

Hydratation d' α -aminonitriles en présence d'eau oxygénée en solution aqueuse basique. I

Jacques Taillades*, Jean-Christophe Rossi, Laurence Garrel,
Marc Marull, Auguste Commeiras

Hétérochimie et aminoacides, URA 1097 CNRS, Université des sciences et techniques du Languedoc,
place E-Bataillon, 34095 Montpellier cedex 5, France

(Reçu le 2 août 1995; accepté le 27 novembre 1995)

Résumé – En présence d'eau oxygénée en milieu basique sodique ou ammoniacal, les α -aminonitriles sont hydratés en α -aminoamides. Si le mécanisme de l'hydratation est très voisin de celui préalablement décrit pour les nitriles aromatiques, il a été mis en évidence qu'en milieu faiblement basique, l' α -aminonitrile est le siège d'une réaction compétitive d'oxydation intramoléculaire de la fonction amine via l'acide peroxyimidique intermédiaire, qui conduit, dans le cas particulier du 2-aminopropanenitrile à l'oxime du pyruvamide. De plus, à partir de relations structure/réactivité sur un ensemble de nitriles et d' α -aminonitriles, il est montré que la réactivité de l'ion hydroperoxyde vis-à-vis du substrat, qui dépend essentiellement des effets inducifs des substituants, est suffisamment élevée pour permettre l'hydratation d' α -aminonitriles tertiaires peu encombrés et l'hydratation régiosélective d' α -aminodinitriles dissymétriques.

α -aminonitrile / α -aminoamide / eau oxygénée / hydratation / relation structure-réactivité

Summary – α -Aminonitrile hydration in the presence of hydrogen peroxide in aqueous basic medium. α -Aminonitriles are hydrated into α -aminoamides in the presence of hydrogen peroxide in sodic or ammoniacal basic medium. While the hydration mechanism is close to the mechanism described previously in the case of aromatic nitriles, we showed that, in weakly basic conditions, the amine function of α -aminonitrile is competitively oxidized via a peroxyimidic acid by an intramolecular process. In the case of 2-aminopropanenitrile, this reaction leads to pyruvamide oxime. Furthermore, the study of structure-reactivity relationships in the hydration of aliphatic and aromatic monofunctional nitriles and α -aminonitriles showed that the reactivity of the substrates towards hydroperoxide anion, which mostly depends on inductive effects of the substituents, is sufficiently enhanced to allow hydration of tertiary α -aminonitriles with low steric hindrance and regioselective hydration of dissymmetric α -aminodinitriles.

α -aminonitrile / α -aminoamide / hydrogen peroxide / hydration / structure-reactivity relationship

Introduction

Parmi les nombreuses souches bactériennes présentant une activité nitrilasique, certaines permettent l'hydrolyse des α -aminonitriles [1]. Par exemple, *Brevibacterium R 312* [2] permet la transformation d'un α -aminonitrile DL en 50 % d' α -aminoacide L et 50 % d' α -aminoamide D. Toutefois, ce comportement n'est pas général puisque d'autres souches bactériennes comme *Corynebacterium* [3] peuvent convertir les α -aminonitriles DL en α -aminoacides DL.

Dans l'hydrolyse des nitriles aliphatiques, il a été montré [4] que ces micro-organismes interviennent par deux systèmes enzymatiques différents constitués soit d'une nitrilase, qui hydrolyse le nitrile en acide, soit d'une nitrile hydratase qui hydrate le nitrile en amide et d'une amidase qui hydrolyse l'amide formé en acide. Dans certains cas, les nitrile hydratases, qui nous intéressent plus particulièrement ici, ont été extraites, purifiées et analysées [5]. Elles contiennent un atome

de Fe(III) non héminique et un groupement prosthétiqe, une pyrroloquinoléinequinone (PQQ) dont les interactions joueraient un rôle essentiel dans la fonction catalytique [6]. Le PQQ est un cofacteur organique présentant en position 5 une fonction cétonique relativement réactive [7] qui pourrait intervenir dans l'acte catalytique puisque des réactifs nucléophiles comme la phénylhydrazine inhibent l'activité de la nitrile hydratase [6]. Dans le cas particulier des α -aminonitriles, ce comportement rejoint la catalyse d'hydratation par les composés cétoniques en milieu alcalin qui a fait l'objet d'études extensives au laboratoire [8]. Dans ce cadre, nous avons d'ailleurs montré [9] qu'une amidase, la pronase, immobilisée sur une résine cétonique poly(*N*-acyloylpipéridin-4-one) catalysait l'hydrolyse L-éenantiospécifique de l' α -aminonitrile, préfigurant ainsi un système pseudoenzymatique ayant globalement une activité nitrilasique.

Dans le cas des nitriles aliphatiques plusieurs hypothèses concernant le rôle du PQQ ont été envisagées.

* Correspondance et tirés à part

Dans le centre actif des nitriles hydratases, les interactions entre le site Fe(III) et la forme hydratée du PQQ (PQQ-H₂O) permettraient «l'activation des molécules d'eau» qui se fixeraient plus aisément sur la fonction nitrile [10]. S'il semble évident que la réaction puisse suivre un mécanisme hydrolytique simple, la présence d'ions ferriques et de PQQ ne permet pas d'exclure totalement l'intervention d'un mécanisme biologique d'oxydation préalable ou successif à l'attaque de la fonction nitrile. Une analogie chimique bien connue est la conversion des nitriles en amide par l'anion hydroperoxyde en milieu faiblement alcalin [11]. En effet, puisque de l'eau oxygénée est formée lors de l'oxydation de la forme réduite PQQH₂ en présence d'oxygène [12], Duine [13] a émis l'hypothèse d'une catalyse enzymatique qui consisterait en un processus cyclique dans lequel la fonction redox du PQQ est utilisée.

L'hydratation des nitriles par l'eau oxygénée n'ayant été décrite que dans le cas des nitriles monofonctionnels [11], il nous a donc paru intéressant, dans le cas particulier des α -aminonitriles d'envisager l'étude de leur hydratation par l'eau oxygénée en milieu basique. Un des problèmes importants lié à cette étude réside dans la sélectivité de cette hydratation, c'est-à-dire la maîtrise des réactions compétitives de décomposition de l' α -aminonitrile [14] et d'oxydation du système substrat/produit au niveau de la fonction amine et éventuellement de la chaîne latérale.

Dans ce travail, nous présentons, dans une première partie, l'étude cinétique de l'hydratation du 2-amino-propanenitrile en présence d'eau oxygénée en milieu basique et dans une seconde partie les relations structure/réactivité dans l'hydratation des nitriles dans ces mêmes conditions.

Hydratation du 2-amino-propanenitrile en présence d'eau oxygénée en milieu aqueux basique

L'étude cinétique du comportement du 2-amino-propanenitrile **1** (0 à 0,5 mol L⁻¹) en présence d'eau oxygénée (0 à 1 mol L⁻¹) en milieu aqueux basique sodique ou ammoniacal (pH 8-12,3) et à des températures comprises entre 6 et 34 °C a été réalisée en suivant l'évolution des concentrations présentes dans le milieu réactionnel par RMN ¹H et par la mesure volumétrique du dégagement d'oxygène (fig 1).

D'une façon générale, à pH contrôlé, dès les premières minutes de la réaction, la disparition du 2-amino-propanenitrile s'effectue rapidement et conduit à la formation d'alaninamide **2**, puis plus lentement à la formation d'alanine **3** et d'oxime du pyruvamide **4** (fig 2).

Nous devons souligner ici que l'oxime du pyruvamide devient présent à des concentrations non négligeables lorsque le pH de la réaction est inférieur à 11 et que la formation d'alanine nécessite un fort excès d'eau oxygénée.

A pH 12 initial non contrôlé et à 34 °C, l'hydratation du 2-amino-propanenitrile **1** est relativement sélective et la vitesse initiale de la réaction augmente de façon significative avec le rapport *r* de la concentration en eau oxygénée à la concentration en 2-amino-propanenitrile (fig 3a).

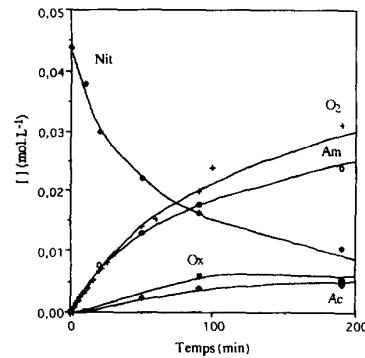


Fig. 1. Cinétique d'hydratation de l' α -aminonitrile **1** (0,044 mol L⁻¹) en présence d'eau oxygénée (0,216 mol L⁻¹), à pH 10, en milieu basique ammoniacal ([NH₃] = 0,9 mol L⁻¹) et à 20 °C. Evolution des concentrations en (◆) nitrile, en (○) amide, en (◊) acide, en (■) oxime du pyruvamide et en (+) oxygène.

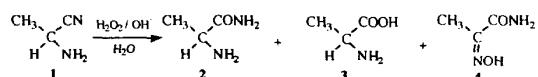


Fig. 2

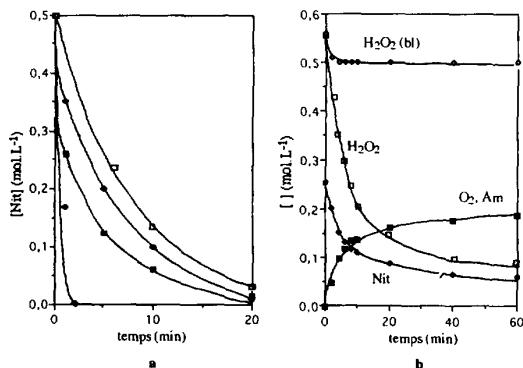


Fig. 3. a) Evolution de la concentration en α -aminonitrile **1** (0,5 mol L⁻¹) au cours du temps, à pH 12 initial et à 34 °C, en absence d'eau oxygénée : (□) $[\text{H}_2\text{O}_2]_0 = 0$ (*r* = $[\text{H}_2\text{O}_2]/[\text{Nit}] = 0$) et en présence d'eau oxygénée (◊) : $[\text{H}_2\text{O}_2]_0 = 0,25$ mol L⁻¹ (*r* = 0,5), (■) $[\text{H}_2\text{O}_2]_0 = 0,5$ mol L⁻¹ (*r* = 1), (◆) $[\text{H}_2\text{O}_2]_0 = 1$ mol L⁻¹ (*r* = 2). b) Cinétique d'hydratation de l' α -aminonitrile **1** (◆) (nit) (0,25 mol L⁻¹) en alaninamide **2** (■) (Am), en présence d'eau oxygénée (0,56 mol L⁻¹), à pH 12 contrôlé et à 6 °C. Evolution des concentrations en H_2O_2 (□) et en O_2 (■). $\text{H}_2\text{O}_2(\text{bl})$ (◊) représente l'autodécomposition spontanée de H_2O_2 dans les mêmes conditions opératoires, en absence d' α -aminonitrile **1**.

