

36. Takashi Tatsuno: Étude sur la détermination de la Constitution des Pyridones.

(Institut de Pharmacie, Faculté des Médecines, Université de Tokyo*)

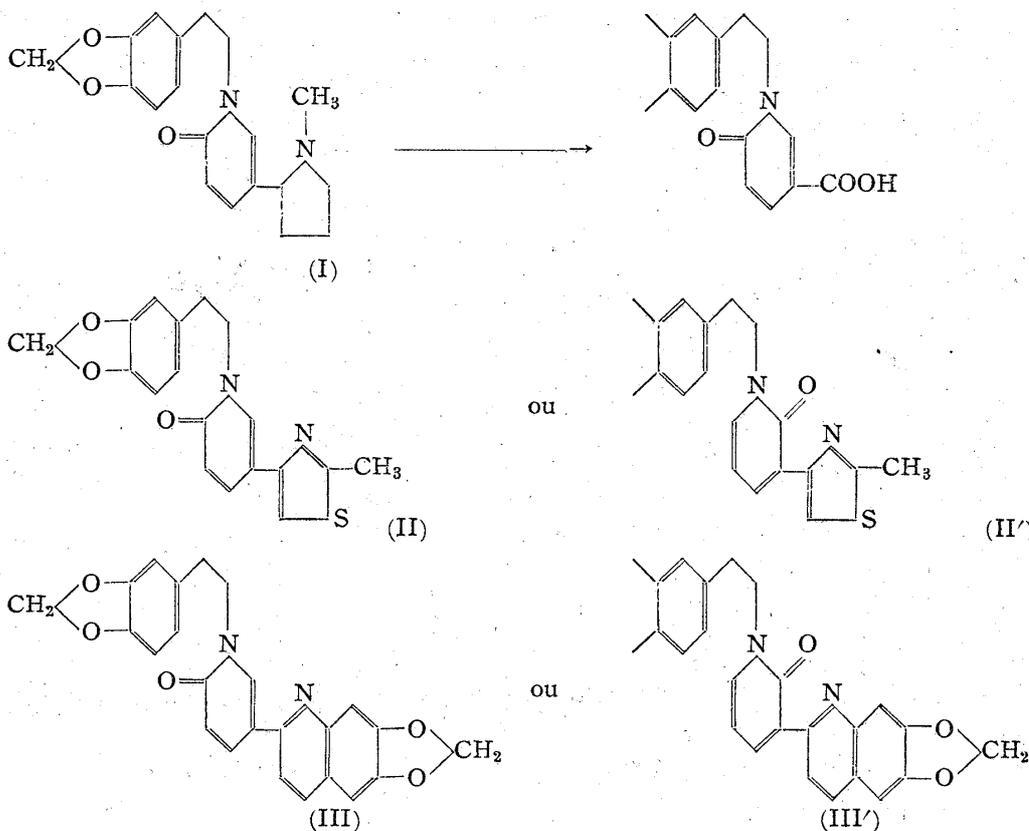
Il y a dizaine d'années, Sugasawa et Sakurai¹⁾ ont confirmé que le pyridone, synthétisé de sel de N-β-phénethyl-3-carboéthoxy-pyridinium par l'oxydation à l'aide de la prussiate rouge de potasie, est N-β-phénethylpyridone-(2)-acide carboxylique-(5).

Mais Bradlaw et Vanderwerf²⁾ ont récemment rapporté qu'ils ont obtenu 3-substituant-N-alkyl-pyridones-(2) par la même oxydation des sels de N-alkyl-substituant-(3)-pyridinium excepté des combinés substitués par le carbonyl et par la nitrile.

Sugasawa et Ban³⁾ constatent ce phénomène dans le cas de N-Méthyl-3-éthyl-pyridone-(2) en le conduisant à 2-chloropyridine-acide carboxylique-(3).

Nous avons déjà déterminé la constitution de N-(β-3',4'-méthylènedioxyphénethyl)-3-(N-méthylpyrrolidyl)-pyridone-(6) en le conduisant à N-(β-3',4'-méthylènedioxyphénethyl)-pyridone-(6)-acide carboxylique-(3).

