

CONTRIBUTIONS A L'ETUDE DES ORGANOMAGNESIENS DANS LA TRIETHYLAMINE

VI. COMPLEMENTS SUR LES REACTIONS DES CETONES ET DES NITRILES. ESSAIS D'ALCOYLATION. MELANGE DE SOLVANTS.

Par J.-R. RABESIAKA* et R.-M.-A. RABESIAKA**
avec la collaboration technique
de M. RAVELOARISON Philippe et M. RALAIMANGA Gilbert.

Service de Chimie I
EES Sciences, BP 906, Antananarivo

Résumé :

L'influence du solvant est primordiale en chimie des organomagnésiens. L'utilisation de solvant, plus basique que l'éther éthylique, a pour effet d'orienter les réactions classiques vers d'autres voies. Les applications de ces réactions en synthèses organiques ont été étudiées.

Summary :

The effect of the solvent is of primary importance in organomagnesian chemistry. The use of a solvent, which is more basic than diethyl ether, results in directing the standard reactions towards other courses. Studies have been made on the applications of those reactions in organic syntheses.

Ce travail a pour objet d'approfondir les études faites sur les organomagnésiens dans la triéthylamine utilisée comme solvant. Deux réactions fondamentales seront considérées : l'action des organomagnésiens sur les cétones et sur les nitriles.

Pour les cétones, diverses catégories de produits ont été utilisées : des cétones aliphatiques, cycliques et aromatiques. Nous avons étudié l'orientation de la réaction suivant la nature de la cétone utilisée et nous avons commencé l'alcoylation des énolates de magnésium obtenus.

Pour les nitriles, nous avons utilisé des nitriles aliphatiques et aromatiques et nous avons également commencé à alcoyler les cétène-iminates obtenus. Nous allons diviser ce travail en cinq chapitres.

* Professeur titulaire.

** Assistante.

- I. Dans le premier chapitre, nous allons étudier les réactions de diverses cétones sur l'organomagnésien en milieu triéthylamine.
- II. Dans le deuxième chapitre, les réactions de divers nitriles sur l'organomagnésien en milieu triéthylamine.
- III. Dans le troisième chapitre, les essais d'alcoylations sur les énolates formés.
- IV. Dans le quatrième chapitre, les essais d'alcoylations sur les cétène-iminates formés.
- V. La déprotonation des nitriles par les organomagnésiens dans divers solvants ou dans des mélanges de solvants basiques et alcoylations de cétène-iminates obtenus.

CHAPITRE PREMIER

ACTION DES ORGANOMAGNESIENS DANS LA TRIETHYLAMINE SUR LES CETONES

Dans les solvants basiques comme la triéthylamine, les organo-magnésiens donnent avec les cétones des réactions d'addition et d'énolisation.

Les cétones simples réagissent sur les magnésiens par addition, réduction et énolisation; les divers facteurs: nature du magnésien (R_2Mg ou $RMgX$), température du milieu réactionnel, nature du solvant, auront une grande influence sur l'orientation de la réaction.

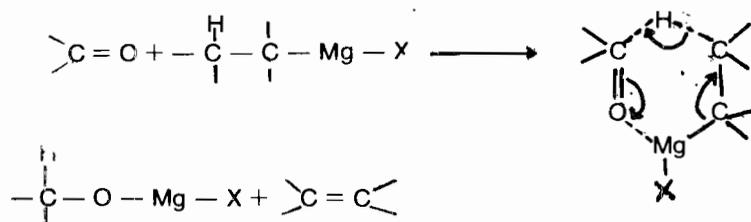
a. Dans l'éther (1), une température basse, une grande concentration et l'addition directe de la cétone au magnésien mixte favorisent l'addition. Les magnésiens symétriques (R_2Mg), moins associés que les magnésiens mixtes ($RMgX$), s'additionnent à un degré moindre.

Dans les solvants plus basiques comme les amines tertiaires (2), $PhNMe_2$, pyridine, triéthylamine, les résultats ont été les suivants: les magnésiens méthylés, mixtes ou symétriques donnent surtout l'addition; les magnésiens isopropyliques ne donnent pas, par contre, d'addition.

Un solvant encore plus basique, le HMPT, a conduit aux conclusions suivantes: les magnésiens peu encombrés donnent l'addition, plus l'énolisation sans réduction (3).

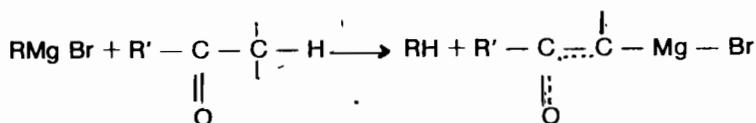
b. La réduction est observée avec les magnésiens porteurs d'un hydrogène en β du métal. Ce magnésien est transformé en oléfine et la cétone en alcool secondaire.

Le mécanisme cyclique de Whitmore: cis élimination bi-moléculaire de MgX et H a été confirmé expérimentalement par J.-F. FAUVARQUE (4):



Les effets de solvants jouent un rôle important dans ces réductions.

c. Enolisation. De nombreuses cétones possédant un hydrogène en α du carbonyle ont pu être énolisées dans les solvants basiques suivant la réaction:



Le caractère déprotonant d'un magnésien augmente avec la basicité du solvant (5, 6). En passant de l'éther à la N, N-diéthylaniline et ensuite à la triéthylamine, le taux d'énolisation ou de déprotonation augmente en défavorisant les réactions classiques d'addition sur une cétone. L'héxaméthylphosphotriamide, encore plus basique que les amines tertiaires, permet d'orienter la réaction souvent vers une énolisation totale et réduit au minimum les réactions concurrentes de réduction et d'addition (3). Il est généralement admis que les réactions d'addition et de réduction des magnésiens sur les cétones, nécessitent une complexation préalable sur le magnésium. Elles seront donc favorisées par un solvant peu basique, facilement déplacé par la cétone. L'énolisation pourrait consister en un simple arrachement de proton. Elle sera donc favorisée par une augmentation de la polarité de la liaison métal-carbone, donc par un solvant très basique. Addition et réduction seront donc très sensibles à l'encombrement stérique du réactif magnésien. Par contre, l'énolisation, grâce à la petite taille du proton, sera peu sensible à cet encombrement (7).

L'examen du tableau I relatif aux résultats obtenus pour le bromure d'éthyl magnésium sur l'isopropylcétone dans divers solvants montre que le pourcentage d'énolisation croît en fonction de la basicité du solvant.

TABLEAU II

Solvants	Et ₂ O (1)	PhN Me ₂ (2)	Pyridine (2)	Pr ₃ N (2)	Et ₃ N (2)	HMPT (3)
Enolisation	4	12	23	40	28	100
Réduction	21	6	31	6	Traces	0
Addition	73	62	29	45	6	0

La triéthylamine de basicité intermédiaire entre Et₂O et HMPT donne des réactions concurrentes entre énolisation, réduction et addition, et ceci :

- en favorisant, par rapport à HMPT, une complexation carbonyle magnésium ;
- en défavorisant le caractère ionique, par rapport à HMPT basique, du radical alcoyle, en solvatant moins fortement le magnésium.

Résultats expérimentaux

Choix du magnésium. — Nous avons choisi le bromure de n-propylmagnésium afin d'orienter la réaction vers la déprotonation. Des essais préliminaires nous ont montré que le magnésien n-propylique conduit à une solution presque homogène dans la triéthylamine et se détériore moins à l'air que le magnésien éthylique.

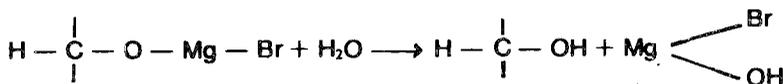
1. — Action du bromure de n-propylmagnésium dans la triéthylamine sur diverses cétones aliphatiques.

Les résultats sont groupés dans le tableau II

TABLEAU II

Cétones	T (°C)	Enolisation	Addition	Réduction
Acétone	60° C	79		0
Méthyl éthyl cétone	80° C	48	33	14
Méthyl isobutyl cétone	80° C	90	8	0
Ethyl butyl cétone	80° C	93	5	0
Di-iso butyl cétone	80° C	88	Traces	0

Le pourcentage d'énolisation est mesuré par le volume de propane dégagé : celui éventuel de réduction par identification et dosage chromatographique de l'alcool secondaire formé :



Les réactions d'addition sont identifiées et dosées par les alcools tertiaires obtenus : $n \text{ C}_3\text{H}_7 - \overset{\text{C}}{\underset{\text{C}}{\text{O}}} - \text{OH}$.

