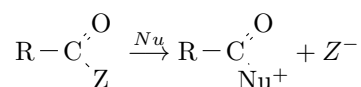


## CQFR : Réaction $A_N + E$

### Réaction d' $A_N + E$ :

- $A_N + E$  :
  1.  $A_N$  = rupture de la liaison  $\pi_{CO}$ .
  2.  $E$  = élimination d'un groupe partant : formation de la liaison  $\pi_{CO}$  entraînant la rupture de la liaison  $\sigma_{CZ}$  (mécanisme concerté).
- Les substrats subissant des réactions d' $A_N + E$  sont les **dérivés d'acides** : ce sont des électrophiles insaturés (liaison  $C = O$ ) possédant en plus des fonctions carbonyles un groupe  $Z$  ( $Z \neq alkyl$  ou  $H$ ) lié au carbone fonctionnel permettant de réaliser l'élimination.
- Les molécules pouvant réaliser une  $A_N + E$  sont des nucléophiles (alcools, amines, organomagnésiens etc...).
- **Bilan** :

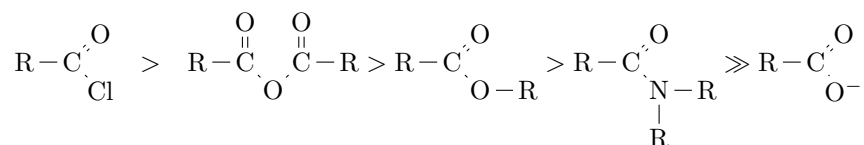


**Attention** : Bien que le bilan soit une substitution de  $Z$  par  $Nu$ , le mécanisme a **toujours** lieu en deux étapes :  $A_N$  puis  $E$ .

- VSEPR du carbone fonctionnel : on passe d'une géométrie  $AX_3$  (substrat) à une géométrie  $AX_4$  (intermédiaire réactionnel) et l'on obtient une géométrie  $AX_3$  pour le produit.

### Réactivité des dérivés d'acides :

- Savoir expliquer l'électrophilie du carbone d'un dérivé d'acide grâce aux effets inductifs et mésomères :
  - Effets inductifs attracteurs de l'oxygène et de l'hétéroatome ( $\neq H$  ou  $C$ ) du groupe  $Z$  : diminuent la charge sur le carbone
  - Effet mésomère attracteur de l'oxygène dans la liaison  $C = O$  : diminue la charge sur le carbone
  - Effet mésomère donneur de  $Z$  : atténue (en général) l'effet  $-M$  de la liaison  $C = O$ .
- Savoir comparer la réactivité de différents dérivés d'acides :



On utilise le point précédent pour expliquer ce classement.

- Connaitre l'allure de la BV des dérivés d'acides :  
Une orbitale  $\pi_{CO}^*$  anti-liante majoritairement développée sur le carbone.
- Faire le lien avec la réactivité observée (étape d' $A_N$  uniquement).  
La réaction d'un nucléophile avec le dérivé d'acide (électrophile, orbitale BV décrite ci dessus) se fait donc sur le carbone et entraîne la rupture de la liaison  $\pi_{CO}$ .

### Réactions classiques à connaître sur le bout des doigts (mécanisme + bilan) : (faire le test avec $R = CH_2CH_3$ )

- $A_N + E$  de  $R - MgX$  sur un ester .
- $A_N + E$  de  $R - MgX$  sur un anhydride d'acide.
- $A_N + E$  de  $R - OH$  sur  $R - COOH$  en catalyse acide (estérification)
- $A_N + E$  de  $HO^-$  sur un ester (saponification)

## Réactions de type $A_N + E$ à maîtriser :

Remarque : pour ce qui est du bilan et du mécanisme, toutes ces réactions sont semblables il s'agit du mécanisme  $A_N + E$ ... Il faut néanmoins savoir donner le nom de ces réactions. Le nom sert seulement à décrire les réactifs mis en présence.

### — estérification :

— en conditions acides :

—  $A_N + E$  de  $R-OH$  sur  $R-COOH$

—  $R-OH$  mauvais nucléophile et  $R-COOH$  mauvais électrophile on réalise donc une activation électrophile de  $R-COOH$  par  $H^+$  (comme dans le cas de l'acétalisation) pour permettre à l'étape d' $A_N$  d'avoir lieu.

— **réaction équilibrée** : utilisation de **Dean - Stark** pour augmenter les rendements.

— en conditions neutre ou basique :

—  $A_N + E$  de  $R-OH$  sur  $R-COZ$

— On utilise un chlorure d'acyle ( $Z = Cl$ ) ou un anhydride d'acide ( $Z = OCOR$ ) : meilleurs électrophiles que  $R-COOH$  pour que l'étape d' $A_N$  avec  $R-OH$  soit facile.

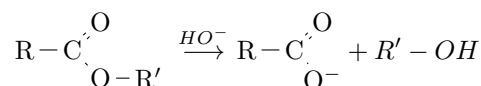
— **réaction totale**.

Remarque : On ne peut pas utiliser d'activation nucléophile pour le système  $\{R-OH, R-COOH\}$  car ce serait  $R-COO^-$  qui serait déprotoné avant  $R-OH$  et  $R-COO^-$  est moins électrophile que  $R-COOH$ ...

### — saponification :

—  $A_N + E$  de  $HO^-$  sur un ester.

— bilan :

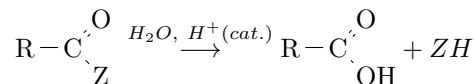


— **réaction totale** (cf. réaction acide base finale dans le mécanisme réactionnel).

### — hydrolyse acide :

—  $A_N + E$  de  $H_2O$  sur  $RCOZ$  en présence de  $H^+$  qui active l'électrophilie de  $RCOZ$ .

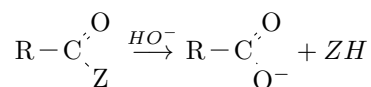
— bilan :



### — hydrolyse basique :

—  $A_N + E$  de  $HO^-$  sur  $RCOZ$ .

— bilan :



### — synthèse peptidique :

— **Définition** : acide  $\alpha$ -aminé.

— Odg des  $pK_a$  acide/carboxylate  $\sim 4$  et  $pK_a$  ammonium/amine  $\sim 10$  conséquence :

1. un acide-aminé porte très mal son nom puisqu'à  $pH$  neutre il est sous forme *carboxylate - ammonium* !

2. réactivité :

(a) l'ammonium est non nucléophile contrairement à l'amine

(b) le carboxylate est beaucoup moins électrophile que l'acide

**On ne peut pas faire de liaison peptidique en mettant en présence deux acides aminés sans activation.**

— Il s'agit de la **synthèse d'un amide** à partir d'un acide et d'une amine or en mettant en présence deux acides aminés on a deux fonctions amines et deux fonctions dérivés d'acides on a donc un **problème de sélectivité**.

La synthèse peptidique nécessite donc :

1. une **activation préalable des réactifs**

2. une **protection des fonctions que l'on ne souhaite pas faire réagir**

— Connaitre le procédé Merrifield qui permet de résoudre ce problème.