

ISOLEMENT DU CHLORURE D'ACETYL-1 AMINO-4 PYRIDINIUM.

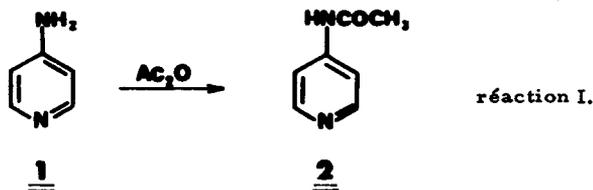
M. Wakselman et E. Guibé-Jampel

Laboratoire de Chimie Organique Biologique,

Faculté des Sciences, Bât. 420, 91 - Orsay, France.

(Received in France 16 October 1970; received in UK for publication 23 October 1970)

Les "acylations" (phosphorylation, sulfonylation et acylation proprement dite) des pyridines portant en 2 ou en 4 des substituants hydroxy, amino ou mercapto s'effectuent en général sur l'hétéroatome extranucléaire (1). Ainsi l'acétylation de l'amino-4 pyridine 1 ou de la méthylamino-4 pyridine par l'anhydride acétique, seul ou en présence d'acide acétique, conduit aux acétamido-4 pyridines telles que 2 (2, 4).



Certains auteurs (3, 4) ont proposé un mécanisme dont la première étape est une acylation de l'azote pyridinique. Récemment quelques dérivés "acylés" en 1 ont été mis en évidence dans le cas des mercapto- (5) et hydroxy-pyridines (6-9), et dans la phosphorylation des amino-pyridines (10).

Au cours d'un travail sur la réactivité comparée des dérivés acylés du N-méthylimidazole et de la pyridine (11), nous avons été amenés à approfondir l'étude de la réaction des agents acétylants sur l'amino-4 pyridine 1 et ses sels 3a et 3b, et sur l'acétamido-4 pyridine 2.

Le chlorure d'acétyle réagit avec l'amino-4 pyridine dans l'éther pour donner un chlorure 4a^{*} dont les caractéristiques spectrales et la vitesse d'hydrolyse sont très différentes de celles de l'acétamido-4 pyridine et sont analogues^{**} à celles du chlorure de l'acétyl-1 diméthylamino-4 pyridinium 7 (10) (voir tableau).

^{*} Les chlorures de benzoyle et de tosylé donnent aussi des produits N¹-substitués.

^{**} La fréquence plus élevée du carbonyle de 4a par rapport à son homologue diméthylé 7 est due à un moindre effet donneur du groupement amino et donc à une densité de charge positive plus élevée sur l'azote pyridinique (cf. 10).

