

Cours 8 : ADDITION ELIMINATION ($A_N + E$)

Table des matières

1	Présentation des dérivés d'acides	3
1.1	Définition et nomenclature	3
1.1.1	Définition	3
1.1.2	Nomenclature	3
	Acide carboxylique :	3
	Chlorure d'acyle :	3
	Anhydride d'acide :	3
	Esters :	3
	Amide :	3
1.2	Structure géométrique	3
1.2.1	VSEPR :	3
1.2.2	Liaisons C=O et C-OH :	3
1.3	Propriétés physiques	4
1.3.1	Polarité :	4
1.3.2	Interactions intermoléculaires :	4
1.3.3	Solubilité :	4
1.3.4	Propriétés spectroscopiques :	4
1.4	Réactivité électrophile comparée	5
1.4.1	Formes mésomères	5
1.4.2	Analyse orbitale	5
2	$A_N + E$ sur les dérivés d'acides :	6
2.1	Réaction d'un organomagnésien	6
2.1.1	Bilan	6
2.1.2	Mécanisme	6
2.2	Estérification	7
2.2.1	Définition	7
2.2.2	A partir d'un acide	7
	Observations expérimentales :	7
	Mécanisme :	7
2.2.3	A partir d'un dérivé d'acide	8
	Chlorure d'acyle :	8
	Anhydride d'acide :	8
	Mécanisme :	8
2.3	Synthèse des amides	9
2.3.1	Bilan	9
2.3.2	Mécanisme	9
	A partir d'acide carboxylique :	9
	A partir d'un chlorure d'acyle ou d'un anhydride d'acide :	9
	Exemple de synthèse d'amide :	9
2.4	Hydrolyses	9
2.4.1	Définition :	9
2.4.2	Hydrolyse des esters	9
	Description :	9
	Mécanisme de la saponification :	10

	Synthèse des savons :	10
2.4.3	Hydrolyse des amides	10
	Hydrolyse acide	10
	Hydrolyse basique	11
2.4.4	Hydrolyse des nitriles	11
	Bilan :	11
	Mécanisme en condition acide :	11
	Mécanisme en condition basique :	12
	Conclusion :	12
3	Les dérivés d'acides in vivo	12
3.1	L'acétyl-coenzyme A	12
3.2	Synthèse peptidique in vivo	13
3.2.1	Acides aminés	13
	Zwitterion :	13
3.2.2	Peptides	14
	Problème de sélectivité :	14
	Stratégie de synthèse :	14
	Etapas du procédé Merrifield :	14
	Illustration :	15
3.2.3	Protéines	15
	Définition :	15
	Exemples de protéines :	15
	Structure des protéines :	15
	Dénaturation des protéines :	16
4	Annexe :	16
	Synthèse protéique :	16

1 Présentation des dérivés d'acides

1.1 Définition et nomenclature

1.1.1 Définition

Fonction générique utilisé dans le cours : $\text{R}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{Z}}{\text{C}}}$

Les **dérivés d'acides** (carboxyliques) présentent une fonction caractérisée par un degré d'oxydation du carbone, le plus élevé possible pour les carbones primaires. Il existe de nombreux dérivés d'acides carboxyliques :

acide carboxylique	chlorure d'acyle	anhydride d'acide	ester	amide	N,N-alkyl amide
$\text{R}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{OH}}{\text{C}}}$	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{Cl}}{\text{C}}}$	$\begin{array}{c} \text{R}-\overset{\text{O}}{\text{C}} \\ \text{O} \\ \text{R}-\overset{\text{O}}{\text{C}} \\ \text{O} \end{array}$	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}-\text{R}'}{\text{C}}}$	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{NH}_2}{\text{C}}}$	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{N}-\text{R}'}{\text{C}}}$ R'

1.1.2 Nomenclature

Les exemples sont donnés pour $R = Et$.

Acide carboxylique : *acide-* nom de l'alcane correspondant avec le suffixe *-oïque*.
ex : acide propanoïque

Chlorure d'acyle : *chlorure d'* nom de l'alcane correspondant avec le suffixe *-oyle*.
ex : chlorure de propanoyle.

Anhydride d'acide : *anhydride d'acide carboxylique*. On ne s'intéresse pas aux anhydrides non symétriques.
ex : anhydride d'acide propanoïque.

