

Acides carboxyliques et dérivés

Manon LECONTE - ENS de Lyon

Dernière mise à jour : 18 mai 2020

Merci à Joachim Galiana pour sa précieuse aide.

Mots-clés : acide carboxylique, estérification, réduction par les hydrures, synthèse peptidique.

Niveau : L2

Pré-requis :

- Protéines (acide aminé, liaison peptidique, synthèse *in vivo*) [secondaire]
- Réactions élémentaires en chimie organique (addition, élimination) [L1]
- Réactivité en chimie organique (nucléophilie, électrophilie) [L2]
- Equilibres, déplacement et rupture [L2]
- Chimie orbitale (théorie des orbitales frontalières) [L2]
- Réactivité des dérivés carbonyles (addition-élimination, réduction par NaBH₄ et LiAlH₄) [L2]

Bibliographie :

- Durupthy, *Chimie 2e année PC*, HPrépa [Niveau : ★]
- Drouin, *Introduction à la chimie organique* [Niveau : ★★]
- Rabasso, *Chimie organique - Hétéroéléments, stratégies de synthèse et chimie organométallique* [Niveau : ★]
- Fosset, *Chimie tout-en-un PC* [Niveau : ★]

Plan proposé

I - De l'acide carboxylique à l'ester : l'estérification	2
A/ Activation <i>in situ</i>	2
B/ Activation <i>ex situ</i>	3
II - Réductions comparées des dérivés d'acides	3
A/ Réduction chimiosélective des dérivés d'acides	3
B/ Réduction ménagée des esters en aldéhydes	4
III - Synthèse peptidique <i>in vitro</i>	5
A/ Enjeux de la synthèse peptidique <i>in vitro</i>	5
B/ Protection des amines	5
C/ Synthèse sur support solide	6

Introduction pédagogique

Ce cours s'attache à décrire trois réactions phare faisant intervenir des acides carboxyliques ou leurs dérivés. On cherchera systématiquement à détailler les différentes voies possibles et les différentes réactivités observées.

Difficulté : synthèse de Merrifield sur support solide.

Exemples de TD : synthèses à trous (produits, réactifs, conditions opératoires).

Introduction

La fonction acide carboxylique est très présente dans la nature. On la retrouve dans les acides gras, mais aussi dans les acides aminés ou encore comme arme de défense pour les fourmis (acide formique).

On peut aisément convertir le groupement carboxyle en d'autres groupements de structures et de réactivités proches : ester, anhydride, chlorure d'acyle, amide, nitrile, ... Les composés présentant ces fonctions sont alors appelés **dérivés d'acides carboxyliques**. Ils sont tous électrophiles, mais ils présentent des réactivités légèrement différentes, comme le montre le tableau suivant :

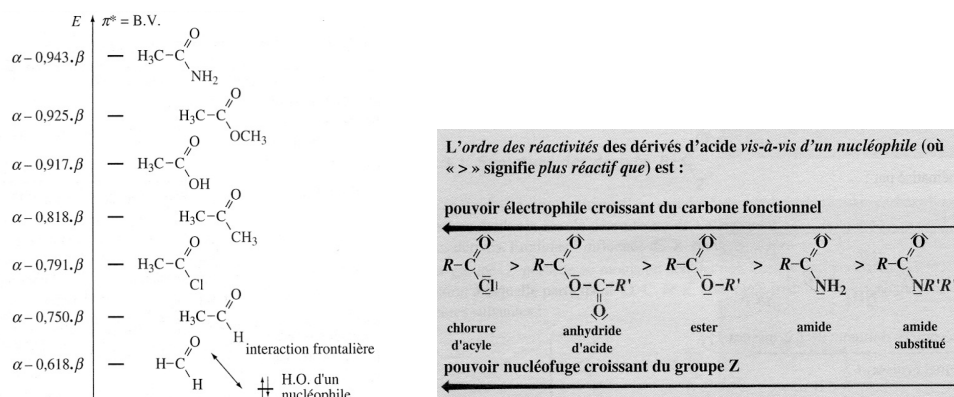


Figure 1 – Réactivités comparées des dérivés d'acides carboxyliques vis-à-vis d'un nucléophile (Source : HPrépa (p. 660)).

Cet ordre de réactivité peut s'expliquer par le fait que plus le groupement en α de la liaison C=O est donneur, plus il augmente l'énergie de la BV du composé.

