

ELIMINATIONS COMPETITIVES LORS DE LA DECOMPOSITION BASIQUE DE SELS DE N-ALCOXYPYRIDINIUM—I

COMPETITION ENTRE INTERMEDIAIRES YLURE OU ANHYDROBASE ET IONS HYDROXYDES DANS L'ARRACHEMENT DES PROTONS EN α OU β DANS LA CHAÎNE ALCOXYLE†

H. SLIWA*

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

A. TARTAR

Laboratoire de Chimie Générale, Faculté de Pharmacie, rue du Professeur Laguesse, 59045 Lille Cedex, France

(Received in France 15 December 1976; Received in UK for publication 25 February 1977)

Abstract—A novel mode of base-induced decomposition of N-alkoxypyridinium salts carrying a β -hydrogen in their alkoxy chain is described. In these compounds the N-oxide moiety can act as a leaving group in an elimination reaction yielding an ethylenic derivative, in competition with the classical decomposition to aldehyde and pyridine. This latter is predominant in salts **9** and **10** bearing a methyl group in 2 or 6 positions of the pyridine nucleus, whereas the new mode of decomposition becomes almost exclusive for salts **7** and **8** unsubstituted in these positions. Deuteration studies show that proton abstraction does not occur by transfer to an ylide during the decomposition by hydroxide ion; proton abstraction results from direct attack by hydroxide ion except for the α -proton of salts bearing at least one methyl group in 2 or 6 positions where it occurs by a transfer (essentially intramolecular) to an intermediary anhydrobase.

La décomposition par les bases des sels de N-alkoxypyridinium conduisant à un dérivé carbonyle et à une pyridine est une réaction bien connue²⁻⁴ et représente l'une des 4 réactions possibles que les nucléophiles peuvent effectuer sur ces sels.⁵ Elle correspond au mode A de la classification que Katritzky a donné de ces réactions⁵ (Schéma 1).

Cette décomposition, réalisée par action d'une solution de soude aqueuse ou de carbonate de sodium, constitue la seconde étape d'un procédé d'oxydation des dérivés halogénés en aldéhydes^{3,4,6} qui a été récemment étendu à la préparation d'esters α -cétoniques,⁷ l'agent basique utilisé étant alors la triéthylamine.

Le mécanisme de cette réaction, d'abord décrit comme résultant de l'arrachement direct du proton par la base⁵ serait en réalité plus complexe et ferait intervenir un ylure intermédiaire **1** se formant rapidement en milieu

basique par arrachement du proton en 2 ou en 6 (Schéma 2). Il est en effet connu que les sels de N-alkoxypyridinium, en milieu basique, donnent lieu à un échange rapide de leurs protons 2 et 6 via l'ylure **1**.^{9,10} La formation de cet ylure a été considérée comme un 5^e mode de réaction possible des sels de N-alkoxypyridinium vis à vis des nucléophiles (mode E).^{11,12}

Plus précisément, les études de Manning et Schaeffer⁸ montrent que la décomposition du sel deutérié **2** fait intervenir un tel ylure: l'arrachement du proton n'est pas effectué par action directe de la base mais résulte d'un transfert intramoléculaire affectant l'ylure formé réversiblement lors d'une première étape rapide (Schéma 3).

Lorsque les positions 2 et 6 de la pyridine sont substituées par des groupes méthyle, Marmer et Swern¹² ont montré que, là encore, l'arrachement du proton n'a pas lieu par action directe de la base mais que l'on observe un transfert du proton α au groupe méthyle préalablement transformé en carbanion (Schéma 4).

L'intervention de la forme carbanionique **3a**, mésomère d'une N-alcoxyanhydrobase **3b**, a été confirmée par Traynells et Kimball¹³ qui, lors de la décomposition du sel **4**, observent la formation de l'alcool **5**: celui-ci provient de la condensation de l'aldéhyde benzoïque (résultant de la décomposition classique du sel **4**) avec l'anhydrobase intermédiaire **6** qui est ainsi le siège de deux réactions compétitives (Schéma 5).

En résumé, les travaux précédents montrent que l'arrachement du proton lors des décompositions alcalines des sels de N-alkoxypyridinium résulte d'un transfert intramoléculaire affectant soit un ylure de type **1**, soit une anhydrobase de type **3**. Bien que Marmer et Swern¹² signalent une incorporation de deutérium au

*Ce mémoire constitue une partie de la Thèse de Doctorat ès Sciences soutenue par A. Tartar le 19 juin 1976 à l'Université des Sciences et Techniques de Lille.¹

†Bien que Abramovitch¹¹ considère la formation de cet ylure comme un cinquième mode de réaction des nucléophiles sur les sels de N-alkoxypyridinium, nous préférons réserver la dénomination de modes aux réactions se traduisant par un bilan déterminé indépendamment des intermédiaires susceptibles d'intervenir dans leur mécanisme intime. Ainsi évitons nous d'utiliser une superposition de modes pour décrire une réaction. La décomposition en dérivé carbonyle faisant intervenir un ylure intermédiaire, est alors une réaction selon le mode A via un ylure plutôt qu'une réaction selon les modes A et E; si cette même décomposition fait intervenir une anhydrobase elle sera décrite par le mode A via une anhydrobase, sans avoir à superposer un nouveau mode au mode A initial.

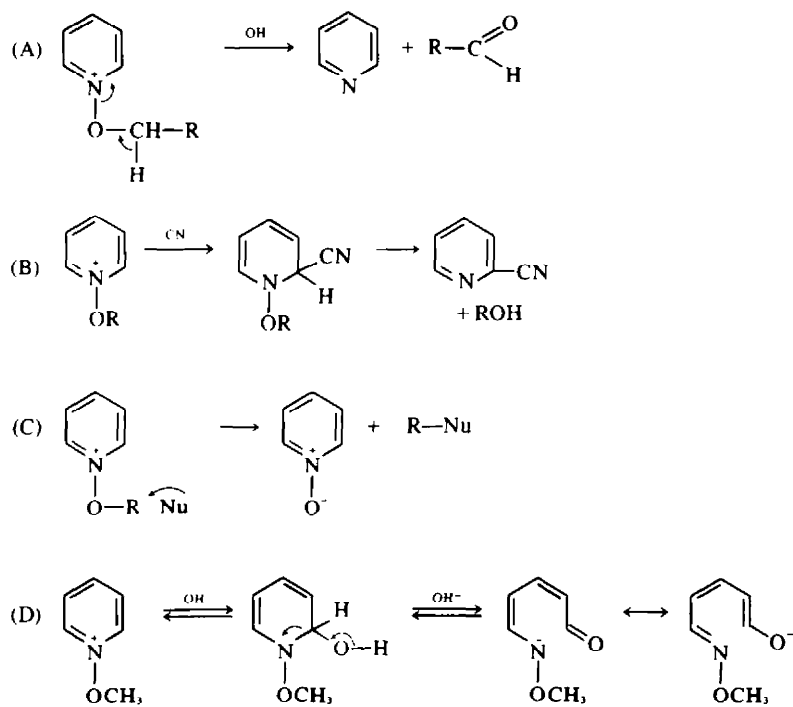


Schéma 1.