Esters : *Carboxylate (R) d'alkyl (R₁)*.
ex : si $R_1 = Et$, propanoate d'éthyle.

Amide : nom de l'alcane correspondant suivi du qualificatif *amide*.
ex : propane amide.

1.2 Structure géométrique

1.2.1 VSEPR :

Carbone de type AX_3 , molécule trigonale plane, même type que cétones et aldéhydes.

1.2.2 Liaisons C=O et C-OH :

— C=O est une liaison double, légèrement affaiblie :

$$d_{\text{C=O}}^{\text{carbonyle}} = 123\text{pm} < d_{\text{C=O}}^{\text{acide}} = 125\text{pm} < d_{\text{C-OH}}^{\text{alcool}} = 143\text{pm}$$

— C-OH est une liaison plus forte que dans les alcools :

$$d_{\text{C-OH}}^{\text{acide}} = 136\text{pm} < d_{\text{C-O}}^{\text{alcool}} = 143\text{pm}$$

On peut écrire des formes mésomères qui mettent en évidence la délocalisation des doublets électroniques à l'origine de ces propriétés :

1.3 Propriétés physiques

1.3.1 Polarité :

C'est une fonction polaire car $\chi_O = 3,5 > \chi_C = 2,5$, pour l'acétate d'éthyle $\mu = 1,78D$, pour l'acide acétique $\mu = 1,70D$ mais dans les deux cas la fonction est moins polaire que l'acétone $\mu = 2,84D$.

Cela peut se justifier en comparant les formes mésomères de l'acétone et de l'acétate d'éthyle :

1.3.2 Interactions intermoléculaires :

- Fortes interactions de Van der Waals
- Donneurs de liaisons hydrogène pour acides carboxyliques et amides, pas pour les autres. Tous sont accepteurs de liaison hydrogène.

1.3.3 Solubilité :

Les acides carboxyliques sont de bons solvants polaires protiques. L'acide éthanoïque (dit acétique) est couramment utilisé. L'acétate d'éthyle est lui aussi utilisé comme solvant organique, il est polaire mais non protique.

1.3.4 Propriétés spectroscopiques :

- *IR* : vibration d'élongation de $C = O$ très visible vers **1650-1700 cm^{-1}** . Vibration d'élongation de $O - H$ vers 2800-3500 cm^{-1} .
- *RMN* : le proton acide est très déblindé, parfois visible vers **10-13 ppm**.

1.4 Réactivité électrophile comparée

Il a été vu que les dérivés d'acides sont en général de moins bons électrophiles que leurs équivalents cétones ou aldéhyde. Cela est vrai pour les esters et les acides mais selon le groupement Z rattaché la réactivité du dérivé d'acide peut fortement varier. Les effets inductifs et mésomères nous permettent de comprendre la réactivité relative des différents dérivés d'acides (voir section 1.3.1).

1.4.1 Formes mésomères

Le groupement $-Z$ exerce sur le carbone de la $C=O$ un effet inductif attracteur ($-I$) et un effet mésomère donneur ($+M$) qui modifient la réactivité du dérivé d'acide : l'électrophilie du C est d'autant plus faible que le groupement Z exerce un effet mésomère $+M$ important et un effet inductif $-I$ faible. En conséquence, on obtient l'ordre de réactivité suivant :

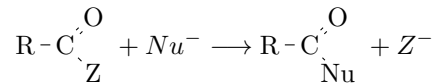
1.4.2 Analyse orbitale

L'étude des orbitales frontalières va dans le même sens. Lors d'une réaction, le dérivé d'acide électrophile fait intervenir sa BV qui va interagir avec la HO du nucléophile. Le niveau d'énergie des BV diminue des amides aux chlorures d'acyles, ces derniers sont donc plus réactifs.

Par ailleurs, le plus gros coefficient de la BV se situe sur le carbone du groupe $-COZ$: il s'agit bien du site électrophile.

2 $A_N + E$ sur les dérivés d'acides :

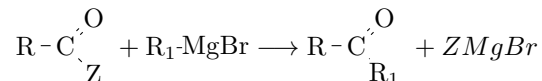
Les réactions des dérivés d'acides sont essentiellement des **additions nucléophiles** qui provoquent le départ du groupe $-Z$. Le bilan correspond à une substitution mais le mécanisme procède par **addition-élimination**.



