

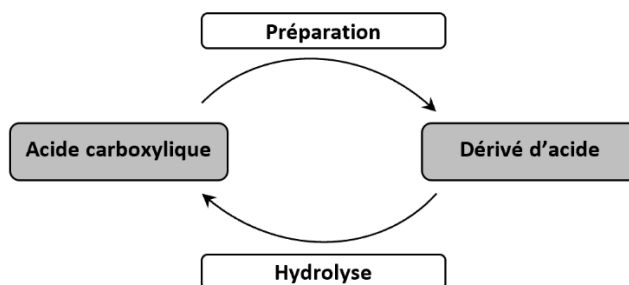


## D23 – Hydrolyse des familles dérivées des acides carboxyliques



- **Choix des conditions opératoires :**
  - Justifier le choix des conditions opératoires d'hydrolyse d'un dérivé d'acide.
- **Stratégie de synthèse :**
  - Reconnaître ou justifier la nécessité de protéger un groupe carboxyle, amino ou hydroxyle dans le cadre d'une stratégie de synthèse.
  - Proposer ou justifier des conditions de protection ou de déprotection d'un groupe carboxyle, amino ou hydroxyle à partir d'une banque de réactions fournie.

Ce chapitre aborde les méthodes permettant de former un acide carboxylique à partir d'une famille de fonction dérivée, principalement à partir d'un ester ou d'un amide. L'enjeu principal est d'illustrer le caractère renversable de la transformation d'un acide carboxylique en ester ou en amide en vue de l'utiliser dans des synthèses multi-étapes nécessitant la protection d'un alcool, d'une amine ou d'un acide carboxylique.



Comme son nom l'indique, une hydrolyse consiste à rompre une liaison par action d'eau. Or, la prévalence d'esters et d'amides dans la nature prouve l'inaptitude de l'eau à les hydrolyser de manière efficace dans des conditions de pH et de température ayant cours à la surface de la Terre.

La réalisation d'une hydrolyse d'ester ou d'amide nécessite donc d'optimiser les conditions de température et de pH afin d'obtenir des résultats satisfaisants en termes de cinétique et de rendement.

### 1 – Hydrolyse des esters

#### 1.1. DIFFICULTES A DEPASSER

L'inaptitude de l'eau à hydrolyser les esters trouve deux raisons :

- L'eau n'est pas un nucléophile assez fort → Solution = remplacer l'eau par  $\text{HO}^-$
- L'ester n'est pas un électrophile assez fort → Solution = travailler en milieu acide pour activer son électrophilie

Les deux modes d'activation ne pouvant être combinés, l'hydrolyse est réalisée soit en milieu acide, soit en milieu basique, un seul des deux réactifs étant alors activé.

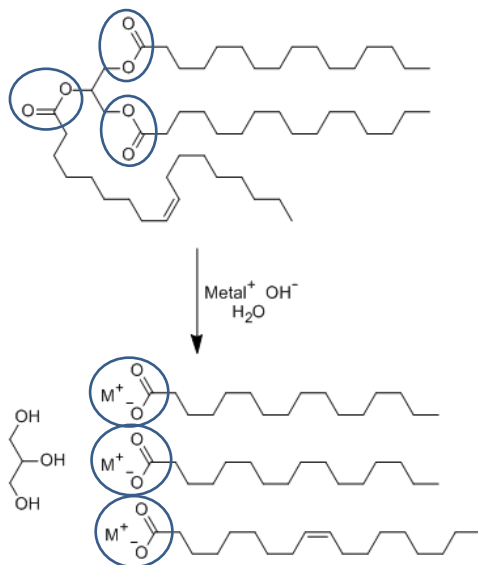
## 1.2. HYDROLYSE DES ESTERS EN PRESENCE D'UNE BASE

L'**hydrolyse des esters en présence d'une base** est une transformation courante en chimie organique : elle consiste à transformer l'ester par action de l'**ion hydroxyde, HO<sup>-</sup>** en tant que **nucléophile**.

