

CINÉTIQUE ET MÉCANISME DE LA RÉACTION DE KNOEVENAGEL DANS LE BENZÈNE—2

RÉACTION DU MALONITRILE ET DE LA (+) MÉTHYL-3 CYCLOHEXANONE EN PRÉSENCE D'UNE AMINE PRIMAIRE PURE ET DE SON MÉLANGE AVEC L'ACIDE ACÉTIQUE

J. GUYOT* et A. KERGOMARD

Laboratoire de Chimie Organique Biologique, Equipe de Recherche Associée du Centre National de la Recherche Scientifique n° 392, 63170 Aubière, France

(Received in France 7 April 1982)

Résumé—La cinétique de la réaction de la (+) méthyl-3 cyclohexanone et du malonitrile dans le benzène a été étudiée, à 25°, en présence d'un mélange hexylamine-acide acétique. L'hexylamine donne une imine avec la cyclohexanone dans une étape catalysée par les acides. Cette imine réagit ensuite rapidement avec le malonitrile. Une loi cinétique indépendante de la concentration en malonitrile est alors observée. Les résultats obtenus dans l'étude cinétique de la formation de l'imine et de sa réaction avec le malonitrile sont en accord avec cette hypothèse. En absence d'acide, une loi cinétique complexe est observée, l'amine agissant également comme catalyseur basique. Un mélange amine primaire-acide carboxylique a été utilisé comme catalyseur dans quelques réactions de type "Knoevenagel". Il apporte souvent un gain de temps et des rendements améliorés par rapport aux catalyseurs les plus souvent employés: pipéridine, β alanine, AcOH-AcONH_4 .

Abstract—The kinetics of the reaction of (+)-3-methyl cyclohexanone with malonitrile were studied in benzene at 25°, in the presence of hexylamine-acetic acid mixtures. Hexylamine gives an imine with cyclohexanone in an acid-catalysed step. This imine then reacts quickly with malonitrile. A rate law of zero order in malonitrile is observed. Separate kinetic results obtained for the formation of the imine and for the imine-malonitrile reaction support this mechanism. Without acetic acid, a complex rate law is observed; hexylamine acts mainly as a basic catalyst. Primary amine-carboxylic acid was used as catalyst in Knoevenagel reaction, often giving an increase in yield and a diminution in the reaction time compared with the more commonly used catalysts: piperidine, β -alanine, AcOH-AcONH_4 .

La réaction de Knoevenagel est généralement catalysée par des amines pures ou additionnées d'acides organiques.¹ Nous avons montré que la catalyse de la condensation du malonitrile avec la (+) méthyl-3 cyclohexanone par deux amines, secondaire et tertiaire, la pipéridine et la triéthylamine, était une catalyse basique faisant intervenir un alcool intermédiaire.²

La vitesse s'exprime par la relation $v = k_{ob}$, $(C) (MN) = k_2' (Amine)_0 (C) (MN)$ où (C) et (MN) , représentent les concentrations en cétone et en malonitrile, $(Amine)_0$ la concentration totale en amine.

L'addition d'acide au milieu réactionnel entraîne la diminution de k_{ob} , après que celle-ci ait augmenté assez faiblement pour le couple pipéridine-acide acétique. Cependant, k_{ob} décroît beaucoup moins vite que la concentration en amine libre. Ce résultat est expliqué par la double action de l'acide:

—d'une part, il diminue la concentration en amine libre susceptible de jouer le rôle de catalyseur basique

—d'autre part, il accroît la vitesse de déshydratation de l'alcool intermédiaire.

Nous avons repris l'étude cinétique de la réaction du malonitrile (MN) avec la (+) méthyl-3 cyclohexanone (C) dans le benzène en utilisant une amine primaire, l'hexylamine (Hex A) comme catalyseur, seule puis en mélange avec l'acide acétique.

La cinétique de la réaction a été réalisée à 25° en utilisant la technique déjà décrite.²

RESULTATS

(1) Réaction de la (+) méthyl-3 cyclohexanone et du malonitrile catalysée par l'hexylamine pure

Contrairement aux résultats obtenus avec la pipéridine et la triéthylamine, la loi de vitesse $v = k_2 (MN) (C)$ ne représente pas correctement l'ensemble des résultats; elle doit être complétée par un terme correctif:

$$v = k_1 (C)^2 + k_2 (C)(MN)$$

k_1 et k_2 sont déterminées de façon approchée en utilisant les valeurs mesurées pour la vitesse initiale des expériences cinétiques.

$V_0 = k_1 c^2 + k_2 cm$ où c et m représentent les concentrations initiales en cétone et en malonitrile.

V_0 est déterminée graphiquement; k_1 et k_2 sont calculées par régression linéaire multiple. Avec une concentration d'hexylamine égale à $4.10^{-3} \text{ mol l}^{-1}$:

$$k_1 = 8 \cdot 10^{-5} \text{ mol}^{-1} \text{ l s}^{-1}$$

$$k_2 = 4,1 \cdot 10^{-4} \text{ mol}^{-1} \text{ l s}^{-1}.$$

Une vérification supplémentaire consiste à comparer les concentrations mesurées en fonction du temps et les concentrations calculées à partir des valeurs de k_1 et k_2 ; l'accord est satisfaisant: écart de 15% entre les deux valeurs au temps $t = 15 \text{ mn}$.

k_1 et k_2 sont en fait des pseudo-constantes dépendant de $(\text{Hex A})_0$ (Tableau 1). La loi de vitesse doit s'écrire:

$$v = k_1'(\text{Hex A})_0(C)^2 + k_2'(\text{Hex A})_0(C)(\text{MN})$$

$$k_1' = 2.10^{-2} \text{ mol}^{-2} \text{ l}^2 \text{ s}^{-1}$$

$$k_2' = 1, 0.10^{-1} \text{ mol}^{-2} \text{ l}^2 \text{ s}^{-1}.$$

Lorsque les concentrations en nitrile et en cétone sont égales, le terme $k_1'(\text{Hex A})_0(C)_2$ représente moins de 20% de la vitesse: dans ces conditions, l'hexylamine agit principalement comme un catalyseur basique de façon analogue à la pipéridine et à la triéthylamine.

(2) *Réaction de la (+) méthyl-3 cyclohexanone avec le malonitrile en présence l'acide acétique et d'hexylamine*

Dans cette étude, la concentration ajoutée en hexylamine, $(\text{Hex A})_0$ reste toujours égale à $10^{-3} \text{ mol l}^{-1}$, celle de l'acide $(\text{AcOH})_0$ étant variable selon les expériences.

Deux phases peuvent être distinguées:

(a) $(\text{AcOH})_0 = 4 \cdot 10^{-3} \text{ mol l}^{-1}$. Contrairement à ce qui se passe avec les mélanges triéthylamine ou pipéridine-acide acétique, la loi de vitesse expérimentale est in-

dépendante de la concentration en malonitrile et s'exprime par une équation du pseudo premier ordre:

$$v = k_{obs}(C) \text{ (Tableau 2).}$$

La vitesse est fortement accrue: elle est multipliée par 15 avec une concentration totale d'acide égale à $10^{-3} \text{ mol l}^{-1}$.

(b) $(\text{AcOH})_0 = 6 \cdot 10^{-3} \text{ mol l}^{-1}$. k_{obs} atteint une valeur maximale et devient indépendante de $(\text{AcOH})_0$. A son début, la réaction reste d'ordre 1 en cétone et d'ordre zéro en nitrile mais au cours de son déroulement, on constate qu'il n'y a plus proportionnalité entre le temps et $\text{Log}(c/c-x)$ alors qu'avec $(\text{AcOH})_0 = 10^{-3} \text{ mol l}^{-1}$, k_{obs} est obtenue par une méthode de moindres carrés avec un coefficient de corrélation supérieur à 0.9997.

Les concentrations en amine et acide libres ont été calculées à partir de la constante d'association $K_a = 155$. k_{obs} est proportionnelle aux concentrations d'acide et amine libres présents dans le milieu (Tableau 2).

Une autre amine aliphatique primaire, la butylamine, conduit aux mêmes résultats que l'hexylamine; par contre, le mélange aniline-acide acétique ne catalyse pratiquement pas la réaction.

