

ADDITIONS NUCLEOPHILES SUIVIES D'ELIMINATION (A_N+E) HYDROLYSE DES DERIVES D'ACIDES

I- <u>INTERCONVERSION ACIDES / DERIVES D'ACIDE / ACIDES</u>	1
1- <u>Rappel : justification de la dénomination « dérivé d'acide »</u>	1
2- <u>Hydrolyse des dérivés d'acide : retour à l'acide d'origine</u>	1
II- <u>HYDROLYSE DES CHLORURES ET ANHYDRIDES : REACTION TOTALE</u>	2
1- <u>Bilan et mécanisme</u>	2
BILAN ET MECANISME A PARTIR D'UN CHLORURE D'ACYLE :	2
BILAN ET MECANISME A PARTIR D'UN ANHYDRIDE D'ACIDE :	2
2- <u>Un exemple d'utilisation pratique</u>	3
<u>SYNTHESE DE L'ACIDE DE MELDRUM</u>	3
III- <u>HYDROLYSE DES ESTERS ET AMIDES</u>	4
1- <u>Hydrolyse des esters</u>	4
2- <u>Hydrolyse des amides</u>	6
3- <u>Lecture des conditions expérimentales dans les protocoles ou sujets</u>	7
 Exercices hydrolyse des esters et amides	 1

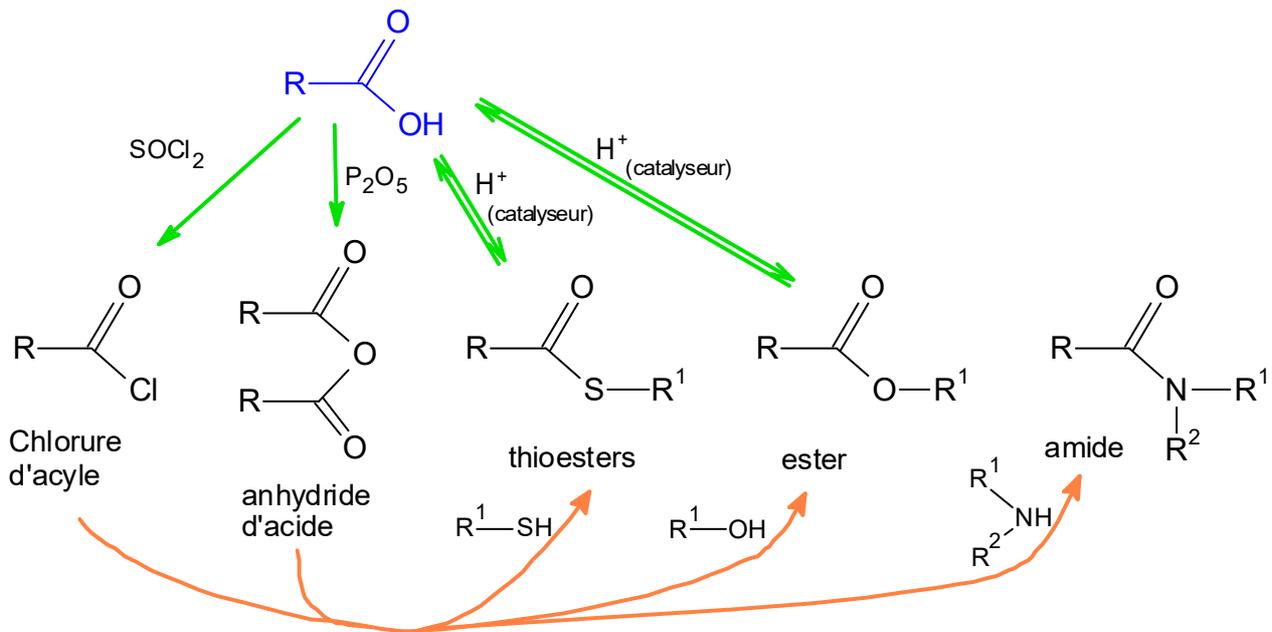
ADDITIONS NUCLEOPHILES SUIVIES D'ELIMINATION (A_N+E)

HYDROLYSE DES DERIVES D'ACIDES

I- INTERCONVERSION ACIDES / DERIVES D'ACIDE / ACIDES

1- Rappel : justification de la dénomination « dérivé d'acide »

