

## PREPARATION DES REACTIFS ORGANOLITHIENS A PARTIR DES ACIDES $\omega$ -CYANOCARBOXYLIQUES DANS L'AMMONIAC LIQUIDE

CHRISTO IVANOV\*, A. DOBREV, Tzv. TCHOLAKOVA et G. DONTCHEV

*Chaire de Chimie Organique, Faculté de Chimie, Université de Sofia, 1 boul. A. Ivanov, Sofia 26 (Bulgarie)*

(Reçu le 7 octobre 1974)

### Summary

By treating  $\omega$ -cyanocarboxylic acids with lithium amide in liquid ammonia, salts of the type  $[\text{NCCH}(\text{CH}_2)_n\text{COOLi}]\text{Li}$  are prepared. The formation of these salts is confirmed by their reaction with *N*-benzoyldiphenylketimine and benzophenone to give  $\omega$ -diarylated,  $\omega$ -benzoylamino- and  $\omega$ -hydroxy- $\psi$ -cyanocarboxylic acids respectively.

### Résumé

En milieu ammoniac liquide l'action de l'amidure de lithium sur les acides  $\omega$ -cyanocarboxyliques conduit aux sels  $[\text{NCCH}(\text{CH}_2)_n\text{COOLi}]\text{Li}$  caractérisés par leur aptitude à former avec la *N*-benzoyldiphénylcétimine ou la benzophénone des acides  $\omega$ -benzoylamino- resp.  $\omega$ -hydroxy- $\psi$ -cyanocarboxyliques  $\omega$ -diarylés.

### Introduction

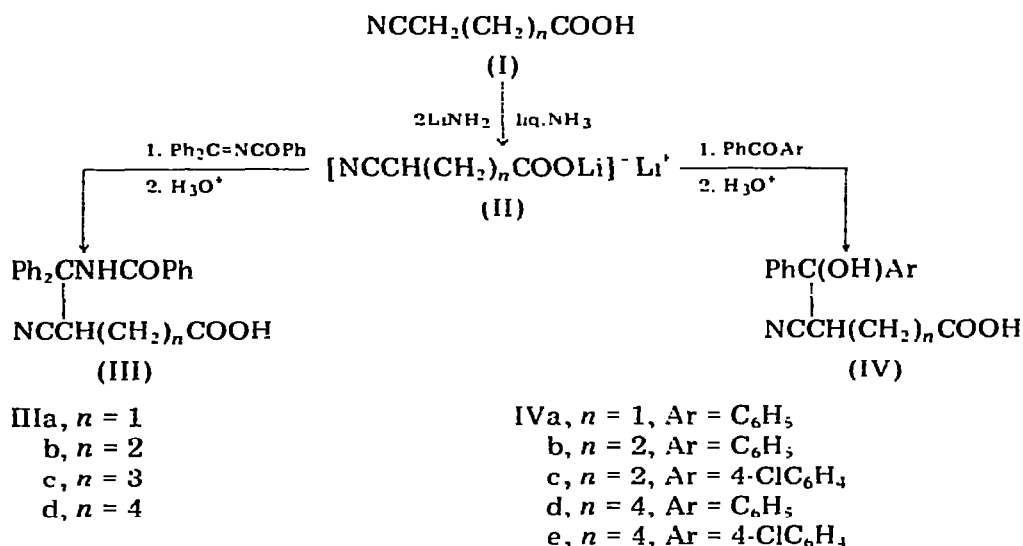
Sur un nombre considérable d'exemples [1-6] on constate que, dans l'ammoniac liquide, les amidures alcalins sont capables de métaller les nitriles aliphatiques possédant des atomes d'hydrogène en position  $\alpha$ . Dans les mêmes conditions réactionnelles les sels alcalins des acides aliphatiques correspondants (à l'exception de ceux des acides arylacétiques) ne subissent pas la métallation [7]. Ces observations nous ont amenés à supposer qu'en réagissant avec un amidure alcalin dans l'ammoniac liquide les acides  $\omega$ -cyanocarboxyliques peuvent donner des sels du type  $[\text{NCCH}(\text{CH}_2)_n\text{COOM}]\text{M}$ , où M est le métal alcalin correspondant.