Tableau 1. Vitesse initiale (V_0) obtenues dans l'étude cinétique de la réaction du malonitrile et de la (+) méthyl-3 cyclohexanone en présence d'hexylamine dans le benzène à 25°

$(C)_0$ mol l^{-1}	$(\text{MN})_0$ mol l^{-1}	$10^3 (\text{HexA})$ mol l^{-1}	$10^6 V_0$ $\text{mol l}^{-1} \text{ s}^{-1}$
0,1	0,1	1	1,3
0,2	0,1	1	3,0
0,3	0,1	1	4,8
0,1	0,2	1	2,8
0,1	0,3	1	3,3
0,1	0,1	4	4,5
0,2	0,1	4	12,4
0,3	0,1	4	21,6
0,1	0,2	4	9,6
0,1	0,285	4	13,7
0,1	0,1	7	12

Tableau 2. Constantes de vitesse du 1er ordre de la réaction du malonitrile et de la (+) méthyl-3 cyclohexanone en présence d'un mélange d'hexylamine (concentration totale: $10^{-3} \text{ mol l}^{-1}$) et d'acide acétique, dans le benzène à 25°

$(C)_0$ mol l^{-1}	$(\text{MN})_0$ mol l^{-1}	$10^3 (\text{Ac OH})_0$ mol l^{-1}	$10^5 k_{obs}$ s^{-1}	$k_{obs} \text{ (amine libre)}^{-1}$ $(a) \text{ (acide libre)}$
0,1	0,05	1	21	
0,1	0,2	1	24	
0,1	0,3	1	25	
0,1	0,1	1	21	271
0,1	0,1	1,5	28	253
0,1	0,1	2	42	299
0,1	0,1	3	60	317
0,1	0,1	4	71	304
0,1	0,1	5	79	295
0,1	0,1	6	80	268
0,1	0,1	10	84	220
0,1	0,3	10	84	

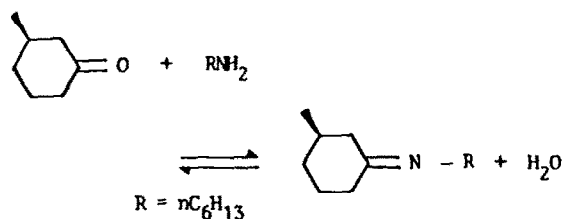
(a) en $\text{mol}^{-2} \text{l}^2 \text{s}^{-1}$

$$k_{obs} = \frac{1}{t} \text{Log} \frac{x}{c-x}$$

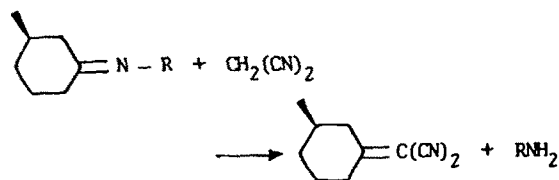
Pour $(\text{AcOH})_0 \leq 4 \cdot 10^{-3}$, k_{obs} est calculée par une méthode de moindres carrés avec un coefficient de corrélation égal ou supérieur à 0.9997; pour $(\text{AcOH})_0 > 4 \cdot 10^{-3}$, k_{obs} est déterminée à partir de $V_0 = k_{obs} (C)_0$.

La modification de l'ordre de la réaction et l'augmentation importante de la vitesse contrastent fortement avec les observations faites avec les mélanges triéthylamine ou pipéridine—acide acétique et elles conduisent à envisager le mécanisme initialement proposé par Knoevenagel.¹

Dans une première étape, l'amine réagit avec la cétone pour donner une imine:



Cette étape détermine la vitesse de la réaction. Dans la deuxième étape, l'imine réagit avec le malonitrile en régénérant l'amine.



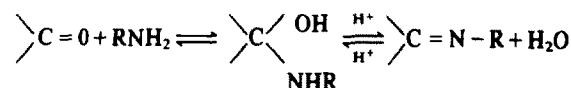
L'intervention d'une catalyse acide est connue depuis longtemps.^{3,4} La grande réactivité des imines aliphatiques vis-à-vis du malonitrile a été mise en évidence par Charles.⁵

Quelques expériences élémentaires confirment globalement ce schéma: l'hexylamine et la cétone réagissent rapidement à 25° en présence d'acide acétique pour donner la N-(méthyl-3 cyclohexylidène) hexylamine que l'on peut facilement isoler. L'imine mise en présence de malonitrile conduit au méthyl-3 cyclohexylidène malonitrile.

L'étude cinétique de la formation de l'imine a donc été entreprise, d'une part pour retrouver les constantes de vitesse observées dans la réaction étudiée précédemment, d'autre part pour tenter de préciser la nature de l'action catalytique de l'acide acétique.

(3) Etude cinétique de la formation de la N(méthyl-3 cyclohexylidène) hexylamine

Dans son étude sur le mécanisme de la formation de l'oxime et de la semicarbazone du furfural, Jencks a constaté la formation très rapide d'une carbinolamine suivie de l'apparition beaucoup plus lente du produit résultant de la déshydratation.⁶



Préalablement à l'étude cinétique, la réaction de la (+) méthyl-3 cyclohexanone et de l'hexylamine a été étudiée qualitativement par spectroscopie UV.

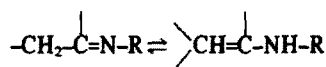
En solution benzénique, la méthyl-3 cyclohexanone présente un maximum d'absorption à 290 nm d'intensité $\epsilon = 20$; l'imine ne présente pas d'absorption dans ce domaine.

Le spectre d'une solution de $4 \cdot 10^{-2} \text{ mol l}^{-1}$ en cétone et $4 \cdot 10^{-1} \text{ mol l}^{-1}$ en hexylamine a été enregistré à divers intervalles de temps. Il présente une diminution de l'absorption de la cétone à 290 nm; la présence d'un point isobestique indique l'apparition d'une seule espèce chimique (Fig. 1). En présence d'acide acétique, la décroissance est très rapide et après quelques minutes, le système n'évolue plus.

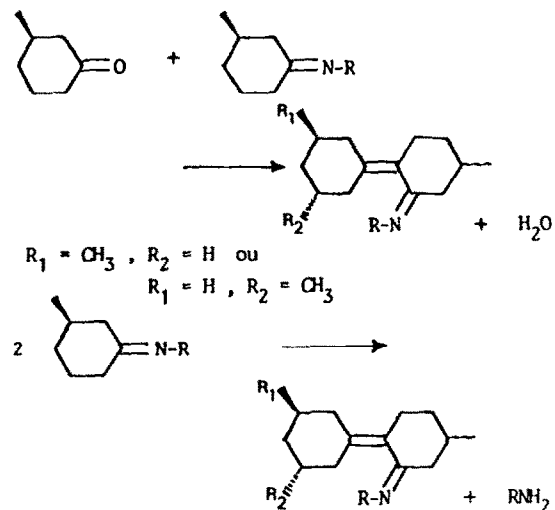
L'étude cinétique de la formation de l'imine peut donc être faite par polarimétrie en mesurant la variation de pouvoir rotatoire provoquée par la disparition de la cétone et l'apparition de l'imine.

Cependant, après quelques heures, bien après que l'équilibre ait été atteint, une forte absorption se manifeste avec un maximum à 298 nm, indiquant l'intervention d'une réaction secondaire (Fig. 1). La même observation est faite en présence d'acide acétique.

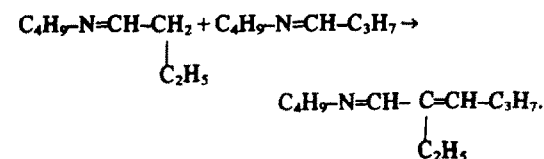
La forte intensité de la nouvelle bande d'absorption permet d'éliminer la possibilité d'une isomérisation imine-énamine.



Il est plus probable que la cétone réagit sur un méthylène en α de la double liaison $\text{C}=\text{N}$ ou que l'imine subit une autocondensation.



La cyclohexanone chauffée avec la cyclohexylamine ou des amines aliphatiques conduit à la cyclohexylidène cyclohexanone.⁷ D'autre part, l'autocondensation spontanée de la (N-butyldène) butylamine a été signalée.⁸