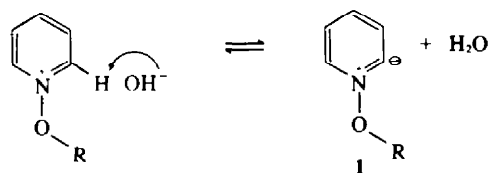


Schéma 2.

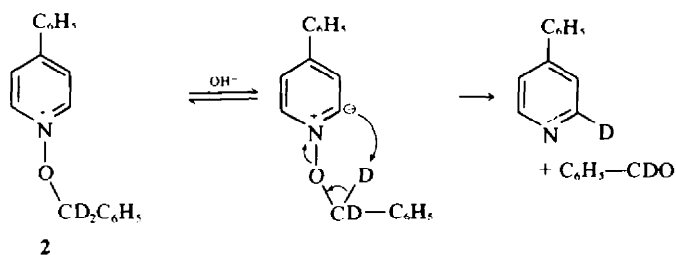


Schéma 3.

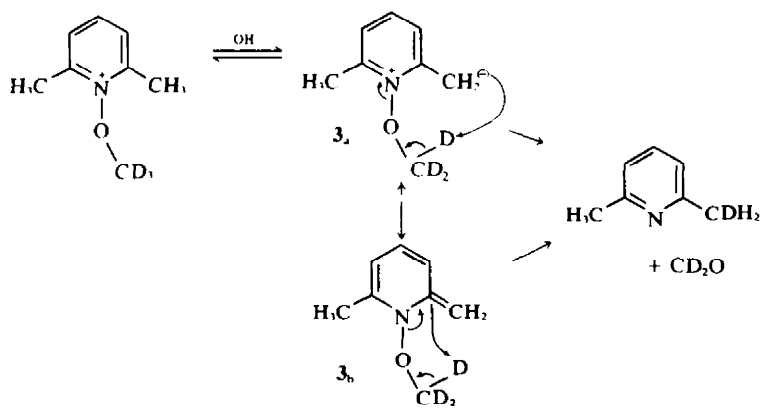


Schéma 4.

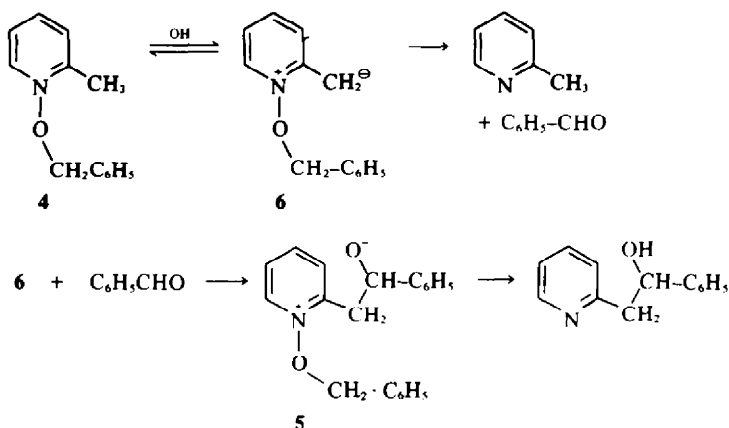


Schéma 5.

niveau de la position 6 et au niveau des groupes méthyle lors de la décomposition par $\text{Na}_2\text{CO}_3\text{-D}_2\text{O}$ d'un sel dérivé du *N*-oxyde de lutidine-2,4, la compétition entre les 2 processus précédents n'a pas été jusqu'alors étudiée. On peut pourtant se poser la question de savoir laquelle des deux entités carbanioniques, ylure ou anhydrobase, intervient lorsque la possibilité d'une compétition se présente, comme dans le cas, par exemple d'un dérivé de la picoline-2.[†]

Par ailleurs, il nous a paru intéressant de rechercher si la décomposition des sels de *N*-alcoxyypyridinium pou-

vait procéder d'une réaction d'élimination différente lorsque le substituant alcoyle est porteur d'hydrogènes en β . En effet, dans ce cas, on peut concevoir que l'arrachement d'un atome d'hydrogène ne soit pas limité aux seuls protons α mais puisse éventuellement affecter les protons β . La décomposition se traduirait alors par une élimination au niveau des carbones $\text{C}_\alpha\text{-C}_\beta$ conduisant à un éthylénique et à un *N*-oxyde de pyridine (Schéma 6).

Si cette possibilité d'élimination a été envisagée lors de la thermolyse de certains sels particuliers,^{5b,12,14} elle ne

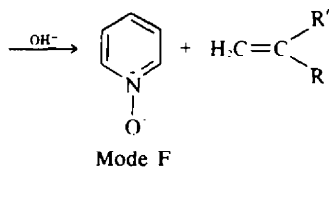


Schéma 6.

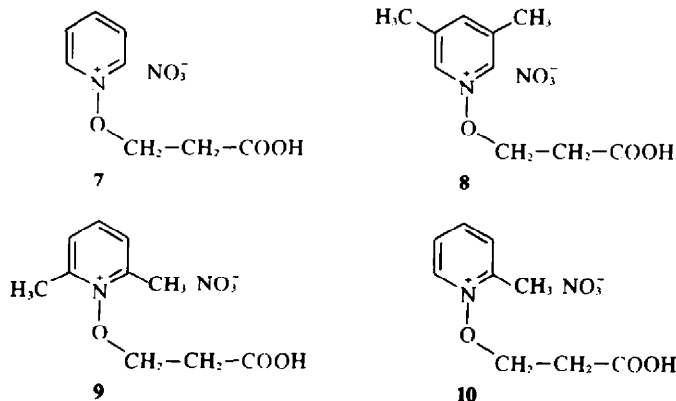


Schéma 7.

[†]On notera qu'en l'absence d'étude isotopique, les résultats observés par Traynelis et Kimball¹¹ ne permettent pas de conclure que c'est nécessairement l'anhydrobase 6 qui réalise le transfert intramoléculaire de proton; celui-ci pourrait, éventuellement, être le fait de l'ylure formé par arrachement du proton en 6.

