

Additions nucléophiles suivies d'éliminations sur les dérivés d'acide carboxylique

Plan du chapitre

I. Acides carboxyliques et dérivés

I.1. Structures

I.2. Réactivité électrophile des acides et de leurs dérivés

I.3. Séquence addition nucléophile/élimination A_N/E

II. Activation électrophile du groupe carboxyle

II.1. Activation ex situ

II.2. Activation in situ par protonation en milieu acide fort

III. Synthèse des esters

III.1. A partir d'un acide carboxylique - Estérification de Fischer

III.2. A partir d'un dérivé d'acide activé

III.3. Synthèse de polyesters à partir de diacides carboxyliques

IV. Synthèse des amides

IV.1. A partir d'un acide carboxylique

IV.2. A partir d'un dérivé d'acide activé

IV.3. Synthèse de polyamides à partir de diacides carboxyliques

IV.4. Structure primaire des peptides et protéines

V. Hydrolyse des esters et des amides

V.1. Hydrolyse des esters

V.2. Hydrolyse des amides

VI. Protection de groupes caractéristiques

VI.1. Protection d'acides carboxyliques ou d'alcools sous forme d'ester

VI.2. Protection d'amines (primaire ou secondaire) sous forme d'amide

Certaines réactions ont un bilan réactionnel équivalent à une substitution nucléophile mais microscopiquement, leurs mécanismes sont constitués de 2 étapes : une addition nucléophile suivie d'une élimination. Ce type de réactions est rencontrés avec la famille des acides carboxyliques et de leurs dérivés.

Le groupe carboxyle et ses dérivés sont souvent rencontrés sur des molécules d'intérêt. Ils sont aussi présents sur des intermédiaires de synthèse en raison de leur très riche réactivité.

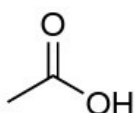
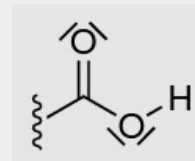
Les acides carboxyliques et leurs dérivés sont des fonctions trivalentes dont la réactivité est différente de celle des fonctions divalentes comme les dérivés carbonylés. Ils subissent également des additions nucléophiles, mais celles-ci sont toujours suivies d'une réaction d'élimination.

I. Acides Carboxyliques Et Dérivés

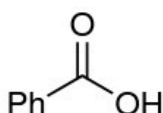
I.1. Structures

Acide carboxylique

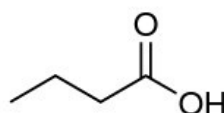
Un **acide carboxylique** présente un **groupe carboxyle** -COOH , noté aussi $\text{-CO}_2\text{H}$.



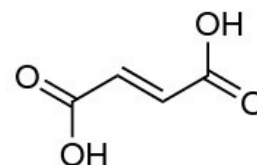
acide éthanoïque ou
acide acétique AcOH



acide benzoïque

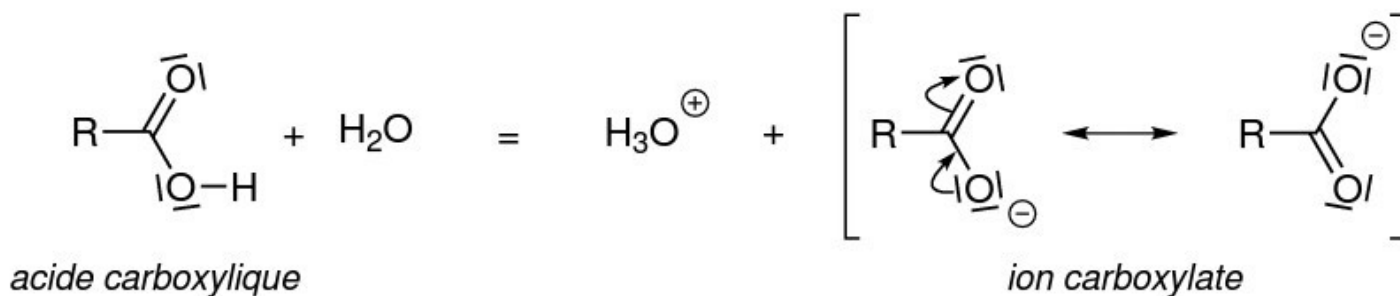


acide butanoïque



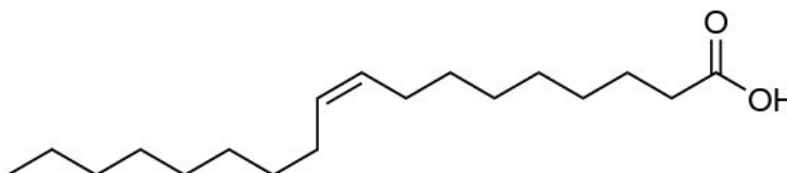
acide (E)-butènedioïque
ou acide fumarique

Les acides carboxyliques sont par définition des acides de Brønsted dont les bases conjuguées sont des carboxylates stabilisés par l'effet -M de la liaison C=O (d'où l'acidité des acides carboxyliques). Le pK_a du couple $\text{RCOOH}/\text{RCOO}^-$ est d'environ 5.



Les acides à longue chaîne carbonée (saturée ou insaturée) sont appelés acides gras. Ils appartiennent à la famille des lipides et ont diverses applications dans le vivant (structuration des membranes, communication hormonale, stockage...).

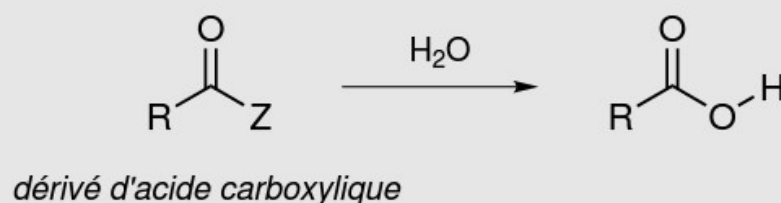
acide oléique
acide gras insaturé





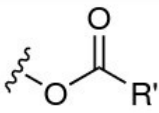
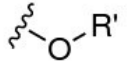
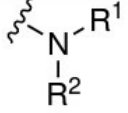
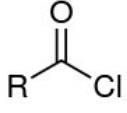
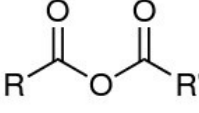
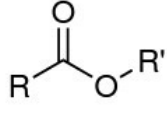
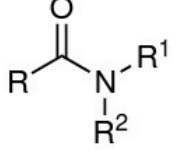
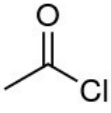
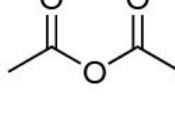
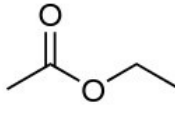
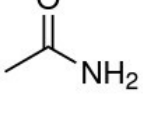
Dérivé d'acide carboxylique

Un **dérivé d'acide carboxylique** est une molécule qui est transformée en acide carboxylique par **hydrolyse**.

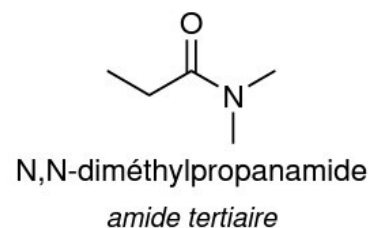
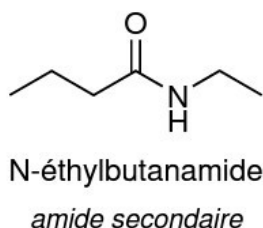
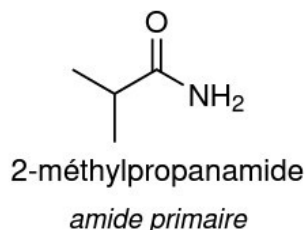
Z est un groupement **électroattracteur** et **nucléofuge** qui dépend du dérivé



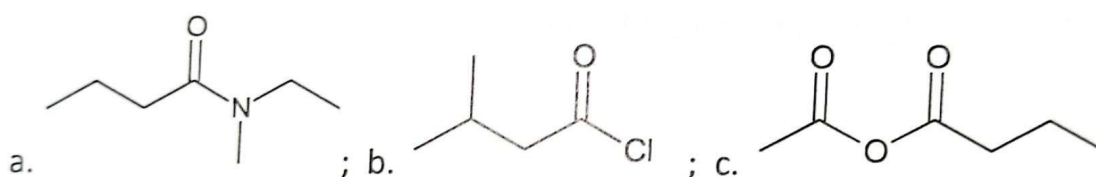
Remarque: Une hydrolyse est une réaction avec l'eau qui induit la rupture d'au moins une liaison (ici la liaison C-Z). Une hydratation est une réaction avec l'eau qui ne modifie pas le squelette de la molécule (hydratation d'un alcène par exemple).

Nom	Chlorure d'acyle	Anhydride d'acide	Ester	Amide
				
Structure				
Exemple	 chlorure d'éthanoyle ou chlorure d'acétyle AcCl	 anhydride éthanoïque ou anhydride acétique Ac ₂ O	 éthanoate d'éthyle ou acétate d'éthyle AcOEt	 éthanamide ou acétamide AcNH ₂

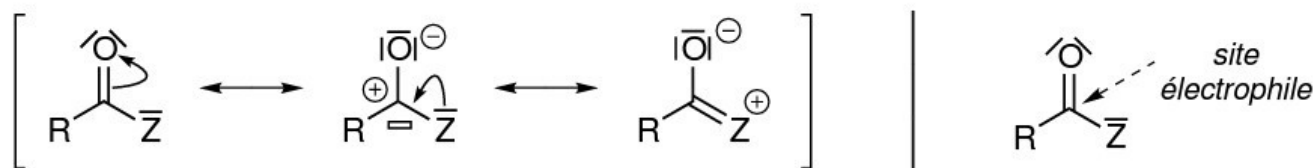
Selon la nature de R¹ et R², on distingue **trois classes d'amides**.



Application 1 : Pour chacune des molécules suivantes, identifier sa fonction chimique et donner son nom.



Les formes mésomères font apparaître un **carbone fonctionnel électrophile**. La géométrie autour de cet atome est **trigonale plane** (AX_3 ; angles de 120°).

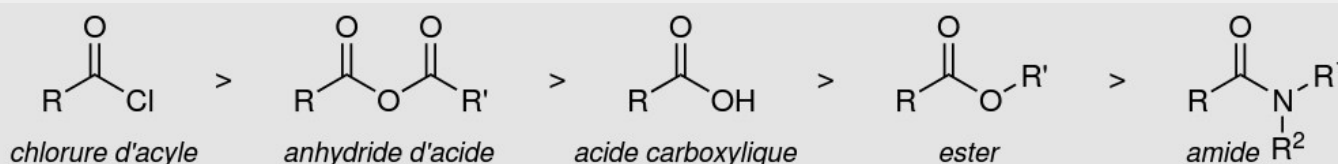


I.2. Réactivité Électrophile Des Acides Et De Leurs Dérivés

Les acides carboxyliques comme leurs dérivés possèdent tous un atome de **carbone fonctionnel électrophile** mais la nature du groupe **Z module cette réactivité**.

Électrophilie comparée des acides carboxyliques et dérivés

Expérimentalement, on observe que la réactivité électrophile des dérivés d'acide décroît du chlorure d'acyle jusqu'à l'amide. Le symbole $>$ signifie « plus électrophile que ».



La réactivité des dérivés d'acide est comparée à celle de l'acide carboxylique. Le chlorure d'acyle et l'anhydride d'acide étant plus électrophiles, ils sont appelés **dérivés "actifs"**.

Une analyse **orbitale** permet de rationaliser ce classement. Ainsi, le tableau ci-dessous donne la forme et l'énergie de la BV de l'acide éthanoïque et de ses dérivés.

