



**ACTION DU 1,4-DIAZABICYCLO [2.2.2] OCTANE ET DE KCN
SUR LES NITRILES α,β -INSATURÉS α -BROMOMÉTHYLÉS
SYNTHÈSE D'UNE FAMILLE
DE (*E,Z*)-2-ALKYL-3-MÉTHYLBUTÈNEDINITRILES**

R. Ouled Saad, H. Amri *

*Laboratoire de Chimie Organique & Organométallique, Faculté des Sciences,
Campus Universitaire, 2092 Tunis, Tunisie*

(Reçu le 8 Avril 2004, accepté le 23 Juin 2005)

Résumé : La condensation du 1,4-diazabicyclo [2.2.2] octane sur les nitriles α,β -insaturés α -bromométhylés 2-(*E, Z*), dans un mélange (THF/H₂O, 3 : 1) suivie de l'addition d'un excès de KCN, constitue une voie d'accès facile à une famille de 2-alkyl-3-méthylbutènedinitriles 3-(*E, Z*).

Abstract : Allylic bromides 2-(*E, Z*) undergo smooth nucleophilic displacement with 1,4-diazabicyclo [2.2.2] octane (DABCO) and KCN in aqueous THF under mild conditions, to afford the corresponding 2-alkyl-3-methylbutenedinitriles 3-(*E, Z*) with improved yields.

Les 2-alkyl-3-méthylbutènedinitriles ont fait l'objet de quelques travaux relevés dans la littérature [1-6]. Ceux-ci ont été utilisés comme des intermédiaires de synthèse pour accéder à quelques produits très recherchés pour leurs activités biologiques [5].

Dans le cadre de l'étude de la réactivité des nitriles α,β -insaturés α -bromométhylés [7], nous projetons dans cet article de compléter cette étude en proposant une méthode d'accès facile aux butène dinitriles 3. En effet, la préparation des bromures allyliques 2 [8-10] à partir des nitriles α,β -insaturés α -hydroxyalkylés 1 [11, 12] est réalisée par addition du tribromure de phosphore sur ces alcools à basse température et dans l'éther anhydre. Les produits de bromation 2 sont obtenus avec des rendements satisfaisants (60-88%). Le mécanisme de la réaction n'est autre qu'une substitution nucléophile accompagnée d'un réarrangement allylique.

* correspondant : e-mail : hassen.amri@fst.rnu.tn

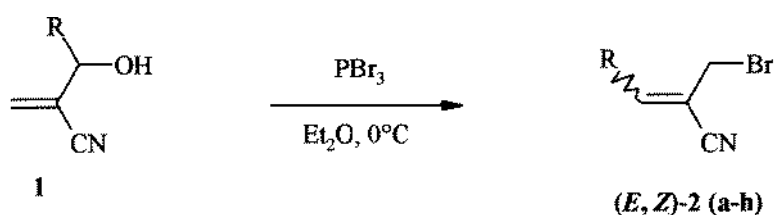


Schéma 1

RESULTATS ET DISCUSSION

Compte tenu de la présence d'un groupement électroattracteur, les substrats de type 2 sont considérés comme de bons accepteurs de Michael. L'addition d'un nucléophile encombrant tel que le 1, 4-diazabicyclo [2.2.2] octane dans un mélange eau-THF, permet d'obtenir un intermédiaire ammonium allylique s'appêtant à une nouvelle réaction d'addition d'ion cyanure à la température ambiante pour conduire, selon un mécanisme d'addition-élimination-isomérisation à un mélange de butènedinitriles 3 sous la forme de deux diastéréoisomères *E* et *Z*, facilement séparable par chromatographie sur colonne.

