

SYSTEMES DE STRECKER ET APPARENTES—X

DECOMPOSITION ET HYDRATATION EN MILIEU AQUEUX BASIQUE DES α -AMINONITRILES SECONDAIRES. PROCESSUS D'HYDRATATION AUTOCATALYTIQUE ET CATALYSE PAR L'ACETONE

R. PASCAL,^a J. TAILLADES et A. COMMEYRAS*

ERA No. 555 Intermédiaires réactionnels et mécanismes de réaction, Université des Sciences et Techniques du Languedoc, Place E. Bataillon, 34060 Montpellier Cédex, France

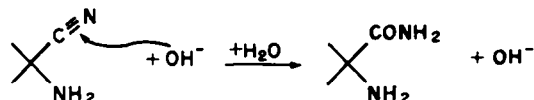
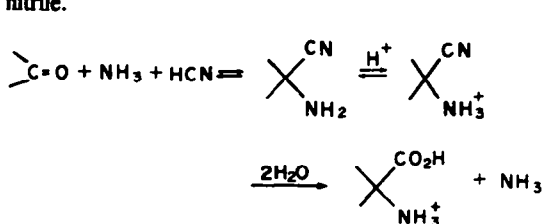
(Received in France 6 October 1977; Received in the UK for publication 3 January 1978)

Résumé—Une étude cinétique de la réaction d'hydratation spontanée de l' α -aminopropionitrile a conduit à la mise en évidence d'un processus autocatalytique prépondérant et dû à l'intervention de l'acétaldéhyde provenant d'une décomposition partielle de l' α -aminopropionitrile. L'acétone, bien que moins réactive, peut remplacer l'acétaldéhyde et permet une meilleure sélectivité. L'addition de l'acétone sur l' α -aminopropionitrile dans une première étape d'ordre 1 par rapport à chacune des concentrations en OH^- , acétone et nitrile, conduit à l' α -isopropylidène-aminopropionamide qui est ensuite hydrolysé en amide et acétone selon une loi de vitesse indépendante du pH en milieu basique. Le mécanisme proposé pour la première étape consiste, après addition de l'acétone sur l' α -aminonitrile, en une cyclisation au niveau d'un α -aminoalcoolate suivie de l'ouverture rapide du cycle imino-5 oxazolidine conduisant à l' α -isopropylidène aminopropionamide.

Abstract—A predominant autocatalytic process is demonstrated in the kinetic study of the spontaneous hydration reaction of α -amino-propionitrile; this process involves the acetaldehyde which is formed from a partial decomposition of the α -aminopropionitrile. It is possible to replace acetaldehyde by acetone which allows a better selectivity, although it is less reactive. In these conditions the first step leads to α -isopropyliden-aminopropionamide, and follows the rate equation $v = k_1[\text{OH}^-][\text{acetone}][\text{nitrile}]$. A mechanism is proposed for that first step: the addition of acetone to α -amino-propionitrile leads, by cyclisation of an α -aminoalcoolate intermediate, to a 5-imino oxazolidine ring type, which is opened, in a fast step, in the α -isopropyliden aminopropionamide. The hydrolysis of the later compound in α -aminopropionamide and acetone follows a rate law independent of pH in basic medium.

La synthèse en milieu aqueux des acides α -aminés essentiels est, tant du point de vue économique que fondamental, d'une première importance. Nous nous sommes intéressés à cette synthèse par le biais de la réaction de Strecker,¹ ou plutôt par l'utilisation d'un système réactionnel plus général: composé carbonylé, amine, acide cyanhydrique. Dans ce processus, l'intermédiaire essentiel est l' α -aminonitrile dont nous avons pu décrire sans ambiguïté les conditions de formation² et de stabilité.^{3,4} Cependant, l'étape clef de cette réaction reste l'hydrolyse du nitrile α -aminé généralement effectuée avec des rendements de l'ordre de 70 à 80%⁵ en milieu acide concentré afin d'éviter la décomposition du nitrile.

que l' α -aminopropionitrile (du moins à des concentrations voisines de 0.1 M) ne subissait apparemment pas de réaction de décomposition appréciable mais préférentiellement une réaction d'hydratation approximativement du premier ordre par rapport à chacune des concentrations en α -aminonitrile et ion OH^- , avec une constante de vitesse relativement élevée de $14 \text{ mn}^{-1} \text{ l mole}^{-1}$ à 34°C . Ces résultats expérimentaux nous avaient donc conduits à penser que l' α -aminopropionitrile subissait une hydratation classique⁷ par attaque lente de OH^- sur le nitrile assistée néanmoins par la présence du groupement α -aminé:



La recherche de conditions relativement douces et sélectives d'hydrolyse et d'abord d'hydratation des α -aminonitriles nous a amené à étudier le comportement de ces composés en milieu faiblement basique (pH 11-12). Nous avons ainsi pu montrer dans un travail préalable⁶

Il semble cependant que cette première interprétation doit être revue sur la base des nouveaux résultats que nous avons obtenus⁸ sur l'hydratation de l' α -aminoisobutyronitrile **1a**. En effet, cet α -aminonitrile tertiaire, que nous avons choisi comme modèle dans ce système réactionnel, subit préférentiellement une réaction de décomposition conduisant à l'acétone, l'ammoniaque et à l'ion cyanure, (éqn 1), mais aussi une réaction d'hydratation du nitrile catalysée par l'acétone conduisant à l' α -aminoisobutyramide **5a** (éqn 2). Cette dernière réaction, totalement différente d'une hydratation classique du nitrile, implique préalablement la condensation du

*Ce mémoire constitue une partie de la thèse de doctorat es Sciences de R. Pascal.

groupement α -aminé sur l'acétone puis, à partir de l' α -aminoalcool 2a obtenu, une cyclisation intramoléculaire permettant l'ouverture de la triple liaison CN.