‡Une telle élimination a toutefois été évoquée pour rendre compte de l'échec d'une tentative de synthèse de la cyclopentènedione-2,5 faisant appel à la décomposition d'un sel de *N*-alcoxyypyridinium selon le mode A.¹⁵

semble pas avoir été mentionnée au cours des études de décomposition basique des sels de *N*-alcoxyypyridinium.[‡] En ce qui concerne le mécanisme de ce nouveau mode de réaction possible¹ (que nous désignerons par mode *F*) le problème se pose de savoir si l'arrachement du proton β est effectué directement par la base antagoniste ou s'il résulte d'un transfert intramoléculaire affectant un ylure (ou, éventuellement, une anhydrobase) formé intermédiairement.

Dans le but d'étudier cette double compétition (in-

tervention du proton α ou du proton β ; intervention de l'ylure, de l'anhydrobase ou des ions hydroxydes) nous avons réalisé la synthèse des dérivés **7**, **8**, **9** et **10** dont nous avons étudié la décomposition basique sous l'action de la soude 2.5N (Schéma 7).

RESULTATS ET DISCUSSION

Synthèse

En vue d'obtenir les composés précédents, nous avons généralisé au cas de l'acide β -bromopropionique la méthode que nous avons mise au point pour isoler les sels d' α -(pyridinio-1 oxy) acides et esters.⁷ Par action des *N*-oxydes de pyridines correspondants sur l'acide β -bromopropionique en solution dans l'acétonitrile, et en présence d'un équivalent de nitrate d'argent, nous avons obtenu, avec des rendements variant de 40 à 68% en produit recristallisé, les sels précédents dont les caractéristiques sont rassemblées dans le Tableau 1.

Mise en évidence d'une décomposition selon le mode F

(a) *Méthodes utilisées.* La décomposition a été réalisée à 25°C par addition d'un équivalent de sel à une solution aqueuse de soude 2,5N contenant 5 équivalents de soude. Les produits hétérocycliques formés ont été extraits au chloroforme† et dosés par CPV quantitative.

Par ailleurs, l'étude RMN a été effectuée en réalisant cette décomposition dans $D_2O + NaOD$;‡ les spectres enregistrés 15 min après la mise en solution montrent la disparition totale du sel de départ.

(b) Résultats

Les résultats obtenus (Tableau 2) montrent une différence de réactivité importante suivant que les sels étudiés possèdent ou non un groupe méthyle en 2.

Cas des sels dépourvus de substituant en 2 et 6. Ils donnent essentiellement une décomposition en *N*-oxyde; parallèlement, on vérifie en RMN qu'il se forme une quantité équivalente d'acrylate de sodium.

Ces résultats semblent indiquer que la décomposition observée s'effectue bien selon le mode F. Toutefois, l'hypothèse selon laquelle la réaction aurait lieu selon le mode C et que le β -hydroxypropionate de sodium résultant subirait une deshydratation en acrylate ne peut être éliminée a priori.

Nous avons pu rejeter cette hypothèse en vérifiant que d'une part, il n'apparaît pas dans les spectres RMN observés lors de ces décompositions de signaux correspondant au β -hydroxypropionate de sodium et d'autre part, le spectre du β -hydroxypropionate de sodium ne

† Bien que la décomposition soit rapide, comme le montre l'étude en RMN, nous avons effectué une extraction en continu pendant 24 hr du fait de la très grande solubilité du *N*-oxyde de pyridine.

‡ Avec extraction à $CDCl_3$ dans le cas des sels **9** et **10** car, alors, les dérivés hétérocycliques formés relarguent.

Tableau 2

Sel	% Hétérocycle désoxygéné	% N oxyde
7	3%	78%
8	4%	89%
9	69%	20%
10	56%	29%

révèle la formation que d'une faible trace d'acrylate après un séjour de 15 mn dans $D_2O-NaOD$.

On peut donc en conclure que le *N*-oxyde et l'acrylate de sodium sont formés selon le mode F.

Dans le cas du sel **7**, l'étude en RMN montre qu'à cette décomposition selon le mode F s'ajoute une décomposition selon le mode D; il en résulte la formation d'un produit d'ouverture de cycle caractérisé en RMN et en UV (par une absorption à 342 nm⁵).

La réaction d'ouverture étant au moins d'ordre 2 par rapport aux ions OH^- ,⁵ alors que l'on prévoit un ordre de 1 par rapport à ces mêmes ions pour une décomposition selon le mode F, l'importance de la réaction parasite d'ouverture doit diminuer si la décomposition est effectuée au moyen d'une soude plus diluée. En effet, on vérifie que la proportion de forme ouverte (déterminée en RMN) décroît de 37 à 21% puis devient négligeable lorsque la normalité effective de la solution basique réalisée passe de 2.17 à 1.5 puis à 0.6.

Ce phénomène d'ouverture de cycle selon le mode D ne semble pas se produire dans le cas du sel **8**, corrélativement, le rendement global en dérivés hétérocycliques extraits du milieu réactionnel s'améliore, passant de 81 à 93%.

Cas des sels porteurs d'un groupe méthyle en 2. Ici le mode F n'est plus le mode de décomposition prédominant: à côté du *N*-oxyde, il se forme préférentiellement l'hétérocycle désoxygéné; l'on vérifie, là encore, que le *N*-oxyde prend naissance selon le mode F en observant la formation d'acrylate de sodium en RMN. Quant à l'hétérocycle désoxygéné, il ne peut provenir que d'une décomposition selon le mode A qui conduit simultanément à une quantité équivalente de malonaldehyde de sodium, comme le confirme le dosage de ce dernier (au moyen de la dinitro-2,4 phénylhydrazone de l'acétaldéhyde résultant de sa décarboxylation).

Mécanisme des modes de décomposition A et F; rôle des intermédiaires ylure et anhydrobase

*Cas des sels **7** et **8** dépourvus de substituants en 2 et 6.* La différence constatée dans le comportement de ces sels montre que, très vraisemblablement, leur partie hétérocyclique doit jouer un rôle dans le mécanisme de ces décompositions.

Dans le cas des sels **7** et **8**, dépourvus de substituants en 2 et 6 un intermédiaire de type anhydrobase ne peut être évoqué. Par contre, l'intervention d'une ylure est

Tableau 1

Composé	Rdt %	F°C†	CH _{2a}	CH _{2b}	RMN (δ , D_2O , TMPSA)			
					CH ₃	H _{2,6}	H _{3,5}	H ₄
7	68	124	4.95(t)	3.05(t)	—	9.20	8.20	8.65
8	55	126	4.92(t)	3.03(t)	2.60	8.90	—	8.33
9	40	151	4.72(t)	3.08(t)	2.92	—	7.80	8.27
10	56	96	4.90(t)	3.10(t)	2.95	9.15	8.10	8.50

† Avec décomposition.

