

LA MIGRATION DE GROUPES CARBOXAMIDE LORS DE LA  
TRANSPOSITION BENZILIQUE D'AMIDES  $\alpha,\beta$ -DICARBONYLES \*

Sadok KAROUI  
S.O.N.E.D.E  
TUNIS

I. PARTIE THEORIQUE

DAHN et al. (1) ont signalé que, lors de la transposition benzilique, des groupes carboxamide sont capables de migrer sur des centres pauvres en électrons ; ils ont constaté ce phénomène pour un groupe  $\text{CONH}_2$  simple (1) ainsi que pour le cas d'un amide cyclique, incorporé dans la molécule de la quinisatine (2). Dans le cas analogue de l'alloxane, cependant, KWART et al. (3) ont prouvé la migration d'un groupe amino, c'est-à-dire un mécanisme entièrement différent. Nous avons donc cherché d'autres exemples de migration d'un groupe carboxamide, notamment dans des cas de groupes amide encombrés. A ce sujet nous avons choisi les  $\alpha,\beta$ -dicétobutyryl-diphénylamide (Ia) et -N-méthylanilide (Ib).

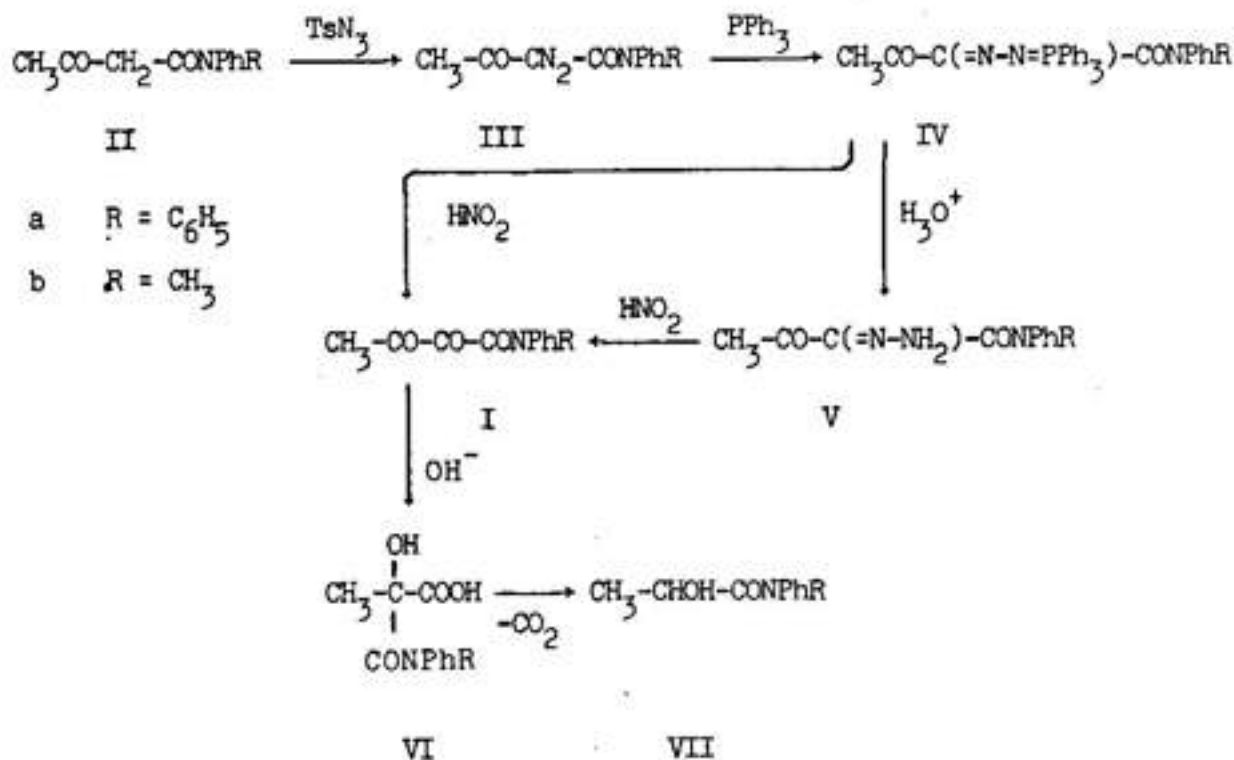
Pour synthétiser Ia et Ib, nous nous sommes servis des méthodes générales élaborées par REGITZ et BESTMANN : les acétylacétamides II, préparés par acétylacétylation des amines correspondantes (4) (5), ont été transformés en diazo-2-acétylacétamides III par l'action du p-tosylazide (6). Traités par la triphénylphosphine,

---

\* Cette communication est le résumé d'une thèse de doctorat préparée et soutenue par Mr. KAROUI S. à l'Institut de Chimie Organique de la Faculté des Sciences de l'Université de Lausanne (Suisse).