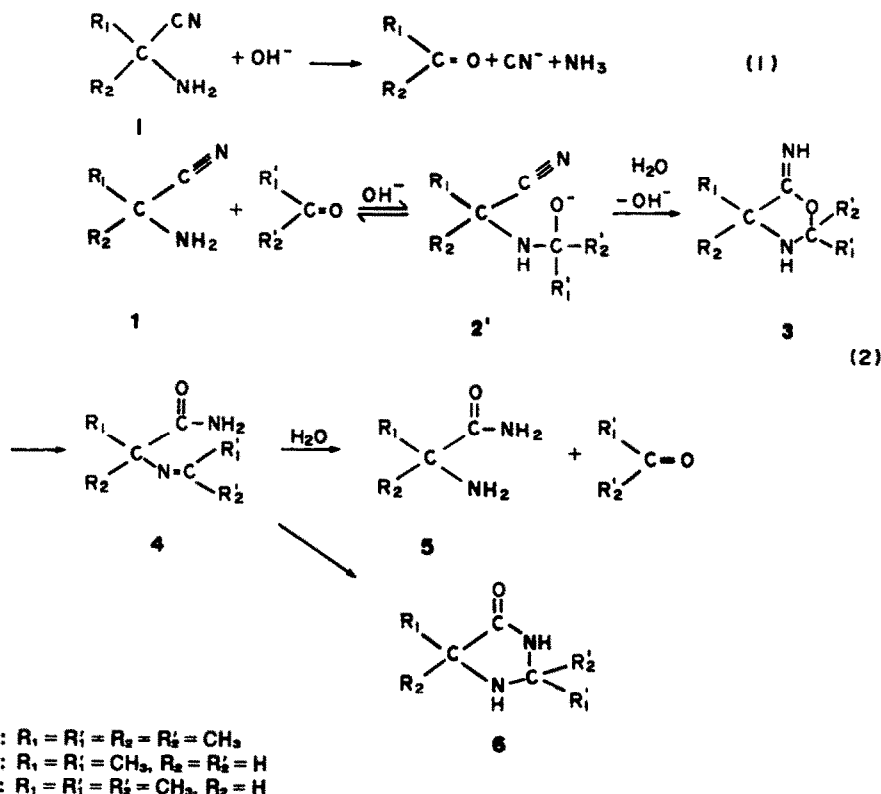
Ce mécanisme a été en particulier analysé sur la base des travaux de Davis et Levy⁹ qui avaient déjà mis en évidence en milieu anhydre l'existence d'une interaction entre α -aminonitriles et acétone conduisant à un composé identifié par ces auteurs comme étant l'imino-5 oxazolidine 3 ou la cétimine 4.

constante

$$k_{\text{exp}} = k_D \frac{K_A}{[H^+] + K_A} \quad (1)$$

d'acidité de $(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CN})\text{NH}_3^+$ et k_D la constante de vitesse de la réaction en milieu basique.

La transposition de ce résultat à l' α -aminopropionitrile 1b permet (Tableau A) de déterminer sa constante de

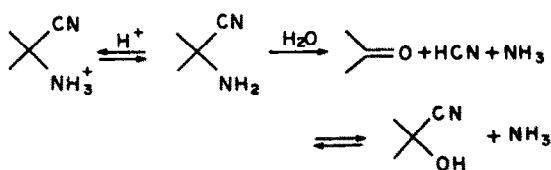


Dans ce mémoire nous nous sommes attachés à étendre le processus d'hydratation catalytique de l' α -aminoisobutyronitrile particulièrement efficace et sélectif, au précurseur de l'alanine: l' α -aminopropionitrile 1b qui, comme nous l'avons souligné présente dans le milieu réactionnel un comportement à première vue différent de celui des α -aminonitriles tertiaires dérivés des cétones.

Comportement de l' α -aminopropionitrile en solution aqueuse basique

La généralisation aux α -aminonitriles secondaires du processus catalytique d'hydratation nous a paru impliquer dans un premier temps l'étude de la réaction de décomposition de l' α -aminopropionitrile et plus particulièrement de la vitesse de formation dans le milieu de l'acétaldéhyde, catalyseur éventuel de la réaction d'hydratation.

(1) *Réaction de décomposition.* L'étude cinétique de cette réaction difficilement réalisable en milieu basique où la réaction d'hydratation est prépondérante a pu cependant être effectuée en milieu neutre ou acide. En effet, une étude cinétique de la décomposition de l' α -aminoisobutyronitrile¹⁰ 1a avait montré que la constante de vitesse expérimentale k_{exp} de cette réaction, du premier ordre par rapport à la concentration en α -aminonitrile est donnée par la relation 1 dans laquelle K_A est la



vitesse de décomposition k_D (égale à $2,2 \times 10^{-2} \text{ mn}^{-1}$ à 49°C) ainsi que les paramètres d'activation de la réaction (Tableau B). Le mécanisme proposé pour cette réaction fait intervenir dans l'étape lente de rupture de la liaison

Tableau A. Valeurs de la constante de vitesse expérimentale de décomposition de l' α -aminopropionitrile k_{exp} , mesurée à 49°C en fonction du pH du milieu réactionnel. Les valeurs de la constante de vitesse k_D ont été obtenues à partir de la relation 1 dans laquelle la valeur de K_A est prise égale à 5×10^{-5} . La valeur moyenne retenue pour k_D est de $2,2 \times 10^{-2} \text{ mn}^{-1}$

pH	k_{exp} ($\text{mn}^{-1} \times 10^{-2}$)	k_D ($\text{mn}^{-1} \times 10^{-2}$)
4.5	1.1	1.8
4.7	1.7	2.4
†	2.3	2.3

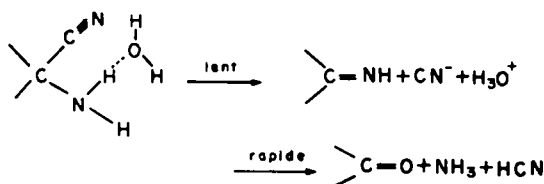
† Cinétique effectuée en milieu neutre non tamponné.

