

SYSTÈMES DE STRECKER ET APPARENTES—II¹

MÉCANISME DE FORMATION EN SOLUTION AQUEUSE DES α -ALCOYLAMINOISOBUTYRONITRILE À PARTIR D'ACÉTONE, D'ACIDE CYANHYDRIQUE ET D'AMMONIAQUE, MÉTHYL OU DIMÉTHYLAMINE

J. TAILLADÈS,* 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, Place E. Bataillon, 34060 Montpellier Cedex, France

(Received in France 7 November 1973; Received in the UK for publication 28 December 1973)

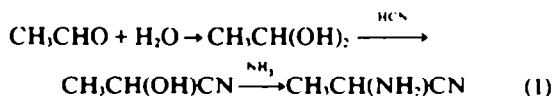
Résumé—La formation des α -aminoisobutyronitriles tertiaires différemment substitués sur l'azote est étudiée en solution aqueuse entre pH 8 et 12 à partir du système acétone, cyanure alcalin, et amine. La compétition du cyanure et de l'amine au niveau de l'acétone est en faveur de l'apparition instantanée dans le milieu de l'acétone cyanhydrine. Le système évolue ensuite lentement vers l' α -aminonitrile. L'étude cinétique de cette réaction en fonction de la concentration en cyanure permet de dégager deux étapes lentes successives. En présence d'un excès de cyanure la première étape limitant la vitesse de la réaction est la formation de l'intermédiaire imine qui n'est catalysée ni par OH⁻ ni par H₃O⁺ et qui dépend seulement de la concentration en amine sous forme basique¹. Le mécanisme de la deuxième étape, passage de l'imine à l' α -aminonitrile, est discuté sur la base de l'addition catalysée par H₃O⁺ de l'ion cyanure sur l'imine.

Abstract—The formation of N-substituted tertiary α -aminosobutyronitriles from acetone, alkali, cyanide and amine, has been studied in aqueous solutions of pH 8–12. Competition between the cyanide and amine for acetone first favours cyanohydrin formation. The α -aminonitrile is then slowly formed. The kinetic study of the reaction, as a function of cyanide concentration, shows two successive slow steps. In the presence of excess cyanide, the first step, limiting the reaction rate, is formation of intermediate imine. This is catalysed neither by OH⁻ or H₃O⁺ and depends only on the concentration of amine in basic form. The mechanism of the second step, the imine forming the α -aminonitrile, is discussed in terms of acid catalysed addition of the cyanide ion to the imine.

Depuis l'analyse déjà ancienne (1947) de Mowry² concernant la formation des α -aminonitriles à partir d'un aldéhyde ou de cétone, d'acid cyanhydrique, et d'ammoniaque ou d'amine, un seul article³ a été publié à notre connaissance sur cette question et encore est-il limité aux solutions alcooliques et au cas de l'aniline et de la benzaldéhyde.

De l'ensemble de ce travail, il est difficile de dire lequel des intermédiaires envisagés (imine, cyanhydrine, carbinolamine, hydrate du dérivé carbonyle) intervient réellement dans le cours de la réaction. La seule étude cinétique réalisée en solution aqueuse⁴ à partir de dérivés aldéhydiques et d'ammoniaque démontre que la réaction est complexe (Eq 1 proposée) et probablement à réinterpréter, bien qu'une étude ultérieure en solvant anhydre⁵ à partir d'acétone et de diéthylamine semble vouloir confir-

mer le point de vue selon lequel la cyanhydrine interviendrait dans le processus réactionnel.



Mowry² considère, et ceci malgré les travaux de I.apworth *et al.*⁶ démontrant les possibilités d'ionisation des α -N λ -dialcoylaminoalcools (Eq 2), que les aldimes ou cétamines et leurs ions correspondants n'auraient aucune chance de se former en solution aqueuse à partir des trois réactifs considérés et ne devraient en conséquence pas intervenir dans le cours de la réaction.



Cette opinion n'est pas toujours partagée,⁷ et en particulier Morrison et Mosher,⁸ dans une analyse récente du travail de Harada⁹ sur des tentatives de

*Ce mémoire constitue une partie de la Thèse de Doctorat-es-Sciences de J. Taillades, (No. d'ordre CNRS AO 8318).

synthèse asymétrique d'acides α -aminés selon Strecker envisagent, d'ailleurs sans donner de justification, l'intervention d'une imine intermédiaire ou de l'ion correspondant, alors que Harada lui-même considère la cyanhydrine comme l'intermédiaire le plus probable dans le processus considéré.

Il est vrai que l'on peut trouver des justifications aux hypothèses de Morrison et Mosher, par exemple dans le travail de Jochims¹⁰ et Graab¹¹ qui démontrent l'intervention d'une imine dans le processus de racémisation des aminonitriles dans l'alcool isopropylique et également dans les récentes publications^{12,13} à partir desquelles il est clair, contrairement à l'hypothèse de Mowry,⁷ qu'une imine peut être formée en solution aqueuse à partir d'un aldéhyde ou cétone et d'ammoniaque ou d'une amine primaire ou secondaire. Probablement sur ces bases et également sur le fait que la formation de l' α -cyanobenzylaniline est plus rapide par action de l'acide cyanhydrique sur le mélange benzaldéhyde-aniline en équilibre avec la base de Schiff que l'inverse c'est-à-dire, par action de l'aniline sur le mélange benzaldéhyde-acide cyanhydrique en équilibre avec la cyanhydrine, Ogata et Kawasaki considèrent l'intervention intermédiaire de la base de Schiff comme plus probable que celle de la cyanhydrine.

