

Henri Sliwa* et André Tartar

Laboratoire de Chimie Organique II, Université des Sciences et Techniques de Lille, B.P. 36, 59650 Villeneuve D'Ascq, France

Laboratoire de Chimie Générale, Faculté de Pharmacie, Rue du Professeur Laguesse, 59045 Lille Cédex France

Reçu le 13 decembre 1976

Alors que le *N*-oxyde de pyridine ne réagit pas directement sur l'acide α -bromo isobutyrique ou sur son ester éthylique, les adduits correspondants sont obtenus aisément, sous forme de nitrates cristallisés **1** et **2**, en effectuant la réaction en présence de nitrate d'argent en solution dans l'acétonitrile. Bien que le sel à fonction ester **2** ne soit pas sensible à la solvolysé de la liaison O-C α et ne puisse donner la décomposition classique selon le mode A, l'étude cinétique de son ouverture par les ions hydroxydes ne peut être réalisée en l'absence de réaction parasite; l'hydrolyse de la fonction ester suivie de l'ouverture de la bétaine résultante rend alors compte d'un ordre de réaction vis à vis des ions hydroxydes supérieur à 2. Cette réaction d'ouverture entre en compétition avec une décomposition carboxylogue du mode A en dioxyde de carbone, acétone et pyridine lorsque le sel à fonction acide **1** est soumis à l'action des ions hydroxydes.

J. Heterocyclic Chem., **14**, 631 (1977).

Introduction.

Parmi les sels de *N*-alcoypyridinium jusqu'alors décrits (1) on ne relève que quelques rares exemples de sels porteurs de groupes fonctionnels dans leur chaîne alcoyle (2-3). Bien que les sels substitués en α par une fonction acide ou ester aient été postulés comme intermédiaires dans les réactions d'oxydation des acides ou esters α -halogénés au moyen du *N*-oxyde de pyridine (4-5) ils n'avaient pu être isolés (5). Ce n'est que tout récemment que nous en avons décrit la préparation et étudié la décomposition en milieu basique (6). Celle-ci montre que ces sels réagissent essentiellement selon le mode A de la classification établie par Katritzky (7) pour les réactions des nucléophiles sur ces substrats. Il s'agit d'une décomposition en pyridine et dérivé carbonyle (schéma 1) qui est particulièrement favorisée dans le cas des sels à fonction ester par suite de l'activation que subit l'hydrogène en α . On observe alors une décomposition exclusive selon le mode A dont on peut tirer profit pour la préparation des esters α -carbonylés (6).

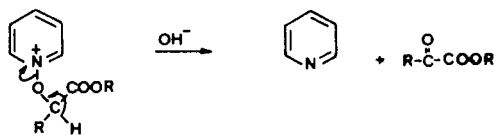


Schéma 1

Nous avons entrepris l'étude de sels à chaîne alcoyle fonctionnelle dans le but d'observer de nouveaux modes de réaction des nucléophiles sur les sels de *N*-alcoypyridinium.

C'est ainsi que les sels d'acides β (pyridinio-1 oxy)

propioniques diversement substitués dans le cycle pyridinique nous ont permis de mettre en évidence un nouveau mode de décomposition basique entrant en compétition avec la dégradation précédente selon le mode A; il s'agit d'une β -élimination, dans laquelle le groupe *N*-oxyde joue le rôle de nucléofuge, conduisant à un *N*-oxyde de pyridine et à un dérivé éthylénique (8) (schéma 2)

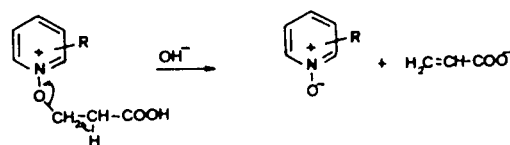


Schéma 2

Par ailleurs, sachant que les sels de *N*-alcoypyridinium donnent facilement un ylure par arrachement de leur proton en -2 sous l'action des bases (9-10), il nous a paru intéressant de chercher à mettre en évidence la réactivité intramoléculaire d'un tel ylure vis-à-vis d'une fonction de la chaîne alcoyle susceptible de jouer le rôle d'électrophile (schéma 3).