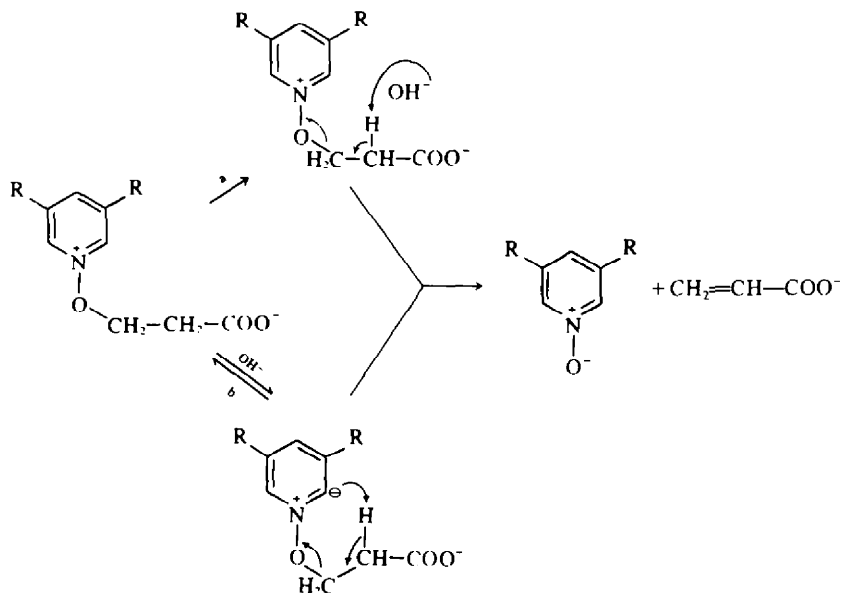


Schéma 8.

possible, de sorte que deux chemins réactionnels peuvent être envisagés pour la décomposition en *N*-oxyde et acrylate selon le mode *F* (Schéma 8).

L'étude en RMN de la décomposition dans D_2O -NaOD permet de choisir entre ces deux voies. En effet, les sels de *N*-alcoxypyridinium subissant par catalyse basique dans D_2O un échange rapide hydrogène-deutérium (via l'ylure) au niveau de leurs positions 2 et 6,¹⁰ la deutériation des sels 7 et 8 dans ces positions peut être considérée comme totale avant que leur décomposition ne soit devenue appréciable. Par ailleurs, sachant que le *N*-oxyde de pyridine présente une vitesse de deutériation 10^6 fois plus faible que celle de l'ion méthoxy-1 pyridinium,¹⁰ on peut supposer qu'à 25°C le *N*-oxyde, une fois formé, ne subit pratiquement plus d'échange H/D. Dans ces conditions, si la décomposition se réalise selon la voie *a*, le *N*-oxyde produit sera totalement deutérié en 2 et 6, alors que si elle s'effectue selon la voie *b*, le *N*-oxyde formé ne possèdera plus qu'un seul atome de deutérium pour l'ensemble de ces deux positions.

Expérimentalement, nous avons constaté, 15 min après la mise en solution des sels 7 et 8 dans D_2O -NaOD, que les *N*-oxydes produits sont presque totalement deutériés en 2 et 6. Le pourcentage de deutériation déterminé en RMN est de 95%, aussi bien pour le *N*-oxyde de pyridine que pour celui de la lutidine-3,5, respectivement formés aux dépens des sels 7 et 8. (Pour nous assurer que cette deutériation ne s'effectue pas sur les *N*-oxydes eux-mêmes après leur formation nous avons vérifié que les spectres de RMN des *N*-oxydes de pyridine et de lutidine-3,5 enregistrés après un séjour de 15 min dans D_2O -NaOD à 25°C ne présentent pas de deutériation mesurable).†

En conclusion, on peut affirmer que la décomposition des sels 7 et 8 en *N*-oxyde et acrylate selon le mode *F* ne se fait pas par attaque intramoléculaire du proton- β par un ylide intermédiaire. On ne peut en conclure pour autant qu'elle se fait par attaque directe des ions OH^- car on peut éventuellement proposer l'intervention de

l'anion carboxylate selon les processus décrits par le Schéma 9. (Toutefois pour des raisons de commodité, nous appellerons "arrachement direct" tout mécanisme ne faisant pas intervenir un ylide ou une anhydrobase).

Cas des sels 9 et 10 porteurs de groupes méthyle en 2 ou en 6

Cas du sel 9. Le sel 9 présentant un groupe méthyle en 2 et 6, seul un intermédiaire anhydrobase peut entrer en compétition avec les ions OH^- pour arracher le proton en β (mode *F*) ou en α (mode *A*) d'où les 4 processus possibles représentés au Schéma 10 ($R=CH_3$).

A priori, on peut s'attendre à ce que la décomposition selon le mode *F* se fasse par la voie *a* (compte tenu des résultats observés pour les sels précédents et du fait que la voie *d* faisant intervenir un état de transition à 7 centres paraît peu probable) et que la décomposition selon le mode *A* se fasse par la voie *c* (l'intervention d'une anhydrobase justifiant la différence de comportement avec les sels précédents).

Ces prévisions ont été confirmées par une étude en RMN de la décomposition réalisée dans D_2O -NaOD, au cours de laquelle a été analysée l'incorporation de deutérium au niveau des groupes méthyle. Cette étude a nécessité la séparation par distillation de la lutidine-2,6 et de son *N*-oxyde du fait du recouvrement de leurs signaux en RMN.

Nous avons, dans un premier temps, opéré sur le sel 9 lui-même et admis que l'échange H/D est suffisamment rapide au niveau des groupes méthyle¹² du sel de *N*-alcoxypyridinium pour que ceux-ci soient totalement deutériés avant que le sel ne soit décomposé de façon appréciable.

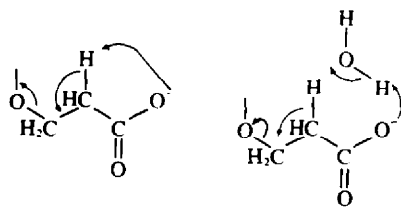


Schéma 9.

†On vérifie par ailleurs que les hydrogènes β ne subissent pas d'échange préalable puisque l'acrylate obtenu n'est pas deutérié.

