

THÈSE

PRESENTEE

A L'UNIVERSITE Pierre et Marie CURIE

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR
ES - SCIENCES PHYSIQUES

PAR

M^{lle} Nicole GOASDOUE

Sujet de la thèse: Contribution à la préparation et à l'étude des organozinciques issus d' α - bromonitriles

Soutenus le 11 02 76 **devant la commission d'examen**

M. H. NORMANT

Président

M. P. MAITTE

Examinateurs

M. P. CADIOT

M. M. GAUDEMAR

M. J.P. GUETTE

THÈSE

ST4/4050

PRESENTEE

A L'UNIVERSITE Pierre et Marie CURIE

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR
ES - SCIENCES PHYSIQUES

PAR

M^{lle} Nicole GOASDOUE

Sujet de la thèse: Contribution à la préparation et à l'étude des organozinciques issus d' α - bromonitriles

Soutenus le

devant la commission d'examen

M. H. NORMANT

Président

M. P. MAITTE

Examineurs

M. P. CADIOT

M. M. GAUDEMAR

M. J.P. GUETTE

AVANT - PROPOS

Ce travail a été effectué au laboratoire de Synthèse Organométallique sous la direction de Monsieur le Professeur M. GAUDEMAR ; je le remercie sincèrement pour m'avoir accueillie dans son laboratoire et pour les conseils judicieux qui m'ont guidée dans la réalisation de ce travail.

Je suis respectueusement reconnaissante à Monsieur le Professeur H. NORMANT, Membre de l'Institut, de m'avoir fait l'honneur de présider le jury de cette thèse.

Je remercie vivement Messieurs les Professeurs P. MAITTE, P. CADIOT et J.P. GUETTE d'avoir accepté de faire partie de la Commission d'examen.

Que ceux, parents, amis et camarades de laboratoire, qui m'ont aidée et encouragée, soient assurés de ma profonde reconnaissance.

SOMMAIRE

CONTRIBUTION A LA PREPARATION ET A L'ETUDE DES ORGANOZINCIQUES ISSUS D' α -BROMONITRILES.

| | |
|---|----|
| <u>INTRODUCTION</u> | 1 |
| - Bibliographie | 6 |
| <u>CHAPITRE I</u> - Complexes bromozinciques issus des α -bromonitriles : préparation, structure et réactivité vis-à-vis des aldéhydes, cétones et alcoylidènes malonates de diéthyle. | |
| I - Introduction | 7 |
| II - Préparation des organozinciques issus d' α -bromonitriles | 8 |
| III - Structure des complexes bromozinciques | 10 |
| IV - Réactivité des complexes bromozinciques | 14 |
| V - Stéréochimie de la réaction en fonction du solvant | 16 |
| - Partie expérimentale | 19 |
| - Bibliographie | 31 |
| <u>CHAPITRE II</u> - Condensation des organozinciques d' α -bromonitriles sur les anhydrides d'acides : synthèse de β -cétonitriles et de nitriles esters d'énols. | |
| I - Introduction | 38 |
| II - Résultats expérimentaux | 39 |
| III - Etude de quelques facteurs | 40 |
| IV - Processus de la réaction | 43 |
| - Partie expérimentale | 50 |
| - Bibliographie | 62 |
| <u>CHAPITRE III</u> - Réaction des organozinciques d' α -bromonitriles avec les nitriles : synthèse de β -cétonitriles et d'ène-aminonitriles. | |
| I - Introduction | 64 |
| II - Résultats expérimentaux | 69 |
| - β -cétonitriles | 70 |
| - ène-amino-nitriles | 71 |
| - réaction avec l' α -bromoisobutyronitrile | 75 |
| - Partie expérimentale | 78 |
| - Bibliographie | 87 |

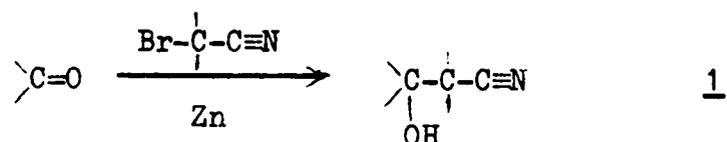
CHAPITRE IV - Réactivité des organozinciques d' α -bromonitriles vis-à-vis des bases de Schiff.

| | |
|---|-----|
| I - Introduction..... | 93 |
| II - Etude des conditions expérimentales | 94 |
| III - Discussion..... | 104 |
| IV - Stéréochimie de l'addition des organozinciques d' α -bromonitriles sur les aldimines | 107 |
| - Partie expérimentale | 114 |
| - Bibliographie | 122 |
| CONCLUSION | 127 |

INTRODUCTION

La réaction de Reformatsky, qui consistait initialement (1) à chauffer un dérivé carbonylé avec un α -bromester en présence de zinc au sein du benzène, a donné lieu à de nombreuses modifications et extensions.

N.S. VUL'FSON et Coll. (2-5) ont été apparemment les premiers à remplacer l' α -halogénoester par un α -bromonitrile. Ce dernier, opposé à un dérivé carbonylé en présence de zinc, conduit à un β -hydroxynitrile 1 selon le schéma :



Cette technique a été reprise par différents auteurs (6). Cependant, les β -hydroxynitriles 1 formés sont souvent accompagnés de produits secondaires de déshydratation.

Plus récemment, les composés 1 ont été obtenus par condensation entre divers dérivés carbonylés et des nitriles métallés en α : $\text{M}-\overset{|}{\text{C}}-\text{C}\equiv\text{N}$. Citons en particulier l'élégante méthode de préparation de 1, mise au point par H. NORMANT, T. CUVIGNY et coll. (7), alors que nous terminions ce travail : ces auteurs métallent en α les nitriles par les dialcoylamidures de lithium en milieu HMPT/benzène et préparent dans d'excellentes conditions des nitriles β -hydroxylés après condensation avec divers aldéhydes et cétones.

Une étude systématique effectuée au laboratoire à partir d' α -halogénures fonctionnels (8 et réf. citées) a montré l'intérêt que présentait la décomposition de la réaction de Reformatsky en deux étapes fondamentales (synthèse de l'organométallique puis condensation). Les organozinciques d' α -bromonitriles ne paraissant pas avoir été étudiés, nous nous sommes, dans un premier temps, intéressés à ce problème.

Nous avons constaté que les organozinciques $\text{BrZn}-\overset{|}{\text{C}}-\text{C}\equiv\text{N}$ se préparent aisément dans le tétrahydrofurane vers 20° avec de bons rendements. Ces organométalliques, qui se présentent sous forme de solutions limpides,

se prêtent bien à une étude spectrale.

Ces organozinciques pouvant exister sous plusieurs formes tautomères, nous avons essayé de déterminer, par spectrographie IR et de RMN, la nature de R dans : (RZnBr, (solvant)_n).

A la précision près des techniques utilisées, nous proposons, pour ces organométalliques, une structure C métallée



La préparation des organozinciques intermédiaires offrant une grande souplesse vis-à-vis du choix de la température de condensation sur les dérivés carbonylés, nous avons pu obtenir de nombreux β-hydroxynitriles exempts de nitriles α-β-éthyléniques.

Les aldéhydes et cétones α-éthyléniques conduisent aux β-hydroxy-

nitriles γ-éthyléniques correspondants : $R''\text{-CH=CH-}\begin{array}{c} OH \\ | \\ C \\ | \\ R'' \end{array}\text{-}\begin{array}{c} R \\ | \\ C \\ | \\ R' \end{array}\text{-C}\equiv N$; seuls la benzalacétophénone et l'organozincique issu de l'α-bromoisobutyronitrile donnent

le produit d'addition 1-4 : $N\equiv C\text{-}\begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ C \\ | \\ CH_3 \end{array}\text{-}\begin{array}{c} CH \\ | \\ C_6H_5 \end{array}\text{-CH}_2\text{-}\begin{array}{c} O \\ || \\ C \\ | \\ C_6H_5 \end{array}$. Les alcoylidènes-

malonates de diéthyle subissent uniquement l'addition conjuguée et donnent

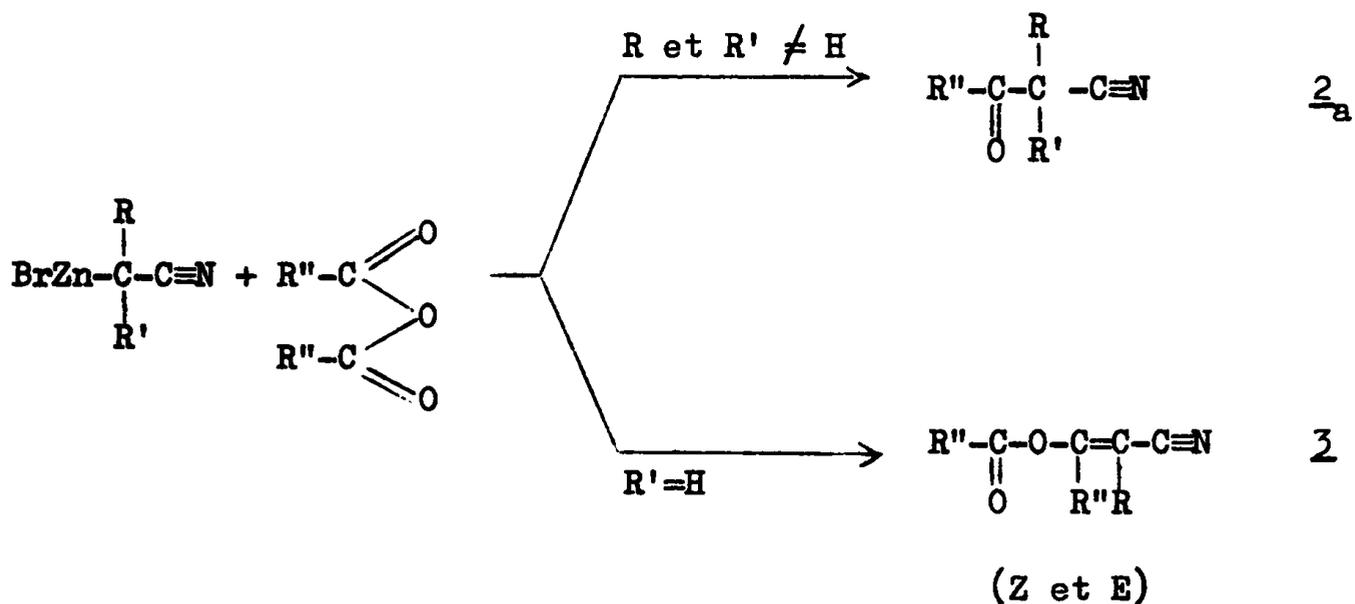
naissance à des nitriles γ-diesters : $R''\text{-CH}\text{-}\begin{array}{c} R-C-R' \\ | \\ C\equiv N \end{array}\text{-CH}\begin{array}{l} \diagup COOC_2H_5 \\ \diagdown COOC_2H_5 \end{array}$.

La synthèse de l'organozincique intermédiaire nous a permis, de plus, d'étudier l'influence du solvant sur la stéréochimie de la réaction, ce qui est difficile avec la méthode classique.

Aucun exemple de la littérature ne mentionne de condensation de nitriles métallés sur les anhydrides d'acides ; dans le cadre de la réactivité des organozinciques d'α-bromonitriles nous en avons entrepris l'étude.

Suivant la nature du bromonitrile de départ nous avons obtenu deux séries de composés :

- soit des β -cétonitriles $\underline{2}_a$ (avec l'organozincique de l' α -bromoisobutyronitrile)
- soit des nitriles esters-d'énols (Z et E) $\underline{3}$ (dans le cas des organozinciques mono ou non substitués en α du $C\equiv N$)



Une étude des différents paramètres de la réaction nous a tout d'abord permis d'améliorer le rendement, initialement faible, des esters d'énols.

Nous avons ensuite tenté d'expliquer la formation de ces produits.

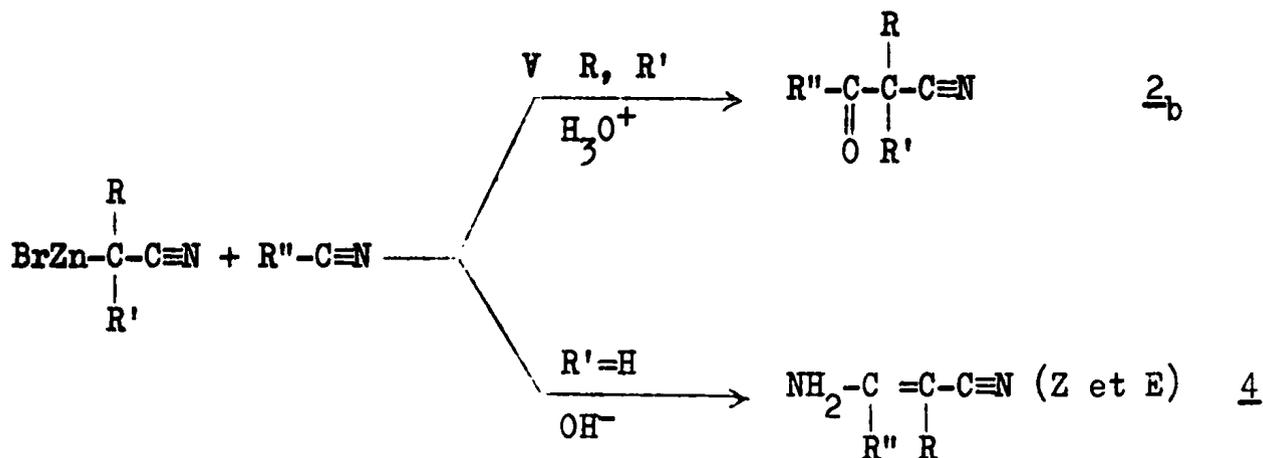
Deux processus d'attaque primaire de l'anhydride sont possibles : substitution directe ou addition-élimination avec formation d'un intermédiaire de type pseudo-acétal. Nous n'avons pas pu choisir entre ces deux possibilités mais nous démontrons l'existence de β -cétonitrile libre in situ par spectrographie IR et par voie chimique. Les nitriles esters d'énols $\underline{3}$, obtenus dans le cas où $R' = H$, proviennent vraisemblablement d'une réaction secondaire

d'acylation de l'énolate zincique $\text{R}''-\overset{\text{R}}{\underset{\text{OZnBr}}{\text{C}}}=\text{C}-\text{C}\equiv\text{N}$ formé. Différentes preuves chimiques permettent d'étayer cette hypothèse.

Dans un troisième chapitre nous avons étudié le comportement des organozinciques vis-à-vis des nitriles.

La condensation de nitriles métallés en α : $\text{M}-\overset{|}{\text{C}}-\text{C}\equiv\text{N}$, sur les esters ou sur les nitriles, est une voie d'accès aux β -cétonitriles (9-10-11). Suivant la nature du bromonitrile de départ et selon le mode d'hydrolyse nous avons, de nouveau, obtenu deux séries de composés :

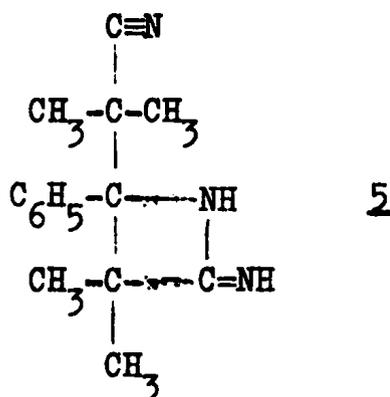
- soit des β -cétonitriles $\underline{2}_b$ (hydrolyse acide et quelque soit la nature du bromonitrile de départ)
- soit des ène-aminonitriles (Z et E) $\underline{4}$ (hydrolyse ammoniacale et bromonitriles mono-substitués en α du $-C\equiv N$)



L'addition de triéthylamine aux organozinciques préalablement préparés dans le THF permet d'obtenir les produits $\underline{2}_b$ et $\underline{4}$ avec de bons rendements.

La forme ène-amine de $\underline{4}$ a été prouvée par spectrographie IR et de RMN. Le tautomère iminonitrile correspondant $\text{R}''-\text{C}(\text{NH})=\text{CH}-\text{C}\equiv\text{N}$ n'a jamais pu être

isolé. Ceci a déjà été observé par d'autres auteurs (12-13-14). Dans le cas de la condensation entre l'organozincique issu de l' α -bromoisobutyronitrile et le benzonitrile, nous n'avons pas obtenu le β -cétonitrile attendu mais un produit complexe $\underline{5}$:



Un produit analogue avait été obtenu par KAGAN et Coll. (15) dans le cas de l'organozincique de l' α -bromoisobutyrate d'éthyle.

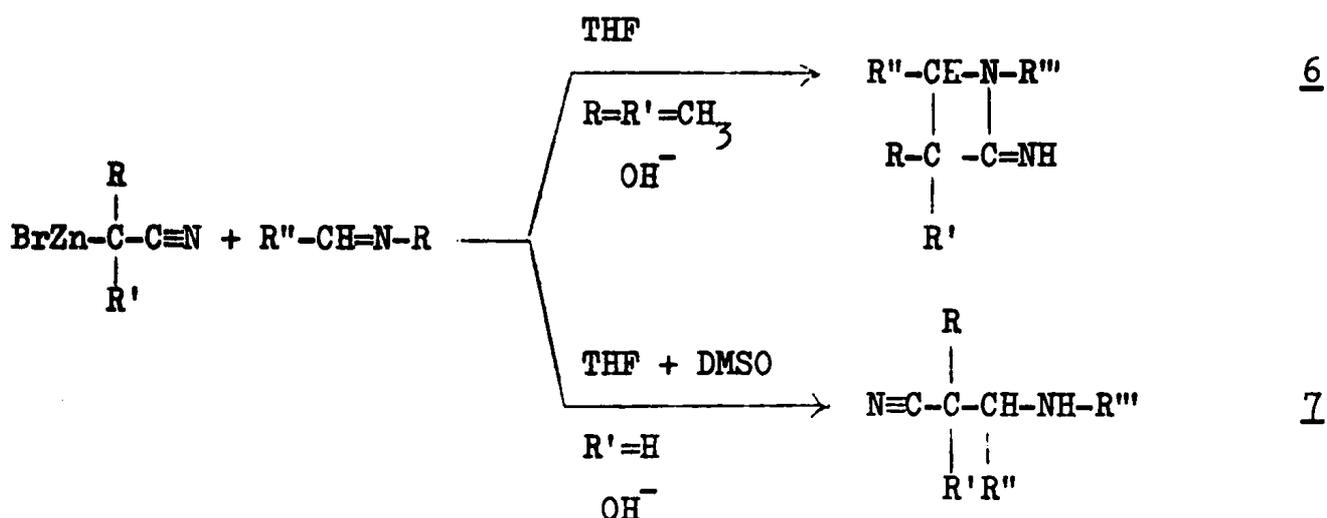
Un processus de formation de ce produit $\underline{5}$, avec cyclisation d'un intermédiaire amidure-nitrile, est avancé.

Dans un quatrième et dernier chapitre nous avons tenté de vérifier l'hypothèse précédente en opposant nos organozinciques à diverses imines.

Selon les conditions opératoires, nous avons retrouvé des résultats similaires à ceux observés avec les α -bromesters et α -bromamides (16 et réf. citées).

Selon le solvant et l'organozincique utilisés nous isolons deux types de produits :

- soit des iminoazétidines 6 (THF - isolables seulement dans le cas de l' α -bromoisobutyronitrile)
- soit des β -aminonitriles 7 (THF + DMSO - organozinciques monosubstitués en α du nitrile).



L'orientation de la réaction sous l'influence de divers paramètres est étudiée et met une fois de plus en évidence l'avantage de la méthode mise au point au laboratoire. Comme dans le cas des β -lactames (16 et réf. citées) la formation des iminoazétidines 6 peut s'expliquer par cyclisation de l'amidure nitrile intermédiaire.

CHAPITRE - I -

COMPLEXES BROMOZINCIQUES ISSUS DES α -BROMO-NITRILES : PREPARATION, STRUCTURE ET REACTIVITE VIS-A-VIS DES ALDEHYDES, CETONES ET ALCOYLIDENES MALONATES DE DIETHYLE.

I - INTRODUCTION.

Bien que la réaction de Reformatsky ait donné lieu à de très larges développements (1), seul un petit nombre d'auteurs s'est intéressé à son extension aux α -bromonitriles.

N.S. VUL'FSON et Coll. (2-5) ont utilisé la condensation d' α -bromonitriles $\begin{array}{c} \text{>C-C-C}\equiv\text{N} \\ | \quad | \\ \text{Br} \end{array}$ sur divers dérivés carbonylés en présence de zinc pour

synthétiser des β -hydroxynitriles. Récemment J. CANCEILL et J. JACQUES (6-7) ont repris cette réaction dans le but d'en étudier la stéréochimie. Enfin, quelques auteurs ont remplacé le bromacétate d'éthyle par le bromacétonitrile en tant qu'intermédiaire de synthèse de la vitamine A (8,9,10).

Dans tous les cas, les auteurs opèrent selon la technique classique, en un temps, au reflux du solvant. Les β -hydroxynitriles obtenus par cette méthode sont parfois souillés de nitrile éthylénique provenant de leur déshydratation.

Plusieurs chercheurs de notre laboratoire (11 à 25) ont déjà montré, à propos des α -bromesters, α -bromamides et α -bromosels, l'avantage que présente la décomposition de la réaction de Reformatsky en ses deux étapes fondamentales :

- synthèse de l'organozincique intermédiaire
- puis condensation sur divers réactifs.

L'intérêt que présente la synthèse de l'organométallique intermédiaire pour l'étude du mécanisme de la réaction, est largement développé dans une mise au point de M. GAUDEMAR (26) et nous renvoyons donc aux références citées dans cet article.

Dans le cas des α -bromonitriles, les organozinciques intermédiaires n'avaient pas encore été isolés et leur étude ne semblait pas avoir été

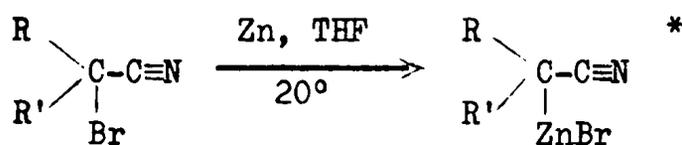
envisagée.

Notre premier objectif a donc été d'essayer de préparer ces organométalliques.

II - PREPARATION DES ORGANOZINCIQUES ISSUS D' α -BROMONITRILES.

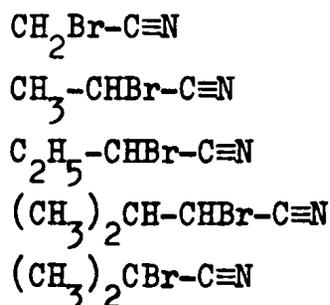
Nous avons procédé à divers essais de préparation des organométalliques en faisant varier les facteurs solvant et température. Beaucoup de ces essais sont restés négatifs.

En effet, dans l'éther le métal n'est pas attaqué ; dans le méthylal et le benzène, l'attaque est très difficile et conduit à des produits indéterminés (sans doute à la suite de l'autocondensation du réactif). Par contre, si l'on opère à 20°, au sein du tétrahydrofurane, la préparation de l'organozincique ne présente pas plus de difficulté que celle d'un magnésien classique et la réaction est pratiquement stoéchiométrique



La consommation du métal en quantité théorique et l'absence de queues de distillation après hydrolyse et traitements usuels prouvent, d'une part, que dans nos conditions opératoires la réaction de Wurtz est pratiquement inexistante, et que, d'autre part, le métallique ne réagit pas sur lui-même.

Nous avons ainsi préparé les zinciques des α -bromonitriles suivants :

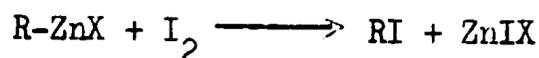


Dans le cas des premiers termes, il est assez difficile de calculer le rendement par hydrolyse du métallique, le nitrile formé ayant un point

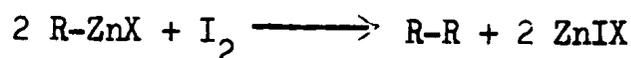
* Cette écriture ne présume en rien de la structure de l'organométallique.

d'ébullition trop proche de celui du THF.

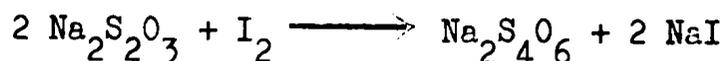
Les organozinciques cités précédemment se comportent vis-à-vis de l'iode dans le benzène comme de véritables réactifs de Grignard ; nous avons donc retenu la méthode de dosage iodométrique (27) pour évaluer le rendement en organométallique intermédiaire. Nous rappelons brièvement, ci-dessous, le principe de cette méthode :



En fait nous opérons en présence d'un excès d'iode pour éviter la réaction secondaire :



L'iode en excès est dosé par le thiosulfate de sodium



Les résultats des dosages, résumés dans le tableau I, montrent que les organozinciques se préparent avec de bons rendements, compte tenu d'une hydrolyse partielle difficile à éviter au cours des prélèvements.

TABLEAU I

| Dosages iodométriques des organozinciques | | $\begin{array}{l} R' \\ \diagdown \\ C-C\equiv N \\ \diagup \\ R \\ \\ ZnBr \end{array}$ | |
|---|-----------------------------------|--|--|
| R | R' | Rdt % en métallique | |
| H | CH ₃ | 75 | |
| H | C ₂ H ₅ | 84 | |
| H | CH(CH ₃) ₂ | 76 | |
| CH ₃ | CH ₃ | 80 | |

Les rendements sont calculés par rapport au bromonitrile mis en oeuvre.

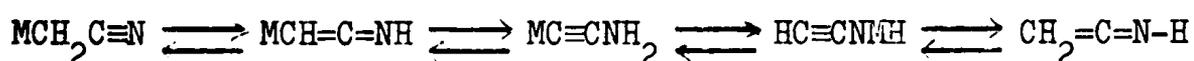
III - STRUCTURE DES COMPLEXES BROMOZINCIQUES.

Rappelons que diverses méthodes physico-chimiques ont permis un début d'étude de la structure des organométalliques intermédiaires dans le cas des α -bromesters et α -bromamides (16, 26, 28).

Par ailleurs, si les organozinciques issus des α -bromonitriles n'avaient pas encore été synthétisés, de nombreux organométalliques issus de nitriles ayant un hydrogène en α de la fonction $-C\equiv N$ avaient été préparés par échange hydrogène-métal. C'est ainsi que les dérivés lithiens (29 à 33), sodés (34 à 38), magnésiens (29,39), mercuriques (29) siliciés (30,40, 41), stanneux (42) et calciques (43) de l'acétonitrile ou du phénylacétonitrile ont été étudiés.

Ces organométalliques ont été utilisés, soit dans un but synthétique, soit pour en élucider leur structure. Ces études ont été réalisées, comme dans le cas des α -bromesters, principalement par spectroscopie IR et spectrographie de RMN.

Il ressort de ces travaux que les organométalliques issus de nitriles peuvent exister sous plusieurs formes tautomères en équilibre :



Le déplacement des équilibres en faveur de l'une ou de plusieurs de ces formes tautomères paraît fortement influencé par la nature du métal et du solvant.

Nous avons donc effectué sur nos organozinciques un travail similaire pour essayer d'en déterminer la structure. Bien entendu, dans l'écriture utilisée ci-dessus, le caractère plus ou moins ionique des liaisons C-M ou N-M n'apparaît pas. Nous ne tiendrons pas compte ni du caractère "mixte" ou "symétrique" du métallique, ni des associations polymoléculaires possibles. Le but de notre étude spectrographique est seulement de chercher à connaître la structure de R dans une molécule de formule brute $(RZnBr, (solvant)_n)$.

1°) Etude infrarouge.

Tous nos métalliques se présentent sous la forme d'une solution limpide (contrairement à la plupart de ceux cités ci-dessus) et se prêtent donc facilement à une étude spectrale.

Les nombres d'ondes correspondant à la vibration de C≡N
 - pour les bromonitriles purs
 - pour les organozinciques dans le THF
 - pour les organozinciques dans un mélange THF, DMSO
 sont résumés dans le tableau II.

TABLEAU II
 Etude Infrarouge

| $\begin{array}{c} \text{R} \\ \diagdown \\ \text{C}-\text{C}\equiv\text{N} \\ \diagup \\ \text{R}' \\ \\ \text{Br} \end{array}$ | | $\begin{array}{c} \text{R} \\ \diagdown \\ \text{C}-\text{C}\equiv\text{N} \\ \diagup \\ \text{R}' \\ \\ \text{ZnBr} \end{array}$ | | |
|---|-----------------------------------|---|--|--|
| R | R' | $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ cm ⁻¹ | Dans le THF $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ cm ⁻¹ | Dans THF * + 50 % DMSO $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ cm ⁻¹ |
| H | H | 2258 | 2228 | 2190 |
| H | CH ₃ | 2253 | 2216 | 2180 |
| H | C ₂ H ₅ | 2248 | 2212 | 2178 |
| H | CH(CH ₃) ₂ | 2244 | 2210 | 2180 |
| CH ₃ | CH ₃ | 2244 | 2204 | 2174 |

* Le mélange THF + 50 % DMSO signifie que le métallique est préalablement préparé dans le THF et que 50 % de DMSO sont alors ajoutés à la solution.

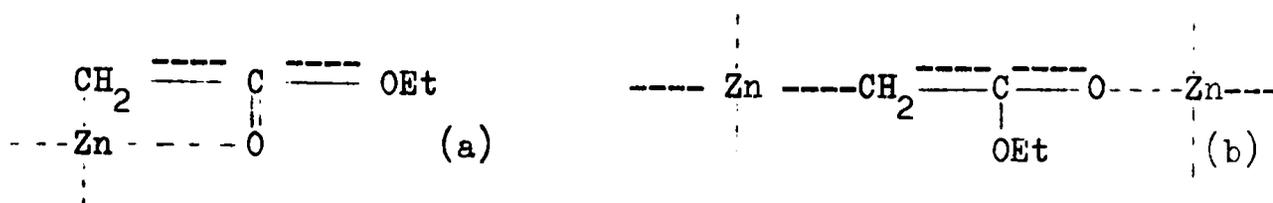
Les organozinciques sont donc caractérisés par une bande forte, unique, vers 2200, 2230 cm⁻¹ dans le THF ; ce nombre d'onde, caractéristique de $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$, est abaissé par un solvant plus basique.

L'addition de ce dernier ne s'accompagne, d'ailleurs, que d'un effet exothermique faible (un résultat comparable est observé dans une série de type propargylique (44,45) bien que dans ce cas l'abaissement dû à un solvant plus basique ne soit que de quelques cm⁻¹).

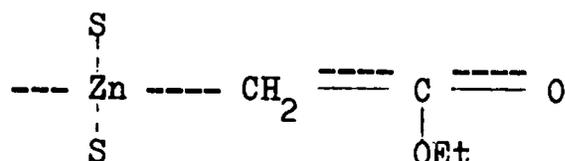
Contrairement aux cas des autres organométalliques issus de nitriles, nous ne notons aucune absorption vers 3200 cm⁻¹-3100 cm⁻¹ caractéristique de NH (29,43,35), vers 3300 cm⁻¹ (vibration de-C≡H) (35) ou

vers 2100 cm^{-1} (liaison $\text{-C}\equiv\text{C}$) (43) correspondant aux formes tautomères indiquées précédemment. Aucune bande vers 1900 cm^{-1} - 2000 cm^{-1} et 1600 - 1670 cm^{-1} attribuable à la forme tautomère ène-iminate >C=C=N- (29,43,35,40) n'est observée.

Notre étude IR permet donc de conclure dans le cas des organozinciques issus des α -bromonitriles à l'existence d'une seule forme C métallée. Ce résultat diffère donc des observations faites sur les organozinciques d' α -bromesters. En effet, d'après M. GAUDEMAR (26,16), ceux-ci seraient dans un solvant peu basique, au moins en majeure partie, sous les formes autosolvatées a et b :



et dans un milieu plus solvatant (DMSO, HMPT) sous forme C métallée



Cette dualité de structure en fonction des solvants ne paraît pas exister pour les organozinciques d' α -bromonitriles. Ces derniers sont-ils autosolvatés ou non ? On envisage mal l'existence d'un chélate à quatre centres, comme dans le cas des zinciques de bromesters. Reste la possibilité d'une autosolvation intermoléculaire ; mais l'addition d'acétonitrile à du bromure de zinc dans le THF ne s'accompagne d'aucune manifestation thermique et d'aucune modification de $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ (2254 cm^{-1}) par rapport à $\text{CH}_3\text{C}\equiv\text{N}$ dans le THF seul, ce qui rend l'éventualité peu probable.

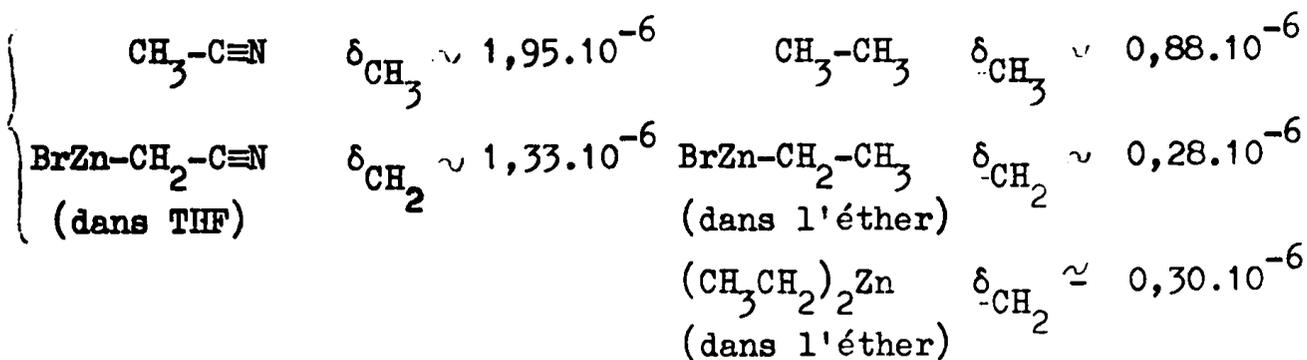
2°) Etude par RMN.

L'étude par RMN du zincique du bromoacétonitrile confirme les résultats de la spectroscopie infrarouge. En effet, le spectre de RMN de cet organométallique en solution présente un singulet attribuable aux protons du groupe CH_2 ; le déplacement chimique de ce groupe se situe à $1,33 \cdot 10^{-6}$ dans le THF (réf. ext. : TMS dans le THF) et à $0,75 \cdot 10^{-6}$ dans un mélange THF-DMSO en parties égales (réf. ext. : TMS dans un mélange 1/1 THF-DMSO).

C. KRÜGER (35) observe dans le spectre de RMN de l'acétonitrile sodé en solution dans la pyridine d_5 un signal intense vers $0,93 \cdot 10^{-6}$ qu'il

attribue à la forme $\text{NaCH}_2\text{C}\equiv\text{N}$.

Contrairement à cet auteur nous ne notons aucun signal vers $4,12 \cdot 10^{-6}$ (δ_{CH_2}) attribué à la forme métallotrope ène-iminate $\text{CH}_2=\text{C}=\text{N}-\text{Na}$, ni aucun singulet vers $5,60 \cdot 10^{-6}$ (δ_{NH}) associé à un singulet vers $1,2 \cdot 10^{-6}$ ($\delta_{\text{HC}\equiv}$) pour la forme $\text{HC}\equiv\text{C}-\text{NHNa}$. Remarquons, de plus, que l'abaissement observé entre δ_{CH_2} de $\text{BrZn}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{N}$ et δ_{CH_3} de $\text{CH}_3-\text{C}\equiv\text{N}$ est tout à fait comparable à celui mesuré entre δ_{CH_2} de $\text{BrZn}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ et δ_{CH_3} de CH_3-CH_3 (46) :



Par ailleurs, les spectres de RMN des organozinciques issus des homologues de l' α -bromoacétonitrile ne présentent, comme ce dernier, aucun signal attribuable à une structure ène-iminate. Les spectres de RMN de ces organométalliques comportent des systèmes confondus avec ceux du solvant et sont de ce fait plus difficilement exploitables.

3°) Conclusion.

L'étude spectroscopique exposée ci-dessus nous permet de proposer, en première analyse, la structure C métallée suivante pour les organozinciques issus d' α -bromonitriles



Ce résultat est acquis à la précision près des techniques utilisées et ne tient pas compte des associations polymoléculaires possibles, ni des formes mixtes ou symétriques.

IV - REACTIVITE DES COMPLEXES BROMOZINCIQUES.

a) Aldéhydes et cétones saturés.

Les organozinciques décrits précédemment se comportent comme des réactifs de Grignard vis-à-vis des aldéhydes et des cétones et conduisent, après hydrolyse, aux β -hydroxynitriles correspondants. Certains de ces composés ont été déjà préparés selon la technique habituelle en un temps, en particulier par VUL'FSON (2,3,4,5), à partir d'aldéhydes ou de cétones aromatiques (chlorobenzaldéhyde, 3,4-diméthoxybenzaldéhyde, acétophénone) et de cétones peu énolesables (cyclohexanone ...).

Notre méthode en deux étapes a d'abord été appliquée à certaines condensations déjà décrites. Nous avons constaté que nos rendements sont à peu près comparables à ceux déjà cités.

Nous nous sommes ensuite placés dans le cas où les hydroxynitriles n'étaient pas signalés dans la littérature, ou bien n'avaient pu être isolés purs par les auteurs (tableaux III, IV, V, VI et VII, partie expérimentale).

Signalons que ces β -hydroxynitriles peuvent être aussi obtenus par condensation de nitriles métallés en α par Li, Na, SiR_3 avec divers aldéhydes et cétones (42,32,39,33,41,38). T. CUVIGNY et Coll. (31) ont ainsi récemment synthétisé divers β -hydroxynitriles, avec de très bons rendements, en utilisant les nitriles métallés par le diéthylamidure de lithium à -78° .

b) Aldéhydes et cétones α -éthyléniques.

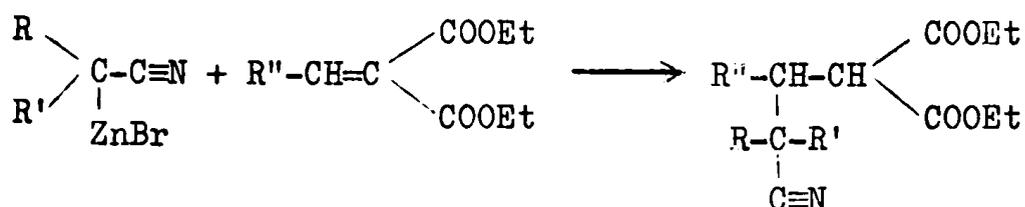
Les aldéhydes et cétones α -éthyléniques sont fréquemment utilisés dans la réaction de Reformatsky, en particulier pour l'allongement des chaînes dans le cas de la vitamine A ou des caroténoïdes (26). D'une manière générale les α -bromesters ou α -bromamides mono ou non substitués en α donnent l'addition 1-2 et conduisent aux β -hydroxyesters ou β -hydroxyamides correspondants (26,28).

L'addition 1-4, avec formation de cétones α -éthyléniques, n'est observée que dans le cas de l' α -bromoisobutyrate d'éthyle et du N-diéthyl α -bromoisobutyramide (48,28). DUBOIS et Coll. (48) signalent, de plus, que ce type d'addition n'a lieu qu'avec les cétones conjuguées possédant un noyau aromatique ; dans le cas des cétones comportant un groupe méthyle en α de la fonction carbonyle, l'addition 1-4 n'a pas lieu.

Avec les organozinciques d' α -bromesters et autres réactifs de Reformatsky, seule l'addition conjuguée est observée (57,54,58,59 et réf. citées).

Nous avons vérifié que nos organozinciques issus d' α -bromonitriles se comportaient de même.

Le tableau VIII (partie expérimentale) montre que le produit d'addition 1-4 attendu est régulièrement obtenu. Les alcoylmalonates d'éthyle fonctionnels ainsi préparés ne paraissent pas décrits dans la littérature.



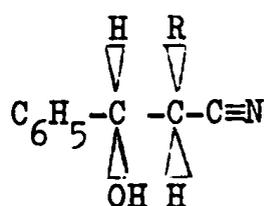
V - STEREOCHIMIE DE LA REACTION EN FONCTION DU SOLVANT.

La condensation des organozinciques issus d' α -bromonitriles monosubstitués en α , avec un aldéhyde ou une cétone non symétrique, crée une situation diastéréogène susceptible de conduire à des isomères thréo-érythro

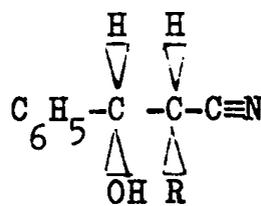
Parallèlement à notre étude des organozinciques $\begin{array}{c} \diagup \text{C}-\text{C}\equiv\text{N} \\ | \\ \text{ZnBr} \end{array}$, J. CANCEI

et J. JACQUES (6,7) ont étudié le mélange des diastéréoisomères obtenus par addition du benzaldéhyde sur trois α -bromonitriles (réaction effectuée en un temps au reflux du benzène). La structure thréo et érythro des hydroxynitriles obtenus a été établie par corrélations chimiques et par l'examen de leurs spectres IR et de RMN.

Ces auteurs ont observé dans le mélange :



érythro

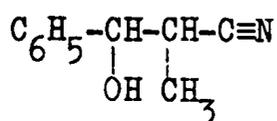


thréo

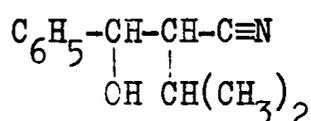
une prédominance de composé érythro si R = Me et thréo si R = t-butyle. Ces observations sont d'ailleurs valables pour les β -hydroxyesters et amides correspondants.

J. JACQUES (60 à 63) ainsi que MOUSSERON et Coll. (64,65) ont réalisé un travail considérable dans le cas des β -hydroxyesters en vue de dégager un mécanisme valable de la réaction de Reformatsky. GAUDEMAR et Coll. (17) ont repris ces études afin de déterminer le rôle que pouvait jouer l'encombrement du groupe fonctionnel ester ou amide, l'importance du solvant et l'effet de la température.

F. GAUDEMAR et M. GAUDEMAR (17) constatent qu'un solvant comme le DMSO modifie la stéréochimie de la réaction dans le sens de la formation d'une plus grande quantité de l'isomère érythro. Ces auteurs attribuent ce résultat à un changement de structure de l'organométallique dans un solvant plus basique. Nous avons étendu ce travail aux deux β -hydroxynitriles suivant (dont la stéréochimie a été déterminée par J. CANCEILL et J. JACQUES (6,7)).



1



2

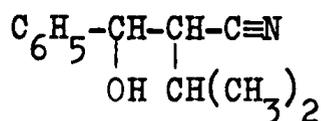
Nos résultats sont consignés dans les tableau IX et X. Que l'on opère dans le THF ou dans un mélange THF-DMSO, le pourcentage des isomère thréo et érythro reste le même, à la précision près des méthodes utilisées. Notons, de plus, que la stéréochimie de la réaction ne paraît pas être influencée par la nature du métal.

TABLEAU IX

Stéréochimie en fonction du solvant et du métal $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}-\text{CH}-\text{C}\equiv\text{N}$
 $\begin{array}{c} | \quad | \\ \text{OH} \quad \text{CH}_3 \end{array}$

| metal | solvant | méthode | érythro % | thréo % |
|-------|-----------|---------|-----------|---------|
| Zn | benzène* | a | 57 | 43 |
| Zn | THF | b | 66 | 34 |
| Zn | THF, DMSO | b | 62 | 38 |
| Mg | THF | c | 58 | 42 |

TABLEAU X



| métal | solvant | méthode | érythro % | thréo % |
|-------|-----------|---------|-----------|---------|
| Zn | benzène* | a | 46 | 54 |
| Zn | THF | b | 56 | 44 |
| Zn | THF, DMSO | b | 54 | 46 |

a) méthode en 1 temps b) méthode en 2 temps c) méthode en 1 temps à 20°

* J. CANCEILL, J. JACQUES (6,7) tableau IX érythro 57 % thréo 43 %
tableau X érythro 45 % thréo 55 %

Les résultats observés confirment la structure unique C-métallée des organozinciques d' α -bromonitriles, quelque soit le solvant.

Remarque :

a) Dans le cas des zinciques d' α -bromester, le changement de solvata-tion se traduit par une modification de la structure, très visible par IR ou RMN, et par un changement de la stéréochimie.

b) Lors de la décomposition de la réaction de Reformatsky en ses deux étapes fondamentales il a été montré que la condensation des α -bromes-ters et α -bromamides, vers 0°, avec les aldéhydes, cétones ou imines était sous contrôle cinétique quelque soit le solvant ; nous pensons qu'il en est de même dans notre cas bien que nous ne l'ayons pas vérifié.

En résumé, la décomposition de la réaction de Reformatsky en ses deux étapes fondamentales ne permet pas d'augmenter notablement les rende-ments en β -hydroxynitriles, ni de modifier la stéréochimie de la condensa-tion ; par contre, cette méthode permet de déterminer la structure de l'organozincique correspondant et donne la possibilité d'accéder à des β -hydroxynitriles plus purs que par la méthode classique en un temps.

CHAPITRE - I -

PARTIE EXPERIMENTALE

I - ZINC.

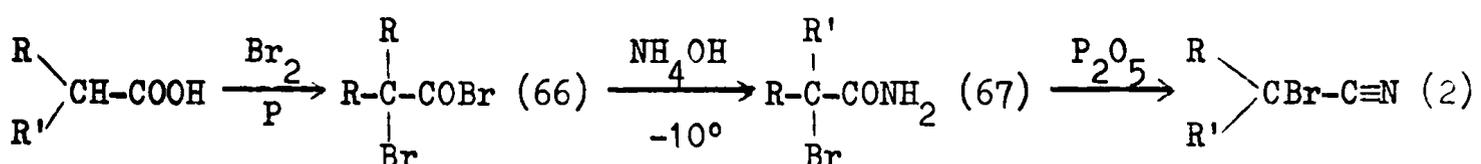
Le métal utilisé se présente sous forme de tournures de faible épaisseur (obtenues à partir d'un lingot de zinc électrolytique).

II - SOLVANTS - MATIERES PREMIERES.

a) Après séchage préalable sur chlorure de calcium, le THF est bidistillé et conservé sur fil de sodium.

b) α -bromonitriles

Ceux-ci sont préparés selon la méthode de VUL'FSON (2). La synthèse peut se décomposer en trois étapes :



Dans le cas de l' α -bromoacétamide $\text{BrCH}_2\text{CONH}_2$ la précédente méthode donne de très mauvais rendements et a été modifiée : dans un tricol d'un litre muni d'un agitateur énergique, d'une ampoule à brome et d'un thermomètre nous introduisons 150 cm^3 de solution ammoniacale et 70 cm^3 d'eau. Le milieu est refroidi à -20° .

On introduit alors goutte à goutte en 45 minutes environ, une mole (167 g) de bromacétate d'éthyle dilué dans 100 cm^3 d'alcool éthylique, en maintenant la température à -20° .

On agite ensuite 1 heure à -20° et 2 heures 30 à -40° sans laisser réchauffer, on essore soigneusement et l' α -bromoacétamide est lavé avec 100 cm^3 d'alcool à 95° refroidi à -30° .

On sèche alors dans un ballon sous le vide de la trompe à eau pendant 30 minutes à 70° et sous vide poussé pendant 5 minutes pour éliminer toutes traces de bromester.

On obtient 89 g de bromamide

Rdt = 64 % F = $90-91^\circ$ (Litt. = 92°).

c) Les alcoylidènes-malonates de diéthyle sont préparés selon la méthode de COPE et Coll. (68).

III - ORGANOZINCIQUES.

