

SYSTEMES DE STRECKER ET APPARENTES—XI

FORMATION ET STABILITÉ DE L' α -CARBOXYAMINONITRILE. INTERMÉDIAIRE ESSENTIEL DANS LA SYNTHÈSE DES HYDANTOÏNES SELON BUCHERER-BERGS

A. ROUSSET, M. LASPERAS, J. TAILLADES et A. COMMEYRAS*

E.R.A. 555, Intermédiaires Réactionnels et Mécanismes de Réaction, Université des Sciences et Techniques du Languedoc, Place E. Bataillon, 34060 Montpellier Cédex, France

(Received in France 22 May 1979)

Résumé—La détermination de la structure des intermédiaires intervenant dans la réaction de Bucherer-Bergs, (la transformation, en solution aqueuse, d'un aldéhyde en l'acide α -aminé correspondant via l'hydantoïne) montre que cette réaction implique en particulier la formation du carbamate de l' α -aminonitrile.

La formation de cet intermédiaire essentiel maintenu constamment à l'équilibre avec l' α -aminonitrile est uniquement limitée, à des pH légèrement basiques, par l'apparition lente de l'anhydride carbonique à partir du tampon carbonate. La variation de stabilité du carbamate en fonction du pH, est déterminée principalement par la concentration en CO_2 dissous dans le milieu, mais aussi par la formation équilibrée des produits de dégradation de l' α -aminonitrile, c'est à dire l' α -aminodinitrile et la cyanhydrine.

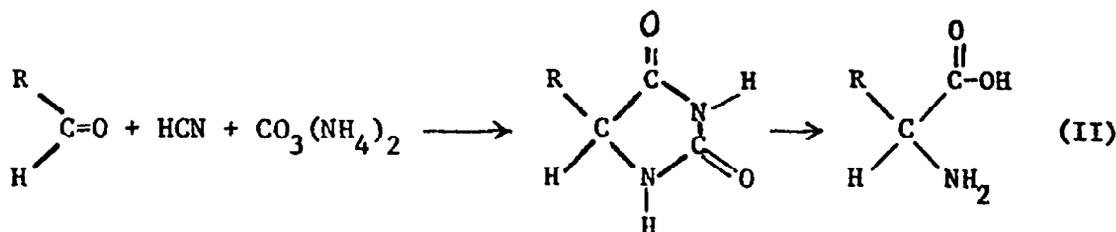
Abstract—The determination of the structure of the intermediate in the Bucherer-Bergs reaction (the transformation in aqueous solution of an aldehyde into the corresponding amino-acid via the hydantoin) showed that this reaction involved the formation of α -aminonitrile carbamate. The slow formation of the carbonic anhydride from the carbonate buffer limited the formation of that main intermediate which was in equilibrium with the α -aminonitrile. The variation of the stability of the carbamate vs pH is mainly determined by the concentration of CO_2 dissolved in the mixture, but also by the equilibrated formation of products formed by the degradation of α -aminonitrile, i.e. the aminodinitrile and the cyanhydrin.

Une des transformations possibles d'un aldéhyde en l'acide α -aminé correspondant (équ I) est connue sous le nom de synthèse de Strecker.¹

Dans cette réaction, l' α -aminonitrile est l'intermédiaire principal et nous avons préalablement analysé ses conditions de formation² et de stabilité^{3,4} en solution aqueuse. L'étape d'hydrolyse de l' α -aminonitrile est effectuée (avec des rendements voisins de 70%)⁵ dans des conditions très dures, en milieu acide, afin d'éviter sa décomposition⁶ par blocage du doublet libre de l'amine. Une modification importante de cette synthèse, initialement proposée par Cianmician et Solber,⁷ consiste à introduire, dans le milieu réactionnel l'ammoniac sous forme de carbonate d'ammonium. Dans les conditions opératoires

précisées et analysées en détail par Bergs⁸ puis Bucherer *et al.*⁹ le composé carbonylé en présence de cyanure ou de la cyanhydrine correspondante conduisent intermédiairement à la formation d'hydantoïne (équation II), hydrolysée ensuite en acide α -aminé.

Le passage par l'hydantoïne (composé relativement stable dans le milieu) améliore fortement la sélectivité de la réaction et augmente ainsi le rendement global en acide α -aminé. Cependant l'utilisation de cette réaction au niveau industriel (synthèse de la méthionine par exemple) repose plus sur une connaissance empirique des paramètres qui la gouvernent que sur l'élucidation de son mécanisme. Il est cependant admis depuis les travaux de Slotta,¹⁰ et



Bucherer, Steiner¹¹ que l' α -aminonitrile intervient intermédiairement dans la formation de l'hydantoïne.

Ainsi, parallèlement aux travaux que nous avons effectués sur l'hydratation des α -aminonitriles^{6,12} en milieu basique (éqn III), nous

avons abordé l'étude de leur transformation en acide α -aminé par la voie hydantoïque. Cette voie n'est d'ailleurs comme nous le verrons, qu'un cas particulier dans le comportement général des α -aminonitriles en milieu basique, où le tampon carbonate, introduit dans

le milieu, a un rôle très comparable à celui du composé carbonyle issu de la décomposition partielle de l' α -aminonitrile. La mise en évidence d'un premier intermédiaire lors de la réaction du CO_2 ou d'un carbonate alcalin sur l' α -aminonitrile, l'élucidation de sa structure ainsi que l'étude cinétique et thermodynamique de sa formation constituent l'objet de ce mémoire, préalable indispensable à une étude plus complète de la transformation de l' α -aminonitrile en hydantoïne.

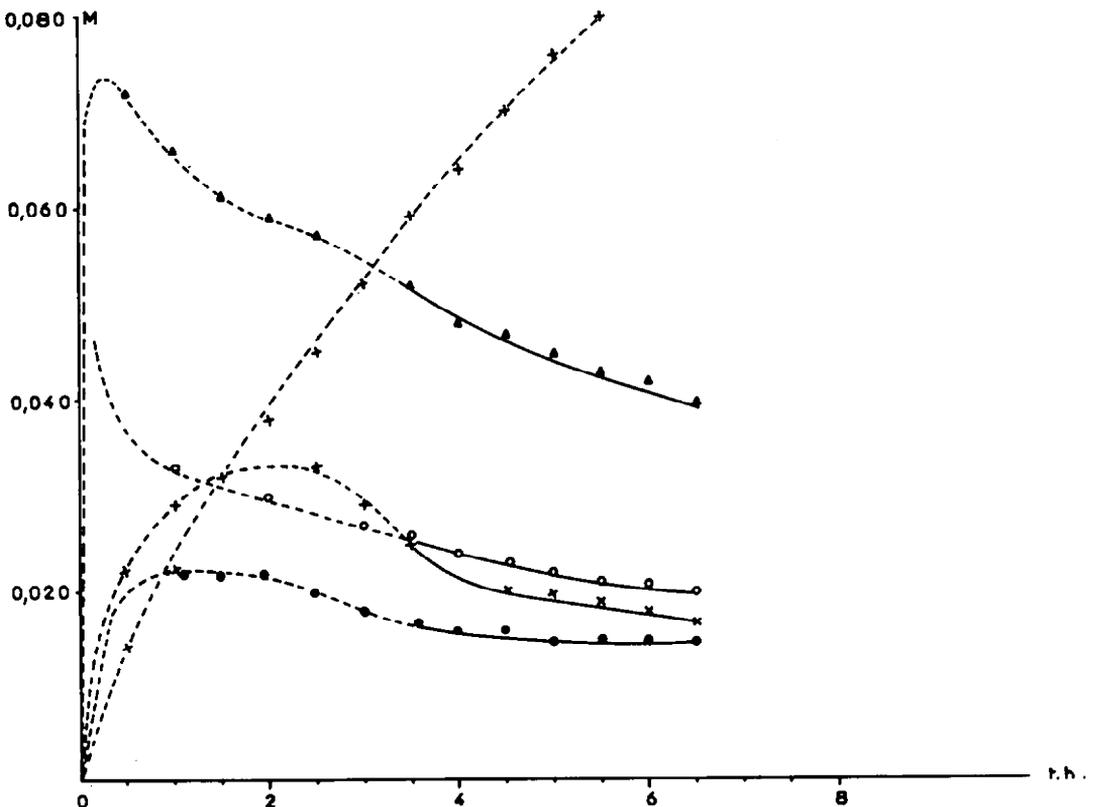
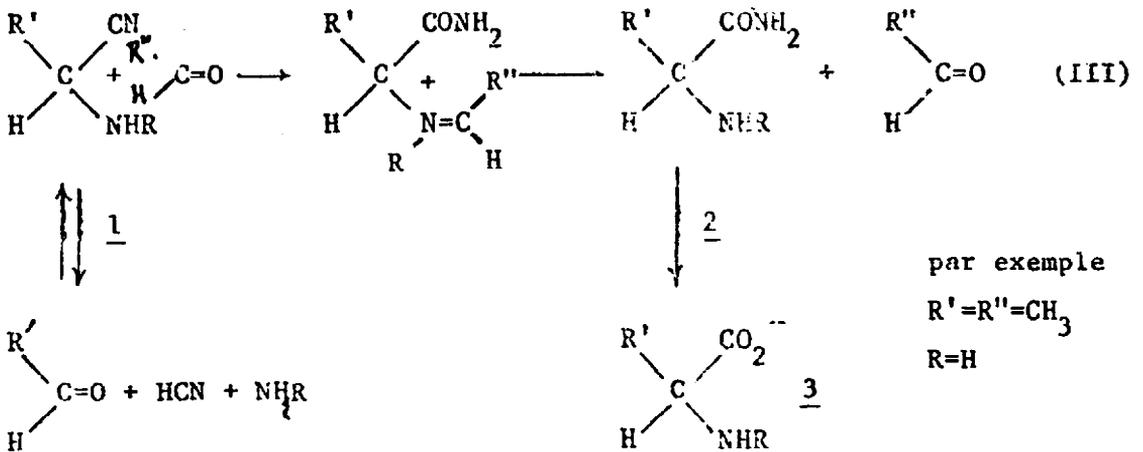