Tableau B. Valeurs des constantes de vitesse k_D et des paramètres d'activation de la réaction de décomposition des α -amino, α -méthylamino isobutyronitriles ainsi que de l' α -aminopropionitrile

	$k_{D_{298K}}$ mn^{-1}	ΔG_{298K}^\ddagger Kcal mole^{-1}	ΔH^\ddagger	ΔS^\ddagger ue
$(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CN})\text{NH}_2^\dagger$	1.08×10^{-1}	22	20	-4
$(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CN})\text{NHCH}_3^\dagger$	2.4	19.5	19	0
$(\text{CH}_3)\text{HC}(\text{CN})\text{NH}_2$	3.3×10^{-1}	24.5	23	-5

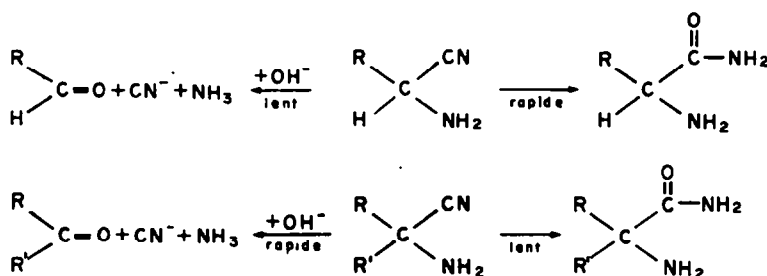
† Valeurs déterminées par J. Taillades et A. Commeyras.¹⁰

C-CN une double assistance: électrophile par une molécule d'eau et anchimérique par le doublet libre de l'amine:



La plus grande réactivité de l' α -aminoisobutyronitrile ($k_D = 0.108 \text{ mn}^{-1}$ à 34°C) par rapport à l' α -aminopropionitrile ($k_D = 3.3 \times 10^{-1} \text{ mn}^{-1}$ à 34°C) est certainement liée à la substitution par un groupement méthyle qui facilite la coupure de la liaison C-C≡N par effet inductif. Cette différence de réactivité se retrouve d'ailleurs, de façon parallèle, dans la réaction de décomposition des cyanhydrines de l'acétone et de l'acétaldéhyde.¹¹

(2) Réaction d'hydratation de l' α -aminopropionitrile. Les résultats que nous venons d'exposer permettent en grande partie de comprendre la différence de comportement entre les α -aminonitriles secondaires et tertiaires:



Dans le cas des α -aminonitriles tertiaires la réaction de décomposition est prépondérante et l'influence de l'acétone en concentration finie, sur la réaction d'hydratation a pu être clairement analysée.⁸ Par contre, pour les α -aminonitriles secondaires, la concentration de l'aldéhyde dans le milieu est extrêmement faible et son influence sur la réaction prépondérante d'hydratation est beaucoup plus difficile à apprécier. En effet, la cinétique de disparition de l' α -aminopropionitrile 1b en milieu basique est relativement complexe (Fig. 1) et ne peut en

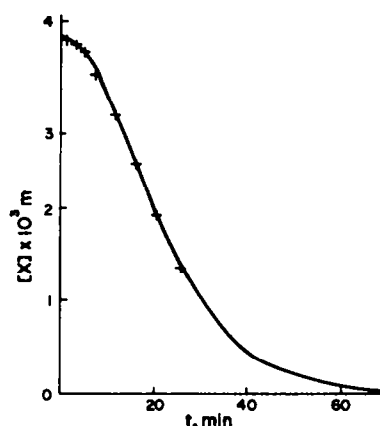
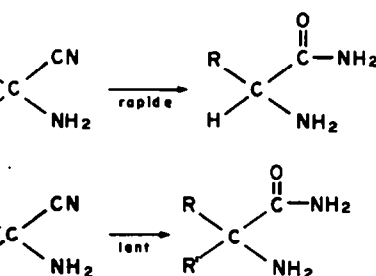


Fig. 1. Cinétique de disparition de l' α -aminopropionitrile à 34°C et dans une solution de potasse $0.09\% \text{ mole l}^{-1}$.

conséquence correspondre à un simple processus d'attaque de OH^- sur le groupement nitrile.

On peut observer de plus, dès le début de la réaction, un temps d'induction d'autant plus important que la concentration en substrat est faible. Cette observation associée aux résultats précédents, nous a paru démontrer la nécessaire formation d'acétaldéhyde dans le milieu avant que la réaction d'hydratation du nitrile puisse avoir lieu. Cette dernière hypothèse est confirmée par le fait que l'introduction préalable d'aldéhyde dans le milieu, non seulement permet d'éliminer le temps d'induction, mais aussi conduit à des produits secondaires et en particulier à la diméthyl-2,5 imidazolidinone-4 6b. Selon le processus réactionnel décrit dans l'introduction (éqn 2), la formation de la diméthyl-2,5 imidazolidinone-4 6b implique préalablement la formation d' α -éthylidène aminopropionamide 4b résultant de la condensation de l' α -aminopropionitrile sur l'acétaldéhyde et dont l'hydrolyse, au cours d'un processus réversible, conduit à l' α -aminopropionamide 5b.



Ainsi l'activité catalytique de l'acétaldéhyde, même à l'état de traces, semble certaine dans le processus d'ouverture de la triple liaison C≡N de l' α -aminopropionitrile; elle est même surement plus efficace que ne l'est l'acétone dans le processus d'hydratation de l' α -aminoisobutyronitrile.