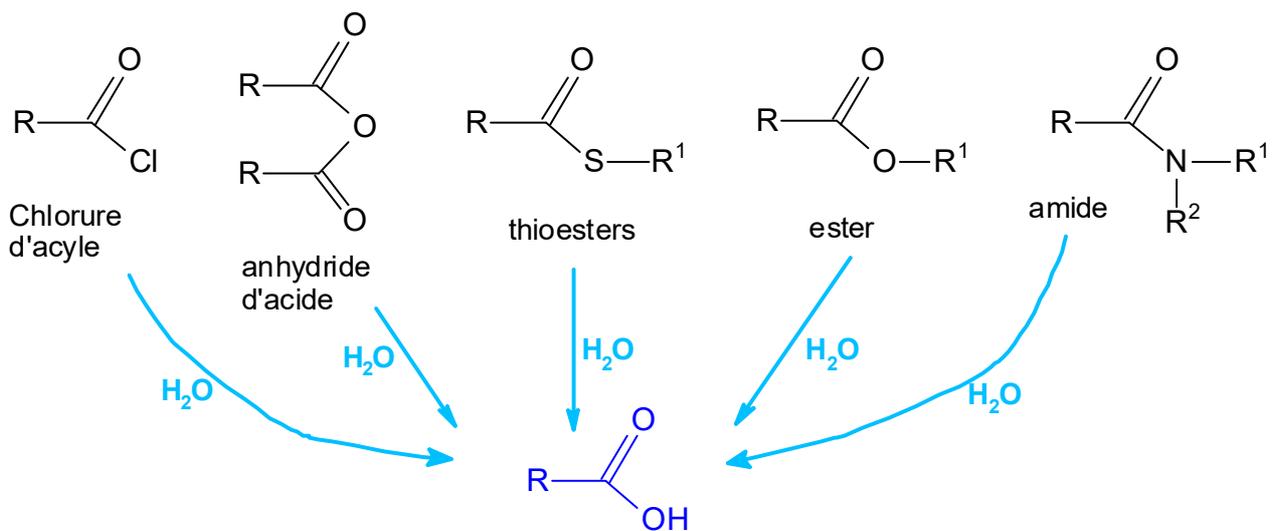
Nous avons appris dans un chapitre précédent à obtenir, directement ou indirectement, les dérivés d'acide, via un mécanisme AN+E, exception faite de l'obtention des chlorures et anhydrides, si réactifs qu'ils nécessitent un procédé spécifique.



Directement ou indirectement, ils dérivent donc tous d'un acide carboxylique.

2- Hydrolyse des dérivés d'acide : retour à l'acide d'origine

Principe d'interconversion vers l'acide carboxylique :



Le mécanisme est à nouveau un **mécanisme d'addition nucléophile suivi d'élimination** noté **A_N+E**

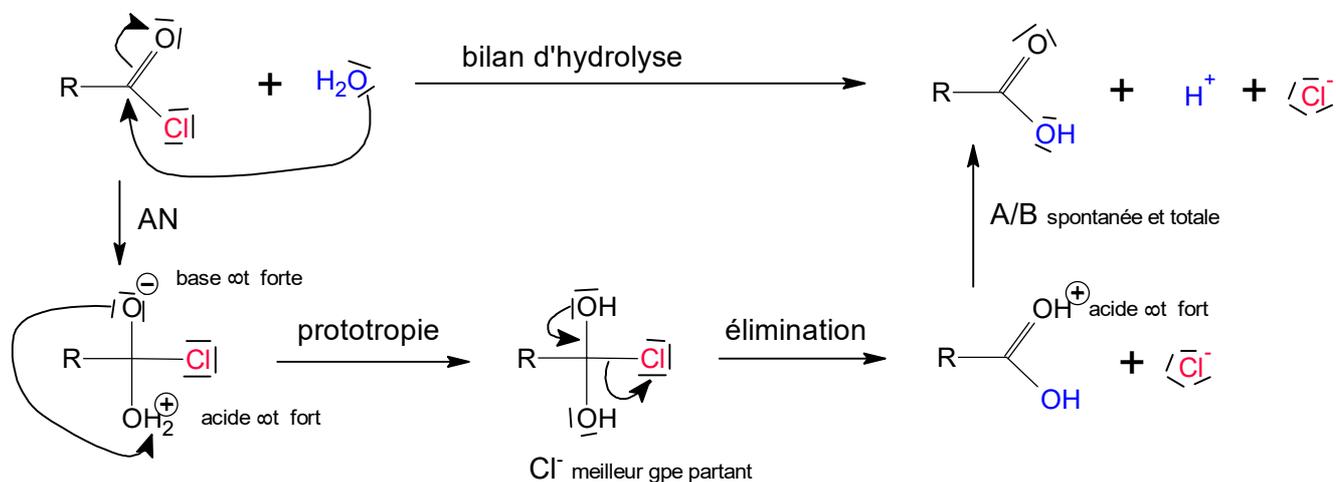
Ces interconversions peuvent se faire avec ou sans catalyse, en milieu acide ou basique. Dans le cas du milieu basique, bien entendu, la forme initiale obtenue est le carboxylate R-COO⁻ : une dernière étape d'acidification sera nécessaire pour finalement obtenir l'acide R-COOH.

