

SYSTEMES DE STRECKER ET APPARENTES—I^a

ETUDE DE LA DECOMPOSITION EN SOLUTION AQUEUSE DES α -ALCOYL-AMINONITRILES TERTIAIRES. MÉCANISME D'ÉLIMINATION DU GROUPEMENT NITRILE

J. TAILLADES^b et A. COMMEYRAS*

Laboratoire Associé au C.N.R.S. n° 82, "Intermédiaires réactionnels et mécanismes de réaction",
Université des Sciences et Techniques du Languedoc, France

(Received in France 29 May 1973; Received in the UK for publication 13 July 1973)

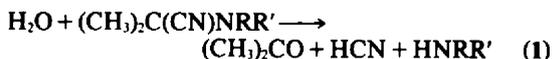
Résumé—La réaction de décomposition des α -aminonitriles tertiaires différemment substitués sur l'azote est étudiée en solution aqueuse entre pH 0 et 14. L'élimination du groupement nitrile a lieu dans la première étape de cette réaction conduisant intermédiairement dans le cas des α -aminonitriles N-disubstitué à un ion cétiminium et dans le cas des α -aminonitriles portant au moins un hydrogène sur l'azote à un intermédiaire du même type, mais moins bien différencié. Le mécanisme de cette réaction est discuté en faisant intervenir d'une part, le processus de participation nucléophile du doublet libre de l'amine et, d'autre part, celui d'assistance électrophile du solvant au niveau du groupe partant CN.

Abstract—The decomposition reaction of tertiary α -aminonitriles substituted at nitrogen has been studied in aqueous solution, between pH 0 and 14. Nitrile group elimination takes place in the first step of the reaction to give an intermediate ketiminium ion in the case of N-di-substituted α -aminonitriles, and an intermediate of the same type but less well-defined for α -aminonitriles, having at least one hydrogen atom on nitrogen. The reaction mechanism is discussed in terms of nucleophilic participation by the amine lone pair, and solvent electrophilic assistance of the leaving group CN.

Peu de travaux ont été à ce jour réalisés sur le mécanisme de décomposition des α -aminonitriles en solution aqueuse.²⁻⁴ Du dernier en date,² limité au cas d'un composé tertiaire (l' α -diéthyl aminoisobutyronitrile) et à une zone de pH comprise entre 0 et 2, il ressort que dans le domaine de pH étudié, la réaction procède par deux étapes successives, chacune du premier ordre, la première par rapport à l' α -aminonitrile sous sa forme basique et la seconde par rapport à un composé intermédiaire cinétiquement identifié à l'ion cétiminium plutôt qu'à l' α -aminoalcool³ ou à la cyanhydrine⁴. Dans

ce mémoire nous développons cette étude en examinant l'influence de la substitution à l'azote sur le cours de la réaction de décomposition des α -aminonitriles tertiaires et plus particulièrement sur la première étape de cette réaction, toujours en solution aqueuse et dans une zone de pH comprise entre 0 et 14.

Cinétiques de disparition de l' α -aminonitrile. La réaction de décomposition en solution aqueuse des α -amino, α -méthylamino, α -diméthylaminoisobutyronitrile selon la réaction globale suivante:



a été suivie en milieu tamponné, dans une gamme de pH comprise entre 0 et 14.

L'étude de ce système par RMN du proton permet de suivre son évolution directement dans le milieu réactionnel et de mesurer avec suffisamment de précision les vitesses de disparition de l' α -aminonitrile et d'apparition de l'acétone.

Dans les conditions expérimentales utilisées (concentration en α -aminonitrile voisine de 0.2 M) nous avons pu montrer que dans les zones de pH inférieures à 7 et supérieures à 13, la réaction de décomposition de l' α -aminonitrile est pratiquement totale, alors que pour des pH compris approximativement entre 7 et 13, la réaction est équilibrée.