Discussion. — La réduction est toujours nulle avec quatre des cétones étudiées. L'addition est faible. La réaction d'énolisation est très importante. Entre les radicaux cétoniques éthyle et méthyle, les résultats ne semblent pas changer de façon significative. Par contre, l'introduction d'un radical butyle fait croître notablement la réaction d'énolisation.

Aux erreurs expérimentales près, nous pouvons dire que pour les cétones butyliques, la réaction d'énolisation est presque quantitative.

La conclusion importante dans cette étude pour les cétones aliphatiques est que, plus les radicaux alcoyles sont importants, plus la réaction tend vers une déprotonation presque totale.

Les résultats obtenus pour les trois dernières cétones du tableau II sont comparables à ceux de l'énolisation de la di-isopropylcétone avec les magnésiens mixtes dans HMPT (7, 8).

Magnésiens	Enolisation	Réduction	Addition
Et Mg Br	100	traces	traces
n Bu Mg Br	100	0	traces
i Pr Mg Br	100	traces	0

Rappelons également les résultats obtenus avec Et Mg Br dans la triéthylamine pour la di-isopropylcétone (7) :

Enolisation : 78 ;
 Addition : 6 ;
 Réduction : traces.

Cette conclusion est une preuve supplémentaire que l'énolisation consiste en un simple arrachement de proton peu sensible à l'encombrement stérique.

2. Action du bromure de *n*-propylmagnésium sur diverses cétones cycliques.

Les cétones cycliques sont également bien énolesées par notre méthode.

TABLEAU III

Cétones	T (°C)	Enolisation	Addition	Réduction
Cyclopentanone	80° C	84	Traces	0
Cyclohexanone	80° C	90	Traces	0
2-6 diméthylcyclohexanone	80° C	83		

Le tableau III donne les résultats fournis par la cyclohexanone, la cyclopentanone et la 2-6 diméthylcyclohexanone. L'énolisation est presque quantitative et après hydrolyse, nous récupérons presque en totalité la cétone de départ. Nous n'avons pas observé de réactions de réduction. Il n'y a que des traces de réaction d'addition.

Discussion. — Les résultats obtenus avec des cétones cycliques classent la basicité de la triéthylamine plus près de l'hexaméthylphosphotriamitride que de l'éther. Ce qui confirme le résultat trouvé (9). Dans l'éther, les réactions d'addition prédominent; dans HMPT, celles d'énolisation sont presque quantitatives (4).

3. Action du bromure de *n*-propyl magnésium sur l'acétophénone (MePh-CO).

Cette cétone phénylée est également énolesée par notre méthode à 80° C. Les résultats sont les suivants :

- énolesation : 89 ;
- addition : 10 ;
- réduction : traces.

Discussion. — L'acétophénone donne avec *n*-Pr Mg Br dans l'éther préférentiellement la réaction d'addition conduisant à l'alcool tertiaire (10). Cette cétone est relativement mal énolesée dans HMPT, car la réaction d'énolisation est concurrencée par la réaction de réduction de la cétone par le magnésien (4).

- Cétone récupérée : 34 ;
- Enolisation : 39 ;
- Réduction : 27.

Cette réduction qui se fait aisément dans HMPT est une preuve supplémentaire du caractère ionique plus marqué des magnésiens dans ce solvant.

En résumé, pour les cétones, la basicité du solvant et la taille du réactif sont donc les deux facteurs décisifs dans l'orientation des réactions. Celles d'addition et de réduction se font par coordination préalable à la cétone, suivie de transfert électronique à six centres. Celle d'énolisation est indépendante de cette coordination préalable et est favorisée par la basicité du solvant.

Partie expérimentale.

Chromatographie en phase gazeuse.

Les analyses chromatographiques en phase gazeuse sont effectuées sur un appareil INTERSMAT, série IGC 12 M, à deux colonnes analytiques.

- ← Gaz vecteur : hélium ayant un débit de 60 ml/mn ;
- Température de l'injecteur et du détecteur : 200° C ;
- Température du four : 100° C à 190° C suivant les essais ;
- Quantité injectée : 5 à 10 μ l suivant les mélanges ;
- Enregistreur potentiométrique Servotrace Type PE ;
- Vitesse de déroulement du papier : 5 mm/mn.

Infra-rouge.

Les spectres Infra-rouge ont été enregistrés sur appareil spectrophotomètres Perkin-Elmer, modèle 457 (Par M. J.-M. Randrianarisoa).

Matières premières.

Solvants. — Les solvants utilisés pour la préparation des magnésiens, selon une méthode que nous allons décrire ultérieurement, sont :

- l'éther éthylique ;
- la triéthylamine.

Ether éthylique. — D'origines diverses, de l'éther éthylique pour synthèse (Merck) au produit technique (Prolabo), nous avons adopté une seule méthode de purification : distillation de l'éther sur du magnésien éthéré, préalablement préparé. Le distillat est recueilli sur sodium fraîchement coupé en morceaux. La pureté du solvant est vérifiée en CPV.

La triéthylamine est purifiée par la même méthode.

Le magnésium en toumure pour synthèse est séché préalablement à l'étuve (110° C) pendant au moins 24 heures.

Bromure de n-propyl séché plusieurs jours sur du CaCl_2 , puis distillé sur du CaCl_2 est recueilli sur du CaCl_2 . La pureté est vérifiée en CPV.

Cétones. — Le produit est passé préalablement en chromatographie. Dans le cas où le chromatogramme révèle un produit pur, celui-ci est utilisé directement. Dans le cas contraire, il est soigneusement distillé jusqu'à l'obtention d'une cétone chromatographiquement pure.

L'acétophénone utilisée dans les essais renferme toutefois un pic d'impureté qui aurait nécessité l'utilisation d'une colonne à bande tournante.

Préparation du magnésien.

Le magnésien dans l'éther, titrant environ une mole par litre est préparée selon la méthode classique à 0° C et sous atmosphère inerte.

Dosage du magnésien éthéré.

— Le dosage du magnésien basique est fait sur une prise d'essai de 1 millilitre hydrolysée par environ 10 millilitres d'eau distillée. Dans cette solution précipite le magnésium sous forme d'hydroxyde. Le précipité est dissout dans 20 millilitres de H₂SO₄ environ décimormal de titre exactement connu. Nous effectuons un dosage en retour par de la soude de titre connu (titrisol) en présence de phénolphthaléine en solution alcoolique (méthanol), à chaud.

— Le dosage du magnésium salin s'effectue sur une prise de 1 millilitre, préalablement hydrolysée par 10 millilitres d'eau distillée. Nous ajoutons une solution saturée de sulfate double de fer (Fe²⁺) et d'ammonium (alun de fer) pour analyse dans l'acide nitrique à 20 p. 100 jusqu'à l'obtention d'une solution franchement acide. Le bromure de magnésium est neutralisé entièrement par 20 millilitres de nitrate d'argent 0,1 N (titrisol), dont l'excès est dosé en retour par du thiocyanate d'ammonium. Le magnésium salin est ainsi dosé par le bromure.

Connaissant le titre en magnésium salin et en magnésium basique, nous en déduisons le titre en magnésium total.

Magnésiens dans la triéthylamine.

Nous les préparons au fur et à mesure de leur utilisation à partir du magnésien éthéré. Nous chassons l'éther sous vide de la trompe à eau (piège à CaCl₂) à 60° C. Nous éliminons ainsi une bonne partie de l'éther. L'opération est poursuivie pendant environ une heure sous vide de la pompe à palette jusqu'à l'obtention d'une masse blanche compacte.

Le vide est remplacé par de l'azote et nous additionnons à la température ambiante la triéthylamine également sous azote. Le magnésien, à 70° C, se dissout au bout d'environ 10 minutes. Le titre en magnésien dans la triéthylamine étant à 3 p. 100 près celui du titre en magnésien dans l'éther (11), nous avons pris le titre en magnésien éthéré dans nos essais.

Essais sur les cétones

Mode opératoire général.