Fig. 1. Evolution à 50° du système réactionnel α -aminopropionitrile (concentration initiale 0,2 M) et tampon carbonate de sodium (concentration totale en carbonate 1,2 M) à pH 8,9. La concentration totale en carbonate est la somme des concentrations en CO_2 dissous, H_2CO_3 , HCO_3^- et CO_3^{2-} .

Les courbes expérimentales (en tireté) correspondent à l'évolution, en fonction du temps, des pourcentages molaires d'hydantoïne (+), (Δ) 8, de carbamate de l' α -aminonitrile; (\circ) 1, de l' α -aminonitrile; (\bullet) 9, de la cyanhydrine; et (\times) 5, de l' α -aminodinitrile.

Les courbes théoriques (en traits pleins) calculées à partir des eqns (18)–(20) correspondent à l'obtention d'un état d'équilibre entre le carbamate, l' α -aminonitrile, la cyanhydrine et le dinitrile.

En présence d'un tampon carbonate alcalin (pH 9), l' α -aminopropionitrile que nous avons choisi comme substrat modèle pour l'étude de la réaction de Bucherer-Bergs, conduit, à 50° et en quelques heures, à la formation pratiquement quantitative de la 5-méthyl hydantoïne **4** (éqn IV).

Cependant, une analyse plus précise en RMN du proton et du ^{13}C de l'évolution du milieu réactionnel en fonction du temps dénote intermédiairement une relative complexité.

A titre d'exemple, nous avons porté dans la Fig. 1 l'évolution en fonction du temps des différentes espèces présentes dans le milieu réactionnel. Ainsi, on peut noter la formation rapide aux dépens de l' α -aminonitrile d'un composé intermédiaire Y caractérisé en RMN par un signal du groupement méthyle (doublet) différent des signaux correspondants à l' α -aminonitrile et à l'hydantoïne. Cet intermédiaire conduit ensuite, dans l'étape lente de la réaction qui fera l'objet d'une étude séparée, à l'hydantoïne.

On peut de plus noter dans cette figure la présence de produits résultant du processus équilibré de

dégradation en milieu faiblement basique de l' α -aminonitrile que nous avons analysé par ailleurs.⁴

En effet, l' α -aminonitrile **1** introduit dans un tampon carbonate conduit rapidement à un état d'équilibre entre l' α -aminonitrile **1**, l' α -aminodinitrile **5**, la cyanhydrine et le composé carbonylé (à l'état de traces) selon les trois réactions (V), (VI) et (VII).

Tout au long de la formation lente de l'hydantoïne, cet état d'équilibre est maintenu. En effet, les concentrations en α -aminonitrile [X], cyanhydrine $\left| \begin{smallmatrix} \times \text{OH} \\ \text{CN} \end{smallmatrix} \right|$ et dinitrile [din] restent corrélées par les constantes d'équilibre K_A et K_D (relatives respectivement à la stabilité de l' α -aminonitrile et de l' α -aminodinitrile et introduites pour des commodités expérimentales liées à la forte stabilité de la cyanhydrine¹³ par rapport à l'acétaldéhyde, à l'état de traces dans le milieu.)

Ainsi, les conditions opératoires diverses apparues dans la littérature¹⁴ et qui consistent selon le cas à introduire comme substrat carboné soit le composé carbonylé, soit la cyanhydrine soit même l' α -

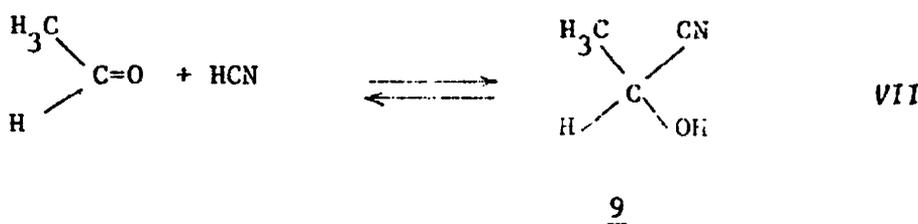
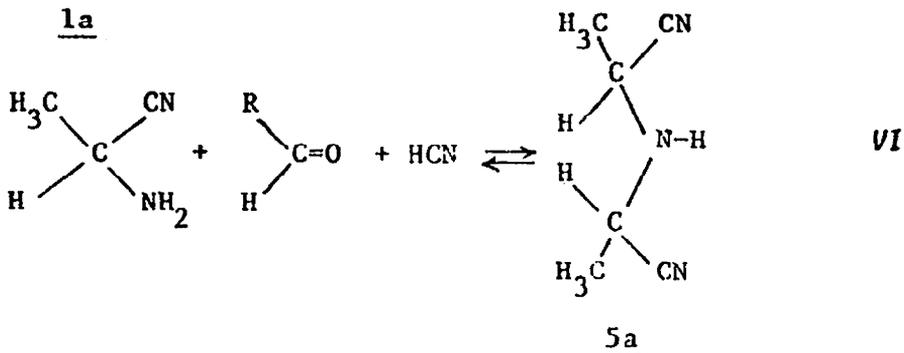
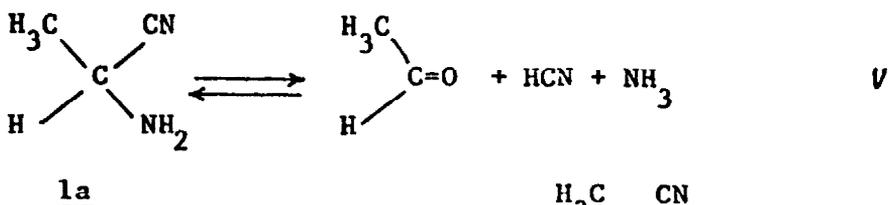
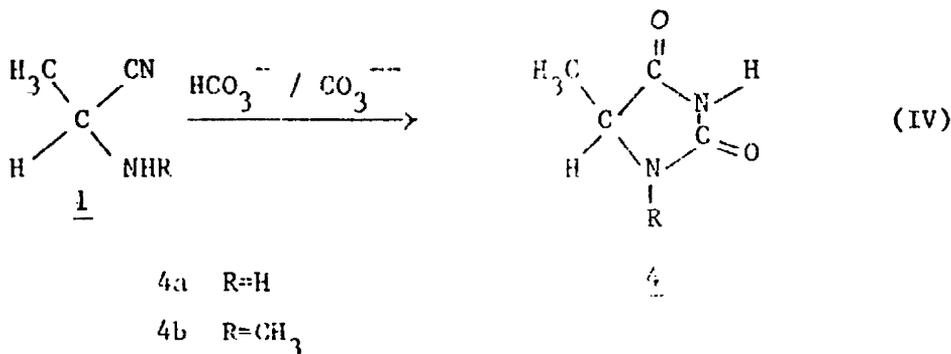