Si cette dernière hypothèse nous paraissait la plus vraisemblable bien que bâtie à partir de bases de Schiff stabilisées par des noyaux aromatiques, il nous semblait cependant important de pouvoir la confirmer par des évidences décisives dans le cas d'aldéhydes ou amines non aromatiques et de préciser quantitativement les différentes étapes du mécanisme de cette réaction au demeurant économiquement fort intéressante. A cette fin, nous avons dans une précédente communication, étudié le mécanisme de décomposition des α -aminonitriles tertiaires et démontré qu'en solution aqueuse la première étape de cette réaction est la rupture de la liaison C-CN conduisant intermédiairement dans le cas des composés N-disubstitués à un ion cétiminium et dans le cas des α -aminonitriles portant au moins un hydrogène sur

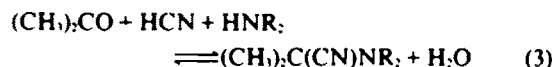
l'azote à un intermédiaire du même type mais moins bien différencié, certainement compris entre l'imine et l'ion iminium; espèces intermédiaires qui par réversibilité microscopique interviennent donc nécessairement dans le processus de formation. Dans ce mémoire, nous rapportons les résultats d'une étude cinétique sur la formation des α -aminonitriles tertiaires à partir d'une cétone, d'acide cyanhydrique et d'ammoniaque ou d'une amine.

Contrairement aux dérivés secondaires, on n'obtient pas dans ces cas là d' α -iminodinitrile.⁴ En fait aucun travail à ce jour n'a été réalisé concernant la formation en solution aqueuse des α -alcoyl-aminonitriles tertiaires à partir d'une cétone, d'acide cyanhydrique et d'ammoniaque ou d'une amine. Cette absence de données pourrait provenir de ce que ces composés tertiaires sont réputés instables dans un tel solvant dans lequel ils se décomposent rapidement pour redonner les produits de départ.*

Nous avons en fait dans le mémoire précédent démontré que cette réaction de décomposition est équilibrée entre pH 8 et pH 12. Cet équilibre est étudié dans un prochain mémoire¹⁷ à partir duquel il est clair que partant d'acétone, d'acide cyanhydrique, d'ammoniaque de méthyl-ou diméthylamine, on obtient dans des conditions de pH favorables jusqu'à plus de 95% d' α -aminonitrile à l'équilibre. C'est dans ces conditions que nous avons entrepris l'étude de la formation de ses composés.

RESULTATS EXPERIMENTAUX

L'évolution en solution aqueuse du système réactionnel acétone, cyanure de potassium, ammoniaque, méthyl- ou diméthylamine, a été suivie en RMN directement sur le milieu réactionnel dans une zone de pH comprise entre 8 et 12 pour laquelle l'équilibre 3 est déplacé¹⁷ vers l' α -aminonitrile.



Ainsi à un pH de 10 pour lequel la concentration en α -aminonitrile à l'équilibre est pratiquement maximum les constantes apparentes K' de formation de l' α -amino, α -méthylamino- et α -diméthylaminoisobutyronitrile définies par $K' = [\text{X}]/[\text{Ace}]_0[\text{CN}]_0[\text{HNR}_2]_0$ (1)† sont respectivement égales à 44, 124, et 16 M^{-2} .

A titre d'exemple, nous avons représenté dans la Fig 1 (voir Partie Expérimentale: Tableau D) l'évolution en fonction du temps du système $((\text{CH}_3)_2\text{CO}, \text{KCN}, \text{NH}_3)$ à pH 9.34. Il apparaît immédiatement dans cette Figure que la formation d'acétone-cyanhydrine est pratiquement instantanée. Sa concentration diminue ensuite pratiquement à la même vitesse que l'acétone, pendant que la concentration en α -aminonitrile croît lentement.

*On retrouve dans des travaux anciens la possibilité d'obtenir de tels composés en solution aqueuse sans que les conditions de pH soient clairement précisées. Ces conditions semblent avoir été perdues dans les travaux plus récents (la méthode donnée dans *Organic Syntheses*, Wiley, New York, 1931, vol IX, p. 4 n'a pas été reprise dans les volumes récapitulatifs); des méthodes de préparation indirectes ont été proposées faisant intervenir soit la cyanhydrine,¹⁴ soit la combinaison bisulfite.¹⁵

† Dans la relation (1) [X] est la concentration en α -aminonitrile, [Ace] la concentration en cétone, [CN] la concentration en cyanure plus acide cyanhydrique et [HNR₂] la concentration en amine plus ion ammonium. L'indice e indique que ce sont les concentrations à l'équilibre.

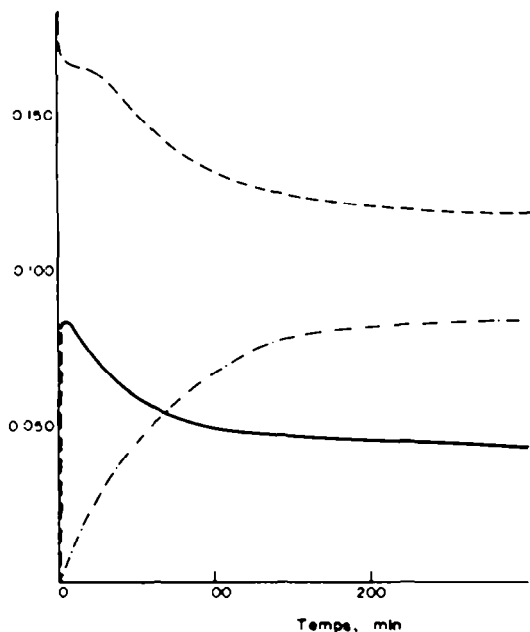
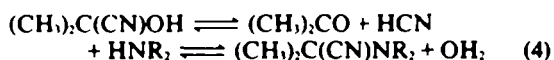


Fig. 1. Evolution en fonction du temps du système CNK 0.244M,NH₃ 0.191 M, (CH₃)₂CO 0.250 M, à pH 9.34 et force ionique de 0.69 M à 34°C (évolution de la concentration en mole/l de l'α-aminoisobutyronitrile ---, de l'acétone-cyanhydrine —, de l'acétone —).

