

SYSTÈMES DE STRECKER ET APPARENTES --- XII

CATALYSE PAR LES ALDEHYDES DE L'HYDRATATION INTRAMOLECULAIRE DES α -AMINONITRILES

R. PASCAL, J. TAILLADES et A. COMMEYRAS

E.R.A. 555, Université des Sciences et Techniques du Languedoc, Place E. Bataillon, 34060 Montpellier
Cédex, France

(Received in France 24 July 1979)

Résumé L'hydratation des α -aminonitriles secondaires en solution aqueuse basique est étudiée du point de vue du pouvoir catalytique des aldéhydes. L'acétaldéhyde issu de la décomposition de l' α -aminopropionitrile ou bien les aldéhydes rajoutés au milieu réactionnel interviennent comme catalyseurs d'hydratation avec un ordre 1. L'étape lente est constituée d'un prééquilibre de condensation du substrat et du catalyseur conduisant à un aminoalcoolate suivi de sa cyclisation. L'intervention cinétique apparente de OH⁻ correspond en fait à la dissociation de l'ainoalcool (pK_A \approx 14). La cyclisation est extrêmement facile du fait de la position privilégiée de l'alcoolate (k_{cycl} \approx 10³ s⁻¹ dans le cas de l'isobutyraldéhyde, soit une exaltation de l'ordre de 10⁸ par rapport à l'attaque de OH⁻ 1N sur le groupe nitrile). Les substituants sur le composé carbonyle ont une grande influence sur la stabilité de l'ainoalcool. Lors de la cyclisation une gêne stérique est envisagée entre le site réactionnel et les substituants en α du nitrile. Le rôle essentiel des aldéhydes dans la synthèse prébiotique des acides aminés est souligné par l'existence de ce processus catalytique.

Abstract Aqueous basic hydration of α -aminopropionitrile is first order either in acetaldehyde (formed by decomposition of α -aminopropionitrile) or different aldehydes added in the medium. The rate determining step involves a rapid pre-equilibrium in which the catalyst is added to the substrate, and then a cyclisation of the aminoalcoholate intermediate. The dissociation equilibrium of the aminoalcohol (pK_A \approx 14) is reached by a pseudo first order kinetical dependence on OH⁻. The cyclisation is facilitated by the position of alcoholate nucleophile relative to the nitrile. The value k_{cycl} = 10³ s⁻¹ for isobutyraldehyde catalysis shows that in this process alcoholate is 10⁸ as good a nucleophile as OH⁻. Substituents on the carbonyl group have a great influence on the aminoalcohol stability, and cyclisation seems to be subject to steric hindrance between the α substituent of the nitrile group and the site of the reaction. This catalytic process was possibly of great importance in prebiotic synthesis of amino-acids and suggests an essential role for aldehydes.

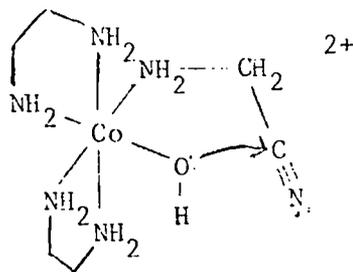
Parmi les dérivés d'acides carboxyliques du type nitrile, amide ou ester, les nitriles sont sûrement les plus résistants à l'hydrolyse. Le groupe nitrile est en effet très peu sensible à l'attaque nucléophile ou électrophile et en conséquence, il est nécessaire d'utiliser des conditions très énergétiques pour effectuer l'hydrolyse en milieu basique ou acide.

L'hydratation basiques des nitriles, cinétiquement du premier ordre par rapport au substrat et à OH⁻, implique, dans l'étape lente, l'attaque de l'ion OH⁻ sur l'atome de carbone du nitrile; un transfert rapide de protons complète ensuite la formation de l'amide.¹ Sur la base de ce mécanisme, il apparaît deux possibilités évidentes permettant de faciliter, à partir du nitrile, la formation de l'amide:—augmentation du caractère électrophile du carbone du nitrile, et—utilisation de nucléophiles plus réactifs que OH⁻.

Ce dernier point a été clairement démontré par l'utilisation de réactifs comme HO₂ ou RS plus nucléophiles que OH⁻ conduisant à une augmentation notable de la vitesse de réaction pouvant être chiffrée respectivement à 10⁴ et de 10⁴ à 10⁵.^{2,3}

L'activation du caractère électrophile du carbone du nitrile a été observée dans de nombreux travaux,^{4,5} lors de l'hydratation de cette fonction en état de complexation dans la sphère de coordination d'ions métalliques. Ainsi, par exemple l'accroissement de réactivité du nitrile complexé avec le complexe pentammine du cobalt [(NH₃)₅Co—N≡C—CH₃]³⁺ est de l'ordre de 10⁷ par rapport à l'acétonitrile libre.⁵

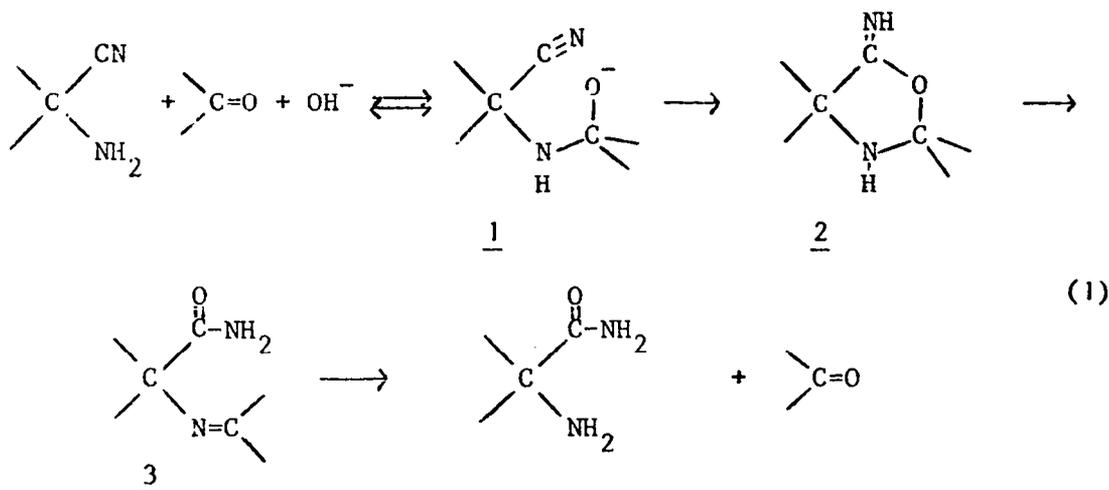
Buckingham *et al.* ont réussi à faire intervenir simultanément ces deux effets au niveau d'une molécule très particulière dans laquelle un aminonitrile est complexé par sa fonction amine sur du cobalt.⁶



Dans ce système le ligande hydroxo dans un positionnement privilégié apporte une exaltation par un facteur de 10⁴ par rapport à l'attaque de OH⁻ 1N sur l'acétonitrile lui-même, mais de plus, les ions Hg²⁺ ont un effet catalytique supplémentaire chiffré à 10⁷, qui a été attribué à la complexation du groupement CN sur l'ion mercurique.

Les α -aminonitriles s'avèrent donc être au niveau des possibilités d'hydratation du groupement nitrile des substrats bifonctionnels de choix.

Nous nous sommes précédemment intéressés à l'hydratation des α -aminonitriles tertiaires et secondaires en solution aqueuse basique,⁷ et nous



avons montré l'existence d'un processus de catalyse par les composés carbonylés représenté par l'éqn (1).