Dans une communication préliminaire [8] nous avons montré qu'à l'aide d'amidure de lithium dans l'ammoniac liquide les acides cyano-4-butyrique et cyano-5-valérique forment effectivement les sels lithiens attendus. Poursuivant

ces études nous avons constaté que d'autres acides  $\omega$ -cyano-carboxyliques se comportent de la même façon. Tous les résultats obtenus jusqu'à maintenant sont l'objet du présent mémoire.

## Résultats

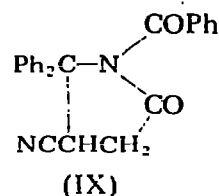
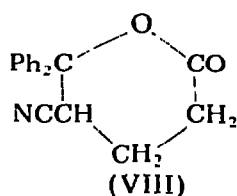
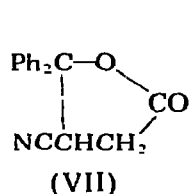
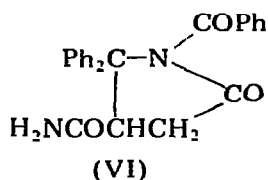
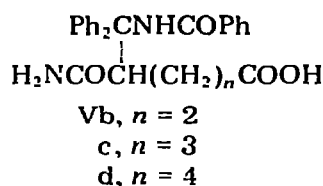
Nos recherches englobent les acides cyanoacétiques, cyano-3-propionique, cyano-4-butyrique, cyano-5-valérique et cyano-6-caproïque (I,  $n = 0,1,2,3,4$ ). Pour mettre en évidence la formation des sels dilithiens correspondants II, nous nous sommes basés sur leur comportement vis-à-vis de la *N*-benzoyldiphénylcétimine. Celle-ci subit une addition de type 1,4 (sauf avec le dérivé de l'acide cyanoacétique) qui conduit aux acides  $\omega$ -benzoylamino- $\psi$ -cyano-carboxyliques IIIa-d avec des rendements de 45 à 75%. Ces rendements sont de l'ordre de grandeur de ceux qu'on obtient dans les réactions d'addition entre les nitriles des acides monocarboxyliques correspondants et la *N*-benzoyldiphénylcétimine [6].



L'aptitude des sels II à s'additionner en 1,2 sur les composés carbonylés a été également étudiée: La réaction des sels dilithiens des acides cyano-3-propionique, cyano-4-butyrique et cyano-6-caproïque avec la benzophénone et la chloro-4-benzophénone fournit, comme prévu, les acides  $\omega$ -hydroxy- $\psi$ -cyano-carboxyliques IVa-e. Les rendements en hydroxyacides IVc et IVe, provenant de la chloro-4-benzophénone, sont analogues à ceux des acides IVb et IVd, issus de la benzophénone, ce qui indique que l'influence des effets stériques sur le cours de la réaction est beaucoup plus importante que celle des effets électroniques.

La structure des acides IIIa-d et IVa-e a été vérifiée par analyse, spectres IR et quelques transformations chimiques. Nous n'avons pas réussi à obtenir des échantillons analytiquement purs de tous les acides III par recristallisation dans les solvants habituels; c'est pourquoi nous avons tenté de transformer leur

groupe nitrile en groupe amide. Le traitement par HCl en solution dans l'acide acétique glacial des acides IIIb-d a donné les acides carbamoylcarboxyliques correspondants (Vb-d). Dans les mêmes conditions l'acide IIIa s'est transformé en pyrrolidone VI, ce qui indique que le groupe benzoylaminométhyle se trouve en  $\alpha$  du groupe nitrile. Cette conclusion est confirmée par la transformation de l'acide IVa en lactone VII après traitement similaire par HCl en solution dans l'acide acétique glacial, ainsi que par la déshydratation de l'acide IIIa en pyrrolidone IX et des acides IVa et IVb en lactones VII et VIII par chauffage à reflux dans l'anhydride acétique.