Dans ce cours, on va voir comment moduler la réactivité des acides carboxyliques en jouant sur la différence de réactivité de ses dérivés pour obtenir certains produits. On présentera également une voie de synthèse peptidique *in vitro*, enjeu majeur en biochimie pour la compréhension des systèmes biologiques et l'éventuelle application en thérapie.

- Objectifs** – Connaître les différents modes d'activation de l'estérification.
- Savoir que la réduction par les hydrures est chimiosélective.
- Connaître une voie de synthèse peptidique *in vitro*.

I - De l'acide carboxylique à l'ester : l'estérification

Un ester est formé à partir de la condensation d'un acide carboxylique et d'un alcool via un mécanisme d'addition-élimination. L'estérification fut étudiée au milieu du XIX^{me} siècle par Berthelot et Péan de Saint Gilles. Cependant cette réaction est équilibrée (faiblement exergonique) et infiniment lente. Si l'on part d'un alcool primaire, on peut convertir à l'équilibre 66% des réactifs en produits. Pour un alcool secondaire, on obtient 60% de conversion et seulement 6% pour un alcool tertiaire.

Pour augmenter le rendement de conversion, on peut recourir à deux modes d'activation électrophile du carboxyle, détaillés ci-dessous.

A/ Activation *in situ*

L'**activation *in situ*** est l'activation de l'électrophilie du carboxyle par un catalyseur acide (H_2SO_4 , APTS, ...). En outre, puisque la réaction est équilibrée, il est possible de déplacer l'équilibre en distillant le milieu réactionnel (l'ester ayant souvent la plus basse température d'ébullition) et en ajoutant un excès d'un des deux réactifs.

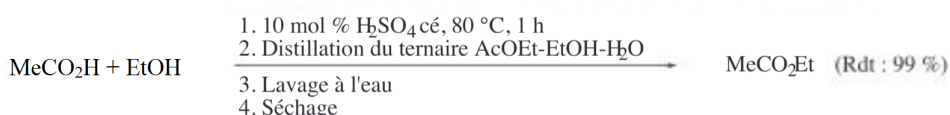
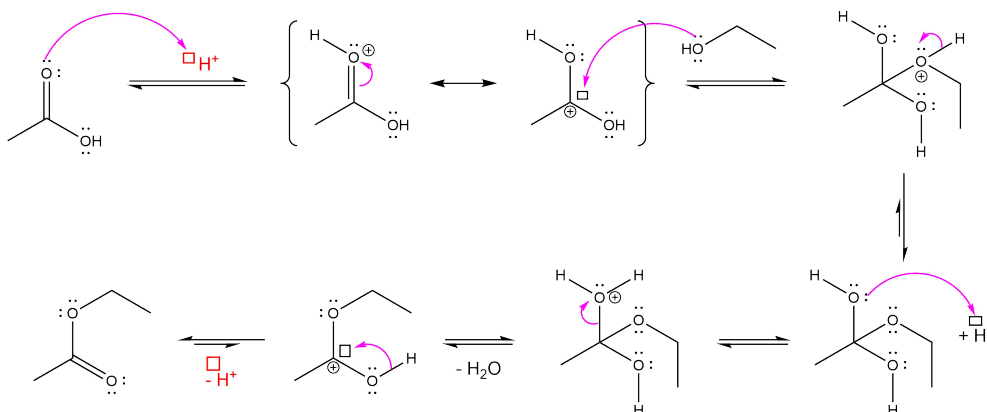


Figure 2 – Estérification activée *in situ* (Source : Drouin (p. 697)).

Ici, $T_{eb}(\text{MeCO}_2\text{Et}) = 77,1 \text{ }^\circ\text{C}$, $T_{eb}(\text{EtOH}) = 79 \text{ }^\circ\text{C}$ et $T_{eb}(\text{MeCO}_2\text{H}) = 117,9 \text{ }^\circ\text{C}$.

Remarque – On pourrait utiliser un appareil de Dean-Stark si l'eau a la plus faible température d'ébullition.

La première étape du mécanisme est l'**activation électrophile** du groupement carboxyle par l'acide. Le reste du mécanisme est ensuite semblable à celui sans catalyseur, excepté la dernière étape.