II- HYDROLYSE DES CHLORURES ET ANHYDRIDES : REACTION TOTALE

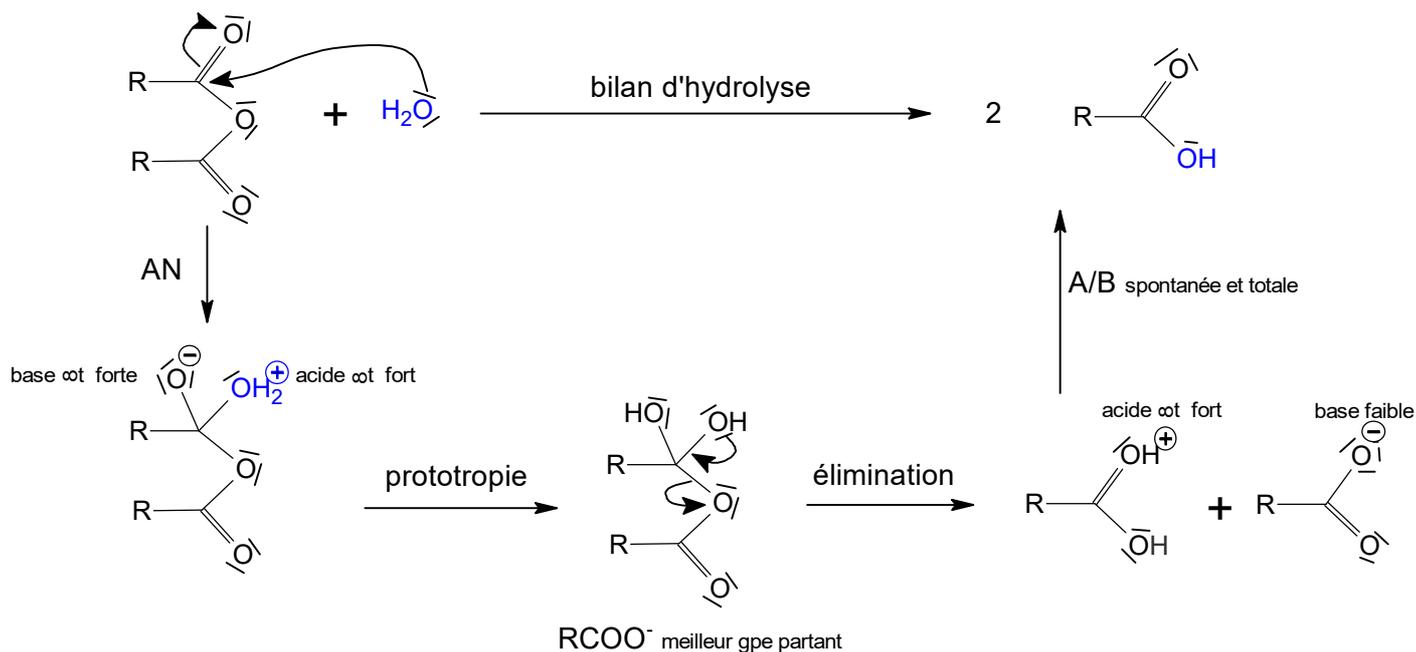
1- Bilan et mécanisme

L'utilisation ou l'obtention des chlorures et anhydrides d'acide doit impérativement d'effectuer en milieu anhydre car la réaction d'hydrolyse des chlorures et anhydrides est **totale** (critère thermodynamique) et **instantanée** (critère cinétique). Le mécanisme est une AN+E, et se réalise même en milieu neutre.

