

50376
1976
147

50376
1976
147

N° d'ordre : 352

THESE

présentée à

L'UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE LILLE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR ès SCIENCES PHYSIQUES

par

André TARTAR

Assistant à la Faculté de Pharmacie

**SYNTHESE ET REACTIVITE DE SELS DE N-ALCOXYPYRIDINIUM
PORTEURS D'UNE FONCTION ACIDE OU ESTER DANS
LEUR CHAINE ALCOXYLE.**



Soutenu le 19 Juin 1976, devant la Commission d'Examen

- | | | |
|-----|---------------------|---------------|
| MM. | A.R. KATRITZKY | Président |
| | E. CUINGNET | Examineur |
| | P. MAITTE | } Rapporteurs |
| | A. LABLACHE-COMBIER | |
| | H. SLIWA | |

**A tous les miens,
en témoignage de ma reconnaissance et de mon affection.**

Les recherches présentées dans ce mémoire ont été effectuées sous la direction de Monsieur SLIWA, Professeur à l'Université des Sciences et Techniques de Lille ; je lui suis sincèrement reconnaissant de m'avoir fait bénéficier de son expérience et de m'avoir prodigué, avec son amical soutien, les nombreux conseils qui ont permis de mener à bien la réalisation de ce travail.

Je tiens à exprimer ma gratitude à Monsieur le Professeur CUIINGNET, Président de l'Université de Droit et de la Santé de Lille, pour m'avoir accueilli dans son laboratoire et pour avoir constamment suivi avec intérêt le développement de ces recherches, malgré ses lourdes tâches administratives.

Je suis très sensible au grand honneur que m'a fait Monsieur le Professeur KATRITZKY de l'Université d'East Anglia qui, malgré les nombreuses charges que lui vaut sa notoriété, a bien voulu accepter de présider ce jury; qu'il trouve ici l'expression de mes plus vifs remerciements.

Je remercie sincèrement Monsieur le Professeur MAITTE de l'Université Pierre et Marie Curie de Paris pour avoir bien voulu venir juger ce travail.

J'adresse également mes remerciements à Monsieur le Professeur LABLACHE COMBIER pour sa participation à ce jury.

Je tiens à remercier ceux qui m'ont aidé au cours de la réalisation de ce travail, et en particulier :

Madame G. MASSE qui par sa gentillesse jointe à une solide expérience chimique m'a été d'un grand secours.

Mademoiselle J. LIBOURAUX qui a réalisé les nombreux spectres de RMN.

Mademoiselle N. DE ZAETYDT qui a dactylographié ce travail.

Madame O. GREDE qui a veillé à nous assurer un cadre agréable.

DOYENS HONORAIRES de l'Ancienne Faculté des Sciences

MM. R. DEFRETIN, H. LEFEBVRE, M. PARREAU.

PROFESSEURS HONORAIRES des Anciennes Facultés de Droit
et Sciences Economiques, des Sciences et des Lettres

M. ARNOULT, Mme BEAUJEU, MM. BROCHARD, CHAPPELON, CHAUDRON, CORDONNIER, CORSIN, DEHEUVELS, DEHORS, DION, FAUVEL, FLEURY, P. GERMAIN, HEIM DE BALSAC, HOCQUETTE, KAMPE DE FERIET, KOUGANOFF, LAMOTTE, LASSERRE, LELONG, Mme LELONG, MM. LHOMME, LIEBAERT, MARTINOT-LAGARDE, MAZET, MICHEL, NORMANT, PEREZ, ROIG, ROSEAU, ROUBINE, ROUELLE, SAVART, WATERLOT, WIEMAN, ZAMANSKI.

PRESIDENTS HONORAIRES DE L'UNIVERSITE
DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE LILLE

MM. R. DEFRETIN, M. PARREAU.

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE
DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE LILLE

M. J. LOMBARD.

PROFESSEURS TITULAIRES

M. BACCHUS Pierre	Astronomie
M. BEAUFILS Jean-Pierre	Chimie Physique
M. BECART Maurice	Physique Atomique et Moléculaire
M. BILLARD Jean	Physique du Solide
M. BIAYS Pierre	Géographie
M. BONNEMAN Pierre	Chimie Appliquée
M. BONNOT Ernest	Biologie Végétale
M. BONTE Antoine	Géologie Appliquée
M. BOUGHON Pierre	Algèbre
M. BOURIQUET Robert	Biologie Végétale
M. CÉLET Paul	Géologie Générale
M. CONSTANT Eugène	Electronique
M. DECUYPER Marcel	Géométrie
M. DELATTRE Charles	Géologie Générale
M. DELHAYE Michel	Chimie Physique
M. DERCOURT Michel	Géologie Générale
M. DURCHON Maurice	Biologie Expérimentale
M. FAURE Robert	Mécanique
M. FOURET René	Physique du Solide
M. GABILLARD Robert	Electronique
M. GLACET Charles	Chimie Organique
M. GONTIER Gérard	Mécanique
M. GRUSON Laurent	Algèbre
M. GUILLAUME Jean	Microbiologie
M. HEUBEL Joseph	Chimie Minérale
M. LABLACHE-COMBIER Alain	Chimie Organique
M. LANSRAUX Guy	Physique Atomique et Moléculaire
M. LAVEINE Jean-Pierre	Paléontologie
M. LEBRUN André	Electronique
M. LEHMANN Daniel	Géométrie

Mme	LENOBLE Jacqueline	Physique Atomique et Moléculaire
M.	LINDER Robert	Biologie et Physiologie Végétales
M.	LOMBARD Jacques	Sociologie
M.	LOUCHEUX Claude	Chimie Physique
M.	LUCQUIN Michel	Chimie Physique
M.	MAILLET Pierre	Sciences Economiques
M.	MONTARIOL Frédéric	Chimie Appliquée
M.	MONTREUIL Jean	Biochimie
M.	PARREAU Michel	Analyse
M.	POUZET Pierre	Analyse Numérique
M.	PROUVOST Jean	Minéralogie
M.	SALMER Georges	Electronique
M.	SCHILTZ René	Physique Atomique et Moléculaire
Mme	SCHWARTZ Marie-Hélène	Géométrie
M.	SEGUIER Guy	Electrotechnique
M.	TILLIEU Jacques	Physique Théorique
M.	TRIDOT Gabriel	Chimie Appliquée
M.	VIDAL Pierre	Automatique
M.	VIVIER Emile	Biologie Cellulaire
M.	WERTHEIMER Raymond	Physique Atomique et Moléculaire
M.	ZEYTOUNIAN Radyadour	Mécanique

PROFESSEURS SANS CHAIRE

M.	BELLET Jean	Physique Atomique et Moléculaire
M.	BODARD Marcel	Biologie Végétale
M.	BOILLET Pierre	Physique Atomique et Moléculaire
M.	BOILLY Bénoni	Biologie Animale
M.	BRIDOUX Michel	Chimie Physique
M.	CAPURON Alfred	Biologie Animale
M.	CORTOIS Jean	Physique Nucléaire et Corpusculaire
M.	DEBOURSE Jean-Pierre	Gestion des entreprises
M.	DEPREZ Gilbert	Physique Théorique
M.	DEVRAINNE Pierre	Chimie Minérale
M.	GOUDMAND Pierre	Chimie Physique
M.	GUILBAULT Pierre	Physiologie Animale
M.	LACOSTE Louis	Biologie Végétale
Mme	LEHMANN Josiane	Analyse
M.	LENTACKER Firmin	Géographie
M.	LOUAGE Francis	Electronique
Mlle	MARQUET Simone	Probabilités
M.	MIGEON Michel	Chimie Physique
M.	MONTEL Marc	Physique du Solide
M.	PANET Marius	Electrotechnique
M.	RACZY Ladislas	Electronique
M.	ROUSSEAU Jean-Paul	Physiologie Animale
M.	SLIWA Henri	Chimie Organique

MAITRES DE CONFERENCES (et chargés d'Enseignement)

M.	ADAM Michel	Sciences Economiques
M.	ANTOINE Philippe	Analyse
M.	BART André	Biologie Animale
M.	BEGUIN Paul	Mécanique
M.	BKOUCHE Rudolphe	Algebre
M.	BONNELLE Jean-Pierre	Chimie
M.	BONNEMAIN Jean-Louis	Biologie Végétale
M.	BOSCO Denis	Probabilités
M.	BREZINSKI Claude	Analyse Numérique
M.	BRUYELLE Pierre	Géographie

M. CARREZ Christian	Informatique
M. CORDONNIER Vincent	Informatique
M. COQUERY Jean-Marie	Psycho-Physiologie
Mlle DACHARRY Monique	Géographie
M. DEBENEST Jean	Sciences Economiques
M. DEBRABANT Pierre	Géologie Appliquée
M. DE PARIS Jean-Claude	Mathématiques
M. DHAINAUT André	Biologie Animale
M. DELAUNAY Jean-Claude	Sciences Economiques
M. DERIEUX Jean-Claude	Microbiologie
M. DOUKHAN Jean-Claude	Physique du Solide
M. DUBOIS Henri	Physique
M. DYMENT Arthur	Mécanique
M. ESCAIG Bertrand	Physique du Solide
Mlle EVRARD Micheline	Chimie Appliquée
M. FONTAINE Jacques-Marie	Electronique
M. FOURNET Bernard	Biochimie
M. FORELICH Daniel	Chimie Physique
M. GAMBLIN André	Géographie
M. GOBLOT Rémi	Algèbre
M. GOSSELIN Gabriel	Sociologie
M. GRANELLE Jean-Jacques	Sciences Economiques
M. GUILLAUME Henri	Sciences Economiques
M. HECTOR Joseph	Géométrie
M. HERMAN Maurice	Physique Spatiale
M. JOURNEL Gérard	Physique Atomique et Moléculaire
Mlle KOSMAN Yvette	Géométrie
M. KREMBEL Jean	Biochimie
M. LAURENT François	Automatique
Mlle LEGRAND Denise	Algèbre
Mlle LEGRAND Solange	Algèbre
M. LEROY Jean-Marie	Chimie Appliquée
M. LEROY Yves	Electronique
M. LHENAFF René	Géographie
M. LOCQUENEUX Robert	Physique Théorique
M. LOUCHET Pierre	Sciences de l'Education
M. MACKE Bruno	Physique
M. MAHIEU Jean-Marie	Physique Atomique et Moléculaire
Mlle N'GUYEN VAN CHI Régine	Géographie
M. MAIZIERES Christian	Automatique
M. MALAUSSENA Jean-Louis	Sciences Economiques
M. MESSELYN Jean	Physique Atomique et Moléculaire
M. MONTUELLE Bernard	Biologie Appliquée
M. NICOLE Jacques	Chimie Appliquée
M. PAQUET Jacques	Géologie Générale
M. PARSY Fernand	Mécanique
M. PECQUE Marcel	Chimie Physique
M. PERROT Pierre	Chimie Appliquée
M. PERTUZON Emile	Physiologie Animale
M. PONSOLLE Louis	Chimie Physique
M. POVY Lucien	Automatique
M. RICHARD Alain	Biologie
M. ROGALSKI Marc	Analyse
M. ROY Jean-Claude	Psycho-Physiologie
M. SIMON Michel	Sociologie
M. SOMME Jean	Géographie
Mlle SPIK Geneviève	Biochimie
M. STANKIEWICZ François	Sciences Economiques
M. STEEN Jean-Pierre	Informatique

M. THERY Pierre
M. TOULOTTE Jean-Marc
M. TREANTON Jean-René
M. VANDORPE Bernard
M. VILLETTE Michel
M. WALLART Francis
M. WERNIER Georges
M. WATERLOT Michel
Mme ZINN-JUSTIN Nicole

Electronique
Automatique
Sociologie
Chimie Minérale
Mécanique
Chimie
Informatique
Géologie Générale
Algèbre

INTRODUCTION

La chimie des N-oxydes hétérocycliques et, plus particulièrement des N-oxydes de pyridine a connu un important développement au cours des dernières années.

L'une des raisons de cet intérêt est que la fonction N-oxyde active notablement les hétérocycles vis-à-vis des réactions de type électrophile, réactions généralement difficiles pour les hétérocycles non substitués à l'azote.

De plus, leur réactivité vis-à-vis des nucléophiles n'est pas moins importante ; cette réactivité est augmentée dans le cas des sels de N-alcoxy-pyridinium.

Ces sels de N-alcoxy-pyridinium constituent des dérivés dont l'étude connaît actuellement un certain essor dû en particulier à leur grande réactivité qui peut en faire des intermédiaires utiles en synthèse.

De plus, l'amélioration sensible des méthodes physiques de détermination des structures a rendu plus aisées :

- d'une part l'étude de ces dérivés qui sont en général d'une stabilité assez faible.

- d'autre part les études plus précises de leur réactivité en particulier vis-à-vis des nucléophiles.

Au cours du présent travail, nous nous sommes intéressés à des sels de N-alcoxy-pyridinium possédant une fonction dans leur chaîne alcoyle et, plus particulièrement une fonction acide ou ester située en α ou β .

De tels dérivés présentaient en effet un double intérêt :

- Un certain nombre d'entre eux avaient été postulés comme intermédiaires réactionnels lors des réactions d'oxydation des acides ou esters α -halogénés sans avoir, jusqu'ici été isolés.

- En plus des modes classiques de décomposition des sels de N-alcoypyridinium, il était possible d'envisager de nouveaux chemins réactionnels du fait de la présence dans la chaîne alcoyle d'une fonction acide ou ester, susceptible de modifier la réactivité ou d'interagir avec l'hétérocycle.

Nous nous sommes limités, lors de notre travail aux dérivés résultant de l'action de N-oxydes de pyridine variés sur les α et β -bromo acides ou esters, dont nous avons étudié, outre la préparation, la décomposition en milieu basique et la réactivité vis-à-vis de quelques nucléophiles, en développant principalement l'analyse de leurs mécanismes et en précisant leur éventuelle application en synthèse.

Notre exposé comprendra donc les parties suivantes :

Chapitre I

Synthèse et caractéristiques de sels de N-alcoypyridinium porteurs d'une fonction acide ou ester dans leur chaîne carbonée.

Chapitre II

Réactivité des sels de N-alcoypyridinium porteurs de fonction acide ou ester en α de leur chaîne alcoyle.

- 1 - Décomposition alcaline des sels à fonction ester conduisant à un dérivé carbonylé et à l'hétérocycle désoxygéné, en synthèse.
- 2 - Réactivité vis-à-vis des ions cyanure.
- 3 - Etude cinétique des réactions d'ouverture de cycle, vis-à-vis des ions OH^-
- 4 - Etude de l'action des amines.
- 5 - Décomposition alcaline des sels à fonction acide ; décarboxylation oxydante.

Chapitre III

Réactivité des sels de N-alcoypyridinium porteurs d'une fonction acide en β de leur chaîne alcoyle.

1 - Mise en évidence d'un nouveau mode de décomposition basique des sels de N-alcoypyridinium ; éliminations compétitives conduisant à un dérivé éthylénique ou carbonylé.

2 - Etude du mécanisme de ces décompositions basiques : compétition entre intermédiaires ylure et anhydrobase.

CHAPITRE I

SYNTHESE ET CARACTERISTIQUES DE SELS DE
N-ALCOXYPYRIDINIUM PORTEURS D'UNE FONCTION
ACIDE OU ESTER DANS LEUR CHAINE ALCOXYLE
APERCU GENERAL DE LEUR REACTIVITE

1) SYNTHESE DE SELS DE N-ALCOXYPYRIDINIUM PORTEURS

D'UNE FONCTION ACIDE OU ESTER DANS LEUR CHAINE ALCOXYLE

I) GENERALITES

Les N-oxydes hétérocycliques possèdent des moments dipolaires beaucoup plus importants que ceux des hétérocycles correspondants (4,24 D pour le N-oxyde de pyridine contre 2,22 D pour la pyridine). (40 JA 1945).

L'atome d'oxygène porté par les N-oxydes hétérocycliques présente un caractère nucléophile marqué. De ce fait, ces derniers peuvent réagir par l'atome d'oxygène avec des réactifs électrophiles variés conduisant à des adduits plus ou moins stables :

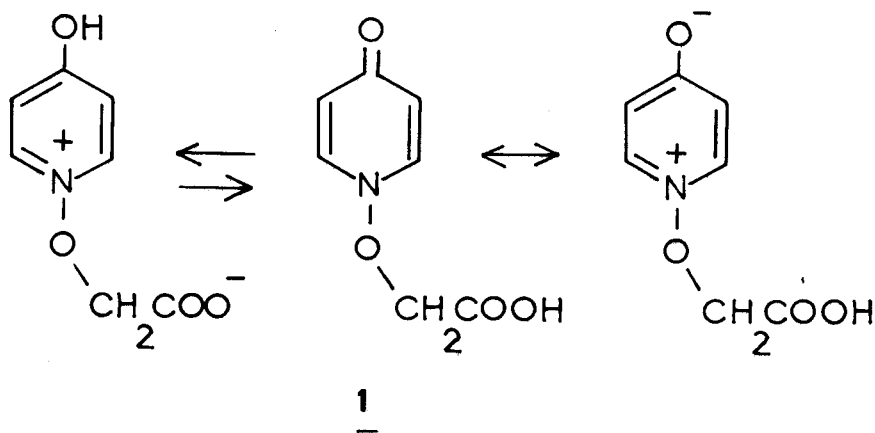


Parmi ceux-ci, les sels de N-alcoxypyridinium résultent de la substitution nucléophile bimoléculaire que donnent les N-oxydes de pyridine avec les halogénures d'alkyle réactifs (1 RG 178) (2 RG 153) (3 RG 49) (bromures et iodures de méthyle, d'éthyle et de butyle). Ils peuvent également être obtenus par action des sulfates ou sulfonates d'alkyle (sulfate de méthyle et d'éthyle ;

p.toluène sulfonate de méthyle) ainsi qu'au moyen des sels d'oxonium (tetrafluoroborate de triéthylxonium). (66 CB 1769).

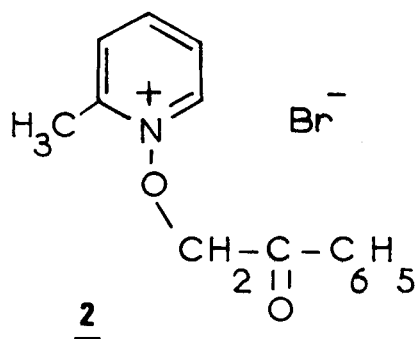
Les réactions citées ci-dessus correspondent à la formation de sels dont la chaîne alcoyle ne comporte pas de groupements fonctionnels.

On relève cependant dans la littérature un certain nombre de cas où la chaîne alcoyle portée par l'hétérocycle possède un groupement fonctionnel :
 . des dérivés du N-oxyle d'hydroxy-4 pyridine tels que 1 ont été obtenus,



à l'état de bétaine, lors de la réaction du N-oxyle de pyridine sur l'acide chloracétique en milieu rendu légèrement basique ($\text{pH} \approx 9$) par addition d'une solution de soude. Ils ne possèdent pas à proprement parler une structure de type N-alcoypyridinium (58 R 331) (59 R 981) mais celle d'une N-alcoypyridone-4. Il est en effet connu que les hydroxy-2 ou -4 pyridines existent aussi bien à l'état solide qu'en solution essentiellement sous leur forme pyridone.

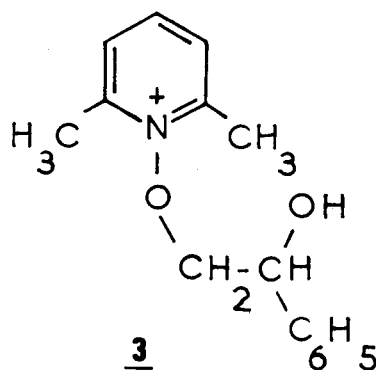
. Kato et Col. (64 JJ 287) ont préparé par action directe du N-oxyle d' α -picoline sur la bromoacétophénone le dérivé 2 portant une fonction cétone dans la



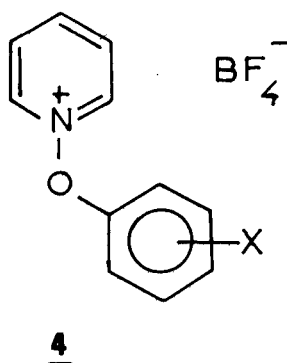
chaîne alcoyle.

Ils ont signalé que la décomposition basique de celui-ci pouvait constituer une voie d'accès au α -cétoaldéhydes.

- Marmar et Swern ont préparé, par action des époxydes sur le N-oxyde de lutidine -2,6 des dérivés tels que 3 (69 TL 531) dont ils ont étudié, de façon très complète, la décomposition en milieu basique.



- Abramovitch et Col. (71 JA 3074) ont obtenu, par action des tétrafluoroborates de diazonium correspondants sur le N-oxyde de pyridine des dérivés de type phénoxyypyridinium (4) portant différents groupes attracteurs d'électrons (NO_2, \dots).



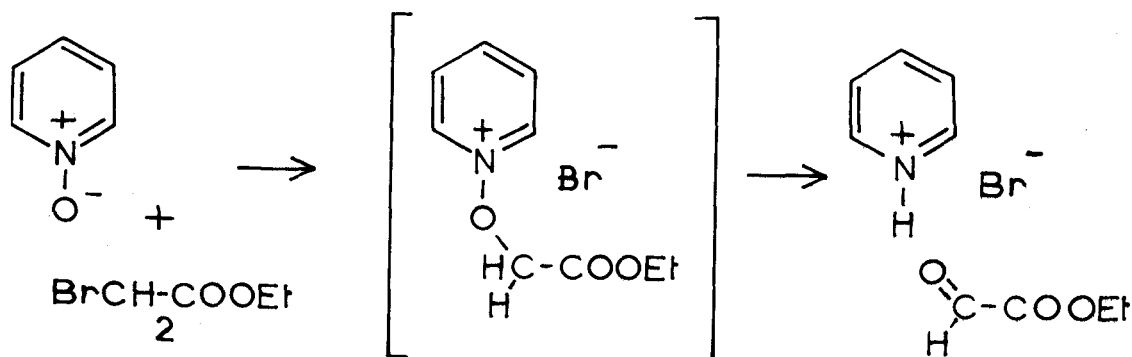
Il convient cependant de signaler que, lors de l'étude des propriétés de ces dérivés, ils n'ont pas mis en jeu la réactivité propre de ces groupements fonctionnels (ceux-ci n'ayant été introduits que parce que la synthèse du

tétrafluoroborate de phénoxy-1 pyridinium s'était avérée impossible).

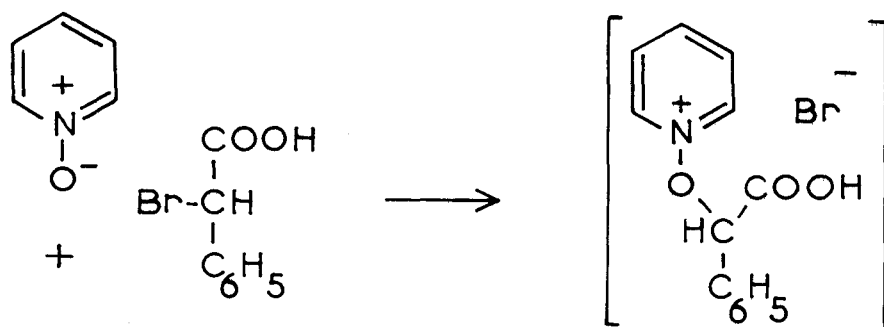
On voit donc qu'en comparaison avec les dérivés classiques, les sels de N-alcoypyridinium à chaîne alcoyle fonctionnelle sont peu nombreux. De plus, parmi eux, aucun ne comportait à proprement parler une fonction acide ou ester (les sels 1 obtenus par Den Hertog étant à classer dans une catégorie particulière).

Si des dérivés de ce type n'avaient pas été isolés, ils n'en avaient pas moins été postulés comme intermédiaires réactionnels par différents auteurs:

- lors de l'oxydation de l' α -bromoacétate d'éthyle en glyoxylate d'éthyle (59 AA (135) 76-0) :



- dans l'action du N-oxyde de pyridine sur l'anhydride phénylacétique pour laquelle un intermédiaire du type (5) a été envisagé (mais pas isolé) ; (65 TL 237).
- de même lors de l'action du N-oxyde de pyridine sur les α -bromo-acides (66 JO 3058) :



D'une façon générale, les réactions indiquées ci-dessus ont été réalisées à chaud. Nous avons préparé certains des intermédiaires précédents et constaté que leur stabilité thermique est faible, ce qui explique qu'ils n'aient pu être isolés lors des études antérieures.

Lors de notre travail, nous avons dans un premier temps cherché à isoler ces dérivés par action directe du N-oxyde de pyridine sur différents acides ou esters α -bromés.

Divers inconvénients de cette méthode nous ont amenés à utiliser l'action des ions argent au cours de la réaction, ce qui nous a permis d'isoler une gamme variée de sels.

Enfin, nous avons utilisé avec succès cette technique dans le cas de l'acide β -bromopropionique.

II) METHODE DIRECTE D'ISOLEMENT DES SELS (7) A (16)

Les sels (7) à (16) peuvent être obtenus par attaque directe du N-oxyde de pyridine sur l'acide ou l'ester α -halogéné correspondant.

Cette réaction doit faire l'objet d'un certain nombre de remarques :

A) Etant donné la faible stabilité des produits obtenus, il est nécessaire de prendre plusieurs précautions :

1) Elle doit être effectuée à basse température : nous avons choisi de la réaliser à la température du réfrigérateur à 4° C.

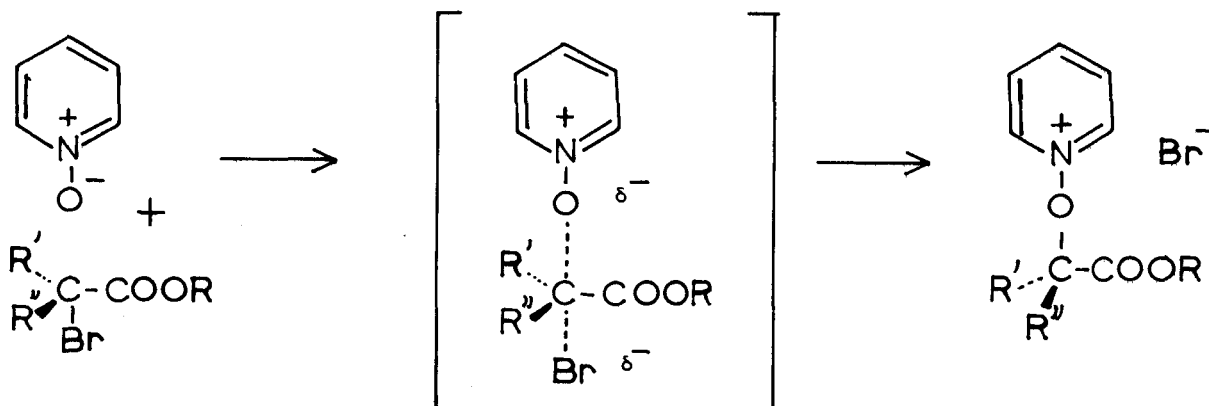
2) Afin de se faire à une vitesse appréciable, un bon groupe nucléofuge est nécessaire sur l'acide ou l'ester. Nous avons choisi de travailler en général sur les dérivés bromés.

B) Son mécanisme est de type SN_2 (2 RG 153) donc

a) l'encombrement stérique tant au niveau du carbone porteur de l'atome de brome qu'au niveau du dérivé hétérocyclique doit être faible.

b) la réaction est favorisée par l'utilisation de solvants fortement polai-

res. En effet, elle s'écrit :



L'état de transition correspond à une séparation des charges. D'après la théorie de Hugues Ingold, une réaction possédant un état de transition de ce type voit sa vitesse augmentée quand la polarité du milieu est augmentée (4 RG 61).

Le choix des solvants est toutefois limité, soit du fait de leur réactivité (les sels obtenus se décomposent très rapidement dans le DMSO comme le montre le spectre RMN de nos dérivés dans ces solvants), soit par suite de phénomènes de solvatation indésirables (les solvants protiques, en solvatant de façon importante la fonction N-oxyde ne favorisent pas la réaction).

Nous avons choisi d'utiliser le chlorure de méthylène. Ce solvant n'est pas le meilleur pour ce type de réaction car sa polarité n'est pas très élevée. L'acétonitrile par exemple, aurait pu être utilisé. CH_2Cl_2 présentait pour nous l'avantage d'obtenir plus facilement des produits cristallisés (dont la recristallisation est impossible).

De plus, il semble que la solvatation spécifique de l'anion Br^- soit meilleure dans ce solvant que dans d'autres (par exemple l'acétone) ce qui limite la réaction inverse.

Compte tenu de ces différentes remarques, le mode opératoire choisi a été le suivant :

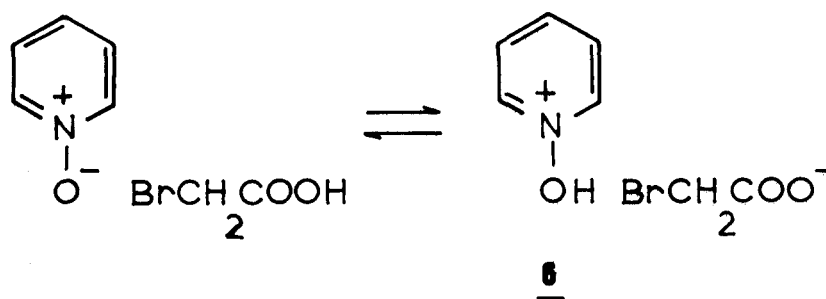
Le N-oxyde et les dérivés halogénés sont maintenus à 4°C pendant un temps prolongé dans du chlorure de méthylène. Les sels formés sont alors pré-

cipités par addition d'éther, et séparés par filtration.

Les rendements ainsi obtenus sont donnés aux tableaux 1 et 2 ; ils n'ont point été "optimisés".

Les différences de rendement reflètent principalement le caractère plus ou moins hygroscopiques des cristaux qui se forment et il serait hasardeux d'essayer d'en tirer certaines conclusions.

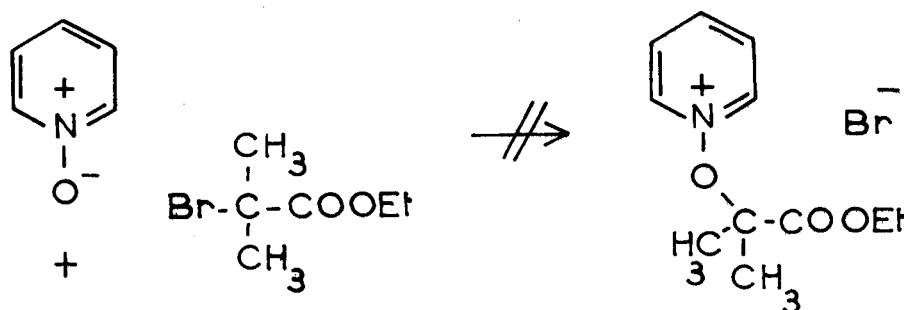
Par contre, il est plus intéressant de constater que dans le cas des dérivés à fonction acide, le temps de contact doit être prolongé ce qui peut correspondre à la désactivation du N-oxyde par formation d'un sel de type (6) :



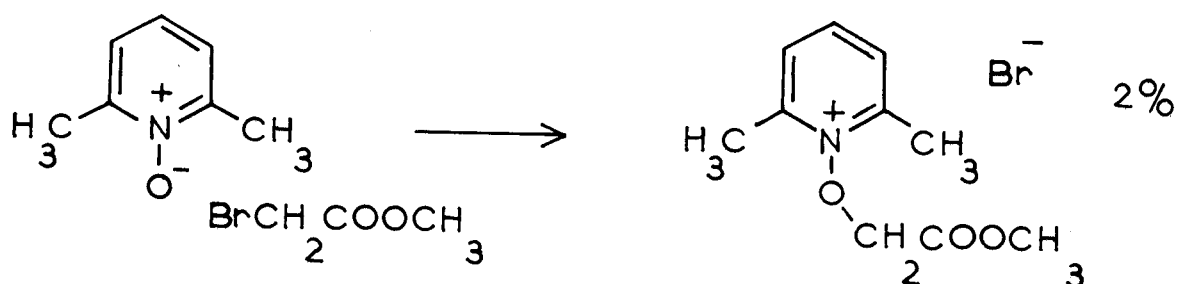
La réaction directe des N-oxydes sur les esters ou acides halogénés est toutefois soumise à un certain nombre de limitations :

. l'encombrement stérique joue un rôle important,

soit au niveau du dérivé halogéné par exemple : le N-oxyde de pyridine ne réagit pas dans nos conditions expérimentales sur le bromoisobutyrate d'éthyle :

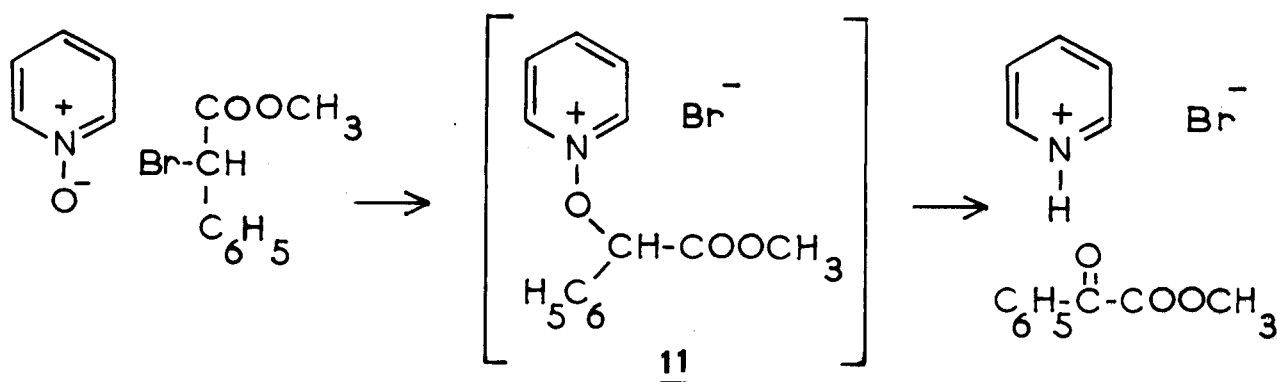


soit au niveau de l'hétérocycle : la réaction du N-oxyde de lutidine -2,6 sur le bromoacétate de méthyle conduit au dérivé (13) avec un rendement qui n'est que de 2 % :

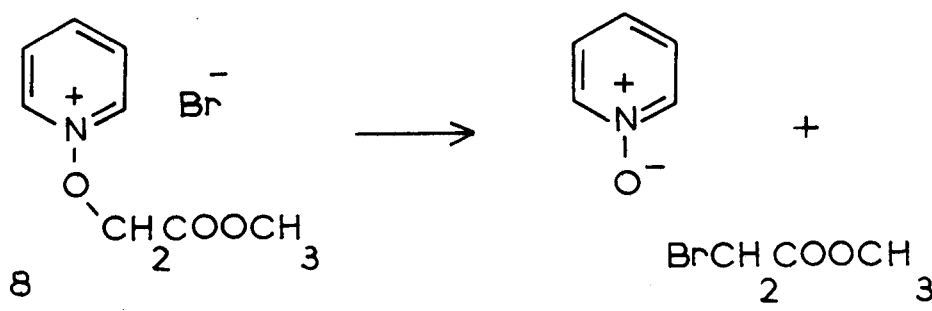


. l'ion bromure formé au cours de la réaction n'est pas démuné de réactivité :

sa basicité rend impossible l'isolement du sel 11 qui se décompose dès sa formation en pyridine phényl et phénylglyoxylate de méthyle :



son pouvoir nucléophile se traduit par la formation de N-oxyde de pyridine et de bromoacétate de méthyle quand le sel 8 est chauffé au reflux du chlorure de méthylène :



. Les sels obtenus sont souvent hygroscopiques. De plus, leur recristallisation est généralement impossible, du fait des réactions signalées ci-dessus.

On constate donc que l'action directe du N-oxyde de pyridine sur les esters ou acides α -bromés, réaction importante sur le plan théorique puisqu'elle permet de confirmer l'existence d'un certain nombre d'intermédiaires réactionnels présente d'un point de vue préparatif plusieurs inconvénients, c'est ce qui nous a orientés vers un autre type de réaction :

III) PREPARATION DES SELS (17) A (31) EN PRESENCE DE SELS D'ARGENT

On a longtemps considéré comme impossible la formation d'un carbocation en α d'une fonction acide ou ester (5 RG 35). Il semble, en réalité que cette possibilité ne puisse être négligée (74 BF 343) ; pourtant, l'inertie que nous avons constatée lors de l'action d'esters stériquement encombrés montre que ce mécanisme ne semble pas intervenir dans la formation des sels par voie directe.

Il est connu depuis longtemps que la décomposition des esters α -bromés est catalysée par l'action d'ions Ag^+ (5 RG 151). La réaction se fait alors selon un mécanisme apparenté à celui d'une réaction SN_1 .

Au cours de cette réaction, l'ion Ag^+ qui, selon la classification proposée par Pearson est un acide "mou" va attaquer de façon préférentielle l'atome de brome auquel son volume et sa forte polarisabilité confèrent un caractère également mou.

De plus, le bromure d'argent formé n'est pas soluble et l'anion Br^- est ainsi éliminé du milieu réactionnel. Celui-ci ne contient plus alors que le carbocation formé et deux nucléophiles : le N-oxyde de pyridine et l'anion accompagnant l'ion Ag^+ (*).