Une confirmation sommaire de cette hypothèse a été

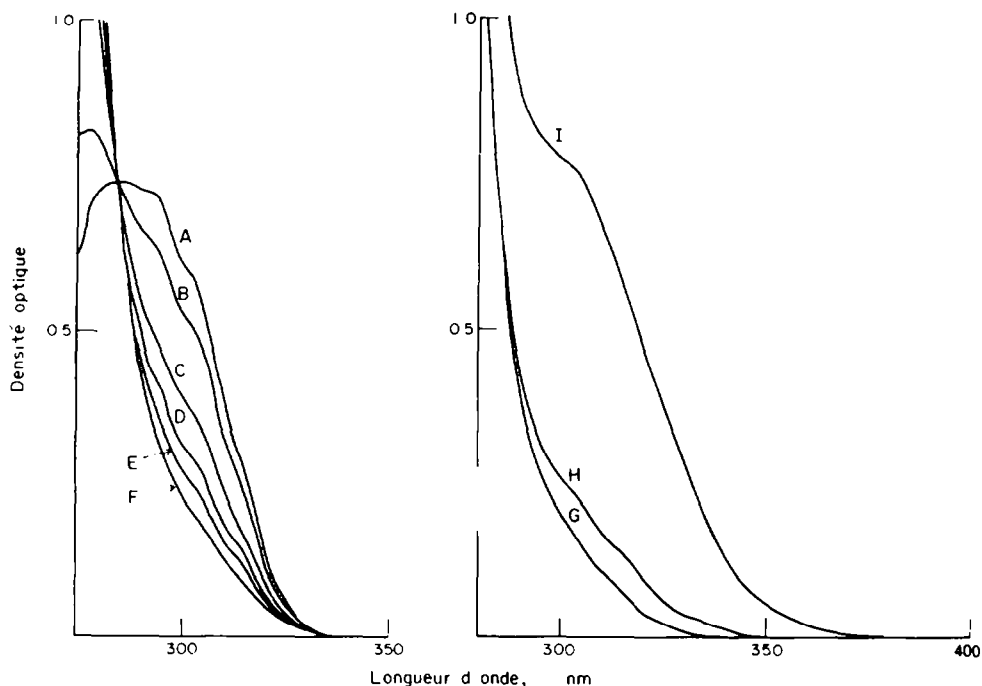
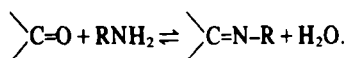


Fig. 1. Spectre UV d'une solution benzénique de 4.10^{-2} mol l^{-1} de méthyl-3 cyclohexanone et de 4.10^{-1} mol l^{-1} d'hexylamine après: A: 4 mn-B: 11 mn-C: 30 mn-D: 45 mn-E: 60 mn-F: 91 mn-G: 133 mn-H: 240 mn-I: 310 mn.

réalisée: la méthyl-3 cyclohexanone a été soumise à l'action du méthylate de sodium dans les conditions où la cyclohexanone se condense très facilement sur elle même.⁹ Le produit brut obtenu après traitement a été chauffé à reflux dans le benzène avec une quantité stoechiométrique d'hexylamine, en éliminant l'eau par distillation azéotropique. Après élimination du benzène, on obtient une huile qui présente une bande C=N à 1645 cm^{-1} en IR et un maxima d'absorption à 298 nm en UV ($\epsilon = 1200$). Avec cette valeur de ϵ , on peut estimer à 5-7% le pourcentage d'imine transformé en produit de condensation après plusieurs jours, ce résultat étant d'ailleurs largement surévalué puisque le dérivé brut obtenu plus haut n'a pas été purifié pour la détermination de ϵ .

Cette réaction secondaire est donc peu importante et ne perturbe pas de façon significative la cinétique de formation de l'imine car elle intervient bien après l'établissement de l'équilibre:



Les conditions expérimentales utilisées lors de la catalyse par l'hexylamine où la concentration en cétone avoisine 10^{-1} mol l^{-1} et celle de l'amine 10^{-3} mol l^{-1} ne peuvent être reproduites dans l'étude de la formation de l'imine car la polarimétrie n'offre pas une précision suffisante. Les mesures ont été effectuées avec des concentrations d'amine et de cétone voisines de 10^{-1} mol l^{-1} , celle de l'acide acétique étant de l'ordre de 10^{-3} mol l^{-1} . Dans ces conditions, la concentration en "acétate d'hexylamine" est négligeable devant la concentration en amine libre. La concentration en acide acétique libre est calculée à partir de la constante d'association K_a de l'hexylamine et de l'acide; $K_a = 155$.

La cinétique formelle de la formation de l'imine se

ramène à l'expression:

$$v = k_2(c-x)(b-x) - k_{-2}x^2$$

où c et b représentent respectivement les concentrations initiales en cétone et en amine, x la concentration d'imine (ou d'eau) formée au temps t , k_2 et k_{-2} les constantes de vitesse directe et inverse liées par la relation:

$$K_e = \frac{k_2}{k_{-2}} = \frac{x_e^2}{(c-x_e)(b-x_e)}.$$

x_e étant la concentration de l'imine à l'équilibre.

k_2 a été calculée par une méthode de moindres carrés à partir de l'équation:

$$k_2 t = \frac{x_e}{2bc - x_e(b+c)} \text{Log} \frac{bc x_e + x(bc - cx_e - bx_e)}{bc(x_e - x)}$$

K_e est déterminée à partir des valeurs expérimentales de x_e ; $k_{-2} = k_2/K_e$.

La réaction a été étudiée tout d'abord sans catalyseur acide puis en présence d'acide acétique.

Les résultats obtenus sont donnés par le Tableau 3.

La lecture des différentes valeurs déterminées pour la constante d'équilibre K_e montre des variations bien supérieures à celles que l'on pourrait attribuer aux erreurs expérimentales; K_e croît quand (Hex A)₀ augmente. En fait, et surtout dans le benzène, K_e ne devrait pas être déterminée à partir des concentrations à l'équilibre des réactifs mais à partir de leur activité,¹⁰ opération complexe dépassant largement le cadre de cette étude. Dans le dioxanne, K_e prend une valeur environ dix fois plus grande confirmant ainsi la grande importance du milieu.

Dans le cas présent, l'étude cinétique se complique encore car, d'une part, le milieu réactionnel évolue avec l'apparition d'eau et d'imine plus polaires que la cétone

Tableau 3. Formation de l'imine de la (+) méthyl-3 cyclohexanone et de l'hexylamine dans le benzène à 25°

(Hex A) ₀ mol l ⁻¹	(C) ₀ mol l ⁻¹	10 ³ (Ac OH) ₀ mol l ⁻¹	K _e	10 ³ k ₂ l mol ⁻¹ s ⁻¹
0,05	0,05		0,26	0,32
0,05	0,1		0,25	0,64
0,1	0,05		0,29	0,39
0,1	0,1		0,31	0,6
0,1	0,2		0,42	0,4
0,1	0,33		0,40	0,6
0,15	0,05		0,39	0,42
0,2	0,05		0,50	0,45
0,2	0,1		0,44	0,4
0,3	0,1		0,57	0,33
0,5	0,1		0,83	0,83
0,05	0,05	0,3	0,26	4,2
0,05	0,05	0,5	0,26	7,3
0,05	0,05	1	0,26	13
0,05	0,05	1,5	0,24	18
0,05	0,05	2	0,27	23
0,05	0,05	4	0,27	42
0,05	0,1	1	0,28	15,4
0,05	0,1	1,5	0,24	23
0,1	0,05	1	0,37	8,1
0,1	0,1	0,5	0,34	4,9
0,1	0,1	1	0,32	9,5
0,1	0,1	1,5	0,35	12,1
0,1	0,1	2	0,35	17
0,1	0,2	0,5	0,40	5,2
0,1	0,3	0,5	0,41	5,6
0,2	0,1	0,5	0,31	4
0,2	0,1	1	0,49	7
0,3	0,1	0,5	0,69	3,2
0,3	0,1	1	0,69	5,6

et l'amine initiales, et d'autre part, le remplacement de l'hexylamine par l'imine moins basique entraîne le déplacement de l'équilibre $\text{Ac-OH} + \text{RNH}_2 \rightleftharpoons \text{Ac-O}^\ominus, \text{R-N}^\oplus\text{H}_3$ vers la gauche. Pour minimiser cet inconvénient, k_2 a été déterminée au début de la réaction.

En absence d'acide acétique, k_2 varie de $3 \cdot 10^{-4}$ à $8 \cdot 10^{-4} \text{ mol}^{-1} \text{ l s}^{-1}$.

En présence d'acide acétique, k_2 est beaucoup plus grande et la réaction non catalysée peut être négligée. Expérimentalement, k_2 varie en fonction des concentrations initiales d'acide et d'hexylamine sans être directement proportionnelle à la concentration d'acide libre présent dans le milieu. En effet, dans le benzène, la catalyse acide fait intervenir à la fois (AcOH) et (Ac-O[−], R-N⁺H₃).

Dans ces conditions:

$$k_2 = k'_2 (\text{AcOH}) + k''_2 (\text{Ac-O}^\ominus, \text{R-N}^\oplus\text{H}_3)(3-1) \\ = (\text{AcOH})(k'_2 + k''_2 K_a(\text{RNH}_2)).$$

Au début de la réaction:

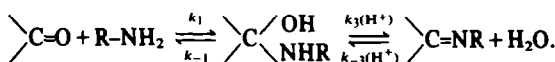
$$k_2/(\text{AcOH}) = k'_2 + k''_2 K_a.$$

b représente la concentration de l'hexylamine, (AcOH) la concentration en acide acétique libre.

k'_2 et k''_2 sont déterminées graphiquement en portant la moyenne des valeurs de $k_2/(\text{AcOH})$ déterminées pour des concentrations identiques d'hexylamine en fonction de ces mêmes concentrations: k'_2 est égale à $80 \text{ mol}^{-2} \text{ l}^2 \text{ s}^{-1}$ et k''_2 à $4,5 \text{ mol}^{-1} \text{ l s}^{-1}$.