Ce comportement, d'ailleurs général pour les différents systèmes étudiés, peut être interprété en considérant que la cyanhydrine est formée dans une réaction compétitive, équilibrée et rapide par rapport à la formation de l'aminonitrile (Eq 4).



Durant la formation lente de l'α-aminonitrile l'équilibre entre l'acétone et la cyanhydrine est pratiquement maintenu (voir Tableau D, partie expérimentale). En effet, le rapport [(CH₃)₂C(CN)OH]/[Ace][CN] reste pratiquement constant tout au moins pour des pH inférieurs à 10 pour lesquels la vitesse de formation de l'α-aminonitrile est faible, ce qui permet à l'équilibre entre l'acétone et la cyanhydrine de s'établir.

L'existence de ce prééquilibre rapide soustrait évidemment du milieu une quantité d'acétone et d'acide cyanhydrique. Ainsi, ce que nous appelons par la suite concentrations initiales sont les concentrations restantes en acétone ou acide cyanhydrique à l'instant où l'α-aminonitrile devient expérimentalement décelable dans le milieu réactionnel.

L'analyse de la variation de la vitesse initiale v_0 de formation de l'α-aminonitrile à pH 9.42 en fonction de la concentration initiale de l'un quelconque des réactifs [R]₀ montre que cette réaction est du

premier ordre par rapport à la concentration en acétone [Ace] ainsi que par rapport à la concentration totale en ammoniacque [NH₃]; par contre l'ordre par rapport à la concentration totale en cyanure [CN] varie entre 1 pour des concentrations très faibles en cyanure et 0 pour des concentrations en cyanure plus importantes (Fig 2).

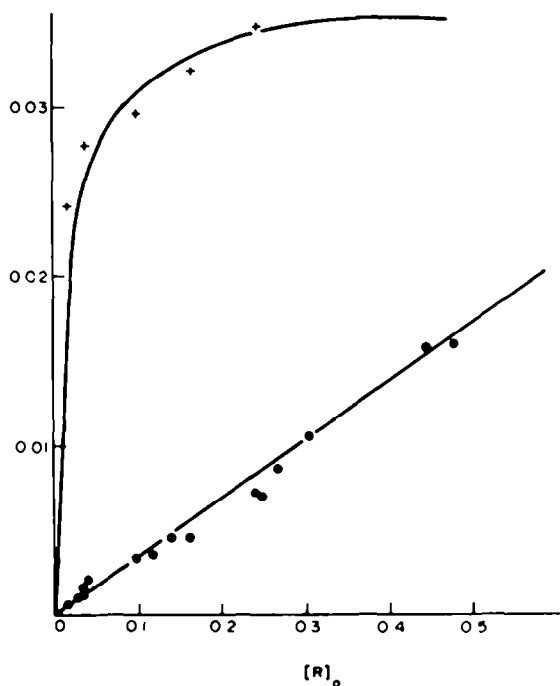
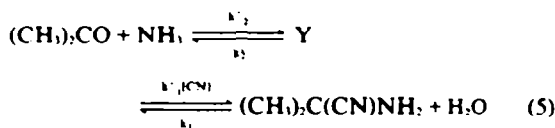


Fig. 2. Influence de la concentration initiale [R]₀ des réactifs: cyanure alcalin, ammoniacque, ou acétone, sur la vitesse initiale de formation de l'α-aminobutyronitrile à pH 9.42 et à 34°C. (---) variation de $v_0/[\text{NH}_3]_0 \cdot [\text{Ace}]_0$ en fonction de [CN]₀; (—) variation de $v_0/[\text{NH}_3]_0$ ou de $v_0/[\text{Ace}]_0$ en fonction de [Ace]₀ ou de [NH₃]₀ en présence d'un excès de cyanure [0.25 M].

L'ensemble de ce comportement qui correspond à un changement d'étape lente de la réaction en fonction de la concentration en cyanure, peut être analysé en supposant dans la formation de l'α-aminonitrile, l'existence d'un intermédiaire Y à l'état stationnaire (Eq 5).



Dans ces conditions et compte tenu des différentes constantes de vitesse définies dans l'équation 5, la concentration en intermédiaire Y est égale à:

$$[\text{Y}] = \frac{k'_1[\text{Ace}][\text{NH}_3] + k_1[\text{X}]}{k'_2 + k'_1[\text{CN}]} \quad (6)$$

La vitesse de formation de l' α -aminonitrile est alors donnée par la relation (7):

$$v = \frac{k_1 k_2'}{k_3 + k_1 [\text{CN}]} \left[\frac{k_1' k_2'}{k_1 k_2'} \times [\text{NH}_3][\text{CN}][\text{Ace}] - [\text{X}] \right] \quad (7)$$

dans laquelle la quantité $k_1' k_2' / k_1 k_2'$ est égale à K' , constante d'équilibre apparente de formation de l' α -aminonitrile.

L'ordre par rapport à chacun des réactifs dépend donc de la grandeur relative des termes k_3 et $k_1' [\text{CN}]$ caractéristiques de la réactivité de l'intermédiaire.