B/ Activation *ex situ*

D'après la figure 1, on sait qu'un chlorure d'acyle ou un anhydride d'acide sont bien meilleurs électrophiles qu'un acide carboxylique. L'**activation *ex situ*** des acides carboxyliques consiste donc à les convertir préalablement en chlorures d'acyle ou anhydrides avant de les faire réagir sur des alcools.

Pour convertir un acide carboxylique en chlorure d'acyle, on utilise du chlorure de thionyle (SOCl_2) ou du pentachlorure de phosphore (PCl_5). Pour obtenir un anhydride, on utilise deux équivalents d'acides et un agent de déshydratation tel que le décaoxyde de tétraphosphore (P_4O_{10}).

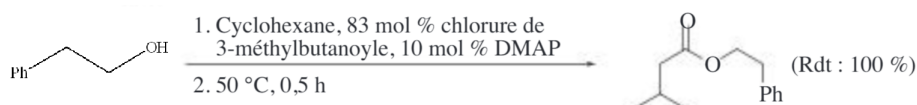


Figure 3 – Estérification activée *ex situ* (Source : Drouin (p. 701)).

L'estérification devient alors rapide et quantitative. Le mécanisme de la réaction est semblable à celui de l'estérification simple, mais le groupement partant n'est plus un hydroxyle. Dans l'exemple ci-dessus, on utilise un chlorure d'acyle donc un ion chlorure est libéré. Pour ne pas qu'il capte le proton également libéré et qu'il forme de l'acide chlorhydrique gazeux, on utilise une base, ici la DMAP, comme **piège à protons**.

Remarque – La DMAP joue également le rôle de catalyseur nucléophile, car elle est plus nucléophile que l'alcool. On pourra détailler son mécanisme d'action en L3.

II - Réductions comparées des dérivés d'acides

Pour réduire les acides carboxyliques et leurs dérivés, on utilise notamment des **donneurs d'hydrures**. En fonction du réactif utilisé, on peut réduire certaines fonctions mais pas d'autres, c'est ce qu'on appelle la **chimiosélectivité**, mais aussi contrôler la réduction en ne réduisant pas jusqu'à l'alcool.

A/ Réduction chimiosélective des dérivés d'acides

LiAlH_4 est le donneur d'hydrure le plus nucléophile que l'on puisse considérer. Il réduit donc tous les dérivés d'acides en alcools (sauf les nitriles qui sont réduits en amines). Cependant, il peut être intéressant en synthèse organique de ne réduire qu'une seule fonction sur toutes seules pouvant être réduites sur la molécule. Pour cela, on utilise des donneurs d'hydrures moins nucléophiles comme LiBH_4 ou NaBH_4 .

NaBH_4 est le réducteur le plus doux et ne peut réduire que les cétones, les aldéhydes et les chlorures d'acyle, conformément à la figure 1. Il peut réduire les esters mais la réaction est très lente et le rendement très mauvais.

On peut expliquer l'ordre $\text{LiAlH}_4 > \text{NaBH}_4$ par le fait que le cation Li^+ effectue une assistance électrophile qui abaisse les BV des composés à réduire.

Il existe en outre de nombreux autres donneurs d'hydrures à la réactivité intermédiaire que l'on ne détaillera pas ici.

B/ Réduction ménagée des esters en aldéhydes

On a vu que LiAlH_4 pouvait réduire les esters en alcool :

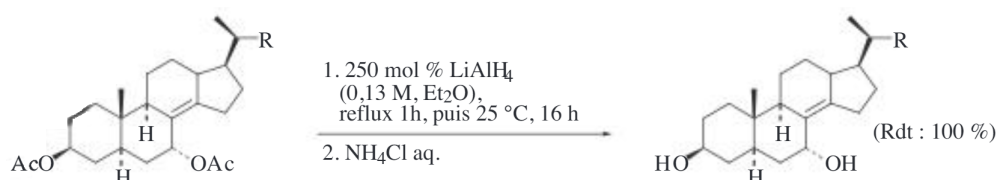


Figure 4 – Réduction d'esters par LiAlH_4 (Source : Drouin (p. 708)).

Il existe un autre donneur d'hydrure qui permet de réduire les esters en aldéhydes et les lactones (esters cycliques) en hémicétoles. On parle alors de **réduction ménagée**. Pour cela, on utilise le diisobutylhydrure d'aluminium (DIBAL-H) à très basse température (-78°C) dans un solvant apolaire (ci-dessous le toluène).