La préparation des organozinciques est effectuée à partir de 0,1 mole d' α -bromonitrile, 6,5 g (0,1 at. g) de zinc et 60 ml de THF anhydre. Le zinc est recouvert par une petite quantité de solvant et quelques dizaines de mg de bromure mercurique sont ajoutés. L'appareillage est balayé par un courant d'azote sec.

La réaction démarre de façon rigoureuse par simple chauffage. Le ballon est alors refroidi vers 20° et le mélange solvant-bromonitrile est introduit en une heure environ, en maintenant la température vers 20-25°. Le réactif se présente sous forme d'une solution verdâtre limpide.

IV - CONDENSATIONS.

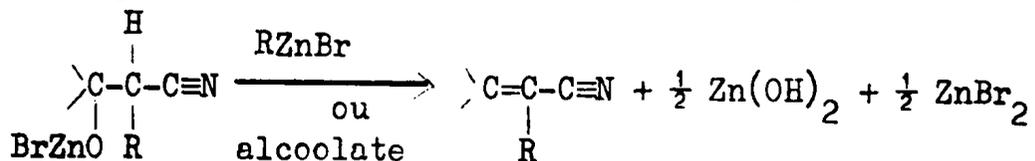
a) Dérivés carbonylés.

1 - Organozincique de l' α -bromoacétonitrile $\text{BrZnCH}_2\text{C}\equiv\text{N}$.

La condensation des aldéhydes est légèrement exothermique ($\Delta T \approx 5$ à 10°). Après la fin de l'addition, l'agitation est maintenue 30 minutes à température ambiante avant l'hydrolyse.

2 - Organozinciques des homologues.

Le milieu organométallique est préalablement refroidi vers 0° et le dérivé carbonylé ajouté de manière que la température soit maintenue vers 5°. L'agitation est poursuivie jusqu'à disparition de la vibration IR caractéristique du dérivé carbonylé. Nous avons constaté qu'il était préférable d'effectuer l'addition du réactif antagoniste en maintenant la température vers 0-5°, pour obtenir, après hydrolyse, un hydroxynitrile parfaitement pur. En effet, si nous ne contrôlons pas l'échauffement du milieu réactionnel au moment de la condensation, nous obtenons un mélange non séparable à la distillation d'hydroxynitrile et de nitrile α - β -éthylénique. L'élimination pourrait s'effectuer au stade alcoolate zincique intermédiaire selon la réaction :



Des résultats comparables sont observés lors de la condensation d'aldéhydes avec les zinciques d' α -bromomalonate d'éthyle (47).

b) Alcoylidènes-malonates d'éthyle.

0,08 mole d'alcoylidène-malonate d'éthyle est ajoutée à la solution organozincique à température ambiante. Le contact est prolongé jusqu'à ce que l'on ne note plus d'évolution des vibrations IR caractéristiques de l'alcoylidène-malonate (bande forte vers $1715-1720\text{ cm}^{-1}$ moyenne vers $1635-1640\text{ cm}^{-1}$) et du milieu réactionnel après condensation (bande forte ou moyenne vers 1628 cm^{-1}). Après traitements usuels et séchage sur MgSO_4 les produits organiques sont distillés ou recristallisés.

V - RESULTATS EXPERIMENTAUX.

Les résultats de nos diverses condensations sont résumés dans les tableaux III, IV, V, VI, VII et VIII.

1°) Aldéhydes et cétones.

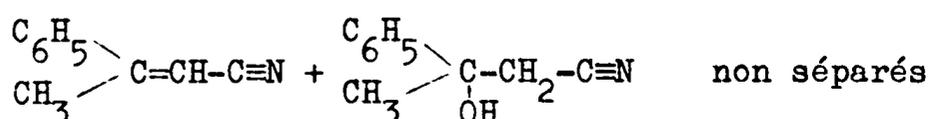
TABLEAU III

$$\begin{array}{c} \text{R} \\ \diagdown \\ \text{C}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{N} \\ \diagup \\ \text{R}' \\ | \\ \text{OH} \end{array}$$

| R et R' | Rdt % | Eb°C/mm Hg | n_D^{22} | d_4^{22} | Cal. % | Tr. % |
|----------------------------|-------|------------|------------------|------------|-------------------------------|-------------------------|
| C_3H_7 | 30 | 117/13 | 1,435 | 0,944 | C 63,68 H 9,80 N 12,39 | 64,09 10,01 12,51 |
| C_6H_5 (a) | 32 | 137/0,15 | * | * | C 73,45 H 6,16 N 9,52 | 73,38 6,21 9,65 |
| CH_3 (b) | 42 | 110/13 | 1,449 | 0,959 | C 66,10 H 10,30 N 11,01 | 65,93 10,22 11,21 |
| $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ | | | | | | |
| C_2H_5 (c) | 54 | 85/0,6 | 1,447 | 0,958 | C 66,10 H 10,30 N 11,01 | 65,77 10,54 10,78 |
| C_2H_5 | | | | | | |
| CH_3 (d) | 50 | 115/0,09 | $pF = .52^\circ$ | | C 74,51 H 6,88 N 8,69 | 74,43 6,83 8,66 |
| C_6H_5 | | | | | | |

Les rendements sont calculés par rapport aux composés carbonylés de départ.

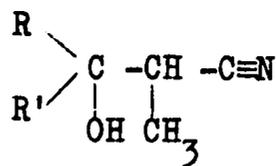
- (a) réf. (2) Rdt : 47 % $E_s = 147-151$,
 réf. (31) Rdt : 80 % ; réf. (32) Rdt : 78 %
 (b) réf. (31) Rdt : 95 %
 (c) réf. (32) Rdt : 68 %
 (d) réf. (3, 38)



réf. (32) Rdt : 70 %

* trop visqueux.

TABLEAU IV



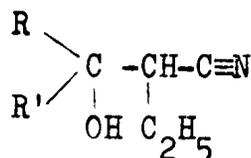
| R et R' | Rdt % | Eb°C/mm Hg | n_D^{22} | d_4^{22} | Cal. % | Tr. % |
|---|-------|--|---------------|------------|---|--------------------------------|
| H CH ₃ | 58 | 100/12 | 1,429 | 0,963 | C 60,58 H 9,15 N 14,13 | 60,39 9,32 14,27 |
| H (a) C ₆ H ₅ | 83 | 137/0,4 | 1,526 | 1,073 | C 74,51 H 6,88 N 8,69 | 74,78 6,86 8,51 |
| CH ₃ (b) C ₆ H ₅ | 70 | 111/0,1 | 1,529 | * | C 75,40 H 7,48 N 7,99 | 75,55 7,58 8,08 |
| H CCl ₃ | 85 | 100/0,03 | 20 < pF < 25° | | C 29,66 H 2,99 N 6,91 Cl 52,53 | 29,81 3,14 7,02 52,46 |
| CH ₃ (CH ₃) ₂ C=CH | 95 | 90/0,02 | 1,465 | 0,947 | C 70,55 H 9,87 N 9,14 | 70,63 9,82 9,08 |
| C ₆ H ₅ C ₆ H ₅ -CH=CH | 50 | pF = 121° (recristallisé dans cyclohexane) | | | C 82,10 H 6,51 N 5,32 | 82,12 6,52 5,27 |

(a) réf. (3) E₄ = 144 Rdt = 82 %

(b) réf. (3) E₄ = 136 Rdt = 77 %

* trop visqueux.

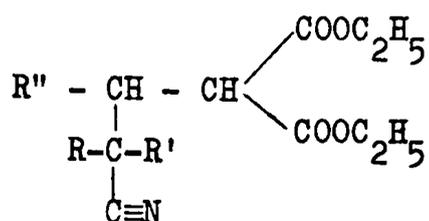
TABLEAU V



| R et R' | Rdt % | Eb°C/mm Hg | n_D^{22} | d_4^{22} | Cal. % | Tr. % |
|--|-------|--|------------|------------|---|--------------------------------|
| C ₃ H ₇ H | 66 | 92/0,3 | 1,442 | 0,925 | C 68,04 H 10,71 N 9,92 | 67,94 10,84 10,10 |
| CH ₃ C ₂ H ₅ | 57 | 65/0,05 | 1,446 | 0,938 | C 68,04 H 10,71 N 9,92 | 67,95 10,84 10,04 |
| CH ₃ H | 60 | 108/13 | 1,435 | 0,946 | C 63,68 H 9,80 N 12,39 | 63,49 9,75 12,51 |
| C ₆ H ₅ H | 83 | 135/0,25 | 1,524 | 1,060 | C 75,40 H 7,48 N 7,99 | 75,36 7,23 8,21 |
| C ₆ H ₅ CH ₃ | 77 | 111/0,03 | pF = 53° | | C 76,15 H 7,99 N 7,40 | 76,32 7,88 7,28 |
| CCl ₃ H | 82 | 106/0,03 | pF = 30° | | C 33,28 H 3,72 N 6,47 Cl 49,13 | 33,52 3,76 6,50 49,01 |
|  H | 81 | 115/0,05 | 1,488 | 1,100 | C 65,44 H 6,71 N 8,48 | 65,50 6,78 8,56 |
| H CH ₃ -CH=CH | 61 | 127/12 | 1,457 | 0,948 | C 69,03 H 9,41 N 10,06 | 69,15 9,54 10,19 |
| CH ₃ (CH ₃) ₂ C=CH | 85 | 78/0,005 | 1,466 | 0,928 | C 71,81 H 10,25 N 8,38 | 71,95 10,31 8,45 |
| CH ₃ C ₆ H ₅ -CH=CH | 74 | pF = 80° (recristallisé dans CCl ₄) | | | C 78,10 H 7,96 N 6,51 | 78,15 7,90 6,61 |
| C ₆ H ₅ C ₆ H ₅ -CH=CH | 53 | pF = 139° (recristallisé dans CCl ₄) | | | C 82,28 H 6,91 N 5,05 | 82,15 7,01 5,08 |

2°) Alcoylidènes-malonates de diéthyle.

TABLEAU VIII



| R et R' | R'' | Rdt % | Eb °C/mm Hg | n _D ²² | d ₄ ²² | Cal. % | Tr. % |
|-----------------------------------|-----------------------------------|-------|-------------|------------------------------|------------------------------|-----------------------------|-----------------------|
| H | CH ₃ | 70 | 92/0,02 | 1,439 | 1,046 | C 59,73 H 7,94 N 5,81 | 59,65 8,05 6,40 |
| CH ₃ | CH ₃ | | | | | | |
| H | CH ₃ | 67 | 115/0,10 | 1,440 | 1,033 | C 61,15 H 8,29 N 5,49 | 61,01 8,30 5,61 |
| C ₂ H ₅ | CH ₃ | | | | | | |
| H | CH ₃ | 55 | 110/0,05 | 1,444 | 1,024 | C 62,43 H 8,61 N 5,20 | 62,53 8,40 5,20 |
| CH(CH ₃) ₂ | CH ₃ | | | | | | |
| CH ₃ | CH ₃ | 77 | 103/0,03 | 1,443 | 1,090 | C 61,15 H 8,29 N 5,49 | 61,25 8,29 5,58 |
| CH ₃ | CH ₃ | | | | | | |
| H | C ₂ H ₅ | 58 | 110/0,07 | 1,444 | 1,040 | C 61,15 H 8,29 N 5,49 | 61,10 8,29 5,32 |
| CH ₃ | C ₂ H ₅ | | | | | | |
| H | C ₂ H ₅ | 50 | 110/0,04 | 1,445 | 1,023 | C 62,43 H 8,61 N 5,20 | 62,55 8,66 5,32 |
| C ₂ H ₅ | C ₂ H ₅ | | | | | | |
| H | C ₂ H ₅ | 47 | 125/0,01 | 1,448 | 1,016 | C 63,58 H 8,89 N 4,94 | 63,42 8,75 4,99 |
| CH(CH ₃) ₂ | C ₂ H ₅ | | | | | | |
| CH ₃ | C ₂ H ₅ | 67 | 113/0,004 | 1,447 | 1,032 | C 62,43 H 8,61 N 5,20 | 62,53 8,42 5,32 |
| CH ₃ | C ₂ H ₅ | | | | | | |
| H | CH(CH ₃) ₂ | 43 | 96/0,01 | 1,448 | 1,028 | C 62,43 H 8,61 N 5,20 | 62,61 8,53 5,28 |
| CH ₃ | CH(CH ₃) ₂ | | | | | | |
| H | CH(CH ₃) ₂ | 53 | 102/0,005 | 1,449 | 1,019 | C 63,58 H 8,89 N 4,94 | 63,38 9,00 5,12 |
| C ₂ H ₅ | CH(CH ₃) ₂ | | | | | | |
| H | CH(CH ₃) ₂ | 71 | 110/0,02 | 1,451 | 1,014 | C 64,62 H 9,15 N 4,71 | 64,50 9,20 4,75 |
| CH(CH ₃) ₂ | CH(CH ₃) ₂ | | | | | | |

TABLEAU VIII (suite)

| R et R' | R'' | Rdt % | Eb °C/mm Hg | n_D^{22} | d_4^{22} | Cal. % | Tr. % |
|--|-----------------------------------|-------|----------------|------------|------------|-----------------------------|-----------------------|
| CH ₃ CH ₃ | CH(CH ₃) ₂ | 81 | 108/0,01 | 1,452 | 1,028 | C 63,58 H 8,89 N 4,94 | 63,46 8,85 4,91 |
| H CH ₃ | C ₆ H ₅ | 38 | 135/0,03 | 1,494 | 1,092 | C 67,31 H 6,98 N 4,62 | 67,35 7,01 4,58 |
| H C ₂ H ₅ | C ₆ H ₅ | 36 | 138/0,04 | 1,493 | 1,081 | C 68,12 H 7,31 N 4,41 | 68,25 7,28 4,47 |
| H CH(CH ₃) ₂ | C ₆ H ₅ | 81 | 136/0,02 | 1,493 | 1,071 | C 68,86 H 7,60 N 4,23 | 68,94 7,55 4,27 |
| CH ₃ CH ₃ | C ₆ H ₅ | 85 | 145/0,03 | 1,496 | 1,086 | C 68,12 H 7,31 N 4,41 | 68,34 7,21 4,46 |

Les rendements sont calculés par rapport à l'alcoylidène-malonate de départ.

VI - DOSAGES.

Les organométalliques sont préparés comme ci-dessus et transvasés sous azote dans une fiole jaugée de 100 cm³. Une solution d'iode 0,2 N dans le benzène est étalonnée par une solution de thiosulfate de sodium 0,1 N.

1 cm³ de la solution organozincique est prélevé et versé rapidement, en agitant, sur 15 cm³ de la solution d'iode. On ajoute alors 10 cm³ d'une solution d'acide acétique à 2 % pour éviter la formation d'hydrates de zinc pouvant provoquer des absorptions d'iode. L'iode en excès est dosé par Na₂S₂O₃. Le virage de la solution d'iode dans le benzène, du rose à l'incolore est très net et ne nécessite pas l'addition d'empois d'amidon.

VII - SPECTROGRAPHIE.

Les spectres infrarouges ont été enregistrés sur un appareil Hitachi Epi G-2 étalonné suivant les tables de l'Union Internationale de Chimie pure et appliquée.

Les spectres de RMN ont été enregistrés sur les appareils Varian A-60 et Perkin-Elmer R-12.

Les déplacements chimiques sont déterminés par rapport au tétraméthylsilane, pris comme référence interne, sauf dans le cas des organozin-
ciques.

Les spectres présentent, en général, une succession de massifs distincts dont l'attribution est relativement aisée. Nous ne donnons ici que quelques exemples de spectres typiques à titre d'illustration de nos produits.

Spectre 1 : organozincique de l' α -bromacétonitrile $\text{BrZn-CH}_2\text{-C}\equiv\text{N}$

a) solvant : THF ; concentration - $1,6 \text{ M l}^{-1}$

le TMS en solution dans le THF sert de référence interne.

$$\delta_{\text{CH}_2} = 1,33 \cdot 10^{-6} \quad \text{singulet}$$

b) solvant : THF + DMSO ; concentration $\approx 1,1 \text{ M l}^{-1}$

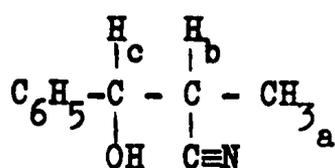
référence externe : TMS en solution dans le THF + DMSO

$$\delta_{\text{CH}_2} = 0,75 \cdot 10^{-6} \quad \text{singulet}$$

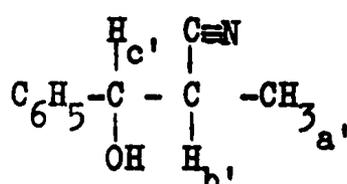
Spectre 2 : hydroxy-3 méthyl-2 phényl-3 propane nitrile érythro + thréo

solvant : CCl_4 ; concentration : 15 %

hydroxynitrile déjà décrit (6,7)



érythro



thréo

$$\delta_{\text{-CH}_3} \quad \approx 1 \cdot 10^{-6} \quad \text{doublet}$$

$\text{a et a}'$

$$\delta_{\text{-H}_{b,b'}} \quad \approx 2,75 \cdot 10^{-6} \quad \text{multiplet}$$

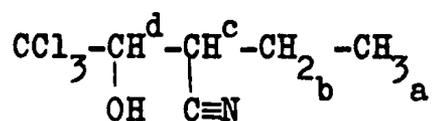
$$\left\{ \begin{array}{ll} \delta_{\text{H}_c} \quad \approx 4,7 \cdot 10^{-6} & \text{doublet} \quad J_{\text{H}_b\text{H}_c} \approx 5,2 \text{ Hz} \\ \delta_{\text{H}_{c'}} \quad \approx 4,5 \cdot 10^{-6} & \text{doublet} \quad J_{\text{H}_{b'}\text{H}_{c'}} \approx 6,6 \text{ Hz} \end{array} \right.$$

érythro 66 %

thréo 34 %

Spectre 3 : éthyl-2 hydroxy-3 trichlorométhyl-3 propane nitrile
érythro + thréo

solvant : CCl_4 ; concentration : 15 %



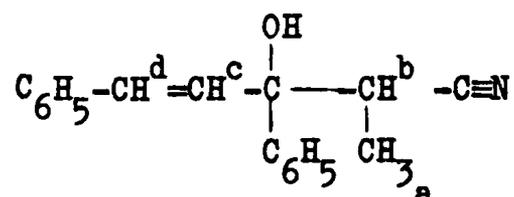
$$\begin{aligned} \delta_{\text{H}_a} &\simeq 1,2 \cdot 10^{-6} && \text{triplet} \\ \delta_{\text{H}_b} &\simeq 1,9 \cdot 10^{-6} && \text{multiplet} \\ \delta_{\text{H}_c} &\simeq 3,15 \cdot 10^{-6} && \text{multiplet} \\ \delta_{\text{H}_d} &\simeq 4,1 \cdot 10^{-6} \text{ et } 4,4 \cdot 10^{-6} && 2 \text{ doublets} \end{aligned}$$

$$\left\{ \begin{array}{l} J_{\text{H}_a \text{H}_c} \simeq 6,5 \text{ Hz} \\ \text{rapport } \frac{(1)}{(2)} = \frac{30}{70} \end{array} \right. \quad \begin{array}{l} J_{\text{H}_d \text{H}_c} \simeq 1,22 \text{ Hz} \end{array}$$

$$\text{IR : } \nu_{\text{OH}} \simeq 3360 \text{ cm}^{-1} \quad \nu_{\text{-C}\equiv\text{N}} \simeq 2262 \text{ cm}^{-1}$$

Spectre 4 : diphényl-3,5 hydroxy-3 méthyl-2 pentène-4 nitrile

solvant : CDCl_3 ; concentration : 10 %

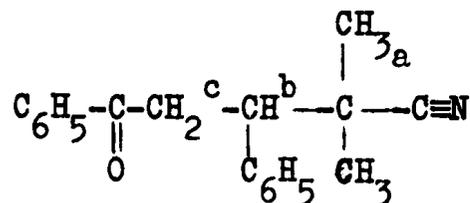


$$\begin{aligned} \delta_{\text{H}_a} &\simeq 1,2 \cdot 10^{-6} && \text{doublet} \\ \delta_{\text{H}_b} &\simeq 3,2 \cdot 10^{-6} && \text{quadruplet} \\ \delta_{\text{H}_{c,d}} &\simeq 6,7 \cdot 10^{-6} && \text{singulet} \end{aligned}$$

$$\text{IR : } \nu_{\text{OH}} \simeq 3380 \text{ cm}^{-1} \quad \nu_{\text{-C}\equiv\text{N}} \simeq 2258 \text{ cm}^{-1}$$

Spectre 5 : diméthyl-2,2 diphényl-3,5 heptanone-5 nitrile

solvant : CDCl_3 ; concentration : 10 %

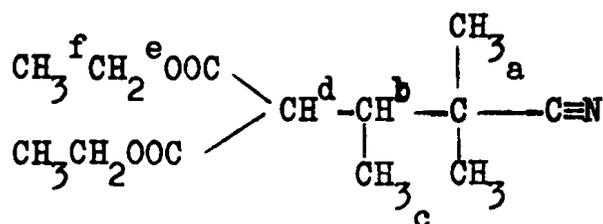


$$\begin{array}{ll} \delta_{\text{H}_a} \approx 1,3 \cdot 10^{-6} & \text{doublet} \\ \delta_{\text{H}_{b,c}} \approx 3,6 \cdot 10^{-2} & \text{multiplet (type ABC)} \end{array}$$

$$\text{IR} : \nu_{\text{C=O}} \approx 1688 \text{ cm}^{-1} \qquad \nu_{\text{-C}\equiv\text{N}} \approx 2234 \text{ cm}^{-1}$$

Spectre 6 : bis diéthylcarboxylate-4,4 diméthyl-2,2 méthyl-3 butane nitrile

solvant : CCl_4 ; concentration : 15 %



$$\left\{ \begin{array}{ll} \delta_{\text{H}_a} \approx 1,4 \cdot 10^{-6} & \text{multiplet} \\ \delta_{\text{H}_{c,f}} \approx 1,2 \cdot 10^{-6} & \\ \delta_{\text{H}_b} \approx 2,6 \cdot 10^{-6} & \text{multiplet} \\ \delta_{\text{H}_c} \approx 3,5 \cdot 10^{-6} & \text{doublet} \\ \delta_{\text{H}_e} \approx 4,2 \cdot 10^{-6} & \text{quadruplet} \end{array} \right.$$

$$\text{IR} : \nu_{\text{C=O}} \approx 1740 \text{ cm}^{-1} \qquad \nu_{\text{-C}\equiv\text{N}} \approx 2234 \text{ cm}^{-1}$$

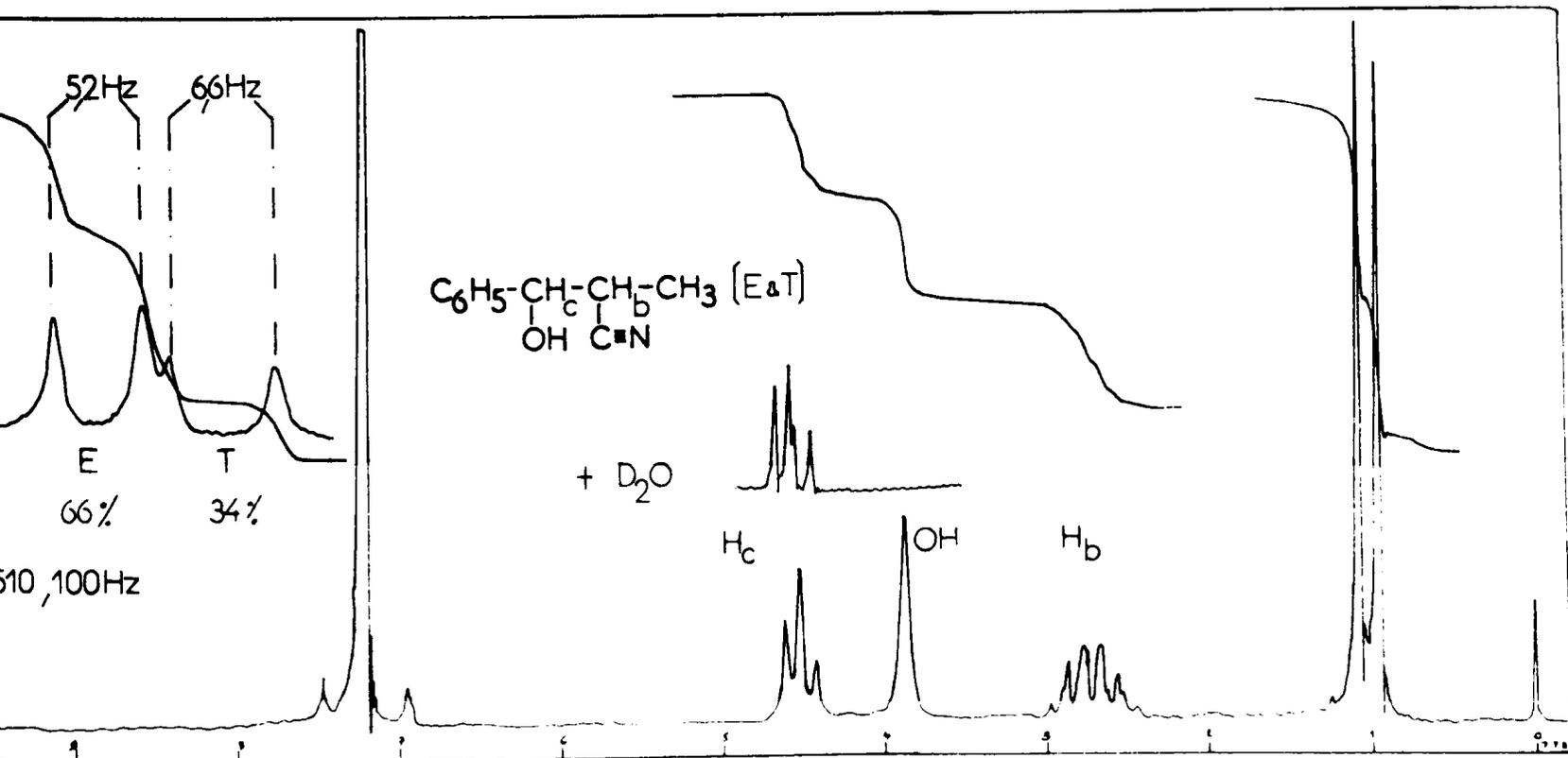
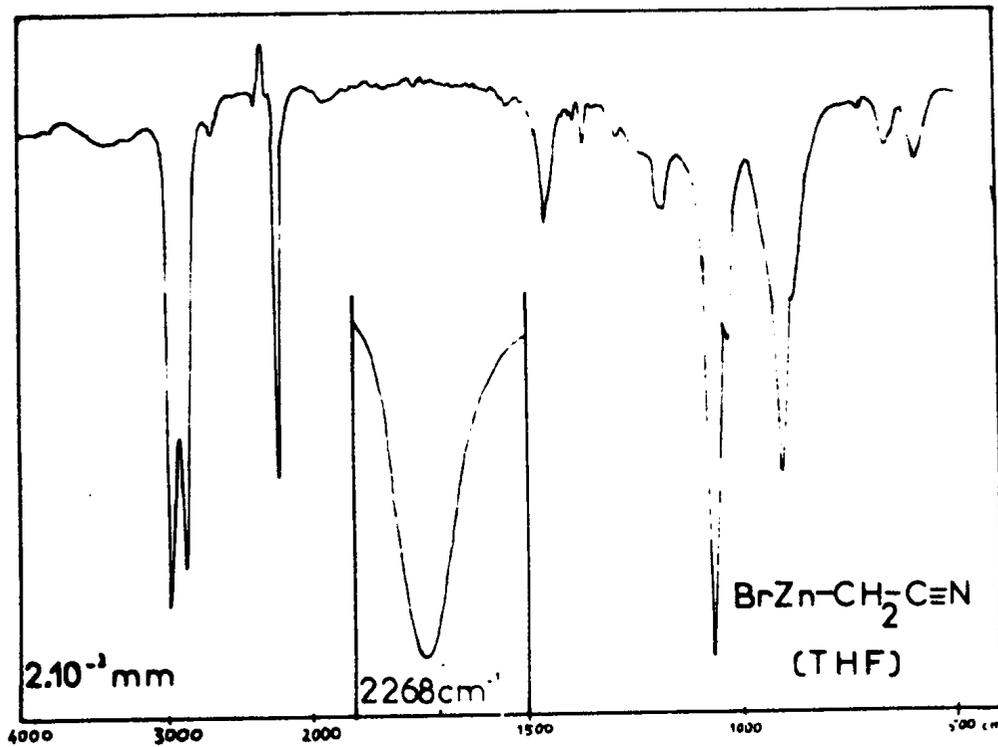
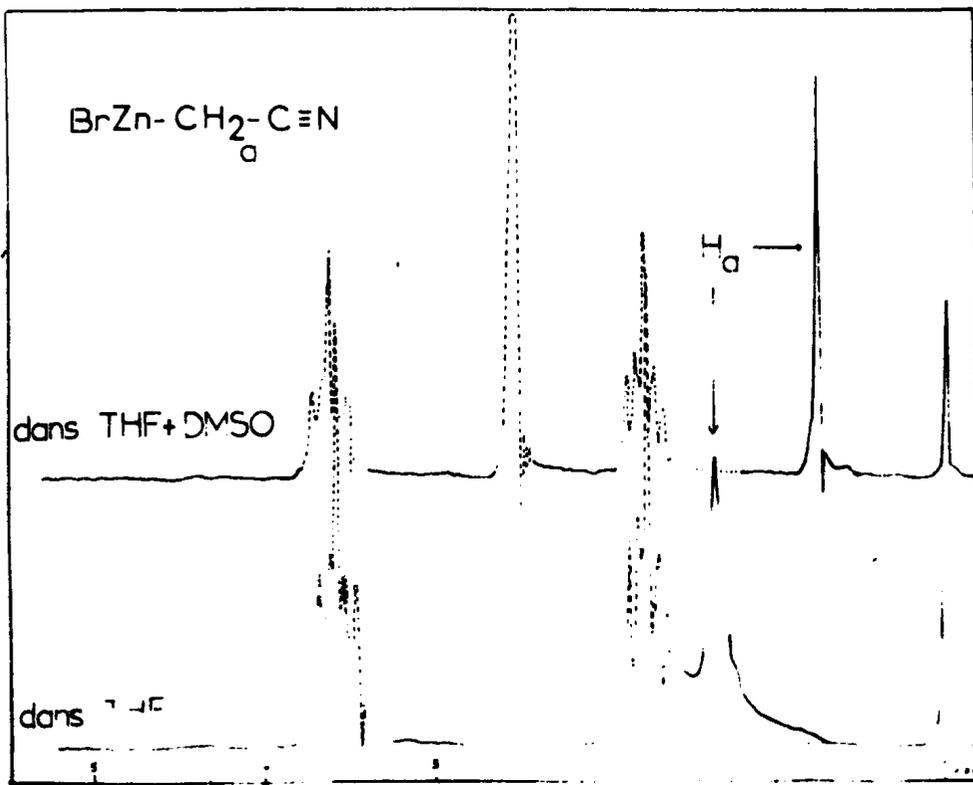
CHAPITRE - I -

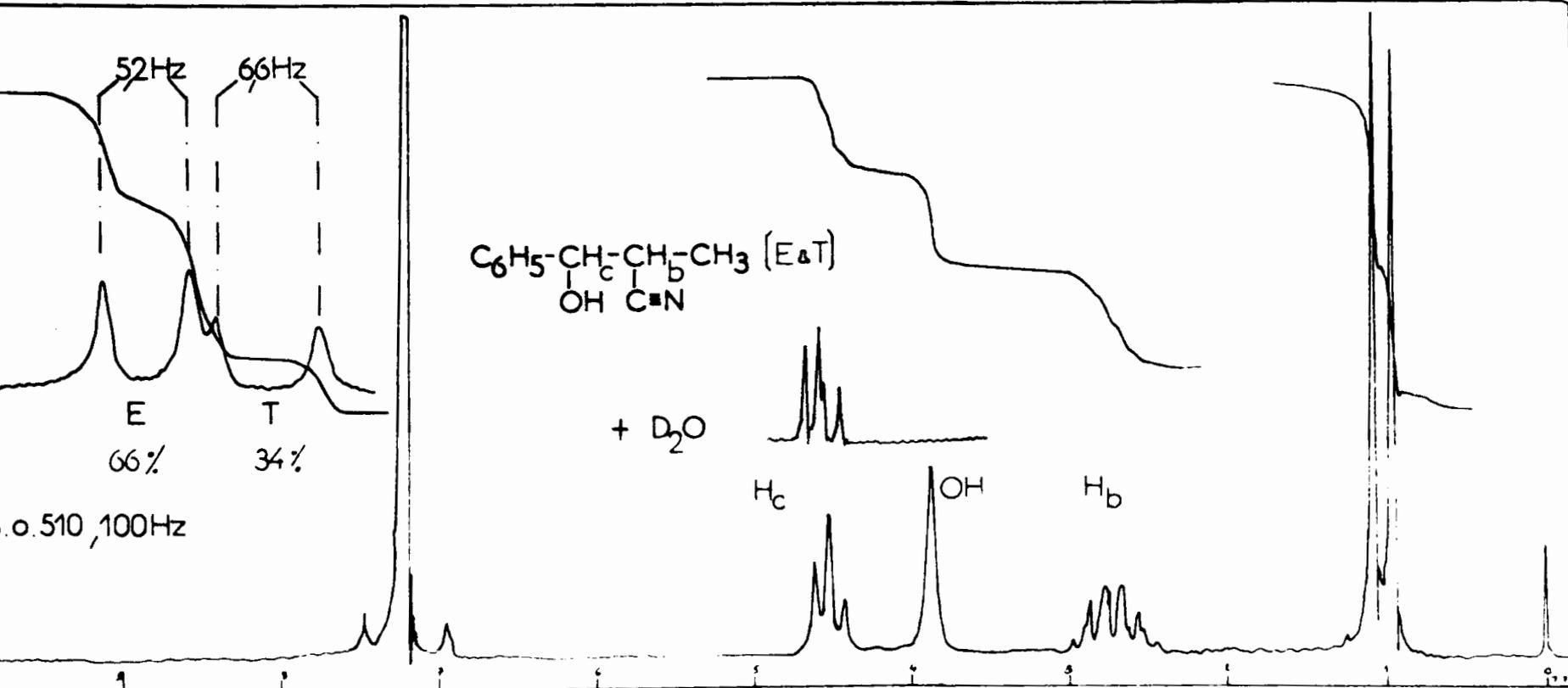
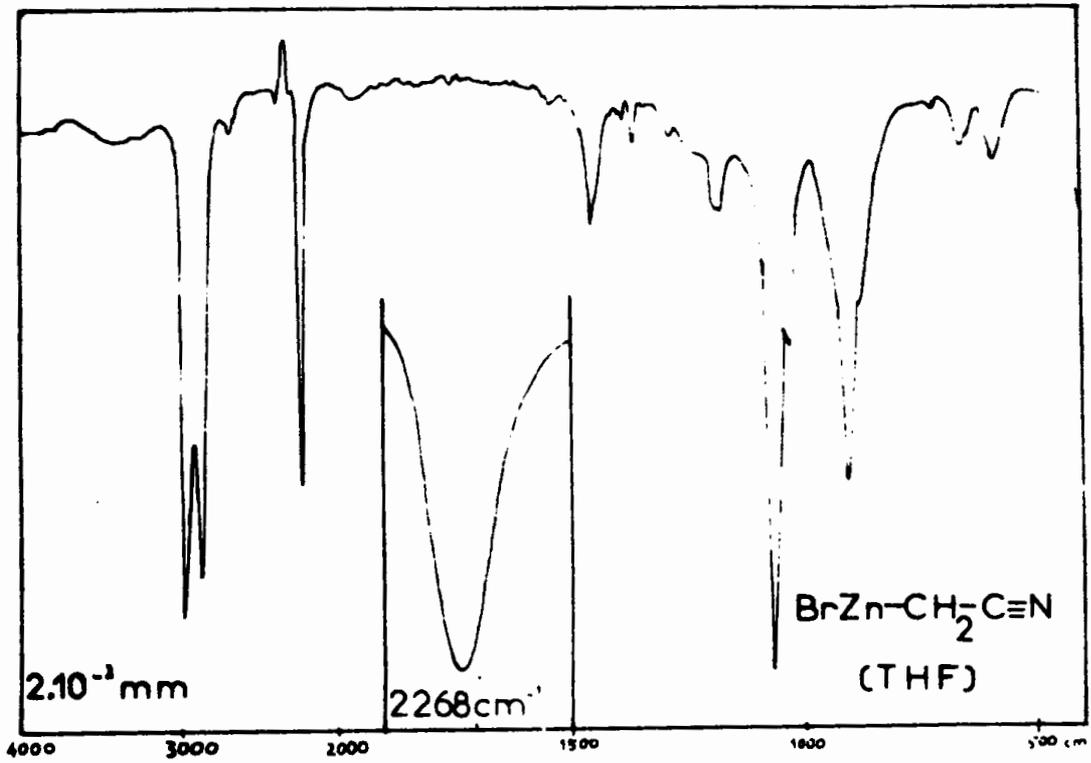
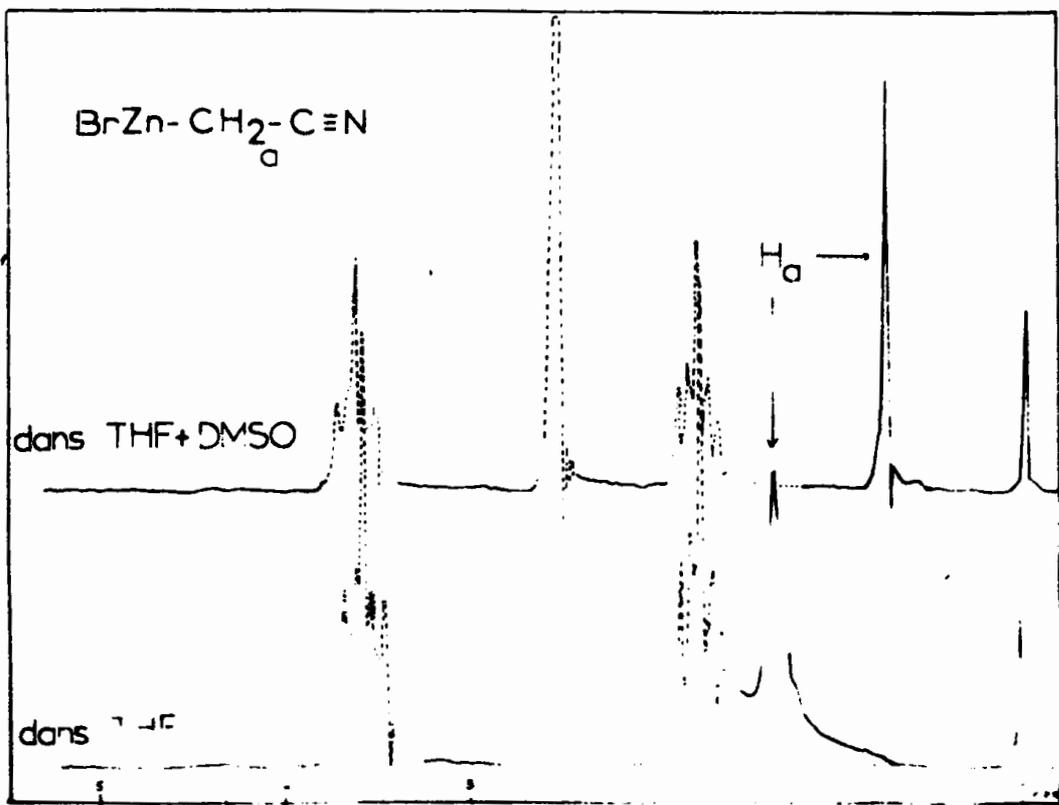
BIBLIOGRAPHIE

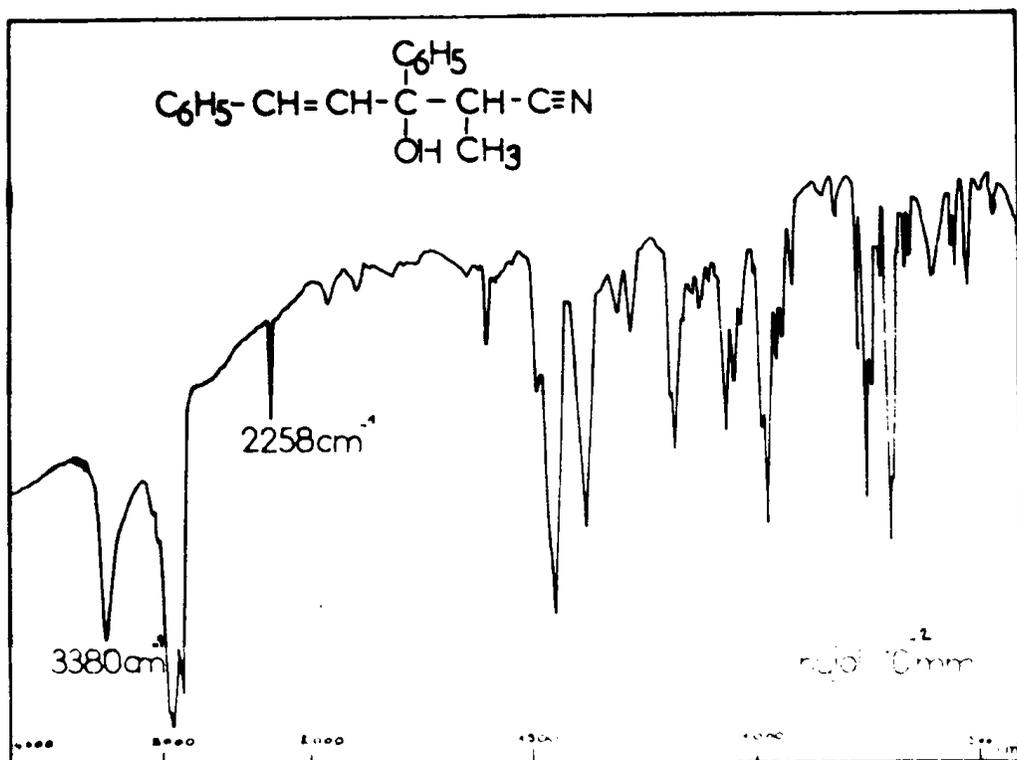
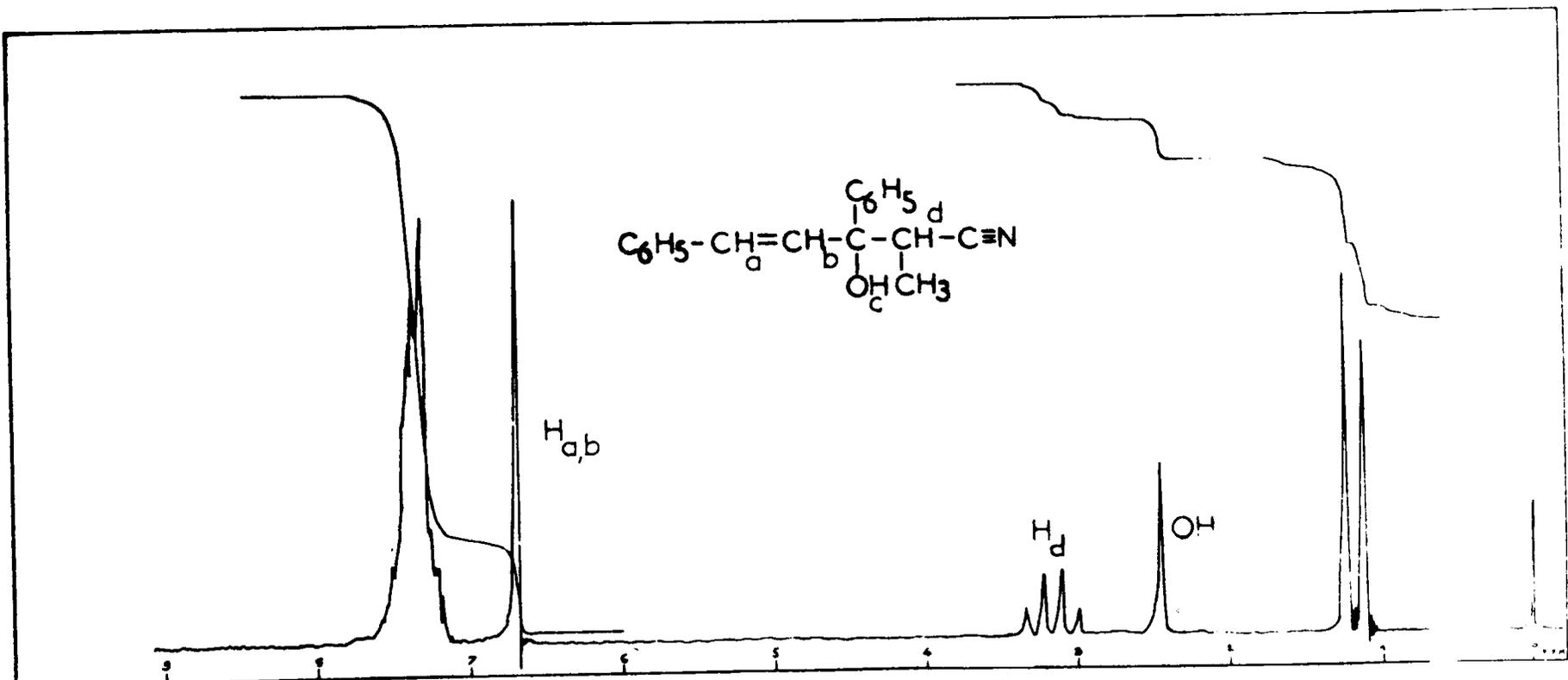
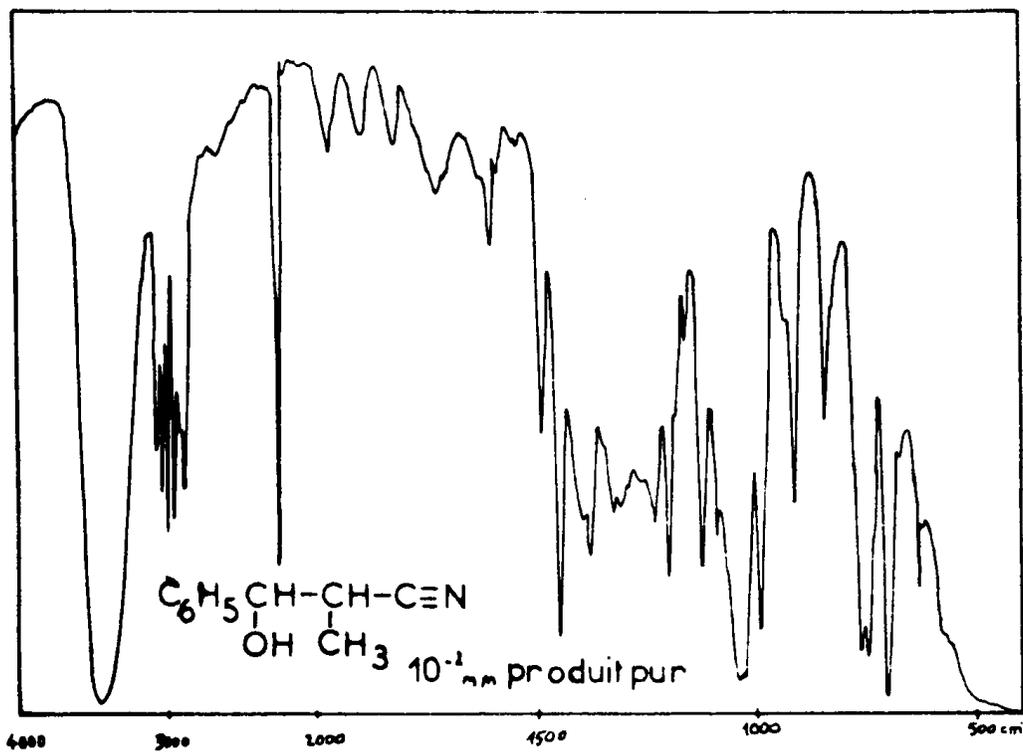
- 1 - a) S.N. REFORMATSKY, Ber. 20 (1887) 1210.
b) R.L. SHRINER, Organic Reactions, vol. 1, Wiley, New-York, 1942, p. 1.
- 2 - N.S. VUL'FSON et L.K. VINOGRAD, Dokl. Akad. Nauk. URSS, 106 (1956) 669 ; Chem. Abstr. 50 (1956) 13811 g.
- 3 - L.K. VINOGRAD et N.S. VUL'FSON, Zh. Obsh. Khim. 29 (1959) 2690 ; Chem. Abstr. 54 (1960) 10940 e.
- 4 - L.K. VINOGRAD et N.S. VUL'FSON, Zh. Obsh. Khim. 29 (1959) 245 ; Chem. Abstr. 53 (1959) 21785 i.
- 5 - N.S. VUL'FSON et L.K. VINOGRAD, Zh. Obsh. Khim. 29 (1959) 1147 ; Chem. Abstr. 54 (1960) 1394 e.
- 6 - J. CANCEILL, J. JACQUES, C.R. Acad. Sci., série C, 268 (1969) 239.
- 7 - J. CANCEILL, J. JACQUES, Bull. Soc. chim. Fr., 6 (1970) 2180.
- 8 - O. ISLER, P. SCHUDEL, Advances in Organic Chemistry, vol. 4, Wiley Interscience, New-York (1963) 130.
- 9 - EITER, K.E. TRUSCHEIT, H. OEDIGER, Angew Chem. 72 (1960) 948.
- 10 - Farbenfabriken Bayer Akt-Ges, Brit. Pat. 819, 897 (1959), Chem. Abstr. 54 (1960) 3496 g.
- 11 - J. CURE, M. GAUDEMAR, C.R. Acad. Sci., série C, 262 (1966) 213.
- 12 - J. CURE, M. GAUDEMAR, C.R. Acad. Sci., série C, 264 (1967) 97.
- 13 - J. CURE, M. GAUDEMAR, Bull. Soc. chim. Fr., 8 (1968) 3244.
- 14 - J. CURE, M. GAUDEMAR, Bull. Soc. chim. Fr., 7 (1969) 2471.
- 15 - F. GAUDEMAR-BARDONE, M. GAUDEMAR, C.R. Acad. Sci., série C, 266 (1968) 403.
- 16 - M. GAUDEMAR, M. MARTIN, C.R. Acad. Sci., série C, 267 (1968) 1053.
- 17 - F. GAUDEMAR-BARDONE, M. GAUDEMAR, Bull. Soc. chim. Fr., 6 (1969) 2088.
- 18 - M. BELLASSOUED, R. COUFFIGNAL, M. GAUDEMAR, J. Organometal. Chem. 36 (1972) C 33.
- 19 - M. BELLASSOUED, R. COUFFIGNAL, M. GAUDEMAR, J. Organometal. Chem. 61 (1973) 9.