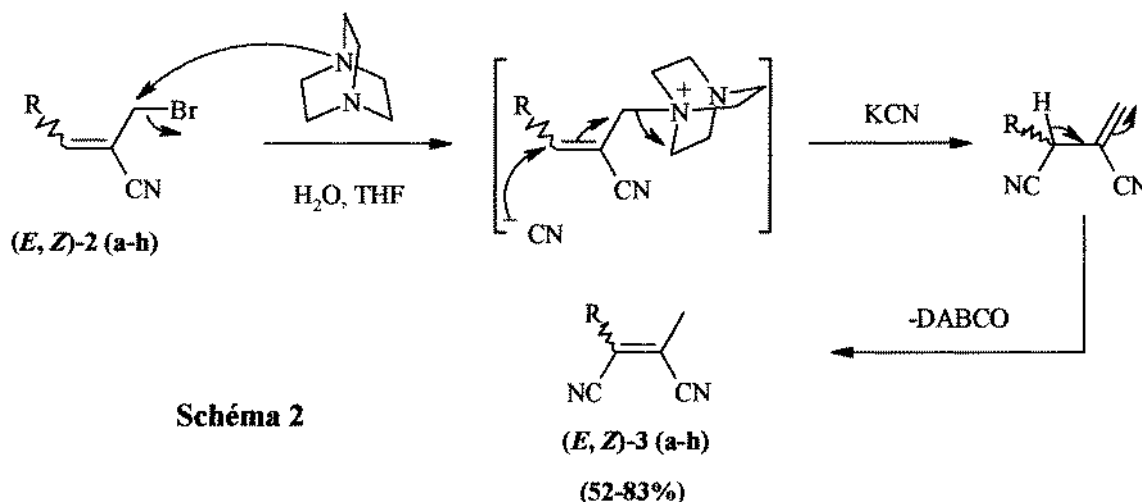


Schéma 2

Selon une étude récente [13], l'attribution des configurations relatives des deux stéréoisomères est établie sur la base des déplacements chimiques des protons du groupement méthyle vinylique et aussi par effet n.O.e dont la forme *Z* présente un effet positif réciproque entre les protons de ce groupement et les protons ortho (0.39%) et méta (0.53%) (Schéma 3). Les différents rendements des butènedinitriles 3 synthétisés sont regroupés dans le tableau 1.

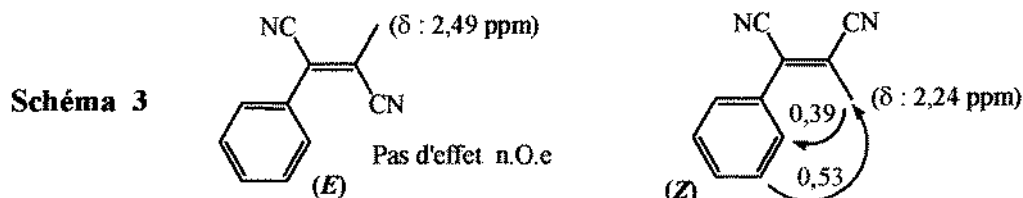


Schéma 3

La détermination des diverses proportions des deux formes stéréoisomères des différents composés 3(a-h), a révélé une nette prédominance du stéréoisomère *Z* par rapport au stéréoisomère *E* sauf dans les deux cas 3g et 3h. Cette inversion de sélectivité est due essentiellement, aux interactions stériques importantes engendrées par les deux groupements Ph(CH₂)₂ et Ph-Me par comparaison avec les autres groupements dans les dinitriles 3(a-f).

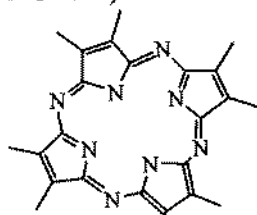
Tableau 1 : 2-Alkyl-3-méthylbutènedinitriles 3-(E, Z) préparés.

R	Butènedinitrile	(Z)-3 (a-h) %*	Butènedinitrile	(E)-3 (a-h) %*
Me		3a (Z), 69		3a (E), 31
Et		3b (Z), 63		3b (E), 37
ⁿ Pr		3c (Z), 69		3c (E), 31
ⁱ Pr		3d (Z), 52		3d (E), 48
^t Bu		3e (Z), 83		3e (E), 17
Ph		3f (Z), 61		3f (E), 39
Ph -(CH ₂) ₂		3g (Z), 35		3g (E), 65
Ph-Me		3h (Z), 29		h (E), 71

* Produits purifiés par chromatographie sur gel de silice.