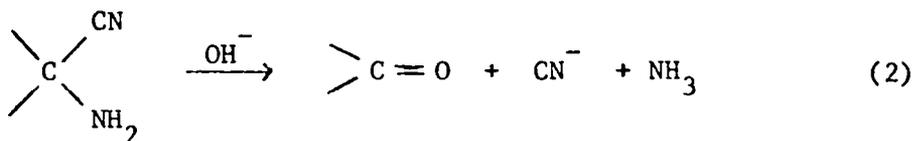
L'efficacité du processus catalytique est liée au positionnement privilégié du groupe alcoolate au sein de l'aminoalcool sous forme basique 1. Dans le cas de l'hydratation de l' α -aminopropionitrile en présence d'une concentration d'acétone de $0,1 \text{ mole l}^{-1}$, nous avons constaté une exaltation par un facteur de 10^3 par rapport au propionitrile lui-même. Cette exaltation peut paraître peu élevée par rapport aux exemples cités précédemment mais, est relative à un processus catalytique dans lequel les intermédiaires réactionnels sont très labiles contrairement par exemple aux complexes du cobalt qui sont stables.

Nous avons également montré qu'en solution aqueuse basique, l'hydratation spontanée des α -aminonitriles tertiaires et secondaires correspondait à un processus autocatalytique faisant intervenir les cétones ou aldéhydes issus de leur propre décomposition:

RESULTATS EXPERIMENTAUX

L'étude du milieu réactionnel résultant de la compétition entre la décomposition et l'hydratation de l' α -aminonitrile en milieu basique a été possible par des méthodes de dosage potentiométrique précises permettant de connaître indépendamment les concentrations en α -aminonitrile [X] et en cyanure [CN⁻] formé par décomposition (*cf* Partie Expérimentale). Dans la mesure où les réactions de dégradation ultérieure de l'aldéhyde formé par décomposition peuvent être négligées, il est alors possible de considérer que les concentrations en aldéhyde et cyanure sont égales (nous verrons ultérieurement que cette hypothèse n'est pas totalement justifiée, mais elle conduit à une approximation raisonnable).

Pour que l'importance de la réaction de décomposition devienne significative, nous avons effectué les mesures en milieu relativement dilué. Ainsi,



Nous appelons hydratation spontanée la réaction effectuée sans rajouter au milieu réactionnel d'autres catalyseurs que OH⁻. Dans le cas des α -aminonitriles secondaires, la très faible importance de cette décomposition et la complexité du système dues à la grande réactivité des aldéhydes nous avaient jusqu'à présent empêché d'obtenir des résultats cinétiques quantitatifs.

Ce processus est cependant important car les acides α -aminés naturels ont pour précurseurs des α -aminonitriles secondaires. De plus, une des hypothèses possibles quant à l'apparition d'acides aminés sur la terre primitive est leur formation à partir d'aldéhydes par l'intermédiaire d' α -aminonitriles.⁸

Ces raisons nous ont conduit à poursuivre l'étude cinétique de catalyseurs aldéhydiques soit provenant de la décomposition du substrat, soit rajoutés au milieu réactionnel.

elle n'atteint qu'environ 6% dans l'exemple représenté Fig. 1. ([X]₀ = 5.10^{-3} M et [OH⁻] = 0,095 N).

Contrairement au cas des α -aminonitriles tertiaires,⁷ la cinétique de disparition de l' α -aminopropionitrile est complexe et son analyse ne peut être effectuée sans approximations importantes. Nous avons cependant déterminé graphiquement la constante de vitesse instantanée d'hydratation k_1 , définie par la relation:

$$k_1 = -\frac{1}{[X]} \left(\frac{d[X]}{dt} + \frac{d\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \end{array} \text{C}=\text{O} \right]}{dt} \right)$$

Cette quantité k_1 , varie linéairement avec la concentration en acétaldéhyde $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \end{array} \text{C}=\text{O} \right]$ dans le milieu

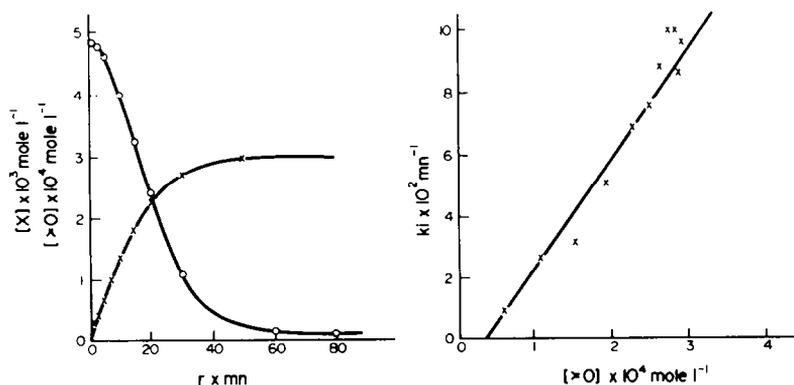


Fig. 1. Cinétique d'hydratation de l' α -aminopropionitrile $[X]_0 = 4.84 \cdot 10^{-3} \text{ M}$ pour $[\text{OH}^-] = 5.10^{-3} \text{ N}$ à 34°C . (a) Evolution des concentrations en α -aminopropionitrile $[X]$ et acétaldéhyde $[\text{>=O}]$. (b) Variation de la constante de vitesse k_i en fonction de la concentration en acétaldéhyde $[\text{>=O}]$.

(Fig. 1b). De façon très analogue à ce que nous avons montré pour l'hydratation de l' α -aminopropionitrile catalysée par l'acétone,^{7b} la valeur de la constante de vitesse d'hydratation catalytique par l'acétaldéhyde k_H peut être estimée en utilisant l'équation de vitesse suivante:

$$\begin{aligned} \frac{d[\text{amide}]}{dt} &= - \left(\frac{d[X]}{dt} + \frac{d[\text{>=O}]}{dt} \right) \\ &= k_H' [\text{OH}^-] [\text{>=O}] [X]. \end{aligned}$$

La constante de vitesse k_H' est de l'ordre de $3.10^3 \text{ mn}^{-1} \text{ mole}^{-2} \text{ l}^2$, donc considérablement plus élevée que celle observée pour l'hydratation spontanée de l' α -aminoisobutyronitrile ($k_H = 0.29 \text{ mn}^{-1} \text{ mole}^{-2} \text{ l}^2$).^{7a} Cet important accroissement de réactivité, de l'ordre de 10^4 , pour des substrats apparemment voisins, est liée à la différence de nature entre le catalyseur carbonyle aldéhydique ou cétonique, et de plus permet de rendre compte du comportement très différent⁹ des α -aminonitriles tertiaires et secondaires en milieu basique.

Dans le cas du processus spontané la vitesse d'hydratation est forcément limitée par la quantité d'acétaldéhyde issu de la décomposition, il vient naturellement à l'idée de rajouter ce composé au milieu réactionnel. Dans ces conditions la réaction d'hydratation est fortement accélérée. En effet, pour une concentration suffisante d'aldéhyde (environ 5.10^{-3} M et pour $[\text{OH}^-]$, 5.10^{-3} N), le temps d'induction disparaît, la cinétique devient du premier ordre par rapport à l' α -aminopropionitrile et peut être décrite par une loi de vitesse analogue à celle obtenue en présence d'acétone:^{7b}

$$-\frac{d[X]}{dt} = k_H' [\text{OH}^-] [\text{>=O}] [X]. \quad (1)$$

La valeur de la constante de vitesse k_H' ($4.2.10^3 \text{ min}^{-1} \text{ mole}^{-2} \text{ l}^2$) est cohérente avec la valeur déterminée précédemment bien que légèrement supérieure. Cette différence pouvant être liée à une

dégradation partielle du catalyseur plus importante dans le processus nettement plus lent d'hydratation spontanée.