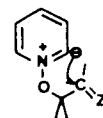


Schéma 3

Dans ce but, il fallait disposer de sels fonctionnels ne possédant pas d'hydrogène en α de façon à rendre impossible une décomposition selon le mode A. Le présent mémoire décrit la préparation de tels sels porteurs d'une fonction acide ou ester et en étudie la réactivité vis-à-vis des ions hydroxydes (11).

Synthèse des sels de *N*-alcoypyridinium (1,2) à carbone- α tertiaire porteur d'une fonction acide ou ester.

Les sels de *N*-alcoypyridinium sont généralement obtenus au cours de réactions SN_2 mettant en jeu le *N*-oxyde de pyridine et différents halogénures, sulfates ou sulfonates d'alkyle (1). Cette réaction se montrant très sensible aux phénomènes d'encombrement stérique ne permet pas l'obtention de sels à partir de dérivés halogénés tertiaires. Il était donc nécessaire de réaliser une préparation faisant appel à un mécanisme différent, moins sensible aux contraintes stériques.

Rappelons que Katritzky et Lunt (14) pour étudier plus aisément la cinétique de la réaction d'ouverture de cycle d'ion alcoypyridinium par les ions hydroxydes ont préparé avec un rendement de 22% le perchlorate de *t*-butoxypyridinium en opposant, au sein du nitrométhane, le *N*-oxyde de pyridine et le bromure de tertiobutyle en présence de perchlorate d'argent. L'utilisation d'un sel d'argent au cours de cette réaction facilite la formation du carbocation, le mécanisme étant alors voisin de celui d'une réaction SN_1 .

Pendant, la stabilité du carbocation tertiobutylique entraîne une solvolysé aisée du sel formé, conduisant, dans l'eau, à la formation de *N*-oxyde de pyridine et d'alcool tertiobutylique.

Ayant mis au point au cours d'une étude antérieure (6) une méthode permettant d'isoler, sous forme de composés cristallisés relativement stables, des sels de *N*-alcoypyridinium fonctionnels éventuellement substitués en -2 et -6, nous l'avons étendu à la préparation des sels 1 et 2 (schéma 4) en faisant réagir l'acide α -bromoisobutyrique ou son ester éthylique sur le *N*-oxyde de pyridine en présence d'une quantité stoechiométrique de nitrate d'argent. Après 48 heures de réaction à froid dans l'acétonitrile, le sel est précipité par addition d'éther. Les rendements ainsi que les caractéristiques physiques et spectrales sont rapportés dans la partie expérimentale.

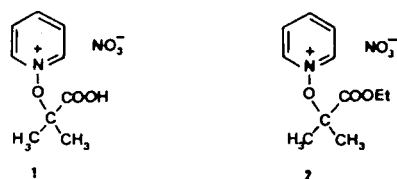


Schéma 4

Action des ions hydroxydes sur le sel 1.

Pour rendre compte de la décarboxylation oxydante que subissent les anhydrides d'acides lorsqu'on les traite par un excès de *N*-oxyde de pyridine (15-16), Cohen et Song (4) ont supposé l'existence d'un sel de *N*-alcoypyridinium intermédiaire porteur d'une fonction acide en α , qui subirait une décomposition "carboxylogue" du mode A, conduisant au dioxyde de carbone, à un aldéhyde

ou une cétone et à la pyridine (*cf* schéma 5). Pour vérifier cette hypothèse, ces auteurs ont fait réagir divers acides α -halogénés sur le *N*-oxyde de pyridine en excès, au reflux d'un solvant aromatique, produisant ainsi la décomposition *in situ* du sel postulé, non isolé. C'est ainsi que l'acide α -bromoisobutyrique traité par 4 équivalents de *N*-oxyde de pyridine à reflux du xylène durant 9 heures conduit à l'acétone avec un rendement de 77,6% alors que le dioxyde de carbone se forme quantitativement.

Le sel 1 que nous avons préparé constitue précisément l'intermédiaire postulé de cette dernière réaction. Aussi avons nous étudié sa décomposition sous l'action d'une solution aqueuse de soude normale, à température ambiante.