Après avoir synthétisé 6-pyrrolidyl-benzoquinolizine, nous avons cherché les procédés de la synthèse de 6-(2'-méthylthiazolyl)-benzoquinolizine, et de 6-(6',7'-méthylènedioxyquinolyl)-benzoquinolizine. Dans ces deux cas, nous devons aussi déterminer les constitutions des pyridones. Mais, ce n'est pas facile de déterminer les constitutions de ces combinés au moyen de réactions décomposantes.



* Hongo, Tokyo (辰野 高).

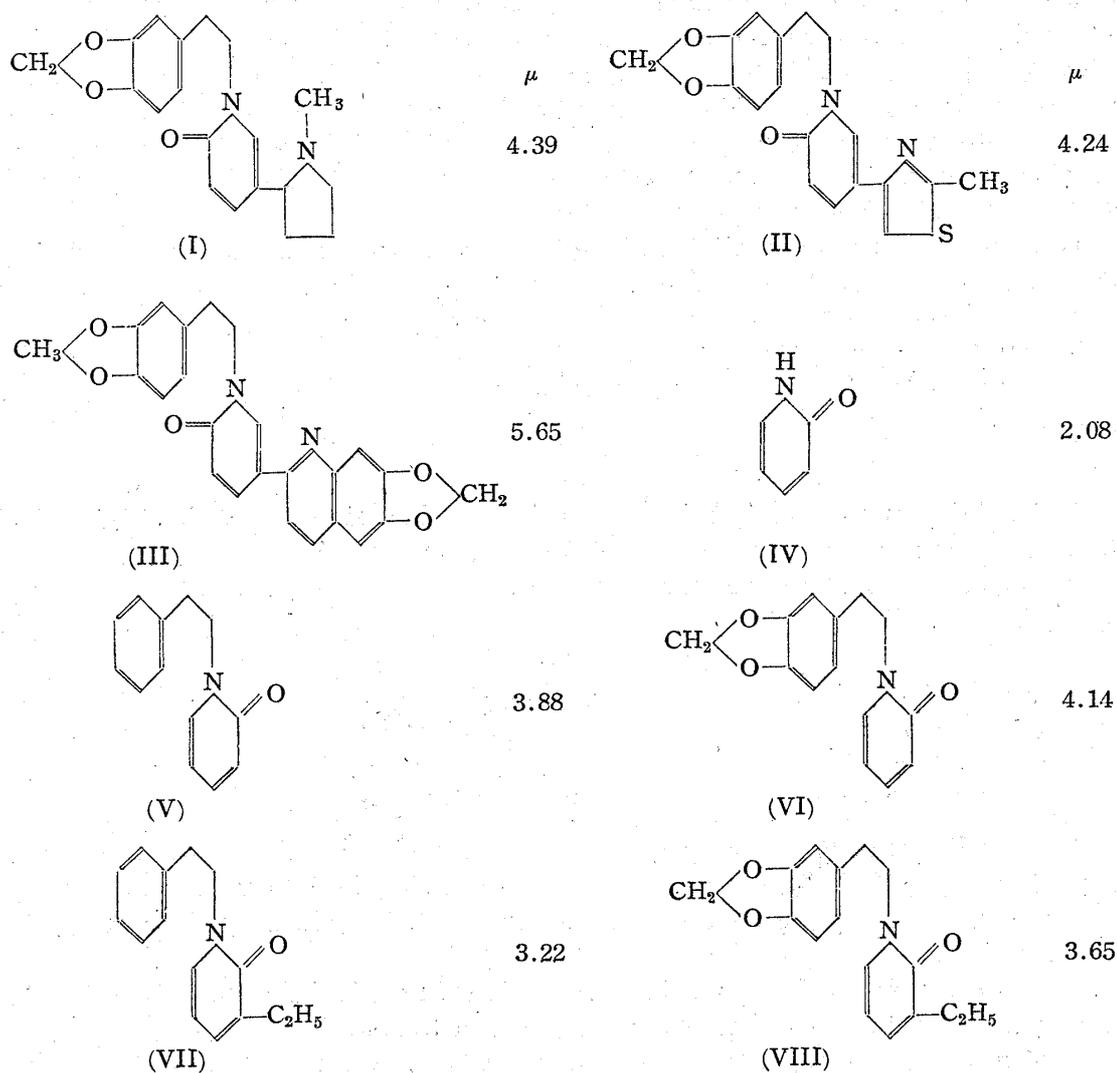
- 1) S. Sugasawa, K. Sakurai: Ber., 74, 537 (1941).
- 2) L. Bradlaw, A. Vanderwarf: J. Org. Chem., 16, 73 (1951).
- 3) S. Sugasawa, Y. Ban: J. Pharm. Soc. Japan, 72, 1336 (1952).