L'hydratation de l' α -méthylaminopropionitrile en présence d'acétaldéhyde (Tableau 1) suit une loi cinétique analogue, c'est-à-dire du premier ordre par rapport à l'acétaldéhyde et OH^- avec une constante de vitesse extrêmement voisine.

En rajoutant au milieu réactionnel d'autres aldéhydes que l'acétaldéhyde, nous avons aussi constaté une activation de l'hydratation de l' α -aminopropionitrile. Les mesures cinétiques ont été effectuées de manière à limiter autant que possible l'importance des réactions secondaires. Les conditions

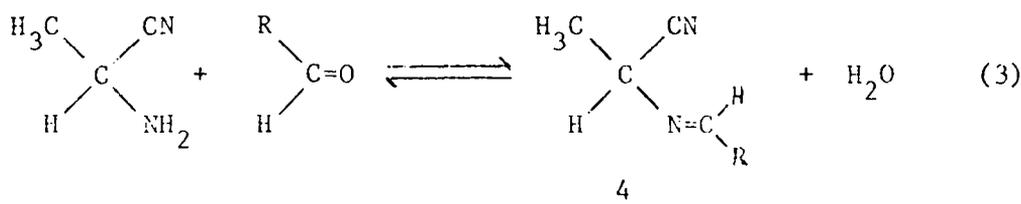
Tableau 1. Valeurs à 34° de la constante de vitesse initiale d'hydratation de l' α -méthyl aminopropionitrile k_0 et de la constante k_H' qui en est déduite selon la relation (1), en fonction du pH et de la concentration en acétaldéhyde. La valeur moyenne de k_H' est de $2.5.10^3 \text{ min}^{-1} \text{ mole}^{-2} \text{ l}^2$

$[X]_0$ mole l ⁻¹	pH	[aldéhyde] mole l ⁻¹	k_0 min ⁻¹	$k_H' \times 10^3$ min ⁻¹ mole ⁻² l ²
0.0990	9.70	0.100	$2.5 \cdot 10^{-2}$	2.5
0.0989	10.03	0.100	$4.6 \cdot 10^{-2}$	2.2
0.1005	10.48	0.100	$1.4 \cdot 10^{-1}$	2.4
0.0994	10.81	0.050	$1.73 \cdot 10^{-2}$	2.75

Tableau 2. Pourcentage d'imine 4 formée par addition de l' α -aminopropionitrile ($5.10^{-3} \text{ mole l}^{-1}$) sur un aldéhyde R-CHO dans le milieu réactionnel d'hydratation à 34°C

R	pH	% d'imine formée
CH_3	11.4	10
CH_2CH_3	11.4	11
$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$	11.4	11
	11.7	6
$(\text{CH}_3)_3\text{C}$	12.3	10

opératoires les plus satisfaisantes sont obtenues en réduisant les concentrations en α -aminopropionitrile, aldéhyde et OH^- . La dégradation de l'aldéhyde et la formation d'imidazolidinone-4⁷ sont alors généralement négligeables. Nous avons cependant constaté, en milieu faiblement basique, un ralentissement anormal de la vitesse d'hydratation et une diminution du rendement en amide, liés à l'apparition d'une réaction secondaire supplémentaire. En effet, la condensation de l'aldéhyde sur l' α -aminonitrile conduit à une imine **4** (Tableau 2) dont l'accumulation partielle dans le milieu réactionnel basique s'explique par la lenteur de la réaction inverse d'hydrolyse:



par exemple, l'imine formée à partir d'aldéhyde pivalique ($\text{R}=\text{tBu}$) disparaît dans le milieu réactionnel avec un temps de demi-vie de l'ordre de 4 h dans la potasse 5.10^{-3} N à 34° . Ce comportement anormal pour une imine aliphatique pourrait être expliqué par la présence du groupement nitrile qui réduit notablement la basicité du composé dont seule la forme protonée est hydrolysable. Le pK_A de l'ion

immonium $\text{CH}_3\text{CH}(\text{CN})-\overset{+}{\text{N}}=\text{C} \begin{array}{l} \text{R} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array}$ peut être estimé

à environ 2 ou 3; en effet l' α -aminopropionitrile a un pK_A voisin de 5^{7b} et le groupement imine est connu pour abaisser la basicité de l'amine correspondante par un facteur de l'ordre de 10^{-2} ou $10^{-3,10}$

Quel que soit l'aldéhyde catalyseur utilisé, nous avons constaté que l'hydratation de l' α -aminopropionitrile suivait la même loi cinétique du premier ordre par rapport à OH^- et au composé carbonyle. Les constantes de vitesse k'_H ont été calculées selon la relation (1) à partir des concentrations totales en composé carbonyle.

Pour comparer entre elles les efficacités des différents catalyseurs carbonyles, il est nécessaire de tenir compte de la présence en solution aqueuse de la forme hydratée $\text{RCH}(\text{OH})_2$ qui n'est pas réactive. La

constante de vitesse relative à l'aldéhyde non hydraté k''_H est obtenue en faisant intervenir la constante d'équilibre d'hydratation K :

$$k'' = k'_\text{H} (1 + K) \text{ avec } K = \frac{[\text{RCH}(\text{OH})_2]}{[\text{RCHO}]}$$

Les valeurs des constantes de vitesse k'_H et k''_H relatives aux différents catalyseurs sont rassemblées dans le Tableau 3.

La température a une influence assez faible sur la réaction d'hydratation catalytique de l' α -aminopropionitrile. La variation observée est due pour

l'essentiel à l'équilibre d'hydratation du composé carbonyle qui a déjà été étudié de ce point de vue:^{12,16} avec le formaldéhyde, par exemple, la valeur de la constante k'_H triple entre 5 et 34°C , tandis que dans la même gamme de température k''_H ne varie pas aux erreurs expérimentales près.

Les paramètres d'activation ont été obtenus à partir des constantes de vitesse k''_H : tant dans le cas de l'acétone, que de l'acétaldéhyde et du formaldéhyde, leurs valeurs sont assez inhabituelles: presque nulles pour l'enthalpie et par contre fortement négatives en ce qui concerne l'entropie (Tableau 3).

DISCUSSION

Le mécanisme indiqué en introduction implique que la vitesse d'hydratation de l' α -aminopropionitrile en présence de composés carbonyles est déterminée par la combinaison de deux étapes successives. La constante de vitesse correspondante k''_H est donc liée à deux facteurs indépendants relatifs pour l'un à la stabilité de l'aminoalcoolate et pour l'autre à la cinétique d'hydratation de la fonction nitrile de ce composé intermédiaire.

Les valeurs observées pour les paramètres d'activation peuvent alors être analysées comme

Tableau 3. Constantes de vitesse et paramètres d'activation de l'hydratation de l' α -aminopropionitrile à 34°C et relatives à différents catalyseurs carbonyles

	k'_H $\text{mn}^{-1} \text{ mole}^{-2} \text{ l}^2$	K	k''_H $\text{mn}^{-1} \text{ mole}^{-2} \text{ l}^2$	ΔH^\ddagger kcal mole^{-1}	ΔS^\ddagger $\text{cal mole}^{-1} \text{ } ^\circ\text{K}^{-1}$
HCHO	$1.7.10^4$	2.10^{3a}	$3.4.10^7$	-0.5	-34
CH_3CHO	$4.2.10^3$	0.809^b	$7.6.10^3$	1	-45
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHO}$	$3.4.10^3$	0.71^c	$5.8.10^3$		
$(\text{CH}_3)_2\text{CHCHO}$	$3.2.10^3$	0.43^c	$4.6.10^3$		
$(\text{CH}_3)_3\text{CHO}$	$6.6.10^2$	0.24^d	$8.2.10^2$		
$(\text{CH}_3)_2\text{CO}$	3.6^e	$1.39.10^{3h}$	3.6	2.9^e	-55^e

^aRéf. 11

^bRéf. 12

^cRéf. 13

^dRéf. 14

^eRéf. 7a

^fRéf. 15

résultant de l'addition des paramètres thermodynamiques ou d'activation de ces étapes successives: on peut en particulier considérer que la valeur pratiquement nulle de ΔH^\ddagger résulte de deux composantes de signes opposés.