Les acides IIIa-d, IVa-e et Vb-d ainsi que les produits de cyclisation VI-IX sont des substances nouvelles.

Nos essais pour effectuer l'addition du sel dilithien de l'acide cyano-11-undécanoïque sur la *N*-benzoyldiphénylcétimine ont fourni un composé à point de fusion très bas qui, d'après le spectre IR devrait être l'acide  $\omega$ -benzoylamino- $\psi$ -cyanocarboxylique attendu (III,  $n = 9$ ). Mais nous n'avons pas réussi à obtenir par recristallisation cet acide analytiquement pur ainsi que l'acide carbamoylcarboxylique correspondant (V,  $n = 9$ ).

## Conclusion

Il est montré que sous l'action de l'amidure de lithium dans l'ammoniac liquide les acides  $\omega$ -cyanocarboxyliques subissent la métallation en  $\alpha$  du groupe nitrile. Les réactifs obtenus sont de bons agents nucléophiles susceptibles de se fixer en 1,4 sur les cétimines *N*-benzoylées et en 1,2 sur les composés carbonylés. On peut envisager la préparation et l'utilisation de réactifs similaires provenant d'autres acides carboxyliques qui comportent dans leur chaîne un groupe attracteur d'électrons en position  $\omega$  du groupe COOH.

## Partie expérimentale

### Préparation des acides IIIa-d

A une suspension de 0.045 mol d'amidure de lithium dans 250 ml ammoni-

ac liquide on ajoute en agitant 0.015 mol d'acide  $\omega$ -cyanocarboxylique. Après 15 min on introduit 4.30 g (0.015 mol) de *N*-benzoyldiphénylcétimine, dissoute dans un mélange d'éther anhydre et de benzène (1/3). On agite le mélange réactionnel pendant 1 h, puis on chasse l'ammoniac. On hydrolyse avec 50 ml d'eau et décante la couche aqueuse qui est filtrée et acidifiée. Les cristaux d'acide attendu sont séparés par filtration et recristallisés. Les rendements, les points de fusions et les données analytiques et spectrales des acides ainsi synthétisés sont donnés ci-dessous.

*Acide benzoylamino-4-cyano-3-diphényl-4,4-butyrique (IIIa)*. Rendement 3.50 g (61%), F, 188-190°. IR (CHCl<sub>3</sub>): 1680 (CONH), 1720 (COOH), 2250 (C≡N), 3450 (NH) cm<sup>-1</sup>. Les essais pour purifier l'acide par recristallisation dans les solvants habituels n'ont pas donné de résultat positif.

*Acide benzoylamino-5-cyano-4-diphényl-5,5-valérique (IIIb)*. Rendement 3.50 g (59%), F, 144-145° (éthanol). IR (CHCl<sub>3</sub>): 1675 (CONH), 1710, 1750 (COOH, di- et monomère), 2250 (C≡N), 3450 (NH), 3520 (OH) cm<sup>-1</sup>. (Analyse tr.: N, 7.38. C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> calc.: N, 7.05.)

*Acide benzoylamino-6-cyano-5-diphényl-6,6-caproïque (IIIc)*. Rendement 4.30 g (70%), F, 115-116° (éthanol). IR (CHCl<sub>3</sub>): 1675 (CONH), 1710, 1750 (COOH, di- et monomère), 2250 (C≡N), 3525 (NH), 3590 (OH) cm<sup>-1</sup>. L'analyse a montré que le produit n'est pas rigoureusement pur mais nos essais de purification par recristallisation dans différents solvants organiques n'ont pas réussi.

*Acide benzoylamino-7-cyano-6-diphényl-7,7-heptanoïque (IIId)*. Rendement 3.2 g (50%), F, 94-96° (méthanol). IR (CHCl<sub>3</sub>): 1675 (CONH), 1715, 1750 (COOH, di- et monomère), 2250 (C≡N), 3470 (NH), 3560 (OH) cm<sup>-1</sup>. (Analyse tr.: N, 6.11. C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> calc.: N, 6.57.)

#### Préparation des acides IVa-e

Méthode analogue à celle décrite ci-dessus, en conservant les mêmes rapports molaires.