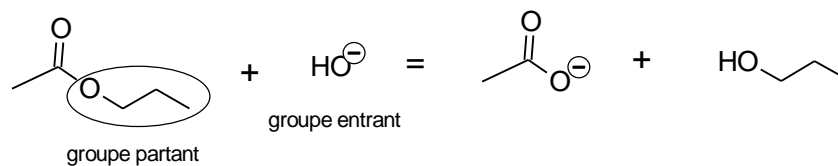
Elle est parfois appelée **saponification** en référence à son utilisation depuis l'Antiquité pour la production de savons à partir d'huiles végétales. Le premier procédé d'élaboration de savon remonterait à Alep, en Syrie, il y a plus de 3500 ans. Ce savon est obtenu par chauffage d'huile d'olive et de cendres dont la nature basique est due à la présence de divers oxydes comme l'oxyde de calcium.

### Préparation d'un savon

Les savons ont été traditionnellement obtenus par chauffage de corps gras en présence d'une base. Les savons sont des carboxylates de sodium ou de potassium à longue chaîne carbonée.



### Hydrolyse basique d'un ester (aspects macroscopiques)



L'ion hydroxyde n'étant pas régénéré, il ne joue pas le rôle de catalyseur et est utilisé en quantité stœchiométrique.

Le caractère basique du milieu ne permet pas d'obtenir l'acide carboxylique, mais sa base conjuguée. Une acidification finale est par conséquent nécessaire pour former l'acide carboxylique.

L'hydrolyse basique des esters est :

- Rapide à condition de **chauffer** (→ montage à reflux au laboratoire),
- Présente généralement un bon rendement.

### Mécanisme réactionnel :

Le mécanisme réactionnel ne fait intervenir que 3 étapes puisque l'ester n'a pas besoin d'être activé lorsque le nucléophile est assez puissant, comme c'est le cas avec l'ion hydroxyde.



Écrire le mécanisme réactionnel de l'hydrolyse basique des esters.

### Loi de vitesse

L'**addition nucléophile** de l'ion hydroxyde sur l'ester est l'**étape cinétiquement déterminante**. Elle impose sa vitesse à l'ensemble du processus. La loi de van't Hoff appliquée à cette étape élémentaire conduit à la loi suivante :

$$v_{hydrolyse} = v_{AN} = k \cdot [ester] \cdot [HO^-]$$

### Caractère quasi-total de l'hydrolyse basique :

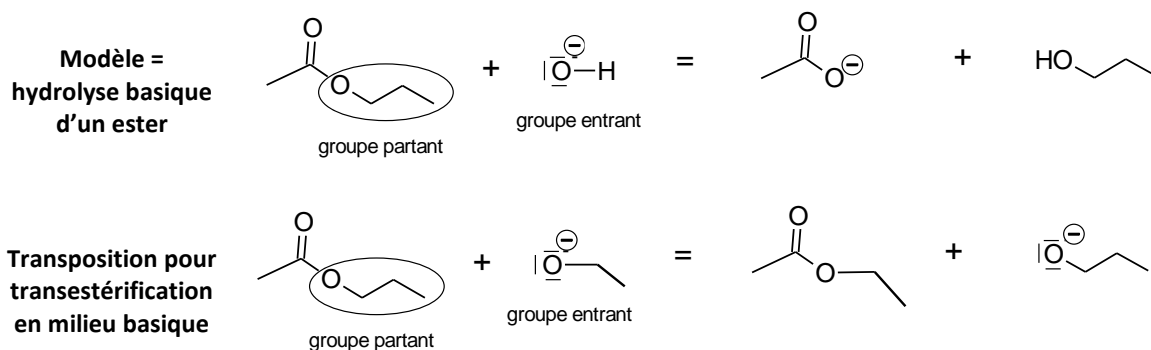
Cet exemple est l'occasion de revenir sur une apparente contradiction :

- À l'échelle microscopique, principe de micro-renversabilité :  
Les actes élémentaires peuvent se dérouler dans les deux sens. Une partie des entités chimiques évolue dans le sens direct, une autre dans le sens inverse.
- À l'échelle macroscopique, un taux d'avancement très proche de 1 (transformation quasi-totale) :  
Le point précédent n'empêche pas que, même si une partie des entités chimiques évolue dans le sens inverse, la grande majorité d'entre elles évolue dans le sens direct. Ici, la nature basique du milieu réactionnel entraîne la consommation quasi-totale de l'acide carboxylique formé après l'élimination. Le sens inverse de la transformation est très improbable : l'ion carboxylate formé est très peu électrophile et l'alcool très peu nucléophile.