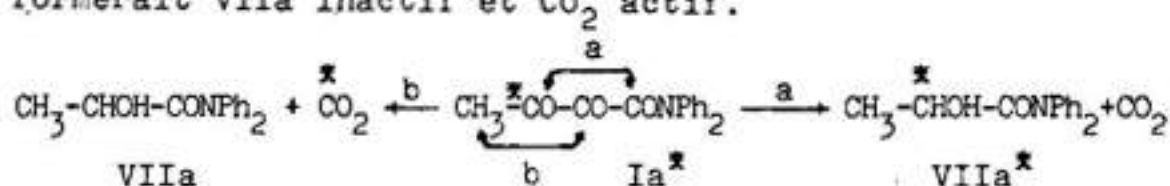
les amides III donnent les triphénylphosphazines IV (7), qui sont faciles à hydrolyser en hydrazones V (8). L'acide nitreux transforme les groupes hydrazone en carbonyle, formant ainsi les composés tricarbonylés I cherchés, I se forme également par action directe de  $\text{HNO}_2$  sur IV (9), mais l'économie d'une étape est compensée par la nécessité d'éliminer l'oxyde de triphénylphosphine formé. Le rendement global de Ia par rapport à IIIa est de 56 %. Ia et Ib ont été caractérisés par transformation en quinoxalines.

Sous l'action d'alcali, Ia et Ib se transposent ; une coloration rouge, due à la formation transitoire d'un anion, disparaît rapidement. Les produits immédiats de la transposition, qui sont dérivés de l'acide méthyltartronique (VI) difficiles à purifier, ont été mis en évidence par spectroscopie ; ils se décarboxylent facilement pour donner les lactamides VII. La structure de VIIa a été confirmée par une synthèse indépendante.



Les structures de VI et de VII montrent que la transposition n'a pas engendré la migration d'un groupe

amino, selon l'exemple de l'alloxane (3). Il reste à décider si c'est le groupe carboxamide qui migre à la position 3 (mécanisme a) ou inversement le groupe méthyle qui migre à la position 2 (mécanisme b) ; dans les deux cas les produits sont les mêmes. Pour distinguer entre ces deux mécanismes, nous avons marqué Ia au  $^{14}\text{C}$  en position 3 : le mécanisme a devrait fournir le lactamide VIIa marqué en position 2 et du  $\text{CO}_2$  inactif, tandis que par le mécanisme b il se formerait VIIa inactif et  $\text{CO}_2$  actif.



Nous avons introduit le traceur par acylation de Iia avec le chlorure d'acétyle ( $1\text{-}^{14}\text{C}$ ) et scission du (diacétylacét)-amide  $\text{CH}_3\text{-C}^{\star}\text{O-CH}(\text{COCH}_3)\text{-CONPh}_2$  formé à l'aide de NaOMe dans le méthanol ; le reste de la synthèse a été mené selon la voie décrite pour Ia non marqué. La transposition de Ia  $^{\star}$  à l'aide de NaOH 2N était suivie de l'acidification et du chauffage de la solution en vase clos pour isoler le  $\text{CO}_2$ . Les résultats de la détermination d'activité, indiqués dans le tableau 1, montrent que toute l'activité engagée se trouve dans VIIa $^{\star}$  et que le  $\text{CO}_2$  est pratiquement inactif. Ce résultat prouve donc la migration du groupe carboxamide (mécanisme a) ; il est remarquable que ce groupe soit transposé malgré l'empêchement stérique exercé par les groupes phényle. Vu cette migration de  $\text{CONPh}_2$  et le résultat antérieur (1) de l'étude de la migration du groupe  $\text{CONH}_2$ , on peut admettre que la transposition du groupe  $\text{CONPheMe}$  dans Ib, donnant VIib, suit le même mécanisme a.