En effet, lorsque la concentration en cyanure devient très petite, le terme $k_1' [\text{CN}]$ étant négligeable devant k_3 la vitesse initiale v_0 de formation de l' α -aminonitrile tend à devenir du troisième ordre (Eq 8).

$$v_0 = k_1' \frac{k_2'}{k_2} [\text{Ace}][\text{NH}_3][\text{CN}] \quad (8)$$

Expérimentalement, il est difficile d'étudier cette loi de vitesse qui ne devient pure que pour des concentrations en cyanure extrêmement faibles. L'intermédiaire Y qui, dans les conditions expérimentales utilisées, ne peut être analytiquement décelé est en présence d'une faible quantité de cyanure maintenu à l'équilibre avec l'acétone. On peut cependant obtenir une information concernant la nature de cet intermédiaire, en étudiant selon la technique de Bender et Williams¹³ le système voisin acétone-méthylamine. Dans le tampon méthylamine-chlorure de méthylamine très concentré ($\approx 10 \text{ N}$) la présence d'une faible quantité d'acétone fait apparaître dans le spectre UV du mélange une bande d'absorption intense à $\approx 235 \text{ nm}$, attribuée à l'imine^{12,18} avec un épaulement à 264 nm attribué à l'acétone. Nous avons montré que cette bande à 235 nm disparaît rapidement par addition de cyanure pour conduire à l' α -aminonitrile (Fig 3).

Il apparaît donc que dans la formation de l' α -aminonitrile l'imine ou l'ion iminium correspondant est un intermédiaire thermodynamiquement stable dans le milieu bien qu'à concentration très faible (les constantes de formation de ces imines sont en effet respectivement 0.0064 M^{-1} pour la diméthylcétimine¹² et 0.21 M^{-1} pour la N-méthyl diméthylcétimine¹¹).

Si donc, aux faibles concentrations en cyanure, l'imine est maintenue dans un prééquilibre rapide avec l'acétone, l'étape lente de la réaction étant l'addition du cyanure, par contre, aux concentrations importantes en cyanure le terme $k_1' [\text{CN}]$ (Eq 7) devient beaucoup plus grand que k_3 qui peut alors être négligé. La vitesse de formation de l' α -aminoisobutyronitrile est alors indépendante de la concentration totale en cyanure (Eq 9). L'étape lente de la réaction est dans ces conditions la forma-

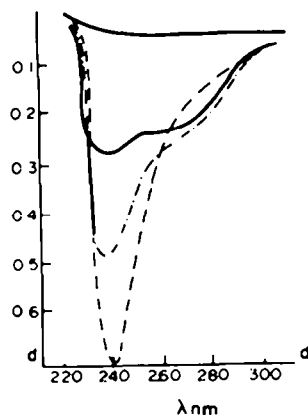


Fig 3. Apparition d'une bande à environ 240 nm dans le spectre UV de l'acétone (0.014 M) dans un tampon méthylamine-chlorure de méthylamine à $\text{pH } 10.25$ et à concentration 10 N (---) 5 N (- · - ·) et 2.5 N (—).

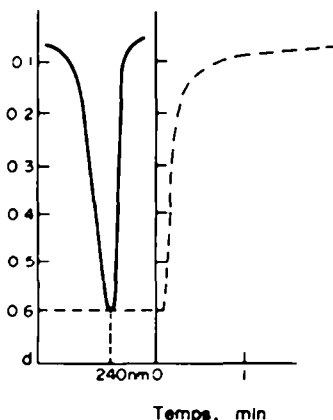


Fig 4. Evolution du spectre UV de l'acétone (0.01 M) dans un tampon méthylamine-chlorure de méthylamine à $\text{pH } 10.25$ et à concentration 10 N après addition de 0.01 M de KCN . Courbe continue: spectre du mélange au temps 0 ($\lambda_{\text{max}} = 240 \text{ nm}$). Courbe discontinue: évolution en fonction du temps de d à 240 nm .

tion de l'intermédiaire Y qui réagit dans une étape rapide pour conduire à l' α -aminonitrile.

$$v = k_2' [\text{Ace}][\text{NH}_3] \quad (9)$$

L'analyse de la constante de vitesse apparente k_2' en fonction du pH du milieu réactionnel (Fig 5) montre que k_2' varie comme la quantité $K_2 / [\text{H}^+ + K_2]$ (Tableau A) qui est caractéristique de la concentration en ammoniacque sous forme basique (K_2 étant la constante d'acidité de l'ion ammonium).

La variation de k_2' est donc reliée à la constante de vitesse k_2 de formation de l'intermédiaire indépendante du pH par la relation (10):

$$k_2' = k_2 \frac{K_2}{[\text{H}^+] + K_2} \quad (10)$$

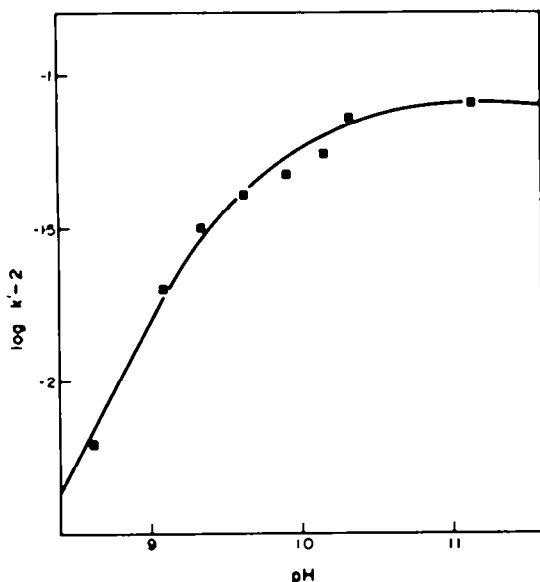


Fig 5. Effet de pH sur la formation à 34°C de l' α -aminoisobutyronitrile dans le système acétone, ammoniac, cyanure de potassium, en excès dans le milieu à force ionique constante de 0.7 M. Les constantes de vitesse k'_2 sont données dans le Tableau A. La courbe en trait plein est calculée par l'Eq 10. Le pK_a de l'ion ammonium est de 9.61.

