

## Réactivité des acides carboxyliques et dérivés

**Plan** (Cliquez sur le titre pour accéder au paragraphe)

\*\*\*\*\*

<b>II- REACTIVITE DES ACIDES CARBOXYLIQUES ET DE LEURS DERIVES VIS-A-VIS DES ORGANOMAGNESIENS .....</b>	<b>2</b>
<b>1- Réaction des acides carboxyliques en tant qu'acides .....</b>	<b>2</b>
<b>a- Ordre de grandeur du pKa des acides carboxyliques .....</b>	<b>2</b>
<b>b- Réaction avec des organométalliques.....</b>	<b>3</b>
<b>c- Réaction avec les amines ou l'ammoniac .....</b>	<b>5</b>
<b>2- Addition-élimination sur les dérivés d'acides carboxyliques.....</b>	<b>6</b>
<b>a- Réactivité générale .....</b>	<b>6</b>
<b>b- Mécanisme d'addition-élimination.....</b>	<b>7</b>
<b>c- Exemple de l'hydrolyse des dérivés d'acides carboxyliques.....</b>	<b>8</b>
<b>i- Hydrolyse en milieu acide des esters, des amides et des nitriles.....</b>	<b>9</b>
<b>ii- Hydrolyse en milieu basique des esters, des amides et des nitriles.....</b>	<b>11</b>
<b>3- Réactivité en <math>\alpha</math> des esters et nitriles .....</b>	<b>13</b>
<b>4- Synthèse malonique .....</b>	<b>14</b>
<b>a- Intérêt de la synthèse malonique .....</b>	<b>14</b>
<b>b- Enchaînement réactionnel.....</b>	<b>14</b>
<b>5- Synthèse malonique apparentée .....</b>	<b>18</b>

\*\*\*\*\*

Les acides carboxyliques et plus particulièrement leurs dérivés sont des réactifs intéressants en synthèse. Ils réagissent essentiellement en tant qu'électrophile vis-à-vis de nucléophiles variés :

- organomagnésiens (cours de Sup correspondant) ;
- amines primaires ou secondaires (cours de Spé sur les amines) ;
- l'eau aussi bien en milieu acide qu'en milieu basique qui conduit à l'hydrolyse des dérivés d'acides carboxyliques en acides carboxyliques.

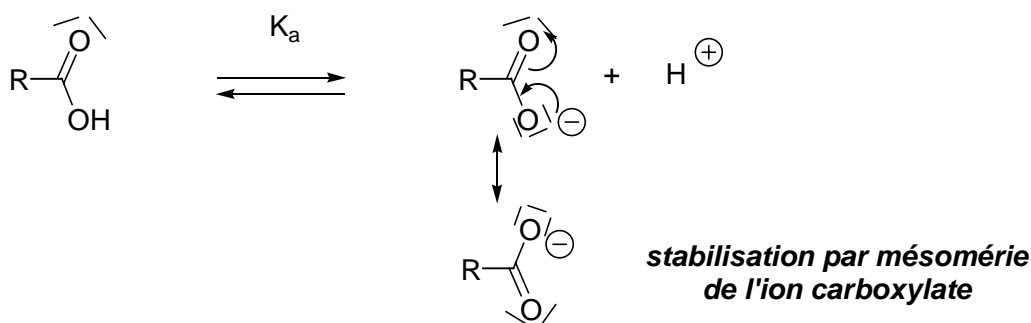
C'est plus particulièrement cette dernière réaction qui sera particulièrement étudiée dans ce chapitre.

## II- Réactivité des acides carboxyliques et de leurs dérivés vis-à-vis des organomagnésiens

### 1- Réaction des acides carboxyliques en tant qu'acides

#### *a- Ordre de grandeur du pKa des acides carboxyliques*

Les acides carboxyliques ont un pKa de l'ordre de 4 à 5. L'ion carboxylate est en effet stabilisé par mésomérie :