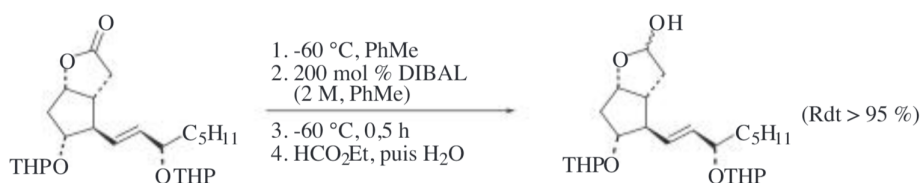


Figure 5 – Réduction d'une lactone par le DIBAL-H (Source : Drouin (p. 708)).

Cette sélectivité est due au fait qu'il se forme un intermédiaire stable à basse température et semblable à un acétal, qui peut être hydrolysé pour former une cétone :

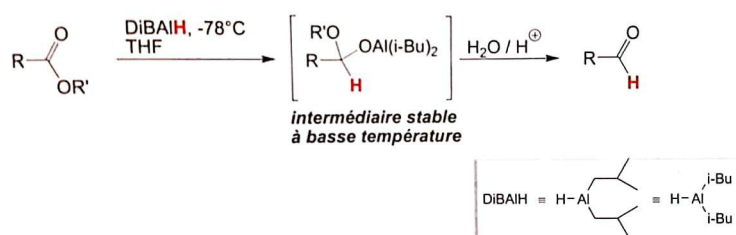


Figure 6 – Intermédiaire de la réduction d'un ester par le DIBAL-H (Source : Rabasso (p. 179)).

Le tableau suivant fait le bilan des produits de réduction des dérivés d'acides carboxyliques par des donneurs d'hydrures :

Donneur d'hydrure	NaBH ₄	LiAlH ₄	DIBAL-H, -78 ° C
Acide carboxylique	pas de réaction	alcool	alcool
Amide	pas de réaction	alcool + amine	aldéhyde + amine
Ester	réaction très lente	alcool	aldéhyde
Lactone	réaction lente	alcool	hémiacétal
Nitrile	pas de réaction	amine	aldéhyde
Anhydride	pas de réaction	alcool	alcool
Chlorure d'acyle	alcool	alcool	alcool

Tableau 1 – Comparaison des produits de réduction de dérivés d'acides par des donneurs d'hydrures.

III - Synthèse peptidique *in vitro*

A/ Enjeux de la synthèse peptidique *in vitro*

Les protéines sont des biopolymères, dont les unités monomériques sont les acides aminés. Ils sont reliés entre eux par des liaisons amides, appelées **liaisons peptidiques**. Les protéines possèdent de nombreuses fonctions dans l'organisme (catalyseurs, agents de régulation, transporteurs, ...) et présentent donc un intérêt synthétique. L'enjeu est donc de pouvoir synthétiser des polypeptides sans avoir recours à l'usine qu'est la cellule.

Les amides se forment en synthèse de manière comparable aux esters : par la condensation d'un acide carboxylique et d'une amine.

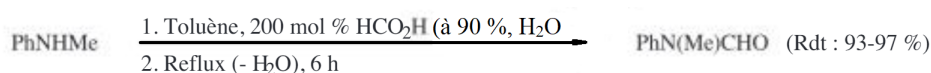


Figure 7 – Synthèse d'un amide (**Source** : Drouin (p. 678)).

Exemple – On souhaite synthétiser un dipeptide Gly-Ala. Si l'on met simplement en présence des acides aminés Gly et Ala, on peut obtenir le dipeptide Gly-Ala, mais aussi les dipeptides Ala-Gly, Gly-Gly, Ala-Ala, et les polypeptides Gly-Ala-Gly-Ala, ...

Cet exemple montre tous les enjeux de la synthèse peptidique : il y a beaucoup trop de sous-produits si l'on ne contrôle pas la réaction. Il faut donc recourir à des stratégies de synthèse telles que la protection de fonction pour ne former que le produit d'intérêt.

B/ Protection des amines

On peut protéger le groupement amine d'un acide aminé en le faisant réagir avec le dicarbonate de di-*tert*-butyle (BOC₂O). On forme alors un **carbamate**.