Vu qu'il doit y avoir des différences entre deux types. Nous avons essayé de mesurer les moments du dipôle de ces combinés en employant comme critérium le combiné (I) que nous avons déterminé.

Mais, nous n'avons pas encore en aucun mémoire à propos du moment de dipôle de α -pyridone: s'il est trop grand, il se peut que la différence structurale entre ces combinés ne soit pas évident.

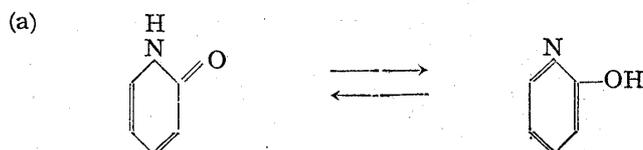
Nous avons affaire à de ces moments de dipôle de N-alkyl-substituant-(3)-pyridone-(2), parce que nous devons comparer les valeurs des moments de dipôle de 3-substituant-pyridone-(2) et ceux de 3-substituant-pyridone-(6).

Nous avons mesuré ces moment de dipôle (I) \rightarrow (VIII). Voici les résultats, les valeurs de moments de dipôle.

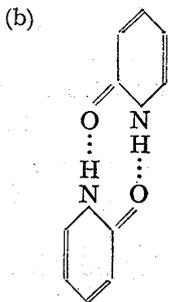


I. La valeur du moment de dipôle du noyau de α -pyridone est petit malgré notre supposition.

Voici deux manières dont nous allons expliquer ce résultat inattendu.



Supposons d'abord entre ces deux types, une tautomérie dans laquelle la contribution de dernier type, 2-oxypyridine, est plus grande que celle du premier. On peut supposer que deux molécules de pyridones s'associent dans des solvants. Quand des acides amidures s'associent dans des solvants, ils donnent suivant la concentration, un de ces deux phénomènes : la diminution de la proportion de la valeur du moment de dipôle, ou son augmentation.



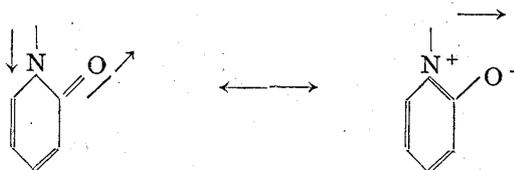
La dernière dépend du phénomène N-méthyl-acétamidure dimère, la première dépend de δ -valerolactame dimère.

Ni l'une ni l'autre ne rend droite la graphique qui désigne la relation entre la constante diélectrique (ϵ) et la concentration (ω).

Dans notre cas, la courbe apparait à peu près droite, parce que α -pyridone n'est pas bien soluble, c'est-à-dire, ω est petit. D'où cette conclusion : 1°- la proportion de la valeur de la constante diélectrique, ϵ , ne diminue pas en raison de ω . 2°- deux molécules de α -pyridone sont associés vraisemblablement dans des solvants.

II. La valeur du moment de dipôle des combinés (IV, V) est plus grande, valeur dont l'atome d'hydrogène de α -pyridone est substitué par β -phénethyl ou par β -3,4-méthylènedioxyphénethyl.

Si l'on suppose un effet additif dans cette polarisation, on pourra considérer ces résultats comme naturels.



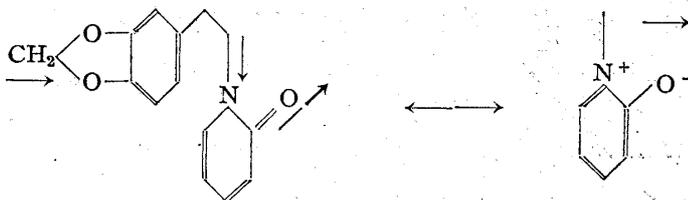
Allons appliquer maintenant la diminution de la polarisation de N- β -phénethyl-pyridone dont l'atome d'hydrogène de 3-position est substitué par l'ethyl, alors on peut supposer que l'effet de l'hyperconjugation du substituant d'ethyl doit compenser l'effet de la polarisation.