Cet anion doit être le moins nucléophile possible pour 2 raisons :

- . il doit entrer le moins possible en concurrence avec le N-oxyde pour la fixation au niveau du site cationique.
- . il doit se montrer le moins réactif possible vis-à-vis de la structure N-alcoypyridinium formée qui est, nous le verrons ultérieurement, très sensi-

(*) signalons que l'ion Ag^+ intervient vraisemblablement sous forme d'un complexe car le N-oxyde de pyridine fournit avec les sels d'argent des combinaisons du type $\text{Ag}(\text{PyNO})_2^+ \text{X}^-$, PyNO (67 N 442).

ble aux réactifs nucléophiles.

Ces différentes considérations nous ont conduits à adopter les conditions opératoires suivantes :

. Utilisation d'esters bromés

Un atome de chlore présente en effet un caractère nettement moins "mou". Un atome d'iode par contre offre l'avantage d'une réaction plus rapide mais les différents acides et esters iodés sont d'un accès plus difficile que les acides ou esters bromés.

Afin de comparer l'influence de la nature de l'atome d'halogène, nous avons effectué dans des conditions semblables les réactions des acides chloro-, bromo-, et iodo- acétique sur le N-oxyde de pyridine en présence de nitrate d'argent pendant une durée de 15 heures.

- dans le cas de l'acide iodoacétique, la réaction est très rapide et elle s'achève très rapidement. Le rendement est de 65 %.
- dans le cas de l'acide bromoacétique, la réaction est moins rapide. Le rendement est de 55 %.
- enfin, dans le cas de l'acide chloroacétique, la réaction est très lente. L'excès de nitrate d'argent ne permet pas d'isoler le nitrate formé par précipitation à l'éther. Le rendement peut cependant être calculé approximativement à partir de la quantité d'AgCl formé. Il ne dépasse pas 10 %.

. Utilisation de sels d'argent comportant un anion peu nucléophile : nous avons utilisé différents sels d'argent : nitrate, perchlorate et tétrafluoroborate.

D'une façon générale et, quand la structure alcoxypyridinium n'est pas trop fragile, le nitrate d'argent s'avère le plus pratique par son coût moins élevé et par sa facilité d'emploi.

Une éventuelle réaction de compétition avec le N-oxyde ne nous a pas gênés.

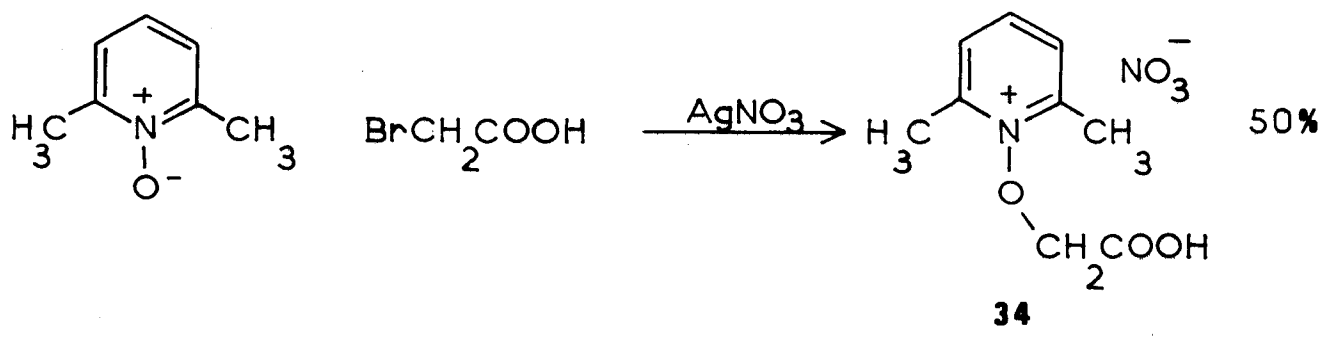
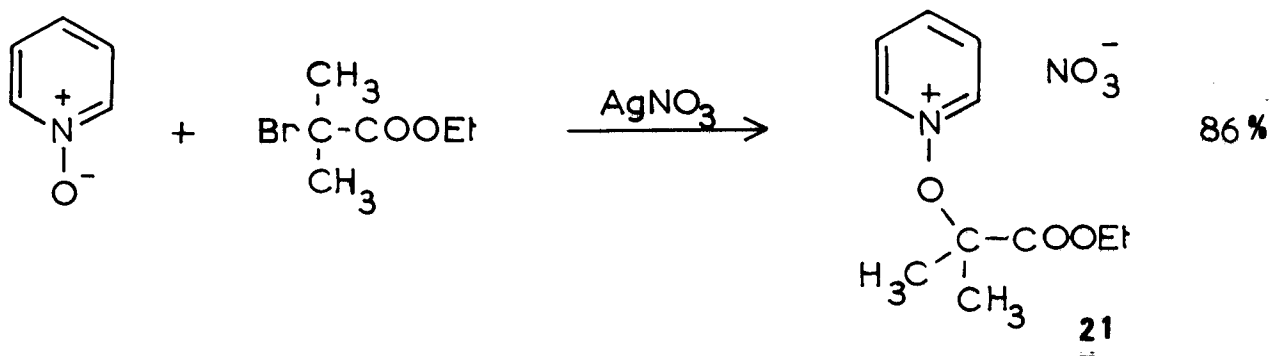
. Le choix du solvant est conditionné par la nécessité de mettre en solution les différents réactifs (en particulier le sel d'argent). De plus, afin de favoriser la formation des espèces ioniques, le solvant doit posséder un pouvoir de dissociation élevé.

C'est pourquoi nous avons retenu l'acétonitrile.

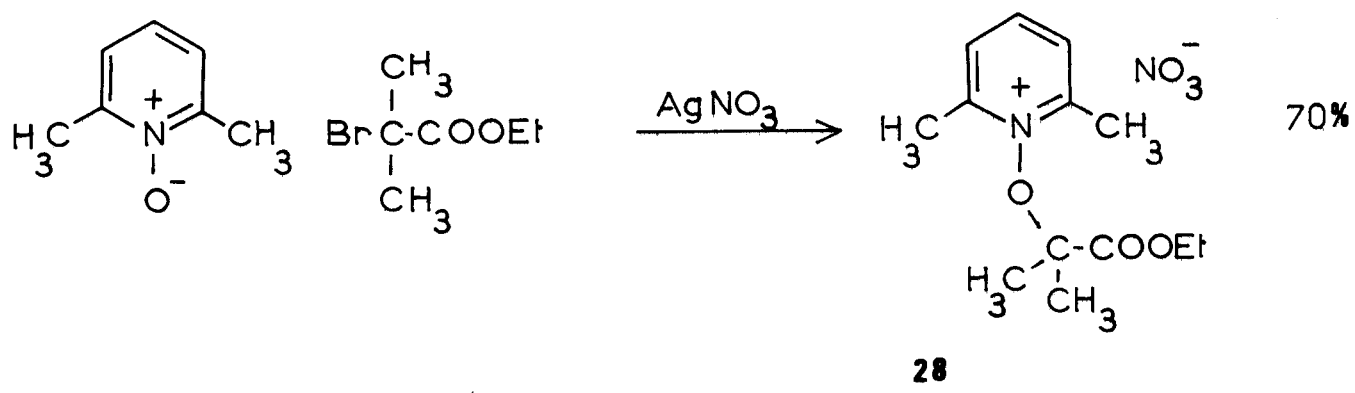
- La température de réaction : étant donné la stabilité plus élevée des nitrates d'alcoypyridinium, les réactions ont été effectuées à température ambiante.

L'utilisation des ions argent dans cette réaction nous a permis :

- d'obtenir des dérivés plus stables, de cristallisation plus facile et dont la recristallisation est généralement possible sans décomposition importante (les microanalyses effectuées sont exactes à 0,3 % près), ce qui était nécessaire pour l'étude de leur réactivité.
- de préparer les dérivés qu'un encombrement stérique trop important ne permettait pas d'obtenir par action directe, comme par exemple (21) et (34)



et même de préparer avec un bon rendement l'adduit du N-oxyde de lutidine-2,6 et du bromoisobutyrate d'éthyle (28) lequel exigerait un état de transition très encombré dans l'hypothèse d'un mécanisme SN_2 .



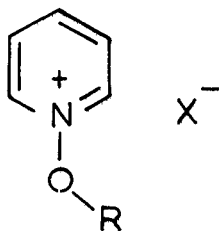
Les rendements des différentes réactions effectuées en présence de sels d'Argent figurent aux tableaux 3, 4, 5 et 6.

IV - PREPARATION DES DERIVES DE L'ACIDE β -BROMOPROPIONIQUE (35) à (39)

Nous avons étendu la réaction précédente au cas d'acides β -halogénés. Dans ce cas également, l'utilisation des ions argent nous a permis d'isoler des sels non hygroscopiques dont la stabilité était suffisante pour en permettre la recristallisation.

Les rendements de ces réactions sont donnés dans le tableau (7).

Tableau 1

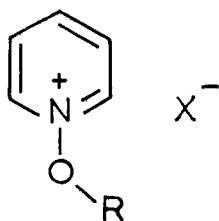
Adduits du N-oxyde de pyridine et de différents esters α -bromés

	R	X ⁻	R ^t	t _f ^{o*}
<u>7</u>	-CH ₂ -COOCH ₃	Br ⁻	78 %	74,5
<u>8</u>	-CH ₂ -COOtBu	Br ⁻	31 %	hyg.
<u>9</u>	-CH ₂ -COOCH ₂ C ₆ H ₅	Br ⁻	33 %	hyg.
<u>10</u>	$\begin{array}{c} \text{-CH-COOCH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	Br ⁻	49 %	hyg.
<u>11</u>	$\begin{array}{c} \text{-CH-COOCH}_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	Br ⁻	instable	-
<u>12</u>	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{-C-COOC}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	Br ⁻	0	-

* avec décomposition



Tableau 2

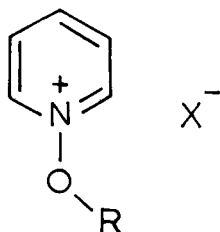
Adduits du N-oxyde de pyridine et de différents acides α -bromés

	R	X ⁻	R ^t	t _f ^{o*}
<u>14</u>	-CH ₂ COOH	Br ⁻	62 %	107° C
<u>15</u>	$\begin{array}{c} \text{-CH-COOH} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	Br ⁻	89 %	103,5° C
<u>16</u>	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{-C-COOH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	Br ⁻	0 %	

* avec décomposition



Tableau 3

Dérivés du N-oxyde de pyridine et de différents esters α -bromés

	R	X ⁻	R ^t	t _f ^{o**}
		NO ₃ ⁻		huile
<u>17</u>	-CH ₂ -COOCH ₃	pic ⁻	49 % *	118°
		NO ₃ ⁻	77 %	116°
<u>18</u>	-CH ₂ -COOtBu	pic ⁻		118°5
		NO ₃ ⁻	72 %	104°
<u>19</u>	-CH ₂ -COOCH ₂ C ₆ H ₅	pic ⁻		101°5
		NO ₃ ⁻		huile
<u>20</u>	-CH-COOCH ₃ CH ₃	pic ⁻	81 % *	111°5
		NO ₃ ⁻	86,3 %	100°5
<u>21</u>	CH ₃ -C-COOC ₂ H ₅ CH ₃	pic ⁻		79°
		NO ₃ ⁻	50 %	109°
<u>22</u>	-CH-COOCH ₃ C ₆ H ₅	pic ⁻		110°

*Rendement déterminé après précipitation du picrate

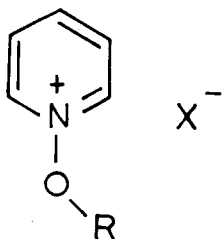
**Avec décomposition





Tableau 4

Dérivés du N-oxyde de pyridine et de différents acides bromés



	R	X ⁻	R ^t	t _f ^{o*}
<u>23</u>	-CH ₂ -COOH	NO ₃ ⁻	55 %	129°
		pic ⁻		140°
<u>24</u>	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-\text{COOH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	NO ₃ ⁻	56 %	124°
		pic ⁻		
<u>25</u>	$\begin{array}{c} -\text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	NO ₃ ⁻	45 %	115°
		pic ⁻		122°

* avec décomposition

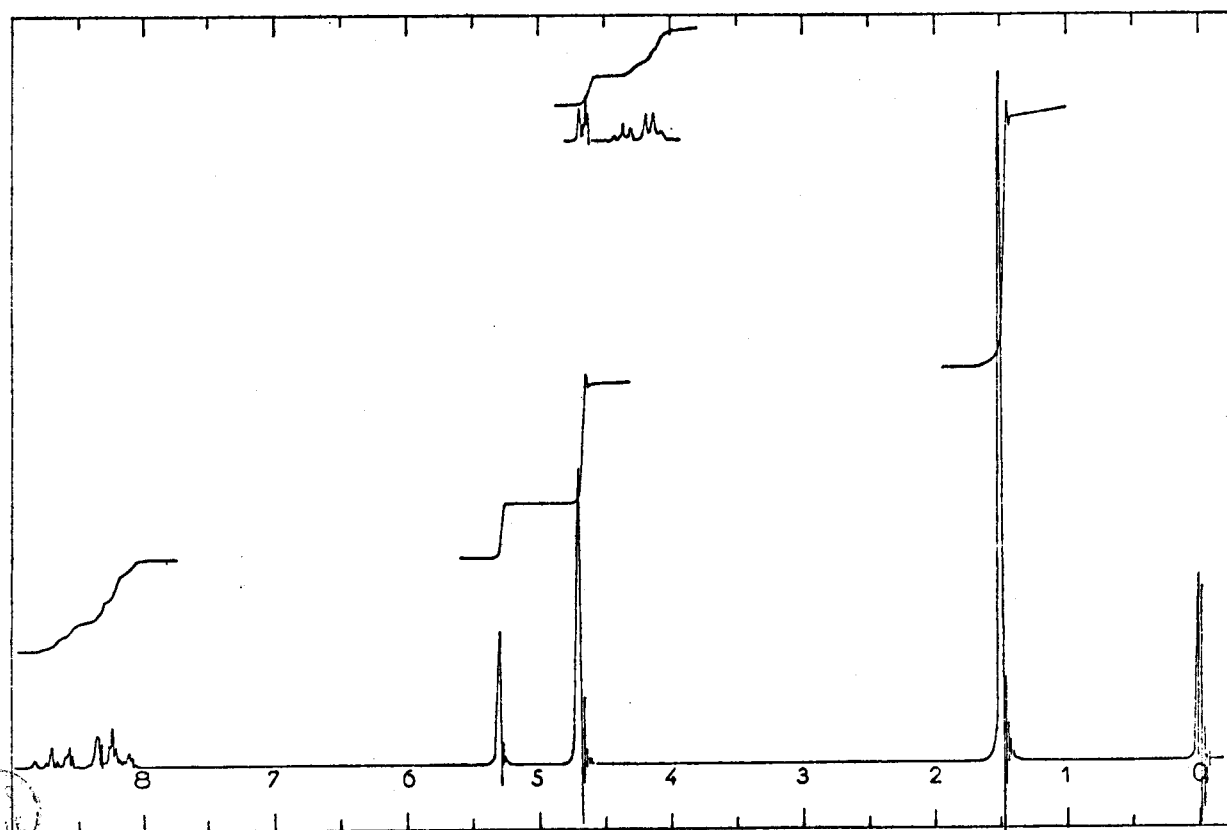
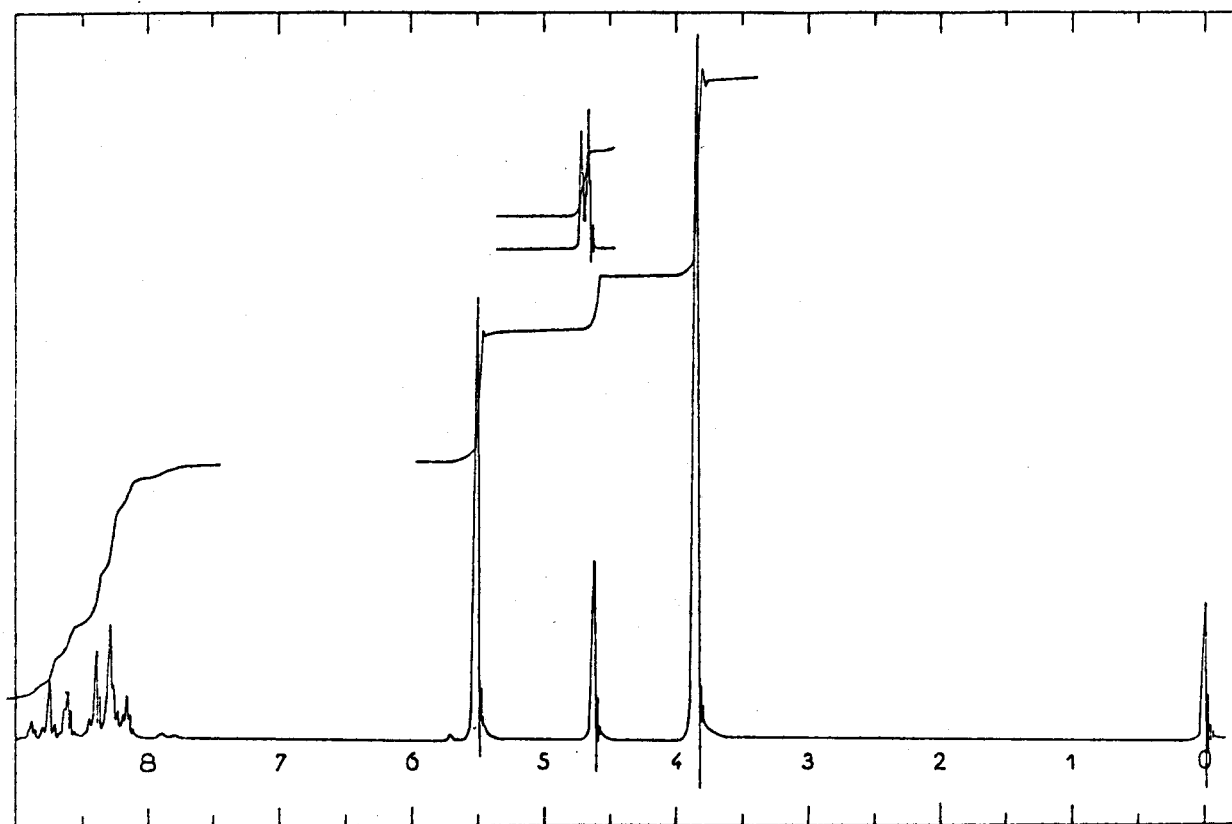
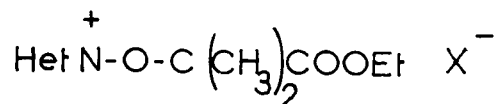


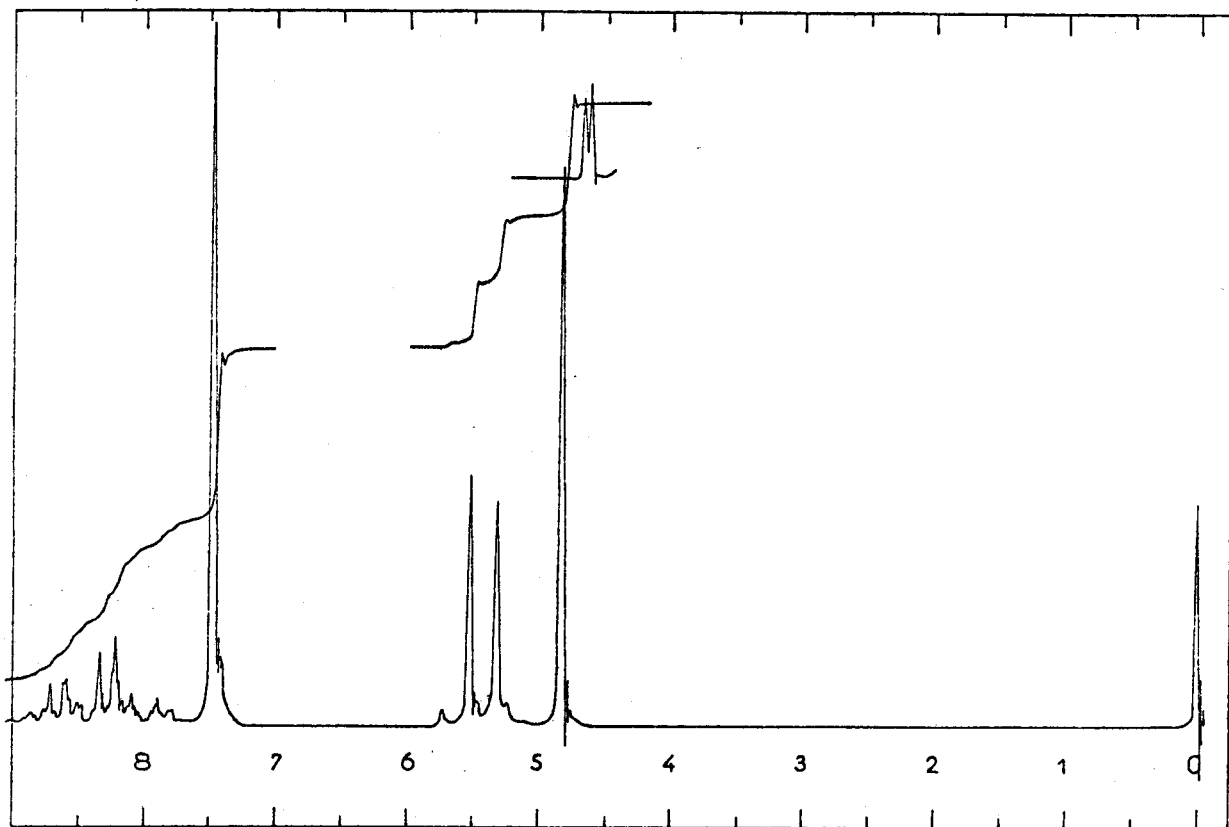
Tableau 5

Dérivés de l' α -bromoisobutyrate d'éthyle avec différents hétérocycles

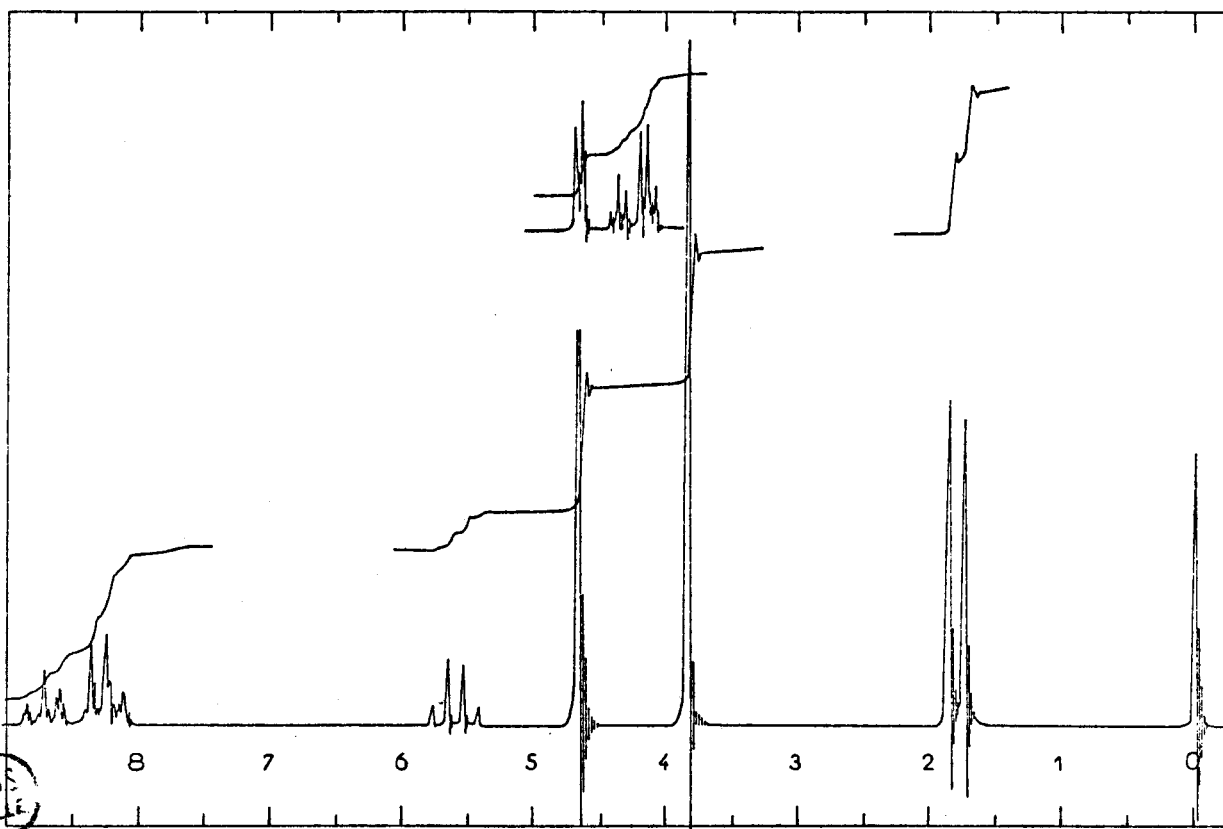
	HetN	X ⁻	R ^t	t _f ^{o*}
<u>21</u>	pyridine	NO ₃ ⁻	86,5	100°5
		pic ⁻		79°
<u>27</u>	picoline-2	NO ₃ ⁻	huile	
		BF ₄ ⁻	86 %	74°5
		NO ₃ ⁻	70 %	instable
<u>28</u>	lutidine-2,6	BF ₄ ⁻	86 %	
		pic ⁻		91°
<u>29</u>	lutidine-3,5	NO ₃ ⁻	huile	
		BF ₄ ⁻	86,2 %	80°
<u>30</u>	quinoléine	NO ₃ ⁻	48 %	123°
		ClO ₄ ⁻	80 %	166°

* avec décomposition





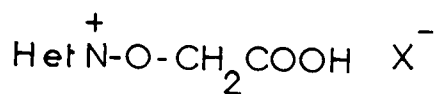
9



10

Tableau 6

Dérivés de l'acide bromoacétique et de différents hétérocycles



	HetN	X ⁻	R ^t	t _f ^{o*}
<u>23</u>	pyridine	NO ₃ ⁻	55 %	129°
		pic ⁻		140°
<u>31</u>	picoline-2	NO ₃ ⁻	55 %	124°
<u>32</u>	picoline-3	NO ₃ ⁻	59 %	129°
<u>33</u>	picoline-4	NO ₃ ⁻	62 %	129°
<u>34</u>	lutidine-2,6	NO ₃ ⁻	50 %	132°

* avec décomposition



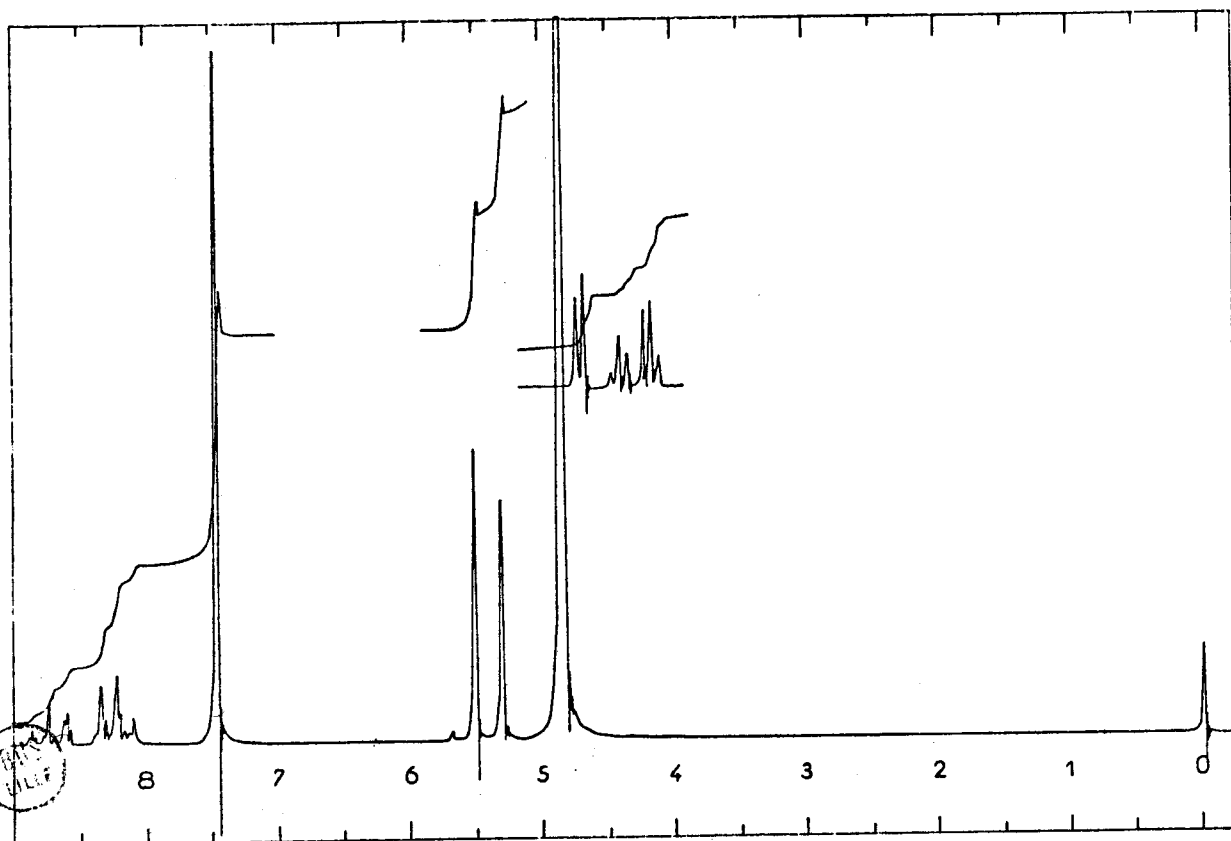
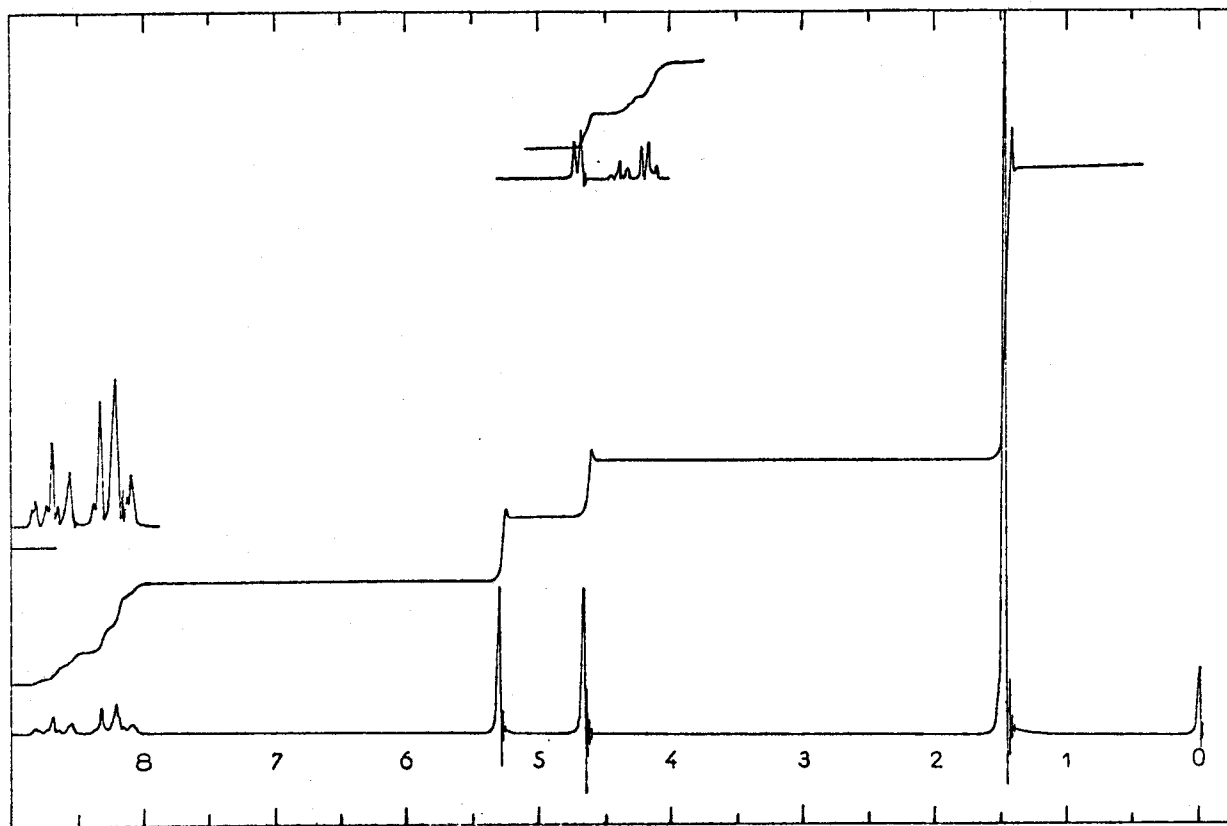
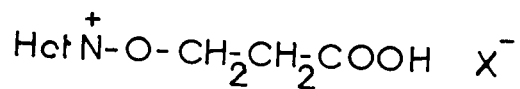


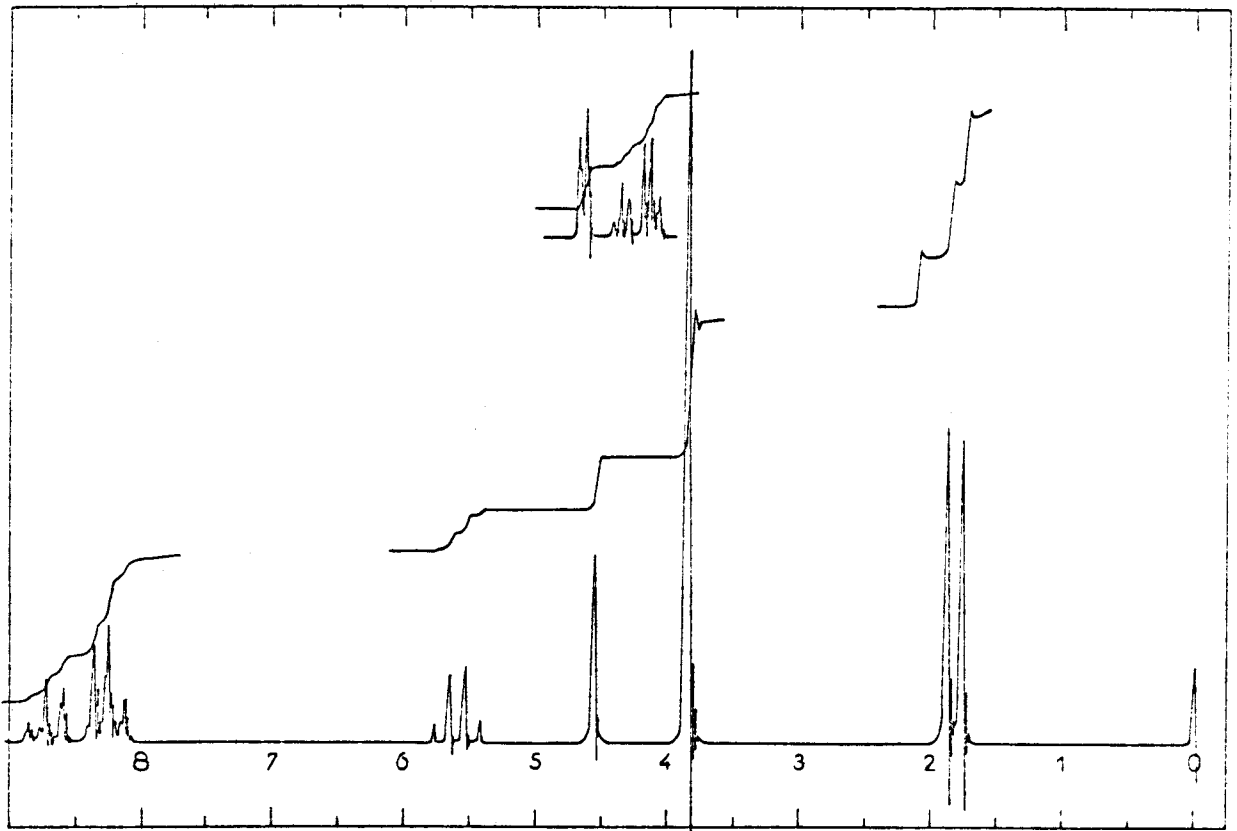
Tableau 7

Dérivés de l'acide β -bromopropionique et de différents hétérocycles

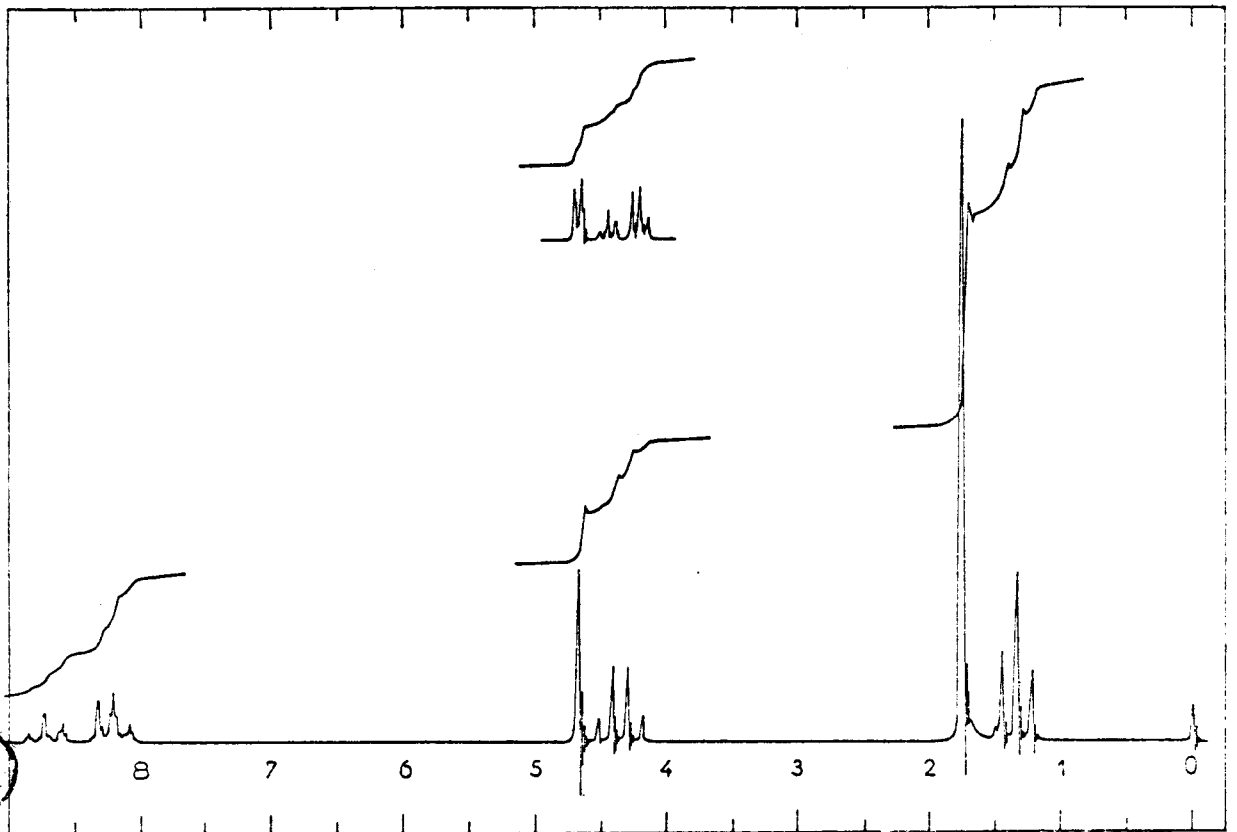
	HetN	X ⁻	R ^t	t _f ^{o*}
<u>35</u>	pyridine	NO ₃ ⁻	67,5 %	124°
		pic ⁻		113°5
<u>36</u>	picoline-2	NO ₃ ⁻	56 %	96°
		pic ⁻		
<u>37</u>	picoline-4	NO ₃ ⁻	47 %	105°
		pic ⁻		124°
<u>38</u>	lutidine-2,6	NO ₃ ⁻	40 %	151°
		pic ⁻		108°
<u>39</u>	lutidine-3,5	NO ₃ ⁻	55 %	126°
		pic ⁻		103°

* avec décomposition





20



21

BUS
LILLE

2) PROPRIÉTÉS DES SELS DE N-ALCOXYPYRIDINIUM PORTEURS D'UNE FONCTION ACIDE OU ESTER DANS LEUR CHAÎNE ALCOXYLE

I) ETUDE DES SPECTRES DE RMN.