Cependant la réactivité très importante de l'acétaldéhyde dans le milieu est probablement responsable de la faible sélectivité de cette réaction. En effet, la réaction d'hydratation "spontanée" des α -aminonitriles en milieu basique n'est pas quantitative. Cette non quantitativité pourrait être due à plusieurs facteurs:

—l'acétaldéhyde catalyseur peut se dégrader en milieu basique par aldolisation et crotonisation,

—contrairement à ce qui se passe pour le système

⁸ On appelle réaction d'hydratation "spontanée" de l' α -aminonitrile, la réaction effectuée sans addition préalable de composé carbonyle et donc catalysée uniquement par le composé carbonyle provenant de la décomposition de l' α -aminonitrile.

cétonique, les intermédiaires réactionnels envisagés ne conduisent pas à la régénération totale de l'aldéhyde qui dans les conditions expérimentales utilisées reste en partie bloqué sous forme de diméthyl-2,5 imidazolidinone-4 6b.

Il nous a semblé pouvoir arriver à un processus d'hydratation plus sélectif en utilisant une espèce catalytique moins réactive que l'acétaldéhyde. L'acétone qui pourrait conduire à des intermédiaires réactionnels plus labiles nous a paru remplir cette condition.

Hydratation de l' α -aminopropionitrile catalysée par l'acétone. En présence d'acétone et de potasse, l' α -aminopropionitrile 1b conduit effectivement à l' α -aminopropionamide 5b avec un rendement pratiquement quantitatif¹² et dans ces conditions l'hydratation de l' α -aminopropionitrile devient plus rapide que l'hydratation spontanée qui a alors globalement une faible importance. En effet, la cinétique de disparition du nitrile devient alors du premier ordre par rapport à la concentration en substrat avec une constante de vitesse expérimentale k' .

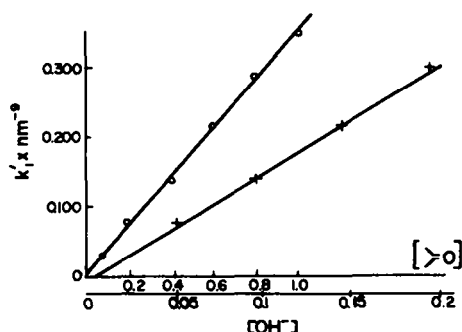


Fig. 2. Variation de la constante expérimentale de vitesse de disparition de l' α -aminopropionitrile à 34°C. —en fonction de la concentration en acétone, (C=O) pour $[\text{OH}^-] = 0.096 \text{ N}$ (O);

—en fonction de la concentration en ion OH^- , pour $(\text{C=O}) = 0.400 \text{ mole l}^{-1}(+)$. Les valeurs des pentes de ces droites ($0.344 \text{ l mole}^{-1} \text{ mn}^{-1}$ dans le premier cas et $1.52 \text{ l mole}^{-1} \text{ mn}^{-1}$ dans le second) sont cohérentes aux erreurs expérimentales près avec la relation $k' = 3.6 (\text{OH}^-)(\text{C=O})$.

L'étude plus précise de l'influence des concentrations en acétone (C=O) et en ion hydroxyde (OH^-) (Fig. 2), montre que cette constante peut être exprimée par la relation 2 dans laquelle k_H représente la constante de vitesse

$$k' = k_H (\text{OH}^-) (\text{C=O}) \quad (2)$$

de la réaction d'hydratation de l' α -aminopropionitrile catalysée par l'acétone et dont la valeur est donnée dans le Tableau C.

L'observation directe dans le milieu réactionnel du système α -aminopropionitrile-acétone en solution aqueuse basique, à 280 nm en UV permet de noter une diminution rapide de la concentration en acétone au début de la réaction, puis plus lentement le retour à la concentration initiale. Un tel comportement dans le cours de la réaction d'hydratation dénote la formation

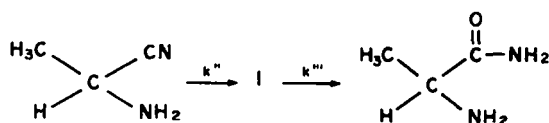
Tableau C. Valeurs des constantes de vitesse k_H mesurée en fonction de la température

t (°C)	k_H ($\text{l}^2 \text{ mole}^{-2} \text{ mn}^{-1}$)
15.0	2.50
20.0	2.62
25.0	2.98
34.0	3.62

rapide d'un intermédiaire résultant de la condensation de l'acétone sur l' α -aminopropionitrile puis, à partir de cet intermédiaire, la régénération de l'acétone et la formation concomitante de l' α -aminoamide.

Pour étudier quantitativement cette réaction, nous avons utilisé la technique dite du "stopped flow", qui consiste à réaliser très rapidement un mélange homogène de deux solutions contenant l'une, l' α -aminopropionitrile stabilisé en milieu acide et l'autre, l'acétone en milieu basique; cette technique permet de suivre en ultraviolet l'évolution de la concentration en acétone, c'est-à-dire la formation rapide puis la disparition de l'intermédiaire (Fig. 3).

Les courbes cinétiques ainsi obtenues ont été traitées analytiquement selon le modèle de deux réactions consécutives du premier ordre.



La concentration en intermédiaire [I] est alors donné par la relation 3 dans laquelle k' et k'' représentent

$$(\text{I}) = (\text{X})_0 \frac{k'}{k'' - k'} (e^{-k''t} - e^{-k't}) \quad (3)$$

respectivement les constantes de vitesse de formation et de décomposition de l'intermédiaire et $(\text{X})_0$ la concentration initiale en α -aminopropionitrile. Cette relation nous a permis de déterminer les valeurs de k' et k'' pour différentes concentrations en acétone et ion hydroxyde (Tableau D).

