

NOUVELLE METHODE DE PHENYLATION SELECTIVE - CAS DE LA METHYL-4 PYRIDINE

par Henri J.M. DOU, Gaston VERNIN et Jacques METZGER

Laboratoire de Chimie Organique I - Faculté des Sciences - St-Jérôme -
Traverse de la Barasse - 13 - MARSEILLE - (13ième) -

(Received in Belgium 17 May 1967)

L'étude de la réactivité radicalaire de certains hétérocycles aromatiques azotés a permis pour la pyridine plus particulièrement d'établir quelques méthodes de phénylation radicalaire sélective :

- LYNCH (1) utilisant le tétrafluoroborate de benzène diazonium obtenait des résultats sélectifs puisque le pourcentage en isomère 2 était fortement accru.
- GRITTER (2) phénylait des complexes métalliques de la pyridine et parvenait ainsi, selon la nature du complexe à modifier les différents pourcentages des phényl pyridines obtenues.
- DOU et LYNCH, (3,4) enfin, mettaient au point une méthode d'étude générale des acides conjugués des hétérocycles aza-aromatiques et obtenaient une forte augmentation de la réactivité des positions adjacentes à l'atome d'azote protoné.

Nous reportons ici, les premiers résultats obtenus à la suite d'une constatation, dont le domaine d'application nous paraît assez large, et qui concerne plus particulièrement certains résultats pouvant être obtenus au cours de réaction de compétition. (+)

I - MODIFICATION DU POURCENTAGE EN ISOMERES -

A - Cas de la méthyl-4 pyridine : (++)

Nous envisageons ici le cas de la méthyl-4 pyridine et nous spécifierons ensuite d'autres domaines d'application. Si on réalise la phénylation radicalaire par décomposition thermique du peroxyde de benzoyle de mélanges de méthyl-4 pyridine et de nitrobenzène, ou de tout autre dérivé nitré à caractère aromatique, on constate que les pourcentages en phényl-2 méthyl-4 et phényl-3 méthyl-4 sont variables et dépendent de la concentration du milieu en dérivé nitré. Examinons les divers résultats obtenus, et rappelons les pourcentages déterminés lors de la phénylation radicalaire de la méthyl-4 pyridine et de son acide conjugué :

i) méthyl-4 pyridine seule : (5, 6)

phényl-2 méthyl-4 pyridine : 58% phényl-3 méthyl-4 pyridine : 42%

ii) acide conjugué : (6)

phényl-2 méthyl-4 pyridine : 74% phényl-3 méthyl-4 pyridine : 26%

iii) méthyl-4 pyridine et nitrobenzène :

On utilise 0,031 mole de méthyl-4 pyridine pour toutes les réactions de compétition faisant intervenir des dérivés nitrés.

conc. en nitrobenzène	phényl-2 méthyl-4	phényl-3 méthyl-4
0,0009 mole	56%	44%
0,0048 mole	49%	51%
0,0097 mole	43%	57%
0,019 mole	42%	58%
0,029 mole	38%	62%

iv) méthyl-4 pyridine et ortho nitrotoluène :

conc. en o. nitrotoluène	phényl-2 méthyl-4	phényl-3 méthyl-4
0,0043 mole	52 %	48 %
0,024 mole	48 %	52 %
0,030 mole	45 %	55 %

v) méthyl-4 pyridine et méta dinitrotoluène :

conc. en m. dinitrotoluène	phényl-2 méthyl-4	phényl-3 méthyl-4
0,0057 mole	37 %	63 %

B - Extension à d'autres substrats :

Ces divers substrats ont été rencontrés dans le cadre de l'étude systématique de la phénylation radicalaire des mono et diméthyl pyridines. Quoique les résultats obtenus ne soient pas aussi probants que ceux enregistrés avec la méthyl-4 pyridine, on peut citer comme substrats conduisant à de telles modifications : la diméthyl-2, 6 pyridine et à un degré moindre les méthyl-3 et méthyl-2 pyridines.

II - REACTIVITE -

Si pour chaque expérience, on considère la réactivité du substrat pyridinique par rapport aux dérivés nitrés pris comme témoins, et que cette valeur soit rapportée à des quantités constantes en hétérocycle et en dérivé nitré, on constate que la réactivité mesurée n'est pas constante mais dépend de la concentration en dérivé nitré dans le milieu réactionnel. Dans le cas de la méthyl-4 pyridine et du nitrobenzène, l'intervalle de constance pour la réactivité est compris entre 0,75 mole à 1,5 mole de témoin par mole de substrat. C'est uniquement dans cet intervalle que la réactivité est trouvée constante et comparable à celle déterminée par des réactions de compétition avec le benzène.

Ceci montre donc qu'il est nécessaire, chaque fois que le nitrobenzène doit être pris comme témoin, que des vérifications soient entreprises avec un autre composé comme le benzène, et que des mélanges à différentes concentrations en nitrobenzène soient étudiés. Cette remarque s'impose pour des réactions effectuées sur des substrats aza-aromatiques. On met ainsi en relief le fait nouveau que, dans le cas des hétérocycles aromatiques azotés, l'utilisation du nitrobenzène pour témoin dans des réactions de compétition, peut introduire de substantielles erreurs si les concentrations utilisées se trouvent placées hors de l'intervalle de reproductibilité.