Dérivé d'acide éthanoïque					
	chlorure d'acyle	anhydride d'acide	acide carboxylique	ester	amide
E_{BV} /eV	0,19	0,28	0,97	1,10	1,53
Surface d'isodensité					

La **BV** est responsable de la réactivité électrophile. Plus la **BV est basse en énergie**, plus la molécule est **électrophile**, ce qui confirme **l'ordre de réactivité** électrophile observé.

Remarque: La forme des orbitales confirme que le site électrophile est sur le carbone fonctionnel (plus grosse contribution dans la BV).

Avec une analyse sous contrôle de charge, on examine les effets électroniques qui s'exercent sur ces molécules:

Dans tous les cas, le groupement **Z** exerce un **effet inductif attracteur** et un **effet mésomère donneur** sur le carbone fonctionnel :

Le **carbone central** sera d'autant plus **électrophile** que **l'effet inductif attracteur** sera **important** et **l'effet mésomère donneur faible**.

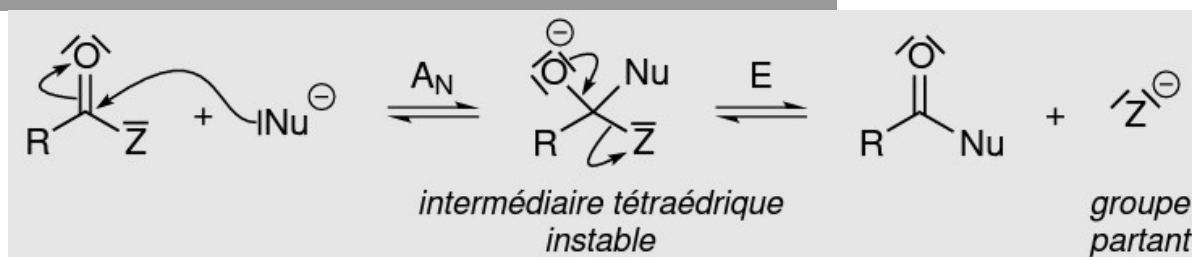
- Dans le cas du **chlorure d'acyle**, Z est un atome de chlore : nous avons vu que pour les atomes d'halogène (et pour eux uniquement), l'effet inductif prédomine sur l'effet mésomère : c'est ce qui explique que les chlorures d'acyle soient les plus réactifs.
- Dans le cas des **anhydrides d'acides**, une formule mésomère vient entrer en concurrence avec celle qui enrichit le carbone fonctionnel en électrons. Cela a pour effet de diminuer l'effet mésomère donneur de Z : le carbone fonctionnel s'en retrouve plus appauvri en électrons que le carbone fonctionnel d'un acide carboxylique (ou d'un ester).
- Dans le cas des **amides**, l'azote étant moins électronégatif que l'oxygène, son effet inductif attracteur est plus faible que dans le cas des acides carboxyliques (et des esters). De plus, comme il est plus gros donc plus polarisable que l'oxygène, il est meilleur mésomère donneur : c'est pourquoi le carbone fonctionnel des amides est le moins électrophile.

Application 2 : Représenter les formules mésomères d'un anhydride d'acide et d'un amide.

I.3. Séquence Addition Nucléophile/élimination A_N/E

La BV d'un dérivé d'acide est une OM antiliante π^* . Lors de **l'addition** d'un nucléophile, l'interaction HO(Nu) – BV(E) provoque un transfert électronique de la HO vers la BV qui **affaiblit la liaison C=O**. Cette liaison est donc **la première rompue** conduisant à un intermédiaire tétraédrique instable. Dans une **seconde étape**, on constate le **départ de Z⁻** (groupe partant).

Séquence addition nucléophile/élimination A_N/E



Le groupe **Z** est un **bon groupe partant** (bon nucléofuge) si l'entité chimique libérée Z⁻ est **stable**, ce qui correspond à une **faible basicité** de Z⁻ donc à un pK_a(HZ/Z⁻) **faible**.

Z^-	ICl_2^-	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O}^- - \text{C} - \text{R}' \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O}^- - \text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O}^- - \text{R}' \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O}^- \\ \\ \text{N}^+ - \text{R}^1 \\ \\ \text{R}^2 \end{array}$
	chlorure	carboxylate	hydroxyde	alcoolate	amidure
pK _a (HZ/Z ⁻)	# -5	# 5	14	# 15–19	# 35

Le tableau précédant montre une **corrélation** entre **qualité du nucléofuge Z** et **réactivité électrophile** du dérivé d'acide $R-C(=O)Z$.

II. Activation Électrophile Du Groupe Carboxyle

Les acides carboxyliques étant de **mauvais électrophiles**, il est nécessaire de les **activer** sous forme de **dérivés "activés"**.

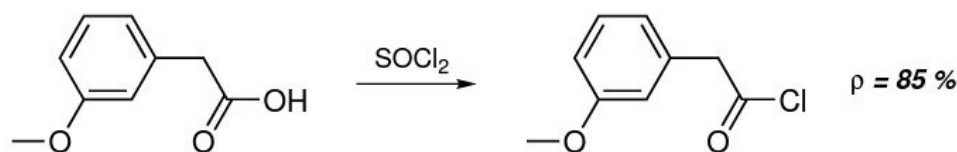
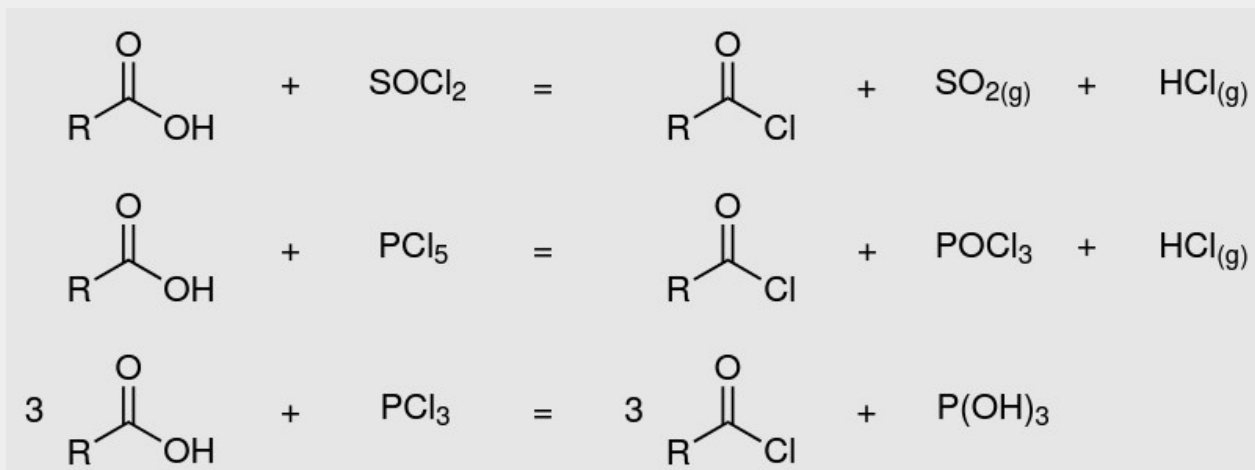
II.1. Activation *Ex Situ*

L'acide carboxylique est transformé en **chlorure d'acyle** ou **anhydride d'acide** plus réactif. On parle **d'activation *ex situ*** car l'acide carboxylique est activé lors d'une **réaction préalable**.

Transformation en chlorure d'acyle

Activation *ex situ* d'un acide carboxylique en chlorure d'acyle

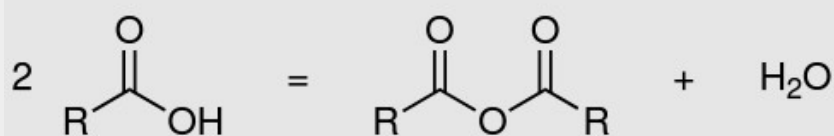
Les agents chlorurants, **$SOCl_2$** (chlorure de thionyle), **PCl_5** , (pentachlorure de phosphore), ou **PCl_3** , (trichlorure de phosphore), transforment un acide carboxylique en **chlorure d'acyle**.

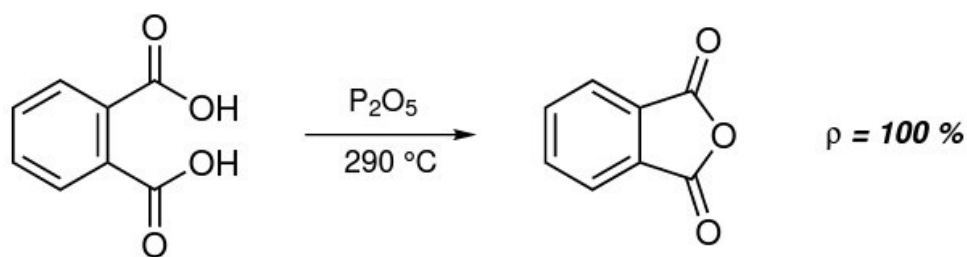


Transformation en anhydride d'acide

Activation *ex situ* d'un acide carboxylique en anhydride d'acide symétrique

À **chaud**, en présence d'un **desséchant** (P_2O_5), un acide carboxylique est transformé en **anhydride d'acide** symétrique.

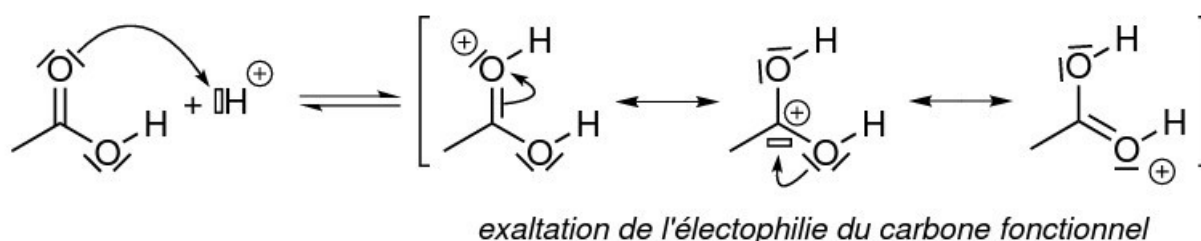




Remarque: Cette méthode n'est pas applicable à la synthèse d'anhydrides dissymétriques qui sont obtenus par réaction entre un acide carboxylique et un chlorure d'acyle en présence d'une amine (cf. exercices).

II.2. Activation *In Situ* Par Protonation En Milieu Acide Fort

Il s'agit d'une activation *in situ* dans la mesure où l'**activation** de l'acide carboxylique et la **réaction** sur le carbone fonctionnel se font lors d'une **même transformation**. Elle consiste en une **protonation** de l'oxygène de la liaison double carbone-oxygène.

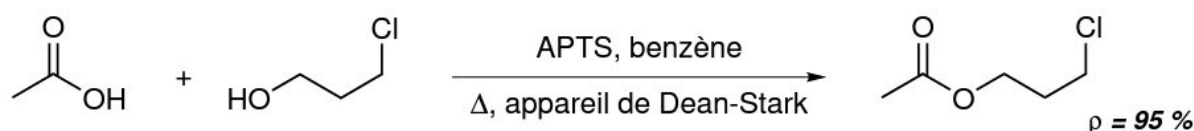


III. Synthèse Des Esters

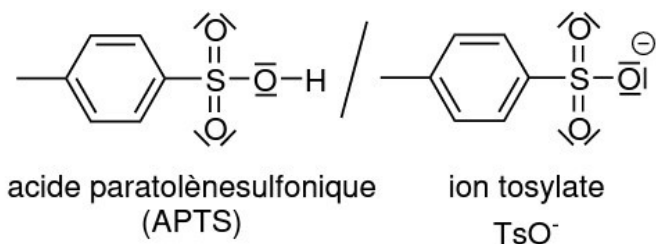
III.1. A Partir D'un Acide Carboxylique - Estérification De Fischer

Estérification de Fischer

L'**estérification de Fischer** est la **formation d'un ester** par réaction d'un **acide carboxylique** et d'un **alcool**. Elle s'effectue **à chaud** et nécessite la présence d'un **acide fort** qui joue le rôle de **catalyseur** en permettant une activation électrophile *in situ*.