Tableau 1. Caractéristiques, en RMN du ^{13}C * des composés de la série de l' α -aminopropionitrile et de l' α -méthylaminopropionitrile**

		$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}$	CN	$-\text{N}-\text{CH}_3$	$-\overset{\text{O}}{\text{C}}-$	$-\overset{\text{O}}{\text{N}}-\overset{\text{O}}{\text{C}}-$
$\begin{array}{c} \text{CN} \\ \\ \text{CH}_3-\text{CH} \\ \\ \text{N}-\text{R} \\ \\ \text{H} \end{array}$ *** α -aminonitrile	<u>1a</u>	20,9	38,5	124,3			
	<u>1b</u>	18,7	47,0	122,3	33,4		
$(\text{CH}_3\text{CHCN})_2\text{N}-\text{R}$ α -aminodinitrile	<u>5a</u>	19,7	44,2	121,5			
	<u>5b</u>	18,7 18,3	52,2 48,7	119,2	36,1 31,6		
$\begin{array}{c} \text{CONH}_2 \\ \\ \text{CH}_3-\text{CH} \\ \\ \text{NH}-\text{R} \end{array}$ α -amino-amide	<u>2a</u>	20,3	50,4			180,8	
	<u>2b</u>	17,9	58,4		33,0	178,2	
$\begin{array}{c} \text{CO}_2\text{H} \\ \\ \text{CH}_3-\text{CH} \\ \\ \text{NH}-\text{R} \end{array}$ α -amino-acide	<u>3a</u>	17,3	51,4			177,0	
	<u>3b</u>	15,8	59,9		32,1	176,6	
$\begin{array}{c} \text{CONH}_2 \\ \\ \text{CH}_3-\text{CH} \\ \\ \text{N}-\overset{\text{O}}{\text{C}}-\text{NH}_2 \\ \\ \text{R} \end{array}$ α -uréido-propionamide	<u>6a</u>	18,1	51,0			180,3	161,4
	<u>6b</u>						
$\begin{array}{c} \text{CO}_2\text{H} \\ \\ \text{CH}_3-\text{CH} \\ \\ \text{N}-\overset{\text{O}}{\text{C}}-\text{NH}_2 \\ \\ \text{R} \end{array}$ acide α -uréidopropio- nrique	<u>7a</u>	18,9	52,2			182,2	161,5
	<u>7b</u>	16,20	56,7			180,0	161,5
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CH} \\ \\ \text{N}-\text{C} \\ \\ \text{R} \end{array}$ hydantoïne	<u>4a</u>	17,1	55,8			183,6	162,6
	<u>4b</u>	14,7	60,0		27,5	182,1	161,4
$\begin{array}{c} \text{CN} \\ \\ \text{CH}_3-\text{CH} \\ \\ \text{N}-\text{CO}_2^- \\ \\ \text{R} \end{array}$ carbamate de l' α -amino- nitrile	<u>8a</u>	18,8	39,8	123,2			163,0
	<u>8b</u>	17,6	44,8	121,7	30,7		163,2

*Les spectres ont été obtenus dans D_2O , au pH réactionnel 8,9-9. Les déplacements chimiques en ppm sont indiqués par rapport au TMS. (La conversion est effectuée par la relation:

$$\delta_{\text{dioxane}}^{\text{TMS}} = 67,4 \text{ ppm}$$

Le dédoublement de chaque signal de l' α -méthylaminodinitrile **5b correspond à la présence des deux diastéréoisomères (16).

***Pour chaque composé étudié, la première ligne correspond au dérivé non substitué ($\text{R}=\text{H}$) et la deuxième au dérivé N-méthylé ($\text{R}=\text{Me}$).

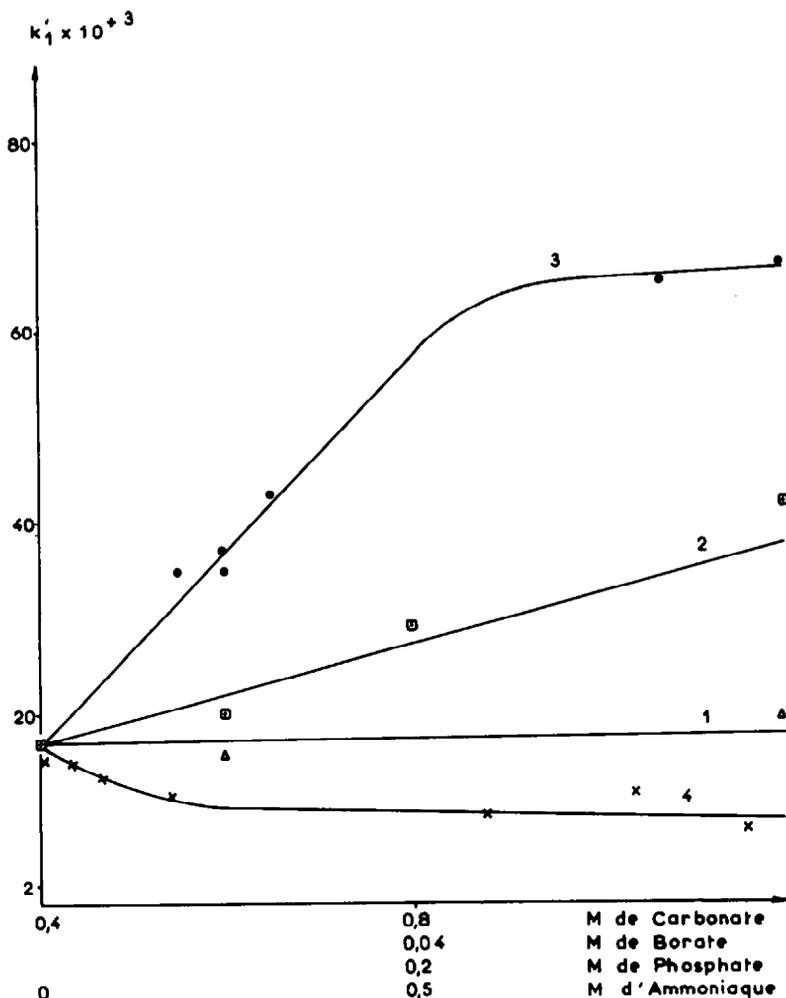
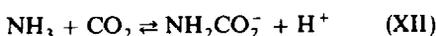


Fig. 2. Variation de la constante de vitesse expérimentale k'_1 d'apparition de l' α -carboxylaminopropionitrile à un pH constant de 9 et à une température de 30°C.—en fonction de la concentration totale (Δ) en carbonate, —et pour une concentration totale en carbonate de 0,4 M en fonction, respectivement de la concentration (\bullet) en borate: (\square), en phosphate: (\times) en ammoniaque.

La formation de CO_2 selon les réactions (IX) et (X) (prépondérante en milieu basique) a été largement étudiée, depuis longtemps¹⁷ par diverses techniques et plus récemment encore par Pocker et Bjorkquist.¹⁸ Les mesures que nous avons effectuées des effets catalytiques d'anions du type carbonate, phosphate ou borate sont en bon accord avec les travaux de Rouhgon¹⁹ sur la réaction de deshydratation de H_2CO_3 et avaient été d'ailleurs déjà reconnus par Faurholt.¹⁷

Cependant, au niveau de la catalyse très efficace par le borate, on peut noter un effet supplémentaire de saturation de l'effet catalytique pour des concentrations en borate supérieur à 0,04 M.

Selon le schéma réactionnel proposé, l'effet inhibiteur de l'ammoniac introduit préalablement dans le milieu est expliqué par une consommation compétitive du CO_2 , conduisant réversiblement au carbamate d'ammonium (éqn XII).