III - DISCUSSION - (+++)

Les diverses variations de pourcentages et de réactivité que nous venons d'exprimer sont importantes, et pour faciliter la compréhension de celles-ci, on peut mettre en relief les faits suivants :

- Ces différences ne peuvent pas être dues à la formation de liaison hydrogène entre le substrat et le composé aromatique nitré puisque les pourcentages en substrat phénylé obtenus sont l'inverse de ceux de l'acide conjugué.
- Il ne peut pas y avoir oxydation par le composé nitré de produits di ou tétrahydro finaux (7,8) puisque le produit d'une réaction effectuée sans nitrobenzène, mis à reflux une heure avec ce composé nitré (en quantité équimoléculaire avec la méthyl-4 pyridine de départ) reste identique.

Ces résultats peuvent s'interpréter de deux manières :

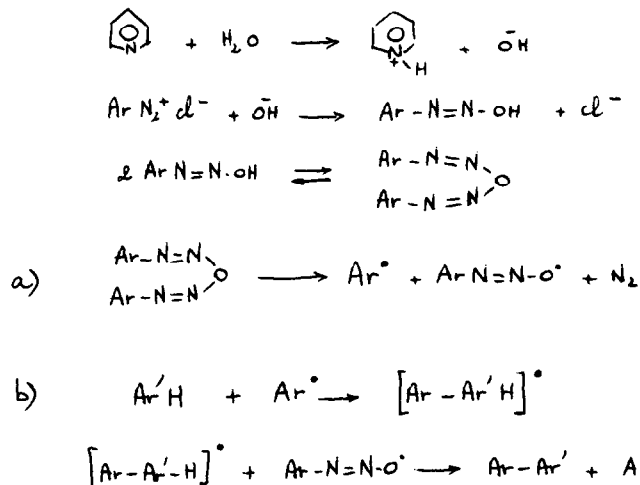
- soit une association solvant-substrat qui interdirait l'approche du radical libre phényle des positions 2 et 6 de la méthyl-4 pyridine,
- soit une oxydation possible des radicaux cyclohexadiényle intermédiaires, par le nitrobenzène

Il est évident, que la première hypothèse ne repose pas sur des faits expérimentaux précis, et peut même être sujette à caution, puisque le nitrobenzène est souvent employé lors

de cinétique de quaternisation entre des composés aza-aromatiques et l'iodure de méthyle (9). On a donc été conduit à envisager une autre explication.

Explication des variations observées :

A la suite de travaux effectués sur la décomposition des N nitroso acétanilides (10) ou sur celle des chlorures de benzènediazonium soit en présence d'anion hydroxyle, soit en présence de pyridine (11, 12, 13, 14) on peut proposer les étapes suivantes :



On voit ainsi que les stades a et b de cette réaction de phénylation sont différents de ceux rencontrés lors de la décomposition thermique du peroxyde de benzoyle, puisque dans ce cas, on obtient des produits de duplication et de dismutation provenant du radical cyclohexadiényle intermédiaire, qui n'est pas oxydé. On peut alors envisager, pour la phénylation radicalaire de la méthyl-4 pyridine les deux cas suivants :

chlorure de benzènediazonium (14)	péroxyde de benzoyle (5) (6)
phényl-2 méthyl-4 pyridine 45%	phényl-2 méthyl-4 pyridine 57%
phényl-3 méthyl-4 pyridine 55%	phényl-3 méthyl-4 pyridine 43%

Rappelons que dans ces deux cas, l'effet de température n'intervient que très peu sur la répartition des isomères formés, puisque aux températures de 80° et 120° BONNIER et DOU trouvent des résultats identiques. D'autre part, l'application au cas présent de la relation (15) décrivant l'influence de la température ne fait pas apparaître de variations importantes. (Tout au moins très inférieures aux différences constatées).

Ainsi, pour fournir une explication des faits expérimentaux, explication basée sur une oxydation due au nitrobenzène, nous avons postulé que le nitrobenzène pouvait être préalablement réduit en nitrosobenzène (10) (en quantités catalytiques) et que c'est le nitrosobenzène qui serait l'agent oxydant, ceci par analogie au mécanisme d'oxydation intervenant dans la décomposition des N-nitrosoacétanilides. Pour vérifier ce fait, nous avons alors phénylé la méthyl-4 pyridine en présence de nitrosobenzène en quantités catalytiques, et nous avons obtenu les résultats suivants :

pour 0,031 mole de méthyl-4 pyridine et 0,00103 mole de peroxyde de benzoyle :

concentration en nitrosobenzène	pourcentages en produits phénylés	
	position 2	position 3
traces	52	48
0,0001 mole	49	51
0,0002 mole	40	60
0,0004 mole	mélange réactionnel non analysable.	