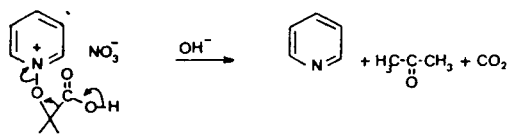


Schéma 5

On observe effectivement la décomposition décrite par le schéma 5. Cette réaction est relativement lente à température ambiante, puisqu'après 2 heures de contact, le rendement en pyridine (déterminé par gravimétrie du picrate) n'est que de 48%. Après 14 heures de réaction, le rendement en pyridine atteint 62% et le rendement en dioxyde de carbone (déterminé par précipitation sous forme de carbonate de baryum puis dosage gravimétrique du baryum) s'élève à 63%.

On n'atteint pas des rendements plus élevés, car la réaction étant relativement lente, il se produit parallèlement à la décarboxylation oxydante, une réaction d'ouverture de l'hétérocycle, réaction classique que subissent les sels de *N*-alcoypyridinium sous l'action des ions hydroxydes (7) qui se traduit par l'apparition d'une forte absorption à 342 nm dans le spectre uv du milieu réactionnel.

Action des ions hydroxydes sur le sel 2.

C'est principalement selon cette réaction d'ouverture de cycle que réagit le sel à fonction ester 2 sous l'action des ions hydroxydes. Bien que nous n'ayons pu isoler le dérivé de l'aldéhyde glutaconique formé (7) nous avons réalisé une étude cinétique de cette réaction d'ouverture basée sur l'évolution au cours du temps de l'absorption à 342 nm qui apparaît dans le spectre uv après dissolution du sel 2 dans des solutions de soude de différentes concentrations.

En effet, c'est en utilisant cette propriété que Katritzky, *et al.*, (7, 14) ont effectué deux études semblables: la première, portant sur le perchlorate de méthoxypyridinium avait permis de mesurer un ordre de 1,9 par rapport aux ions hydroxydes et une constante de vitesse $k_{obs} = 23$. Mais, cette étude avait été gênée par la décomposition simultanée du sel selon le mode A, aussi fut-elle reprise

avec le perchlorate de *t*-butoxy pyridinium. Les auteurs déterminèrent alors un ordre par rapport aux ions hydroxydes de 2,3 et une constante de vitesse $k_{\text{obs}} = 3,25$.

Le sel **2** que nous avons isolé présente une structure bien adaptée à l'étude des réaction d'ouverture de cycle: la décomposition selon le mode A est alors impossible et la solvolysse en *N*-oxyde et alcool rendue plus difficile que dans le cas du perchlorate de *t*-butoxy-1 pyridinium, la fonction ester déstabilisant un éventuel carbocation.

De plus, il était intéressant d'évaluer l'effet que présentait vis-à-vis de l'ouverture de cycle l'introduction d'une fonction ester dans la chaîne alcoyle. On pouvait espérer que, étant donné l'effet activant de cette fonction, l'ouverture se produirait beaucoup plus rapidement qu'une éventuelle hydrolyse.

L'étude de la cinétique de l'ouverture de cycle que nous avons réalisée dans les conditions décrites par Katritzky (7) nous a conduits également à un ordre de 2,3 par rapport aux ions hydroxydes. Bien que cette valeur soit identique à celle obtenue avec le perchlorate de *t*-butoxy-1 pyridinium, nous avons été amenés à envisager un mécanisme plus complexe pouvant rendre compte d'un ordre supérieur à 2; celui-ci (schéma 6) (17) ferait intervenir simultanément une réaction d'ordre 2 et une réaction d'ordre 3 par rapport aux ions hydroxydes.

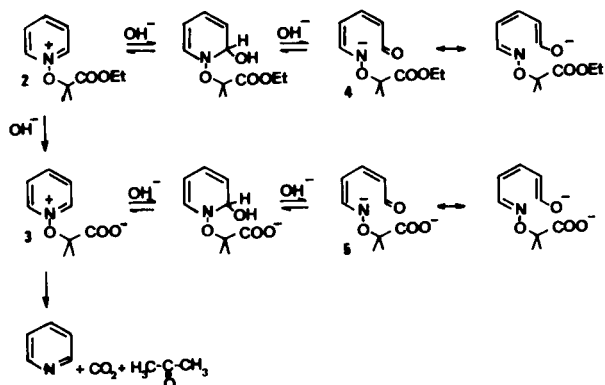


Schéma 6

En effet, si une partie du sel **2** subit la réaction d'ouverture selon une réaction d'ordre 2 par rapport aux ions hydroxydes, il se produit également une hydrolyse de la fonction ester qui conduit à un dérivé à fonction carboxylate libre **3**. Or, au cours de l'étude précédente, nous avons établi que le sel **1** réagit avec les ions hydroxydes selon un mécanisme de décarboxylation oxydante qui se produit en fait sur la bétaine **3** et que cette réaction était en compétition avec une ouverture de cycle importante se traduisant par l'apparition d'un pic à 342 nm.