Si pour *r* = 2, la réaction est 20 fois plus rapide qu'en absence d'eau oxygénée (*r* = 0), avec un rendement en α -aminoamide **2** supérieur à 95 % en moins de 5 minutes, pour *r* = 0,5 et 1, l'évolution de la concentration en 2-amino-propanenitrile présente deux phases successives clairement identifiées. Durant la première phase rapide, la disparition du nitrile s'effectue avec consommation totale de l'eau oxygénée et dégagement d'oxygène. Dans la seconde phase plus lente, la dispari-

tion du nitrile restant s'effectue de façon exponentielle, et sans dégagement d'oxygène, avec un comportement très voisin de celui observé en absence d'eau oxygénée, ce qui correspond à l'hydratation basocatalysée du nitrile. Pour $r = 2$, à température plus basse (6°C) et à pH contrôlé, la disparition du 2-aminopropanenitrile **1**, l'apparition de l'alaninamide **2** et surtout l'apparition de l'oxygène ont été suivies de façon plus précise (fig 3b). Jusqu'à 60 % d'avancement réactionnel et en tenant compte de l'autodécomposition spontanée de l'eau oxygénée (fig 3b), la disparition d'une mole de 2-aminopropanenitrile nécessite la consommation de deux moles d'eau oxygénée, l'apparition d'une mole d'alaninamide s'accompagnant du dégagement d'une mole d'oxygène (fig 4).

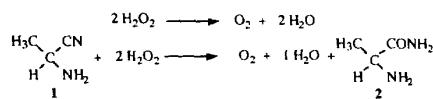


Fig 4

Dans le domaine de concentrations étudiées ($0 < [\text{nit}]_0 < 0,1 \text{ mol L}^{-1}$), $0 < [\text{H}_2\text{O}_2]_0 < 0,216 \text{ mol L}^{-1}$), à pH constant ($11,6$), la vitesse initiale de disparition de l' α -aminonitrile, v_0 , est du premier ordre par rapport à la concentration en 2-aminopropanenitrile ($[\text{Nit}]_0$) et en eau oxygénée ($[\text{H}_2\text{O}_2]_0$) (fig 5).

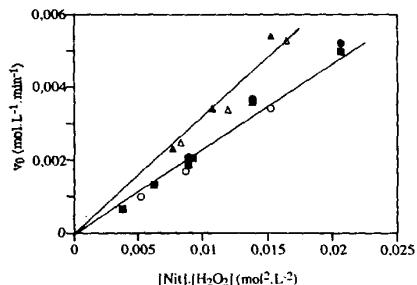


Fig 5. Variation de la vitesse initiale de disparition de l' α -aminonitrile **1** ($R = \text{CH}_3$) avec le produit des concentrations en α -aminonitrile et en eau oxygénée en milieu ammoniacal (\circ) ($[\text{H}_2\text{O}_2]$ constante ($0,216 \text{ mol L}^{-1}$) et à (\bullet) ($[\text{Nit}]$ constante ($0,076 \text{ mol L}^{-1}$) et en milieu sodique à (Δ) ($[\text{H}_2\text{O}_2]$ constante ($0,216 \text{ mol L}^{-1}$) et à (\blacktriangle) ($[\text{Nit}]$ constante ($0,076 \text{ mol L}^{-1}$)). Variation de la vitesse initiale d'apparition de l'oxygène avec le produit des concentrations en α -aminonitrile et en eau oxygénée en milieu ammoniacal (\blacksquare). ($[\text{NH}_3] = 4,2 \text{ mol L}^{-1}$), ($[\text{H}_2\text{O}_2] = 0,216 \text{ mol L}^{-1}$), ($[\text{Nit}] = 0,076 \text{ mol L}^{-1}$, pH 11,6 et $8,2^\circ\text{C}$).

A la température de $8,2^\circ\text{C}$, la valeur de la constante apparente de vitesse d'hydratation, k_n ,

$$(avec, v_0 = -d[\text{Nit}]_0/dt = k_n[\text{H}_2\text{O}_2]_0[\text{Nit}]_0)$$

est de $0,3 \pm 0,1 \text{ mol}^{-1} \text{ L min}^{-1}$ en milieu sodique et légèrement inférieure en milieu ammoniacal, $0,25 \pm 0,05 \text{ mol}^{-1} \text{ L min}^{-1}$.

Par ailleurs, à pH constant ($10,7$), en milieu ammoniacal, la vitesse initiale d'hydratation, v_0 , est indépendante de la concentration en tampon ammoniac (entre

$0,85 \text{ mol L}^{-1}$ et $4,2 \text{ mol L}^{-1}$). La présence d'ammoniac ne modifie donc pas de façon significative la concentration en eau oxygénée par un éventuel phénomène de réduction.

En milieu faiblement basique, pour éviter la décomposition des nitriles α -aminés en aldéhyde, en ammoniac et en acide cyanhydrique [14], l'étude de l'influence du pH (8 à $12,3$) sur l'hydratation du 2-aminopropanenitrile en présence d'eau oxygénée a été réalisée en milieu ammoniacal (fig 6).

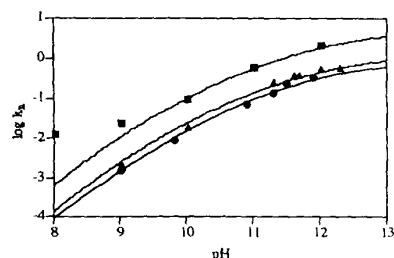


Fig 6. Variation du logarithme de la constante de vitesse apparente, k_n , dans la réaction d'hydratation de l' α -aminonitrile **1** ($0,05 \text{ mol L}^{-1}$) en présence de H_2O_2 ($0,1 \text{ mol L}^{-1}$) avec le pH (de 8 à $12,3$). Points : valeurs de k_n déterminées expérimentalement à $8,2^\circ\text{C}$ en milieu ammoniacal ($0,8 < [\text{NH}_3] < 4,2 \text{ mol L}^{-1}$) : (\bullet), en milieu sodique à $8,2^\circ\text{C}$: (Δ) et à 34°C : (\blacksquare). Courbes tracées : variation théorique du logarithme de la constante apparente de vitesse, k_n , selon l'équation (1) ci-dessous en milieu ammoniacal à $8,2^\circ\text{C}$ ($k_{\text{HO}^-} = 0,5 \pm 0,1 \text{ mol L}^{-1}$) et en milieu sodique à $8,2^\circ\text{C}$ ($k_{\text{HO}^-} = 0,7 \pm 0,2 \text{ mol L}^{-1}$) et à 34°C ($k_{\text{HO}^-} = 3,0 \pm 0,4 \text{ mol L}^{-1}$).

Dans le domaine de pH étudié, les valeurs de la constante de vitesse apparente, k_n , sont en accord avec l'attaque de l'ion hydroperoxyde dans l'étape lente. Soit,

$$v_0 = k_{\text{HO}^-}[\text{nit}]_0[\text{HO}_2^-]_0,$$

l'expression dans laquelle,

$$k_{\text{HO}^-} = k_n(K_{\text{Anit}} + [\text{H}^+])(K_A + [\text{H}^+])/K_{\text{Anit}}K_A \quad (1)$$

avec, K_{Anit} , constante d'acidité de l' α -aminonitrile protoné et K_A , constante d'acidité de l'eau oxygénée. La valeur de la constante de vitesse d'hydratation du nitrile par HO_2^- , k_{HO^-} , est en milieu ammoniacal de $0,5 \pm 0,1 \text{ mol}^{-1} \text{ L min}^{-1}$, à $8,2^\circ\text{C}$. Par contre, en milieu sodique, si l'accord est satisfaisant en milieu suffisamment basique où l'hydratation est relativement rapide ($k_{\text{HO}^-} = 0,7 \pm 0,2 \text{ mol}^{-1} \text{ L min}^{-1}$), en milieu faiblement basique, la cinétique de la réaction n'est pas seulement compatible avec l'attaque de HO_2^- mais la décomposition de l' α -aminonitrile doit aussi être prise en compte (fig 6). Seul un abaissement de température permet de limiter la décomposition de l' α -aminonitrile ($E_A \approx 19 \text{ kcal mol}^{-1}$ [14]) et de retrouver une bonne sélectivité d'hydratation par H_2O_2 ($E_A = 13 \pm 3 \text{ kcal mol}^{-1}$).

En milieu sodique faiblement basique ($\text{pH} < 10$), dans les conditions utilisées ($0 < [\text{H}_2\text{O}_2]_0 < 0,216 \text{ mol L}^{-1}$), la présence d'acétaldéhyde, qui a par ailleurs été décrit comme catalyseur d'hydratation d' α -aminonitriles [14], n'a aucun effet. Par contre, dans

des conditions plus basiques où la sélectivité de l'hydratation du 2-aminopropanenitrile catalysée par H_2O_2 est quasi totale, l'ajout d'acétaldéhyde ($5 \cdot 10^{-3}$ mol $\text{L}^{-1} \text{ min}^{-1}$, soit 5 % de la concentration initiale en nitrile) dans le milieu réactionnel ($[\text{H}_2\text{O}_2]_0 = 0,2 \text{ mol L}^{-1}$, $[\text{nit}]_0 = 0,1 \text{ mol L}^{-1}$, pH 11,5, 8,2 °C) permet une accélération notable de la vitesse initiale d'hydratation ($v_0 = 1,1 \cdot 10^{-2} \text{ mol L}^{-1} \text{ min}^{-1}$) par rapport à la cinétique effectuée en absence d'aldéhyde ($v_0 = 0,7 \cdot 10^{-2} \text{ mol L}^{-1} \text{ min}^{-1}$) (fig 7).

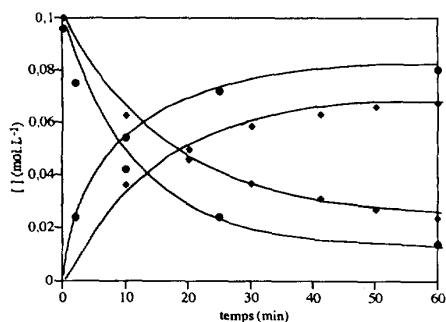


Fig 7. Evolution des concentrations en α -aminonitrile et en α -aminoamide lors de l'hydratation de l' α -aminonitrile 1 ($0,1 \text{ mol L}^{-1}$) en présence d'eau oxygénée ($0,2 \text{ mol L}^{-1}$), à pH 11,5 et 8,2 °C en absence (◆) et en présence d'acétaldéhyde ($5 \cdot 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$) (●).