*Nous entendons par systèmes de Strecker et apparentés ceux constitués par un dérivé carbonyle (aldéhyde ou cétone), l'ammoniaque ou une amine (primaire ou secondaire) et l'acide cyanhydrique en solution aqueuse. Les α -aminonitriles, intermédiaires bien identifiés dans la réaction de Strecker¹ sont considérés comme faisant partie de ces systèmes.

^bCe mémoire constitue une partie de la thèse de Doctorat es Sciences de J. Taillades (N° d'ordre C.N.R.S. A0 8318)

[†]On peut peut-être rapprocher ces résultats de ceux concernant la décomposition des acides aminosulfoniques ($\text{R}_2\text{NCH}_2\text{SO}_3\text{H}$) ou des aminométhyléther ($\text{R}_2\text{NCH}_2\text{OR}$). Bien que primaire, ces composés ont également une vitesse de décomposition du 1^{er} ordre, ce qui a conduit à admettre que leur mécanisme de décomposition passe par l'antémédiaire de l'ion iminium.^{5,6}

Son étude dans cette zone de pH sera plus particulièrement envisagée dans les mémoires suivants.

Dans la Fig 1, nous avons porté en fonction du pH du milieu réactionnel le logarithme de la constante de vitesse expérimentale k'_i mesurée à 34°C, correspondant à la réaction de disparition de l' α -aminonitrile pour les trois produits étudiés. Cinétiquement, cette réaction est du premier ordre, par rapport à la concentration en α -aminonitrile. Ces courbes reflètent un comportement analogue des différents produits étudiés et présentent deux parties distinctes (a) une en milieu acide où la variation de $\log k'_i$ en fonction du pH, est linéaire avec une pente unité; (b) une en milieu basique où $\log k'_i$ est pratiquement indépendant du pH, mais où l'on peut tout de même détecter à des pH supérieurs à 12 une catalyse basique spécifique uniquement

dans le cas des composés non substitué ou monosubstitué à l'azote.

En effet, dans ces deux cas, la constante k'_i est donné par la relation $k'_i = k_1 + k_{OH^-}[OH^-]$. Les constantes k_1 et k_{OH^-} sont données dans le Tableau A.

Pour l' α -méthylamino- et l' α -diméthylaminoisobutyronitrile la réaction de décomposition est rapide à 34°C. La valeur de k'_i en milieu basique pour ces deux composés a pu être déterminée par extrapolation des constantes de vitesse mesurées entre 0 et 20°C.

Ces deux parties de la courbe se relient dans une zone de pH qui correspond au pK_a de l' α -aminonitrile étudié. En effet, l'ensemble des courbes de la Fig 1 est interprétable en termes du déplacement en fonction du pH de l'équilibre acido-basique:



de constante K_a définie par:

$$K_a = \frac{[(CH_3)_2C(CN)NRR'][H^+]}{[(CH_3)_2C(CN)\overset{\ominus}{N}HRR']} \quad (1)$$

En considérant que l'espèce réactive est l' α -aminonitrile sous forme basique la vitesse de disparition de l' α -aminonitrile est donnée par:

$$V = -\frac{dx_t}{dt} = k_1[(CH_3)_2C(CN)NRR'] \quad (2)$$

avec x_t = concentration totale en α -aminonitrile au temps t , avec k_1 = constante de vitesse de la réaction non catalysée.