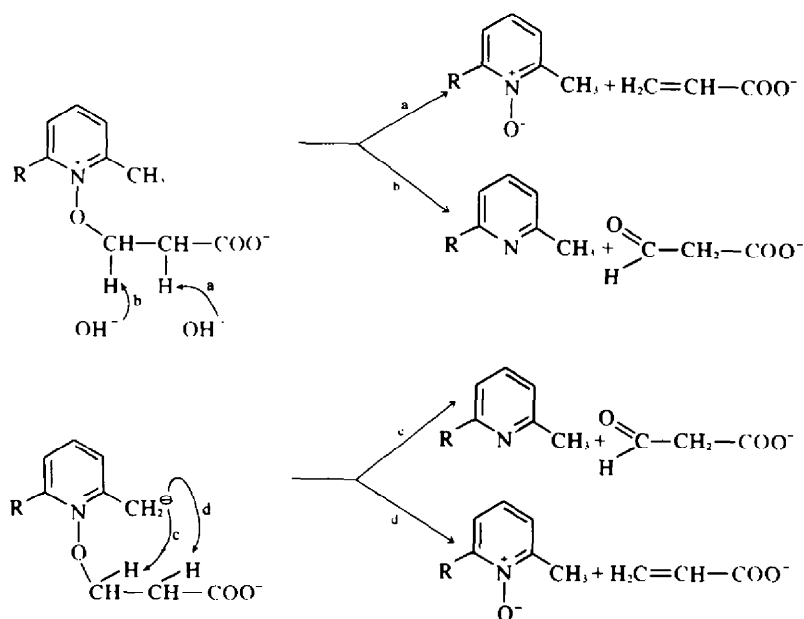


Schéma 10

Les résultats expérimentaux que nous avons obtenus (après 15 min de contact à 25°C) montrent que les groupes méthyle de la lutidine-2,6 et de son *N*-oxyde sont deutériés respectivement à 75 et 91% (nous avons par ailleurs vérifié que la lutidine-2,6 et son *N*-oxyde ne subissent pas d'incorporation décelable de deutérium dans les conditions de la réaction, ce qui justifie notre hypothèse de deutériation préalable à la décomposition).

Le taux de deutériation observée pour les groupes méthyle de la lutidine confirme son obtention selon la voie *a* faisant intervenir l'anhydrobase; en effet, selon ce processus, un sel initialement deutérié à 91% conduirait à un hétérocycle desoxygéné deutérié à 76% ($\frac{5}{6} \times 91\%$).

Toutefois, bien que la valeur de 91% du taux de deutériation du *N*-oxyde de lutidine-2,6 produit puisse être expliquée (pour une part par le fait que le sel 9 possède 7 hydrogènes échangeables, ce qui accroît la teneur en hydrogène du milieu réactionnel et empêche d'atteindre une deutériation totale, pour le reste, par une décomposition très rapide s'effectuant en partie sur des ions incomplètement deutériés) elle ne permet pas de rejeter de façon certaine le processus décrit par la voie *d* qui pourrait alors fournir une partie du *N*-oxyde de lutidine en abaissant sa teneur en deutérium.

Afin de lever cette ambiguïté, nous avons, dans un deuxième temps, effectué la décomposition dans D_2O -NaOD d'un sel 9 D_6 préalablement deutérié à 98%. Cette décomposition conduit alors à un taux de deutériation des groupes méthyle qui atteint respectivement 84 et 97% dans la lutidine et son *N*-oxyde.

Le *N*-oxyde conserve donc sensiblement la teneur en deutérium du sel de départ, ce qui exclut la possibilité d'une réaction selon la voie *d*. Le *N*-oxyde se forme

donc selon le processus *a* c'est à dire par attaque directe de la base.[†]

En ce qui concerne le processus de formation de la lutidine, on peut remarquer que son obtention exclusive par un transfert intramoléculaire affectant l'anhydrobase (voie *c*) exigerait une teneur en deutérium de la lutidine formée de 82% ($\frac{5}{6} \times 98\%$); la faible différence avec la valeur observée (84%), si on ne l'attribue pas aux incertitudes expérimentales évaluées à $\pm 1\%$, pourrait être due à une compétition entre le transfert à l'anhydrobase et l'arrachement direct par la base; mais c'est très probablement l'intervention de l'anhydrobase au cours d'un processus intermoléculaire (comme nous le démontrerons ci-dessous dans le cas du sel 10) qui est la cause de cette légère différence.[‡]

En conclusion, le sel 9 se décompose selon le mode *F* par un processus d'arrachement direct du proton β par la base (voie *a*) et selon le mode *A* par un processus de transfert du proton α à une anhydrobase intermédiaire, ce dernier étant réalisé essentiellement de façon intramoléculaire (voie *c*).

Cas du sel 10. L'intervention des intermédiaires ylure et anhydrobase est ici possible et leur compétition avec les ions OH^- conduit à envisager 6 voies de décomposition différentes: aux 4 voies du schéma 10 ($R=H$) s'ajoutent les 2 voies du Schéma 11.

La décomposition dans D_2O -NaOD du sel 10 D_4 obtenu à partir du *N*-oxyde de picoline-2 préalablement deutérié (à 98% au niveau du méthyle et en 6) conduit après séparation à une picoline-2 deutériée à 77% sur le méthyle et à 98% en 6, et à un *N*-oxyde de picoline-2 deutérié à 98% sur le méthyle comme en position 6.

La conservation du taux de deutériation en position 6 exclut la participation d'un ylure selon les processus *e* et *f*. Le maintien de la teneur en deutérium aux niveau du groupe méthyle du *N*-oxyde permet également de rejeter la voie *d*, le *N*-oxyde se forme donc, là encore, par arrachement direct du proton β par les ions hydroxydes (voie *a*).

L'obtention de la picoline-2 via le processus *c* entraînerait une teneur en deutérium de son groupe méthyle

[†]Avec les mêmes restrictions que précédemment concernant l'intervention éventuelle de l'ion carboxylate (Schéma 9).

[‡]En effet l'anhydrobase formée peut arracher un proton sur la chaîne alcoyle d'un ion voisin qui conduit alors à une lutidine totalement deutériée tandis que l'anhydrobase initiale ayant retrouvé une structure d'ion *N*-alcoypyridinium peut subir de nouveaux échanges au niveau de ses groupes méthyle avant de se décomposer (cf. Schéma 12, $R=CD_3$).

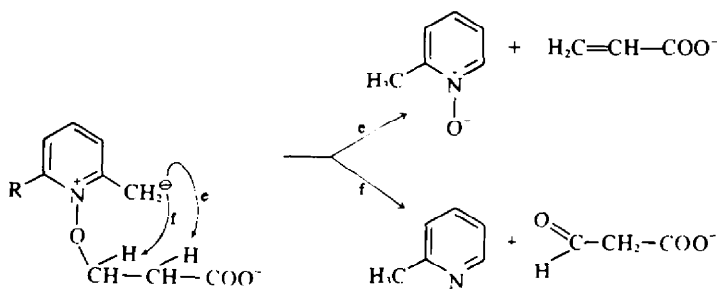


Schéma 11.