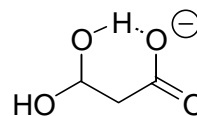


#### *Réaction acido-basique des organomagnésiens dans l'eau*

Le pKa des acides carboxyliques est affecté par la présence de groupe électroattracteur (effet inductif ou mésomère attracteur). Il diminue d'autant plus que ces groupes stabilisent la charge négative apparaissant sur l'oxygène. L'ion carboxylate est donc stabilisé par des

groupes électroattracteur, d'où un renforcement de l'acidité de l'acide carboxylique ou une diminution de pKa :

	pKa		pKa
CH <sub>3</sub> COOH	4,8	O <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> COOH	1,7
FCH <sub>2</sub> COOH	2,7	HO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> COOH	2,8
ClCH <sub>2</sub> COOH	2,9		
BrCH <sub>2</sub> COOH	2,9		
ICH <sub>2</sub> COOH	3,1		
(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> N <sup>⊕</sup> CH <sub>2</sub> COOH	3,1		



**stabilisation par liaison hydrogène intramoléculaire**

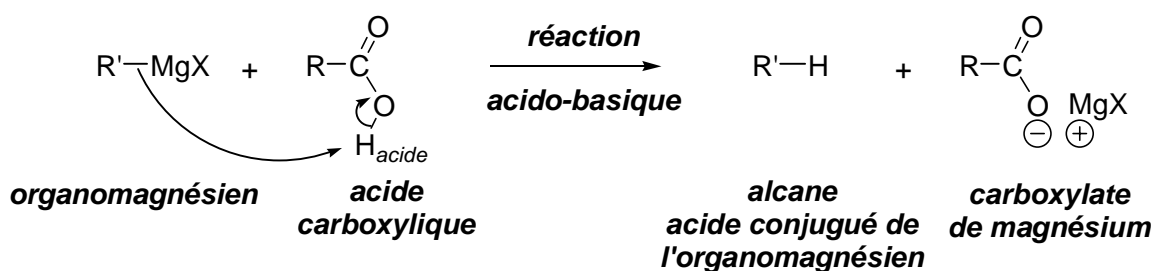
**groupe à effet  
-I, +M**

**groupe à effet  
-I, -M**

**Influence de l'effet électroattracteur d'un substituant sur l'acidité de dérivés de l'acide acétique**

### **b- Réaction avec des organométalliques**

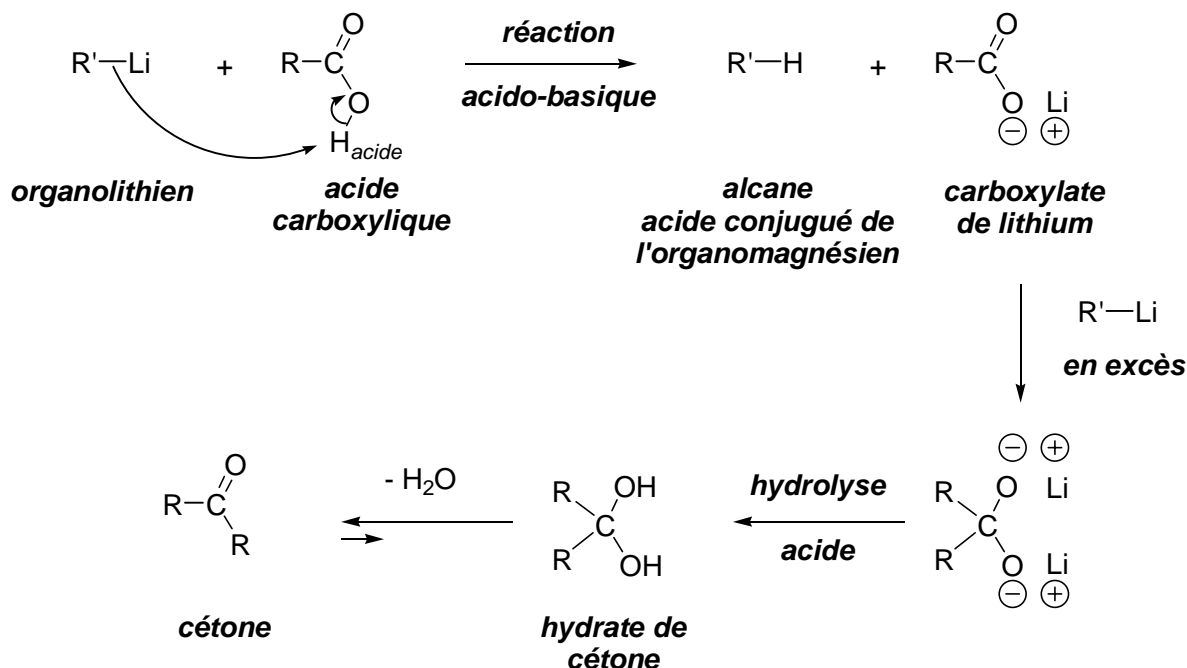
Un organomagnésien est nucléophile carboné mais également un composé extrêmement basique, dont le pKa du couple, alcane, acide conjugué indifférent de l'organomagnésien, /organomagnésien est de l'ordre de 40 à 44. Un acide carboxylique, dont le pKa est de l'ordre de 4-5 est donc un acide fort vis-à-vis de l'organomagnésien. On observera une réaction acido-basique avec formation de l'alcane, acide conjugué de l'organomagnésien et l'ion carboxylate de magnésium, base conjugué de l'acide carboxylique :