Il est, en effet, possible en tenant compte de l'équilibre (XII) de calculer (cf Partie Expérimentale) une constante de vitesse k'_1 de formation du carbamate

d' α -aminonitrile indépendante de la concentration en ammoniaque. De plus, ceci nous a permis d'évaluer, à 30°, la constante d'équilibre K_{NH_3} de formation du carbamate d'ammonium:

$$K_{\text{NH}_3} = \frac{[\text{NH}_2\text{CO}_2^-][\text{H}^+]}{[\text{NH}_3][\text{CO}_2]} \quad (4)$$

La valeur trouvée (3.10^{-7}) s'est avérée voisine de celle déterminée par Faurholt²⁰ à partir du système réactionnel CO_2/NH_3 soit: à 18° et à force ionique nulle $K_{\text{NH}_3} = 7.10^{-7}$. Cette valeur de 7.10^{-7} a été calculée à partir des constantes $K_{\text{Oim}} = |\text{CO}_2|[\text{NH}_3]^2/|\text{NH}_4^+||\text{NH}_2\text{CO}_2^-| = 10^{-3.36}$ et $K_a = |\text{NH}_3||\text{H}_2\text{O}|/|\text{NH}_4| = 10^{-9.5}$, données par Faurholt.

La nature de l'effet catalytique ou inhibiteur étant ainsi établie, il nous a été possible d'analyser l'influence du pH sur la vitesse de formation du carbamate proposé plus haut; la vitesse de disparition de l' α -aminonitrile $|\text{X}|$ est de la forme:

$$-\frac{d|\text{X}|}{dt} = k_1|\text{H}_2\text{CO}_3| + k_2|\text{HCO}_3^-| - k_{-1}|\text{CO}_2| - k_{-2}|\text{CO}_2||\text{OH}^-|. \quad (5)$$

La concentration en CO₂ dissout, [CO₂], peut être évaluée, à un pH donné, par la détermination expérimentale du rapport des concentrations en carbamate [Y] et en α-aminonitrile [X] constamment maintenus à l'équilibre (éqn VII).

Etant donné que dans la zone de pH étudiée, l'équilibre VII n'est pas affecté par la protonation de l'α-aminonitrile²¹ (pK 5) ni a fortiori par la protonation du carbamate, la constante K_y de cet équilibre (VII) est donnée par:

$$K_y = \frac{[Y][H^+]}{[X][CO_2]} \quad (6)$$

La relation⁵ peut alors se mettre sous la forme:

$$-\frac{d[X]}{dt} = k_1[H_2CO_3] + K_2[HCO_3^-] - \frac{[Y][H^+]}{[X]K_y} [k_{-1} + k_{-2}[OH^-]] \quad (7)$$

ou, en faisant apparaître la concentration totale en carbonate C_t, sous la forme simplifiée

$$\frac{d[X]}{dt} = k'_1 C_t - k'_{-1} \frac{[Y]}{[X]} \quad (8)$$

dans laquelle les constantes de vitesse expérimentales k'₁ et k'₋₁ (Tableau 2) sont uniquement fonction du pH du milieu

$$k'_1 = \frac{k_1[H_2CO_3] + k_2[HCO_3^-]}{C_t} = \frac{[H^+]}{[H^+] + K_{HCO_3}} \left(k_1 \frac{[H^+]}{K_{H_2CO_3}} + k_2 \right) \quad (9)$$

$$k'_{-1} = \frac{[H^+]}{K_y} [k_{-1} + k_{-2}[OH^-]] \quad (10)$$

Tableau 2. Détermination des constantes de vitesse k'₁ et k'₋₁, définies par l'équation 8, à 30° pour différentes valeurs du pH du milieu réactionnel

pH initial	pH final	a) C _o	b) [X] _o	c) [X] _e	k' ₁ · 10 ³ mn ⁻¹	$\frac{k'_1}{k'_{-1}} = K'_1$	k' ₋₁
8	8,23	1,2	0,402	0,095	36	3,62	9,94
8,5	8,67	1,2	0,200	0,043	25	3,5	7,14
	8,65	1,2	0,396	0,100	27	3,27	8,25
	8,71	1,2	0,795	0,282	28	2,65	10,56
8,5	8,66	0,6	0,197	0,069	22	3,93	5,6
	8,73	0,6	0,300	0,124	25	3,34	7,48
	8,71	0,6	0,500	0,239	24	3,22	7,45
8,5	8,64	0,4	0,104	0,043	22,2	4,18	5,31
	8,80	0,4	0,201	0,093	25	3,54	7,06
	8,87	0,4	0,298	0,158	22	3,41	6,45
8,9	8,97	1,2	0,202	0,048	17,5	3,06	5,72
	9,04	1,2	0,398	0,112	18	2,79	6,45
	9,12	1,2	0,800	0,312	18,5	2,19	8,44
8,9	8,93	0,6	0,104	0,035	15,5	3,71	4,17
	9,04	0,6	0,301	0,125	18	3,32	5,42
	9,18	0,6	0,401	0,190	16	2,85	5,61
8,9	9,03	0,4	0,096	0,045	14	3,25	4,30
	9,17	0,4	0,200	0,105	13	2,96	4,4
	9,17	0,4	0,300	0,171	12,2	2,78	4,39
9,5	9,58	1,2	0,203	0,072	7,5	1,70	4,41
	9,68	1,2	0,399	0,175	8	1,31	6,10
	9,77	1,2	0,798	0,402	9,8	1,22	8,03
9,5	9,62	0,6	0,198	0,098	8,7	2,04	4,26
	9,77	0,6	0,300	0,165	7,5	1,68	4,46
9,5	9,63	0,4	0,103	0,056	5,4	2,37	2,28
	9,63	0,4	0,200	0,115	8,3	2,34	3,54

(a) C_o: concentration totale en carbonate au temps zéro.

(b) [X]_o: concentration initiale en α-aminonitrile.

(c) [X]_e: concentration en α-aminonitrile à l'équilibre.

† Dans cette expression, les concentrations en H₂CO₃ et CO₂ dissous sont négligées devant la concentration totale en carbonate C_t.

L'étude en fonction de H^+ de la quantité k'_1

$$\left(\frac{[H^+] + K_{HCO_3^-}}{[H^+]} \right)$$

(Figure 3) permet de déterminer les valeurs de $k_1/K_{H_2CO_3}$, et de k_2 , respectivement égales à $30^\circ C$ à $0,37 \cdot 10^7$ et $1,12 \cdot 10^{-2}$ qui sont en bon accord avec les valeurs de la littérature¹⁶

$$\frac{k_1}{K_{H_2CO_3}} = 0,39 \cdot 10^7 \text{ et } k_2 = 0,81 \cdot 10^{-2} \ddagger$$

La détermination des concentrations en α -aminonitrile $[X_e]$ et en carbamate $[Y_e]$ à l'équilibre, reliées à la concentration totale en carbonate C_e par l'éqn (9) permet de calculer k_{-1} .

$$k'_1 C_e = k_{-1} \frac{[Y_e]}{[X_e]} \quad (11)$$

La variation de $k'_{-1}/[H^+]$ en fonction de $[OH^-]$ (Fig. 4) permet de déterminer k_{-1}/K_y et k_{-2}/K_y , respectivement égales à $2,2 \cdot 10^6$ et $1,84 \cdot 10^{11}$.

On peut ainsi vérifier que le rapport $(k_{-1}/k_{-2}) \approx 1,19 \cdot 10^{-5}$ est compatible avec les valeurs de la littérature¹⁶ $(k_{-1}/k_{-2}) = 0,91 \cdot 10^{-5}$.

Dans ces conditions la constante d'équilibre K_y entre l' α -aminopropionitrile et son carbamate peut être évaluée à $1,2 \cdot 10^{-6}$. Cette valeur est du même ordre de grandeur que les constantes d'équilibre données par Caplow²³ pour une série de carbamates d'amine sans

Tableau 3. Evolution à 30° du rapport $[Y]/[X]$ en fonction de la concentration initiale en NH_3 . Le pH du milieu est de 8,9 et la concentration totale en carbonate de 1,2 M.