En conclusion, nous avons montré que le couplage entre les nitriles α,β -insaturés α -bromométhylés **2** et le 1,4-diazabicyclo [2.2.2] octane, s'avère une méthode efficace pour accéder à un intermédiaire ammonium allylique, s'appêtant à réagir avec les ions cyanures pour conduire, d'une manière hautement stéréosélective aux 1,4-butènedinitriles **3**. Cette stratégie constitue à notre connaissance, une des voies les plus simples permettant d'obtenir des 1,4-butènedinitriles servant de précurseurs potentiels dans la synthèse de composés à propriétés biologiques intéressantes telles que les porphirines [14-17] (Schéma 4).

Schéma 4



Octaméthyltétraazaporphirine



PARTIE EXPERIMENTALE

1-Appareillage

Les spectres RMN du ^1H et ^{13}C ont été enregistrés en solution dans le CDCl_3 sur un spectrographe Bruker à 300 MHz (^1H) et 75 MHz (^{13}C). Le TMS est pris comme référence interne. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm et les constantes de couplage en Hz. Les multiplicités des signaux sont indiquées par les abréviations suivantes : s : singulet, d : doublet, t : triplet, q : quadruplet, dd : doublet dédoublé, m : multiplet. Les spectres IR ont été réalisés dans le CHCl_3 sur un spectromètre Perkin Elmer Paragon 1000 PC à transformée de fourrier dont la précision de mesure est de 4 cm^{-1} dans le domaine $4000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$. Les nombres d'ondes sont exprimés en cm^{-1} . La pureté des produits est vérifiée par chromatographie sur couche mince.

2-Synthèse des 2-alkyl-3-méthylbutènedinitriles 3

A une solution de 5 mmol de nitrile α,β -insaturé α -bromométhylé **2** dans 20 mL d'un mélange (THF / H_2O ; 3 : 1), sont ajoutés 5.5 mmol de 1,4-diazabicyclo [2.2.2] octane (DABCO). Le mélange est agité pendant 1h 30mn à la température ambiante puis additionné de 6 mmol de KCN. Le mélange résultant est agité pendant deux heures puis hydrolysé avec 15 mL d'une solution saturée de NH_4Cl . L'extraction à l'éther fournit les dinitriles **3**-(*E,Z*) sous forme d'une huile incolore. La séparation des deux stéréoisomères est réalisée par chromatographie sur colonne de gel de silice (70-230 mesh), utilisant comme éluant un mélange d'acétate d'éthyle-Hexane (3:7).

(*E, Z*)-2,3-Diméthylbut-2-énedinitrile **3a**

IR(CHCl_3 , vcm^{-1}): 1637 (C=C), 2220 (CN). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): 2.2 (s, 3H, *E*), 2.15 (s, 3H, *Z*). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): 19.9 (CH_3 , *E*), 115.8 (CN, *E*), 124.4 (C=, *E*), 17.1 (CH_3 , *Z*), 116.8 (CN, *Z*), 124.3 (C=, *Z*).

(*E, Z*)-2-Ethyl-3-méthylbut-2-énedinitrile **3b**

IR (CHCl_3 , vcm^{-1}): 1632 (C=C), 2215 (CN). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): 1.21 (t, 3H, $J = 7.2\text{ Hz}$, *E*), 2.22 (s, 3H, *E*), 2.57 (q, 2H, $J = 7.2\text{ Hz}$, *E*), 1.20 (t, 3H, $J = 7.2\text{ Hz}$, *Z*), 2.10 (s, 3H, *Z*), 2.45 (q, 2H, $J = 7.2\text{ Hz}$, *Z*). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): 12.3 (CH_3 , *E*), 19.8 (CH_3 , *E*), 27.3 (CH_2 , *E*), 115.1 (CN, *E*), 115.6 (CN, *E*), 122.9 (C=, *E*), 131.1 (C=, *E*), 11.9 (CH_3 , *Z*), 17.1 (CH_3 , *Z*), 24.1 (CH_3 , *Z*), 116.2 (CN, *Z*), 117.1 (CN, *Z*), 123.4 (C=, *Z*), 131.0 (C=, *Z*).