**Réaction acido-basique entre acide carboxylique et un organomagnésien**

A noter que l'addition nucléophile d'un autre organomagnésien sur le carboxylate de magnésium déjà formé est rarement observé, contrairement aux organolithiens. Il y a alors

formation après hydrolyse acide d'un hydrate de cétone, instable qui conduit à la formation d'une cétone :



**Réaction acido-basique puis addition nucléophile d'un organolithien sur un carboxylate de lithium**

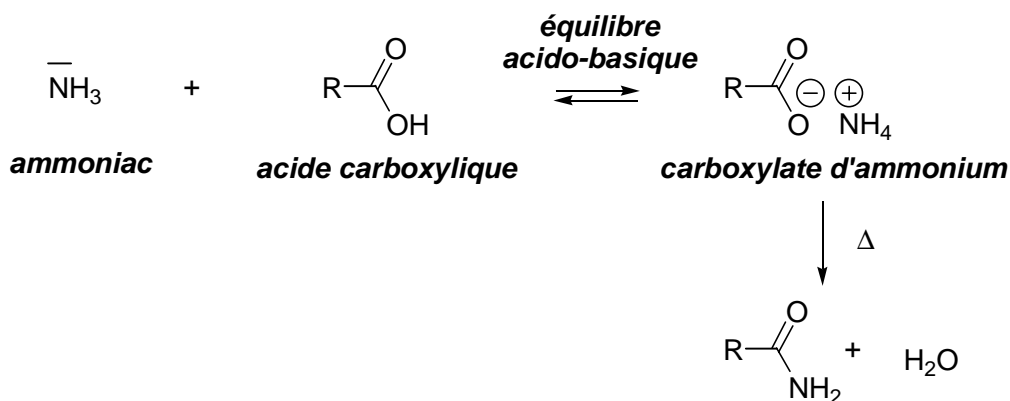
L'équilibre entre la cétone et l'hydrate de cétone est analogue à une réaction de cétilisation, réaction inversable, catalysée en milieu acide. L'hydrate est beaucoup moins stable que la cétone, car la double liaison C=O est énergétiquement plus forte que la simple liaison C-O et qu'il « décompression » stérique par augmentation des angles valenciels (109° pour l'hydrate à 120° pour la cétone, donc moins de gêne au niveau des groupes alkyles, R).

La différence de réactivité entre les organolithiens et les organomagnésiens est due à la différence de la polarité de la liaison C-Métal, le lithium étant plus électronégatif que le magnésium. Les organolithiens sont par conséquent plus nucléophiles et plus basiques que les organomagnésiens.

D'autre part, il y a une différence d'électrophilie du carboxylate de lithium et de magnésium, ce dernier étant moins électrophile car la liaison O-Mg est beaucoup moins ionique, donc l'oxygène beaucoup moins « associé » au métal et donc un oxygène plus donneur d'électron car chargé négativement.