$[NH_3]_0$ M	$[Y]/[X]$
0	2
0,04	2
0,5	1,67
1	1,43

d'ailleurs qu'il n'apparaît de relation évidente entre ces constantes et la basicité de l'amine concernée.

L'ensemble de ces résultats paraît pleinement justifier les propositions que nous avons faites (éqn IX à XII) concernant la formation du carbama d' α -aminonitrile dans notre milieu réactionnel.

L'étude globale de la réaction de Bucherer-Bergs implique la connaissance précise des conditions de stabilité du carbamate de l' α -aminonitrile, intermédiaire essentiel dans la formation de l'hydantoïne. Les paramètres importants qui fixent la

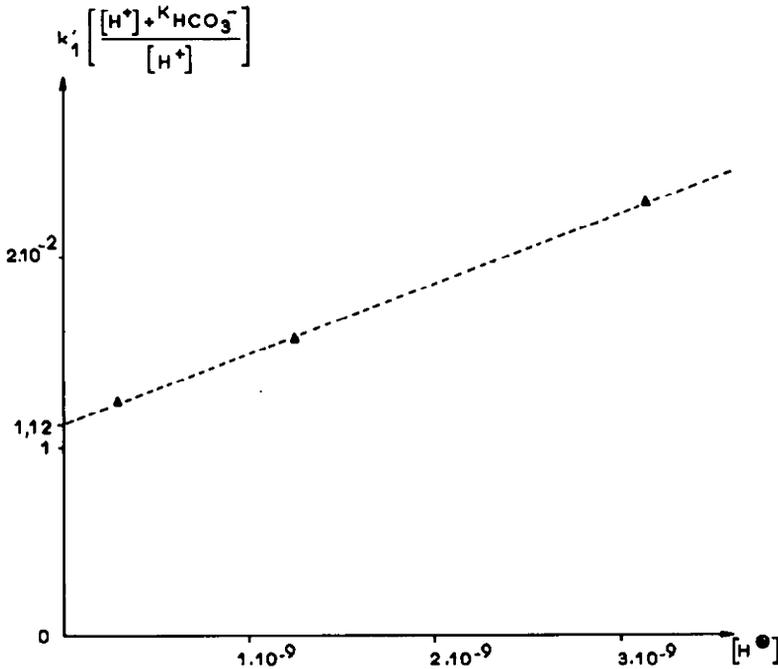


Fig. 3. Variation de $k'_1 \times \frac{[H^+] + K_{HCO_3^-}}{[H^+]}$ en fonction de la concentration en H^+ . La valeur de la constante d'acidité $K_{HCO_3^-}$ est prise égale à $2,4 \cdot 10^{-10}$. Les valeurs de k'_1 sont à un pH donné extrapolées à concentration en carbonate nulle.

‡ Les valeurs des constantes de vitesse k_1 , k_2 , k_{-1} et k_{-2} à 29° , sont calculées à partir des valeurs données par Faurholt à 0° et 18° . La variation de la constante d'acidité $K_{H_2CO_3}$, en fonction de la température est mal connue, sur la base de différentes déterminations connues²² nous avons pris à 29° $K_{H_2CO_3} = 3,9 \cdot 10^{-4}$.

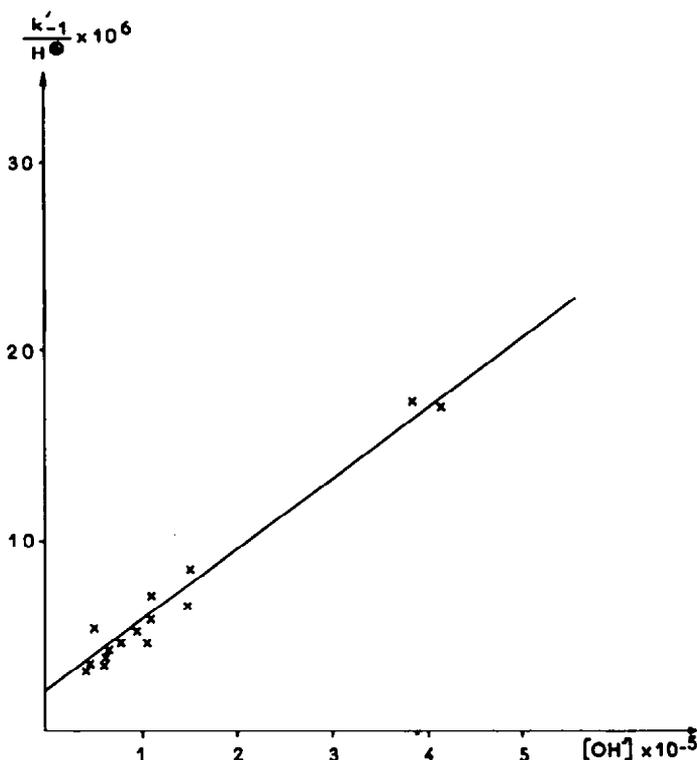


Fig. 4. Variation de $\frac{k' - 1}{[H^+]}$ en fonction de $[OH^-]$.

concentration du carbamate dans le milieu réactionnel sont la concentration en CO_2 dissous, et la concentration en α -aminonitrile à l'équilibre avec ses produits de décomposition et en particulier NH_3 . Nous pouvons voir dans le Tableau 3 que l'addition d'ammoniaque dans le tampon carbonate conduit à un abaissement du rapport $[Y]/[X]$ dû à la consommation compétitive du CO_2 par NH_3 (cet effet défavorable étant nettement contrebalancé par la stabilisation accrue de l' α -aminonitrile par rapport à ces produits de décomposition α -aminodinitrile et cyanhydrine.)

Nous avons, dans la Fig. 5, porté les concentrations des différentes espèces présentes dans le milieu à l'équilibre à une température de 50° , pour une concentration initiale en α -aminonitrile constante et à différents pH. Il ne nous a pas été possible de détecter par RMN la formation du carbamate de l' α -aminodinitrile qui, étant donné la faible concentration en α -aminodinitrile et son fort encombrement doit de toute façon se trouver à l'état de traces dans le milieu.

Ces différentes courbes ont pu être calculées (cf Partie Expérimentale) à partir des constantes d'équilibre de formation du carbamate de l' α -aminopropionitrile (K_v), de $NH_2CO_2^-$ (K_{NH_2}) et des constantes d'équilibres K_A , K_D , définies plus haut.

On peut constater que d'une part, les valeurs expérimentales et les valeurs calculées sont parfaitement cohérentes, et que d'autre part, la stabilité maximum du carbamate d' α -aminopropionitrile se situe aux environs de pH 9. Sa zone de stabilité, relativement étroite, est limitée dès pH 10 par le processus cinétique de formation de l' α -aminopropionamide qui apparaît de façon concurrente à la 5 méthyl-hydantoïne.

PARTIE EXPERIMENTALE

Identification du carbamate d' α -aminonitrile

Les spectres RMN du proton ont été enregistrés sur un appareil Varian HA 100; ceux du ^{13}C sur un appareil Jéol prototype 100 MHz multinoyaux ou sur un spectromètre Brucker WP80. Tous les spectres ^{13}C ont été obtenus au même pH égal à 8,9 en le rajustant si nécessaire par addition d'une solution d'ammoniaque concentrée pour les composés de la série de l' α -aminopropionitrile et par addition de potasse pulvérisée dans le cas des composés N-méthylés de façon à éviter, dans certains cas, la réaction de transamination. Les α -aminopropionitrile **1a**, α -aminodinitrile **5a**, α -méthylaminopropionitrile **1b**, et α -méthylaminodinitrile **5b** ont été obtenus selon les méthodes décrites précédemment.^{4b}

L'hydrolyse basique en milieu ammoniacal des deux α -aminonitriles **1** conduit aux α -amidoamides **2** correspondants.¹⁶

L'acide α -méthylaminopropionique **3b** a été synthétisé à partir de la solution ammoniacale d'amide après avoir augmenté le pH à 13,6 par addition de potasse. Il est isolé ($F = 218^\circ$) par chromatographie sur résines échangeuses d'ions acides par élution avec une solution d'ammoniaque 0,3N.