Les spectres de RMN des différents sels de N-alkoxy-pyridinium que nous avons préparés ont été enregistrés à partir de leur solution dans D₂O.

La référence interne utilisée est le TMPSA.

1) Dérivés obtenus à partir du N-oxyde de pyridine et de différents acides et esters bromés.

Leurs caractéristiques sont rassemblées aux tableaux 8 et 9.

a) Les protons situés sur l'hétérocycle.

Ils résonnent entre 8 et 9,5 ppm et donnent des signaux caractéristiques d'une interaction de type A BB' XX'. Leurs déplacements chimiques sont, de manière classique dans l'ordre : $H_{2,6} \gg H_4 > H_{3,5}$

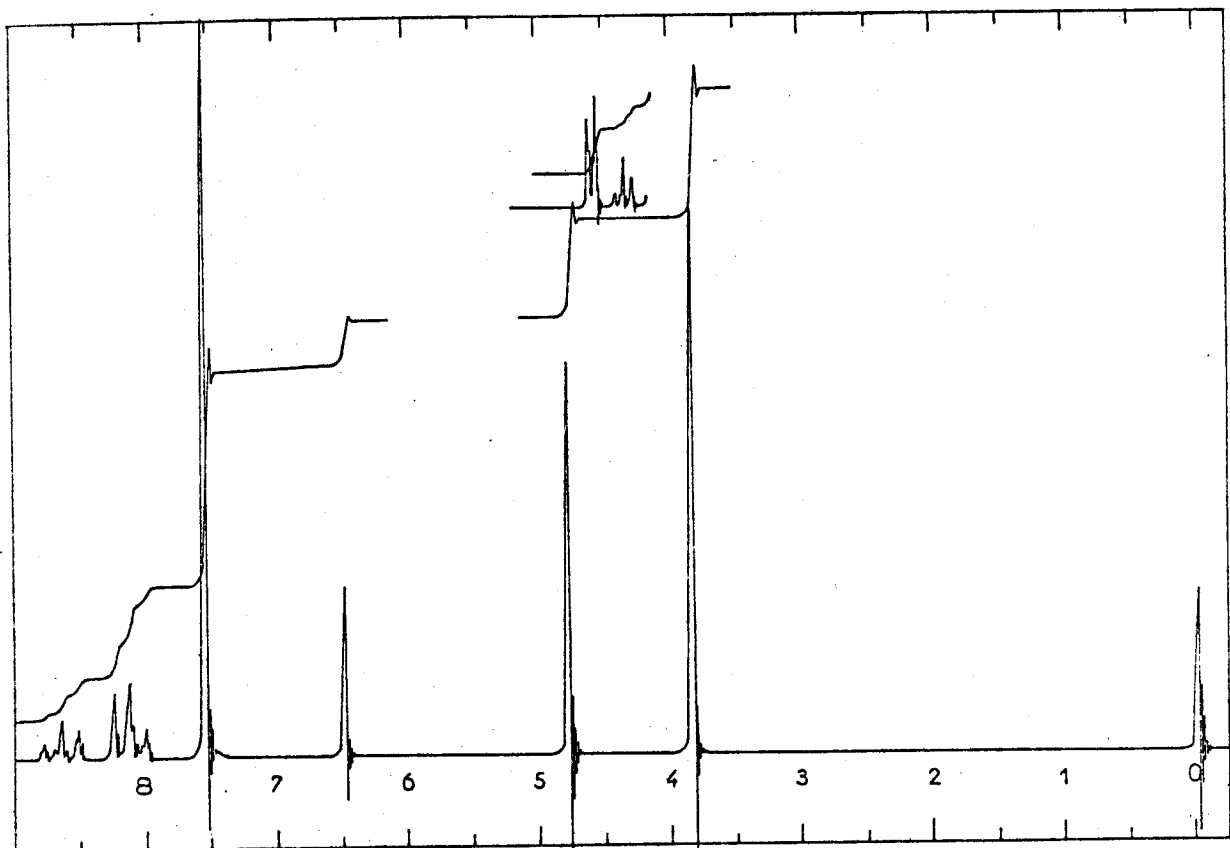
Le glissement important que l'on constate pour les signaux des protons -2 et -6 est dû au fait que l'atome d'azote est porteur d'une charge positive ainsi que, pour une plus faible part à l'anisotropie du carbonyle situé sur la chaîne alcoxyde.

b) Les protons de la chaîne alcoxyde :

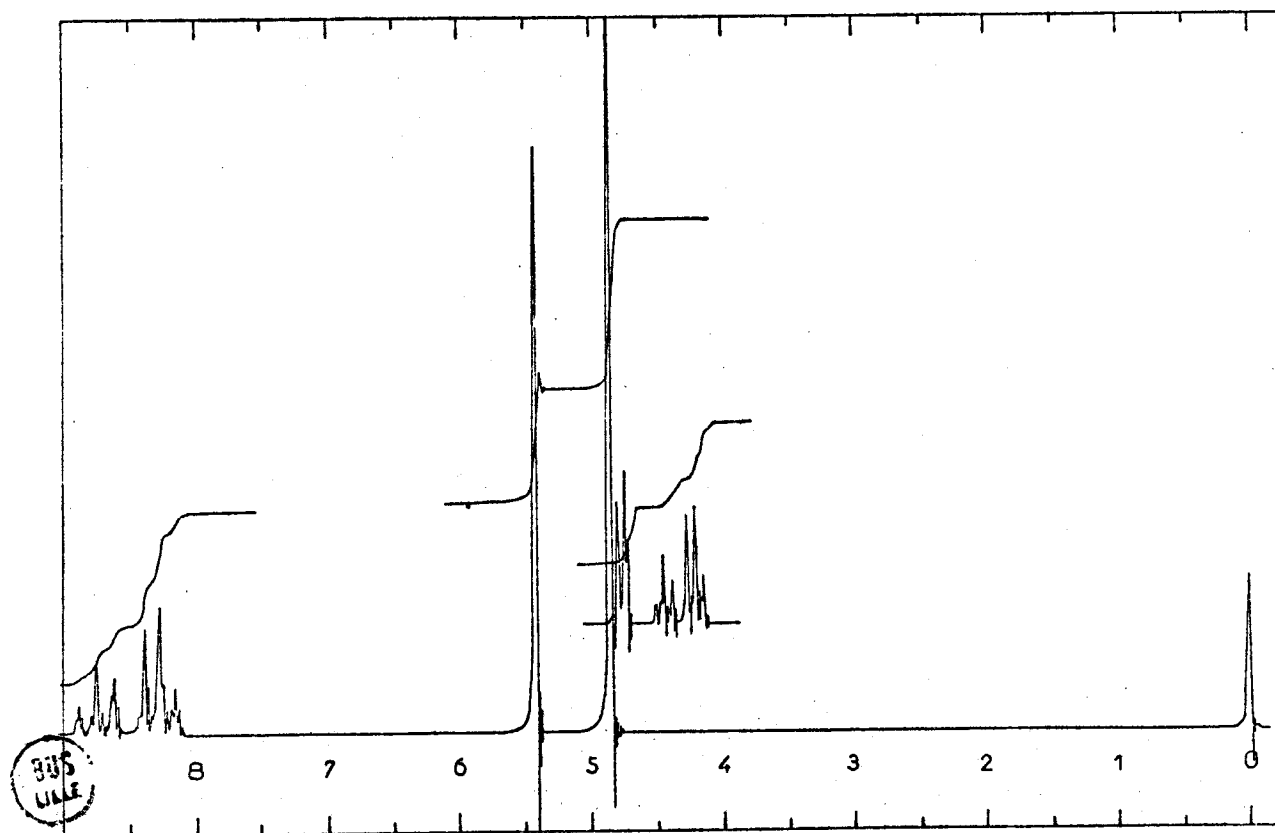
• Portés par le carbone α : ils apparaissent sous forme de signaux dont la multiplicité est caractéristique de la structure envisagée. Les déplacements chimiques mesurés sont voisins de 5,5 ppm.

Il y a deux exceptions à cela :





22



23

- quand le carbone α est également porteur d'un noyau benzénique (22) et (25), l'hydrogène est fortement déblindé et son signal apparaît à 6,5 ppm.
 - quand la fonction acide est portée non plus par le carbone α mais par le carbone β , (35) le déplacement chimique des protons α n'est plus que de 4,95 ppm.
- . Portés par un atome de carbone en position β : ils apparaissent sous la forme d'un signal dont la multiplicité est conforme à la structure envisagée.
- On peut en distinguer deux types :
- les groupes méthyle fixés sur le carbone α résonnent à environ 1,75 ppm.
 - les protons méthyléniques du dérivé de l'acide β -bromopropionique (35) sont plus fortement déblindés du fait de la présence de la fonction acide et résonnent à 3,05 ppm.

2) Dérivés de l'acide bromoacétique et de différents hétérocycles

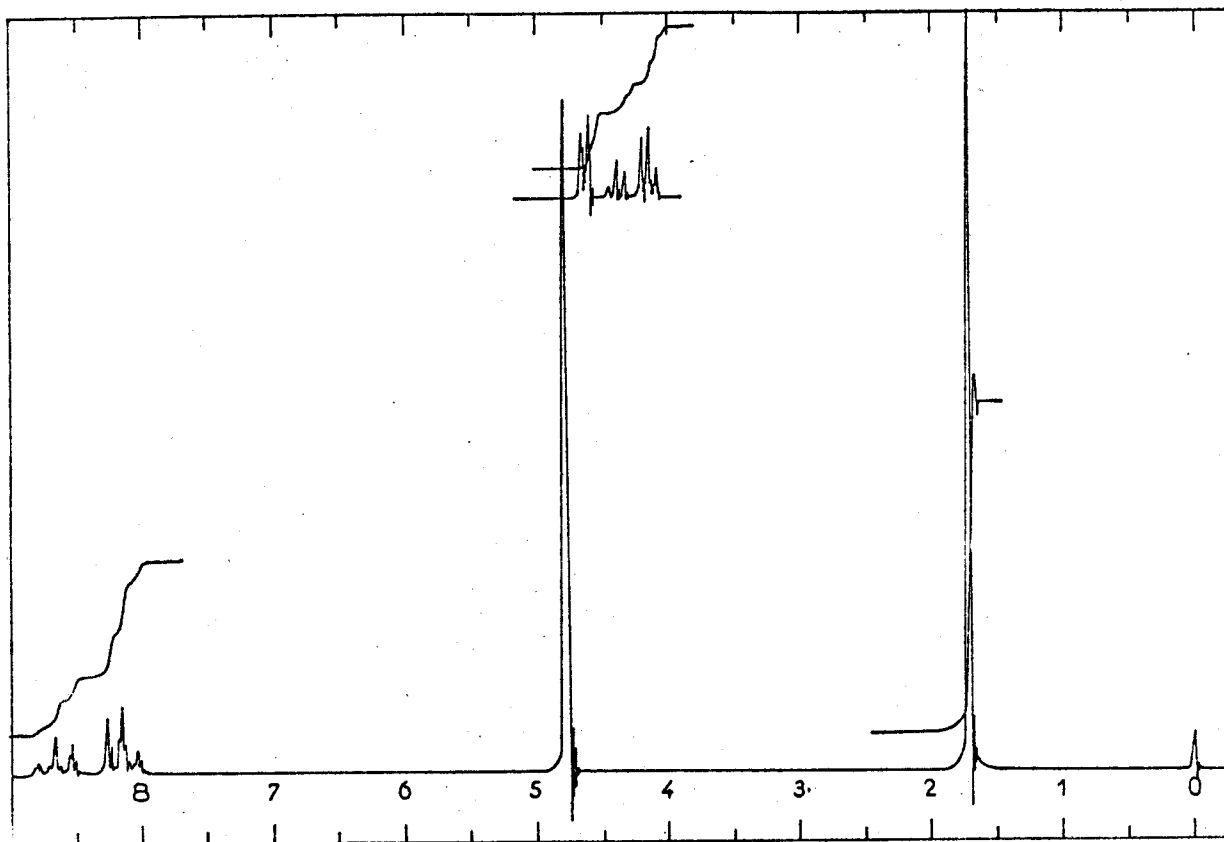
Les caractéristiques spectrales sont données au tableau 10

- les groupes méthyle hétérocycliques apparaissent sous la forme de signaux uniques dont les déplacements chimiques varient de 2,62 à 2,97 ppm. De façon classique, ces déplacements vont en augmentant lorsque le méthyle est fixé en (-3,5), (-4) et (-2,6).
- le signal du $-\text{CH}_2-$ de la chaîne alcoyle présente un déplacement chimique sensiblement constant, sauf dans le cas du dérivé (34).

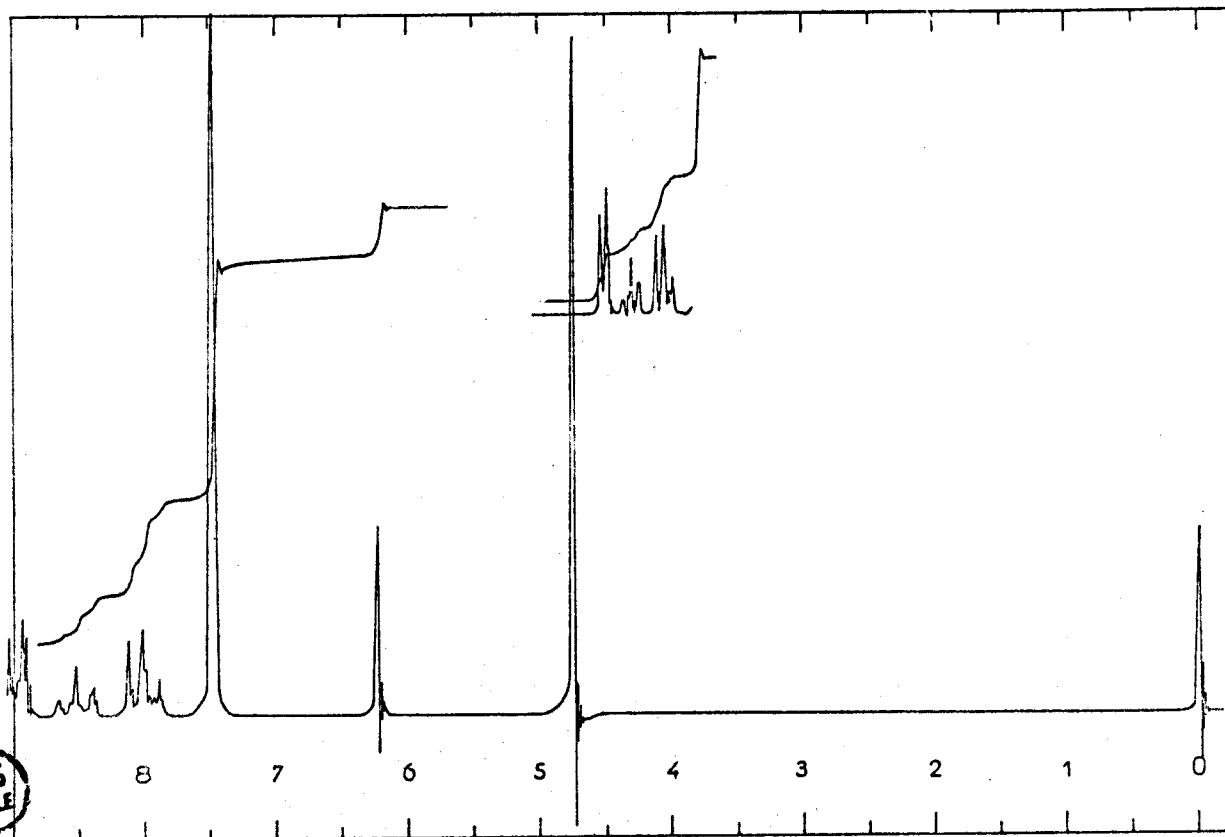
3) Dérivés de l'acide β -bromopropionique et de différents hétérocycles

Leurs caractéristiques spectrales sont données au tableau 11.

- les groupes méthyle hétérocycliques apparaissent sous la forme de signaux uniques dont les déplacements chimiques varient de 2,60 à 2,95 ppm. Les valeurs sont très proches de celles observées pour les dérivés de l'acide bromoacétique ce qui semblerait indiquer que l'effet inducteur de la fonction acide ne se fait pas sentir (dans les 2 cas) au niveau de ces groupements.



24



BUS
LIFE

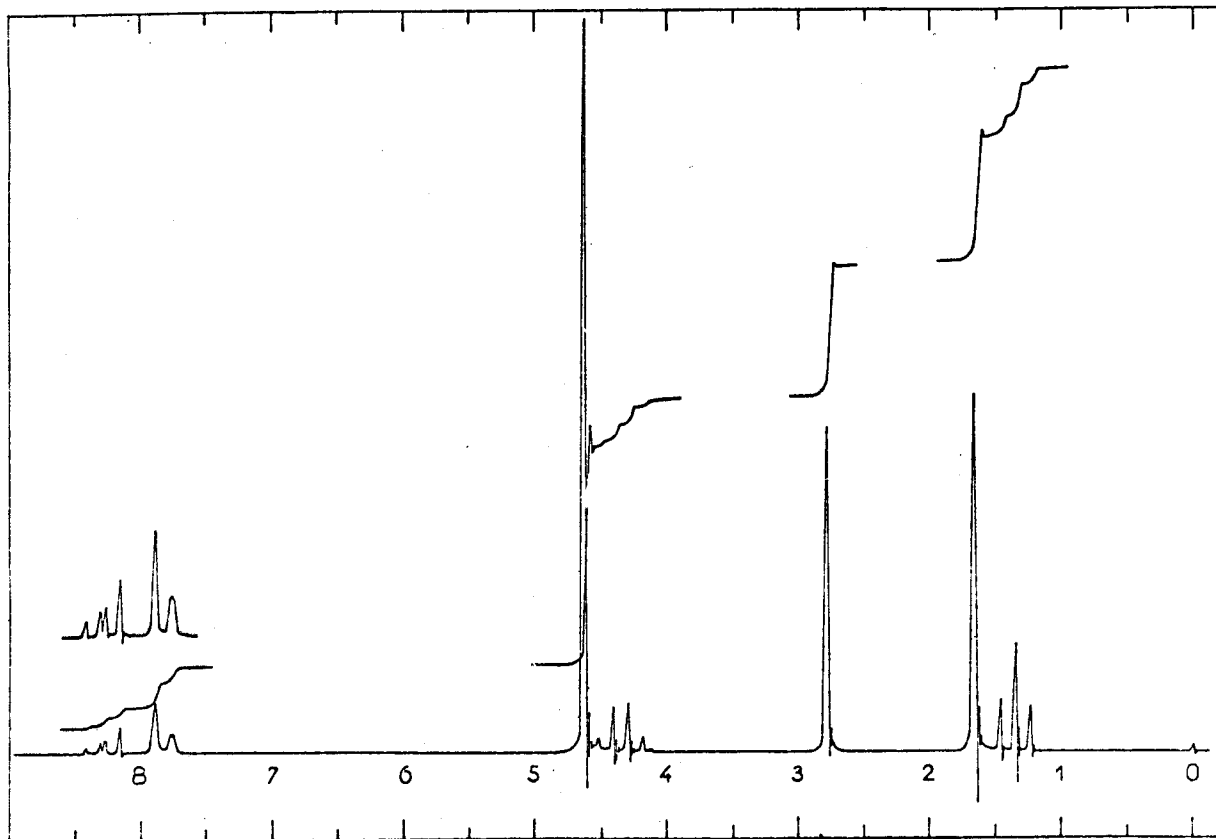
25

- le signal correspondant au triplet du $-\text{CH}_2-\beta$ apparaît entre 3,03 et 3,10ppm.
- le signal correspondant au triplet du $-\text{CH}_2-\alpha$ est plus sensible à la présence de substituants sur l'hétérocycle puisque son déplacement chimique varie de 4,72 à 4,95 ppm. Ces variations pouvant être rattachées aux effets inducteurs qui se rencontrent sur le cycle (en effet, le déplacement chimique est minimum dans le cas de la lutidine-2,6 et maximum dans le cas de la pyridine).

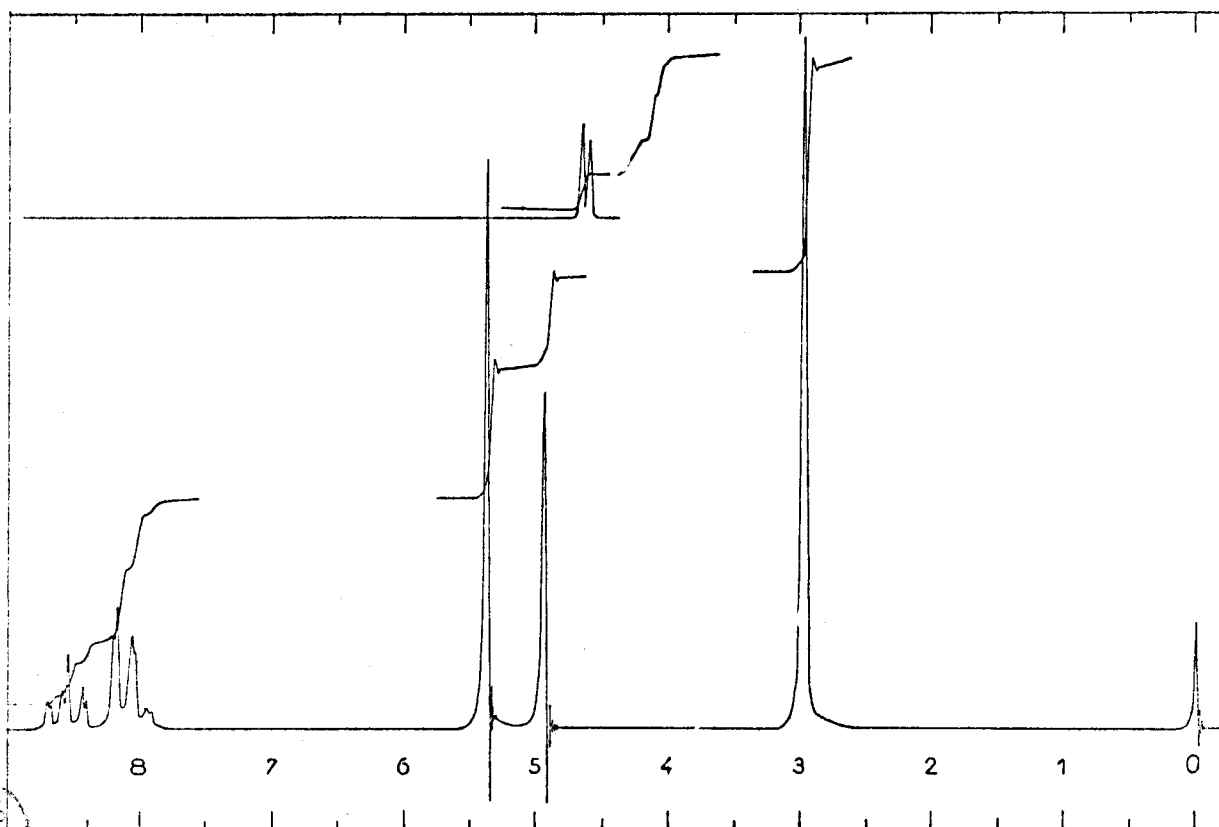
II) ETUDE DES SPECTRES UV

L'introduction d'une fonction acide ou ester dans la chaîne alcoyle ne modifie pas sensiblement les spectres des ions N-alcoypyridinium. Leurs caractéristiques, données dans le tableau 12, sont en effet voisines de celles observées par les différents auteurs lors de travaux portant sur des dérivés non fonctionnels (65 T 2205) (69 T 4291).





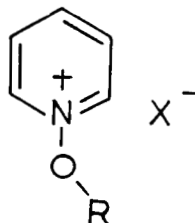
28



31



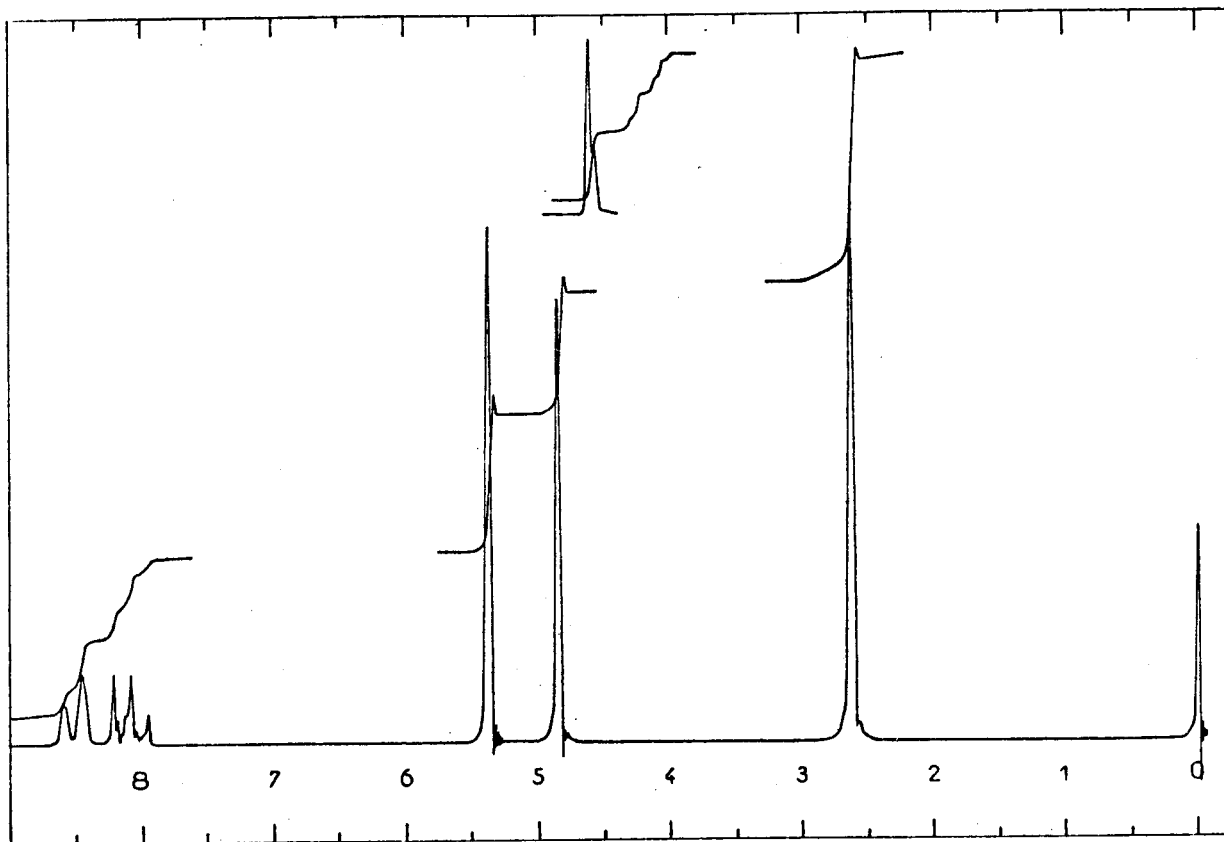
Tableau 8 .



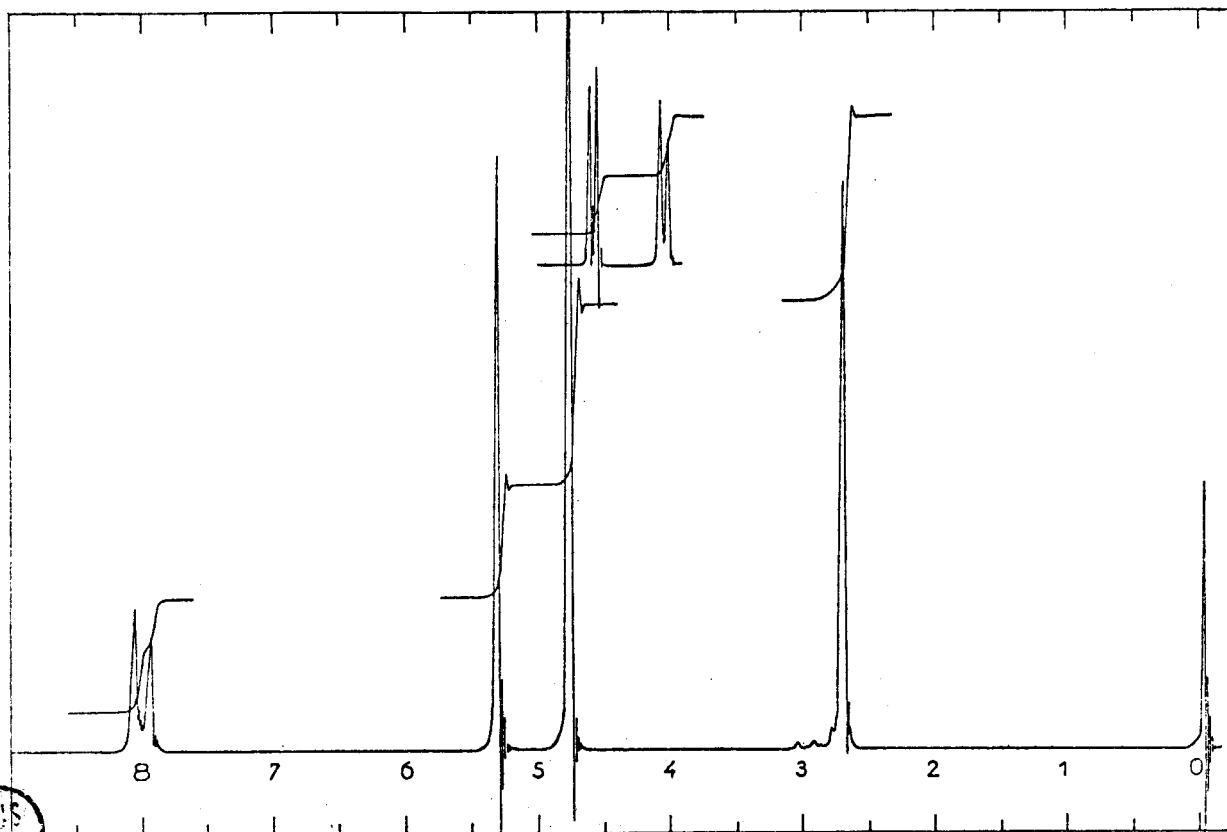
		hétérocycle			chaîne		fonction ester	ppm
		H _{2,6}	H _{3,5}	H ₄	H	H		
<u>7</u>	-CH ₂ -COOCH ₃	9,4	8,3	8,75	5,5/s	-	3,85/s	
<u>18</u>	-CH ₂ -COOtBu	9,3	8,23	8,7	5,3/s	-	1,5/s	
<u>19</u>	-CH ₂ -COOCH ₂ C ₆ H ₅	9,34	8,29	8,74	5,5/s	-	5,3/s 7,47/s	
<u>20</u>	$\begin{array}{c} \text{-CH-COOCH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	9,32	8,25	8,72	5,6/q	1,80/d	3,85/s	
<u>21</u>	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{-C-COOC}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	9,17	8,21	8,73	-	1,75/s	1,33/t 4,35/q	
<u>22</u>	$\begin{array}{c} \text{-CH-COOCH}_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	9,13	8,15	8,66	6,5/s	7,5/s*	3,86/s	