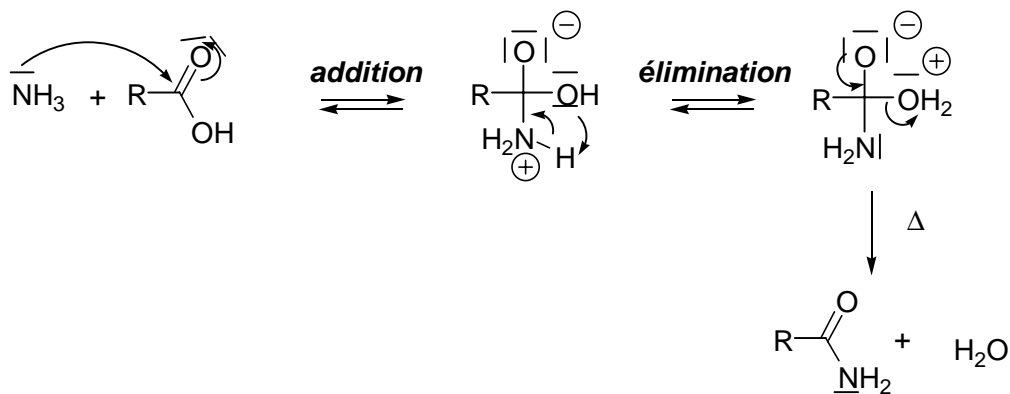
### c- Réaction avec les amines ou l'ammoniac

Lorsqu'on fait réagir de l'ammoniac,  $\text{NH}_3$ , avec un acide carboxylique, on observe une réaction acido-basique conduisant à la formation d'un carboxylate d'ammonium, qui après chauffage donne un amide et de l'eau :



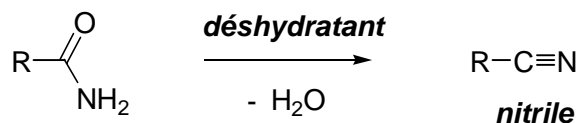
### Réaction entre l'ammoniac et un acide carboxylique

La réaction est lente. Le mécanisme est de type *addition-élimination* :



### Mécanisme de formation d'un amide à partir d'ammoniac et d'acide carboxylique

Ce type d'amide est intéressant dans la mesure où traité par un déshydratant (pentaoxyde de tétraphosphore,  $\text{P}_4\text{O}_{10}$  par exemple), il y a formation de nitrile :



### Mécanisme de formation d'un amide à partir d'ammoniac et d'acide carboxylique

## 2- Addition-élimination sur les dérivés d'acides carboxyliques

### a- Réactivité générale

Les dérivés d'acides carboxyliques, R-COZ, (chlorure d'acyle, anhydride, ester ou amide) réagissent avec des nucléophiles selon un mécanisme d'addition-élimination. Il y a deux étapes cinétiquement déterminante :

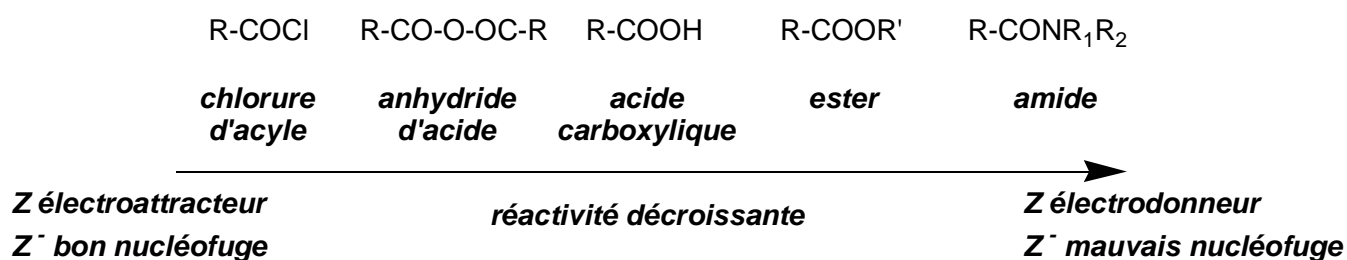
- la première, l'addition nucléophile sur le dérivé d'acide carboxylique ;
- la seconde, une réaction d'élimination de Z<sup>-</sup>.

Ainsi pour comprendre la différence de réactivité des dérivés d'acides carboxyliques, il faut étudier :

- l'influence électronique de Z ;
- le pouvoir nucléofuge de Z<sup>-</sup>.