La stabilité des aminoalcools a été étudiée dans le cas de quelques aldéhydes^{17,18} seulement, et en particulier du formaldéhyde qui conduit aux dérivés relativement les plus stables. Les résultats de Sander et Jencks¹⁸ suggèrent cependant que la stabilité d'un composé résultant de l'addition d'un nucléophile sur un composé carbonyle peut être décrite par deux paramètres indépendants, caractéristiques respectivement du nucléophile et du composé carbonyle.

On peut donc en première analyse prévoir pour différents composés carbonyles une variation linéaire entre $\log K_{aa}$ (K_{aa} étant la constante d'équilibre de formation de l' aminoalcool) et par exemple $\log K$ (K étant la constante d'équilibre d'hydratation du composé carbonyle) paramètre bien connu pour un grand nombre de composés carbonyles. Dans le cas du formaldéhyde une analyse plus fine montre cependant un accroissement supplémentaire de stabilité des composés résultant de l'addition d'amines par rapport à ceux obtenus à partir de nucléophiles soufrés ou oxygénés.¹⁸

La corrélation entre $\log k_H''$ et $\log K$ (Fig. 2), effectivement linéaire avec une pente égale à 1,13, c'est-à-dire très proche de l'unité, semble montrer que la constante de vitesse d'hydratation k_H'' est principalement déterminée par la stabilité de l' aminoalcool intermédiaire. De plus, l'absence évidente de corrélation entre $\log k_H'$ et $\log K$ confirme la non réactivité de la forme hydratée $RCH(OH)_2$.

Les travaux effectués sur l'hydratation des composés carbonyles^{11,14} ont montré que les valeurs des constantes d'équilibre K peuvent être reliées aux coefficients σ^* de Taft,¹⁹ mais aussi que la corrélation n'est possible que pour chaque type de dérivés: d'une part, les cétones et d'autre part, les aldéhydes à l'exception du formaldéhyde. La relation (2)

$$\log K = \rho^* \Sigma \sigma^* + B\Delta + C \quad (2)$$

a été introduite pour remédier à cet écart; elle fait intervenir le nombre Δ de proton aldéhydique du

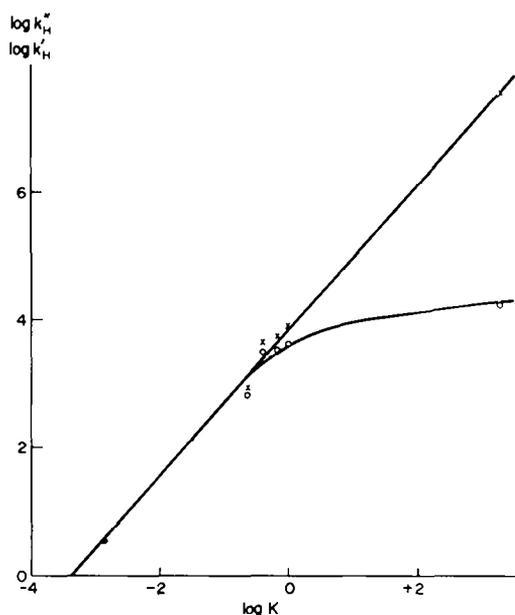
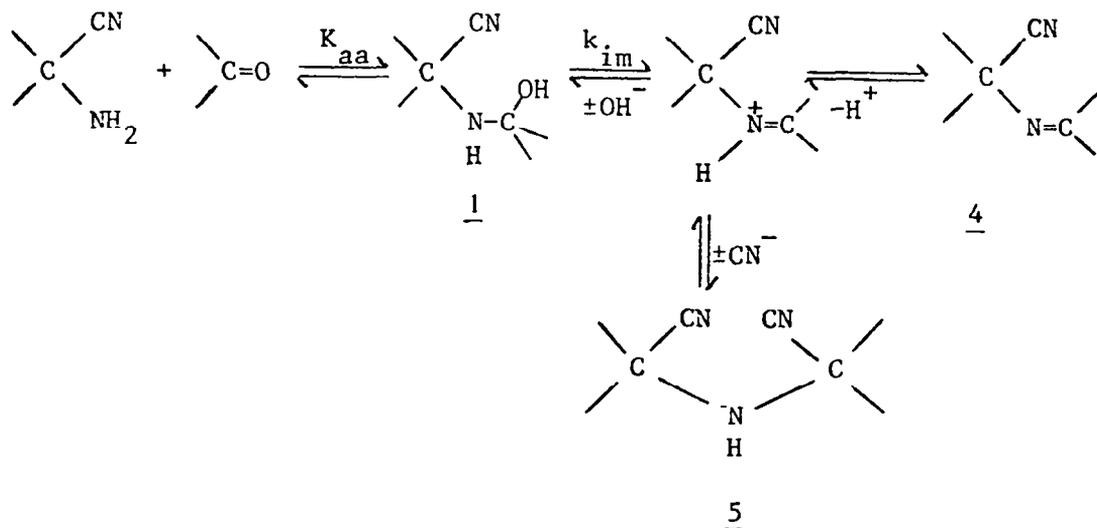


Fig. 2. Variations de $\log k_H'(\circ)$ et de $\log k_H''(x)$ en fonction de $\log K$.

composé carbonyle. B et C sont des constantes.¹⁴ Le terme $B\Delta$ rend compte d'une destabilisation relative supplémentaire du carbone réactif hybridé à l'état sp^3 par rapport à l'état sp^2 si un groupement alcoyle lui est lié. Ce type de corrélation est donc caractéristique du changement d'état d'hybridation du carbone réactif.

Sur la base de cette dernière conclusion et de l'observation de variation très analogues entre k_H'' et K il semble clair que l'hydratation catalytique d'un α -aminonitrile donné est principalement fixée par la stabilité de l' aminoalcool intermédiaire.

Cette condensation entre les α -aminonitriles et les composés carbonyles qui constitue également la première étape de la formation des α -aminodinitriles 5 selon un processus discuté par ailleurs,²⁰ relève dans sa première partie des nombreux travaux effectués sur la formation des imines.



A des pH supérieurs à 9 ou 10, selon la basicité de l'amine utilisée, la vitesse de formation de l'imine est indépendante du pH du milieu réactionnel.¹⁷ Ce comportement a été interprété par l'élimination de OH⁻ à partir de l'aminoalcool obtenu dans un prééquilibre rapide et conduisant directement à l'ion immonium.

Lors de l'hydratation de l' α -aminopropionitrile l'imine **4** a été effectivement observée comme produit secondaire apparaissant en quantité d'autant plus importante que le milieu réactionnel est moins basique.

La proportion d'imine **4** formée dans la réaction compétitive à l'hydratation de l' α -aminonitrile doit alors obéir à la relation (3), ce qui permet d'estimer sa constante de vitesse de formation $k_{im}K_{a,i}$ à partir des résultats indiqués dans le Tableau 2. La relation (3) est obtenue d'après le rapport des vitesses de formation de

l'imine et de l'amide $d \frac{[imine]}{dt} = k_{im}[1] = k_{im}K_{a,i}$

$[RCHO][X]$, et $d \frac{[amide]}{dt} = k'_H[OH^-][RCHO][X]$.

