

SUR LES ORGANOZINCIQUES ISSUS DES α -BROMONITRILES

III. REACTIVITE VIS-A-VIS DES NITRILES

NICOLE GOASDOUE et MARCEL GAUDEMAR

Université de Paris VI, Laboratoire de Synthèse Organométallique, Bâtiment F, 11, Quai Saint-Bernard, 75005 — Paris (France)

(Reçu le 21 novembre 1973)

Summary

The condensation of organozinc compounds with nitriles gives either β -ketonitriles $\text{—CO—}\overset{\text{R}'}{\underset{\text{R}''}{\text{C}}}\text{—C}\equiv\text{N}$ or ketenaminonitriles $\text{—C(NH}_2\text{)=}\overset{\text{R}'}{\underset{\text{R}''}{\text{C}}}\text{—C}\equiv\text{N}$, according to the method used. When the starting nitrile is aromatic, and also in the case of α -bromoisobutyronitrile a nitrogen compound was observed similar to a β -lactimine nitrile.

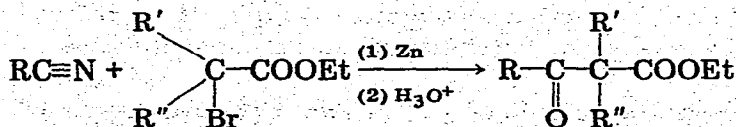
Résumé

La condensation des zinciques d' α -bromonitriles avec les nitriles conduit à des β -cétonitriles $\text{—CO—}\overset{\text{R}'}{\underset{\text{R}''}{\text{C}}}\text{—C}\equiv\text{N}$ ou à des ène-aminonitriles $\text{—C(NH}_2\text{)=}\overset{\text{R}'}{\underset{\text{R}''}{\text{C}}}\text{—C}\equiv\text{N}$, suivant le mode opératoire.

Si le nitrile est aromatique, et dans le cas de l' α -bromoisobutyronitrile, il se forme un produit azoté de type nitrile β -lactimine.

Introduction

La réaction de Reformatsky sur les nitriles (réaction de Blaise) est un moyen d'accès aux β -céto-esters [1, 2, 3] et elle ressemble à celle des organomagnésiens:

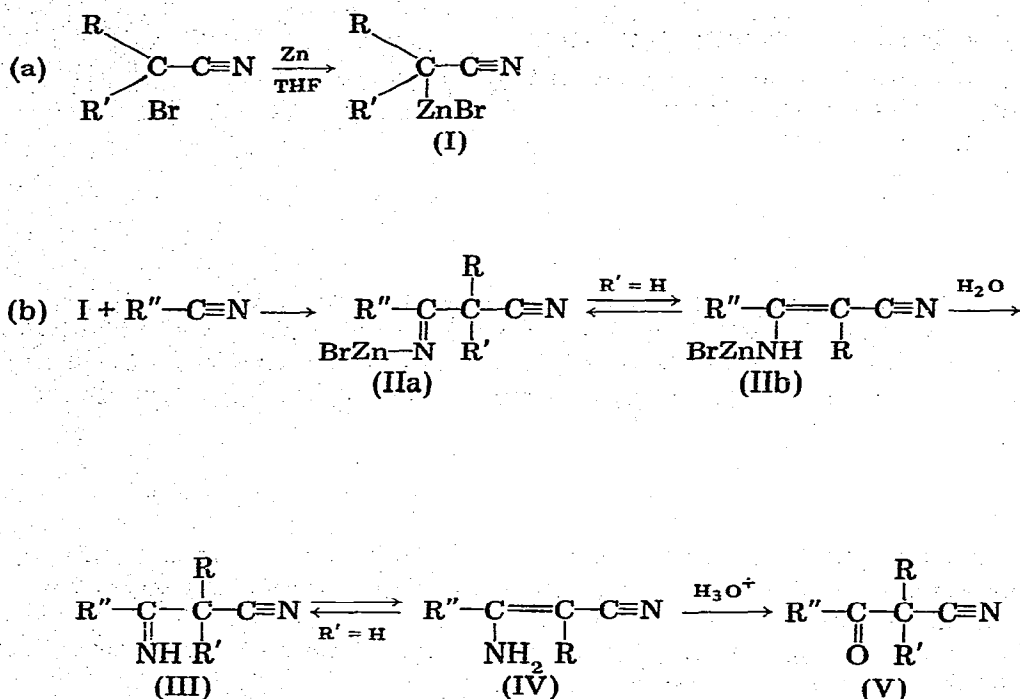


Dans un travail précédent [4] nous avons vu que les zinciques issus d' α -bromonitriles, opposés aux aldéhydes, cétones et anhydrides d'acides se comportaient comme des réactifs de Grignard. Nous allons voir, dans le présent mémoire, que cette analogie se poursuit avec les nitriles.

I. Obtention de β -cétonitriles par hydrolyse acide

Le schéma 1 résume le processus de formation des β -cétonitriles obtenus lors de la condensation de divers nitriles avec les zinciques d' α -bromonitriles. Il se forme un dérivé imino-halogén zincique (II), hydrolysé en β -cétonitrile (V) par l'intermédiaire de l'imino nitrile (III) ou de son tautomère ène-aminonitrile (IV), ceci dans le cas des zinciques d' α -bromonitriles monosubstitués en α de la fonction nitrile.

SCHEMA 1



Pour obtenir avec des rendements corrects les β -cétonitriles (V) nous avons dû modifier notre mode opératoire habituel de la synthèse en deux temps de la manière suivante: après avoir préparé l'organozincique issu des α -bromonitriles dans le THF nous ajoutons environ 50% de triéthylamine. L'organométallique est alors additionné goutte à goutte à une solution de nitrile dans la triéthylamine vers 50-60°. Dans ces conditions l'organozincique réagit à chaque instant sur le nitrile en excès ce qui évite la réaction secondaire de duplication. Si l'on opère de la même manière, en absence de triéthylamine, les rendements sont plus faibles.

La méthode préconisée par Kagan et Suen [2] ne paraît pas avantageuse dans le cas de nos α -bromonitriles. De plus, la synthèse des β -cétonitriles, effectuée selon les conditions classiques de la réaction de Reformatsky dans le THF, conduit à des rendements inférieurs à ceux de la méthode indiquée ci-dessus.

Signalons que l'obtention des β -cétonitriles (V) purs demande une hydro-

TABLEAU 1



(Les analyses carbone, hydrogène, azote sont correctes.)

R	R'	R''	Rdt. (%)	Eb. (°C/mm Hg)
CH ₃	H	CH ₃	65	92/35
C ₂ H ₅	H	CH ₃	58	80/12
(CH ₃) ₂ CH	H	CH ₃	47	83/12
CH ₃	H	C ₂ H ₅	75	79/12
C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	82	88/12
(CH ₃) ₂ CH	H	C ₂ H ₅	61	90/12
CH ₃	H	C ₆ H ₅	53	87/0.005
C ₂ H ₅	H	C ₆ H ₅	73	102/0.08
(CH ₃) ₂ CH	H	C ₆ H ₅	65	97/0.02
CH ₃	CH ₃	CH ₃	42	161/760
CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	62	65/12

lyse prolongée par l'acide sulfurique dilué du milieu organométallique. Les résultats de nos diverses condensations sont résumés dans le Tableau 1.

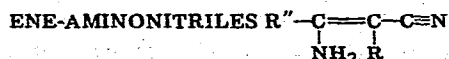
II. Obtention d'ène-aminonitriles par hydrolyse basique

Lors de la condensation des nitriles avec les zinciques d' α -bromonitriles monosubstitués en α , l'hydrolyse ammoniacale conduit uniquement à l'ène-aminonitrile (IV). Les Tableaux 2 et 3 résument quelques caractéristiques physicochimiques et physiques des composés obtenus.

La tautométrie ène-amine-imine a été bien étudiée ces dernières années et a fait l'objet de nombreux travaux en IR, UV et RMN [5 à 10]. Différents auteurs ont d'ailleurs proposé la structure ène-amine en étudiant par spectroscopie IR divers composés de type $N\equiv C-C=C-N$ [11 à 19].