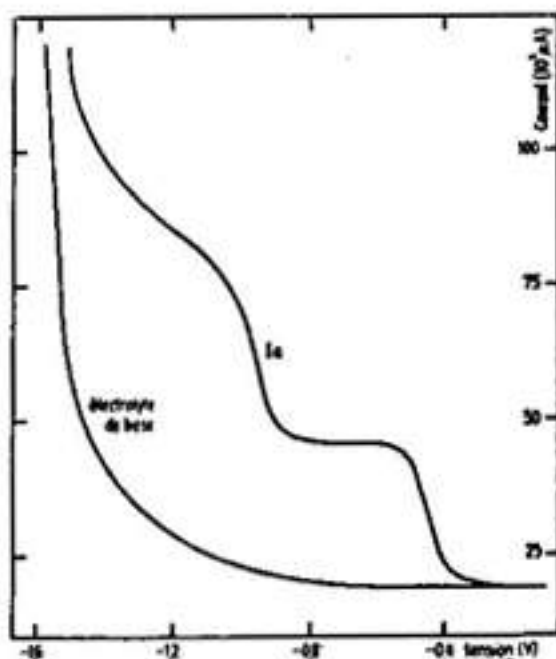


Fig. 1. Polarogramme de Ia à pH = 6,95

TABLEAU - 1 -

## Transposition benzilique de Ia\*

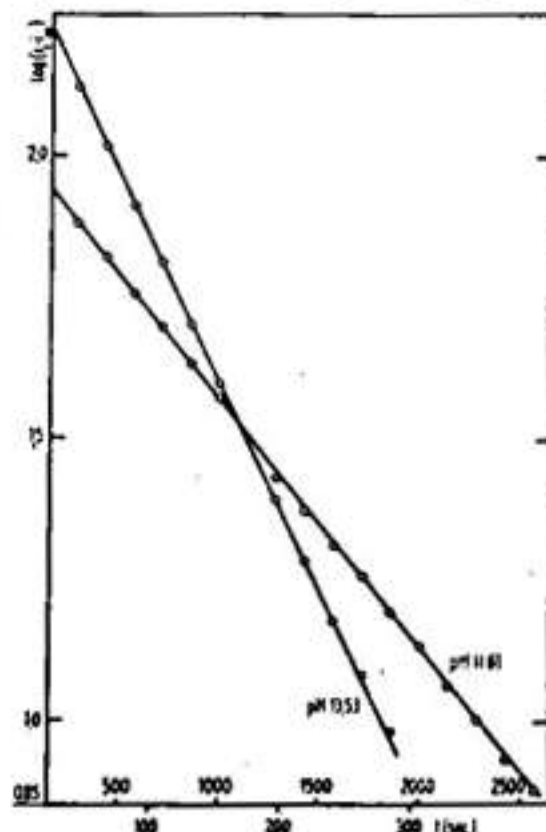
|                 | Activité spécifique (nC/mmole) |                                |
|-----------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Ia*             | 34,3                           | $\pm$ 0,3                      |
| VII a*          | 33,2                           | $\pm$ 0,3 ; 33,3 $\pm$ 0,2     |
| CO <sub>2</sub> | 0,018                          | $\pm$ 0,003; 0,012 $\pm$ 0,003 |

Cinétique. Pour mesurer la vitesse de transposition de Ia, nous nous sommes servis de la polarographie dans l'éthanol à 48 %. Entre pH = 7 et 12,6 Ia présente deux vagues cathodiques bien séparées, l'une à  $E_{1/2}$  environ - 0,6 V, l'autre à  $E_{1/2}$  environ - 1,0 V (fig. 1) ; la tension exacte ainsi que le courant de diffusion ( $I_d$ ) dépendent du pH (voir tableau 3) ; à pH = 13,5, seule la première onde apparaît. Nous admettons que la première vague correspond au composé tricarbonylé libre (Ia), et la seconde, à son produit d'addition des OH<sup>-</sup> (= anion hydrate VIIa). Le rapport des intensités des deux vagues varie également avec le pH (voir tableau 3), probablement du fait que les courants de diffusion ont un caractère partiellement cinétique.

Le produit de transposition VIa n'est pas électro-réductible. On peut donc suivre la disparition de Ia au cours de la réaction en observant le changement des polarogrammes ; jusqu'au pH 13,52 il était possible d'enregistrer un polarogramme de Ia 10 secondes après mélange ; à des pH plus élevés la transposition était trop rapide. Pour suivre la réaction, nous avons enregistré en fonction du temps l'intensité du courant  $i_t$  à une tension fixe de

-0,75 V. En portant les  $\log (i_t - i_\infty)$  en fonction du temps, nous avons obtenu des lignes droites sur plus de 3 périodes (fig. 2), démontrant que la réaction est, entre pH = 11,61 et 13,53, de premier ordre par rapport à Ia (excès de  $\text{OH}^-$ ).

Fig.2. Cinétique de transposition de Ia à pH = 11,61 (échelle supérieure) et à pH = 13,53 (échelle inférieure).  
 $i_t, i_\infty$  : courant au temps t et  $\infty$  respectivement.