Cet écart peut être attribué à l'hydratation de l' α -aminonitrile catalysée par l'acétaldéhyde indépendamment de la concentration en eau oxygénée. La constante de vitesse de cette hydratation catalysée par CH_3CHO , k_{CO} , déterminée par ailleurs, vaut $4200 \text{ mol}^{-2} \text{ L}^2 \text{ min}^{-1}$, à 34 °C [15] ($E_A = 1 \text{ kcal mol}^{-1}$ [15]) et laisse prévoir une vitesse de $0,57 \cdot 10^{-2} \text{ mol L}^{-1} \text{ min}^{-1}$, dans les conditions expérimentales choisies, du même ordre de grandeur que l'écart ($0,4 \text{ mol L}^{-1} \text{ min}^{-1}$) entre les vitesses observées en présence et en absence d'acétaldéhyde. Cette légère surestimation peut d'ailleurs provenir d'une oxydation partielle de l'acétaldéhyde en présence d'eau oxygénée. La vitesse observée résulte donc de deux processus compétitifs

$$(v_0 = k_{\text{HO}}[\text{nit}]_0[\text{HO}^-]_0 + k_{\text{CO}}[\text{OH}^-][\text{CH}_3\text{CHO}]_0[\text{nit}]_0)$$

d'attaque de l'ion hydroperoxyde et de catalyse par l'aldéhyde en milieu basique et exclut l'hypothèse d'une voie trimoléculaire faisant intervenir conjointement H_2O_2 et l'acétaldéhyde et passant par un α -aminohydroperoxyde intermédiaire dont, par ailleurs, dans le cas d'amines primaires, la synthèse à partir de composés carbonylés et d'eau oxygénée a été décrite par Hawkins [16].

Par la maîtrise des conditions d'oxydation de la fonction amine et de décomposition du substrat, nous avons pu montrer que la stoechiométrie et la loi de vitesse d'hydratation du 2-aminopropanenitrile en présence d'eau oxygénée en milieu basique sont comparables au processus d'hydratation des nitriles non aminés proposé

par Wiberg [11b] dans lequel la première étape cinétiquement déterminante est la formation de l'acide peroxyimidique 5 (fig 8). La constante d'hydratation du 2-aminopropanenitrile est environ 8 fois plus grande que celle du propanenitrile 6 ($k_{\text{HO}} = 0,25 \text{ mol}^{-1} \text{ L min}^{-1}$, à 25 °C) que nous avons évalué dans les mêmes conditions expérimentales. Ceci est en accord avec l'effet électrotracteur (+I) de la fonction amine (-NH₂), qui en diminuant la densité électronique sur le carbone de la fonction nitrile, facilite l'attaque de l'ion hydroperoxyde. Dans le cas du 2-aminopropanenitrile, la détermination de l'effet α , c'est-à-dire le rapport des constantes de vitesse $k_{\text{HO}}/k_{\text{HO}}$ (avec k_{HO} , constante cinétique d'hydratation par les ions hydroxyde) a nécessité d'évaluer la constante k_{HO} , en faisant abstraction du processus d'hydratation autocatalytique par l'aldéhyde propre aux α -aminonitriles sur la base de la relation extrathermodynamique donnée par Miller et Van Trump [17] :

$$\log k_{\text{HO}} = -1,495 + 4,51 \Sigma \sigma^* \quad (\text{HO en mol}^{-1} \text{ L h}^{-1}).$$

La constante cinétique d'hydratation du 2-aminopropanenitrile 1 par les ions hydroxyde, k_{HO} , est alors de $3,06 \cdot 10^{-2} \text{ mol}^{-1} \text{ L min}^{-1}$ (avec $\Sigma \sigma^* = 0,39$ pour le substituant $\text{CH}_3\text{CH}(\text{NH}_2)-$), soit un effet α de l'ordre de 70, en accord avec le caractère nucléophile plus marqué de l'ion hydroperoxyde.

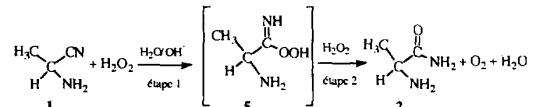


Fig 8

Dans la seconde étape rapide de la réaction, l' α -aminoamide est formé par l'attaque de H_2O_2 sur l'acide peroxyimidique. Cette attaque peut intervenir non seulement sur le carbone peroxyphile ou sur l'oxygène électrophile de l'acide peroxyimidique 5 mais aussi par attaque nucléophile du peroxyimidate sur la molécule d'eau oxygénée avec formation d'eau et dégagement d'oxygène, comme cela a été parfaitement décrit par Mac Isaac [18] (fig 8).

Après cette étude cinétique de l'hydratation des α -aminonitriles en présence d'eau oxygénée, nous nous sommes plus particulièrement intéressés aux réactions secondaires d'oxydation du système substrat/produit au niveau de la fonction amine qui conduisent notamment à la formation d'oxime du pyruvamide (2-(hydroxyimino)propanamide) 4.

Lorsque le 2-aminopropanenitrile 1 ($0,3 \text{ mol L}^{-1}$) est mis en présence d'un excès ($r > 2$) d'eau oxygénée ($0,9$ à $2,5 \text{ mol L}^{-1}$), à pH 10 et à 34 °C, et lorsque la concentration en oxime du pyruvamide 4 devient constante (fig 9), la concentration en α -aminoamide atteint un maximum puis décroît au détriment de la concentration en alanine 3.

De plus, en présence d'eau oxygénée, l'alaninamide est essentiellement hydrolysé en alanine et l'oxime du pyruvamide ne résulte pas de l'oxydation de la fonction amine de l'alaninamide par H_2O_2 , via un *N*-hydroxyaminoamide 7. Par conséquent, lors de l'hy-

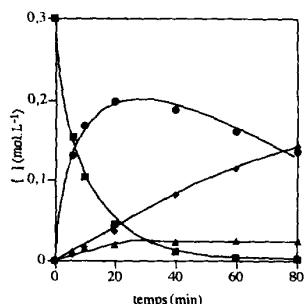


Fig. 9. Comportement cinétique de l'α-aminonitrile 1 ($0,3 \text{ mol L}^{-1}$) (■), en présence d'eau oxygénée ($1,5 \text{ mol L}^{-1}$), à pH 10 et à 34°C . Formation de l'alaninamide 2 (●), de l'oxime du pyruvamide 4 (▲) et de lalanine 3 (◆).

dratation du 2-aminopropanenitrile en présence de H_2O_2 , l'oxydation de la fonction amine par H_2O_2 qui conduirait intermédiairement à un 2-(hydroxyamino)-propanenitrile 8 est peu probable, en raison non seulement de la lenteur de la réaction d'hydroxylation de la fonction amine de l'alaninamide (qui est environ 1 000 fois plus basique que le 2-aminopropanenitrile) mais aussi de l'absence d'oxydation de l'ammoniac observée. La formation d'oxime du pyruvamide provient donc d'une oxydation intramoléculaire du substrat au niveau de la fonction amine de l'acide peroxyimidique 5 intermédiaire, dont le pouvoir oxydant est supérieur à celui de l'eau oxygénée [19], qui conduit intermédiairement à un α -(hydroxyamino)amide 7 (fig 10). En effet, les α -(hydroxyamino)amides, qui doivent présenter un caractère très réducteur [20], s'oxydent alors rapidement en oxime du pyruvamide. D'ailleurs, en présence d'eau oxygénée ($0,3 \text{ mol L}^{-1}$), le 2-(hydroxyamino)propanenitrile 8 ($0,15 \text{ mol L}^{-1}$), dont la fonction α -(hydroxyamine) présente un caractère réducteur plus marqué que la fonction amine, conduit à la formation majoritaire de l'oxime du pyruvamide 4 (80 %) sans dégagement d'oxygène. Ces comportements sont analogues à ceux des 2-cyanopyridines en présence d'eau oxygénée en milieu faiblement basique observé par Payne [21], qui sont non seulement hydratées en amides avec dégagement d'oxygène mais aussi oxydées intramoléculairement via l'acide peroxyimidique intermédiaire en N -oxyde de l' α -aminoamide correspondant.

Le fort pouvoir oxydant de l'acide peroxyimidique a pu être également observé lors de l'hydratation du

méthiononitrile (2-amino-4-(méthylthio)butanenitrile 9 ($0,03 \text{ mol L}^{-1}$) qui, en présence de H_2O_2 ($0,1 \text{ mol L}^{-1}$), conduit majoritairement au sulfoxyde du méthioninamide 10 ($v_0 = 5 \cdot 10^{-3} \text{ mol L}^{-1} \text{ min}^{-1}$). En effet, dans les mêmes conditions, la simple oxydation de la fonction sulfure du méthioninamide 11 ($0,03 \text{ mol L}^{-1}$) par H_2O_2 ($0,1 \text{ mol L}^{-1}$) qui est plus lente ($v_0 = 0,8 \cdot 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$) ne permet pas de rendre compte de la formation du sulfoxyde de méthioninamide 10 selon un modèle de réactions successives et compétitives d'hydratation du méthiononitrile en méthioninamide suivie de son oxydation en sulfoxyde du méthioninamide et d'oxydation du méthiononitrile 9 en son sulfoxyde 12 suivie de son hydratation en sulfoxyde du méthioninamide ($v_0 = 2,2 \cdot 10^{-3} \text{ mol L}^{-1} \text{ min}^{-1}$) (fig 11).

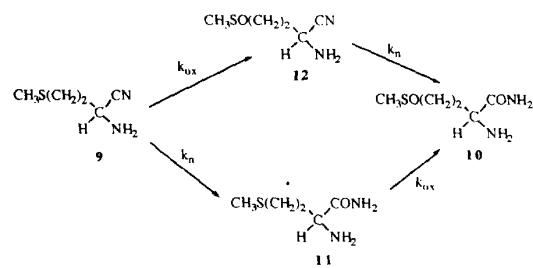


Fig 11

Par contre, l'oxydation intramoléculaire de la chaîne latérale du méthiononitrile, lors du passage par l'acide peroxyimidique 13, peut rendre compte de la réactivité observée (fig 12).

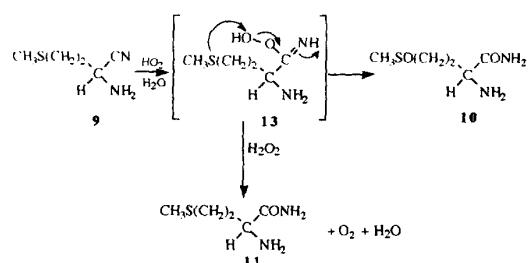


Fig 12

Relations structure/réactivité dans l'hydratation des nitriles en présence d'eau oxygénée en milieu basique sodique

Les cinétiques d'hydratation des nitriles, des α -aminonitriles aliphatiques et aromatiques et des α -aminodinitriles ($0,05 \text{ mol L}^{-1}$) en présence d'eau oxygénée ($0,216 \text{ mol L}^{-1}$) ont été réalisées à pH 11,6 et à 25°C , en milieu hydroalcoolique ($\text{CH}_3\text{OH} 15\%$). Les constantes cinétiques d'hydratation des divers substrats ainsi que les paramètres $\Sigma\sigma^*$ et E_S [22] sont consignées dans le tableau I.