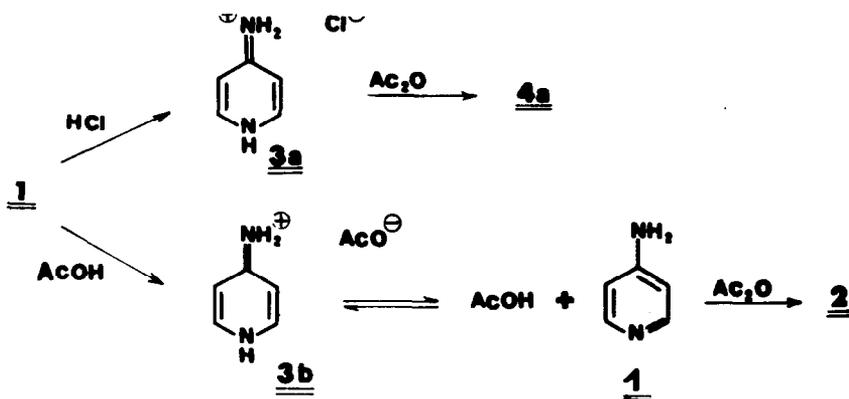
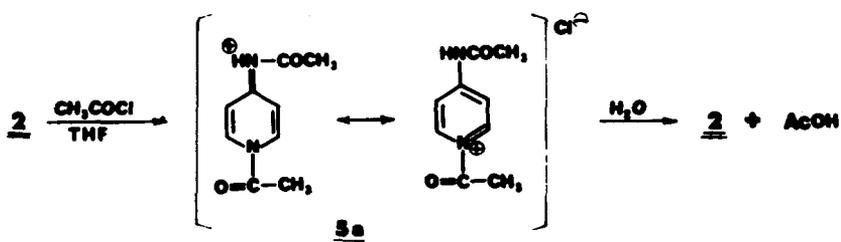
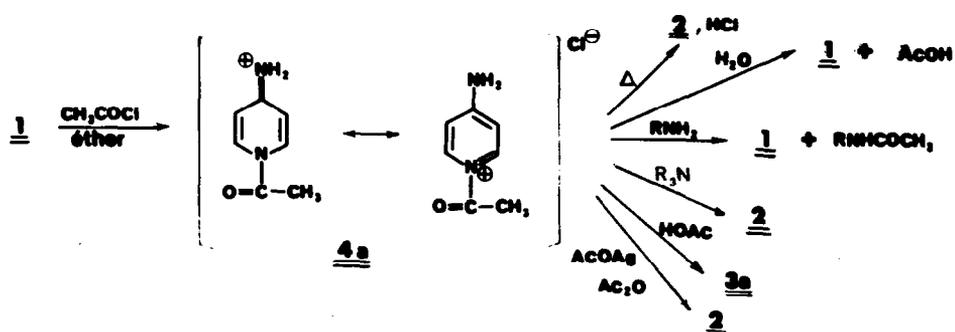
Produits	IR cm^{-1}		RMN δ ppm			UV λ_{max} nm (log ϵ)	k_{obs} s^{-1} 25° pH 5,5 $\mu = 1$
	$\nu_{\text{C=O}}$ (nujol)	autres bandes (réf. 12)	$\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}$	H-2 et H-6	H-3 et H-5		
chlorure d'acétyl- pyridinium	1804	1630(ep), 1622; 1468(réf. 13)					7,5 (réf. 14)
chlorure d'acétyl-1 diméthylamino-4 pyridinium <u>7</u> (réf. 10)	1755	1660, 1590, 1570	2,82	8,75	7,2	313(4,43)	$1,48 \cdot 10^{-3}$
chlorure d'acétyl-1 amino-4 pyridinium <u>4a</u>	1780	1645, 1550, 1530	2,73	8,68	7,0	290(4,39) 297(ep)	$2,9 \cdot 10^{-3}$
chlorure d'acétyl-1 acétamido-4 pyridi- nium <u>5a</u>	1800 1730	1645, 1590, 1535	-	-	-	-	$k > 5 \cdot 10^{-2}$
acétamido-4 pyridi- ne <u>2</u>	1690	1600, 1530	2,21	8,4	7,84	266(réf. 4)	$k \ll 10^{-5}$

La réaction du chlorure d'acétyle dans le THF avec l'acétamido-4 pyridine (préparée au moyen d'anhydride acétique(2)) produit un dérivé diacétylé instable 5a qui présente en infra-rouge deux bandes carbonyle à 1800 et 1730 cm^{-1} . Dans l'eau et les solvants organiques il se décompose en régénérant le produit de départ 2, et nous n'avons pas pu enregistrer ses spectres UV et RMN.

Possédant les deux dérivés monoacétylés et le dérivé diacétylé de l'amino-4 pyridine, nous avons essayé de vérifier si le dérivé N¹-acétylé est bien un intermédiaire dans la formation de l'acétamido-4 pyridine conformément à l'hypothèse émise (3, 4).

Le chlorure de l'acétyl-1 amino-4 pyridinium 4a est peu soluble dans l'anhydride acétique et ne réagit pas avec celui-ci dans les conditions d'obtention de 2. Par addition d'acétate d'argent et agitation pendant 15 mn à 25°C on obtient l'acétamido-4 pyridine 2 avec un rendement de 50%. Le passage de 4a à 2 peut être réalisé aussi par chauffage à sec vers 200°. 4a est un agent acétylant vis-à-vis des amines en milieu aqueux, mais l'amino-4 pyridine n'est pas acétylée en 2. Il se dissout dans l'acide acétique avec régénération de l'amino-4 pyridine à l'état de chlorhydrate 3a.