En faisant varier la concentration de l'alcali on constate entre  $(\text{OH}^-) = 2,5 \cdot 10^{-3}$  et env.  $10^{-2}$ , proportionnalité entre k et  $(\text{OH}^-)$  (tableau 2 et fig. 3) ; dans cette région la réaction est de 1er ordre par rapport à  $(\text{OH}^-)$  :  $v = k (\text{OH}^-)$  (Ia). A des pH plus élevés, la courbe s'infléchit et tend asymptotiquement vers une valeur limite, qui semble se situer vers  $12 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$  et que nous n'étions pas capable d'atteindre.

Fig.3. Vitesse de transposition de Ia en fonction de  $(\text{OH}^-)$   
 k = constante de vitesse de premier ordre.

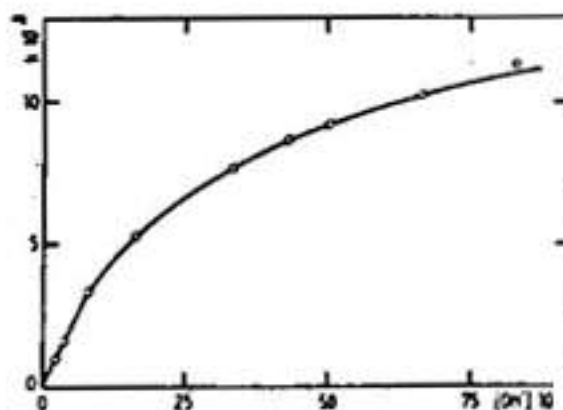
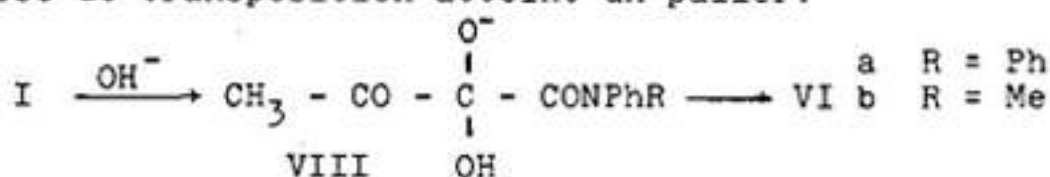


TABLEAU - 2 -

Constantes de vitesse de la transposition de Ia  
 en fonction de  $(OH^-)$  ;  $(Ia) = 5 \cdot 10^{-7}$  M,  
 éthanol à 48 %,  $T = 25,0^\circ$ .

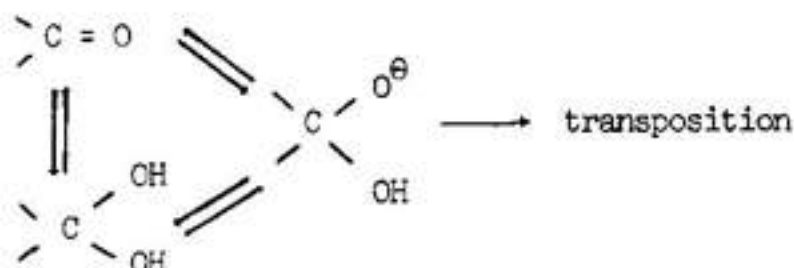
| pH    | $(OH^-)10^3$ | $k \cdot 10^3$<br>( $S^{-1}$ ) | pH    | $(OH^-)10^3$ | $k \cdot 10^3$<br>( $S^{-1}$ ) |
|-------|--------------|--------------------------------|-------|--------------|--------------------------------|
| 11,61 | 2,5          | 0,98                           | 13,27 | 43,3         | 8,66                           |
| 11,94 | 3,8          | 1,64                           | 13,32 | 50,5         | 9,14                           |
| 12,55 | 8,3          | 3,38                           | 13,44 | 66,5         | 10,23                          |
| 12,86 | 16,5         | 5,26                           | 13,53 | 83,0         | 11,30                          |
| 13,13 | 33,5         | 7,63                           |       |              |                                |

Selon le mécanisme proposé par INGOLD (10), la transposition benzilique passe par un prééquilibre d'addition de  $OH^-$  à la dicétone, formant un anion hydrate VIII, suivi de l'étape lente de migration de groupe dans ce dernier. Vu l'acidité des hydrates de cétones (11) on comprend que, lorsque à des pH suffisamment élevés toute la dicétone est transformée en anion hydrate, la vitesse de transposition atteint un palier.



