

Alkylation d'anions ambidents en catalyse par transfert de phase. Cas des hydroxypyridines

Henri J.-M. Dou, Parina Hassanaly et Jacques Metzger

Laboratoire de Chimie organique A. Centre de St. Jérôme,
13397 Marseille Cédex 4, France

Reçu le 21 Avril 1976

L'alkylation d'ions ambidents dérivés de la 2- et 4-pyridones en catalyse par transfert de phase, conduit à 80% de *N*-substitution et 20% de *O*-substitution. Les changements de température, solvants, sels, halogénures d'alkyle, n'introduisent que de faibles variations dans le pourcentage de *N*- et *O*-alkylation. Les rendements globaux varient entre 40 et 80% pour les halogénures d'alkyle primaires et secondaires.

J. Heterocyclic Chem., 14, 321 (1977).

Peu de travaux en catalyse par transfert de phase ont été réalisés dans le cadre de l'alkylation d'anions ambidents en chimie hétérocyclique (1,2,3,4). Nous pensons apporter ici des données supplémentaires en décrivant l'alkylation des pyridones-2 et 4 ainsi que de l'hydroxy-3 pyridine. Rappelons, que dans le cadre des dérivés aromatiques, le travail le plus proche réalisé par transfert de phase concerne l'alkylation de phénols (5,6) et par les procédés d'alkylation classiques les hydroxypyridines ont été étudiées par Hopkins (7).

Résultats obtenus

Alkylation de l'hydroxy-3 pyridine

Dans ce cas il n'y a pas de tautomères possibles et seul le dérivé *N*-alkylé en position 3 est obtenu. Avec le bromure de *n*-butyle et les conditions expérimentales générales, on obtient avec un rendement de 72% la butoxy-3 pyridine.

Mode opératoire

A 30 cm³ de benzène on ajoute 3 cm³ de soude à 50% et 0,0102 mole de pyridone-2, 0,0204 mole de bromure de *n*-butyl (ou autre composé indiqué dans les tableaux 3

Tableau 1

Influence sur le rendement total, des variations de température concentration en sel et halogénure, ainsi que du volume de solvant utilisé

temps	T en °C	conc. en sel	vol. soude	Bromure de <i>n</i> -butyle	solvant	rend.
4 h	50	0	2 cm ³	0,0122	20 cm ³	3%
4 h	50	4%	2 cm ³	0,0122	20 cm ³	40%
4 h	50	1%	2 cm ³	0,0122	20 cm ³	23%
8 h	60	4%	2 cm ³	0,0122	20 cm ³	50%
4 h	60	4%	2 cm ³	0,0162	20 cm ³	67%
4 h	60	6%	2 cm ³	0,0122	20 cm ³	68%
4 h	60	4%	3 cm ³	0,0122	20 cm ³	61%
4 h	60	4%	2 cm ³	0,0122	30 cm ³	52%
6 h	60	6%	3 cm ³	0,0204	30 cm ³	80%

Tableau 2

Variation de la sélectivité en fonction du solvant lors de l'alkylation de la pyridone-2

solvant (a)	pourcentages en:		rendement total
	<i>N</i> -butyl pyridone-2	butoxy-2 pyridine	
benzène	85%	15%	88%
chlorure de méthylène	84%	16%	4% (b)
dioxane	84%	16%	80%
hexane	65%	35%	40%

(a) On opère suivant le mode opératoire général, l'halogénure utilisé étant le bromure de *n*-butyle. (b) On opère à température ambiante.

Tableau 3

Alkylation de la pyridone-2 par différents halogénures

halogénures (a)	pourcentages en:		rendement total
	<i>N</i> -alkylation	<i>O</i> -alkylation	
bromure de <i>n</i> -butyle	85	15	80%
bromure d'isopropyle	75	25	34%
chlorure de benzyle	84	16	(b)
bromure d'allyle	84	16	75%

(a) Alkylations réalisées suivant le mode opératoire général. (b) Le rendement est de 60% mais une réaction secondaire de quaternisation semble intervenir.

Tableau 4

Alkylation de la pyridone-4 par différents halogénures

halogénures	pourcentages en c		rendement total
	<i>N</i> -alkylation	<i>O</i> -alkylation	
bromure de <i>n</i> -butyle	70	30	72% (a)
bromure d'isopropyle	65	35	58% (b)
bromure d'allyle	71	29	44% (b)

(a) Alkylation réalisée suivant le mode opératoire général. (b) Mode opératoire général mais le temps de réaction est porté à 19 heures. (c) Pourcentages à $\pm 5\%$.

et 4) et 6% en mole par mole de substrat de bromure de tétrabutylammonium. Le mélange est ensuite agité à la température de 60° pendant 6 heures. En fin de réaction, on sépare la phase organique, sèche sur tamis moléculaire et on évapore sous vide le solvant et le bromure de butyle restant. On recueille ensuite les produits *N* et *O* alkylés bruts. (en effet, la pyridone-2 qui n'aurait pas réagi est solubilisée dans la phase aqueuse basique).