Tableau A. Variation des constantes de vitesse expérimentales k'_2 (à 34°C) de formation de l' α -aminoisobutyronitrile en fonction du pH. Les valeurs de la constante k_2 sont calculées par l'équation (10).

pH	[Ace] M	NH ₃ M	$k'_2 \times 10^3$ M ⁻¹ s ⁻¹	$k_2 \times 10^3$ M ⁻¹ s ⁻¹
8.60	0.121	0.165	0.125	1.35
9.09	0.140	0.175	0.35	1.48
9.34	0.164	0.186	0.53	1.51
9.62	0.185	0.198	0.69	1.35
9.89	0.217	0.206	0.80	1.22
10.14	0.249	0.218	0.94	1.22
10.31	0.260	0.226	1.24	1.48
11.10	0.283	0.233	1.39	1.43

La valeur de la constante k_2 a pu ainsi être évaluée à $1.39 \times 10^{-3} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ à 34°C dans le cas de la formation de l' α -aminoisobutyronitrile.

Dans des conditions analogues et à partir de méthylamine, la vitesse de formation de l' α -méthylaminoisobutyronitrile suivie en UV par disparition de la bande d'absorption de l'acétone à 264 nm est beaucoup plus rapide. Par extrapolation des constantes de vitesse k'_2 mesurées entre 3 et 15°C une valeur de k_2 égale à $0.145 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ a pu être obtenue à 34°C.

A partir de diméthylamine, la vitesse de formation de l' α -diméthylaminoisobutyronitrile est très grande, et n'a pu être mesurée en solution aqueuse,

même à 0°C. On peut cependant rappeler les résultats de Stewart et Li¹ qui ont étudié la formation de l' α -diéthylaminoisobutyronitrile dans l'acétone solvant. Ces auteurs ont montré que la loi de vitesse était dans ces conditions, indépendante de la concentration en cyanure qui interviendrait au niveau de l' α -diéthylaminoalcool ce qui, comme nous le verrons plus loin, est peu probable.

Le comportement cinétique du système acétone, cyanure, ammoniac dépend donc de la concentration totale en cyanure [CN] et plus précisément, de la grandeur relative des termes k'_2 et k'_1 [CN]. La détermination de la constante apparente k'_2 de formation de l'intermédiaire permet, connaissant la valeur de k_2 déterminée par ailleurs¹, de calculer (Tableau B) à un pH donné la valeur de:

$$\frac{k'_1}{k'_2} = K' \left(\frac{k_1}{k'_2} \right)$$

Tableau B. Détermination en fonction du pH du rapport des constantes de vitesse k'_1/k'_2 . Les valeurs de k'_2 sont calculées à partir de l'équation (10). La valeur de k_2 est de $1.8 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$

pH	K' M ⁻¹	$k'_2 \times 10^3$ M ⁻¹ s ⁻¹	k'_1/k'_2 M ⁻¹
8.50	23.2	0.090	464
9.09	56.6	0.318	312
9.34	66.4	0.435	243
9.62	64.7	0.75	162
9.98	44.2	0.92	81
10.38	22.6	1.18	34
10.60	12.3	1.27	17
11.01	5.9	1.33	7.8

Dans la Fig 6, nous avons porté en fonction du pH, la quantité $\log k'_1/k'_2$ représentant le rapport des réactivités de l'intermédiaire.

La courbe obtenue est interprétable en faisant intervenir la constante d'acidité de l'acide cyanhydrique K_a . En effet, la quantité k'_1/k'_2 varie globalement avec le pH comme $[\text{H}^-]/([\text{H}^-] + K_a)$ caractéristique de la concentration en acide cyanhydrique (Eq 11).

$$\frac{k'_1}{k'_2} = 640 \frac{\text{H}^-}{[\text{H}^-] + K_a} \quad (11)$$

ce qui a priori n'implique pas que l'acide cyanhydrique en tant que tel soit la forme réactive permettant de passer de l'intermédiaire à l' α -aminonitrile, mais seulement que le rapport des vitesses de réaction de l'intermédiaire pour conduire soit à l' α -aminonitrile (k'_1) soit à l'acétone (k_2) varie avec le pH comme la concentration en acide cyanhydrique.

La détermination des différentes constantes de vitesse k'_2 et k'_1/k'_2 à partir respectivement des vitesses initiales de formation des α -aminonitriles et

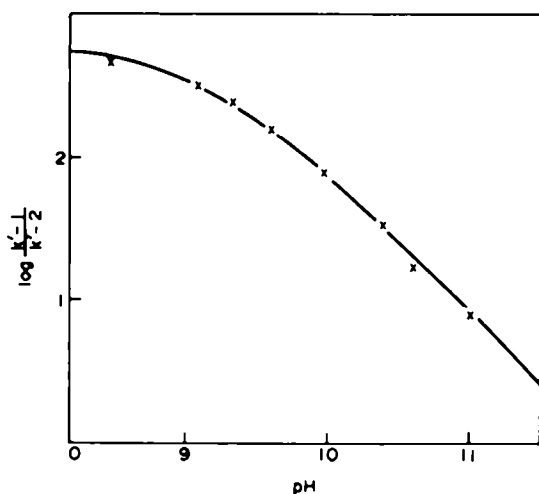


Fig 6. Influence du pH sur le rapport k'_1/k_2 . La courbe est calculée par l'équation (11). Le pK_a de l'acide cyanhydrique est de 9.12.

de la constante d'équilibre apparente K' (k_1 étant déterminé de façon indépendante) permettent de calculer a priori par l'intermédiaire de l'équation (7) la vitesse d'apparition v de l' α -aminonitrile à un instant t et à un pH donné. Nous donnons dans le Tableau C un exemple de comparaison des valeurs calculées et expérimentales de la vitesse v dont l'écart est généralement inférieur à 10%.