Les réactions sont faites à une température bien déterminée variant entre 60 et 80° C, suivant la nature de la cétone utilisée. Nous versons goutte à goutte la cétone sur 0,1 mole de magnésien agité et en excès de 20 p. 100. Nous mesurons soigneusement le volume du gaz dégagé à l'aide d'un gazomètre gradué. A la fin de la réaction, la température et l'agitation sont maintenues de trente minutes à une heure.

Nous effectuons l'hydrolyse à 0° C par une solution d'acide sulfurique à 20 p. 100 refroidie par de la glace pilée jusqu'à l'obtention d'une solution franchement acide de pH entre 1 et 2.

Après l'hydrolyse, nous effectuons une extraction à l'éther (extraire cinq fois la solution par environ 100 millilitres d'éther).

La solution étherée est séchée pendant au moins une nuit sur du sulfate de magnésium, puis filtrée. Le sulfate est lavé à l'éther. Après concentration par évaporation lente du solvant, le produit est envoyé en CPV, qui permet l'identification des produits obtenus, à partir d'échantillons authentiques et la détermination du pourcentage en diverses réactions possibles.

Nous avons fait également des spectres infra-rouges sur des produits bruts dans du tétrachlorure de carbone.

Cas de l'acétone :

Température de la réaction : 60° C ;

Magnésien : 65 millimoles ;

Acétone : 50 millimoles ;

Enolisation : 79 p. 100 (volume de propane dégagé) ;

Infra-rouge : cétone : 1 700 cm^{-1} ;

Chromatographie : pics importants :

- éther ;
- acétone récupérée.

La réaction d'enolisation est vive et presque instantanée.

Cas de l'éthyl-méthyl cétone.

Température de la réaction : 80° C ;

Magnésien : 65 millimoles ;

Butanone : 50 millimoles ;

Enolisation + réduction : 46 p. 100 ;

Infra-rouge : cétone : 1 680 cm^{-1} ;

alcool : 3 480 cm^{-1} ;

Chromatographie : éther :

- pic de réduction : 14 p. 100 ;
- cétone récupérée : 27 p. 100 ;
- alcool tertiaire : 33 p. 100 ;
- produit de condensation : 23 p. 100.

La réaction démarre lentement.

Cas de la méthyl isobutyl cétone.

Température de la réaction : 80° C ;

Magnésien : 65 millimoles ;

Cétone : 50 millimoles ;

Enolisation : 90 p. 100 ;

Infra-rouge : cétone : 1 685 cm^{-1} ;

alcool : 3 500 cm^{-1} ;

Chromatographie : 5 pics dont 2 très importants (éther et cétone récupérée), le troisième faible et les 2 autres d'importance minime :

- éther ;
- cétone récupérée : 90 p. 100 ;
- alcool d'addition : 8 p. 100.

Cas de l'éthyl butyl cétone.

Température de la réaction : 80°C ;
Magnésien : 65 millimoles ;
Cétone : 50 millimoles ;
Enolisation : 92 p. 100 ;
Infra-rouge : alcool : 3 480 cm^{-1} ;
 cétone : 1 710 cm^{-1} ;
Chromatographie : 2 pics importants :
 • ether ;
 • cétone récupérée : 92 p. 100 ;
 • alcool tertiaire : 5 p. 100.
Réaction vive et presque instantanée.

Cas de la diisobutyl cétone.

Température de la réaction : 80°C ;
Magnésien : 65 millimoles ;
Cétone : 50 millimoles ;
Enolisation : 88 p. 100 ;
Infra-rouge : alcool : 3 500 cm^{-1} ;
 cétone : 1 700 cm^{-1} ;
Chromatographie : 2 pics importants :
 • éther ;
 • diisobutylcétone ;
 • traces alcool tertiaire.

Réaction dont le démarrage est assez lent et qui, une fois démarrée, devient presque instantanée. •

Dans tous ces essais, la chromatographie a révélé 2 pics (au total 5 p. 100) non identifiés.

Cas de la cyclopentanone.

Température : 80°C ;
Magnésien : 130 millimoles ;
Cétone : 100 millimoles ;
Enolisation : 84 p. 100 ;
Addition : traces ;
Infra-rouge : cétone : 1 700 cm^{-1}

Cas de la cyclohexanone.

Température : 80°C ;
Magnésien : 130 millimoles ;
Cétone : 100 millimoles ;
Enolisation : 90 p. 100 ;
Addition : traces ;
Infra-rouge : cétone : 1 700 cm^{-1} .

Cas de la 2-6 diméthylcyclohexanone.

Température : 80°C ;
Magnésien : 130 millimoles ;

Cétone : 100 millimoles ;
Enolisation : 83 p. 100 ;
Infra-rouge : 1 700 cm^{-1}

Cas de l'acétophénone.

Température : 80° C ;
Magnésien : 130 millimoles ;
Cétone : 100 millimoles ;
Enolisation : 89 p. 100 ;
Addition : 10 p. 100 ;
Infra-rouge : cétone : 1 680 cm^{-1} ,
 alcool : 3 460 cm^{-1} .
Toutes ces réactions sont vives.

BIBLIOGRAPHIE

1. R. HAMELIN. — *CR. Acad. Sci.*, 1959, **249**, 2382. *Bull. Soc. Chim.*, 1961, 926.
2. A. KIRRMANN et J. RABESIAKA. — *Bull. Soc. Chim.*, 1967, 2370 ;
J. RABESIAKA. — *Bull. Soc. Chim.*, 1968, 2493.
3. J. FAUVARQUE et J. F. FAUVARQUE. — *C.R. Acad. Sci.*, 1966, **263**, 488. *Bull. Soc. Chim.*, 1969, 160 et 4015.
4. J. F. FAUVARQUE. — Thèse, Paris.
5. J. F. FAUVARQUE et collaborateurs. — *Tetrahedron Letters*, 1970, 335.
J. F. FAUVARQUE. — Thèse Sci. Phys., Paris 1971.
6. A. KIRRMANN et J. RABESIAKA. — *Bull. Soc. Chim.*, 1968, 4908.
7. J. RABESIAKA. — *Bull. Soc. Chim.*, 1968, 2493.
8. J. et J. F. FAUVARQUE. — *Bull. Soc. Chim.*, 1969, 160.
9. J. RABESIAKA. — Thèse, Paris 1968.
10. KHARASCH et BURT. — *J. Org. Chim.*, 1950, **16**, 150.
11. J. RABESIAKA. — *Bull. Soc. Chim.*, 1969, 579.

CHAPITRE II

ACTION DES ORGANOMAGNÉSIENS DANS LA TRIÉTHYLAMINE SUR LES NITRILES

Les organomagnésiens dans la triéthylamine permettent aisément la déprotonation des nitriles porteurs d'hydrogène en α .

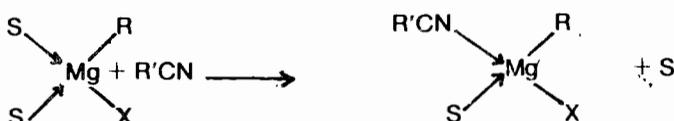
Les deux principales réactions d'un organomagnésien sur un nitrile pourvu d'hydrogène en α de la fonction (1) sont :

a. La réaction de Blaise, addition du magnésien sur le groupement $C \equiv N$, avec formation de cétimine qui, après hydrolyse, donne une cétone.

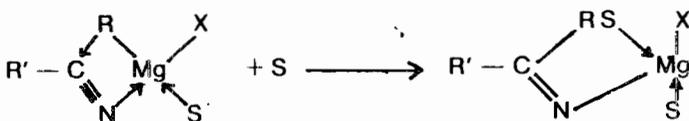
b. La réaction de déprotonation en α du nitrile pour donner un cétène-iminiate.

Réaction de Blaise. — Le mécanisme de cette réaction comporte une première étape rapide où le réactif remplace une molécule de solvant dans le composé solvaté. Celui-ci évolue vers le produit d'addition dans une seconde phase lente, pour laquelle la majorité des auteurs admettent des états de transition à 4 centres et non à six comme dans le cas des cétones (2, 3, 4).

Etape rapide.



Etape lente.