BILAN ET MECANISME A PARTIR D'UN CHLORURE D'ACYLE :



BILAN ET MECANISME A PARTIR D'UN ANHYDRIDE D'ACIDE :



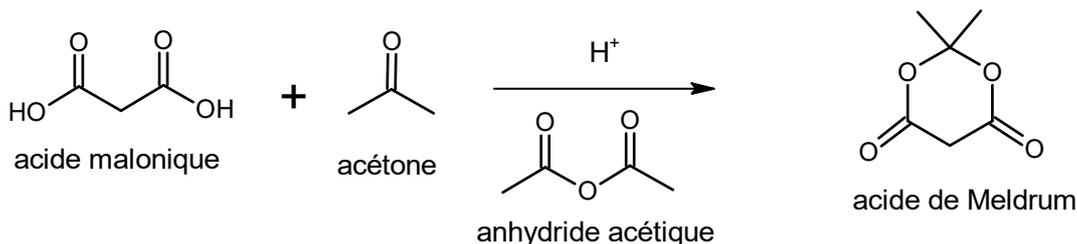
On retient que l'on cherche généralement à éviter ces réactions.

Toutefois, il arrive que l'on puisse utiliser les anhydrides d'acide pour éliminer de l'eau dans une synthèse organique comme le montre l'exemple suivant :

2- Un exemple d'utilisation pratique

On reproduit ci-dessous un extrait de TP (concours TPC) .

SYNTHESE DE L'ACIDE DE MELDRUM



Mode opératoire

Phase 1

En maintenant la température à 20°C, grâce à un bain de glace, mélanger 10,4 g d'acide malonique avec 12 mL d'anhydride acétique. Sous agitation ajouter 10 gouttes d'acide sulfurique pur, puis ajouter goutte à goutte 8 mL de propanone (acétone). Laisser réagir sous agitation (température toujours maintenue autour de 20°) pendant 40 minutes.

Phase 2

Refroidir pendant 25 minutes dans un bain glace : sel dans les proportions 2/3 : 1/3 . Filtrer le solide obtenu sur Büchner. Laver à l'eau glacée.

[...]

Répondre aux questions suivantes :

- Equilibrer le bilan de la réaction de synthèse de l'acide de Meldrum.
- Quels sont les rôles de l'acide sulfurique et de l'anhydride acétique dans cette synthèse ?
- Donner le bilan de la réaction entre l'anhydride acétique et l'eau. Justifier le choix de l'anhydride acétique dans son rôle.
- Identifier les centres électrophiles et nucléophiles actifs dans cette réaction ; proposer un mécanisme.

Données (résumé) :

A température ambiante, l'acide malonique, et l'acide de Meldrum sont solides, l'acétone, l'anhydride acétique et l'acide sulfurique sont liquides.

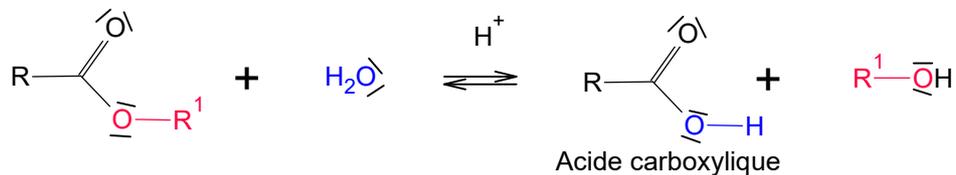
III- HYDROLYSE DES ESTERS ET AMIDES

Les hydrolyses des esters et amides se produisent en **milieu aqueux acide ou basique**.

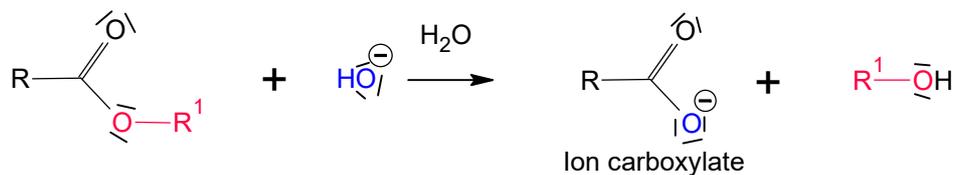
1- Hydrolyse des esters

BILAN de l'hydrolyse des esters :

En milieu acide, la réaction s'appelle « hydrolyse acide », elle est **équilibrée et relativement lente** :



