

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 Cedex, France

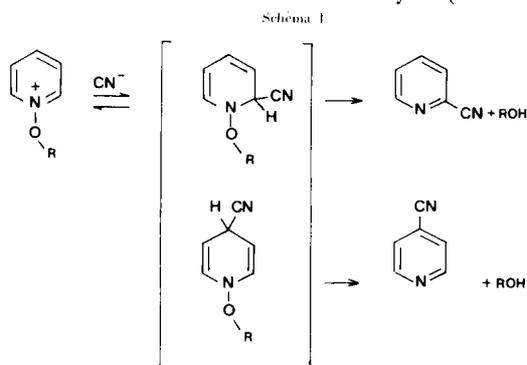
Reçu le 13 Decembre 1976

L'étude de la réactivité, vis à vis des ions cyanures, de sels de *N*-alcoypyridinium portant une fonction ester en - $\alpha$  dans leur chaîne alcoyle, montre que la formation de cyanopyridines est concurrencée par une décomposition en pyridine et ester  $\alpha$ -carbonylé, dont l'importance croît avec l'acidité de l'hydrogène- $\alpha$  de cette chaîne alcoyle. Une réactivité normale s'observe pour le sel **3** à carbone - $\alpha$  tertiaire, malgré l'encombrement stérique qu'il présente, et qui entraîne un accroissement de la proportion de cyano-4 pyridine formée, au détriment de la cyano-2 pyridine isomère. Les sels à fonction acide en - $\alpha$  ou en - $\beta$  présentent une réactivité considérablement plus faible, résultant d'une diminution du pH du milieu réactionnel et de la formation d'une bétaine, moins réactive que l'ion pyridinium. L'existence de cette bétaine sous une conformation repliée rendrait compte d'une réactivité relative plus grande du sommet -4 du cycle par rapport au sommet -2.

*J. Heterocyclic Chem.*, 15, 145 (1978)

## Introduction.

Parmi les 4 modes de réaction que les nucléophiles peuvent réaliser sur les sels de *N*-alcoypyridinium, seules les réactions appartenant au mode B de la classification établie par Katritzky (1-2) se traduisent par l'introduction d'un substituant au niveau de l'hétérocycle (schéma 1):



Ce mode B a surtout été étudié dans le cas de l'action des ions cyanures (3). En effet, on obtient ainsi des dérivés de la pyridine substitués en -2 ou -4 par une fonction nitrile (4). Etant donnée l'importance que peut présenter une telle réaction, elle a fait l'objet de nombreuses études (*cf.* 3) qui ont en particulier précisé les facteurs qui interviennent pour orienter la réaction en -2 ou en -4: - une augmentation de l'encombrement du groupe alcoyle se traduit par un accroissement de la proportion de substitution en -4: - une élévation de la température favorise la substitution en -4 au détriment de la substitution en -2: - un accroissement de la polarité du solvant augmente la proportion de substitution en -4.

Cependant, si un grand nombre d'études ont porté sur de sels de *N*-alcoypyridinium porteurs de substituants au niveau de l'hétérocycle, aucune n'a été réalisée sur des

sels de *N*-alcoypyridinium porteurs de groupements fonctionnels au niveau de leur chaîne alcoyle.

Au cours du présent travail nous avons étudié l'action des ions cyanures sur différents sels de *N*-alcoypyridinium porteurs de fonctions acide ou ester au niveau de leur chaîne alcoyle.

## Résultats.

Les préparations des sels étudiés obtenus sous la forme de nitrates ont été décrites dans des publications traitant d'autres aspects de leur réactivité vis à vis de différents nucléophiles (7,8,9).

L'action des ions cyanures a été réalisée de manière classique à 0° par action du cyanure de potassium en solution dans l'eau pendant 60 mn. En ce qui concerne l'évaluation des quantités de cyano-2 et cyano-4 pyridines formées, généralement effectuée au cours des études antérieures après séparation des isomères [soit par distillation puis cristallisation fractionnée des picrates (10), soit par chromatographie sur colonne d'alumine (11,12)], nous avons, pour des raisons de simplicité de mise en oeuvre, préféré mettre au point le dosage des deux isomères par CPG quantitative après extraction. Cette méthode permet de doser également la pyridine formée par suite de réactions concurrentes (*cf.* discussion). Les résultats ainsi obtenus figurent au tableau I.