Dans les conditions expérimentales de la catalyse de la réaction de la méthyl-3 cyclohexanone et du malonitrile, k'_2 (Ac-O[−] R-NH₃⁺) est tout à fait négligeable devant k'_2 (AcOH).

La formation et l'hydrolyse des imines ont suscité un grand nombre d'études depuis 20 ans, les imines étant souvent des intermédiaires dans l'action catalytique des enzymes.¹¹ La réaction implique tout d'abord la formation d'une carbinolamine puis une déshydratation catalysée par les acides.¹² Dans l'eau, à pH faiblement acide, et pour des amines fortes, la première étape donne lieu à un prééquilibre et la deuxième étape détermine la vitesse de la réaction.



S'il n'y a pas d'accumulation notable de carbinolamine (ce qui est le cas), la vitesse globale de la réaction est représentée par:

$$v = \frac{k_1}{k_{-1}} k_3 (H^+) \left(\text{>C=O} \right) (R-NH_2).$$

Dans le benzène où le proton solvaté n'existe pas, la déshydratation est catalysée par toutes les espèces acides présentes, AcOH et $Ac-O^\ominus$, $R-N^\oplus H_3$.

Dans ce cas:

$$k_3(H^+) = k_3'(AcOH) + k_3''(Ac-O^\ominus, R-N^\oplus H_3)$$

et la constante de vitesse observée est identique à celle qui est exprimée par la relation (3-1).

(4) Etude cinétique de la réaction entre la *N*-(méthyl-3 cyclohexylidène)hexylamine et le malonitrile

La réaction a été suivie par polarimétrie dans le benzène; elle est totale après quelques minutes et la grande rapidité du processus oblige à employer des concentrations de l'ordre de 10^{-2} mol l^{-1} en nitrile et en imine, donnant des mesures de faible précision et des résultats cinétiques médiocres. Ceux ci ont été obtenus en admettant une loi cinétique du 2ème ordre (Tableau 4)

$$v = k_3(Im)(MN).$$

L'ordre 1 en cétone et en malonitrile est approximativement vérifié; k_3 est de l'ordre de 1 mol $^{-1}$ l s $^{-1}$.

La présence d'acide trichloracétique en concentration égale à celle de l'imine inhibe totalement la réaction; un excès important d'acide acétique la ralentit fortement.

Ces résultats sont en contradiction avec les observations de Charles qui a constaté une réaction vive entre la diphenyl-cétimine et le malonitrile dans l'acide acétique anhydre utilisé comme solvant.⁵ Il est cependant possible que la diphenyl cétimine soit beaucoup moins basique que la *N*-(méthyl-3 cyclohexylidène) hexylamine et que, même dans l'acide acétique pur, elle ne soit pas entièrement protonée.

Avec la RMN du proton à 350 Mhz, nous avons pu réaliser une expérience cinétique avec des concentrations initiales en imine et en nitrile égales à 10^{-3} mol l^{-1} . L'hypothèse d'une loi cinétique du 2ème ordre

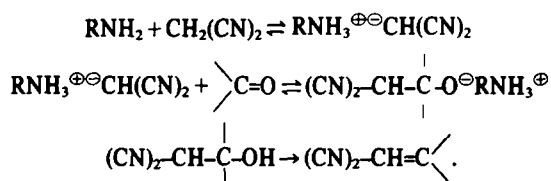
conduit à une valeur de k_3 comprise entre 2.8 et 4.5 ce qui est nettement supérieur aux résultats obtenus avec la polarimétrie.

L'imprécision des mesures effectuées autant que les différences de composition du milieu avec les conditions expérimentales de la réaction de Knoevenagel ne nous permettent pas d'avancer une valeur précise pour k_3 mais cette étude nous a permis de vérifier que k_3 est nettement supérieure à $k_2'(AcOH)$.

DISCUSSION DES RESULTATS

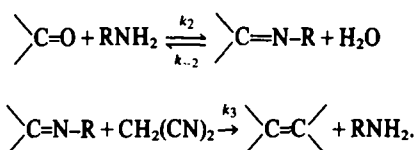
(1) En absence d'acide acétique, l'hexylamine agit selon deux mécanismes

(a) d'une part, et de façon tout à fait analogue à la pipéridine et à la triéthylamine, elle intervient comme base pour permettre l'attaque du malonitrile sur le carbonyle



Ce mode d'action est compatible avec le terme $k_2'(Hex A)(C)(MN)$ de la loi de vitesse expérimentale, terme qui représente 70% de la vitesse lorsque les concentrations en nitrile et cétone sont égales (conditions de synthèse).

(b) d'autre part, elle forme une imine qui réagit ensuite rapidement avec le malonitrile.



La réaction directe de la première étape contrôle la vitesse d'apparition du méthyl-3 cyclohexylidène malonitrile

$$v = k_2(Hex A)(C).$$

Ce mode d'action pourrait rendre compte du terme

Tableau 4. Constantes de vitesse du 2ème ordre la réaction de la *N*-(méthyl-3 cyclohexylidène) hexylamine et du malonitrile (C_6H_6 à 25°)

$10^2 (IM)_0$ mol l^{-1}	$10^2 (IM)_0$ mol l^{-1}	k_3 l mol $^{-1}$ s $^{-1}$
1	1	1,1
2	1	0,9
0,5	0,5	0,95
10	1	0,47
5	1	0,56
1	1 + $10^{-2}(AcOH)_0$	1,0
1	1 + $10^{-1}(AcOH)_0$	0,15
1	1 + $10^{-2}(ATCA)_0$	pas de réaction

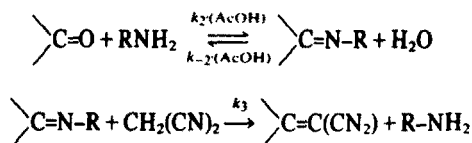
ATCA désigne l'acide trichloracétique.

$k_1'(\text{Hex A})(C)^2$ de la loi de vitesse expérimentale, $k_1'(C)$ étant identique à k_2 , constante de vitesse dans la formation de l'imine non catalysée par l'acide acétique. Le terme $k_1'(C)$ pourrait être dû à des impuretés acides: la présence dans la cyclohexanone, de 0,01% d'un acide possédant la même activité catalytique que l'acide acétique suffirait à expliquer la valeur trouvée pour $k_1'(C)$.

La valeur expérimentale de k_2 est de l'ordre de $4 \cdot 10^{-4} \text{ mol}^{-1} \text{ l s}^{-1}$, celle de $k_1'(C)$ est de $8 \cdot 10^{-3} \text{ mol}^{-1} \text{ l s}^{-1}$. L'écart entre ces deux valeurs est important mais il résulterait de la différence de composition des deux milieux réactionnels, les concentrations en hexylamine étant respectivement de l'ordre de 10^{-1} et $10^{-3} \text{ mol l}^{-1}$. En supposant que les impuretés acides ont une constante d'association voisine de celle de l'acide acétique ($K_a = 155$), un calcul simple montre qu'avec $10^{-1} \text{ mol l}^{-1}$ d'amine, il y a seulement 6% d'acide libre alors qu'il y en a 85% avec $10^{-3} \text{ mol l}^{-1}$ d'hexylamine (calcul effectué sur une concentration de 10^{-3} en acide correspondant à 0,01% d'une concentration 10^{-1} en cétone).

Les tentatives faites pour éliminer ces impuretés acides par traitement alcalin ont échoué, la cyclohexanone étant très sensible à l'action des bases.

(2) En présence d'acide acétique, l'action basique de l'hexylamine peut être négligée dès que (AcOH) est suffisamment importante et la formation du méthyl-3 cyclohexylidène malonitrile se ramène au schéma réactionnel suivant:



avec $\text{RNH}_2 + \text{AcOH} \rightleftharpoons \text{Ac-O}^\ominus, \text{R-N}^\oplus\text{H}_3 (K_a)$.

En appliquant le principe de l'état stationnaire (voir annexe), la vitesse de formation du produit P de la réaction est exprimée par la relation:

$$V = \frac{d(P)}{dt} = \frac{k_2'(\text{AcOH}) k_3 b(C)(\text{MN})}{(k_{-2}(\text{AcOH})(\text{H}_2\text{O}) + k_3(\text{MN})(1 + K_a(\text{AcOH})) + k_2'(\text{AcOH})(C))}$$

b est la concentration totale en amine: $b = 10^{-3}$.

(a) Si la vitesse de réaction de l'imine et du malonitrile est bien plus grande que celle de la formation et de l'hydrolyse de l'imine, $k_3(\text{MN}) \gg k_{-2}(\text{AcOH})(\text{H}_2\text{O})$ et $k_2'(\text{AcOH})(C)$.

