

Preliminary communication

Nouvelle synthèse de nitriles cyclaniques

M. LARCHEVEQUE, P. MULOT et T. CUVIGNY

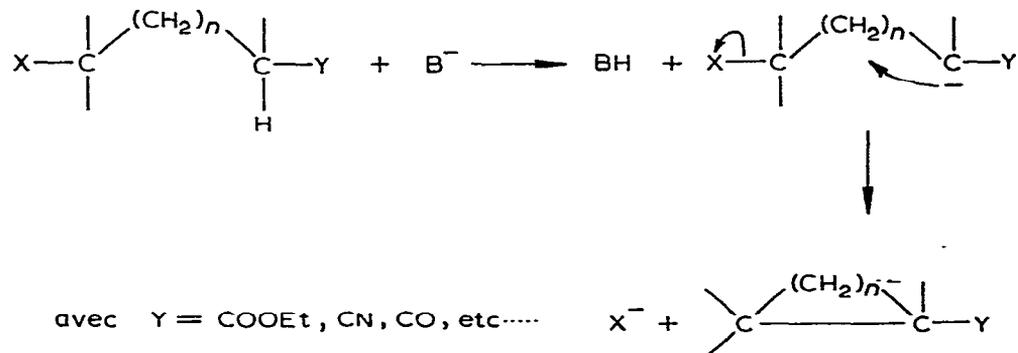
Laboratoire de Synthèse Organique, E.R.A. CNRS no. 31, Université de Paris VI, Tour 44–45, 4 Place Jussieu, 75230 Paris, Cedex 05 (France)

(Reçu le 6 juillet 1973)

SUMMARY

Lithium diethylamide in HMPT has been used to prepare and cyclise ω -halogenated nitriles. Cyclobutane derivatives are easily obtained with good yields from δ -chloronitriles.

La réaction intramoléculaire d'un carbanion issu d'un méthylène activé sur un groupe partant situé à l'autre extrémité d'une molécule constitue une des méthodes classiques de synthèse de dérivés cycliques.



Cette réaction donne de bons résultats dans le cas des cycles en C_3 , C_5 et C_6 (en particulier avec les esters maloniques). Elle est, par contre, assez décevante pour la synthèse de cycles en C_4 ou C_7 ¹. Son application est d'autre part souvent limitée par la difficulté d'obtention des composés ω -halogénés.

Ainsi la cyclisation de nitriles δ -halogénés effectuée par l'amidure de sodium ne conduit aux nitriles cyclobutaniques qu'avec de faibles rendements². La nécessité d'utiliser une base très forte pour arracher l'hydrogène en α de la fonction nitrile nous a amenés à

utiliser les amidures de lithium en solution dans le HMPT pour préparer tout d'abord ces nitriles ω -halogénés. On sait que ces amidures s'obtiennent aisément en une étape et à température ordinaire par action du lithium sur une amine secondaire en milieu benzène-HMPT³. Ils ont déjà fait l'objet de nombreux travaux dans notre laboratoire⁴ et permettent en particulier de métalliser et d'alcoyler en α les nitriles aliphatiques avec d'excellents rendements⁵. Nous avons étendu cette réaction aux composés ω -chlorobromés. Il est ainsi possible, par réaction sélective du brome, d'isoler avec des rendements de 40 à 75%, et en une seule étape, divers nitriles ω -chlorés (Tableau 1).

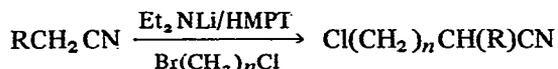
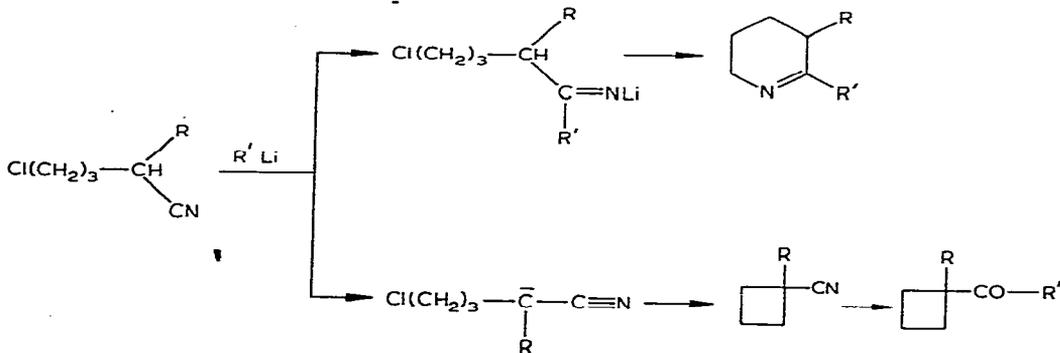


