

ACTION DES PHENYLACETONITRILES α -SUBSTITUES SUR LES TETRAHALOMETHANES EN MILIEU BASIQUE: MECANISMES DE L'HALOGENATION ET DE LA DUPLICATION

R. SEUX, G. MOREL et A. FOUCAUD*

Groupe de Chimie Structurale, Equipe de Recherche associée au CNRS, Université de Rennes, 35031 Rennes Cédex, France

(Received in France 8 October 1974; Received in the UK for publication 23 December 1974)

Abstract—Carbanions of substituted phenylacetone nitriles are halogenated by carbon tetrachloride or carbon tetrabromide, and also converted into symmetrically-substituted succinonitriles. The halogenation occurs via an ionic process, and the formation of succinonitriles via a radical process, essentially a no-chain mechanism in the case of diphenylacetone nitrile anion, confirmed by the course of the reaction of *p*-nitrobenzylchloride on the diphenylacetone nitrile anion.

Résumé—Les carbanions dérivés du diphenylacétonitrile et des α -(méthyl ou benzyl) phénylacétonitriles sont halogénés par le tétrachlorure ou le tétrabromure de carbone. La réaction conduit également aux succinonitriles symétriquement substitués. Le rendement de cette duplication dépend de la nature des substituants. Nous avons montré que l'halogénéation s'effectue selon un processus ionique et que la duplication fait intervenir le composé déjà halogéné, selon un mécanisme radicalaire. Avec l'anion du diphenylacétonitrile ce processus radicalaire est principalement non en chaîne, ce qui est confirmé par l'étude de son action sur le chlorure de paranitrobenzyle.

La substitution sélective d'un atome d'hydrogène par un halogène en α d'un seul groupe fonctionnel (nitrile, ester ou amide) a retenu notre attention, dans le cadre des travaux effectués au laboratoire. Mais cette réaction est souvent difficile à réaliser avec les agents d'halogénéation habituels. Par contre, Meyers a montré que l'utilisation de CCl_4 en présence d'une base forte est une méthode d'halogénéation efficace des alcools, cétones et sulfones, bien que les produits chlorés formés ne soient généralement pas stables dans les conditions utilisées.¹

Cette chloration procède selon un mécanisme ionique, déjà proposé par Hauser pour expliquer l'halogénéation par CX_4 de l'anion du diphenylméthane.² Toutefois, un mécanisme radicalaire peut également intervenir lorsque CCl_4 est en présence d'un anion. En effet, CCl_4 est réduit par le carbanion (nitro-2)-propyle-2 et la réaction conduit uniquement au dinitroalcane résultant de la duplication du radical ainsi obtenu.³

Nous nous sommes proposé d'examiner les possibilités d'halogénéation en α d'un groupe nitrile par un tétrahalogénure de carbone en milieu basique et de déterminer le mécanisme de la réaction. Une première note concernait les succinonitriles qui sont quantitativement halogénés dans ces conditions.⁴ Nous décrivons ici l'action de CX_4 sur les anions 1 dérivés des phénylacétonitriles α -substitués.

Halogenation des acetonitriles substitués

Lorsque l'anion 1 est traité par CX_4 ($X = \text{Cl}$ ou Br) on obtient un mélange de dérivé halogéné 2 et de succinonit-

riole 3. La quantité de succinonitrile 3 formé varie considérablement avec la nature du substituant R (Tableau 1). En présence de KOH, les acétonitriles aliphatiques n'ont pu être halogénés par cette méthode, ils sont entièrement récupérés.

Cette méthode d'halogénéation est donc peu intéressante lorsque $R = \text{Ph}$. Toutefois, l'halogénéation du diphenylacétonitrile s'effectue avec un excellent rendement par le brome en milieu acide,⁵ ce qui n'est pas le cas lorsque R est aliphatique.

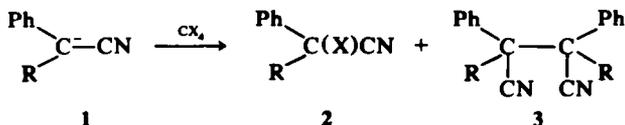
Plusieurs mécanismes peuvent être envisagés pour expliquer l'halogénéation par CX_4 en α d'un groupe nitrile et la duplication simultanée qui est observée dans le cas

Tableau 1. Action de CX_4 sur les anions 1 (2×10^{-2} M), à 20°C, sous atmosphère d'azote

R	X*	Durée† (h)	2 (%)	3 (%)
C_6H_5	Cl	3	20–25	75–80
C_6H_5	Br	20	25–30	60–65
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$	Cl	0.5	80–85	10–15
CH_3	Cl	2	80–85	5–10

*Lorsque $X = \text{Cl}$, le solvant est CCl_4 ou un mélange THF- CCl_4 (50%) selon que le carbanion est préparé in situ, par KOH, en présence de $t\text{BuOH}^{14}$ ou dans le THF, par NaH, avant addition de CCl_4 . Lorsque $X = \text{Br}$, la réaction est effectuée dans le THF, avec un excès de CBr_4 (25%).