Sel de cétimine

On obtient le sel de cétimine dont l'hydrolyse conduit à la cétone classique. Le magnésien, acide de Lewis, est d'autant plus fortement solvaté que le solvant est plus basique ; donc la formation du complexe nitrile-magnésien (qui nécessite le déplacement d'une molécule de solvant accroché au magnésium) est défavorisée par un solvant basique, en même temps que la réaction d'addition est ralentie.

Réaction de déprotonation.

Dans les solvants basiques, les nitriles aliphatiques subissent une déprotonation importante (5,6).

Cette déprotonation a été envisagée comme un mécanisme à six centres à transfert électronique circulaire (1,7), à partir d'un complexe spécifique où l'hydrocarbure serait éliminé. La coordination préalable a donc été envisagée.

Mais comme dans le cas des cétones, il paraît plus probable qu'elle consiste en un arrachement direct du proton (8).

Le phénomène dépend alors d'une part de la réactivité du proton en α de la fonction nitrile, d'autre part, de la liaison métal-carbone du magnésien, dont la polarité est fonction de la basicité du solvant.

La réaction de déprotonation s'écrit :



Réaction de condensation. — Outre ces deux réactions principales, les cétimines et les cétènes-iminates peuvent évoluer au sein du milieu réactionnel vers des réactions de condensation. Avec les cétimines, la condensation la plus importante conduit à des β -dicétones obtenues dans le THF seul (9), dans un mélange THF/HMPT (10).

Pour interpréter la formation des dicétones, on doit admettre la formation d'un dimagnésien.

L'hydrogène mobile peut être porté par le magnésien ou le nitrile.

Ces réactions de condensation deviennent plus complexes avec un excès de nitrile capable de réagir sur le sel de cétimine formé, produit primaire de l'addition.

Avec les cétènes-iminates, la réaction de condensation du type Claisen conduit à un β -imino-nitrile, dont l'hydrolyse acide conduit à un nitrile β -cétonique (ou β -cétone-nitrile) (11).

L'ensemble de cette étude nous a conduit à utiliser des nitriles pourvus d'hydrogène mobile en α de CN. Ces nitriles sont susceptibles de donner théoriquement des réactions d'addition et de déprotonation.

Résultats expérimentaux.

Nous avons utilisé quatre nitriles : acétonitrile, propionitrile, isobutyronitrile et phénylacétonitrile, et avons étudié la compétition entre les trois réactions fondamentales : réaction d'addition, réaction de déprotonation et réaction de condensation. Le magnésien est celui que nous avons utilisé pour les cétones : le bromure de n propyl magnésium dans la triéthylamine.

Les résultats sont groupés dans le tableau I.

TABLEAU I

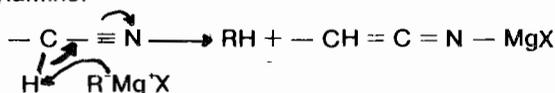
Nitriles	Déprotonation	Addition	Condensation
CH ₃ CN	75	Traces	25
CH ₃ CH ₂ CN	63	21	64
(CH ₃) ₂ CH CN	34	35	—
Ph CH ₂ CN	57	—	—

Le pourcentage du propionitrile (déprotonation + addition + condensation > 100 %) peut nous paraître surprenant. Ce résultat s'explique par le fait qu'une partie de la fraction déprotonée peut réagir sur le propionitrile pour donner le produit de condensation.

L'examen du tableau I nous permet de considérer deux catégories de nitriles. La première où la condensation est observée : propionitrile et acétonitrile, la deuxième où cette réaction n'a pas lieu. Dans tous les cas, la déprotonation reste la réaction importante, sauf pour l'isobutyronitrile. L'addition est relativement faible. Ces résultats comparés avec ceux antérieurement obtenus où les réactions sont faites à des températures plus élevées, montrent que le taux de déprotonation augmente avec la température.

Discussion. — L'ensemble de nos observations peut s'interpréter de façon plausible. Pour expliquer la diminution en taux d'addition, nous avons vu que cette réaction est accompagnée du déplacement d'une molécule de solvant coordonnée à l'atome de magnésium. Cette coordination est d'autant plus forte que le solvant est plus basique. La triéthylamine, étant solidement coordonnée au magnésium, est difficilement déplaçable par le nitrile. Rappelons que dans un solvant très basique, tel que : HMPT, où les auteurs dans tous les cas examinés n'ont observé que des traces de réactions d'addition (12), la basicité du solvant qui accentue la solidité de la coordination solvant-métal diminue l'addition et à la limite, la supprime complètement.

L'augmentation du taux de déprotonation s'explique par le fait que le caractère basique de R^- , dans R^-MgX , est exalté dans un solvant basique tel que la triéthylamine.



C'est donc le proton qui est attaqué de façon préférentielle dans ce solvant, bien que l'effet soit moins complet qu'avec HMPT.

Dans le tableau II, nous groupons quelques résultats (12) obtenus dans HMPT, Et_3NPh et Et_2O , solvants ainsi classés par ordre de basicité décroissante.

TABLEAU II

Magnésien	Température solvant	Nitrile	Pourcentage déprotonation	Pourcentage addition
nBuMgBr	HMPT 80° C	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CN}$	40 en 2,5 h	8 (12)
nBuMgBr	HMPT 100° C	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CN}$	95 en 3 h	Traces (12)
nBuMgBr	HMPT 100° C	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCN}$	90 en 3 h	Traces (12)
nBuMgBr	HMPT 80° C	PhCH_2CN	100 en 5'	0 (12)
iPrMgCl	HMPT 85° C	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CN}$	95 en 1 h	0 (12)
iPrMgCl	HMPT 85° C	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCN}$	95 en 3 h	0 (12)
PhMgBr	Et_2O 35° C	CH_3CN	ca. 50	37 (13)
PhMgBr	Et_2O 35° C	PhCH_2CN	51	33 (13)
nPrMgBr	Et_3NPh 70° C	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CN}$	18 en 1 h	70 (14)

Partie expérimentale

Nous avons procédé comme dans la première partie pour la chromatographie en phase gazeuse et l'infra-rouge.

Matières premières

Acétonitrile : séché pendant plusieurs jours sur du chlorure de calcium, puis soigneusement distillé sur du CaCl_2 et recueilli puis conservé sur du CaCl_2 . Pureté vérifiée en CPV.

Propionitrile : exempt d'isonitrile, chromatographiquement pur et utilisé directement.

Isobutyronitrile : chromatographiquement pur et utilisé directement.

Phénylacétonitrile : utilisé directement.

Mode opératoire général.

La réaction se fait soit dans une boîte à gants remplie d'azote, soit sous azote et, sauf indication contraire, à une température entre 60 et 70°C. Le nitrile est ajouté goutte à goutte sur le magnésien agité et maintenu à la température de la réaction. Pour certains essais, l'agitation est impossible par suite de la prise en masse du milieu réactionnel. Cette prise en masse apparaît presque toujours à partir du moment où la quantité de nitrile est équimoléculaire par rapport à la quantité de magnésien mise en jeu.

Si le milieu réactionnel devient trop pâteux, nous avons recours à une agitation électrique avec piège à mercure. Dans tous les cas, nous avons mesuré soigneusement le dégagement gazeux consécutif à la déprotonation. Après l'addition de tout le nitrile, l'agitation et la température sont maintenues environ une heure. Puis l'essai est abandonné une nuit et hydrolysé le lendemain par la même méthode que pour les cétones, extrait plusieurs fois à l'éther, séché au SO_4Mg pendant au moins vingt-quatre heures, concentration de la solution par évaporation de l'éther... Nous obtenons le produit brut que nous faisons passer en CPV.

Cas de l'acétonitrile

Température : 60°C ;

Magnésien : 72 millimoles ;

Déprotonation : 75 p. 100 ;

Addition : traces ;

Infra-rouge : cétone : 1 730 cm^{-1}
nitrile : 2 200 cm^{-1}

Chromatographie : éther ;

nitrile récupéré : 70 p. 100 ;

produit lourd attribué à un produit de condensation.

Cas du propionitrile

Température : 60°C ;

Magnésien : 104 millimoles ;

Nitrile : 119 millimoles ;
Infra-rouge : cétone : $1\,720\text{ cm}^{-1}$;
 nitrile : $2\,240\text{ cm}^{-1}$;
Chromatographie : éther ;
 nitrile récupéré : 50 p. 100 ;
Déprotonation : 63 p. 100 ;
Condensation : 64 p. 100 ;
Addition : 21 p. 100 ;
Des produits inférieurs à 10 p. 100 non identifiés.
Produit de condensation : α Propionyl propionitrile
Produit lourd — CPV — $E_{b_{17}}\text{ mm Hg} = 90^{\circ}\text{C}$
 Litt. $E_{b_{17}} = 91^{\circ}\text{C}$.