L'expression précédente se ramène à:

$$v = k_2'(\text{AcOH}) \frac{b}{1 + K_a(\text{AcOH})} = k_{obs}(C)$$

$$\frac{b}{1 + K_a(\text{AcOH})}$$

représente la concentration en amine libre présente dans le milieu avant la formation de l'imine, (AcOH) est calculée par approximation et peut se confondre avec la concentration en acide libre présent dans le milieu avant la formation de l'imine.

Dans ces conditions, la réaction est d'ordre 1 en cétone et d'ordre 0 en nitrile et

$k_{obs} = k_2$ (amine libre) = k_2' (acide libre) (amine libre).

Cette hypothèse est valable lorsque la concentration totale en amine libre n'est pas supérieure à $4 \cdot 10^{-3} \text{ mol l}^{-1}$.

k_2' est alors égale à $280 \text{ mol}^{-2} \text{ l}^2 \text{ s}^{-1}$ valeur sensiblement plus forte que celle qui est déterminée directement pour l'imine ($k_2' = 80 \text{ mol}^{-2} \text{ l}^2 \text{ s}^{-1}$).

La différence de composition des milieux ayant servi à réaliser les cinétiques: $10^{-1}C$, $10^{-1}MN$, 10^{-3}HexA , 10^{-3}AcOH dans la réaction de Knoevenagel, $10^{-1}C$, $5 \cdot 10^{-2}$ à 10^{-1}HexA , 10^{-3}AcOH dans la formation de l'imine, pourrait expliquer cette divergence entre les deux valeurs de k_2' . Avec la RMN du proton à 350 Mhz et pour la formation de l'imine des mesures cinétiques ont pu être réalisées sur une solution benzénique de composition: $10^{-2}C$, 10^{-3}HexA , 10^{-3}AcOH ; k_2' est comprise entre 110 et $140 \text{ mol}^{-2} \text{ l}^2 \text{ s}^{-1}$ ce qui tend à se rapprocher de la valeur obtenue dans la réaction de Knoevenagel où le milieu contient la cétone et le nitrile à la concentration de $10^{-1} \text{ mol l}^{-1}$.

(b) La vitesse de formation et d'hydrolyse de l'imine est catalysée par (AcOH). Lorsque celle-ci augmente, $k_{-2}(\text{AcOH})(\text{H}_2\text{O})$ peut prendre des valeurs non négligeables devant $k_3(\text{MN})$ bien que $k_2(C)$ puisse être négligé devant $k_3(\text{MN})(1 + K_a(\text{AcOH}))$ (avec $(\text{AcOH}) \approx 10^{-2}$, $1 + K_a(\text{AcOH}) = 2.5$).

Au début de la réaction, quand l'état stationnaire est atteint, $k_{-2}(\text{H}_2\text{O}) \approx 0$ et la vitesse initiale reste exprimée par la relation:

$$v_0 = k_2'(\text{acide libre})(\text{amine libre})(C)_0 = k_{obs}(C)_0$$

La vitesse initiale reste indépendante de (MN), et comme la concentration totale en amine utilisée pour cette étude reste égale à $10^{-3} \text{ mol l}^{-1}$, k_{obs} tendra vers une valeur maximale.

Au cours de la réaction, l'expression de la vitesse est beaucoup plus complexe; elle devient dépendante de la concentration en nitrile et la réaction s'écarte d'une loi du 1er ordre.

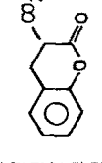
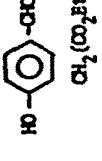
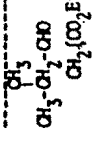
Il est à noter que, dans cette discussion, k_3 est toujours

considéré comme indépendant des concentrations en amine et acide libres. Les résultats que nous avons obtenus dans l'étude directe de la réaction du malonitrile et de l'imine montrent que la réaction se déroule rapidement en absence d'acide.

Cependant, et bien que la réaction d'une imine et d'un carbone portant un hydrogène mobile ait été peu étudiée, il est généralement admis qu'il y a protonation de l'imine puis attaque nucléophile sur l'azote.¹³ Il est tout à fait vraisemblable qu'une catalyse acide puisse aussi exister lors de la réaction du malonitrile et de l'imine. Dans ce cas, k_3 serait susceptible de varier avec la concentration en acide acétique.

De plus, la complexité de cette étude est encore accrue par la nature du solvant et par la multiplicité des associations qui peuvent se produire entre les diverses espèces polaires: en plus des paires d'ions amine-acide, les dimères de l'acide, des associations formées de 2 molécules d'acide et d'une molécule d'amine peuvent exister,¹⁴ et ceci avec d'autant plus d'importance que la concentration en acide sera élevée.

Tableau 5. Utilisation de l'hexylamine dans la réaction de Knoevenagel.

Produits de départ	Produit final	Catalyseur et temps de chauffage	Rendement %	litt. : catalyseur et temps de chauffage	Rendement %	Ref.
EtCO_2Me $\text{CN-CH}_2\text{-CO}_2\text{Me}$	(Lt) (Ic) $\text{C} = \text{C} \begin{smallmatrix} \text{CO}_2\text{Me} \\ \text{CN} \end{smallmatrix}$ (a)	hexylamine + AcOH 51/50	88	6 alanine + AcOH 7 à 12 H	81 - 87,5 (avec cyanacétate d'éthyle)	15
Et_2CO $\text{CN-CH}_2\text{-CO}_2\text{Et}$	$\text{Et}_2\text{C} = \text{C} \begin{smallmatrix} \text{CO}_2\text{Et} \\ \text{CN} \end{smallmatrix}$ (b)	butylamine + AcOH 8H hexylamine + BzOH 24 H (concentration plus faible)	69 74,6	AcONH_4 + AcOH 24 H	60 - 68	16
p-COOCH_3 $\text{CN-CH}_2\text{-CO}_2\text{Et}$	(p) $(\text{CH}_3)_2\text{C} = \text{C} \begin{smallmatrix} \text{CO}_2\text{Et} \\ \text{CN} \end{smallmatrix}$ (c)	hexylamine + AcOH 4H	59	AcONH_4 + AcOH 9 H	52 - 58	17
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2)_2\text{-CHO}$ $\text{CN-CH}_2\text{-CO}_2\text{Et}$	$\text{CH}_3\text{-(CH}_2)_2\text{-CH} = \text{C} \begin{smallmatrix} \text{CN} \\ \text{CO}_2\text{Et} \end{smallmatrix}$ (d)	hexylamine + AcOH 1H	57 60	Piperidine dans AcOH 24 H à température de la pièce	74	18
p-CHO $\text{CH}_2\text{-(CO}_2\text{Et)}_2$	$\text{pOH} = \text{C(CO}_2\text{Et)}_2$ (e)	hexylamine + AcOH 13 H	95	Piperidine 11 à 18 H	89 - 91	19
	(f)	hexylamine + AcOH 3 jours	64	Piperidine + AcOH 3 H	81	20
	$\text{HO-C} = \text{C(R)}_2$ $\text{R} = \text{CO}_2\text{Et}$ (g)	hexylamine + AcOH 7 H	77	Piperidine + AcOH ?	65	21
	$\text{CH}_3\text{-(CH}_2)_2\text{-CH} = \text{C(CO}_2\text{Et)}_2$ (h)	hexylamine + AcOH 3 H	90	Piperidine + AcOH 3 H	91	22
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2)_2\text{-CHO}$ $\text{CN-CH}_2\text{-CO}_2\text{H}$	$\text{CH}_3\text{-(CH}_2)_2\text{-CH} = \text{C} \begin{smallmatrix} \text{CN} \\ \text{CO}_2\text{H} \end{smallmatrix}$ (i)	hexylamine 3 H	75 78	Piperidine	75	23