Avant d'analyser, dans un premier temps, le comportement des α -aminonitriles tertiaires 14, 15 en présence

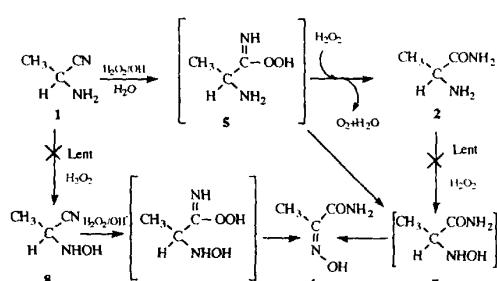


Fig 10

Tableau I. Constantes cinétiques d'hydratation des nitriles, k_{HOO} , en présence d'eau oxygénée, en fonction des paramètres de Taft, $\Sigma\sigma^*$ et E_S .

N°	R-CN	$\Sigma\sigma^*$	E_S	k_{HOO} (mol ⁻¹ L min ⁻¹)
19	CH ₃ -CN	0	0	0,188
6	CH ₃ CH ₂ -CN	-0,1	-0,07	0,220
	iPr-CN	-0,19	-0,47	0,110
	C ₆ H ₅ -CN	0,6	-	3,990
	C ₆ H ₅ CH ₂ -CN	0,215	-0,38	1,020
22	H ₂ N-CH ₂ -CN	0,49	-0,4	2,400
1	CH ₃ CH(NH ₂)-CN	0,39	-1,1	2,040
23	CH ₃ CH(N(CH ₃) ₂)-CN	0,19	-	0,060
24	CH ₃ CH(NHCH ₃)-CN	0,29	-	0,790
25	CH ₃ CH(NH <i>i</i> Pr)-CN	0,09	-	0,075
26	CH ₃ CH(NH <i>t</i> Bu)-CN	-0,01	-	0,0048
17	<i>i</i> PrCH(NH ₂)-CN	0,365	-	0,660
21	C ₆ H ₅ CH(NH ₂)-CN	0,705	-	4,83
20	C ₆ H ₅ CH ₂ CH(NH ₂)-CN	0,57	-	3,08
14	(CH ₃) ₂ C(NH ₂)-CN	0,29	-	1,10
15		-	-	$3,98 \cdot 10^{-4}$
16a		-	-	0,0037

d'eau oxygénée, nous devons rappeler ici que la réactivité des α -aminonitriles en solution aqueuse basique est caractérisée par la compétition entre les réactions d'hydratation et de décomposition [14]. En absence d'eau oxygénée, la différence de réactivité entre les α -aminonitriles secondaires et tertiaires, orientée vers l'hydratation pour les premiers et vers la décomposition pour les seconds, tient non seulement à la différence de leurs constantes de vitesse de décomposition k_D , mais surtout à celles de leurs constantes de vitesse d'hydratation, k_{HO} , qui sont nettement plus élevées pour les α -aminonitriles secondaires. Par contre, en présence d'eau oxygénée, en milieu basique, un α -aminonitrile tertiaire comme le 2-amino-2-méthylpropanenitrile 14 est hydraté sélectivement en l' α -aminoamide correspondant, avec un faible pourcentage de décomposition. Ce comportement est parfaitement cohérent avec la différence des constantes de vitesse d'hydratation ($k_{\text{HOO}} = 1,1 \text{ mol}^{-1} \text{ L min}^{-1}$) et de décomposition ($k_D = 1,5 \cdot 10^{-2} \text{ min}^{-1}$, valeur extrapolée à 25 °C à partir des valeurs publiées [23]) puisque, dans des conditions où la concentration en HO₂⁻ est supérieure à 0,1 mol L⁻¹, la vitesse d'hydratation est au moins 7 fois supérieure à la vitesse de décomposition. En milieu hydroperoxyde dilué, l'absence de régiosélectivité dans l'hydratation des α -aminodinitriles dissymétriques 16 (fig 13) comme le 2-[(1-cyano-1-méthyléthyl)amino]-3-méthylbutanenitrile 16a (R = R' = CH₃⁻, R'' = iPr) par exemple, qui présente à la fois les groupements α -aminonitrile secondaire et α -aminonitrile tertiaire, est en parfait accord avec les réactivités très proches de ces deux fonctions nitrile qui peuvent être estimées à partir de la réactivité du 2-amino-3-méthylbutanenitrile 17,

$k_{\text{HOO}} = 0,66 \text{ mol}^{-1} \text{ L min}^{-1}$ et de l' α -aminonitrile 14, $k_{\text{HOO}} = 1,1 \text{ mol}^{-1} \text{ L min}^{-1}$.

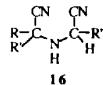


Fig 13

Cependant, cette facilité d'hydratation des α -aminonitriles tertiaires ne peut pas être généralisée, comme en témoigne la constante de vitesse d'hydratation du 1-amino-4-*tert*-butylcyclohexane-1-carbonitrile 15, $k_{\text{HOO}} = 3,98 \cdot 10^{-4} \text{ mol}^{-1} \text{ L min}^{-1}$, qui est 2 500 fois plus faible que celle de l' α -aminonitrile 14. Cette très faible valeur qui autorise une forte décomposition du substrat, dans le milieu réactionnel, tient principalement aux interactions stériques 1-3 fortement déstabilisantes qui défavorisent l'attaque de HO₂⁻ sur le nitrile axial. D'ailleurs, la difficulté d'hydrater cet α -aminonitrile cyclohexanique se retrouve au niveau du 1-[(1-cyano-2-méthylpropyl)amino]-4-*tert*-butylcyclohexane-1-carbonitrile 16b (R, R' = *t*Bu-C₅H₉⁻, R'' = iPr), dont le traitement en milieu hydroperoxyde dilué conduit à la formation de valinamide 18 par hydratation régiosélective de l' α -aminonitrile secondaire et décomposition de la partie tertiaire (fig 14).

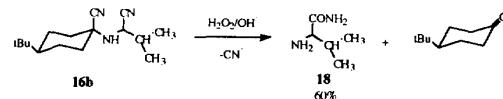


Fig 14

L'hydratation régiosélective de la fonction α -aminonitrile secondaire était d'ailleurs prévisible, la constante de vitesse d'hydratation du nitrile 17 ($k_{\text{HOO}} = 0,66 \text{ mol}^{-1} \text{ L min}^{-1}$) est environ 2000 fois plus élevée que celle du 1-amino-4-*tert*-butylcyclohexane-1-carbonitrile 15 ($k_{\text{HOO}} = 3,98 \cdot 10^{-4} \text{ mol}^{-1} \text{ L min}^{-1}$). Ainsi, la réactivité de l'eau oxygénée est suffisamment élevée pour envisager non seulement l'hydratation d' α -aminonitriles tertiaires peu encombrés, dont l'hydratation en milieu basique s'avère difficile mais également l'hydratation régiosélective d' α -aminodinitriles, qui sont des intermédiaires dans un procédé de synthèse d' α -aminoacides optiquement actifs développé au laboratoire [24].

Dans un second temps, le comportement des nitriles en présence d'eau oxygénée en milieu basique a été analysé par une étude quantitative des relations structure/réactivité. Pour les α -aminonitriles, nous avons considéré que les paramètres σ^* des substituants du carbone fonctionnel étaient additifs. Sur l'ensemble des nitriles pour lesquels les valeurs des paramètres stériques E_S sont connues [22], il n'y a pas de corrélation évidente entre le logarithme de la constante cinétique d'hydratation par l'ion hydroperoxyde, k_{HOO} et le paramètre de Taft E_S . Nous avons donc simplement représenté la

variation du logarithme de la constante k_{HOO} des divers substrats étudiés en fonction de la somme des paramètres inductifs σ^* ($\Sigma\sigma^*$), l'acetonitrile a été choisi comme composé de référence (fig 15).

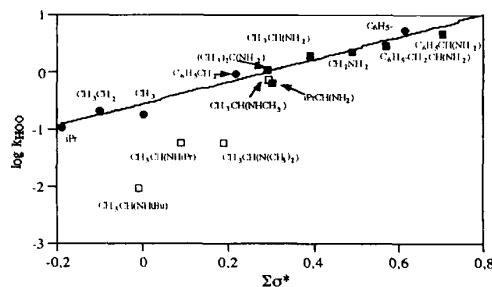


Fig 15. Variation du logarithme de la constante cinétique d'hydratation de nitriles (schématisés ici R-CN) par l'ion HO_2^- , k_{HOO} , en fonction de la somme des paramètres de Taft $\Sigma\sigma^*$ des substituants R. (●) nitriles monofonctionnels, (■) α -aminonitriles, (□) α -aminonitriles N-substitués.

Pour les α -aminonitriles présentant des substituants encombrants sur l'azote (*tert*-butyl, isopropyl et diméthyl), la corrélation avec $\Sigma\sigma^*$ ne permet pas de rendre compte de leurs réactivités et nécessiterait certainement l'utilisation des deux paramètres stérique (E_S) et inductif ($\Sigma\sigma^*$). Par contre, pour les différents nitriles aliphatiques et aromatiques ou α -aminonitriles, dans la gamme de substituants étudiés, la corrélation entre le logarithme de la constante k_{HOO} ($0,11$ à $4,8 \text{ mol}^{-1} \text{ L min}^{-1}$) et $\Sigma\sigma^*$ ($-0,2$ et $0,8$) :

$$\log k_{\text{HOO}} = \log k_{\text{HOO}(\text{CH}_3)} + \rho_{\text{HOO}}^* \cdot \Sigma\sigma^*,$$

(avec $\log k_{\text{HOO}(\text{CH}_3)} = -0,552$, $k_{\text{HOO}(\text{CH}_3)}$ étant le logarithme de la constante cinétique d'hydratation de l'acetonitrile **19** par HO_2^- et $\rho_{\text{HOO}}^* = 1,88$) est relativement satisfaisante (coefficients de corrélation $R^2 = 0,95$). Cette valeur positive de ρ_{HOO}^* (1,88) montre que la diminution de la densité électronique sur l'atome de carbone de la fonction nitrile, par l'effet inductif attracteur, favorise l'attaque nucléophile de l'ion hydroperoxyde et permet de rendre compte de l'accroissement de réactivité observé entre les nitriles et les α -aminonitriles correspondants ou entre les nitriles aliphatiques et les nitriles aromatiques, comme cela a été observé par Wiberg en série aromatique [25]. Ceci est en accord avec le caractère nucléophile nettement plus marqué de l'ion HO_2^- par rapport à l'ion OH^- [25, 26]. En effet, dans leur étude de l'hydratation basocatalysée des nitriles, qui inclut les deux α -aminonitriles précurseurs de la glycine et de lalanine, Van Trump et Miller [17] ont obtenu une valeur de ρ_{HO}^* de 4,51. Toutefois, il est clair que dans le cas particulier des α -aminonitriles, la valeur de ρ_{HOO}^* ne peut pas être directement comparée à celle de leur hydratation basocatalysée puisque en fait, en milieu basique, ces nitriles α -aminés sont hydratés selon un mécanisme totalement différent faisant intervenir les traces d'aldéhyde issues de leur décomposition. Pour pouvoir comparer l'hydratation des α -aminonitriles en présence d'ions hydroperoxyde à leur hydratation basocatalysée, nous avons