Nous avons également fait figurer dans ce tableau les valeurs obtenues par H. Tani (11) par action des ions cyanures sur l'iodure de méthoxy-pyridinium dans des conditions semblables à celles que nous avons utilisées.

## Discussion.

Pour analyser ces différents résultats, il est nécessaire de séparer les sels en deux catégories: les dérivés possédant

Tableau 1

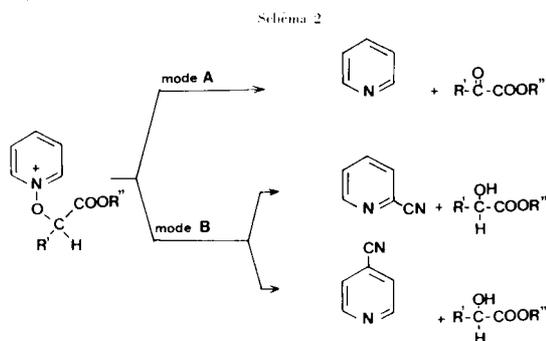
	R	Cyano-2 pyridine	Cyano-4 pyridine	Total en cyanopyridines	Pyridine	Rendement total
1	-CH <sub>2</sub> COOtBu	40%	0%	40%	43%	83%
2	-CH(φ)COOCH <sub>3</sub>	22%	0,6%	22,6%	74%	96,6%
3	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> COEt	62%	13%	75%	0%	75%
4	-CH <sub>2</sub> COOH	trace	0,8%	0,8%	3%	3,8%
5	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> COOH	0%	1,5%	1,5%	9%	10,5%
6	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -COOH	0,8%	2,7%	3,5%	1,5%	5%
7	-CH <sub>3</sub>	74,7%	4,5%	79,2%		

une fonction ester et ceux qui portent une fonction acide libre.

### 1) Sels à fonction ester (1,2,3).

#### 1) Rendements globaux en cyanopyridines.

Ces sels conduisent à des rendements moyens en cyanopyridines (23% à 75%). On peut rendre compte de tels rendements par l'existence d'une réaction parasite où l'ion cyanure manifeste un comportement basique vis à vis d'un atome d'hydrogène situé en -α dans la chaîne alcoyle ce qui se traduit par une décomposition en hétérocycle et dérivé carbonylé (mode A). Cette réaction est d'autant plus probable que la présence de la fonction ester augmente la mobilité de cet hydrogène -α (schéma 2). Nous avons du reste montré que cette décomposition effectuée sous l'action de la triéthylamine constituait une excellente méthode de préparation d'esters α-carbonylés (7).



Il se produit donc une compétition entre 2 chemins réactionnels qui se traduisent soit par l'arrachement d'un proton sur la chaîne alcoyle (mode A), soit par l'arrachement d'un proton à un intermédiaire dihydropyridinique (mode B).

On remarque effectivement que: - le rendement total en cyanopyridines le plus élevé (75%) est obtenu dans le cas de sel 3 qui ne possède pas d'hydrogène sur le carbone -α dans la chaîne alcoyle et ne peut donc pas être décomposé selon le mode A; de ce fait on ne décèle aucune formation de pyridine. - Le rendement le plus faible est observé dans le cas du sel 2, or ce sel possède un hydrogène sur le carbone -α plus particulièrement acide de

par sa nature benzylique. En plus des cyanopyridines produites, la formation, au cours de l'action des ions cyanures sur le sel 2, de pyridine avec un rendement de 74% et de phénylglyoxylate de méthyle avec un rendement de 66% (déterminé par CPG quantitative au cours d'une réaction effectuée dans des conditions identiques) confirme bien l'intervention du mode A au cours de ces réactions, en compétition avec une réaction selon le mode B.

#### 2) Pourcentage de cyano-2 et cyano-4 pyridines formées

On constate que la formation de cyano-2-pyridine est très nettement favorisée par rapport à celle de la cyano-4 pyridine.

En particulier le sel 1 ne fournit pas de cyano-4 pyridine (bien qu'il présente un encombrement stérique important au niveau de sa fonction ester, cette dernière est trop éloignée du site réactionnel pour avoir une influence).

La cyano-4 pyridine ne commence à être détectée (3% du mélange environ) que lors de la décomposition du sel 2 où l'encombrement stérique se trouve augmenté au voisinage de l'hétérocycle par l'introduction d'un substituant phényle sur le carbone -α.