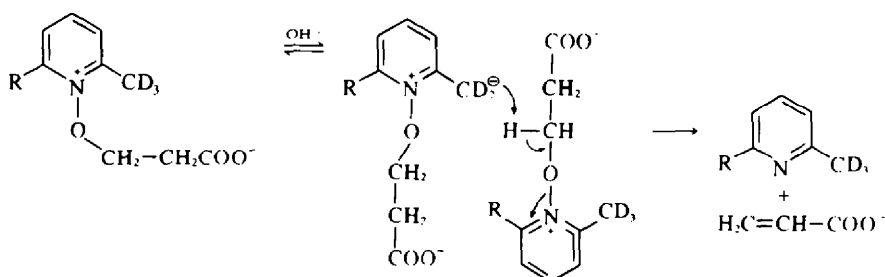


Schéma 12.

de 65% ($\frac{2}{3} \times 98\%$), valeur assez différente de celle observée. Cet écart peut s'expliquer (comme dans le cas de 9 D₆) soit par une compétition avec un arrachement direct selon la voie *a*, soit par l'intervention de l'anhydrobase au cours de décompositions intermoléculaires entrant en compétition avec le transfert intramoléculaire (Schéma 12, R=D).

L'analyse de l'influence de la concentration montre que les processus intermoléculaires précédents sont bien en cause. En effectuant, la décomposition du sel 10 D₄ dans un volume trois fois plus important de D₂O, NaOD (la concentration de NaOD étant maintenue à 2.5 mol l⁻¹), on obtient à côté de *N*-oxyde deutérié à 99% (sur le méthyle et en 6) une picoline-2 deutériée à 99% en 6 et à 71% au niveau du méthyle. Ce dernier résultat montre bien qu'en accroissant la dilution qui favorise le processus intramoléculaire, on se rapproche, pour le taux de deutérioration du méthyle de la picoline, de la valeur théorique (66%) correspondant à un processus purement intramoléculaire. On peut éventuellement calculer que la réaction s'effectue alors pour 85%† selon le processus intramoléculaire contre 65%‡ en milieu trois fois plus concentré en sel 10 D₄.

En conclusion, la décomposition du sel 10 sous l'action des ions OH⁻ ne fait pas intervenir d'ylure intermédiaire; elle s'effectue comme dans le cas du sel 9 selon le mode *F* par arrachement direct du proton β par la base (voie *a*); et selon le mode *A* par un transfert du proton α à une anhydrobase intermédiaire. Ce transfert se fait de façon prépondérante selon un processus intramoléculaire (voie *c*); toutefois, en milieu concentré, l'anhydrobase intervient dans des processus intermoléculaires dont l'importance relative est plus grande pour le sel 10 que pour le sel 9. On peut rendre compte de cette dernière observation en remarquant que le transfert intramoléculaire

sera plus efficace dans le sel 9 dans la mesure où la probabilité de rencontrer dans la même molécule un hydrogène α à proximité d'un groupe méthyle sera plus grande, pour des raisons stériques et statistiques, dans le dérivé de la lutidine que dans celui de la picoline.

Dans le même ordre d'idée, on notera que la prépondérance du mode *A*, qui fait donc intervenir une anhydrobase, sur le mode *F* qui résulte de l'action directe des ions OH⁻, sera plus accusée pour le dérivé de la lutidine que pour celui de la picoline et, ceci pour les mêmes raisons.

CONCLUSION

L'action des ions hydroxydes sur divers acides β - (pyridinio-1 oxy) propioniques nous a permis de mettre en évidence un nouveau mode de décomposition basique des sels de *N*-alcoxypyridinium (mode *F*). Celui-ci consiste en une élimination au cours de laquelle le *N*-oxyde joue le rôle de nucléofuge. Cette réaction entre en compétition avec la décomposition classique selon le mode *A* conduisant à un dérivé carbonyle et à une pyridine (et éventuellement avec l'ouverture de cycle selon le mode *D*).

L'importance relative des deux modes *A* et *F*, dépend de la présence de substituants méthyle en position 2 ou 6 sur l'hétérocycle.

Dans le cas de sels de *N*-alcoxypyridinium non substitués dans ces positions, la décomposition selon le mode *F* en dérivé éthylénique et *N*-oxyde devient presque exclusive; le mécanisme de ce nouveau mode ne fait pas intervenir d'intermédiaire ylure dans le processus d'arrachement du proton β .

Pour les sels de *N*-alcoxypyridinium porteurs de groupes méthyle en 2 ou en 6 un intermédiaire de type anhydrobase intervenant dans le mécanisme de déprotonation du site α est responsable de la prépondérance du mode *A* sur le mode *F*; ce dernier se produit néanmoins dans des proportions non négligeables sans qu'un intermédiaire ylure ou anhydrobase ne soit impliqué dans son mécanisme.

$$\dagger \frac{99 - 71}{99 - 66} = 85\%.$$

$$\ddagger \frac{98 - 77}{98 - 65.3} = 65\%.$$

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion rapportés dans le Tableau 1 ont été déterminés par la méthode du capillaire et ne sont pas corrigés. Les spectres de RMN ont été enregistrés sur appareil JEOL C 60 HL, soit en solution dans le deutériochloroforme, avec le TMS comme référence interne, soit en solution dans l'eau lourde, la référence interne étant, en milieu neutre, le tétra-deutério-2,2,3,3 triméthylsilyl propionate de sodium (TMPSA), et l'alcool t-butyle en milieu basique; dans ce dernier cas (milieu D₂O, NaOD) les déplacements δ sont néanmoins donnés par rapport au TMPSA. Les pourcentages de deutération des positions 2 et 6 (ou des groupes méthyle en ces positions) ont été déterminés par rapport au signaux des autres protons de l'hétérocycle, lesquels ne subissent pas d'échange isotopique dans les conditions opératoires utilisées. L'incertitude de laquelle ces pourcentages de deutération sont déterminés peut être estimée à $\pm 3\%$ lorsque l'étude RMN est faite sur le milieu réactionnel lui-même (cas des composés 7 et 8) et à $\pm 1\%$ lorsque les spectres sont réalisés après l'isolement des produits correspondants (cas des sels 9 et 10).

Les chromatographies en phase gazeuse ont été effectuées à l'aide d'un appareil Hewlett Packard HP 5700 A à catharomètre auquel a été adjoint un intégrateur électronique HP 3373 B.