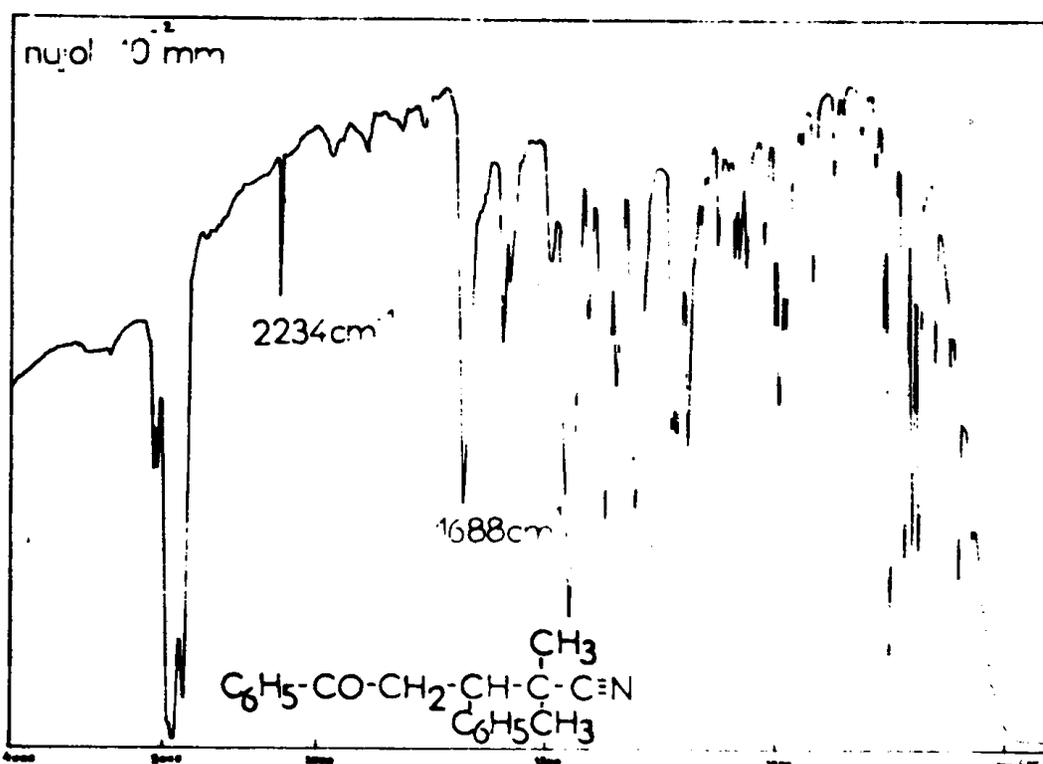
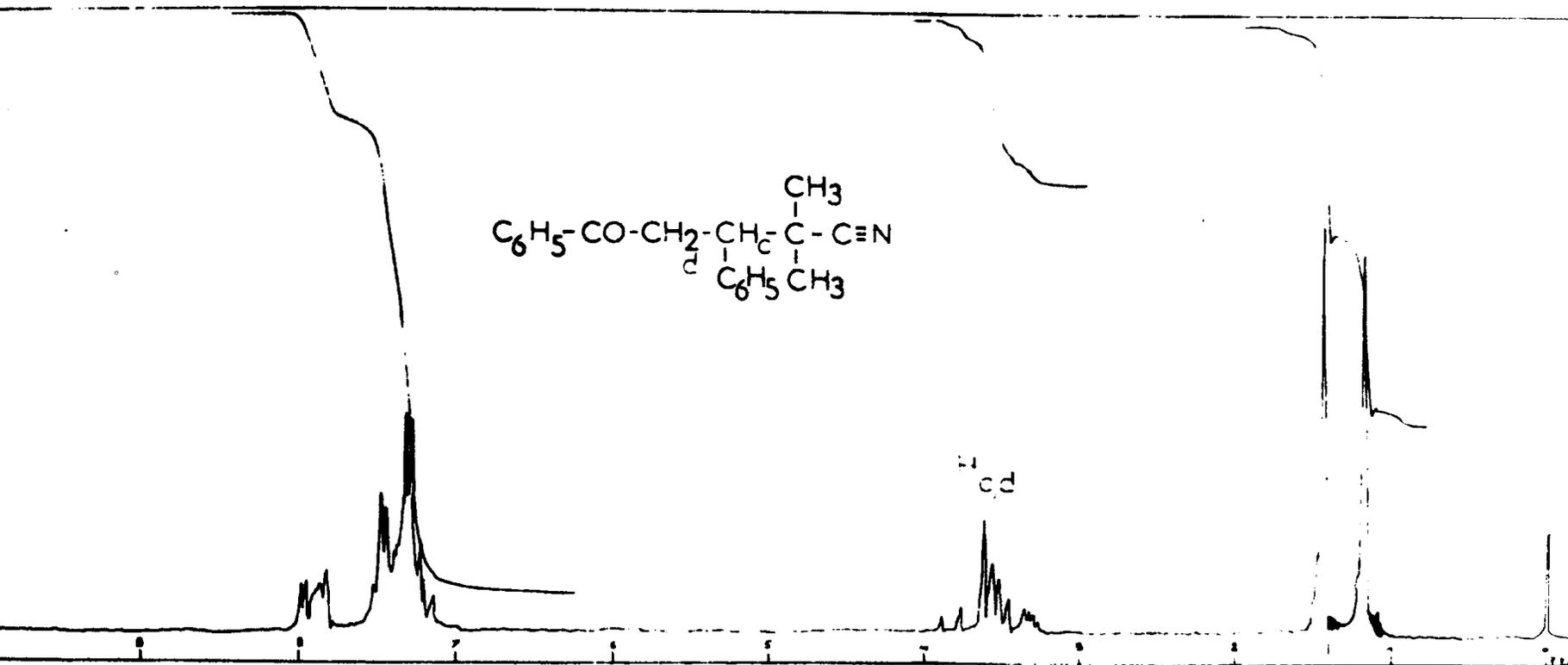
- 20 - M. BELLASSOUED, R. COUFFIGNAL, M. GAUDEMAR, J. Organometal. Chem. 81 (1974) 139.
- 21 - F. DARDOIZE, J.L. MOREAU, M. GAUDEMAR, C.R. Acad. Sci., série C, 268 (1969) 2228.
- 22 - F. DARDOIZE, J.L. MOREAU, M. GAUDEMAR, C.R. Acad. Sci., série C, 270 (1970) 233.
- 23 - F. DARDOIZE, J.L. MOREAU, M. GAUDEMAR, C.R. Acad. Sci., série C, 272 (1971) 1252.
- 24 - F. DARDOIZE, J.L. MOREAU, M. GAUDEMAR, Bull. Soc. chim. Fr., 5 (1973) 1668.
- 25 - F. DARDOIZE, M. GAUDEMAR, Bull. Soc. chim. Fr., 5-6 (1974) 939.
- 26 - M. GAUDEMAR, Organometal. Chem. Rev. A, 8 (1972) 183.
- 27 - A. JOB et REICH, Bull. Soc. chim. Fr. 33 (1923) 1415.
- 28 - J. CURE, Thèse Docteur ès Sciences Physiques, Paris 1972.
- 29 - R. DAS, C.A. WILKIE, J. Amer. Chem. Soc. 94 n° 13 (1972) 4555.
- 30 - G.A. GORNOWICZ et R. WEST, J. Amer. Chem. Soc. 93 n° 7 (1971) 1714.
- 31 - T. CUVIGNY, P.HULLOT, M. LARCHEVÊQUE, J. Organometal. Chem. 57 (1973) C 36.
- 32 - E.M. KAISER, C.R. HAUSER, J. Org. Chem. 33 n° 9 (1968) 3402.
- 33 - D.N. CROUSE, D. SEEBACH, Chem. Ber. 101 (1968) 3113.
- 34 - G. ALBAGNAC, B. BRUN, B. CALAS, L. GIRAL, Bull. Soc. Chim. Fr. 7 - 8 (1974) 1469.
- 35 - C. KRÜGER, J. Organometal. Chem., 9 (1967) 125.
- 36 - L.H. BALDINGER, J.A. NIEUWLAND, J. Amer. Chem. Soc. 55 (1933) 2851.
- 37 - C. KRÜGER, Angew. Chem. 77 n° 22 (1965) 1030.
- 38 - A. UCHIDA, S. SAITO, S. MATSUDA, Bull. Soc. Chim. Jap. 42 n° 10 (1969) 2989.
- 39 - E.M. KAISER, C.R. HAUSER, J. Amer. Chem. Soc. 89 n° 17 (1967) 4566.
- 40 - J.P. LLONCH, E. FRAINNET, C.R. Acad. Sci., série C, 276 (1973) 1803.
- 41 - L. BIRKOFER, A. RITTER, H. WIEDEN, Chem. Ber. 95 (1962) 971.
- 42 - J.G. NOLTES, F. VERBEEK, HMJC. CREEMERS, Organometal. Chem. Syn. 1 (1970) (1971) 57.
- 43 - M. KIRILOV, D. IVANOV, G. PETROV, G. GOLEMCHINSKI, Bull. Soc. Chim. 11 (1973) 3053.
- 44 - J.L. MOREAU, M. GAUDEMAR, Bull. Soc. Chim. Fr. 6 (1970) 2171.
- 45 - E. FAVRE, M. GAUDEMAR, Bull. Soc. Chim. Fr. 9 (1968) 3724.

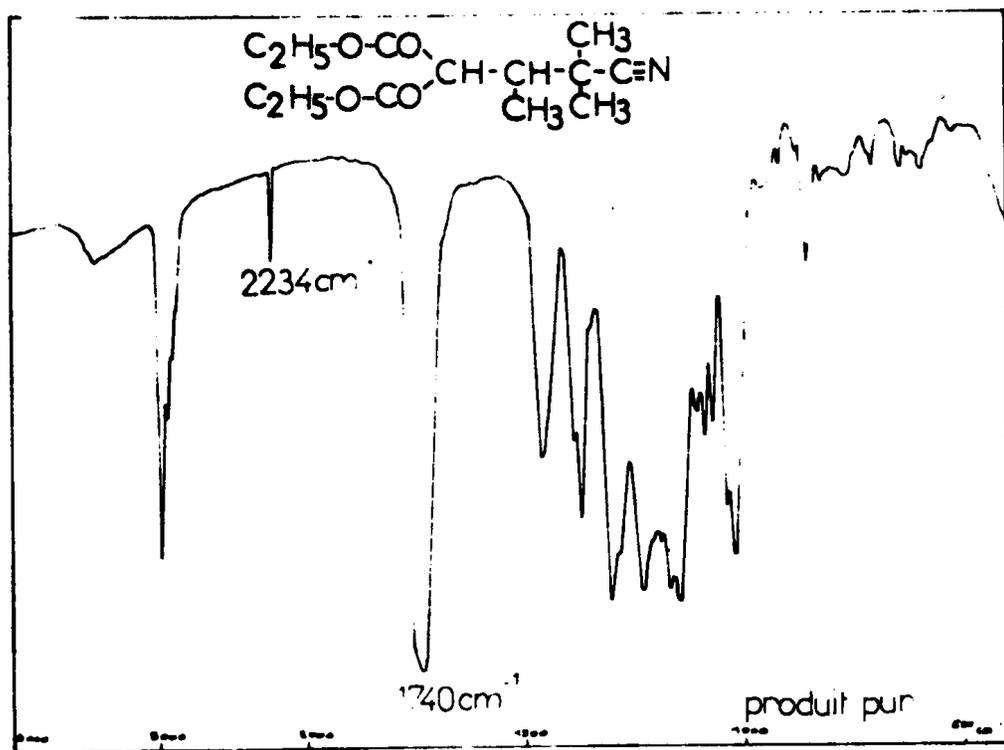
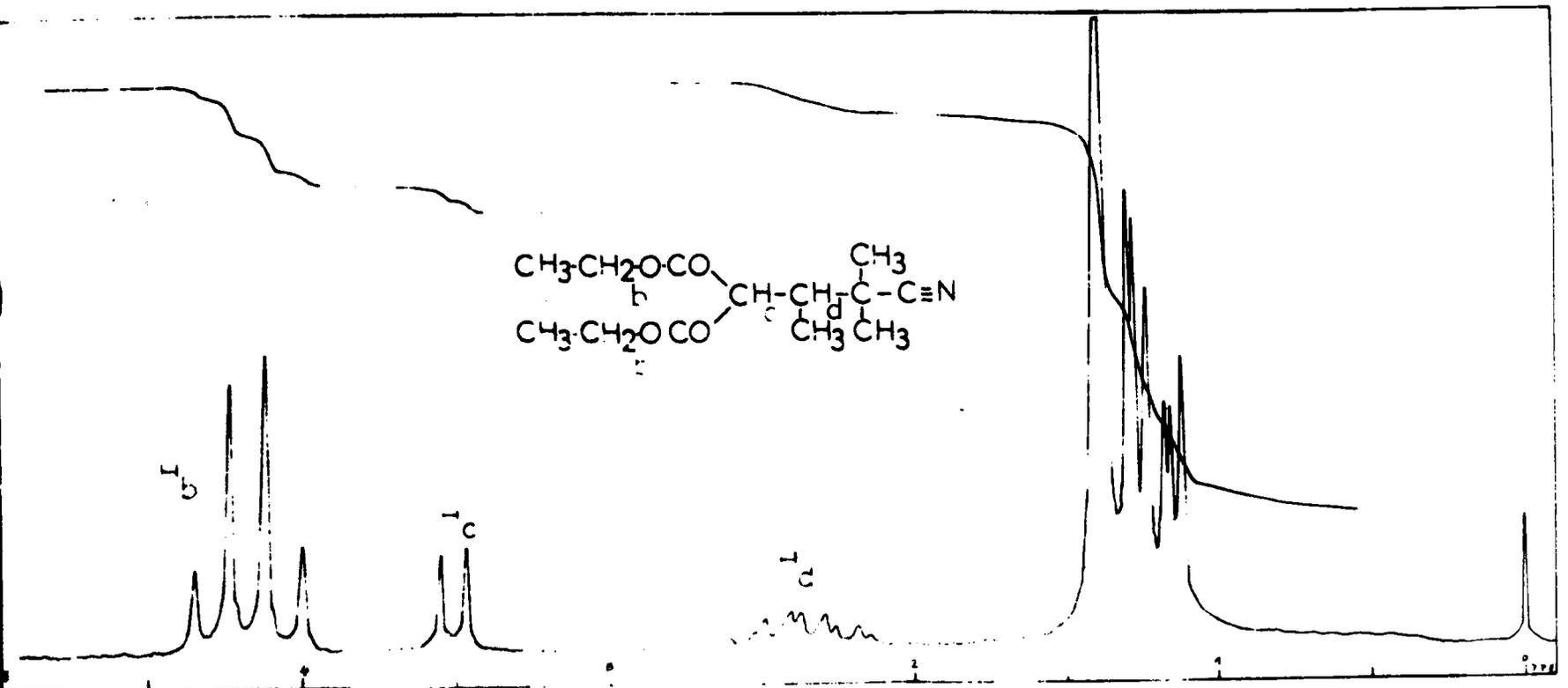
- 46 - D.F. EVANS, J.P. MAHER, J. Chem. Soc. (1972) 5125.
- 47 - F. GAUDEMAR-BARDONE, M. GAUDEMAR, Bull. Soc. Chim. Fr. (1968) 3065.
- 48 - J.C. DUBOIS, J.P. GUETTE, H.B. KAGAN, Bull. Soc. Chim. Fr. (1966) 3008.
- 49 - J. MUNCH-PETERSEN, Bull. Soc. Chim. Fr. 2 (1966) 471.
- 50 - O. EISENSTEIN, J.M. LEFOUR, C. MINOT, NGUYENTRONG ANH, G. SOUSSAN, C.R. Acad. Sci., série C, 274 (1972) 1310.
- 51 - J. KLEIN, Tetrah. Letters, 20 (1964) 465.
- 52 - G. DAVIAUD, M. MASSY-BARBOT, P. MIGINIAC, C.R. Acad. Sci., série C, 272 (1971) 969.
- 53 - G.A.D. HOLMBERG, R. SJÖHOLM, Acta Chem. Scand. 24 (1970) 3490.
- 54 - J.L. MOREAU, Y. FRANGIN, M. GAUDEMAR, Bull. Soc. Chim. Fr. 12 (1970) 4511.
- 55 - C. AMSTERDAMSKY, G. CHAUVIERE, WELVART, Bull. Soc. Chim. Fr. 12 (1968) 4859.
- 56 - G. DAVIAUD, Ph. MIGINIAC, Bull. Soc. Chim. Fr. 4 (1970) 1617.
- 57 - G. DAVIAUD, M. MASSY, Ph. MIGINIAC, Tetrah. Letters 59 (1970) 5169.
- 58 - F. GAUDEMAR-BARDONE, M. GAUDEMAR, C.R. Acad. Sci., série C, 274 (1972) 991.
- 59 - F. GAUDEMAR-BARDONE, M. GAUDEMAR, Bull. Soc. Chim. Fr. 11 (1971) 4188.
- 60 - J. CANCEILL, J. GABARD, J. JACQUES, Bull. Soc. Chim. Fr. (1968) 231.
- 61 - J. CANCEILL, J.J. BASSELIER, J. JACQUES, Bull. Soc. Chim. Fr. (1963) 1906.
- 62 - J. CANCEILL, J. GABARD, J. JACQUES, Bull. Soc. Chim. Fr. (1966) 2653.
- 63 - J. CANCEILL, J.J. BASSELIER, J. JACQUES, Bull. Soc. Chim. Fr. (1967) 1024.
- 64 - M. MOUSSERON, M. MOUSSERON-CANET, J. NEYROLLES, Y. BEZIAT, Bull. Soc. Chim. Fr. (1963) 1483.
- 65 - Y. BEZIAT, M. MOUSSERON-CANET, Bull. Soc. Chim. Fr. (1968) 1187.
- 66 - PHILLIPS, J. Chem. Soc. (1926) 2981.
- 67 - R.E. KENT, S.M. Mc ELVAIN, Org. Syn. Coll. 3 (1955) 490.
- 68 - A.C. COPE, C.M. HOFMANN, C. WYCKOFF, E. HARDENBERG, J. Amer. Chem. Soc. 63 (1941) 3452.











CHAPITRE - II -

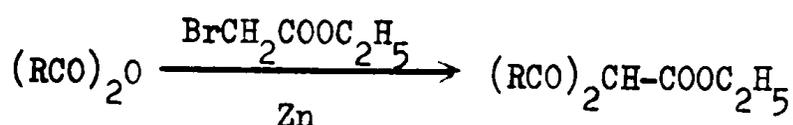
CONDENSATION DES ORGANOZINCIQUES D' α -BROMONITRILES SUR LES ANHYDRIDES D'ACIDES : SYNTHÈSE DE β -CÉTONITRILES ET DE NITRILES ESTERS D'ENOLS.

I - INTRODUCTION.

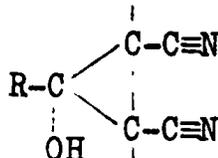
Nos organométalliques, opposés aux dérivés carbonylés, semblent avoir un comportement identique à celui des réactifs de Grignard. Il était intéressant de vérifier si cette analogie se poursuivait avec les dérivés de la fonction acide. Dans ce chapitre, nous avons donc étudié la réactivité des organozinciques décrits précédemment vis-à-vis des anhydrides d'acides.

Rappelons que l'action des réactifs de Grignard sur les anhydrides d'acides, esters ou chlorures d'acides conduit, en général, à la formation d'alcools tertiaires. Cependant, en modifiant certaines conditions, il est possible de s'arrêter au stade de la cétone intermédiaire.

Dans un domaine proche du notre, lors de la condensation avec l' α -bromacétate d'éthyle en présence de zinc A. LUNIAK (1) a signalé l'obtention de produits inattendus correspondant au schéma :



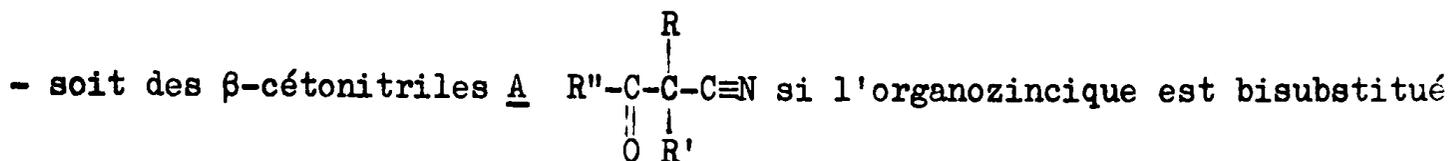
Dans le cas des organozinciques issus d' α -bromonitriles nous pouvons donc présumer de la formation soit de nitriles di-acylés de type $(\text{RCO})_2\text{CH-C}\equiv\text{N}$, soit de β -cétonitriles $\text{RCO-C-C}\equiv\text{N}$ ou de β -hydroxynitriles



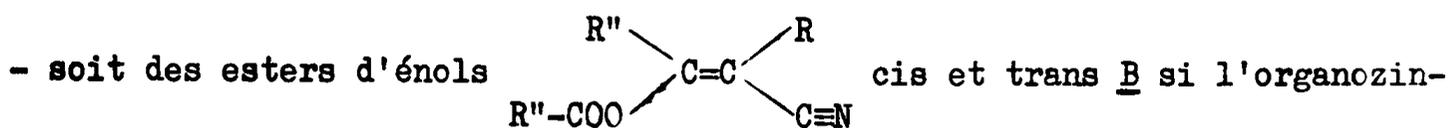
Signalons que divers auteurs (2,3,4) ont déjà opposé des nitriles métallés en α (par le sodium ou le lithium) à quelques esters et ont obtenu les β -cétonitriles correspondants. Les anhydrides d'acides ne semblent pas avoir été étudiés.

II - RESULTATS EXPERIMENTAUX.

En condensant les organozinciques d' α -bromonitriles avec les anhydrides d'acides nous avons observé, suivant la nature du nitrile de départ, la formation de deux séries de composés (schéma 1) :



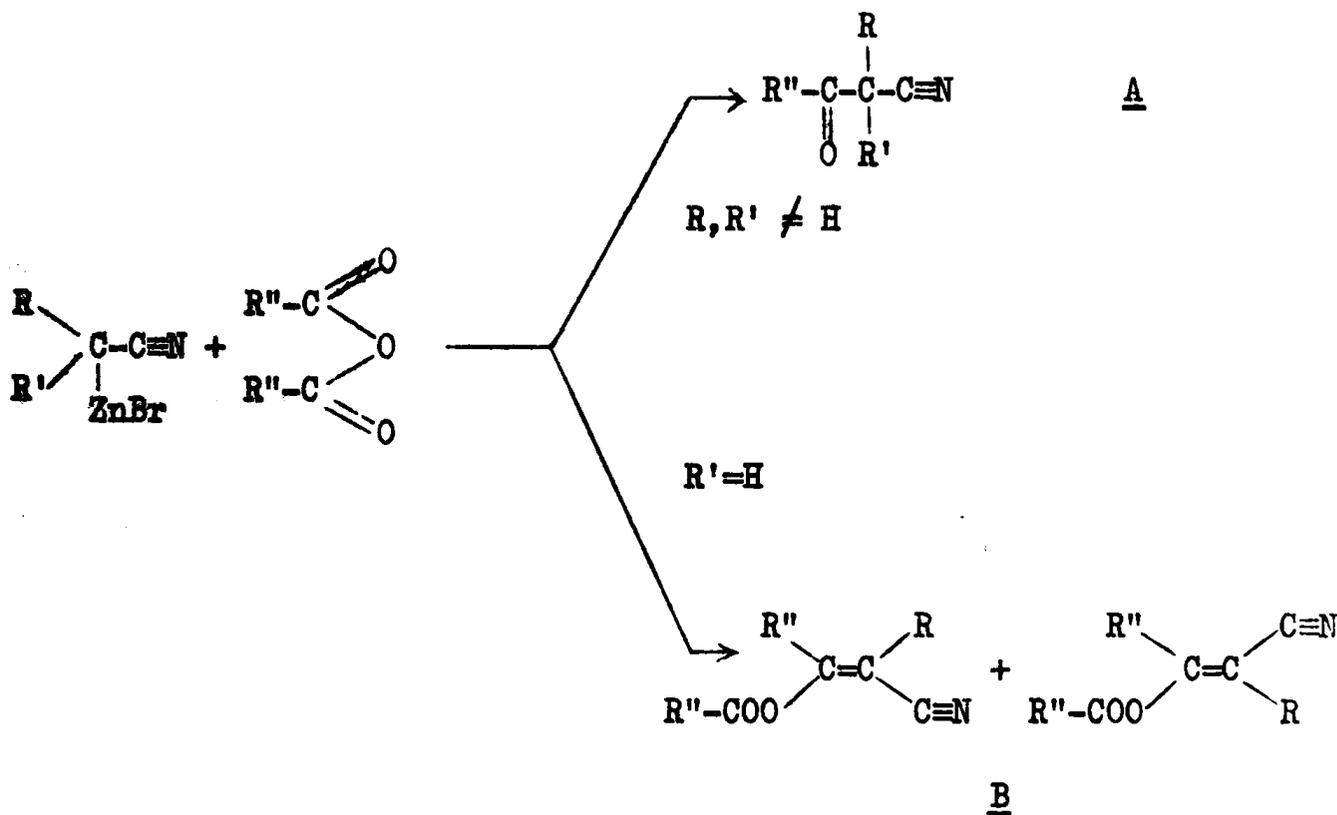
sur le carbone en α de la fonction nitrile,



cique de départ est mono ou non substitué sur ce même carbone.

Schéma 1

Condensation avec les anhydrides d'acides



Nos résultats sont résumés dans les tableaux I et II (partie expérimentale). Les structures avancées ont été confirmées par spectrographie IR et de RMN. Nous avons, de plus, vérifié que la saponification de l'ester d'énol 7 (tableau II) conduit au β -cétonitrile $\text{CH}_3-\text{C}-\text{CH}-\text{C}\equiv\text{N}$ (partie expérimentale).

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{CH}_3-\text{C}-\text{CH}-\text{C}\equiv\text{N} \\ | \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$$

III - ETUDE DE QUELQUES FACTEURS.

Les rendements en esters d'énols étant relativement faibles (environ 30 %) dans nos conditions opératoires initiales (c'est-à-dire 3 heures à 20° après la fin de l'addition de l'anhydride), nous avons donc fait une étude systématique de divers facteurs, sachant que certains paramètres jouent un rôle prépondérant dans l'évolution et les rendements de la réaction entre un dérivé de la fonction acide et un organométallique.

Les essais, objet de ce paragraphe concernent uniquement la réaction de condensation entre l'anhydride acétique et le zincique de l' α -bromobutyronitrile $C_2H_5-\underset{\substack{| \\ ZnBr}}{CH}-C\equiv N$.

Nous avons étudié l'influence : du sens d'introduction, de la température et du temps de contact des réactifs, du rapport anhydride / métallique, des catalyseurs, du solvant, de la méthode utilisée pour la synthèse. Nous verrons que la modification d'un seul de ces facteurs est susceptible de changer de façon appréciable les rendements en esters d'énols et d'entraîner l'apparition de réactions secondaires.

1°) Température et temps de contact.

Au cours de nos premiers essais (condensations mole à mole à température ambiante) nous avons toujours récupéré une quantité non négligeable d'anhydride. Nous pouvions supposer, soit, que les réactifs étaient en contact pendant un temps trop court, soit que la température de réaction était insuffisante. Diverses expériences nous ont conduit aux constatations suivantes :

- si la réaction est conduite pendant 2 heures au reflux du solvant après la fin de l'addition du réactif antagoniste, les rendements sont meilleurs (48 % au lieu de 32 %).
- un temps de contact trop prolongé à 65° abaisse au contraire le rendement en ester d'énol au profit de produits lourds indistillables que nous n'avons pas identifiés.

2°) Sens d'introduction.

De nombreux travaux, effectués tant sur les chlorures d'acides que sur les anhydrides ou esters, ont mis l'accent sur l'importance de ce facteur (5,6,7). Dans notre cas, nous avons toujours retrouvé le même rendement, quelque soit le sens d'introduction (selon la convention proposée par

R. HAMELIN (8) et reprise par MARONI-BARNAUD et Coll. (9) l'introduction directe est celle de l'anhydride dans l'organozincique).

3°) Rapport anhydride/métallique (r).

TABLEAU III

Influence du rapport (r)

| rapport $\frac{\text{anhydride}}{\text{métallique}} = r$ | temps de contact | Rdt % en ester d'énol | |
|--|------------------|-----------------------|------|
| | | * | ** |
| 1/2 | 2 h à 65° | 23 | 11,5 |
| 2/3 | " | 27 | 18 |
| 4/5 | " | 38 | 30 |
| 1 | " | 39 | 39 |
| 4/3 | " | 30 | 40 |
| 2 | " | 20 | 40 |
| 7 | " | 04 | 28 |

* calculé par rapport à l'anhydride.

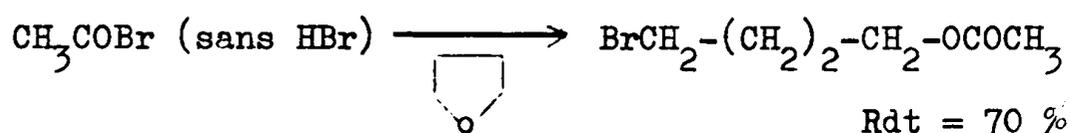
** calculé par rapport au bromonitrile mis en oeuvre.

a) Il a été signalé qu'un rapport $\frac{\text{ester}}{\text{magnésien}}$ (10,11) ou $\frac{\text{ester}}{\text{carbenoïde}}$ (12) optimum (où l'organométallique est en excès par rapport à l'ester) permet d'améliorer le pourcentage en produits condensés. Le tableau III montre que, dans notre cas, les meilleurs rendements (calculés aussi bien par rapport à l'anhydride qu'au bromonitrile) sont obtenus pour un rapport $r \simeq 1$ dans les conditions de température indiquées précédemment.

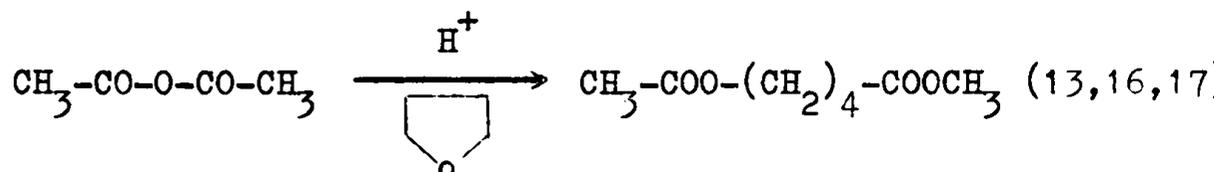
b) Si nous opérons dans le rapport $r = 2/3$ ou $1/2$ nous notons, outre un très mauvais rendement, l'apparition de 11 % et 15 % de β -cétonitrile $\text{CH}_3-\text{C}(\text{O})-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-\text{C}\equiv\text{N}$. Ce dernier n'est pas isolé pur mais est identifié sans ambiguïté, par spectrographie infrarouge et de RMN, dans le produit de tête de distillation de l'ester d'énol (voir partie expérimentale spectrographie). Cette observation nous permettra d'étayer nos arguments quant au processus possible de la réaction.

c) Dans le cas d'un large excès d'anhydride ($r = 7$) le rendement est très faible et, de plus, nous constatons la formation d'un composé non séparable de l'ester d'énol par distillation (28 %). Ce produit est l'ester bromé $\text{BrCH}_2-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$ qui résulte de la coupure du THF par l'anhydride en présence des acides de Lewis présents dans le milieu. Cet ester bromé a été identifié dans le mélange au moyen de la spectrographie IR et de RMN (voir partie expérimentale spectroscopie) par comparaison avec un échantillon préparé par une autre méthode.

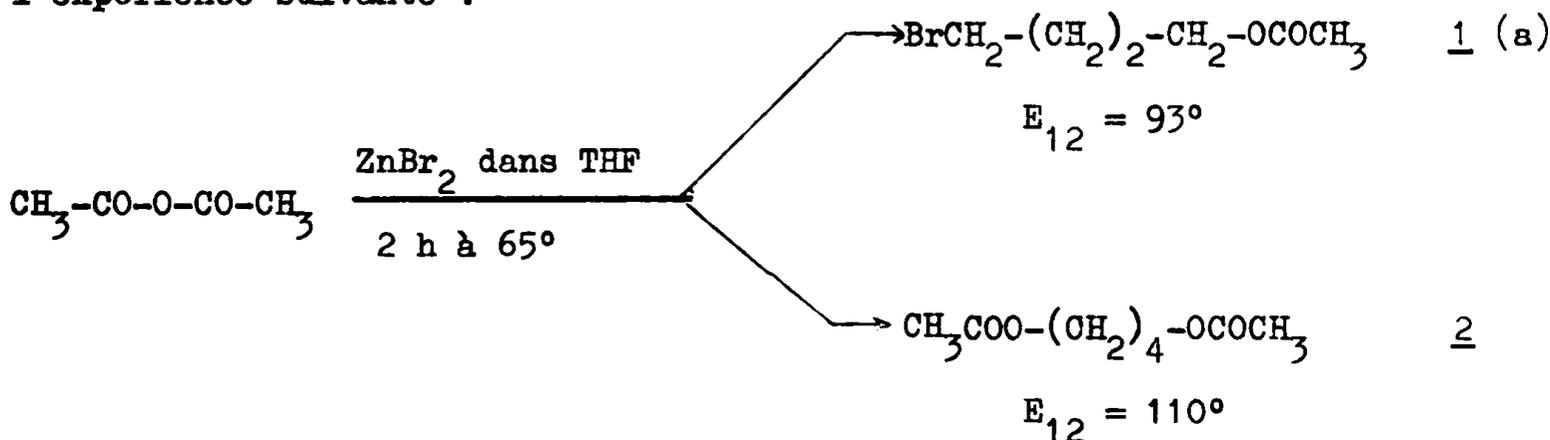
Il a déjà été montré (13) que le bromure d'acétyle, coupait aisément le THF :



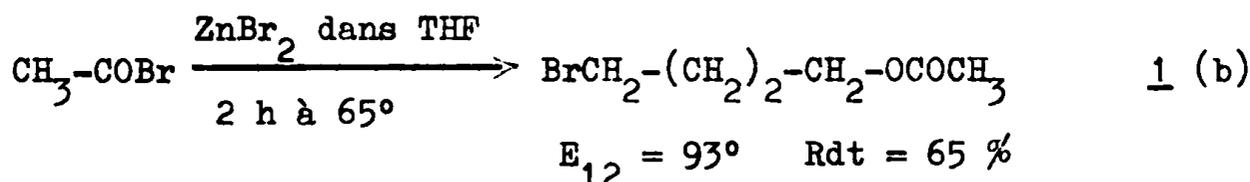
La même réaction a été observée en présence d'acides de Lewis et de chlorures d'acides (14,15). Avec l'anhydride acétique, il se forme en général un diester (13,16,17,18)



Nous avons mis en évidence la formation de $\text{Br-CH}_2-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2-\text{O-COCH}_3$ comme produit de coupure du THF par l'anhydride en présence de sels de zinc par l'expérience suivante :



Nous avons comparé 1 (a) avec le produit obtenu lors de la réaction :



Les spectres de RMN de $\underline{1}$ (a) et $\underline{1}$ (b) sont strictement identiques et correspondent aussi à celui du produit non séparable de l'ester d'énol.

4°) Catalyseurs - Solvants - Méthode.

a) Dans les condensations organométalliques-chlorures d'acides, les acides de Lewis permettent parfois d'augmenter le rendement en cétones (5c), 19,20). Deux essais réalisés avec du chlorure ferrique ou du bromure de zinc ont donné des rendements plus faibles en esters d'énols au profit du produit de coupure du THF.

L'addition de solvants plus basiques (HMPT, DMSO ou DMF) conduit au même résultat.

b) Le fait d'opérer selon la méthode classique ou selon la technique en deux temps, dans le THF, ne modifie guère les rendements. Ceux-ci sont par contre légèrement plus faibles (35 %) si la réaction est effectuée selon la technique de Saytzeff dans le benzène.

Cette systématique montre que les deux facteurs influençant favorablement les rendements en esters-d'énols sont la température et un rapport anhydride métallique voisin de 1.

Le THF rend inefficace les paramètres habituellement favorables à la réaction classique anhydride-organomagnésiens.

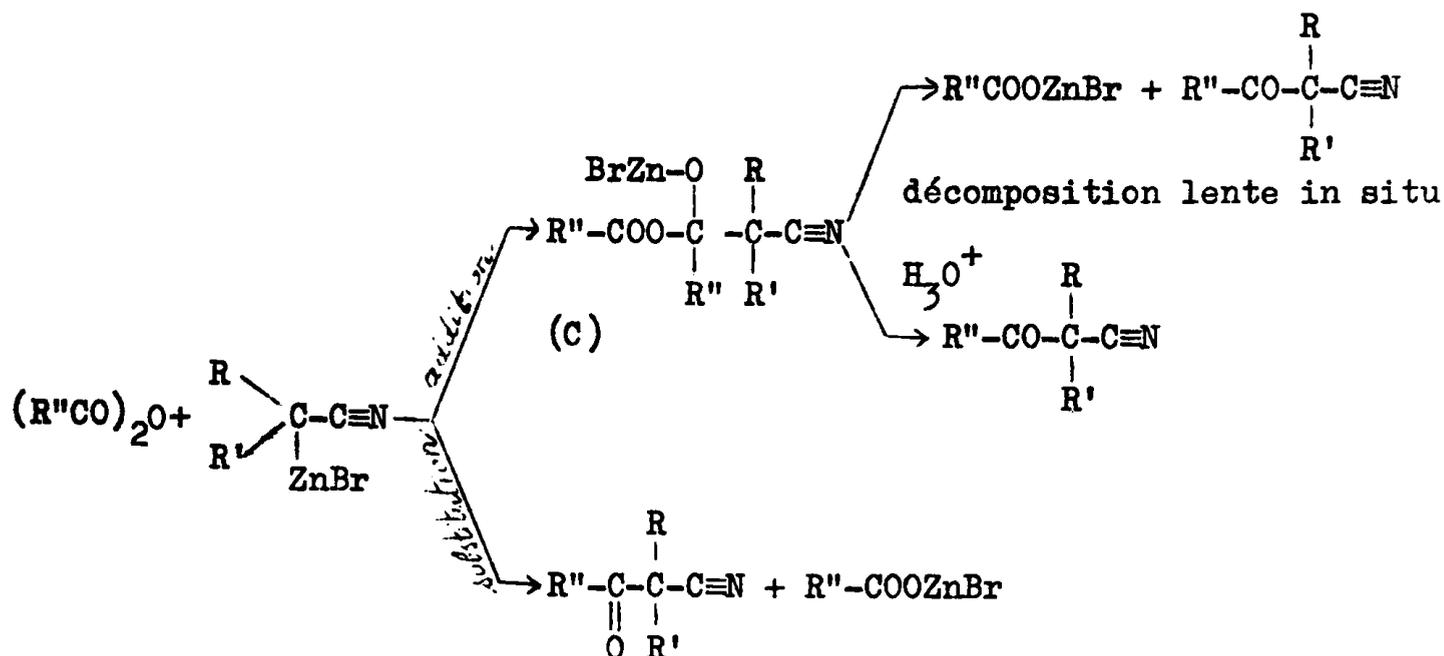
IV - PROCESSUS DE LA REACTION.

1°) Formation des β -cétonitriles.

Lors de la condensation de nos organozinciques sur les anhydrides d'acides nous pouvons envisager deux processus d'attaque primaire de l'anhydride (schéma 2) :

- soit formation d'un complexe d'addition sur la fonction carbonyle, puis réaction d'élimination
- soit réaction de substitution directe du groupe $R''COO-$ de l'anhydride.

Schéma 2



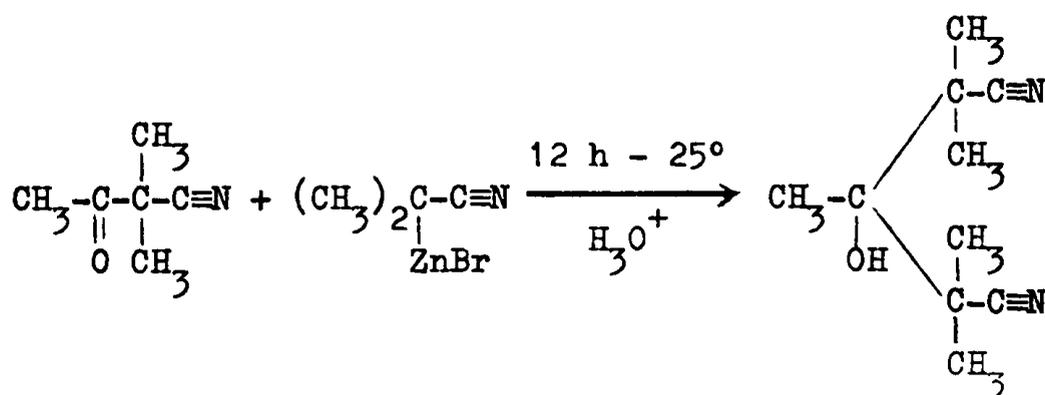
Ces deux types de processus ont déjà fait l'objet de nombreuses controverses aussi bien avec les anhydrides qu'avec les esters (5b), 7, 21, 22, 23).

Dans notre cas la présence de β -cétonitrile libre in situ est confirmée par les expériences suivantes :

a) le spectre infra-rouge de la solution (organozincique + anhydride d'acide) présente une bande d'absorption forte vers 1730 cm^{-1} , bande que l'on retrouve dans le β -cétonitrile final après hydrolyse. Notons, par ailleurs, que le fait d'ajouter du bromure de zinc dans le THF à du β -cétonitrile pur ne modifie pas la fréquence $\nu_{\text{C=O}}$ à 1732 cm^{-1} .

b) après condensation de quantités équimoléculaires d'anhydride acétique et de l'organozincique de l' α -bromoisobutyronitrile et reflux de 2 heures (conditions correspondant à l'obtention du β -cétonitrile), nous ajoutons un équivalent de $(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{ZnBr})-\text{C}\equiv\text{N}$. Nous notons alors une forte diminution de

la bande à 1730 cm^{-1} et, après hydrolyse, nous isolons 55 % d'hydroxydinitrile correspondant à la réaction:



c) la distillation, avant hydrolyse, du milieu réactionnel permet d'obtenir 30 % du β -cétonitrile attendu.

En premier examen les expériences b) et c) paraissent contradictoires (on explique mal le rendement final, après hydrolyse, en β -cétonitrile). L'essai d) permet d'éclairer ces résultats.

d) Si nous ajoutons à l'organozincique de l' α -bromoisobutyronitrile préalablement préparé un équivalent de β -cétonitrile $\text{CH}_3\text{CO}-\overset{\text{I}}{\underset{\text{I}}{\text{C}}}-\text{C}\equiv\text{N}$ et simultanément un équivalent d'anhydride acétique, nous observons en IR, après 2 h à 60° , la disparition des bandes caractéristiques de Ac_2O , alors que subsiste une bande forte à 1730 cm^{-1} correspondant à $\overset{\curvearrowright}{\text{C}}=\text{O}$ du β -cétonitrile. Après hydrolyse du milieu réactionnel nous n'isolons que du β -cétonitrile et pas d'hydroxydinitrile. Cette expérience prouve donc que la réactivité de l'anhydride vis-à-vis de l'organozincique est supérieure à celle du β -cétonitrile.

Tant qu'il subsiste de l'anhydride dans le milieu, l'organozincique réagira préférentiellement sur lui.

Tous ces essais montrent que le β -cétonitrile final obtenu, existe in situ avant hydrolyse. Nous n'avons pas pu mettre en évidence, soit par spectrographie IR, soit par alcoylation ou acylation, le complexe intermédiaire (C). Ceci n'exclue pas cependant son existence. Nous ne pouvons donc pas choisir, quant à la formation du β -cétonitrile, entre les 2 processus d'attaque primaire proposés.