La quantité $[(CH_3)_2C(CN)NRR']$ représentant la concentration en α -aminonitrile sous forme basique peut être évaluée à partir de l'équation (1) en fonction de x_t par la relation:

$$[(CH_3)_2C(CN)NRR'] = \frac{K_a}{[H^+] + K_a} x_t$$

En portant cette valeur dans l'équation (2) nous obtenons finalement:

$$V = -\frac{dx_t}{dt} = k_1 \frac{K_a}{[H^+] + K_a} x_t = k'_i$$

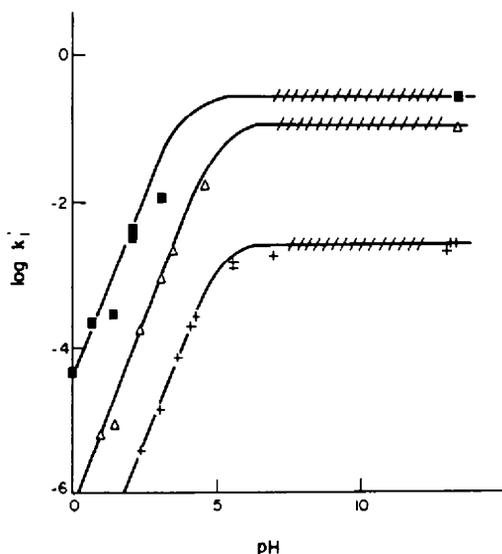


Fig 1. Influence du pH sur la réaction de décomposition à 34°C de l' α -amino (courbe 1(+)), de l' α -méthylamino (courbe 2(Δ)), et de l' α -diméthylaminoisobutyronitrile (courbe 3(\blacksquare)). Les parties hachurées représentent la zone de pH où l'équilibre I est fortement déplacé vers l' α -aminonitrile. Les courbes théoriques sont calculées à partir de l'équation 3.

Tableau A

Valeur des paramètres d'activation et des constantes de vitesse k_{OH^-} et k_1 à 34°C de la réaction de décomposition en solution aqueuse des α -aminonitriles $(CH_3)_2C(CN)NRR'$ ainsi que de leurs pK_a calculés (pK_a calc) et expérimentaux (pK_a exp.). Les ΔH^\ddagger et ΔS^\ddagger sont respectivement déterminées à 1 Kcal et 2 ue près.

$(CH_3)_2C(CN)NRR'$	$k_{OH^-} \cdot s^{-1}$	$k_1 \cdot s^{-1}$	pK_a calc.	pK_a exp.	ΔH^\ddagger Kcal	ΔS^\ddagger ue	ΔG_{307K}^\ddagger Kcal
R = R' = H	5.7×10^{-4}	1.8×10^{-3}	5.0	5.3	20	-4	22
R = Me R' = H	$*5.4 \times 10^{-3}$	$*4 \times 10^{-2}$	4.7	4.8	19	0	19.5
R = R' = Me	*0	*0.2	3.7		10.0	-29	19

* (Valeurs déterminées par extrapolation à 34°C des constantes de vitesse mesurées entre 0 et 20°C).

avec:

$$k'_i = k_i = \frac{K_a}{[H^+] + K_a} \quad (3)$$

équation qui se réduit en milieu basique ($[H^+]$ négligeable devant K_a) à

$$k'_i = k_i \quad (4)$$

et en milieu acide (K_a négligeable devant $[H^+]$) à

$$k'_i = k_i \frac{K_a}{[H^+]} \quad (5)$$

soit en passant au logarithme à

$$\log k'_i = -\text{pH} + \log k_i k_a$$

Cette dernière relation est en accord avec les faits expérimentaux puisque $\log k'_i$ (Fig 1) doit présenter en fonction du pH une pente unité en milieu acide. Les valeurs de k_i et $\text{p}K_a$ données dans le Tableau A qui sont calculées respectivement à partir des équations (4) et (5) permettent de retrouver avec un accord satisfaisant à l'aide de l'équation (3) les points expérimentaux de la Fig 1.

Les valeurs de K_a , calculées pour l' α -amino et l' α -méthylamino-isobutyronitrile sont très proches de celles déterminées expérimentalement à partir de l'étude RMN en fonction du pH de la variation du déplacement chimique des protons méthyliques de l' α -aminonitrile (voir partie expérimentale). Nous donnons aussi dans le Tableau A, les paramètres d'activation de la réaction de décomposition de l' α -aminonitrile calculés à partir de la variation de $\log k_i$, en fonction de $1/T$ en milieu basique.