On voit donc que l'absorption observée à 342 nm est en réalité composée de celle d'un dérivé ouvert à fonction ester **4** formé selon une réaction d'ordre 2 par rapport aux ions hydroxydes et du dérivé ouvert à fonction acide **5** formé selon une réaction d'ordre 3 par rapport aux ions hydroxydes. Ceci explique la valeur de 2,3 de l'ordre observé expérimentalement et a pu être confirmé par la présence dans le milieu réactionnel, après 24 heures au sein d'une solution de soude normale, de pyridine formée avec un rendement de 26% selon le mécanisme de décarboxylation oxydante décrit par le schéma 5 (18).

L'autre point intéressant de cette étude cinétique était la comparaison des constantes de vitesse k_{obs} ; cette comparaison doit cependant être faite avec prudence car il faut alors admettre que les coefficients d'extinction molaire des composés polyéniques sont, dans les 3 cas, sinon égaux, du moins voisins.

Avec l'ion *t*-butoxy-1 pyridinium, Katritzky avait obtenu une valeur $k_{\text{obs}} = 3,25$, nettement plus faible que la valeur $k_{\text{obs}} = 23$ déterminée avec l'ion méthoxy-pyridinium, par suite des effets stériques et électroniques qui défavorisent l'attaque nucléophile au niveau du cycle. Nous avons mesuré une valeur $k_{\text{obs}} = 7,6$; ceci montre que l'effet défavorable dû à l'encombrement élevé de la chaîne alcoyle est en partie compensé par l'effet inducteur de la fonction ester qui accroît la réactivité du cycle vis-à-vis des nucléophiles.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion déterminés par la méthode du capillaire ne sont pas corrigés. Les spectres de rmn ont été enregistrés sur un appareil Jeol C 60 HL à partir de solutions dans l'eau lourde en utilisant le sel de sodium de l'acide triméthylsilyl-3 propionique comme référence interne. Les spectres uv ont été réalisés au moyen d'un spectromètre Beckman DB G, et les chromatographies en phase gazeuse à l'aide d'un chromatographe Hewlett Packard HP 5700A équipé d'un catharomètre.

I) Synthèse du nitrate de l'acide (pyridinio-1oxy)-2 isobutyrique (1).

Une solution de 8,35 g (0,05 mole) d'acide α -bromo-isobutyrique dans 20 ml d'acétonitrile est ajoutée sous agitation à une solution de 4,75 g de *N*-oxyde de pyridine (0,05 mole) et 7,1 g de nitrate d'argent (0,05 mole) dans 10 ml d'acétonitrile refroidi à 0°. Le mélange est alors agité durant 24 heures à température ambiante. Les cristaux ainsi formés (bromure d'argent et sel **1**) sont filtrés puis lavés par de l'acétonitrile aqueux (5 à 10% d'eau).

Le filtrat est évaporé et le résidu recristallisé de l'acétonitrile aqueux conduit à 6,8 g du sel **1** (56%), $F = 124^\circ \text{dec.}$, rmn (eau lourde): H₂, H₆ 9,37; H₃, H₅ 8,15; H₄ 8,68, (CH₃)₂ 1,72.

Anal. (picrate) calculé pour C₁₅H₁₄N₄O₁₀: C, 43,91; H, 3,44; N, 13,66. Trouvé: C, 44,01; H, 3,61; N, 13,96.

II) Synthèse du nitrate d' α -(pyridinio-1oxy)isobutyrate d'éthyle (2).

On réalise une solution de 4,75 g (0,05 mole) de *N*-oxyde de pyridine et 7,1 g (0,05 mole) de nitrate d'argent dans 20 ml d'acétonitrile. L'ensemble est refroidi à 0° et 9,8 g (0,05 mole) d' α -bromoisobutyrate d'éthyle en solution dans 10 ml d'acétonitrile sont ajoutés goutte à goutte sous agitation.

Après 48 heures de réaction à température ambiante, le bromure d'argent est séparé par filtration et lavé par l'acétonitrile.