Dans une analyse très poussée de la transposition benzilique de deux dicétones alicycliques, la carbocamphénilonone et la tétraméthyl-3,3,6,6-cyclohexanedione-1,2, HIRSJARVI et al. (12) et KLENBERG (13) ont pu distinguer deux façons de formation de l'anion hydrate responsable

de la transposition, soit par addition de  $\text{OH}^-$  au groupe carbonyle, soit par ionisation de l'hydrate de carbonyle. Ces auteurs ont également observé le fléchissement de la courbe  $K_{\text{réarr.}}/\text{OH}^-$  à des pH élevés.



Dans les composés tricarbonylés-1,2,3 le CO central présente une forte tendance à l'hydratation (11). Même si Ia ne cristallise que sous forme non hydratée, on peut admettre que c'est l'hydrate qui prévaut en solution aqueuse.

Pour nous faire une idée du degré d'hydratation de Ia en solution aqueuse, nous avons examiné ses spectres ultraviolets. Dans le cyclohexane, on y trouve à 300 nm la bande d'absorption large typique d'une  $\alpha$ -dicétone. Ia est trop peu soluble dans l'eau pour y être examiné ; en solution eau-dioxanne riche en eau, la bande à 300 nm a complètement disparu par hydratation. En dioxanne-eau 90 : 10(p/p) un épaulement reste visible, dont l'intensité augmente avec la température (diminution de l'hydratation). Pour accélérer l'établissement de l'équilibre, on a fait les mesures en présence d'acide perchlorique  $10^{-3}$  M comme catalyseur d'hydratation (la catalyse basique est à exclure pour éviter le réarrangement benzilique). La comparaison des densités optiques à 300 nm de ces solutions (étudiées à 25°, 45° et 65°) avec celle de Ia dans le cyclohexane permettait une évaluation approximative de la constante d'équilibre d'hydratation  $K = (\text{hydrate}) / n_{\text{H}_2\text{O}} (\text{cétone})$  :

$$K^{25^\circ} = 2,4 ; K^{45^\circ} = 1,5 ; K^{65^\circ} = 1,1 \quad (n_{\text{H}_2\text{O}} = \text{fraction molaire en H}_2\text{O})$$

Dans un milieu plus aqueux, comme celui utilisé dans nos mesures cinétiques de la transposition, l'hydratation de Ia doit être encore plus forte que dans le dioxanne-eau 90 : 10 et la plupart des molécules de Ia seront hydratées.

On peut donc conclure que l'anion hydrate nécessaire pour la transposition se forme à partir de l'hydrate.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 . H. DAHN, M. BALLENEGGER & H. P. SCHLUNKE, *Chimia* 18,59 ( 1964 ).
- 2 . H. DAHN & A. DONZEL, *Helv.* 50, 1911 ( 1967 )
- 3 . H. KWART & I. M. SARASOHN, *J. Amer. Chem. Soc.* 83,909 (1961) ; H. KWART, R. W. SPAYD & C. J. COLLINS, *ibid.* 83, 2579 (1961).
- 4 . S. I. ZAVIALOV, V. I. GUNAR, I. A. MIKHAILOPULO & L. F. OVECHKINA, *tetrahedron* 22,2003 (1966).
- 5 . B. D. WILSON, *J. Org. Chemistry* 28, 314 (1963)
- 6 . M. REGITZ, *Liebigs Ann. Chem.* 676, 101 (1964) ; *Angew. Chem.* 79, 786 (1967).
- 7 . H. J. BESTMANN H. BUCKSCHEWSKI & H. LEUBE, *Chem. Ber.* 92,1345 (1959).
- 8 . H. J. BESTMANN & H. KOLM, *Chem. Ber.* 96,1948 (1963).
- 9 . H. J. BESTMANN, O. KLEIN, L. GÖTHLICH & H. BUCKSCHEWSKI. *Chem. Ber.* 96, 2259 (1963) ; H. J. BESTMANN & O. KLEIN, *Liebigs Ann. Chem.* 676, 97 (1964).
10. C. K. INGOLD, *Ann. Reps. Progr. Chemistry* 25,124 (1928) ; cf. S. SELMAN & J. F. EASTHAM, *Quarterly Rv.* 14,221 (1960).
11. R. P. BELL, dans V. GOLD, "Advances in Physical Organic Chemistry", vol. 4, p. 1, Academic Press, London 1966.
12. P. HIRSJÄRVI & M. WUOKKO, *Suomen Kemistilichti* 30,78 (1957); P. HIRSJARVI, A HILPI, D. KLENBERG & M. PATALA, *ibid.* 34,63 (1961) ; cf. P. HIRSJÄRVI, L. TARJANNE & M. VIRTANEN, *ibid.* 33,129 (1960).
13. D. KLENBERG, *Ann. Acad. Sci. fennicae A* 11, Nr. 118 (1962).