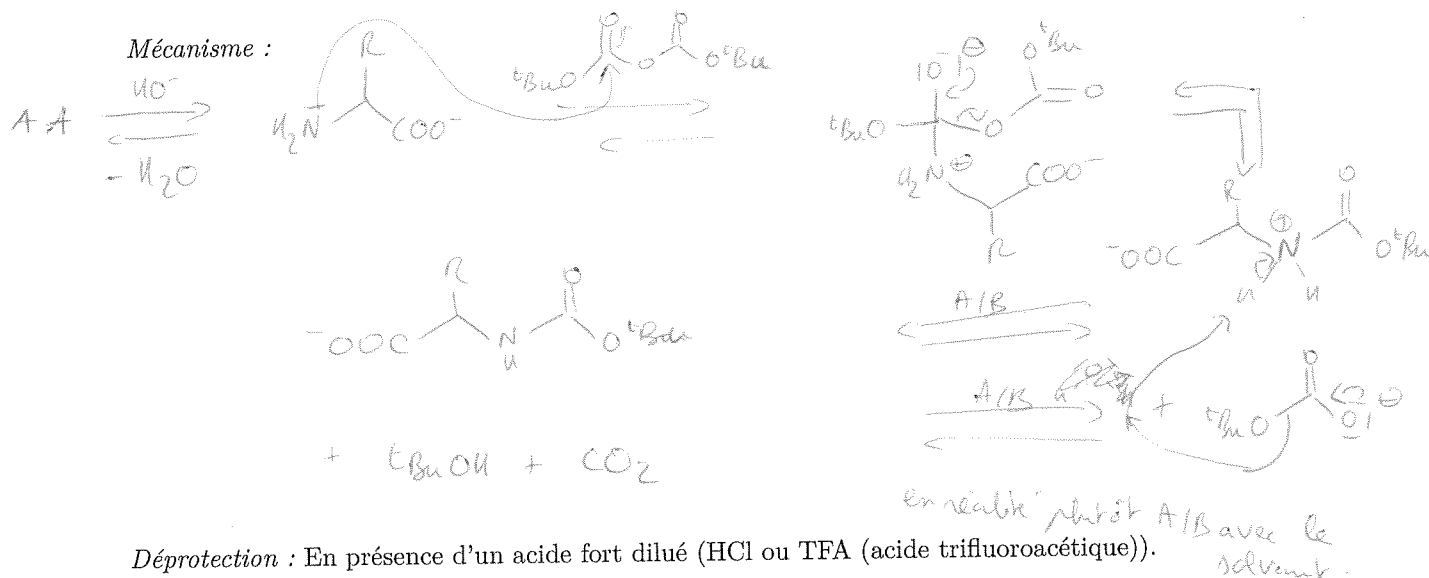
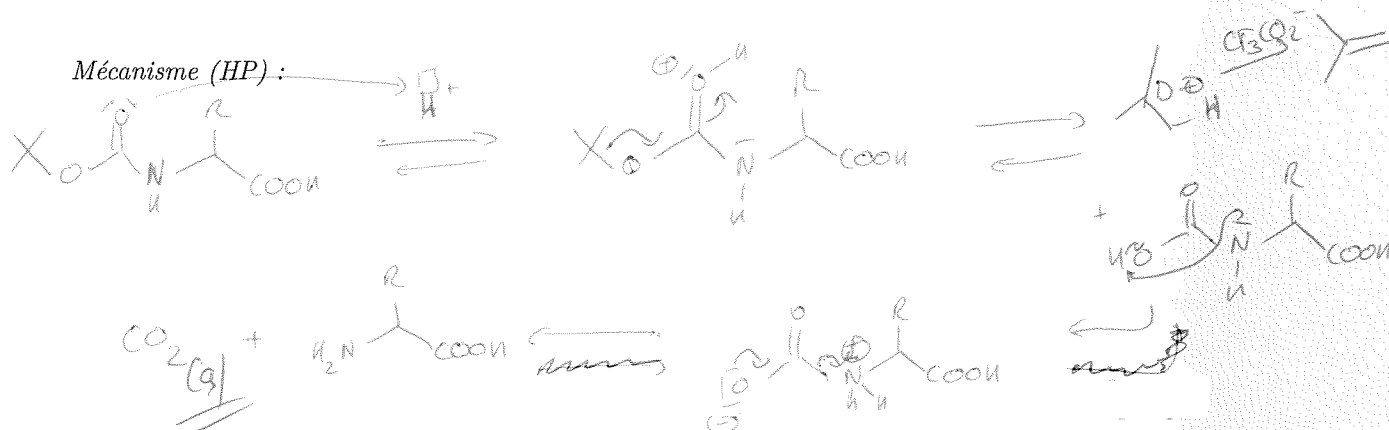