choisi pour ces α -aminonitriles un même catalyseur carbonylé, l'acétone. Les constantes de vitesse d'hydratation catalysée par l'acétone, k_{CO} , ont été déterminées par Pascal [15] pour le 2-aminopropanenitrile **1** ($k_{\text{CO}} = 3,6 \text{ mol}^{-2} \text{ L}^2 \text{ min}^{-1}$), le 2-amino-3-phénylpropanenitrile **20** ($k_{\text{CO}} = 2,2 \text{ mol}^{-2} \text{ L}^2 \text{ min}^{-1}$), l' α -aminonitrile **14** ($k_{\text{CO}} = 0,29 \text{ mol}^{-2} \text{ L}^2 \text{ min}^{-1}$) et le 2-*tert*-butylacetonitrile ($k_{\text{CO}} = 0,08 \text{ mol}^{-2} \text{ L}^2 \text{ min}^{-1}$) et les valeurs de k_{CO} pour le nitrile **17** et du 2-amino-2-phénylacetonitrile **21** ont été déterminées par Lagriffoul en milieu hydroalcoolique [27]. A partir d'une étude tenant compte de l'influence du taux d'alcool dans le solvant [27], nous avons pu extrapoler les valeurs de k_{CO} à taux de méthanol nul à respectivement 0,46 et $8,4 \text{ mol}^{-2} \text{ L}^2 \text{ min}^{-1}$. Si l'on exclut de l'analyse le 2-aminopropanenitrile, pour lequel la réactivité anormalement élevée pourrait s'expliquer par l'absence d'interactions stériques par rapport aux autres α -aminonitriles, la corrélation entre le logarithme de la constante de vitesse d'hydratation catalysée par l'acétone, k_{CO} , ($0,08$ à $8,4 \text{ mol}^{-2} \text{ L}^2 \text{ min}^{-1}$) et le paramètre $\Sigma\sigma^*$ (0,19 à 0,705) de Taft :

$$\log k_{\text{CO}} = \log k_{\text{CO}(\text{CH}_3)} + \rho^* \Sigma\sigma^*$$

avec $\rho^* = 3,71$ et $\log k_{\text{CO}(\text{CH}_3)} = -1,71$

qui est relativement bonne ($R^2 = 0,99$) montre que, contrairement aux travaux antérieurs [15] portant sur une gamme de σ^* plus étroite, l'hydratation des α -aminonitriles catalysée par l'acétone dépend essentiellement des effets inductifs des substituants et présente une valeur de ρ_{CO}^* (3,71) légèrement inférieure à celle obtenue par V Trump (4,51) pour les nitriles non aminés [17].

Ainsi, d'une façon générale, dans l'hydratation des nitriles par l'eau oxygénée, les effets inductifs polaires des substituants sont moins importants que ceux observés dans l'hydratation basocatalysée des nitriles monofonctionnels et dans l'hydratation des α -aminonitriles catalysée par l'acétone. Cette plus faible dépendance de l'hydratation des nitriles par l'ion hydroperoxyde vis-à-vis des effets polaires est due au caractère nucléophile plus marqué de l'ion hydroperoxyde par rapport à celui de l'ion hydroxyde dans l'hydratation basocatalysée des nitriles ou à celui de l'aminoalcoolate dans l'hydratation des α -aminonitriles catalysée par l'acétone [28].

Par cette étude, nous montrons également que la réactivité de l'eau oxygénée est suffisamment élevée pour envisager non seulement l'hydratation d' α -aminonitriles tertiaires peu encombrés, dont l'hydratation en milieu basique s'avère difficile mais également l'hydratation régiosélective d' α -aminodinitriles, qui sont des intermédiaires dans un procédé de synthèse d' α -aminoacides optiquement actifs développé au laboratoire.

Conclusion

Les propriétés nucléophiles de l'ion hydroperoxyde permettent donc l'hydratation des nitriles α -aminés. Dans les nitriles hydratases, dans l'hypothèse d'une hydratation du nitrile par l'eau oxygénée, la complexation de

la fonction nitrile avec le cofacteur actif Fe(III) [10] entraîne certainement une activation supplémentaire qui n'est pas observée en phase homogène. En effet, les α -aminonitriles dans lesquels le groupement nitrile est complexé par des ions métalliques sont hydratés plus rapidement par les nucléophiles [29].

De plus, la détermination des paramètres réactionnels importants impliqués dans l'hydratation des nitriles et des α -aminonitriles en présence d'eau oxygénée en milieu aqueux basique permet, d'un point de vue préparatif, de définir les conditions expérimentales d'hydratation sélectives d' α -aminonitriles. Par ailleurs, ce travail, que nous complétons actuellement par l'étude de l'hydrolyse des α -aminoamides en présence d'eau oxygénée prend tout son intérêt dans le cadre d'un procédé propre de synthèse d' α -aminoacides racémiques.

Partie expérimentale

Les températures de fusion des produits synthétisés ont été mesurées sur un appareil Buchi 520. Les spectres infrarouge ont été réalisés sur un spectromètre Perkin-Elmer 1420. Les spectres RMN ^1H ont été enregistrés sur des appareils Varian EM 360 (60 MHz) et Bruker AC 250 (250 MHz). Les spectres RMN ^{13}C ont été enregistrés sur un appareil Bruker AM 300. Les spectres de masse ont été effectués sur un appareil Jeol JMS D100. Les analyses élémentaires ont été effectuées par le service central d'analyse du CNRS (ENSCM Montpellier). Les solutions d'eau oxygénée sont obtenues par dilution d'une solution commerciale 30 % pour analyse (Pro-labo), leur titre a été déterminé par dosage permanganique. La régulation du pH au cours des cinétiques d'hydratation des α -aminonitriles et d'hydrolyse des α -aminoamides a été effectuée sur un ensemble de titrage potentiométrique Tacussel (TT200, TT100, burette électronique et enregistreur Ecoscript) ou sur un titrimètre Methrom 308. Les analyses en HPLC ont été faites sur un appareil Varian muni d'un détecteur UV 2550, d'une pompe 2510 et d'un intégrateur 4290. Les colonnes utilisées sont des Nucléosil RP C18 (5 μ , 100 Å) ou, selon les cas, des Kromasil C18 (5 μ , 100 Å), de 15 ou de 30 cm.

Synthèse des α -aminonitriles

• 2-Aminopropanenitrile 1

Il est préparé de façon classique [14], à partir d'acétaldehyde. Rendement = 55 %. $E_{b20} = 70^\circ\text{C}$. L' α -aminonitrile qui est instable, est conservé sous forme de nitrate. Il est introduit dans une solution d'acide nitrique ($d = 1,38$) dans l'éthanol absolu, puis précipité à l'éther et recristallisé dans un mélange propanol/éther. $F^\circ = 118^\circ\text{C}$.

IR (CCl₄) cm⁻¹ : 3 330-3 397 (NH₂), 2 230 (CN).

RMN ^1H (CD₃OD/TMS) δ ppm : 1,8 (d, 3H, CH₃), 4,5 (q, 1H, CH).

• 2-Aminoacétonitrile 22 et 2-amino-3-méthylbutanenitrile 17

Ils sont préparés de façon classique [14] à partir du formaldéhyde et d'isobutyraldéhyde. 22 : $E_{b0,5} = 50-52^\circ\text{C}$.

IR (CHCl₃) cm⁻¹ : 2 100 (CN).

RMN ^1H (CDCl₃/TMS) δ ppm : 2,07 (s, 2H, NH₂), 3,5 (s, 2H, CH₂).

IR (CHCl₃) cm⁻¹ : 2 100 (CN).

17 : RMN ^1H (CD₃OD/TMS) δ ppm : 1,15 (d, 6H, iPr), 2,3 (m, 1H, iPr-CH), 4,45 (d, 1H, iPr-CH-CH₂-).

• 2-Amino-3-phénylpropanenitrile 20

Une solution de 13,94 g phénylacétaldéhyde (0,116 mol) dans 50 mL de méthanol est additionnée avec un débit de 0,3 mL/min à une solution de 125 mL d'ammoniaque à 32 % contenant 9,26 g de KCN (0,142 mol) et de 12,35 g de NH₄Cl (0,230 mol). Le milieu réactionnel est laissé 1 h à température ambiante. Les sels sont filtrés et le mélange NH₃/MeOH est évaporé du milieu réactionnel sous pression réduite. La phase aqueuse restante est extraite à plusieurs reprises à l'éther, qui est séché sur Na₂SO₄, puis évaporé sous vide. L'huile ainsi obtenue cristallise dans l'éther à -20 °C. Rdt = 76 %. F° = 40 °C.

IR (CCl₄) cm⁻¹ : 3 320-3 390 (NH₂), 2 220 (CN).

RMN ^1H (CCl₄/TMS) δ ppm : 1,65 (s, 2H, NH₂), 3,0 (d, 2H, CH₂), 3,91 (t, 1H, CH), 7,33 (s, 5H, C₆H₅).

• 2-Amino-2-phénylacétonitrile 21

Il est préparé selon le protocole ci-dessus à partir de benzaldéhyde. Rdt = 90 %. F° = 55-56 °C.

IR (CCl₄) cm⁻¹ : 2 220 (CN), 3 320-3 390 (NH₂).

RMN ^1H (CCl₄/TMS) δ ppm : 2 (s, 2H, NH₂), 4,96 (s, 1H, CH), 7,5 (m, 5H, C₆H₅).

• Méthiononitrile 9 (1-amino-4-(méthylthio)butanenitrile)

Il est préparé de façon classique [14] à partir de 4-(méthylthio)butyraldéhyde. L' α -aminonitrile instable est conservé sous forme de sulfate. L'huile obtenue est ajoutée à une solution d'acide sulfurique dans l'éthanol et le sulfate de méthiononitrile est précipité dans l'éther. F = 195 °C.

IR (KBr) cm⁻¹ : 2 220 (CN).

RMN ^1H 60 MHz (CD₃OD) : 2,15 (s, 3H, CH₃S-), 2,3-3,6 (m, 4H, CH₂-CH₂), 4,2 (t, 1H, CH).

• 2-Amino-2-méthylpropanenitrile 14

Il est obtenu de façon classique [23] par addition dans l'eau d'un mélange équimolaire de 23,2 g d'acétone (0,4 mol), de 26,4 g de KCN (0,4 mol) et de 22,4 g NH₄Cl (0,42 mol), qui tamponne le mélange réactionnel à pH 10,5.

IR (CHCl₃) cm⁻¹ : 2 220 (CN), 3 390-3 300 (NH₂).

RMN ^1H 60 MHz (H₂O) δ ppm : (s, 6H, CH₃), (s (large), NH₂).

• 1-Amino-4-tert-butylcyclohexane-1-carbonitrile 15

70 mL d'une solution de méthanol contenant 16 g de 4-tert-butylcyclohexanone ($1,04 \cdot 10^{-1}$ mol) sont ajoutés goutte à goutte pendant 2 h à une solution équimolaire de 18,6 g de KCN ($2,86 \cdot 10^{-1}$ mol) et de 15,3 g NH₄Cl dans 100 mL d'ammoniaque 10 N. Le mélange est maintenu à température ambiante et sous agitation pendant 24 h. Ensuite, l' α -aminonitrile est précipité par addition d'eau et filtré sur bûchner. Le filtrat est repris et le mélange NH₃/CH₃OH est évaporé sous pression réduite. La phase aqueuse est extraite à plusieurs reprises à l'éther qui est séché sur Na₂SO₄ et évaporé sous pression réduite. Rdt = 98 %. F = 104 °C.