Méthode générale de préparation des nitrates de l'acide β -(pyridinio-1 oxy) propionique 7 et de ses homologues 8, 9 et 10

Une solution de 50 mmolles d'acide β -bromopropionique dans 20 ml de CH₃CN est ajoutée sous agitation à une solution contenant 50 mmolles de *N*-oxyde hétérocyclique et 50 mmolles de nitrate d'argent dans 10 ml de CH₃CN refroidie à 0°C. Le mélange est maintenu sous agitation durant 24 h. Les cristaux formés sont filtrés puis lavés par un mélange CH₃CN-H₂O (95/5). L'addition d'éther au filtrat permet de précipiter le sel de pyridinium qui recristallise de l'acétonitrile aqueux. Les sels 7, 8, 9, et 10 ainsi isolés donnent des résultats analytiques corrects:[†]
 7: Calc. C₈H₁₀N₂O₆: C, 41.74; H, 4.38; N, 12.17; O, 41.70. Tr: C, 42.00; H, 4.44; N, 12.37; O, 41.66%.
 8: Calc. C₁₀H₁₄N₂O₆: C, 46.51; H, 5.46; N, 10.85; O, 37.17. Tr: C, 46.59; H, 5.61; N, 10.68; O, 37.35%.
 9: Calc. C₁₀H₁₄N₂O₆: C, 46.51; H, 5.46; N, 10.85; O, 37.17. Tr: C, 46.35; H, 5.45; N, 11.06; O, 36.98%.
 10: Calc. C₉H₁₂N₂O₆: C, 44.26; H, 4.95; N, 11.47; O, 39.31. Tr: C, 44.35; H, 5.04; N, 11.94; O, 39.03%.

Etude quantitative de la décomposition des sels 7, 8, 9 et 10

(a) *Détermination des quantités d'hétérocycle et de N-oxyde formées.* 10 mmolles de nitrate d'alcoxy-pyridinium sont mises en solution dans 20 ml de soude 2.5 N (50 mmolles). La solution, placée dans un extracteur liquide-liquide est alors extraite en continu par du chloroforme durant 24 h. Un système réfrigérant permet de maintenir la température du milieu réactionnel à 20°C. L'extract chloroformique est alors dilué à 100 ml; l'hétérocycle et son *N*-oxyde sont dosés par C.P.G. quantitative sur colonne de polyphénylèther (1 OP 6 ring) pour l'hétérocycle et sur colonne "silicone gum rubber" OV 1 (méthyl) pour son *N*-oxyde.

(b) *Détermination de la quantité de malonaldéhydate de sodium formée dans le cas des sels 9 et 10.* 1 mmole de sel de pyridinium (9 ou 10) est mise en solution dans 2 ml de NaOH 2.5N. Après 10 min de contact, le milieu réactionnel est ajouté à 100 ml d'une solution acide de dinitro-2,4 phénylhydrazine. On observe un dégagement gazeux et la formation d'un précipité jaune orangé qui est essoré et séché. Un tel traitement appliqué à 0.258 g du sel 9 conduit à 0.161 g de DNPH soit un rendement de 72%. De la même façon au départ de 0.244 g du sel 10 on isole 0.131 g de DNPH (59%). Après recristallisation d'un mélange alcool-acétate d'éthyle, on vérifie que la DNPH obtenue est identique à celle de l'acétaldéhyde (F = 165-166°C; R_f égaux en C.C.M.).

Décomposition du nitrate de l'acide (pyridinio-1 oxy)-3 propionique 7 par NaOD 2.5N dans D₂O

0.115 g de 7 (0.5 mmol) est mis en solution dans 0.5 ml de NaOD 2.5N (1.25 mmol). Après 15 min de contact, on trace le spectre de RMN.

On observe (a) l'apparition d'un multiplet entre 5.43 ppm et 6.18 ppm caractéristique de l'acrylate de sodium; (b) Un signal correspondant aux trois protons (3, 4 et 5) du *N*-oxyde de pyridine (7.6 ppm). L'intégration montre que l'acrylate de sodium (3H) et le *N*-oxyde de pyridine (3H) sont présents dans un rapport moléculaire sensiblement égal à 1; (c) Les protons 2 et 6 du *N*-oxyde de pyridine donnent un signal très faible. L'intégration indique qu'ils ont subi une deutération à 95%.

Nous avons vérifié également que le *N*-oxyde de pyridine ne subit pas de deutération perceptible dans ces conditions opératoires.

La mise en évidence de la forme ouverte a été réalisée au moyen des signaux qui apparaissent à 2.6 ppm et à 4.2 ppm. Ces signaux correspondent au motif -O-CH₂-CH₂-CO₂⁻ porté par l'atome d'azote de la monoxime du dialdéhyde glutaconique résultant d'une ouverture de l'ion pyridinium par les ions hydroxydes.^{5a} Leur importance relative varie en fonction de la concentration effective en OH⁻ des solutions réalisées; dans une solution formée d'une mmole de 7 pour 7.5 mmolles de NaOD 2.5N (qui correspond à une concentration 2.17N après formation de la bétaine), la forme ouverte représente 37% ($\pm 3\%$) du mélange réactionnel. Si la solution est réalisée à partir d'une mmole de 7 pour 2.5 mmolles de NaOD 2.5N (soit une concentration 1.5N après formation de la bétaine), la forme ouverte représente alors 21% ($\pm 3\%$) du mélange. Dans le cas où on réalise une solution d'une mmole de 7 pour 2.5 mmolles de NaOD 1N (soit une concentration 0.6N après formation de la bétaine) on constate que les signaux correspondant à la forme ouverte ne peuvent pratiquement plus être distingués du bruit de fond.

Etude de la décomposition du nitrate de l'acide (diméthyl-3,5 pyridinio-1 oxy)-3 propionique 8 par NaOD 2.5N dans D₂O

0.129 g de 8 (0.5 mmol) sont mis en solution dans 0.5 ml de NaOD 2.5N (1.25 mmol). On enregistre les spectres après 15 min de contact et l'on observe l'apparition du multiplet caractéristique de l'acrylate de sodium de 5.43 à 6.18 ppm; un signal correspondant au proton 4 du *N*-oxyde de lutidine-3,5 (7.35 ppm); un signal correspondant aux groupes méthyle situés en 3 et 5 sur le *N*-oxyde (2.25 ppm).

Les intégrations de ces signaux sont sensiblement dans le rapport 3/1/6 qui indique que ces différents produits n'ont pas subi de deutération dans les positions correspondantes et que l'acide acrylique et le *N*-oxyde de lutidine-3,5 apparaissent en quantités sensiblement équimoléculaires.