Divers acides peuvent être utilisés comme catalyseur (acides sulfurique H_2SO_4 , phosphorique H_3PO_4 ...) mais aussi l'acide paratoluènesulfonique (APTS), acide fort couramment employé en chimie organique.



Avantages de l'APTS:

- espèce **soluble** dans les **solvants organiques**;
- base conjuguée **peu nucléophile**;
- espèce **solide** facile à introduire dans le milieu réactionnel.

Le rendement de la réaction est lié à l'encombrement stérique de l'alcool:

Classe de l'alcool	Primaire	Secondaire	Tertiaire
Rendement (pour un mélange équimolaire alcool/acide)	# 70 %	# 60 %	# 10 %

Remarque: Dans le cas d'alcool tertiaire, le rendement est médiocre à cause de la concurrence de la déshydratation intramoléculaire de l'alcool tertiaire.

L'estérification de Fischer est une réaction **équilibrée** donc sous **contrôle thermodynamique**.

Il est possible d'évaluer la valeur de la constante d'équilibre K° (≈ 1).

On montre ainsi que l'équilibre est **peu favorable à la formation de l'ester**. Il est donc nécessaire **d'optimiser** les conditions opératoires pour **maximiser le rendement**.

Optimisation des conditions opératoires

Pour déplacer l'équilibre d'estérification et obtenir un bon rendement en ester, on peut :

- utiliser un large excès d'un réactif (alcool ou acide carboxylique selon le contexte);
- éliminer l'eau du milieu réactionnel à l'aide d'un appareil de Dean-Stark.

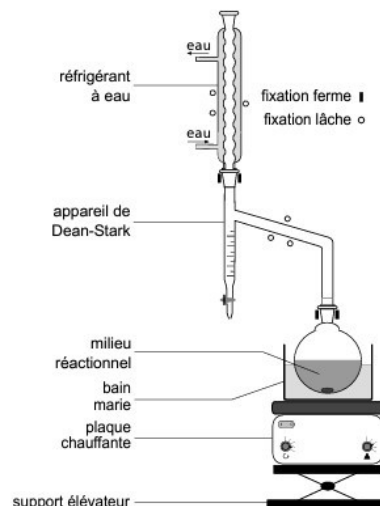
Remarque: La température n'est pas facteur d'équilibre car la réaction est athermique ($\Delta_r H^\circ \approx 0$) de même que la pression car la réaction se déroule en phase condensée. Le chauffage est néanmoins requis pour accélérer la réaction.

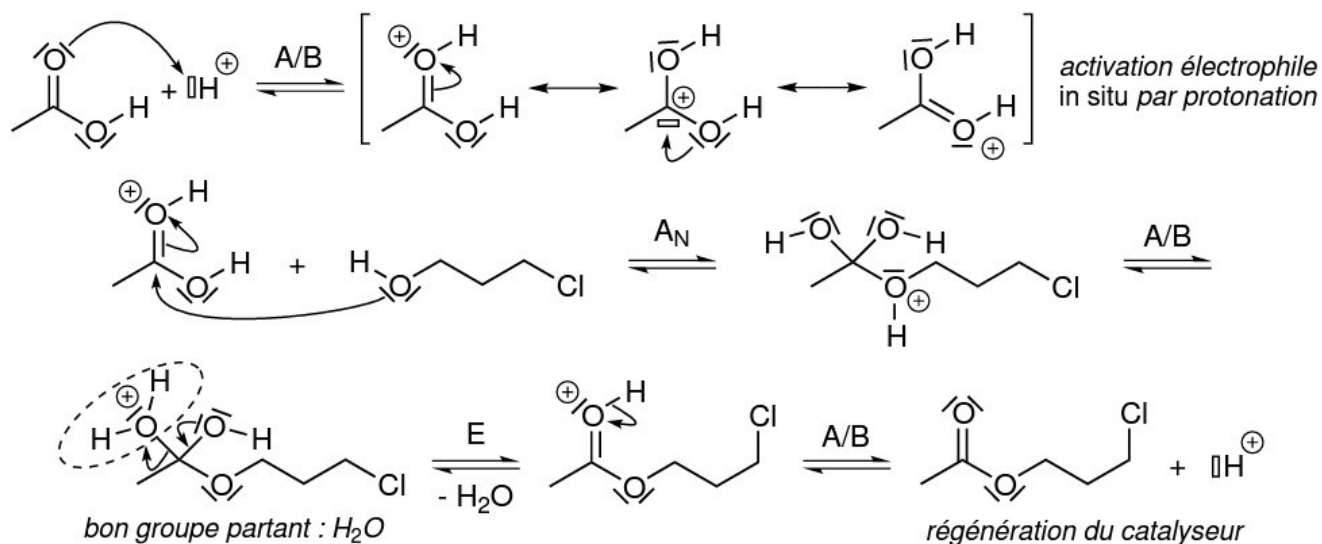
Principe de l'appareil de Dean-Stark

Lors du chauffage, le solvant (souvent du toluène) s'évapore en entraînant avec lui l'eau formée par la réaction d'estérification. Ces vapeurs (mélange d'eau et de toluène) se liquéfient dans le réfrigérant et tombent dans l'appareil de Dean-Stark.

L'eau, plus dense que le toluène, s'accumule en bas du tube gradué et le trop-plein de toluène finit par retomber dans le ballon via le tube oblique.

Mécanisme (alcools primaires et secondaires):





III.2. A Partir D'un Dérivé D'acide Activé

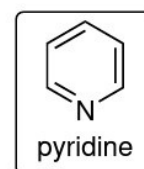
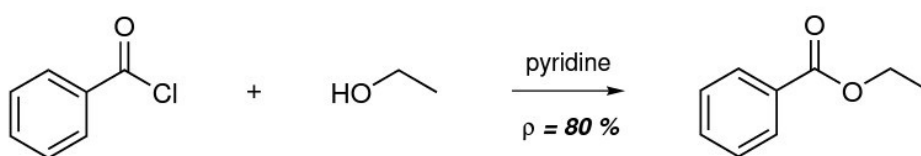
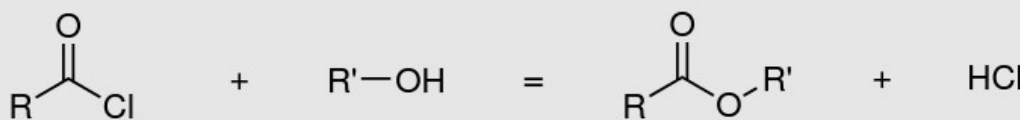
Il est possible de réaliser une estérification en opposant un alcool à un acide carboxylique **activé** sous forme d'un **chlorure d'acyle** ou d'un **anhydride d'acide**. On parle d'activation **ex situ**.

Cette méthode de passage à l'ester possède de nombreux avantages par rapport à l'estérification de Fischer: réactions quantitatives; alcool et dérivé d'acide en proportions stœchiométriques, possible quelle que soit la classe de l'alcool (même tertiaire); conditions douces.

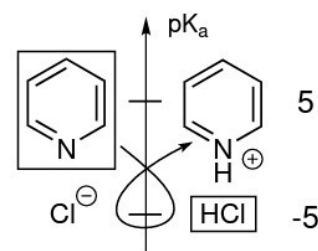
À partir d'un chlorure d'acyle

Synthèse d'un ester à l'aide d'un chlorure d'acyle

La réaction d'un alcool et d'un chlorure d'acyle conduit à un ester et du chlorure d'hydrogène comme sous-produit.



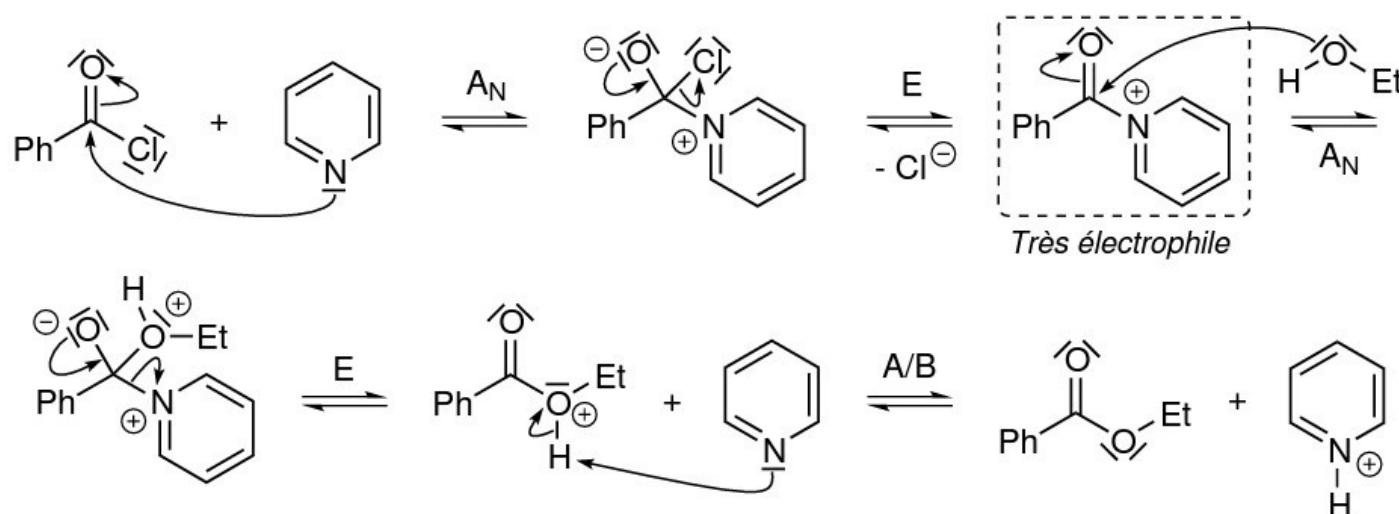
On utilise de la **pyridine** pour éviter le dégagement gazeux du chlorure d'hydrogène HCl toxique, en le piégeant par réaction **acido-basique** sous forme d'un **sel de pyridinium** (PyrH^+ , Cl^-). Celui-ci est facile à éliminer car il passe en phase aqueuse. Cela permet aussi d'éviter l'acidification du milieu qui pourrait entraîner des réactions parasites.



La pyridine permet également d'accélérer la réaction en tant que **catalyseur nucléophile**. Au cours du mécanisme, elle forme par réaction avec le chlorure d'acyle un intermédiaire hautement électrophile présentant un **excellent groupe partant** (meilleur que le chlore).

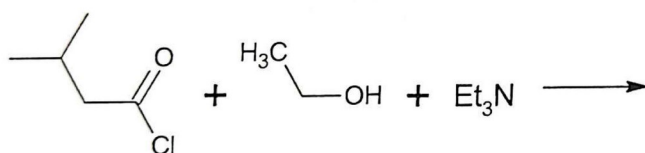
Remarque: Une amine tertiaire comme la triéthylamine Et_3N peut aussi piéger HCl mais est trop encombrée pour effectuer une catalyse nucléophile.

Le mécanisme met en jeu dans un premier temps une **séquence $\text{A}_\text{N}/\text{E}$** avec la pyridine conduisant à un **intermédiaire hautement électrophile**. Cet intermédiaire réagit ensuite avec l'alcool selon une **séquence $\text{A}_\text{N}/\text{E}$** puis une réaction **acido-basique** avec la pyridine donne l'ester.