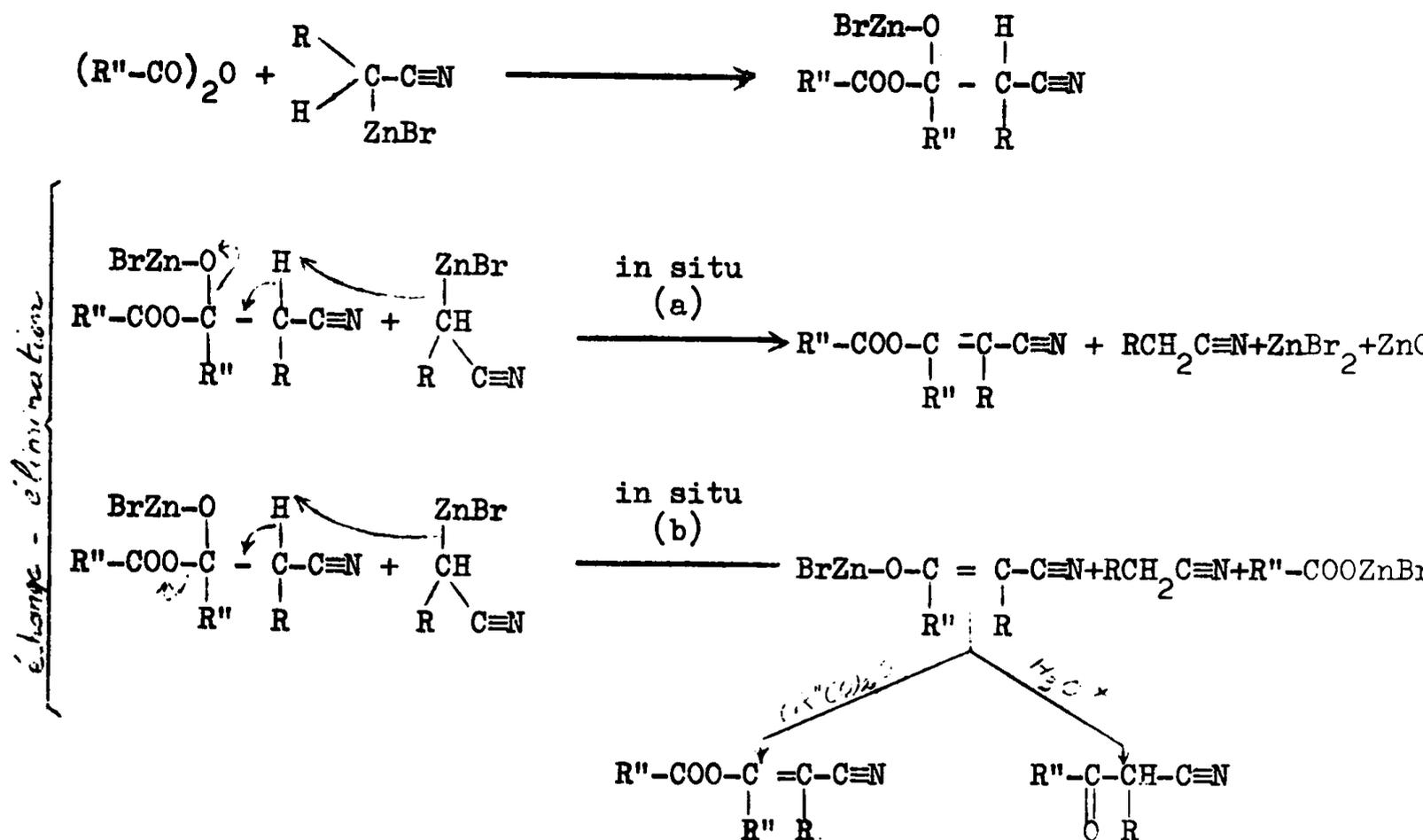
2°) Formation des esters d'énols.

Dans le cas des zinciques ayant un hydrogène en α de la fonction nitrile les deux processus d'attaque primaire proposés ci-dessus restent valables (schéma 2). Nous pouvons ensuite envisager trois processus principaux d'évolution vers le stade final ester d'énol.

a) Réaction d'énolisation du complexe intermédiaire par le métallique (schéma 3).

Cette réaction d'échange-élimination peut se faire suivant les deux voies a) et b) indiquées ci-dessous. Ce même type de schéma a été proposé par J.VILLIERAS et H. NORMANT (24) lors de la réaction de l'anhydride acétique avec le magnésien CCl_3MgCl et repris par d'autres auteurs (25).

Schéma 3



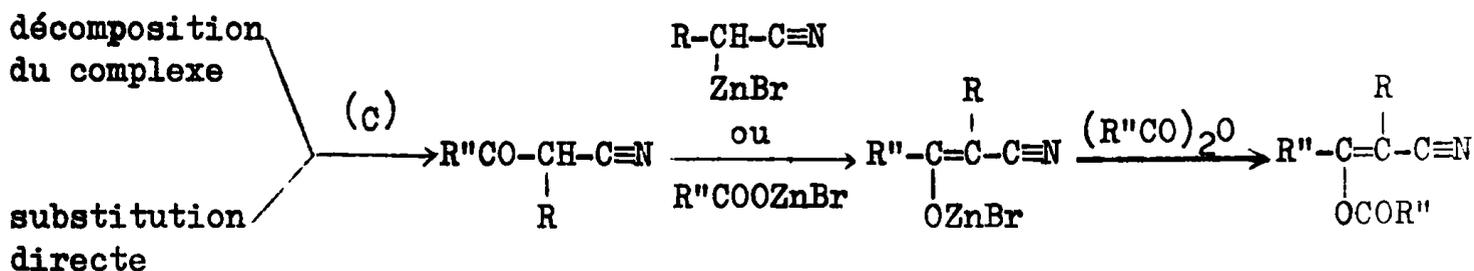
b) Réaction d'énolisation du β-cétonitrile par le métallique (schéma 4).

Nous avons montré précédemment (chapitre II, paragraphe IV, 1°) l'existence de β-cétonitrile libre dans le milieu. Nous pouvons donc supposer qu'avec les organozinciques de type $R-CH-C\equiv N$ il se forme, de même, le β -cétonitrile correspondant $R''-CO-CH-C\equiv N$ in situ. Ce dernier réagirait

alors par sa forme énoate sur l'anhydride pour conduire à l'ester-d'énol. Ce schéma est du même type que celui admis en général pour les réactions des aldéhydes avec l'anhydride acétique en présence d'acétate de potassium (26). Quelques auteurs ont par ailleurs utilisé la transformation des énoates de cétones en acétates d'énol par addition d'anhydride acétique pour étudier la direction de l'énolisation (27). M.F. BODROUX (4) a aussi caractérisé un β-aldonitrile $\gamma-CH(CN)CHO$ sous sa forme d'ester-d'énol

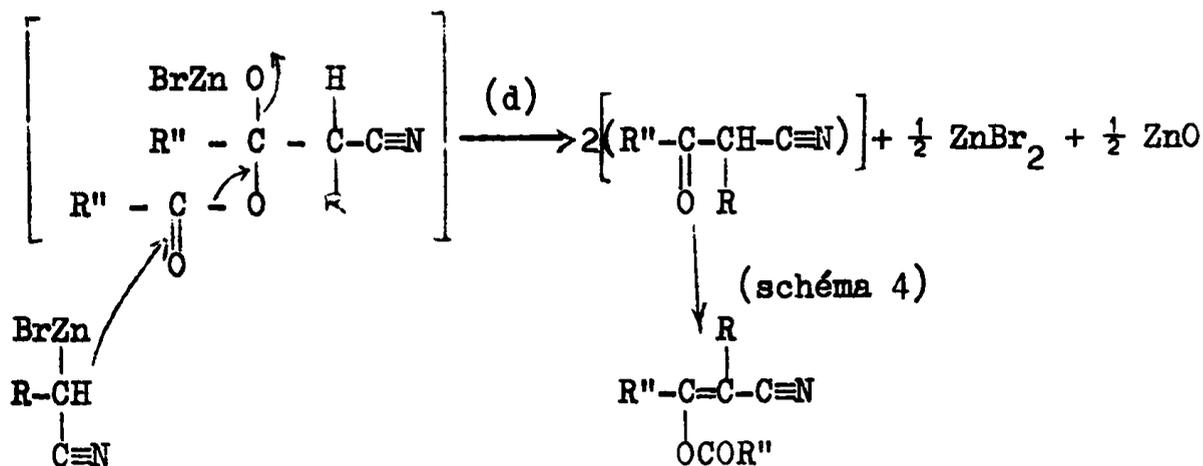
$\left. \begin{array}{l} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C}=\text{CH}-\text{OCO} \end{array} \right\}$ en le faisant réagir avec de la potasse et du chlorure de
 CN
 benzoyle.

Schéma 4



c) Réaction de substitution sur le complexe (schéma 5)

On obtiendrait dans un premier temps le même β -cétonitrile que précédemment et après émolisation la réaction se poursuivrait selon le schéma 4.



d) Discussion.

Toutes les hypothèses qui supposent une émolisation par le métallique, soit du complexe intermédiaire, soit du β -cétonitrile formé, peuvent être corroborées par l'expérience suivante :

- si nous distillons le milieu organométallique, avant hydrolyse, nous isolons 23 à 30 % de butyronitrile ($\text{R}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{N}$ mis en évidence pour $\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$).

Par ailleurs, la formation de cétonitrile ainsi que son émolisation (schémas c et d) peuvent être confirmées par les expériences suivantes :

- lorsque nous opérons avec un défaut d'anhydride, (cf. paragraphe : influence de divers facteurs) pour un rapport anhydride/métallique = 1/2 ou 2/3 nous notons l'apparition de cétonitrile $\text{CH}_3-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-\text{C}\equiv\text{N}$

dans les proportions de 15 et 11 %.

- si nous ajoutons de l'acétate de zinc (préparé dans le THF) à du cétonitrile $\text{CH}_3-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-\text{C}\equiv\text{N}$ dans le même solvant, nous notons un effet

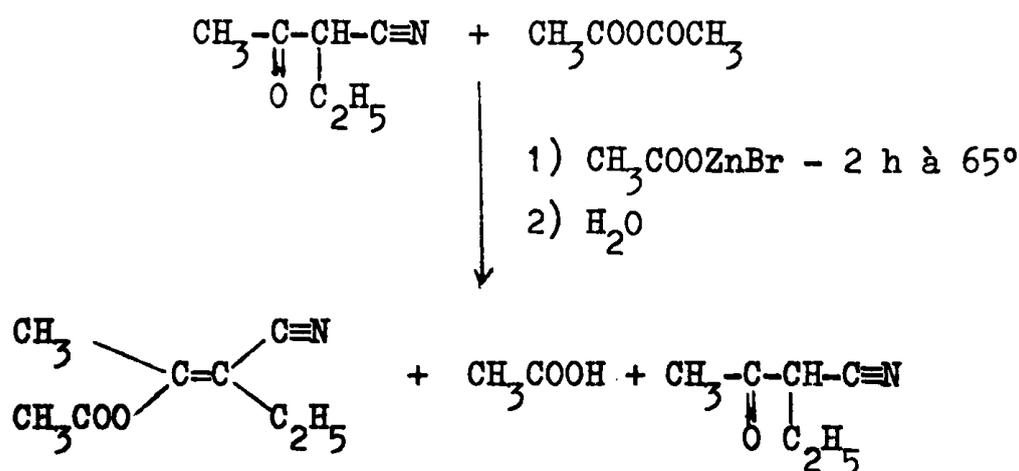
exothermique appréciable ainsi que la disparition de la bande >C=O vers 1730 cm^{-1} .

- si nous condensons des quantités équimoléculaires de ce même cétonitrile et de métallique $\text{C}_2\text{H}_5-\text{CH}(\text{ZnBr})-\text{C}\equiv\text{N}$, il se produit aussi un effet exothermique non négligeable, la bande >C=O vers 1730 cm^{-1} disparaît et après hydrolyse et traitements usuels nous récupérons 60 % du cétonitrile de départ.

Le métallique réagit donc par énolisation du cétonitrile et non, par addition sur le carbonyle.

La réactivité du cétonitrile sous forme d'énolate zincique vis-à-vis de l'anhydride acétique (schémas b, c, d) peut être confirmée par les deux expériences suivantes :

- si nous condensons des quantités équimoléculaires de cétonitrile et d'anhydride acétique en présence d'acétate de zinc, dans les mêmes conditions de température que celles de notre réaction (deux heures au reflux du solvant), nous isolons après hydrolyse et traitements usuels l'ester d'énol correspondant :



Rdt = 21 %

récupéré : 45 %

CHAPITRE - II -

PARTIE EXPERIMENTALE

1°) Organozinciques.

Voir chapitre I - Partie expérimentale.

2°) Condensations avec les anhydrides d'acides.

a) Condensation en deux temps, sens direct.

Au métallique préparé selon le mode opératoire du chapitre I, nous ajoutons 0,1 mole d'anhydride dilué dans un volume égal de THF (sauf pour l'étude de l'influence des facteurs où le rapport anhydride/métallique varie). Après addition d'environ 50 % de l'anhydride le milieu réactionnel s'échauffe de 10 à 15° et se maintient vers 40° jusqu'à la fin de la condensation. Dans le cas de l'anhydride succinique, l'addition est effectuée en sens inverse et l'anhydride dissous dans un mélange 1/1 THF, DMSO.

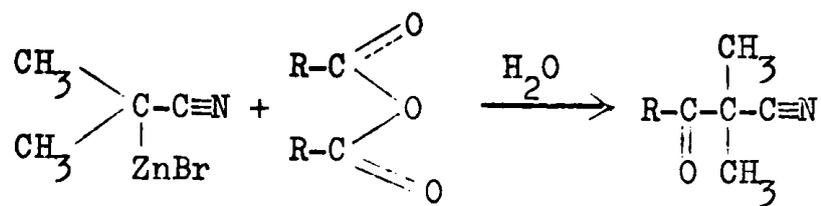
Dès que la température s'abaisse nous portons à l'ébullition pendant 2 heures. L'évolution de la réaction est suivie par spectrographie IR (disparition de la bande $-C\equiv N$ du métallique vers 2210 cm^{-1} ainsi que celles de Ac_2O vers 1820 cm^{-1} et 1750 cm^{-1}).

Après refroidissement, nous versons la masse réactionnelle sur de l'eau glacée recouverte d'éther. Il n'est pas nécessaire d'acidifier le milieu. Après extraction, la phase étherée est lavée plusieurs fois par une solution de soude à 5 %. Après séchage sur $MgSO_4$, les produits organiques sont distillés (on observe très peu de résidus de distillation).

b) Résultats expérimentaux tableaux I et II.

TABLEAU I

Condensation des anhydrides avec le zincique de l' α -bromoisobutyronitrile



cétonitrile - A -

| | R | Rdt % | Eb °C/mm Hg | Calculé % | Trouvé % | Réf. |
|---|-----------------------------------|-------|-------------|------------------------------|------------------------------|------|
| 1 | CH ₃ | 64 | 161/760 | C 64,84 H 8,16 N 12,60 | C 64,41 H 8,27 N 12,48 | |
| 2 | C ₂ H ₅ | 75 | 103/80 | C 67,17 H 8,86 N 11,19 | C 67,37 H 8,98 N 11,24 | |
| 3 | C ₆ H ₅ | 95 | 85/0,05 | C 76,27 H 6,40 N 8,09 | C 76,40 H 6,35 N 8,14 | (2) |
| 4 | (CH ₂) ₂ * | 75 | 130/0,05 | C 56,79 H 6,55 N 8,28 | C 56,66 H 6,54 N 8,12 | |

Les rendements sont calculés par rapport à l'anhydride d'acide

* Avec l'anhydride succinique on obtient le β céto δ acide nitrile

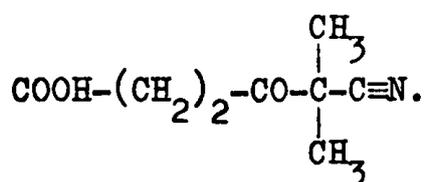
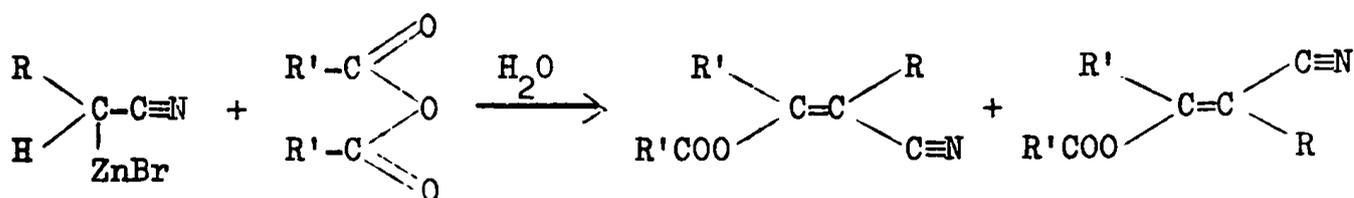


TABLEAU II

Condensation des anhydrides avec les zinciques mono ou non substitués en α de la fonction nitrile.



esters d'énols - B -

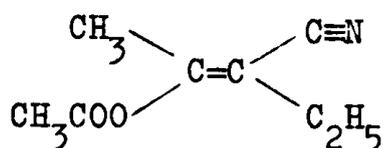
| | R | R' | Rdt % | Eb °C/mm Hg | n_D^{22} | d_4^{22} | Calculé % | Trouvé % |
|----|-----------------------------------|-------------------------------|-------|-------------|------------|------------|------------------------------|------------------------------|
| 5 | H | CH ₃ | 09 | 85/13 | 1,441 | 1,001 | C 57,59 H 5,64 N 11,20 | C 57,49 H 5,66 N 11,41 |
| 6 | CH ₃ | CH ₃ | 30 | 88/12 | 1,443 | 1,009 | C 60,42 H 6,52 N 10,07 | C 60,16 H 6,57 N 10,28 |
| 7 | C ₂ H ₅ | CH ₃ | 32 | 95/13 | 1,446 | 1,016 | C 62,72 H 7,24 N 9,14 | C 62,62 H 7,38 N 9,10 |
| 8 | CH(CH ₃) ₂ | CH ₃ | 40 | 97/12 | 1,444 | 0,969 | C 64,65 H 7,84 N 8,38 | C 64,77 H 7,95 N 8,29 |
| 9 | CH ₃ | C ₂ H ₅ | 19 | 144/80 | 1,443 | 0,976 | C 64,65 H 7,84 N 8,38 | C 64,66 H 7,87 N 8,23 |
| 10 | C ₂ H ₅ | C ₂ H ₅ | 37 | 108/12 | 1,442 | 0,975 | C 66,27 H 8,34 N 7,73 | C 65,64 H 8,16 N 7,51 |
| 11 | CH(CH ₃) ₂ | C ₂ H ₅ | 45 | 152/10 | 1,444 | 0,945 | C 71,62 H 5,51 N 6,96 | C 71,48 H 5,63 N 6,87 |

Ces produits ne paraissent pas décrits à notre connaissance.

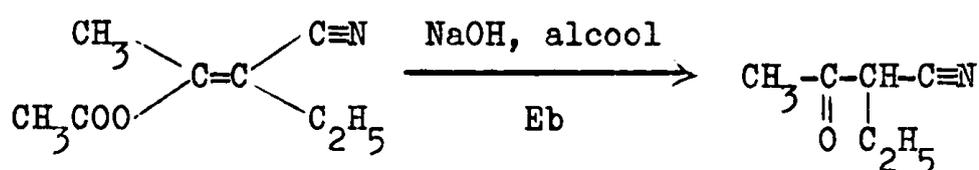
3°) Saponification de l'ester d'énol.

Il est bien connu que l'hydratation alcaline des nitriles permet d'accéder à des acides carboxyliques, qui seraient décomposés en milieu acide.

Les bases les plus utilisées sont la soude et la potasse à chaud. Cependant, si nous traitons ainsi un ester d'énol du type :



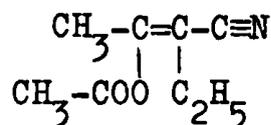
nous avons concurrence entre la réaction d'addition de l'eau sur la fonction nitrile et la réaction de saponification de la fonction ester. Cette dernière est plus fragile que la précédente vis-à-vis de la soude et nous pouvons ainsi synthétiser le β -cétonitrile correspondant.



Cette réaction constitue une identification chimique de la structure de l'ester d'énol.

Mode opératoire.

Selon la méthode de O. KAMM et J.B. SEGUR (28) : une solution de 0,4 mole de soude caustique dans 100 cm³ d'eau est ajoutée à 0,2 mole d'ester d'énol



dans 50 cm³ d'alcool éthylique. Après avoir porté au reflux pendant 3/4 h, l'énol du cétonitrile est déplacé de son sel de sodium par une solution d'acide chlorhydrique. Après traitements usuels et distillation on obtient le β -cétonitrile

Rdt = 74 %

Eb₀C/12 mm Hg = 80°

n_D²² = 1,426

d₄²² = 0,971

4°) Influence des divers facteurs.

a) Influence du solvant.

Pour étudier l'influence du solvant nous avons opéré suivant deux méthodes :

a) Le métallique est préparé dans le THF, puis on ajoute, avant addition de l'anhydride, 50 % de DMSO ou de HMPT.

b) Le zincique est préparé dans le THF puis désolvaté (on distille pour cela le THF à la trompe à eau, sous azote, pendant 4 heures à 70° puis sous vide poussé toujours à 70° pendant 4 ou 5 heures).

Après désolvatation, le métallique se présente sous la forme d'une poudre verte.

Sous courant d'azote, nous resolvatons le métallique par 75 cm³ de nouveau solvant désiré : DMSO, benzène, éther, anhydride pur en excès. La température est maintenue vers 20-25°. (Le métallique est insoluble dans l'éther et le benzène).

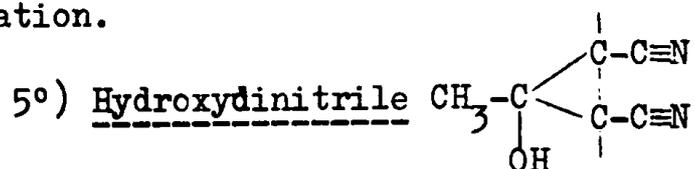
b) Addition de sels métalliques.

La condensation est alors réalisée en sens inverse (organozincique ajouté goutte à goutte à une solution diluée de l'anhydride et du sel choisi).

- Dans le cas du bromure de zinc, celui-ci est préparé à partir de 18,8 g de dibromoéthane, 6,5 g de zinc et 60 cm³ de THF.

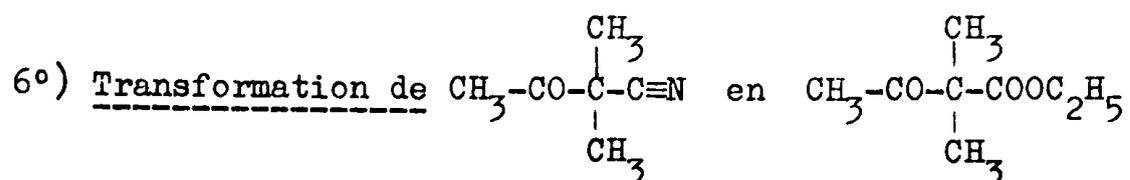
- Le chlorure ferrique est ajouté en quantité catalytique (1,5 g).

- Ces essais ont toujours donné une quantité importante de résidus à la distillation.

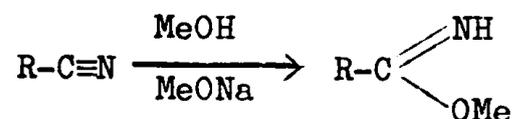


recristallisé dans CCl_4 pF = 107°

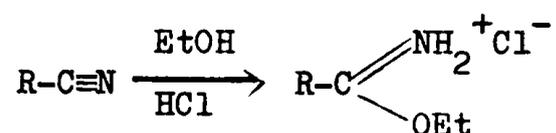
| | | | |
|---------------------|---------|----------|---------|
| analyse : calculé : | C 74,65 | trouvé : | C 74,39 |
| | H 7,94 | | H 7,88 |
| | N 17,41 | | N 17,68 |



L'addition des alcools sur les nitriles selon PINNER conduit aux imino-éthers correspondants. La réaction peut être effectuée soit en milieu alcalin, soit en présence d'un acide halogéné (29).

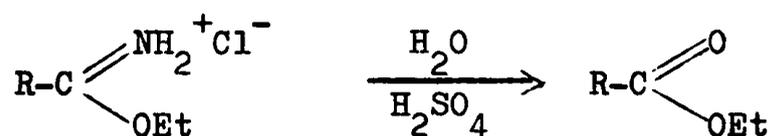


imino-éther stable à température ordinaire

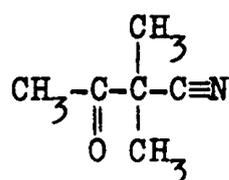


sel d'imino-éther non stable à t° ordinaire.

Cependant les chlorhydrates d'imino-éthers, traités par l'eau glacée, conduisent aux esters correspondants :

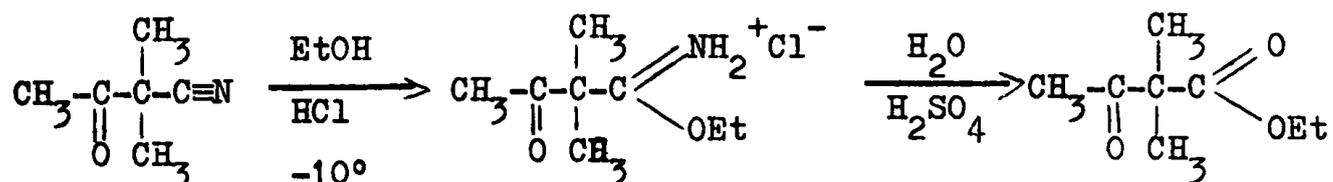


Nous avons essayé d'appliquer ces méthodes au β-cétonitrile :



En milieu basique nous n'avons obtenu que des polymères.

En milieu acide, nous avons isolé le β-céto-ester attendu :



Rdt = 61 %

La synthèse de β -céto-esters à partir d'autres cétonitriles n'a pas été généralisée, car d'autres techniques de synthèses décrites dans la littérature sont plus rapides.

a) Préparation du chlorhydrate d'imino-éther (30).

L'appareil comprend :

- un générateur d'acide chlorhydrique sec.
- un flacon desséchant (fiOLE de 500 cm³ contenant 150 cm³ d'H₂SO₄ concentré) et une fiOLE de garde.
- un tricol de 250 cm³ muni d'un agitateur à mercure, d'un thermomètre à basse température, d'un tube de verre garni d'actigel, et d'un tube adducteur de 6 mm plongeant jusqu'au fond du ballon.

Nous introduisons dans le tricol :

- 0,1 mole de cétonitrile $\text{CH}_3-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}-\text{CN}$ $m = 11,1 \text{ g}$
- 40 cm³ d'éthanol absolu.

Après avoir refroidi, sous agitation vigoureuse, le mélange vers -10°, on envoie, sous agitation modérée, l'acide chlorhydrique. L'addition dure environ 3 à 4 heures (générateur d'HCl : 80 cm³ d'HCl commercial dans 150 cm³ d'H₂SO₄ concentré). L'agitation est ensuite poursuivie pendant 1h 30 à température ambiante puis la solution abandonnée pendant 18 heures.

L'acide chlorhydrique en excès est éliminé par distillation à la trompe à eau et chauffage à 40°. Le chlorhydrate précipite alors sous la forme d'un solide blanc.

La masse réactionnelle est ajoutée, lentement, sous agitation vigoureuse, à une solution contenant 120 cm³ d'eau, 20 g de bicarbonate de sodium et 200 g de glace pilée.

On extrait à l'éther et lave avec une solution de chlorure de sodium pour éliminer l'alcool.

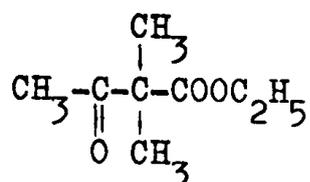
b) Hydrolyse.

Une solution préparée à partir de 10 cm³ d'H₂SO₄ concentré, 70 cm³ d'eau et 150 g de glace pilée est ajoutée en plusieurs fois aux phases étherées précédentes. La solution sulfurique du sulfate d'imino-éther se trouble par séparation de l'ester. Le mélange est chauffé au bain d'eau pendant

30 mn, extrait à l'éther après refroidissement et réchauffé à 80-90° pendant 45 minutes avant une nouvelle extraction.

Toutes les phases étherées sont réunies et lavées avec une solution de NaHCO₃ à 5 % et séchée sur MgSO₄.

La distillation fractionnée donne :



Eb° C/85 mm Hg = 110°

m = 9,6 g

Rdt % = 61

$n_D^{22} = 1,4160$

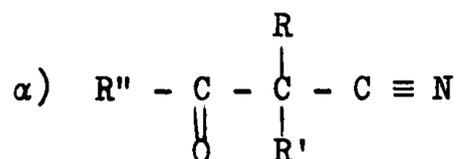
$d_4^{22} = 4,48975$

7°) Spectrographie.

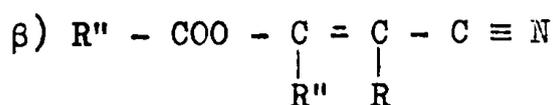
Les spectres infrarouge ont été enregistrés sur appareil "Hitachi Epi G-2" étalonné suivant les tables de l'Union Internationale de Chimie pure et appliquée.

Les spectres de RMN ont été enregistrés sur appareil "Varian A-60" et "Perkin-Elmer R-12".

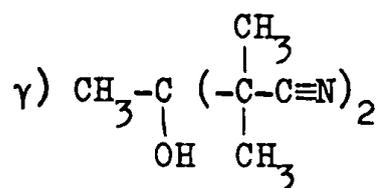
a) Spectres Infrarouge



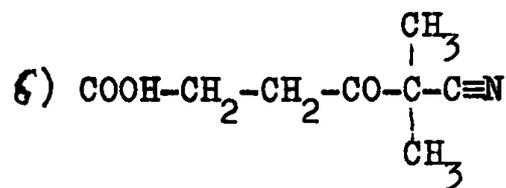
| R'' | R | R' | $\nu_{\text{C=O}}$ cm ⁻¹ | $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ cm ⁻¹ |
|-------------------------------|-----------------|-----------------|-------------------------------------|---|
| CH ₃ | CH ₃ | CH ₃ | 1732 | 2240 |
| C ₂ H ₅ | CH ₃ | CH ₃ | 1732 | 2240 |
| C ₆ H ₅ | CH ₃ | CH ₃ | 1694 | 2240 |



| R'' | R | $\nu_{\text{C=O}}$ cm ⁻¹ | $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ cm ⁻¹ | $\nu_{\text{C=C}}$ cm ⁻¹ |
|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|---|-------------------------------------|
| CH ₃ | H | 1778 | 2230 | 1656 |
| CH ₃ | CH ₃ | 1772 | 2224 | 1664 |
| CH ₃ | C ₂ H ₅ | 1770 | 2220 | 1656 |
| CH ₃ | CH(CH ₃) ₂ | 1770 | 2218 | 1654 |
| C ₂ H ₅ | CH ₃ | 1768 | 2222 | 1656 |
| C ₂ H ₅ | C ₂ H ₅ | 1768 | 2220 | 1650 |



$$\nu_{\text{OH}} \text{ cm}^{-1} \approx 3350 \text{ cm}^{-1} \quad \nu_{-\text{C}\equiv\text{N}} = 2238 \text{ cm}^{-1}$$



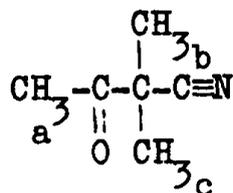
$$\nu_{>\text{C}=\text{O}} \text{ cm}^{-1} \approx 1728-1704 \text{ cm}^{-1} \quad \nu_{-\text{C}\equiv\text{N}} = 2244 \text{ cm}^{-1}$$

b) Spectres de RMN

β -cétonitriles

α) diméthyl-2,2 butanone-3 nitrile

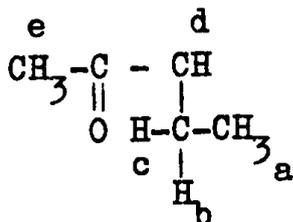
solvant : CCl_4 concentration : 15 %



$$\begin{array}{ll} \delta_{\text{H}_a} \approx 2,40 \cdot 10^{-6} & \text{singulet} \\ \delta_{\text{H}_{b,c}} \approx 1,5 \cdot 10^{-6} & \text{singulet} \end{array}$$

β) spectre n° 1 : éthyl-2 oxo-3 butane nitrile

solvant CCl_4 concentration : 15 %



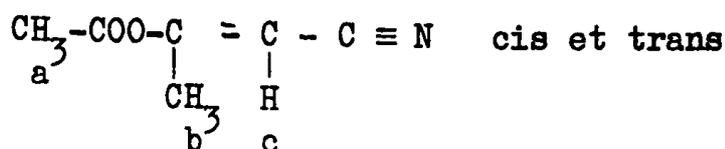
$$\begin{array}{ll} \delta_{\text{H}_a} \approx 1,1 \cdot 10^{-6} & \text{massif} \\ \delta_{\text{H}_{b,c}} \approx 1,9 \cdot 10^{-6} & \text{massif} \\ \delta_{\text{H}_d} \approx 3,4 \cdot 10^{-6} & 4 \text{ raies (partie X d'un spectre type AEX)} \\ \delta_{\text{H}_e} \approx 2,3 \cdot 10^{-6} & \text{singulet.} \end{array}$$

Esters d'énols

Spectre n° 2 : acétoxy-3 méthyl-3 propène-2 nitrile

solvant CCl₄

concentration : 15 %



$$\delta_{\text{H}_a} \approx 2,17 \cdot 10^{-6} \text{ et } 2,21 \cdot 10^{-6} \quad 2 \text{ singulets}$$

$$\delta_{\text{H}_b} \approx \begin{cases} 2,10 \cdot 10^{-6} & (J_{\text{H}_b \text{H}_c} = 1,2 \text{ Hz}) \\ 2,21 \cdot 10^{-6} & (J_{\text{H}_b \text{H}_c} = 0,8 \text{ Hz}) \end{cases} \quad 2 \text{ doublets}$$

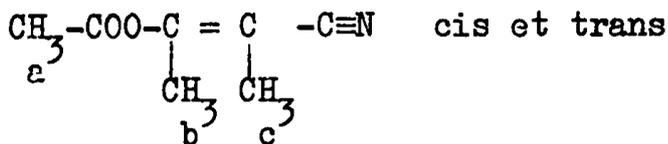
$$\delta_{\text{H}_c} \approx \begin{cases} 5,15 \cdot 10^{-6} & (J_{\text{H}_b \text{H}_c} = 1,2 \text{ Hz}) \\ 5,37 \cdot 10^{-6} & (J_{\text{H}_b \text{H}_c} = 0,8 \text{ Hz}) \end{cases} \quad 2 \text{ quadruplets}$$

L'examen des constantes de couplages 1-3 et des déplacements chimiques ne permet pas de repérer définitivement les formes cis et trans des deux isomères. Cependant la différence des glissements chimiques des protons H_c cis et trans est suffisante (13 Hz) pour déterminer le rapport des pourcentages des deux isomères : 87/13.

Spectre n° 3 : acétoxy-3 diméthyl-2,3 propène-2 nitrile

solvant CCl₄

concentration : 15 %



$$\delta_{\text{H}_a} \approx 2,20 \cdot 10^{-6} \quad 2 \text{ singulets}$$

$$\delta_{\text{H}_b} \approx \begin{cases} 2,00 \cdot 10^{-6} & (J_{\text{H}_b \text{H}_c} = 1,11 \text{ Hz}) \\ 2,20 \cdot 10^{-6} & (J_{\text{H}_b \text{H}_c} = 1,55 \text{ Hz}) \end{cases} \quad 2 \text{ quadruplets}$$

$$\delta_{\text{H}_c} \approx \begin{cases} 1,9 \cdot 10^{-6} & (J_{\text{H}_b \text{H}_c} = 1,11 \text{ Hz}) \\ 1,7 \cdot 10^{-6} & (J_{\text{H}_b \text{H}_c} = 1,55 \text{ Hz}) \end{cases} \quad 2 \text{ quadruplets}$$

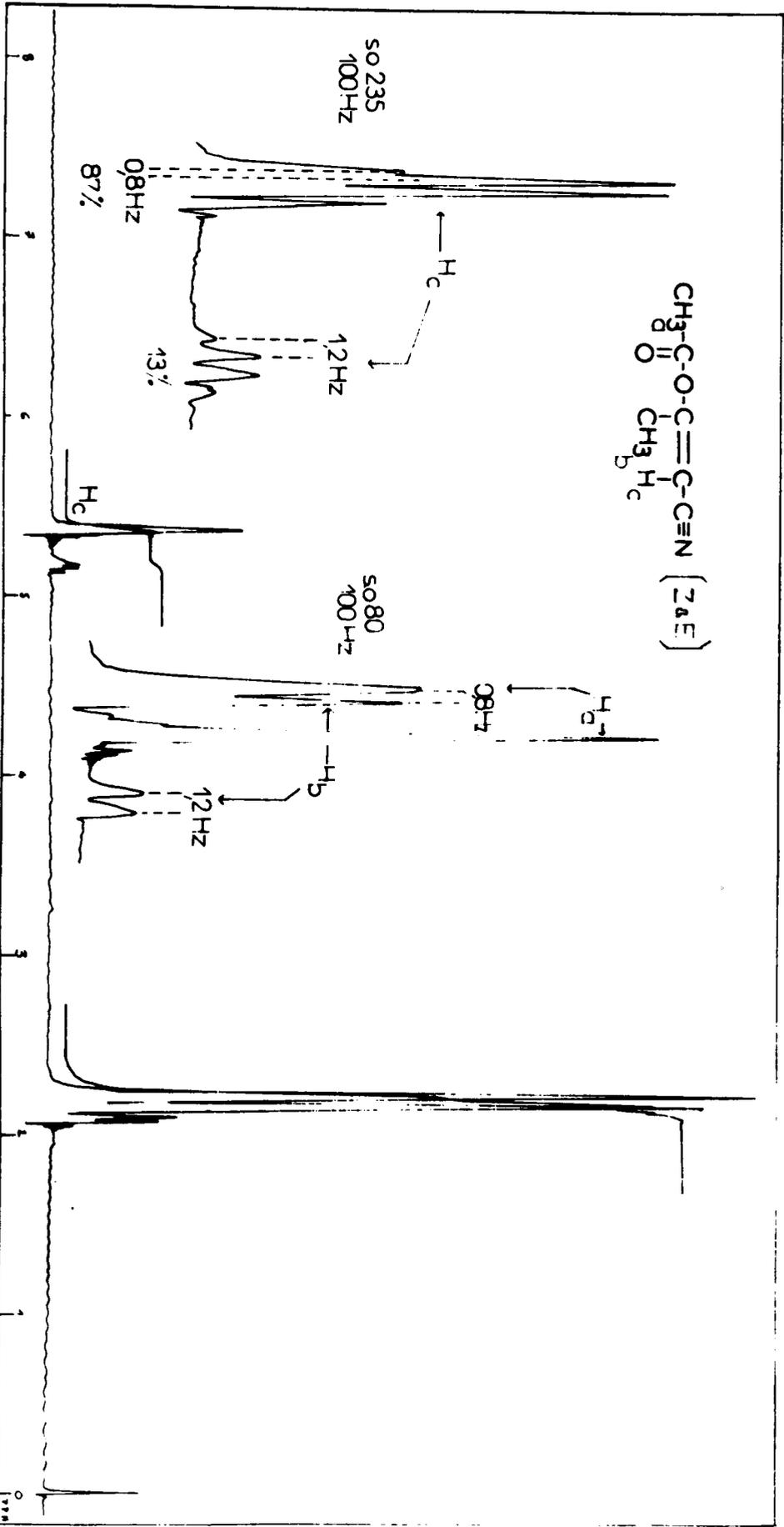
Les pourcentages des deux isomères sont dans le rapport 83/17.

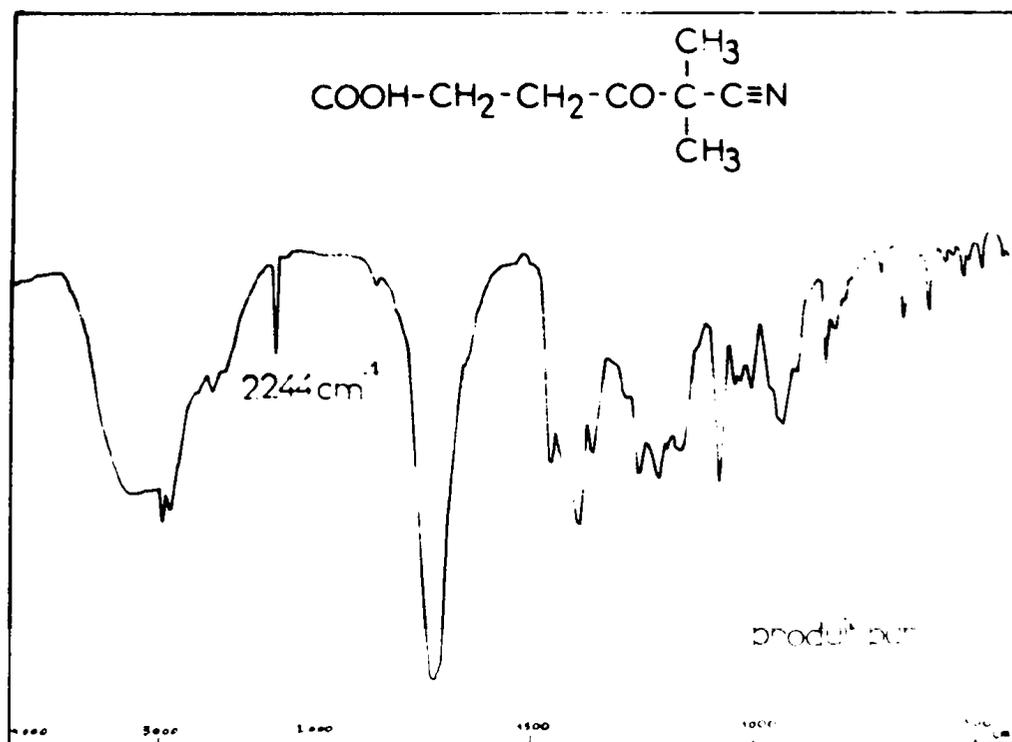
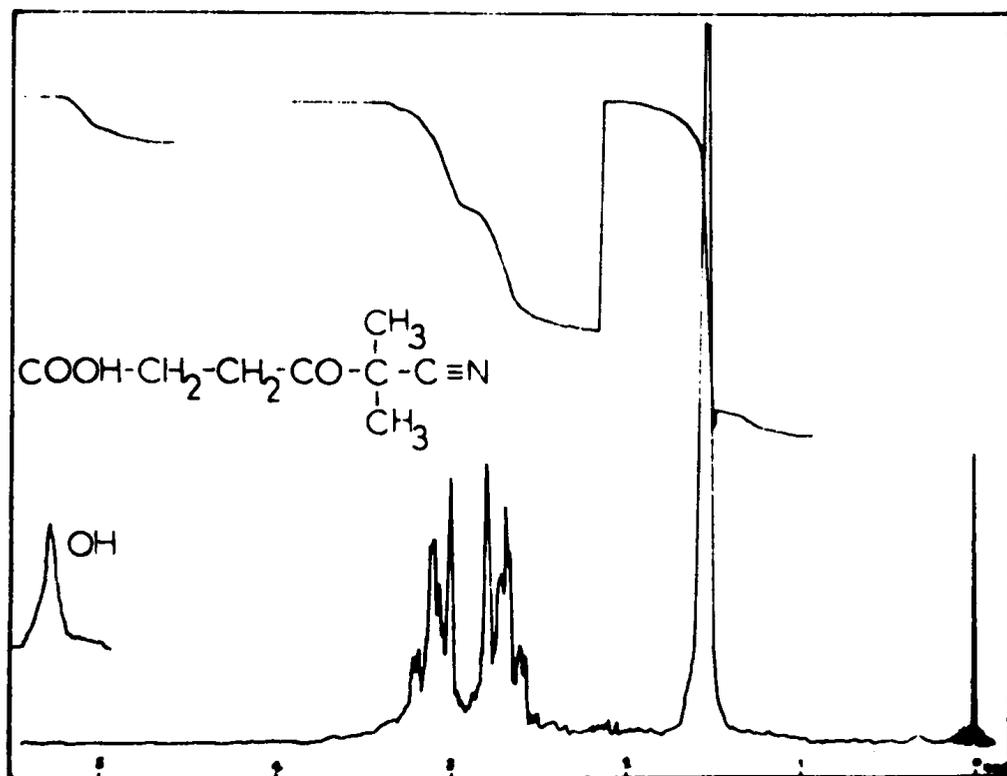
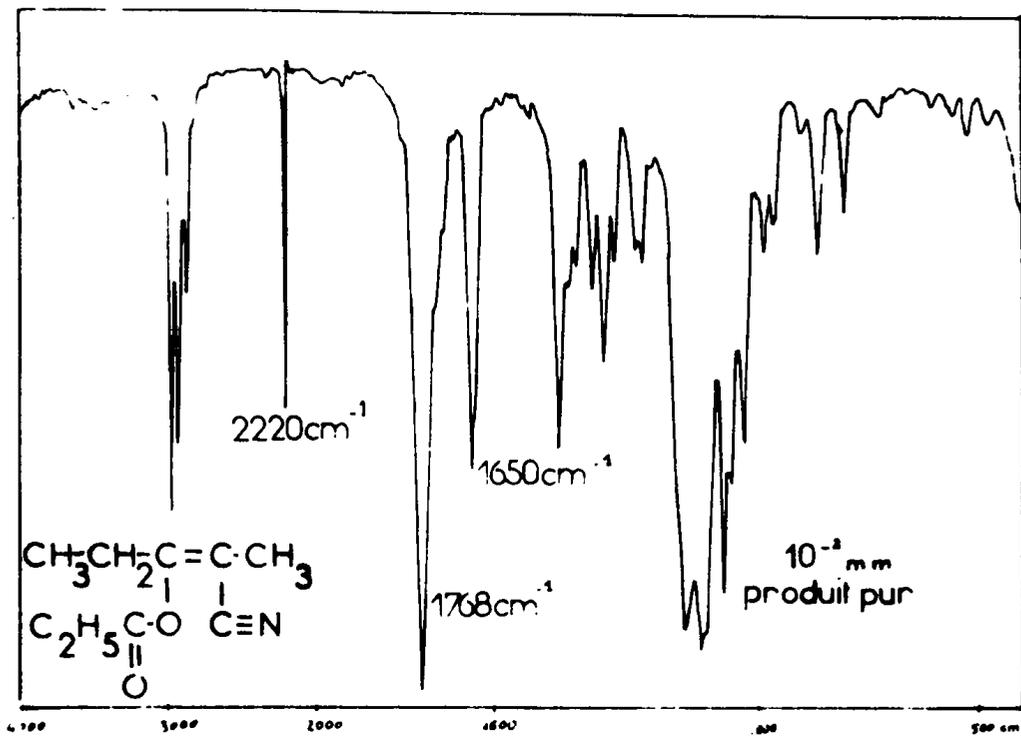
CHAPITRE - II -

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - A. LUNIAK, Ber. 42 (1909) 4808.
- 2 - C.J. EBY, C.R. HAUSER, J. Amer. Chem. Soc. 79 (1957) 723.
- 3 - R. LEVINE, C.R. HAUSER, J. Amer. Chem. Soc. 68 (1946) 760.
- 4 - M.F. BODROUX, Bull. Soc. Chim. Fr. (4) 7 (1910) 849.
- 5 - a) M.H. FOURNIER, Bull. Soc. Chim. Fr. (4) 7 (1910) 836.
b) M.S. NEWMAN, A. S. SMITH, J. Org. Chem. 13 (1948) 592.
c) W.C. PERCIVAL, R.B. WAGNER, N.C. COOK, J. Amer. Chem. Soc. 75 (1953) 3731.
d) R.T. MORRISON, M. WISHMAN, J. Amer. Chem. Soc. 76 (1954) 1059.
e) F.C. WHITMORE, N.S. FORSTER, J. Amer. Chem. Soc. 64 (1942) 2966.
f) J.E. DUBOIS et Coll., Bull. Soc. Chim. Fr. (1967) 1150.
- 6 - C. LUMBROSCO, P. MAITTE, Bull. Soc. Chim. Fr. (1965) 315.
- 7 - R. COUFFIGNAL, M. GAUDEMAR, Bull. Soc. Chim. Fr. 3 (1969) 898.
- 8 - R. HAMELIN, Bull. Soc. Chim. Fr (1961) 915.
- 9 - Y. MARONI-BARNAUD, G. GILARD, Bull. Soc. Chim. Fr. (1966) 125.
- 10 - D. IVANOFF, A. SPASSOF, Bull. Soc. Chim. Fr. (1935) 816.
- 11 - Y. MARONI-BARNAUD, J.E. DUBOIS, Bull. Soc. Chim. Fr. (1959) 928.
- 12 - C. BACQUET, J.VILLIERAS, J.F. NORMANT, C.R. Acad. Sci., série C, 276 (1974) 929.
- 13 - R.M. ISPIRYAN, L.I. BELEN'KII, Ya. L. GOL'DFAB, Izv. Akad. Nauk. Kaz. SSR., ser. Khim., 11 (1967) 2513.
- 14 - M.E. SYNERHOLM, A.C. COPE, J.J. RYAN, Org. Synth. Coll., vol. III (1955) 187.
- 15 - H. ALPER, J.T. EDWARD, Canad. Jour. of Chem. 48 n° 10 (1970) 1623.
- 16 - H.B. COPELIN, U.S., 2, 499, 725 (1950) (C.A. 44 (1950) 5380 i).
- 17 - R. PAUL, C.R. Acad. Sci., série C, 208 (1939) 587.
Bull. Soc. Chim. Fr. (1939) 1162.
- 18 - W.B. HUGHES, R.D. KLEENE, J. Amer. Chem. Soc. 76 (1954) 5161.
- 19 - J. CASON, E.J. REIST, J. Org. Chem. 23 (1958) 1668.