* = -C₆H₅





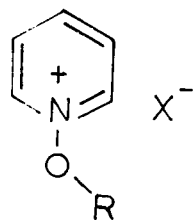
32



33



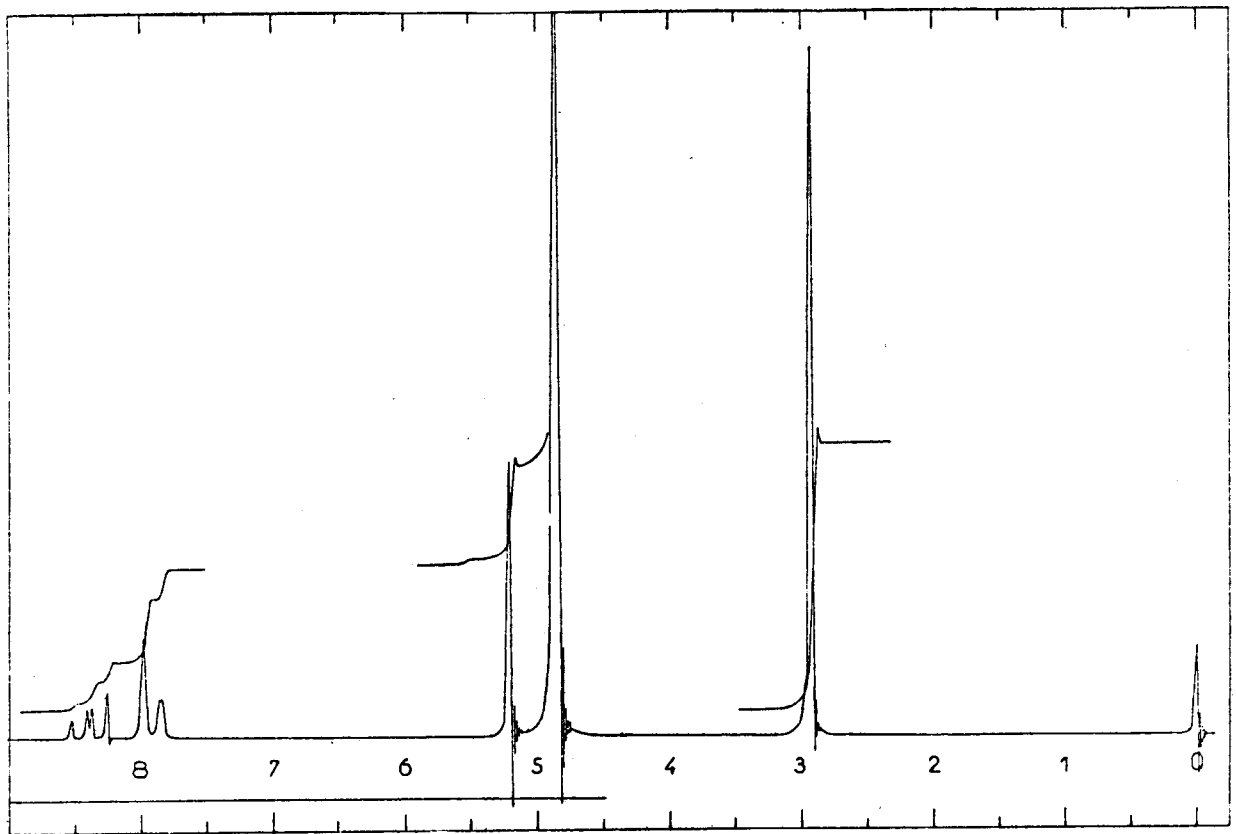
Tableau 9



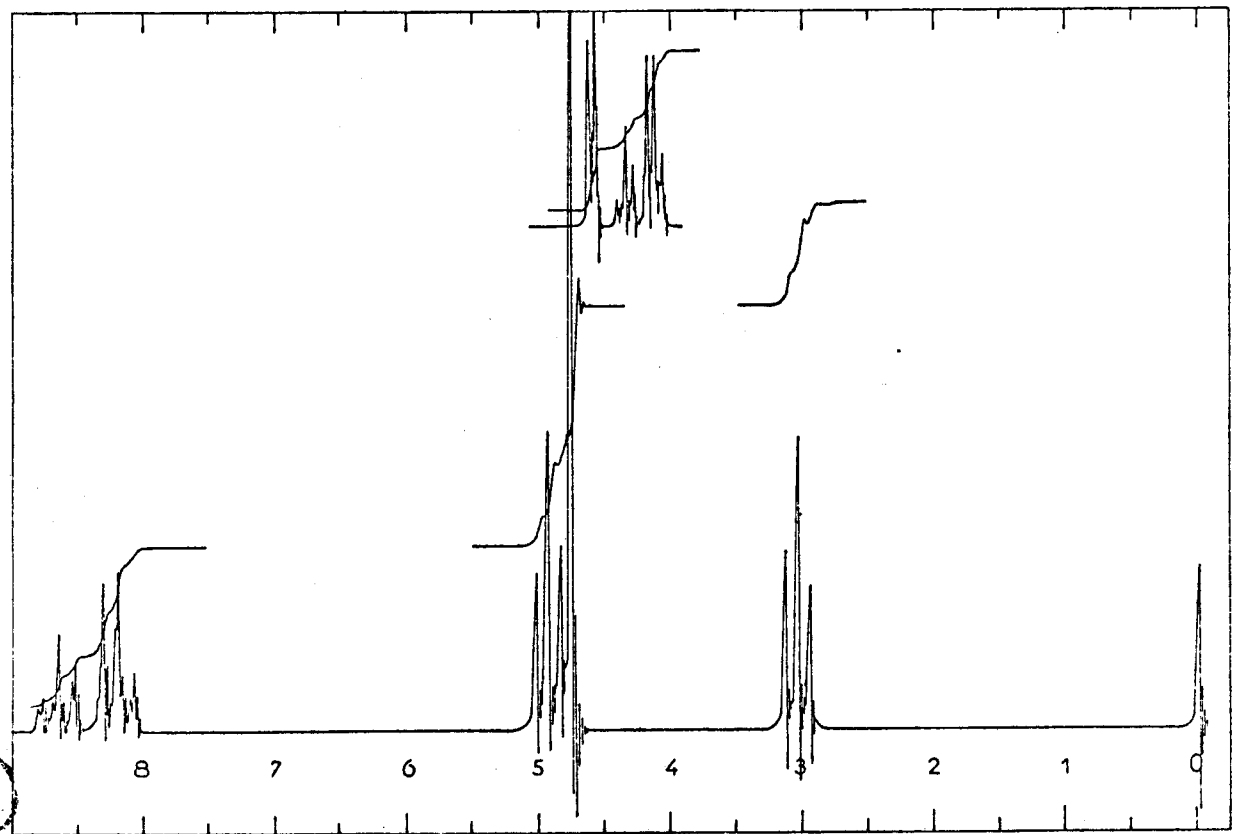
	-R	H _{2,6}	H _{3,5}	H ₄	H	H	ppm
<u>23</u>	-CH ₂ -COOH	9,40	8,28	8,74	5,43/s	-	
<u>24</u>	-C(CH ₃) ₂ COOH	9,37	8,15	8,68	-	1,72	
<u>25</u>	-CH-COOH C ₆ H ₅	8,98	8,02	8,52	6,22/s	7,48/s*	
<u>35</u>	-CH ₂ -CH ₂ -COOH	9,20	8,20	8,65	4,95/d	3,05/d	

* = -C₆H₅





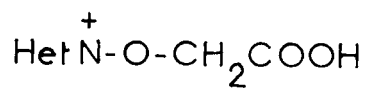
34



3MS
LILLE

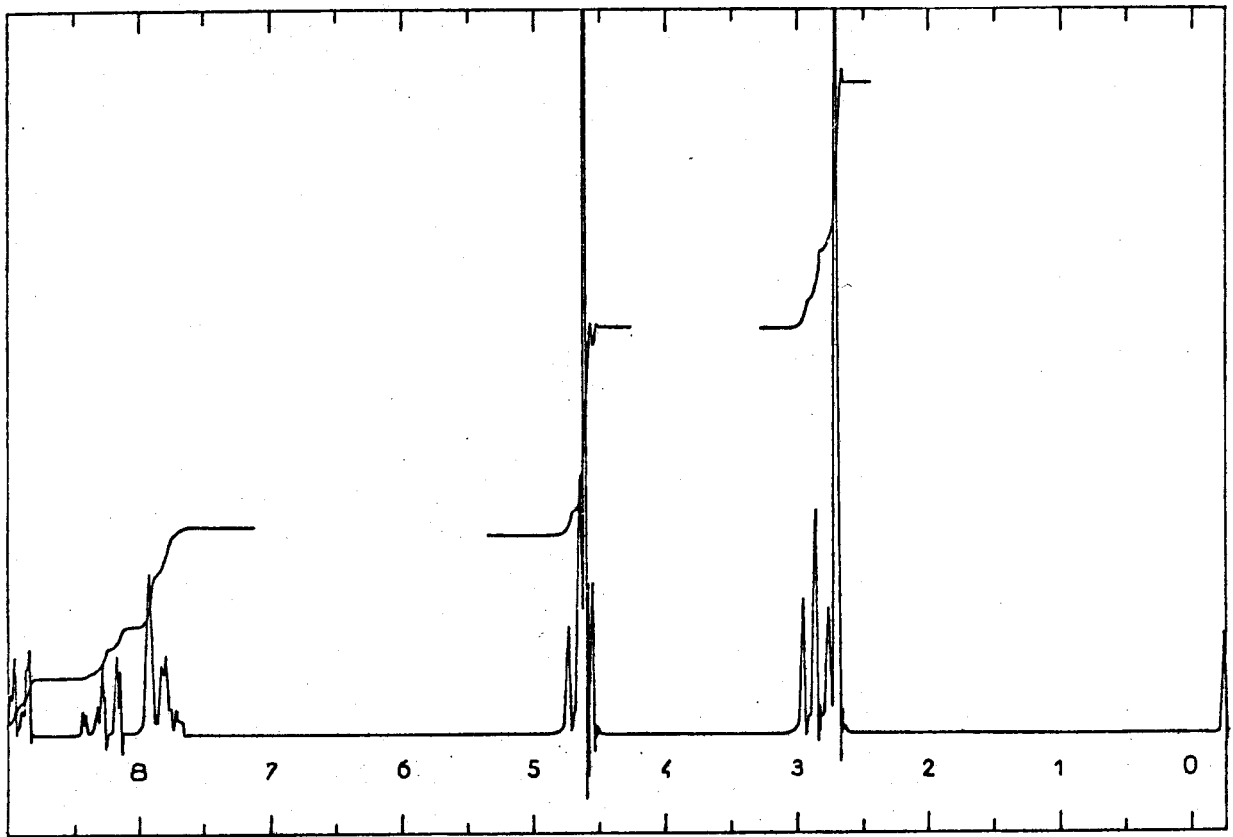
35

Tableau 10

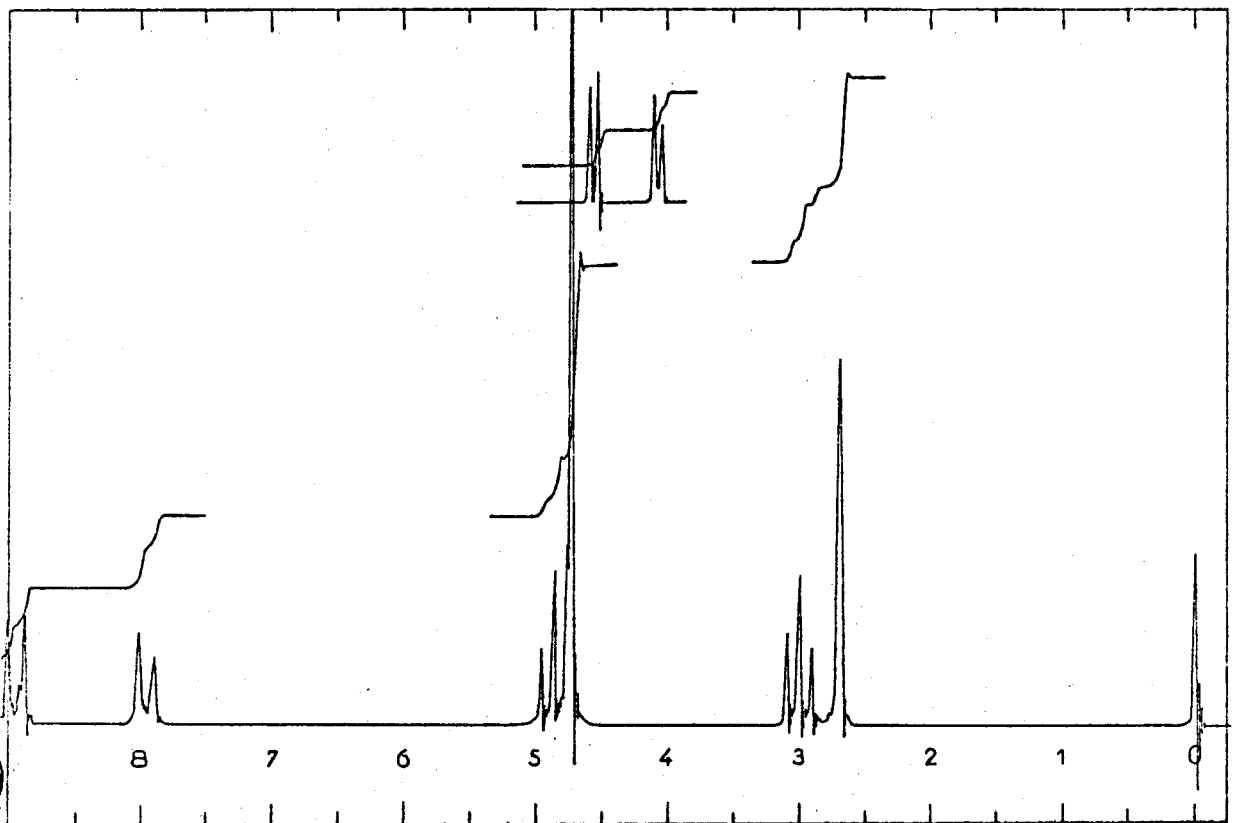


	Hétérocycle	H _{2,6}	H _{3,5}	H ₄	-CH ₃	-CH ₂ -	ppm
<u>23</u>	pyridine	9,40	8,28	8,74	-	5,43/s	
<u>31</u>	picoline-2	9,30	8,05	8,55	2,97	5,37/s	
<u>32</u>	picoline-3	9,16	8,10	8,53	2,62	5,37/s	
<u>33</u>	picoline-4	9,10	8,02	-	2,73	5,34/s	
<u>34</u>	lutidine-2,6	-	7,88	8,34	2,90	5,17/s	





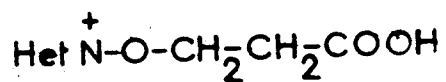
36



BHS
LILLE

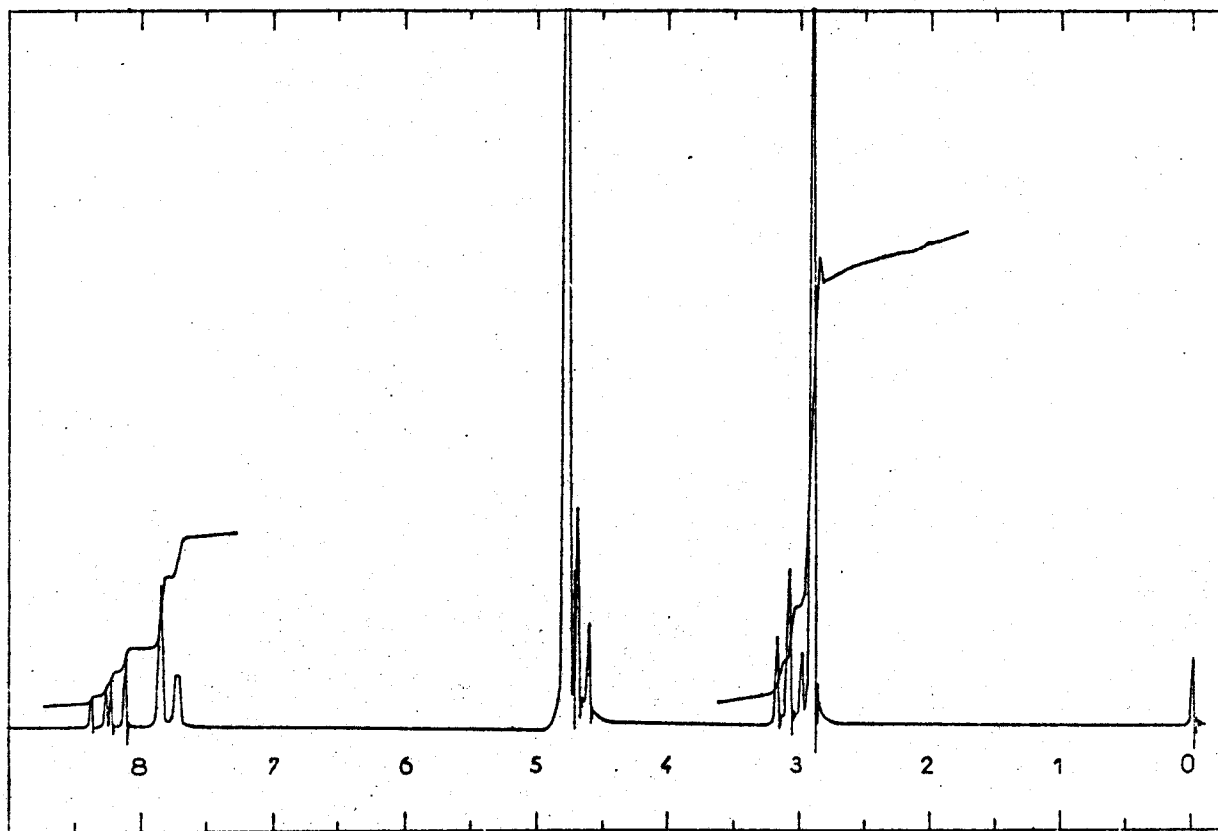
37

Tableau 11

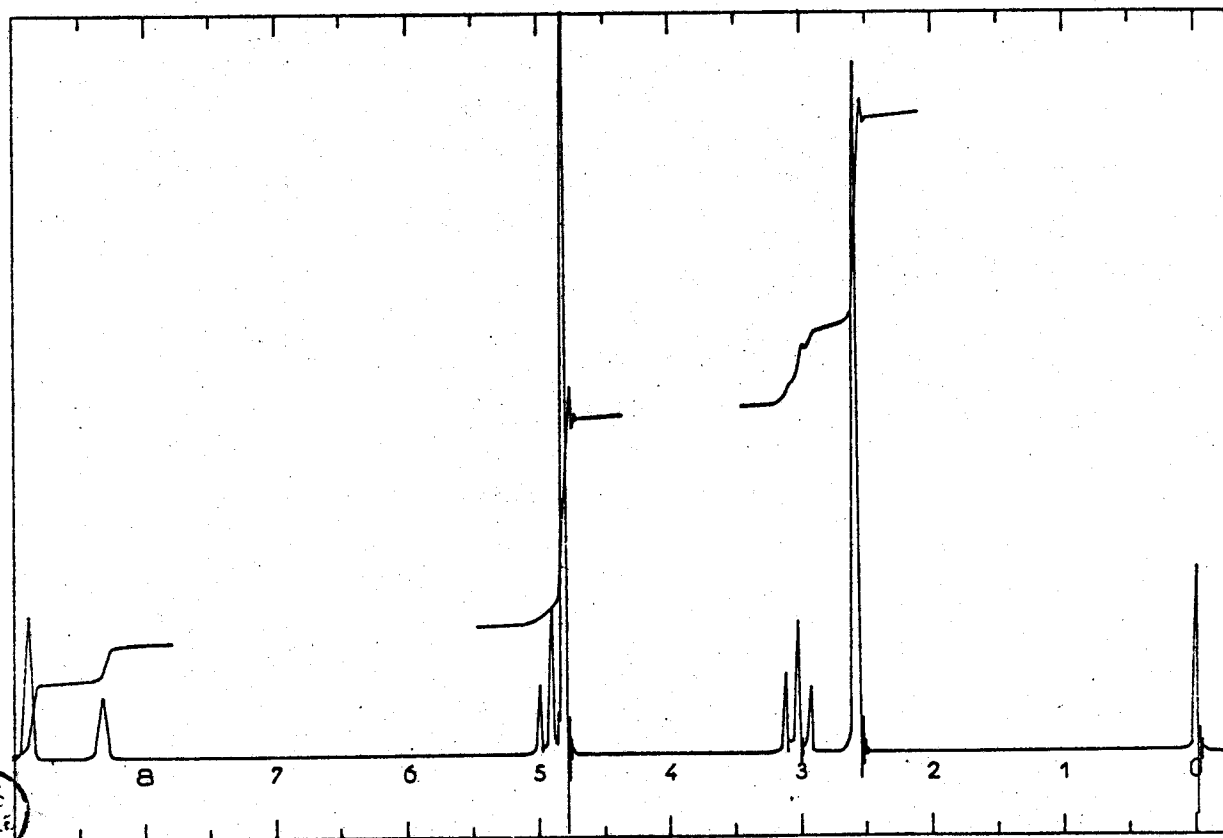


Hétérocycle	H _{2,6}	H _{3,5}	H ₄	-CH ₃	-CH ₂ -	-CH ₂ -	ppm
<u>35</u> pyridine	9,20	8,20	8,65		4,95/d	3,05/d	
<u>36</u> picoline-2	9,15	8,10	8,50	2,95	4,90/d	3,10/d	
<u>37</u> picoline-4	8,95	7,95	-	2,70	4,86/d	3,00/d	
<u>38</u> lutidine-2,6	-	7,80	8,27	2,92	4,72/d	3,08/d	
<u>39</u> lutidine-3,5	8,90	-	8,33	2,60	4,92/d	3,03/d	



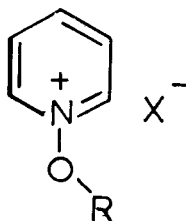


38



39

Tableau 12



	R	λ_{\max} (nm)*	ϵ *
<u>7</u>	CH ₂ -COOMe	259	4,8 10 ³
<u>18</u>	CH ₂ COOtBu	259	4 10 ³
<u>21</u>	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-\text{COOEt} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	259	4,4 10 ³
<u>22</u>	$\begin{array}{c} \text{CH}-\text{COOCH}_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	260	5 10 ³
<u>23</u>	-CH ₂ COOH	259	4 10 ³
<u>35</u>	-CH ₂ -CH ₂ COOH	259	3,9 10 ³

* en solution dans l'eau



3) RÉACTIVITÉ VIS-À-VIS DES NUCLÉOPHILES DES SELS DE
 N-ALCOXYPYRIDINIUM PORTEURS D'UNE FONCTION ACIDE
 OU ESTER DANS LEUR CHAÎNE ALCOXYLE

I) RAPPEL DES TRAVAUX ANTERIEURS

Les sels d'alcoxypyridinium sont très sensibles aux attaques nucléophiles. Cette réactivité a fait l'objet de nombreux travaux.

Reprenant et complétant les études antérieures, Katritzky a établi une classification des différents types de réactions des nucléophiles sur les sels de N-alcoxypyridinium : il les classe en 4 catégories selon le schéma I (69 T 4291).

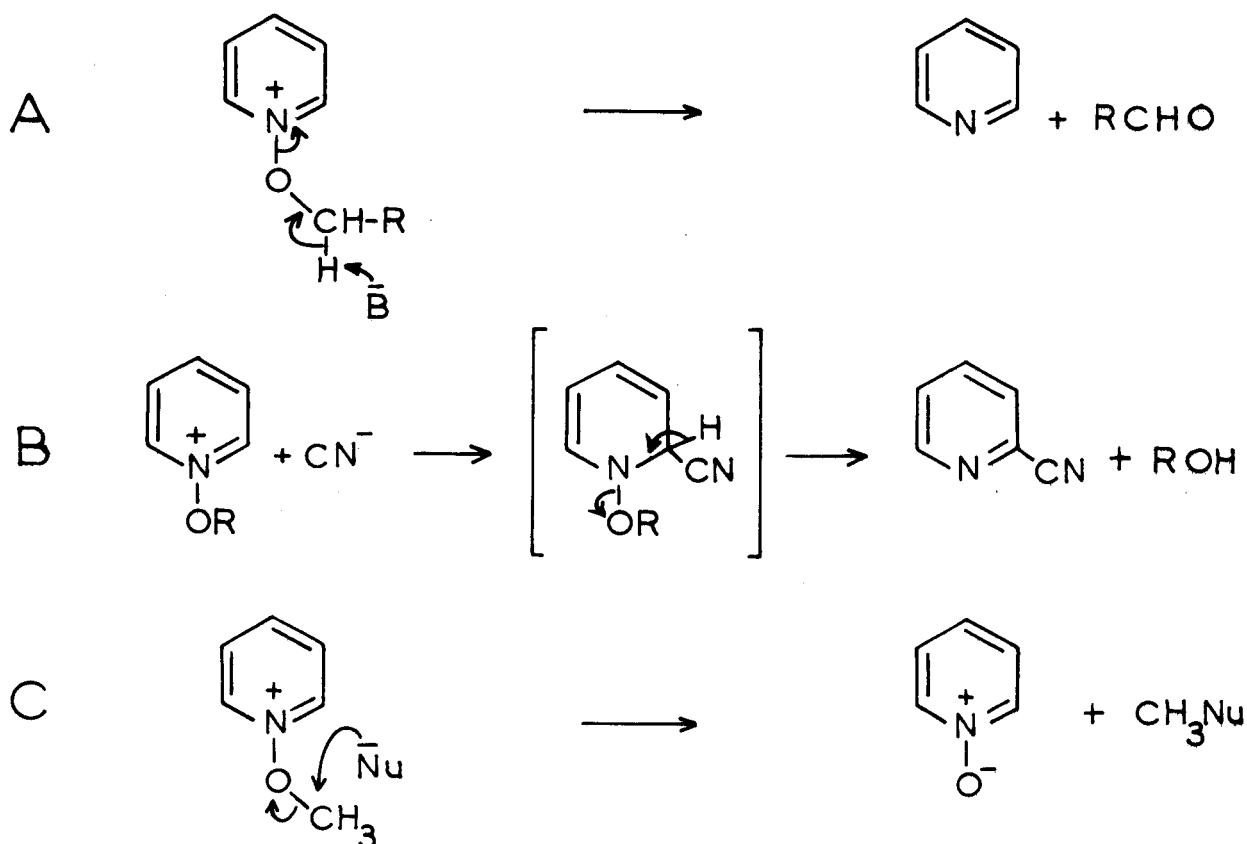
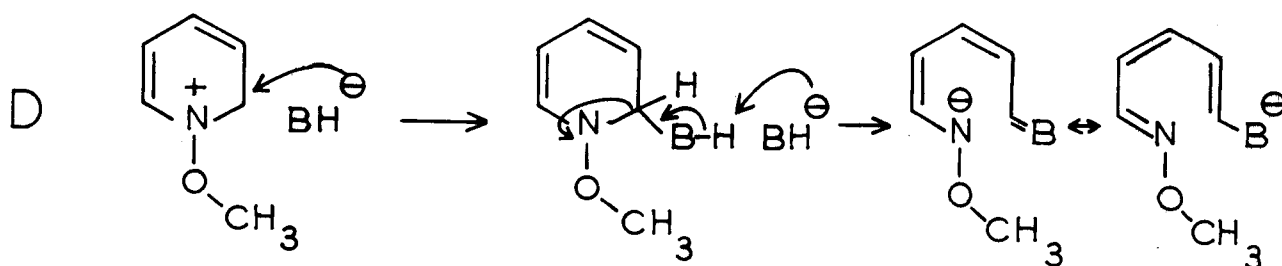


Schéma I



Le mode A consiste en l'arrachement d'un proton fixé sur le carbone- α avec formation de l'hétérocycle désoxygéné et d'un dérivé carbonylé. Il s'agit d'une réaction irréversible dans laquelle le nucléophile agit en tant que base. C'est le premier mode à avoir été décrit lors de la décomposition des sels d'oxydes d'amines hétérocycliques :

- Henze (37 CB 1270) a montré que le N-oxyde de quinoléïne forme avec l'iodure de méthyle un dérivé instable qui se décompose par action d'un alcali en quinoléïne et formaldéhyde.
- Ochiaï et collaborateurs (44 JJ 210) ont étudié cette réaction en série pyridinique et décrit la décomposition de sels possédant un groupement $-OCH_3$ ou $-OC_2H_5$ comme chaîne alcoxyle. Ils ont constaté, lors de la décomposition en milieu basique, la formation de l'hétérocycle désoxygéné et d'un composé carbonylé (respectivement du formaldéhyde et de l'acétaldéhyde).

Des études ultérieures de ces réactions ont été entreprises dans 2 directions :

- comme méthode de désoxygénation des N-oxydes hétérocycliques dans des conditions douces et non réductrices par Katritzky (56 J 2404).
- comme méthode de synthèse de composés carbonylés, soit à partir d'halogénures benzyliques par Feely, Lehn et Boekelheide (57 J0 1135), soit au départ de la bromoacétone et du bromure de phénacyle par Kato, Goto et Yamamoto (64 JJ 287).

Le mode B : dans ce cas, le point d'attaque initiale du nucléophile n'est plus un atome d'hydrogène de la chaîne alcoxyle mais un atome de carbone du cycle. Le réactif agit donc dans une première étape réversible comme

nucléophile puis comme base dans une seconde étape irréversible.

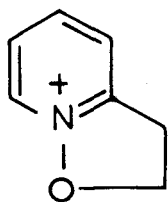
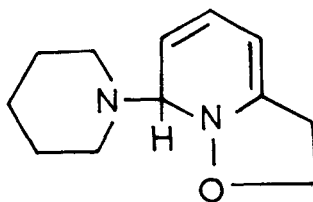
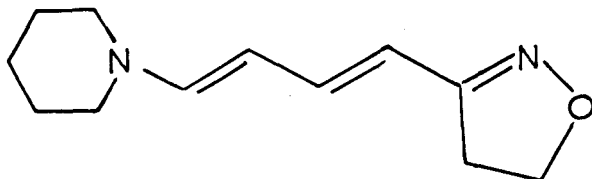
La première réaction de ce type a été observée lors de l'action des ions cyanure sur un sel de N-méthoxy-pyridinium par Feely et Beaners (59 JA 4004) et Okamoto et Tani (59 CT 925 et 59 CT 930).

De telles décompositions ont également été citées lors de l'attaque par des ions hydrure (69 T 4291) et sulfure (63 JO 1320) ainsi que par des organomagnésiens (60 CI 1482).

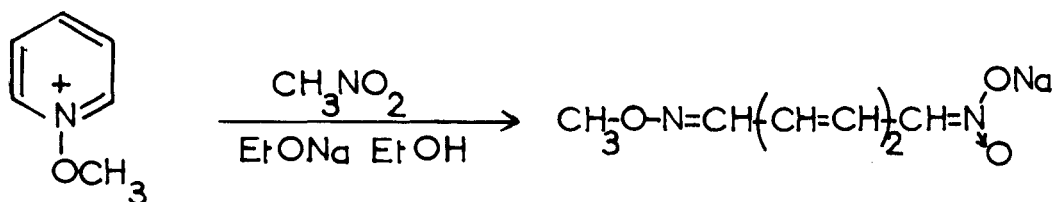
Le mode C : il consiste en une attaque au niveau du carbone α selon un mécanisme de substitution nucléophile conduisant au N-oxyde de départ qui joue le rôle de nucléofuge. Cette réaction a lieu avec de nombreux nucléophiles tels que les anions nitrite, iodure, thiosulfate, thiocyanate et benzènesulfinate.

Toutefois, le produit de substitution, c'est-à-dire le nucléophile alkylé, n'a été isolé que lors de l'action des ions benzènesulfinate (69 T 4291).

Le mode D : Katritzky y regroupe l'ensemble des réactions qui aboutissent à l'ouverture du cycle pyridinique. Ce type de réaction a été observé lors de l'action des ions OH^- . Dans ce cas, les produits formés sont instables; caractérisés en UV par l'absorption à environ 342 nm de leur système polyénique bifonctionnel, ils n'ont été isolés qu'à l'état de dérivés (dianil de l'aldéhyde glutaconique (65 T 2205) ou structures résultant de l'action du chlorure de benzoyle ou de l'anhydride acétique). L'ouverture de cycle a également été décrite dans le cas de l'attaque par les amines : le sel (41) réagit avec la pipéridine pour former un dérivé auquel avait été attribuée la structure de l'adduit (42) (61 JO 3802). Katritzky a démontré qu'il s'agissait en réalité de la forme ouverte (43) (67 T 2775). Plus récemment, plusieurs dérivés ouverts ont été obtenus par attaque des amines sur des sels de N-méthoxy-pyridinium dont la partie hétérocyclique était porteuse de groupements actifs (CN , CONH_2 etc) (74 CB 3408). Il convient de remarquer que ces produits ouverts sont susceptibles de se recycliser en milieu acide (67 T 2775) (75 AP 225). Le mode D constitue donc une réaction réversible.

414243

Enfin, il faut signaler une dernière réaction d'ouverture qui a été observée par action du nitrométhane sur l'iodure de N-méthoxypyridinium en présence d'éthylate de sodium (1 RG 309).



Pour interpréter l'orientation observée (selon une ou plusieurs voies déterminées) en fonction de la nature du nucléophile, Katritzky fait intervenir 4 catégories de facteurs (69 T 4291).

- 1) La structure du nucléophile : par exemple, une ouverture du cycle de type D nécessite la présence d'un proton acide sur le nucléophile.
- 2) La "dureté" ou la "molesse" du nucléophile selon les termes définis par Pearson (63 JA 3533) orientent la réaction selon le mode A, où l'attaque porte sur un hydrogène (qui est un centre "dur"), ou selon les modes B et C qui mettent en jeu une attaque au niveau d'atomes de carbone (qui sont des centres relativement mous). Un autre effet de cette différence entre

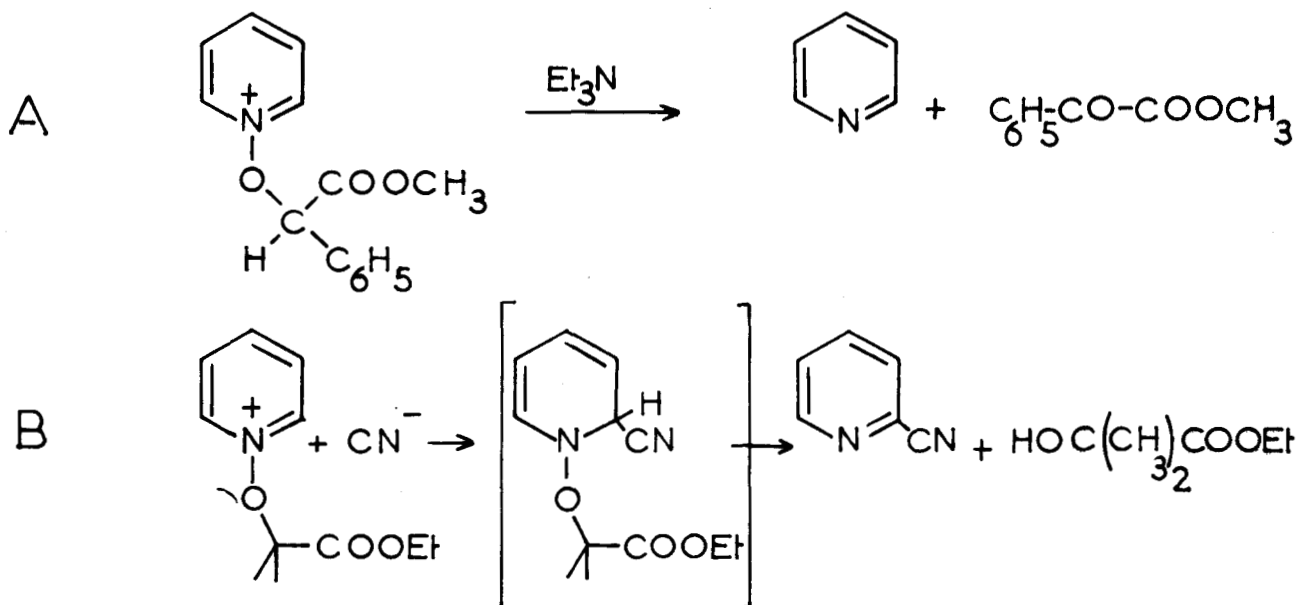
nucléophiles durs et mous est la capacité du nucléophile à éliminer le proton -2 à partir de l'intermédiaire dihydro dans le mode B (ce processus sera également influencé par le caractère donneur ou accepteur du groupe nucléophile entrant).

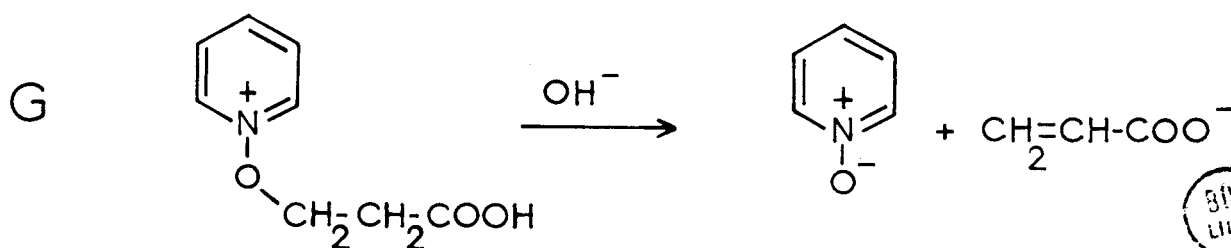
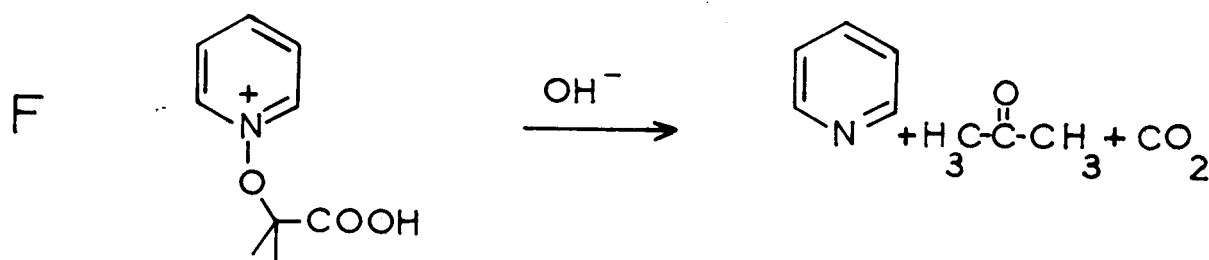
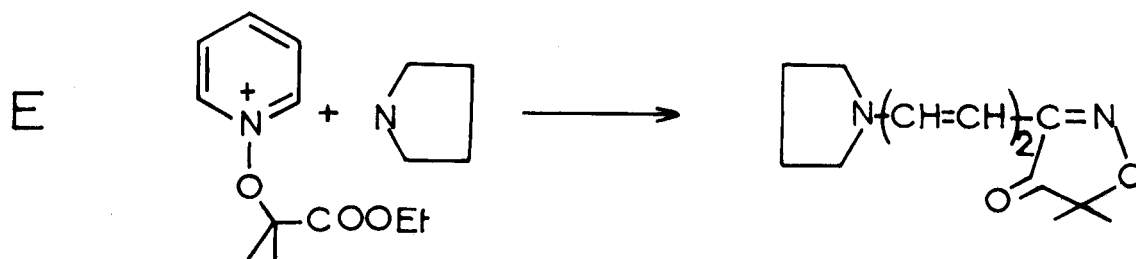
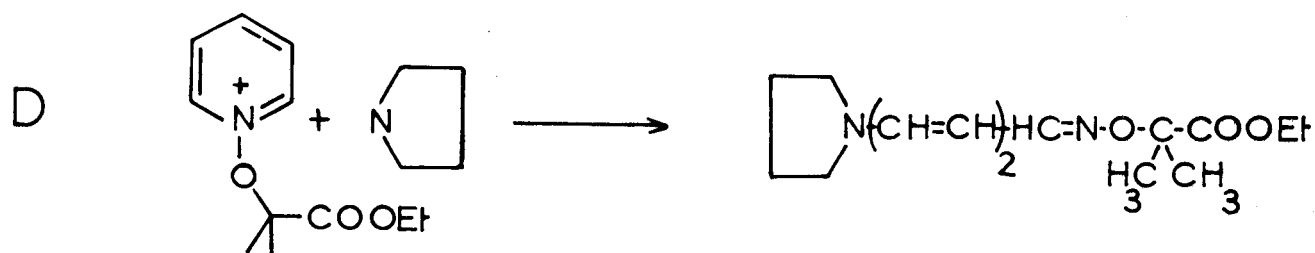
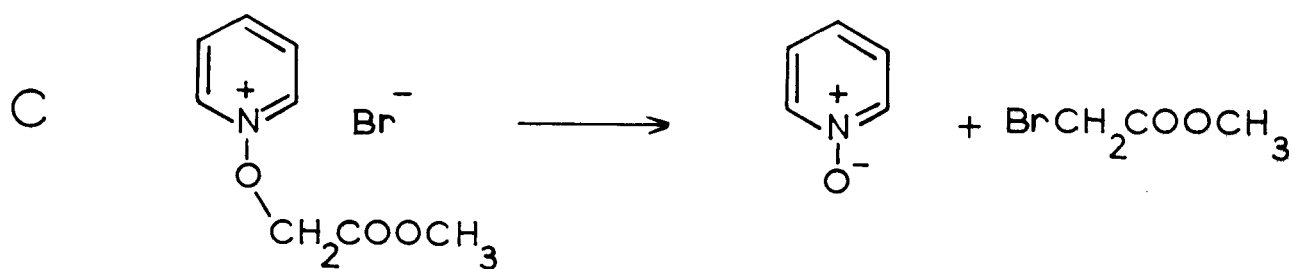
- 3) Des critères complexes où interviennent des considérations stériques ainsi que la compétition entre contrôle cinétique et contrôle thermodynamique seraient responsables de l'attaque préférentielle en -2 ou en -4 lors de la réaction s'effectuant selon le mode B.
- 4) Enfin les effets stériques au niveau du substrat, devenant importants quand l'encombrement de la chaîne alkyle augmente, interviennent lors de la formation des intermédiaires dihydro dans les modes B et D.