On dit que l'effet de l'hyperconjugation augmente en général d'après l'ordre suivant : *tert*-butyl < isopropyl < ethyl < méthyl. Mais quand il s'agit de la valeur du moment de dipôle, se range au contraire de l'ordre : en *tert*-butyl, la valeur atteint au maximum, 0.5~0.6 D.

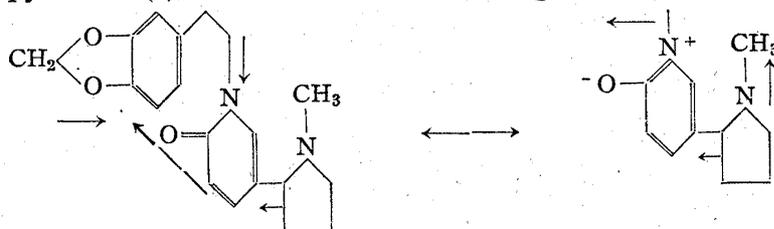
III. Ensuite, voyons l'effet de la substitution du radical de méthylènedioxy aux atomes d'hydrogène du noyau du phényle : position 3 et 4.

Ici nous avons remarqué l'augmentation de 0.25 D. Cela nous permet de supposer que la direction de l'effet du radical de méthylènedioxy est la même que celle du dipôle du noyau du pyridone.



Dans le cas (VIII), la valeur du moment de dipôle est moins grande que celle de (VI), mais plus grande que celle de (VII), car l'effet de l'hyperconjugation du radical de l'éthyl est un peu plus grand que l'effet du radical du méthylènedioxy bien qu'il soit assez compensé par celui-ci.

Considérons ici la valeur du moment de dipôle du combiné (I), dont nous avons déjà déterminé la constitution: N-(β -3',4'-méthylènedioxyphénethyl)-3-(N-méthylpyrrolydyle-2'')-pyridone-(6). Cette valeur est plus grande que celle de (VI).



Pourquoi est-elle grande? Le moment de dipôle du radical de méthylènedioxy compense l'effet de l'hyperconjugation de radical N-méthylpyrrolydyl, c'est-à-dire le moment de l'union de carbone-carbone entre le noyau du pyridone et le noyau de la pyrrolydine. D'autre part l'effet d'azoté du noyau du pyridone compense l'effet d'azoté du noyau du pyrrolidine.

Ainsi la valeur du moment de dipôle de ce combiné est, au total, plus grande que celle du combiné (VI).

Dans le cas (II), la valeur est 4.24 D, un peu plus petite que celle du combiné (I). Cela montre que le moment de dipôle de S dans le noyau de thiazole est plus grand que l'effet de l'hyperconjugation du radical de Methyl dans le noyau de thiazole, bien que leurs directions s'opposent l'une à l'autre.

Dans le dernier cas (III) le moment de dipôle du noyau du pyridone n'est pas compensé par le moment du radicule de méthylènedioxy de noyau du phényl, puis que les moments de deux radicules de méthylènedioxy se compensent. Mais tout de même la valeur est trop grande.

Examinons les constitutions des combinés (I), (II), et (III), en composant un modèle atomique dans tout les cas. Ainsi on pourrait expliquer l'augmentation particulière de la valeur de (III). Ce n'est que dans le cas de (III) que nous ne trouvons pas la liberté de rotation de la partie d'éthylène qui lie le noyau de phényl à l'azotée du noyau du pyridone.

Ainsi nous croyont la constitution de (III) est fixée d'une telle façon que la valeur du moment de dipôle augmente.

Expérience

- (a) Le système et la computation.—Nous employons le système établi par Prof. Nagakura⁴⁾ c'est une des méthodes des résonances. La valeur du moment du dipôle est comuptée selon la méthode de Kumler (Figs. 1 et 2).