D'après ces résultats, il apparaît que la constante de vitesse de décomposition k'' de l'intermédiaire est aux erreurs expérimentales près indépendante des concentrations en ion OH^- et acétone. De plus, l'analyse de la variation de k' montre que la rapport $k'/(\text{C=O})(\text{OH}^-)$

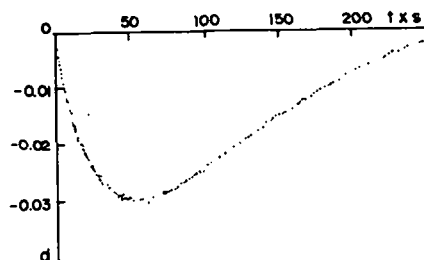


Fig. 3. Evolution de la variation de densité optique mesurée entre 290 et 310 nm dans une solution de potasse 0.6 N acétone 0.2 M et d' α -aminopropionitrile (0.072 M) à 34°C. La variation correspond à la disparition de l'acétone due à la formation d' α -isopropylidène aminopropionamide.

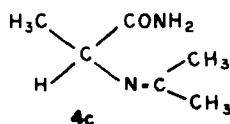
Tableau D. Valeurs des constantes de vitesse k' , k'' ainsi que du rapport $k'/(\text{>C=O})(\text{OH}^-)$ mesurés à 34°C pour différentes valeurs des concentrations en acétone (>C=O) et ion hydroxyde (OH^-)

(OH^-) (mole l ⁻¹)	(>C=O) (mole l ⁻¹)	k' (mn ⁻¹)	k'' (mn ⁻¹)	$k'/(\text{>C=O})(\text{OH}^-)$
0.15	0.4	0.225	2.55	3.75
0.2	0.2	0.15	2.5	3.75
0.4	0.2	0.4	2.6	5.0
0.4	0.4	0.51	2.35	3.1
0.6	0.2	0.45	2.5	3.75
0.6	0.4	0.7	2.3	2.9
0.7	0.4	1.05	2.3	3.6
0.8	0.2	0.65	2.5	4.1
0.8	0.4	1.2	2.8	3.75

dans ces conditions une valeur raisonnablement constante et proche de la valeur déterminée précédemment pour la constante de vitesse d'hydratation de l' α -aminopropionitrile catalysée par l'acétone k_H . Ce résultat exprime clairement que l'intermédiaire observé résulte bien de l'addition de l'acétone sur l' α -aminopropionitrile.

Nature de l'intermédiaire. Pour identifier cet intermédiaire, nous avons effectué la réaction à des concentrations plus élevées en acétone, ion hydroxyde et α -aminopropionitrile (environ 1 M); on observe dans ces conditions en RMN l'apparition rapide d'une espèce caractérisée par quatre signaux d'intensités relatives 1, 1, 2 et 2 de déplacement chimique respectivement 0.02, 0.12, 0.70 et 0.83 ppm par rapport au tertio-butanol pris comme référence interne. Un tel phénomène avait déjà été mis en évidence à partir de l' α -aminoisobutyronitrile⁸ **1a** dans des conditions très voisines, le composé intermédiaire ayant été identifié comme l' α -isopropylidène aminoisobutyramide **4a**.

Le produit obtenu dans le cas de l' α -aminopropionitrile a une réactivité chimique et des propriétés physiques tout à fait analogues, ce qui nous permet de lui attribuer la structure de l' α -isopropylidène aminopropionamide **4c**.



Ce produit a pu être isolé cristallisé à partir du mélange réactionnel α -aminopropionitrile, acétone et éthylate de sodium selon la technique décrite par Davis et Levy⁹ pour la préparation de l'imino-5 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidine à partir de l' α -amino α -phényl-acétonitrile. Nous avons déterminé sa vitesse d'hydrolyse en α -aminopropionamide **5b** et acétone, par observation directe du milieu réactionnel en ultraviolet après dissolution de l' α -isopropylidène aminopropionamide en solution aqueuse basique. Les mesures effectuées à faible température (4.5°C) montrent que la réaction suit une cinétique du premier ordre et que la constante de vitesse k'' de cette réaction ne varie pas en milieu très basique, on constate cependant un accroissement notable de k'' à des pH plus faibles (Tableau E).

Nous avons déterminé par extrapolation la valeur de

Tableau E. Effet du pH et de la température sur la constante de vitesse k'' d'hydrolyse de l' α -isopropylidène aminopropionamide en solution aqueuse

t(°C)	pH	k''
4.5	13.7	0.19
4.5	12.0	0.18
4.5	9.6	0.57
10.0	12.0	0.29
15.0	12.0	0.48
20.0	12.0	0.73

cette constante k'' à 34°C ($2.3 \pm 0.1 \text{ mn}^{-1}$). Elle est très proche de celle déterminée précédemment en observant la formation et la décomposition de cet intermédiaire dans le milieu réactionnel même.

En milieu basique, l'indépendance de k'' en fonction du pH est un phénomène général pour l'hydrolyse des imines. Il est en effet connu^{13,14} que dans ces conditions la constante de vitesse correspondante ne varie pas en fonction du pH du milieu réactionnel car elle résulte de l'attaque de OH^- sur l'imine protonée. Cependant à des pH inférieurs une plus grande proportion de l'imine est sous forme acide et la vitesse de la réaction augmente car l'attaque de H_2O devient possible dans ces conditions.

L'ensemble de ces observations confirme en conséquence que l'intermédiaire observé dans les conditions opératoires utilisées est bien l' α -isopropylidène aminopropionamide **4c**.