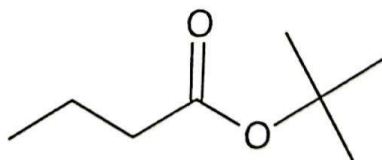


Application 3:

1. Compléter l'équation bilan suivante :

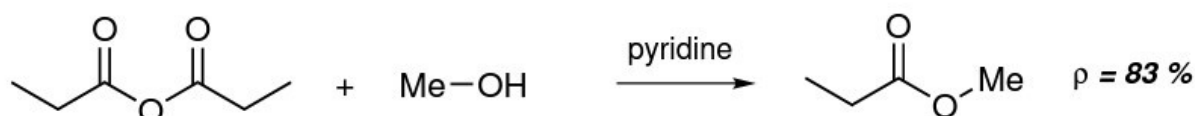
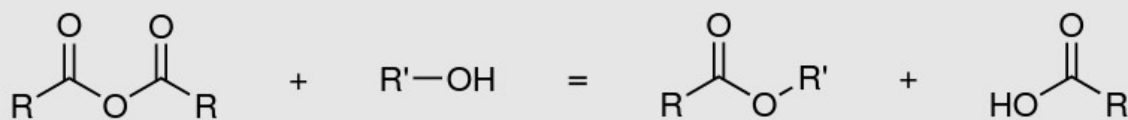


2. Proposer des réactifs et des conditions opératoires pour synthétiser l'ester suivant :



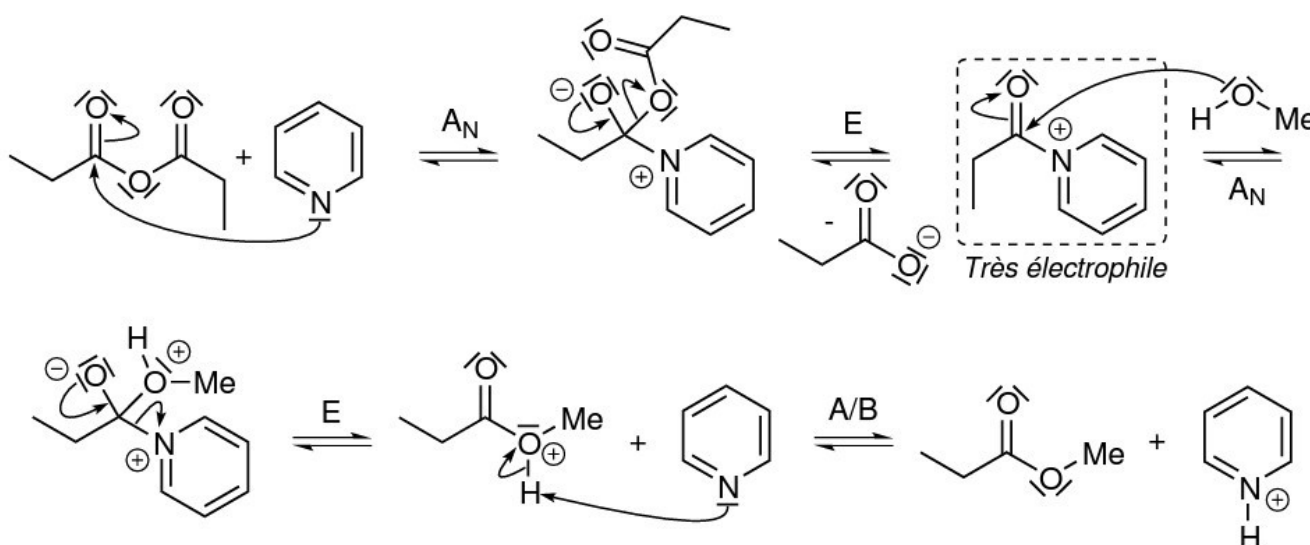
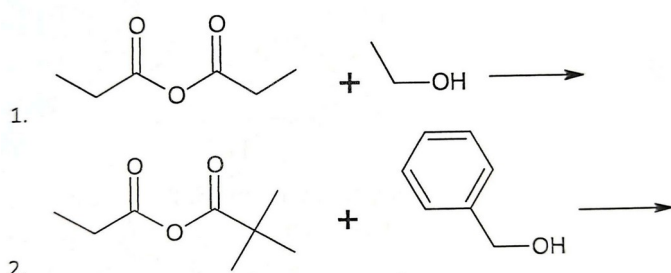
À partir d'un anhydride d'acide**Synthèse d'un ester à l'aide d'un anhydride d'acide**

La réaction d'un alcool et d'un anhydride d'acide conduit à un ester et un acide carboxylique comme sous-produit.



Remarque: Ici encore, l'emploi de la pyridine permet d'éviter l'acidification du milieu par la formation d'un acide carboxylique en le piégeant sous forme d'un sel de pyridinium.

Le mécanisme est analogue à celui entre un chlorure d'acyle et un alcool: **séquence A_N/E** avec la pyridine conduisant à un intermédiaire hautement électrophile puis **séquence A_N/E** avec l'alcool avant une réaction **acido-basique** avec la pyridine conduisant à l'ester.

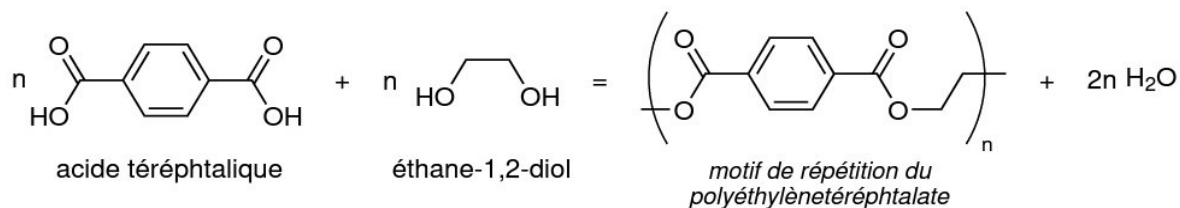
**Application 4 : Compléter les équations bilan suivantes**

III.3. Synthèse De Polyesters À Partir De Diacides Carboxyliques

Polyester

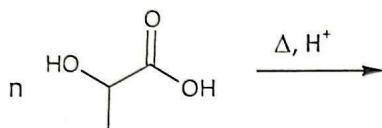
Un polyester est un polymère dont le motif de répétition contient la fonction ester. On les fabrique par action répétitive d'une fonction acide carboxylique sur une fonction alcool.

Le polyéthylènetéréphtalate (PET) est obtenu industriellement par polycondensation de l'acide téréphtalique et de l'éthane-1,2-diol. Il y a réaction d'esterification entre un groupe carboxyle -COOH du diacide et un groupe hydroxyle -OH du diol.



Le PET est, entre autres, utilisé pour la fabrication de fibres textiles et de bouteilles d'eau.

Application 5 : Compléter l'équation bilan suivante



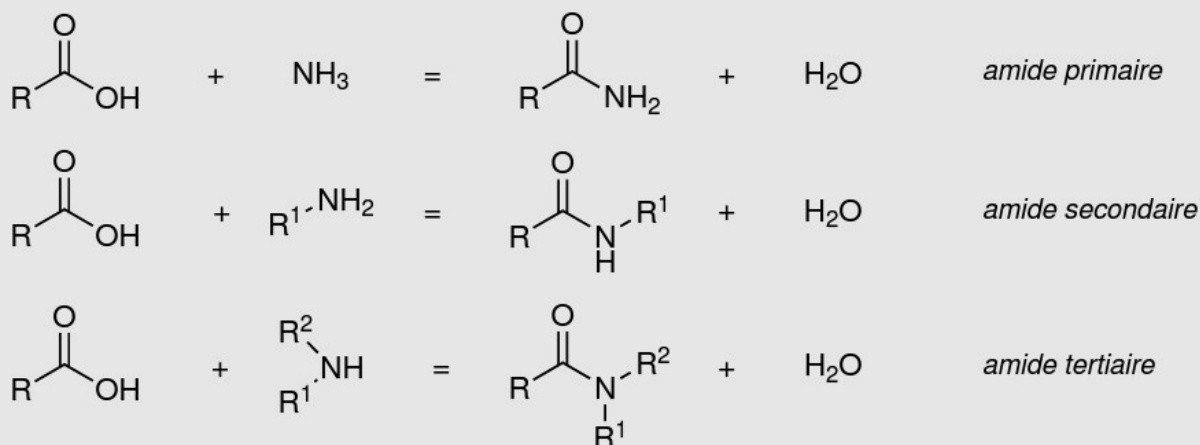
IV. Synthèse Des Amides

La synthèse d'un amide à partir d'une amine et d'un acide carboxylique ou d'un dérivé activé est appelée **acylation d'amine**.

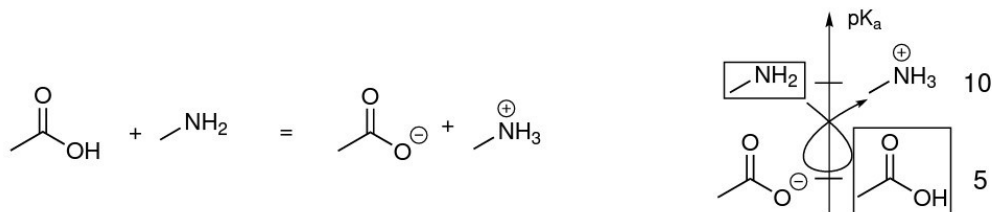
IV.1. A Partir D'un Acide Carboxylique

Synthèse d'un amide à l'aide d'un acide carboxylique

La réaction de l'**ammoniac** ou d'une **amine primaire/secondaire** et d'un **acide carboxylique** conduit, à **chaud**, à un **amide** et à de l'eau comme sous-produit.



La réaction nécessite une **température très élevée** et un **système d'élimination de l'eau formée (Dean-Stark)**. En effet, l'opposition directe d'un acide carboxylique et d'une amine conduit favorablement par réaction acido-basique à un **sel** dans lequel le carboxylate est **peu électrophile** et l'ammonium **non nucléophile**.



Remarque: La réaction acido-basique entre une amine et un acide carboxylique est souvent employée pour former des sels diastéréoisomères lors du dédoublement d'un mélange racémique (voir cours de PCSI).

Mécanisme

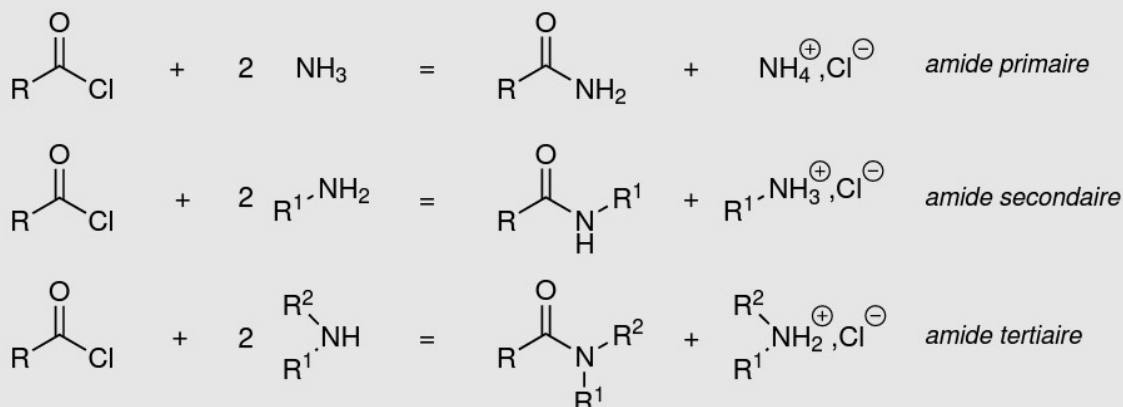
IV.2. A Partir D'un Dérivé D'acide Activé

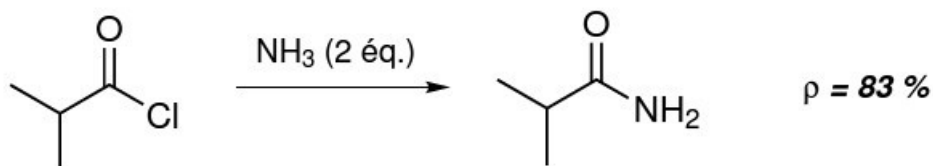
La méthode la plus efficace d'acylation d'une amine est la réaction opposant de l'ammoniac ou une amine primaire/secondaire à un acide carboxylique **activé sous forme d'un chlorure d'acyle ou d'un anhydride d'acide**. On parle **d'activation ex situ**.