DISCUSSION DES RESULTATS

La formation des α -aminoisobutyronitriles à partir d'acétone, cyanure, amine, en solution aqueuse à lieu en deux étapes lentes successives.

En présence d'un léger excès de cyanure qui intervient comme un piège vis-à-vis de l'intermédiaire formé, il est possible d'étudier cinétiquement la

première étape de la réaction de formation de l' α -aminonitrile, c'est à dire la formation de l'imine. Une technique comparable permettant l'étude de la formation des imines, mise au point par Cordes et Jencks¹⁹ et qui consiste à piéger l'imine, formée dans une étape lente, par de l'hydroxylamine pour conduire très rapidement à l'oxime, a été généralisée récemment par Hine *et al.*²⁰ à la formation de *N*-alcoyldiméthylcétimines et a été employée plus particulièrement par Williams et Bender,¹¹ dans l'étude de la formation de la *N*-méthyl-diméthylcétimine à partir d'acétone dans le tampon méthylamine, chlorhydrate de méthylamine. Dans ces conditions la constante de vitesse de formation de la *N*-méthyl-diméthylcétimine, dans une réaction qui ne dépend que de la concentration en forme basique de l'amine et qui n'est catalysée ni par H^+ ni par OH^- , a été trouvée égale à $0.070 \pm 0.010 M^{-1}s^{-1}$ à 25°C, valeur très comparable à celle que nous avons obtenu dans la formation de l' α -méthylaminoisobutyronitrile soit $0.080 M^{-1}s^{-1}$ à 25°C. Cette concordance de valeurs obtenues par deux techniques différentes pourrait prouver si besoin en était l'intervention de l'intermédiaire cétimine-ion cétiminium dans la formation des α -aminonitriles.

Le système composé carbonyle-imine a été analysé principalement par Jencks²⁰ dans des travaux concernant la formation et l'hydrolyse d'imines. Lors de l'addition d'amines aliphatiques basiques à un composé carbonyle, l'étape lente de la réaction est, à des pH supérieurs à 5, l'expulsion de l'ion OH^- à partir de la carbinolamine intermédiaire obtenue par un prééquilibre rapide pour conduire à un ion iminium, qui même en milieu faiblement basique tend très rapidement vers l'imine libre.

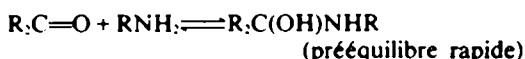
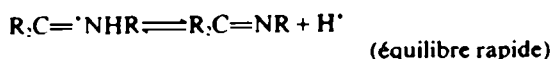
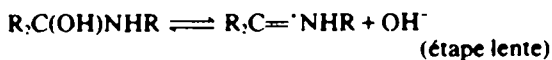


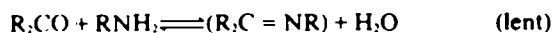
Tableau C. Comparaison à différents temps de réaction des vitesses de formation expérimentales $v(\text{exp.})$ et calculées $v(\text{cal.})$ à partir de l'équation (7) de l' α -aminoisobutyronitrile dans le mélange acétone (a) 0.294 M, KCN (b) 0.287 M, et NH_3 , (c) 0.225 M à 34°C et à force ionique de 0.7 M

t min	pH	(K' abc - x)K' - 1 M	CN M	k'_1/k_2 M ⁻¹	$v(\text{cal.}) 10^4$ M s ⁻¹	$v(\text{exp}) 10^4$ M s ⁻¹
2	10.14	0.425	0.241	59	0.503	0.481
4.5	10.16	0.412	0.247	56	0.500	0.521
9	10.19	0.323	0.237	53	0.428	0.480
12.5	10.20	0.276	0.231	52	0.381	0.417
18	10.22	0.207	0.220	50	0.310	0.305
25	10.25	0.150	0.212	47	0.247	0.263
30	10.27	0.113	0.205	44	0.203	0.217
35	10.29	0.087	0.202	42	0.165	0.208
40	10.31	0.059	0.197	40	0.120	0.105
45	10.32	0.045	0.194	39	0.095	0.130
50	10.34	0.040	0.192	37	0.088	0.100
55	10.35	0.030	0.190	36	0.068	0.080
	10.38	0	0.183	35	0	0



L'étude de cette première étape de formation des α -aminonitriles associée aux récents résultats de Miller²¹ permettent de comprendre quantitativement les raisons de l'apparition pratiquement instantanée de la cyanhydrine dans le système composé carbonyle, cyanure, amine.