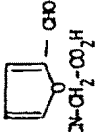
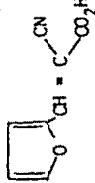
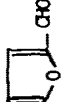
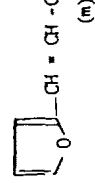
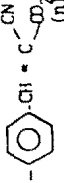
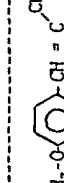
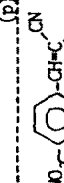
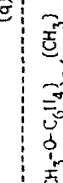
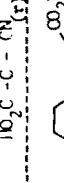
		hexylamine 6 H	88	AcONH_4 3 H	65 - 76	24
$(\text{Et})_2\text{C}=\text{O}$ $\text{CN}-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{H}$	$(\text{Et})_2\text{C}=\text{C}(\text{CN})-\text{CO}_2\text{H}$ (k)	hexylamine 3 jours	82			
		hexylamine 2 H	98,4	IR - 48 22 H à température de la pièce	57	25
		hexylamine + pyridine 2 jours	70,2	AcONH_4 2 jours	74,5 - 78	26
$\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CHO}$ $\text{CN}-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{H}$		hexylamine 30 H	98	Pipéridine dans dioxane 5 jours à température de la pièce	85 - 90	27
$\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CHO}$ $\text{CN}-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{H}$		hexylamine + pyridine 5 H	33	Pipéridine + pyridine	72	28
$\text{CH}_3-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CHO}$ $\text{CN}-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{H}$		hexylamine 4 H	95	Pipéridine dans dioxane 6 jours à température de la pièce	85 - 90	27
$\text{NO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CHO}$ $\text{CN}-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{H}$		hexylamine 2 H	88,5	- id. -	85 - 90	27
$\text{CH}_3-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CHO}$ $\text{CN}-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{H}$		hexylamine 24 h	28			
$\text{CH}_3-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CHO}$ $\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{H})_2$		hexylamine 48 H	77	$\text{C}_5\text{H}_{11}\text{NH}_2$	100	29

Table 5. Footnotes

- a) - 99 g de cyanoacétate de méthyle, 108 ml de butanone (86,4g, 1,2 mole), 0,5 g d'hexylamine ($5 \cdot 10^{-3}$ mole), 2,4 g d'acide acétique ($2 \cdot 10^{-2}$ mole) et 50 ml de benzène sont utilisés.
- b) - 57 g de diéthylcétone (0,66 mole), 68,7 g de cyanoacétate d'éthyle (0,61 mole), 9 g de butylamine (0,123 mole), 33,8 g d'acide acétique (0,56 mole) et 100 ml de benzène sont utilisés. Deux distillations sont nécessaires pour obtenir le produit de la réaction. Quand on utilise dix fois moins de catalyseur (1,1 g d'hexylamine, $1,08 \cdot 10^{-2}$ mole et 2,4 g d'acide benzoïque, $2 \cdot 10^{-2}$ mole) avec les mêmes quantités de substrat et de solvant, un rendement de 74,6 % est obtenu après 24 h de chauffage.
- c) - 60 g d'acétophénone (0,5 mole), 56 g de cyanoacétate d'éthyle (0,56 mole), 5 g d'hexylamine ($5 \cdot 10^{-2}$ mole), 10 g d'acide acétique (0,16 mole) et 200 ml de benzène sont utilisés.
- d) - 56,5 g de cyanoacétate d'éthyle (0,5 mole), 36 g de butyraldéhyde (0,5 mole), 2 g d'hexylamine ($2 \cdot 10^{-2}$ mole), 6 g d'acide acétique (0,1 mole) et 50 ml de benzène sont utilisés. Quand le benzène est remplacé par 100 ml d'acide acétique (24 h à température ambiante), le rendement atteint 60 %.
- e) - 56 g de benzaldéhyde fraîchement distillé (0,5 mole), 80 g de malonate d'éthyle (0,5 mole), 5 g d'hexylamine ($5 \cdot 10^{-2}$ mole), 10 g d'acide acétique (0,16 mole) et 200 ml de benzène sont utilisés.
- f) - 61 g d'aldéhyde salicylique (0,5 mole), 88 g de malonate d'éthyle (0,55 mole), 3,8 g d'hexylamine ($3 \cdot 10^{-2}$ mole), 15 g d'acide acétique (0,25 mole) et 100 ml de benzène sont utilisés. Avec 5 ml de pipéridine et 0,5 ml d'acide acétique, la même préparation donne un rendement total de 93,5 %.
- g) - 80 g de malonate d'éthyle (0,5 mole), 61 g d'hydroxy-4 benzaldéhyde (0,5 mole), 2,3 g d'hexylamine ($2,3 \cdot 10^{-2}$ mole), 10 ml d'acide acétique (10,5 g, 0,175 mole) et 125 ml de benzène sont utilisés.
- h) - 80 g de malonate d'éthyle (0,5 mole), 39,6 g d'isobutyraldéhyde (0,55 mole), 2,3 g d'hexylamine ($2,3 \cdot 10^{-2}$ mole), 6 g d'acide acétique (0,1 mole) et 50 ml de benzène sont utilisés.
- i) - 21,6 g de n-butyraldéhyde (0,3 mole), 25,5 g d'acide cyanoacétique (0,3 mole, 1 g d'hexylamine (10^{-2} mole) et 100 ml de benzène sont utilisés. La même préparation est faite en portant à reflux l'acide cyanoacétique, l'hexylamine et le benzène (50 ml). L'aldéhyde dans 50 ml de benzène est ajouté en 1 h 15 mn; le reflux est maintenu encore pendant 45 mn. Le rendement total est de 85 %.
- j) - 42,5 g d'acide cyanoacétique (0,5 mole), 49 g de cyclohexanone (0,5 mole), 2 g d'hexylamine ($2 \cdot 10^{-2}$ mole) et 50 ml de benzène sont utilisés.
- k) - 25,5 g d'acide cyanoacétique (0,3 mole), 25,8 g de diéthylcétone (0,3 mole), 1 g d'hexylamine (10^{-2} mole) et 50 ml de benzène sont utilisés.
- l) - 43,5 g d'acide cyanoacétique (0,5 mole), 55,8 g de furfural (0,55 mole) 2 g d'hexylamine ($2 \cdot 10^{-2}$ mole), 200 ml de benzène sont utilisés.
- m) - 43,5 g d'acide cyanoacétique (0,5 mole), 55,8 g de furfural (0,55 mole) 2 g d'hexylamine ($2 \cdot 10^{-2}$ mole), 100 ml de toluène et 55 ml de pyridine sont utilisés.
- n) - 14,06 g de chloro-4 benzaldéhyde (0,1 mole), 8,5 g d'acide cyanoacétique (0,1 mole), 1 g d'hexylamine (10^{-2} mole) et 100 ml de benzène sont utilisés.
- o) - 14,06 g de chloro-4 benzaldéhyde (0,1 mole), 8,5 g d'acide cyanoacétique (0,1 mole), 1 g d'hexylamine (10^{-2} mole), 50 ml de pyridine sont utilisés.

Table 5. Footnotes (Contd)

- p) - 40,8 g de méthoxy-4 benzaldéhyde (0,3 mole), 25,5 g d'acide cyanoacétique (0,3 mole), 1 g d'hexylamine (10^{-2} mole), 100 ml de benzène sont utilisés.
- q) - 15,1 g de nitro-4 benzaldéhyde (0,1 mole), 8,5 g d'acide cyanoacétique (0,1 mole), 1 g d'hexylamine (10^{-2} mole), 100 ml de benzène sont utilisés.
- r) - 15 g de méthoxy-4 acétophénone (0,1 mole), 8,5 g d'acide cyanoacétique (0,1 mole), 1 g d'hexylamine (10^{-2} mole) et 50 ml de benzène sont utilisés.
- s) - 40,8 g de méthoxy-4 benzaldéhyde (0,3 mole), 31,2 g d'acide malonique (0,3 mole), 2 g d'hexylamine ($2 \cdot 10^{-2}$ mole) et 100 ml de benzène sont utilisés.

Les concentrations en amine et acide libres ne seront pas connues avec exactitude ce qui rend hasardeuse toute tentative d'interprétation trop précise des résultats cinétiques que nous avons obtenus.

CONCLUSION

Cette étude nous a permis de mettre en évidence avec les mêmes substrats, l'existence de deux mécanismes différents dans la réaction de Knoevenagel.

En absence d'acide, l'hexylamine se comporte essentiellement comme un catalyseur basique, comme la pipéridine ou la triéthylamine.

En présence d'acide, il y a formation d'une imine intermédiaire réagissant ensuite rapidement avec le malonitrile. La loi cinétique de la réaction est modifiée; la vitesse initiale est multipliée au plus par 80 dans les mêmes conditions de concentration en réactifs.[†]

La constante de vitesse de la formation de l'imine est du même ordre de grandeur que la constante de vitesse de la réaction du malonitrile et de la méthyl-3 cyclohexanone.

La réaction du malonitrile et de la *N* (méthyl-3 cyclohexylidène) hexylamine est une réaction complexe susceptible d'être catalysée à fois par les acides et les bases.

PARTIE EXPERIMENTALE

Réactifs

Le benzène, le malonitrile, la (+) méthyl-3 cyclohexanone et l'acide acétique sont utilisés après un traitement déjà décrit.² L'hexylamine est un produit Fluka puriss périodiquement distillé sur KOH en poudre.