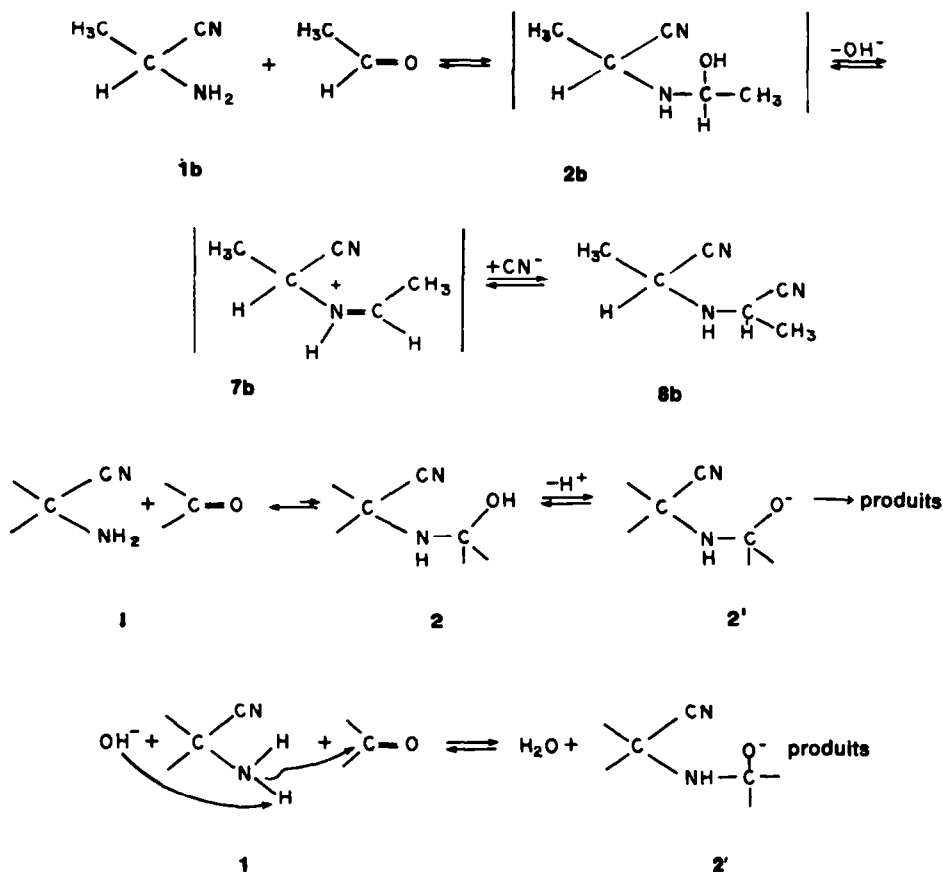
DISCUSSION

L'étude du comportement du système réactionnel acétaldéhyde, acide cyanhydrique, ammoniacque en solution aqueuse dans une zone de pH comprise entre 7 et 9,⁴ pour laquelle la stabilité de l' α -aminonitrile devient importante, montre la formation presque instantanée de cyanhydrine, aux dépens de laquelle apparaissent ensuite lentement à 35°C l' α -aminonitrile et l' α -aminodinitrile avec une vitesse du même ordre de grandeur. Le mécanisme de formation de l' α -aminodinitrile **8** implique dans une première étape, la formation d'un ion immonium **7** résultant de l'élimination de OH^- à partir de l' α -aminoalcool **2** suivie de l'attaque de l'ion cyanure. Au dessus de pH 9, où la stabilité de l' α -aminodinitrile devient plus faible, on observe dans le milieu réactionnel préférentiellement la formation d' α -aminoamide.

Les résultats cinétiques que nous avons obtenus, en particulier, le fait que la réaction d'hydratation de l' α -aminonitrile soit du premier ordre par rapport à la concentration en composé carbonylé montrent que l' α -aminoamide est formé à partir de l' α -aminoalcool **2** en équilibre rapide et défavorisé avec l' α -aminonitrile et le composé carbonylé. De plus la catalyse basique observée dans la première étape lente de la réaction semble indiquer que, dans ce processus, l'espèce réactive est l' α -aminoalcoolate **2'**.

Mais il n'est pas impossible que l'attaque de l' α -aminonitrile sur le composé carbonylé nécessite au préalable l'arrachement total ou partiel du proton de l'amine augmentant le caractère nucléophile de cette amine peu basique et permettant ainsi d'atteindre directement l' α -aminoalcoolate **2'**.

Si au niveau de l' α -aminoalcool **2** la voie classique de deshydratation, conduisant en présence de cyanure à



l' α -aminonidinitrile **8** est connue, la mise en évidence dans le milieu réactionnel (α -aminopropionitrile, acétone) de l' α -isopropylidène aminopropionamide **4c**, intermédiaire dans la formation de l'amide, permet d'envisager un processus de cyclisation intramoléculaire de l' α -aminoalcool **2** par attaque sur la triple liaison $\text{C}\equiv\text{N}$. Cette cyclisation intramoléculaire conduit à l'imino-5 oxazolidine **3** que nous n'avons pu isoler étant donné la facilité avec laquelle ce composé se réarrange en l'imine correspondante **4** de façon très analogue à ce qui se passe dans l'équilibre tautomérique oxazolidine, iminoalcool.¹⁵



L'ouverture du cycle imino-5 oxazolidine **3** qui s'effectue donc très rapidement, tant dans le cas du composé N-méthylé que non substitué, ne nécessite pas l'arrachement préalable du proton de l'amine comme cela a pu être postulé dans la formation des thiohydantoïnes à partir d' α -aminonitrile et de sulfure de carbone.¹⁶

L'intervention d'un intermédiaire cyclique dans la réaction d'hydratation de l' α -aminopropionitrile permet de rendre compte des paramètres d'activation obtenus pour la première étape de la réaction, tenant compte à la fois de la formation de l' α -aminoalcool et de sa cyclisation. En particulier l'entropie d'activation apparente, très défavorable ($\Delta S^\ddagger = -57$ ue) implique une géométrie très particulière de l'état de transition que l'on peut supposer très proche des produits, c'est-à-dire cyclique. De plus, l'importante différence de réactivité observée lors de l'hydratation de l' α -aminoisobutyronitrile **1a**

($k_H = 0.29 \text{ mn}^{-1} \text{ l}^2 \text{ mole}^{-2}$) et de l' α -aminopropionitrile **1b** ($k_H = 3.6 \text{ mn}^{-1} \text{ l}^2 \text{ mole}^{-2}$) pourrait dénoter dans le cas du système tertiaire à cause d'un encombrement stérique supplémentaire, une destabilisation de l' α -aminoalcool **2**, mais aussi une difficulté plus importante de cyclisation.