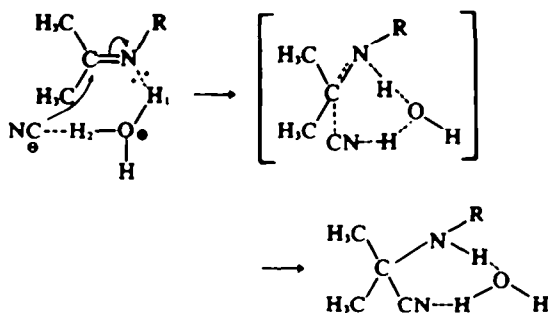
En effet, la comparaison des constantes de vitesse de réaction du cyanure sur l'acétone ($k = 3.97 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$) et de l'ammoniaque sur l'acétone ($k = 0.0014 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$) ou même de la méthylamine sur l'acétone ($0.0080 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$) est largement en faveur de la formation instantanée de la cyanhydrine qui apparaît non pas comme un intermédiaire⁹ mais comme un produit de compétition entre le cyanure et l'amine au niveau de l'acétone. Le système tend ensuite lentement vers l' α -aminonitrile plus stable que la cyanhydrine aux pH étudiés.



Ce résultat confirme quantitativement les hypothèses d'Ogata et Kawasaki,¹ analysées précédemment. De l'ensemble de ces résultats, il apparaît que l'addition du cyanure ou d'acide cyanhydrique peut avoir lieu soit sur l'ion cétiminium, soit sur la cétimine libre, mais pas sur la carbinolamine, comme cela avait été suggéré.¹ Cette information est d'ailleurs confirmée par nos résultats obtenus sur la réaction microscopiquement inverse de décomposition des α -aminonitriles.¹ Nous avons vu (Eq 11) qu'il était possible d'obtenir le rapport de réactivité (k'/k) de CN^- et OH^- sur l'intermédiaire.

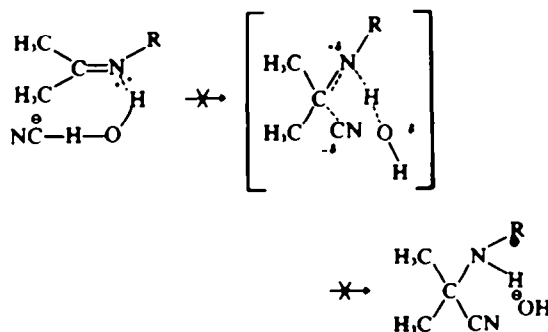
Si l'on admet^{22,23} que la constante k_2' est indépendante du pH, la constante apparente k_1' d'addition du cyanure sur l'intermédiaire imine varie avec le pH comme la concentration en acide cyanhydrique. Une ambiguïté surgit ici, puisque plusieurs possibilités cinétiquement indiscernables existent. Cependant, on peut dire que globalement le mécanisme de formation de l' α -aminonitrile met en jeu trois entités: l'intermédiaire imine, un nucléophile fort CN^- , et H_2O et représenter le processus d'attaque de l'ion cyanure pas le Schéma 12 dans lequel la position, à l'état de base, des protons H_1 et H_2 dépend de la basicité respective de l'imine et du cyanure.

Ce modèle réactionnel doit mieux rendre compte de la réalité que les formes limites cinétiquement compatibles, c'est-à-dire l'addition de HCN en tant que tel sur l'imine (H_2 transféré sur le cyanure) qui est a priori peu probable ou l'addition de CN^- sur l'imine protonée (H_1 transféré sur l'azote de l'imine)



SCHEMA 12.

qui a été rejetée par Ogata et Kawasaki sur la base de la non influence de la polarité du solvant sur le cours de la réaction de formation de la N-benzylidène-aniline. Cette conclusion est confirmée par nos travaux précédents sur l'étape inverse de décomposition des α -aminonitriles tertiaires. Dans cette réaction, nous avons en effet montré qu'à la différence du composé N-diméthyle qui conduit intermédiairement à l'ion cétiminium, la réaction de coupure de la liaison C-CN dans le cas des α -aminonitriles portant au moins un hydrogène sur la fonction amine nécessite apparemment la piégée entre l'hydrogène de l'amine et le groupe partant CN^- , mais aussi l'arrachement partiel de tant CN^- , mais aussi l'arrachement partiel de l'hydrogène protonisable de l'azote dans l'état de transition. Cette coupure partielle de la liaison N-H à l'état de transition est d'ailleurs confirmée par l'effet catalytique des ions OH^- observé en milieu très basique, pour des pH supérieurs à 12.¹ Au dessous de pH 12 cet effet catalytique dans la réaction de coupure de la liaison C-CN est pratiquement nul et d'ailleurs le processus microscopiquement inverse d'addition de CN^- sur l'imine entre pH 8 et 12, non catalysé par H_2O (Schéma 13) n'est pas expérimentalement observé.



SCHEMA 13.

Il apparaît donc qu'une liaison hydrogène entre le doublet libre de l'azote de l'imine et l'eau (Schéma 13) n'est pas suffisante pour activer la double liaison

C = N qui nécessite apparemment une protonation partielle de l'imine à l'état de transition pour augmenter le pouvoir électrophile du carbone de l'imine et faciliter ainsi l'addition de l'ion cyanure.

PARTIE EXPERIMENTALE

Cinétiques RMN

Le pH d'une solution des réactifs à concentration connue (~0.2 M) acétone, cyanure de potassium, et amine est ajusté à la valeur voulue par addition d'acide chlorhydrique N. Compte tenu de la quantité d'acide chlorhydrique ajouté, la force ionique est auparavant fixée à 0.7 M par addition de KCl (la disparition subséquente d'ion cyanure et d'ion ammonium entraîne dans le milieu une variation de force ionique inférieur à 10%).

L'évolution du système est suivie directement sur le milieu réactionnel en RMN à 34°C. La cyanhydrine, l' α -aminonitrile, et l'acétone sont dosés de façon indépendante par intégration des signaux méthyliques de ces espèces par rapport à ceux du tertiobutanol pris comme référence interne. Parallèlement, l'évolution du pH de la solution thermostatée à 34° est mesuré. La concentration totale en cyanure et totale en amine sont calculées à partir des concentrations initiales et des concentrations instantanées en cyanhydrine et α -aminonitrile.