Cinétiques d'apparition de l'acétone.

Dans le cas de l' α -amino et α -méthylaminoisobutyronitrile et dans la zone de pH où la réaction 1 n'est pas équilibrée, la vitesse d'apparition de l'acétone est égale à la vitesse de disparition de l' α -aminonitrile, ceci implique donc que l'intermédiaire de la réaction de décomposition formé lentement à partir de l' α -aminonitrile réagit très rapidement pour conduire à l'acétone, et ne s'accumule pas dans le milieu réactionnel même en milieu très acide ($\text{pH} = 0$).

L' α -diméthylaminoisobutyronitrile a un comportement différent. En effet, dans ce cas, les vitesses d'apparition de l'acétone (courbe 1, Fig 2) et de disparition de l' α -aminonitrile (courbe 1, Fig 2) ne sont pas expérimentalement égales. L'étude de ces deux courbes montre qu'il y a accumulation dans le milieu d'une espèce intermédiaire (courbe 3, Fig 2).

Cette nouvelle espèce qui d'ailleurs donne deux signaux en RMN nets mais mal résolus a pu être identifié à l'ion cétiminium $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{N}(\text{CH}_3)_2$, stabilisé par la substitution des deux méthyles sur l'azote, en comparant son spectre RMN avec celui du perchlorate de ce même ion, synthétisé selon la méthode de Léonard et Paukstelis,⁷ et en compar-

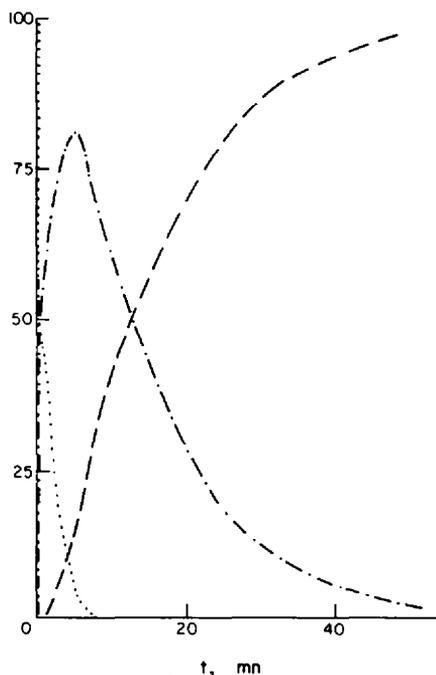


Fig 2. Evolution en fonction du temps de l' α -diméthylaminoisobutyronitrile en solution aqueuse à pH 3.03 exprimée en pourcentage de la concentration initiale en α -aminonitrile. (--- Courbe 1: apparition de l'acétone, courbe 2: disparition de l' α -aminonitrile, -.-.- courbe 3: évolution de l'ion cétiminium.)

ant sa vitesse d'hydrolyse avec celle de ce même perchlorate placé dans des conditions réactionnelles identiques.

La décomposition de l' α -diméthylaminoisobutyronitrile a donc lieu en deux étapes successives lentes avec intervention intermédiaire de l'ion cétiminium. Cette conclusion confirme le travail d'Erway² relatif à la décomposition de l' α -diéthylaminoisobutyronitrile dans une zone de pH comprise entre 0 et 2.

Nous donnons dans Tableau B, les constantes de vitesse k'_i et k_2 de formation et d'hydrolyse de l'ion cétiminium en considérant que cette dernière réaction est du premier ordre par rapport à la concentration en ion cétiminium ainsi que les constantes k_2^* relatives à l'hydrolyse dans les mêmes conditions du perchlorate de tétraméthylcétiminium.

La constante de vitesse observée k_2 relative à l'hydrolyse de l'ion tétrathylcétiminium est en milieu acide pratiquement indépendante du pH du milieu réactionnel et ceci jusqu'à pH 8 environ.