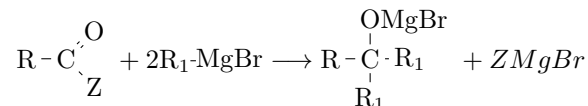
2.1 Réaction d'un organomagnésien

2.1.1 Bilan

Pour **1 équivalent** d'organomagnésien on obtient une **cétone** ou un **aldéhyde** :



Pour **2 équivalents** d'organomagnésien on obtient l'alcool :



L'alcool est obtenu après hydrolyse légèrement acide du milieu.

Remarque : Lorsque l'on ajoute un seul équivalent d'organomagnésien, on risque d'obtenir un mélange cétone/dérivé d'acide/alcool car le magnésien n'ayant pas réagi peut réagir sur la cétone à mesure qu'elle se forme.

2.1.2 Mécanisme

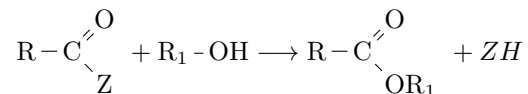
La polarisation de la double liaison $\text{C}=\text{O}$ gouverne la réactivité des acides carboxyliques.

Les mécanismes débutent par une étape d'**addition nucléophile** sur l'atome de carbone du dérivé d'acide. Cette première étape conduit à un intermédiaire tétraédrique, comme dans le cas de l'addition nucléophile sur un aldéhyde ou une cétone. Mais dans le cas des acides carboxyliques et de leurs dérivés, l'intermédiaire tétraédrique obtenu est lié à trois hétéroatomes plus électronégatifs que l'atome de carbone, d'où une grande instabilité de cet intermédiaire qui tend à perdre un de ses substituants. Ainsi la réactivité des dérivés carboxyliques suit une séquence **addition-élimination** qui correspond globalement à un processus de substitution sur l'atome de carbone fonctionnel.

2.2 Estérification

2.2.1 Définition

Un réaction d'estérification est une réaction qui conduit à la formation d'un **ester** à partir d'un dérivé d'acide.



2.2.2 A partir d'un acide

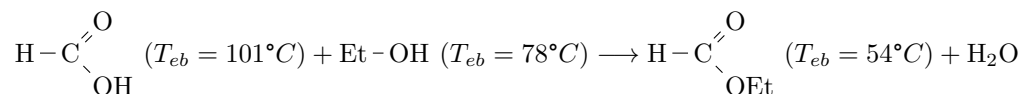
Observations expérimentales : Cette réaction est lente et nécessite une **catalyse acide** (H_2SO_4 , H_3PO_4 , APTS).

Elle est **quasi-athermique** ($\Delta rH^\circ = 0$) donc la température n'a d'influence ni sur l'équilibre, ni sur le rendement (si on chauffe, c'est uniquement pour accélérer la cinétique). Lorsque l'on part d'un mélange équimolaire d'acide et d'alcool, le rendement (η) en ester dépend de la classe de l'alcool : R-OH (I) : $\eta=66\%$, R-OH (II) : $\eta=60\%$, R-OH (III) : $\eta=6\%$.

La réaction est **renversible** (estérification et hydrolyse de l'ester), donc pour déplacer l'équilibre et augmenter le rendement, on peut :

- mettre un des réactifs en excès
- éliminer un des produits par exemple en distillant l'ester au fur et à mesure (si c'est le constituant le plus volatil) ou en éliminant l'eau formée grâce à un montage de Dean-Stark.

Exemple :



On peut dans ce cas distiller l'ester au fur et à mesure pour rendre la réaction totale par déplacement d'équilibre.

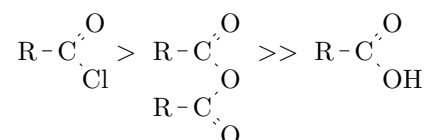
Mécanisme : Il s'agit d'une **addition-élimination**, ce mécanisme a été élucidé en marquant l'oxygène de l'alcool R-¹⁸OH : on retrouve cet isotope dans l'ester et non pas dans l'eau produite. Cela a été confirmé grâce à des analyses en spectrométrie de masse des produits de la réaction.

Exercice : Donner le mécanisme de la réaction d'estérification en identifiant l'oxygène 18 à chaque étape.