†Ces durées de réaction correspondent à des rendements quantitatifs en mélange 2 + 3 dans les conditions décrites.



Les rendements de la duplication sont seulement diminués lorsque les réactions sont effectuées en présence d'oxygène. Cet effet partiel a déjà été constaté dans le cas de processus radicalaires non en chaîne,^{3,16} contrairement aux réactions en chaîne qui sont totalement inhibées par l'oxygène.^{12,16} Dans le premier cas, il y a compétition entre les processus de duplication et d'addition des radicaux sur l'oxygène,¹⁶ mais cette inhibition incomplète pourrait être

due également à un effet de cage du solvant autour des radicaux formés.¹⁹

Alcoylations par le chlorure de p-nitrobenzyle

Afin de dégager d'autres arguments en faveur du mécanisme non en chaîne de la duplication, nous avons étudié l'alcoylation de l'anion (1, R = Ph) par le chlorure de paranitrobenzyle (4, Ar = p-NO₂C₆H₄). Les produits

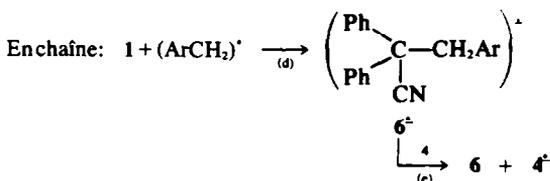
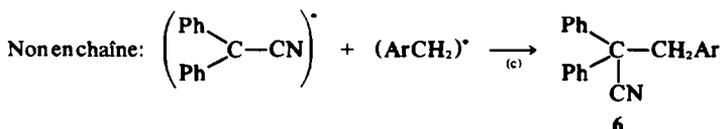
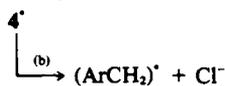
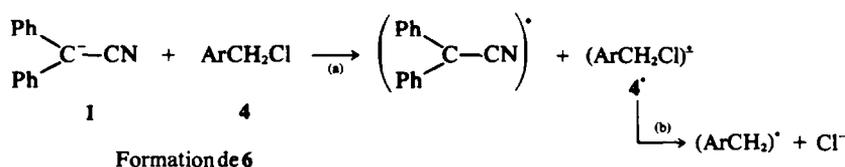
Tableau 3. Action de 4 sur l'anion (1, R = Ph), à 20°C (sous atmosphère d'azote sauf indication contraire)

No.	Solvant	inhibiteur	durée (h)	Rdt %			Reste %	
				(3, R = Ph)*	5*	6	1	4
1	THF	—	5	27	14	73	—	13
2	THF	—	0.5	20	12	55	25	33
3	dioxanne†	—	6	43	43	57	—	—
4	THF	pDNB (10%)	5	49	7	51	—	42
5	THF‡	O ₂ (saturation)	5	10	10	50	10	40

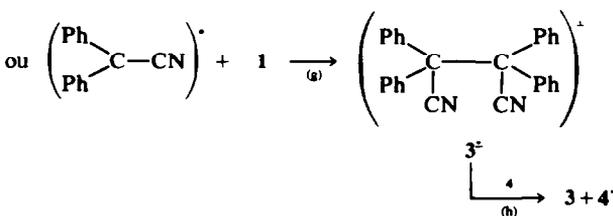
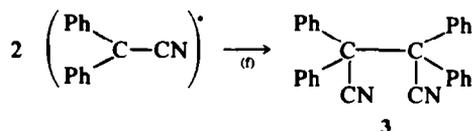
*Rdt calculés par rapport aux produits de départ respectifs 1 ou 4, en quantités équimoléculaires.

†Le carbanion est préparé in situ par KOH, en présence d'eau.

‡On isole également 30% de benzophénone.