Cas de l'isobutyronitrile

Température : 60°C ;
Magnésien : 85 millimoles ;
Nitrile : 95 millimoles ;
Déprotonation : 34 p. 100 ;
Infra-rouge : $1\,710\text{ cm}^{-1}$;
Nitrile : $2\,240\text{ cm}^{-1}$;
Chromatographie : éther ;
 nitrile récupéré : 60 p. 100 ;
 cétone d'addition : 35 p. 100 ;
 pic inférieur à 5 p. 100 non identifié.

Pas de condensation.

Cas du phénylacétonitrile

Température : 60°C ;
Magnésien : 60 millimoles ;
Nitrile : 60 millimoles ;
Déprotonation : 57 p. 100 ;
Infra-rouge : nitrile : $2\,200\text{ cm}^{-1}$;
 cétone : $1\,710\text{ cm}^{-1}$;
Chromatographie : éther ;
 phénylacétonitrile récupéré.

Pas d'addition.

Pas de condensation.

BIBLIOGRAPHIE

1. A. BRUYLANTS. — *Bull. Soc. Chim.*, 1958, 1291.
2. C. G. SWAIN. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 194, **69**, 2306.
3. A. A. SCALA. — *Dissert. abstr.*, 1965, **26** (5), 2484.
4. Th. CUVIGNY et H. NORMANT. — *Bull. Soc. Chim.*, 1968, 4990.
5. A. KIRRMANN et J. RABESIAKA. — *Bull. Soc. Chim.*, 1968, 4908
6. J. F. FAUVARQUE et collaborateurs. — *CR Acad. Sci.*, **267**, 1162.
7. P. BRUYLANTS et L. MATHUS. — *Bull. Acad. Roy. Belges, Sc.*, 1925, (5), **11**, 636.
8. M. S. KHARASCH. — *Grignard reactions of non metallic Substances*, New York, Prentice-Hall, Inc., 1954, p. 774.
9. A. A. SCALA, N. N. BIKALES et E. I. BECKER. — *J. Org. Chem.*, 1965, **30**, 303.
10. Th. CUVIGNY et H. NORMANT. — *Bull. Soc. Chim.*, 1968, 4993.
11. J. RABESIAKA. — *Bull. Soc. Chim.*, 1970, 1440.
12. Andersen CHENAULT DEARING III. — Thèse 3^e cycle, Paris.
13. C. R. HAUSER et N. J. HUMPHLET. — *J. Org. Chem.*, 1950, **15**, 359.
14. J. RABESIAKA. — *Bull. Soc. Chim.*, 1968, 4910.

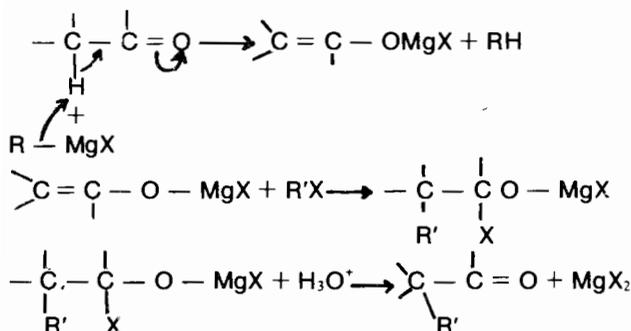
CHAPITRE III

ALCOYLATION DES CÉTONES ENOLISÉES PAR LES ORGANOMAGNÉSIENS DANS LA TRIÉTHYLAMINE

Nous avons vu dans le chapitre I que le magnésien n-propylique, en solution dans la triéthylamine, permet l'énolisation d'un grand nombre de cétones. Cette énoisation est presque quantitative et quasi instantanée avec les cétones encombrées.

Nous avons donc essayé d'alcoyler (particulièrement de méthyler) les énoates ainsi obtenus.

Nous obtenons des produits de monoalcoylation et pour certaines cétones des produits de dialcoylation, ou les deux à la fois.



Comme nous avons également vu, plus le caractère basique de R^- est accentué, plus l'énolisation est élevée. Le caractère basique de R^- devient important par suite de la grande polarisation de la liaison R-métal dans la triéthylamine.

Des résultats intéressants ont été obtenus dans l'hexaméthylphosphotriamide (1). Une première série de résultats concerne l'action de divers agents alcoylants avec la diisopropylcétone dont l'énolisation assez rapide est totale (1).

Une deuxième série de résultats concerne l'alcoylation de diverses cétones conduisant à la synthèse de cétones encombrées : Alcoylation de cétones aliphatiques, cyclohexaniques, cyclopropaniques. Le cas des cétones cycliques fait apparaître parmi les produits de la réaction, des cétones dialcoylées : ordre de 10 à 20 p. 100.

Dans notre étude, nous avons alcoylé les énoates de cétones aliphatiques et cycliques par le sulfate de méthyle.

Résultats expérimentaux

Nous obtenons des produits de monoalcoylation et pour certaines cétones, nous obtenons en plus des traces de produits de dialcoylation. Le magnésien utilisé est le bromure de n-propyl magnésium dans la triéthylamine.

Pour essayer d'interpréter la nature de la cétone formée, nous nous sommes basés sur les résultats de J. FAUVARQUE (1) que nous résumons comme suit. Dans le cas général, plusieurs facteurs peuvent entrer en jeu, pour orienter d'un côté ou d'un autre l'alcoylation : vitesse d'énolisation, vitesse d'établisse-

ment de l'équilibre entre les deux énolates, position de cet équilibre et réactivité comparée des deux énolates vis-à-vis de l'agent alcoylant. L'orientation ne dépendra en définitive que de la position de l'équilibre et de la réactivité comparée des deux énolates vis-à-vis de l'agent alcoylant. Les tableaux I et II présentent les alcoylations effectuées sur diverses cétones dissymétriques avec le magnésien dans HMPT (1) d'une part et le site d'énolisation d'autre part.

TABLEAU I

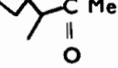
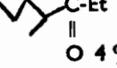
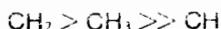
Cétone	Alcoylant	Cétone récupérée	Cétone alcoylée	Cétone alcoylée sur le Me	Cétone dialcoylée
Et-C-Me 	Tos Me	32 %	iPr -C-Me  32 %	Et-C-Et  5 %	Et-C-iPr  31 %
nBu-C-Me 	Tos Me	18 %	 C Me O	n-Bu-C-Et  16 %	 C-Et O 4 %
	Tos Me	14 %	 59 %		 31 %

TABLEAU II

Enolisation du côté du	CH ₃	CH ₂	CH
Heptanone-2 (2)	42	58	
Me-2 pentanone 4 (3)	75	25	
Me-2 pentanone 3 (2)		86	14
Et-3 heptanone 4 (3)		97	3
Me-2 cyclohexanone (3)		35	65

Le résultat concernant la méthyl-2-cyclohexanone est que l'équilibre de la forme énolique est en faveur de l'énolate le plus substitué. Pour les cétones aliphatiques, l'équilibre favorise l'énolate le moins substitué, et surtout un énolate disubstitué est fortement défavorisé à l'équilibre par rapport à un énolate non substitué :



C'est à la lumière de cette bibliographie que nous allons interpréter nos résultats expérimentaux.

La CPV permet de dire si la cétone a été alcoylée ou non. Elle ne permet pas de

préciser sur quel site se fait l'alcoylation, sauf pour l'acétone et l'éthyl méthyl cétone dont les produits d'alcoylation ont été identifiés d'après une référence authentique (Éthyl méthyl cétone et diéthyl cétone).

Cette impossibilité d'identification en CPV est due au manque d'échantillons authentiques.

Dans tous nos essais, nous avons comparé les CPV de l'essai à blanc (sans alcoylation) et de l'essai avec alcoylation. S'il y a alcoylation, un ou deux pics supplémentaires apparaissent après le pic de la cétone utilisée, et qui ne sont ni le produit de condensation, ni le produit d'addition ni de réduction.