- 20 - J. CASON, K.W. KRAUSS, J. Org. Chem. 26 (1961) 1768.
- 21 - M.S. KARASCH, O. REINMUTH, Grignard Reactions of Nonmetallic substances, New York, Prentice-Hall (1954) 553.
- 22 - D.R. BOYD, H.H. HATT, J. Chem. Soc. (1927) 898.
- 23 - A.A. MORTON, L.V. PEAKES Jr, J. Amer. Chem. Soc. 55 (1933) 2110.
- 24 - J. VILLIERAS, H. NORMANT, a) C.R. Acad. Sci., sér. C, 264 (1967) 593.
b) Bull. Soc. Chim. Fr. (1967) 1520.
- 25 - J. VILLIERAS, G. LAVIELLE, J.C. COMBRET, C.R. Acad. Sci., ser. C, 272 (1971) 691.
- 26 - P.Z. BEDOUKIAN, J. Amer. Chem. Soc. 66 (1944) 1325.
- 27 - a) J. FAUVARQUE, J.F. FAUVARQUE, Bull. Soc. Chim. Fr. 11 (1969) 4015.
b) F. HUET, G. EMPTOZ, A. JUBIER, C.R. Acad. Sci., ser. C, 274 (1972) 1229.
c) I.V. MACHINSKAYA, V.A. BARKASH, V.I. MOLCHANOV, J. Gen. Chem. USSR 23 (1953) 589, 791.
d) I.V. MACHINSKAYA, J. Gen. Chim. USSR 23 (1953) 791, 22 (1952) 1205.
e) A. RISER, Bull. Soc. Chim. Fr. (1953) 570 - 691.
- 28 - O. KAMM, J.B. SEGUR, Org. Synth. Coll.1 (1941) 391.
- 29 - P.L. COMPAGNON, M. MIOCQUE, Ann. Chim. 5 (1970) 23.
- 30 - R.H. KIMBALL, G.D. JEFFERSON, A.B. PIKE, Org. Synth. Coll. 2, p. 284.





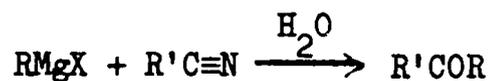
CHAPITRE - III -

REACTION DES ORGANOZINCIQUES D' α -BROMONITRILES
AVEC LES NITRILES : SYNTHÈSE DE β -CÉTONITRILES
ET D'ENE-AMINO-NITRILES.

Nous venons de voir dans le chapitre II que les organozinciques d' α -bromonitriles pouvaient conduire à des réactions inattendues avec les anhydrides d'acides. Nous avons poursuivi notre travail en étudiant la réactivité de nos organométalliques vis-à-vis de la fonction nitrile.

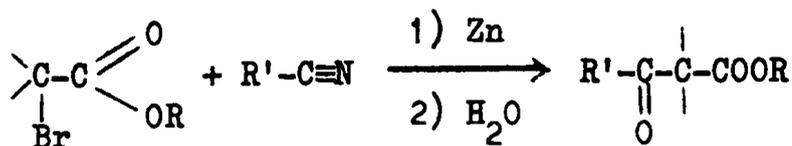
I - INTRODUCTION.

La condensation des organomagnésiens sur les nitriles, découverte par BLAISE (1) en 1901, est une des méthodes les plus anciennes de synthèse de cétone.



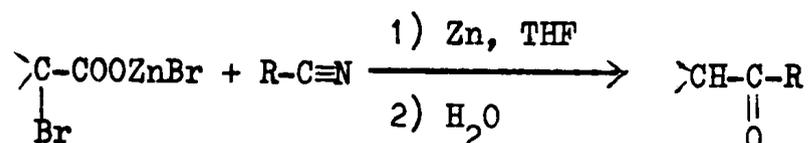
Elle a été ensuite reprise par de nombreux chercheurs, soit pour en élucider le mécanisme (2), soit pour en améliorer le rendement (3,4). Si cette réaction (dans le cas des nitriles n'ayant pas d'hydrogène en α) est une méthode générale de synthèse de cétones, elle peut, toutefois, se révéler fort complexe (5).

Dans le cas des nitriles énolisables, diverses réactions concurrent celle de l'addition : déprotonation (6) polymérisations (7) copulation (8), échange fonctionnel (9). Divers facteurs de sélectivité ont été étudiés (6,5). La réaction de BLAISE a été étendue ensuite aux α -bromesters (10,11,12)

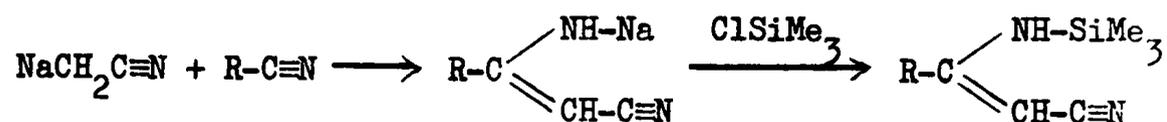


Initialement, seuls les esters α -bromés tertiaires pouvaient être utilisés (13,14) ; mais la modification des conditions expérimentales a permis de généraliser cette synthèse et d'obtenir des β -céto esters non disubstitués en α (11). Dans le cas des nitriles-esters, cette réaction permet le passage à divers composés hétérocycliques (15).

Récemment, en opposant divers α -bromosels aux nitriles en présence de zinc M. BELLASSOUED a curieusement obtenu des cétones (16) sans qu'il y ait passage par le β -céto-acide :



Signalons, enfin, la préparation de quelques ène-amino-nitriles siliciés par C. KRUGER (17) :



II - RESULTATS EXPERIMENTAUX.

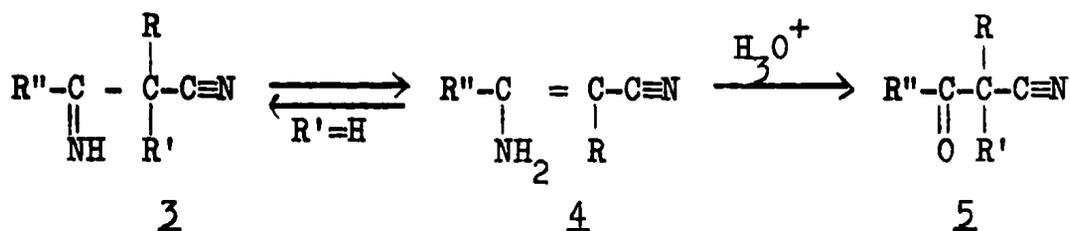
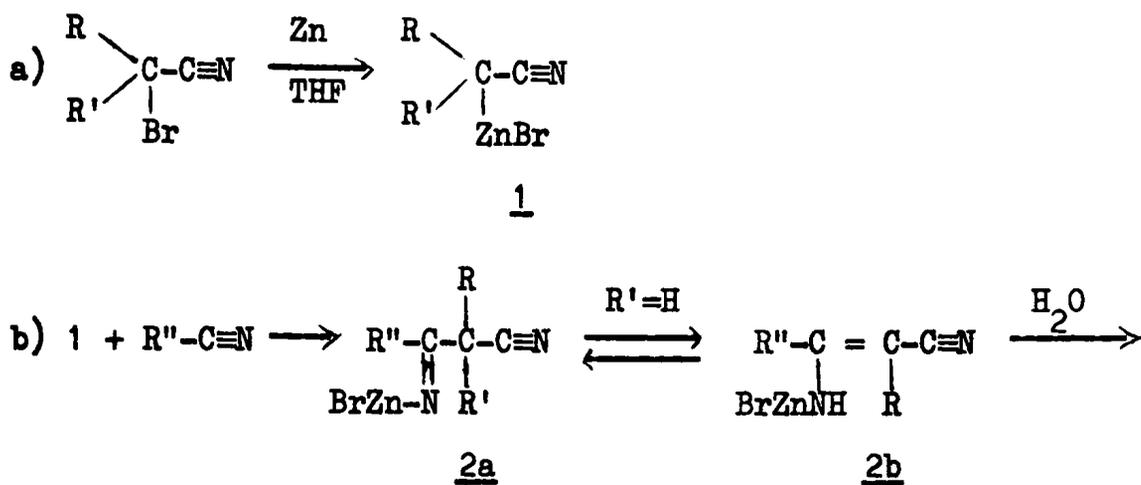
La condensation de divers nitriles avec nos organozinciques d' α -bromonitriles nous a conduit à deux séries de composés :

- soit des β -cétonitriles par hydrolyse acide,
- soit des ène-amino-nitriles par hydrolyse basique.

Le schéma 1 résume le processus de formation des deux types de produits, obtenus par l'intermédiaire du sel d'imino-nitrile 2a ou de son tautomère ène-amino-nitrile 2b (dans le cas des organozinciques monosubstitués en α de la fonction trivalente).

Schéma 1

Processus de formation des β -cétonitriles et des α -amino-nitriles.



Les résultats de nos diverses condensations sont résumés dans les tableaux I et II (partie expérimentale).

1°) β -cétonitriles.

Pour obtenir avec des rendements corrects les β -cétonitriles $\underline{5}$, nous avons dû modifier notre mode opératoire habituel de la synthèse en deux temps de la manière suivante : après avoir préparé l'organozincique issu des α -bromonitriles dans le THF nous ajoutons environ 50 % de triéthylamine. L'organométallique est alors additionné goutte à goutte à une solution de nitrile dans la triéthylamine vers 50-60°. Si l'on opère de la même manière, en absence de triéthylamine, les rendements sont plus faibles.

J. RABESIKA, lors de la condensation des réactifs de Grignard sur les nitriles, a montré que la triéthylamine orientait la réaction vers la déprotonation dans le cas des magnésiens mixtes, mais que l'organométallique symétrique favorisait l'addition (6).

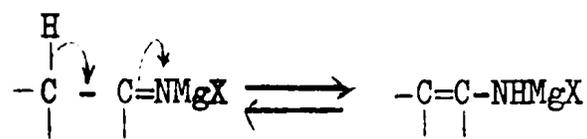
La méthode préconisée par H.B. KAGAN et Y. HENG SUEN (11) ne pa-

rait pas avantageuse dans le cas de nos α -bromonitriles (addition goutte à goutte de la solution benzénique de l' α -bromonitrile au nitrile chauffé au reflux en présence de zinc). De plus, la synthèse de β -cétonitriles, effectuée selon les conditions classiques de la réaction de Reformatsky dans le THF, conduit à des rendements inférieurs à ceux de la méthode indiquée ci-dessus.

2°) Ene-amino-nitriles.

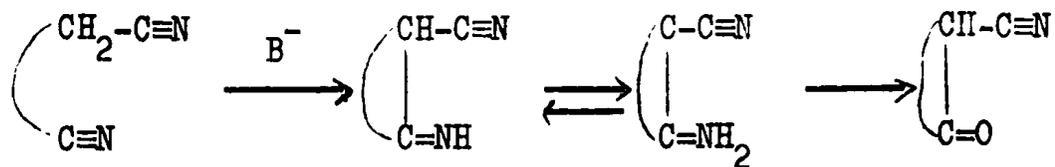
Lors de l'hydrolyse amoniacale nous n'avons obtenu que l'ène-amino-nitrile. Le même résultat a été observé par KRUGER (17) qui remet en question l'existence de l'intermédiaire sel-métallique sous forme imine postulée par certains auteurs.

Dans le cas de la réaction " $RMgX + Ar-C\equiv N$ ", HOREAU et Coll. (18) étudient les structures iminomagnésien énolesable \rightleftharpoons ène-aminomagnésien par acylation avec les chlorures d'acides et esters.



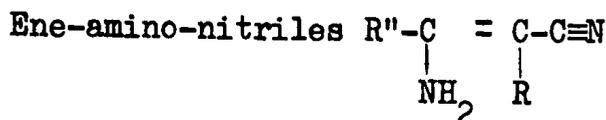
La tautomérie ène-amine \rightleftharpoons imine a été bien étudiée ces dernières années et a fait l'objet de nombreux travaux en IR, UV et RMN (19).

Différents auteurs ont d'ailleurs proposé la structure ène-amine en étudiant par spectroscopie IR divers composés de type $N\equiv C-C=C-N<$ (20). Un des premiers exemples étudié est l'ène-amino-nitrile cyclique obtenu par réaction de THORPE-ZIEGLER (21).



Cette réaction constitue une méthode de synthèse d'ène-amino-nitriles (20 a). Quelques caractéristiques physiques de nos composés sont résumées dans le tableau III.

TABLEAU III



| R'' | R | Spectres IR* (cm ⁻¹) | | | | ** Spectres de RMN | Réf. |
|-------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|------------------------|---------------------------|---------------------------------|-------------|
| | | ν_{NH_2} | $\nu_{-\text{C}\equiv\text{N}}$ | δ_{NH_2} | $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ | $\delta_{\text{NH}_2}, 10^{-6}$ | |
| CH ₃ | CH ₃ | 3446 3358 | 2184 | 1640 | 1610 | 4,40 | |
| CH ₃ | C ₂ H ₅ | 3455 3360 | 2180 | 1640 | 1602 | 4,50 | |
| CH ₃ | (CH ₃) ₂ CH | 3455 3360 | 2180 | 1640 | 1600 | 4,45 | |
| C ₂ H ₅ | CH ₃ | 3450 3360 | 2180 | 1638 | 1602 | 4,50 | |
| C ₂ H ₅ | C ₂ H ₅ | 3435 3355 | 2170 | 1640 | 1595 | 4,60 | |
| C ₂ H ₅ | (CH ₃) ₂ CH | 3450 3365 | 2174 | 1647 | 1594 | 4,45 | |
| C ₆ H ₅ | CH ₃ | 3440 3342 | 2178 | 1638 | 1592 | 4,40 | 20 (e,f) |
| C ₆ H ₅ | C ₂ H ₅ | 3480 3350 | 2186 | 1628 | 1590 | 4,60 | |
| C ₆ H ₅ | (CH ₃) ₂ CH | 3456 3330 | 2186 | 1636 | 1590 | 4,50 | |

* Pastilles de KBr.

** Solvant CDCl₃ ; réf. int. : TMS ; concentration : 15 % en volume.

a) I.R.

La structure ène-amino-nitrile 4 est confirmée par l'existence de deux bandes très intenses dans la région des vibrations $\nu_{(\text{NH})}$ (3450-3360 cm⁻¹) compatibles seulement avec le groupe NH₂. Il est admis (22) qu'un groupe imino (=NH) ne présenterait qu'une seule bande dans cette région. De plus, dans l'hypothèse d'un mélange entre les deux tautomères 4 et 3, nous devrions observer deux vibrations $\nu_{(\text{C}\equiv\text{N})}$ bien distinctes : une pour le groupement -C≡N

conjugué du tautomère 4 et une pour le groupe $-C\equiv N$ non conjugué de l'imino-nitrile 3 (20 b,c,d,e,f).

L'abaissement du nombre d'onde du groupe nitrile de nos produits, ainsi que l'intensité de l'absorption, sont en parfait accord avec une structure ène-amine 4. Les bandes vers 1640 cm^{-1} ont été attribuées aux vibrations de déformation de la liaison $C-NH_2$ et celles vers 1600 cm^{-1} aux vibrations de valence de la liaison $C=C$ par comparaison avec divers exemples de la littérature (20 b,e,f).

b) RMN.

L'analyse des spectres de RMN corrobore les résultats de l'étude IR. En effet, tous nos composés présentent un signal d'intensité relative 2, signal qui disparaît par addition d'eau lourde. Ce signal est donc attribuable sans ambiguïté aux deux protons portés par l'atome d'azote de la forme ène-amine 4. Le déplacement chimique de ces protons vers $4,5 \cdot 10^{-6}$ est caractéristique de ce groupe (20 b,e,f).

Signalons, de plus, que la plupart des composés décrits dans le tableau III présentent des spectres de RMN dont les signaux sont dédoublés (partie expérimentale).

Ce phénomène est dû à la présence de deux isomères géométriques Z et E.

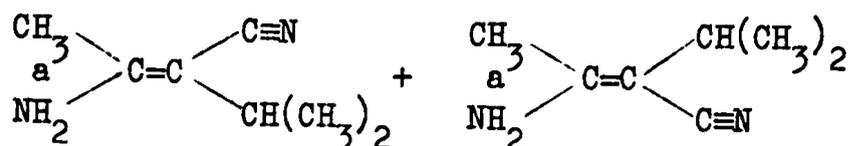


Nous n'avons pas pu, par simple étude des spectres de RMN, attribuer avec certitude les signaux à chacun des deux isomères.

Notons, de plus, qu'un mélange d'ène-amino-nitriles isomères Z et E évolue sous l'influence de divers facteurs : temps, température et addition d'organométalliques et que, de plus, le mode de synthèse intervient quant au rapport final des deux isomères (tableau IV).

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

TABLEAU IV
Influence de divers facteurs sur le % des isomères Z et E



| Rapport initial des 2 isomères* | facteurs | Rapport final des 2 isomères |
|------------------------------------|--|---------------------------------|
| 88/32 | Temps : évolution 15 jours après | 81/19 |
| 70/30 | Température : 2 jours à 65° dans le THF | 87/13 |
| 48/52 | Addition de 2 équivalents de C ₂ H ₅ MgBr | 81/19 |
| 81/19 | Addition de 2 équivalents de (CH ₃) ₂ CH-CH-C≡N ZnBr | 72/28 |
| | mode de synthèse : | |
| | 2 étapes - THF + Et ₃ N Δ : 60° | 62/38 |
| | 2 " THF + Et ₃ N Δ : 40° | 68/32 |
| | 1 " THF | 76/24 |
| | 1 " THF + NaBr | 85/15 |

* Le dosage des deux isomères est effectué sur les deux signaux de CH₃_a.
δ = 1,95.10⁻⁶ et 2,10.10⁻⁶

C. KRUGER (17) et C. BELLEC (20 e,f) observent aussi que le rapport des isomères Z et E d'ène-amino-nitriles diffère suivant les conditions expérimentales (hydrolyse, recristallisation, temps). C. BELLEC (20 e,f) a pu identifier sans ambiguïté les deux isomères Z et E de CH₃-C=CH-C≡N par effet

OVERHAUSER. Il constate qu'en fonction du temps l'équilibre E \rightleftharpoons Z se déplace vers l'isomère thermodynamiquement le plus stable (Z) et atteint un rapport limite Z/E \simeq 80/20. D'après cet auteur la plus grande stabilité de l'isomère Z peut s'expliquer par la possibilité de formation de liaisons hydrogène intramoléculaires entre la fonction amine et le groupe nitrile.

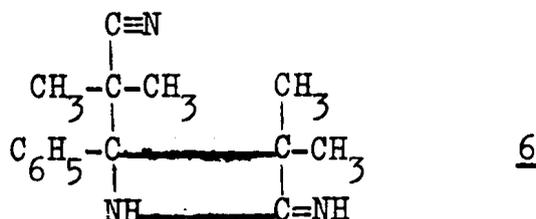
Les ène-amino-nitriles décrits dans le tableau III sont très résistants à l'hydrolyse acide, mais ils conduisent en milieu sulfurique concentré aux β -cétonitriles 5 avec de bons rendements (tableau V - partie expérimentale). Ces derniers sont toujours obtenus sous forme cétonique, à l'exclusion de la forme énol ; ceci est en accord avec les études de LEMATRE et ASPAR-PASCOT (23) sur ces composés.

3°) Réaction avec l' α -bromoisobutyronitrile.

a) Résultats expérimentaux

Signalons que, contrairement à ce qui est observé dans le cas des esters α -bromés (11,12), l'emploi de l' α -bromoisobutyronitrile présente plus de difficulté que celui des α -bromonitriles ayant un hydrogène en α de la fonction nitrile. Nous n'obtenons alors les β -cétonitriles attendus (tableau I), avec des rendements corrects, que si la synthèse est effectuée en un temps, selon le processus classique, et avec une addition d'une quantité stœchiométrique de bromure de sodium. L'effet favorable des sels de sodium ou de lithium sur la réaction de Reformatsky (24) a déjà été observé au laboratoire, sans que l'on puisse actuellement expliquer cet effet.

Lorsqu'un nitrile aromatique est utilisé (benzonitrile) nous n'avons pas réussi à isoler le β -cétonitrile correspondant par hydrolyse acide. L'hydrolyse basique fournit, par contre, un produit cristallisé azoté dont l'analyse est en accord avec une structure de nitrile-imino-azetidine 6



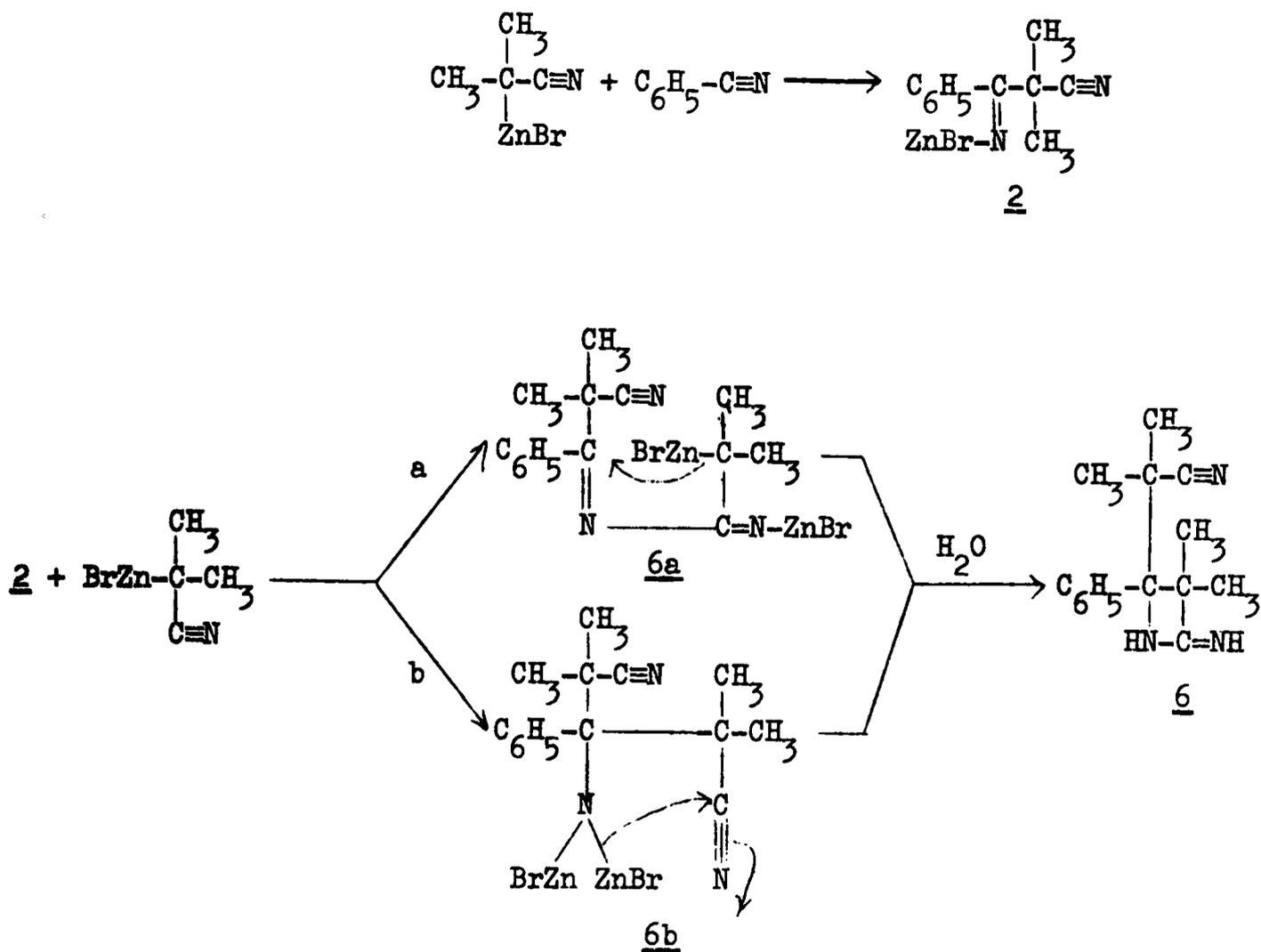
(schéma 2) confirmée par les méthodes spectroscopiques. Le spectre IR présente vers 3340 cm^{-1} une bande forte attribuable à un groupement NH, vers 2235 cm^{-1} une bande caractéristique de la vibration de valence d'un groupe nitrile non conjugué et vers 1660 cm^{-1} une bande intense attribuable à une liaison $-\text{C}=\text{N}$.

L'étude par RMN de ce composé confirme l'existence d'un cycle imino-azetidine (partie expérimentale).

b) Processus de formation de nitrile-imino-azétidine (schéma n° 2)

Pour expliquer la formation du composé 6 nous pouvons envisager deux mécanismes analogues à ceux proposés par HOREAU et Coll. (12) dans le cas de l'ester α -bromoisobutyrique.

Schéma n° 2



1) La première hypothèse (a) suppose l'attaque de la fonction nitrile du réactif de Reformatsky par l'iminozincique 2. L'intermédiaire 6a subirait alors une cyclisation par attaque nucléophile intramoléculaire. Pour étayer la formation de 6a rappelons la réaction qui conduit à des dihydropyrolénones ou à des dihydropyridones (15 a,b) à partir de β - ou γ -cyano-esters et d'un réactif de Reformatsky.

2) La seconde hypothèse (b) repose sur l'addition du réactif de Reformatsky sur la fonction imine de 2. L'amidure-zincique dinitrile 6b subirait à son tour une réaction interne cyclisante.

Cette deuxième hypothèse, que nous confirmerons dans le chapitre

suisant, peut être d'ores et déjà retenue pour plusieurs raisons :

- il est bien connu que les imines >C=N- réagissent avec les réactifs de Reformatsky et forment un amidure fonctionnel intermédiaire (25, 24 b et réf. citées).
- la cyclisation en imino-azétidine de 6b est analogue à la préparation de β -lactame à partir des β -amino-esters (25 et réf. citées).

CHAPITRE - III -

PARTIE EXPERIMENTALE

1°) Les organozinciques sont préparés selon le mode opératoire du chapitre I.

2°) Condensation avec les nitriles.

a) 40 cm³ de triéthylamine sont ajoutés, à température ambiante, à l'organozincique préparé à partir de 0,1 mole d' α -bromonitrile dans 60 cm³ de THF.

b) L'organométallique est alors ajouté goutte à goutte à 0,1 mole de nitrile dans 30 cm³ de triéthylamine en maintenant la température vers 50-60°. Le milieu réactionnel devient alors hétérogène. Le chauffage est poursuivi pendant 4 heures après la fin de l'addition.

3°) Traitement après condensation.

a) Hydrolyse acide.

Après refroidissement vers 0°, 50 cm³ de H₂SO₄ dissous dans 100 cm³ d'eau glacée sont introduits en agitant et en maintenant la température vers 0°. L'agitation est poursuivie pendant 2 heures pour obtenir un β -cétonitrile exempt d'ène-amino-nitrile. Après extraction à l'éther et séchage sur MgSO₄, les produits organiques sont distillés.

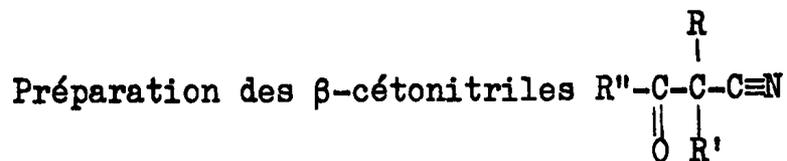
b) Hydrolyse basique.

Les produits de la réaction sont versés dans un milieu constitué, en parties égales, par une solution saturée en NH₄Cl et par une solution commerciale d'ammoniac, puis extraits à l'éther.

4°) Résultats expérimentaux.

(tableaux I et II).

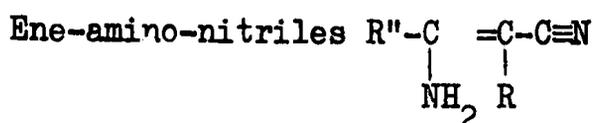
TABLEAU I



| R | R' | R'' | Rdt % | pEb °C/mm Hg | Réf. |
|------------------------------------|-----------------|-------------------------------|-------|--------------|--------------|
| CH ₃ | H | CH ₃ | 65 | 92/35 | (26) |
| C ₂ H ₅ | H | CH ₃ | 58 | 80/12 | |
| (CH ₃) ₂ CH | H | CH ₃ | 47 | 83/12 | |
| CH ₃ | H | C ₂ H ₅ | 75 | 79/12 | (26) |
| C ₂ H ₅ | H | C ₂ H ₅ | 82 | 88/12 | |
| (CH ₃) ₂ CH | H | C ₂ H ₅ | 61 | 90/12 | |
| CH ₃ | H | C ₆ H ₅ | 53 | 87/0,005 | (23) (26) |
| C ₂ H ₅ | H | C ₆ H ₅ | 73 | 102/0,08 | |
| (CH ₃) ₂ CH | H | C ₆ H ₅ | 65 | 97/0,02 | |
| CH ₃ | CH ₃ | CH ₃ | 42 | 161/760 | |
| CH ₃ | CH ₃ | C ₂ H ₅ | 62 | 65/12 | |

Les analyses carbone, hydrogène, azote sont correctes.

TABLEAU II



| R'' | R | Rdt % | *pEb °C/mmHg | Réf. |
|-------------------------------|------------------------------------|-------|----------------------------|---------|
| CH ₃ | CH ₃ | 60 | sublimation \approx 109° | 20 (a) |
| CH ₃ | C ₂ H ₅ | 65 | 75-82/0,04 | |
| CH ₃ | (CH ₃) ₂ CH | 59 | 78-90/0,02 | |
| C ₂ H ₅ | CH ₃ | 55 | 78-87/0,01 | 20 (a) |
| C ₂ H ₅ | C ₂ H ₅ | 52 | 85-95/0,005 | |
| C ₂ H ₅ | (CH ₃) ₂ CH | 51 | 90-95/0,05 | |
| C ₆ H ₅ | CH ₃ | 41 | pF = 98° | 20(e,f) |
| C ₆ H ₅ | C ₂ H ₅ | 58 | 95-105/0,03 | |
| C ₆ H ₅ | (CH ₃) ₂ CH | 59 | 115-117/0,01 | |

Les analyses carbone, hydrogène, azote sont correctes.

* Mélange des deux isomères géométriques.

5°) Préparation de l'imino-azétidine 6.

0,10 atome g de Zn (6,5 g) est recouvert par 20 cm³ de THF. On porte au reflux après avoir ajouté une trace de bromure mercurique et 0,10 mole de bromure de sodium sec (10,2 g). 0,10 mole de benzonitrile (10,3 g) et 0,10 mole d' α -bromoisobutyronitrile (14,8 g) dilué dans 40 cm³ de THF sont alors ajoutés goutte à goutte. Après la fin de l'addition on poursuit le chauffage pendant 4 heures. La solution est ensuite refroidie, versée sur un mélange glace, NH₄Cl, NH₄OH et extraite à l'éther.

Le solide obtenu après élimination de l'éther est lavé au tétra-

chlorure de carbone. F = 192°, Rdt = 38 % (calculé par rapport à C₆H₅-C≡N)

| | | | |
|----------------|---------|------------|---------|
| Analyse : cal. | C 74,65 | trouvé : C | 74,39 |
| | H 7,94 | | H 7,88 |
| | N 17,41 | | N 17,68 |

Si la réaction est effectuée avec un rapport $\frac{\alpha\text{-bromonitrile}}{\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}\equiv\text{N}} = 2$

l'iminoazétidine 6 est obtenue avec un rendement de 78 % (par rapport à C₆H₅-C≡N).

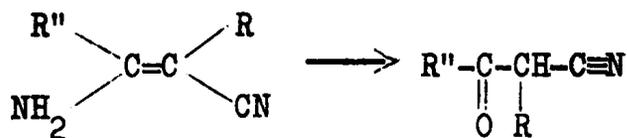
6°) Hydrolyse des ène-aminonitriles 4 en β-cétonitriles 5.

0,05 mole d'ène-aminonitrile est dissoute dans 20 cm³ d'éther et de THF (1/1). On ajoute 2 cm³ de H₂SO₄ dans 15 cm³ d'eau. La solution est agitée pendant 5 heures à température ambiante.

Après neutralisation, extraction à l'éther et séchage sur MgSO₄, le solvant est chassé et les produits sont distillés. Les résultats sont résumés dans le tableau V.

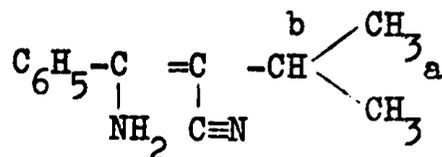
TABLEAU V

Hydrolyse acide des ène-aminonitriles 4 en β-cétonitriles 5



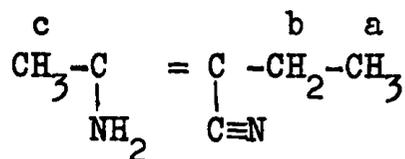
| R'' | R | Rdt % |
|-------------------------------|------------------------------------|-------|
| CH ₃ | CH ₃ | 70 |
| CH ₃ | C ₂ H ₅ | 92 |
| CH ₃ | (CH ₃) ₂ CH | 89 |
| C ₂ H ₅ | CH ₃ | 90 |
| C ₂ H ₅ | C ₂ H ₅ | 83 |
| C ₂ H ₅ | (CH ₃) ₂ CH | 72 |
| C ₆ H ₅ | CH ₃ | 67 |
| C ₆ H ₅ | C ₂ H ₅ | 78 |
| C ₆ H ₅ | (CH ₃) ₂ CH | 80 |

isopropyl-2 phényl-3 amino-3 propène-2 nitrile (Z et E)
 solvant CDCl_3 concentration : 15 %



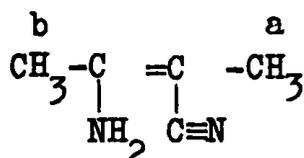
δ_{H_a} (Z et E) : $1,23 \cdot 10^{-6}$ et $1,06 \cdot 10^{-6}$ 2 doublets
 $\delta_{\text{H}_b} \approx 2,3 \cdot 10^{-6}$ massif

amino-3 éthyl-2 butène-2 nitrile (Z et E)
 solvant : CDCl_3 concentration : 15 %



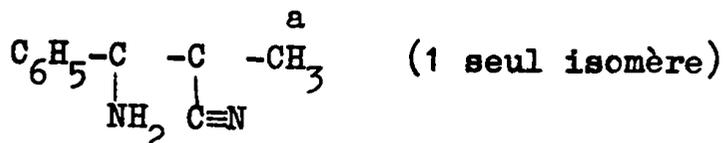
$\delta_{\text{H}_a} \approx 1,1 \cdot 10^{-6}$ 2 triplets
 $\delta_{\text{H}_b} \approx 2,1 \cdot 10^{-6}$ massif
 $\delta_{\text{H}_c} \approx 1,9 \cdot 10^{-6}$ et $2,1 \cdot 10^{-6}$ 2 singulets

spectre n° 3 : amino-3 méthyl-2 butène-2 nitrile (1 seul isomère)
 solvant : CDCl_3 concentration : 15 %



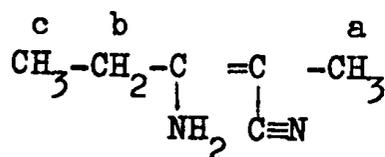
$\delta_{\text{H}_a} \approx 1,7 \cdot 10^{-6}$ quadruplet
 $\delta_{\text{H}_b} \approx 2,1 \cdot 10^{-6}$ quadruplet } $J_{1-4} = 1 \text{ Hz}$

amino-3 méthyl-2 phényl-3 propène-2 nitrile
 solvant : CDCl_3 concentration : 15 %



$\delta_{\text{H}_a} \approx 1,8 \cdot 10^{-6}$ singulet

spectre n° 4 : amino-3 méthyl-2 pentène-2 nitrile (Z et E)
 solvant : CDCl_3 concentration : 15 %



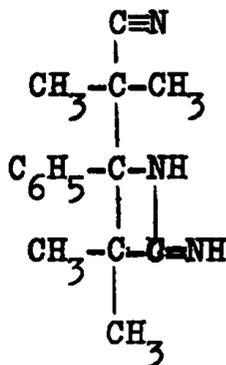
$\delta_{\text{H}_a} \begin{cases} 1,75 \cdot 10^{-6} & \text{triplet} \\ 1,70 \cdot 10^{-6} & \text{singulet} \end{cases} \quad J_{1-4} \approx 0,5 \text{ Hz}$

$\delta_{\text{H}_b} \approx 2,35 \cdot 10^{-6}$ massif
 $\delta_{\text{H}_c} \approx 1,15 \cdot 10^{-6}$ 2 triplets

spectres n°5 et n° 6 : diméthyl-4,4 (méthyl-2 propane nitrile)-3
 phényl-3 imino-azétidine

a) RMN du proton

solvant : CDCl_3 concentration : 15 %
 $\text{DMSO } d_6$



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

Les déplacements chimiques des 4 singulets correspondant aux groupes méthyles sont analogues à ceux déjà décrits pour un cycle β -lactamique similaire (12). Les spectres enregistrés à différentes températures permettent d'attribuer aux méthyles du cycle les signaux à $0,75 \cdot 10^{-6}$ et $1,57 \cdot 10^{-6}$ (DMSO) puisqu'ils ne sont pratiquement pas déplacés par une élévation de température (tableau VI).

TABLEAU VI

| Solvant | Température | $\delta \text{>NH} \cdot 10^{-6}$ $\delta =\text{NH}$ | $\delta \text{CH}_3, 10^{-6}$ |
|-----------------|-------------|--|-------------------------------|
| CDCl_3 | 35° | 5 - 5,5 | 0,93 1,32 1,37 1,71 |
| DMSO d_6 | 35° | 6 | 0,75 1,08 1,29 1,57 |
| DMSO d_6 | 80° | 6 | 0,79 1,15 1,29 1,60 |
| DMSO d_6 | 120° | 5,5 | 0,81 1,21 1,29 1,60 |
| DMSO d_6 | 150° | 5,5 | 0,83 1,24 1,29 1,61 |

b) RMN du carbone 13

L'enregistrement de spectre avec irradiation hors résonance des protons a permis de vérifier que les carbones a, c, e, f, h étaient des carbones quaternaires et que les carbones b, g étaient primaires (tableau VII). Les déplacements chimiques observés sont en bon accord avec les valeurs relevées dans la littérature (27) ainsi qu'avec ceux du spectre de RMN du ^{13}C de l'imino-azétidine I que nous avons préparée par ailleurs (chapitre IV - partie expérimentale).

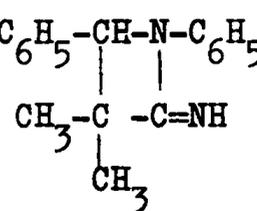
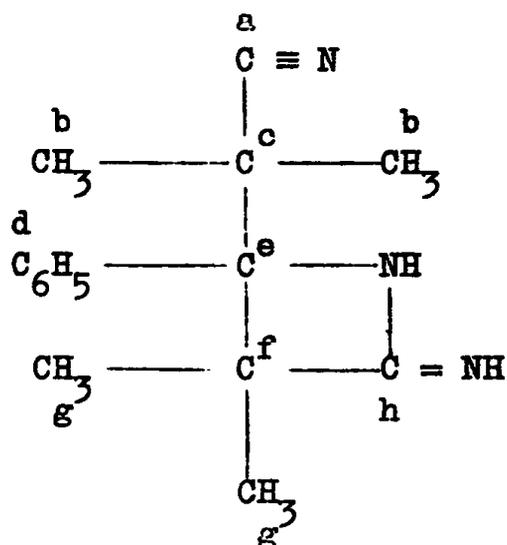


TABLEAU VII

Déplacements chimiques des ^{13}C de



6

| C | $\delta, 10^{-6}*$ |
|---|--------------------------|
| a | 127,1 |
| b | 26,0 27,5 |
| c | 40,3 |
| d | 140,6 128,1 à 130,0 |
| e | 74,5 |
| f | 52,1 |
| g | 20,8 24,8 |
| h | 179,6 |

* Solvant CDCl_3 - déplacements chimiques par rapport à Me_4Si . Les spectres ont été enregistrés sur un appareil Varian S.100 x L. 25,2MHz.