À partir d'un chlorure d'acyle

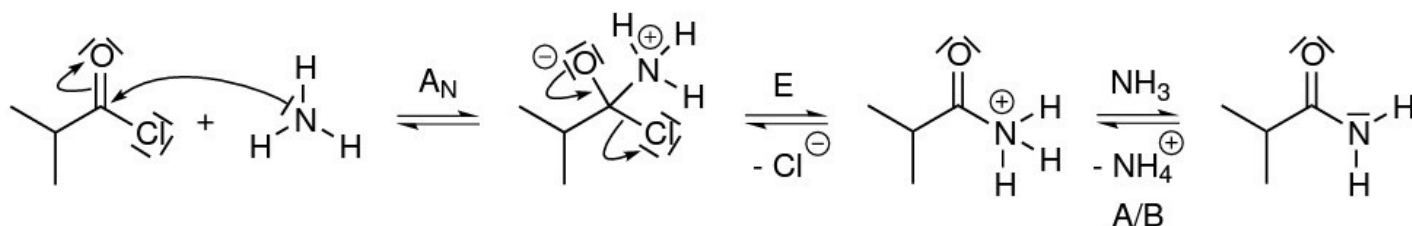
Synthèse d'un amide à l'aide d'un chlorure d'acyle

La réaction de deux équivalents d'ammoniac ou d'une amine primaire/secondaire et d'un chlorure d'acyle conduit à un amide et à un sel d'ammonium comme sous-produit.





Le mécanisme met en jeu une **séquence A_N/E** entre le chlorure d'acyle et l'ammoniac (ou l'amine) puis une réaction **acido-basique** avec le **second équivalent** d'ammoniac (ou d'amine) pour conduire à l'amide.

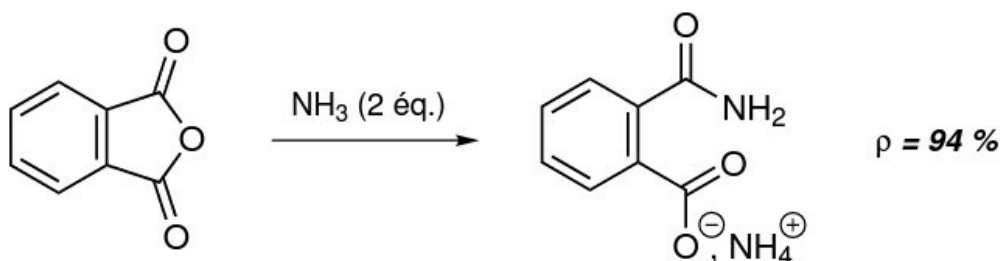
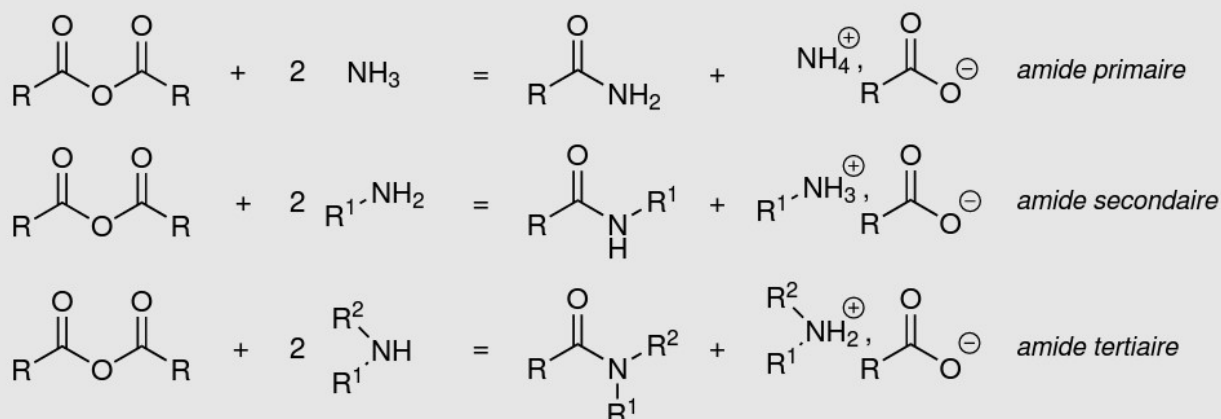


Il est possible de n'employer **qu'un seul équivalent** d'amine/d'ammoniac en ajoutant dans le milieu de la **pyridine** qui sert alors de base pour l'étape acido-basique en plus d'effectuer une catalyse nucléophile.

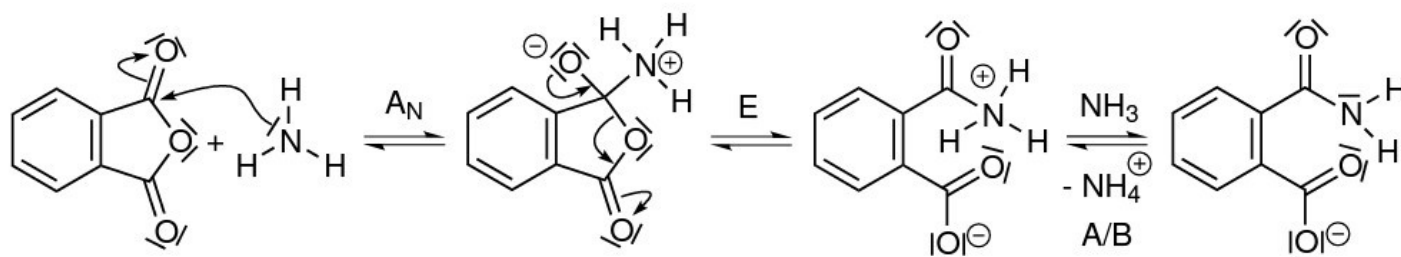
À partir d'un anhydride d'acide

Synthèse d'un amide à l'aide d'un anhydride d'acide

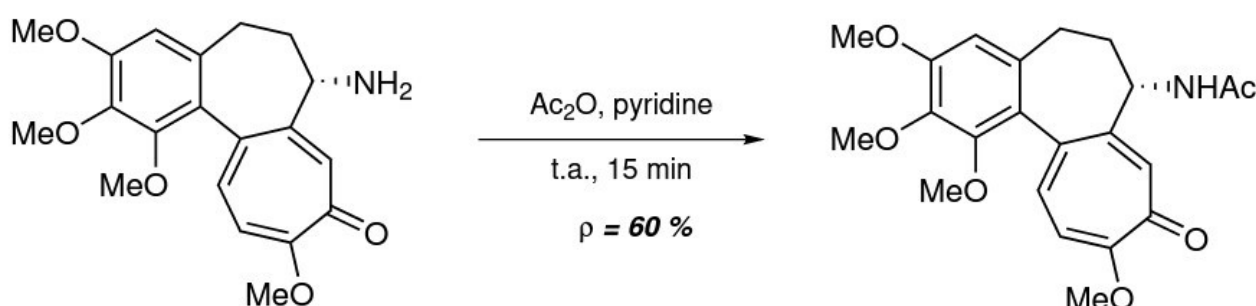
La réaction de deux équivalents d'ammoniac ou d'une amine primaire/secondaire et d'un anhydride d'acide conduit à un amide et à un sel d'ammonium comme sous-produit.



Le mécanisme est analogue à celui entre un chlorure d'acyle et l'ammoniac (ou l'amine): **séquence A/E** avant une réaction **acido-basique** avec le **second équivalent** d'ammoniac (ou d'amine conduisant à l'ester).



Il est possible de n'employer **qu'un seul équivalent** d'amine/d'ammoniac en ajoutant dans le milieu de la **pyridine** qui sert alors de base pour l'étape acido-basique. Cette stratégie est en particulier choisie si l'amine, coûteuse, est le substrat de la réaction.

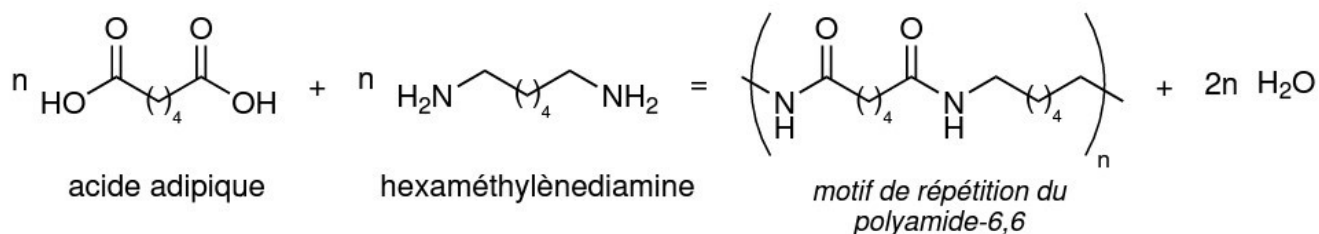


IV.3. Synthèse De Polyamides À Partir De Diacides Carboxyliques

Polyamide

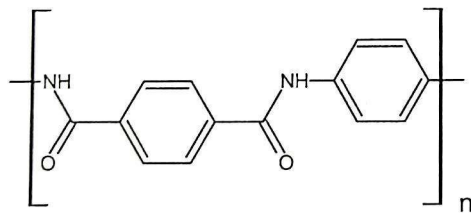
Un **polyamide** est un polymère dont le **motif de répétition** contient la fonction amide. On les fabrique par action répétitive d'une **fonction acide carboxylique** sur une **fonction amine**.

Le polyamide 6,6 (ou Nylon 6,6) est obtenu industriellement par polycondensation de l'acide hexanedioïque (acide adipique) et de l'hexaméthylènediamine. Il y a réaction d'acylation d'un groupe amino-NH₂ de la diamine par un groupe carboxyle -COOH du diacide.



Le Nylon 6,6 est, entre autres, utilisé pour la fabrication de fibres textiles (bas nylon) et d'articles de sport (fils de pêche).

Application 6 : Proposer un couple de réactifs pour la synthèse du Kevlar (un textile hydrophobe) dont le motif principal est représenté ci-dessous.



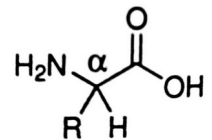
IV.4. Structure Primaire Des Peptides Et Protéines

Les acides α -aminés constituent les briques élémentaires des organismes vivants.

Acide α -aminé

Un acide α -aminé est une molécule possédant un groupe fonctionnel **amine** et un groupe fonctionnel **acide carboxylique** liés à un **même atome de carbone**: on dit que l'amine est en position α du groupe acide carboxylique.

R est appelée **chaîne latérale** et peut comporter un groupe fonctionnel.



Application 7 : Identifier les chaînes latérales des acide α -aminés suivants

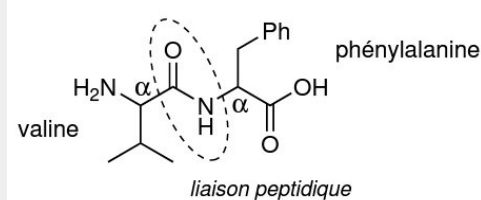
	glycine	valine	phénylalanine	sérine
Structure				
Chaîne latérale				

Remarque: Exceptée la glycine, les acides α -aminés sont chiraux et existent sous la forme de deux énantiomères car le carbone α est asymétrique. Dans la nature, seul l'un des deux énantiomères est rencontré.

Les **protéines** jouent un rôle central dans la vie d'un organisme en assurant un grand nombre de fonctions. Certaines ont un rôle **structurel** (collagène) et d'autres un rôle dans le métabolisme comme les **enzymes** qui catalysent les réactions chimiques se déroulant dans l'organisme.