En milieu basique k_2 croît très rapidement avec le pH. Ce comportement est identique à celui analysé par Cordes³ pour l'hydrolyse de l'iodure N-N diméthyl-diphénylcétiminium pour lequel l'étape lente de la réaction en milieu acide est l'attaque à

Tableau B

Valeurs des constantes de vitesse observées k_1 , k_2 , k_2^\ddagger en fonction du pH du milieu réactionnel relatives à la formation et l'hydrolyse de l'ion tétraméthylcétiminium.

pH	k_1, s^{-1}	k_2, s^{-1}	k_2^\ddagger, s^{-1}
0	4×10^{-5}		4×10^{-4}
2.7	1.75×10^{-2}		1.1×10^{-3}
3	3.2×10^{-2}	1.3×10^{-3}	1.3×10^{-3}
3.5	7.6×10^{-2a}	1.5×10^{-3}	1.5×10^{-3}
4.5	0.17 ^a	1.7×10^{-3}	1.7×10^{-3}
4.9	0.19 ^a	2.5×10^{-3}	2.5×10^{-3}
6.7	0.20 ^a		5×10^{-3}
13.5	0.20 ^b		réaction très rapide

^aValeurs calculées à partir de l'équation 2.

^bValeurs extrapolées à 34°C, à partir de valeurs mesurées entre 0 et 20°C.

catalyse basique générale de H₂O sur cet ion alors qu'en milieu basique cet auteur suggère que l'étape lente de la réaction est l'addition de OH⁻. Reiber et Stewart⁹ avaient d'ailleurs signalé qu'en milieu acide dans la réaction d'hydrolyse du perchlorate de N-N·diéthylidiméthylcétiminium l'espèce réactive devait être H₂O. Ces quelques constatations permettent de mieux comprendre le comportement en solution aqueuse de l' α -diméthylaminoisobutyronitrile.

En effet, lors de sa décomposition, si à des pH intermédiaires l'étape lente de la réaction est l'hydrolyse de l'ion cétiminium par contre, en milieu acide (pH 2) ou plus basique (pH 12) l'étape lente de la réaction de décomposition est la coupure de la liaison C-CN c'est à dire la formation de l'ion cétiminium.

DISCUSSION

Nous avons dans ce mémoire étudié la réaction de décomposition de trois α -aminonitriles tertiaires différemment substitués à l'azote.

Dans ces trois cas, la réaction de disparition de l' α -aminonitrile est du premier ordre par rapport à la forme basique de l' α -aminonitrile et ceci à un pH quelconque du milieu réactionnel. Cette information suggère que le mécanisme de la réaction étudiée est semblable pour tout pH.

Le parallélisme étroit des courbes 1, 2 et 3, de la Fig I, lié au fait que l'une d'elle (courbe 3) représente uniquement la constante de vitesse expérimentale de formation de l'ion tétraméthylcétiminium nous conduit à penser que la réaction observée pour ces trois composés est la

* Cette étude en cours de réalisation peut être effectuée par une méthode potentiométrique rapide de double écoulement continu¹⁴ afin d'éviter que les valeurs de pK_a trouvées ne soient entachées d'une erreur importante due aux réactions rapides de décomposition pendant la mesure, comme cela semble être le cas pour la valeur du pK_a de l' α -pipéridinoisobutyronitrile (pK_a = 9.22)^{14,15} qui est probablement beaucoup trop élevée.

rupture de la liaison C-CN. Sur cette base, il paraît raisonnable de pouvoir éliminer selon le principe de réversibilité microscopique, l'intermédiaire de la cyanhydrine, qui fut envisagé¹⁰ dans la réaction directe de formation des α -aminonitriles à partir du système composé carbonyle-amine-acide cyanhydrique. Cette information sera confirmée ultérieurement lors d'une étude cinétique de formation des α -aminoisobutyronitriles.