*Acide cyano-3-diphényl-4,4-hydroxy-4-butyrique (IVa)*. A partir de 0.045 mol d'amidure de lithium, 1.49 g (0.015 mol) d'acide cyano-3-propionique et 2.70 g (0.015 mol) de benzophénone on a obtenu 2.00 g (45%) d'acide, F, 159-160° (éthanol). IR (nujol): 1710 (COOH), 2270 (C≡N), 3400 (OH) cm<sup>-1</sup>. (Analyse tr.: N, 5.12. C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub> calc.: N, 4.98.)

*Acide cyano-4-diphényl-5,5-hydroxy-5-valérique (IVb)*. On a employé 0.090 mol d'amidure de lithium, 3.40 g (0.030 mol) d'acide cyano-4-butyrique et 5.46 g (0.030 mol) de benzophénone. Rendement 1.30 g (44%). F, 155-156° (éthanol/eau). IR (CHCl<sub>3</sub>): 1715, 1710 (COOH, di- et monomère), 2250 (C≡N), 3525, 3590 (OH) cm<sup>-1</sup>. (Analyse tr.: N, 4.49. C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub> calc.: N, 4.74.)

*Acide (chloro-4-phényl)-5-cyano-4-hydroxy-5-phényl-5-valérique (IVc)*. On a utilisé 0.030 mol d'amidure de lithium, 1.13 g (0.010 mol) d'acide cyano-4-butyrique et 2.16 g (0.010 mol) de chloro-4-benzophénone. Rendement 1.30 g (41%), F, 156-157° (éthanol). IR (CHCl<sub>3</sub>): 1715, 1750 (COOH, di- et monomère), 2250 (C≡N), 3525, 3590 (OH) cm<sup>-1</sup>. (Analyse tr.: N, 4.12. C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>2</sub> calc.: N, 4.40.)

*Acide cyano-6-diphényl-7,7-hydroxy-7-heptanoïque (IVd)*. La réaction a été effectuée avec 0.045 mol d'amidure de lithium, 2.12 g (0.015 mol) d'acide cyano-6-caproïque et 2.70 g (0.015 mol) de benzophénone. Rendement 2.20 g

(44%), F, 134-135° (méthanol). IR (nujol): 1715 (COOH), 2265 (C≡N), 3365, 3450 (OH) cm<sup>-1</sup>. (Analyse tr.: N, 4.28. C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub> calc.: N, 4.33.)

*Acide (chloro-4-phényl)-7-cyano-6-hydroxy-7-phényl-7-heptanoïque (IVe)*. On a utilisé 0.045 mol d'amidure de lithium, 2.12 g (0.015 mol) d'acide cyano-6-caproïque et 3.20 g (0.015 mol) de chloro-4-benzophénone. Rendement 2.30 g (43%), F, 133-135° (méthanol). IR (nujol): 1710 (COOH), 2260 (C≡N), 3420 (OH) cm<sup>-1</sup>. (Analyse tr.: N, 3.97. C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>ClNO<sub>3</sub> calc.: N, 3.91.)

#### *Préparation des acides Vb-d*

Dans 10 ml d'acide acétique on dissout 1 g de l'acide correspondant (IIIb-d) et on fait barboter HCl dans cette solution pendant 5 h. On verse le mélange dans l'eau, le précipité obtenu est séparé par filtration, séché et recristallisé. Les rendements, les points de fusion, les données IR et analytiques sont indiquées ci-dessous.

*Acide benzoylamino-5-carbamoyl-4-diphényl-5,5-valérique (Vb)*. Rendement 0.81 g (78%), F, 228-229° (éthanol). IR (nujol): 1660 (CONH), 1710 (COOH), 3260, 3380, 3415 (NH, NH<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>. (Analyse tr.: N, 6.72. C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> calc.: N, 6.38.)