La structure ène-aminonitrile (IV) est confirmée par l'existence de deux bandes très intenses dans la région des vibrations $\nu(NH)$ ($3450-3360\text{ cm}^{-1}$) compatibles seulement avec le groupe NH_2 . Il est admis [20] qu'un groupe imino ($=NH$) ne présenterait qu'une seule bande dans cette région.

TABLEAU 2



(Les analyses carbone, hydrogène, azote sont correctes.)

R''	R	Rdt. (%)	Eb. (°C/mm Hg) ^a
CH ₃	CH ₃	60	sublimation $\approx 109^\circ$
CH ₃	C ₂ H ₅	65	75-82/0.04
CH ₃	(CH ₃) ₂ CH	59	78-90/0.02
C ₂ H ₅	CH ₃	55	78-87/0.01
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	52	85-95/0.005
C ₂ H ₅	(CH ₃) ₂ CH	51	90-95/0.05
C ₆ H ₅	CH ₃	41	F 98°
C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	58	95-105/0.03
C ₆ H ₅	(CH ₃) ₂ CH	59	115-117/0.01

^a Mélange des deux isomères géométriques.

TABLEAU 3

ENE-AMINONITRILES $R''-\overset{\text{NH}_2}{\underset{\text{R}}{\text{C}}}=\text{C}-\text{C}\equiv\text{N}$

R''	R	Spectres IR ^a (cm ⁻¹)				Spectres de RMN
		$\nu(\text{NH}_2)$	$\nu(\text{C}\equiv\text{N})$	$\delta(\text{NH}_2)$	$\nu(\text{C}=\text{C})$	$\delta(\text{NH}_2)$ (ppm)
CH ₃	CH ₃	3446 3358	2184	1640	1610	4.40
CH ₃	C ₂ H ₅	3455 3360	2180	1640	1602	4.50
CH ₃	(CH ₃) ₂ CH	3455 3360	2180	1640	1600	4.45
C ₂ H ₅	CH ₃	3450 3360	2180	1638	1602	4.50
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	3435 3355	2170	1640	1595	4.60
C ₂ H ₅	(CH ₃) ₂ CH	3450 3365	2174	1647	1594	4.45
C ₆ H ₅	CH ₃	3440 3342	2178	1638	1592	4.40
C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	3460 3350	2186	1628	1590	4.60
C ₆ H ₅	(CH ₃) ₂ CH	3456 3330	2186	1636	1590	4.50

^a Pastilles de KBr. ^b Solvant CDCl₃.

De plus, dans l'hypothèse d'un mélange entre les deux tautomères IV et III, nous devrions observer deux vibrations $\nu(\text{C}\equiv\text{N})$ bien distinctes: une pour le groupement $\text{C}\equiv\text{N}$ conjugué du tautomère IV et une pour le groupe $\text{C}\equiv\text{N}$ non conjugué de l'iminonitrile III [11, 12, 14]. La fréquence de vibration fortement abaissée pour le groupe nitrile ainsi que son importante intensité sont en parfait accord avec une structure ène-amine IV. Les bandes vers 1640 cm⁻¹ ont été attribuées aux vibrations de déformation de la liaison $\text{C}-\text{NH}_2$ et celles vers 1600 cm⁻¹ aux vibrations de valence de la liaison $\text{C}=\text{C}$ par comparaison avec divers exemples de la littérature [11]. L'analyse des spectres de RMN corrobore les résultats de l'étude IR. En effet, tous nos composés présentent un signal d'intensité relative 2 qui disparaît par addition d'eau lourde. Ce signal est donc attribuable sans ambiguïté aux deux protons portés par l'atome d'azote de la forme ène-amine IV. Le déplacement chimique de ces protons vers 4.5 ppm est caractéristique de ce groupe [11].

Signalons de plus que la plupart des composés décrits dans le Tableau 3 présentent des spectres de RMN dont les signaux sont dédoublés. Ce phénomène est dû à la présence de deux isomères géométriques *Z* et *E*.



Nous n'avons pas pu par simple étude des spectres de RMN attribuer avec certitude les signaux à chacun des deux isomères.