Formation de 3



Formation de 5



Schéma 3. (Ar = p-NO₂C₆H₄).

dupliqués 3 et 5 obtenus dans cette réaction (Tableau 3) résultent nécessairement d'un processus radicalaire non en chaîne (Schéma 3). Par contre, le produit alcoylé 6 se forme vraisemblablement selon un mécanisme en chaîne, celui-ci ayant toujours été démontré pour les diverses alcoylations effectuées par 4.^{20,21}

Ce dernier point est vérifié de la façon suivante:

L'alcoylation est réalisée en présence d'eau et de KOH, en solution dans le dioxanne, ce qui permet d'atteindre l'équilibre d'ionisation du diphenylacétonitrile. La concentration de l'anion 1 au cours de la réaction reste ainsi moins élevée que dans les autres cas (où seul l'anion est présent). Nous constatons une diminution du rendement de 6 et une augmentation des rendements de 3 et de 5 (comparer les exp. 1 et 3 du Tableau 3). Ce résultat montre que l'alcoylation s'effectue préférentiellement selon le mécanisme en chaîne (Schéma 3). En effet, la vitesse du processus (d) dépend de la concentration du carbanion 1, contrairement à celle du processus (c) qui ne doit pas être modifiée dans ces conditions. Lorsque nous diminuons la concentration de l'anion 1, nous défavorisons l'alcoylation en chaîne au bénéfice de la formation du produit 5 selon le mécanisme (i).²¹ La formation du succinonitrile 3 est également favorisée. Elle doit donc surtout procéder selon le mécanisme (f) et non selon (g), ce qui est bien en accord avec nos observations précédentes (dans le Schéma 1; mécanisme (E) non en chaîne).

En acceptant un électron de l'anion radical 6⁻, le p-dinitrobenzène interrompt le mécanisme d'alcoylation en chaîne au niveau de l'étape (e) (Schéma 3), ce qui se traduit par une diminution du rendement de 6 (voir les exp. 1 et 4 du Tableau 3). Cette inhibition partielle favorise le développement de la réaction d'amorçage (a). La concentration du radical (Ph₂C—CN) et la vitesse du processus (f) sont ainsi augmentées: le succinonitrile 3 est obtenu avec un rendement élevé. Le p-DNB peut également oxyder l'anion radical 4⁻,¹⁷ bien que l'étape (b) soit généralement très rapide.¹² Cet affaiblissement de la concentration du radical (A₂CH₂) permet d'expliquer l'importante récupération de 4 et le ralentissement du processus (i) (seulement 7% de 5).

L'effet de l'oxygène est plus difficile à interpréter. Il peut piéger le radical (A₂CH₂)¹⁶ et inhiber ainsi la réaction en chaîne conduisant au produit alcoylé 6. Cette inhibition partielle du processus (d) se traduirait par un ralentissement global de la réaction (exp. 5 du Tableau 3). L'effet de O₂ devrait être moins important sur les processus (f) et (i).¹⁷ Mais 30% de benzophénone sont également isolés dans ces

conditions et une forte quantité du produit de départ 4 n'est pas consommée. Ces résultats peuvent s'expliquer si l'on admet que l'oxygène peut inhiber les réactions de ce type en piégeant le radical et en détruisant l'anion radical, qui sont formés dans la phase d'initiation (a).¹²

Les rendements en produits de couplage 3 et 5 sont donc toujours importants, même lorsque les conditions utilisées favorisent le mécanisme d'alcoylation en chaîne. La littérature ne signale pas de semblables duplications lors de l'alcoylation radicalaire d'anions A⁻ par un composé halogéné RX tel que 4. Le transfert d'électron initial ne s'effectue en effet que pour amorcer le processus en chaîne et la concentration du radical A[·], au cours de la réaction, reste toujours très faible devant celle du radical R[·].²¹ Le composé A—A n'est jamais observé. Les produits résultant de la duplication de R[·],^{15,22} de sa protonation ou de sa cyclisation²¹ sont quelquefois obtenus en faibles quantités. Lorsque l'alcoylation radicalaire ne procède pas selon un mécanisme en chaîne, la duplication est faible²³ ou nulle¹⁶ et il est admis que les radicaux A[·] et R[·] réagissent dans une cage de solvant. L'évolution de ces réactions d'alcoylation semble ainsi dépendre de la structure du carbanion utilisé. Afin de le vérifier, nous avons étudié l'action de 4 sur les anions 7 dérivés des esters cyanocétiques. Le caractère radicalaire du mécanisme de la formation de 8 est bien montré par l'effet de l'oxygène (Tableau 4) mais les produits de duplication²⁶ ne sont jamais observés dans ces conditions.