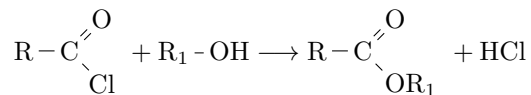
2.2.3 A partir d'un dérivé d'acide

La réaction d'estérification à partir des acides carboxyliques nécessite des conditions relativement dures pour réaliser la réaction avec pour résultat des rendements moyens. Pour obtenir des réactions totales et rapides (pas de catalyse), on réalise les réactions avec les dérivés d'acides qui sont plus réactifs.

Ordre de réactivité :

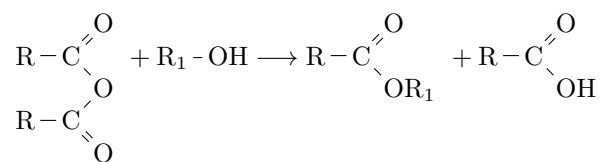


Chlorure d'acyle :



Avec un chlorure d'acyle, de la pyridine peut être ajoutée au milieu pour piéger HCl, toxique.

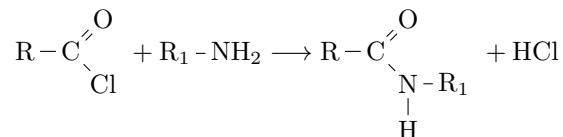
Anhydride d'acide :



Mécanisme :

2.3 Synthèse des amides

2.3.1 Bilan



2.3.2 Mécanisme

A partir d'acide carboxylique : contrairement à l'estérification à partir des alcools, on ne peut pas exalter l'électrophilie du carbone de la liaison C=O par protonation, car l'amine serait également protonée (base faible), donc pas nucléophile.

La première réaction qui a lieu entre une amine et un acide carboxylique est une réaction acido-basique. Seul un chauffage important et prolongé permet de favoriser la réaction de formation de l'amide.

A partir d'un chlorure d'acyle ou d'un anhydride d'acide : il n'y a pas de réaction acide base entre l'amine et le dérivé d'acide. Pour éviter que l'amine ne soit protonée par l'acide produit *ZH*, donc inactive, on rajoute souvent une base, qui ne peut pas donner d'amide (il faut une base non nucléophile) et est protonée de façon compétitive à l'amine nucléophile.

La base permet aussi d'empêcher le dégagement d'HCl gazeux, toxique.

Exemple de synthèse d'amide : Synthèse du nylon.

2.4 Hydrolyses

L'hydrolyse de tous les dérivés d'acides **conduit à l'acide carboxylique** correspondant.

2.4.1 Définition :

Une réaction d'hydrolyse est une réaction où une liaison covalente est rompue par l'action d'une molécule d'eau. L'hydrolyse peut être basique ou acide.

Dans le cas d'une hydrolyse basique le réactif effectif est l'ion hydroxyde.

Dans le cas d'une hydrolyse acide il y a une étape préliminaire d'activation acide avec un proton.

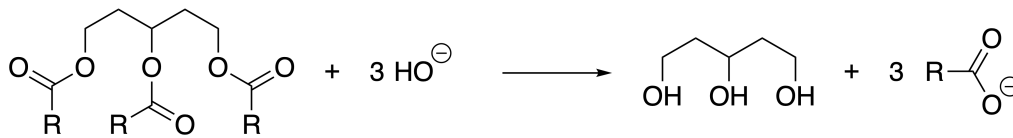
2.4.2 Hydrolyse des esters

Description : L'**hydrolyse acide** est la réaction inverse de l'estérification : c'est une **réaction équilibrée**.

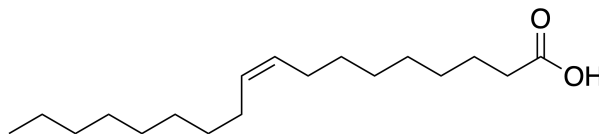
En milieu **basique**, la réaction d'hydrolyse devient **totale** grâce à la dernière étape acido-basique très favorable : il s'agit d'une réaction de **saponification**.

Mécanisme de la saponification :

Synthèse des savons : les savons sont obtenus à partir de triglycérides qui sont les esters du glycérol avec des acides gras. Ils ont des propriétés détergentes par la formation de micelles : les chaînes ont des affinités avec les graisses qui se mettent à l'intérieur de la micelle alors que la tête ionique est soluble dans l'eau.