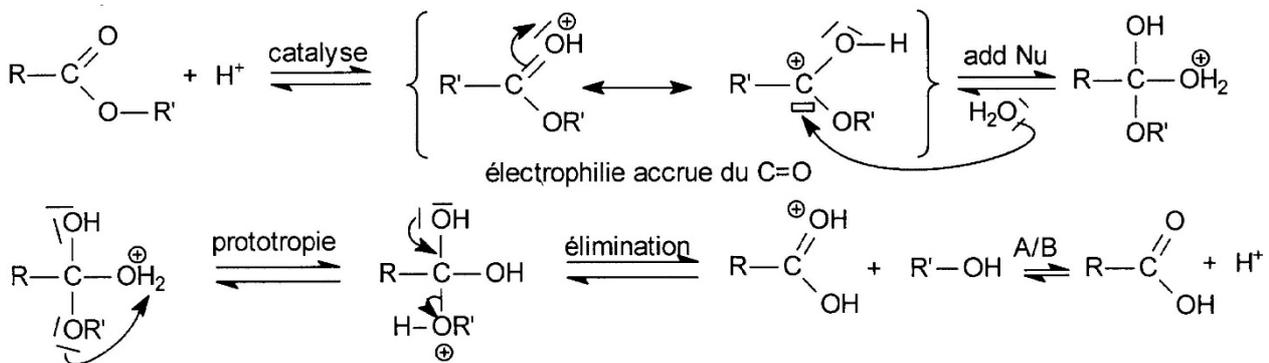
En milieu basique, la réaction s'appelle « saponification », elle est **totale et relativement rapide** :



Il faudra une étape d'acidification pour finalement obtenir l'acide carboxylique R-COOH

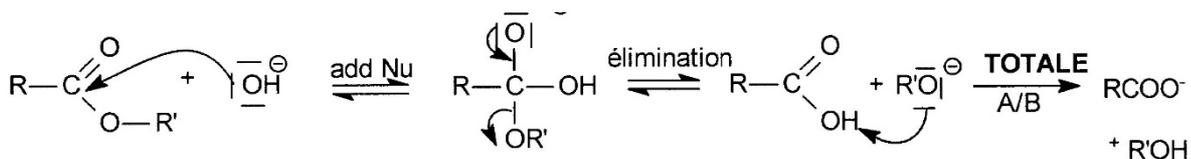
Mécanisme de l'hydrolyse des esters : en catalyse acide **EQUILIBRE** **OU** en milieu basique (**saponification**) **TOTALE**

♦ catalyse acide : la réaction reste lente et en équilibre.



On peut déplacer l'équilibre par addition d'une grande quantité d'eau. La méthode reste aléatoire car ester et eau sont souvent pas miscibles.

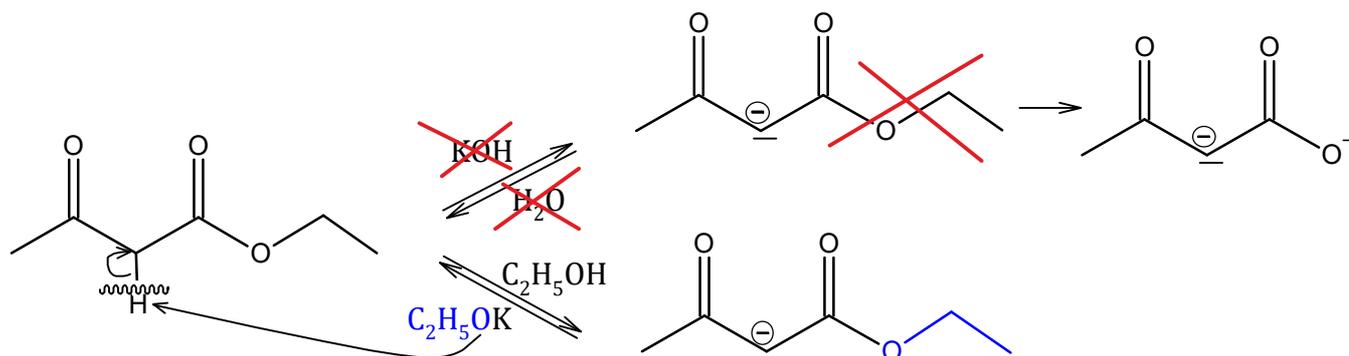
♦ en milieu basique : saponification : la réaction est totale et rapide



C'est la dernière étape totale qui déplace les étapes en équilibres précédentes et rend la réaction globale totale.