Nous donnons dans le Tableau D, (correspondant à la Fig 1) l'évolution du système acétone, ammoniacque, cyanure de potassium à pH 9.34 ainsi que le rapport $[(CH_3)_2C(CN)OH]/[CN]$. [Aa]

Cinétiques UV

Les cinétiques de formation de l' α -méthylaminoisobutyronitrile à différentes températures ont été effectuées en UV par disparition de la bande carbonyle de l'acétone à 264 nm (l' α -aminonitrile n'absorbe pas dans la zone de longueur d'onde).

Le pH de la solution est fixé à une valeur supérieure à 10.50 pour laquelle, étant donné les concentrations

utilisées (~0.50 M) la concentration en cyanhydrine dans le milieu est négligeable. A une température donnée, la constante de vitesse k ; de formation de l' α -méthylaminoisobutyronitrile définie par $v_0 = k$; $[Ace][H_2NMe] k_2/(H^+ + K_2)$ est déterminée par la mesure de la vitesse initiale v_0 de disparition de l'acétone. Les valeurs de la constante d'acidité K_2 de l'ion méthylammonium en fonction de la température sont celles données par Everett et Wynne-Jones.²⁴

BIBLIOGRAPHIE

- ¹J. Taillades et A. Commeyras, *Tetrahedron*, **30**, 127 (1974)
²D. T. Mowry, *Chem. Rev.* **42**, 326 (1948)
³Y. Ogata et A. Kawasaki, *J. Chem. Soc.* 325 (1971)
⁴C. Sannié, *Bull. Soc. chim.* 1557 (1925); 254, 274 (1926)
⁵T. D. Stewart, CH. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **60**, 2782 (1938)
⁶W. Cocker, A. Lapworth et A. Walton, *J. Chem. Soc.* 111, 449 (1930)
⁷D. J. Cram et G. S. Hammond, *Chimie Organique*, Gauthier-Villars, Paris (1968)
⁸J. Morrison et H. Mosher, *Asymmetric Organic Reactions*, p. 327. Prentice-Hall, New Jersey, (1971)
⁹K. Harada et S. W. Fox, *Naturwiss.* **51**, 6 (1964)
¹⁰R. Kuhn et J. C. Jochims, *Chem. Ber.* **94**, 983 (1963)
¹¹K. Weinges et G. Graab, D. Nagel, B. Stemmlé, *Ibid.* **104**, 3594 (1971)
¹²P. Zuman, et Collection Czech. *Chem. Comm.* 839 (1950)
¹³A. Williams et M. L. Bender, *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 2508 (1966)
¹⁴J. Hine, M. S. Cholod et W. K. Chess Jr., *Ibid.* **95**, 4270 (1973)
¹⁵E. Knoevagel et E. Mercklin *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **37**, 4087 (1904)
¹⁶B. Dubsky et D. Wensick, *Ibid.* **49**, 1134 (1916)
¹⁷J. Taillades et A. Commeyras, soumis au *Tetrahedron*
¹⁸J. Hine, Chien Yuan Yeh et F. G. Schmalstieg, *J. Org. Chem.* **35**, 341 (1970)
¹⁹E. H. Cordes et W. P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 826 (1962)

Tableau D. Détermination en fonction du temps à un pH fixe de 9.34 de la molarité des différentes espèces du milieu réactionnel constitué initialement par: acétone 0.250 M, KCN 0.244 M, et NH₃ 0.191 M. (X représente la concentration en α -aminonitrile)

t min	X M	$[(CH_3)_2C(CN)OH]$ M	[Ace] M	[CN] M	[NH ₃] M	$\frac{[(CH_3)_2C(CN)OH]}{[Ace][CN]}$
3	0.005	0.081	0.164	0.158	0.186	3.1
6	0.008	0.077	0.165	0.159	0.182	2.9
12	0.014	0.071	0.164	0.158	0.117	2.7
19.5	0.023	0.068	0.159	0.153	0.168	2.8
27.5	0.030	0.066	0.154	0.148	0.161	2.9
34	0.036	0.065	0.149	0.143	0.155	3
41	0.039	0.062	0.149	0.142	0.151	2.9
52.5	0.048	0.058	0.144	0.138	0.143	2.9
58	0.051	0.059	0.140	0.134	0.140	3.1
70	0.056	0.055	0.138	0.132	0.134	3.0
80	0.061	0.055	0.133	0.127	0.129	3.2
99.5	0.064	0.053	0.133	0.127	0.127	3.1
100.5	0.068	0.050	0.131	0.124	0.122	3.1
114	0.072	0.049	0.129	0.123	0.119	3.1
124.5	0.074	0.048	0.128	0.122	0.117	3.1
140	0.077	0.048	0.125	0.119	0.114	3.2
270	0.089	0.044	0.118	0.112	0.102	3.3

- ²⁰W. P. Jencks, *Progress in Physical Organic Chemistry*, Vol. 2, p. 96, 98. Interscience, New York, (1965)
- ²¹K. Koehler, W. Sandstrom et E. H. Cordes, *Ibid.* **86**, 2413 (1964)
- ²¹G. Schelinger et S. L. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 3729 (1973)
- ²²D. H. Everett et W. F. K. Wynne-Jones, *Proc. Roy. Soc. A* **117**, 499 (1941)
- ²²E. H. Cordes et W. P. Jencks, *Ibid.* **85**, 2843 (1963)