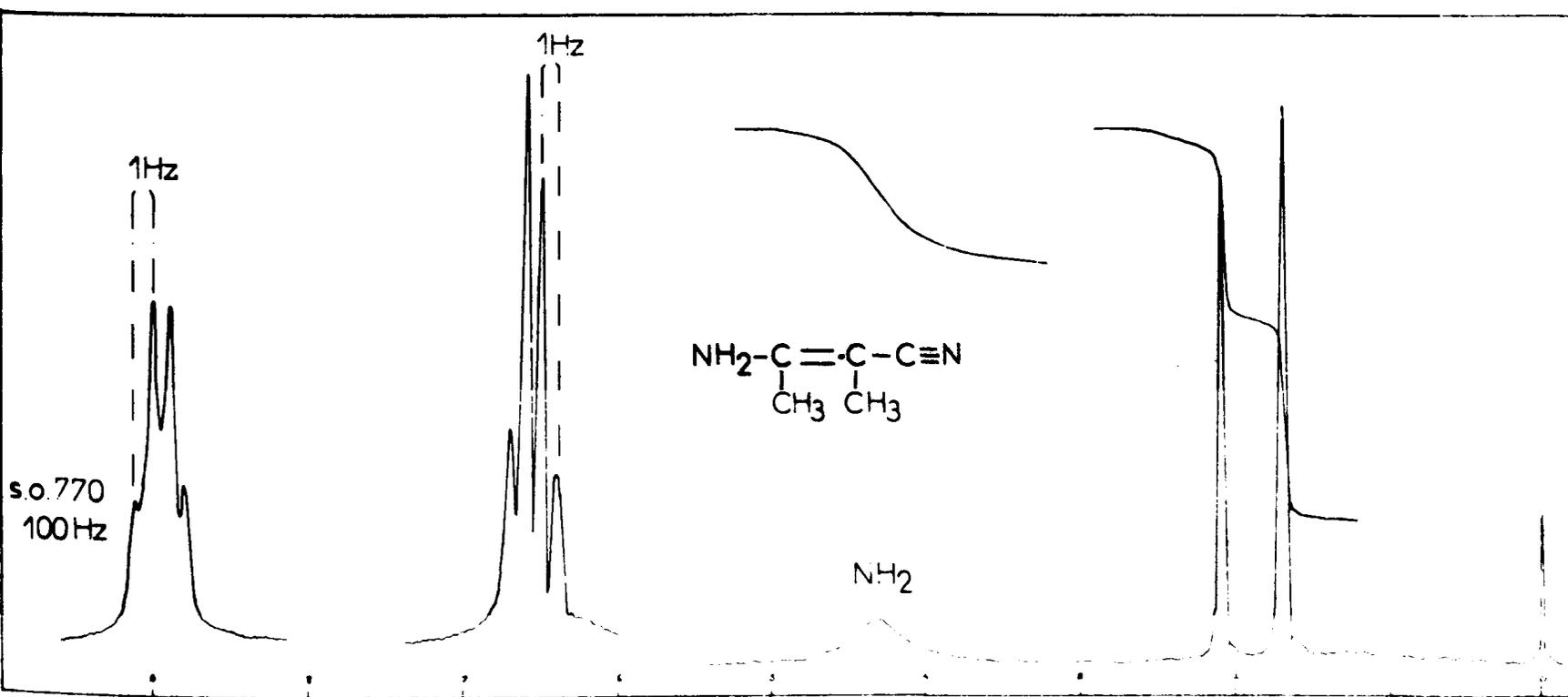
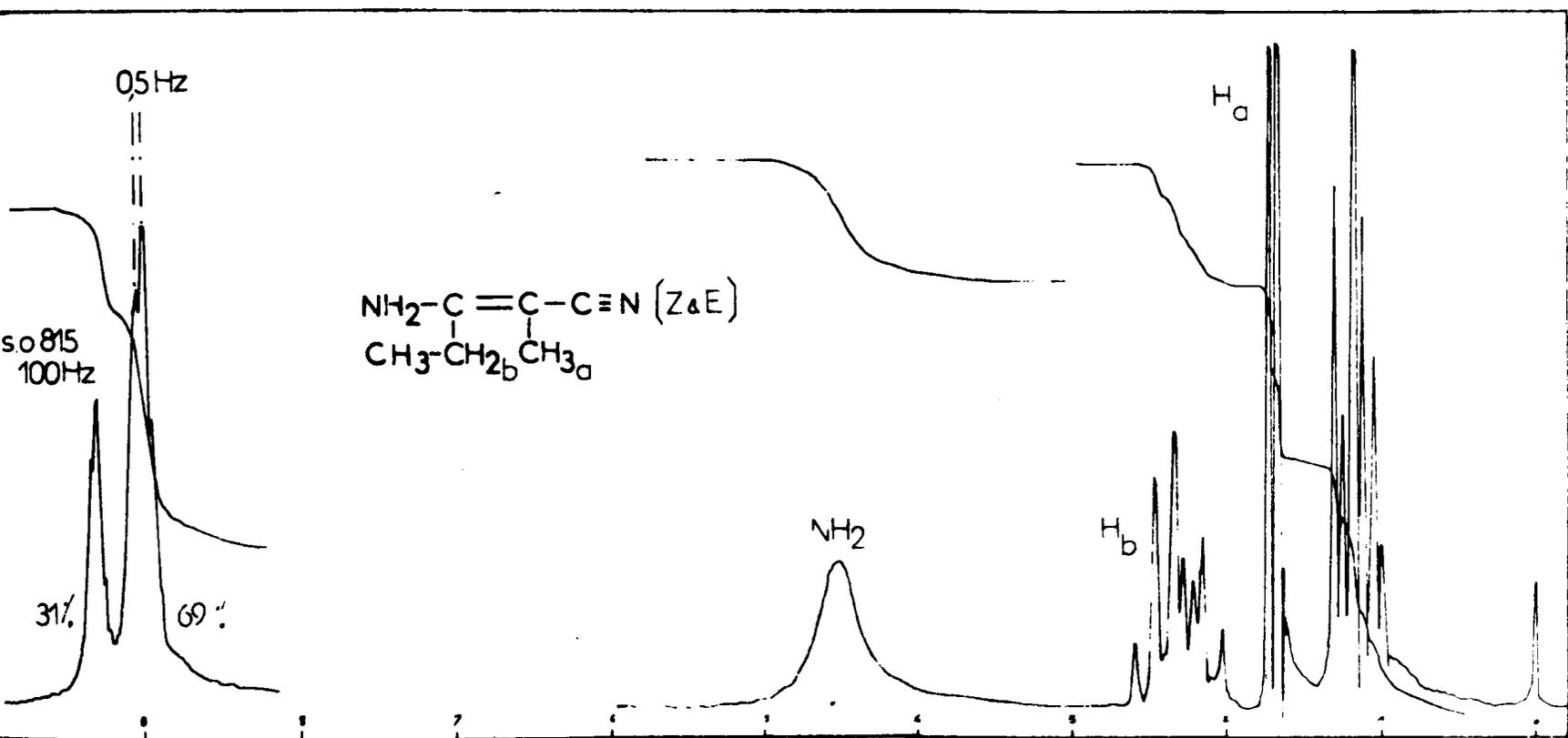
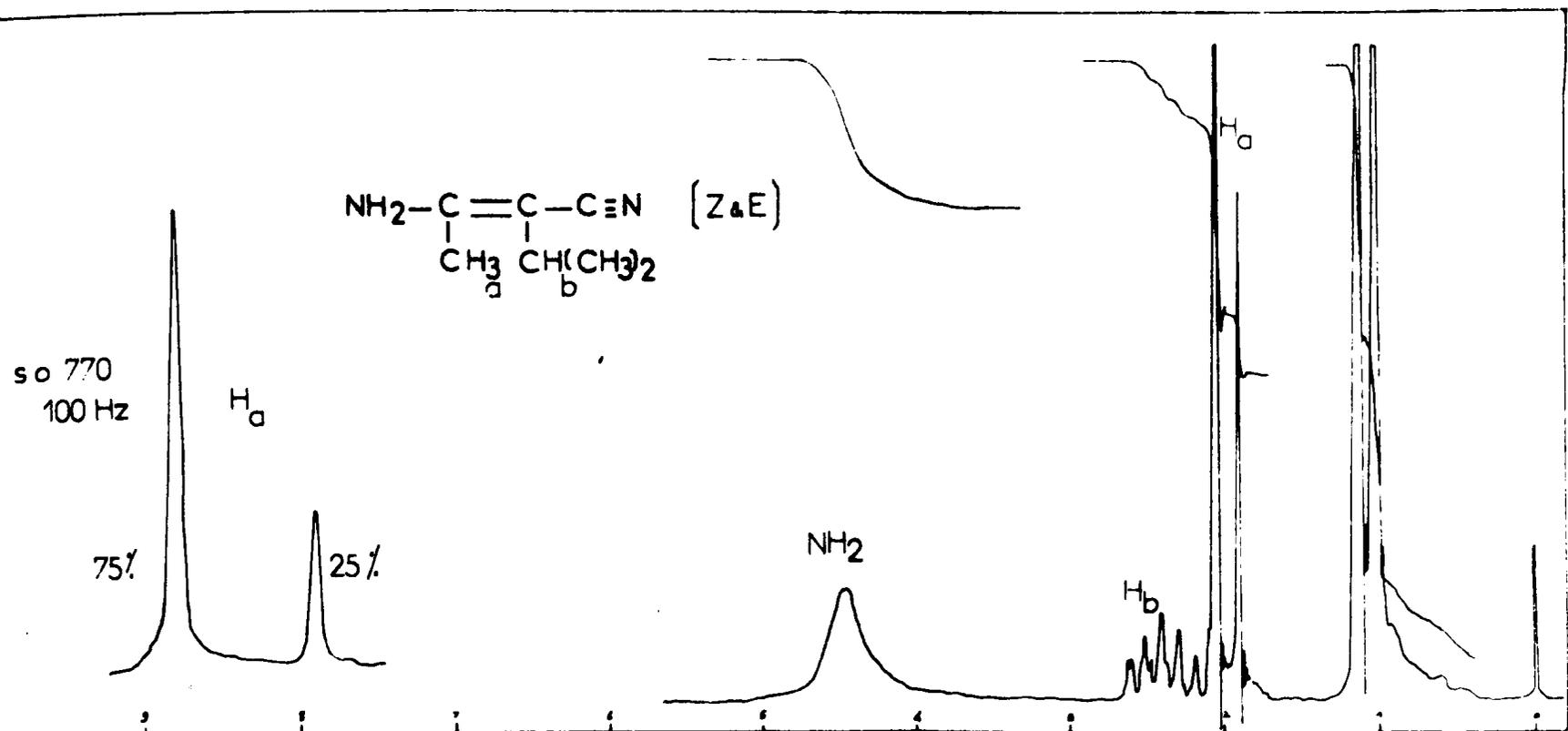
CHAPITRE - III -

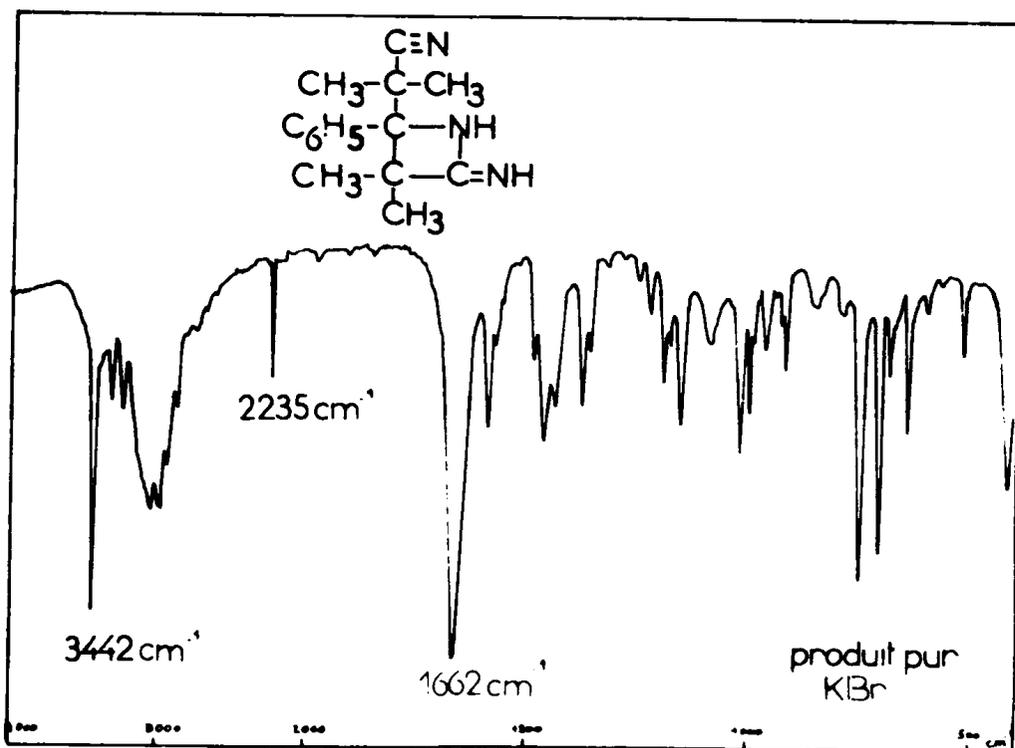
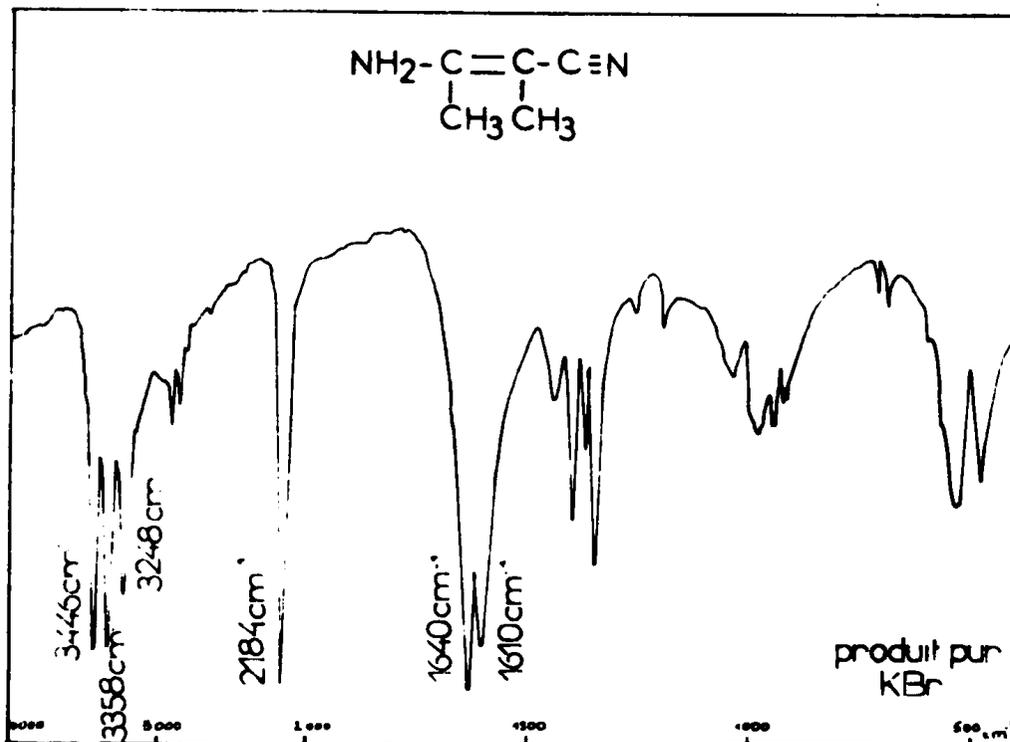
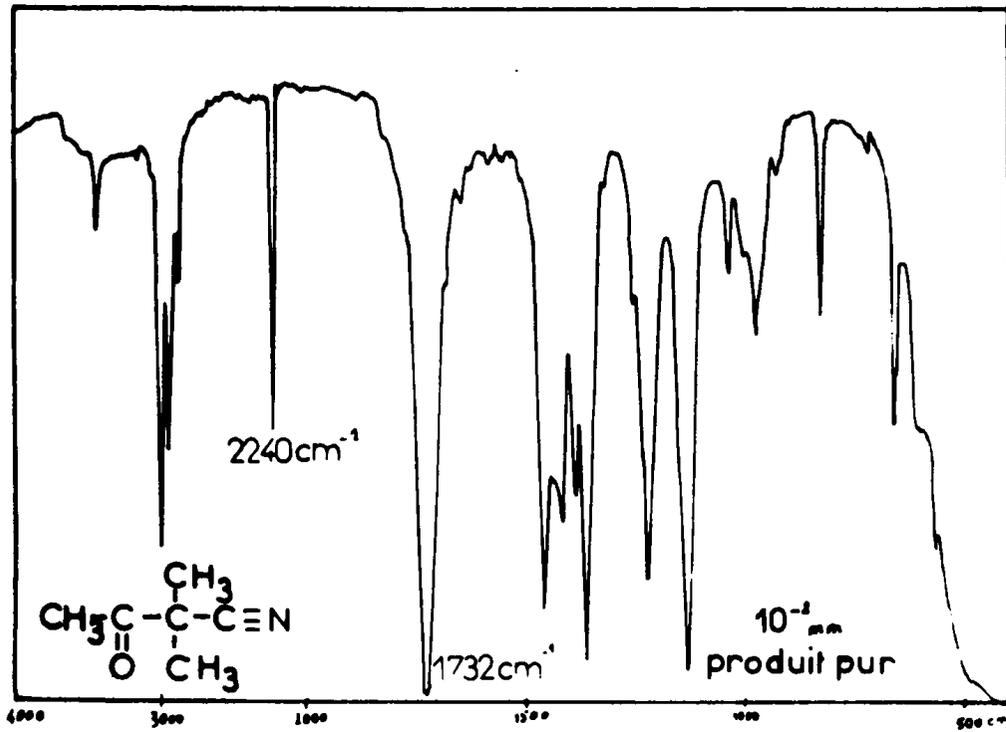
BIBLIOGRAPHIE

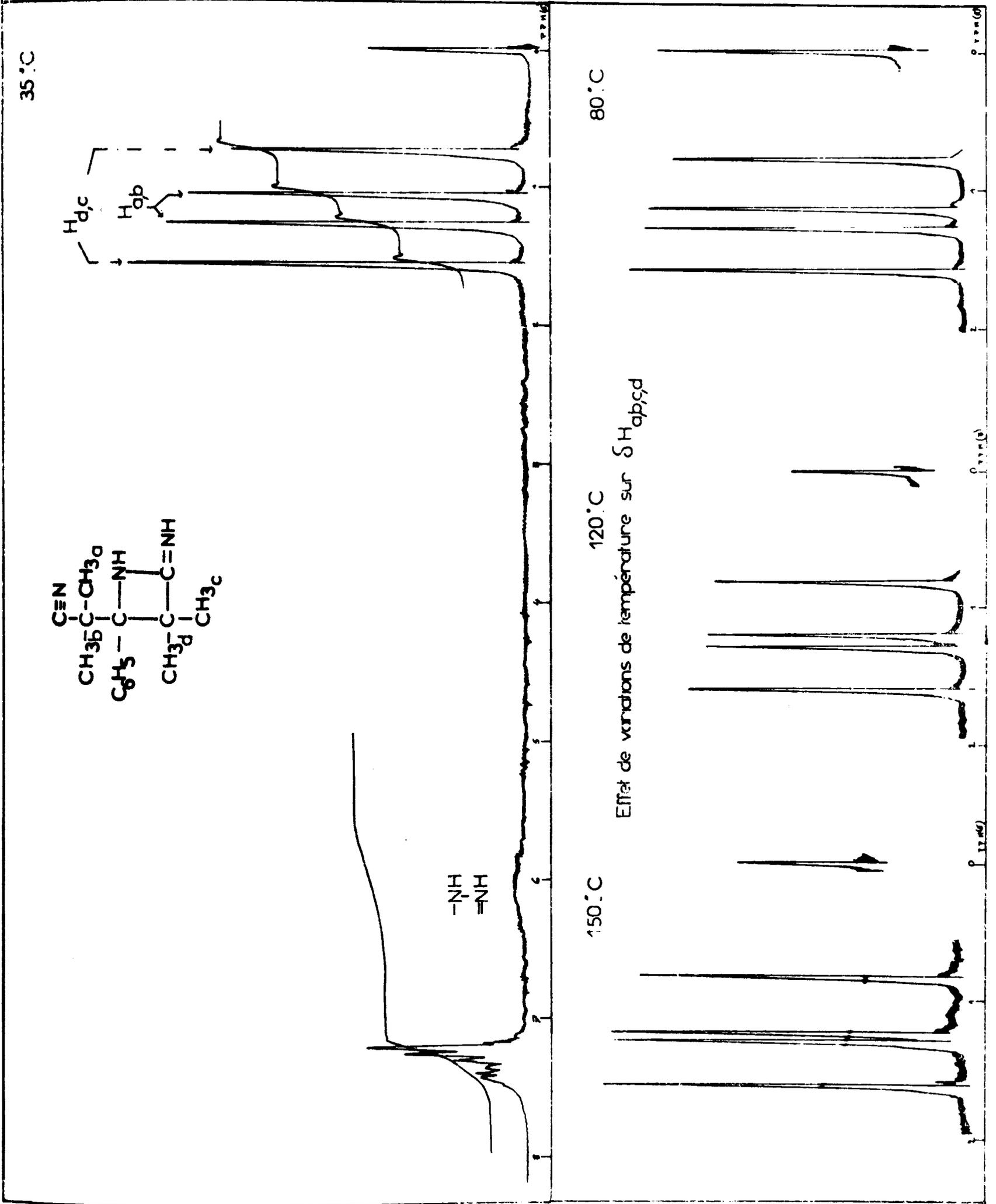
- 1 - E. BLAISE, C.R. Acad. Sci., ser. C, 132 (1901) 38 ; 133 (1901) 1217.
- 2 - a) C.G. SWAIN, J. Amer. Chem. Soc. 69 (1947) 2306.
b) C.R. HAUSER, W.J. HUMPHLETT, J. Org. Chem. 15 (1950) 359.
c) S.J. STORFER, E.I. BECKER, J. Org. Chem. 27 (1962) 1868.
d) A.A. SCALA, E.I. BECKER, J. Org. Chem. 30 (1965) 3491.
e) H. EDELSTEIN, E.I. BECKER, J. Org. Chem. 31 (1966) 3375.
- 3 - R.L. SCHRINER, T.A. TURNER, J. Amer. Chem. Soc. 52 (1930) 1267.
- 4 - C.R. HAUSER, W.J. HUMPHLETT, M.J. WEISS, J. Amer. Chem. Soc. 70 (1948) 426.
- 5 - J. RABESIAKA, Bull. Soc. Chim. Fr. n° 4 (1970) 1440.
- 6 - A. KIRMANN, J. RABESIAKA, Bull. Soc. Chim. Fr. n°12 (1968) 4908.
- 7 - a) W.J. HIKINBOTTOM Reactions of Organic Compounds, Longmans Green and Co, Londres, 1957 p. 389.
b) J.D. CITRON, E.I. BECKER, Canad. J. Chem. 41 (1963) 1260.
- 8 - J. GUERDEN, Bull. Acad. Roy Belges 11 (5) (1925) 701.
- 9 - RAMART-LUCAS, M.F. SALMON-LEGAGNEUR, Bull. Soc. Chim. Fr. 43 (1928) 321.
- 10 - E. BLAISE, C.R. Acad. Sci., ser. C, 132 (1901) 478.
- 11 - H.B. KAGAN, Y. HENG SUEN, Bull. Soc. Chim. Fr. (1966) 1819.
- 12 - A. HOREAU, J. JACQUES, H.B. KAGAN, Y. HENG SUEN, Bull. Soc. Chim. Fr. (1966) 1823, C.R. Acad. Sci., ser. C 255 (1962) 717.
- 13 - A. HOREAU, J. JACQUES, Bull. Soc. Chim. Fr. 14 (1947) 58.
- 14 - J. CASON, H.J. WOLFHAGEN, W. TARPEY, R.E. ADAMS, J. Org. Chem. 14 (1949) 149.
- 15 - a) L. ARSENIJEVIC, V. ARSENIJEVIC, Bull. Soc. Chim. Fr. 12 (1968) 4943, 8 (1968) 3403, Croat Chem. Acta 41 (1969) 1 (CA 71 (1969) 49728 y).
b) H. LAPIN, V. ARSENIJEVIC, A. HOREAU, Bull. Soc. Chim. Fr. 10 (1960) 1700, 1703, C.R. Acad. Sci., ser. C, 248 (1959) 3309.
- 16 - M. BELLASSOUED, J. Organometall. Chem. 81 (1974) 139.

- 17 - C. KRÜGER, J. Organometall. Chem. 9 (1967) 125.
- 18 - a) Y. HENG SUEN, A. HOREAU, H.B. KAGAN, Bull. Soc. Chim. Fr. 5 (1965) 1455, 1457.
b) Y. HENG SUEN, H.B. KAGAN, Bull. Soc. Chim. Fr. 5 (1965) 1460.
- 19 - a) J. GORE, M. MONTURY, C.R. Acad. Sci., ser. C, 266 (1972) 2202.
b) R.A. CLARK, D.C. PARKER, J. Amer. Chem. Soc. 93 (1971) 7257.
c) H. ALBRECHT, Angew. Chem. Int. Ed. 10 (1971) 818.
d) I. NINOMIYA, T. NAITO, S. HIGUCHI, T. MORI, Chem. Commun. (1971) 457.
e) H. ALBRECHT, J. BLECHER, F. KROHNKE, Tetrahedron Letters (1969) 439.
f) G.O. DUDEK, R.H. HOLM, J. Amer. Chem. Soc. 83 (1961) 3914.
g) J. SZMUSZKOWICZ, Advances in Organic Chemistry 4 (1963) Inter. Publishers New York.
h) L.D. LHONCH, E. FRAINET, C.R. Acad. Sci., ser. C, 274 (1972) 70.
i) A. de SAVIGNAC, M. BON, A. LATTES, C.R. Acad. Sci., ser. C, 277 (1973) 1367.
- 20 - a) H. ADKINS, G.M. WHITMAN, J. Amer. Chem. Soc. 64 (1942) 150.
b) E.C. TAYLOR, A. Mc. KILLOP, Advances in Organic Chemistry 7 (1970) 1. Interscience Publishers New York.
c) S. BALDWIN, J. Org. Chem. 26 (1961) 3288.
d) J.J. CONN, A. TAURINS, Canad. J. Chem. 31 (1953) 1211.
e) S. DESWARTE, C. BELLEC, C. COURTEIX, M.C. PARIS, C.R. Acad. Sci., sér. C, 275 (1972) 411.
f) C. BELLEC et C. COURTEIX, Thèses de Doctorat de 3ème cycle, Paris.
g) P. KURTZ, H. GOLD, H. DISSELNKUTTER, Ann. Chem. 624 (1959) 1.
h) J. KUTHAN, V. JEHLICKA, E. KAHR, Coll. Czech. Chem. Commun. 32 (1967) 4309.
i) J.D. BONAFEDE, R.R. MATUDA, Tetrahedron 28 (1972) 2377.
- 21 - a) J.F. THORPE, J. Chem. Soc. 95 (1909) 1903.
b) K. ZIEGLER et Coll., Ann. Chem. 504 (1933) 94, 513 (1934) 57, 528 (1937) 151.
- 22 - a) H.G. AURICH, Chem. Ber. 98 (1965) 3917.
b) G.A. REYNOLDS, N.J. HUMPHLETT, F.W. SWAMER, C.R. HAUSER, J. Org. Chem. 16 (1951) 165.
- 23 - LASPART-PASCOT, J. LEMATRE, Bull. Soc. Chim. Fr. (1971) 483.

- 24 - a) M. BELLASSOUED, R. COUFFIGNAL, M. GAUDEMAR, J. Organometal. Chem. 61 (1973) 9.
b) F. DARDOIZE, M. GAUDEMAR, Bull. Soc. Chim. Fr. 5-6 (1974) 939.
- 25 - a) F. DARDOIZE, J.L. MOREAU, M. GAUDEMAR, C.R. Acad. Sci., sér. C, 268 (1969) 2228, 270 (1970) 233, 272 (1971) 1252.
b) F. DARDOIZE, J.L. MOREAU, M. GAUDEMAR, Bull. Soc. Chim. Fr. 5 (1973) 1668.
- 26 - C.J. EBY, C.R. HAUSER, J. Amer. Chem. Soc. 79 (1957) 723.
- 27 - G.L. LEVY, G.L. NELSON, Carbon-13 nuclear magnetic resonance for organic chemists, Wiley, Interscience, New York, 1972.





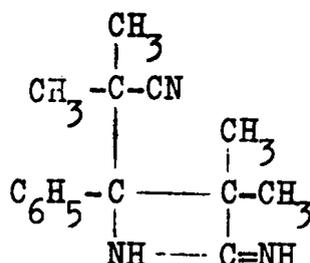


CHAPITRE - IV -

REACTIVITE DES ORGANOZINCIQUES D' α -BROMONITRILES VIS-A-VIS DE BASES DE SCHIFF.

I - INTRODUCTION.

Nous venons de voir dans le chapitre précédent que la formation du produit azoté complexe :

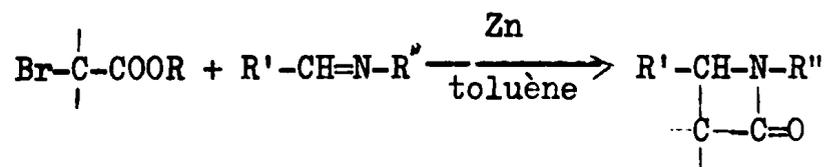


obtenu par réaction de $(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{ZnBr})-\text{C}\equiv\text{N}$ sur $\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}\equiv\text{N}$, pouvait s'expliquer par

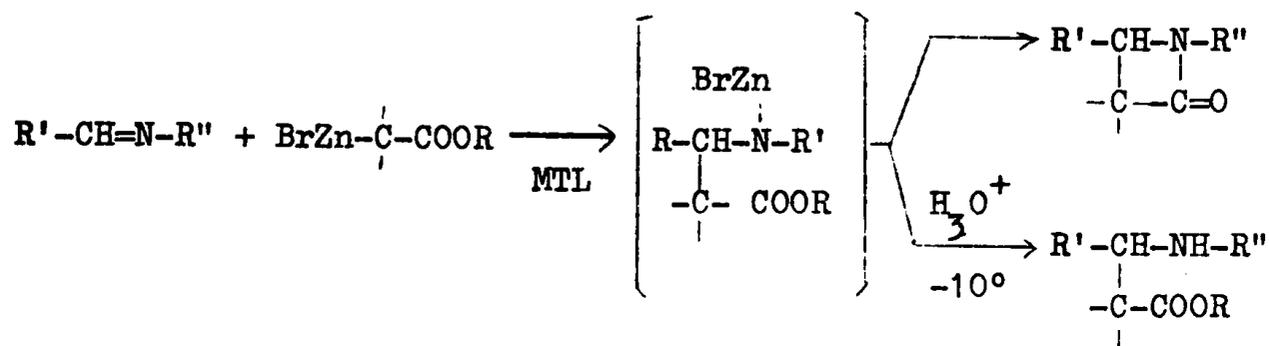
cyclisation d'un intermédiaire amidure-nitrile. D'autre part, il a été montré que l'addition des organozinciques d' α -bromesters et α -bromamides aux bases de Schiff conduisait à un intermédiaire amidure-ester ou amide (1-2).

Nous avons donc essayé, dans ce dernier chapitre, de vérifier notre précédente hypothèse en condensant les organozinciques d' α -bromonitriles sur diverses aldimines $\text{R}''-\text{CH}=\text{N}-\text{R}'''$. Cette réaction n'est pas mentionnée dans la littérature. Son analogue, à partir des α -bromesters et α -bromamides a par contre fait l'objet de travaux très nombreux dont nous ne ferons qu'un bref rappel.

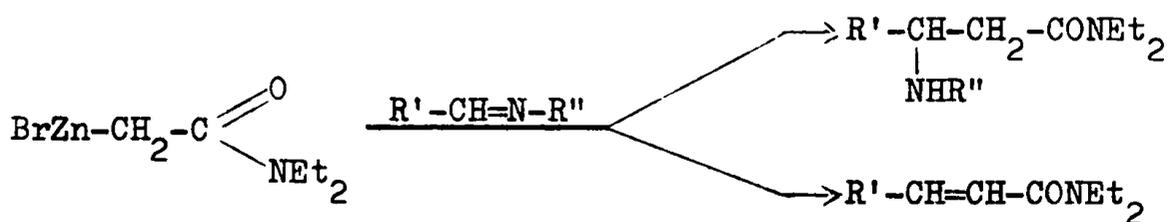
La réaction de Reformatsky sur les imines a été initialement décrite par GILMAN et SPEETER (3) et reprise par d'autres auteurs (4).



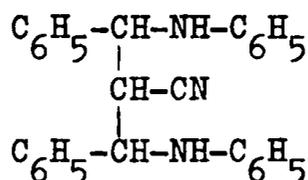
La décomposition de la réaction en ses deux étapes fondamentales a permis d'isoler, suivant les conditions opératoires, soit les β -amino-esters attendus, soit les β -lactames (1).



Une étude stéréochimique a permis d'attribuer la seule configuration érythro aux β -amino-esters obtenus (5). La réaction a ensuite été étendue aux organozinciques d' α -bromamides. La condensation avec les bases de Schiff conduit alors, suivant les conditions opératoires, soit à des β -amino-amides soit à des amides α -éthyléniques (2-6).

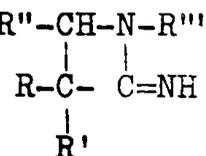


D. IVANOV (7) signale dans un article récent que le dérivé dilithié de l'acétonitrile réagit avec deux moles de benzalaniline pour conduire au produit de bis addition



II - ETUDE DES CONDITIONS EXPERIMENTALES.

D'après les résultats résumés ci-dessus nous pouvions attendre, lors de la condensation des organozinciques d' α -bromonitriles sur les aldimines, trois types de produits : soit des imino-azétidines A



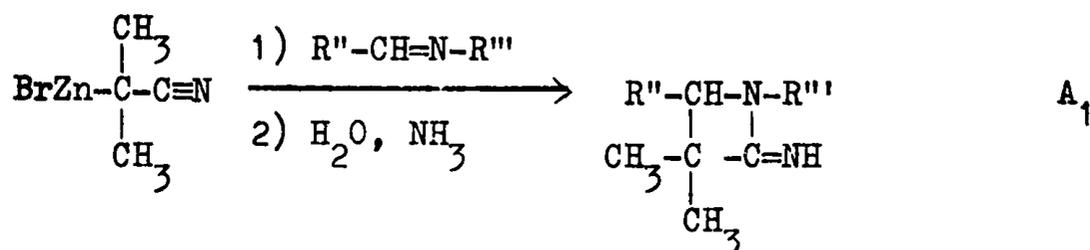
(correspondant aux β -lactames), soit des β -aminonitriles \underline{B}
$$\begin{array}{c} R \\ | \\ R''-CH-C-C\equiv N, \\ | \quad | \\ R''-NH \quad R \end{array}$$

soit des nitriles α - β -éthyléniques $R''-CH=CH-C\equiv N$.

Nous allons voir que l'étude de différents facteurs réactionnels nous a permis d'isoler, dans des conditions opératoires précises, ces trois types de composés.

A - Cas de l'organozincique de l' α -bromoisobutyronitrile

Nos premiers essais de condensation de cet organozincique sur les aldimines ont été effectués dans le THF à -10° . La réaction est suivie par spectrographie IR. Les bandes $\nu_{C\equiv N}$ de l'organométallique et $\nu_{>C=N}$ de l'imine diminuent ; au cours de cette évolution on note l'apparition d'une bande forte vers $1670-1680 \text{ cm}^{-1}$, d'intensité croissante. Au bout de 48 h la réaction est terminée. Après hydrolyse ammoniacale du milieu organométallique on isole les imino-azétidines A_1 :



1°) Structure des imino-azétidines.

La structure de ces composés a été établie par spectrographie IR et de RMN. Quelques unes de leurs constantes physiques sont données dans le tableau I.

TABLEAU I

Caractéristiques IR et de RMN de $R''-\text{CH}_c-\text{N}-R'''$ A_1

$$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH}_3-\text{C} \quad -\text{C}=\text{NH} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$$

| R'' | R''' | IR | | RMN | |
|----------------------------|----------------------------|------------------------------------|--|--|--------------------------------------|
| | | $\nu_{\text{NH}} (\text{cm}^{-1})$ | $\nu_{\text{C}=\text{N}} (\text{cm}^{-1})$ | $\delta_{\text{H}_a} \text{ et } \delta_{\text{H}_b} \times 10^{-6}$ | $\delta_{\text{H}_c} \times 10^{-6}$ |
| C_6H_5 | CH_3 | ≈ 3240 | 1680 | $\approx 0,7 \text{ et } 1,3$ | $\approx 4,3$ |
| C_6H_5 | C_2H_5 | ≈ 3230 | 1680 | $\approx 0,7 \text{ et } 1,3$ | $\approx 4,3$ |
| C_6H_5 | $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ | ≈ 3240 | 1680 | $\approx 0,7 \text{ et } 1,3$ | $\approx 4,3$ |
| C_6H_5 | C_6H_5 | ≈ 3280 | 1680 | $\approx 0,7 \text{ et } 1,4$ | $\approx 4,8$ |
| $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ | C_6H_5 | ≈ 3250 | 1670 | signaux confon- | $\approx 3,5$ |
| | | | | dus avec ceux | |
| | | | | de iPr. | |

a) I.R.

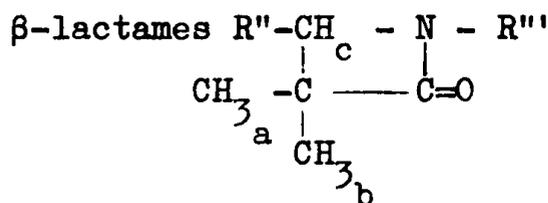
Les spectres IR de ces composés présentent une bande vers 3240 cm^{-1} caractéristique d'un groupement NH. La bande forte vers 1680 cm^{-1} peut être attribuée à la liaison $\begin{array}{c} > \text{C}=\text{N}- \\ | \\ \text{N} \end{array}$ (type amide-imide) engagée dans un cycle

très tendu. Quelques auteurs ont signalé que l'absorption de la liaison exocyclique $\begin{array}{c} > \text{C}=\text{N}- \\ | \\ \text{N} \end{array}$ d'imino-azétidines $\begin{array}{c} -\text{N}-\text{C}- \\ | \quad | \\ \text{C} \quad \text{C}=\text{N}-\text{R} \end{array}$ était observée dans la région 1735-1680 cm^{-1} (8).

b) RMN du proton.

La RMN confirme l'existence, dans ces composés, d'un cycle de type β -lactamique. En effet, les déplacements chimiques observés pour H_a , H_b , H_c , R'' et R''' sont tout à fait comparables à ceux observés sur les β -lactames analogues (tableau II).

TABLEAU II



| R'' | R''' | $\delta_{\text{H}_a} \text{ et } \delta_{\text{H}_b} \times 10^{-5}$ | $\delta_{\text{H}_c} \times 10^{-6}$ |
|----------------------------|----------------------------|--|--------------------------------------|
| C_6H_5 | CH_3 | 0,8 1,4 | 4,3 |
| C_6H_5 | C_2H_5 | 0,75 1,4 | 4,4 |
| C_6H_5 | $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ | 0,7 1,4 | 4,4 |
| C_6H_5 | C_6H_5 | 0,7 1,5 | 4,7 |
| $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ | C_6H_5 | signaux confondus avec ceux de iPr | |

c) RMN du ^{13}C .

Deux spectres de RMN du ^{13}C des imino-azétidines A_1 ont permis de confirmer les résultats de la RMN du proton (partie expérimentale).

2°) Etude des facteurs réactionnels.

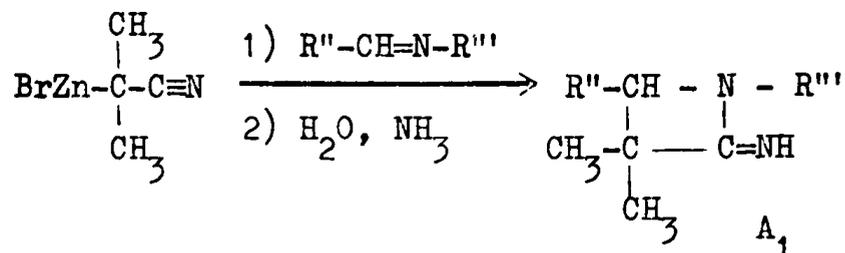
Dans le cas de la condensation des organozinciques d' α -bromesters et α -bromamides sur les imines, l'étude de divers facteurs réactionnels a permis de préciser les différentes étapes de la réaction.

Nous avons réalisé une étude similaire avec l'organozincique d' α -bromoisobutyronitrile.

1°) Influence de la température.

Nous avons opposé l'organozincique de l' α -bromoisobutyronitrile à plusieurs imines dans différentes conditions de température (tableau III).

TABLEAU III



| R | R' | Température ** | Rdt %* A ₁ | imine récupérée % |
|-------------------------------|------------------------------------|----------------|--------------------------|----------------------|
| C ₆ H ₅ | C ₆ H ₅ | -10° | 90 | - |
| | | -30° | traces | 95 |
| C ₆ H ₅ | CH ₃ | -10° | 42 | 20 |
| | | +20° | 50 | - |
| C ₆ H ₅ | (CH ₃) ₂ CH | +20° | 68 | - |
| | | +65° | 62 | - |

* Rendement calculé par rapport à l'imine ajoutée

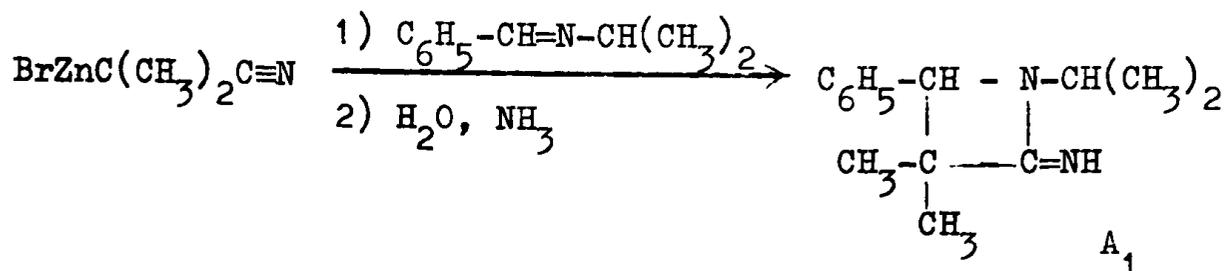
** 48 h de contact, sauf à 65° où la réaction est effectuée en une étape et le reflux maintenu seulement 2 heures.

Dans le cas des α -bromesters, un abaissement de la température favorisait l'arrêt au stade amidure-ester. Avec les α -bromonitriles, même à -10°, nous n'isolons que le produit de cyclisation correspondant.

2°) Influence du temps de contact.

La benzylidène-isopropylamine a été condensée au voisinage de 20° sur le même organozincique que précédemment, et nous avons fait varier le temps de contact des réactifs (tableau IV).

TABLEAU IV



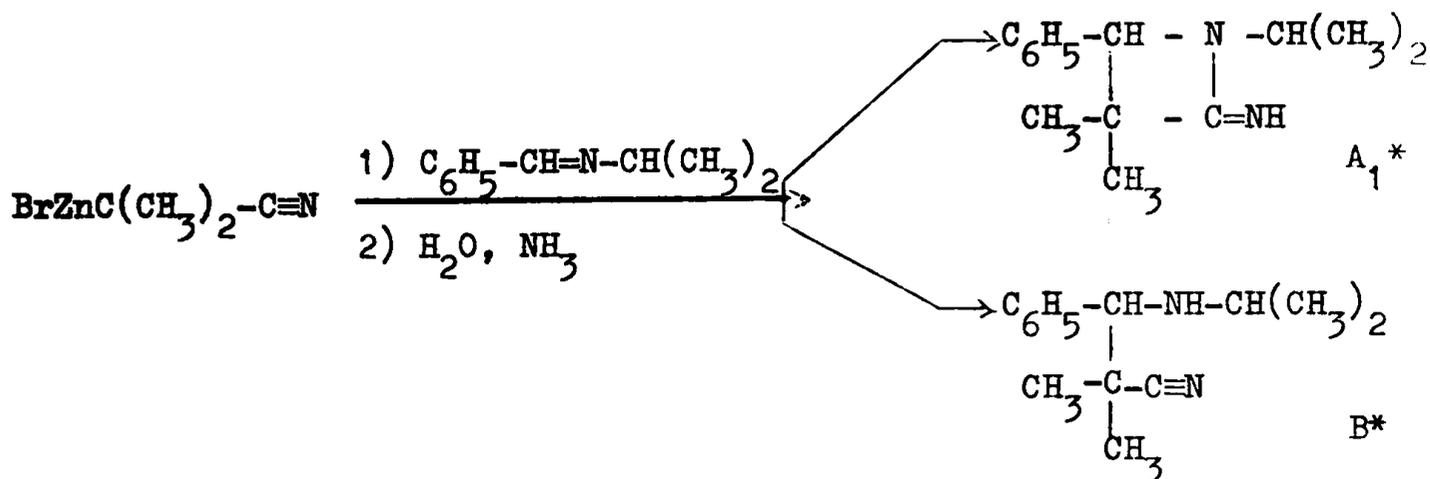
| Durée réactionnelle (heures) | Rdt % A ₁ | imine récupérée % |
|---------------------------------|-------------------------|----------------------|
| 120 | 69 | - |
| 48 | 69 | - |
| 2 | 47 | 29 |

Même au bout de 2 heures nous ne pouvons isoler l'aminonitrile $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH-C-}$
 $(\text{CH}_3)_2\text{CH-NH}$
 correspondant à A₁.

3°) Influence du solvant.

Nos essais ont été effectués avec la benzylidène isopropylamine (tableau V).

TABLEAU V

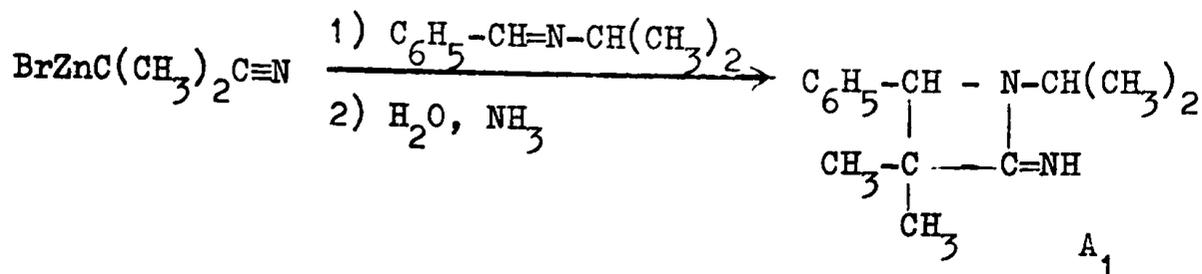


(Condensations 48 h à 20°)

| Solvant | Rdt % | | imine récupérée | global |
|---------|----------------|----|--------------------|--------|
| | A ₁ | B | | |
| THF | 68 | - | - | 68 |
| DMF | 56 | - | - | 56 |
| DMSC | 52 | 17 | - | 69 |
| TMED | 0 | 0 | 100 | 100 |

* Le dosage des deux constituants A₁ et B est effectué sur le mélange par RMN, les signaux de A₁ et B étant bien distincts.

TABLEAU IV



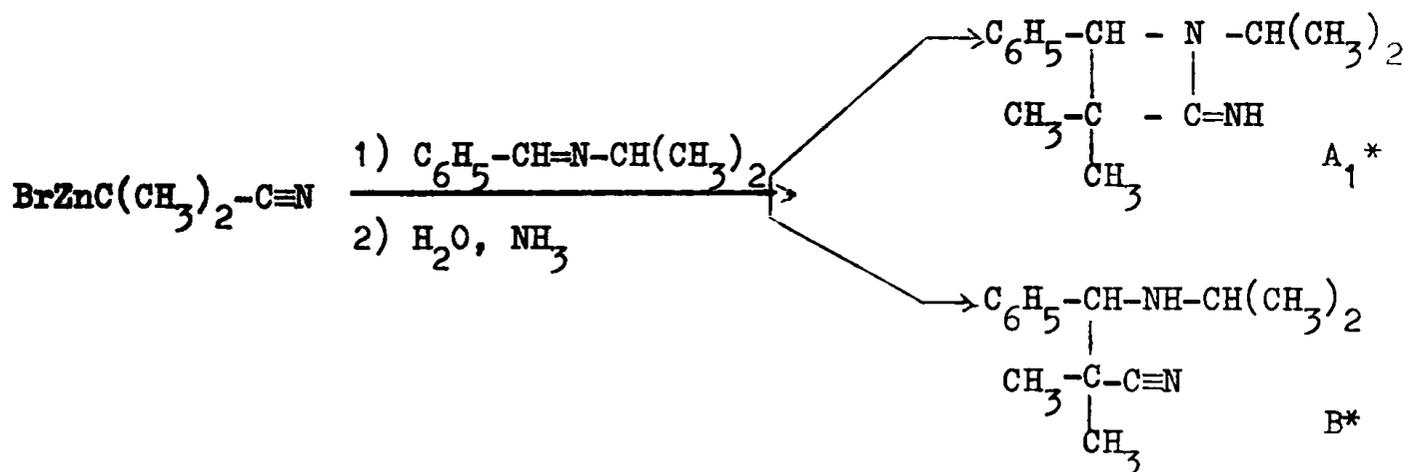
| Durée réactionnelle (heures) | Rdt % A ₁ | imine récupérée % |
|------------------------------|-------------------------|----------------------|
| 120 | 69 | - |
| 48 | 69 | - |
| 2 | 47 | 29 |

Même au bout de 2 heures nous ne pouvons isoler l'aminonitrile $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH-C}\equiv\text{N}$ $\begin{array}{c} | \\ (\text{CH}_3)_2\text{CH-NH} \end{array}$ correspondant à A₁.

3°) Influence du solvant.

Nos essais ont été effectués avec la benzylidène isopropylamine (tableau V).

TABLEAU V



(Condensations 48 h à 20°)

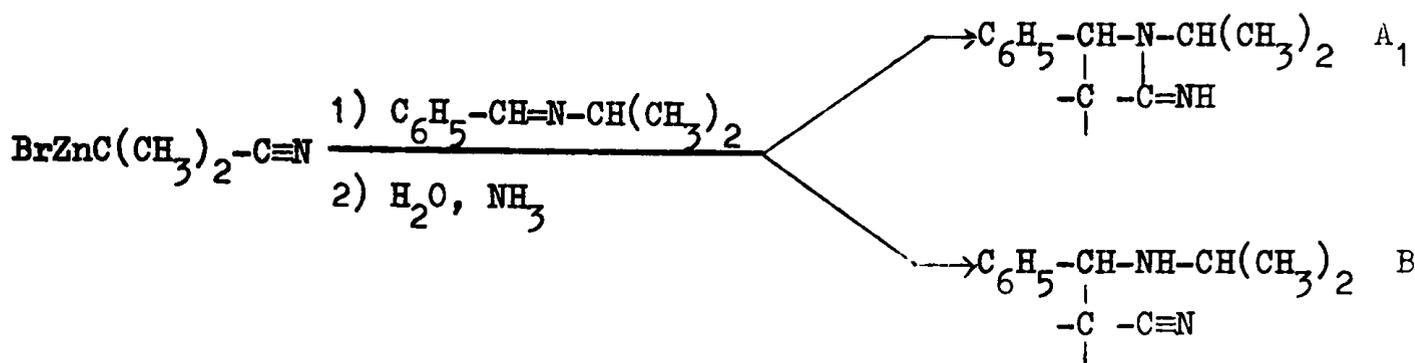
| Solvant | Rdt % A ₁ | B | imine récupérée | global |
|---------|-------------------------|----|--------------------|--------|
| THF | 68 | - | - | 68 |
| DMF | 56 | - | - | 56 |
| DMSO | 52 | 17 | - | 69 |
| TMED | 0 | 0 | 100 | 100 |

* Le dosage des deux constituants A₁ et B est effectué sur le mélange par RMN, les signaux de A₁ et B étant bien distincts.

4°) Effet de sel.

Divers travaux récents ont mis l'accent sur l'importance de l'addition de sels à un organométallique avant condensation (9). Nous avons donc effectué deux essais, en introduisant, après la préparation de l'organométallique, un équivalent de LiBr anhydre (tableau VI).

TABLEAU VI



| | Rdt %(THF) | | | Rdt %(THF avec LiBr) | | | |
|------------|----------------|---|--------------------|----------------------|----|--------------------|--------|
| | A ₁ | B | imine récupérée | A ₁ * | B* | imine récupérée | global |
| 4 h à 20° | 50 | - | 25 | - | - | 86 | 86 |
| 48 h à 20° | 68 | - | - | 30 | 9 | 54 | 93 |

* déterminés comme précédemment par RMN sur le mélange des deux composés.