Pour toutes les cétones, nous n'avons utilisé comme agent alcoylant que le sulfate de méthyle.

Cas de l'acétone.

L'alcoylation de l'acétone nous a conduit à la formation de l'éthyl méthyl cétone avec un rendement de 15 p. 100. Une trace de dialcoylation est observée, trace qui se retrouve dans l'alcoylation de l'éthyl méthyl cétone.

Cas de la méthyl éthyl cétone

L'éthyl méthyl cétone donne une trace de produit d'alcoylation qui est l'isopropyl méthyl cétone.

Cas de la diisobutyl cétone

Nous obtenons un produit monoalcoylé dont le rendement est de l'ordre de 20 p. 100.

Cas de l'éthyl butyl cétone

L'éthyl butyl cétone donne deux pics de produits alcoylés dont le rendement global est de l'ordre de 12 p. 100.

Cas de la méthyl isobutyl cétone

Cette cétone n'a donné que des traces de produit alcoylé.

Cas de la cyclohexanone

La cyclohexanone donne un pic d'alcoylation qui doit être la méthyl 2 cyclohexanone.

Ces résultats sont groupés dans le tableau III.

Les cétones aliphatiques symétriques donnent les meilleurs rendements en alcoylation. Les deux sites symétriques alcoylables existant sur la même cétone semblent augmenter l'alcoylation.

L'encombrement stérique n'intervient pas : probablement parce que le groupe méthyle utilisé comme agent alcoylant est petit.

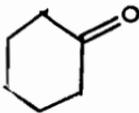
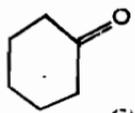
Nous n'avons observé pour ces mêmes cétones ni réaction d'addition, ni réaction de réduction, ce qui facilite davantage l'alcoylation puisqu'elle n'est pas concurrencée par ces réactions classiques.

Partie expérimentale.

Matières premières. — Sulfate de méthyle : distillé soigneusement sous vide E_{b11} : 75-77° C.

Nous procédons comme il a été décrit précédemment pour les autres matières premières.

TABLEAU III

Cétones	Enolates et produits d'alcoylation par SO_2Me_2
$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{-C-CH}_3 \\ \\ \text{O} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 = \text{C-CH}_3 \\ \downarrow \\ \text{OMgX} \\ \text{Et-C-CH}_3 \quad 15\% \\ \\ \text{O} \end{array}$
$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5\text{-C-CH}_3 \\ \\ \text{O} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-CH} = \text{C-CH}_3 \rightleftharpoons \text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-C} = \text{CH}_2 \\ \downarrow \qquad \qquad \downarrow \\ \text{OMgX} \qquad \qquad \text{OMgX} \\ \text{iPr-C-Me} \quad \text{traces} \qquad \text{Et-C-Et} \\ \qquad \qquad \qquad \\ \text{O} \qquad \qquad \qquad \text{O} \end{array}$
$\begin{array}{c} \text{iBu-C-iBu} \\ \\ \text{O} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{iPr-CH} = \text{C-iBu} \\ \downarrow \\ \text{OMgX} \\ \text{iPr-CH-C-iBu} \quad 20\% \\ \quad \\ \text{Me} \quad \text{O} \end{array}$
$\begin{array}{c} \text{Et-C-nBu} \\ \\ \text{O} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-CH} = \text{C-(CH}_2)_3\text{CH}_3 \rightleftharpoons \text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-C} = \text{CH-(CH}_2)_3\text{CH}_3 \\ \downarrow \qquad \qquad \downarrow \\ \text{OMgX} \qquad \qquad \text{OMgX} \\ \text{iPr-C-(CH}_2)_3\text{CH}_3 \quad 8\% \\ \\ \text{O} \\ \text{Et-C-CH-(CH}_2)_3\text{CH}_3 \quad 4\% \\ \\ \text{OCH}_3 \end{array}$
$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \diagdown \\ \text{CH-CH}_2\text{-C-CH}_3 \\ / \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{O} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{iPr-CH} = \text{C-CH}_3 \rightleftharpoons \text{CH}_3 = \text{C-iBu} \\ \downarrow \qquad \qquad \downarrow \\ \text{OMgX} \qquad \qquad \text{OMgX} \\ \text{iPr-CH-C-Me} \quad \text{traces} \qquad \text{Et-C-iBu} \\ \quad \qquad \qquad \qquad \\ \text{Me} \quad \text{O} \qquad \qquad \qquad \text{O} \end{array}$
	 $\text{CH}_3 \quad 3\%$

Mode opératoire général

Pour la préparation de l'énolate, nous avons suivi le mode opératoire décrit au chapitre I. L'addition de l'agent alcoylant provoque parfois la prise en masse du milieu réactionnel et rend l'agitation magnétique impossible. L'agitateur magnétique est alors remplacé par un agitateur électrique avec piège à mercure.

L'addition de l'alcoylant qui est le sulfate de méthyle est faite-goutte à goutte à 80° C sous azote. L'agitation et la température sont maintenues toute la nuit. Dans tous les cas, la réaction est vive.

L'hydrolyse, l'extraction et la concentration de la solution sont faites comme il a été indiqué précédemment. Le produit est envoyé en CPV et en infra-rouge, dans les mêmes conditions que dans le chapitre I.

Cas de l'acétone

Magnésien : 65 millimoles ;

Acétone : 50 millimoles ;

SO₄(CH₃)₂ : 65 millimoles ;

Température :

Enolisation : 60° C ;

Alcoylation : 80° C.

Le produit d'alcoylation a été identifié en CPV à partir d'échantillons authentiques.

Cas des autres cétones.

(Conditions expérimentales générales).

Magnésien : 65 millimoles ;

Cétone : 50 millimoles ;

SO₄(CH₃)₂ : 65 millimoles ;

Température :

Enolisation : 80° C ;

Alcoylation : 80° C.

Le produit d'alcoylation de la méthyl éthyl cétone a été identifié en CPV à partir d'échantillons authentiques, synthésés au laboratoire suivant la réaction d'addition des organomagnésiens sur les nitriles.

Pour les autres cétones, le procédé d'identification a été expliqué dans la partie des résultats expérimentaux.

BIBLIOGRAPHIE

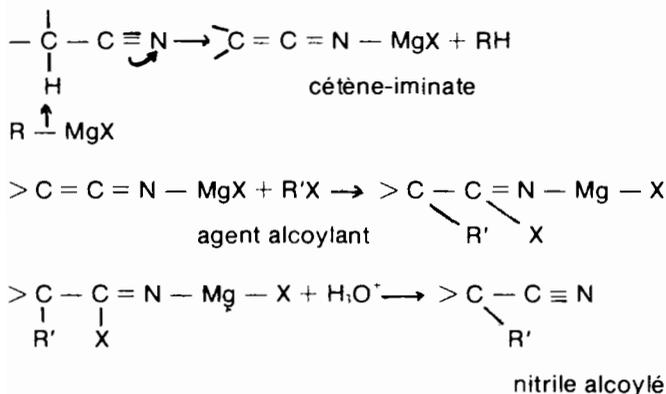
- (1) J. FAUVARQUE. — Thèse de doctorat, *Es. Sc. Phys.*, Paris.
- (2) H. D. ZOOK et W. L. RELLAHAN. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1957, **79**, 881.
- (3) J. F. FAUVARQUE, B. MEKLATI et C. DEARING. — *C.R. Acad. Sci.*, 1968, 267c, 1162.

CHAPITRE IV

ALCOYLATION DES NITRILES DEPROTONES PAR LES ORGANOMAGNESIENS DANS LA TRIETHYLAMINE

Nous avons alcoylé les cétènes-iminates de nitriles, porteurs d'hydrogène mobile en α de CN, déprotonés par les organomagnésiens dans la triéthylamine.

Nous avons vu dans le chapitre II l'action des nitriles sur les organomagnésiens dans la triéthylamine que les nitriles pourvus d'hydrogène mobile en α de CN étaient déprotonés et donnaient des cétènes-iminates susceptibles d'être alcoylés.



Ces cétènes-iminates de magnésiens dans HMPT peuvent être alcoylés par des halogénures et des tosylates d'alcoyle (1, 2).