Justifier, par l'écriture de diagrammes de prédominance, l'obtention d'un alcool et d'un ion carboxylate lors d'une hydrolyse d'ester en présence d'une base forte.

**Une transformation analogue : la transestérification en milieu basique.**



La transestérification est une des méthodes de production des biocarburants :

**Production d'ester méthylique d'acide gras (ministère de l'Écologie)**



Les esters méthyliques d'acides gras peuvent être obtenus à partir :

- d'huiles végétales extraites de plantes oléagineuses (colza, tournesol...) : on parle alors d'EMHV (Ester Méthylique d'Huile Végétale),
- de graisses animales : on parle alors d'EMHA (Ester Méthylique d'Huile Animale),
- d'huiles végétales alimentaires usagées et récupérées par un circuit de collecte identifié : on parle alors d'EMHU (Ester Méthylique d'Huile Usagée),
- de déchets graisseux (déchets industriels, POME,...)

Les EMAG ont représenté en 2019 83.4% des volumes de biocarburants incorporés dans le gazole (77 % sous forme d'EMHV, 6 % sous forme d'EMHU et <1 % sous forme d'EMHA).

Les huiles végétales et les graisses animales ne peuvent pas être utilisées telles quelles (même en mélange dans le gazole) pour l'alimentation des moteurs Diesel modernes car ces corps gras sont trop visqueux. C'est pourquoi elles sont « estérifiées », c'est-à-dire transformées en esters d'acide gras, par une réaction chimique de transestérification dans le but d'obtenir des chaînes plus courtes et ainsi abaisser la viscosité.

La réaction de transestérification consiste à faire réagir un corps gras (les triglycérides contenus dans les huiles ou les graisses) avec un alcool (méthanol ou éthanol) pour obtenir un ester d'acide gras. Si l'alcool utilisé pour la réaction est du méthanol, on obtient un Ester Méthylique d'Acide Gras (EMAG). C'est actuellement la voie la plus utilisée.



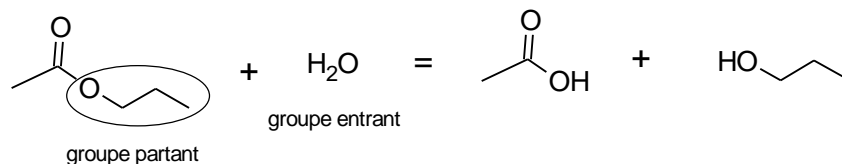
**Interpréter la diminution de viscosité permise par la transestérification des acides gras par le méthanol.**

### 1.3. HYDROLYSE ACIDE DES ESTERS

L'**hydrolyse acide des esters** est la transformation inverse de l'estérification de Fischer. Elle présente les mêmes désavantages que l'estérification et n'est généralement pas la méthode retenue dans une stratégie de synthèse.



#### Hydrolyse acide d'un ester (aspects macroscopiques)



L'acide introduit est régénéré : il joue le rôle de catalyseur. L'utilisation d'eau comme solvant conduit à privilégier des acides hydrosolubles comme l'acide sulfurique ou l'acide phosphorique.

L'hydrolyse acide des esters est :

- Lente ( $\rightarrow$  chauffage et utilisation d'un catalyseur acide),
- Limitée ( $\rightarrow$  l'utilisation d'un grand excès d'eau permet déplacer l'équilibre).
- Athermique ( $\rightarrow$  modifier la température ne permet pas de changer le rendement, seulement de réduire la durée nécessaire pour atteindre l'état final)