L'addition de petites quantités d'éther au filtrat permet de précipiter le sel **2** qui est isolé par filtration puis recristallisé d'un mélange acétone-acétonitrile conduisant à 11,3 g de cristaux, $F = 100^{\circ}5$ dec.; nmn (eau lourde): H₂, H₆ 9,17; H₃, H₅ 8,21; H₄ 8,75; CH₂ 4,35 (quadruplet); (CH₃)₂ 1,75; CH₃ 1,33 (triplet).

Anal. calculé pour C₁₁H₁₆N₂O₄: C, 48,53; H, 5,92; N, 10,29. Trouvé: C, 48,68; H, 6,07; N, 10,26.

III) Décomposition du nitrate de l'acide(pyridinio-1 oxy)-2 isobutyrique (**1**) par une solution normale de soude.

Une solution de 2,42 g (10 mmoles) de **1** dans 50 ml de soude aqueuse normale est abandonnée à température ambiante durant 14 heures à l'abri de l'air.

-A 20 ml du mélange réactionnel, sont ajoutés 20 ml d'une solution 0,2 M d'hydroxyde de baryum. Le carbonate de baryum ainsi précipité est isolé par filtration, lavé à l'eau et repris par de l'acide chlorhydrique dilué; du sulfamate d'ammonium est ajouté à la solution chlorhydrique et le sulfate de baryum ainsi précipité est pesé après lavage à l'eau bouillante et séchage. On calcule un rendement de 63% à partir de la quantité de sulfate de baryum ainsi obtenue (0,598 g).

-On extrait 20 ml de mélange réactionnel quatre fois par 10 ml de chloroforme; l'addition d'une solution éthérée d'acide picrique aux extraits réunis permet d'isoler 0,76 g de picrate de pyridine ($F = 165^{\circ}$) soit un rendement de 62%.

Un traitement identique effectué après 2 heures de réaction permet d'obtenir 0,60 g de picrate de pyridine soit un rendement de 48%.

IV) Etude de la décomposition du nitrate d' α -(pyridinio-1 oxy) isobutyrate d'éthyle (**2**) par les ions hydroxydes.

a) Etude cinétique.

Les lectures de densité optique (DO) ont été effectuées à 242 nm au moyen d'un spectrophotomètre uv Beckman DB dont le porte échantillon avait été thermostaté à 25° par circulation d'eau. Les solutions suivantes ont été préparées: (i) une solution mère contenant 0,1 g de **2** dans 50 ml d'eau distillée. Cette solution est renouvelé quotidiennement. (ii) une solution de soude 2,5 N.

Ces solutions sont placées dans un bain thermostaté à 25°.

Pour effectuer une série de mesures les opérations suivantes sont réalisées: Le volume de solution mère de soude nécessaire pour obtenir la concentration finale en OH⁻ désirée est introduit dans une fiole jaugée de 50 ml. On complète ensuite à environ 45 ml par de l'eau distillée; 1 ml de solution mère de **2** est alors additionnée rapidement, le temps 0 étant pris au moment où la moitié de la pipette a été ajoutée. La fiole est complétée à 50 ml puis agitée. La solution est alors transférée dans la cuve du spectrophotomètre. La lecture est faite en double faisceau avec une cuve témoin contenant de la soude à la même concentration. Il est en général possible d'effectuer une première mesure 1mn30s après le temps 0. Les lectures de densité optique (DO) sont alors faites régulièrement toutes les 30 secondes jusqu'à 10 mn, puis de minute en minute jusqu'à 15 mn. En fin de chaque manipulation le titre exact de la soude dans la fiole jaugée est mesuré. La quantité de soude présente étant en très large excès, cette concentration peut être considérée comme la concentration de soude au départ.

A partir des valeurs de la densité optique en fonction du temps, on détermine, pour chaque concentration la pente de la tangente à l'origine à la courbe $DO = f(t)$. Ces différentes valeurs permettent de tracer la droite d'équation $\text{Log } m = f(\text{log } OH^-)$ dont la pente est de 2,3 (avec un coefficient de corrélation de 0,9990). A partir de cette valeur et de celle de la concentration en ions OH⁻, il est possible de calculer k_{obs} pour chaque série de mesures. La valeur moyenne est 7,62.

b) Etude quantitative du milieu réactionnel:

On met en solution 1,36 g de **2** dans 50 ml de soude normale. Le milieu réactionnel est extrait durant 24 heures par du chloroforme dans un extracteur liquide-liquide. La phase chloroformique est séchée puis complétée à 50 ml dans une fiole jaugée. Le dosage du mélange est réalisé par chromatographie quantitative en phase gazeuse.