Néanmoins, on peut se demander si comme dans le cas du composé N-diméthylé l'élimination du groupement CN dans le cas des composés portant au moins un hydrogène sur l'azote, conduit intermédiairement à un ion cétiminium ou bien à la cétimine libre, par élimination de HCN ou bien encore à l' α -amino-alcool à la suite d'une attaque, peu plausible, du solvant sur l' α -aminonitrile.

Il est bien évident, que chacun des intermédiaires envisagés à une possibilité d'existence non nulle dans le cours de la réaction globale de décomposition, ou réversiblement de formation des α -aminonitriles. L'intervention de l' α -aminoalcool a été suggéré² et les cétimines mises en évidence dans les solutions aqueuses d'acétone-ammoniaque¹¹ ou d'acétone-méthylamine.¹²

Les informations obtenues dans ce mémoire se rapportant essentiellement à la réaction d'élimination du groupement CN d' α -aminonitriles tertiaires différemment substitués sur l'azote, une discussion s'impose en ce qui concerne le mécanisme de cette réaction.

L'analyse des résultats obtenus au niveau des pK_a, des paramètres d'activation et des possibilités de catalyse basique spécifique, principalement en milieu basique, fait apparaître une analogie de comportement entre les α -aminonitriles non substitué et monosubstitué sur l'azote et une différence nette avec le composé N-disubstitué. Nous notons par exemple que l'effet catalytique mesuré par la quantité k_{OH^-}/k_1 semble lié au nombre d'hydrogènes portés par l'azote puisqu'il est égal à 0.32 pour le composé non substitué, à 0.135 pour le composé N-méthylé et à 0 pour le composé N-diméthylé.

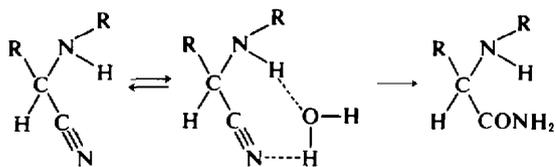
Il ressort de la variation des enthalpies d'activation qui se retrouve d'ailleurs au niveau de l'énergie libre d'activation bien que tempérée par le terme entropique, que la substitution au niveau de l'amine accroît la réactivité des α -aminonitriles. Ceci peut être interprété par une participation du doublet libre de l'azote, au départ du groupe C≡N; participation dès l'état de base, existant dans les trois cas, mais d'autant plus importante que le dérivé est plus substitué sur l'azote, la faible basicité des α -aminonitriles et particulièrement du composé N-diméthylé semble rendre compte entre autre, de cette participation. Néanmoins, cette corrélation pK_a-réactivité ne pourra être analysée qu'après la mesure plus précise du pK_a d'un nombre important d' α -aminonitriles différemment substitués sur l'azote,* s'il est donc probable qu'il

existe dès l'état de base et pour les trois composés, une assistance du doublet libre de l'amine au départ du groupe nitrile, cette participation ne varie probablement pas de façon homogène d'un composé à l'autre.

Elle est certainement plus faible dans le cas des composés non substitués ou monosubstitués que dans le cas du composé N-disubstitué. Cet écart est sûrement lié à la différence de solvation¹³ entre les α -aminonitriles non substitués ou N-méthylés (amine primaire ou secondaire) et les α -aminonitriles N-diméthylés (amine tertiaire). En effet, l'étude des paramètres entropiques et de l'existence ou de l'absence de catalyse basique spécifique au niveau de la réaction des trois α -aminonitriles envisagés, permet en première analyse d'examiner l'intervention du solvant dans le cours de la réaction. Une entropie voisine de zéro et un test positif en ce qui concerne la catalyse basique spécifique nous paraissent liés à la présence d'au moins un hydrogène sur la fonction amine. Cet hydrogène par solvation spécifique avec une molécule de solvant conduirait à la formation d'un complexe dans lequel la molécule de solvant serait piégée entre les fonctions amine et nitrile constituant ainsi, dans le processus conduisant à la rupture de la liaison C-CN, un état de base plus ordonné que dans le cas du composé N-diméthylé.