**Pourquoi privilégie-t-on ici l'acide sulfurique à l'APTS ?**

#### Mécanisme réactionnel

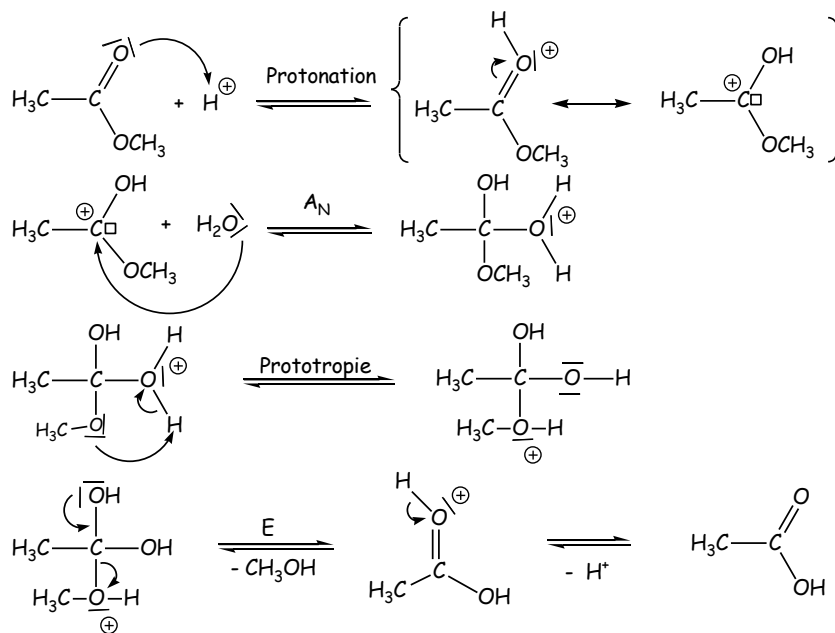
Le catalyseur acide augmente la vitesse du processus global en agissant à deux niveaux :

- **activation électrophile de l'ester**
- **amélioration de l'aptitude nucléofuge de l'alcool.**

Le mécanisme réactionnel est représenté au moyen de 5 étapes élémentaires :



### Mécanisme réactionnel de l'hydrolyse acide des esters



## 2 – Hydrolyse des amides

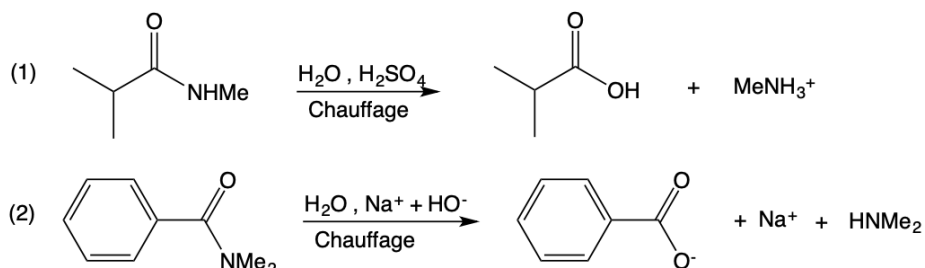
Les conditions permettant d'hydrolyser des amides sont analogues à celles utilisées pour hydrolyser les esters. Il convient d'opérer :

- soit en milieu acide pour améliorer la réactivité électrophile de l'amide,
- soit en milieu basique de manière à remplacer l'eau par un nucléophile plus puissant, l'ion hydroxyde  $\text{HO}^-$ .

Dans tous les cas, un **chauffage fort** est indispensable car les amides sont une famille de fonction particulièrement peu réactive vis-à-vis de réactifs nucléophiles.

Les principales caractéristiques sont résumées dans le tableau de la page suivante. Il convient de les étudier par analogie avec les conditions d'hydrolyse d'ester.

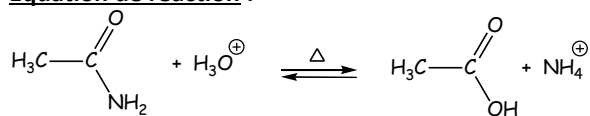
Deux exemples :