IR (CCl₄) cm⁻¹ : 3 200-3 500 (NH₂), 2 220 (CN).

RMN ^1H (60 MHz, CCl₄, TMS) δ ppm : 0,95 (s, 9H).

• 2-Aminopropanenitriles substitués 23, 24, 25, 26

Ils sont obtenus de façon classique [14] par addition dans l'eau de quantités équimolaires (0,3 mol) d'acétaldehyde, de cyanure alcalin et d'amine RR'NH (méthylamine ($R = \text{CH}_3$, $R' = \text{H}$), diméthylamine ($R = \text{CH}_3$, $R' = \text{CH}_3$), isopropylamine ($R = i\text{Pr}$, $R' = \text{H}$) et *tert*-butylamine ($R = t\text{Bu}$, $R' = \text{H}$)). Après quelques minutes sous agitation, la formation quantitative d' α -aminonitrile *N*-substitué est constatée par RMN ^1H . L' α -aminonitrile est extrait par plusieurs portions d'éther, le solvant est ensuite distillé sous pression

réduite. Les α -aminonitriles sont purifiés par distillation sous pression réduite.

IR (CHCl_3) cm^{-1} : 2 220 (CN).

RMN ^1H (H_2O) : R = CH_3 , R' = H : (d, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}$), (s, 6H, - NHCH_3), (q, 1H, $\text{CH}_3\text{-CH}$). R = CH_3 , R' = CH_3 : (d, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}$), (s, 6H, - $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), (q, 1H, $\text{CH}_3\text{-CH}$). R = $i\text{Pr}$, R' = H : (d, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}$), (s, 6H, - $\text{NH} i\text{Pr}$), (q, 1H, $\text{CH}_3\text{-CH}$). R = $t\text{Bu}$, R' = H : (d, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}$), (s, 6H, - $\text{N}t\text{Bu}$), (q, 1H, $\text{CH}_3\text{-CH}$).

• 2-(Hydroxyamino)propanenitrile 8

Il est obtenu de façon classique [28] à partir de 35 g de $^+\text{NH}_3\text{OH}$, Cl^- (0,51 mol), 22 g d'acétaldehyde (0,5 mol), 50 g de NaCN (0,102 mol), 5 g de Na_2CO_3 (0,047 mol) et 68 g de H_2PO_4 (0,7 mol). Rdt = 50 %. F° = 97 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : 2 240 (CN), 3 162 (OH).

RMN ^1H 250 (acétone- d_6) δ : 1,38 (d, $J(\text{Hz})$ = 6, 3H, CH_3), 3,9 (q, $J(\text{Hz})$ = 12, 1H, CH), 5,9 (s, 1H, NH), 7,3 (s, 1H, OH).

Masse (FAB $^+$), MH^+ : 87.

• Synthèse du 1-[(1-cyano-2-méthylpropyl)amino]-4-tert-butylcyclohexane-1-carbonitrile 16b (R, R' = $t\text{Bu-C}_5\text{H}_9$, R'' = $i\text{Pr}$). Synthèse de l'imine : 1-(isobutylidèneamino)-4-tert-butylcyclohexane-1-carbonitrile

3,1 mL d'isobutyraldéhyde ($3,42 \cdot 10^{-2}$ mol) sont ajoutés à 50 mL d'une solution de chloroforme anhydre contenant 6 g de 1-amino-4-tert-butylcyclohexane-1-carbonitrile ($3,33 \cdot 10^{-2}$ mol) et du Na_2SO_4 en suspension. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 24 h, il est ensuite filtré et le chloroforme est évaporé sous pression réduite. L'huile résiduelle obtenue est reprise plusieurs fois par du chloroforme anhydre pour éliminer l'eau formé. Produit non purifié

IR (CHCl_3), cm^{-1} : 1 660 (N=C imine), 2 240 (CN).

RMN ^1H 60 MHz (CCl_4 , TMS) δ ppm : 0,95 (s, 9H, $t\text{Bu}$), 1,1 (d, 6H, $i\text{Pr}$), 8,65 (d, 1H, H-C=N-).

• Hydrocyanation du 1-(isobutylidèneamino)-4-tert-butylcyclohexane-1-carbonitrile

5,6 mL d'acétone cyanhydrine ($6,9 \cdot 10^{-2}$ mol) et 0,45 g KCN ($6,8 \cdot 10^{-2}$ mol) sont ajoutés à 115 mL d'une solution de méthanol contenant 5 g de 1-(isobutylidèneamino)-4-tert-butylcyclohexane-1-carbonitrile ($2,32 \cdot 10^{-2}$ mol) brut synthétisé précédemment. L'ensemble est porté à reflux pendant 16 h. Le méthanol est évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris plusieurs fois à l'éther qui est séché sur Na_2SO_4 puis évaporé sous pression réduite. L' α -aminodinitrile est recristallisé dans l'éther de pétrole. Rdt = 70 %. F = 96 °C.

IR (CCl_4) cm^{-1} : 3 340 (NH), 2 240 (CN).

RMN ^1H , CDCl_3 , TMS) δ ppm : 0,9 (s, 9H, $t\text{Bu}$), 1,07 (d, 6H, $i\text{Pr}$).

Masse (FAB $^+$), MH^+ -HCN : 235.

• Synthèse du 2-[(1-cyano-1-méthylethyl)amino]-3-méthylbutanenitrile 16a (R = R' = CH_3 , R'' = $i\text{Pr}$). Synthèse de l'imine : 2-(isobutylidèneamino)-2-méthylpropanenitrile

Il est préparé selon le protocole précédent à partir de 1,7 mL d'isobutyraldéhyde ($1,90 \cdot 10^{-2}$ mol) et 2,6 g d' α -aminoisobutyronitrile ($3,1 \cdot 10^{-2}$ mol) en excès. Produit non purifié

IR (CHCl_3), cm^{-1} : 1 660 (N=C imine), 2 240 (CN).

• Hydrocyanation de l'imine de 16a

Dans un ballon de 100 mL équipé d'un réfrigérant thermostaté à 0 °C, on introduit 15 mL d'une solution de HCl 0,8 mol L^{-1} dans le méthanol. Après addition au goutte à goutte de 0,78 g de KCN (0,012 mol) solubilisés dans 50 mL de méthanol, on ajoute lentement 20 mL d'une solution de méthanol contenant 0,83 g de 2-(isobutylidèneamino)-2-méthylpropanenitrile ($6 \cdot 10^{-3}$ mol) brut précédemment synthétisé. Le milieu réactionnel est laissé pendant 5 h à température ambiante, filtré et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu huileux obtenu est repris dans du chloroforme. Les sels sont éliminés par filtration et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le produit est ensuite chromatographié sur colonne de silice (éluant éther/éther de pétrole : 70/30). Rdt : 40 %.

IR (CHCl_3) cm^{-1} : 2 220 (CN), 3 350 (NH).

RMN ^1H 250 (CDCl_3) δ ppm : 1,05 (d, 6H, $i\text{Pr}$), 1,45 (s, 1H, CH_3), 1,55 (s, 3H, CH_3), 3,45 (dd, 1H, NH).

Synthèse des α -aminoamides

Ils sont préparés de façon classique [8] à partir de l' α -aminonitrile précurseur et d'acétone, à pH 13 ou dans le cas de lalaninamide 2 et du phénylalaninamide, en présence d'eau oxygénée en milieu ammoniacal à pH 12, selon le protocole expérimental présenté ci-après.

• Synthèse de lalaninamide 2 en présence d'eau oxygénée

■ En milieu sodique

0,798 g de nitrate du 2-aminopropanenitrile 1 ($6 \cdot 10^{-3}$ mol) est ajouté à 15 mL d'une solution de H_2O_2 (0,8 mol L^{-1}). Le pH est rapidement ajusté à 12 avec 2 mL d'une solution de NaOH (10 mol L^{-1}) et le volume est complété à 20 mL avec de l'eau. La réaction est suivie par CCM (éluant $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3$: 12/8/1) et lorsque le 2-aminopropanenitrile est consommé, l'eau oxygénée est détruite par addition de 20 mg de Pd/C. Le milieu réactionnel est neutralisé par addition d'une solution de HCl 10 % puis filtré sur cérite, lyophilisé et chromatographié sur colonne de silice (éluant $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3$: 12/8/1). Rdt : 90 %.

■ En milieu ammoniacal

6,5 mL d'une solution de H_2O_2 à 30 % sont additionnés, à une température inférieure à 10 °C, à 10 mL d'une solution d'ammoniaque 12 N contenant 3,32 g de nitrate du 2-aminopropanenitrile (0,025 mol). La réaction est suivie par CCM (éluant $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3$: 12/8/1) et lorsque l' α -aminopropionitrile est consommé, l'eau oxygénée est détruite par addition de 20 mg de Pd/C. Le milieu réactionnel est filtré sur cérite, NH_3 est évaporé sous pression réduite. La phase aqueuse résiduelle est lyophilisée et chromatographiée sur colonne de silice (éluant $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3$ 12/8/1). Rendement : 90 %.

IR (CHCl_3) cm^{-1} : 1 690 (CO amide).

RMN ^1H 60 MHz (CD_3OD) δ ppm : 1,5 (d, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}$), 3,9 (q, 1H, CH).

• Synthèse du phénylalaninamide en présence d'eau oxygénée

Même protocole expérimental que le précédent. Rdt = 95 %. F = 139 °C.

IR (CHCl_3) cm^{-1} : 3 520, 3 490 (NH₂), 1 690 (CO).

RMM ^1H 250 MHz ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm : 1,61 (s, 2H, NH₂), 2,75 (m, 2H, CH₂), 6,99 (s, 1H, NH₂ amide), 7,24 (m, 5H, CH aromatiques), 7,32 (s, 1H, NH₂ amide).

• *Synthèse de l'oxime du pyruvamide 4*

■ *A partir du 2-aminopropanenitrile 1*

0,4 g de nitrate d' α -aminopropionitrile ($3 \cdot 10^{-3}$ mol) est solubilisé à température ambiante, dans 10 mL d'une solution d' H_2O_2 (0,5 mol L $^{-1}$). Le pH du milieu réactionnel est ajusté à 8 par ajout de 2,5 mL de soude 1 N. Après plusieurs heures, le milieu réactionnel est neutralisé et lyophilisé. Le produit brut est dissous dans 5 mL d'eau, puis extrait à plusieurs reprises à l'éther. Les phases éthérees sont rassemblées et séchées sur Na_2SO_4 , puis évaporées sous vide. Le produit brut est ensuite recristallisé dans l'eau. Le produit identifié est l'oxime du pyruvamide. Rdt = 40 %.