En conclusion, tant l'analyse qualitative du processus d'hydratation spontanée de l' α -aminopropionitrile démontrant l'intervention de l'acétaldéhyde au cours de cette réaction, que les résultats expérimentaux obtenus en présence d'acétone, permettent d'expliquer la facilité avec laquelle s'effectue la réaction d'hydratation des α -aminonitriles possédant au moins un hydrogène sur l'azote par rapport à celle des autres nitriles ($\Delta H^\ddagger = 3 \text{ Kcal}$, $\Delta S^\ddagger = -57$ ue). La présence du groupement amine primaire ou secondaire sur lequel vient réagir un composé carbonyle permet par un processus de catalyse intramoléculaire l'attaque de la triple liaison $\text{C}\equiv\text{N}$.

L'importante efficacité de cette catalyse peut d'ailleurs être appréciée en comparant d'une part la constante de vitesse d'hydratation en milieu basique de l' α -diméthylaminopropionitrile ($1.6 \times 10^{-3} \text{ l.mol}^{-1} \text{ mn}^{-1}$ à 32°C) pour lequel la catalyse par un composé carbonyle ne peut avoir lieu, et d'autre part la constante de vitesse du troisième ordre de l'hydratation de l' α -aminopropionitrile catalysée par l'acétone et les ions OH^- ($k_H = 3.6 \text{ l}^2 \text{ mol}^{-2} \text{ mn}^{-1}$ à 34°C). Une telle réaction de catalyse par cyclisation intramoléculaire peut être rapprochée des nombreux travaux concernant l'hydrolyse d'esters catalysée par des groupes voisins tels que des imidazoles, aldéhydes,¹⁷ etc. Cette cyclisation intramoléculaire facilitant l'hydrolyse de la fonction ester a été décrite comme pouvant servir de modèle à la catalyse enzymatique et peut être rapprochée du processus d'hydratation catalytique de la fonction nitrile que nous avons analysé, étant bien

entendu que dans ce cas la coupure de la triple liaison $C\equiv N$ nécessite au préalable la condensation du substrat, l' α -aminonitrile, sur le composé carbonylé.

PARTIE EXPERIMENTALE

Préparation de l' α -isopropylidène aminopropionamide. Il est préparé selon la méthode décrite par Davis et Levy.⁹ A un mélange d' α -aminopropionitrile (3.5 g) et d'acétone (10 ml) on ajoute goutte à goutte une solution d'éthylate de sodium (0.1 g de sodium dans 2 ml d'éthanol) jusqu'à ce qu'on observe un net échauffement de la solution. L' α -isopropylidène aminopropionamide cristallise à froid au bout d'une heure. Il est recristallisé dans le benzène-cyclohexane.

Il présente en RMN (CCl_4) un doublet $\delta = 1.23$ ppm ($J = 8$ Hz) un quadruplet $\delta = 3.85$ ppm ($J = 8$ Hz) et les deux signaux des méthyles du groupement isopropylidène $\delta = 1.92$, $\delta = 2.05$ ppm; en IR les bandes caractéristiques de l'amide $\nu_{NH} = 3515$, $\nu_c = 3390$ et $\nu_{C=O} = 1690$ cm^{-1} .

Décomposition de l' α -aminopropionitrile. La cinétique de décomposition de l' α -aminopropionitrile est relativement difficile à suivre: en milieu basique la réaction d'hydratation spontanée est largement prépondérante, en milieu neutre ou légèrement acide^{4b} cette réaction est équilibrée et de plus il existe deux équilibres compétitifs de formation de l' α -aminodinitrile et de la cyanhydrine correspondante.

Nous avons suivi la réaction en milieu neutre ou acide, en présence d'un excès de nitrate d'argent, l'acide cyanhydrique libéré est alors précipité sous forme de cyanure d'argent insoluble, ce qui permet d'éliminer la formation de cyanhydrine et d' α -aminodinitrile. La concentration en cyanure libéré peut alors être déterminée par un dosage potentiométrique de l'excès de nitrate d'argent présent dans un prélèvement de la solution par une solution titrée de NaCl.

On peut ainsi suivre, au cours de la réaction la concentration en cyanure formé par décomposition de l' α -aminonitrile; la constante de vitesse expérimentale k_{exp} de la réaction a été déterminée en effectuant une regression exponentielle sur les valeurs de $[CN^-]$ obtenues en fonction du temps.

La valeur de la constante k_{exp} a été déterminée à 49°C en présence de tampons acide acétique, acétate de sodium conduisant à différentes valeurs du pH du milieu réactionnel, ainsi qu'en absence de tampon. Dans ce dernier cas, la réaction étant effectuée à partir d' α -aminopropionitrile pur, celui-ci se trouve totalement sous forme basique et la constante de vitesse k_{exp} est égale à la constante de vitesse de décomposition de l' α -amino propionitrile k_D (éqn 1). Nous avons obtenu sa valeur à 40°C ($k_D = 6.3 \times 10^{-3} \text{ mn}^{-1}$) 49°C ($k_D = 2.2 \times 10^{-2} \text{ mn}^{-1}$) et 60°C ($6.4 \times 10^{-2} \text{ mn}^{-1}$). A 34°C la valeur déterminée par extrapolation est de $3.3 \times 10^{-3} \text{ mn}^{-1}$.

Cinétiques de disparition de l' α -aminopropionitrile en milieu basique. Nous avons suivi la disparition de l' α -aminopropionitrile lors de la réaction d'hydratation de ce composé, par une méthode de dosage. Pour cela du chlorhydrate d' α -aminopropionitrile est dissous dans des solutions de potasse et éventuellement d'acétone thermostatée à $34.0 \pm 0.1^\circ C$. On effectue alors des prélèvements tout au long de la réaction, ils sont placés dans un excès d'acide acétique (généralement le double de la quantité de potasse contenue dans le prélèvement) pour bloquer la réaction et tamponner le milieu. On rajoute alors un léger excès de nitrate d'argent, et les prélèvements sont portés à 60°C au bain-marie durant 6 h. Dans ces conditions l' α -aminopropionitrile est décomposé et l'acide cyanhydrique libéré quantitativement est précipité sous forme de cyanure d'argent insoluble. L'excès de nitrate d'argent est alors dosé comme précédemment.