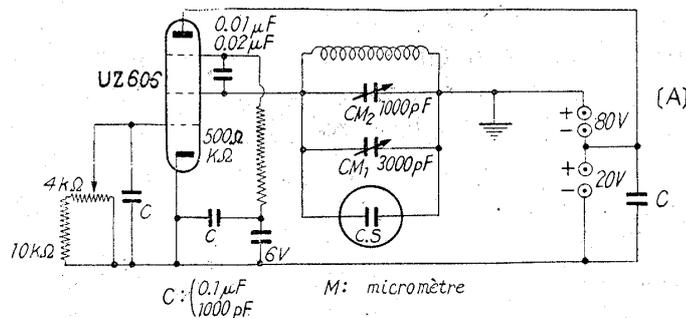


Fig. 1. L'arrangement du methode de la resonance

4) Nagakura, Kuboyama: Ann. Repts. Inst. Sci. Technol., Univ. Tokyo, 5, 27 (1951).

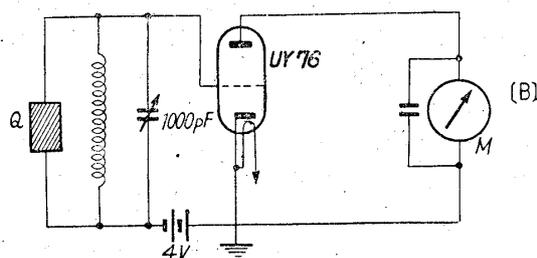


Fig. 2. Cs: Condenseur de l'échantillon. Q: 1 Mc cristal de roche résonnante

$$P_{\infty} = \frac{3\alpha V_0}{(\epsilon_0 - 2)^2} + \frac{\epsilon_0 - 1}{\epsilon_0 - 2} (V_0 - \beta)$$

$$P_{\infty} = P \cdot M.$$

$$\mu = 0.01273 \times \sqrt{(P_{\infty} - R_D) T K}$$

P_{∞} : la polarisation spécifique quand la concentration faite zéro.

M : le poids moléculaire.

R_D : la polarisation moléculaire.

ϵ_0 : la valeur de la volume moléculaire quand la concentration est faite zéro.

D'après cette méthode, on peut se passer de tout son arbitraire. S'il y a des fautes de mesure on peut les trouver facilement en consultant la graphie montrée par ϵ et ω .

(b) Échantillon.

(I) e.p.05 230~235°.

(II) f.p. 153°, recristallisé par l'alcool et la benzène.

(III) f.p. 195°, recristallisé par l'alcool et la benzène.

(IV) f.p. 107°, recristallisé par la benzène.

(V) f.p. 105~106°, recristallisé par le mélange du la benzène et du le n-hexane.

(VI) e.p.04. 154~155°.

(VII) f.p. 147~148°, recristallisé par la benzène.

(VIII) f.p. 82~83°, recristallisé par le n-hexane.

(c) (I) N-(β -3,4-Méthylènedioxyphénethyl)-5-(N-méthylpyrrolidyl-(2'))-pyridone-(2)

solvant: benzène
température: 27°C

ω	ϵ	V
0	2.2723	1.1454
0.0078	2.3260	1.1442
0.0155	2.3705	1.1417
0.0275	2.4526	1.1383

(II) N-(β -3,4-Méthylènedioxyphénethyl)-5-(2'-méthylthiazolyl-(5'))-pyridone-(2)

solvant: benzène
température: 27°C

ω	ϵ	V	
0	2.2723	1.1454	
0.0008	2.2780	1.1453	
0.0055	2.3430	1.1422	
0.0146	2.3630	1.1383	
$\alpha = 6.14$	$\beta = -0.48$	$\epsilon_0 = 2.2723$	$V_0 = 1.1454$
$p_{\infty} = 1.3540$	$P_{\infty} = 460.888$	$R_D = 91.146$	$\mu = 4.24$

(III) N-(β -3,4-Méthylènedioxyphénethyl)-5-(6',7'-méthylènedioxyquinolyl-(2'))-pyridone-(2)

solvant: benzène
température: 27°C

ω	ϵ	V
0	2.2723	1.1467
0.0041	2.2990	1.1443
0.0065	2.3188	1.1441
0.0078	2.3236	1.1438
0.0111	2.3468	1.1426
$\alpha=6.72$ $p_{\infty}=1.8518$	$\beta=-0.37$ $P_{\infty}=767.386$	$\epsilon_0=2.2723$ $R_D=108.240$
		$V_0=1.1467$ $\mu=5.66$