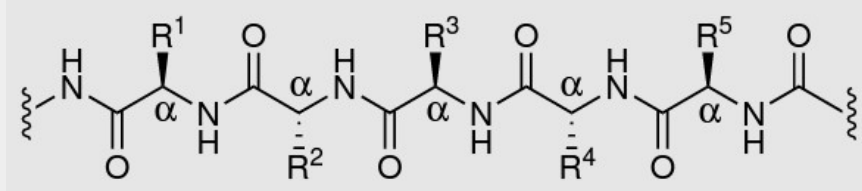
Liaison peptidique

La **liaison peptidique** est la liaison créée lors de la formation d'une **fonction amide** entre deux acides α -aminés.



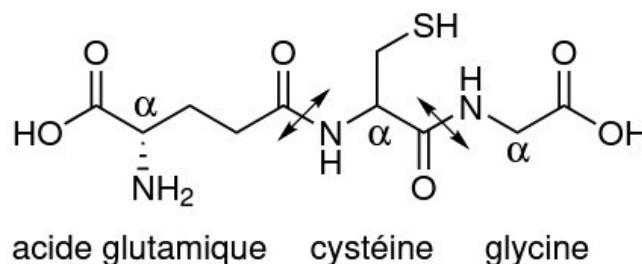
Protéine et peptide

Les **protéines** sont des **polymères** constitués d'un grand nombre d'unités de répétition (de 50 environ à plusieurs milliers) qui sont des **acides α -aminés**. Les protéines de petite taille sont appelées **peptides**.



L'enchaînement des acides aminés constitue la structure primaire des protéines.

Le glutathion est un tripeptide constitué de trois acides α -aminés : acide glutamique, cystéine et glycine.



Remarque: Les protéines adoptent des structures spatiales particulières, dues aux interactions intermoléculaires entre portions de chaînes.

V. Hydrolyse Des Esters Et Des Amides

Par réaction avec l'eau, tous les dérivés d'acide régénèrent l'acide carboxylique correspondant. Dans le cas des anhydrides d'acide et des chlorures d'acyle, les réactions sont rapides, quantitatives et se font à température ambiante.



Dans le cas des **esters** et des **amides**, les réactions sont lentes. Elles nécessitent un milieu **acide** ou **basique**.

V.1. Hydrolyse Des Esters

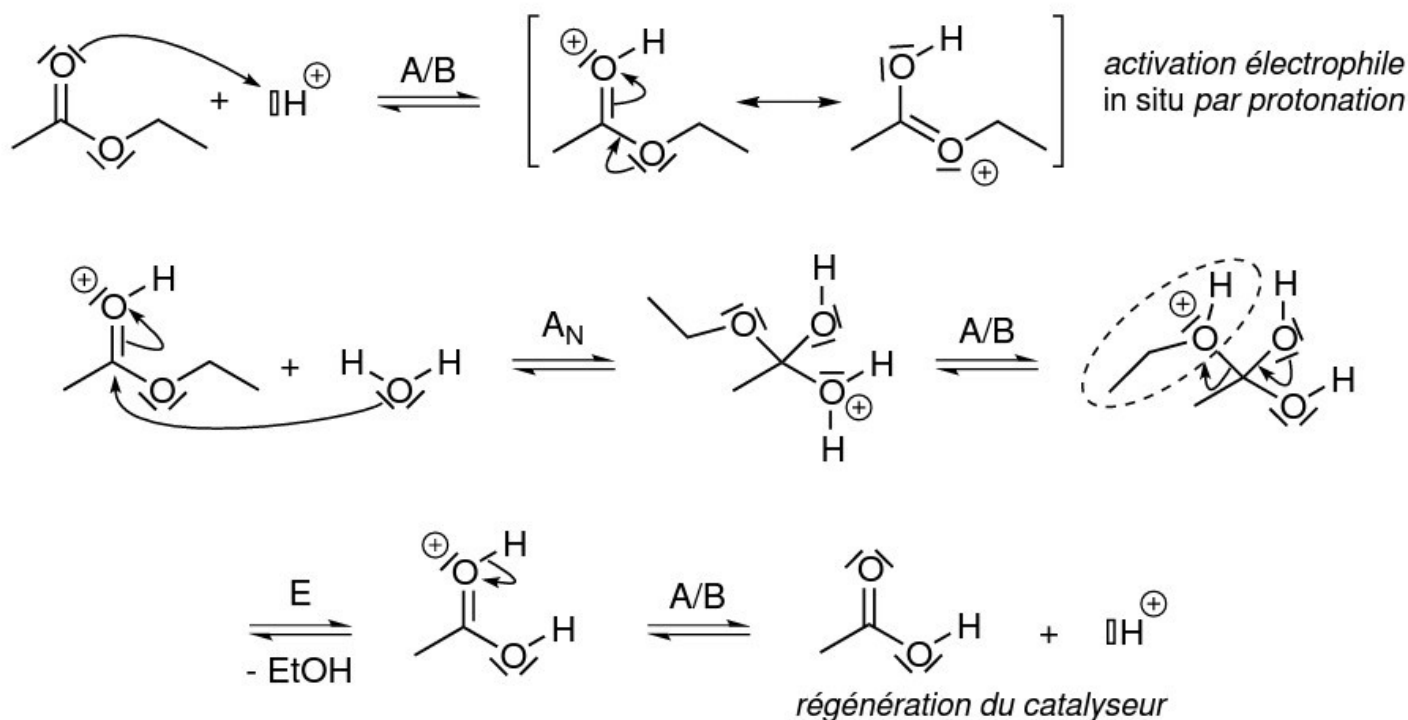
Hydrolyse acide d'un ester

L'**hydrolyse acide** d'un ester est la réaction de **formation d'un acide carboxylique** et d'un **alcool** par réaction d'un **ester** et d'**eau**. Elle s'effectue à **chaud**, en présence d'un **acide fort** (H_2SO_4 , APTS) qui joue le rôle de **catalyseur** permettant une activation électrophile *in situ*.



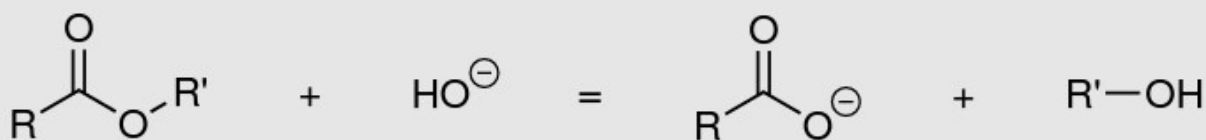
L'hydrolyse acide des esters est **l'inverse** de l'estérification de Fischer. Elle est sous **contrôle thermodynamique** et **l'équilibre** est déplacé dans le sens direct par ajout d'un **excès d'eau**.

Mécanisme :



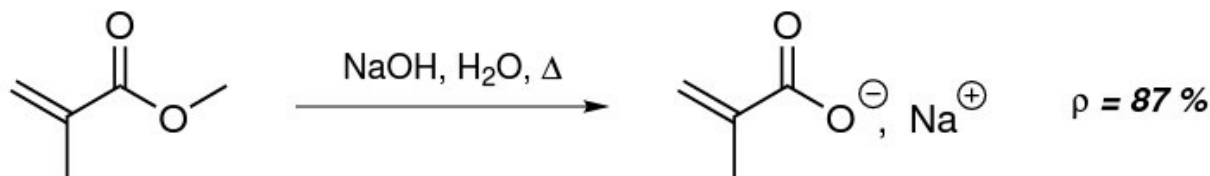
Hydrolyse basique d'un ester ou saponification

L'**hydrolyse basique** d'un ester ou **saponification** est la réaction **quantitative** de **formation d'un ion carboxylate** et d'un **alcool** par réaction d'un **ester** et d'un **ion hydroxyde HO^-** . Elle s'effectue à **chaud** avec de la **soude** ou de la potasse.

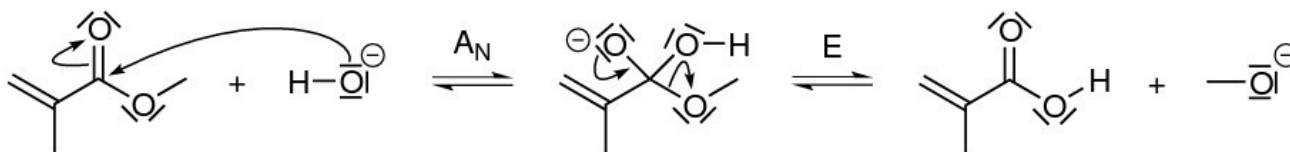


Le traitement du carboxylate par une solution d'acide sulfurique diluée permet ensuite d'obtenir l'acide carboxylique correspondant.

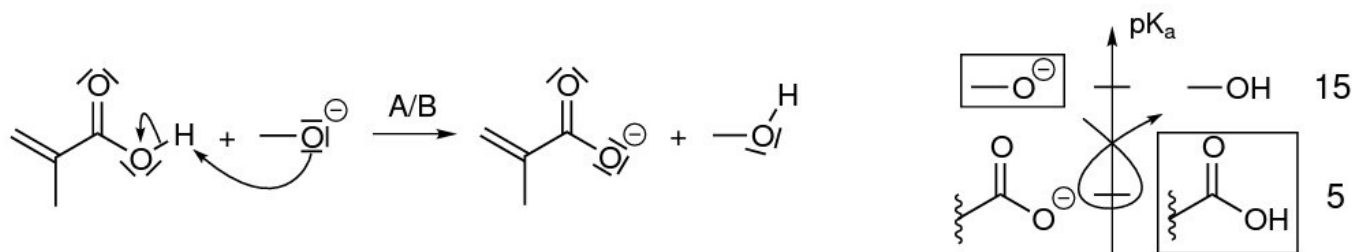
Remarque: HO^- est introduit en proportions stœchiométriques avec l'ester. Ce n'est pas un catalyseur.



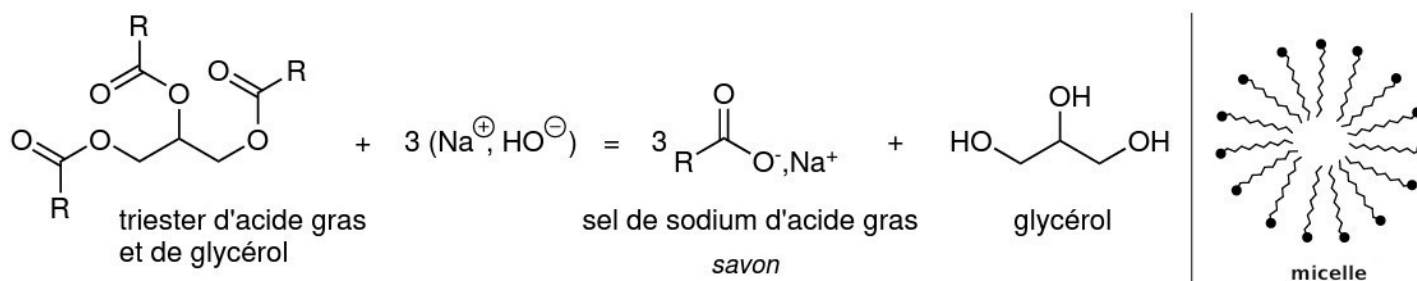
Le mécanisme commence par une **séquence $\text{A}_\text{N}/\text{E}$** de l'ion hydroxyde sur l'ester.



La dernière étape du mécanisme est une réaction **acido-basique très favorable** entre un acide carboxylique et un alcoolate. Cette étape permet de rendre la saponification **quantitative**.



On parle de **saponification** car cette réaction est utilisée dans la fabrication de savons par transformation des **huiles végétales** (contenant des triglycérides, triesters d'acide gras et de glycérol) en **carboxylates à longue chaîne carbonée** qui sont des **tensio-actifs** permettant d'éliminer les molécules hydrophobes en les encapsulant dans des **micelles**.