TABLEAU 1
PRÉPARATION DE QUELQUES NITRILES ω -CHLORES

Nitrile	Composé dihalogéné	Produit obtenu	Rdt. (%)
CH_3CN	$\text{Cl}(\text{CH}_2)_3\text{Br}$	$\text{Cl}(\text{CH}_2)_4\text{CN}$	70
$n\text{-C}_3\text{H}_7\text{CN}$	$\text{Cl}(\text{CH}_2)_3\text{Br}$	$\text{Cl}(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CN}$	57
$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CN}$	$\text{Cl}(\text{CH}_2)_4\text{Br}$	$\text{Cl}(\text{CH}_2)_4\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]\text{CN}$	61
$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CN}$	$\text{Cl}(\text{CH}_2)_6\text{Br}$	$\text{Cl}(\text{CH}_2)_6\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]\text{CN}$	50

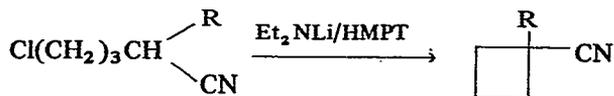
Nous avons ensuite étudié l'action de deux types de bases fortes sur ces nitriles:

(a) l'action des lithiens et en particulier du butyllithium à basse température; (b) l'action des amidures de lithium en solution dans le HMPT. À température ordinaire, l'action des lithiens se traduit par une compétition entre l'arrachement de l'hydrogène en α de $\text{C}\equiv\text{N}$ et l'addition, réactions suivies toutes deux de cyclisation.



On pouvait penser éliminer la réaction d'addition en opérant à basse température et dans le THF puisque les solvants basiques ralentissent cette réaction⁶. En fait, nous avons constaté que même à -70° dans le THF les lithiens s'additionnent; seule la réaction de cyclisation est bloquée et on isole après hydrolyse la cétone chlorée $\text{Cl}(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{R})\text{COR}'$.

Par contre, l'action des amidures en milieu HMPT conduit à une réaction unique et on peut isoler les nitriles cyclobutaniques avec d'excellents rendements (Tableau 2). Même à -70° , la réaction de cyclisation est complète. On peut noter l'influence remarquable du



HMPT qui permet de réaliser à basse température la substitution nucléophile d'un chlore placé en position peu favorable.

TABLEAU 2

CYCLISATION DE $\text{Cl}(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{R})\text{CN}$ PAR $\text{Et}_2\text{NLi/HMPT}$

R	n	Produits obtenus	Rdt. (%) ^a
H	3	$(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{CN})\text{H}$	62
CH_3	3	$(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{CN})\text{CH}_3$	61
C_2H_5	3	$(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{CN})\text{C}_2\text{H}_5$	82
$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$	3	$(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{CN})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	88
$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$	3	$(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{CN})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	76
C_6H_{13}	3	$(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{CN})\text{C}_6\text{H}_{13}$	56
C_2H_5	4	$(\text{CH}_2)_4\text{C}(\text{CN})\text{C}_2\text{H}_5$	90
$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$	4	$(\text{CH}_2)_4\text{C}(\text{CN})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	99
$(\text{CH}_3)_2\text{CH}^b$	6	$(\text{CH}_2)_6\text{C}(\text{CN})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	46

^a en produits isolés. ^b réaction effectuée à reflux de THF.

La réaction a été étendue à d'autres cycles ($n = 4$ et 6). Il faut remarquer que, contrairement à ce qui est fréquemment observé, la formation du cycle en C_7 est nettement plus difficile que celle du cycle en C_4 ; elle nécessite, en effet, un chauffage prolongé dans le THF.

Nous avons ainsi mis au point une méthode de synthèse en deux étapes de produits difficilement accessibles par ailleurs.

BIBLIOGRAPHIE

- (a) A.C. Knipe et C.J.M. Stirling, *J. Chem. Soc. B*, (1968) 67;
(b) G.B. Heisig et F.H. Stodola, *Org. Syn., Coll. Vol. 3*, (1955) 213.
- (a) H. Normant et G. Voreux, *C.R. Acad. Sci. Paris*, 231 (1960) 703;
(b) M. Julia et A. Rouault, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1959) 1833.
- H. Normant, T. Cuvigny et D. Reisdorf, *C.R. Acad. Sci. Paris, Sér. C*, 268 (1969) 521.
- (a) T. Cuvigny et H. Normant, *C.R. Acad. Sci. Paris, Sér. C*, 268 (1969) 834;
(b) H. Normant et T. Cuvigny, *Organometal. Chem. Syn.*, 1 (1971) 223.
- T. Cuvigny et H. Normant, *Organometal. Chem. Syn.*, 1 (1971) 237.
- A.A. Scala, *Dissert. Abst.*, 26 (1965) 2484.