(-) *N* (méthyl-3 cyclohexylidène) hexylamine 4 g (0,04 mole) d'hexylamine et 4,4 g (0,04 mole) de (+) méthyl-3 cyclohexanone sont mis dans 100 ml de benzène sec et chauffés 1 heure à reflux avec élimination azéotrope de l'eau formée. Le solvant est chassé et le résidu distillé sous vide avec une colonne Vigreux. $E_{0.6} = 105^\circ \text{C}$. Analyse: théorique: C: 77.2%; H: 14.6%; N: 8.10%. trouvé: C: 78.7%; H: 13.33%; N: 6.92%. $(\alpha)_{\text{D}}^{25} = -16.9^\circ$, $(\alpha)_{\text{D}}^{25} = -43.1^\circ$ (concentration: 19.5 g/l in Cette).

[†]Le solvant joue également un rôle très important sur la nature du mécanisme. Dans le dioxane, il faut un rapport acide acétique-hexylamine égal à 100 pour obtenir une loi de vitesse indépendante de la concentration en malonitrile. L'activité catalytique de l'acide acétique est environ quarante fois plus faible.

Ce résultat n'est pas surprenant. Le dioxane, à cause de ses propriétés basiques, solvate fortement l'acide acétique et dans ce solvant, en l'absence de concentrations inhabituelles d'acide, l'hexylamine agit comme catalyseur basique.

Mesures cinétiques

Elles sont faites à $25 \pm 0.1^\circ$. Les pouvoirs rotatoires des solutions étudiées sont mesurés sur un polarimètre automatique Perkin-Elmer 141 à la longueur d'onde de 436 nm.

(a) *Réaction de la cétone et du malonitrile*. L'étude est faite en utilisant le procédé déjà décrit.² Les constantes de vitesse du 1er ordre sont calculées avec une méthode de moindres carrés en utilisant la relation:

$$k = \frac{1}{t} \log \frac{\alpha_0 - \alpha_\infty}{\alpha_t - \alpha_\infty}$$

α_0 , rotation au temps 0; α_∞ , rotation correspondant à la transformation totale de la cétone et α_t , rotation au temps t .

La vitesse initiale est déterminée graphiquement.

(b) *Formation de l'imine*. Des solutions benzéniques de cétone et d'amine à la concentration de 1 mole l^{-1} sont préparées en fiole jaugée de 10 ml et utilisées dans la journée. L'acide acétique est utilisé sous forme de solution benzénique de concentration $10^{-2} \text{ mol l}^{-1}$.

Les volumes appropriés des solutions de cétone (et si nécessaire d'acide acétique) sont introduits dans une fiole jaugée de 10 ml avec 4 à 6 ml de benzène. La fiole est ensuite immergée 5 à 10 mn dans un bain thermostaté à 25° . La solution d'hexylamine est alors ajoutée, la fiole est complétée à 10 ml et agitée. Le mélange réactionnel est introduit rapidement dans la cellule thermostatée. La mesure du temps intervient dès l'introduction de l'hexylamine.

En présence d'acide acétique, l'équilibre est atteint après 30 mn et la rotation mesurée constitue α_e . En absence d'acide, la rotation mesurée après 3 heures correspond à l'équilibre.

La constante d'équilibre K_e est calculée à partir de la relation:

$$K_e = \frac{x_e^2}{(c - x_e)(b - x_e)} x_e = c \left(\frac{\alpha_0 - \alpha_e}{\alpha_0 - \alpha_\infty} \right)$$

α_0 , rotation au temps 0 α_e , rotation à l'équilibre; α_∞ , rotation calculée correspondant à la transformation totale des réactifs et b et c sont les concentrations initiales en amine et en cétone.

La constante de vitesse k_2 est calculée par régression linéaire à partir des relations:

$$k_2 = \frac{1}{t} \frac{x_e}{2c(c - x_e)} \log \frac{x(c - 2x_e + cx_e)}{c(x_e - x)} \text{ si } b = c$$

$$k_2 = \frac{1}{t} \frac{x_e}{2bc - x_e(b + c)} \log \frac{bcx_e + x(bc - bx_e - cx_e)}{bc(x_e - x)}$$

$$x = c \left(\frac{\alpha_0 - \alpha_t}{\alpha_0 - \alpha_\infty} \right)$$

α_t , rotation au temps t .

Seules les premières mesures expérimentales sont retenues lorsque la concentration en amine est inférieure à celle de la cétone.

(c) *Réaction de l'imine et du malonitrile*. L'imine et le malonitrile sont utilisés sous la forme de solutions benzéniques de concentration $10^{-1} \text{ mol l}^{-1}$ et fraîchement préparées. Le volume désiré de la solution de malonitrile est introduit dans une fiole jaugée de 10 ml avec 5 à 7 ml de benzène sec. La fiole est thermostatée à 25° pendant 5 à 10 mn. On introduit alors le volume approprié de la solution d'imine et on complète à 10 ml. La fiole est agitée et le mélange réactionnel introduit rapidement dans la cuve polarimétrique. Les mesures de temps interviennent dès l'introduction du malonitrile (la première mesure de temps peut se faire après 45 à 50 s).

La constante de vitesse k_3 est calculée à partir des relations:

$$k_3 = \frac{1}{t} \frac{\alpha_0 - \alpha_t}{\alpha_t - \alpha_\infty}$$

lorsque les concentrations en imine et en malonitrile sont égales.

$$k_3 = \frac{1}{t(m-i)} \text{Log} \frac{i(m-x)}{m(i-x)}$$

avec

$$x = i \left(\frac{\alpha_0 - \alpha_t}{\alpha_0 - \alpha_\infty} \right)$$

m et i sont les concentrations initiales en malonitrile et en imine, α_0 est la rotation au temps 0, α_t et α_∞ les rotations au temps t et ∞ .

Détermination des constantes cinétiques par RMN à haut champ

Les mesures ont été effectuées sur un spectromètre Cameca à 350 Mhz au service central de microanalyses du CNRS à Lyon.

Les solutions sont préparées en fioles jaugées de 5 ml dans le benzène D6 puis introduites dans l'appareil. A intervalles réguliers (3 mn), le spectre RMN est enregistré et les concentrations des substrats et des produits de la réaction sont obtenues à partir de l'intensité des signaux correspondant au $-\text{CH}_3$ à 0,63 ppm pour la cétone, au $-\text{N}-\text{CH}_2-$ à 3,30 ppm pour l'imine (formation de l'imine), au $-\text{CH}_2-$ à 0,50 ppm pour le cyclohexylidène malonitrile et au $-\text{CH}_2-$ à 0,79 ppm pour l'imine (réaction imine-nitrile).

Les constantes de vitesse sont calculées à partir des équations déjà mentionnées.

Détermination de la constante d'association entre l'hexylamine et l'acide acétique à 25°

Elle est réalisée selon le procédé déjà décrit,² $K_a = 155$.

Réalisation de quelques synthèses de type "Knoevenagel" avec l'hexylamine

Nos résultats (Tableau 5) montrent que l'hexylamine est un catalyseur efficace qui conduit souvent à un gain sur les rendements et les temps de réaction par rapport aux catalyseurs les plus souvent utilisés: pipéridine, β alanine, $\text{AcOH}-\text{AcONH}_4$. Les résultats les plus probants sont obtenus avec l'acide cyanoacétique, ce qui peut présenter quelque intérêt car l'acide cyanoacétique, obtenu directement à partir de l'acide chloracétique, est employé pour la synthèse de la plupart des substrats communément utilisés dans la réaction de Knoevenagel.

L'augmentation de rendement constatée avec le couple hexylamine-acide serait due à l'inhibition de réactions parasites de type "Michael" par la présence de l'acide.

L'utilisation de l'hexylamine reste soumise aux mêmes limitations que celle de la pipéridine: par exemple, il n'y a pas de réaction cétone-malonate. De plus, des facteurs d'encombrement stériques semblent responsables de la baisse de rendement observée dans quelques cas (par exemple condensation de l'hydroxy-2 benzaldéhyde avec le malonate d'éthyle). Enfin, l'hexylamine ne donne pas de résultats supérieurs à la pipéridine dans la réaction de Doebner.

D'autres amines aliphatiques primaires comme la butylamine

peuvent remplacer l'hexylamine mais les mélanges arylamine-acide n'ont pratiquement pas d'effet catalytique.

Pour permettre une comparaison valable, les manipulations réalisées ont été faites en se rapprochant le plus possible des conditions expérimentales décrites par la littérature.

Sauf cas particulier, le rapport molaire du mélange amine-acide est de 1/4 pour le mélange amine-acide acétique et de 1/2 pour le mélange amine-acide benzoïque, ces proportions correspondant aux vitesses maximales observées dans l'étude cinétique de la méthyl-3 cyclohexanone sur le malonitrile. Il n'a pas été procédé à des essais systématiques en faisant varier le rapport des deux composants du mélange dans le but d'améliorer rendement et temps de réaction.