## Hydrolyse des amides

### Conditions acides

#### Equation de réaction :

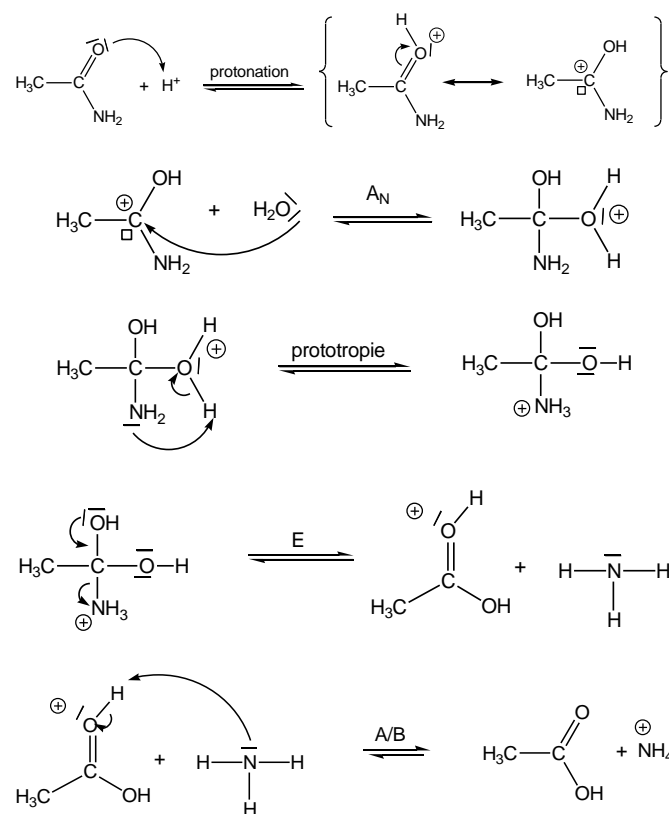


#### Caractéristiques :

- ✓ Transformation limitée ;
- ✓ Très lente
- ✓ L'acide est un réactif (pas un catalyseur)

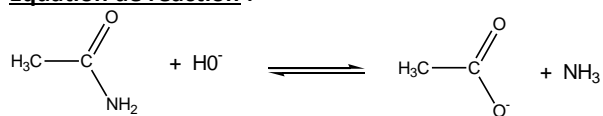
#### Mécanisme : 5 étapes (AB + AN + AB + E + AB)

- **AB** : Activation électrophile de l'amide par l'acide,
- **AN** : Addition nucléophile de l'eau sur l'amide activé,
- **AB** : Prototropie pour éliminer une amine  $\text{NH}_3$  ( $\text{pK}_A \approx 10$ ) au lieu d'une amidure  $\text{NH}_2^-$  ( $\text{pK}_A \approx 35$ )
- **E** : Elimination pour reformer la double liaison  $\text{C}=\text{O}$ ,
- **AB** : Régénération du catalyseur.



### Conditions basiques

#### Equation de réaction :

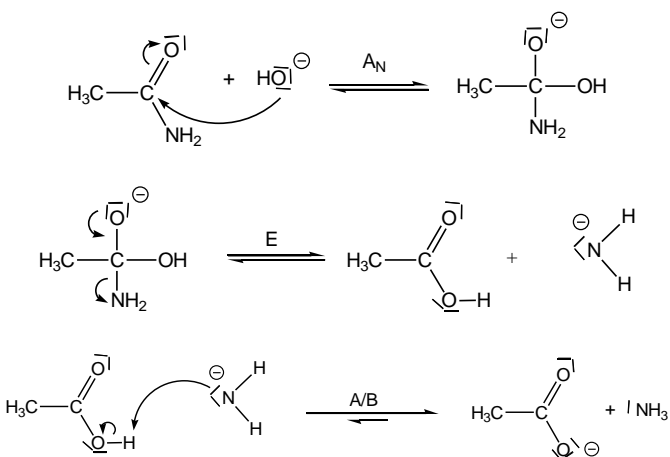


#### Caractéristiques :

- ✓ Transformation quasi-totale ;
- ✓ Très lente (sauf à chaud)
- ✓ La base est un réactif (pas un catalyseur)

#### Mécanisme : 3 étapes (AN + E + AB)

- **AN** : Addition nucléophile directe de l'ion hydroxyde  $\text{HO}^-$  sur l'amide ( $\text{HO}^-$  suffisamment bon nucléophile)
- **E** : Elimination pour reformer la double liaison  $\text{C}=\text{O}$
- **AB** : Réaction acide-base quasi-totale entre l'acide carboxylique et l'amidure



La réaction AB finale déplace l'ensemble des équilibres précédents dans le sens de la formation du carboxylate  $\Rightarrow$  le processus global devient non renversable et par conséquent, quasi-total

La transformation reste néanmoins lente et nécessite un chauffage à reflux important

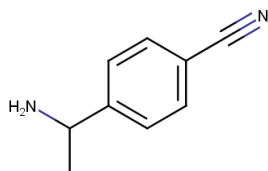


Globalement, l'hydrolyse des amides est beaucoup plus difficile que celle des esters. Il faut chauffer plus longtemps, et utiliser des concentrations d'acide ou de base plus importantes. On peut donc hydrolyser **sélectivement** un ester dans une espèce chimique comportant un ester et un amide.