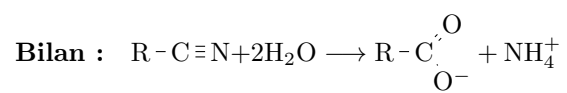
Acide oléique (principal composant du savon de Marseille) :



2.4.3 Hydrolyse des amides

Ces dérivés sont moins réactifs que les précédents, leur hydrolyse en acides carboxyliques est plus difficile, il faut donc chauffer en milieu acide ou basique.

Hydrolyse acide

Hydrolyse basique**2.4.4 Hydrolyse des nitriles**

Mécanisme en condition acide :

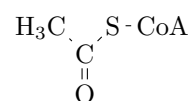
Mécanisme en condition basique :

Conclusion : la réaction en condition acide est plus favorable que la réaction basique. En effet, en milieu acide la réaction acide base finale déplace l'équilibre alors qu'en milieu basique la dernière étape d'élimination nécessite une très forte énergie d'activation.

3 Les dérivés d'acides in vivo

3.1 L'acétyl-coenzyme A

L'acétyl-coenzyme A souvent abrégé en *acetylCoA* est un thioester (le préfixe *thio* signifie qu'un oxygène a été remplacé par un soufre) provenant de la réaction entre l'acide acétique et la coenzyme A (CoA) :



Dans les systèmes biologiques, cette molécule est utilisée pour le fonctionnement métabolique (ex : cycle de Krebs : production d'énergie dans la chaîne respiratoire).

Les thioesters sont des « formes activées » des acides carboxyliques dû à l'électrophilie accrue du carbone fonctionnel. Le soufre a un effet mésomère donneur moins fort que l'oxygène [car le recouvrement entre l'orbitale π de la liaison C=O et l'orbitale du doublet non liant du soufre est moindre par rapport à celui avec l'oxygène (plus grande différence d'énergie et orbitale plus diffuse)].

En laboratoire, on peut s'inspirer de cette activation en transformant un acide carboxylique en chlorure d'acyle ou en anhydride d'acide.

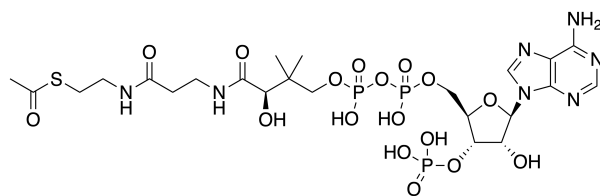


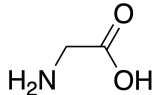
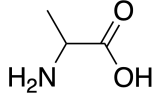
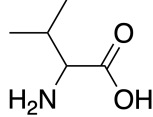
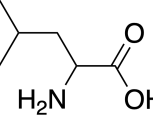
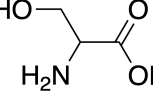
FIGURE 1 – Acetyl coenzyme A, la coenzyme A correspond au groupe à droite du soufre et le terme acétyle au groupe de droite (déformation de la nomenclature anglaise reprise en français...)

3.2 Synthèse peptidique in vivo

3.2.1 Acides aminés

Les **acides α -aminés** sont des acides carboxyliques porteurs d'un **groupe amino** sur le **carbone en α** de la fonction acide carboxylique. Il existe 20 acides aminés naturels : 12 synthétisés par l'organisme et 8 « essentiels » provenant de l'alimentation. Les 20 acides α aminés naturels sont de la série L (projection de Fischer). Ce sont des espèces chirales (sauf pour la glycine qui n'as pas de carbone asymétrique), le plus souvent de configuration absolue *S* (sauf pour la cystéine : *R* à cause du soufre). Ils comprennent des acides aminés hydrophiles, hydrophobes, cationiques ou anioniques à pH neutre, selon la nature de la chaîne latérale R (alkyle, aromatique, alcool, amine, acide carboxylique, amide, thiol, thioéther, hétérocycle). Les acides aminés sont à la fois acides (du fait de la fonction acide : $-COOH$) et basiques (du fait de la fonction amine : $-NH_2$) : ce sont des espèces **amphotères**. Selon le pH, on les trouve sous différentes formes prédominantes dont une forme dichargée neutre : **zwitterion**. En milieu aqueux, les acides aminés sont donc toujours chargés.