(*E, Z*)-2-Méthyl-3-propylbut-2-énedinitrile **3c**

IR (CHCl_3 , vcm^{-1}): 1634 (C=C), 2214 (CN). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): 1.10 (t, 3H, $J = 7.1\text{ Hz}$, *E*), 1.70 (m, 2H, *E*), 2.25 (s, 3H, *E*), 2.57 (t, 2H, $J = 7.1\text{ Hz}$, *E*), 1.05 (t, 3H, $J = 7.1\text{ Hz}$, *Z*), 1.69 (m, 2H, *Z*), 2.11 (s, 3H, *Z*), 2.39 (t, 2H, $J = 7.1\text{ Hz}$, *Z*). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): 13.8 (CH_3 , *E*), 20.9 (CH_3 , *E*), 21.1 (CH_2 , *E*), 35.5 (CH_2 , *E*), 115.2 (CN, *E*), 115.8 (CN, *E*), 125.4 (C=, *E*), 129.7 (C=, *E*), 13.0 (CH_3 , *Z*), 16.9 (CH_3 , *Z*), 21.0 (CH_2 , *Z*), 32.5 (CH_2 , *Z*), 116.1 (CN, *Z*), 116.8 (CN, *Z*), 123.7 (C=, *Z*), 127.5 (C=, *Z*).

(*E, Z*)-2-Isopropyl-3-méthylbut-2-énedinitrile **3d**

IR (CHCl_3 , vcm^{-1}): 1627 (C=C), 2217 (CN). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): 1.18 (s, 3H, *E*), 1.21 (s, 3H, *E*), 2.11 (s, 3H, *E*), 2.88 (m, 1H, *E*), 1.11 (s, 3H, *Z*), 1.15 (s, 3H, *Z*), 2.07 (s, 3H, *Z*), 2.85 (m, 1H, *Z*). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): 21.01 (CH_3 , *E*), 22.0 (2 CH_3 , *F*), 27.8 (CH, *E*), 116.8 (CN, *E*), 118.4 (CN, *E*), 121.7 (C=, *E*), 134.7 (C=, *E*), 16.7 (CH_3 , *Z*), 22.5 (2 CH_3 , *Z*), 31.1 (CH, *Z*), 114.7 (CN, *Z*), 117.0 (CN, *Z*), 123.8 (C=, *Z*), 136.1 (C=, *Z*).

**(E, Z)-2-Isobutyl-3-méthylbut-2-énedinitrile 3e**

IR (CHCl₃, vcm⁻¹): 1634 (C=C), 2218 (CN). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): 0.97 (2s, 6H, E), 2.00 (m, 1H, E), 2.05 (s, 3H, E), 2.24 (d, 2H, J = 2.1 Hz, E), 0.94 (2s, 6H, Z), 1.95 (m, 1H, Z), 2.20 (s, 3H, Z), 2.40 (d, 2H, J = 2.1 Hz, Z). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): 17.3 (CH₃, E), 22.0 (2CH₃, E), 26.2 (CH, E), 38.9 (CH₂, E), 116.4 (CN, E), 116.9 (CN, E), 124.1 (C=, E), 129 (C=, E), 15.2 (CH₃, Z), 21.8 (2CH₃, Z), 27.9 (CH, Z), 42.6 (CH₂, Z), 115.5 (CN, Z), 116.0 (CN, Z), 122.8 (C=, Z), 127.6 (C=, Z).