On voit que l'alcoylation des carbanions 7 est beaucoup plus lente que celle de l'anion du diphenylacétonitrile (surtout lorsque R est différent de Ph). Les fortes duplications observées avec ce dernier résultent donc probablement d'un processus d'initiation (a) plus rapide que la réaction correspondante des anions 7. Les concentrations des radicaux (Ph₂CCN) et (A₂CH₂) sont ainsi relativement élevées devant celle du carbanion 1 et la vitesse des processus (f) et (i) devient appréciable (Schéma 3).

Les effets du p-DNB et de l'oxygène sur le rendement de 6 (Tableau 3) sont beaucoup moins importants que ceux relevés dans la littérature pour de semblables alcoylations en chaîne^{12,13,16,18} ou que celui de l'oxygène donné dans le Tableau 4. Ces différences peuvent s'expliquer d'une façon analogue; en raison de la forte concentration des radicaux libres, le processus de couplage non en chaîne (c) doit intervenir également lors de l'alcoylation du carbanion (1, R = Ph) (Schéma 3).

En conclusion, l'oxydation des carbanions par certains dérivés halogénés s'effectue plus rapidement lorsque ces

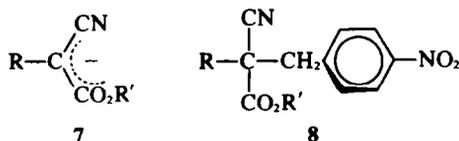


Tableau 4. Action de 4 sur les anions 7, à 20°C

R	R'	Solvant	Atmosphère	Durée (h)	8 (%)*
Ph	C ₂ H ₅	THF	N ₂	22	93
Ph	C ₂ H ₅	THF	O ₂ (saturation)	22	36
PhCH ₂	CH ₃	THF	N ₂	72	70
PhCH ₂	CH ₃	THF	O ₂ (saturation)	72	30
Ph ₂ CCN	CH ₃	DMF	N ₂	72	60
H	CH ₃	THF	N ₂	72	76†

*Les produits de départ constituent le reste.

†Rdt de (8, R = p-NO₂C₆H₄CH₂).

anions sont substitués par des groupes phényles. En milieu basique, le diphenylacétonitrile est halogéné selon un processus ionique par CCl_4 ou CBr_4 , mais il est aussi facilement oxydé par les halogénures 2 et 4. Ce rapide transfert d'électron conduit à un radical tertiaire stable qui se dimérise aisément par suite de sa forte concentration. Le mécanisme d'alcoylation non en chaîne doit être également pris en considération pour expliquer les divers résultats obtenus avec le chlorure de p-nitrobenzyle.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres de RMN sont enregistrés à 100 MHz avec un appareil JEOLCO MH 100. Les résultats sont donnés en ppm par rapport au tétraméthylsilane utilisé comme référence interne, les composés étant en solution dans CDCl_3 . Les spectres IR sont enregistrés avec un spectrophotomètre Perkin-Elmer modèle 225, les composés étant en suspension solide ou en film liquide. Les résultats sont donnés en cm^{-1} . Les points de fusion sont pris au banc Kofler.

Halogenation des acétonitriles substitués

(a) *Formation du carbanion in situ.* 5 g de potasse solide finement broyée et 5 g de tertibutanol sont ajoutés à une solution de 0-02 mole d'acétonitrile dans 30 cm^3 de CCl_4 . La réaction est effectuée sous agitation, à la température ambiante et généralement sous atmosphère d'azote. Lorsqu'elle est terminée (voir Tableau 1) le milieu réactionnel est acidifié par $\text{HCl}(4\text{N})$ puis additionné de benzène jusqu'à dissolution totale des produits de la réaction. La phase organique est lavée par H_2O puis décantée. Après évaporation du solvant, le mélange réactionnel est repris par de l'éther et le succinonitrile 3 insoluble est filtré. L'évaporation de l'éther conduit à l' α -chlorophénylacétonitrile 2.