Le signal correspondant aux protons 2 et 6 du *N*-oxyde de lutidine-3,5 est très faible. Son intégration indique une deutération à 96%.

Par ailleurs nous avons vérifié que le *N*-oxyde de lutidine-3,5 ne subit pas de deutération décelable dans ces conditions opératoires.

Etude de la décomposition du nitrate de l'acide (diméthyl-2,6 pyridinio-1 oxy)-3 propionique 9 par NaOD 2.5N dans D₂O

(a) 0.129 g de 9 (0.5 mmol) sont mis en solution dans 0.5 ml de NaOD 2.5N. Après 15 min de contact, le milieu réactionnel est extrait 2 fois par 0.5 ml de CDCl₃. Le spectre RMN de la phase aqueuse permet de mettre en évidence la formation d'acrylate de sodium. Le spectre de la phase chloroformique est caractéristique d'un mélange de l'hétérocycle et de son *N*-oxyde.

(b) 1 g de 9 (3.87 mmol) est mis en solution dans 5 ml d'une solution de NaOD 2.5N dans D₂O. Après 15 min de contact, le milieu réactionnel est extrait 3 fois par 2 ml de CDCl₃. Ces extraits chloroformiques sont réunis et séchés sur Na₂SO₄. Le chloroforme est évaporé au bain marie puis la lutidine-2,6 est distillée sous une pression de 100 torr. Le vide est ensuite porté à 0.5 torr et le *N*-oxyde est distillé à son tour. Les spectres de RMN des deux dérivés permettent d'établir que les groupes méthyle de la lutidine-2,6 sont deutérés à 75% contre 92% pour ceux de son *N*-oxyde.

Nous avons vérifié, par ailleurs que ni la lutidine-2,6 ni son

[†] Les microanalyses ont été effectuées par le Service Central de Microanalyse du CNRS, Paris.

N-oxyde ne subissaient de deutériation décelable dans ces conditions opératoires.

Décomposition du sel 9 (2.6 D₆) par NaOD 2.5N dans D₂O

Le sel de pyridinium 9-2,6 D₆ est obtenu selon le mode opératoire décrit à partir de lutidine deutérée à 98% en 2 et 6 (elle même préparée selon le mode opératoire décrit par Marmer et Swern¹²). 1 g de 9-2,6 D₆ est mis en solution dans 5 ml d'une solution de NaOD 2.5N dans D₂O. Le milieu réactionnel est étudié dans des conditions identiques à celles du paragraphe précédent.

On constate que les groupes méthyle de la lutidine-2,6 sont deutérés à 74% contre 96% pour son *N*-oxyde.

Etude de la décomposition du nitrate de l'acide (méthyl-2 pyridinio-1 oxy)-3 propionique 10 par NaOD 2.5N dans D₂O

0.112 g de 10 (0.5 mmol) sont mis en solution dans 0.5 ml de NaOD 2.5N. Après 15 min de contact, le milieu réactionnel est extrait 2 fois par 0.5 ml de CDCl₃. Le spectre de RMN de la phase aqueuse permet de mettre en évidence l'acrylate de sodium. Le spectre de la phase chloroformique est caractéristique du mélange de l'hétérocycle et de son *N*-oxyde.

Etude de la décomposition du sel 10-2,5 D₄ par NaOD 2.5N dans D₂O

Le sel de pyridinium 10-2,6 D₄ est obtenu selon le mode opératoire décrit à partir de picoline-2 deutérée à 98% au niveau de son groupe méthyle en 2 et 96% pour la position 6 (préparée selon le mode opératoire décrit par Marmer et Swern¹² pour la deutériation du *N*-oxyde de lutidine-2,6).

(a) 1 g de 10-2,6 D₄ est mis en solution dans 5 ml de NaOD 2.5N dans D₂O; après 15 min de contact, le milieu réactionnel est étudié selon le mode opératoire décrit. Le spectre RMN de la picoline-2 montre une deutériation à 77% pour le méthyle en 2 et 98% pour l'hydrogène en 6; quant au *N*-oxyde, il présente une

deutériation à 98% du méthyle en 2 et 98% de l'hydrogène en 6.

(b) Influence de la concentration en sel d'alcoxyppyridinium: 1 g de 10-2,6 D₄ est mis en solution dans 15 ml d'une solution de NaOD 2.5N dans D₂O. Après 15 min de contact, un traitement identique à celui décrit au paragraphe 5b, permet d'isoler la picoline-2 et son *N*-oxyde qui sont étudiés en RMN: la picoline-2 obtenue est deutérée à 99% en position 6 et à 71% au niveau du méthyle tandis que le *N*-oxyde présente une deutériation à 99% pour ces deux sites.

REFERENCES

- ¹Communication préliminaire: H. Sliwa et A. Tartar, *Tetrahedron Letters* 1315 (1976).
- ²E. Ochiai, M. Katada et T. Naito, *J. Pharm. Soc. Japan* **64**, 210 (1944).
- ³W. Feely, W. L. Lehn et V. Bockelheide, *J. Org. Chem.* **22**, 1135 (1957).
- ⁴T. Kato, Y. Goto et Y. Yamamoto, *J. Pharm. Soc. Japan* **84**, 287 (1964).
- ^{5a}R. Eisenthal et A. R. Katritzky, *Tetrahedron* **21**, 2205 (1965);
- ^{5b}A. R. Katritzky et E. Lunt, *Tetrahedron* **25**, 4291 (1969).
- ⁶J. C. Stowel, *J. Org. Chem.* **35**, 244 (1970).
- ⁷H. Sliwa et A. Tartar, *Ibid.* **41**, 160 (1976).
- ⁸R. E. Manning et F. M. Schaffer, *Tetrahedron Letters* 213 (1975).
- ⁹R. A. Abramovitch, G. M. Singer et A. R. Vinutha, *Chem. Comm.* 55 (1967).
- ¹⁰A. Zoltewicz, L. S. Helmick, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 7547 (1970).
- ¹¹Pyridine and its derivatives, Vol. 14, supplement part 2, p. 81 R. A. Abramovitch, Wiley, New York, 1974.
- ¹²W. N. Marmer et D. Swern, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 2719 (1971).
- ¹³W. J. Traynelis et J. P. Kimball, *J. Org. Chem.* **40**, 2365 (1975).
- ¹⁴M. Yanai et M. Yamaguchi, *Chem. Pharm. Bull.* **16**, 1244 (1968).
- ¹⁵C. H. De Puy et E. F. Zaweski, *J. Am. Chem.* **81**, 4920 (1959).