Dans le cas de l'isobutyraldéhyde

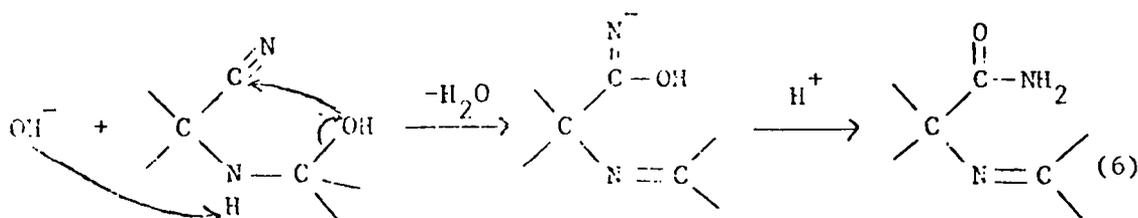
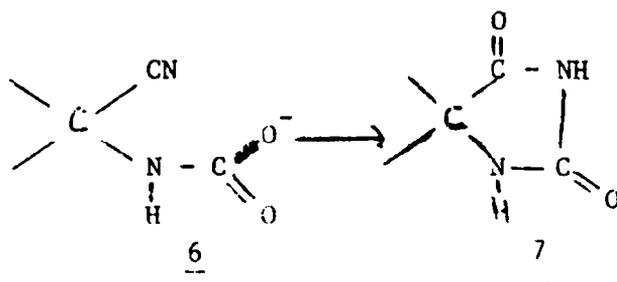
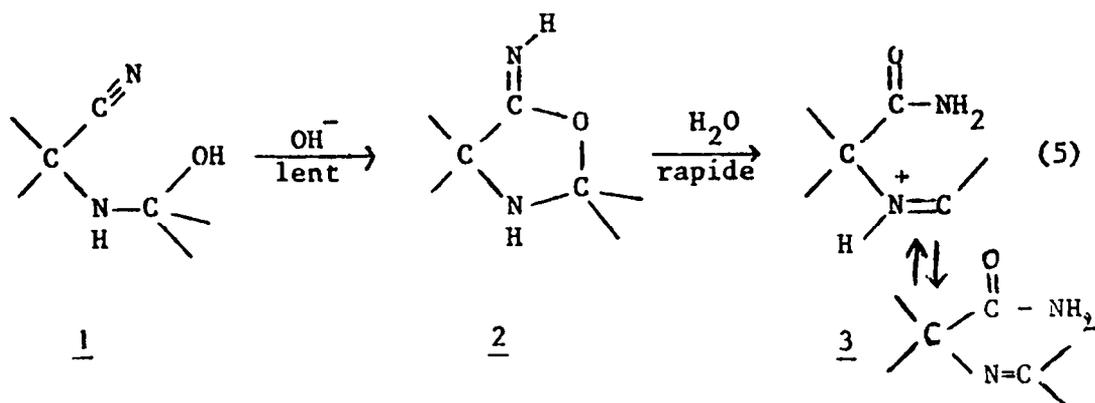
$$\frac{[imine]}{[amide]} = \frac{k_{im}K}{k'_H[OH^-]} \quad (3)$$

par exemple on trouve $k_{im}K_{a,i} = 4.10^{-2} s^{-1} M^{-1}$, valeur qui peut être rapprochée de la vitesse de formation de l'imine obtenue par action de l'isobutyraldéhyde sur la trifluoroéthylamine ($k_{im}K_{a,i} = 4.9.10^{-3} s^{-1} M^{-1}$)¹⁷ amine de pK voisin de celui de l' α -aminopropionitrile.

L'intervention catalytique de OH⁻ au cours de l'hydratation de l' α -aminonitrile se situe en conséquence lors de la transformation de l'aminoalcool **1**, obtenu dans un prééquilibre rapide, en α -aminoamide (éqn 5).

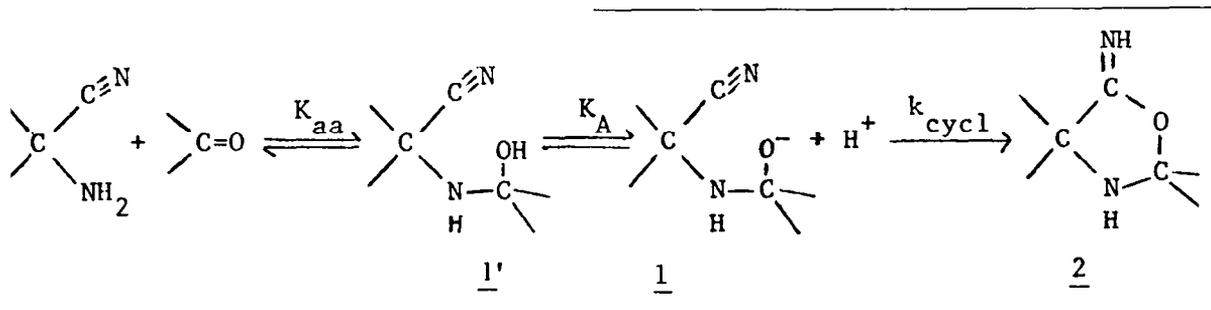
Etant donné les réactivités voisines de l' α -aminopropionitrile (Tableau 3) et de son homologue N-méthylé (Tableau 1) en présence d'acétaldéhyde, on peut déjà conclure que le proton de l'amine n'est arraché ni lors de la cyclisation, ni dans le réarrangement extrêmement rapide imino-5 oxazolidine **2**, α -alkylidène aminopropionamide **3**. Ceci constitue d'ailleurs, comme nous le verrons dans un prochain travail,²¹ une différence essentielle avec le processus relativement voisin de cyclisation du carbamate de l' α -aminonitrile **6**, intermédiaire relativement stable de la transformation de l' α -aminonitrile en hydantoïne **7**.

Il est donc possible lors de l'hydratation intramoléculaire du nitrile d'éliminer tout processus concerté qui, en évitant le passage par l'intermédiaire cyclique **2**, permettrait de transférer directement l'hydroxyle de l'aminoalcool sur le groupe nitrile (éqn 6).



L'ensemble de ces différentes constatations, ainsi que l'absence de catalyse basique générale (la concentration en tampon phosphate est sans influence sur la cinétique d'hydratation de l' α -aminopropionitrile à pH, force ionique et concentration en formaldéhyde constants) nous conduit à proposer le passage par l'aminoalcoolate suivi de sa cyclisation (éqn 7), bien

approximativement une fonction linéaire du pK_A de l'amine utilisée. L'influence limitée de l'encombrement stérique des substituants R des amines $R-CH_2-NH_2$ utilisées par HINE permet en première approximation dans l'expression donnée par HINE $\log K_{aa}$ = $p(pK_A + \frac{s}{p}Es) + B$ de négliger le terme $\frac{s}{p}Es$