L' α -aminopropionitrile même fraîchement distillé contient toujours des traces d'acétaldéhyde qui perturbe la cinétique, pour pallier cet inconvénient nous l'avons utilisé sous forme chlorhydrate.

En présence d'acétone, en concentration suffisamment élevée, la constante de vitesse de disparition de l' α -aminopropionitrile k' d'ordre apparent égal à un a été déterminée par une regression exponentielle sur les mesures de la concentration en α -aminopropionitrile en fonction du temps. Par contre, pour des concen-

trations d'acétone plus faible la réaction d'hydratation spontanée de l' α -aminopropionitrile prend une importance non négligeable, la cinétique ne suit plus le premier ordre. Cependant, la vitesse initiale pratiquement nulle de la réaction d'hydratation spontanée (Fig. 1) rend possible la détermination de k' en début de réaction.

Par ailleurs, nous avons mesuré la constante de vitesse d'hydratation de l' α -amino propionitrile catalysée par l'acétone à diverses températures (Tableau C). Les paramètres d'activation obtenus grâce à ces valeurs sont $\Delta G_{307}^\ddagger = 20$ Kcal, $\Delta H^\ddagger = 2.9$ Kcal et $\Delta S^\ddagger = -57$ ue.

Cinétiques de formation et disparition de l'intermédiaire. La cinétique est suivie en UV à l'aide d'un spectromètre Aminco DW2 équipé d'un appareillage de Stopped flow (Aminco-Morrow) et d'un dispositif d'enregistrement des données (Dasar Aminco). Cela permet de suivre la réaction presque instantanément après le mélange de deux solutions thermostatées à $34.0 \pm 0.1^\circ C$ et contenant l'une de l'acétone (de 0.2 à 0.4 mole l^{-1}) et de la potasse (de 0.4 à 1.7 N) et l'autre de l'acétone en concentration identique ainsi que l' α -aminopropionitrile (de 0.015 à 0.07 mole l^{-1}) stabilisé en milieu acide (HCl 0.1 N).

On enregistre au cours de la réaction la variation de la différence d'absorption du milieu réactionnel entre deux longueurs d'ondes (généralement 290 et 310 nm). La courbe obtenue (Fig. 3) correspond à la variation de la concentration en acétone dans le milieu due à la formation intermédiaire de l' α -isopropylidène aminopropionamide, k_c dont la concentration évolue dans le milieu selon la relation 3 et ne dépasse jamais 10% de la concentration initiale en α -aminopropionitrile (X_0) dans les conditions utilisées. La variation de la densité optique de la solution Δd peut alors être exprimée par la relation suivante:

$$\Delta d = (\epsilon_{290} - \epsilon_{310}) \frac{k''}{k'' - k'} (e^{-k't} - e^{-k't'}) \quad (4)$$

dans laquelle ϵ_{290} et ϵ_{310} représentent les valeurs du coefficient d'extinction molaire de l'acétone à 290 et 310 nm. Il est alors possible de déterminer les valeurs de k' et k'' correspondant au moindre écart entre les courbes calculées et expérimentales.

Cinétiques de décomposition de l' α -isopropylidène aminopropionamide. Le milieu réactionnel est suivi en UV et le spectre résulte de l'absorption de trois espèces l' α -isopropylidène aminopropionamide, l'acétone et l' α -aminopropionamide. La variation de densité optique de la solution correspond à une loi cinétique du premier ordre et il est possible de déterminer k'' . La valeur de cette constante de vitesse étant élevée les mesures ont été effectuées à faible température (Tableau D).

BIBLIOGRAPHIE

- ¹A. Strecker, *Ann.* 75, 27 (1850).
- ²J. Taillades et A. Commeyras, *Tetrahedron* 30, 2493 (1974).
- ³J. Taillades et A. Commeyras, *Tetrahedron* 30, 3407 (1974).
- ⁴M. Bejaud, L. Mion et A. Commeyras, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 233, (1976); *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1425, (1976).
- ⁵A. H. Cook et S. F. Cox, *J. Chem. Soc.* 2334 (1949).
- ⁶M. Bejaud, L. Mion, J. Taillades et A. Commeyras, *Tetrahedron* 31, 403 (1975).
- ⁷A. E. Remick, *Electronic interpretation of Organic Chemistry*, 2ème Edn, p. 424. Wiley, New-York (1949).
- ⁸R. Pascal, J. Taillades et A. Commeyras, *Bull. Soc. Chim. Fr.* soumis pour publication.
- ⁹A. C. Davis et A. L. Levy, *J. Chem. Soc.* 3479 (1951).
- ¹⁰J. Taillades et A. Commeyras, *Tetrahedron* 30, 127 (1974).
- ¹¹G. Schlesinger et S. L. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* 95, 3729 (1973).
- ¹²Brevet ANVAR No. 7636520, déposé le 3 décembre 1976.
- ¹³E. H. Cordes et W. P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.* 85, 2843 (1963).
- ¹⁴K. Koehler, W. Sandstrom et E. H. Cordes, *J. Am. Chem. Soc.* 86, 2413 (1964).
- ¹⁵L. W. Daasch et U. E. Hanninen, *J. Am. Chem. Soc.* 72, 3673 (1950).
- ¹⁶H. C. Carrington, *J. Chem. Soc.* 1619 (1948).
- ¹⁷M. L. Bender, J. A. Reinstein, M. S. Silver et R. Mikulak, *J. Am. Chem. Soc.* 87, 4546 (1965).