TABLEAU 4

INFLUENCE DE DIVERS FACTEURS SUR LE POURCENTAGE DES ISOMERES Z ET E

$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{a} \quad \diagup \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagdown \quad \text{C}\equiv\text{N} \\ \text{NH}_2 \quad \text{CH}(\text{CH}_3)_2 \end{array} + \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{a} \quad \diagup \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagdown \quad \text{C}\equiv\text{N} \\ \text{NH}_2 \quad \text{CH}(\text{CH}_3)_2 \end{array} $		
Rapport initial des 2 isomères ^a	Facteurs	Rapport final des 2 isomères
68/32	temps: évolution 15 jours après	81/19
70/30	température: 2 jours à 65° dans le THF	87/13
48/52	addition de 2 équivalents de C ₂ H ₅ MgBr	81/19
81/19	addition de 2 équivalents de (CH ₃) ₂ CHCH(ZnBr)C≡N	72/28
	modes de synthèse:	
	2 étapes: THF + Et ₃ N, 60°	62/38
	2 étapes: THF + Et ₃ N, 40°	68/32
	1 étape: THF	76/24
	1 étape: THF + NaBr	85/15

^a Le dosage des deux isomères est effectué sur les deux signaux de CH₃_a, δ = 1.95 et 2.10 ppm.

Notons, de plus, qu'un mélange d'ène-aminonitriles isomères Z et E évolue sous l'influence de divers facteurs: temps, température et addition d'organo-métalliques et que, de plus, le mode de synthèse intervient quant au rapport final des deux isomères (Tableau 4).

Il est donc vraisemblable que, tant au stade amidure, qu'après hydrolyse, la forme ène-aminonitrile est en équilibre avec une très petite quantité de forme iminonitrile, non décelable par IR ou RMN.

Les ène-aminonitriles décrits dans le Tableau 3 sont très résistants à l'hydrolyse acide mais conduisent en milieu sulfurique concentré aux β-cétonitriles (V) correspondants avec de bons rendements (Tableau 5).

III. Réaction à partir de l'α-bromoisobutyronitrile

Signalons que, contrairement à ce qui est observé dans le cas des esters α-bromés [2], l'emploi de l'α-bromoisobutyronitrile présente plus de difficulté que celui des α-bromonitriles ayant un hydrogène en α de la fonction nitrile. Nous n'obtenons alors

TABLEAU 5

HYDROLYSE ACIDE DES ENÉ-AMINONITRILES (IV) EN β-CÉTONITRILES (V)

$ \begin{array}{c} \text{R}'' \\ \diagup \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagdown \quad \text{C}\equiv\text{N} \\ \text{NH}_2 \quad \text{CN} \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} \text{R}''-\text{C}-\text{CH}-\text{C}\equiv\text{N} \\ \parallel \quad \\ \text{O} \quad \text{R} \end{array} $		
R''	R	Rdt. (%)
CH ₃	CH ₃	70
CH ₃	C ₂ H ₅	92
CH ₃	(CH ₃) ₂ CH	89
C ₂ H ₅	CH ₃	90
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	83
C ₂ H ₅	(CH ₃) ₂ CH	72
C ₆ H ₅	CH ₃	67
C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	78
C ₆ H ₅	(CH ₃) ₂ CH	80

TABLEAU 6

¹H RMN DU COMPOSE VI

Solvant	Température (°C)	δ(>NH), δ(=NH) (ppm)	δ(CH ₃) (ppm)
CDCl ₃	35	5-5.5	0.93 1.32 1.37 1.71
DMSO-d ₆	35	~6	0.75 1.08 1.29 1.57
DMSO-d ₆	80	~6	0.79 1.15 1.29 1.60
DMSO-d ₆	120	~5.5	0.81 1.21 1.29 1.60
DMSO-d ₆	150	~5.5	0.83 1.24 1.29 1.61

les β-cétonitriles attendus (Tableau 1) avec des rendements corrects que si la synthèse est effectuée en un temps, selon le processus classique, et avec une addition d'une quantité stœchiométrique de bromure de sodium. Il a déjà été observé au laboratoire l'effet favorable des sels de sodium ou de lithium sur la réaction de Reformatsky [21], sans pouvoir actuellement expliquer cet effet.