II) REACTIVITE DES SELS DE N-ALCOXYPYRIDINIUM A FONCTION ACIDE OU ESTER

Ces dérivés présentent tous une grande réactivité vis-à-vis des nucléophiles et donnent bien lieu aux quatre modes de décomposition décrits par Katritzky. En outre, la présence du groupement fonctionnel acide ou ester dans la chaîne alcoyle nous a permis d'observer trois nouveaux modes de réaction dont 1 seul (la décarboxylation oxydante, mode F ci-dessous) avait été jusqu'alors évoqué.

Les exemples significatifs suivants illustrent ces différents types de réaction :





Le mode A : nous l'avons étudié dans le cas des sels d' α -(pyridino-1 oxy) esters possédant 1 ou 2 hydrogènes disponibles sur le carbone α . Il permet de synthétiser des dérivés à fonction α -céto ester ou α -aldéhydo ester dans des conditions très douces.

Il se rencontre également, conjointement avec les modes D et F dans le cas des sels α -acides.

Le mode B : nous l'avons étudié dans le cas des ions cyanure sur plusieurs dérivés à fonction acide ou ester.

Le mode C : nous l'avons observé lors de l'action des ions bromure sur un dérivé à fonction ester. Cette réaction, qui n'est autre que la réaction inverse de celle de formation des bromures de N-alcoxy-pyridinium se produit à chaud dans le chlorure de méthylène. Elle n'a pas fait l'objet d'une étude quantitative.

Le mode D : nous avons étudié l'ouverture par les ions OH^- d'un point de vue cinétique car les études précédentes (effectuées sur des sels de N-méthoxy- et N-terbutoxy-pyridinium) avaient donné des valeurs assez éloignées de 2 pour l'ordre de la réaction par rapport à l'ion OH^- . Ces écarts avaient été expliqués par l'existence de réactions secondaires. Nous pensions réduire l'importance de celles-ci en opérant avec le cation α -(pyridino-1 oxy) isobutyrate d'éthyle.

Nous avons également fait porter l'action des amines sur ce sel, qui du fait de la stabilité et de l'effet électroattracteur du groupement isobutyrate, nous a permis d'observer des réactions d'ouverture dans des conditions favorables.

Le mode E : il met en jeu la réactivité d'un intermédiaire de type ylure, initialement formé par arrachement du proton en -2 (ou -6), vis-à-vis de la fonction ester portée par la chaîne alcoyle. Il en résulte alors un ion N-alcoxy-pyridinium bicyclique qui, réagissant selon le mode D, conduit à un produit d'ouverture.

Le mode F : il avait été décrit lors de la décomposition des sels de N-alcoxy-pyridinium à fonction acide dans des solvants aprotiques, sans intervention d'une base extérieure (les seuls nucléophiles du milieu étant le N-oxyde de pyridine et l'anion bromure formé par action de ce dernier sur un acide α -bromé). Mais ces sels n'avaient pas alors été isolés et avaient seulement été envisagés comme intermédiaires réactionnels. Nous avons vérifié que ce mécanisme se produit lors de l'attaque des ions OH^- et constaté qu'il était toujours en compétition avec une décomposition classique selon le mode A (sauf dans le cas où il n'existe pas d'hydrogène disponible sur le carbone α).

Le mode G : il est caractéristique des structures dérivées de l'acide β -bromopropionique. Cette β -élimination est particulièrement intéressante puisqu'elle n'avait encore jamais été mise en évidence lors des études de décompositions basiques de sels de N-alcoxy-pyridinium.

CHAPITRE II

REACTIVITE DES SELS DE N-ALCOXYPYRIDINIUM

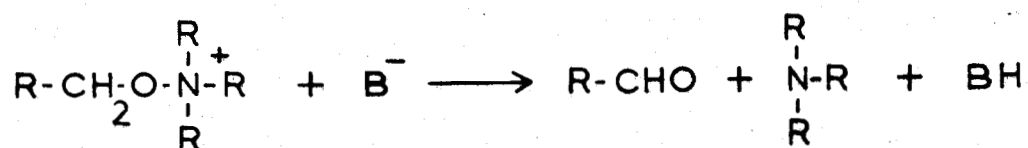
PORTEURS D'UNE FONCTION ACIDE OU ESTER

EN α DANS LEUR CHAINE ALCOXYLE

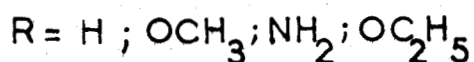
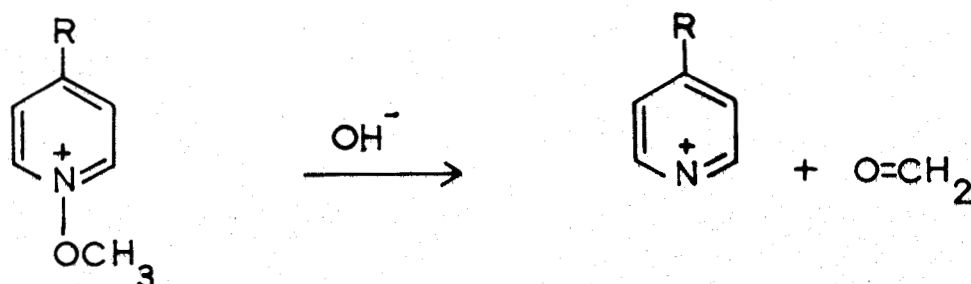
1) DÉCOMPOSITION ALCALINE DES SELS PORTEURS D'UNE FONCTION
ESTER EN α DANS LEUR CHAÎNE ALCOXYLE - MODE A

I) GENERALITES

La première réaction de ce type a été mise en évidence par Meisenheimer (13 A 273) dans le cas de N-oxydes aliphatiques :



Elle fut ensuite étudiée par Ochiaï (44 JJ 210) sur des sels de 1-alco-
xypyridinium porteurs de différentes fonctions sur la position -4 de l'hétéro-
cycle :

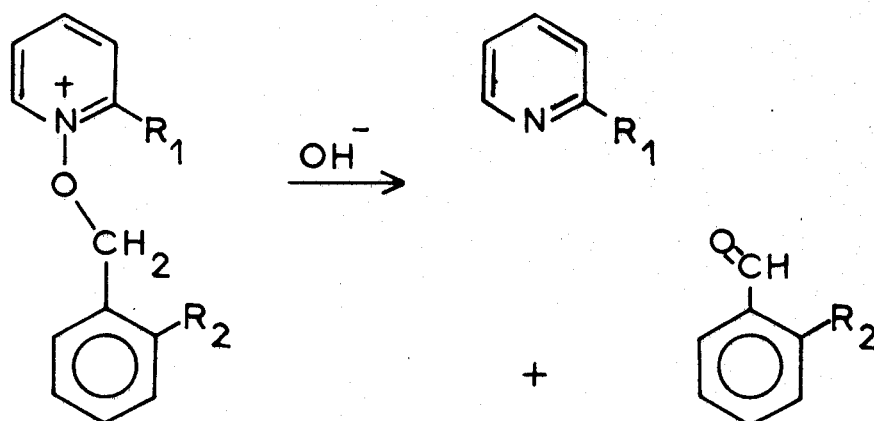


Cette réaction fut alors reprise lors de différents travaux. Elle y est généralement utilisée dans deux buts distincts : soit la préparation de dérivés carbonylés à partir de dérivés halogénés ; soit la désoxygénation dans des conditions non réductrices des fonctions N-oxyde.

1) Préparation de dérivés carbonylés.

Cet aspect de la réaction a fait l'objet d'études assez nombreuses :

. Le premier travail est celui de Feely, Lehn et Boekelheide (57 JO 1135) qui ont étudié la décomposition des sels de N-benzyloxyypyridinium suivants :



45 : $R_1 = R_2 = H$

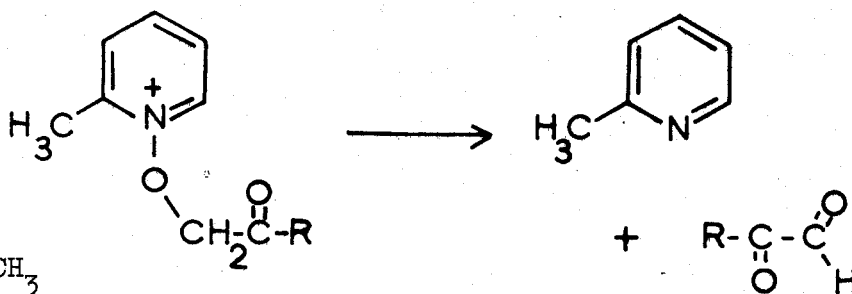
46 : $R_1 = -CH_3$; $R_2 = H$

47 : $R_1 = H$; $R_2 = NO_2$

Ces sels sont préparés directement à partir des N-oxydes et des bromures de benzyle correspondants dans l'acétonitrile à chaud.

Leur décomposition basique conduit aux dérivés carbonylés avec des rendements qui sont respectivement de 90% à 92% pour 45 et 46 et de 60% pour 47

. Kato, Goto et Yamamoto (64 JJ 287) ont réalisé l'action du N-oxyde de picoline-2 sur le bromure de phénacyle à froid et en l'absence de solvant ; ils ont obtenu le sel 49 dont la décomposition par le bicarbonate de sodium conduit au phényl glyoxal avec un rendement de 50%.

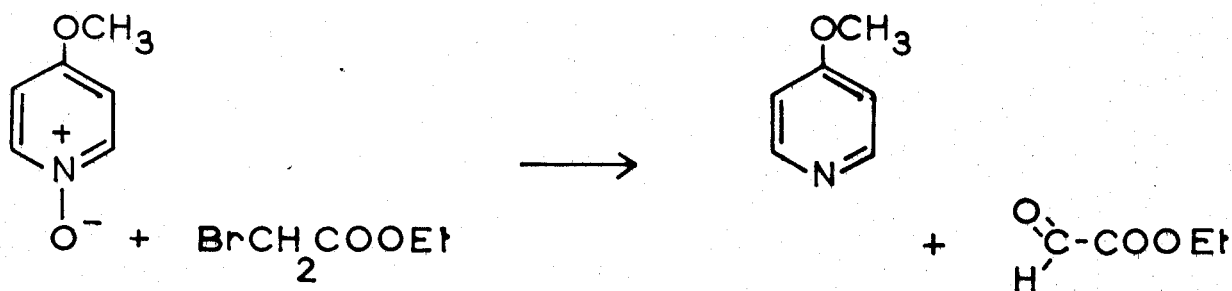


48 : R = $-\text{CH}_3$

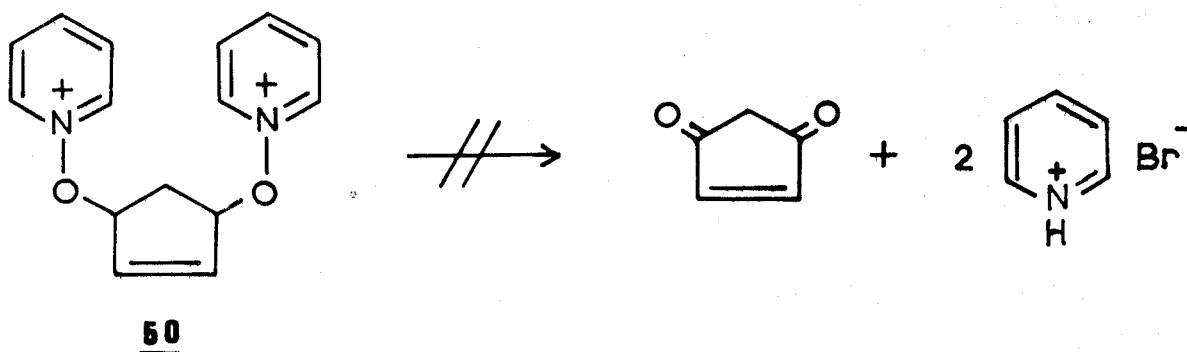
49 : R = $-\text{C}_6\text{H}_5$

Ces mêmes auteurs n'ont pu isoler le dérivé 48 résultant de l'action du N-oxyde de picoline-2 sur la bromoacétone ; en solution benzénique, ils observent la formation d'aldéhyde pyruvique (obtenu sous la forme d'osazone avec un rendement de 26%).

. Tien, Hunsberger et Javellana (59 AA (135) 76-0) ont utilisé le N-oxyde de méthoxy-4 pyridine pour transformer le bromoacétate d'éthyle en glyoxylate d'éthyle. La réaction est réalisée dans l'alcool à reflux ; il n'y a pas intervention d'une base extérieure pour provoquer la décomposition. Le rendement n'apparaît pas dans la communication ; il est cependant qualifié d'excellent.



Cette méthode de préparation de dérivés carbonylés ne s'est cependant pas avérée générale : la tentative de synthèse de la cyclopentènedione-1,3 par décomposition basique du dibromure 50 formé intermédiairement s'est soldée par un échec (59 JA 4920).



D'une façon générale, cette méthode de préparation des dérivés carbonylés n'a pas connu les importantes applications que l'on pouvait en attendre. Ceci peut être dû aux raisons suivantes :

- dans les 3 cas où la réaction s'avère efficace pour la préparation de dérivés carbonylés, on notera que les hydrogènes situés sur le carbone fixé à l'oxygène (C^α) sont rendus acides par la présence d'un groupement à effet favorable (-C₆H₅, -C=O ou -COOEt).
- la réaction de formation d'un dérivé carbonylé résulte de l'arrachement d'un de ces hydrogènes. Cette réaction entre en concurrence avec la réaction d'ouverture du cycle de la pyridine.
- dans le cas où des échecs ont été constatés, on peut penser que les hydrogènes portés par le carbone ^α n'étaient pas suffisamment réactifs ; la réaction de formation d'un dérivé carbonylé se faisant plus lentement, l'ouverture de l'hétérocycle peut maintenant intervenir de façon plus importante et diminuer le rendement (bien que l'ouverture de cycle soit une réaction réversible, les espèces formées ont une forte tendance à se polymériser).

2) Désoxygénation des N-oxydes hétérocycliques.

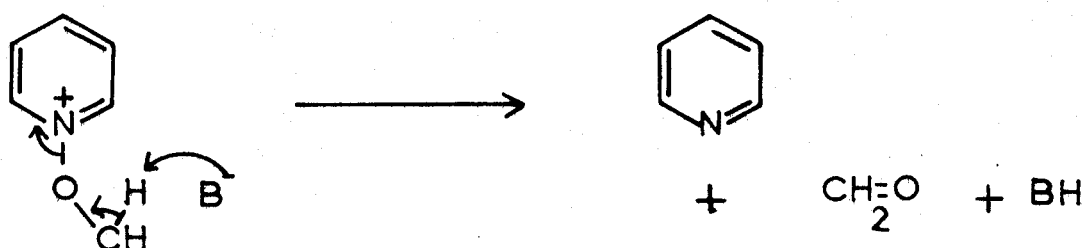
Katritzky (56 J 2404) s'est intéressé au problème sous cet angle. Il a constaté que les paratoluènesulfonates de méthoxy-1 pyridinium (et méthyl-2 ou méthyl-4 pyridinium) sont décomposés par la soude et conduisent à la base désoxygénée (isolée sous la forme de picrate). Celle-ci est obtenue avec des rendements qui sont de 56% dans le cas de la pyridine, 64% dans le cas de la picoline-2 et 85% dans le cas de la picoline-4.

Katritzky signale également que les études faites pour étendre cette réaction à des pyridines diversement substituées n'ont pas été encourageantes.

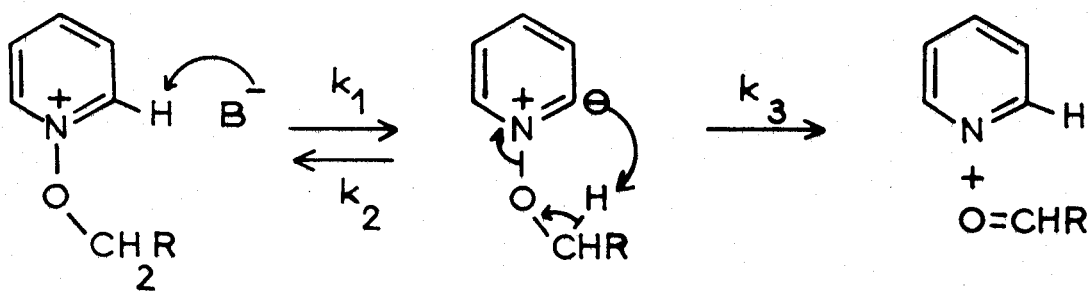
Ici, encore le phénomène d'ouverture du cycle de la pyridine entre en jeu pour limiter le rendement.

3) Mécanisme de la réaction.

Le point de départ de cette réaction est l'arrachement d'un hydrogène sur le carbone fixé à l'oxygène. Cet arrachement a été décrit, primitivement, comme résultant de l'attaque directe de la base (69 T 4291).

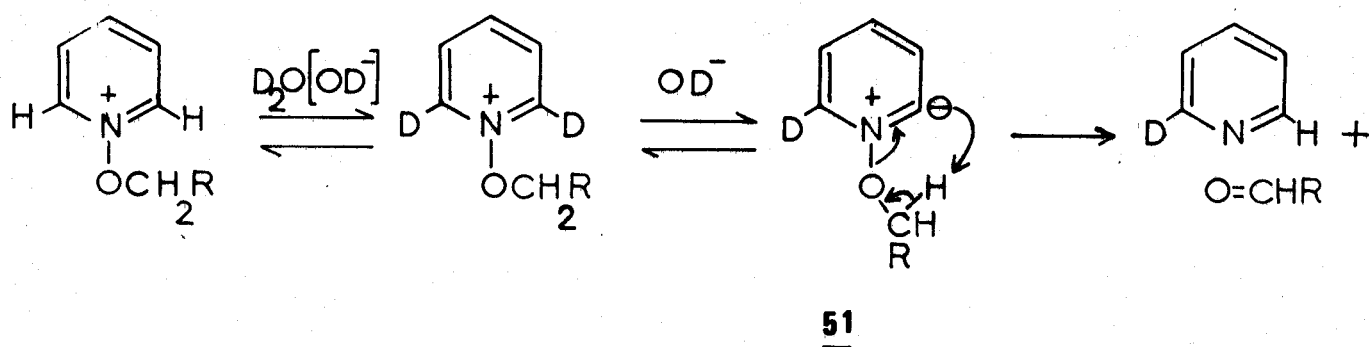


Des études entreprises ultérieurement par Manning et Shaeffer (75 TL 213) ont montré que dans certains cas, le mécanisme était plus complexe et faisait intervenir un ylure formé intermédiairement :

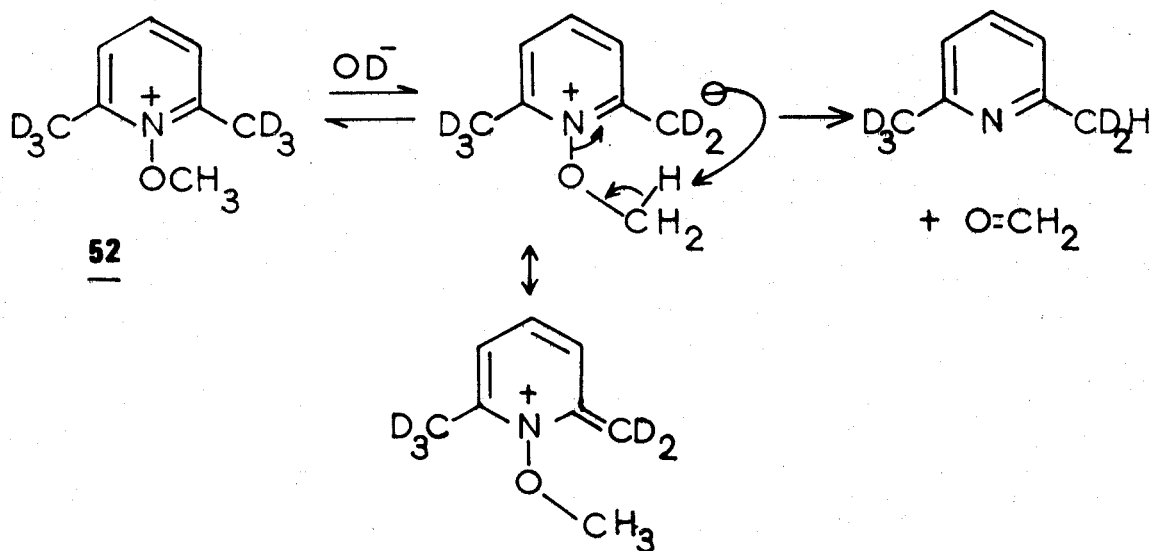


En effet, la décomposition de sels de benzyloxyypyridinium réalisée dans NaOD/D₂O ou dans K₂CO₃/D₂O conduit à une pyridine possédant seulement 1 atome de deutérium en -2 (ou en -6) par molécule.

Ce résultat implique un remplacement total des atomes d'hydrogène de l'hétérocycle en -2 et -6, par des atomes de deutérium, avant que ne se produise la réaction de décomposition. Il est en effet connu que les sels de N-alcoxy-pyridinium subissent en solution basique un échange très rapide des protons -2 et -6 de l'hétérocycle via un intermédiaire ylure 51 (70 JA 7547). Ici l'échange aurait lieu avec des constantes de vitesse k_1 et k_2 très supérieures à k_3 , constante de vitesse de la réaction de décomposition. Lors de cette dernière l'hétérocycle, par l'intermédiaire de la forme ylure 51 arrache un atome d'hydrogène au groupement alcoyle. Il se forme donc une molécule de pyridine portant 1 seul deutérium en -2 (ou en -6) :



Un mécanisme similaire a pu être mis en évidence par Marmer et Swern (71 JA 2719) lors de la décomposition de l'ion méthoxy-1 diméthyl-2,6 pyridinium 52 qui se fait également selon une réaction intramoléculaire, mais qui fait intervenir ici une anhydrobase.

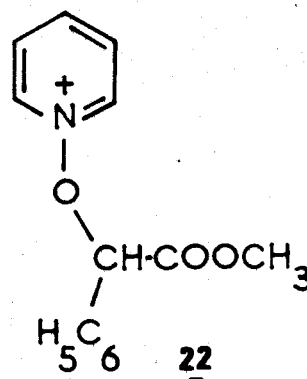
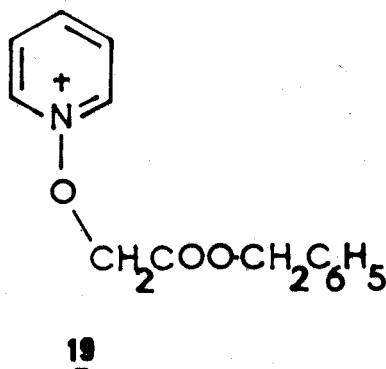
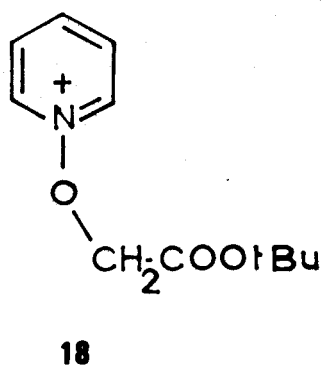


II) ETUDE DE LA DECOMPOSITION DES SELS : 18, 19 et 22

Nous avons entrepris l'étude de la décomposition basique des sels de N-alcoypyridinium porteurs d'une fonction ester en α de leur chaîne alcoyle dans un double but.

D'une part il nous a paru intéressant de voir dans quelle mesure le mécanisme de la décomposition pouvait être affecté par la plus grande mobilité de l'hydrogène porté par le carbone α .

D'autre part, nous avons recherché une application en synthèse de cette décomposition qui conduit dans le cas présent à des α -céto esters ou des α -aldéhydo esters.

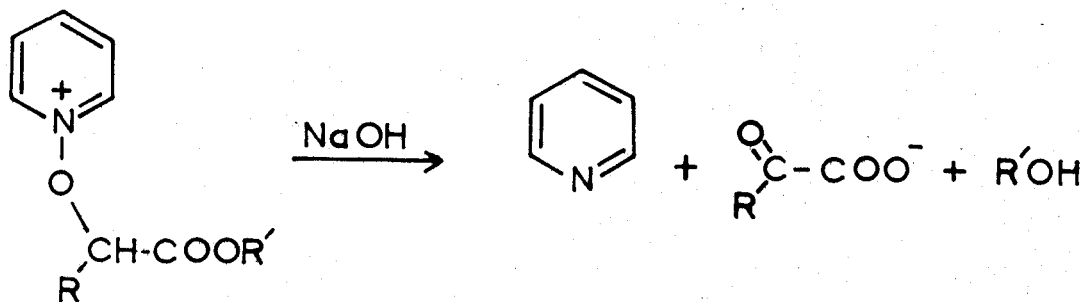


1) Aspect quantitatif.

Les décompositions ont été étudiées dans deux milieux différents :

a) dans la soude normale.

La décomposition de 22 dans une solution de soude permet d'obtenir de la pyridine avec un rendement de 92% (isolée sous forme de picrate).



18 : R = H ; R' = tBu

19 : R = H ; R' = CH₂C₆H₅

22 : R = -C₆H₅ ; R' = CH₃

Le phényl glyoxylate de méthyle qui se forme est totalement hydrolysé en acide phénylglyoxylique comme le montrent le point de fusion ainsi que la chromatographie en couche mince de la dinitro-2,4 phénylhydrazone (DNPH) isolée à partir du milieu réactionnel.

18 conduit à un rendement de 97% en pyridine. Le glyoxylate de tertio-butyle est hydrolysé et la DNPH isolée est celle de l'acide glyoxylique.

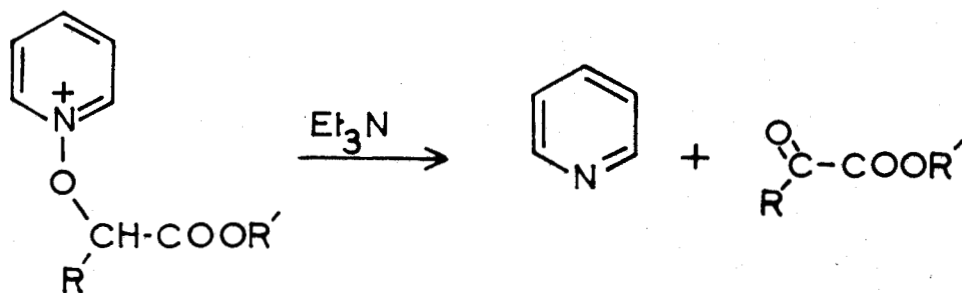
19 fournit, lui, 95% de pyridine et, comme dans les cas précédents, la DNPH obtenue est celle de l'acide.

Afin de limiter ces phénomènes d'hydrolyse des fonctions esters, nous avons essayé sans succès d'utiliser des solutions plus diluées de soude. A chaque fois, l'hydrolyse de la fonction ester était totale. On doit s'attendre, en effet, à ce que l'attaque nucléophile de la fonction ester soit grandement facilitée par l'effet attracteur du carbonyle en α (56 J 3065).

b) par la triéthylamine en milieu méthanolique.

De façon à limiter l'hydrolyse de la fonction ester, nous avons réalisé la décomposition des sels 18, 19 et 22 en milieu méthanolique par action de la triéthylamine.

La réaction est rapide. Après 1/2 heure de contact, à température ambiante, 22 fournit un rendement en pyridine de 95%, déterminé par chromatographie en phase gazeuse (CPG). Le phénylglyoxylate de méthyle formé avec un rendement de 95% est isolé sous forme d'une DNPH dont la pureté est contrôlée par CCM.



18 après un traitement identique conduit à un rendement de 97,5% en pyridine (déterminé par CPG) et de 97% en glyoxylate de t.butyle (isolé sous forme de DNPH).

19 conduit dans les mêmes conditions à un rendement de 97,5% en pyridine (déterminé par CPG) et de 89% en glyoxylate de benzyle (isolé sous forme de DNPH).

2) Mécanisme.

a) la réaction ne se fait pas par l'intermédiaire d'un ylure.

Afin de mettre en évidence l'intervention éventuelle d'un tel ylure, dans un premier temps, nous avons étudié la deutériation des positions -2 et -6 de la pyridine formée par décomposition de 18 dans NaOD 2,5N.

On pouvait en effet espérer que la deutériation des positions -2 et -6 du sel 18 était nettement supérieure à sa vitesse de décomposition (comme cela avait été le cas pour le bromure de benzyloxy-1 t.butyl-4 pyridinium étudié par Marmer et Swern.

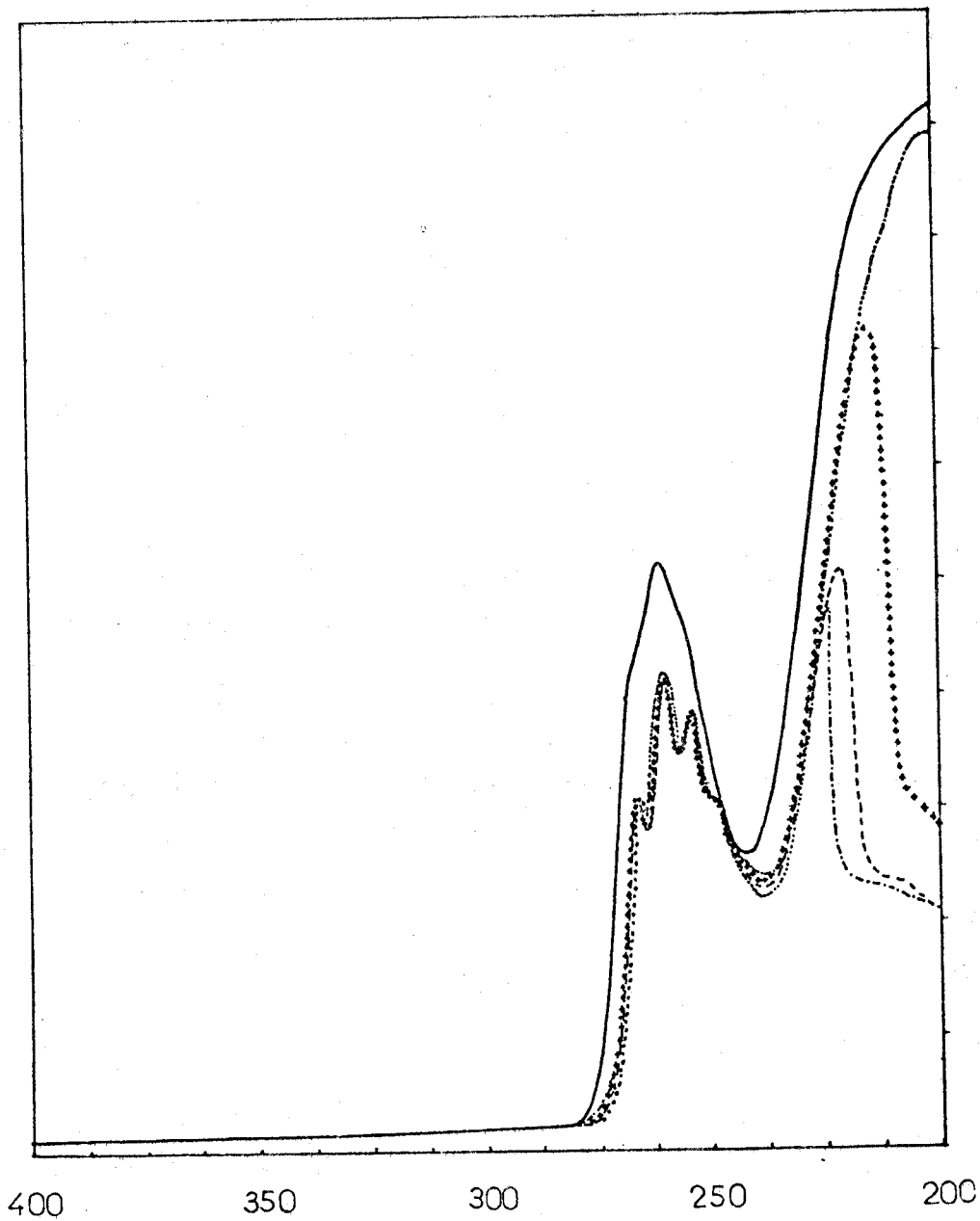
En réalité, que la réaction soit effectuée dans NaOD ou dans $\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{D}_2\text{O}$ la pyridine formée présente des pourcentages de deutériation en -2 ou -6 extrêmement variables ; ceci traduirait une décomposition du sel 18 particulièrement rapide de telle sorte qu'elle interviendrait sur un ion dont la deutériation ne serait pas totale.

Nous avons donc été amenés à préparer un sel deutérié à partir d'un N-oxyde de pyridine dont les positions -2 et -6 avaient été préalablement deutériées à 97%.

Nous avons ainsi obtenu le composé (18 -2,6 D_2) dont les positions -2 et -6 étaient deutériées à 97%.

En solution dans NaOD, 2,5M, le sel (18 -2,6 D_2) se décompose en donnant une pyridine dont les positions -2 et -6 restent deutériées à 97%. Etant donné que, dans des conditions identiques, la pyridine ne subit pas de deutériation mesurable, nous pouvons conclure que le sel 18 se décompose dans la soude sans qu'il n'y ait intervention d'une forme ylure.

La décomposition par Na_2CO_3 2,5M du sel (18 -2,6 D_2) libère de la pyridine dont les positions -2 et -6 sont également deutériées à 97%. Dans ce cas également, il n'y a donc pas intervention d'une forme ylure lors de la décomposition.



18

dans H_2O

—

dans NaOH 1 N

- - - - -

dans NaOH 0,1 N

- - - - -

de 1 à 5 mn après

dans NaOH 0,01 N

- - - - -

dans NaOH 0,001 N

.....



Schéma I

Pour expliquer la différence constatée avec les résultats de Manning et Schaeffer (75 T 213) on peut remarquer que ces auteurs avaient observé l'intervention de l'ylure lors de l'arrachement sur la chaîne alcoyle d'un hydrogène activé par la présence d'un substituant benzénique ; cet hydrogène est beaucoup moins acide que dans le cas de 18 où il est activé par une fonction ester. Dans notre cas l'acidité accrue de l'hydrogène porté par le carbone α rend son arrachement direct par la base très rapide ; la décomposition s'effectue alors à une vitesse comparable ou supérieure à celle de la formation de l'ylure.

b) Ouverture de cycle.

De façon classique les sels de N-alcoypyridinium sont décomposés par la soude avec apparition dans le milieu d'une coloration brune et formation de petites particules solides (ces deux phénomènes sont en relation avec l'ouverture de l'hétérocycle qui conduit à des composés polyéniques susceptibles de se polymériser).

Lors de notre étude de la décomposition en milieu basique des sels 18, 19 et 22 nous avons constaté qu'après décomposition, le milieu réactionnel ne présentait pas les caractéristiques précédentes liées à l'ouverture de cycle.

Ceci a été confirmé par une étude en spectroscopie UV qui montre que, quelle que soit la concentration de la soude utilisée, après 5 mn de contact, l'absorption correspondant à 18 a fait place au spectre caractéristique de la pyridine. (schéma I) En aucun cas, même pour des concentrations élevées de soude, il n'apparaît d'absorption à 342 nm caractéristique du système polyénique bifonctionnel résultant de l'ouverture.

On peut en conclure que les dérivés étudiés ne subissent pas la réaction d'ouverture de cycle par les ions OH^- .