(b) *Formation du carbanion par NaH.* 0-02 mole de NaH (dispersion huileuse) sont lavés deux fois par 20 cm^3 de benzène sec, puis recouverts par 15 cm^3 de THF anhydre. On ajoute 0-02 mole d'acétonitrile substitué, dissous dans 10 cm^3 de THF anhydre. Lorsque le dégagement d'hydrogène est terminé, un courant d'azote (ou d'oxygène) est envoyé dans la solution et 25 cm^3 de CCl_4 ou 0-025 mole de CBr_4 sont additionnés. Le traitement effectué par la suite est identique à celui décrit ci-dessus. (2, R = C_6H_5).³ (2, R = $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, X = Cl), RMN δ 3-53 (q, CH_2); $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{NCl}$, calc C 74-53; H 4-96; N 5-80; tr: C 74-27; H 5-00; N 5-89%. (2, R = CH_3 , X = Cl), RMN δ 2-26 (s, CH_3). (3, R = C_6H_5), F = 218°C .²⁴ (3, R = $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), F = 260°C ; RMN δ 3-86 (q, CH_2); $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2$, calc C 87-38; H 5-82; N 6-79; tr: C 87-13; H 6-01; N 6-70%. (3, R = CH_3), F 243°C ; RMN δ 1-86 (s, CH_3); $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2$, calc C 83-08; H 6-16; N 10-77; tr: C 82-96; H 6-15; N 10-51%.

Alcoylation du diphenylacétonitrile

(a) *Formation du carbanion in situ.* A 0-02 mole de diphenylacétonitrile et 0-02 mole de chlorure de p-nitrobenzyle, on ajoute 80 cm^3 de dioxanne et 3-5 g de potasse dissous dans 15 cm^3 d'eau. On fait barboter un courant d'azote pendant quelques minutes pour éliminer l'oxygène dissous. La réaction se poursuit pendant 6 h sous agitation magnétique. Le milieu réactionnel est acidifié par HCl. Un peu de benzène est ensuite ajouté jusqu'à dissolution totale des produits de la réaction. La phase organique est lavée plusieurs fois à l'eau et décantée. Après évaporation des solvants, le résidu est repris à chaud par CCl_4 et le tétraphénylsuccinonitrile 3 insoluble est filtré. Les composés 6 et 5 sont séparés par dissolution et recristallisation fractionnées dans CCl_4 puis CH_3OH .

(b) *Formation du carbanion par NaH.* Une solution dans le THF de 0-02 mole du carbanion (1, R = Ph) est préparée selon la méthode décrite précédemment. Un courant d'azote est envoyé dans cette solution auquel on ajoute 0-02 mole de chlorure de paranitrobenzyle dissous dans 15 cm^3 de THF anhydre. Le mode opératoire est identique à celui décrit ci-dessus. Le courant d'azote peut être remplacé par un courant d'oxygène qui est maintenu pendant toute la durée de la réaction (5 h). 5, F = 182°C ; RMN δ 3-10 (s, 4H, CH_2); $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$, Calc: C, 61-76; H, 4-41; N, 10-29; Tr: C, 61-00; H, 4-37; N, 10-59%. 6, F = 170°C ; RMN δ 3-80 (s, CH_2); IR: 2240 ($\text{C}\equiv\text{N}$), $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$, Calc: C, 76-83; H, 4-88; N, 8-53; Tr: C, 76-73; H, 4-98; N, 8-66%.

Alcoylation des cyanacetates substitués

0-01 mole d'hydruide de sodium (dispersion huileuse) sont lavés plusieurs fois par 15 cm^3 de benzène anhydre puis recouverts par 15 cm^3 de THF sec auquel on ajoute 0-01 mole d'ester. Lorsque le dégagement gazeux est terminé, on additionne 0-01 mole de chlorure de p-nitrobenzyle en solution dans 10 cm^3 de THF anhydre. Dans ce milieu réactionnel, on fait circuler un courant d'azote sec (pendant quelques instants) ou d'oxygène (continu). Les temps de réaction sont indiqués dans le Tableau 4. On acidifie par HCl N. Après addition d'éther, la solution est décantée et la phase organique est lavée plusieurs fois à l'eau. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu est recristallisé dans le méthanol. (8, R = C_6H_5 , R' = C_2H_5); RMN: δ 3-64 et 4-27 (q, CH_2); 1-21 (t, CH_3); IR: 1735 (C=O), 2240 ($\text{C}\equiv\text{N}$). (8, R = $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, R' = CH_3); RMN: δ 2-64 et 2-79 (q, CH_2); 2-91 (s, CH_3); IR: 1734 (C=O); 2240 ($\text{C}\equiv\text{N}$). (8, R = PhCCN , R' = CH_3); RMN: δ 3-42 (q, CH_2); 2-84 (s, CH_3); IR: 1795 (C=O), 2245 ($\text{C}\equiv\text{N}$). (8, R = p- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$, R' = CH_3); RMN: δ 2-62 (q, 4H, CH_2); 2-92 (s, CH_3).