Tous les produits obtenus ont été identifiés à l'aide de leur spectre RMN. Les substrats utilisés sont des produits commerciaux de bonne qualité employés sans autre préparation (sauf pour le benzaldéhyde qui est préalablement distillé). Les amines et les acides sont des produits Fluka de qualité puriss préalablement distillés ou recristallisés.

Méthode générale de préparation

Les substrats, les catalyseurs et le solvant sont portés à reflux pendant le temps indiqué, l'eau formée étant séparée avec un appareil de Dean-Stark.

Le solvant est éliminé sous pression réduite et le résidu distillé sous vide. Quand le produit de la réaction est solide, le solvant est partiellement éliminé sous pression réduite, le résidu est refroidi puis filtré. Une nouvelle concentration du filtrat permet de récupérer une quantité généralement faible de produit.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹G. Jones, *Organic Reactions*, Vol. 15, pp. 204-599. Wiley, New York (1967).
- ²J. Guyot et A. Kergomard, *Tetrahedron* 39, 1161 (1982).
- ³R. W. Layer, *Chem. Rev.* 63, 489 (1963).
- ⁴S. Dayagi et Y. Degani *Methods of Formation of the Carbon-Nitrogen Double Bond*, dans *The Chemistry of the Carbon-Nitrogen double bond*. Interscience, Londres (1970).
- ⁵G. Charles, *Bull. Soc. Chim. France* 1559 (1963).
- ⁶W. P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.* 81, 475 (1959).
- ⁷O. Stichnoth, *Chem. Abstr.* 51, 17988a (1957).
- ⁸W. S. Emerson, S. M. Hess et F. C. Uhle, *J. Am. Chem. Soc.* 63, 873 (1941).
- ⁹E. Wenckert, S. K. Battacharya et E. M. Wilson, *J. Chem. Soc.* 5617 (1964).
- ¹⁰E. A. Moelwin-Hughes, *The Chemical Statics and Kinetics of Solutions* p. 40. Academic Press, New York (1971).
- ¹¹R. H. Kayser et R. M. Pollack, *J. Am. Chem. Soc.* 99, 3379 (1977).
- ¹²W. P. Jencks, *Catalysis in Chemistry and Enzymology*, Chap. 11, partie C. McGraw-Hill, New York (1969).
- ¹³W. P. Jencks, *ouvrage cité*, p. 506.
- ¹⁴M. Maclean Davis, *Brønsted Acid-Behavior in "Inert" Organic Solvents in The Chemistry of Nonaqueous Solvents*, (Edited by J. J. Lagowski) Vol. 3, pp. 2-127. Academic Press, New York (1970).
- ¹⁵F. S. Prout, R. J. Hartman, E. P. Y. Huang, C. J. Korpics et G. R. Tichelaar, *Org. Syntheses*, Coll. Vol. 4, 93 (1963).
- ¹⁶A. C. Cope et E. M. Hancock, *Org. Syntheses*, Coll. Vol. 3, p. 399 (1955).
- ¹⁷S. M. McElvain et D. H. Clemens, *Org. Syntheses*, Coll. Vol. 4, p. 463 (1963).
- ¹⁸F. D. Popp et A. Catala, *J. Org. Chem.* 26, 2738 (1961).
- ¹⁹C. F. H. Allen et F. W. Spangler, *Org. Syntheses*, Coll. Vol. 3, p. 377 (1955).
- ²⁰E. C. Horning, M. G. Horning et D. A. Dimmig, *Org. Syntheses*, Coll. Vol. 3, p. 165 (1955).
- ²¹R. I. Meltzer, D. M. Lustgarten et A. Fischman, *J. Org. Chem.* 22, 1577 (1957).
- ²²A. C. Cope, C. M. Hofmann, C. Wyckoff et E. Hardenbergh, *J. Am. Chem. Soc.* 63, 3452 (1941).
- ²³Lecht et Linstead, *J. Chem. Soc.* 450 (1932).
- ²⁴A. C. Cope, A. A. d'Addicco, D. E. Whyte et S. A. Glickman, *Org. Syntheses*, Coll. Vol. 4, p. 234 (1963).

²⁵M. J. Astle et W. C. Gergel, *J. Org. Chem.* **21**, 493 (1956).

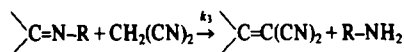
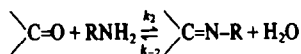
²⁶J. P. Patterson, *Org. Syntheses*, Coll. Vol. **5**, 585 (1973).

²⁷H. Le Moal, R. Carrie, A. Foucaud, R. Danionbougot and C. Gadreau, *Bull. Soc. Chim. France* 2156 (1968).

²⁸G. P. Schiemenz and H. Englehard, *Chem. Ber.* **95**, 968 (1962).

²⁹Knoevenagel, dans G. Jones, ouvrage cité, p. 292.

ANNEXE CINÉTIQUE



avec $\text{RNH}_2 + \text{AcOH} \rightleftharpoons \text{AcO}^\ominus, \text{R-N}^\oplus\text{H}_3 (K_a)$.

Les vitesses de formation de l'imine Im et du produit de la réaction P s'expriment par les relations:

$$\frac{d(\text{Im})}{dt} = k_2(\text{C})(\text{HexA}) - k_{-2}(\text{Im})(\text{H}_2\text{O}) - k_3(\text{Im})(\text{MN}) \quad (5-1)$$

$$\frac{d(\text{P})}{dt} = k_3(\text{Im})(\text{MN}). \quad (5-2)$$

Le principe de l'état stationnaire est applicable puisque la concentration en hexylamine est 100 fois plus faible que celle de la cétone.

$$(\text{Im}) = \frac{k_2(\text{C})(\text{HexA})}{k_{-2}(\text{H}_2\text{O}) + k_3(\text{MN})}. \quad (5-3)$$

Si b est la concentration totale de l'amine:

$$b = (\text{HexA}) + (\text{Im}) + (\text{AcO}^\ominus, \text{R-NH}_3^\oplus) \quad (5-4)$$

On en tire, en tenant compte de (5-2):

$$\frac{d(\text{P})}{dd} = \frac{k_2 k_3 b (\text{C})(\text{MN})}{(k_{-2}(\text{H}_2\text{O}) + k_3(\text{MN}))(1 + K_a(\text{AcOH})) + k_2(\text{C})}. \quad (5-5)$$

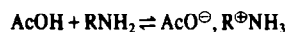
Cette relation se simplifie en fonction des différentes valeurs prises par k_2 , k_{-2} et k_3 .

(a) si $k_3(\text{MN}) \gg k_{-2}(\text{H}_2\text{O})$ et $k_2(\text{C})$

(la vitesse de formation de P est bien plus grande que la formation et l'hydrolyse de l'imine):

$$v = k_2(\text{C}) \frac{b}{1 + K_a(\text{AcOH})} = k_{\text{obs}}(\text{C})$$

(AcOH) est calculée à partir de l'équilibre:



en faisant l'approximation $b = (\text{RNH}_2) + (\text{AcO}^\ominus, \text{R-NH}_3^\oplus)$. Pour $b = (\text{AcOH})_0 = 10^{-3}$ mole l⁻¹, $(\text{AcOH}) = 8, 8.10^{-4}$ mole l⁻¹.

Cette dernière valeur est utilisée pour calculer k_2 à partir de $k_{\text{obs}} = 21.10^{-5}$ s⁻¹ puis la valeur de (Im) au début de la réaction à partir de (5-3) avec $(\text{C}) = \text{MN} = 10^{-1}$ et $k_3 = 1$.

Dans ces conditions $(\text{Im}) = 0.2$ (R-NH₂) (AcOH), calculée à partir de la nouvelle valeur prise par $b = (\text{R-NH}_2) + (\text{AcO}^\ominus, \text{R-NH}_3^\oplus)$ est égale à 9.10^{-4} mol l⁻¹ valeur très proche de la précédente qui est donc retenue.

$$\frac{b}{1 + K_a(\text{AcOH})}$$

représente la concentration en amine libre présente dans le milieu avant la formation de l'amine.

(b) $k_2(\text{C})$ peut être négligée devant $(k_3(\text{MN}) + k_{-2}(\text{H}_2\text{O}))(1 + K_a(\text{AcOH}))$ mais, pendant le déroulement de la réaction, $k_{-2}(\text{H}_2\text{O})$ ne devient plus négligeable devant $k_3(\text{MN})$; ($k_{-2} = 3$ à 4 fois k_2).

au début de la réaction, l'équilibre correspondant à l'état stationnaire étant atteint, $k_{-2}(\text{H}_2\text{O}) = 0$ et la vitesse initiale reste exprimée par la relation

$$V_o = k_2(\text{C})_0 \frac{b}{1 + K_a(\text{AcOH})} = k_{\text{obs}}(\text{C})_0$$