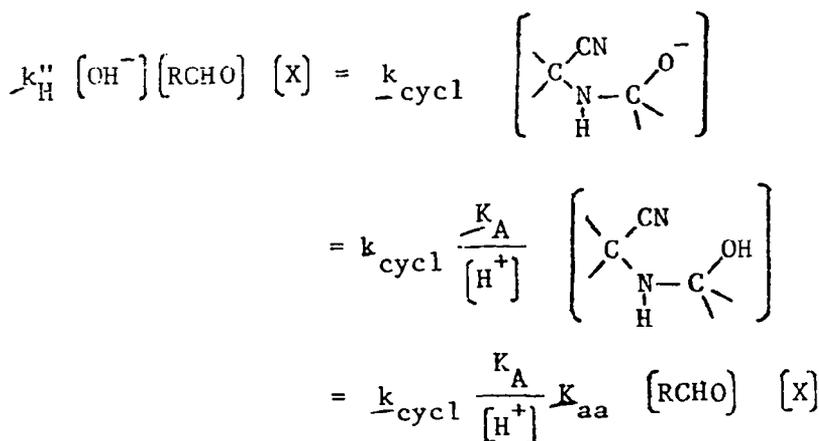
que la formation de l'aminoalcoolate soit thermodynamiquement défavorisée étant donné le pK_A de l'aminoalcool de l'ordre de 14. Une valeur de 14.89 est donnée pour $(CH_3)_2NCH_2OH$ ²² d'après une corrélation entre le pK_A des alcools et les coefficients σ^* :²³ on peut en déduire une valeur de 14.1 pour l'aminoalcool formé à partir d' α -aminopropionitrile et de formaldéhyde et de 14.6 à partir d'isobutyraldéhyde, en se basant sur l'hypothèse de Sander et Jencks selon laquelle $\Delta pK_{\text{aminoalcool}} = 0.13 \Delta pK_{\text{amine}}$.¹⁸

L'ordre de grandeur de la constante de vitesse de la cyclisation peut être estimée de la façon suivante:

caractéristique de l'encombrement stérique de R. Dans ces conditions, en prenant pour pK_A de l' α -aminopropionitrile une valeur de 5,^{7b} la constante de stabilité de l'aminoalcool correspondant serait voisine de $0.2 M^{-1}$, et donc d'après la relation (4):

$$k_{\text{cycl}} \approx 4.6 \cdot 10^3 \times \frac{10^{-14}}{10^{-14.6} \times 0.2} \\ \approx 10^5 \text{ min}^{-1} \approx 1.5 \cdot 10^3 \text{ s}^{-1}$$

Cette valeur ne constitue qu'un ordre de grandeur de la constante de vitesse de cyclisation de l'amino-



$$\text{et donc } k_{\text{cycl}} = k''_{-H} \frac{[OH^-][H^+]}{K_A K_{aa}} = k''_{-H} \frac{K_e}{K_A K_{aa}} \quad (4)$$

La constante d'équilibre K_{aa} de l'aminoalcool résultant de la condensation de l'isobutyraldéhyde et de l' α -aminopropionitrile peut être évaluée à partir des travaux de Hine concernant la stabilité d'aminoalcools dérivant d'amines à substituants polaires.¹⁷ Il a en effet montré que la stabilité de l'aminoalcool était

alcoolate, mais elle peut être comparée à la constante de vitesse d'attaque intermoléculaire de OH^- sur un nitrile aliphatique comme le propionitrile dont la valeur généralement admise est de $7.10 \cdot 10^{-6} \text{ s}^{-1} \text{ mole}^{-1}$ à $34^\circ C$.^{24,9b} L'énorme accroissement de réactivité observé est donc lié au positionnement privilégié de

Tableau 4. Valeurs des constantes de vitesse d'hydratation k_H'' (en $\text{mn}^{-1} \text{mole}^{-2} \text{l}^2$) de différents α -aminonitriles $R_1R_2C(\text{CN})\text{NH}_2$ en présence d'acétone ou d'acétaldéhyde et à 34°C. Les valeurs données entre parenthèse sont les valeurs relatives des constantes k_H'' par rapport à l' α -aminopropionitrile pris comme référence

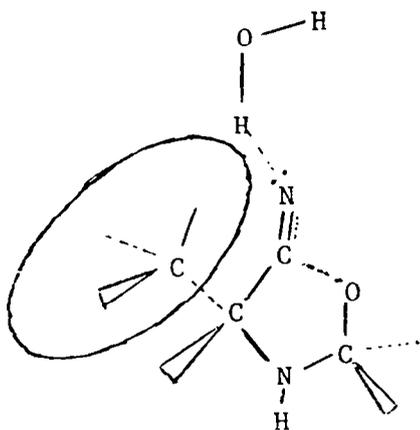
Catalyseur \ α -aminonitrile	$R_1=R_2=\text{CH}_3$	$R_1=\text{H}$ $R_2=\text{CH}_3$	$R_1=\text{H}$ $R_2=\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2$	$R_1=\text{H}$ $R_2=(\text{CH}_3)_3\text{C}$
	$(\text{CH}_3)_2\text{CO}$	0,29 (0,08)	3,6 (1,00)	2,2 (0,61)
CH_3CHO		$7,6 \times 10^3$ (1,00)		$1,8 \times 10^2$ (0,024)

Réf. 7

l'alcoolate qui permet une attaque extrêmement facile du groupe nitrile.

La vitesse d'hydratation de l' α -aminopropionitrile étant pour une grande part limitée par la stabilité de l'aminoalcool intermédiaire il apparaît donc que la vitesse de cyclisation doit être relativement indépendante du catalyseur carbonyle utilisé.

Les constantes de vitesse d'hydratation k_H'' d'une série d' α -aminonitrile $R_1R_2C(\text{CN})\text{NH}_2$ en présence d'acétone comme catalyseur (Tableau 4) varient de façon parallèle aux constantes de vitesse données par Angelescu et Zavoianu²⁵ pour l'hydratation d'une série de phényl acétonitriles $R_1R_2C(\text{CN})\text{C}_6\text{H}_5$. Les valeurs relatives des constantes de vitesse par rapport au phényl propionitrile ($R_1=\text{H}$, $R_2=\text{CH}_3$) pris comme référence sont 0,22 ($R_1=R_2=\text{CH}_3$) 0,59 ($R_1=\text{H}$, $R_2=\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$) 0,041 ($R_1=\text{H}$, $R_2=(\text{CH}_3)_2\text{CH}$). Il apparaît alors que l'influence des substituants R_1 et R_2 sur l'attaque intermoléculaire de OH^- ou sur l'attaque intramoléculaire de l'alcoolate doit pouvoir être discutée de manière analogue dans les deux cas. Le paramètre essentiel au niveau des quelques α -aminonitriles étudiés est donc l'encombrement stérique destabilisant de groupements alcoyles qui diminuent la solvation du site réactionnel à l'état de transition.



Il est remarquable de constater que l'effet des substituants R_1 et R_2 n'est pas modifié par un changement de catalyseur carbonyle. Ainsi lorsqu'on substitue le groupement méthyle de l' α -aminopropionitrile par un groupement *t*-butyle, le rapport des constantes de vitesse ($k_H''(k_H''_{\text{Me}})/(k_H''_{\text{Me}})$) est pratiquement constant et égal à 1/45 environ, que le catalyseur utilisé soit l'acétaldéhyde ou l'acétone.