L'addition de bromure de lithium tend donc à inhiber la réaction de condensation et conduit à un résultat similaire à celui observé avec un solvant très complexant.

5°) Remarques.

Pour confirmer la structure de nos iminoazétidines A₁ par voie chimique, nous avons essayé diverses transformations. Les résultats ne sont hélas révélés négatifs.



La fonction cétimine des iminoazétidines A₁ s'est révélée ex-

trêmement résistante à tous les essais d'hydrolyse par divers acides (chlorhydrique, sulfurique, polyphosphorique, oxalique) en solutions aqueuses ou hydro-alcooliques et à différentes températures. Divers auteurs ont du reste mentionné la difficulté ou l'impossibilité d'hydrolyser des cétimines encombrées quels que soient les acides ou bases employés (10).

b) Réduction

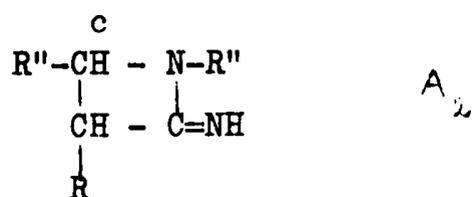
Des essais de réduction de A_1 par $LiAlH_4$ dans le THF ou l'éther ont conduit à des mélanges complexes provenant de l'ouverture du cycle. Un résultat similaire est signalé lors d'essais de réduction de β -lactames (11 et réf. citées).

6°) Synthèse de quelques iminoazétidines A_1 .

En résumé, pour obtenir dans les meilleures conditions les iminoazétidines A_1 , les aldimines $R''-CH=N-R'''$ doivent être condensées vers 20° avec l'organozincique de l' α -bromoisobutyronitrile ; les réactifs antagonistes doivent alors rester en contact environ 48 h. Les résultats de nos condensations sont résumés dans le tableau VII (partie expérimentale).

B - Cas des organozinciques monosubstitués en α .

Lors de la condensation dans le THF des imines avec les organozinciques monosubstitués en α , nous obtenons avec un bon rendement, après hydrolyse ammoniacale, les iminoazétidines de type A_2 :



Les divers produits isolés présentent des caractéristiques physiques similaires à celles des produits A_1 décrits précédemment (avec l' α -bromoisobutyronitrile)

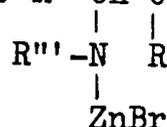
$$A_2 \left\{ \begin{array}{l}
 \text{IR : } \nu_{NH} \sim 3200-3300 \text{ cm}^{-1} \quad \nu_{C=N} \sim 1680 \text{ cm}^{-1} \\
 \text{RMN : } \delta_{H_c} \sim 4,2 \cdot 10^{-6} \text{ et } 4,7 \cdot 10^{-6} \text{ (trans et cis) (solvant : } CCl_4)
 \end{array} \right.$$

Les déplacements chimiques de H_c sont identiques à ceux observés pour les β -lactames correspondants (5b - 6).

Les produits A_2 , bruts sont cependant souvent accompagnés de traces d'aminonitriles B : $R''-\underset{\substack{| \\ R'''-NH}}{CH}-\underset{|}{CH}-C\equiv N$. Il nous a été impossible de sépa-

rer les constituants du mélange et d'obtenir les iminoazétidines A_2 rigoureusement pures.

Nous avons alors entrepris, comme dans le cas de l' α -bromoisobutyronitrile, l'étude de l'influence de divers facteurs réactionnels pour essayer de mettre en évidence le précurseur des iminoazétidines A_2 : c'est-à-dire l'amidure-nitrile B' :



1°) Influence du temps de réaction et de la température (dans le THF).

Quels que soient la température de réaction (-10° , $+20^\circ$, $+65^\circ$) et le temps de contact (4 h, 48 h, 120 h), dans le THF, nous isolons toujours l'aminoazétidine A_2 , souillée de traces d'amino-nitrile B.

2°) Influence du solvant.

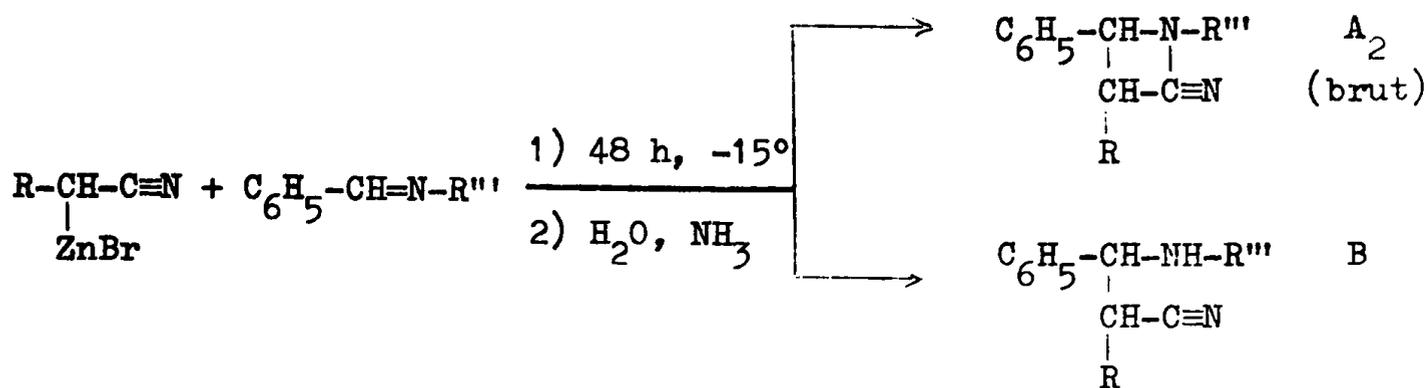
Les essais ont été effectués avec deux organozinciques et deux imines (tableau VIII).

Comme avec l'organozincique de l' α -bromoisobutyronitrile, l'addition de DMSO ralentit la réaction de cyclisation et la TMED inhibe complètement la condensation. Dans le cas du mélange DMSO-THF, l'aminonitrile B peut être obtenu pur (voir partie expérimentale). Contrairement aux iminoazétidines A_2 correspondantes, ces produits B sont stables et distillables.

Nous pouvons remarquer (tableau VIII) que nous récupérons une quantité relativement importante d'imine non condensée.

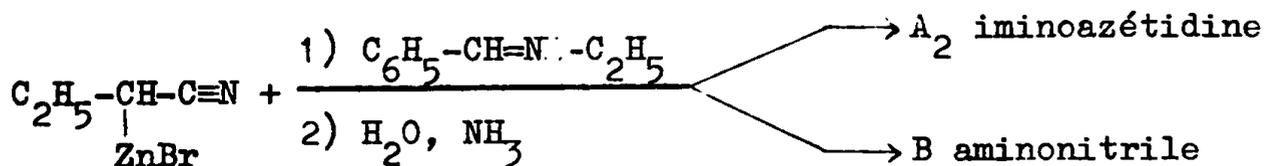
Dans le but d'améliorer les rendements en B nous avons alors réexaminé l'influence du temps de contact et de la température dans le mélange THF-DMSO (tableau IX).

TABLEAU VIII



| Solvant | R=C ₂ H ₅ R'''=C ₂ H ₅ | | | Solvant | R=CH(CH ₃) ₂ R'''=CH ₃ | | |
|---------|--|--------|--------------------|-------------------|--|--------|--------------------|
| | A ₂ | B | imine récupérée | | A | B | imine récupérée |
| THF | 90 | traces | - | THF | 88 | - | - |
| DMF | 95 | traces | - | Et ₃ N | 52 | traces | 22 |
| DMSO | 20 | 39 | 29 | HMPT | 56 | traces | 15 |
| TMED | - | - | 100 | DMSO | 18 | 44 | 25 |

TABLEAU IX

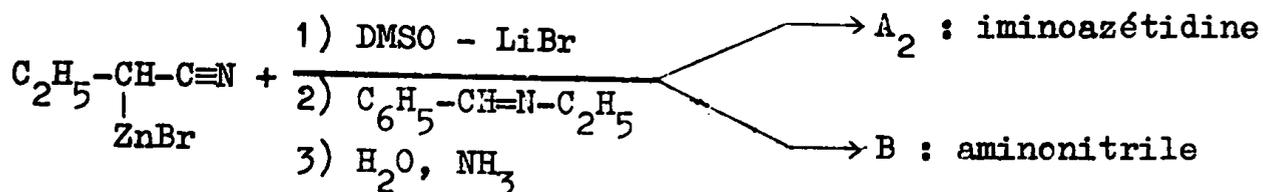


| Rdt % | 4 h | | 48 h | | 216 h |
|--------------------|-----|------|------|------|-------|
| | 20° | -15° | -15° | +20° | -15° |
| A ₂ | 21 | 20 | 20 | | 30 |
| B | 48 | 39 | 54 | | 32 |
| imine récupérée | 19 | 29 | 16 | | 22 |

3°) Effet de sel.

Nous avons vérifié qu'avec les organozinciques monosubstitués en α, le bromure de lithium se comportait comme dans le cas où R=R'=CH₃ (tableau X).

TABLEAU X

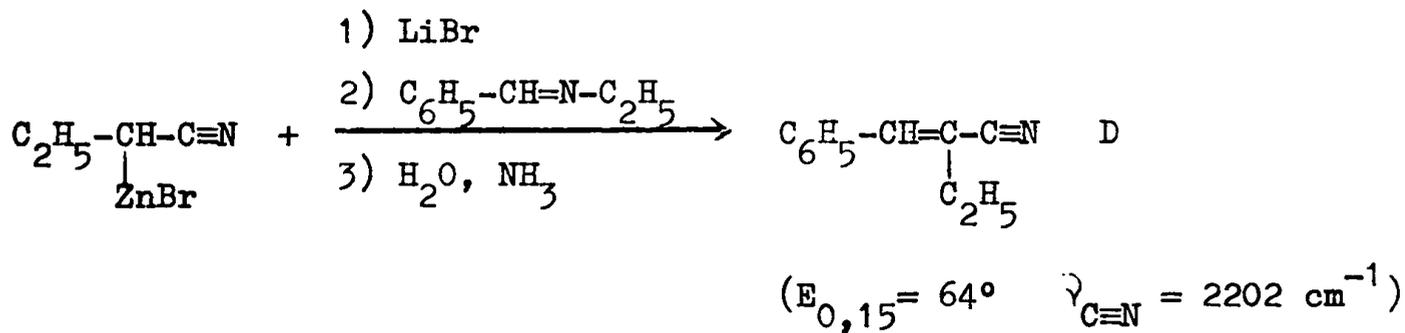


| | | | | |
|-------------------|------------|---|------------|---|
| Rdt % : | 48 h à 20° | : | 48 h à 20° | : |
| : | THF + DMSO | : | avec LiBr | : |
| : | | : | THF + DMSO | : |
| A ₂ : | 20 | : | 10 | : |
| B : | 54 | : | 43 | : |
| imine récupérée : | 16 | : | 33 | : |

Le résultat est similaire à celui observé au paragraphe A, 4°).

Remarque :

Si nous ajoutons le bromure de lithium dans l'organozincique préparé dans le THF, sans addition de DMSO, nous isolons alors, en quantité importante, du nitrile α - β -éthylénique :



| | | | | |
|-------------------|------------|---|------------|---|
| Rdt % : | 72 h à 20° | : | 72 h à 20° | : |
| : | THF | : | THF + LiBr | : |
| A ₂ : | 85 (brut) | : | - | : |
| B : | - | : | - | : |
| imine récupérée : | - | : | 30 | : |
| D : | - | : | 45* | : |

* Rdt calculé par rapport au bromonitrile ;
par rapport à l'imine Rdt = 56 %.

Nous retrouvons, dans ce cas, un résultat analogue à celui observé dans les cas de l'organozincique d' α -bromoacétamide où l'addition de LiBr favorise la formation d'amide éthylénique $R''\text{-CH=CH-CON}(R')_2$.

4°) Synthèse de quelques β -aminonitriles B

Pour obtenir les β -aminonitriles B : $R''\text{-CH-CH-C}\equiv\text{N}$ dans les meilleures conditions possibles, il faut donc opérer dans un mélange THF-DMSO pendant 48 h à 20°. Nous avons alors repris, avec ces nouvelles conditions, les condensations effectuées initialement dans le THF sur différents organozinciques monosubstitués en α . Les résultats sont donnés dans le tableau XI (partie expérimentale). Les caractéristiques IR et de RMN de ces produits sont données dans le tableau XII (partie expérimentale).

III - DISCUSSION.

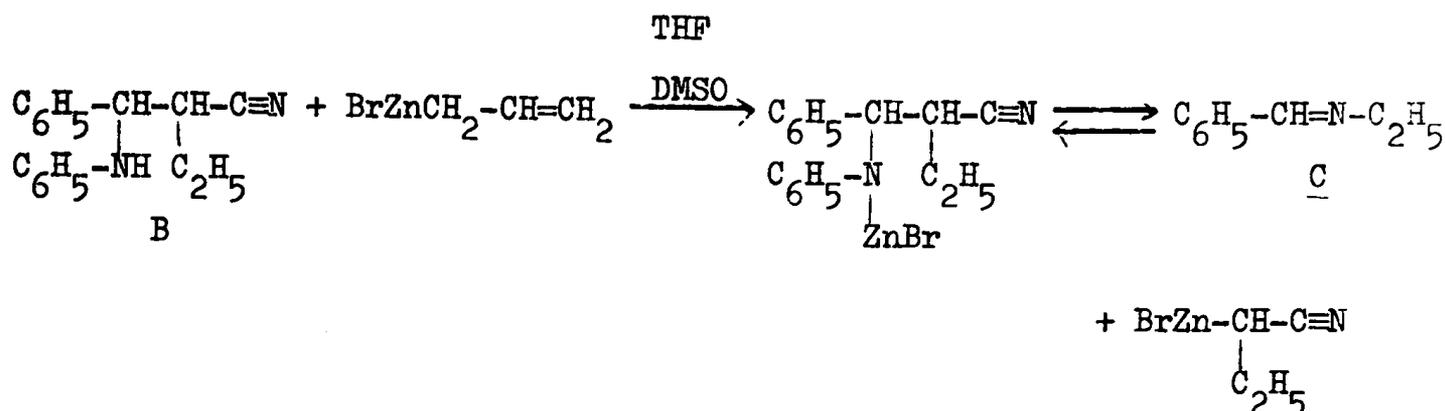
1°) Processus de formation des imino-azétidines A et β -aminonitriles B.

Nous venons de voir que le choix des conditions opératoires, lors de la condensation des bases de Schiff avec les organozinciques issus d' α -bromonitriles, orientait la réaction vers l'obtention, soit d'imino-azétidines, soit de β -aminonitriles. Ceci nous permet d'avancer un processus de formation de ces produits. (schéma 1), identique à celui admis pour la synthèse des β -lactames à partir des α -bromesters (1a - 6).

Dans le cas des α -bromesters, l'arrêt au stade amidure-ester est possible si l'on opère à basse température ; avec les α -bromamides la cyclisation en β -lactames n'est jamais observée quelle que soit la température : ceci est expliqué par le fait que le carbone porteur de la fonction amide présente un caractère électrophile plus faible que celui de la fonction ester (2b). Dans le cas des α -bromonitriles, au contraire, ce caractère électrophile est plus important et la cyclisation de l'intermédiaire amidure-nitrile B' est alors instantanée dans le THF. Le DMSO, en complexant fortement le zinc, contribuerait à ralentir la réaction de cyclisation.

Nous avons vérifié cette hypothèse par l'expérience suivante : nous ajoutons un équivalent d'organozincique de bromure d'allyle à un β -aminonitrile B dans le mélange THF, DMSO et nous hydrolysons le milieu réactionnel après 48 h à 20°.

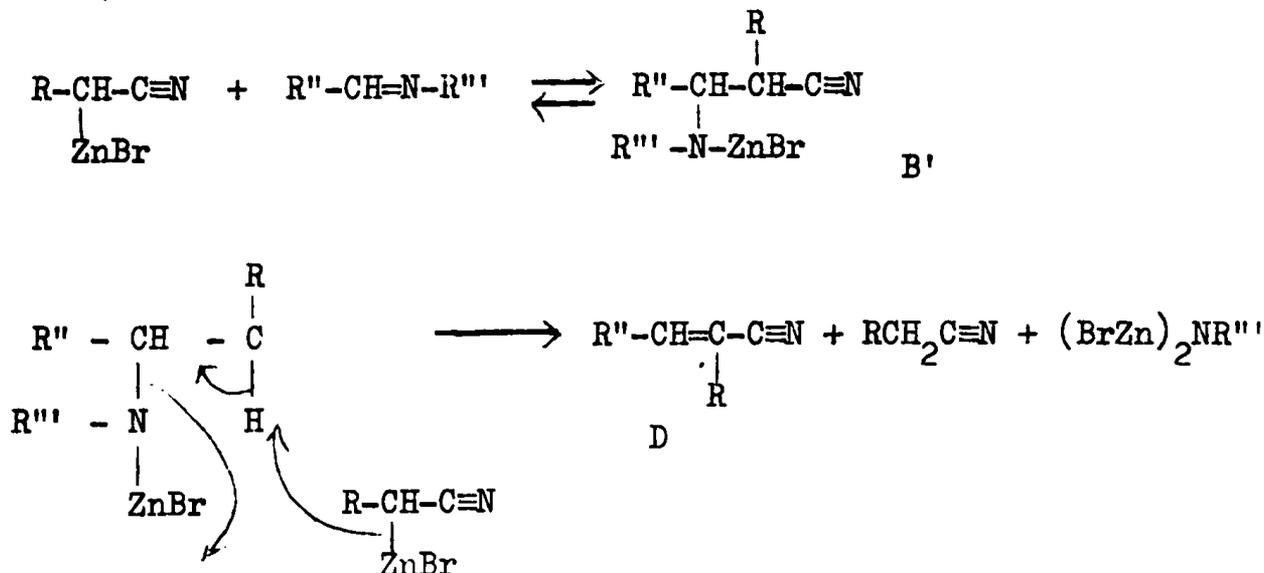
Nous récupérons alors 42 % d'aminonitrile de départ B et 32 % d'imine C (schéma ci-dessous).



Une expérience similaire, mais effectuée cette fois dans le THF, nous permet de confirmer le résultat précédent et le schéma n° 1 : un équivalent d'organozincique de bromure d'allyle, préparé dans le THF, est ajouté au même β -aminonitrile B ; après 48 h à 20° la solution est hydrolysée. Le produit brut obtenu correspond à un mélange de 30 % d'imine C, 30 % d'imino-azétidine A₂ et 15 % d'aminonitrile B récupéré.

Remarque :

La formation de nitrile α - β -éthylénique D, lors de l'addition de LiBr dans le THF, constitue une preuve supplémentaire de l'intermédiaire amidure-nitrile B'. En effet, il a été montré dans le cas des organozinciques d' α -bromamides que les amides α - β -éthyléniques obtenues proviennent d'une réaction d'échange-élimination entre l'organozincique et l'amidure-amide. Un processus analogue peut être envisagé dans le cas des α -bromonitriles (schéma ci-dessous).



IV - STEREOCHIMIE DE L'ADDITION DES ORGANOZINCQUES D' α -BROMONITRILES SUR LES ALDIMINES.

Lors de la condensation des imines avec les organozinciques issus d' α -bromonitriles monosubstitués en α (dans le mélange THF-DMSO), nous nous trouvons dans une situation diastéréogène pouvant conduire aux deux β -aminonitriles isomères érythro et thréo ($R''-\overset{*}{\text{C}}\text{H}-\overset{*}{\text{C}}\text{H}-\text{C}\equiv\text{N}$). A notre connaissance

$$\begin{array}{c} R''-\overset{*}{\text{C}}\text{H}-\overset{*}{\text{C}}\text{H}-\text{C}\equiv\text{N} \\ | \quad | \\ R'''-\text{NH} \quad \text{R} \end{array}$$

aucune étude systématique de la stéréochimie de cette réaction n'a été faite. Le tableau XII (partie expérimentale) montre que nous obtenons toujours un mélange des deux diastéréoisomères.

Pour essayer de déterminer la configuration de ces isomères, nous avons envisagé un grand nombre de méthodes de corrélations chimiques qui se sont presque toutes soldées par un échec. Nous allons indiquer brièvement ces tentatives.

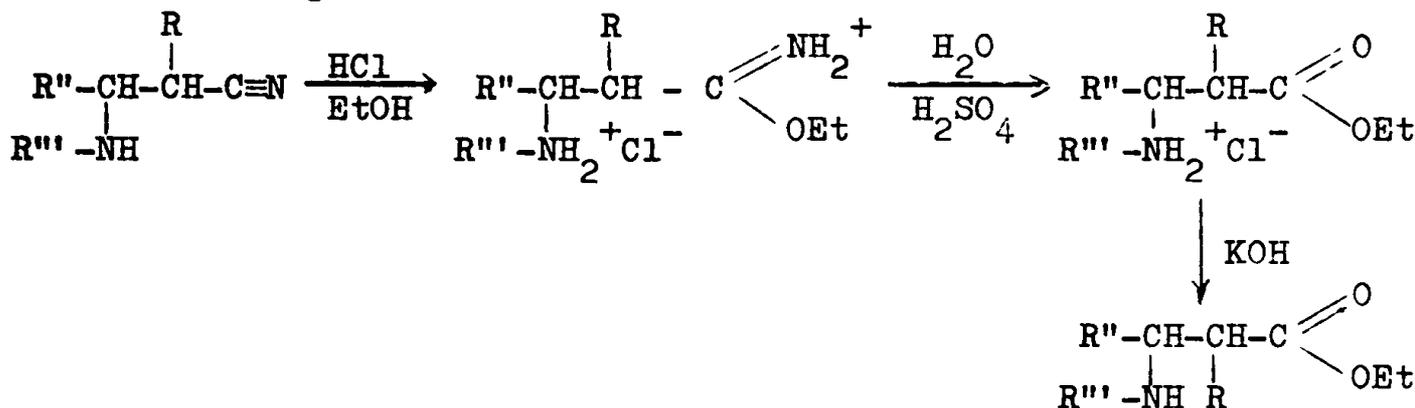
A - Corrélation chimique

Rappelons que les β -amino-esters $R''-\overset{|}{\text{C}}\text{H}-\overset{|}{\text{C}}\text{H}-\text{COOR}'''$, de structure

$$\begin{array}{c} R''-\overset{|}{\text{C}}\text{H}-\overset{|}{\text{C}}\text{H}-\text{COOR}''' \\ | \quad | \\ R'''-\text{NH} \quad \text{R} \end{array}$$

érythro sont connus (1a).

Nous avons donc essayé de transformer nos β -aminonitriles en β -amino-esters par la méthode de PINNER :



Nous avons déjà utilisé cette réaction pour passer des β -cétonitriles aux β -cétoesters (chapitre II - partie expérimentale).

Nos premiers essais ont été effectués avec des β -aminonitriles issus de l'organozincique de l' α -bromopropionitrile : $\text{C}_6\text{H}_5-\overset{|}{\text{C}}\text{H}-\overset{|}{\text{C}}\text{H}-\text{C}\equiv\text{N}$.

$$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5-\overset{|}{\text{C}}\text{H}-\overset{|}{\text{C}}\text{H}-\text{C}\equiv\text{N} \\ | \quad | \\ R'''-\text{NH} \quad \text{CH}_3 \end{array}$$

Dans ce cas, le recouvrement des deux doublets de H_a ne permet pas de déterminer avec précision le pourcentage relatif des deux isomères. Nous

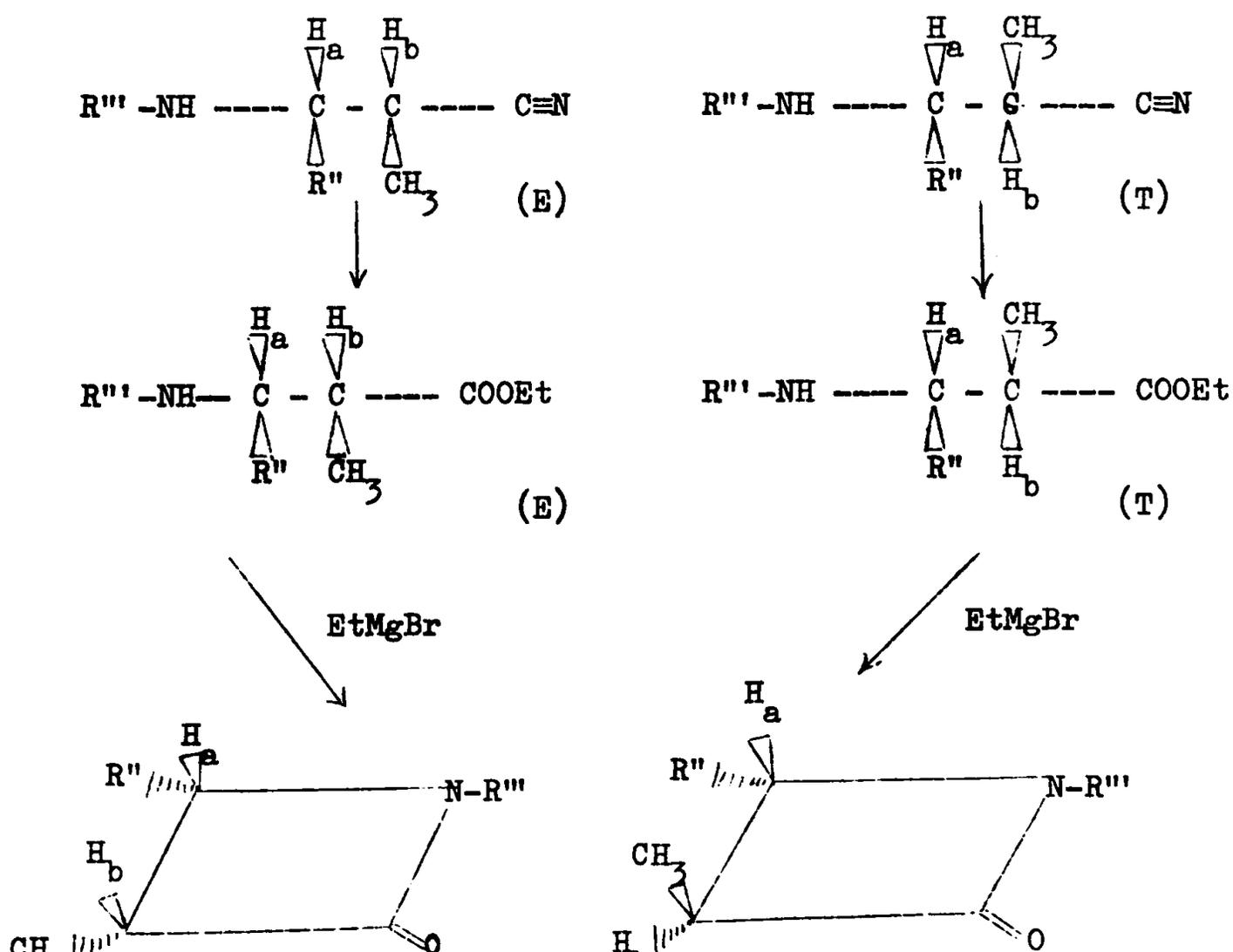
indiquons ci-dessous les déplacements chimiques et constantes de couplage de H_a , H_b .

| R''' | $\delta_{H_a} \times 10^{-6}$ | | $J_{H_a H_b}$ (Hz) | | Rapport approximatif |
|----------|-------------------------------|------|--------------------|------|-------------------------|
| | 1 | 2 | 1 | 2 | 2/1 |
| CH_3 | 3,20 | 3,10 | 7,55 | 5,45 | 45/55 |
| C_2H_5 | 3,35 | 3,30 | 7,35 | 5,45 | 40/60 |
| C_6H_5 | 4,35 | 4,30 | 5,65 | 5,45 | 70/30 |

Solvant : $CCl_4-C_6H_6$ (1/7) concentration : 3 %
réf. interne : TMS.

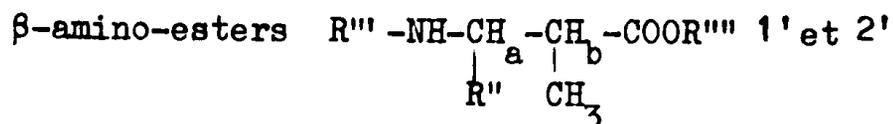
Nous avons bien obtenu les β -amino-esters attendus (tableau XIV) mais dans ce cas ($R = CH_3$), les deux isomères érythro et thréo ne sont pas décrits. Nous sommes alors passé aux β -lactames par action du bromure d'éthyl-magnésium (13). Il a été montré que cette cyclisation est stéréospécifique (14 - 1b) (schéma n° 2).

Schéma 2



Les β -amino-esters érythro E et thréo T conduisent respectivement aux β -lactames cis 3 et trans 4. Ces derniers sont facilement identifiés par leurs spectres de RMN, les constantes de couplage $J_{H_a H_b}$ étant très différentes (tableau XV). Ce résultat est en accord avec de nombreux exemples de la littérature (15).

TABLEAU XIV



| | | | |
|-------|-----------------|-------------------------------|-------------------------------|
| R''' | CH ₃ | C ₂ H ₅ | C ₆ H ₅ |
| R'''' | CH ₃ | CH ₃ | C ₂ H ₅ |
| % 1' | 55 | 64 | 32 |
| % 2' | 45 | 36 | 68 |

* R'' = C₆H₅

TABLEAU XV

β -lactames

| R''' | cis 3 C ₆ H ₅ | | trans 4 C ₆ H ₅ | | rapport <u>trans</u> cis |
|--------------------------------|-------------------------------------|--------------------|---------------------------------------|--------------------|--------------------------------|
| | $\delta_{H_a} \cdot 10^{-6}$ | $J_{H_a H_b}$ (Hz) | $\delta_{H_a} \cdot 10^{-6}$ | $J_{H_a H_b}$ (Hz) | |
| CH ₃ | 4,60 | 5,6 | 4,0 | 1,8 | 47/53 |
| C ₂ H ₅ | 4,80 | 5,5 | 4,1 | 2,1 | 35/65 |
| *C ₆ H ₅ | 5,20 | 5,8 | 4,6 | 2,4 | 67/33 |

solvant : CCl₄ concentration 15 %

* décrit par H.B. KAGAN, J.J. BASSELIER, J.L. LUCHE (4b)

Le passage : β -aminonitrile \longrightarrow β -amino-ester \longrightarrow β -lactame permet donc, dans le cas où $R = \text{CH}_3$:

a) d'attribuer les configurations érythro et thréo des β -aminonitriles avec :

isomère 1 : érythro

isomère 2 : thréo.

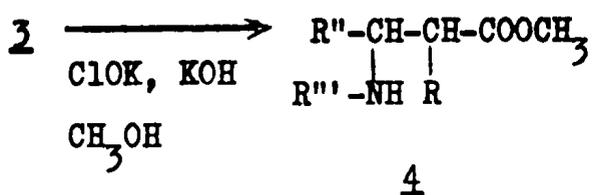
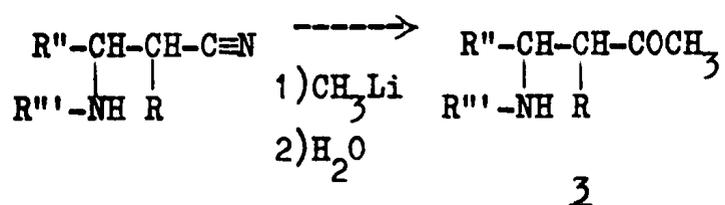
b) de déterminer avec précision le pourcentage relatif des deux β -aminonitriles isomères par l'intermédiaire des β -amino-esters ou β -lactames correspondants.

Nous avons essayé d'appliquer la même suite de réactions aux autres β -aminonitriles synthétisés précédemment ($R = \text{C}_2\text{H}_5, (\text{CH}_3)_2\text{CH}$).

Nous n'avons jamais pu obtenir les β -amino-esters attendus. Il semble que l'encombrement en α de la fonction nitrile joue un rôle important et quelles que soient les conditions opératoires (modification des conditions de température ou de solvant), nous récupérons toujours le β -aminonitrile intact.

Nous avons alors envisagé d'autres méthodes de transformation des nitriles en esters. Tous ces essais se sont révélés infructueux et nous n'en donnons qu'un bref compte-rendu.

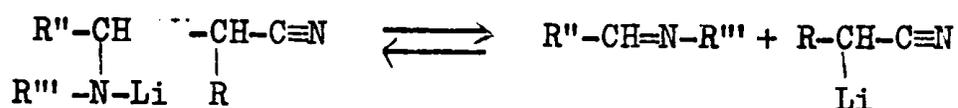
a) suivant la méthode de J. JACQUES et Coll. (16) nous espérons transformer la fonction nitrile en méthyl-cétone 3 pour ensuite accéder aux esters méthyliques 4 par la méthode de R.T. ARNOLD et Coll. (17) :



Il a été montré (18) que la configuration du carbone en α de la fonction ester n'était pas modifiée au cours de cette synthèse.

Malheureusement, quels que soient la température de condensation de l'aminonitrile sur l'organolithien ($-40^\circ, -70^\circ$) et le sens d'introduc-

tion des réactifs, nous récupérons un mélange d'imine (34 %) et de β -aminonitrile de départ. Ceci peut s'expliquer par un équilibre amidure lithien \rightleftharpoons produits de départ, équilibre analogue à celui observé précédemment avec l'amidure zincique.

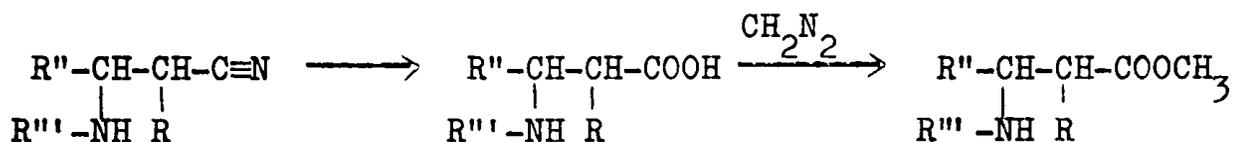


Un résultat identique a été observé dans le cas des β -amino-amides (6).

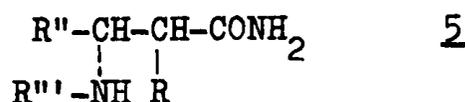
b) Afin d'éviter cette réaction parasite, nous avons essayé de bloquer la fonction amine secondaire, soit en conservant l'amidure zincique, soit par silylation ou acylation ; aucun de ces essais n'a donné le résultat escompté.

Le remplacement de l'organolithien par le bromure d'éthyl-magnésien conduit aussi à un équilibre très en faveur des produits de départ. Du reste, quelques auteurs ont remarqué que l'addition de réactifs de Grignard à divers β -dialkylaminonitriles ne conduisait pas aux β -amino-cétones attendues (19 et réf. citées).

c) Les méthodes de transformation de la fonction nitrile par voie organométallique se révélant négatives, nous avons alors tenté d'hydrolyser cette fonction en acide, dans l'espoir de passer ensuite à l'ester méthylique par action du diazométhane (20)



que l'on opère en solutions aqueuse ou hydro-alcoolique, vers 20° ou au reflux du solvant, avec de l'acide chlorhydrique ou sulfurique, nous récupérons le β -aminonitrile de départ non hydrolysé. Avec l'acide phosphorique ou polyphosphorique (21) en présence de DMSO, on obtient le β -amino-amide 5 :



Ce produit 5 se révèle être spécialement résistant aux traitements acides ou basiques.

Les essais d'hydrolyse des β -aminonitriles par la potasse ou la soude dans le DMSO ne conservent pas la stéréochimie des produits de la réaction.

Toutes les méthodes de transformation des β -aminonitriles en β -amino-esters ou β -amino-acides se révélant inefficaces (pour $R \neq \text{CH}_3$), nous n'avons pu résoudre le problème de leur configuration par corrélation chimique.

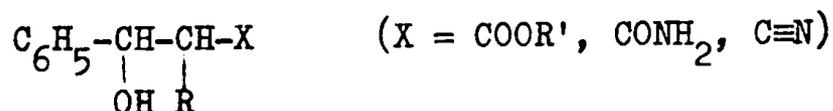
Nous avons alors tenté de préciser la structure de ces composés à partir des seuls résultats de RMN. Nous allons voir que, dans notre cas, cette méthode est beaucoup trop hasardeuse pour permettre une attribution certaine de configuration.

B - Essais de détermination de structure sur les bases de la RMN seule.

a) Rappels.

J. JACQUES et Coll. (22) ont montré, dans le cas des β -hydroxy-esters $\text{C}_6\text{H}_5-\underset{\text{OH}}{\underset{\alpha}{\text{CH}}}-\underset{\text{R}'}{\underset{\beta}{\text{CH}}}-\text{COOR}''$ "que la rotation autour de l'axe $\text{C}_\alpha - \text{C}_\beta$ étant

rapide, la valeur observée de $J_{\text{H}_\alpha \text{H}_\beta}$ est une valeur moyenne, à laquelle participent les différentes conformations des deux diastéréoisomères, proportionnellement à leurs populations respectives". Ces auteurs ont, par ailleurs, étudié sur divers β -hydroxyesters, amides ou nitriles :



la variation de la constante de couplage $J_{\text{H}_\alpha \text{H}_\beta}$ en fonction de la taille de R (23).

Une étude similaire a été effectuée par F. DARDOIZE lors de la détermination de structure des β -amino-amides de type $\text{C}_6\text{H}_5-\underset{\text{R}'''}{\underset{\alpha}{\text{CH}}}-\underset{\text{R}}{\underset{\beta}{\text{CH}}}-\text{CON}(\text{R}')_2$

Compte tenu de la nature voisine de nos composés nous pensons pouvoir appliquer un raisonnement analogue à celui de ces auteurs pour déterminer la structure de nos β -aminonitriles.

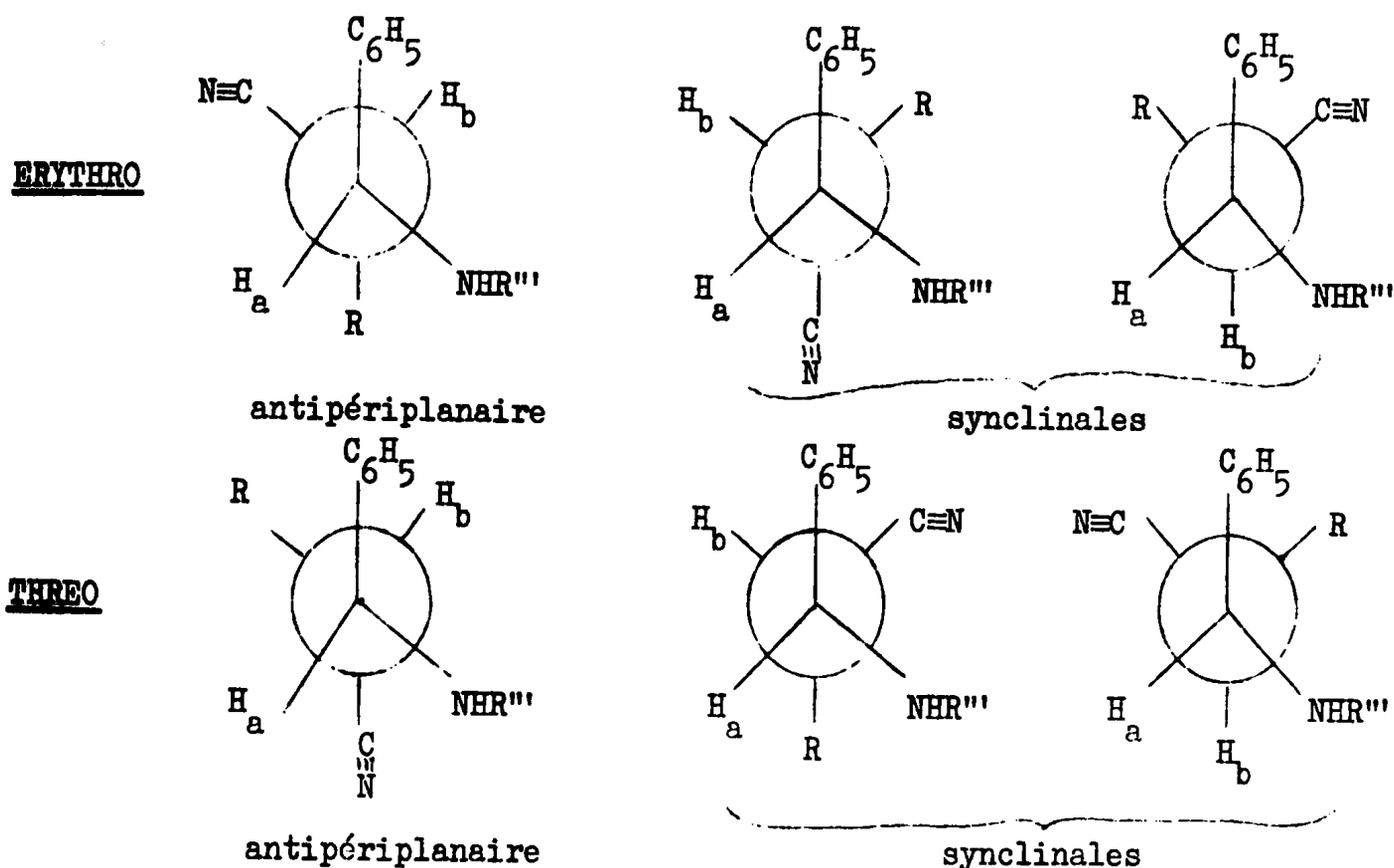
b) Résultats expérimentaux.

Nous pouvons constater dans le tableau XII (partie expérimentale),

que les constantes de couplage $J_{H_a H_b}$ des β -aminonitriles $C_6H_5-CH_a-CH_b-C\equiv N$
 $R'''-NH$ R

1 et 2 sont de l'ordre de 6 à 8 Hz. Plusieurs auteurs ont montré que de telles valeurs de constantes de couplage vicinaux correspondent à des rotamères n'ayant pas de conformations privilégiées (24, 22b). Le schéma n° 3 indique les conformations synclinales et antipériplanaires possibles pour les β -aminonitriles érythro et thréo.

Schéma 3



Il est probable que les populations des formes synclinales et antipériplanaires sont à peu près les mêmes pour chaque configuration. Il nous a été impossible de déterminer par IR l'existence de conformation chélatées ou non par liaisons hydrogène intramoléculaires.

En conséquence, une attribution de configuration effectuée sur la seule comparaison des valeurs de $J_{H_a H_b}$ des isomères 1 et 2 risquerait d'être fort hasardeuse. Nous ne pouvons donc, à l'aide de la RMN, attribuer avec certitude la configuration des β -aminonitriles diastéréoisomères 1 et 2 pour $R \neq CH_3$.

CHAPITRE - IV -

PARTIE EXPERIMENTALE

I - MATIERES PREMIERES.

1°) Les organozinciques sont préparés selon la technique indiquée au chapitre I.

2°) Aldimines.

Elles sont préparées suivant la méthode générale mise au point par TIOLLAIS (25). Il convient de les utiliser fraîchement préparées. Certaines aldimines, même conservées à basse température, s'altèrent avec le temps.



1°) Rappelons que ces produits ne sont obtenus purs qu'à partir de l'organozincique de l' α -bromoisobutyronitrile ($\text{R} = \text{R}' = \text{CH}_3$).

2°) Condensation.

A la solution organozincique préparée à partir de 0,11 mole d' α -bromonitrile, nous ajoutons goutte à goutte, à 20°, 0,1 mole d'imine en solution dans 20 à 30 cc de THF. L'addition est pratiquement athermique (5 à 10°). L'agitation et la température sont maintenues pendant 48 h. Toutes ces opérations sont conduites sous azote.

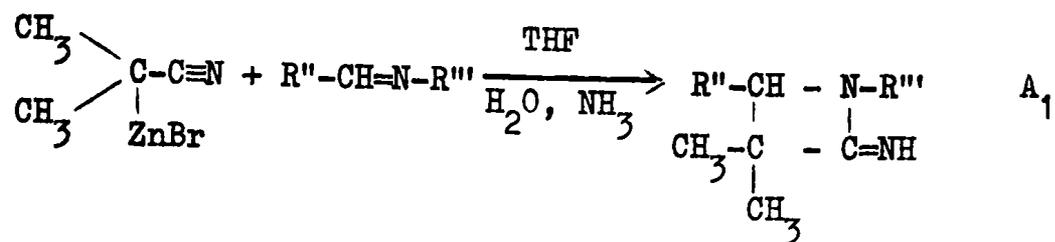
Dans le cas où $\text{R}'' = \text{C}_6\text{H}_5$; $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ et $\text{R}''' = \text{C}_6\text{H}_5$ la solution est homogène. Pour $\text{R}'' = \text{C}_6\text{H}_5$ et $\text{R}''' = \text{CH}_3$, C_2H_5 le milieu est hétérogène. La précipitation d'un abondant solide blanc commence dans ce cas environ 2 heures après la fin de l'addition.

3°) Traitement après condensation.

a) Milieu homogène

La masse réactionnelle est versée sur un mélange : glace, solution saturée en NH_4Cl et solution commerciale d'ammoniac puis extrait à

TABLEAU VII



| R'' | R''' | Rdt % | Eb°C/mmHg |
|------------------------------------|------------------------------------|-------|------------|
| C ₆ H ₅ | CH ₃ | 59 | 78/0,02 |
| C ₆ H ₅ | C ₂ H ₅ | 77 | 82/0,03 |
| C ₆ H ₅ | (CH ₃) ₂ CH | 68 | 88/0,02 |
| C ₆ H ₅ | C ₆ H ₅ | 85 | pF = 120 * |
| (CH ₃) ₂ CH | C ₆ H ₅ | 75 | 110/0,02 |

Les analyses carbone, hydrogène, azote sont correctes.

* Recristallisé dans essence C.

III - SYNTHÈSE DES β-AMINONITRILES B $\begin{array}{c} \text{R}''-\text{CH}-\text{CH}-\text{C}\equiv\text{N} \\ | \quad | \\ \text{R}'''-\text{NH} \quad \text{R} \end{array}$

1°) Ces produits ne peuvent être isolés que dans le cas des organozinciques monosubstitués en α.

2°) Condensation

a) 30 cc de DMSO anhydre sont ajoutés à 0,11 mole d'organozincique intermédiaire préparé dans le THF.

b) 0,1 mole d'aldimine, en solution dans le THF, est alors introduite dans le milieu, à la température choisie. L'agitation est maintenue 48 heures.

c) Le milieu organométallique présente, dans certains cas, deux phases liquides ; la phase inférieure est très visqueuse.

d) Remarque : dans le cas de la benzylidène-isopropylamine il est préférable d'opérer 48 h à -15°. En effet, à 20° l'équilibre est très en faveur des produits de départ.

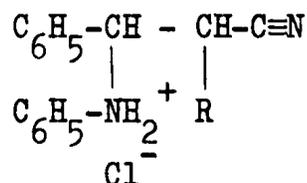
3°) Traitements après condensation

Les deux phases liquides sont séparées par décantation sous atmosphère d'azote.

Chacune est hydrolysée comme précédemment par un mélange en parties égales d'une solution saturée de NH_4Cl et d'une solution commerciale de NH_3 , extraite à l'éther et séchée sur K_2CO_3 . Dans ces conditions, la phase liquide supérieure conduit au β -aminonitrile, qui est distillé ; la phase liquide inférieure fournit des traces d'aminonitrile B, de l'imino-azétidine A et de l'imine n'ayant pas réagit.