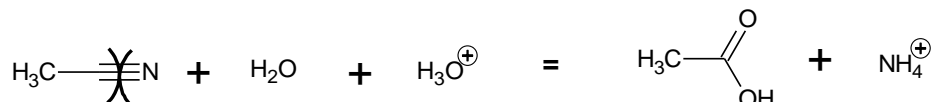


 Représenter le produit d'hydrolyse du nitrile suivant :

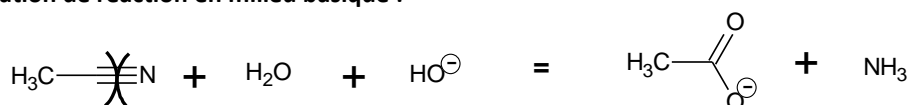


### Hydrolyse des nitriles

- Équation de réaction en milieu acide :



- Équation de réaction en milieu basique :



- **Conditions opératoires :**

Les nitriles sont très peu réactifs : leur hydrolyse nécessite un chauffage fort.

Si le nucléophile est l'eau (et non pas l'ion hydroxyde), alors l'électrophilie du nitrile doit être activée par l'utilisation d'un acide fort.

### Mécanisme réactionnel : exemple de l'hydrolyse acide

- Hydratation du nitrile :
  - **AB puis AN** : activation de l'électrophilie du nitrile pour permettre l'addition nucléophile d'eau,
  - **AB** : prototropie qui entraîne la formation d'un amide non isolé (ni isolable).



Écrire le mécanisme réactionnel de l'hydratation du éthanenitrile en milieu acide.

- Hydrolyse consécutive de l'amide intermédiaire:
  - **AB puis AN** : activation de l'électrophilie de l'amide pour permettre l'addition nucléophile d'eau,
  - **AB puis E** : prototropie qui permet l'élimination d'ammoniac NH<sub>3</sub>,
  - **AB** : NH<sub>3</sub> récupère un proton pour former l'acide carboxylique.

→ Déjà présenté dans la partie « 2. Hydrolyse des amides » de ce chapitre.

## 4 – Application à la protection des fonctions ester et amide

### 4.1. PROTECTION DES ALCOOLS OU DES ACIDES CARBOXYLIQUES SOUS FORME D'ESTER

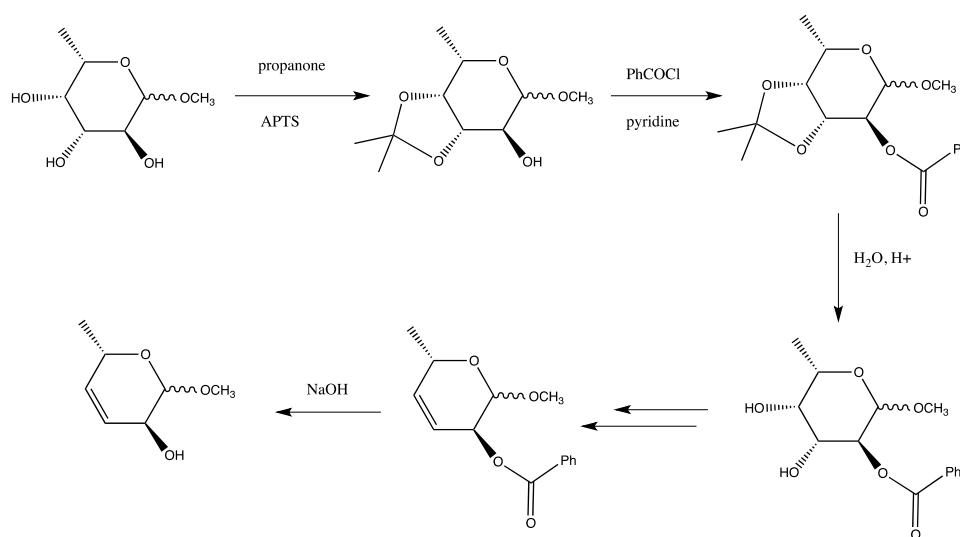


#### Protection des alcools et des acides carboxyliques sous forme d'ester

La formation d'ester est un excellent moyen de protéger un alcool ou un acide carboxylique. La transformation est **renversible** et, sous certaines conditions, donne **d'excellents rendements** :

- L'ester peut être formé avec un bon rendement grâce à un chlorure d'acyle,
- L'hydrolyse basique de l'ester suivie éventuellement d'une acidification permet une déprotection efficace.