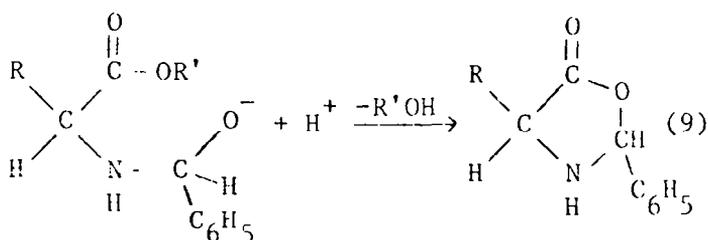
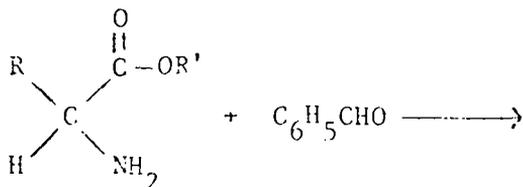
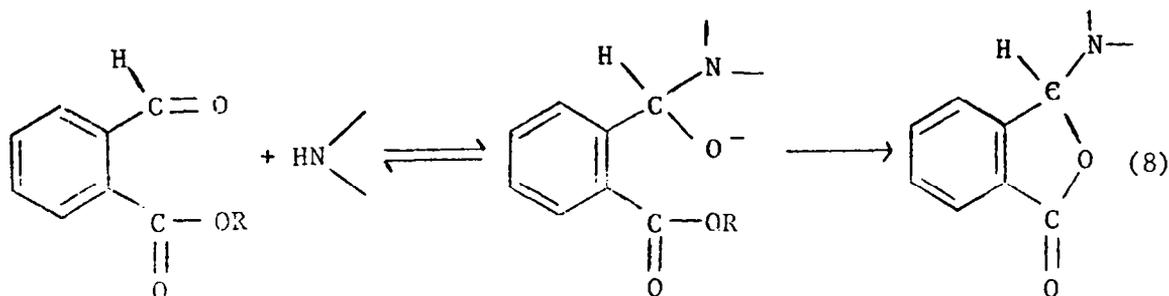
Edward²⁶ dans un travail sur la réaction de Bucherer Berg et en se basant sur la stéréochimie de l'hydantoïne obtenue par action de l' α -aminonitrile dérivé de la *t*-butyl cyclohexanone sur le CO_2 décrit aussi une gêne stérique très importante lors de la cyclisation du carbamate 6. Mais cet auteur indique aussi que l'effet stérique diminue de manière importante pour des groupes plus nucléophiles que le carbamate obtenu à partir de COS et de CS_2 et conclut alors que la position de l'état de transition est fonction de la force du nucléophile qui attaque le groupement nitrile.

On peut déduire plusieurs conclusions de ces diverses constatations. Ainsi les pouvoirs nucléophiles de l'alcoolate et de OH^- sont relativement voisins et peuvent être discutés en termes identiques: les états de transition de la cyclisation intramoléculaire ou de l'attaque de OH^- sont relativement voisins. De plus, l'énorme accroissement de réactivité observé lors de l'hydratation des α -aminonitriles réside donc dans le positionnement privilégié du nucléophile par rapport au groupe nitrile à l'état de base de la cyclisation, c'est-à-dire au niveau de l'amino-alcoolate; pour un α -aminonitrile donné la variation de réactivité observée selon le catalyseur carbonyle est alors principalement liée à la concentration en aminoalcoolate dans le milieu réactionnel.

Les résultats exposés ici entrent dans le cadre général de l'étude de la catalyse intramoléculaire pour laquelle les activations observées sont souvent bien supérieures à ce que l'on pourrait attendre du simple rapprochement des réactifs et qui apparaît alors comme un modèle nécessaire pour comprendre le mécanisme de la catalyse enzymatique.²⁷ Le phénomène de catalyse intramoléculaire que nous avons observé pour l'hydratation des α -aminonitriles paraît être un processus catalytique assez général qui intervient en particulier pour l'hydrolyse d'esters. Ainsi, pour l'hydrolyse de l'ortho formyl benzoate de méthyle catalysée par la morpholine,²⁸ Bender indique une exaltation de réactivité de $3 \cdot 10^5$ par rapport à l'isomère para (eqn 8)

De même une réaction très voisine a été observée lors de l'hydrolyse de para nitrophényl esters d'acides α -aminés catalysée par le benzaldéhyde²⁹ (eqn 9).

De plus, les résultats que nous venons d'exposer concernant l'hydratation catalytique des α -aminonitriles peuvent apporter des éléments intéressants à propos des processus de synthèse prébiotique des acides α -aminés. Les α -aminonitriles ont en effet été proposés comme intermédiaires essentiels de cette synthèse à la suite des expériences initiales de Miller démontrant à partir de mélanges gazeux (CH_4 , NH_3 , H_2O , H_2) la formation



d'aldéhydes et d'acide cyanhydrique.⁸ De plus, des travaux proposant une intervention possible lors de l'évolution chimique du méthylène amino-acétonitrile³⁰ peuvent conduire à penser qu'un processus d'hydratation autocatalytique des α -aminonitriles a pu permettre de franchir dans des conditions extrêmement douces la première étape de l'hydrolyse des α -aminonitriles et ce justement à cause de la relative instabilité de ces composés en solution aqueuse, à l'équilibre avec les aldéhydes précurseurs.

PARTIE EXPERIMENTALE

Nous avons utilisé pour effectuer les dosages potentiométriques du cyanure un ensemble de titration automatique Mettler, pour les dosages polarographiques du formaldéhyde un appareil Tacussel et pour les cinétiques UV et les spectres de RMN des spectromètres Aminco DW2 d'une part et Varian T 60 et HA 100 d'autre part.

L' α -aminopropionitrile est préparé à partir d'acétaldéhyde (13,2 g) rajouté à une solution de cyanure de potassium (19,5 g) et de chlorure d'ammonium (16,1 g) dissous dans un excès ammoniacal 10N (150 ml). Le produit brut est obtenu après extraction continue à l'éther (3 h), puis évaporation sous vide du solvant, avec un rendement de 55%. L' α -aminopropionitrile, instable, est conservé sous forme de sel, chlorhydrate ou mieux nitrate. Le chlorhydrate est obtenu en rajoutant le produit brut dilué dans l'éthanol à un léger excès d'une solution concentrée d'HCl anhydre dans l'éthanol absolu, puis précipité par l'éther; il est recristallisé dans le propanol-2 éther. Le nitrate est préparé de manière analogue à partir d'une solution d'acide nitrique concentré ($d = 1,38$) dans l'éthanol $F = 118^\circ$. La pureté des sels d' α -aminopropionitrile est contrôlée par dosage avec de la soude diluée (0,1N)

Les composés dérivant des aldéhydes pivalique et phénylacétique sont obtenus et conservés de manière analogue.

L' α -néopentylidène aminopropionitrile est préparé à partir d' α -aminopropionitrile (2 g) et d'aldéhyde pivalique (2,5 g) en solution dans le chloroforme (10 ml) et séché par Na_2SO_4 anhydre. On laisse le milieu réactionnel 2 h à température ambiante, le produit brut obtenu après avoir chassé le solvant est distillé sous vide $E_{b_{20}} = 63-64^\circ$.

Les solutions aqueuses d'aldéhydes acétique, propionique, isobutyrique et pivalique sont préparées par pesée à partir des produits commerciaux éventuellement redistillés. Dans le cas du formaldéhyde, elles sont obtenues en dépolymérisant à chaud (60°) le polyoxyméthylène en suspension dans l'eau et à pH 8.

Cinétiques de décomposition de l' α -aminonitrile

On suit la réaction en dosant par retour le cyanure formé en présence d'un excès de nitrate d'argent et dans des prélèvements portés en milieu acide. Dans un exemple typique, le nitrate d' α -aminopropionitrile (0,0676 g) est dissous dans 100 ml d'une solution de potasse (0,1N) préalablement thermostatée à $34,0 \pm 0,1^\circ\text{C}$; des prélèvements (10 ml) sont effectués au cours de la cinétique et rajoutés à une solution (2 ml) d'acide nitrique (0,55N) et de nitrate d'argent ($5,10 \cdot 10^{-2}\text{N}$) pour bloquer la réaction; le dosage potentiométrique de l'excès d' Ag^+ par une solution de chlorure de sodium (10^{-3}N) permet de connaître la concentration en cyanure dans la solution initiale.