Dans ce dernier cas, l'absence d'hydrogène sur la fonction amine expliquerait l'absence de catalyse basique et la valeur comparativement très négative de l'entropie d'activation nécessitée par une solvation spécifique du groupe partant CN beaucoup plus importante que précédemment, puisque partant d'un état de base moins organisé.

Il apparaîtra clairement lorsque nous étudierons l'hydrolyse des α -aminonitriles secondaires*¹⁷



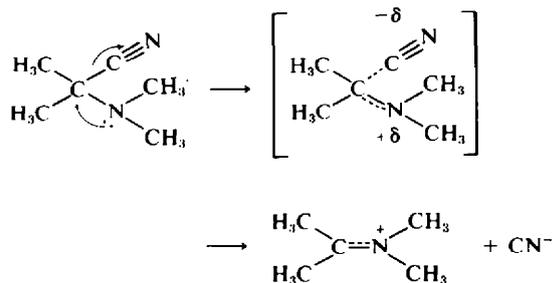
(résultats non publiés) que le proton ou les protons de l'amine non substitué ou partiellement substitué ont pour effet d'orienter dans l'état de base une molécule d'eau de solvation entre l'un des protons de l'amine et le groupement nitrile.

Nous pensons que l'orientation privilégiée de cette molécule d'eau se retrouve dans le cas des α -aminonitriles tertiaires portant au moins un hydrogène sur l'azote.

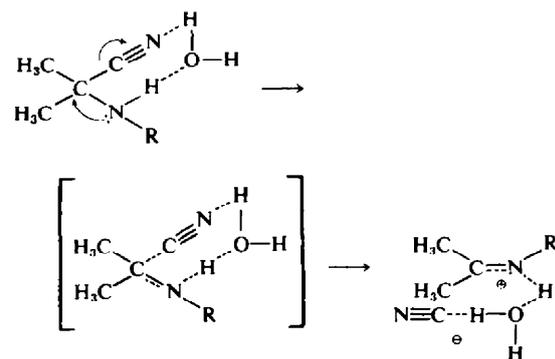
*Il est évident que la réactivité principale de la molécule se situe cette fois non plus au niveau de l'élimination du groupement CN, mais au niveau de l'addition d'une molécule d'eau sur ce même groupement.

Dans le cas de ces aminonitriles pour lesquels la seule réaction possible est l'élimination du groupement CN, la force motrice de cette réaction, liée entre autre à la solvation spécifique du groupe partant se présentera donc différemment selon le degré de substitution de l'amine.

Ainsi dans le cas du composé N-diméthylé, l'expulsion du groupement nitrile par le doublet libre de l'azote sp^3 assisté par une solvation spécifique du groupe partant CN conduit à un développement important des charges dans l'état de transition fortement structuré:



L'apparition de la charge positive sur l'azote et ensuite la formation intermédiaire de l'ion cétiminium est plus favorisée dans le cas de l' α -diméthylaminoisobutyronitrile pour lequel l'ion est stabilisé par les deux méthyls que dans le cas de l' α -amino ou α -méthylaminoisobutyronitrile pour lesquels le mécanisme est sûrement moins tranché. En effet, dans le cas de ces composés et compte tenu du positionnement privilégié d'une molécule d'eau dans l'état de base, la réaction de décomposition moins facile que dans le cas du composé N-diméthylé suppose dans l'état de transition un arrachement partiel de l'hydrogène protonisable de l'amine, et le passage par un composé



intermédiaire entre une imine libre et l'ion cétiminium correspondant, Ceci est en accord avec l'effet catalytique des ion OH^- en milieu très basique qui facilitent l'arrachement du proton de l'amine et stabilisent ainsi l'état de transition obtenu.