Ceci peut s'interpréter par le fait que, dans les sels de N-alcoypyridinium porteurs en α de leur chaîne alcoyle d'une fonction ester et d'un atome d'hydrogène, ce dernier est beaucoup plus acide que dans l'ion méthoxy-1 pyridinium ; il en résulte une décomposition en pyridine et dérivé carbonyle considérablement plus rapide que l'ouverture de cycle, laquelle ne s'observe plus.

III) Utilisation en synthèse.

L'utilisation en synthèse de nos dérivés est favorisée par la rapidité de la réaction que nous avons mis en évidence au paragraphe précédent. Nous avons envisagé les deux possibilités d'utilisation :

a) Préparation de dérivés carbonylés.

Lors des études préliminaires, les rendements en dérivés carbonylés avaient été déterminés à partir de leur DNPH.

Afin de confirmer l'efficacité de notre méthode d'un point de vue préparatif, nous avons réalisé la préparation et l'isolement du phénylglyoxylate de méthyle selon plusieurs modes opératoires :

- . l' α -bromophénylacétate de méthyle est chauffé 2 heures à reflux dans du CH_2Cl_2 en présence d'une quantité équimoléculaire de N-oxyde de pyridine. Après lavage à l'acide chlorhydrique dilué, la phase organique est distillée sous vide et permet d'obtenir du phénylglyoxylate de méthyle avec un rendement de 48%.
- . Si la réaction de l' α -bromophénylacétate de méthyle est réalisée en présence de 1,5 équivalents de N-oxyde de pyridine, le rendement en phénylglyoxylate de méthyle distillé est porté à 65%.
- . Enfin, la réaction peut être réalisée à froid dans l'acétonitrile en présence de nitrate d'argent. Après 2 heures de contact, le bromure d'argent formé est éliminé par filtration et on ajoute lentement au filtrat de la triéthylamine. Le rendement en phénylglyoxylate de méthyle distillé atteint alors 87%.

Ainsi ce troisième procédé peut être recommandé pour effectuer la synthèse d'esters α -carbonylés dans des conditions remarquablement douces et commodes, (après lavage par une solution diluée d'acide chlorhydrique, la phase organique ne renferme que de l'ester α -carbonylé). Il semble plus avantageux que la méthode d'oxydation par le diméthylsulfoxyde qui a été appliquée par Hunsberger et Tien (59 CI 88) au bromoacétate d'éthyle, mais qui n'est pas exempte de réaction parasite. Bien que cette dernière conduise au glyoxylate d'éthyle avec des rendements de 70 à 75%, elle ne donne pas de bons résultats avec le bromoacétate de tertio-butyle (64 JO 2840).

b) Désoxygénation de N-oxydes hétérocycliques.

Cet aspect n'a pas fait l'objet d'une étude particulière. Il convient cependant de faire remarquer que, en accord avec l'absence d'ouverture de cycle, les rendements en pyridine se sont avérés particulièrement élevés. De plus, les esters formés étant très rapidement hydrolysés par la soude, en fin de décomposition, la phase organique ne contient que l'hétérocycle désoxygéné.

IV) Conclusion.

Les réactions de décomposition en dérivé carbonylé et hétérocycle désoxygéné des sels à fonction ester sont dominées par l'acidité importante du proton α .

Cette acidité qui ne permet pas l'intervention intramoléculaire d'un ylure au cours de la réaction évite l'ouverture du cycle pyridinique.

Nous avons également montré que cette réaction, rapide et totale pouvait constituer un outil en synthèse.

2) ÉTUDE DE LA RÉACTIVITÉ VIS-À-VIS DES IONS CYANURE - MODE C

I) GENERALITES

L'action des ions cyanures sur les dérivés des N-oxydes hétérocycliques peut s'effectuer selon deux types de réaction :

A) La réaction de type Reissert.

Elle se fait généralement par action, sur un N-oxyde hétérocyclique, du cyanure de potassium en présence d'un chlorure d'acide (55 CR 511). Elle met en jeu le mécanisme représenté au schéma I :

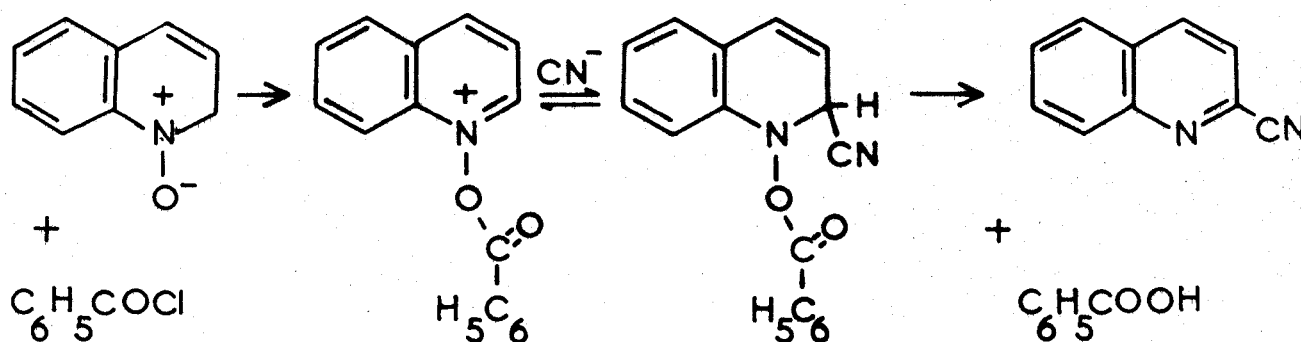


Schéma I

Cette réaction, bien que très générale, ne s'applique pas dans le cas des N-oxydes de pyridines (sauf pour les N-oxydes dérivés de la chloro-4 pyridine (59 JA 4004) et des trifluorométhyl-pyridines (69 CT 510).

B) Réaction des sels de N-alcoypyridinium.

Les sels de N-alcoypyridinium réagissent avec les ions cyanure et conduisent à des pyridines substituées en -2 ou en -4 par un groupement nitrile. Cette réaction a été décrite simultanément par Feely et Beawers (59 JA 4004), et Okamoto et Tani (59 CT 925 et 59 CT 930).

De façon classique, elle se fait à température ambiante par action d'un cyanure sur un sel d'alcoypyridinium durant 15 à 60 mn. Les solvants utilisés sont en général des solvants polaires et protiques (eau, alcools).

a) le déroulement de la réaction.

Il a été étudié par spectrométrie UV dans le cas du méthosulfate de Méthoxy-1 éthoxycarbonyl-3 pyridinium (59 CT 930). L'apparition au cours de la réaction de bandes d'absorption à 382 nm a été attribuée à la formation d'intermédiaires réactionnels possédant une structure de dihydropyridine tels que (55) et (56) (schéma II).

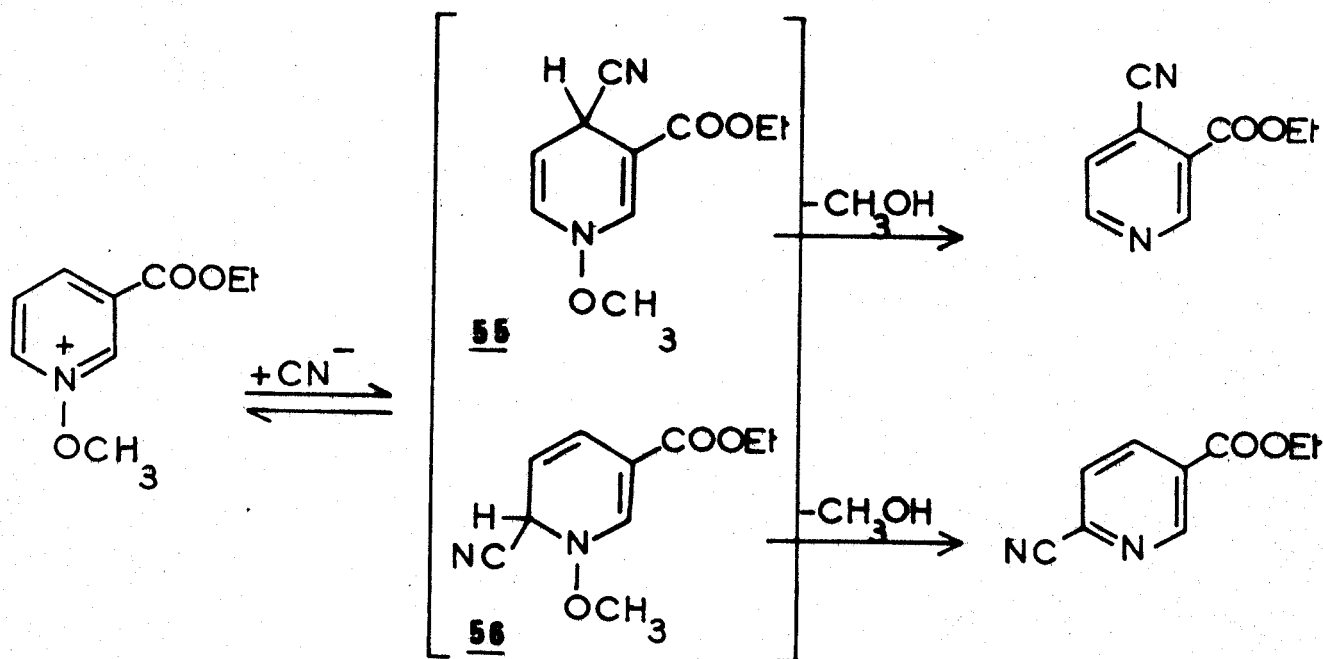


Schéma II

L'élimination de l'alcool est l'étape lente au cours de cette réaction. On constate ici que l'ion cyanure joue deux rôles différents :

1) nucléophile : il réagit en effet sur l'hétérocycle au niveau des atomes de carbone -2 et -4 qui sont les positions préférentielles pour une attaque nucléophile. Cette attaque commence par une addition qui détruit l'aromaticité de l'hétérocycle. Elle ne semble donc pas favorisée. Cependant, l'ion CN^- est un réactif "mou" qui réagira de préférence avec un site électrophile "mou" : or les carbones du cycle constituent des sites relativement "mous".

2) basique : la formation des intermédiaires dihydro (55) et (56) est une réaction rapide et réversible. L'arrachement du proton en -a du groupe -CN introduit, avec formation de l'hétérocycle substitué et de l'alcool, est l'étape lente et irréversible de ce mécanisme. Sa vitesse dépendra à la fois de la basicité de l'ion CN^- et de l'acidité du proton partant (acidité qui est notablement accrue par l'effet inducteur du groupe nitrile situé à proximité).

b) Quantités d'isomères -2 et -4 formés

Cette question a fait l'objet de nombreux travaux (1 RG 302)(2 RG 299) qui ont mis en évidence l'intervention de plusieurs facteurs :

- . L'encombrement du groupe alcoyle : son augmentation entraîne un accroissement de la proportion de substitution en -4.
- . La température : une élévation de température favorise la substitution en -4 au détriment de la substitution en -2.
- . La polarité du solvant : son accroissement augmente la proportion de substitution en -4.

II) REACTION DES SELS (18), (19), (21), (22), (23) et (35)

Nous n'avons pas jugé utile de vérifier l'intervention des différents paramètres cités précédemment. Nous avons simplement cherché à connaître l'influence que pouvaient avoir les différents groupes alcoyle sur le déroulement de la réaction.

Celle-ci a été réalisée de façon classique : à 0°C par action du cyanure de potassium, en solution dans l'eau, durant 60 minutes.

Les quantités d'isomères cyano-2 ou -4 pyridine formés peuvent être évaluées après séparation.

Nous avons essayé deux des méthodes de séparation déjà décrites : distillation puis cristallisation fractionnée des picrates (59 CT 925) ou chromatographie sur colonne d'alumine (59 CT 930) ; (68 CZ 3848). Pour des raisons de simplicité de mise en oeuvre, nous avons préféré effectuer les dosages des isomères par chromatographie quantitative en phase gazeuse.

Les résultats que nous avons obtenus sont résumés dans le tableau suivant :

		cyano-2 pyridine	cyano-4 pyridine	Total
<u>18</u>	-CH ₂ -COOtBu	32%	trace	32%
<u>19</u>	-CH ₂ -COOCH ₂ C ₆ H ₅	44%	trace	44%
<u>21</u>	-C(CH ₃) ₂ COOEt	64%	7%	71%
<u>22</u>	-CH(C ₆ H ₅)-COOCH ₃	29%	0,5%	29,5%
<u>23</u>	-CH ₂ COOH	2,6%	2,4%	5%
<u>35</u>	-CH ₂ -CH ₂ -COOH	1%	0,9%	1,9%

Afin d'analyser ces résultats, il faut distinguer deux classes de produits : ceux qui possèdent une fonction ester et ceux qui possèdent une fonction acide libre.

A) Les dérivés à fonction ester 18, 19, 21 et 22

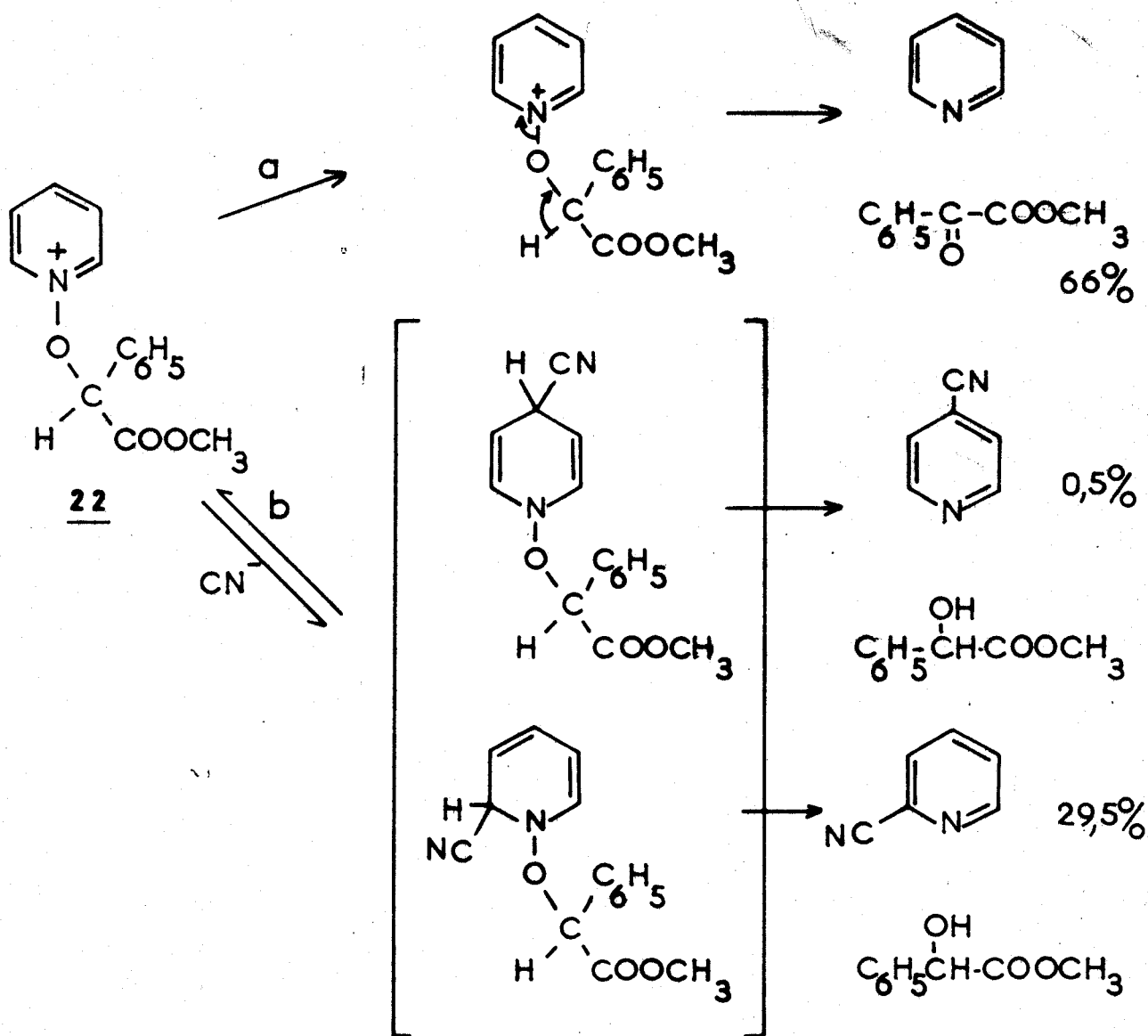
Ils réagissent aisément avec les ions cyanure et conduisent à :

a) des rendements moyens en cyanopyridines (de 29,5 à 71%)

Il est significatif de constater que le rendement global le plus élevé est obtenu dans le cas du dérivé (21) alors que le rendement global le plus faible est obtenu dans le cas du dérivé (22).

En effet, (21) ne possède pas d'hydrogène disponible sur l'atome de carbone fixé à l'oxygène. Il ne peut donc pas donner lieu, en milieu basique à la réaction classique de formation d'un dérivé carbonylé d'où la quantité importante de cyanopyridines formées.

Le dérivé (22) présente une réactivité totalement différente :



il possède en effet un hydrogène disponible sur le carbone lié à l'oxygène. De plus, cet hydrogène est rendu considérablement plus acide par la présence du noyau benzénique.

Il se produit donc, dans ces conditions, une compétition entre deux chemins réactionnels qui se traduisent soit par l'arrachement du proton sur la chaîne alcoyle (voie a), soit par l'arrachement du proton sur un intermédiaire dihydro (voie b).

Nous avons confirmé ceci en effectuant parallèlement le dosage du phényl-glyoxylate de méthyle formé selon la voie a et constaté qu'il se forme avec un rendement de 66% lors de l'attaque des ions cyanure sur le dérivé (**22**).

b) les pourcentages de cyano-2 ou -4 pyridines formées.

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

En effet, les dérivés 18 et 19 ne fournissent que des traces de cyano-4 pyridine ; bien que le sel 18 possède un encombrement stérique important au niveau de la fonction ester, cette dernière est trop éloignée du site réactionnel pour exercer une influence.

La cyano-4 pyridine ne commence à apparaître de façon appréciable (2% du mélange environ) que lors de la décomposition du dérivé 22 où l'encombrement stérique a cette fois été augmenté au voisinage immédiat de l'oxygène porté par l'hétérocycle. Enfin, on trouve une quantité plus importante de cyano-4 pyridine (environ 10% du mélange) lors de la décomposition du dérivé 21 où l'encombrement stérique sur le carbone lié à l'oxygène est devenu très important.

Même en tenant compte de la basse température à laquelle ces réactions ont été étudiées (basse température qui favorise la réaction en -2), le pourcentage de cyano-4 pyridine paraît très faible. A titre de comparaison, dans des conditions très voisines, l'iodure de méthoxy-1 pyridinium conduit à des rendements de 74,7% en cyano-2 pyridine et de 4,5% en cyano-4 pyridine (59 CT 930).

La moindre réactivité relative de la position -4 de nos dérivés peut être attribuée en partie à la présence de la fonction ester dans la chaîne alcoyle. Cette fonction ester, par son effet inductif attracteur va contribuer à augmenter la réactivité des positions -2 et -6. Cet effet ne se rencontrait pas dans les cas précédemment étudiés où les chaînes alcoyles ne possédaient pas de groupement fonctionnel.

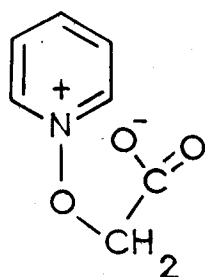
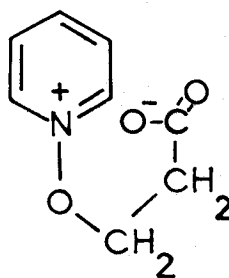
B) Les dérivés à fonction acide 23 et 35

Ils réagissent lentement sur les ions cyanure.

a) les rendements globaux sont faibles (2 et 5%).

Ceci peut s'expliquer par deux phénomènes complémentaires :

- Pour des raisons de stabilité des produits de départ, les réactions n'ont pas été réalisées en milieu tamponné. La fonction acide des dérivés 23 et 35 intervient en diminuant le pH du milieu. Or, le pH optimum pour cette réaction est de 12 et le rendement s'annule dès que le pH atteint une valeur de 8 (59 CT 930). 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 dans le cas des sels à fonction ester.
- L'action des ions CN^- n'a pas lieu directement sur l'ion associé au nitrate mais probablement sur une bétaine de type (57) ou (58) formée dans le milieu.

5758

La réactivité générale de cette structure vis-à-vis des ions cyanure se trouve diminuée par diminution de la charge globale et par diminution de l'effet inducteur de la chaîne alcoyle.

b) les pourcentages de cyano-2 et -4 pyridines formées montrent cette fois la formation d'une quantité relative importante de cyano-4 pyridine. Compte tenu de la température et du faible encombrement relatif de la chaîne alcoyle, ce pourcentage peut paraître anormal.

En réalité, il s'explique également par la présence de la forme bétaine. En effet, on voit que, si l'on donne à la chaîne alcoyle une forme "repliée" sur l'hétérocycle (conformation très probable puisqu'elle permet de rapprocher au maximum les deux charges de la bétaine), la probabilité d'une attaque des ions CN^- au niveau des positions -2 et -6 est alors diminuée.

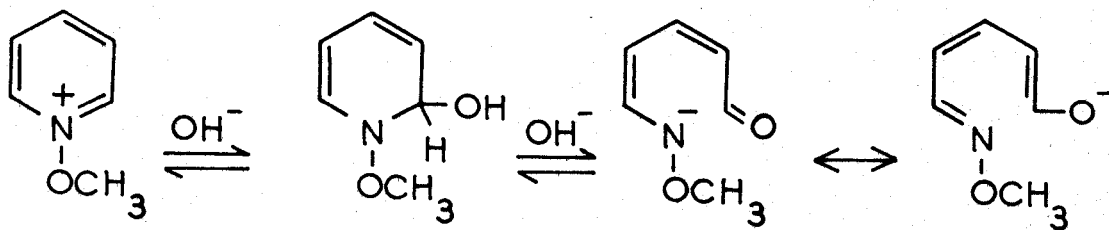
III) CONCLUSION

Au cours de cette étude, nous avons pu mettre en évidence l'intervention de plusieurs facteurs :

- l'acidité des hydrogènes portés par le carbone -a étant plus importante dans le cas des sels à fonction ester que dans le cas de l'ion N-méthoxypyridinium, le rendement en cyanopyridines se trouve diminué du fait de la concurrence d'une réaction de type A. Seul le dérivé 21 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 alcoxyle)
- l'effet inducteur de la fonction ester favorise les réactions en -2 et -6 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 des positions -2 et -6 de sorte que la position -4 devient le site le plus réactif.

3) ÉTUDE CINÉTIQUE DE L'OUVERTURE DE CYCLE PAR LES IONS OH^- - MODE D

La première réaction de ce type a été mise en évidence par Katritzky et Eisenthal (65 T 2205) dans le cas du perchlorate de méthoxy-1 pyridinium. Le produit formé lors de l'ouverture avait été caractérisé par sa forte absorption dans l'ultra violet (qui se traduit par l'apparition d'un pic à 343 nm dans le spectre de la solution alcaline). Son isolement s'était avéré impossible et seul le dianil de l'aldéhyde glutaconique avait pu être obtenu. Le point le plus important de ce travail avait consisté en une étude cinétique de la réaction d'ouverture. Cette étude avait permis de mettre en évidence un ordre de 1,9 par rapport aux ions OH^- . Les auteurs avaient alors proposé le mécanisme suivant :

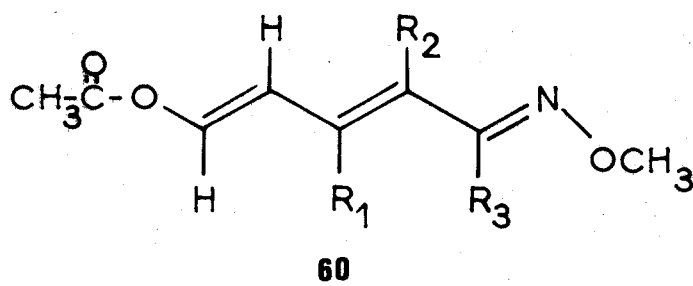


L'étude de cette réaction dans le cas du perchlorate de méthoxy-1 pyridinium avait été rendue complexe par l'existence d'une réaction irréversible se déroulant parallèlement à l'ouverture du cycle et conduisant à la pyridine et au formaldéhyde.

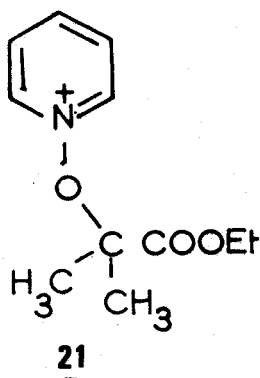
Pour cette raison, Katritzky et Lunt (69 T 4291) avaient repris l'étude des phénomènes d'ouverture de cycle sur un composé ne pouvant plus donner lieu à cette réaction parasite : le perchlorate de t-butoxy-1 pyridinium.

En effet, l'absence d'atome d'hydrogène sur le carbone fixé à l'oxygène interdit la décomposition classique en pyridine et dérivé carbonylé. Par contre, le groupement t-butoxy engendre facilement des réactions de type SN_1 du fait de la stabilité du carbocation qu'il forme. Ainsi, le perchlorate de t-butoxypyridinium en milieu aqueux subissait une réaction de type SN_1 conduisant au N-oxyde et à l'alcool t-butyle. L'étude cinétique permettait cependant de confirmer le résultat précédent puisqu'elle conduisait à un ordre de 2,3 pour l'ion OH^- .

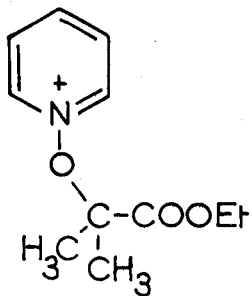
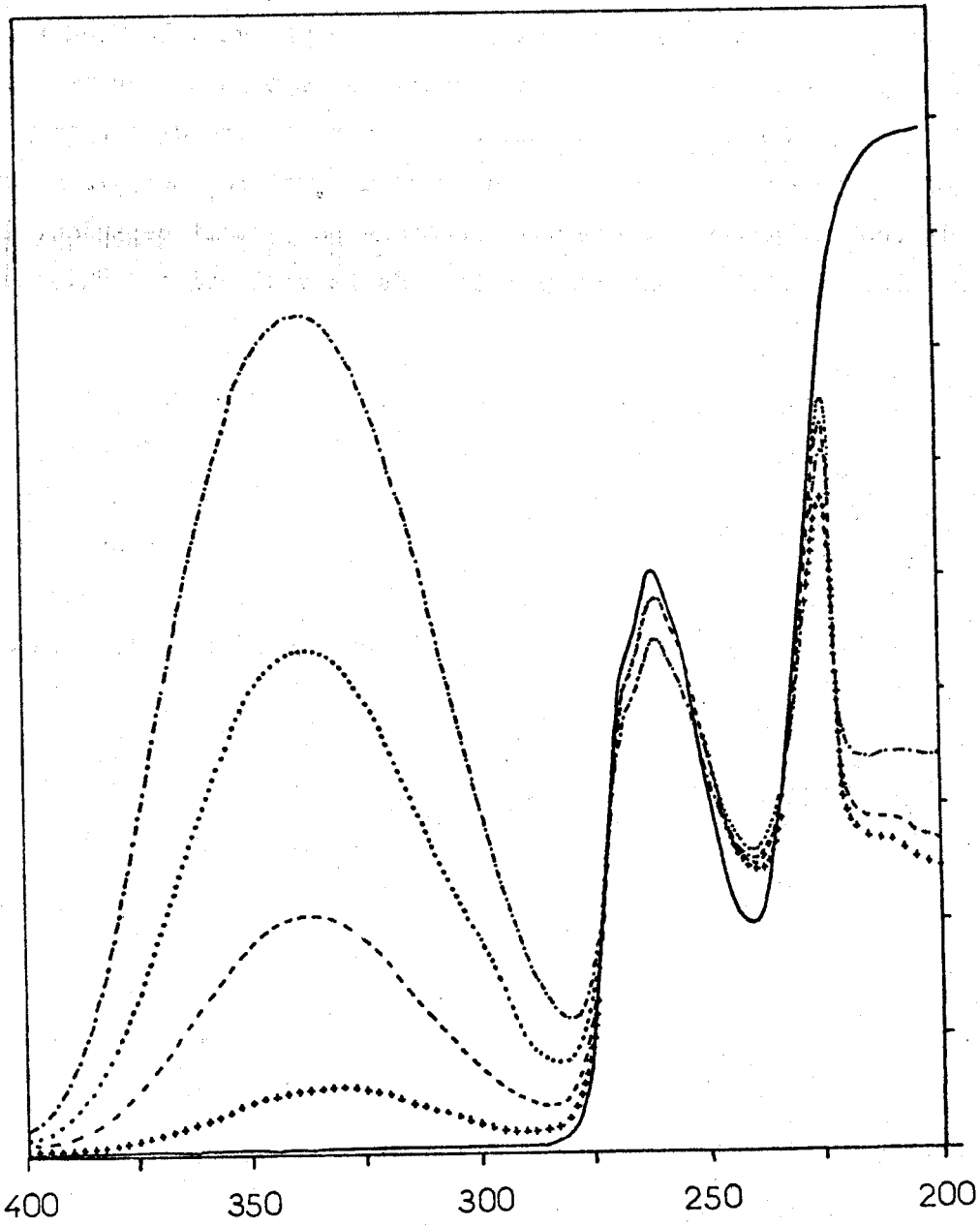
Parallèlement à ces études cinétiques, des auteurs allemands, Schnekenburger et Heber (74 CB 3408) ont réussi à partir de sels de N-méthoxypyridinium porteurs de substituants électroattracteurs sur l'hétérocycle à isoler plusieurs produits d'ouverture sous forme d'esters acétique ou benzoïque du type 60. Ils opèrent pour cela dans une soude normale en présence d'un chlorure ou d'un anhydride d'acide qui va se combiner au dérivé glutaconique formé.



Le composé 21 que nous avons isolé possédait une structure laissant entrevoir une stabilité notable de l'ensemble fixé sur l'oxygène.



En effet, la réaction classique qui forme un dérivé carbonylé et une pyridine ne peut avoir lieu puisque, comme dans le cas du perchlorate de t-butoxypyridinium, il n'y a pas d'hydrogène sur le carbone lié à l'oxygène.



BUS
LILLE

H₂O

NaOH 0,5N

1-5 mn

7-11 mn

41-45 mn

105 109 mn

—————

+++++

.....

Schéma I

De plus, dans notre cas, la réaction SN_1 est beaucoup moins favorisée à cause de l'effet attracteur de la fonction ester. Cette fonction ester était toutefois le point faible de la molécule du fait d'une hydrolyse possible ; cependant, le groupement éthyle, relativement encombrant laissait espérer une saponification lente.

Enfin, l'effet attracteur du groupement fixé sur l'oxygène devait avoir un effet favorable sur la réactivité du cycle vis-à-vis des ions OH^- contrairement au groupement t-butoxy qui diminuait cette réactivité. La vitesse de réaction au niveau du cycle devait s'en trouver augmentée donc les réactions secondaires voir leur importance diminuée.

Compte tenu de ces éléments, nous avons pensé que 21 devait nous permettre une étude plus facile de la cinétique d'ouverture du cycle.

On utilise pour cela l'absorption à 342 nm qui se développe rapidement dans le spectre UV de 21 lorsque celui-ci est mis en présence de soude. L'évolution du spectre au cours du temps est représentée par le schéma I.

Pour effectuer cette étude cinétique, nous avons choisi, comme l'avaient fait Katritzky, Eisenthal et Lunt, la méthode des vitesses à l'origine (ou tangentes à l'origine).

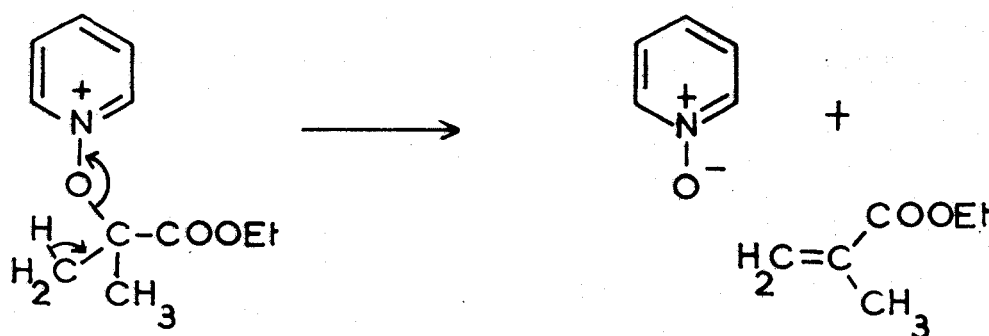
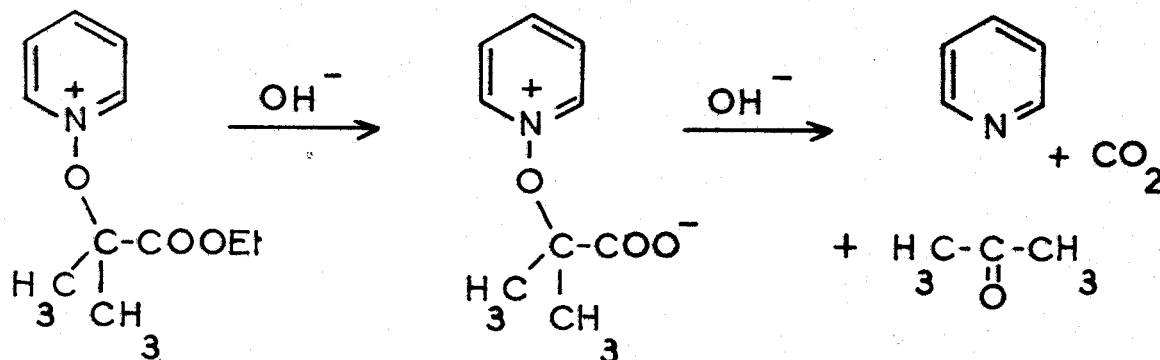
Cette méthode est la seule applicable au cas présent, en effet :

. Les produits formés sont instables (leur isolement en solution n'a été réalisé qu'à l'état de dérivés) et ils présentent dès leur formation une tendance très nette à se polymériser.

C'est ainsi, qu'au cours des études préliminaires, nous avons constaté que l'absorbance des solutions de 21 dans la soude augmente jusqu'à une valeur où elle se stabilise pendant un temps relativement long puis décroît progressivement. Ce cycle s'effectue dans un laps de temps qui dépend évidemment de la concentration de la soude et qui est de l'ordre de 24 heures.

. Il existe un certain nombre de réactions parallèles possibles. Par exemple, la saponification de la fonction ester suivie de la décarboxylation oxydante de l'acide formé (schéma II). Nous avons aussi envisagé la possibilité d'une réaction de type E_2 (schéma III) conduisant au méthacrylate d'éthyle et au

N-oxyde de pyridine.



Après 24 heures de réaction dans NaOH 1 N, un dosage par chromatographie phase gaz permet de mesurer une quantité de pyridine qui correspond à un rendement de 25,8 %, par contre, le N-oxyde de pyridine n'est présent qu'à l'état de traces ($\leq 1\%$), ce qui exclut la formation de méthacrylate d'éthyle.

- . Les réactions étudiées sont réversibles comme le montre la disparition très rapide de la coloration quand on acidifie le milieu.
- . Le coefficient d'absorption molaire de la forme ouverte qui apparaît n'est pas connu.

Des mesures de densité optique ont donc été effectuées à 342 nm afin de déterminer la vitesse initiale pour plusieurs valeurs de $[\text{OH}^-]$. Les concentrations de soude sont telles que le réactif est toujours en très large excès (de l'ordre de 10^4 fois plus).