Il est nécessaire de ne pas utiliser d'iodures d'alkyle, puisque le rendement des réactions par transfert de phase est plus faible lorsque des anions iodures sont présents dans le milieu réactionnel (1,2).

Méthodes analytiques

Spectres de masse

Isopropoxy-2 pyridine: 137, 122, 96, 95, 80, 79, 67, 43, 41. *N*-isopropyl pyridone-2: 137, 136, 122, 120, 109, 96, 95, 78, 62, 41. Butoxy-2 pyridine: 151, 122, 121, 108, 96, 95, 79, 78, 67, 41, 39. *N*-*n*-butyl pyridone-2: 151, 150, 134, 122, 109, 96, 95, 78, 67, 41, 40. Pyridyl-2 benzyl éther: 185, 168, 142, 100, 57, 41. *N*-benzyl pyridone-2: 185, 194, 168, 156, 138, 139, 108, 91, 80, 79, 65. Butoxy-4 pyridine: 151, 136, 124, 122, 123, 109, 96, 95, 83, 78, 67, 57, 56, 51, 41. *N*-*n*-butyl pyridone-4: 151, 123, 122, 109, 108, 96, 95, 94, 82, 81,

69, 68, 54, 53, 42. Isopropoxy-4 pyridine: 137, 136, 122, 109, 96, 95, 78, 68, 67, 51, 44, 41. *N*-Isopropyl pyridone-4: 137, 122, 109, 108, 96, 95, 94, 67, 43, 41. Allyloxy-4 pyridine: 136, 135, 134, 120, 106, 95, 78, 68, 51, 41. *N*-allyl pyridone-4: 136, 135, 122, 109, 108, 107, 96, 95, 67, 43, 41.

RMN (deuteriochloroforme)

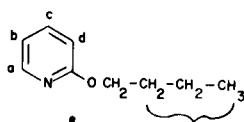


Figure 1

$H_f = 0,85$ à $2,1$ (multiplet); $H_e = 4,28$ (triplet); $H_a = 8,02$ à $8,30$ (multiplet); $H_c = 7,21$ à $7,70$ (multiplet); $H_b + d = 6,50$ à $6,88$ (multiplet).

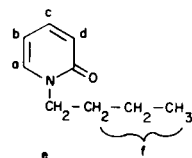


Figure 2

$H_f = 0,70$ à $2,00$ (multiplet); $H_e = 4,00$ (triplet); $H_a + c = 7,14$ à $7,53$ (multiplet); $H_b + d = 6,02$ à $6,78$ (multiplet).

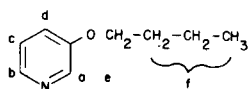


Figure 3

$H_f = 0,82$ à $2,10$ (multiplet); $H_e = 4,00$ (triplet); $H_c + d = 7,08$ à $7,18$ (multiplet); $H_a + b = 8,10$ à $8,34$ (multiplet).

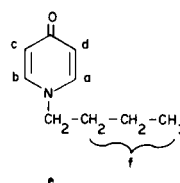


Figure 4

$H_f = 0,85$ à $1,95$ (multiplet); $H_e = 3,95$ (triplet); $H_c + d = 6,45$ (doublet); $H_a + b = 7,70$ (doublet).

Les caractéristiques des produits obtenus ont été comparées à celles des composés décrits dans (7) et (8) pour les dérivés de la pyridone-2 et dans (9) pour les dérivés de la pyridone-4.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) E. V. Dehmlow, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **13**, 170 (1974).
- (2) J. Dockx, *Synthesis*, 441 (1973).
- (3) H. J.-M. Dou, *Chimie Actualité*, **41** (1976).
- (4) H. D. Durst et L. Liebeskind, *J. Org. Chem.*, **39**, 3271 (1974).
- (5) A. W. Herriot et D. Picker, *Synthesis*, 447 (1975).
- (6) A. McKillop, J. C. Fiaud et R. P. Hug, *Tetrahedron*, 1379 (1974).
- (7) G. C. Hopkins, J. P. Jonak, H. J. Minnemeyer et H. Tieckelmann, *J. Org. Chem.*, **32**, 4040 (1967).
- (8) B. I. Mkhant'ev, E. I. Fedorov, A. I. Kucherova et V. P. Potapova, *Zh. Obshch. Khim.*, **29**, 1874 (1959).
- (9) Thèse Sciences Marseille, 1971, Marcel Gastaud.

English Summary.

Alkylation of ambident-anions derived from 2- and 4-pyridones yield by phase transfer catalysis, 80% of *N*-substitution and 20% of *O*-substitution. Change of salts, solvents, temperature and alkyl halide do not interfere very much with the *N*- and *O*-alkylation percentage of substitution. Overall yields range from 40 to 80% with primary or secondary alkyl halides.