FIGURE 11.18 – Déprotection du groupement Boc



β) Groupement benzyloxycarbonyl ou Cbz (assez courant)

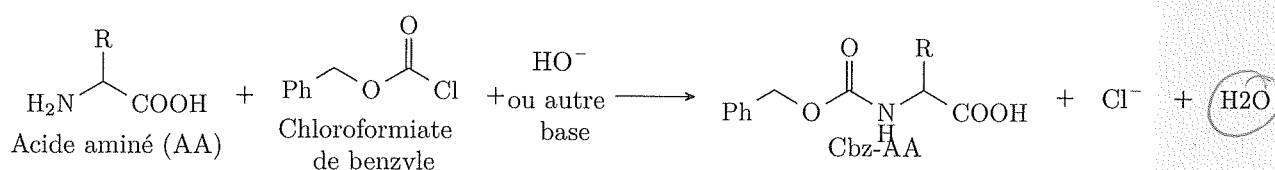


FIGURE 11.19 – Protection avec le groupement Cbz

Mécanisme : Mécanisme du cours (amine et chlorure d'acyle)

Déprotection : Hydrolyse acide (HBr) ou hydrogénolyse H_2 , Pd/C.

VI.3.d Méthodes de protection du groupement carboxyle

L'objectif est de transformer le groupe carboxyle en un groupe moins réactif de manière renversible. La fonction ester est idéale.

α) Groupement OBn Les esters benzyliques $\text{R}-\text{CO}-\text{OBn}$ se préparent par estérification avec l'alcool benzylique en présence d'APTS.

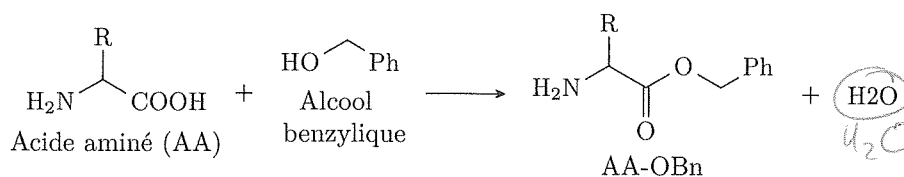


FIGURE 11.20 – Protection avec le groupement OBn

Mécanisme : Estérification de Fisher

Déprotection : Le retour à l'alcool benzylique étant assez compliqué, on va opter pour une hydrogénolyse (H_2 , Pd/C) comme pour le groupement Cbz. On obtient alors notre acide aminé et du toluène ($\text{Ph}-\text{CH}_3$).

VI.3.e Méthodes d'activation du groupement carboxyle

α) Formation d'anhydrides mixtes On peut activer notre acide carboxylique en formant un anhydride mixte. On a vu la méthode de synthèse des anhydrides plus tôt dans ce chapitre.

β) Esters activés L'activation d'un acide carboxylique par réaction avec le DCC (dicyclohexylcarbodiimide) sera vue en TD.

VI.3.f Nouvelle méthode de synthèse

Au cours des années 1960, l'équipe de Merrifield développe une stratégie de synthèse peptidique qui, contrairement à une synthèse simple en phase liquide, permet une automatisation complète de la synthèse.

Principe :

1. Le premier acide aminé est lié à une résine par son C-terminus.
2. Un deuxième acide aminé avec une amine protégée peut venir réagir : la liaison peptidique se forme
3. On déprotège.
4. On renouvelle les deux dernières étapes.
5. On décroche le peptide de la résine

Grâce à la résine de Merrifield, on peut ainsi synthétiser, de manière automatique, des protéines avec facilement 60 acides α -aminés. Cette découverte lui a valu le prix Nobel de chimie en 1984.