(E, Z)-2-Méthyl-3-phenylbut-2-énedinitrile 3f

IR (CHCl₃, vcm⁻¹): 1652 (C=C), 2214 (CN). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): 2.46 (s, 3H, E), 7.69 (m, 5H, E), 2.34 (s, 3H, Z), 7.57 (m, 5H, Z). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): 21.9 (CH₃, E), 115.5 (CN, E), 117 (CN, E), 121.7-131.5 (C=, E), 21.5 (CH₃, Z), 115 (CN, Z), 116.8 (CN, Z), 121.3-130.9 (C=, Z).

(E, Z)-2-Méthyl-3-phenethylbut-2-énedinitrile 3g

IR (CHCl₃, vcm⁻¹): 1643 (C=C), 2221 (CN). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): 2.16 (s, 3H, E), 2.83 (t, 2H, J = 6.9 Hz, E), 2.94 (t, 2H, J = 6.9 Hz, E), 7.27 (m, 5H, E), 1.76 (s, 3H, Z), 2.64 (t, 2H, J = 6.9 Hz, Z), 2.93 (t, 2H, J = 6.9 Hz, Z), 7.24 (m, 5H, Z). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): 19.9 (CH₃, E), 31.5 (CH₂, E), 33.7 (CH₂, E), 115.1 (CN, E), 115.6 (CN, E), 124.5-138.3 (C=, E), 16.7 (CH₃, Z), 32.6 (CH₂, Z), 33.2 (CH₂, Z), 116.1 (CN, Z), 115.8 (CN, Z), 124.6-138.5 (C=, Z).

(E, Z)-2-Méthyl-3-p-tolylbut-2-énedinitrile 3h

IR (CHCl₃, vcm⁻¹): 1627 (C=C), 2223 (CN). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): 2.39 (s, 3H, E), 2.44 (s, 3H, E), 7.50 (AB, 4H, J = 3 Hz, E), 2.30 (s, 3H, Z), 2.41 (s, 3H, Z), 7.55 (AB, 4H, J = 3 Hz, Z). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): 21.5 (CH₃, E), 21.5 (CH₃, E), 115.6 (CN, E), 117.3 (CN, E), 120.3-142.1 (C=, E), 21.4 (CH₃, Z), 21.5 (CH₃, Z), 115.7 (CN, Z), 116.9 (CN, Z), 120.3-142.4 (C=, Z).

REFERENCES

- [1] Cobb, R. L.; Vives, V. C.; Mahan, J. E. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 926.
- [2] Schloegl, K.; Pelousek, H. *Monatsh. Chem.* **1961**, *92*, 51.
- [3] Linstead, R. P.; Whalley, M. *J. Chem. Soc.* **1955**, 3722.
- [4] Ciganek, E. *Tetrahedron lett.* **1967**, *34*, 3321.
- [5] Beech, W. F.; Pigott, H. A. *J. Chem. Soc.* **1955**, 423.
- [6] O'driscoll, E.; Simon, J. D.; Peters, K. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7091.
- [7] Hbaïeb, S.; Ben Ayed, T.; Amri, H. *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 2825.
- [8] Villiéras, J.; Rambaud, M. *Synthesis* **1982**, 924.
- [9] Byun, H. S.; Reddy, K. C.; Bittman, R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1371.
- [10] Alexander, J.; Renyer, M. L.; Veerapanana, H. *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 3875.
- [11] Basavaiah, D.; Gowriswari, V.V.L. *Synth. Commun.* **1987**, *17*, 587.
- [12] Amri, H.; Villiéras, J. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4307.
- [13] Chang, Y. M.; Gong, J. H.; Kim, T. H.; Kim, J. N. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 9023.
- [14] Baguley et coll. *J. Chem. Soc.* **1955**, 3521.
- [15] Monforts, F. P.; Schwartz, U. M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *24*, 775.
- [16] Monforts, F. P.; Scheurich, G.; Meier, A.; Haake, G.; Höper, F. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3477.
- [17] Gerlach, B.; Monforts, F. P. *Tetrahedron lett.* **1993**, *34*, 6369.