♦ **Problème de la sensibilité des esters aux solutions aqueuses basiques :**

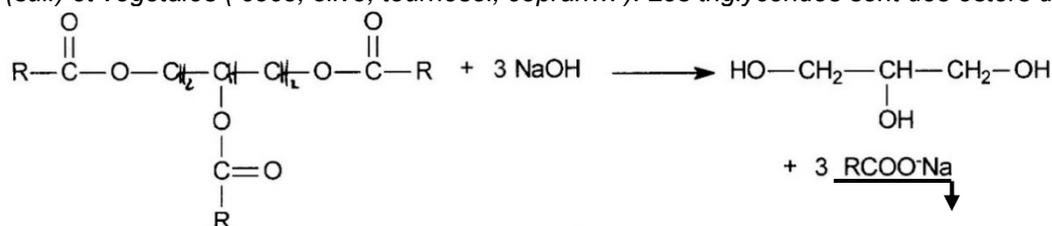
En cas de nécessité d'un milieu basique pour intervenir ailleurs sur la molécule, il faudra EVITER $\text{OH}^- / \text{H}_2\text{O}$ qui saponifie très vite un ester, et **favoriser la base conjuguée de l'alcool présent dans l'ester**. Si d'aventure la transestérification devait se produire... elle ne se verrait alors pas!



A la question, justifier le choix de la base, s'il convient de s'interroger sur sa force (suffisante pour arracher un proton ? de façon totale ou pas ?), ou de s'interroger sur son encombrement (pour privilégier tel ou tel site ? mécanisme d'ordre 1 , ou 2), il conviendra aussi de s'interroger , en cas de présence d'un ester, sensible à la nucléophilie conjointe de la dite base, sur la possibilité d'une saponification, ou d'une trans estérification .

Culture :

Le nom de saponification provient de la méthode traditionnelle et ancestrale (-2000 ans avant J-C) de fabriquer des savons par hydrolyse basique (potasse, cendres, carbonates, soude) des triglycérides contenus dans les graisses (animales (suif) et végétales (coco, olive, tournesol, coprah...). Les triglycérides sont des esters de triols :



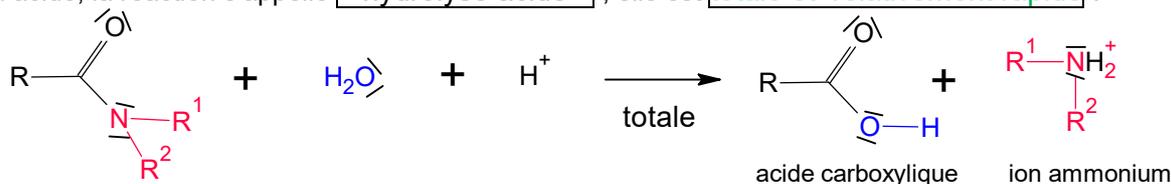
Il faut que R ait suffisamment de carbones pour que la précipitation ait lieu : $n_C > 12$ en général.

Un savon contient donc aussi du propanetriol, ou glycérol, qui donne aux savons la « douceur » et le comportement « glissant ». L'aspect moussant est essentiellement assuré par la molécule R-COO^- , tensio-actif naturel.

2- Hydrolyse des amides

BILAN de l'hydrolyse des amides

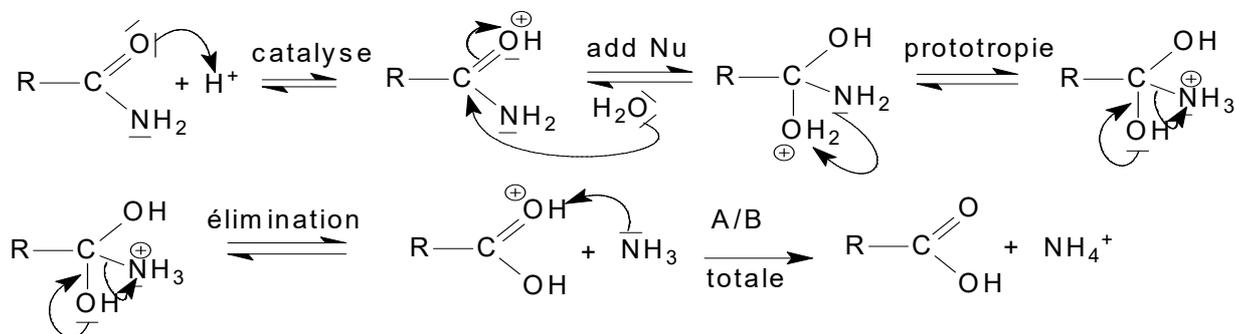
En milieu acide, la réaction s'appelle « hydrolyse acide », elle est **totale et relativement rapide** :



En milieu basique, la réaction s'appelle « hydrolyse basique », elle est **totale et relativement lente**

Mécanisme de l'hydrolyse des amides: réactions TOTALES :