Cinétiques d'hydratation de l' α -aminopropionitrile

La cinétique est effectuée de manière analogue, mais les prélèvements sont placés dans un excès d'acide acétique et de nitrate d'argent; l' α -aminonitrile restant est alors décomposé par chauffage au bain-marie 1 h à 90° , le nitrate d'argent en excès est dosé par une solution de $\text{NaCl } 10^{-2}\text{N}$. La

concentration en α -aminonitrile est déterminée d'après la concentration en cyanure ainsi obtenue et en retranchant éventuellement la concentration de cyanure déterminée ci-dessus.

Cinétique par UV

Cette méthode a été utilisée dans le cas où le catalyseur est le formaldéhyde. La cinétique est suivie dans le milieu réactionnel même en prenant le spectre entre 210 et 310 nm à des intervalles de temps réguliers. On peut ainsi suivre l'apparition de l' α -aminoamide qui a une bande d'absorption au-dessus de 250 nm. Le milieu réactionnel est obtenu en dissolvant le chlorhydrate d' α -aminopropionitrile ($5 \cdot 10^{-3}$ mole) dans des solutions de potasse (entre 10^{-2} et $2 \cdot 10^{-1}$ N) ou dans un tampon phosphate (de pH compris entre 9,5 et 11) à force ionique constante (0,2 N) et en présence de formaldéhyde (entre $2,5 \cdot 10^{-3}$ et $2 \cdot 10^{-2}$ M).

Conditions opératoires des cinétiques effectuées en présence d'aldéhyde

Les mesures cinétiques ont été effectuées dans les conditions suivantes:

acétaldéhyde $2,5 \cdot 10^{-3}$ M – $2 \cdot 10^{-2}$ M, et $[\text{OH}^-] = 5 \cdot 10^{-3}$ N – $2 \cdot 10^{-2}$ N;

pivaldéhyde $5 \cdot 10^{-3}$ M – $1,5 \cdot 10^{-2}$ M et $[\text{OH}^-] = 4,5 \cdot 10^{-2}$ N; propionaldéhyde: $2,5 \cdot 10^{-3}$ M – $1,5 \cdot 10^{-2}$ M et $[\text{OH}^-] = 5 \cdot 10^{-3}$ N;

isobutyraldéhyde: $2,5 \cdot 10^{-3}$ M – $1,5 \cdot 10^{-2}$ M et $[\text{OH}^-] = 5 \cdot 10^{-3}$ N.

Dans le cas de l'isobutyraldéhyde et du propionaldéhyde les réactions d'aldolisation et de crotonisation ont, respectivement une importance non négligeable. Les cinétiques ont été effectuées instantanément après la préparation des solutions; la détermination des constantes k'_1 est effectuée par extrapolation à dilution infinie car la variation de k_{exp} n'est pas linéaire en fonction de la concentration en aldéhyde du fait de la rapidité de ces dégradations.

De plus, nous avons vérifié dans tous les cas, qu'il n'y avait pas de formation significative d'imidazolidinone-4 en RMN après neutralisation et concentration sous vide du milieu réactionnel.

Dans le cas du formaldéhyde nous avons vérifié par polarographie que sa concentration n'était pas perturbée en cours de réaction ($E_{1,2} = -1,66$ V par rapport à l'électrode au calomel saturée, électrolyte KCl 0,1 N).

BIBLIOGRAPHIE

¹A. E. Remich, *Electronic Interpretation of Organic Chemistry*, 2ème Edn, p. 424. Wiley, New York (1959).
²K. B. Wiberg, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 3961 (1963); **77**, 2519 (1955).

³C. Zervos et E. H. Cordes, *Ibid.* **90**, 6892 (1968).
⁴R. Breslow, R. Fairweather et J. Keana, *Ibid.* **89**, 2135 (1967); P. F. D. Barnard, *J. Chem. Soc. A* 2140 (1969); D. Pinnel, G. B. Wright et R. B. Jordan, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 6104 (1972); M. A. Bennet et T. Yoshida, *Ibid.* **95**, 3030 (1973).
⁵D. A. Buckingham, F. R. Keene et A. M. Sargeson, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 5649 (1973).
⁶D. A. Buckingham, P. Morris, A. M. Sargeson et A. Zannella, *Inorg. Chem.* **16**, 1910 (1977).
⁷R. Pascal, J. Taillades et A. Commeyras, (a) *Bull. Soc. Chim. Fr.* II 177 (1978); (b) *Tetrahedron* **34**, 2275 (1978).
⁸S. L. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **77**, 2351 (1955); *Biochim. Biophys. Acta* **23**, 480 (1957).
⁹(a) J. Taillades et A. Commeyras, *Tetrahedron* **30**, 127 (1974); (b) M. Bejaud, L. Mion, J. Taillades et A. Commeyras, *Ibid.* **31**, 403 (1975).
¹⁰W. P. Jencks, *Catalysis in Chemistry and Enzymology* p. 73. McGraw-Hill, New York (1969).
¹¹R. P. Bell, *Adv. Phys. Org. Chem.* **4**, 1 (1966).
¹²J. L. Kurz, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 3524 (1967).
¹³L. C. Gruen et P. T. McTigue, *J. Chem. Soc.* 5217 (1963).
¹⁴P. Greenzaid, Z. Luz et D. Samuel, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 749 (1967).
¹⁵J. Hine et R. W. Redding, *J. Org. Chem.* **35**, 2769 (1970).
¹⁶H. G. Schecker et G. Schulz, *Z. Phys. Chem.* **65**, 221 (1969).
¹⁷J. Hine et F. A. Via, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 190 (1972).
¹⁸E. G. Sander et W. P. Jencks, *Ibid.* **90**, 6154 (1968).
¹⁹R. W. Taft, Jr., *Steric Effects in Organic Chemistry* (Edited by M. S. Newman). Wiley, New York, 1956.
²⁰M. Bejaud, L. Mion et A. Commeyras, *Tetrahedron Lett.* 2985 (1975).
²¹A. Rousset, M. Lasperas, J. Taillades et A. Commeyras, Travaux non publiés.
²²J. Hine et N. W. Flachskam, *J. Org. Chem.* **42**, 1979 (1977).
²³J. Hine et C. D. Fischer, *J. Am. Chem. Soc.* **97**, 6513 (1975).
²⁴D. A. Buckingham, A. M. Sargeson et A. Zannella, *Ibid.* **94**, 8246 (1972).
²⁵E. Angelescu, G. Vasiliu et S. Radvan, *Bull. Soc. Sci. Acad. Roum.* **22**, 411 (1940); E. Angelescu, G. Vasiliu, D. Zavoianu et F. Nan, *Studi. Cenetari de chimie Acad. R.P.R.* **9**, 459 (1961).
²⁶J. T. Edward et C. Jitrangri, *Can. J. Chem.* **53**, 3339 (1975).
²⁷A. J. Kirby et A. R. Fersht, *Progress in Bioorganic Chemistry*, Vol. 1, p. 2. Wiley, New York (1971).
²⁸M. L. Bender, J. A. Reinstein, M. S. Silver et R. Mikulak, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 4545 (1965).
²⁹B. Capon et R. Capon, *Chem. Commun.* 502 (1965); R. W. Hay et L. Main, *Aust. J. Chem.* **21**, 155 (1968).
³⁰A. S. U. Choughuley, A. S. Subbaraman et Z. A. Kazi, *Indian. J. Biochem. Biophys.* **9**, 144 (1972); A. S. Subbaraman, Z. A. Kazi, A. S. U. Choughuley et M. S. Chadha, *Origins of Life* **6**, 537 (1975).