Même en tenant compte de la basse température à laquelle ces réactions ont été étudiées [basse température qui favorise la réaction en -2 (3)] le pourcentage de cyano-4 pyridine formée est très faible. (On pourra comparer à cet effet les valeurs obtenues avec celles que l'on observe dans le cas du sel 7 où l'encombrement stérique est minimum).

On peut donc en conclure que la présence d'une fonction ester dans la chaîne alcoyle va contribuer par son effet attracteur à augmenter la réactivité du sommet -2 de l'hétérocycle, la réactivité du sommet -4 n'étant que peu sensible à ce phénomène. Ce n'est que lorsque l'encombrement stérique au niveau du carbone lié à l'oxygène devient très important, comme dans le sel 3 que la cyano-4 pyridine se forme en plus grande quantité (environ 17% du mélange).

### II) Sels à fonction acide (4, 5 et 6)

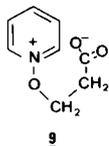
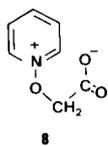
#### 1) Les rendements globaux sont faibles (de 0,8 à 3,5%).

On peut en rendre compte par plusieurs phénomènes complémentaires: Pour des raisons de stabilité des produits de départ, les réactions n'ont pu être réalisées en

milieu tamponné. La fonction acide de ces sels intervient en diminuant le *pH* du milieu. Or, le *pH* optimum pour la réaction des ions cyanures est de 11 et le rendement s'annule dès que le *pH* atteint une valeur de 8 (11).

Nous avons vérifié qu'en opérant avec 2 équivalents de cyanure le *pH* initial de la solution était voisin de 9,2 alors qu'il était de 10,4 avec les sels à fonction ester.

L'action des ions cyanures n'a pas lieu directement sur l'ion pyridinium associé au nitrate, mais plus probable-



ment sur une bétaine du type 8 ou 9 formée dans le milieu.

La réactivité générale de cette structure vis à vis des ions cyanures se trouve amoindrie à la fois par la diminution de la charge globale du substrat et par l'affaiblissement de l'effet inducteur du carboxyle.

L'existence de réactions concurrentes rend compte de la formation de pyridine. Celle-ci se forme selon le mode A pour le sel 6, et selon un processus carboxylogue du mode A pour le sel 5 qui est dépourvu d'hydrogène sur le carbone - $\alpha$  (9); quant au sel 4 il peut conduire à la pyridine selon les deux voies précédentes (7).

2) Pourcentages de cyano-2 et -4 pyridines: On constate dans ce cas une réactivité relative anormalement élevée du sommet -4 par rapport au sommet -2.

Ce phénomène s'explique par l'existence des formes bétaines, auxquelles on peut prêter une conformation repliée. Dès lors l'existence de l'anion carboxylate porté par la chaîne alcoyle va diminuer la probabilité d'une attaque au niveau des 2 sommets équivalents -2 et -6 sans pour autant affecter le sommet -4 qui présentera de ce fait une réactivité relative plus élevée. Ceci se manifeste plus particulièrement dans le cas du sel 5 dont l'encombrement stérique au niveau du carbone - $\alpha$  s'ajoute à l'effet précédent, de sorte que seule s'observe la formation de cyano-4 pyridine.

Conclusion.

En conclusion, nous avons au cours de cette étude mis en évidence l'intervention de plusieurs facteurs: L'acidité des hydrogènes portés par le carbone - $\alpha$ , plus importante dans le cas des sels à fonction ester que pour l'ion *N*-méthoxypyridinium entraîne une diminution du rendement en cyanopyridines en favorisant une décomposition concurrente selon le mode A; seul le dérivé 3 qui ne possède plus un tel atome d'hydrogène conduit à un rendement important en cyanopyridines (et ceci malgré l'encombrement important de sa chaîne alcoyle). L'effet inducteur de la fonction ester favorise les réactions en -2 par rapport à celle en -4. Dans le cas où la fonction acide

est libre, le *pH* du milieu devient défavorable à la réaction. Enfin, l'existence dans ce cas d'une forme bétaine diminue encore la réactivité de la position -2 de sorte que la position -4 devient le site le plus réactif.

## PARTIE EXPERIMENTALE

### 1) Action des ions cyanures.

Dans une fiole de 50 ml équipée d'une ampoule à brome, d'une entrée d'azote et d'un tube à chaux sodée, on met en solution 10 mmoles de sel de *N*-alcoypyridinium dans 5 ml d'eau.