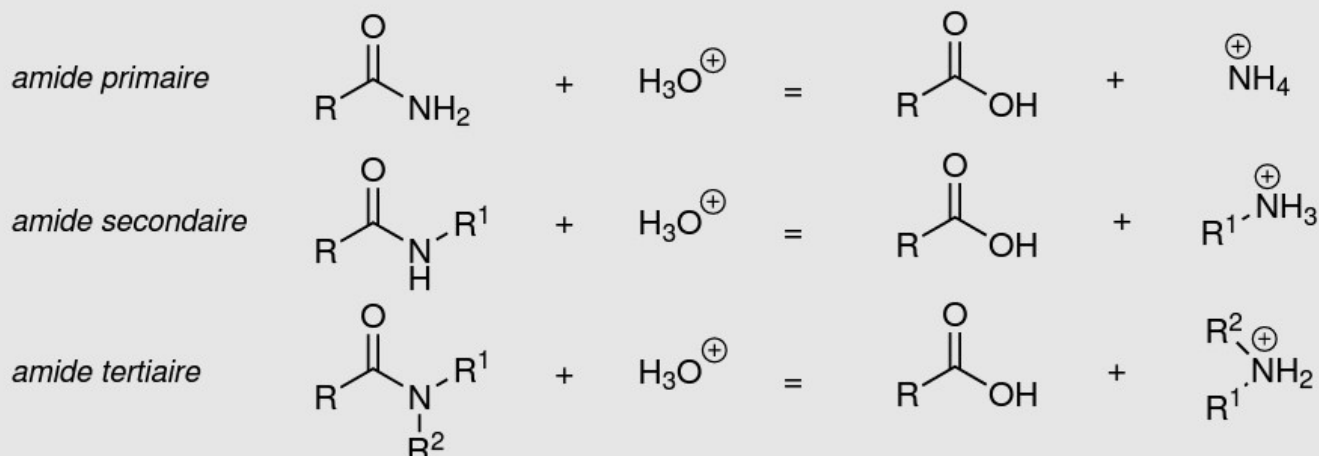


V.2. Hydrolyse Des Amides

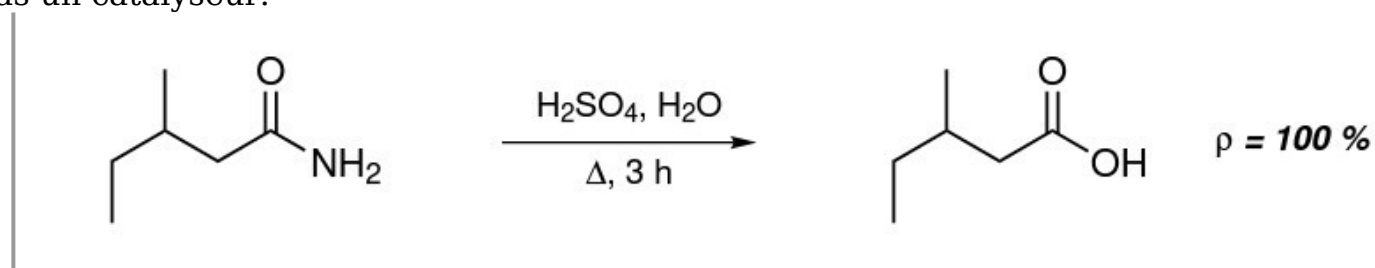
L'hydrolyse des amides est semblable à l'hydrolyse des esters mais les **conditions opératoires sont plus dures** (chauffage et durée) car l'amide est **moins électrophile** que l'ester.

Hydrolyse acide d'un amide

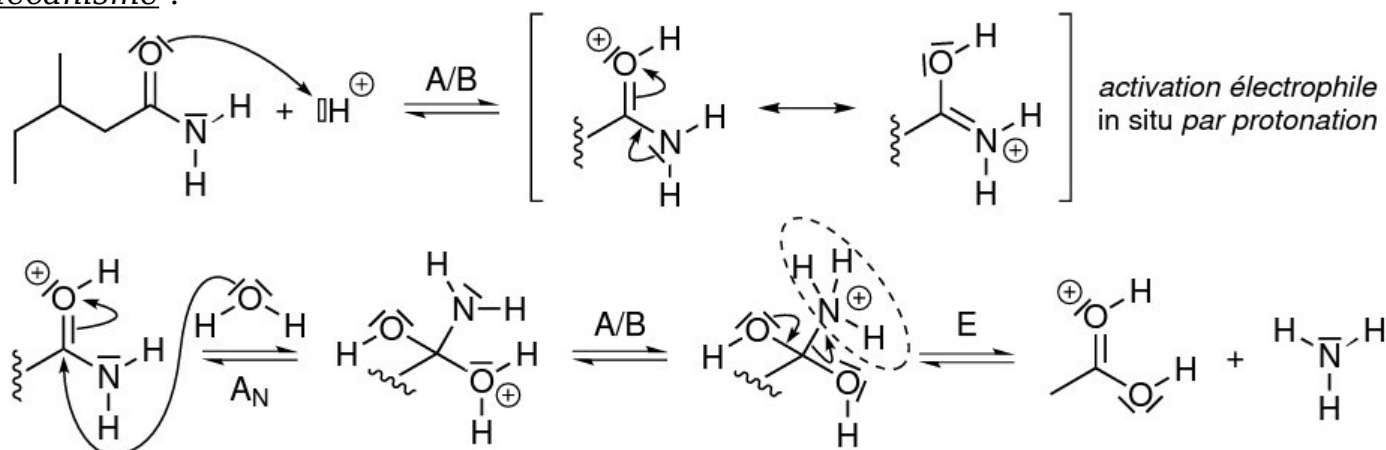
L'hydrolyse acide d'un amide est la réaction quantitative de formation d'un acide carboxylique et d'un ion ammonium par réaction d'un amide et d'ion hydronium H_3O^+ . Elle s'effectue à chaud avec une solution d'acide fort (H_2SO_4 , APTS).



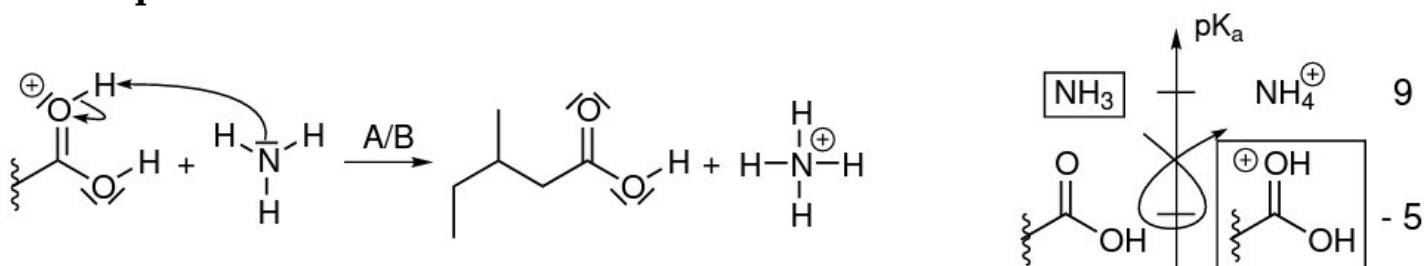
Remarque: H_3O^+ est introduit en proportions stœchiométriques avec l'amide. Ce n'est pas un catalyseur.



Mécanisme :

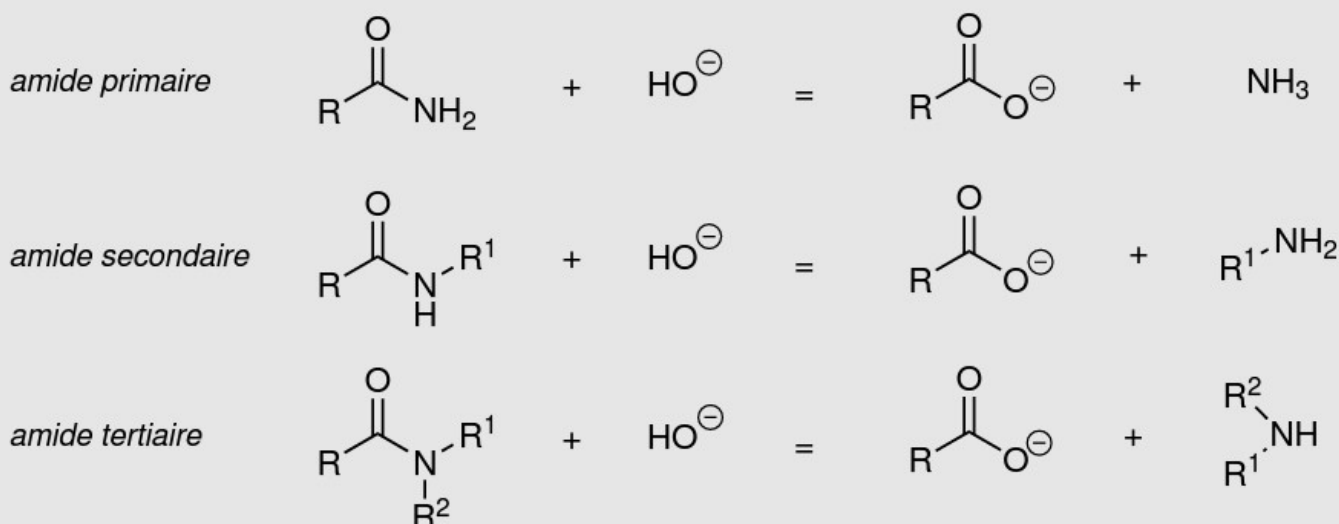


La dernière étape est une **réaction acido-basique très favorable** entre un acide carboxylique protoné et une amine. Cette étape permet de rendre l'hydrolyse acide de l'amide **quantitative**.



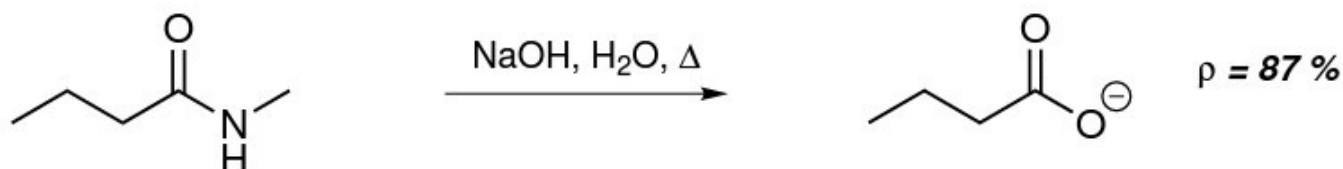
Hydrolyse basique d'un amide

L'hydrolyse basique d'un amide est la réaction **quantitative** de **formation d'un ion carboxylate** et d'**ammoniac** ou d'une **amine primaire/secondaire** par réaction d'un **amide** et d'un **ion hydroxyde HO⁻**. Elle s'effectue à **chaud** avec de la **soude** ou de la potasse.

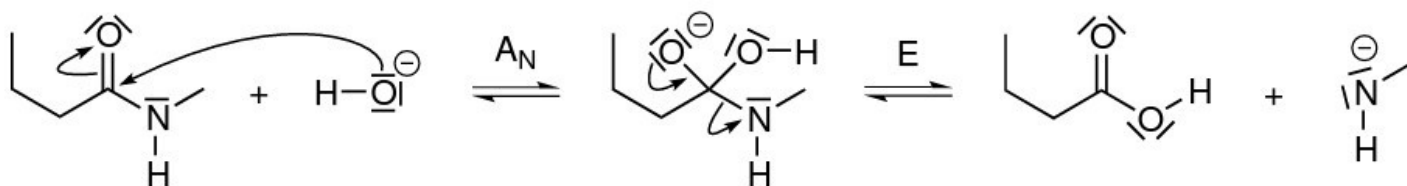


Le traitement du carboxylate par une solution d'acide sulfurique diluée permet ensuite d'obtenir l'acide carboxylique correspondant.