#### Exemple : synthèse du sulcatol



Identifier les transformations réalisées dans cette voie de synthèse.

#### Analyse

Une double liaison doit être formée par déshydratation d'un alcool. Mais un problème de régiosélectivité se pose : il faut s'assurer que la double liaison C=C soit correctement positionnée alors que la molécule possède trois groupes hydroxyles.

On exploite la sélectivité de l'acétalisation : pour des raisons de tensions de cycle, celle-ci est préférentiellement réalisée avec les deux groupes hydroxyles en position relative *cis* par rapport au cycle de l'hémiacétal.

Une estérification par le chlorure de benzoyle permet de protéger la dernière fonction alcool.

Les acétals étant plus fragiles que les esters en milieu acide, une hydrolyse prudente permet de régénérer les deux groupes hydroxyles en laissant l'ester intact.

Enfin, la double liaison C=C est formée (oléfination de Corey-Winter, mettant en jeu CCl<sub>2</sub> et PO(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) avec la régiosélectivité recherchée.

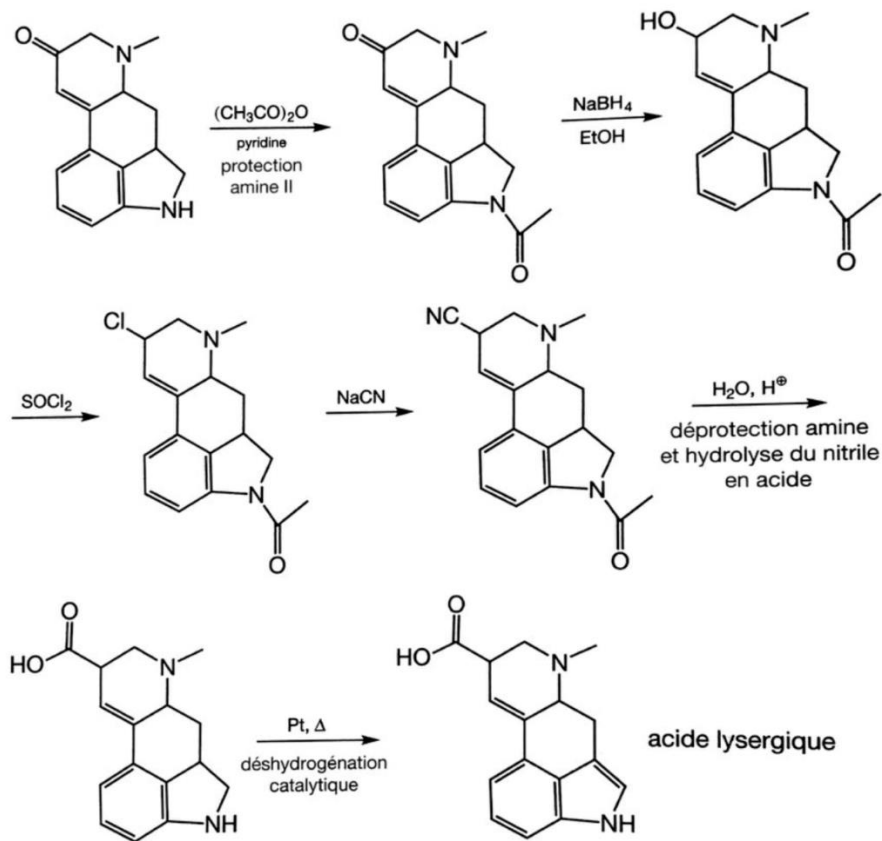
La déprotection s'opère *in fine* par saponification.

## 4.2. PROTECTION DES AMINES SOUS FORME D'AMIDE

De manière symétrique, la formation d'amide permet de protéger un groupement amine :

- Protection par *acylation de l'amine*,
- Déprotection par hydrolyse.

### Exemple : Synthèse de l'acide lysergique



Identifier les transformations réalisées dans cette voie de synthèse.

### Analyse

Dans cette voie de synthèse, l'objectif visé par la protection de l'amine secondaire est d'éviter la compétition entre deux nucléophiles (l'ion cyanure et l'amine secondaire) pour agir sur l'électrophile chloré. Sous forme d'amide, l'azote n'est plus nucléophile, le doublet étant engagé dans la conjugaison.