4°) Remarque

Dans le cas où $\text{R}'' = \text{R}''' = \text{C}_6\text{H}_5$ et où $\text{R}'' = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}''' = \text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$, le milieu est homogène. Le produit brut obtenu après hydrolyse correspond au β -aminonitrile attendu, ainsi qu'à de l'imine n'ayant pas réagit. Celle-ci étant difficilement séparable par distillation, nous purifions une première fois le mélange par précipitation du chlorhydrate de l'aminonitrile : après avoir solubilisé le produit brut dans le minimum d'éther, nous ajoutons vers 0° , 10 cc d'HCl concentré. Le chlorhydrate



précipite lentement. Ce solide est essoré et lavé à l'éther. Traité par une solution de potasse, ce composé régénère, après extraction à l'éther, le produit B attendu, pratiquement pur. Celui-ci est alors rectifié par distillation.

5°) Les résultats de nos condensations sont résumés dans le tableau XI.

TABLEAU XI

$$\begin{array}{c}
 \text{R}-\text{CH}-\text{C}\equiv\text{N} \\
 | \\
 \text{ZnBr}
 \end{array}
 \xrightarrow[
 \begin{array}{l}
 \text{2) R}''-\text{CH}=\text{N}-\text{R}''' \text{ (C)} \\
 \text{3) H}_2\text{O, NH}_3
 \end{array}
]{
 \begin{array}{l}
 \text{1) DMSO}
 \end{array}
 }
 \begin{array}{c}
 \text{R}''-\text{CH}-\text{CH}-\text{C}\equiv\text{N} \\
 | \quad | \\
 \text{R}'''-\text{NH} \quad \text{R}
 \end{array}
 +
 \begin{array}{c}
 \text{R}''-\text{CH}-\text{CH}-\text{R} \\
 | \quad | \\
 \text{R}'''-\text{N} \quad \text{C}=\text{NH}
 \end{array}$$

B
A₂

| R | R'' | R''' | Eb°C/mmHg(B) * | Rdt % | | |
|------------------------------------|-------------------------------|--|-------------------|-------|--------------------------|----|
| | | | | B | A ₂ (brüt) | C |
| CH ₃ | C ₆ H ₅ | CH ₃ | 80-84/0,03 | 47 | 13 | 28 |
| CH ₃ | C ₆ H ₅ | C ₂ H ₅ | 82-85/0,05 | 42 | 14 | 30 |
| CH ₃ | C ₆ H ₅ | C ₆ H ₅ | 145-147/0,01 | 52 | - | 17 |
| CH ₃ | C ₆ H ₅ | CH ₂ -C ₆ H ₅ | 140-145/0,04 | 40 | 6 | 32 |
| C ₂ H ₅ | C ₆ H ₅ | CH ₃ | 83-86/0,05 | 62 | 8 | 22 |
| C ₂ H ₅ | C ₆ H ₅ | C ₂ H ₅ | 82-83/0,01 | 54 | 20 | 16 |
| C ₂ H ₅ | C ₆ H ₅ | C ₆ H ₅ | 150-155/0,03 | 48 | - | 22 |
| C ₂ H ₅ | C ₆ H ₅ | CH ₂ -C ₆ H ₅ | 150-153/0,04 | 62 | 5 | 19 |
| (CH ₃) ₂ CH | C ₆ H ₅ | CH ₃ | 95-97/0,15 | 54 | 18 | 15 |
| (CH ₃) ₂ CH | C ₆ H ₅ | C ₂ H ₅ | 82-85/0,05 | 53 | 21 | 18 |
| (CH ₃) ₂ CH | C ₆ H ₅ | C ₆ H ₅ | 155-167/0,04 | 55 | - | 32 |
| (CH ₃) ₂ CH | C ₆ H ₅ | CH ₂ -C ₆ H ₅ | 147-150/0,01 | 38 | 4 | 48 |

* Point d'ébullition du mélange de diastéréoisomères

Les analyses carbone, hydrogène, azote sont correctes.

IV - ESSAI DE CORRELATION CHIMIQUE POUR LES β-AMINONITRILES $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}-\text{CH}-\text{C}\equiv\text{N}$
 $\quad\quad\quad | \quad |$
 $\quad\quad\quad \text{R}'''-\text{NH} \quad \text{CH}_3$

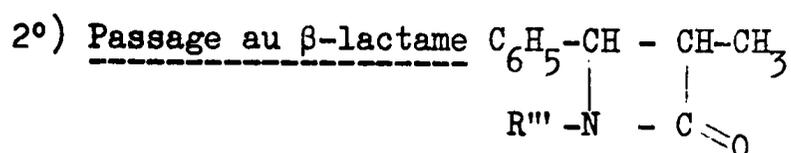
1°) Passage aux β-amino-esters $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}-\text{COOR}'''$
 $\quad\quad\quad | \quad |$
 $\quad\quad\quad \text{R}'''-\text{NH} \quad \text{CH}_3$

Nous avons appliqué le mode opératoire décrit au chapitre II, partie expérimentale.

Le β-amino-ester est en fait obtenu sous forme de chlorhydrate, soluble dans la phase aqueuse, lors de l'hydrolyse du chlorhydrate d'imino-éther. Pour régénérer le β-amino-ester de son sel il convient de traiter

la phase aqueuse par une solution de potasse, puis d'extraire à l'éther. Les β -amino-esters obtenus sont purifiés par distillation et identifiés par spectrographie de RMN, IR et analyse carbone, hydrogène, azote.

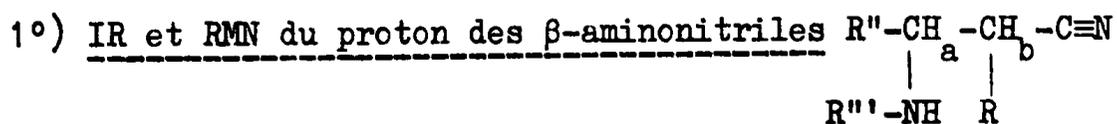
| $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}-\text{CH}-\text{COOR}''''$ $\text{R}'''-\text{NH}-\text{CH}_3$ | R''' | R'''' | $E^\circ\text{C}/\text{mmHg}$ | Rdt % |
|--|------------------------|------------------------|-------------------------------|-------|
| | CH_3 | CH_3 | $E_{0,01}=60-63$ | 72 |
| | C_2H_5 | CH_3 | $E_{0,07}=64-66$ | 70 |
| | C_6H_5 | C_2H_5 | $E_{0,25}=145-150$ | 75 |



Effectué selon la méthode de R.W. HOLLEY et A.H.D. HOLLEY (13b) : 0,04 mole de β -amino-ester en solution dans l'éther est ajoutée à 0,08 mole de magnésien de bromure d'éthyle dans l'éther vers 20°. A la fin de l'addition le milieu est hétérogène. L'agitation est maintenue 4 heures. Après traitements usuels (hydrolyse acide) on obtient le β -lactame avec de bons rendements (70-80 %).

V - SPECTROGRAPHIE.

Nous avons rassemblé quelques constantes des produits obtenus et donné quelques spectres à titre d'illustration.



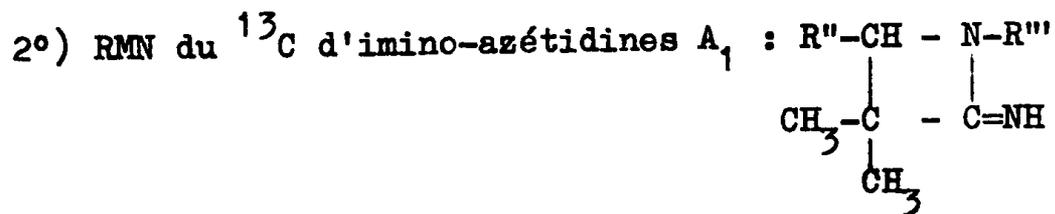
(tableau XII)

TABLEAU XII

| R | R'' | R''' | IR | | RMN | | | |
|------------------------------------|-------------------------------|--|------|------|------------------------------|------|--------------------|-----|
| | | | NH | C≡N | $\delta_{H_a} \cdot 10^{-6}$ | | $J_{H_a H_b}$ (Hz) | |
| | | | | | 1 | 2 | 1 | 2 |
| CH ₃ | C ₆ H ₅ | CH ₃ | 3330 | 2244 | 3,2 | 3,1 | 7,5 | 5,4 |
| " | " | C ₂ H ₅ | 3320 | 2242 | 3,35 | 3,30 | 7,3 | 5,4 |
| " | " | C ₆ H ₅ | 3380 | 2244 | 4,35 | 4,30 | 5,6 | 5,4 |
| " | " | CH ₂ -C ₆ H ₅ | 3325 | 2242 | ~3,5 | | ** | |
| C ₂ H ₅ | C ₆ H ₅ | CH ₃ | 3330 | 2240 | 3,3 | 3,2 | 7,4 | 5,5 |
| " | " | C ₂ H ₅ | 3320 | 2242 | 3,55 | 3,50 | 7,4 | 5,4 |
| " | " | C ₆ H ₅ | 3380 | 2242 | 4,45 | 4,40 | 5,6 | 5,5 |
| " | " | CH ₂ -C ₆ H ₅ | 3320 | 2240 | ~3,6 | | ** | |
| (CH ₃) ₂ CH | C ₆ H ₅ | CH ₃ | 3330 | 2240 | 3,40 | 3,45 | 7,5 | 8,6 |
| " | " | C ₂ H ₅ | 3315 | 2242 | 3,55 | 3,65 | 7,8 | 8,5 |
| " | " | C ₆ H ₅ | 3375 | 2242 | 4,45 | 4,40 | 5,7 | 7,3 |
| " | " | CH ₂ -C ₆ H ₅ | 3330 | 2240 | ~3,7 | | ** | |

Solvant : CCl₄ + C₆H₆ (1/7) concentration ~ 5 %

** Le recouvrement des signaux de N-CH₂ et de H_a ne permet pas de déterminer J_{H_a H_b}.



(tableau XIII)

TABLEAU XIII

Déplacements chimiques en RMN du carbone 13
(x10⁻⁶ par rapport au TMS).

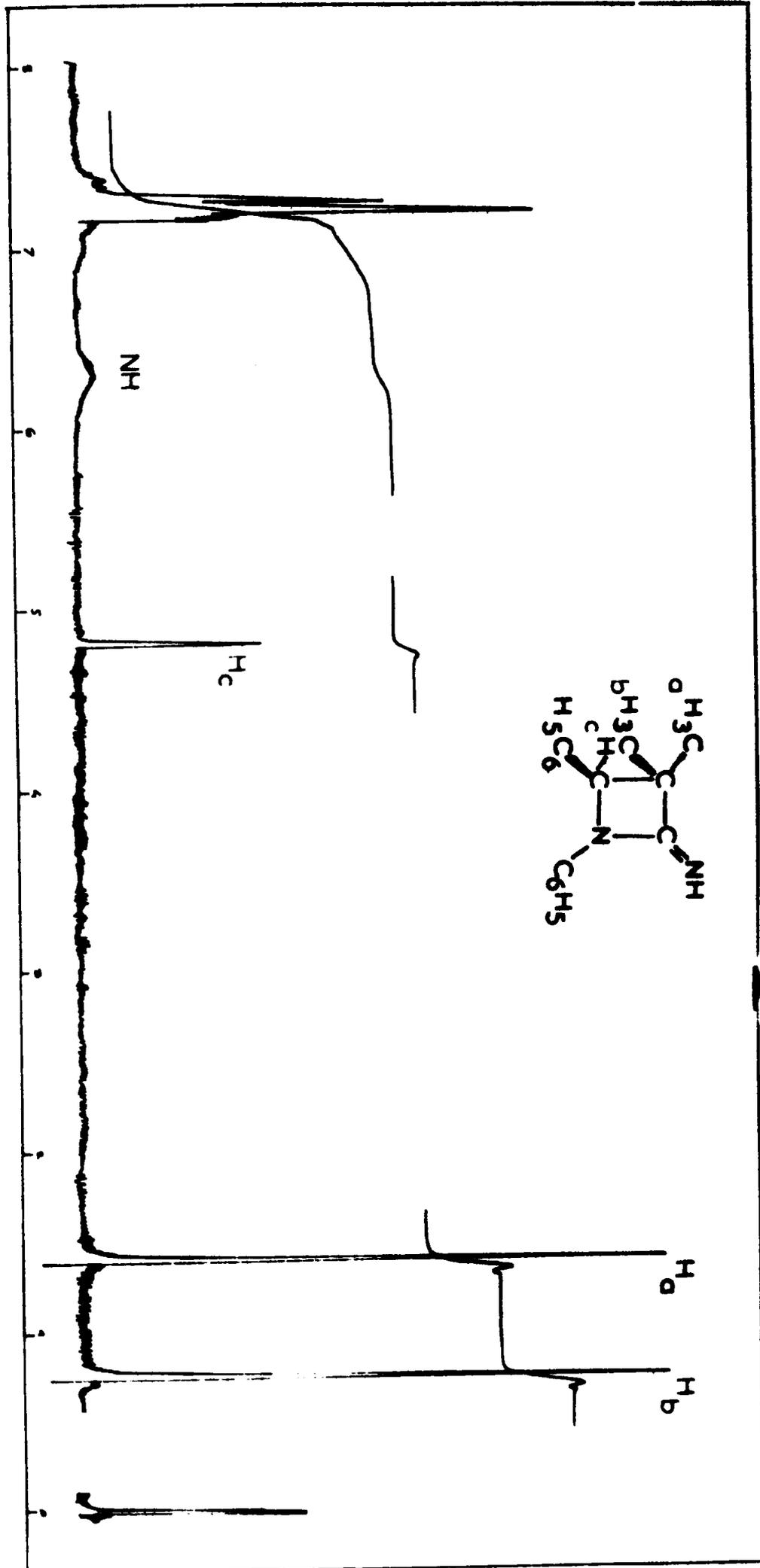
| | | | | | | | | | | | | | | | |
|----------------|--|----------------|----------------|----------------------------|--------------------------|----------------------------|--------------------------|-----------------------|--------|-------|--------|--------|--------|-------|-------|
| <p>1</p> | <table border="0"> <tr> <td>C₂</td> <td>C₃</td> <td>C₄</td> <td>N-φ</td> <td>φ</td> <td>CH₃ trans/φ</td> <td>CH₃ cis/φ</td> </tr> <tr> <td>170,80</td> <td>50,40</td> <td>68,90</td> <td>139,85</td> <td>136,05</td> <td>24,15</td> <td>19,40</td> </tr> </table> <p>(identification par analogie avec un β-lactame analogue 2)</p> | C ₂ | C ₃ | C ₄ | N-φ | φ | CH ₃ trans/φ | CH ₃ cis/φ | 170,80 | 50,40 | 68,90 | 139,85 | 136,05 | 24,15 | 19,40 |
| C ₂ | C ₃ | C ₄ | N-φ | φ | CH ₃ trans/φ | CH ₃ cis/φ | | | | | | | | | |
| 170,80 | 50,40 | 68,90 | 139,85 | 136,05 | 24,15 | 19,40 | | | | | | | | | |
| <p>2</p> | <table border="0"> <tr> <td>C₂</td> <td>C₃</td> <td>C₄</td> <td>N-φ</td> <td>CH₃ trans/isPr</td> <td>CH₃ cis/isPr</td> </tr> <tr> <td>171,60</td> <td>47,35</td> <td>71,25</td> <td>140,30</td> <td>25,20</td> <td>18,60</td> </tr> </table> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> <p>21,00 et 19,75</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>30,40</p> </div> </div> <p>(identification par irradiations sélectives des protons des quatre méthyles)</p> | C ₂ | C ₃ | C ₄ | N-φ | CH ₃ trans/isPr | CH ₃ cis/isPr | 171,60 | 47,35 | 71,25 | 140,30 | 25,20 | 18,60 | | |
| C ₂ | C ₃ | C ₄ | N-φ | CH ₃ trans/isPr | CH ₃ cis/isPr | | | | | | | | | | |
| 171,60 | 47,35 | 71,25 | 140,30 | 25,20 | 18,60 | | | | | | | | | | |
| <p>3</p> | <table border="0"> <tr> <td>C₂</td> <td>C₃</td> <td>C₄</td> <td>φ</td> <td>CH₃ trans/φ</td> <td>CH₃ cis/φ</td> </tr> <tr> <td>173,75</td> <td>55,60</td> <td>66,35</td> <td>136,60</td> <td>22,55</td> <td>17,65</td> </tr> </table> <p>(identification par irradiation hors résonance et irradiations sélectives des protons des méthyles portés par le carbone C₃)</p> | C ₂ | C ₃ | C ₄ | φ | CH ₃ trans/φ | CH ₃ cis/φ | 173,75 | 55,60 | 66,35 | 136,60 | 22,55 | 17,65 | | |
| C ₂ | C ₃ | C ₄ | φ | CH ₃ trans/φ | CH ₃ cis/φ | | | | | | | | | | |
| 173,75 | 55,60 | 66,35 | 136,60 | 22,55 | 17,65 | | | | | | | | | | |

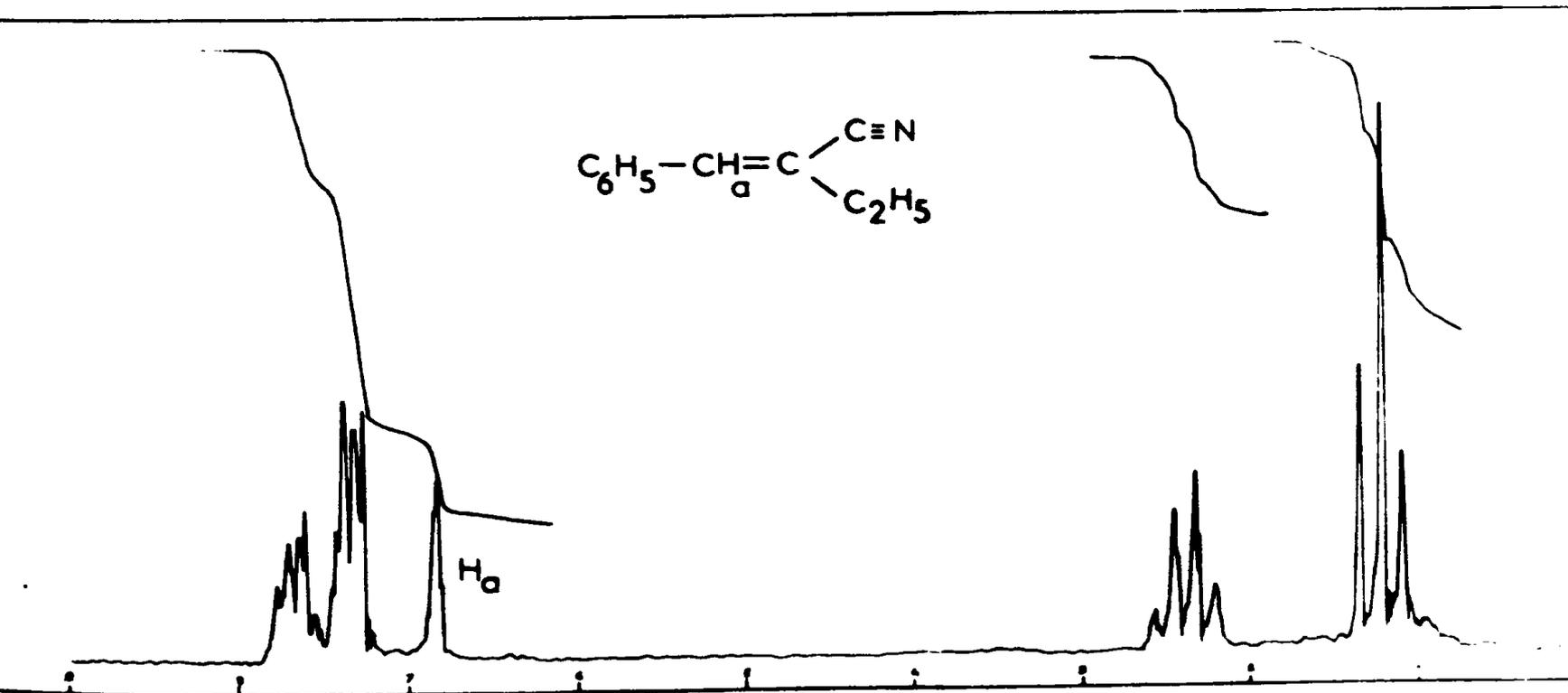
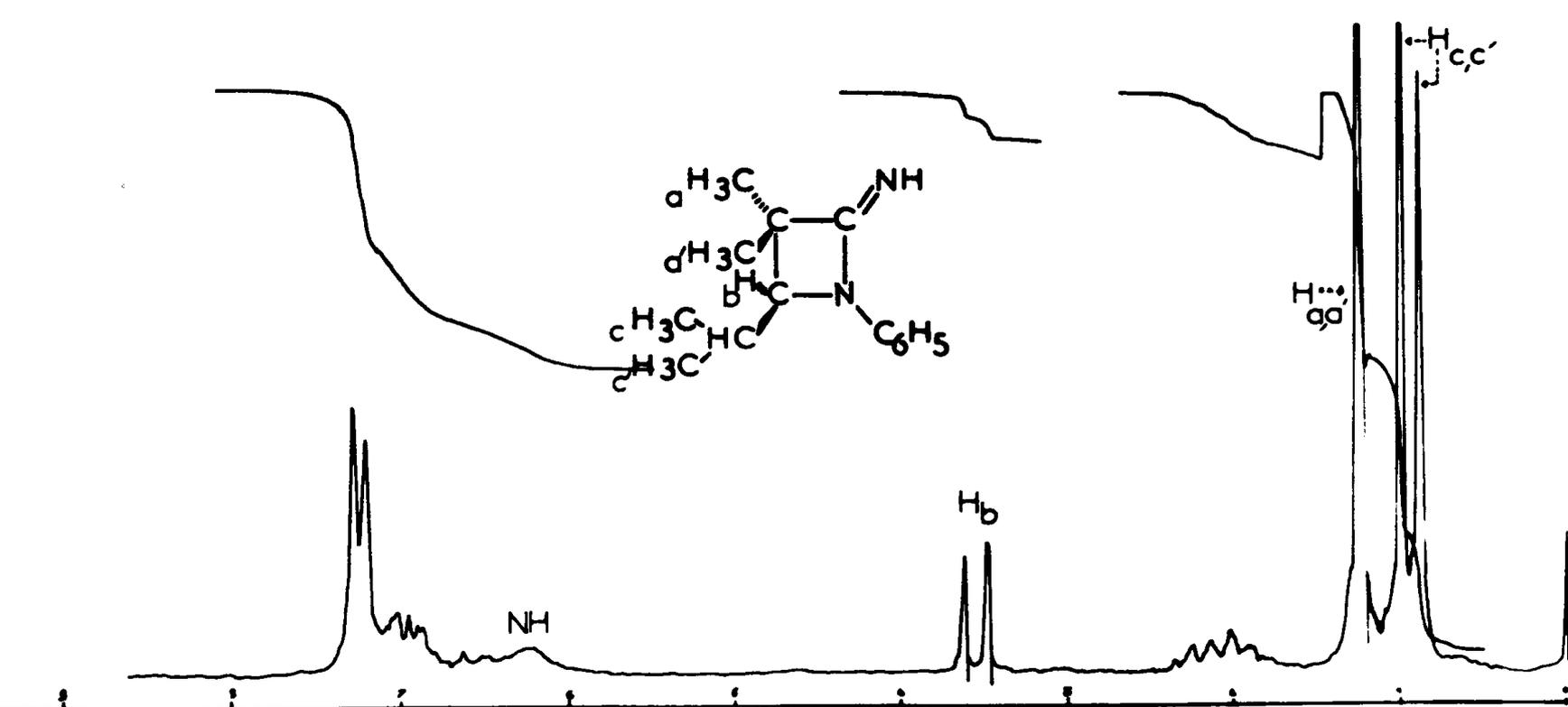
CHAPITRE - IV -

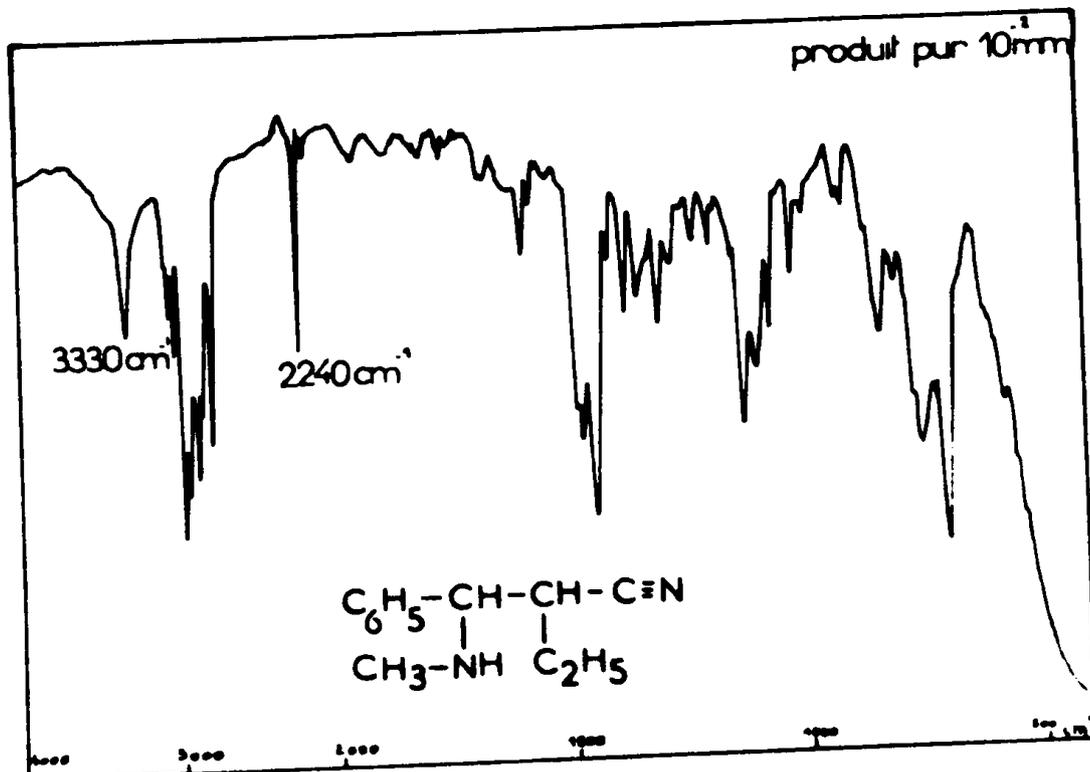
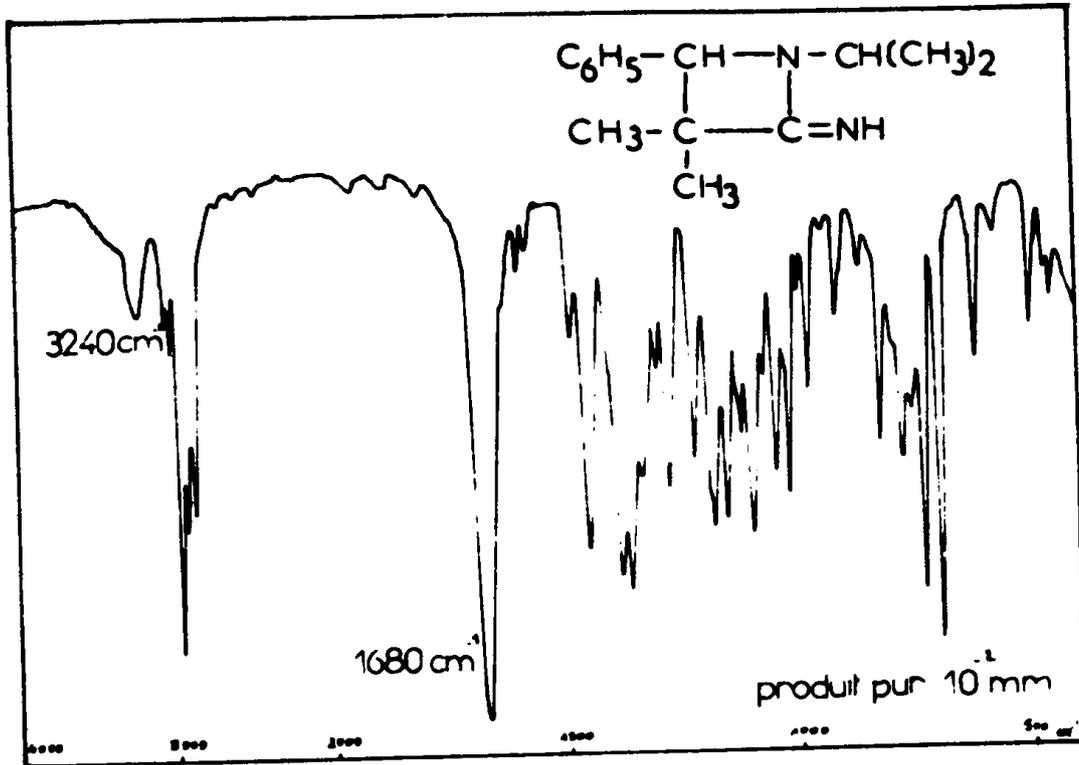
BIBLIOGRAPHIE

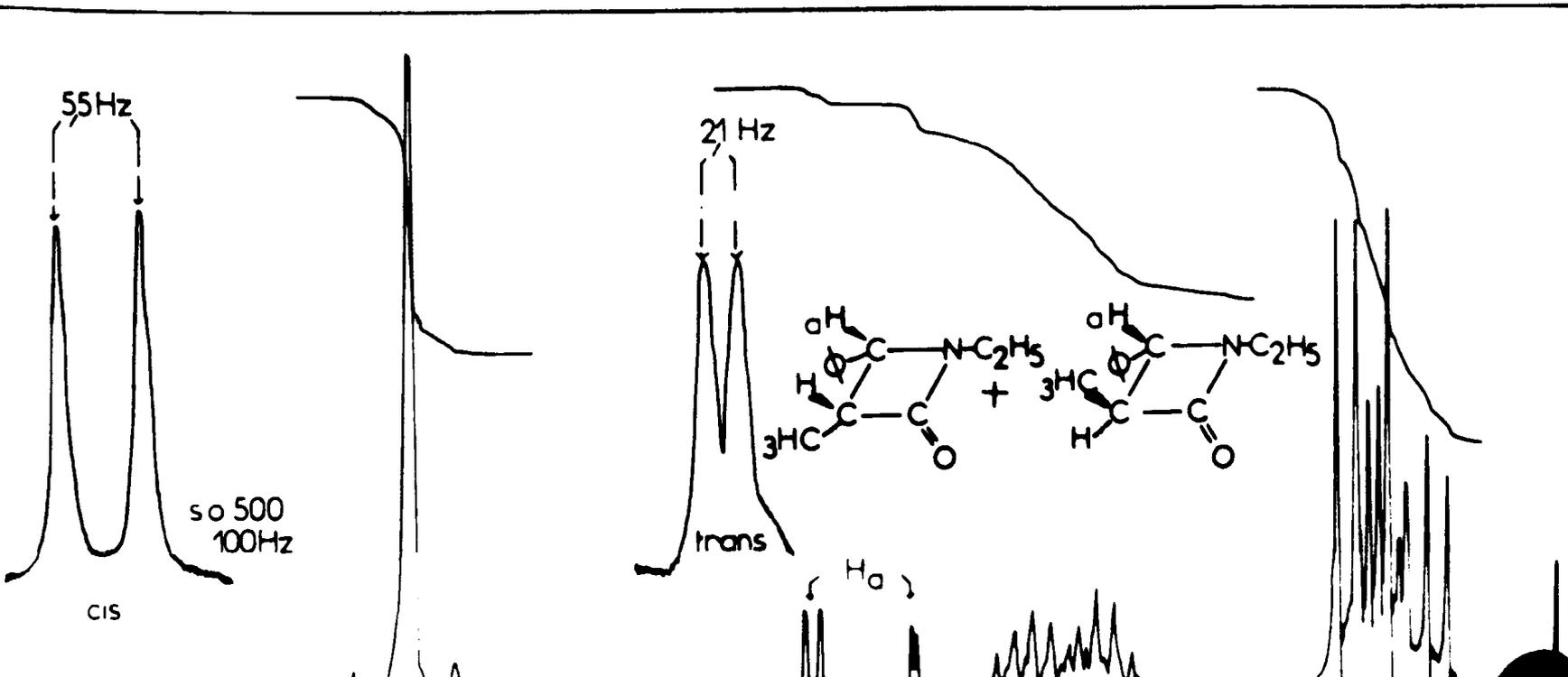
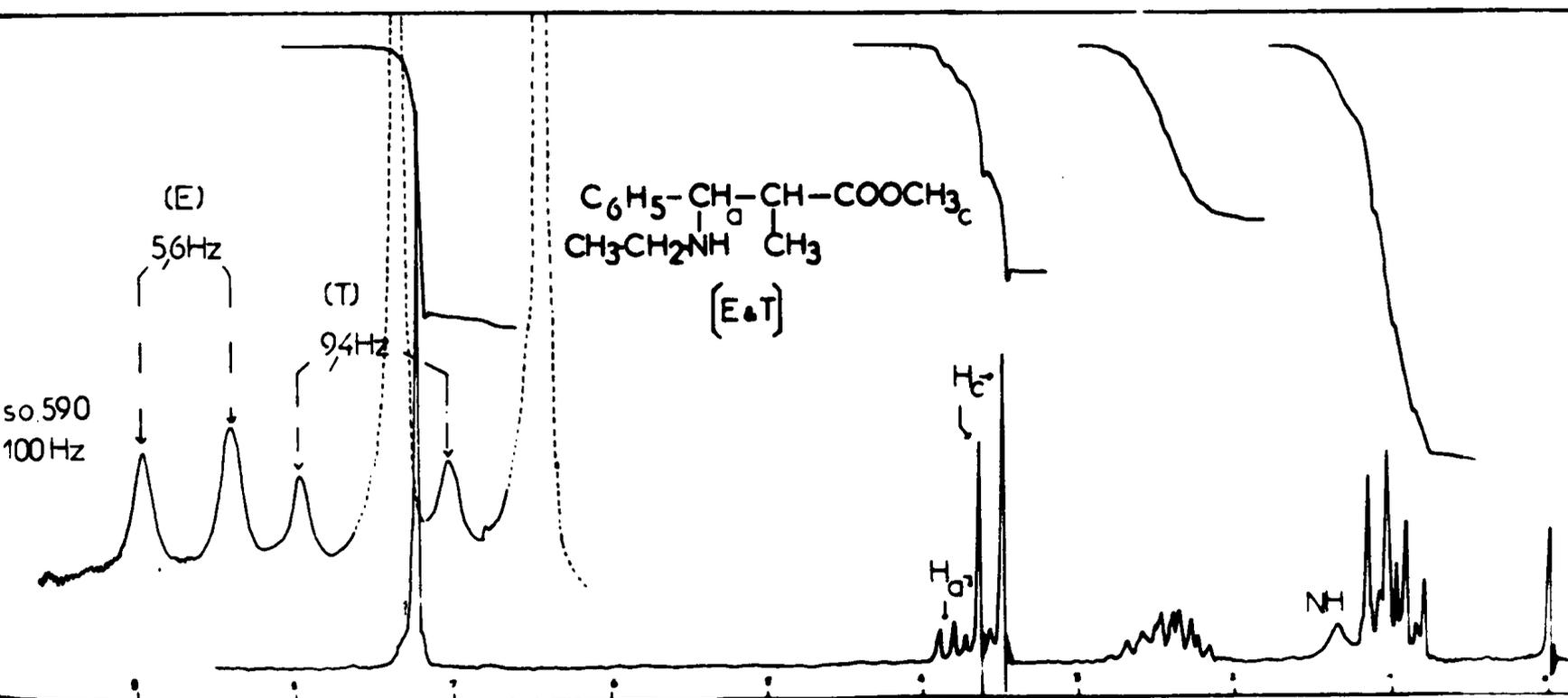
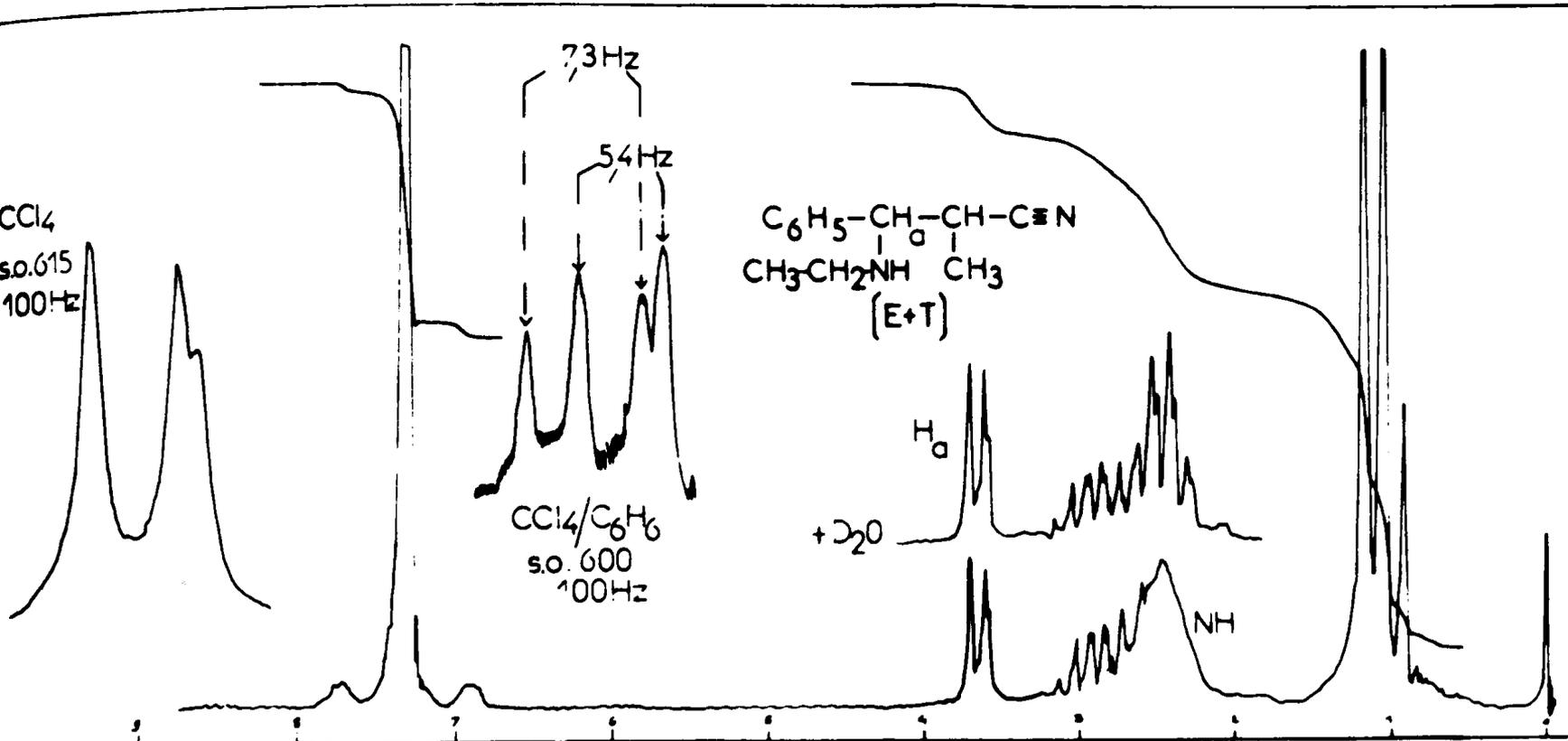
- 1 - a) F. DARDOIZE, J.L. MOREAU, M. GAUDEMAR, C.R. Acad. Sci., sér. C, 268 (1969) 2228.
b) F. DARDOIZE, J.L. MOREAU, M. GAUDEMAR, Bull. Soc. Chim. Fr. 10 (1972) 3841.
- 2 - a) F. DARDOIZE, J.L. MOREAU, M. GAUDEMAR, C.R. Acad. Sci. sér. C, 272 (1971) 1252.
b) F. DARDOIZE, M. GAUDEMAR, Bull. Soc. Chim. Fr. 5-6 (1974) 939.
- 3 - H. GILMAN, M. SPEETER, J. Amer. Chem. Soc., 65 (1943) 2255.
- 4 - a) F.F. BLICKE, W.A. GOULD, J. Org. Chem. 23 (1958) 1102.
b) H.B. KAGAN, J.J. BASSELIER, J.L. LUCHE, Tetrah. Letters 16 (1964) 941.
c) H.E. AUDIER, M. FETIZON, H.B. KAGAN, J.L. LUCHE, Bull. Soc. Chim. Fr. (1967) 2297.
d) J.L. LUCHE, H.B. KAGAN, R. PARTHASARATHY, G. TSOUGARIS, C de RANGO, C. ZELWER, Tetrahedron 24 (1968) 1275.
e) J.L. LUCHE, H.B. KAGAN, Bull. Soc. Chim. Fr. (1969) 1680.
f) J.L. LUCHE, Thèse, Paris 1968.
- 5 - a) F. DARDOIZE, J.L. MOREAU, M. GAUDEMAR, C.R. Acad. Sci., sér. C, 270 (1970) 233.
b) F. DARDOIZE, J.L. MOREAU, M. GAUDEMAR, Bull. Soc. Chim. Fr. 5 (1973) 1668.
- 6 - F. DARDOIZE, Thèse, Paris 1975.
- 7 - D. IVANOV, G. VASSILEV, I. PANAYOTOV, Synthesis 2 (1975) 83.
- 8 - a) K. BURGER, F. MANZ, A. BRAUN, Synthesis 4 (1975) 250.
b) R. RAAP, Canad. J. Chem. 49 n° 11 (1971) 1792.
c) J.A. DEYRUP, M.M. VESTLING, W.V. HAGAN, Tetrah. 25 (1969) 1467.
- 9 - a) M. CHASTRETTE, R. AMOUROUX, Bull. Soc. Chim. Fr. (1970) 4348.
b) M. BELLASSOUED, R. COUFFIGNAL, M. GAUDEMAR, J. Organometal. Chem. 61 (1973) 9.
c) J.L. MOREAU, Thèse Paris 1973.
d) Y. ODIC, M. PEREYRE, J. Organometal. Chem. 55 (1973) 273.

- 10 - a) P.L. PICKARD, S.H. JENKINS, Jr., J. Amer. Chem. Soc. 75 (1953) 5899.
b) H.L. LOCHTE, J. MORECZY, P.L. PICKARD, A.D. BARTON, J. Amer. Chem. Soc. 70 (1948) 2012.
c) RAMART-LUCAS, M.F. SALMON-LEGAGNEUR, Bull. Soc. Chim. Fr. 43 (1928) 321.
d) P.L. PICKARD, D.J. VAUGHAN, J. Amer. Chem. Soc. 72 (1950) 5017.
e) P.L. PICKARD, D.J. VAUGHAN, J. Amer. Chem. Soc. 72 (1950) 876.
f) P.L. PICKARD, T.L. TOLBERT, J. Org. Chem. 26 (1961) 4886.
- 11 - M.S. MANHAS, A. JAY, K. BOSE, beta-lactams 1 (1971) 79 Wiley Interscience.
- 12 - a) J.P. GUETTE, A. HOREAU, J. JACQUES, Bull. Soc. Chim. Fr. (1962) 2030.
b) J. CANCEILL, J. GABARD, J. JACQUES, Bull. Soc. Chim. Fr. (1968) 231.
c) F. GAUDEMAR-BARDONE, M. GAUDEMAR, Bull. Soc. Chim. Fr. (1968) 3065.
- 13 - a) R. BRECKPOT, Bull. Soc. Chim. Belges, 32 (1923) 412.
b) R.W. HOLLEY, A.H.D. HOLLEY, J. Amer. Chem. Soc., 71 (1949) 2124.
- 14 - J.L. LUCHE, H.B. KAGAN, Bull. Soc. Chim. Fr. (1969) 350.
- 15 - a) K.D. BARROW, T.M. SPOTSWOOP, Tetrahedron Letters (1965) 3325.
b) J. DECAZES, J.L. LUCHE, H.B. KAGAN, Tetrah. Letters (1970) 3661.
c) D.A. NELSON, Tetrah. Letters (1971) 2543.
- 16 - J. CANCEILL, M.J. BRIENNE, J. JACQUES, Bull. Soc. Chim. Fr. (1966) 3612.
- 17 - R.T. ARNOLD, R. BUCKLES, J. STOLTENBERG, J. Amer. Chem. Soc. (1944) 66, 208.
- 18 - J.L. MOREAU, Thèse, Paris 1973, 108679.
- 19 - A. DOHLAND, M.R. SULLIVAN, J. Amer. Chem. Soc. 77 (1953) 2817.
- 20 - T.J. de BOER, H.J. BACKER, Org. Syn. Coll. 4 (1963) 250.
- 21 - G. BERGER, S.C.J. OLIVER, Rec. Trav. Chim., 46 (1927) 600.
- 22 - a) J. CANCEILL, J.J. BASSELIER, J. JACQUES, Bull. Soc. Chim. Fr. (1963) 1906.
b) J. CANCEILL, J.J. BASSELIER, J. JACQUES, Bull. Soc. Chim. Fr. (1967) 1024.
- 23 - J. CANCEILL, J. JACQUES, Bull. Soc. Chim. Fr. (1970) 2180.
- 24 - a) C.A. KINGSBURY, W.B. THORNTON, J. Org. Chem. 31 (1966) 1000.
b) E.I. SNYDER, J. Amer. Chem. Soc. 85 (1963) 2624.
- 25 - R. TIOLLAIS, Bull. Soc. Chim. Fr. (1947) 708.









CONCLUSION

Nous résumons ici les résultats principaux de notre travail, qui s'inscrit dans le cadre de l'étude générale de la réactivité des organométalliques intermédiaires de Reformatsky.

La décomposition de la réaction en ses deux étapes fondamentales nous a permis de préparer les organozinciques d' α -bromonitriles et d'en étudier la structure ; celle-ci correspond à une forme C π -métallée.

La condensation de ces organométalliques avec divers dérivés carbonylés, saturés ou α - β -éthyléniques, nous a permis d'obtenir de nombreux β -hydroxynitriles.

Les alcoylidènes malonates de diéthyle conduisent à des nitriles γ -diesters par addition 1-4.

Nous nous sommes ensuite intéressés à la réactivité de ces organozinciques vis-à-vis des anhydrides d'acides. Suivant la nature du bromonitrile de départ nous avons obtenu deux séries de composés :

- soit des β -cétonitriles (avec l'organozincique de l' α -bromoisobutyronitrile)
- soit des nitriles-esters d'énols (Z et E), dans le cas des organozinciques mono ou non substitués en α du $-C\equiv N$.

Nous avons essayé d'expliquer la formation de ces produits en mettant en évidence l'existence de β -cétonitrile libre in-situ.

Dans un troisième chapitre, nous avons étudié le comportement des organozinciques vis-à-vis des nitriles. Suivant la nature du bromonitrile de départ et selon le mode d'hydrolyse nous avons isolé, soit des β -cétonitriles soit des ène-aminonitriles.

La dernière partie de notre travail est consacrée à l'étude de la réactivité des organozinciques d' α -bromonitriles vis-à-vis des bases de Schiff. La décomposition de la réaction en deux temps nous a permis de modifier le milieu réactionnel par un changement de solvant et d'obtenir : soit des imino-azétidines dans le tétrahydrofurane, soit des β -aminonitriles dans un mélange THF-DMSO.

La condensation des homologues de l'organozincique issu de l' α -bromacétonitrile sur les aldimines est une réaction diastéréogène conduisant à un mélange de β -aminonitriles diastéréoisomères. Les stéréoisomères ont été identifiés par corrélation chimique dans le cas de l'organozincique issu de l' α -bromopropionitrile.