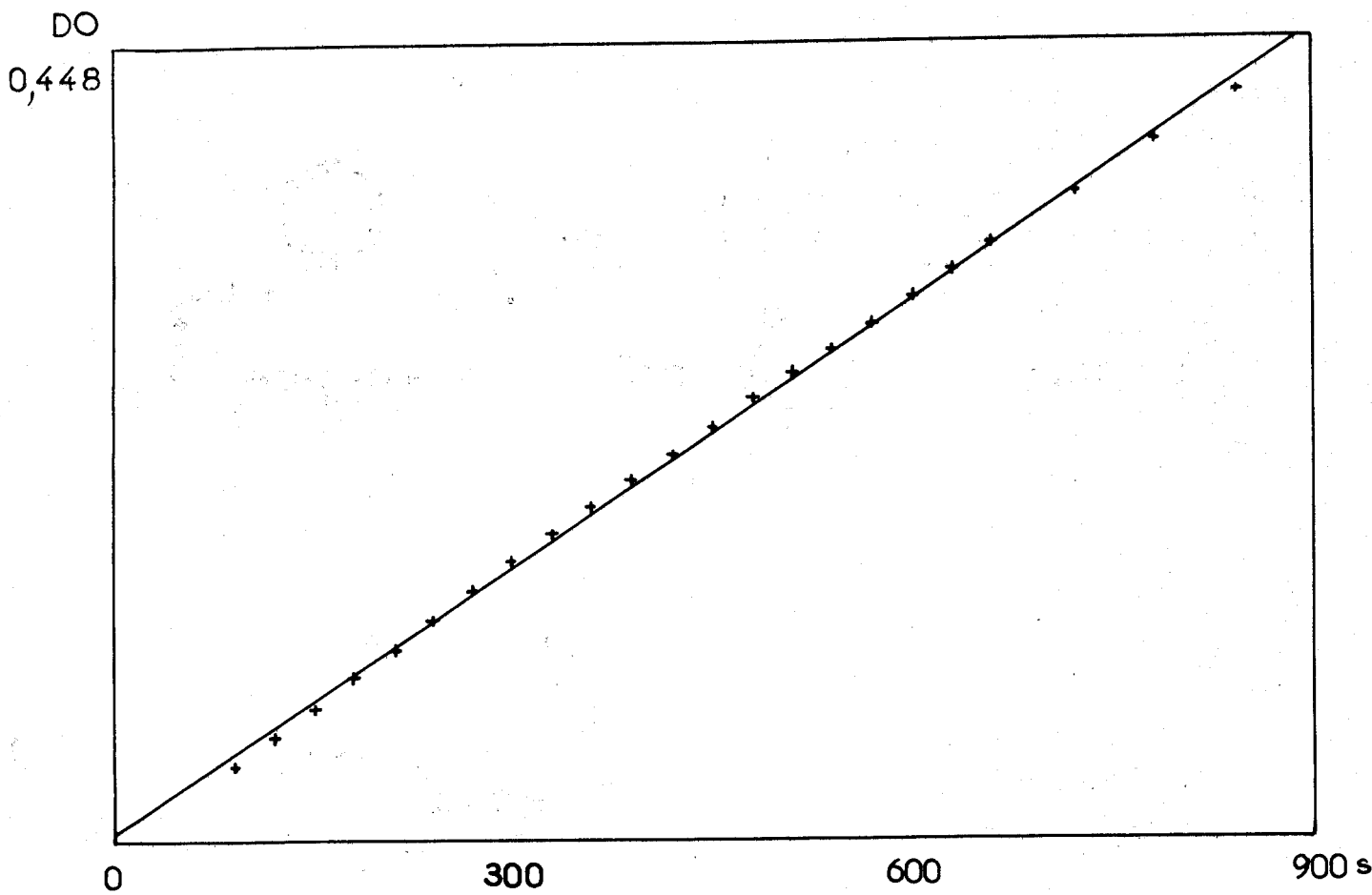


Schéma IV

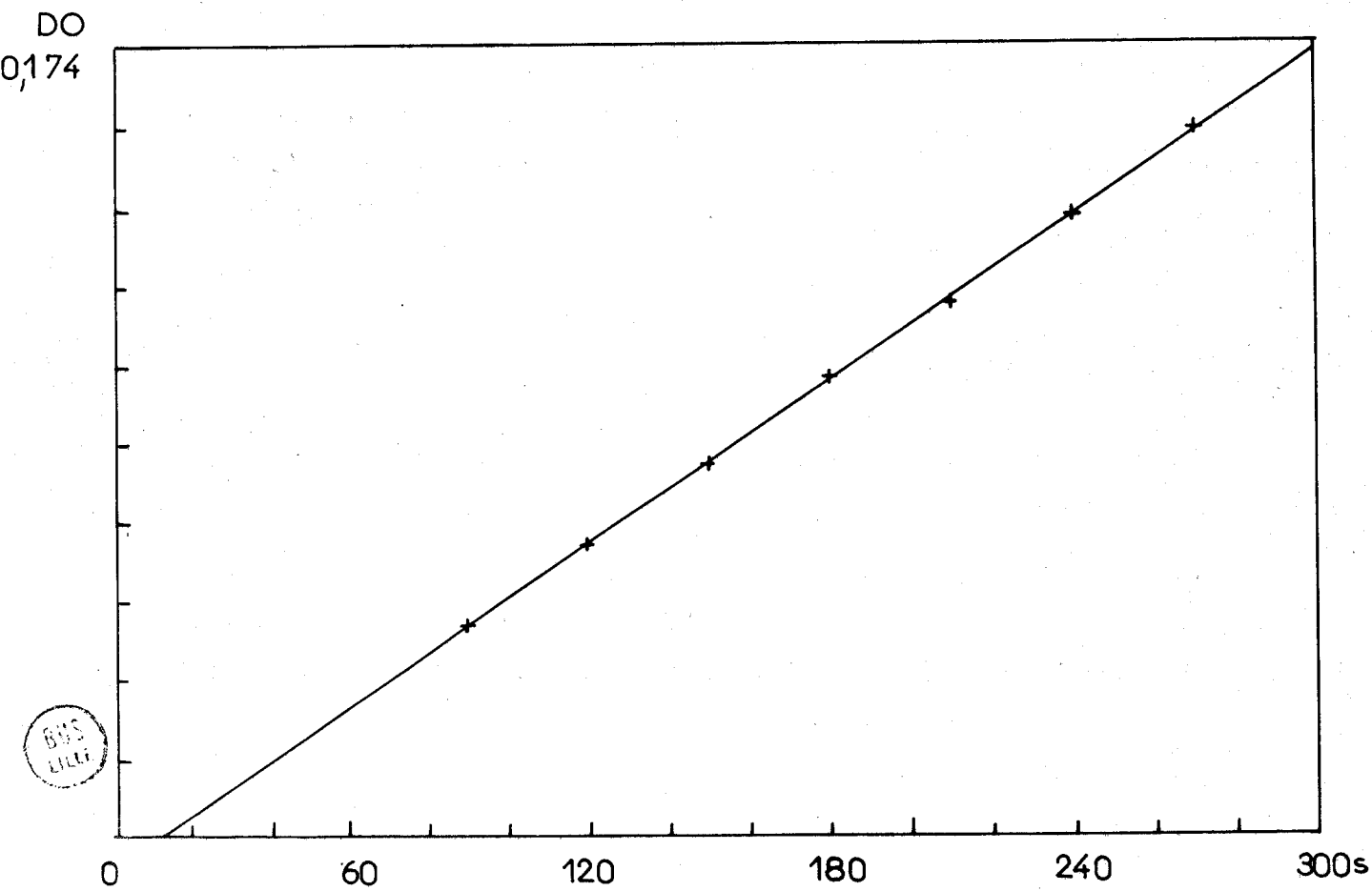
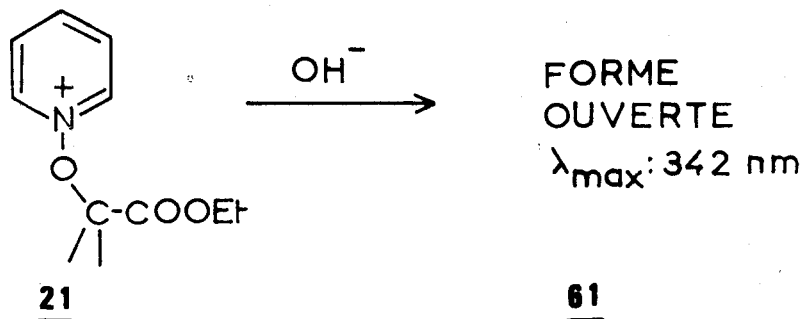


Schéma V

BNS
LILLE

Puisque l'on mesure la vitesse initiale, à l'instant $t = 0$, on peut considérer que les concentrations des réactifs sont égales aux concentrations initiales.



En théorie, la vitesse initiale, c'est-à-dire la valeur au temps zéro de $\frac{d[61]}{dt}$, [61] étant la concentration du produit d'ouverture, est donnée par la tangente à la courbe Densité Optique = $f(t)$ au temps $t = 0$. Il est évident que cette tangente ne peut être obtenue directement. On utilisera donc la première portion de la courbe, qui est sensiblement une droite en admettant que la réaction a suffisamment peu progressé pour que les concentrations initiales puissent être considérées comme inchangées.

Pour les différentes concentrations en OH^- utilisées, le moment à partir duquel la concentration en 21 commence à diminuer de façon suffisante pour affecter la vitesse est variable.

On peut le constater en se reportant aux schémas IV et V. Ces courbes ont été obtenues lors d'une décomposition par une solution de soude normale.

Le schéma IV représente les mesures de densité optique (D.O.) en fonction du temps pendant une période de 15 mn. On constate que dès la 8e minute, la courbe subit un très net infléchissement. Le schéma V par contre représente les mesures de densité optique en fonction du temps lors de la même expérience mais, ici, le laps de temps considéré a été réduit à 5 mn.

Dans ce cas, l'ensemble des points obtenus se situe sur une droite sans qu'il soit possible de déceler un infléchissement. Il devient donc possible d'évaluer pour chaque valeur de $[\text{OH}^-]$ la valeur m de $\frac{d(\text{DO})}{dt}$ à l'instant $t = 0$.

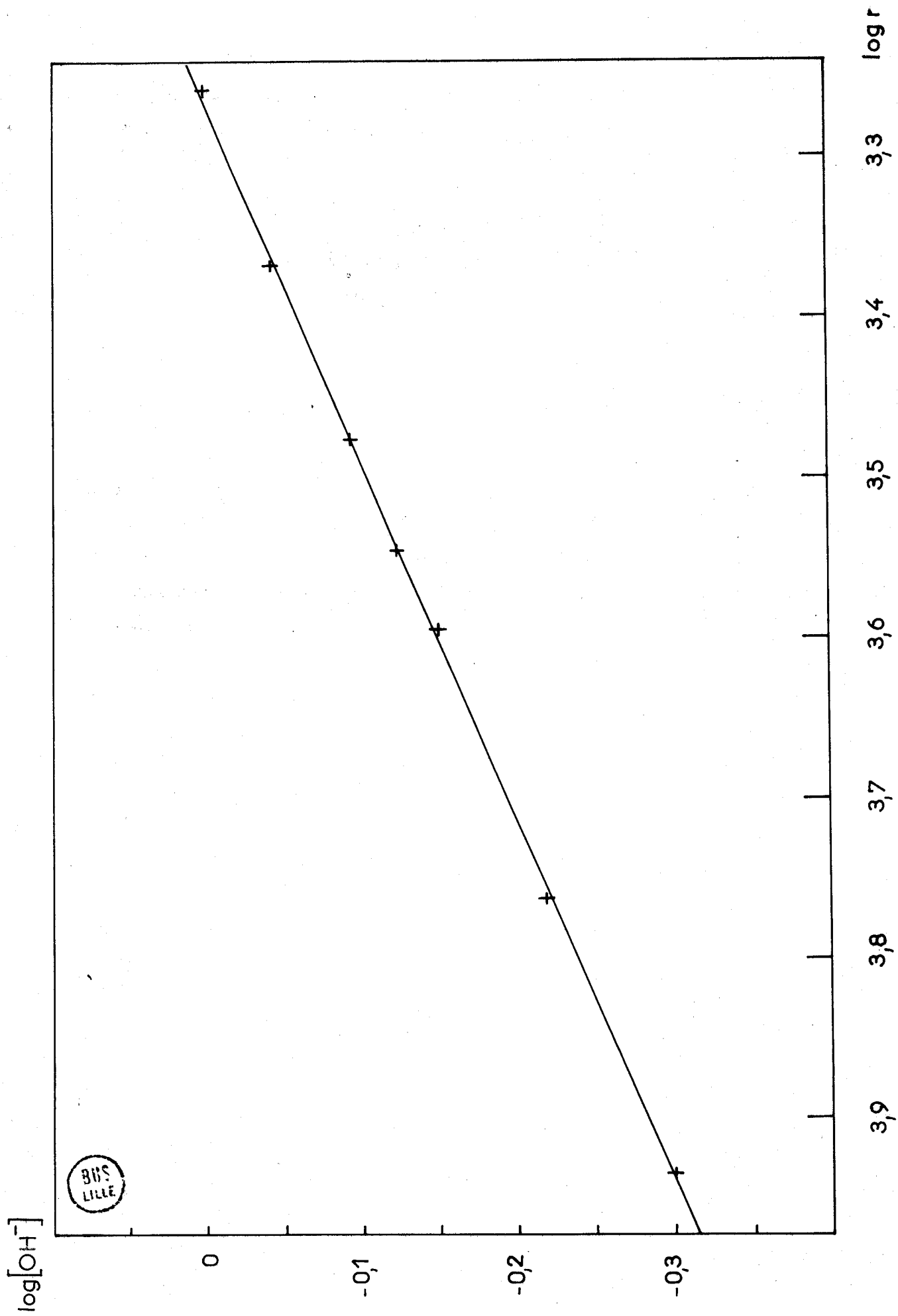


Schéma VI

Cette valeur peut être considérée, à une constante près, comme la vitesse à l'origine v_i , à condition de faire certaines réserves :

Une mesure de densité optique n'est pas, en elle-même, une mesure de concentration ; la loi de Beer-Lambert fait en effet intervenir le coefficient d'absorption molaire ϵ_1 , dont nous ne connaissons pas la valeur. De plus, il faut que l'absorption à 342 nm provienne du seul composé 61.

Si tel est le cas, puisque $v_i = \frac{d[61]}{dt}$ et $DO = \epsilon_1 [61] l$ (où ϵ_1 est le coefficient d'absorption de la forme ouverte 61 et l est la longueur de la cuve, on peut écrire : $v_i = \frac{1}{\epsilon_1 l} \times \frac{d(DO)}{dt}$ soit $v_i = \frac{m}{\epsilon_1 l}$

Par ailleurs, la vitesse initiale peut être également exprimée par l'équation :

$$v_i = k [OH^-]^n [21]$$

$$\text{soit } \log v_i = \log k + n \log [OH^-] + \log [21]$$

Les termes $\log k$ et $\log [21]$ étant indépendants de la concentration en soude, m sera la pente de la droite $\log v_i = f(\log [OH^-])$, c'est-à-dire celle de la droite $\log m = f(\log [OH^-])$ puisque $v_i = \frac{m}{\epsilon_1 l}$

Cette droite est représentée au schéma VI, son coefficient de corrélation $r = 0,9990$ peut être considéré comme satisfaisant. Elle permet de tirer 2 types de renseignements concernant :

1) l'ordre de la réaction

La pente de la droite est 2,31. Ce résultat, bien qu'il soit en accord avec la valeur obtenue par Katritzky pour l'ouverture du perchlorate de t-butoxy-1 pyridinium, nous a conduits à envisager dans notre cas un mécanisme plus complexe :

En effet, lors de l'étude du dérivé 24 qui se distingue de 21 par le fait que sa fonction acide est libre, nous avons constaté que, parallèlement à la réaction de décarboxylation oxydante, il se développe une réaction d'ouverture de cycle comme le montre la présence d'une absorption à 342 nm dans les spectres UV des solutions de 24 dans la soude.

Si on considère que la saponification de la fonction ester se produit à une vitesse qui ne peut plus être considérée comme négligeable devant celle de l'ouverture du cycle, l'absorption mesurée à 342 nm est due alors, non plus, à celle d'une seule substance mais de deux substances, l'une provenant de l'ouverture du cycle du dérivé à fonction ester alors que l'autre provient de l'ouverture du dérivé à fonction acide.

L'ensemble des réactions est représenté par le schéma VII.

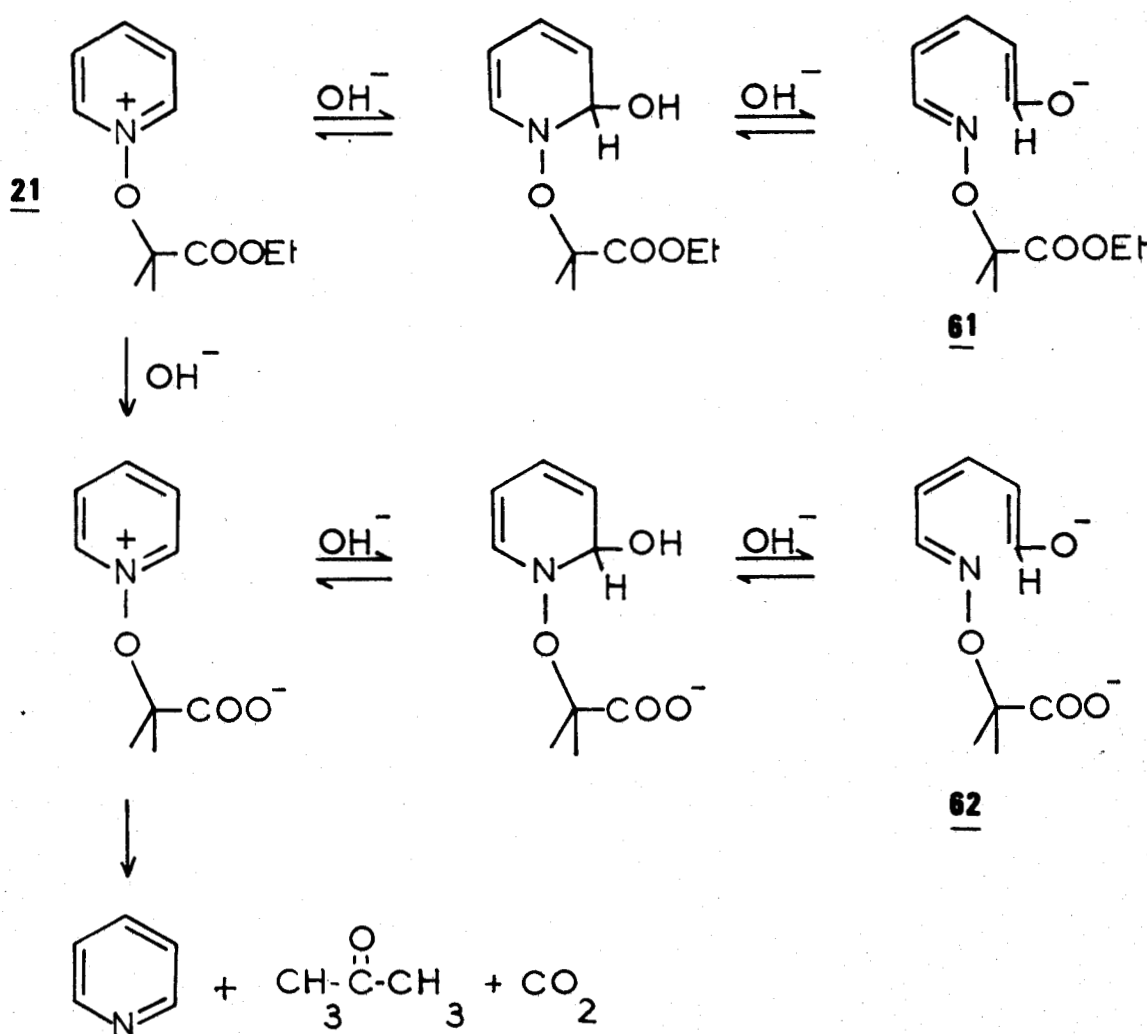


Schéma VII

Si les produits **61** et **62**, responsables de l'absorption à 342 nm obéissent à la loi de Beer-Lambert et ne réagissent pas en solution, on peut écrire que :

$$DO = (\epsilon_1 [61] + \epsilon_2 [62]) l$$

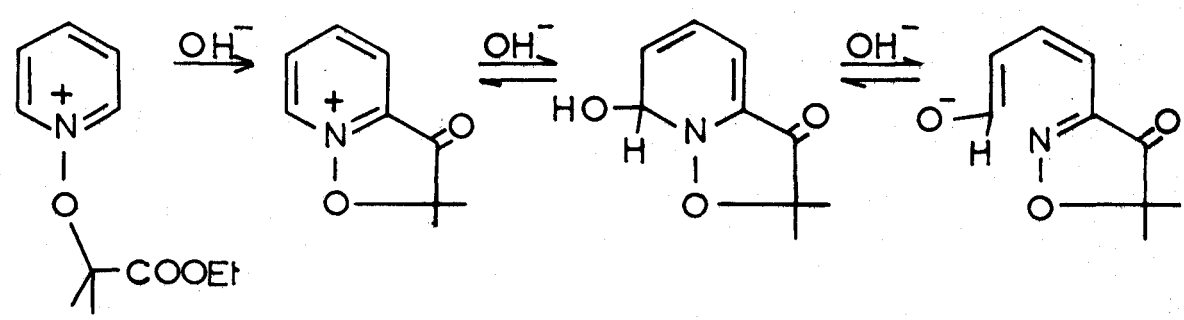
$$d'o\grave{u} \quad \frac{d[DO]}{dt} = l \epsilon_1 \frac{d[61]}{dt} + l \epsilon_2 \frac{d[62]}{dt}$$

ϵ_2 étant le coefficient d'absorption du composé 62 à fonction acide libre.

Le calcul complet serait très complexe et il nous manque plusieurs données. Cependant, on constate que $\frac{d[DO]}{dt}$ est maintenant fonction d'un terme en $[OH^-]^2$: $\frac{d[61]}{dt}$ et d'un terme en $[OH^-]^3$: $\frac{d[62]}{dt}$

Ceci permet d'expliquer que l'ordre de la réaction est compris entre 2 et 3.

Enfin, un dernier mécanisme d'ordre 3 pouvait être envisagé selon le mode de décomposition E donné par les amines :



Ce mode ne semble pas intervenir ; en effet, il donnerait une forme ouverte dont la longueur d'onde d'absorption maximum serait supérieur à 342 nm ce que l'on ne constate pas expérimentalement.

2) La constante de vitesse : k

L'expression $\log v_i = \log k + n \log [OH^-] + \log [21]$ peut encore s'écrire $\log k = \log m - \log (\epsilon_1 l) - n \log [OH^-] - \log [21]$. Elle montre que, ϵ_1 n'étant pas connu, on ne peut calculer la constante de vitesse k de l'équation cinétique. Toutefois on peut déterminer la quantité $k_{obs} = k \epsilon_1 l$ qui représente la constante de vitesse avec laquelle varie la densité optique en fonction du temps. On peut en effet la calculer au moyen de la relation :

$$\log k_{obs} = \log m - n \log [OH^-] - \log [21]$$

C'est ainsi que pour $[\text{OH}^-] = 1 \text{ mol.l}^{-1}$ on obtient une valeur de $k_{\text{obs}} = 7,60^*$. Pour d'autres concentrations en ions OH^- , les valeurs calculées sont très voisines (pour $[\text{OH}^-] = 0,5$ par exemple, on trouve 7,72 ; pour $[\text{OH}^-] = 0,6$ on trouve 7,50). La valeur moyenne calculée à partir de toutes les concentrations utilisées est 7,61 ; aussi avons nous retenu la valeur $k_{\text{obs}} = 7,6$.

Cette valeur est intéressante et mérite d'être comparée aux valeurs obtenues précédemment par Katritzky et Coll. pour la cinétique d'ouverture des perchlorates de méthoxy-1 et t-butoxy-1 pyridinium réalisée à la même température de 25° C.

La comparaison doit être faite avec prudence car pour en tirer des conclusions quant à la réactivité relative de ces différents sels, il faut admettre que les valeurs des coefficients d'extinction molaire sont, sinon identiques, tout au moins très voisins dans les différents cas. Katritzky avait obtenu une valeur de k_{obs} égale à 23 lors de la décomposition du perchlorate de méthoxy-1 pyridinium. Dans le cas du perchlorate de t-butoxy-1 pyridinium la valeur de k_{obs} s'était avérée beaucoup plus faible : $k_{\text{obs}} = 3,25$.

Cette différence s'explique par les effets stériques et électroniques tous deux défavorables du groupement t-butoxy vis-à-vis des attaques nucléophiles sur l'hétérocycle.

La valeur de 7,6 que nous avons obtenue pour k_{obs} indique que l'effet défavorable de l'encombrement stérique important a été en partie compensé par l'effet attracteur du substituant.

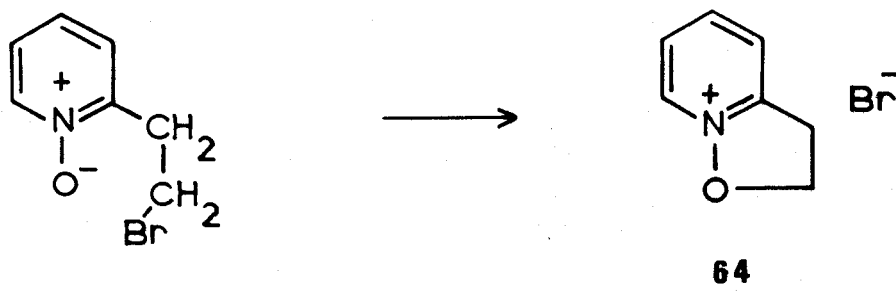
En résumé, cette étude cinétique démontre qu'une seule de nos hypothèses de départ s'est vérifiée. Nous avons bien en effet constaté la meilleure réactivité de la structure 21 (par rapport à l'ion tertibutoxypyridinium), par contre, sa stabilité vis-à-vis de l'hydrolyse de la fonction ester s'est révélée insuffisante. Il n'en reste pas moins que nous avons pu confirmer l'ordre voisin de 2 de l'ion OH^- dans les réactions d'ouverture.

*L'ordre expérimental n'étant pas un entier il devient délicat de préciser la dimension de cette constante : nous l'avons calculé en adoptant la seconde comme unité de temps et la mole par litre comme unité de concentration.

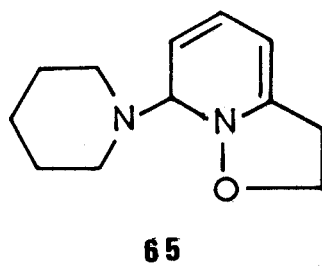
4) ÉTUDE DE L'ACTION DES AMINES - MODES D ET E

I) GENERALITES

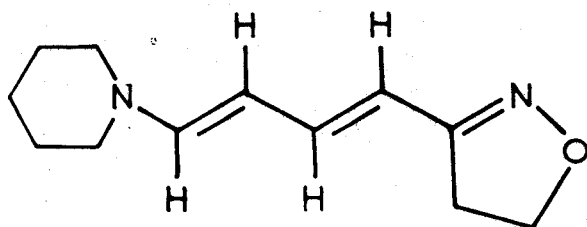
Les réactions d'ouverture de cycle des ions N-alcoypyridinium, par les amines sont d'étude relativement récente : Boekelheide et Col. (58 JA 2217) (61 JO 3802) avaient préparé des sels de N-alcoypyridinium de structure particulière, tels que 64.



L'action de la pipéridine sur l'ion isoxazolinopyridinium (64) conduisait à un dérivé cristallisé auquel avait été attribué la structure de l'adduit (65)



C'est en reprenant ces travaux que Katritzky et Lunt (67 T 2775) ont démontré que le dérivé précédent (65) possédait en réalité la structure ouverte (66) d'une ω -aminobutadiényl-3 isoxazoline-2

**66**

Ce n'est qu'en 1974 que d'autres réactions de ce type ont été mises en évidence par Schnekenburger et Col. (74 CB 3408).

Lors de l'étude des ouvertures de cycle, l'une des principales difficultés vient de la concurrence d'autres mécanismes irréversibles qui provoquent la décomposition du sel de N-alcoxypyridinium. Ces réactions mettent en jeu :

- soit le caractère basique de l'amine lors d'une réaction selon le mode A qui conduit à l'hétérocycle désoxygéné et à un dérivé carbonylé (schéma I).

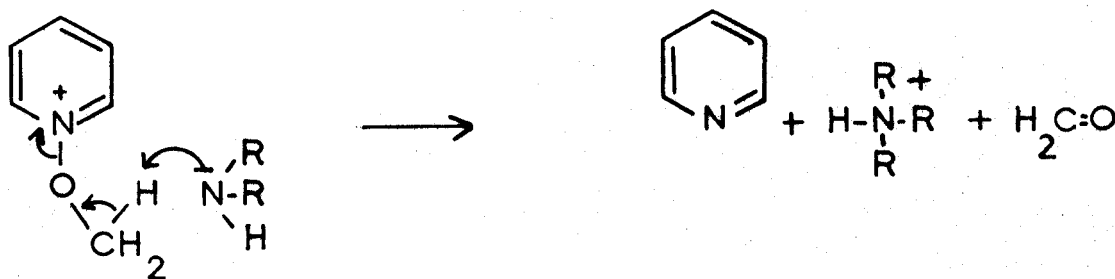


Schéma I

- soit son caractère nucléophile (61 J0 3802) selon un mécanisme de type C (schéma II).

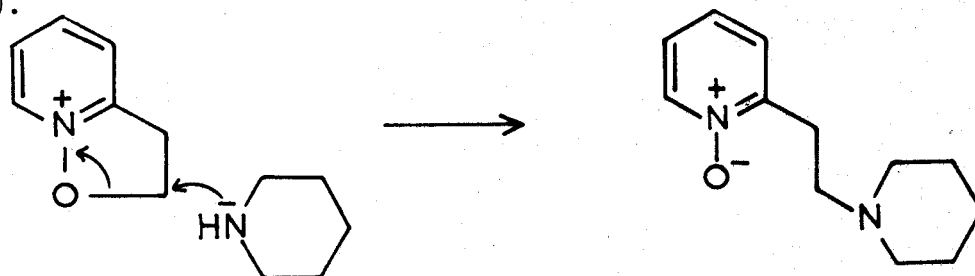
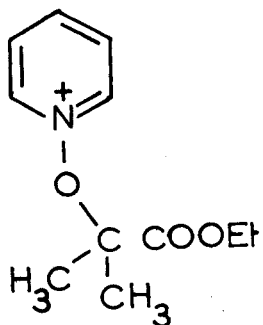


Schéma II

Schnekenburger et Col. (74 CB 3408) ont obtenu des dérivés d'ouverture à partir de sels de méthoxy-1 pyridinium diversement substitués sur l'hétérocycle. Il est à noter que ces substituants présentaient tous un caractère électroattracteur. Ceci permet en augmentant la réactivité du cycle, vis-à-vis d'une attaque nucléophile, de diminuer l'importance des réactions secondaires affectant la chaîne alcoxye.

Nous avons pensé que l'ion 21 nous permettait une approche différente du problème.



21

En effet, on pouvait s'attendre à une bonne stabilité de sa chaîne alcoxye vis-à-vis des amines puisque :

- . il n'y a plus d'hydrogène sur le carbone- α (donc pas de réaction de type A possible).
- . le carbone- α est très encombré et ne subit donc pas facilement une action de type SN_2
- . le carbocation qui se formerait lors d'une décomposition suivant un mécanisme SN_1 n'est pas favorisé.

De plus l'effet défavorable que constitue l'encombrement stérique important de la chaîne alcoxye est compensé en partie par l'effet électro-attracteur de la fonction ester qu'elle porte (nous l'avons constaté dans le cas de l'action des ions OH^- lors de l'étude cinétique).

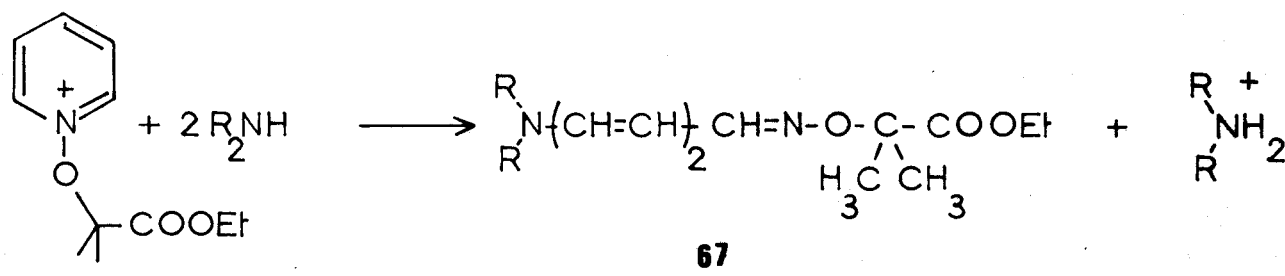
Enfin la formation éventuelle d'un ylure au niveau de l'hétérocycle (71 JA 3074) et la présence de la fonction ester laissaient entrevoir la possibilité de réactions intramoléculaires intéressantes.

C'est en fonction de ces éléments que nous avons entrepris une étude approfondie de la réactivité de 21 vis-à-vis des amines.

II) MODES DE REACTIONS OBSERVES

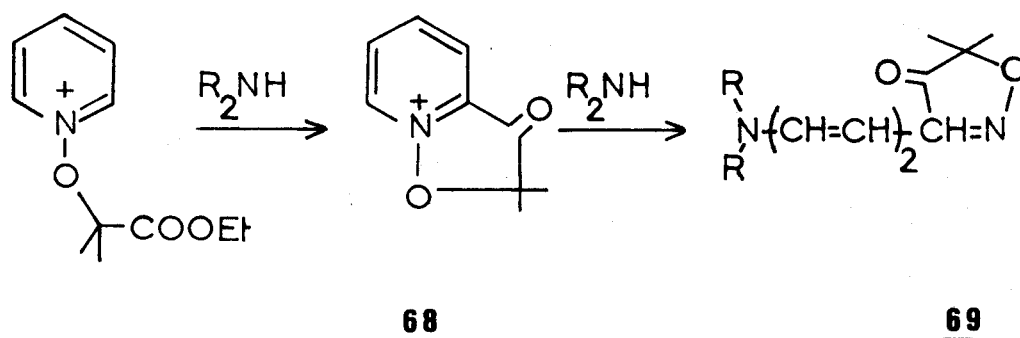
Nous avons constaté que selon la basicité de l'amine utilisée et selon le solvant dans lequel se déroule la réaction, il est possible d'observer deux mécanismes très différents :

1) L'ouverture classique selon le mode D conduisant à la forme 67



C'est la réaction qui se déroule de façon préférentielle quelle que soit la nature du solvant quand l'amine utilisée est faiblement basique et seulement en solvant aprotique quand l'amine utilisée est fortement basique.

2) L'ouverture par l'amine du cation bicyclique (68) obtenu intermédiairement par réaction intramoléculaire d'un ylure formé au cours d'une première étape.



Cette réaction, que nous désignons par le mode E, est observée lors de l'action fortement basique en milieu méthanolique.

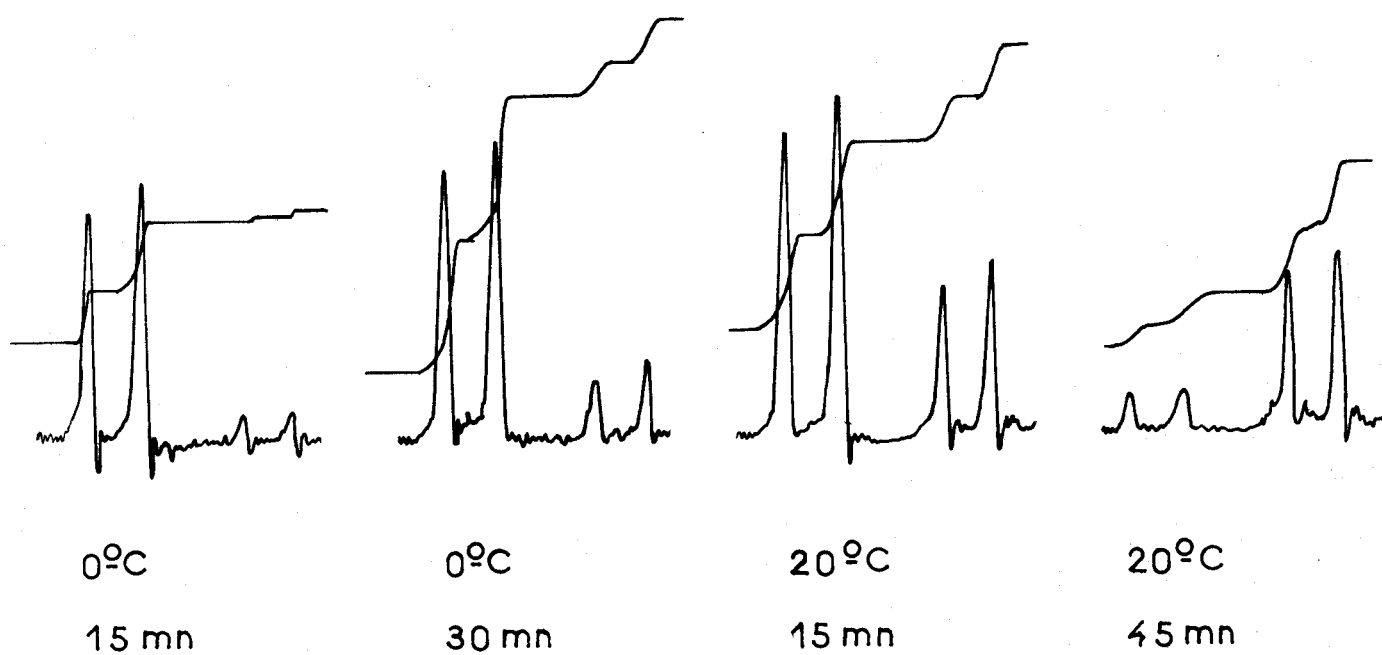


Schéma III



ACTION DE LA PYRROLIDINE SUR 21

L'addition de pyrrolidine à une solution de 21 provoque l'apparition très rapide d'une coloration rouge ou jaune intense selon le solvant. Le milieu réactionnel, débarrassé par lavage à l'eau du nitrate de pyrrolidinium donne après évaporation des extraits étherés une huile de faible stabilité dont l'étude a été effectuée par RMN et UV. Les proportions de produits formés varient selon le solvant dans lequel la réaction est réalisée.

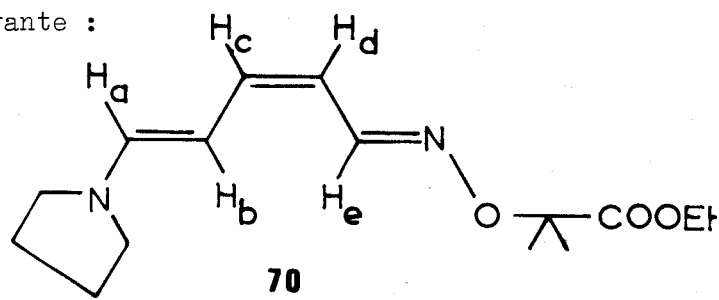
I) DANS L'ACETONITRILE.