BIBLIOGRAPHIE

1. C. Y. Meyers, A. M. Malte et W. S. Matthews, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 7510 (1969); C. Y. Meyers, W. S. Matthews, G. J. McCollum et J. C. Branca, *Tetrahedron Letters* 1105 (1974); et ref. citées.
2. C. R. Hauser, W. G. Kofron, W. R. Dunnavant et W. F. Owens, *J. Org. Chem.* **26**, 2627 (1961); W. G. Kofron et C. R. Hauser, *Ibid.* **28**, 577 (1963).
3. S. Limatibul et J. W. Watson, *Ibid.* **37**, 4491 (1972).
4. G. Morel, R. Seux et A. Foucaud, *Tetrahedron Letters* 1031 (1971).
5. P. Kaufmann, M. B. Frankel et H. S. Moster, *J. Am. Chem. Soc.* **76**, 5794 (1954).
6. G. A. Russell, R. K. Norris et E. J. Panek, *Ibid.* **93**, 5839 (1971).
7. W. G. Kofron et C. R. Hauser, *Ibid.* **90**, 4126 (1968).
8. W. G. Kofron et C. R. Hauser, *J. Org. Chem.* **35**, 2085 (1970).
9. F. H. Rash, S. Boatman et C. R. Hauser, *Ibid.* **32**, 372 (1967).
10. J. Kattenberg, E. R. De Waard et H. O. Huisman, *Tetrahedron* **29**, 4149 (1973).
11. D. G. Korzan, F. Chen et C. Ainsworth, *Chem. Comm.* 1053 (1971).
12. G. A. Russel et W. C. Danen, *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 5663 (1966) et **90**, 347 (1968).
13. N. Kornblum, S. D. Boyd et F. W. Stuchal, *Ibid.* **92**, 5783 (1970); N. Kornblum et S. D. Boyd, *Ibid.* **92**, 5784 (1970).
14. W. M. Wagner, *Proc. Chem. Soc.* 229 (1959).
15. N. Kornblum, T. M. Davies, G. W. Earl, N. L. Holy, R. C. Kerber, M. T. Musser et D. H. Snow, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 725 (1967).
16. N. Kornblum, G. W. Earl, N. L. Holy, J. W. Manthey, M. T.

Analyses des esters 8

R	R'	F(°C)	C%		H%		N%	
			Calc	Tr	Calc	Tr	Calc	Tr
C_6H_5	C_2H_5	66	66-66	66-64	4-94	4-97	8-64	8-49
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$	CH_3	161	66-66	66-48	4-94	4-91	8-64	8-94
$(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{C CN}$	CH_3	246	70-59	70-54	4-47	4-51	9-88	9-89
p- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$	CH_3	134	58-54	58-64	4-06	4-16	11-38	11-40

- Musser, D. H. Snow et R. T. Swiger, *Ibid.* **90**, 6221 (1968); N. Kornblum et F. W. Stuchal, *Ibid.* **92**, 1804 (1970).
- ¹⁷R. C. Kerber, G. W. Urry et N. Kornblum, *Ibid.* **87**, 4520 (1965).
- ¹⁸N. Kornblum, R. E. Michel et R. C. Kerber, *Ibid.* **88**, 5660 et 5662 (1966).
- ¹⁹J. P. Lorand, R. W. Grant, P. A. Samuel, E. M. O'Connell, J. Zaro, J. Pilotte et R. W. Wallace, *J. Org. Chem.* **38**, 1813 (1973).
- ²⁰N. L. Holy et J. D. Marcum, *Angew. Chem., Int. Ed.* **10**, 115 (1971).
- ²¹M. Barreau et M. Julia, *Tetrahedron Letters* 1537 (1973).
- ²²N. Kornblum, T. M. Davies, G. W. Earl, G. S. Greene, N. L. Holy, R. C. Kerber, J. W. Manthey, M. T. Musser et D. H. Snow, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 5714 (1967).
- ²³G. L. Closs et S. H. Goh, *J. Chem. Soc. Perkin I* 2103 (1972).
- ²⁴R. D. Partos et A. J. Speziale, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 5068 (1965).
- ²⁵M. S. Kharasch et G. Sosnovsky, *Tetrahedron* **3**, 97 (1958).
- ²⁶H. A. P. de Jongh, C. R. H. I. de Jonge et W. J. Mijs, *J. Org. Chem.* **36**, 3160 (1971).