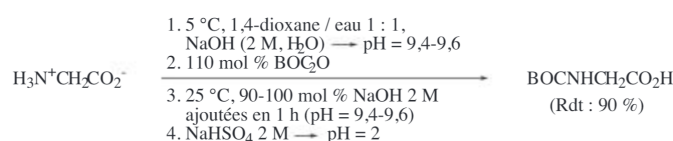


Figure 8 – Protection d'un groupement amine par BOC₂O (**Source** : Drouin (p. 684)).

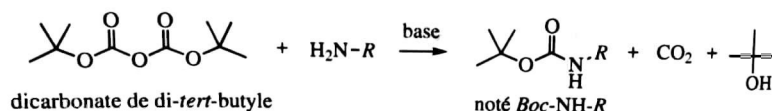


Figure 9 – Equation-bilan de la protection d'un groupement amine par BOC₂O (**Source** : Fosset (p. 784)).

Le groupement amine peut facilement être déprotégé en milieu acide, via le bilan ci-dessous :

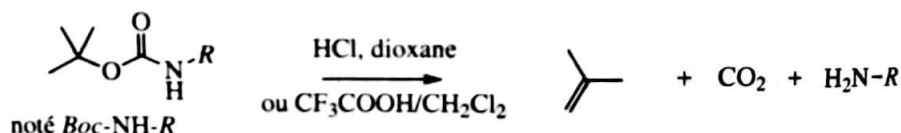


Figure 10 – Equation-bilan de la déprotection d'un groupement amine par BOC₂O (**Source** : Fosset (p. 784)).

Cette réaction est totale car du dioxyde de carbone gazeux est formé, ce qui rompt l'équilibre.

C/ Synthèse sur support solide

Bruce Merrifield a mis au point une méthode de synthèse des protéines présentant moins de réactions parasites - et donc de sous-produits - et moins d'étapes de purification pour augmenter le rendement. Cette méthode lui valut le Prix Nobel de chimie en 1984. Les protéines sont synthétisées sur un support solide, une résine en polystyrène sur lequel certains groupements phényles sont substitués par des groupements CH₂Cl₂.

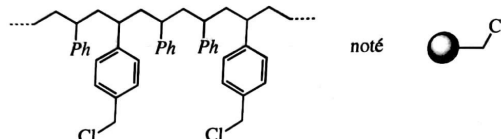


Figure 11 – Structure de la résine en polystyrène utilisée pour la synthèse de Merrifield (**Source** : Fosset (p. 786)).

Etapes de la synthèse de Merrifield

1. les groupements chloro sont convertis en hydroxyles par substitution nucléophile ;
2. le premier acide aminé est greffé via une estérification sur le support ;

3. son groupement amine est déprotégé par acidification du milieu ;
4. le second acide aminé est greffé sur le premier via une amidification : on forme la première liaison peptidique ;
5. son groupement amine est déprotégé par acidification du milieu, etc.

| **Source** – Les réactions en question sont représentées dans le Drouin (p. 684).

A la fin de la synthèse, la protéine est décrochée par ajout de bromure d'hydrogène.

Cette synthèse est très intéressante pour plusieurs raisons :

- On synthétise un **grand nombre de protéines à la fois**, autant qu'il y a de sites chlorés sur la résine initialement. On obtient ainsi des quantités plus importantes de produit que si l'on avait réalisé la synthèse par voie organique classique ;
- Elle est entièrement **automatisée**. Il suffit d'entrer la séquence protéique en début de synthèse et l'appareil s'occupe des étapes d'ajout et de traitement ;
- Le **rendement par étape est très élevé (99%)** car il n'y a pas d'étapes de purification entre chaque nouveau greffage. La résine est seulement traitée en milieu acide pour déprotéger les groupements amines en bout de chaîne.

Cependant, elle n'est pas aussi efficace que dans la nature. Il faut 4 h pour greffer un nouvel acide aminé à la chaîne, tandis qu'il ne faut que quelques minutes pour synthétiser des protéines *in vivo*.

Conclusion

Dans ce cours, on a présenté trois synthèses faisant intervenir les acides carboxyliques et leurs dérivés. On a d'une part vu comment moduler la réactivité de l'acide carboxylique, par activation *in situ* ou *ex situ*, afin de le convertir en ester de manière rapide et quantitative. Puis, on a discuté de la sélectivité des réductions des dérivés d'acides par différents donneurs d'hydrures. Enfin, on a présenté la synthèse de Merrifield sur support solide, qui permet de synthétiser *in vitro* de grandes quantités de protéine avec de bons rendements.