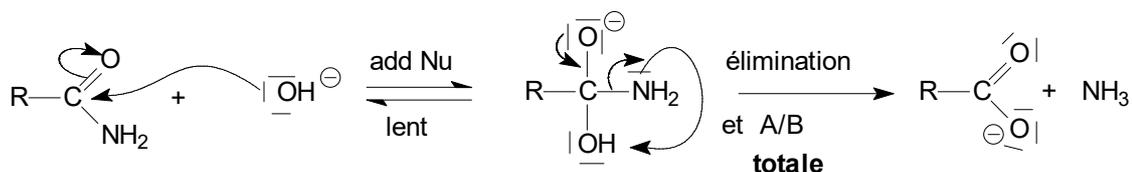
◆ En milieu acide, hydrolyse des amides **beaucoup plus rapide que celle des esters** (rapport 1300)



Noter que l'on obtient, parce que l'on travaille en milieu acide, l'acide et non le carboxylate, et que l'ammoniac libéré (ou l'amine libérée) l'est sous forme ammonium dans ce même milieu, ce qui permet de rendre la réaction TOTALE.

Le rapport des vitesses d'hydrolyse de l'ester et de l'amide permet d'envisager d'hydrolyser la fonction amide d'une molécule sans hydrolyser l'ester, **en milieu acide**, en contrôlant le temps de réaction.

◆ En milieu basique, hydrolyse des amides, **plus lente que celle des esters** (rapport 25) :



La dernière réaction acido-basique (formellement entre un amidure et un acide carboxylique) est totale et déplace l'ensemble de telle sorte que l'hydrolyse en milieu basique des nitriles et amides est totale. Pour obtenir l'acide carboxylique, il faut bien sûr procéder à l'acidification du milieu.

Il est donc théoriquement possible d'hydrolyser uniquement les fonctions ester d'une molécule, sans hydrolyser les fonctions amides, **en milieu basique**, mais le rapport de vitesse de 25 seulement rend l'opération délicate. C'est réalisé dans des cas particuliers où l'hydrolyse de l'amide est plus spécifiquement lente.

3- Lecture des conditions expérimentales dans les protocoles ou sujets

Les conditions expérimentales sont généralement présentées sous les expressions :

- Acide chlorhydrique concentré, ou HCl concentré
- Soude concentrée, ou NaOH ou KOH concentré
- Solution d'acide sulfurique, ou H₂SO₄

Ne pas oublier que cela sous-entend que l'on est en solution AQUEUSE, et tout concentrés qu'ils soient, l'eau reste l'espèce majoritaire dans ces solutions. Bref, ce sont éventuellement des conditions d'hydrolyse des esters et amides.

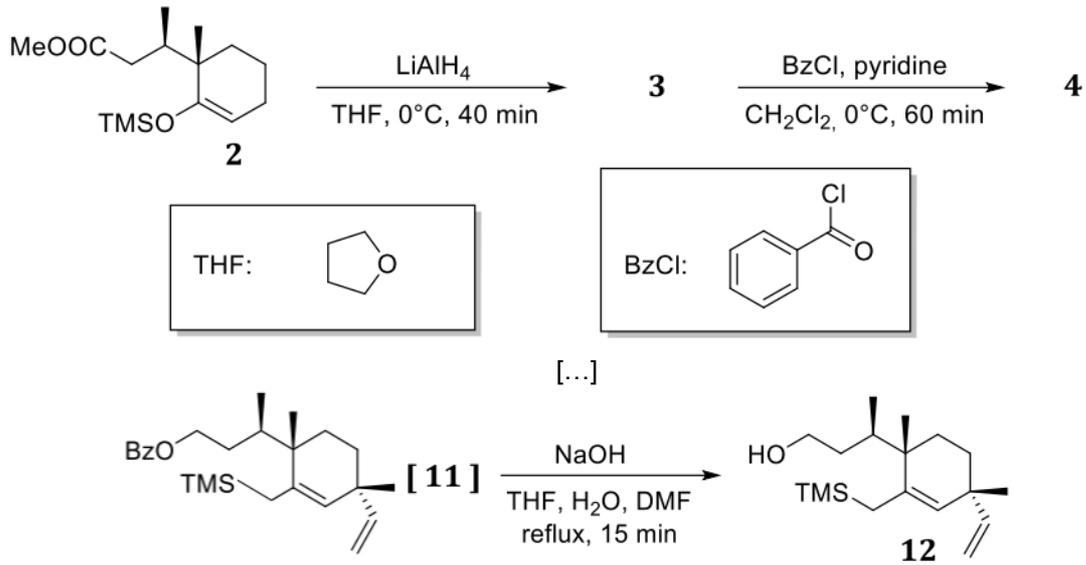
Inversement, lorsque les conditions d'hydrolyse mentionnent « à température ambiante », « hydrolyse rapide », « solution diluée », « solution de chlorure d'ammonium », c'est que l'on souhaite réaliser une hydrolyse, ou une acidification légère sur une autre partie de la molécule, tout en évitant de toucher aux esters et amides : la température est effectivement un élément clé, car les hydrolyses des esters et amides nécessitent généralement un reflux.