L'ensemble est placé dans un bain de glace sous agitation magnétique; après avoir éliminé l'air par un balayage d'azote, on ajoute, goutte à goutte, une solution de 1,3 g (20 mmoles) de cyanure de potassium dans 5 ml d'eau.

Dans le cas des dérivés à fonction ester, la réaction est très rapide et on observe la démixion des cyanopyridines.

Après une heure de contact, le milieu réactionnel est extrait trois fois par 5 ml de chloroforme; les extraits chloroformiques sont réunis et séchés sur sulfate de sodium puis complétés à 20 ml dans une fiole jaugée.

### 2) Etude du milieu réactionnel.

Les dosages par chromatographie en phase gaz ont été réalisés au moyen d'un chromatographe Hewlett Packard HP 5700A à catharomètre muni d'une colonne "silicone gum rubber OV 1 (méthyle)".

#### Cyano-2 pyridine.

Une gamme étalon est préparée au moyen de cyano-2 pyridine commerciale. Son volume de rétention corrigé est de 42 ml à 150°. Chaque solution est injectée à quatre reprises, on mesure les hauteurs des pics obtenus, l'évaluation est réalisée à partir de la droite concentration = *f* (hauteur) ainsi obtenue.

#### Cyano-4 pyridine.

Le dosage est réalisé de la même manière que précédemment; le volume de rétention corrigé de la cyano-4 pyridine à 150° étant de 26 ml. Dans le cas du sel 2 le dosage du phénylglyoxylate de méthyle a été réalisé de la même manière; le volume de rétention corrigé du phénylglyoxylate de méthyle à 190° étant de 42 ml.

#### Pyridine.

Le dosage est effectué, selon le même procédé, au moyen d'une colonne "polyphényléther (6 Ring)"; le volume de rétention corrigé à 115° étant de 77 ml.

## BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- (1) R. Eisenthal et A. R. Katritzky, *Tetrahedron*, **21**, 2205 (1965).
- (2) A. R. Katritzky et E. Lunt, *ibid.*, **25**, 4291 (1969).
- (3) A. R. Katritzky et J. M. Lagowski, "Chemistry of the Heterocyclic *N*-Oxides", Academic Press, New York, N.Y., 1971, p. 303.
- (4) A de rares exceptions près [cas du *N*-oxyde de chloro-4 pyridine (5) et des *N*-oxydes des trifluorométhyl pyridines (6)], ces dérivés ne peuvent être obtenus par des réactions de type Reissert qui mettent en jeu l'action du cyanure de potassium et d'une chlorure d'acide sur un *N*-oxyde hétérocyclique).
- (5) W. E. Feely et E. M. Beavers, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 4004 (1959).
- (6) Y. Kobayashi et I. Kumadaki, *Chem. Pharm. Bull.*, **17**, 544 (1969).

- (7) H. Sliwa et A. Tartar, *J. Org. Chem.*, **41**, 160 (1976).  
(8) H. Sliwa et A. Tartar, *Tetrahedron*, sous presse (1977)  
*cf.* communication préliminaire, *Tetrahedron Letters*, 1315 (1976).  
(9) H. Sliwa et A. Tartar, *J. Heterocyclic Chem.*, **14**, 631 (1977).  
(10) T. Okamoto et H. Tani, *Chem. Pharm. Bull.*, **7**, 925 (1959).  
(11) T. Okamoto, *ibid.*, **7**, 930 (1959).  
(12) M. Ferles et M. Jankorsky, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **33**, 3848 (1968).

English Summary.

Study of the reactivity towards cyanide ions, of *N*-alkoxy-

pyridinium salts bearing an ester group in the  $\alpha$ -position of their alkoxy chain, shows that a decomposition to pyridine and  $\alpha$ -carbonyl ester competes with cyanopyridine formation. This competitive decomposition can become predominant as the acidity of the  $\alpha$ -hydrogen is increased. In spite of its steric crowding, which brings an increase in the 4-cyanopyridine ratio, the salt **3** which presents a tertiary  $\alpha$ -carbon, reacts normally. Salts carrying an  $-\alpha$  or  $-\beta$  acid group show a very reduced reactivity due to an unfavourable pH diminution and to the formation of a betaine which is less reactive than alkoxy-pyridinium ion. A folded conformation of this betaine would explain a relatively enhanced reactivity of the 4-position as compared to the reactivity of the 2-position of the pyridine ring.