Méthyl-5 hydantoïne 4a. Une solution de 0,021 mole d' α -aminopropionitrile et de 0,147 mole de carbonate d'ammonium dans 100 cm³ d'eau ou de méthanol à 50% est chauffée à 55° pendant 4 à 5 h. Après évaporation du solvant la méthyl-5 hydantoïne est isolée par recristallisation dans l'eau ($F = 143^\circ$), rdt = 85%. Analyse ($C_4H_6O_2N_2$): Calc. C, 42,10; H, 5,30; N, 24,55; Tr. 42,18; H, 5,37; N, 24,72%.

α -Uréido propionamide 6a. Au cours de la synthèse de la méthyl-5 hydantoïne on observe en RMN du proton, ainsi que Bucherer et Steiner l'avaient indiqué,¹¹ la formation d'un second composé que nous avons isolé après évaporation du solvant à température contrôlée de 40° par recristallisation dans le méthanol ($F = 220^\circ$) et qui a été identifié par ses caractéristiques spectroscopiques à l' α -uréidopropionamide.

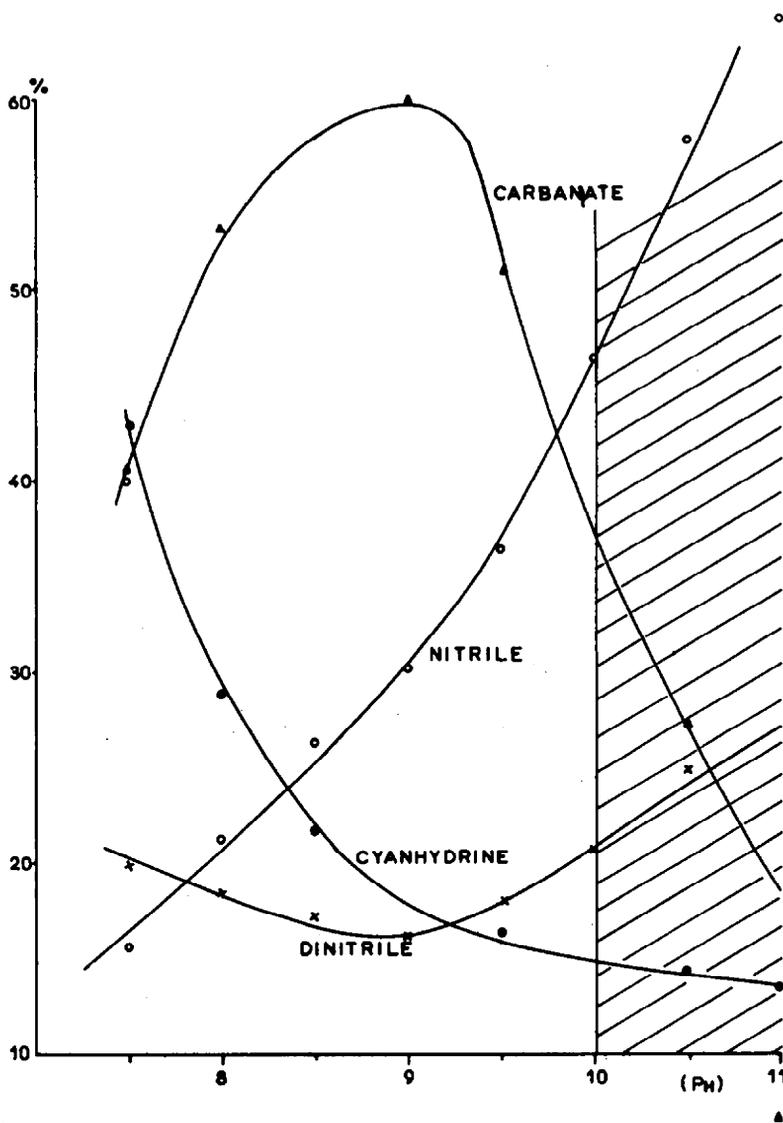


Fig. 5. Evolution de différentes espèces présentes dans le milieu à une température de 50°, pour une concentration initiale en α -aminonitrile constante.

Les courbes expérimentales correspondent à l'évolution, en fonction du pH, des pourcentages molaires: (Δ) 8, de carbamate; (O) 1, de l' α -aminonitrile; (●) 9, de cyanhydrine; (x) 5, de l' α -aminodinitrile.

Analyse ($C_4H_9O_2N_3$): Calc. C, 36,63; H, 6,92; N, 32,04; Tr. C, 36,93; H, 6,76; N, 31,92%.

Acide α -uréido propionique 7a. L'hydrolyse de 0,018 mole de méthyl-5 hydantoïne par 40 cm³ de potasse, 0,6N à 70°C pendant 8 h, contrôlé par RMN du proton, conduit à l'acide α -uréiodopropionique que nous avons isolé par chromatographie sur résines échangeuses d'ions acides (Rdt = 97%) F = 195°C et identifié par comparaison avec un échantillon authentique. Analyse ($C_4H_8O_3N_2$): Calc. C, 36,36; H, 6,10; N, 21,20; Tr. C, 36,70; H, 6,08; N, 21,69%.

Carbamate de l' α -aminopropionitrile 8a. Dans une solution thermostatée à 29°C de 10⁻² mole d' α -aminopropionitrile dans 5 cm³ de D₂O on fait passer un courant de CO₂ en rajustant le pH réactionnel à 9 par addition d'une solution d'ammoniaque concentré. La réaction est suivie simultanément en RMN du ¹H et de ¹³C. L'extraction à l'éther, lorsque le pourcentage maximum en carbamate (70%) est atteint, conduit à un mélange d' α -aminopropionitrile 1 et aminodinitrile 5 avec un rendement de 90%.

Acide α -(N-méthyl uréido)propionique 7b. Le mélange de 0,1 mole d'acide α -méthylaminopropionique et de 0,16 mole d'isocyanate de potassium dans 50 cm³ d'eau est chauffé au

bainmarie à 80° pendant 5 min. La réaction est suivie en RMN du proton. L'acide peu stable du fait de la substitution sur l'azote n'a pu être isolé du milieu réactionnel. L'acidification du milieu réactionnel conduit, à chaud, à la diméthyl-1,5 hydantoïne. A froid, on observe un retour partiel vers l'acide aminé.

Diméthyl-1,5 hydantoïne 4b. L'acidification à chaud du mélange réactionnel d'acide α -(N-méthyl uréido) propionique conduit à l'hydantoïne caractérisée en RMN du ¹H et du ¹³C après isolation par chromatographie sur résines échangeuses d'ions acides. F = 131°. Analyse ($C_5H_8O_2N_2$): Calc. C, 46,87; H, 6,29; N, 21,86; Tr. C, 46,76; H, 6,34; N, 22,02%.

α -(N-Méthyl uréido)propionamide 6b. L'addition de 0,16 mole de KO-CN à 0,1 mole d' α -méthylaminopropionamide dans l'eau est effectuée à température ambiante avec contrôle en RMN. Par cristallisation dans l'eau, on isole l' α -(N-méthyl uréido) propionamide, F = 180°C.