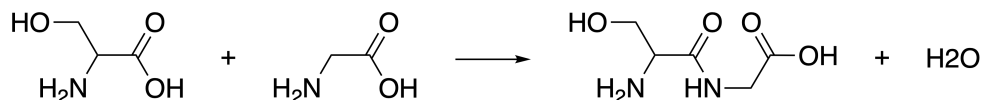
Zwitterion : Espèces moléculaire neutres possédant des charges formelles. Certaines définitions restreignent l'appellation aux espèces moléculaires neutres possédant des charges formelles sur des atomes non adjacents.

Nom	Formule	Symbole	$pK_a(-C \begin{smallmatrix} O \\ \vdots \\ OH \end{smallmatrix})$	$pK_a(-NH_3^+)$
Glycine		Gly	2,4	9,8
Alanine		Ala	2,4	9,9
Valine		Val	2,3	9,7
Leucine		Leu	2,3	9,7
Serine		Ser	2,2	9,4

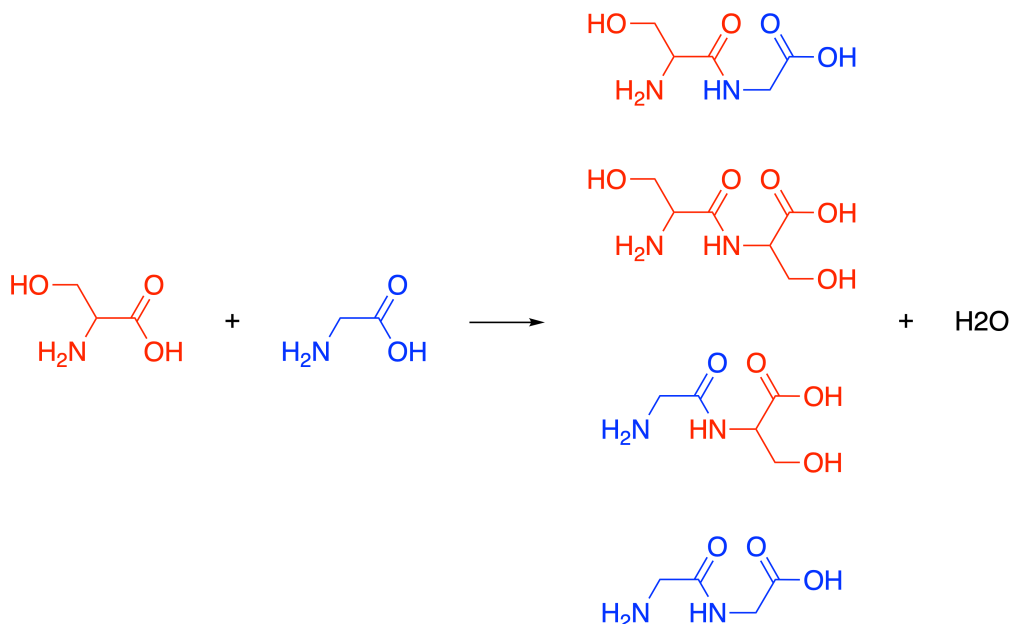
Exercice : Donner la forme majoritaire de la Valine dans l'eau à pH = 2, 7 et 10, préciser quelles formes sont anioniques, cationiques et zwitterioniques.

3.2.2 Peptides

Problème de sélectivité : la réaction entre deux acides aminés conduit à la formation d'un amide.



Ce composé est appelé **peptide** et l'**amide** ainsi formé est une **liaison peptidique** plane (délocalisation). Un polypeptide est donc un polymère d'acides aminés. La réaction entre deux acides aminés différents (ex : schéma ci dessus) conduit à priori à la formation de quatre produits :



On les nomme de haut en bas : Ser-Gly, Ser-Ser, Gly-Ser et Gly-Gly. La production d'un mélange est à éviter absolument lorsque l'on réalise une réaction.

Stratégie de synthèse : Pour obtenir un unique peptide on protège l'acide carboxylique de l'un des acides aminés et la fonction amine de l'autre.

Les acides carboxyliques sont en général protégés sous forme d'un **ester**. La déprotection est alors une saponification.

Le processus de synthèse peut être automatisé : **procédé Merrifield**. Ce procédé propose une synthèse sur support solide (billes de polystyrène greffées). Cela permet d'obtenir un meilleur rendement en évitant des étapes de purification car de simples lavages des billes suivis de filtration permettent d'isoler les produits successifs.