*Acide benzoylamino-6-carbamoyl-5-diphényl-6,6-caproïque (Vc)*. Rendement 0.82 g (79%), F, 161-162° (éthanol). IR (nujol): 1660 (CONH), 1770 (COOH), 3260, 3380, 3415 (NH, NH<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>. (Analyse tr.: N, 6.37. C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> calc.: N, 6.50.)

*Acide benzoylamino-7-carbamoyl-6-diphényl-7,7-heptanoïque (Vd)*. Rendement 0.76 g (74%), F, 263-264° (éthanol). IR (nujol): 1660 (CONH), 1720 (COOH), 3200, 3260, 3300 (NH, NH<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>. (Analyse tr.: N, 6.16. C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> calc.: N, 6.30.)

#### *Benzoyl-1-carbamoyl-4-diphényl-5,5-pyrrolidone-2 (VI)*

Dans les mêmes conditions réactionnelles 0.70 g d'acide IIIa ont donné 0.30 g (43%) de pyrrolidone VI. F, 217-218° (éthanol). IR (CHCl<sub>3</sub>): 1695 (CON), 1750 (C=O d'un γ-lactame), 3410, 3520 (NH<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>. (Analyse tr.: N, 7.25. C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> calc.: N, 7.29.)

#### *Cyano-3-diphényl-4,4-butanolide-1,4 (VII)*

(a) En traitant par HCl 1 g d'acide IVa dans 10 ml d'acide acétique glacial on obtient 0.72 g (72%) de lactone. F, 169.5-170.5° (éthanol). IR (CHCl<sub>3</sub>): 1800 (C=O d'une γ-lactone), 2260 (C≡N) cm<sup>-1</sup>. (Analyse tr.: N, 4.98. C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub> calc.: N, 5.32.)

(b) On chauffe à reflux pendant 5 h 0.15 g du même acide IVa dans 5 ml d'anhydride acétique. Après hydrolyse on isole 0.10 g (67%) de lactone. F, 168-169°. Le mélange de ce produit et du produit obtenu d'après la méthode (a) ne fait preuve d'aucune dépression du point de fusion.

#### *Cyano-4-diphényl-5,5-pentanolide-1,5 (VIII)*

D'après le mode opératoire décrit ci-dessus (b) (1 g d'acide IVb, 10 ml d'anhydride acétique) on obtient 0.80 g (86%) de lactone. F, 200-202.5° (éthanol). IR (CHCl<sub>3</sub>): 1760 (C=O d'une δ-lactone), 2255 (C≡N) cm<sup>-1</sup>. (Analyse tr.: N, 5.10. C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> calc.: N, 5.05.)

***Benzoyl-1-cyano-4-diphényl-5,5-pyrrolidone-2 (IX)***

0.60 g d'acide IIIa et 10 ml d'anhydride acétique donnent par le mode opératoire (b) 0.25 g (42%) de pyrrolidone. F, 200-201° (éthanol). IR (CHCl<sub>3</sub>): 1705 (CON), 1755 (C=O d'un  $\gamma$ -lactame), 2260 (C $\equiv$ N) cm<sup>-1</sup>. (Analyse tr.: N, 7.41. C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> calc.: N, 7.65.)

**Bibliographie**

- 1 T. Yamaguchi, A. Takahashi et K. Fujii, Jap. 4961, 12 Mai 1960: C.A., 55 (1961) 1452e.
- 2 C. Ivanov et L. Anghelova, C.R. Acad. Bulg. Sci., 18 (1965) 529.
- 3 E.M. Kaiser et C.R. Hauser, J. Org. Chem., 33 (1968) 3402.
- 4 C. Ivanov, P. Markov et Dobrev, C.R. Acad. Bulg. Sci., 15 (1962) 403.
- 5 C. Ivanov et V. Dryanska, C.R. Acad. Bulg. Sci., 22 (1969) 423.
- 6 A. Dobrev, C. Ivanov et E. Stanoeva, Justus Liebigs Ann. Chem., 752 (1971) 14.
- 7 A. Dobrev et C. Ivanov, Chem. Ber., 104 (1971) 981.
- 8 C. Ivanov et A. Dobrev, C.R. Acad. Bulg. Sci., 24 (1971) 609.