On retient :

- Les milieux qui conduisent aux hydrolyses des esters et amides.
- Les produits différents selon le milieu acide ou basique
- La chimiosélectivité possible de l'hydrolyse des esters et amides selon le milieu pour des raisons cinétiques.
- Le vocabulaire : saponification = hydrolyse basique des esters
- Le milieu d'hydrolyse acide est aussi le milieu qui conduit à la désacétalisation (déprotection des fonctions cétones et aldéhydes sous forme d'acétal) : prudence !

EXERCICES : HYDROLYSE DES ESTERS ET AMIDES

Exercice 1 [A1]



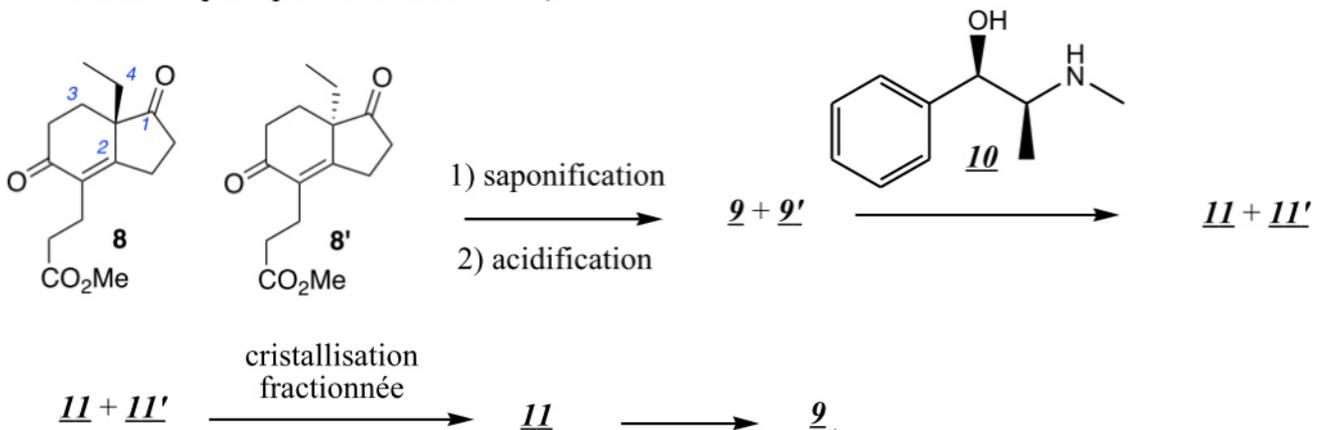
4- Donner la structure du composé **3**. Préciser également la proportion de tétrahydroaluminate de lithium à utiliser par rapport au composé **2** pour réaliser cette transformation dans des proportions stœchiométriques.

5- Donner la structure du composé **4** en précisant le double rôle de la pyridine.
[...]

12- Ecrire un mécanisme pour expliquer la formation de l'alcool **12** à partir de l'intermédiaire **11**.

Exercice 2 [A2]

Une saponification permet d'obtenir, après acidification, les composés **9** et **9'** en mélange racémique. Ce mélange est mis à réagir avec la (-)-éphédrine **10** pour donner les composés **11** et **11'**. L'opération effectuée est qualifiée de salification. Après une cristallisation fractionnée, on isole le composé **11** qui est aisément transformé en composé **9** (descripteur stéréochimique *S* pour le carbone n°13).



33- Donner la structure des composés **9** et **9'**.

34- Donner l'ordre de grandeur du pK_a attendu pour **9** et **9'** d'une part, et pour l'éphédrine d'autre part. Pourquoi parle-t-on de "salification" pour la réaction entre la (-)-éphédrine et l'un ou l'autre des énantiomères **9** et **9'**? Représenter les composés correspondants **11** et **11'**, par quelle relation de stéréochimie sont-ils reliés ?

35- Expliquer les difficultés pour séparer deux énantiomères et le principe utilisé ici pour y parvenir.

36- Comment le composé **9** est-il régénéré à partir de **11** ?