Etapes du procédé Merrifield :

- greffage d'un 1^{er} acide aminé dont l'amine est protégée
- déprotection de l'amine
- réaction avec un autre acide aminé dont l'amine est protégée
- déprotection de l'amine
- séparation du peptide et des billes

Illustration :

3.2.3 Protéines

Définition : À partir de l'enchaînement de 100 acides aminés, un polypeptide est appelé protéine.

Exemples de protéines :

— des **enzymes** (catalyseurs)

Par exemple l'amylase. Le suffixe *-ase* signifie que c'est une protéine qui va rompre des liaisons, l'amylase est la protéine qui permet de couper les liaisons entre les différents monomères de l'amidon (polymère du glucose) lors de l'assimilation de ce sucre par l'organisme.

— des **hormones**

Les hormones sont des messagers biochimiques, par exemple l'oestrogène est une protéine.

— des **protéines structurantes**

Par exemple la kératine est la protéine qui structure les cheveux (constitués à 95% de kératine) et protège contre les UV par exemple, on retrouve aussi de la kératine dans les cornes animales.

— des protéines de **stockage** ou de **transport**

Les protéines jouent aussi un rôle essentiel dans les fonctions vitales de l'organisme en réalisant le transport du dioxygène : la myoglobine ou l'hémoglobine.

— des agents du **système immunitaire**

Les anticorps sont aussi des protéines, ils sont généralement constitués de 4 chaînes polypeptidiques.

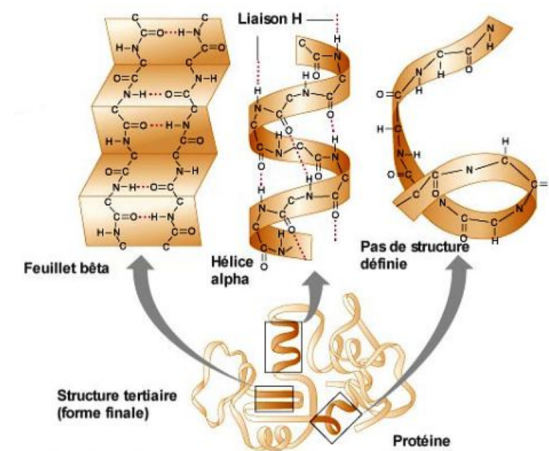
Structure des protéines : Une protéine est caractérisée par sa **conformation tridimensionnelle** intimement liée à sa fonction. On distingue :

— **structure primaire** : enchaînement des acides aminés au sein d'une chaîne.

— **structure secondaire** : les liaisons de Van der Waals et les liaisons hydrogène locales permettent à la chaîne de se placer sous différents arrangements, dont les deux principaux sont les **hélices α** et les **feuilletés β** .

— **structure tertiaire** : repliement tridimensionnel global de la protéine (liaisons de Van der Waals, liaisons hydrogène ainsi que des liaisons covalentes dues à la présence de cystéines : **ponts disulfure**).

— **structure quaternaire** : deux (ou plus) chaînes peuvent se combiner pour former une protéine plus volumineuse, définissant ainsi la structure quaternaire.



Dénaturation des protéines : perte de la conformation tridimensionnelle d'une protéine par rupture des liaisons faibles responsables cette structure 3D. Ces liaisons faibles peuvent être rompues à cause d'une élévation de température entraînant $k_B T > E_{\text{liaisons-faibles}}$, à cause d'un changement de pH entraînant un changement de charge des acides aminés et donc une modification des liaisons hydrogènes et des interactions électrostatiques ou encore à cause d'une rupture des ponts disulfure qui peut avoir lieu via l'action d'un réducteur.

4 Annexe :

Synthèse protéique : *in vivo*, la synthèse protéique se fait selon un assemblage d'acides aminés contrôlé par l'information génétique contenue dans l'ADN. Les êtres vivants sont ultra performants pour la synthèse de protéines et l'utilisation d'enzymes permet de résoudre tous les problèmes de chimiosélectivité. Il n'y a pas de protection de fonction *in vivo*.

La synthèse industrielle *in vitro* de polypeptides est compliquée et donc en pratique limitée à des polypeptides ne dépassant pas la dizaine d'unités. La synthèse d'enzymes utiles est souvent réalisée grâce à des bactéries surexprimant le gène codant pour cette protéine.