Lorsqu'un nitrile aromatique est utilisé (benzonitrile) nous n'avons pas réussi à isoler le β-cétonitrile correspondant par hydrolyse acide.

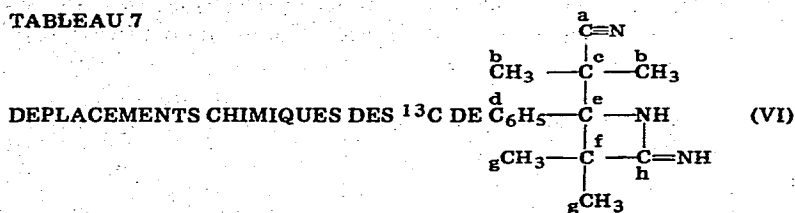
L'hydrolyse basique fournit, par contre, un produit cristallisé azoté dont l'analyse concorde avec une structure de nitrile β-lactimine (VI) (Schéma 2) confirmée par les méthodes spectroscopiques: le spectre IR présente vers 3340 cm⁻¹ une bande forte attribuable à un groupement NH, vers 2235 cm⁻¹ une bande caractéristique de la vibration de valence d'un groupe nitrile non conjugué et vers 1660 cm⁻¹ une bande intense attribuable à une liaison C=N; l'étude par RMN du composé confirme l'existence d'un cycle β-lactaminique (Tableau 6).

Les protons des groupes >NH et =NH donnent un signal qui disparaît par addition d'eau lourde.

Les déplacements chimiques des 4 singulets correspondant aux groupes méthyles sont analogues à ceux déjà décrits pour un cycle β-lactamique similaire [3]. Les spectres enregistrés à différentes températures permettent d'attribuer aux méthyles du cycle les signaux à 0.75 ppm et 1.57 ppm (DMSO) puisqu'ils ne sont pratiquement pas déplacés par une élévation de température.

L'étude par RMN du ¹³C confirme la structure VI avancée (Tableau 7).

TABLEAU 7



C	δ (ppm) ^a	
a	127.1	
b	26.0	27.5
c	40.3	
d	140.6	128.1 à 130.0
e	74.5	
f	52.1	
g	20.6	24.8
h	179.6	

^a Solvant CDCl₃, déplacements chimiques par rapport à Me₄Si. Les spectres ont été enregistrés sur un appareil Varian S. 100 X L. 25.2 MHz.

Les spectres de ^{13}C ont été enregistrés au Centre de Spectrométrie Organique, Laboratoire de Chimie Organique Structurale, Université de Paris VI.

Partie expérimentale

Nous ne donnons que les modes opératoires types.

(1) *Zinciques issus d' α -bromonitriles*. Les organozinciques sont préparés suivant le procédé déjà décrit [4].

(2) *Condensation avec les nitriles*. (a) 40 cm³ de triéthylamine sont ajoutés à température ambiante à l'organozincique préparé à partir de 0.1 mole d' α -bromonitrile dans 60 cm³ de THF. (b) L'organométallique est alors ajouté goutte à goutte à 0.1 mole de nitrile dans 30 cm³ de triéthylamine en maintenant la température vers 50-60°. Le milieu réactionnel devient alors hétérogène. Le chauffage est poursuivie pendant 4 h après la fin de l'addition.

(3) *Traitement après condensation*. (a) Hydrolyse acide. Après refroidissement vers 0°, 50 cm³ de H₂SO₄ dissous dans 100 cm³ d'eau glacée sont introduits en maintenant la température vers 0°, ainsi que l'agitation. Cette dernière est poursuivie pendant 2 heures. Après extraction à l'éther et séchage sur MgSO₄ les produits organiques sont distillés. (b) Hydrolyse basique. Les produits de la réaction sont versés dans un milieu constitué, en parties égales, par une solution saturée en NH₄Cl et par une solution commerciale d'ammoniac, puis extraits à l'éther.