■ *A partir du 2-(hydroxyamino)propanenitrile 8*

Même protocole, conditions opératoires : $[8]_0 = 0,3$ mol L $^{-1}$, $[H_2O_2]_0 = 0,6$ mol L $^{-1}$, pH 12, 34 °C. Rdt : 80 %.

IR (KBr) cm $^{-1}$: 1 670 (CONH₂), 1 640 (C=N-OH), 3 400-3 500 (OH).

RMN 1H 250 MHz (acétone- d_6) δ ppm : 1,92 (s, 3H, CH₃), 3,38 (s, 1H, OH), 6,5 (NH₂).

Masse (FAB $^+$), MH $^+$: 103.

Anal (C₃H₆N₂O₂), tr : C (35,26 %), H (5,86 %), N (25,95 %), calc : C (35,20 %), H (5,88 %), N (28,00 %).

• *Synthèse des sulfoxydes du méthiononitrile 12, du méthioninamide 10 et de la méthionine*

1,58 g de sulfate de méthiononitrile **9** ou 0,65 g de méthioninamide **11** ou 0,66 g de méthionine ($4,44 \cdot 10^{-3}$ mol), sont solubilisés dans 20 mL d'une solution d'eau oxygénée 0,26 mol L $^{-1}$. Le milieu réactionnel est laissé à température ambiante, sous agitation pendant 3 h, puis lyophilisé. Les sulfoxydes du méthiononitrile (sous forme de sulfate), du méthioninamide et de la méthionine sont obtenus avec un rendement quantitatif.

Les sulfoxydes du méthioninamide et de la méthionine peuvent également être obtenus par hydratation ou hydrolyse du sulfate de méthiononitrile (0,025 mol) en présence d'eau oxygénée (15 mL, 1,6 mol L $^{-1}$). Dans ce cas, le pH est ensuite rapidement ajusté à 12 par addition de 6 mL d'une solution de soude 1 mol L $^{-1}$ ou d'une solution d'ammoniaque 33 %. Rdt en sulfoxyde de méthioninamide : 70 % et rdt en sulfoxyde de méthionine : 25 %.

Sulfate de sulfoxyde de méthiononitrile : F = 157 °C (dec).

IR (KBr) cm $^{-1}$: 3 200-3 400 (NH₂), 2 220 (CN), 1 135 (SO).

Masse (FAB $^+$) MH $^+$ = 147.

Sulfoxyde de méthioninamide : F = 110 °C.

IR (KBr) cm $^{-1}$: 3 200-3 400 (NH₂), 1 694 (CONH₂), 1 135 (SO).

Masse (FAB $^+$) MH $^+$ = 165.

Sulfoxyde de méthiononitrile F = 230-232 °C.

IR (KBr) cm $^{-1}$: 3 200-3 600 (COOH), 1 124 (SO).

Masse (FAB $^+$) MH $^+$ = 166.

*Protocole des cinétiques d'hydratation du propanenitrile **6** en présence d'eau oxygénée*

• *Suivi par RMN 1H*

L'avancement de l'hydratation du propanenitrile est suivi par RMN 1H (60 ou 250 MHz) après avoir préalablement introduit un étalon interne, le propan-2-ol dont la concentration en solution n'est pas affectée au cours de la réaction. Dans un réacteur thermostaté (de 6 à 34 °C), on introduit 10 mL d'une solution d'eau oxygénée (de 0 à 1,10 mol L $^{-1}$) et du propan-2-ol (30 à 110 μ L). Le pH est rapidement ajusté à la valeur désirée par addition d'une solution de

soude 1 mol L $^{-1}$ ou 10 mol L $^{-1}$ et le volume est complété à 15 mL avec de l'eau. De 0 à 0,28 g de propanenitrile (0 à $5,1 \cdot 10^{-3}$ mol) dissous dans 2 mL d'eau préalablement thermostatée (de 6 à 34 °C), sont ensuite additionnés. Le pH de la solution est constamment réglé à la valeur désirée (pH 9,8 à 12,6) tout au long de la cinétique, par addition automatique d'une solution de HCl 1 mol L $^{-1}$ (dans ces conditions la variation totale du volume du milieu réactionnel est inférieure à 5 %). Des prélèvements de 0,2 mL sont effectués de façon régulière, puis chaque prélèvement est acidifié par 0,3 mL d'une solution de HCl (1 à 2 mol L $^{-1}$) diluée dans D₂O et analysé par RMN 1H (250 MHz) avec un programme de présaturation du signal d' H_2O .

RMN 1H 250 MHz δ ppm/propan-2-ol : 0,065 (propanenitrile), -0,057 (propionamide), -0,085 (acide propionique).

• *Suivi par le dégagement d'oxygène*

Les cinétiques sont réalisées dans un réacteur cylindrique à double paroi muni de trois ouvertures pour la régulation pH statique, l'électrode de verre et un robinet qui permet l'introduction des réactifs à l'aide d'une seringue et la mesure du dégagement d'oxygène par l'intermédiaire d'un tube en U gradué en mL contenant de l'eau. Dans ce réacteur thermostaté, on introduit 10 mL d'une solution diluée d'eau oxygénée de concentrations comprises entre 0 et 0,368 mol L $^{-1}$ et 5 mL d'une solution de soude préalablement diluée pour obtenir le pH désiré. 0 à 0,220 g de propanenitrile (0 à $4 \cdot 10^{-3}$ mol) préalablement dissous dans 2 mL d'eau sont introduits à l'aide d'une seringue. Au temps zéro de la cinétique, la régulation du pH par addition automatique de HCl 1 mol L $^{-1}$ est enclenchée et le volume d'oxygène dégagé est mesuré à intervalles de temps réguliers. La concentration équivalente en oxygène est obtenue par la relation : $[O_2] = PV \cdot 10^3/RTv$ avec, P : pression atmosphérique en atmosphère, V : volume d'oxygène en litres dégagé au temps t – volume d'HCl en litres nécessaire à la régulation au temps t, R : 0,082 L atm $^{-1}$ K $^{-1}$, T : température en degré Kelvin, v : volume total du milieu réactionnel en litre (0,017 L). L'élévation maximale du liquide dans la colonne (20 cm) représente une variation de pression totale dans le réacteur n'excédant pas 0,2 %, la variation de la solubilité de l'oxygène au cours de la réaction et avec la température (6-34 °C) est négligeable devant le volume d'oxygène dégazé.

*Protocole des cinétiques d'hydratation du 2-amino-propanenitrile **1** en présence d'eau oxygénée*

• *En milieu sodique. Suivi par RMN 1H*

Même protocole que le précédent. Conditions expérimentales, 6-34 °C, $[H_2O_2]_0 = 0,4-2,55$ mol L $^{-1}$, propan-2-ol : 30-110 μ L, **1** : 0-0,68 g soit (0 à $5,1 \cdot 10^{-3}$ mol), pH 9-12. Pour les réactions réalisées à des pH supérieurs à 10, le pH du milieu réactionnel est constamment réglé, au cours du temps, par addition automatique d'une solution de HCl 1 mol L $^{-1}$ alors que pour les réactions réalisées à des pH inférieurs à 10, le pH du milieu réactionnel est constamment réglé, au cours du temps, par addition automatique d'une solution de NaOH 1 mol L $^{-1}$.

RMN 1H (δ ppm/propan-2-ol) : 0,55 (d, CH₃, α -aminopropionitrile), 0,38 (d, CH₃, alaninamide), 0,41 (d, CH₃, alanine), 0,94 (s, CH₃, oxime du pyruvamide).

• *Suivi par le dégagement d'oxygène*

Même protocole expérimental que pour le propionitrile. Conditions opératoires : $0 \leq [2\text{-aminopropanenitrile}]_0 \leq 0,2$ mol L $^{-1}$, $0 \leq [H_2O_2]_0 \leq 0,22$ mol L $^{-1}$, pH 9-12, température 6-34 °C.

- En milieu ammoniacal. Suivi par RMN 1H et suivi par le dégagement d'oxygène

Mêmes protocoles expérimentaux que ceux utilisés pour l'hydratation du 2-aminopropanenitrile mais ici le pH du milieu réactionnel est ajusté à la valeur désirée (9-12) par addition (0 à 5 mL) d'une solution aqueuse d'ammoniaque 12 N.

- A pH constant (10,7)

Dans le réacteur thermostaté à 20 °C, on introduit 10 mL d'une solution d'eau oxygénée de concentration 0,368 mol L⁻¹ et 90 μ L de propan-2-ol. Le pH est rapidement ajusté à 10,7, par addition de 5 mL de solutions d'ammoniaque (2,9, 5,7, 11,6 et 14,3 mol L⁻¹) préalablement tamponnées par une solution de HCl 10 mol L⁻¹ et le volume est complété à 15 mL. 0,100 g de sulfate de 2-aminopropanenitrile ($7,48 \cdot 10^{-3}$ mol) préalablement dissous dans 2 mL d'eau thermostatée à 20 °C sont ensuite additionnés. Conditions opératoires : [2-aminopropanenitrile]₀ = 0,044 mol L⁻¹, [H₂O₂]₀ = 0,216 mol L⁻¹, 20 °C, [NH₄OH] = 0,65 à 4,2 mol L⁻¹. Dans chaque cas, le volume d'oxygène est mesuré à intervalles de temps réguliers.

- En présence de composés carbonylés

Dans le réacteur thermostaté à 8,2 °C, on introduit 10 mL d'une solution d'eau oxygénée de concentration 0,34 mol L⁻¹ et 40 μ L de propan-2-ol, le pH est rapidement ajusté à la valeur désirée par addition d'une solution de soude 1 mol L⁻¹ et le volume est complété à 15 mL. 0,226 g de sulfate du 2-aminopropanenitrile ($1,7 \cdot 10^{-3}$ mol) préalablement dissous dans 2 mL d'eau ou 2 mL d'une solution aqueuse d'acétaldéhyde 0,0425 mol L⁻¹ thermostatée à 8,2 °C, sont ensuite additionnés. Le pH de la solution est constamment réglé à 11,5 tout au long de la cinétique par addition automatique d'une solution de HCl 1 mol L⁻¹. Des prélèvements d'environ 0,1 mL sont effectués de façon régulière puis chaque prélèvement est neutralisé par addition de 0,3 mL d'une solution de HCl (1 à 2 mol L⁻¹) dans D₂O et est analysé par RMN 1H (δ ppm/propan-2-ol : 0,55 (d, CH₃, 2-aminopropanenitrile), 0,41 (d, CH₃ alaninamide)). Pour la réaction en présence d'acétaldéhyde, le volume d'oxygène dégagé est mesuré à intervalles de temps réguliers par la méthode précédemment exposée.