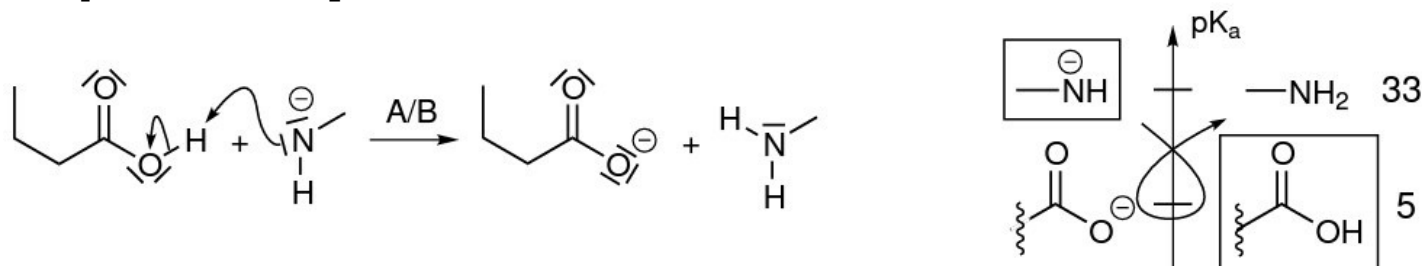
Remarque: HO⁻ est introduit en proportions stœchiométriques avec l'amide. Ce n'est pas un catalyseur.



Le mécanisme est analogue à la saponification:



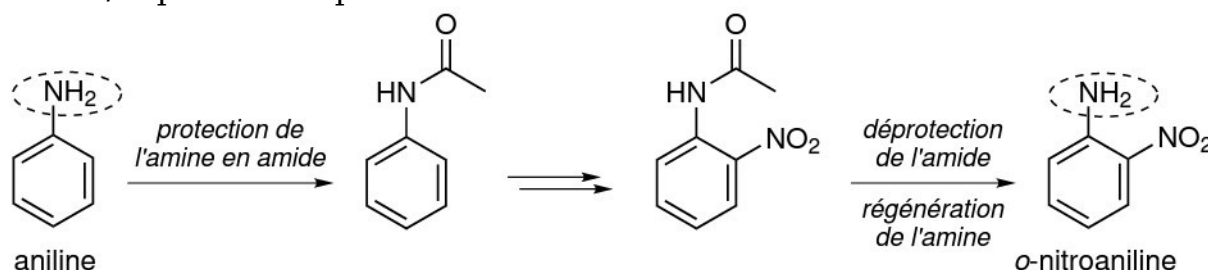
La dernière étape du mécanisme est une réaction **acido-basique très favorable** entre un acide carboxylique et un **amidure**. Cette étape permet de rendre l'hydrolyse basique de l'amide **quantitative**.



VI. Protection De Groupes Caractéristiques

En synthèse organique, il est souvent nécessaire de masquer temporairement la réactivité d'un groupe caractéristique de sorte à pouvoir effectuer des aménagements fonctionnels et des allongements de chaîne carbonée sans se préoccuper de ce dernier. Le groupe caractéristique est alors **protégé** puis régénéré par une réaction de **déprotection**.

La synthèse de l'*o*-nitroaniline à partir de l'aniline met en jeu une séquence protection/déprotection pour une fonction amine.



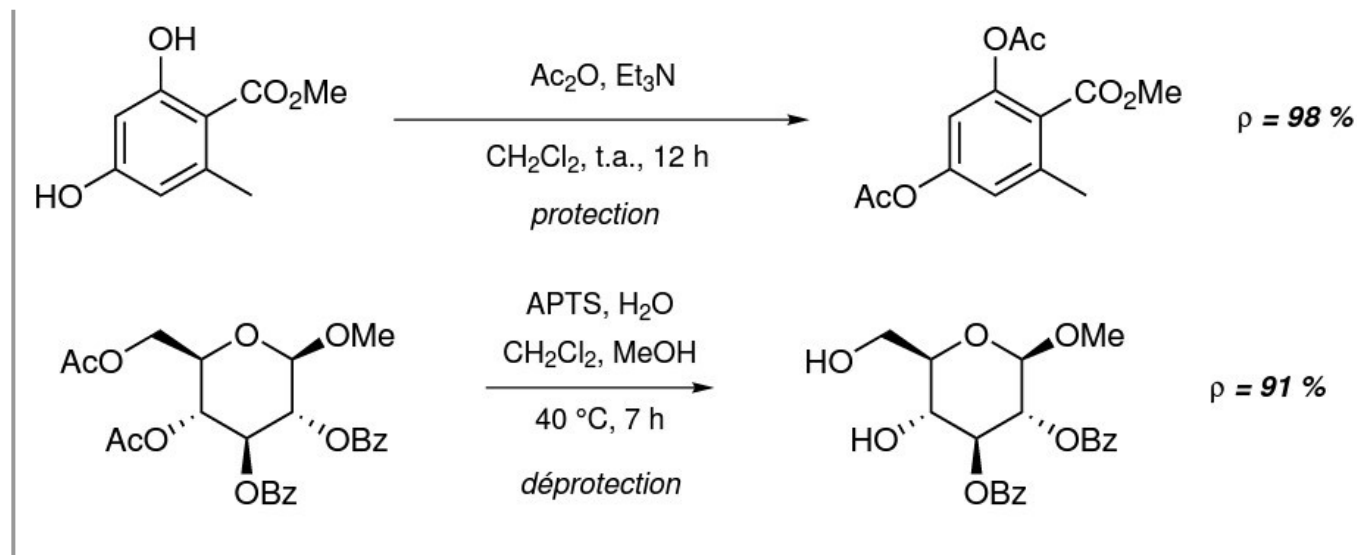
protection de la fonction amine a permis d'éviter son oxydation au cours des étapes permettant d'introduire le groupe nitro -NO_2 sur le cycle aromatique.

VI.1. Protection D'acides Carboxyliques Ou D'alcools Sous Forme D'ester

Protection d'alcools sous forme d'ester

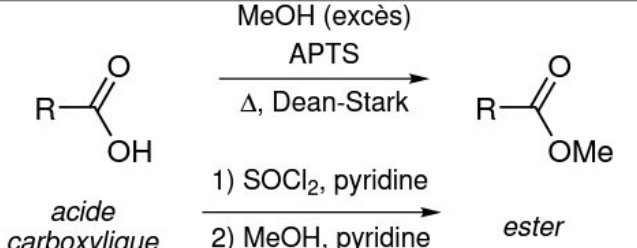
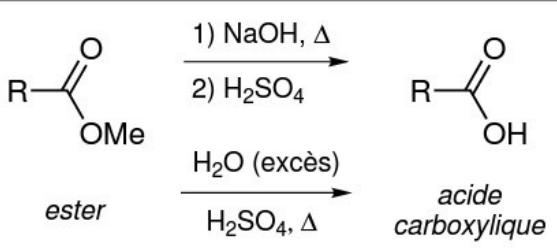
La protection d'un alcool sous forme d'un ester permet de masquer son acidité, sa nucléophilie et son caractère réducteur (alcools primaires et secondaires).

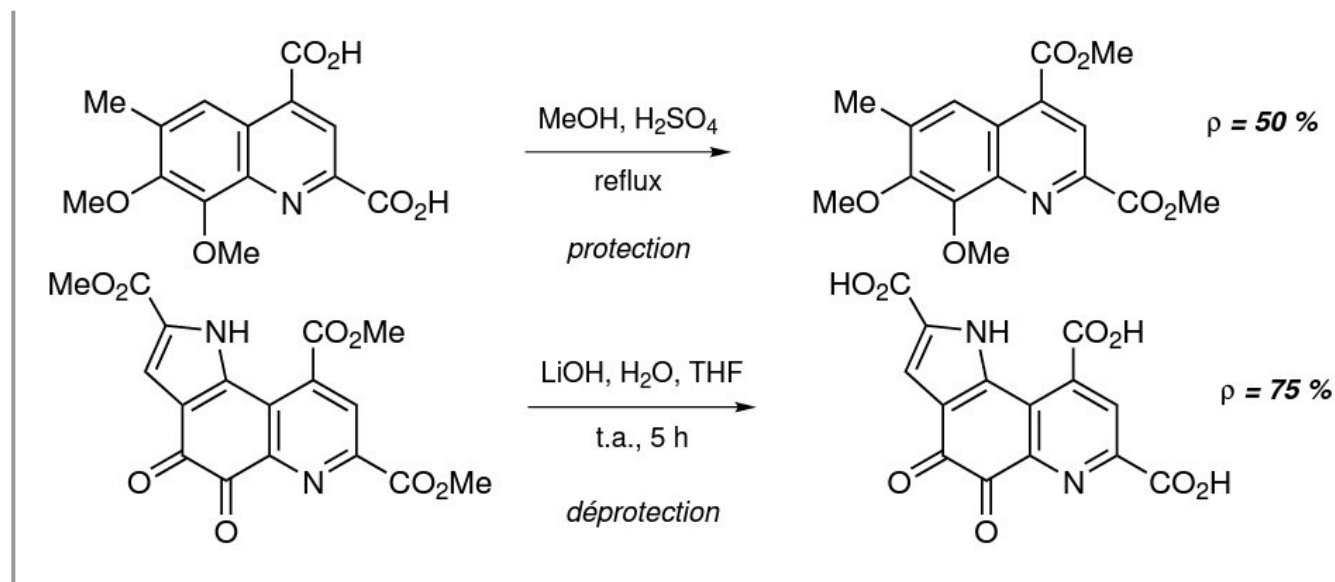
Protection classique		Déprotection classique	
R-OH alcool	$\xrightarrow[\text{pyridine}]{\text{Ac}_2\text{O}}$	R-O-CO-CH_3 ester	$\xrightarrow[\Delta]{\text{NaOH}}$
	$\xrightarrow[\text{pyridine}]{\text{AcCl}}$		$\xrightarrow[\text{H}_2\text{SO}_4, \Delta]{\text{H}_2\text{O (excès)}}$
			R-OH alcool



Protection d'acides carboxyliques sous forme d'ester

La protection d'un acide carboxylique sous forme d'un ester permet de masquer l'acidité du groupe OH .

Protection classique	Déprotection classique
 <p>acide carboxylique $\xrightarrow[\Delta, \text{Dean-Stark}]{\text{MeOH (excès), APTS}}$ ester</p> <p>acide carboxylique $\xrightarrow[2) \text{ MeOH, pyridine}]{1) \text{ SOCl}_2, \text{ pyridine}}$ ester</p>	 <p>ester $\xrightarrow[2) \text{ H}_2\text{SO}_4]{1) \text{ NaOH}, \Delta}$ acide carboxylique</p> <p>ester $\xrightarrow[\text{H}_2\text{SO}_4, \Delta]{\text{H}_2\text{O (excès)}}$ acide carboxylique</p>



VI.2. Protection D'amines (primaire Ou Secondaire) Sous Forme D'amide

Protection d'amines (primaires ou secondaires) sous forme d'amide

La protection d'une amine (primaire ou secondaire) sous forme d'un amide permet de masquer sa basicité, sa nucléophilie et son caractère réducteur.

Protection classique		Déprotection classique	
$R-NH_2$ <i>amine</i>	$\xrightarrow[\text{pyridine}]{Ac_2O}$ $\xrightarrow[\text{pyridine}]{AcCl}$	$R-NH-C(=O)CH_3$ <i>amide</i>	$\xrightarrow[\Delta]{NaOH}$ $\xrightarrow[\Delta]{1) H_2O, H_2SO_4}$ $\xrightarrow{2) NaOH}$
		$R-NH-C(=O)CH_3$ <i>amide</i>	$R-NH_2$ <i>amine</i>