Carbamate de l' α -N-méthylaminopropionitrile 8b. Le procédé utilisé est identique à celui décrit pour l'obtention du carbamate d' α -aminopropionitrile. Dans ce cas, le pH est rajusté par addition de potasse et l' α -méthylaminonitrile est

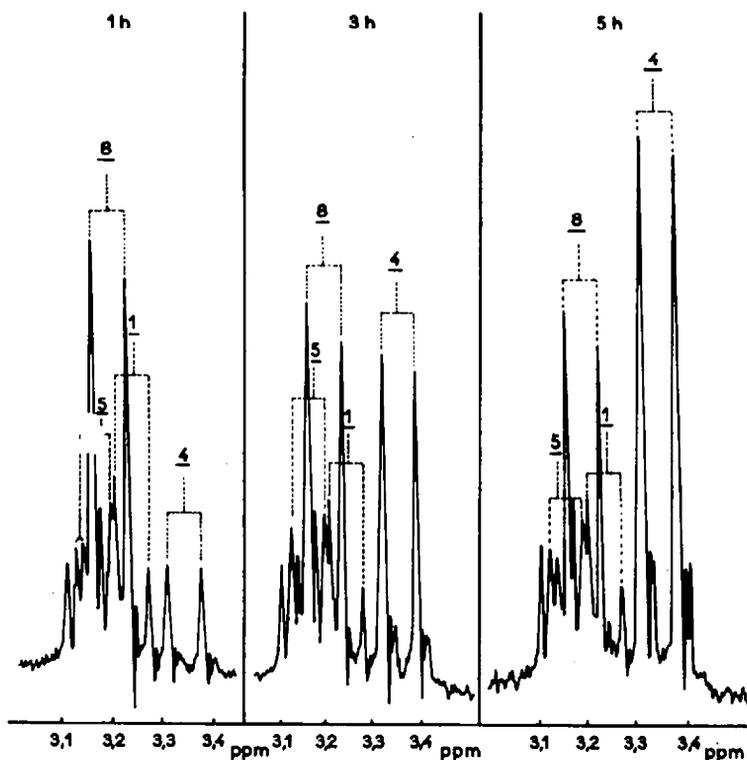
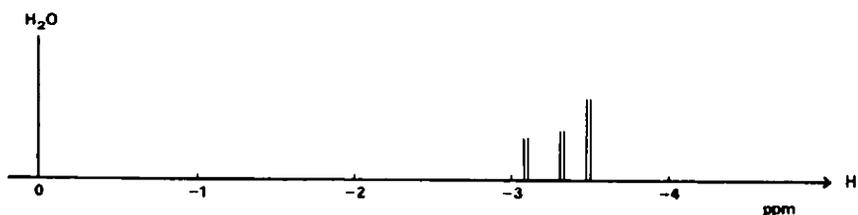


Fig. 6. Spectres RMN au temps $t = 1\text{ h}$, $t = 3\text{ h}$, $t = 5\text{ h}$. du système réactionnel α -aminopropionitrile (concentration initiale $0,2\text{ M}$) dans le tampon carbonate de sodium ($C_0 = 1,2\text{ M}$) à $\text{pH } 8,9$ ($T = 50^\circ$). Seuls les doublets caractéristiques des méthyles ont été suivis et repérés par rapport à l'eau.



Les courbes de la Fig. 1 ont été tracées à partir des aires des pics proportionnelles au % des produits.

employé en solution plus diluée ($1,5\text{ mole l}^{-1}$) pour éviter la formation de dinitrile. Le pourcentage en carbamate formé ne dépasse pas 60%. L'extraction à l'éther du mélange réactionnel conduit, avec un rendement de 82%, aux méthylaminopropionitrile et α -méthylaminodinitrile.

Cinétiques par RMN

L' α -aminonitrile à concentration $0,2\text{ M}$ est mis dans un tampon carbonate à la température désirée. Dès l'homogénéisation opérée et le pH ajusté, un prélèvement est rapidement fait et l'évolution du système est suivi en RMN (HA 100 Varian) à température constante. Les concentrations des différents constituants du mélange réactionnel (cyanhydrine, aminonitrile, aminodinitrile, carbamate) sont obtenues par l'intégration des signaux correspondants.

(a) *Loi de vitesse de formation du carbamate de l' α -aminonitrile.* À pH constant et en considérant que $|Y| = |X_1| - |X|$, l'intégration de l'éqn (8) conduit à la loi de vitesse:

$$\frac{1}{A + |X_c|} (|X_c| \log (|X| - |X_c|) + A \log (A + |X|)) = k'_1 t + C^e \quad (12)$$

avec le constante = $\frac{1}{A + |X_c|} (|X_c| \log (|X| - |X_c|) + A \log (A$

+ $|X_1|$) avec $A = \frac{C_0 |X_c|}{|X_1| - |X_c|} - |X_c|$ expressions qui permettent de déterminer à l'instant t , la vitesse expérimentale k'_1 .

(b) *Évaluation de la constante d'équilibre de formation du carbamate d'ammonium K_{NH_3} .* La détermination de la constante de vitesse k'_1 indépendante de la concentration en ammoniacque rajoutée au milieu implique la détermination de la concentration en carbamate d'ammonium ainsi formé. Un exemple de cette détermination à $\text{pH} = 8,9$ est résumée dans le Tableau ci-après.

En l'absence d'ammoniacque rajoutée au milieu, la concentration en carbamate d'ammonium est toujours négligeable devant la concentration initiale en carbonate C_0 . Donc $C_1 = C_0 - |Y|$.

La détermination de $|Y|/|X|$ permet alors de calculer $k'_1 \cdot C_1$

$$|Y|/|X| = K' \cdot C_1$$

inversement, en présence de NH_3 ajoutée, la détermination de $|Y|/|X|$ permet, connaissant K' , de déterminer C_1

$$C_1 = C_0 - |Y| - |NH_2COO^-|$$

Dans ces conditions, la constante d'équilibre expérimentale $K'_1 = |NH_2COO^-|/|NH_3|_{tot}$. Ct est égale à 0,60, ce qui conduit à une valeur de la constante K_{NH_3} , indépendante du pH du milieu de, $3,10^{-7}$.

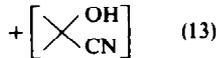
Tableau 4.

$[\text{NH}_3]_0$	C_0	$K' \cdot C_t = \frac{ Y }{ X }$	C_t	$ \text{NH}_2\text{COO}^- $
0	1,2	2	1,09 \rightarrow 1,07	~ 0
0	0,8	1,33	0,72 \rightarrow 0,68	~ 0
0	0,4	0,91	0,34 \rightarrow 0,33	~ 0
0,5	1,2	1,70	0,89	0,17
1	1,2	1,43	0,75	0,32

Stabilité du carbamate d' α -aminonitrile en fonction du pH et à la température de 50°C.

(a) Calcul des concentration des différentes espèces présentes à l'équilibre à un pH donné. L' α -aminonitrile, à concentration initiale $|X_0|$, introduite dans un tampon carbonate C_0 , se trouve dans le milieu au temps t sous forme carbamate (Y), dinitrile (Din), cyanhydrine ($\text{X} \begin{smallmatrix} \text{OH} \\ \diagup \\ \text{CN} \end{smallmatrix}$) et hydantoïne (hyd.):

$$|X_0| - |\text{Hyd}| = |X| + |Y| + 2|\text{Din}|$$



Lorsque l'équilibre entre X, Y, Din et $\text{X} \begin{smallmatrix} \text{OH} \\ \diagup \\ \text{CN} \end{smallmatrix}$ est établi, les concentrations de ces différentes espèces satisfont aux relations suivantes:

$$K'_1 = \frac{|Y|}{|X| \cdot C_t} \quad (12):$$

$$K'_0 = \frac{|\text{Din}|}{|X| \cdot \left[\text{X} \begin{smallmatrix} \text{OH} \\ \diagup \\ \text{CN} \end{smallmatrix} \right]} \quad (13):$$

$$K'_A = \frac{|X|}{|\text{NH}_3|_t \cdot \left[\text{X} \begin{smallmatrix} \text{OH} \\ \diagup \\ \text{CN} \end{smallmatrix} \right]} \quad (16)$$

avec $|\text{NH}_3|_t = |\text{NH}_3| + |\text{NH}_4^+| + |\text{NH}_2\text{CO}_2^-|$ (ces constantes d'équilibre expérimentales sont déterminées à un pH donné). Ce qui permet d'exprimer $|X_0| - |\text{Hyd}|$ uniquement en fonction de la concentration en α -aminonitrile

$$|X_0| - |\text{Hyd}| = |X| + K'_1 \cdot C_t |X| + \left(1 + 2K'_0 |X| \sqrt{\frac{|X|}{K'_A(1 + K'_D \cdot |X|)}} \right) \quad (17)$$

Pour une valeur donnée de $X_0 - |\text{Hyd}|$, la valeur de X est calculée par itération ce qui permet ensuite de calculer à l'équilibre respectivement les concentrations en carbamate, cyanhydrine et dinitrile

$$|Y| = K'_1 \cdot C_t \cdot |X| \quad (18)$$

$$\left[\text{X} \begin{smallmatrix} \text{OH} \\ \diagup \\ \text{CN} \end{smallmatrix} \right] = \sqrt{\frac{|X|}{K'_A(1 + K'_D \cdot |X|)}} \quad (19)$$

$$|\text{Din}| = K'_0 \cdot |X| \sqrt{\frac{|X|}{K'_A(1 + K'_D \cdot |X|)}} \quad (20)$$

Les valeurs des constantes d'équilibre K'_1 , K'_A et K'_0 sont données dans le Tableau 5.