Protocole des cinétiques d'hydratation du 2-amino-3-phénylpropanenitrile **20** et du 2-amino-2-phénylacetonitrile **21** en présence d'eau oxygénée en milieu sodique

L'avancement de la réaction est suivi par HPLC, l'éluant étant une solution de tampon phosphate/CH₃OH obtenue en mélangeant dans des proportions 30/70 du méthanol et une solution aqueuse d'hydrogénophosphate de potassium (0,05 mol L⁻¹) ajustée à pH 6. Le protocole expérimental est identique à celui utilisé pour le 2-aminopropanenitrile. Conditions expérimentales : [Nit] = 0,05 mol L⁻¹, [H₂O₂] = 0,216 mol L⁻¹, à pH 11,6, 8,2 °C. Des prélèvements d'environ 0,1 mL sont effectués de façon régulière puis chaque prélèvement est placé dans 2 mL d'éluant et analysé par HPLC. Les temps de rétention des différentes espèces sont, à une pression de 180 atm et un débit de 1 mL/min (Colonne Nucleosil RP 18, 15 cm) : t_R (**20**) = 12,5 min, t_R (phénylalaninamide) = 4,2 min et (colonne Kromasil C 18, 15 cm) : t_R (**21**) = 14,67 min, t_R (phénylglycinamide) = 4,62 min, t_R (phénylglycine) = 5,82 min. Les concentrations en nitrile et en amide sont déterminées par la méthode des ajouts dosés (0,1 mL d'une solution 10⁻⁴ g de nitrile ou d'amide par mL).

Protocole des cinétiques d'hydratation du méthiononitrile **9** en présence d'eau oxygénée

L'avancement de l'hydratation du nitrile est suivi en HPLC, l'éluant utilisé étant une solution de tampon phosphate/CH₃OH obtenue en mélangeant dans les proportions 10/90 du méthanol et une solution aqueuse d'hydrogénophosphate de potassium (0,05 mol L⁻¹) ajustée à pH 6. Nous avons utilisé comme étalon interne, la phénylalanine, dont la concentration en solution n'est pas affectée au cours de la réaction. Même protocole expérimental que celui utilisé dans l'hydratation du 2-aminopropanenitrile en milieu aqueux ammoniacal à pH 11,6. Conditions expérimentales : [9]₀ = 0,0305 mol L⁻¹, [H₂O₂]₀ = 0,096, 0,13 et 0,26 mol L⁻¹, [NH₄OH]₀ = 3,7, 4,2, 6 et 9 mol L⁻¹, T = 8, 15, 20 et 40 °C. Des prélèvement de 50 μ L sont effectués de façon régulière. Chaque prélèvement, placé dans 5 mL d'éluant, est analysé par HPLC. Les temps de rétention des différentes espèces sont respectivement à un débit de 0,8 mL/min et une pression de 160 atm : t_R (**9**) = 19,2 min, t_R (**112**) = 4,74 min, t_R (**11**) = 5,6 min, t_R (**10**) = 3,96 min, t_R (phénylalanine) = 8,74 min, t_R (méthionine) = 4,45 min, t_R (sulfoxyde de méthionine) = 3,7 min.

Protocole des cinétiques d'hydratation du sulfoxyde du 1-amino-4-(méthylthio)butanenitrile **12** en présence d'eau oxygénée et en milieu ammoniacal

Le protocole expérimental est analogue à celui utilisé dans l'étude cinétique de l' α -aminonitrile **1**. L'avancement de la réaction est suivi par la mesure du dégagement d'oxygène par la méthode volumétrique. Conditions expérimentales : [12]₀ = 0,030 mol L⁻¹, [H₂O₂]₀ = 0,096 mol L⁻¹, [NH₄OH] = 3,78 mol L⁻¹, T = 20 °C.

- Hydratation de l' α -aminodinitrile **16b**

(1-[(1-cyano-2-méthylpropyl)amino]-4-tert-butylcyclohexane-1-carbonitrile ($R, R' = tBu-C_5H_9-$, $R'' = iPr$) et du (2-[(1-cyano-1-méthyléthyl)amino]-3-méthylbutanenitrile **16a** ($R = R' = CH_3-$, $R'' = iPr$)

2 mL d'une solution de méthanol contenant $9,85 \cdot 10^{-4}$ mol de **16b** ($R, R' = tBu-C_5H_9-$, $R'' = iPr$) sont ajoutés à 20 mL d'une solution d'ammoniaque 10 N contenant $1,92 \cdot 10^{-3}$ mol d'eau oxygénée. La réaction est suivie par CCM (éluant CHCl₃/CH₃OH/NH₃ 12/8/1). Le mélange NH₃/CH₃OH est distillé sous pression réduite, la phase aqueuse résiduelle est lyophilisée et chromatographiée sur silice (éluant CHCl₃/CH₃OH/NH₃). Rdt en valinamide **18** : 60 %.

16a ($R, R' = CH_3-$, $R'' = iPr$) : Même protocole expérimental. Rdt en valinamide **18** : 10 %.

Protocole des cinétiques d'hydratation des nitriles et des 2-aminopropanenitriles N-substitués **23**, **24**, **25**, **26** (0,05 mol L⁻¹) en présence d'eau oxygénée (0,216 mol L⁻¹) à pH 11,6 et à 25 °C

Le protocole expérimental est analogue à celui utilisé dans l'étude cinétique du 2-aminopropanenitrile. Toutefois, en raison de la faible solubilité de certains substrats en milieu aqueux, les nitriles sont préalablement dissous dans 2 mL de CH₃OH au lieu de 2 mL d'eau.

Détermination des paramètres de Taft

Les valeurs de σ^* et E_S utilisées dans les relations extra-thermodynamiques sont tirées de Taft [22] ou calculées à

partir des $\sigma(I)$ données par Charlton [31]. Pour les substituants non disponibles dans la littérature, les corrections suivantes ont été réalisées : remplacement d'un H par un CH₃, $\Delta\sigma^* = -0,1$, remplacement d'un H par un NH₂, $\Delta\sigma^* = +0,49$, $\sigma^*(CH_2R) = \sigma^*(R)/2,8$, $\sigma(I) = \sigma^*/6,23$.

Références

- 1 a) Thompson LA, Knowles CJ, Linton EA, Wyatt JM, *Chemistry in Britain* (1988) September, 900-902
b) Macadam AM, Knowles CJ, *Biochem Lett* (1985) 7(12), 865-870
c) Fradet H, *Thèse de troisième cycle : Remarque sur la nitrile hydratase de *Brevibacterium SP**, Université Montpellier II (1984)
- 2 Arnaud A, Galzy P, Jallageas J, *Bull Soc Chim Fr* (1980) 2, 87
- 3 Fukuda Y, Fukui H, Harada T, Izumi Y, *J Ferment Technol* (1971) 49, 1011-1016
- 4 Linton EA, Knowles CJ, *J Gen Microbiol* (1986) 132, 1493
- 5 a) Ansano Y, Yanesa T, Tani Y, Yamata H, *Agric Biol Chem* (1982) 46, 1183-1189
b) Ikehata O, Nishiyamo M, Horinouchi S, Beppu T, *Eur J Biochem* (1989) 181, 563-570
c) Tani Y, Kurihara M, Nishise H, *Agric Biol Chem* (1989) 53(12), 3151-3158
- 6 a) Nagasamo T, Yamada Y, *Biochem Biophys Res Commun* (1987) 147 (2), 701-708
b) Sugiura Y, Kuwahara J, Nagasama T, Yamada H, *Biochem Biophys Res Commun* (1988) 154 (2), 522-528
- 7 Duine JA, Jongejan JA, *Vitamins and Hormones* (1989) 45, 223
- 8 Commeyras A, Taillades J, Mion L, Pascal R, Lasperas M, Rousset A, *Brevet Européen n° 7636520* (1976) et n° 30699 (1977) ANVAR
- 9 Taillades J, Garrel L, Guillen F, Collet H, Commeyras A, *Bull Soc Chim Fr* (1995) 132, 119-127, *Reactive Polymer* (1995) 24, 261-269. Taillades J, Garrel L, Guillen F, Commeyras A, *C R Acad Sci Paris* (1995) t 320 série II b, 545-550
- 10 Nagasawaka T, Yamada H, *Enzymes Dependent on Pyridoxal Phosphate and Other Carbonyl Compound as Cofactors, Chap XII : Conversion of Nitriles into Useful Amides by Nitrile Hydratase Ferric-Carbonyl Enzyme*, Ed by Fukui T, Kagamiyama, Soda K, Wada H, Pergamon, Oxford, (1991)
- 11 a) Radziszewski B, *Ber* (1884) 17, 1289
b) Wiberg KB, *J Am Chem Soc* (1953) 75, 3961-3965
- 12 Itoh S, Ohshiro Y, Agawa T, *Bull Chem Soc Jpn* (1986) 59, 1911-1914
- 13 Duine JA, Jongejan AJ, *Ann Rev Biochem* (1989) 58, 403-426
- 14 Pascal R, Taillades J, Commeyras A, *Tetrahedron* (1978) 34, 2275-2281
- 15 Pascal R, Taillades J, Commeyras A, *Tetrahedron* (1980) 36, 2999-3008
- 16 Hawkins EGE, *J Chem Soc (C)* (1969) 2678-2681
- 17 Van Trump JE, *PhD Thesis*, University of California, San Diego (1975)
- 18 Mc Isaac JE, Ball RE, Berhrman EJ, *J Org Chem* (1971) 36 (20), 3048-3051
- 19 Schirmann JP, Delavarenne SY, *Hydrogen Peroxide in Organic Chemistry*, Edition et Documentation Industrielle, Paris (1979)
- 20 Chalis BC, Butler AR, *The Chemistry of Amino Group*, Ed S Patai, Interscience, Wiley, New York, 1968, Chap 6, p 321
- 21 Payne GB, *J Org Chem* (1961) 26, 668-670
- 22 Taft RW, *Steric Effects In Organic Chemistry*, Ed MS Newman, Wiley, New York, 1956, chap 13
- 23 Taillades J, Commeyras A, *Tetrahedron* (1974) 1, 127
- 24 Bousquet C, Tadros Z, Tonnel J, Mion L, Taillades J, *Bull Soc Chim Fr* (1993) 130, 513-520
- 25 Mc Isaac JE, Subbaraman LR, Mulhausen HA, Berhrman EJ, *J Org Chem* (1972) 57 (7), 1037-1041
- 26 Wiberg KB, *J Am Chem Soc* (1955) 77, 2519-2522
- 27 Taillades J, Lagriffoul PH, Tadros Z, Commeyras A, *J Chem Soc Perkin 2* (1992) 1279-1285
- 28 Pascal R, Taillades J, Commeyras A, *Bull Soc Chim Fr* (1978) 3-4, 177-184
- 29 Breslow R, Fairweather R, Keana J, *J Am Chem Soc* (1967) 89, 2135. Barnard PFD, *J Chem Soc (A)* (1969), 2140. Pinnel D, Wrigth GB, Jordan RB, *J Am Chem Soc* (1972) 94, 6104. Bennet MA, Oshida TY, *J Am Chem Soc* (1973) 95, 3030. Buckingham DA, Keene FR, Sargeson AM, *J Am Chem Soc* (1973) 95, 5649. Buckingham DA, Morris P, Sargeson AM, Zanella A, *Inorg Chem* (1977) 16, 1910
- 30 *Houben Weyl Bd 10/1* p 1120-1121
- 31 Charlton M, *J Org Chem* (1963) 29, 1222-1227