Lorsque Z est donc électroattracteur, chlore, Cl, dans les chlorures d'acyle (effet +M, mais effet -I important), ou carboxylate, OCOR, dans les anhydrides d'acides (effet -I et -M), le dérivé d'acide carboxylique correspondant est très réactif. La réaction d'addition nucléophile est donc favorisée. Lorsque Z<sup>-</sup> stabilise sa charge négative, on aura un bon nucléofuge. La réaction d'élimination est alors favorisée. C'est le cas pour un ion chlorure, Cl<sup>-</sup> (atome à forte affinité électronique car volumineux) ou un ion carboxylate, R-COO<sup>-</sup> (stabilisation par mésomérie). Les deux étapes étant alors favorisée, ces dérivés d'acide carboxylique sont très réactifs vis-à-vis de nucléophiles.

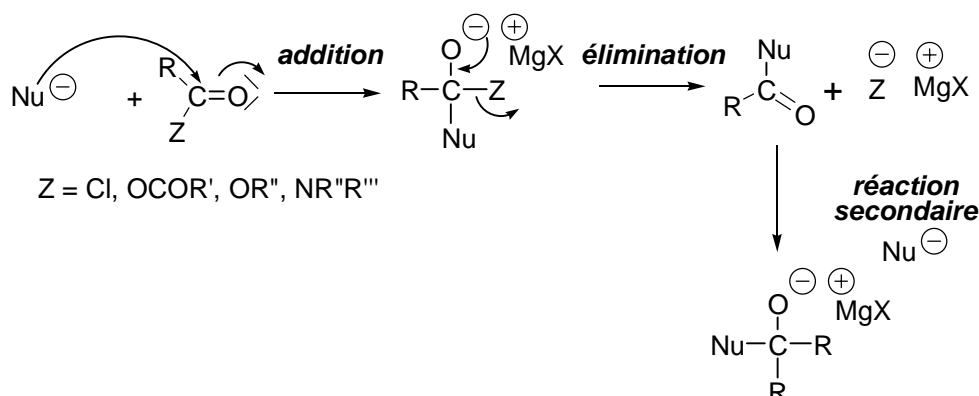
Au contraire, lorsque Z est électrodonneur, alcoyle OR' (effet -I, mais + M important) dans les esters, amino, dans les amides, (effet légèrement +I, et +M), le dérivé d'acide carboxylique correspondant est très peu réactif. La réaction d'addition nucléophile est alors défavorisée. Lorsque Z<sup>-</sup> ne stabilise pas particulièrement sa charge négative, on aura un mauvais nucléofuge. La réaction d'élimination est alors défavorisée. C'est le cas pour un ion alcoolate, R'O<sup>-</sup> (atome d'oxygène à faible affinité électronique car petit) ou un ion amidure, RR'N<sup>-</sup> (atome d'azote à faible affinité électronique car petit). Les deux étapes étant alors défavorisée, ces dérivés d'acide carboxylique sont très peu réactifs vis-à-vis de nucléophiles.



### Différence de réactivité entre les dérivés d'acides carboxyliques

#### b- Mécanisme d'addition-élimination

Le mécanisme général d'addition-élimination d'un dérivé d'acide carboxylique et d'un nucléophile, chargé négativement, milieu basique, est le suivant :



#### Mécanisme général d'addition-élimination en milieu basique

**A noter** qu'en milieu acide, ou en présence de cation métallique, il y a assistance électrophile de manière analogue à la celle observée pour les aldéhydes-cétones.

C'est le cas lors de l'addition-élimination des organomagnésiens (cf. Cours de Sup) ou des hydrures métalliques (réaction hors programme)

Ainsi traité par du tétrahydroaluminate de lithium,  $LiAlH_4$ , un dérivé d'acide carboxylique,  $R-COZ$ , conduit intermédiairement à un aldéhyde après une réaction d'addition-élimination de l'hydrure, aldéhyde qui est réduit ensuite *in situ* par l'hydrure.

L'hydrolyse acide conduit alors à la formation d'un alcool primaire,  $R-CH_2OH$ .

**A noter** que 0,5 équivalents d'hydrure sont nécessaires pour cette réaction.