Les analyses ont été réalisées par chromatographie en phase gazeuse, sur un appareil "Aéroglyph Hi Fy" à ionisation de flamme, modèle 600 c. La colonne utilisée est au silicone SE 30 imprégnée à 5% sur chromosorb W 60/80 mesh traité à l'H.M.D.S., la longueur de la colonne est de 1m50, la température du four 170°, la pression d'entrée est de 1 kg/cm², le débit d'azote R = 25 ml/mn le débit d'hydrogène est de 25 ml/mn et le nombre de plateaux théoriques moyen est de 1200.

Les volumes de rétention relatif à la pyridine des phényl, méthyl-4 pyridines sont les suivants :

Méthyl-4 phényl-3 pyridine : 7, 2

Méthyl-4 phényl-2 pyridine : 9, 3

On peut remarquer que l'ordre de sortie est le même que celui observé par M. SAHA (14). On constate ainsi que les différences entre les résultats obtenus par ABRAMOVITCH (13, 14) par BONNIER, COURT (5) et par DOU, VERNIN, METZGER (6) peuvent être rationalisées de la façon suivante :

Dans le cas de la phénylation radicalaire utilisant le peroxyde de benzoyle, l'absence d'agent oxydant capable de déshydrogéner le complexe intermédiaire cyclohexadiényle, autorise les réactions de duplication et de dimérisation (15). Dans le cas du chlorure de benzénium, de telles réactions ne peuvent pas se produire puisque le complexe intermédiaire est immédiatement déshydrogéné.

Nous pensons donc, que c'est cette différence qui conduit à des résultats différents suivant la source de radicaux utilisée.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - B. M. LYNCH et H. S. CHANG, *Tétrahedron Letters* 1964, 40, 2975.
- 2 - R. J. GRITTER et A. W. GODFREY, *J. Am. Chem. Soc.* 1964, 86, 4724.
- 3 - H. J. M. DOU et B. M. LYNCH, *Bull. Soc. Chim. France* 1966, 12, 3815.
- 4 - H. J. M. DOU et B. M. LYNCH, *Tétrahedron Letters* 1965, 14, 897.
- 5 - Mme J. M. BONNIER et J. COURT, *Bull. Soc. Chim. France* 1965, p. 3310.
- 6 - H. J. M. DOU et J. METZGER, *C. R. Acad. Sci.* 1966, 262, 687.
- 7 - D. R. AUGOOD, D. H. HEY et G. H. WILLIAMS, *J. Chem. Soc.* 1952 ; p. 2094.
- 8 - E. L. ELLEL, S. MEYERSON et Z. WELWART, *Tétrahedron Letters* 1962, p. 749.
- 9 - R. GALLO, R. COTTET, J. M. SURZUR et J. METZGER, *Bull. Soc. chim.*, 1967, *sous presse*.
- 10 - M. J. PERKIN, *Conférence Marseille* 1967.
- 11 - J. W. HAWORTH, I. M. HEILBRON et D. H. HEY, *J. chem. Soc.* (1940) p. 349.
- 12 - C. RUCHARD et B. FREUDENBERG, *Tétrahedron Letters* (1964) p. 3623.
- 13 - R. A. ABRAMOVITCH et J. G. SAHA, *J. chem. Soc.* (1964) p. 2175.
- 14 - M. SAHA, *Thèse Sciences Université de Saskatoon-Canada* (1965)
- 15 - *International serie of monographs on organic chemistry*.
Vol. 4. *Homolytic Aromatic Substitution - Pergamon Press, New-York* (1960), p. 11.

(+) Une partie des résultats que nous énonçons a fait l'objet d'une communication à la réunion du mois d'avril 1967 de la Section de MARSEILLE-NICE de la Société Chimique de France, ainsi qu'aux Journées de Chimie Organique d'ORSAY, Septembre 1967.

(++) Nous envisageons ici le seul cas où le peroxyde de benzoyle est décomposé par voie thermique. En effet, lors de l'étude de la décomposition par radiation ultraviolette du peroxyde dans des solvants tels que la méthyl-4 pyridine ou la diméthyl-2, 6 pyridine, on constate que les pourcentages en isomères phénylés obtenus sont différents de ceux résultants de la décomposition thermique. Dans le cas de la méthyl-4 pyridine on obtient :

phényl-2 méthyl-4 : 40%

phényl-3 méthyl-4 : 60%

(+++)
On ne tient pas compte dans cette discussion des possibles effet d'une solvation ou d'une dessolvation du radical phényle dans le milieu réactionnel. En effet, une solvation du radical amènerait une augmentation de la sélectivité, donc du pourcentage en méthyl-4 phényl-2 pyridine. D'autre part, pour le cas de la dessolvation du radical phényle (on obtiendrait ainsi une diminution de la sélectivité) il semble peut probable que les différences de pourcentages soient aussi importantes, et il semble aussi que la dilution du milieu réactionnel par le benzène devrait apporter une variation dans la répartition des isomères, ce qui n'est pas le cas (réf. 5). Ce sont ces raisons, qui nous ont permis de ne pas considérer la solvation ou la dessolvation du radical phényle dans le discussion.