La pyridine est dosée au moyen d'une colonne "polyphenyl-ether six ring" sur laquelle son volume de rétention corrigé à 115° est de 77 ml. Le rendement ainsi déterminé est de 26%. Le *N*-oxyde de pyridine est recherché au moyen d'une colonne "Silicone Rubber OVI" sur laquelle son volume de rétention à 185° est de 49 ml; on vérifie qu'il n'apparaît pas de pic correspondant au *N*-oxyde sur le chromatogramme obtenu.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

(1) A. R. Katritzky et J. M. Lagowski, "Chemistry of the Heterocyclic *N*-Oxide", Academic Press, New York, N.Y., 1971, p. 155.

(2) T. Kato, Y. Goto et Y. Yamamoto, *Yakugaku Zasshi*, **84**, 287 (1964).

(3) H. N. Bojarska-Dahlig et H. J. Den Hertog, *Rec. Trav. Chim.*, **77**, 331 (1958); H. N. Bojarska-Dahlig, *ibid.*, **78**, 981 (1959).

(4) T. Cohen et I. H. Song, *J. Org. Chem.*, **31**, 3058 (1966).

(5) J. M. Tien, I. M. Hunsberger et A. M. Javellana, *Abstracts of papers, 135th Meeting Am. Chem. Soc.*, Boston, **76**, 0 (1959).

(6) H. Sliwa et A. Tartar, *J. Org. Chem.*, **41**, 160 (1976).

(7) R. Eisenthal et A. R. Katritzky, *Tetrahedron*, **21**, 2205 (1965).

(8) H. Sliwa et A. Tartar, *Tetrahedron Letters*, 1315 (1976).

(9) R. A. Abramovitch, G. M. Singer et A. R. Vinutha, *Chem. Commun.*, 55 (1967).

(10) J. A. Zoltewicz et L. S. Helmiak, *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 7547 (1970).

(11) La réactivité à l'égard des amines, qui nous a permis, d'une part de préciser le mécanisme d'ouverture des sels de *N*-alcoxy-pyridinium, d'autre part d'observer une cyclisation mettant en jeu l'ylure précédemment évoqué, a déjà fait l'objet de publications préliminaires (12-13).

(12) H. Sliwa et A. Tartar, *Tetrahedron Letters*, 4717 (1976).

(13) H. Sliwa et A. Tartar, Communication au groupe de chimie hétérocyclique, Montpellier, septembre 1976; *Tetrahedron Letters*, **311** (1977).

(14) A. R. Katritzky et E. Lunt, *Tetrahedron*, **25**, 4291 (1969).

(15) C. Rüchardt, S. Eichler et O. Krätz, *Tetrahedron Letters*, **233** (1965).

(16) T. Cohen, I. H. Song et J. H. Fager, *ibid.*, 237 (1965).

(17) L'écriture adoptée ne présume en rien de la stéréochimie du produit formé, cf ref (12).

(18) L'absence de *N*-oxyde de pyridine dans le milieu réactionnel exclut la possibilité d'une réaction concurrente se déroulant selon le processus de β -élimination décrit au schéma 2.

English Summary.

Pyridine *N*-oxide does not react directly with α -bromoiso-butyric acid or with its ethyl ester, but the resulting adducts can be obtained easily as crystallized nitrates **1** and **2** if the reaction is performed in the presence of silver nitrate in acetonitrile solution. Although salt **2** bearing an ester group, does not undergo solvolysis of its O-C $_{\alpha}$ bond, and cannot be decomposed according to the

classical mode A, the kinetic study of its ring opening by hydroxide ions cannot be performed free of any side reaction; hydrolysis of the ester group, followed by opening of the resulting betaine accounts for an observed order of reaction greater than 2 with respect to hydroxide ion. This ring opening competes with a decomposition to carbon dioxide, acetone and pyridine, which is carboxylog of the mode A and which occurs when salt **1** is treated by hydroxide ions.