(IV) α -Pyridone

solvant: benzène
température: 27°C

ω	ϵ	V
0	2.2700	1.1444
0.0061	2.2993	1.1429
0.0021	2.2833	1.1437
0.0086	2.3086	1.1418
0.0121	2.3287	1.1397
$\alpha=5.14$ $p_{\infty}=1.1832$	$\beta=-0.38$ $R_D=22.974$	$\epsilon_0=2.2700$ $\mu=2.075$
		$V_0=1.1444$

(V) N-(β -Phénethyl)-pyridone-(2)

solvant: benzène
température: 27°C

ω	ϵ	V
0	2.2630	1.1444
0.00195	2.2806	1.1431
0.0059	2.3157	1.1404
0.0117	2.3701	1.1359
$\alpha=9.15$ $p_{\infty}=1.8513$	$\beta=-0.73$ $P_{\infty}=368.857$	$\epsilon_0=2.2630$ $R_D=59.702$
		$V_0=1.1444$ $\mu=3.878$

(VI) N-(β -3,4-Méthylènedioxyphénethyl)-pyridone-(2)

solvant: benzène
température: 27°C

ω	ϵ	V
0	2.2630	1.1444
0.0029	2.2869	1.1441
0.0082	2.3316	1.1422
0.0152	2.3816	1.1391
$\alpha=8.44$ $p_{\infty}=1.829$	$\beta=-0.35$ $P=445.078$	$\epsilon_0=2.2630$ $R_D=68.281$
		$V_0=1.1444$ $\mu=4.136$

(VII) N-(β -Phénethyl)-3-ethylpyridone-(2)

solvant: benzène
température: 27°C

ω	ϵ	V
0	2.2673	1.1444
0.0019	2.2777	1.1433
0.0075	2.3080	1.1391
0.0153	2.3513	1.1379
$\alpha = 5.52$ $p_{\infty} = 1.2350$	$P = -0.49$ $P = 280.708$	$\epsilon_0 = 2.2673$ $R_D = 67.468$
		$V_0 = 1.1444$ $\mu = 3.219$

(VIII) N-(β -3,4-Méthylènedioxyphénéthyl)-3-ethylpyridone-(2)

solvant: benzène
température: 27°C

ω	ϵ	V
0	2.2630	1.1444
0.0022	2.2753	1.1437
0.0080	2.3080	1.1424
0.0126	2.3345	1.1402
$\alpha = 5.6$ $p_{\infty} = 1.2763$	$\beta = -0.35$ $P_{\infty} = 346.265$	$\epsilon_0 = 2.2630$ $R_D = 72.237$
		$V_0 = 1.1444$ $\mu = 3.649$

Summary

During the studies on the synthesis of 4',5'-methylenedioxy-2,4,5,6,7,8-hexahydro-6-[N-methylpyrrolidyl-(2'')]- (2',1':1,2-benzoquinolizine), the intermediate thereby obtained, N-(β -3,4-methylenedioxyphénéthyl)-3-[N-methylpyrrolidyl-(2')]-pyridone-(6) (I), was derived to the known N-(β -3,4-methylenedioxyphénéthyl)-3-carboxypyridone-(6) to determine its structure. The present series of experiments were carried out in order to presume the structure of various 3-substituted N-(β -3,4-methylenedioxyphénéthyl)-pyridone-(2) or -(6) by comparing their dipole moments, with the known pyridone compound as the standard. As was anticipated, by comparing the μ values of standard compound (I) and N-(β -phénéthyl)-pyridone-(2) with those of the various substituted compounds, it was found possible to presume the structure of various compounds. It has thereby been concluded that the 3-substituted pyridones obtained as the intermediates of 4',5'-methylenedioxy-3,4,5,6,7,8-hexahydro-[2''-methylthiazolyl-(5')]- (2',1':1,2-benzoquinolizine) and 4',5'-methylenedioxy-3,4,5,6,7,8-hexahydro-6-[6'',7''-methylenedioxyquinolyl-(2'')]- (2',1':1,2-benzoquinolizine) were N-(β -3,4-methylenedioxyphénéthyl)-3-[2''-methylthiazolyl-(5')]-pyridone-(6) and N-(β -3,4-methylenedioxyphénéthyl)-3-[6'',7''-methylenedioxyquinolyl-(2'')]-pyridone-(6).

(Received April 13, 1954)