(4) *Préparation de la β -lactimine (VI)*. 0.10 atome g de Zn (6.5 g) est recouvert par 20 cm³ de THF. On porte au reflux après avoir ajouté une trace de bromure mercurique et 0.10 mole de bromure de sodium sec (10.2 g). 0.10 mole de benzonitrile (10.3 g) et 0.10 mole d' α -bromoisobutyronitrile (14.8 g) dilué dans 40 cm³ de THF sont alors ajoutés goutte à goutte. Après la fin de l'addition on poursuit le chauffage pendant 4 heures. La solution est ensuite refroidie, versée sur un mélange glace, NH₄Cl, NH₄OH et extraite à l'éther.

Le solide obtenu après élimination de l'éther est lavé au tétrachlorure de carbone. F. 192°; rdt. 38% (calculé par rapport à C₆H₅C≡N). Si la réaction est effectuée avec un rapport α -bromonitrile/C₆H₅C≡N = 2/1 la β -lactimine VI est obtenue avec un rendement de 78% (par rapport à C₆H₅C≡N).

(5) *Hydrolyse des ène-aminonitriles (IV) en β -cétonitriles (V)*. 0.05 mole d'ène-aminonitrile est dissoute dans 20 cm³ d'éther et de THF (1/1). On ajoute 2 cm³ de H₂SO₄ dans 15 cm³ d'eau. La solution est agitée pendant 5 heures à température ambiante.

Après neutralisation on extrait à l'éther.

Remerciements

Nous remercions vivement madame Platzer pour son aide dans l'interprétation des spectres de RMN du ^{13}C .

Bibliographie

- 1 E. Blaise, C.R. Acad. Sci. Paris, 132 (1901) 478.
- 2 H.B. Kagan et Y. Heng Suen, Bull. Soc. Chim. Fr., (1966) 1819.
- 3 A. Horeau, J. Jacques, H.B. Kagan et Y. Heng Suen, Bull. Soc. Chim. Fr., (1966) 1823.

- 4 N. Goasdoue et M. Gaudemar, *J. Organometal. Chem.*, 39 (1972) 17 et 29.
- 5 J. Gore et M. Montury, *C.R. Acad. Sci.*, 266 (1972) 2202.
- 6 R.A. Clark et D.C. Parker, *J. Amer. Chem. Soc.*, 93 (1971) 7257.
- 7 H. Albrecht, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 10 (1971) 818.
- 8 I. Ninomiya, T. Naito, S. Higuchi et T. Mori, *Chem. Commun.*, (1971) 457.
- 9 H. Albrecht, J. Blecher et F. Krohnke, *Tetrahedron Letters*, (1969) 439.
- 10 G.O. Dudek et R.H. Holm, *J. Amer. Chem. Soc.*, 83 (1961) 3914.
- 11 E.C. Taylor et A. McKillop, *Advan. Org. Chem.*, 7 (1970) 3.
- 12 S. Baldwin, *J. Org. Chem.*, 26 (1961) 3288.
- 13 J.J. Conn et A. Taurins, *Canad. J. Chem.*, 31 (1953) 1211.
- 14 L. Aspart-Pascot et J. Lematre, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1971) 483.
- 15 S. Deswarte, C. Bellec, C. Courteix et M.C. Paris, *C.R. Acad. Sci. Paris*, 275 (1972) 411.
- 16 C. Courteix, Thèse de doctorat de 3ème cycle, Paris.
- 17 P. Kurtz, H. Gold et H. Disselnkutter, *Ann. Chem.*, 624 (1959) 1.
- 18 J. Kuthan, V. Jehlicka et E. Kahr, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, 32 (1967) 4309.
- 19 J.D. Bonafede et R.R. Matuda, *Tetrahedron*, 28 (1972) 2377.
- 20 H.G. Aurich, *Chem. Ber.*, 98 (1965) 3917.
- 21 M. Bellassoued, R. Couffignal et M. Gaudemar, *J. Organometal. Chem.*, 61 (1973) 9.
- 22 G.C. Levy et G.L. Nelson, *Carbon-13 nuclear magnetic resonance for organic chemists*, Wiley-Interscience, New York, 1972.