L'utilisation de bases autres que R^- dans $RMgX$ a été largement étudiée : bases telles que l'amidure de sodium dans l'éther, le toluène, le benzène (3, 4), l'ammoniac liquide (5) ou le dialcoyle amidure de sodium dans l'éther (6) ou dans l'hexaméthylphosphotriamide (7).

L'alcoylation des cétènes-iminates de magnésien dans HMPT donne avec divers agents alcoylants (2) des nitriles monoalcoylés. Des dialcoylations ont été également observées. Il semble que l'acétonitrile n'ait jamais donné d'alcoylation. La méthylation du propionitrile et du butyronitrile n'a jamais été observé (2).

Résultats expérimentaux (Tableau I)

Cas de l'acétonitrile

Certains de nos essais d'alcoylation avec divers agents alcoylants ont été positifs, mais de rendement relativement faible. Ce résultat positif semble n'avoir jamais été trouvé dans la bibliographie.

Les agents alcoylants sont des sulfates (sulfate de méthyle) et des halogénures d'alcoyle : bromure d'éthyle et de n-propyle, iodure de méthyle et de n-butyle.

La monoalcoylation a été observée avec les bromures et la dialcoylation avec le sulfate. La réaction d'alcoylation est lente.

Cas du propionitrile

Des essais d'alcoylation ont été faits avec le sulfate et l'iodure de méthyle. Le sulfate de méthyle a donné un produit monoalcylé et l'iodure n'a rien donné. Remarquons que d'après la bibliographie, on n'a pas encore signalé la méthylation du propionitrile.

Pour l'isobutyronitrile et le phénylacétonitrile, nous retrouvons les résultats déjà obtenus (8), dans le bromure d'isopropyl magnésium.

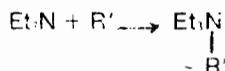
Les résultats expérimentaux sont groupés dans le tableau I.

TABLEAU I

Nitriles	Agents alcoylants	Monoalcoylation	Dialcoylation
Acétonitrile	— Bromure d'éthyle	Essai positif Essai positif Néant	Néant Néant Néant
	— Bromure de n-propyle		
	— Iodure de méthyle et de n-butyle.	Néant	Essai positif
	— Sulfate de méthyle		
Propionitrile	— Sulfate de méthyle	Essai positif Néant	Néant Néant
	— Iodure de méthyle		

Pour expliquer l'ensemble de ces résultats, notons que trois réactions compétitives peuvent avoir lieu au sein du milieu réactionnel par addition de l'agent alcoylant.

1. L'alcoylation de la cétène-iminane formée.
2. La formation d'ammonium quaternaire entre le solvant et l'agent alcoylant comme par exemple :



3. La réaction Wurtz :



La chromatographie du produit brut obtenu ne permet (outre les produits de condensation, d'addition et l'agent alcoylant éventuellement récupéré) que l'identification du nitrile (nitrile de départ ou alcylé) et non celle de la réaction de Wurtz, ni celle de la formation d'ammonium quaternaire.

Nous pouvons expliquer, d'après nos conditions expérimentales, la teneur faible en rendement en produit alcylé, rendement de l'ordre de 10 p. 100 par l'existence au sein du milieu réactionnel d'une réaction particulièrement compétitive : la formation d'ammonium quaternaire avec le solvant. Signalons que dans HMPT qui est une amide, ce produit ne se forme pas.

L'avantage de la triéthylamine est qu'elle permet l'alcoylation de l'acétonitrile, ainsi que la méthylation du propionitrile, non encore observée.

L'impossibilité d'alcylé avec les iodures pourrait être expliquée par leur réaction avec le solvant puisque dans HMPT (2, 9), ils ont donné des alcylations.

La réaction de Wurtz et la formation d'ammonium quaternaire a pu être amoindrie par la température relativement basse à laquelle la réaction a été faite et par l'addition de l'agent alcoylant (addition lente ou rapide).

Partie expérimentale

La déprotonation et l'alcoylation sont faites à la même température : 60° C, sous azote et simultanément, pour éviter la réaction de condensation. L'agitation magnétique est pratiquement impossible. Elle est remplacée par une agitation électrique avec piège à mercure. La température et l'agitation sont maintenues une nuit. L'hydrolyse est effectuée le lendemain à 0° C comme nous l'avons déjà décrite.

Cas de l'acétonitrile.

Mode opératoire général.

Magnésien : 100 millimoles ;

Nitrile : 110 à 120 millimoles ;

Agent alcoylant : 110 à 120 millimoles ;

Température : 60° C pendant toute l'opération ;

Alcoylation par le sulfate de méthyle.

Le produit de dialcoylation a été identifié en CPV à partir d'un échantillon authentique d'isobutyronitrile commercial.

5 μ l de brut + 2 μ l de référence.

Alcoylation par le bromure d'éthyle.

Le produit d'alcoylation a été identifié en CPV par un échantillon authentique de n-butyronitrile synthétisé au laboratoire par la réaction CNK + bromure de n-propyle (10).

5 μ l de brut + 2 μ l référence.

Alcoylation par le bromure de n-propyle.

Le produit d'alcoylation a été identifié par un échantillon authentique de n-valéronitrile synthétisé au laboratoire suivant CNK + bromure de n-butylé (10).

5 μ l de brut + 2 μ l de référence.

Cas du propionitrile.

Magnésien : 100 millimoles ;

Nitrile : 110 millimoles ;

Agent alcoylant : 100 millimoles ;

Température : 60° C.

Alcoylation par le sulfate de méthyle.

Le produit d'alcoylation a été identifié en CPV par un échantillon authentique d'isobutyronitrile commercial.

5 μ l de brut + 2 μ l de référence.

BIBLIOGRAPHIE

1. J. F. FAUVARQUE, EKLATI et C. DEARING. — *C.R. Acad. Sci.*, 1968, **267** c, 1162.
2. Andersen CHENAULT DEARING III. — Thèse de 3^e cycle, Paris.
3. K. ZIEGLE et H. OHLINGER. — *Ann.* 1932, **495**, 84.
4. N. SPERBER, D. PAPA et E. SCHWENCK. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1948, **70**, 3090.
5. M. S. NEW MANN, T. FUKUNAGA et T. MIWA. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1960, **82**, 873.
6. K. ZIEGLER. — *C.A.*, 1934, **28**, 1057.
7. Th. CUVIGNY et H. NORMANT. — *C.R. Acad. Sci.*, 1969, **268** c, 1380.
8. A. KIRRMANN et J. RABESIAKA. — *Bull. Soc. Chim.*, 1968, **12**, 4908.
9. T. CUVIGNY et H. NORMANT. — *Bull. Soc. Chim.*, 1968, 4993.
10. A. I. VOGEL. — *A text-book of Pratical Organic Chemistry.*

CHAPITRE V

DEPROTONATION DES NITRILES PAR LES ORGANOMAGNÉSIENS DANS DIVERS SOLVANTS ET ALCOYLATIONS DES CETÈNES-IMINATES AINSI OBTENUS

Nous avons réussi à déprotomer l'acétonitrile et le propionitrile dans la triéthylamine synthétisée directement (c'est-à-dire sans passer par l'éther), puis dans le mélange triéthylamine-tétrahydrofuranne, et dans le tétrahydrofuranne. Nous avons ensuite alcoylé certains des cétènes-iminates ainsi obtenus.

Nous avons vu dans le chapitre II qu'il était possible de déprotomer les nitriles par les organomagnésiens dans la triéthylamine synthétisés à partir de l'éther. Nous avons essayé la déprotonation de l'acétonitrile et du propionitrile par les organomagnésiens dans la triéthylamine sans passer par l'éther, puis par les organomagnésiens dans le mélange triéthylamine-tétrahydrofuranne et dans le tétrahydrofuranne.

La déprotonation est aisée. Le sulfate de méthyle donne des rendements beaucoup plus élevés en produits alcoylés (monoalcoylation et dialcoylation).

Résultats expérimentaux.

Cas de l'acétonitrile.

a. Essais sur le bromure de n-butyl-magnésium dans la triéthylamine sans passer par l'éther.

Réaction de déprotonation.

La réaction est rapide, le dégagement gazeux instantané. Le gaz inflammable est identifié en chromatographie en phase gazeuse. L'addition dure environ 25 minutes.