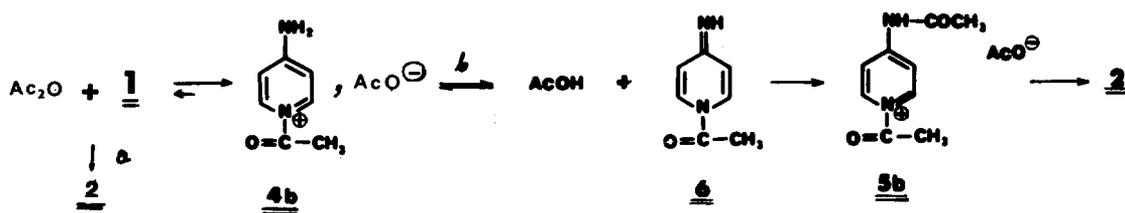
Les observations précédentes montrent l'importance de la nature de l'anion associé à 4, chlorure ou acétate, pour déterminer son évolution ultérieure. Une différence de comportement selon la nature de l'anion a aussi été observée dans la réaction de l'anhydride acétique avec les sels de l'amino-pyridine : le chlorhydrate 3a conduit à 4a, tandis que l'acétate 3b évolue jusqu'à 2.



On peut interpréter ces résultats de deux façons différentes. L'acétylation rapide et réversible de l'azote pyridinique de 1 en 4b est soit accompagnée d'une acétylation concurrente plus lente et irréversible du NH_2 de 1 (voie a)^{*}, soit suivie d'une déprotonation de 4b

^{*} Nous remercions vivement le rapporteur de nous avoir suggéré cette possibilité.

par action de l'ion acétate pour former la pyridonimine-6 qui réagit alors avec l'agent acétylant 4b ou avec l'anhydride acétique pour donner le dérivé diacétylé instable 5b puis 2 (voie b).



Pour essayer de trancher entre ces deux mécanismes nous avons fait réagir 4a avec la triéthylamine ou la trioctylamine dans l'acétonitrile. Dans les deux cas nous avons observé une dissolution avec formation rapide de 2. Son homologue diméthylé 7 est décomposé par la triéthylamine mais ne réagit que très lentement avec la trioctylamine plus encombrée. L'attaque nucléophile sur le carbonyle de 4a pour redonner 1 étant probablement plus sensible à l'encombrement stérique que l'arrachement du proton, cette dernière expérience est plutôt en faveur du mécanisme b.

Références

1. K. Schofield : "Hetero-aromatic Nitrogen Compounds. Pyrroles and Pyridines", 1e ed. Butterworths, London, 1967, p. 195.
2. R. Camps, Arch. Pharm. 1902, 240, 345.
3. S. J. Agyal, Austr. J. Sci. Res., 1952, A5, n°2, p. 374.
4. R. A. Jones et A. R. Katritzky, J. Chem. Soc., 1959, 1317.
5. A. M. Comrie, J. Chem. Soc., 1963, 688.
6. A. Mc Killop, M. J. Zelesko et E. C. Taylor, Tetrahedron Letters, 1968, 4945.
7. L. J. Bollyky, G. B. Roberts, R. H. Whitman et J. E. Lancaster, J. Org. Chem., 1969, 34, 836.
8. E. Guibé-Jampel et M. Wakselman, Chem. Comm., 1969, 720.
9. A. Jerfy et A. B. Roy, Austr. J. Chem., 1970, 23, 847.
10. M. Wakselman et E. Guibé-Jampel, Tetrahedron Letters, 1970, 1521.
11. M. Wakselman et E. Guibé-Jampel, résultats non publiés.
12. B. D. Batts et E. Spinner, Austr. J. Chem., 1969, 22, 2595.
13. D. Cook, Can. J. Chem., 1962, 40, 2362.
14. A. R. Fersht et W. P. Jencks, J. Amer. Chem. Soc., 1969, 91, 2125.