(b) Influence du pH sur les différentes constantes d'équilibre expérimentales. α - $K'_Y =$ stabilité de $\text{CH}_3\text{CH}(\text{CN})\text{NH}-\text{CO}_2^-$.

Tableau 5.

pH	K'_{NH_3}	K'_A	K'_0	K'_Y
7	0,12	6	30	2,6
8	0,19	16	"	2,5
8,5	0,41	31	"	2,2
9	0,53	50	"	2
9,5	0,60	65	"	1,4
10	0,33	87	"	0,8
10,5	0,17	103	"	0,3

La variation de K'_1 en fonction du pH est liée à la variation de la concentration en CO_2 dissout en fonction du pH.

$$[\text{CO}_2] = \frac{C_1}{1 + K_{\text{H}_2\text{CO}_3} + \frac{K_{\text{CO}_2}}{[\text{H}^+]} \left(1 + \frac{K_{\text{CO}_2}\text{H}^-}{[\text{H}^+]}\right)}$$

avec $K_{\text{CO}_2} = \frac{[\text{H}^+][\text{HCO}_3^-]}{[\text{CO}_2]}$, $K_{\text{H}_2\text{CO}_3} = \frac{[\text{H}_2\text{CO}_3]}{[\text{CO}_2]}$ et $K_{\text{HCO}_3} = \frac{[\text{H}^+][\text{CO}_3^{2-}]}{[\text{HCO}_3^-]}$.

Dans ces conditions:

$$K_Y = \frac{[\text{Y}][\text{H}^+]}{[\text{X}][\text{CO}_2]} = \frac{[\text{Y}][\text{H}^+]}{[\text{X}]C_1} \left(1 + K_{\text{H}_2\text{CO}_3} + \frac{K_{\text{CO}_2}}{[\text{H}^+]} \left(1 + \frac{K_{\text{HCO}_3}}{[\text{H}^+]}\right)\right)$$

$$K_Y = K'_Y[\text{H}^+] \left(1 + K_{\text{H}_2\text{CO}_3} + \frac{K_{\text{CO}_2}}{[\text{H}^+]} \left(1 + \frac{K_{\text{HCO}_3}}{[\text{H}^+]}\right)\right)$$

Les constantes K_Y/K_{CO_2} et K_{HCO_3} étant respectivement de 2,2 et de $2,4 \cdot 10^{-10}$.

(p) K'_{NH_3} = Stabilité de $\text{NH}_2 - \text{CO}_2$. La variation de K'_{NH_3} en fonction du pH est liée à la fois à la variation de concentration en CO_2 dissout et NH_3 en fonction du pH.

$$K_{\text{NH}_3} = \frac{[\text{NH}_2\text{CO}_2^-][\text{H}^+]}{[\text{NH}_3][\text{CO}_2]}$$

$$K_{\text{NH}_3} = \frac{[\text{NH}_2\text{CO}_2^-][\text{H}^+]}{[\text{NH}_3]_i \cdot C_1} \frac{1 + K_{\text{H}_2\text{CO}_3} + \frac{K_{\text{CO}_2}}{[\text{H}^+]} \left(1 + \frac{K_{\text{HCO}_3}}{[\text{H}^+]}\right)}{(K_A)_{\text{NH}_2} + \frac{[\text{H}^+]}{[\text{H}^+]} + (K_A)_{\text{NH}_3}}$$

expression qui se réduit dans la zone de pH étudiée à

$$K_{\text{NH}_3} = \frac{K_{\text{NH}_3} K_{\text{CO}_2}}{(K_A)_{\text{NH}_2}} \frac{[\text{H}^+](1 + (K_A)_{\text{NH}_3})}{[\text{H}^+] + K_{\text{HCO}_3}}$$

Les constantes $K_{\text{NH}_3}/K_{\text{CO}_2}$ et $(K_A)_{\text{NH}_2}$ sont respectivement à 50° de 1,22 et $1,8 \cdot 10^{-9}$.

(r) K'_D = Stabilité du dimitrile. Cette constante est indépendante du pH du milieu (pour pH > 7) et égale à $30 \pm 10 \text{ M}^{-1}$.

$$K'_D = K_D = \frac{[\text{Din}]}{\left(\frac{\text{CN}}{\text{OH}}\right)[\text{X}]}$$

(s) K'_A = Stabilité de l' α -aminonitrile. La variation de K'_A en fonction du pH est liée à la variation de la concentration en ammoniacque libre dans le milieu.

$$K_A = \frac{[\text{X}]}{\left(\frac{\text{OH}}{\text{CN}}\right)[\text{NH}_3]} = K'_A \left(1 + \frac{[\text{H}^+]}{(K_A)_{\text{NH}_2}}\right) (1 + K'_{\text{NH}_3} \cdot C_1)$$

soit une valeur de K_A à 50° de $120 \pm 20 \text{ M}^{-1}$.

Les différentes valeurs des constantes d'équilibre expérimentales sont données dans le Tableau 5 et ont permis par les eqns (18)–(20) de calculer la stabilité en fonction du pH des différentes espèces présentes dans le milieu (Fig. 5).

BIBLIOGRAPHIE

¹A. Strecker, *Ann.* **75**, 28 (1850).
²J. Taillades et A. Commeyras, *Tetrahedron* **30**, 2493 (1974).
³J. Taillades et A. Commeyras, *Ibid.* **30**, 3407 (1974).
⁴M. Béjaud, L. Mion et A. Commeyras, (a) *Bull. Soc. chim. Fr.* 1233 (1976); (b) *Bull. Soc. chim. Fr.* 1425 (1976).
⁵A. H. Cook et S. F. Cox, *J. Chem. Soc.* 2334 (1949).
⁶R. Pascal, J. Taillades et A. Commeyras, *Tetrahedron* **34**, 2275 (1978).
⁷G. Cianmician et P. Silber, *Ber.* **38**, 1671 (1905); *Ibid.* **47**, 1806 (1914).
⁸H. Bergs, Brevet Allemand, 566.094 (26 Mai 1929), *Chem. Abstr.* **27**, 1001 (1933).
⁹H. T. Bucherer et W. Fischbeck, *J. Prakt. Chem.* **140**, 69 (1934); H. T. Bucherer et W. Brand, *Ibid.* **140**, 129 (1934); H. T. Bucherer et W. Barsch, *Ibid.* **140**, 151 (1934).
¹⁰Slotta, Behnisch et Szyska, *Ber.* **67**, 1529 (1934).
¹¹H. T. Bucherer et W. Steiner, *J. Prakt. Chem.* **140**, 291 (1934).
¹²R. Pascal, J. Taillades et A. Commeyras, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 177 (1978).
¹³G. Schlesinger et S. L. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 3729 (1973).
¹⁴E. Ware, *Chem. Rev.* **46**, 422 (1950).
¹⁵J. B. Stothers, *Carbon-13 NMR Spectroscopy*. Academic Press, New York (1972). G. C. Levy et G. L. Nelson, *Carbon-13 NMR Organic Chemists*. Wiley Interscience, New York, (1972).
¹⁶M. Béjaud, L. Mion, J. Taillades et A. Commeyras, *Tetrahedron* **31**, 403 (1975).
¹⁷C. Faurholt, *J. Chem. Phys.* **21**, 400 (1925).
¹⁸Y. Pocker et D. W. Bjorkquist, *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 6537 (1977).
¹⁹F. J. W. Roughton et V. H. Booth, *Biochem. J.* **32**, 2049 (1938).
²⁰C. Faurholt, *J. Chem. Phys.* **22**, 1 (1925).
²¹J. Taillades et A. Commeyras, *Tetrahedron* **30**, 127 (1974).
²²A. R. Olson et P. Youle, *J. Am. Chem. Soc.* **62**, 1027 (1940).
²³M. Caplow, *Ibid.* **90**, 6795 (1968).