Le rendement est de 47 p. 100 au bout de 25 minutes et 80 p. 100 à la fin de la réaction, c'est-à-dire au bout de trois heures environ.

Réaction d'alcoylation.

L'alcoylation est faite par le sulfate de méthyle.

Les produits obtenus sont :

- le propionitrile (produit monoalcoylé dont le rendement est de 1 %) ;
- l'isobutyronitrile (produit dialcoylé dont le rendement est de 34 %).

b. Essais sur le bromure de n-butyle-magnésium dans le tétrahydrofuranne.

Réaction de déprotonation.

La réaction est facile. Le gaz inflammable. Le rendement au bout de 25 minutes est de 39 p. 100 et à la fin de la réaction 60 p. 100.

Réaction d'alcoylation.

1. Par le sulfate de méthyle.

Le produit obtenu est le propionitrile de rendement égal à 8 p. 100.

2. Par le tosylate de méthyle.

Le tosylate de méthyle donne également le propionitrile mais dont le rendement est plus faible.

c. Essais sur le bromure de n-butylmagnésium dans le mélange triéthylamine-tétrahydrofuranne.

Réaction de déprotonation.

La réaction est facile. Le gaz inflammable. Le rendement à la fin de la réaction est de 81 p. 100.

Réaction d'alcoylation.

Par le sulfate de méthyle.

Les produits obtenus sont le propionitrile et l'isobutyronitrile. Les rendements respectifs étant de 40, p. 100 et de 22 p. 100.

La réaction d'alcoylation de l'acétonitrile semble donc favorisée dans le mélange tétrahydrofuranne-triéthylamine.

Les résultats avec le bromure de n-butylmagnésium sont groupés dans le tableau I.

TABLEAU I

Agent alcoylant	Solvant	Durée	Température	Déprotonation	Monoalcoylation	Dialcoylation
$\text{SO}_2(\text{CH}_3)_2$	Et_3N	25' Fin de réaction	70° C	47 % 80 %	1 %	34 %
$\text{SO}_2(\text{CH}_3)_2$	THF	25' Fin de réaction	70° C 70° -	39 % 87 % 60° C	8 %	?
$\text{SO}_2(\text{CH}_3)_2$	THF + Et_3N	25' Fin de réaction	70° C	54 % 81 %	40 %	22 %

Cas du propionitrile.

a. Essais sur le bromure de n-butyl-magnésium dans la triéthylamine.

Réaction de déprotonation.

La réaction est instantanée. Le gaz obtenu inflammable. Au bout de 25 minutes, le rendement est de 30 p. 100 et de 90 p. 100 à la fin de la réaction.

Réaction d'alcoylation.

Le produit obtenu est un produit monoalcoylé de rendement important.

b. Essais sur le bromure de n-butyl-magnésium dans le tétrahydrofuranne à 67-70° C.

Réaction de déprotonation.

La réaction est facile et le gaz obtenu inflammable. Le rendement au bout de

25 minutes est de 35 p. 100 et à la fin de la réaction de 80 p. 100.

Réaction d'alcoylation.

La réaction d'alcoylation donne 40 p. 100 de produit monoalcoylé et des traces de produit dialcoylé.

c. Essais sur le bromure de n-butyl-magnésium dans le mélange triéthylamine, tétrahydrofuranne.

Réaction de déprotonation.

La réaction de déprotonation est facile. Le gaz obtenu inflammable. Le rendement est de 18 p. 100 au bout de 25 minutes et de 66 p. 100 à la fin de la réaction. A 0° C, nous avons une faible déprotonation dont le rendement est de 5 p. 100.

Réaction d'alcoylation.

Le produit obtenu est l'isobutyronitrile dont le rendement est de 20 p. 100. Ces résultats expérimentaux sont groupés dans le tableau II où nous avons ajouté la déprotonation dans THF « 75° C.

TABLEAU II

Agent alcoylant	Solvant	Durée	Température	Déprotonation	Alcoylation
$\text{SO}_4(\text{CH}_3)_2$	Et_3N	25' Fin de réaction	73° C	30 % 90 %	Important
$\text{SO}_4(\text{CH}_3)_2$	THF	25' Fin de réaction	67-70° C	35 % 80 %	40 %
$\text{SO}_4(\text{CH}_3)_2$	THF	25' Fin de réaction	75° C	50 % 80 %	
$\text{SO}_4(\text{CH}_3)_2$	Et_3N THF	25' Fin de réaction	65-70° C 0° C	18 % 66 % 5 %	20 %

Partie expérimentale

Nous avons procédé comme auparavant pour les spectres infra-rouge et la chromatographie en phase gazeuse en ce qui concerne les liquides.

Nous avons analysé les gaz obtenus par chromatographie dans les conditions suivantes :

Gaz vecteur : hélium ;

Température de l'injecteur et du détecteur : 60° C ;

Température du four : 40° C ;

Quantité injectée : 5 millilitres.

Matières premières

Les matières premières déjà utilisées sont traitées de la même façon.

Le bromure de n-butyle est séché plusieurs jours sur du CaCl_2 puis filtré et distillé.

Le tétrahydrofurane est distillé sur du magnésium dans l'éther et recueilli sur du sodium.

Nous opérons sous azote, qui n'est pas obligatoirement de l'azote U. Toutefois, la présence de 1.5 p. 100 d'oxygène dans le gaz empêche les réactions d'avoir lieu.

Mode opératoire général.

1. Déprotonation et alcoylation.

Toutes les réactions sont faites sous atmosphère inerte. Il est souhaitable de travailler dans la boîte à gants (mais non indispensable).

A 0,05 mole de magnésien préalablement préparé et maintenu sous agitation, nous additionnons goutte à goutte à la température de la réaction, le mélange nitrile-agent alcoylant, en excès de 10 p. 100. Nous recueillons le gaz dans un gazomètre.

A la fin de l'addition, le dégagement gazeux se poursuit. La température et l'agitation sont maintenues encore pendant au moins trois heures après l'addition.

Ramené à la température ambiante, le mélange réactionnel est hydrolysé par une solution saturée de chlorure d'ammonium jusqu'à pH neutre.

Pour compléter l'hydrolyse, nous portons au reflux le mélange réactionnel pendant environ deux heures. Puis la phase aqueuse est extraite plusieurs fois à l'éther. La phase étherée ainsi obtenue est séchée au moins pendant 24 heures sur du SO_4Mg puis filtrée et distillée pour éliminer le solvant. Nous avons ainsi le produit brut que nous pesons et envoyons en CPV et en IR. Nous utilisons des échantillons authentiques pour l'identification.

Le gaz est identifié à l'aide de butane authentique (SOLIMA). Nous obtenons 2 pics. Le premier pic n'est pas encore identifié.

2. Synthèse du magnésien dans le tétrahydrofurane.

A 0,05 mole de magnésium, recouvert par 5 millilitres de tétrahydrofurane et maintenu sous agitation, nous ajoutons goutte à goutte 0,055 mole de $\text{nC}_4\text{H}_9\text{Br}$ dans 50 millilitres de tétrahydrofurane. La synthèse est faite à la température ambiante.

La réaction est très facile et quantitative.

3. Synthèse du magnésien dans le mélange de triéthylamine-tétrahydrofurane.

Nous préparons 0,05 mole de magnésien dans le tétrahydrofurane et nous ajoutons 0,05 mole de triéthylamine.

4. Synthèse du magnésien dans triéthylamine.

La méthode est la même que celle de la synthèse du magnésien dans le tétrahydrofurane mais la réaction est faite à 70° C.

CONCLUSION

Nous avons mis à profit les deux réactions d'énolisation et de déprotonation pour alcoyler les cétimines et les cétènes-iminates formés par action des organo-magnésiens dans la triéthylamine, respectivement sur les cétones et sur les nitriles.

Nos résultats ont donné des produits d'alcoylation dont le rendement par rapport au réactif mis en jeu est faible.

Nous avons commencé à étudier l'action des organo-magnésiens dans d'autres solvants qui sont le mélange triéthylamine + tétrahydrofuranne, puis le tétrahydrofuranne.

Nous pouvons dire d'une part, que dans ces conditions, la déprotonation est facile et que nous avons amélioré le rendement en produits alcoylés.

D'autre part, le magnésien synthétisé directement dans le solvant désiré sans passer par l'éther semble jouir de propriétés sensiblement différentes.