On observe, dans ce solvant, la formation du dérivé ouvert classique. Nous avons constaté que, lorsque l'action de l'amine est réalisée à température ambiante, ou même à 0° C, mais pendant un temps assez long (1/2 h), le spectre RMN obtenu était celui d'un mélange complexe de plusieurs isomères.

L'intervention de la température et de la durée de la réaction est particulièrement évidente au niveau des signaux des formes syn et anti de l'oxime. Nous avons représenté (schéma III) plusieurs de ces signaux correspondant à différentes conditions opératoires (il convient de noter que ce type d'isomérisation n'est pas le seul à intervenir).

En choisissant correctement les conditions expérimentales (0° C et temps de contact de l'ordre de 10 mn), il est cependant possible d'éviter presque totalement l'isomérisation. (en effet, celle-ci ne se fait plus dès que le produit ouvert est séparé du milieu réactionnel et placé en solution dans CDCl_3 même pendant plusieurs heures à température ambiante).

a) le spectre RMN : il est représenté par le schéma IV et correspond à la structure 70 suivante :



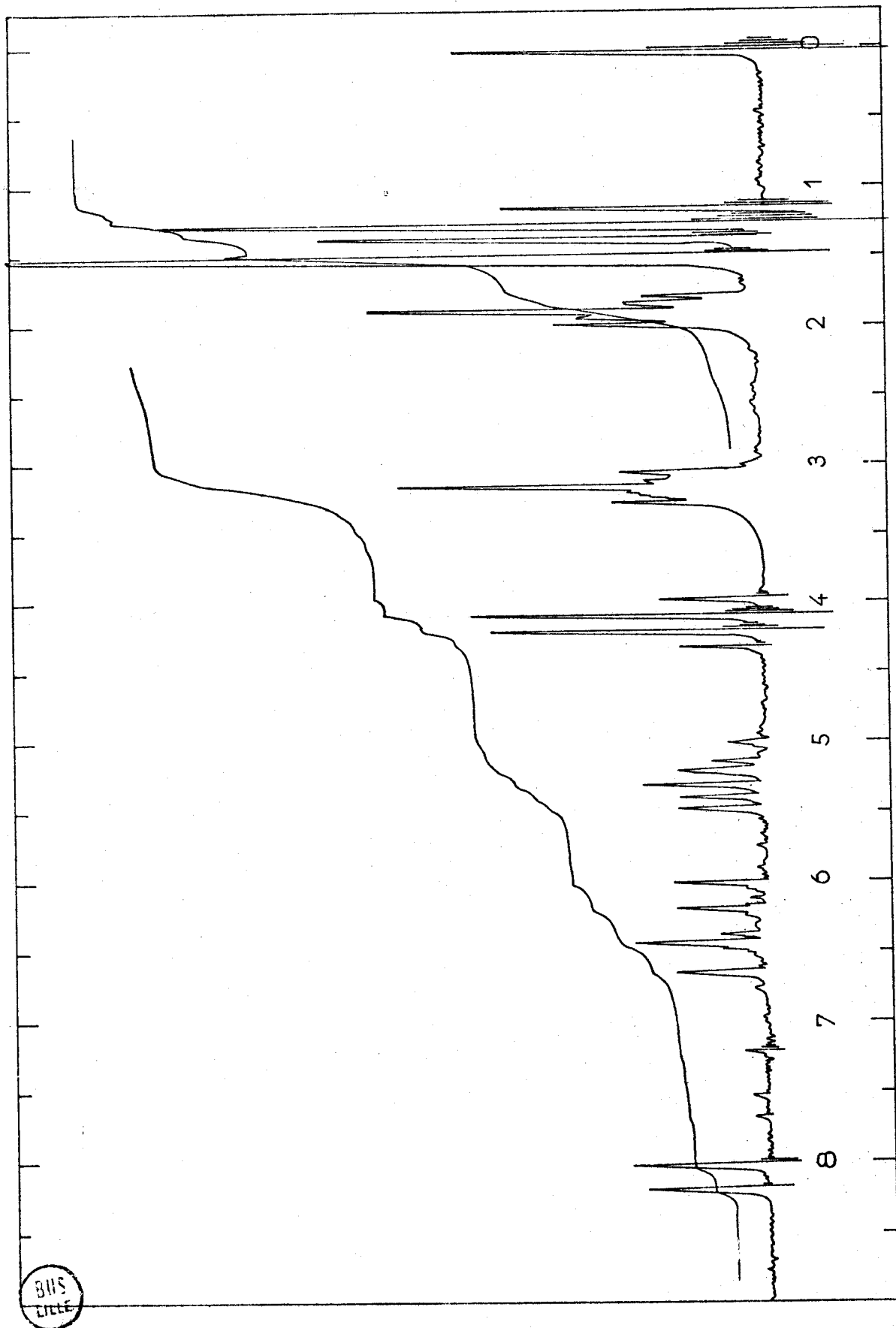
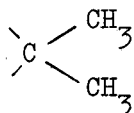


Schéma IV

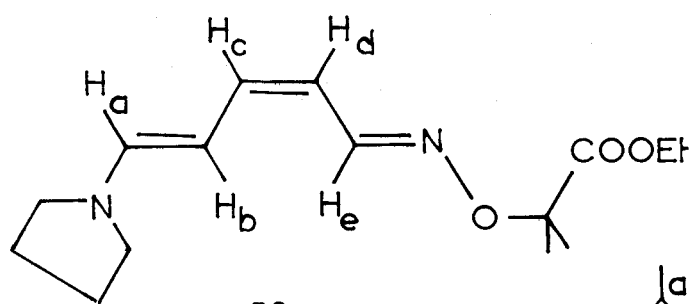
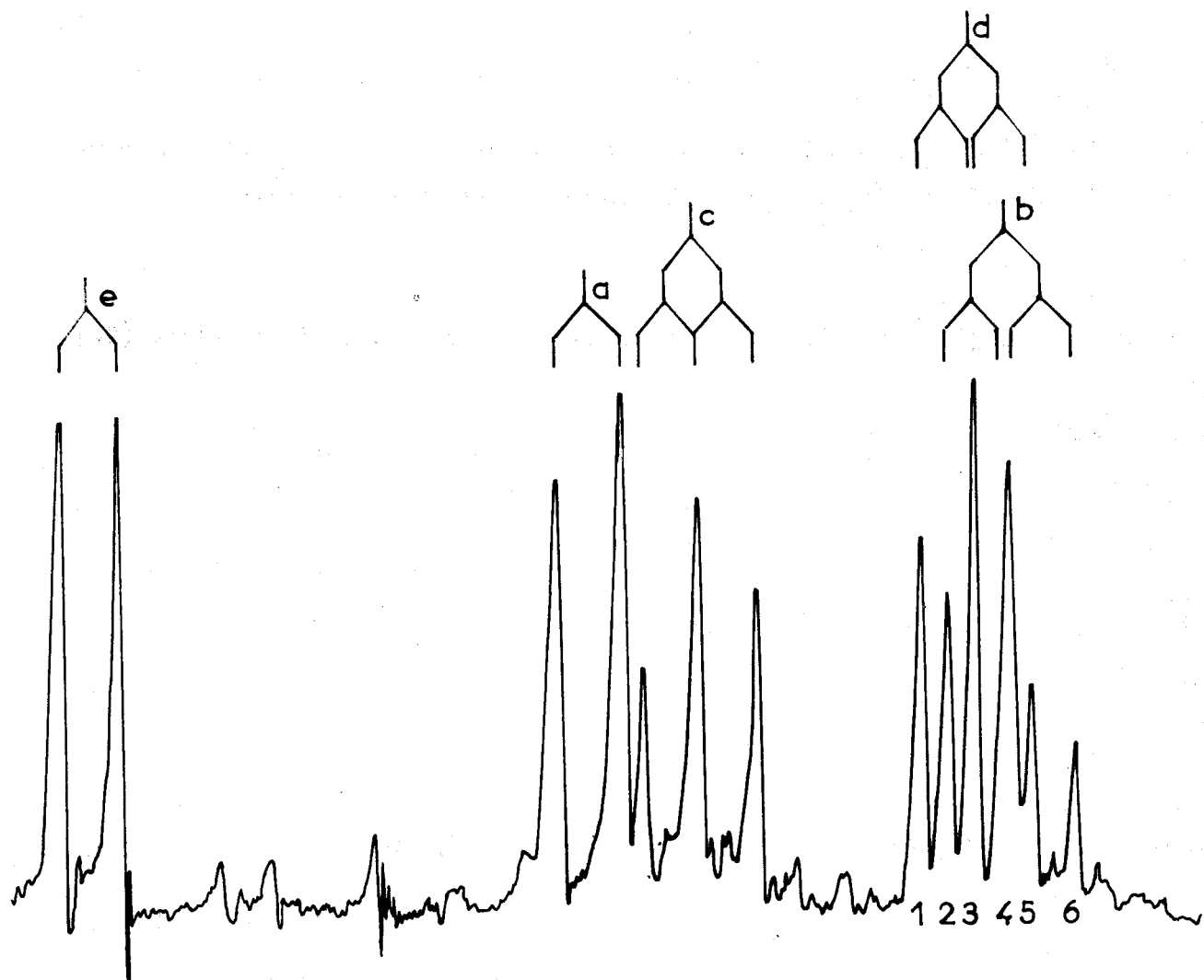
Les déplacements chimiques observés, ainsi que les constantes de couplage des protons éthyléniques, sont indiqués dans le tableau suivant :

Attribution	déplacement (ppm)	multiplicité	constante de couplage (Hz)
-CH ₃ (ester)	1,13	t	
-CH ₂ - (ester)	4,12	q	
	1,50	s	
pyrrolidine	1,87 3,15	m m	
H _A	6,55	d	J _{AB} = 13
H _B	5,20	dd	J _{AB} = 13 ; J _{BC} = 11
H _C	6,18	dd	J _{CB} = 11 ; J _{CD} = 11,25
H _D	5,29	dd	J _{DC} = 11,25 ; J _{DE} = 10,5
H _E	8,10	d	

Afin de vérifier les attributions concernant la chaîne éthylénique, nous avons réalisé le découplage des protons D et E par irradiation de ce dernier.

Le schéma V montre les résultats obtenus : les signaux attribués aux protons A et C ne subissent pas de modification ; par contre, le massif de droite, qui correspond aux protons B et D est simplifié.

Celui-ci comprend en effet un premier doublet dédoublé ayant l'apparence d'un triplet (raies 1, 3(double) et 5) du proton D et un second doublet dédoublé mal résolu (raies 2, 4 (double) et 6) pour le proton B.



70

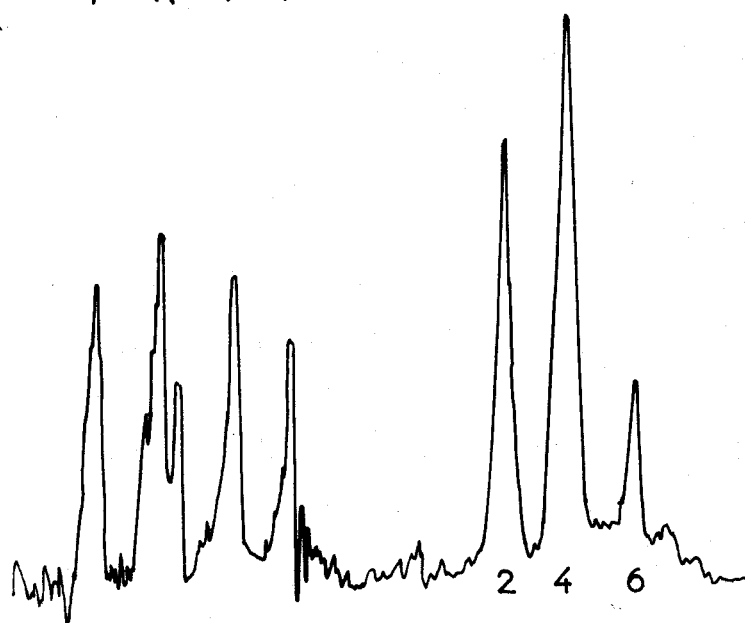
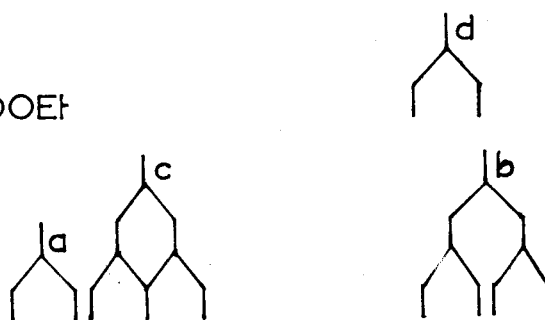


schéma V

Par irradiation du proton E, le signal du proton D se simplifie et devient un doublet (constante de couplage = J_{CD}) qui se superpose aux raies 2 et 4 du proton B.

Les valeurs des constantes de couplage ont également été vérifiées par la préparation de dérivés ouverts au moyen d'autres amines (pipéridine (71) et diéthylamine (72)). Les résultats, très voisins de ceux obtenus dans le cas de la pyrrolidine sont donnés dans le tableau suivant :

	H_A	H_B	H_C	H_D	H_E (ppm)
<u>71</u>	6,24	5,42	6,21	5,38	8,12

<u>72</u>	6,29	5,30	6,19	5,31	8,12
-----------	------	------	------	------	------

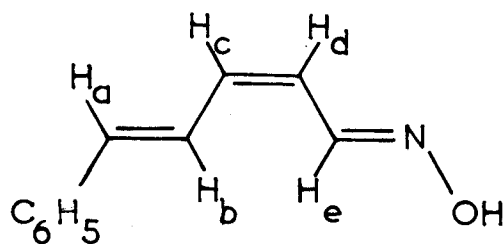
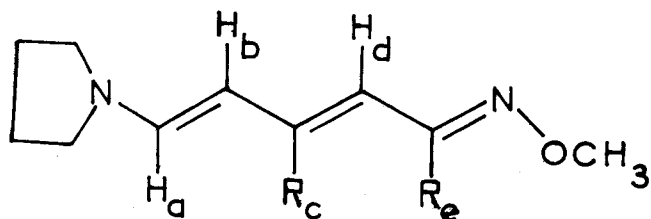
	J_{AB}	J_{BC}	J_{CD}	J_{DE} (Hz)
<u>71</u>	13	11	10,5	10,5
<u>72</u>	13	10,5	10,5	10,5

L'attribution de la stéréochimie trans - cis - syn - au dérivé 70 a été faite sur la base des constatations suivantes :

1) l'oxime possède une structure syn : en effet, lors de l'isomérisation de la molécule, (schéma III) le signal à 8,10 ppm correspondant au proton E diminue progressivement au profit d'un signal à 7,52 ppm que nous avons attribué à la forme anti de l'oxime (dans laquelle l'effet déblindant de l'oxygène ne se fait plus sentir) (6 RG 926).

2) L'attribution des structures cis ou trans aux doubles liaisons carbone-carbone a été faite sur la base des constantes de couplage observées. Elle a été confirmée par la comparaison de ces valeurs avec celles correspondant à des structures voisines : les produits d'ouverture par les amines 73 et 74 obtenus par

Schnekenburger à partir de cycles activés, et qui possèdent une structure "entièrement trans" d'une part, et d'autre part les dérivés ouverts du type 75 que Van Bergen et Kellog (71 JO 1705) ont synthétisé par action de réactifs de Grignard sur le N-oxyde de pyridine et qui présentent, eux une liaison cis :



75

	H_A	H_B	H_C	H_D	H_E	(ppm)
<u>70</u>	6,55	5,20	6,18	5,29	8,10	
<u>73</u>	7,01	5,10	-	5,57	8,17	
<u>74</u>	6,83	5,06	7,55	6,11	-	
<u>75</u>	6,72	7,48	6,48	6,09	8,47	

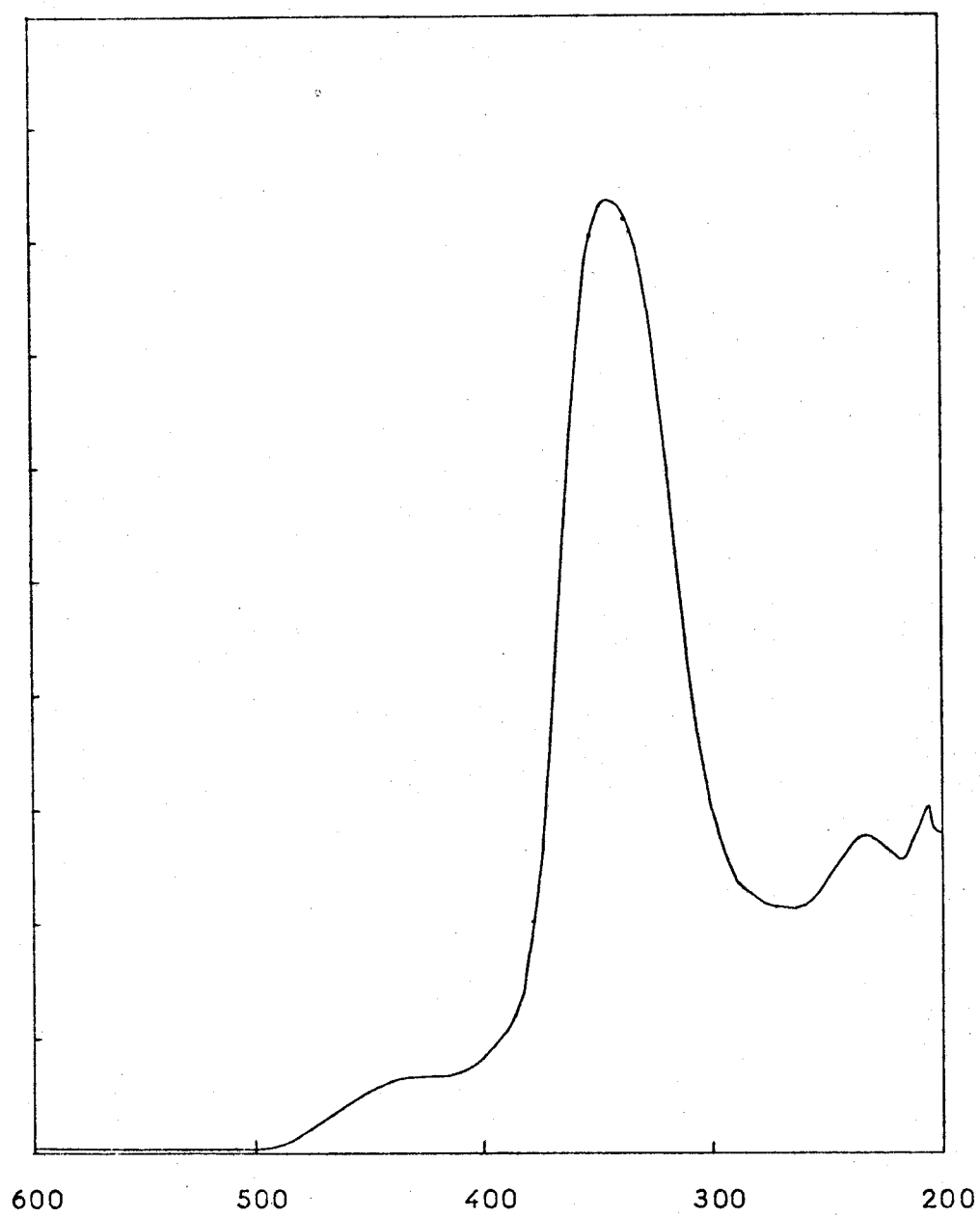


Schéma VI



	J_{AB}	J_{BC}	J_{CD}	J_{DE}	(Hz)
<u>70</u>	13	11	11,25	10,5	
<u>73</u>	13,5	-	-	10,5	
<u>74</u>	12,5	11,5	15,5	-	
<u>75</u>	15	10,5	11	10	

La constante de couplage J_{AB} de 13 Hz dans notre cas est très voisine de celles obtenues par Schnekenburger (13,5 et 12,5 Hz). La valeur un peu supérieure observée pour le dérivé 75 peut être attribuée à la présence d'un substituant phényle à la place de la pyrrolidine.

Par contre, la valeur de la constante de couplage J_{CD} de 11,25 Hz dans 70 est très éloignée de celle obtenue dans le cas du dérivé 74 où la liaison C_3C_4 est de stéréochimie trans ; par contre, elle est voisine de la constante $J_{CD} = 11$ Hz que Van Bergen et Kellogg obtiennent pour le dérivé 75 où la liaison C_3C_4 est de stéréochimie cis comme le prouve par ailleurs l'effet Overhauser nucléaire observé par ces auteurs, entre les protons B et E.

3) Les constantes de couplage $J_{BC} = 11$ Hz et $J_{DE} = 10,5$ Hz permettent d'attribuer une structure transoïde aux liaisons C_2-C_3 et C_4-C_5 (69 JM 296).

b) le spectre UV : parallèlement à l'étude RMN, nous avons également entrepris une étude par spectroscopie UV (schéma VI).

Le spectre du mélange réactionnel comporte essentiellement un pic important à 343 nm. Cette longueur d'onde est caractéristique des dérivés d'ouverture classique des sels de N-alcoxyridinium (67 T 2775).

On note également une très faible absorption pour des longueurs d'onde plus élevées (aux alentours de 425 nm) nous verrons ultérieurement que cette absorption correspond à la formation en très faible quantité de dérivés possédant une structure de type 69.

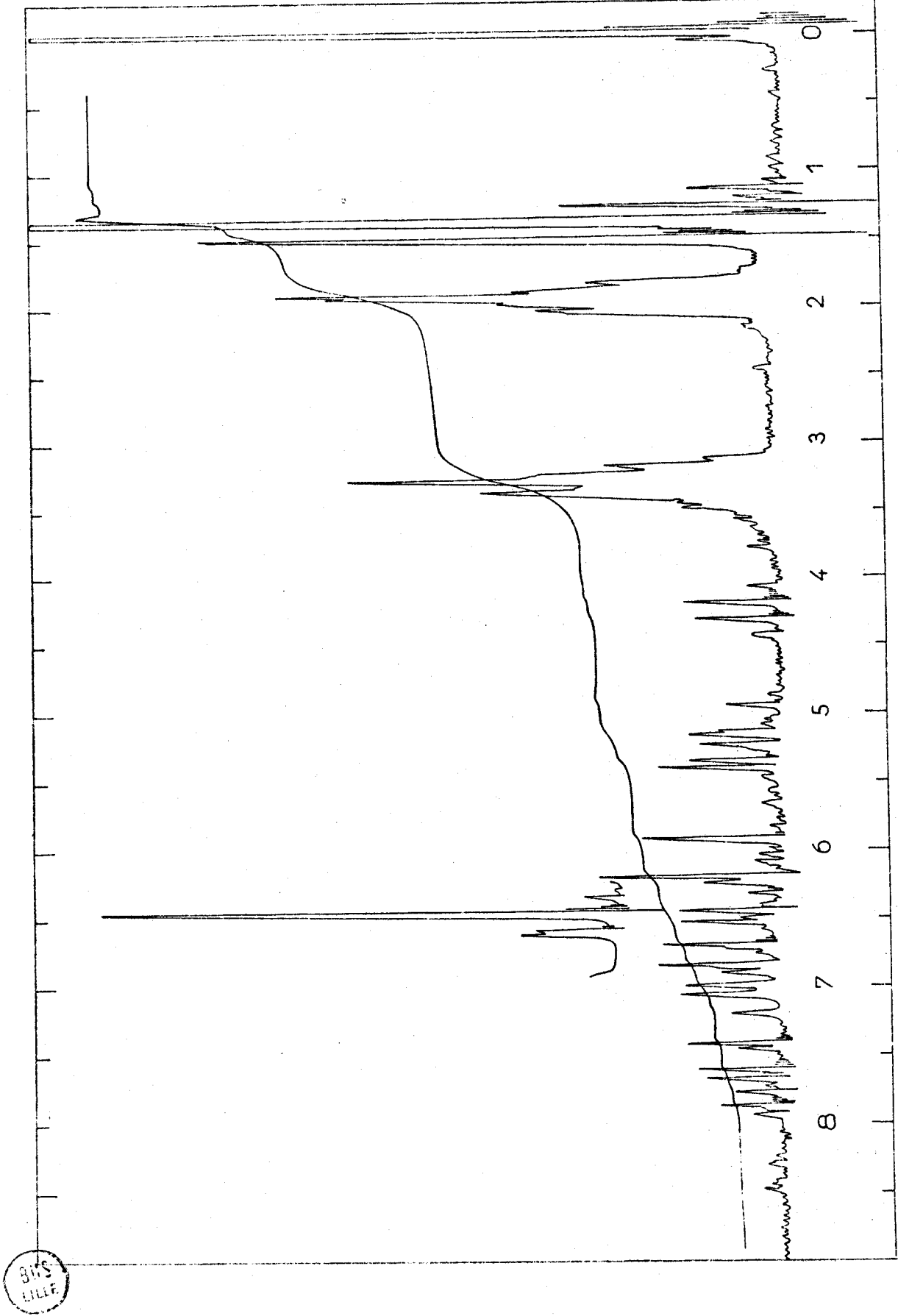
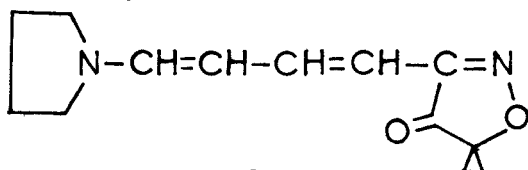


Schéma VII

II) DANS LE METHANOL.

Dans ce solvant, on observe de manière préférentielle la formation d'un dérivé possédant la structure 69.



69

Dans un premier temps, nous avons étudié le milieu réactionnel après 15 mn de réaction. Ensuite, nous avons laissé séjourner les produits formés dans le milieu réactionnel pendant 2 heures (ce qui permet à l'isomérisation précédemment constatée d'être totale) et nous avons isolé alors un dérivé d'ouverture sous forme cristallisée. Enfin, dans un 3^{ème} temps nous avons cherché à mettre en évidence la structure primaire de ce produit d'ouverture avant que l'isomérisation ne se produise.

A) Etude du mélange réactionnel

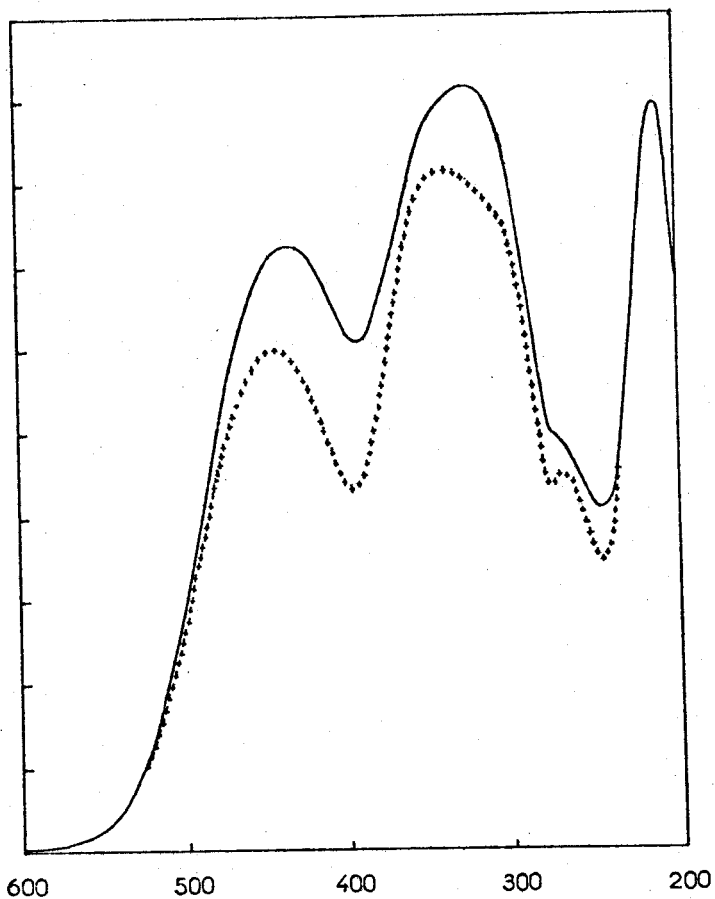
1) Spectre RMN.

L'examen de ce spectre (schéma VII) enregistré après 15 mn de réaction permet d'établir que les structures du type 67 (structures est ici au pluriel pour représenter les différents isomères possibles de ce type) ne se forment qu'en faible quantité.

Le spectre des structures de type 67 se différencie en effet facilement de celui des structures de type 69 au moyen de plusieurs signaux.

. Le proton de la fonction aldoxime donne un doublet fortement déblindé. Son déplacement chimique est fonction de la nature syn ou anti de l'oxime (7,52 ppm pour l'isomère anti et 8,10 ppm pour l'isomère syn).

. Les protons méthyléniques de la fonction ester (qui n'est présente que dans les structures de type 67 apparaissent sous forme d'un quadruplet à 4,12 ppm. Ces signaux sont bien résolus et s'observent dans des parties du spectre où les structures du type 69 ne possèdent pas d'absorption.



Action de la pyrrolidine dans le méthanol:

+++++ après 5mn
— après 90mn



Schéma VIII

. D'autres protons de la forme 67 donnent des signaux particuliers, mais leur intégration ne peut pas être utilisée. Ce sont :

- les protons du groupe gem-diméthyle qui donnent deux singulets, l'un à 1,50 ppm correspondant à la forme syn ; l'autre à 1,53 ppm correspondant à la forme anti.

- les signaux des groupes méthyléniques de la pyrrolidine qui apparaissent à 1,87 et 3,15 ppm sous forme de multiplets non résolus. Ces signaux étant confondus avec ceux provenant de structures de type 69, nous avons considéré leur intégration comme représentant l'ensemble des formes 67 et 69.

En se basant sur ces données, on peut établir que le mélange réactionnel est constitué d'environ

20% de formes de type 67 et
80% de formes de type 69.

La complexité des signaux correspondants aux protons éthyléniques indique la présence de plusieurs isomères.

2) Spectre UV.

Le spectre UV du mélange réactionnel (schéma VIII) est totalement différent de celui obtenu quand la réaction est effectuée dans l'acétonitrile.

Il présente deux maxima d'absorption : à 417 nm et à 322 nm.

Ces absorptions sont caractéristiques des dérivés de structure 69. Il est à noter que ces valeurs diffèrent légèrement de celles obtenues dans le même solvant pour le dérivé de structure 69 totalement trans, qui a été isolé à l'état cristallisé : 413 nm et 313 nm.

Ces différences nous semblent dues au fait qu'au spectre de 69 totalement trans se superposent :

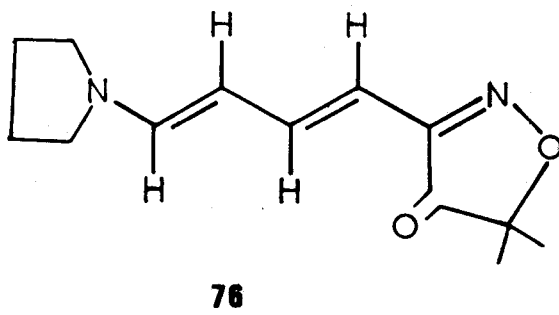
- d'une part celui de structures 67 (λ_{max} : 343 nm pour l'isomère trans - cis - syn).
- et d'autre part les spectres d'éventuels isomères de 69

A l'appui de cette interprétation nous reproduisons ci-contre l'évolution au cours du temps du spectre UV du mélange réactionnel dans le méthanol, qui montre une modification très nette de λ_{max} et de ϵ .

Par ailleurs, un autre phénomène peut rendre compte de cette modification au cours du temps : il s'agit de l'évolution du système vers le produit thermodynamique du fait que la réaction conduisant à 69 est irréversible alors que l'ouverture en 67 est réversible. (cf. mécanisme de la réaction ci-après).

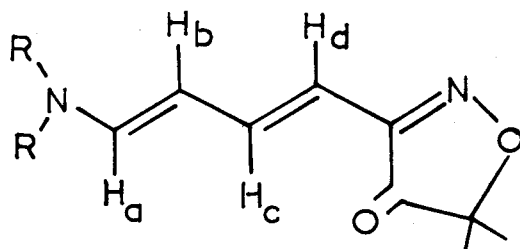
B) Etude du dérivé cristallisé obtenu après deux heures de réaction dans le méthanol

Ce laps de temps étant écoulé, le milieu réactionnel est lavé à l'eau et extrait à l'éther. Les extraits étherés sont purifiés par chromatographie sur alumine basique. Les éluats à l'éther fournissent par évaporation le dérivé 76 à l'état de cristaux rouges vifs.



1) Spectre RMN. (schéma IX et X)

Les déplacements chimiques des protons du dérivé 76 sont indiqués dans le tableau 1. Afin de confirmer les attributions qui ont été faites, nous y avons également fait figurer ceux des isoxazolones 77 et 78 (obtenus respectivement à partir de la diéthylamine et de la pipéridine) ainsi que les caractéristiques des dérivés 66 et 79 étudiés par Katritzky (67 T 2775).



<u>76</u>	R,R = (CH ₂) ₄
<u>77</u>	R = Et
<u>78</u>	R,R = (CH ₂) ₅

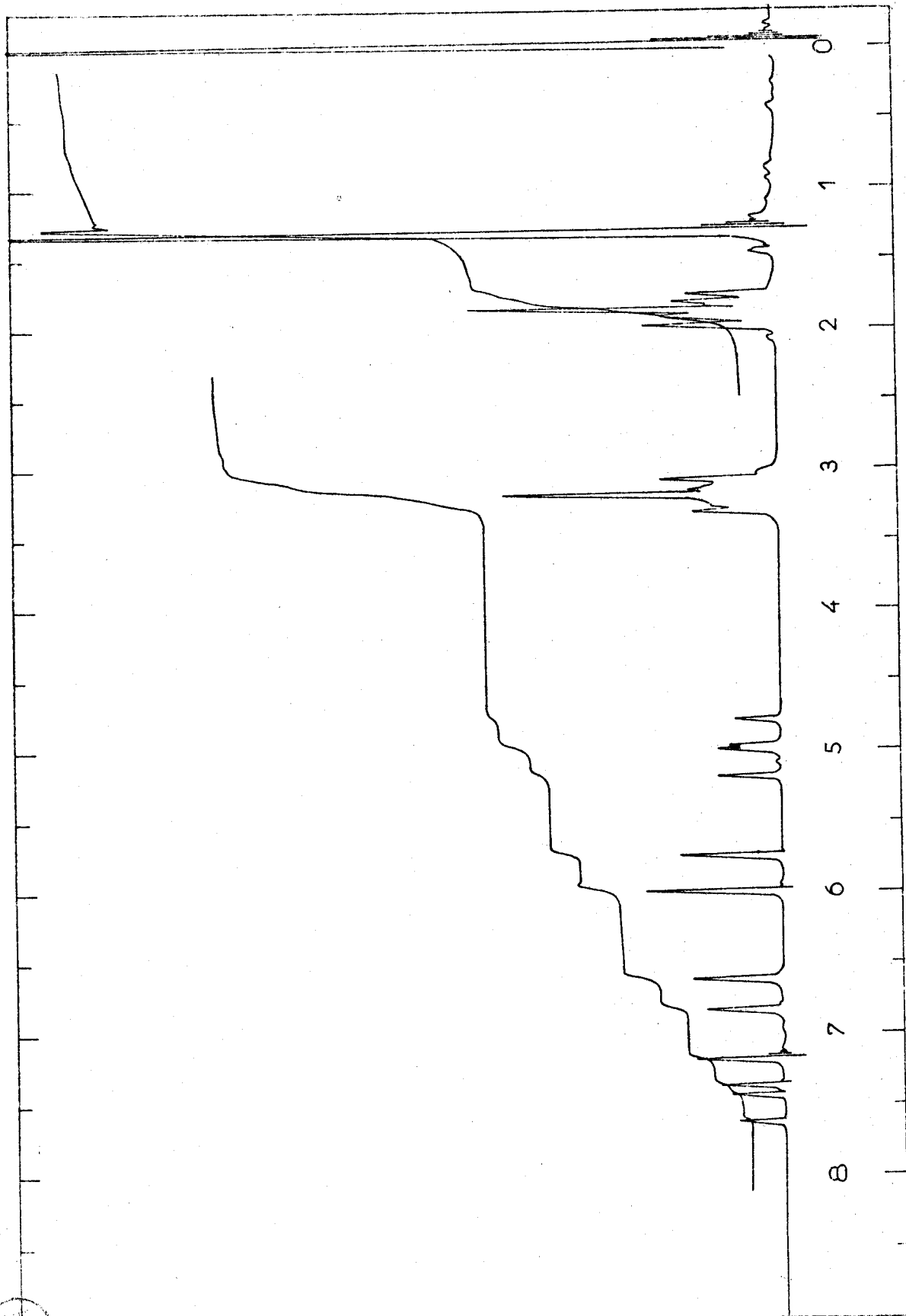
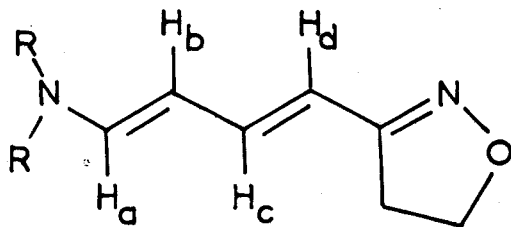
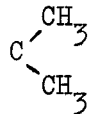


Schéma IX



66 R,R = (CH₂)₅

79 R = -CH₃

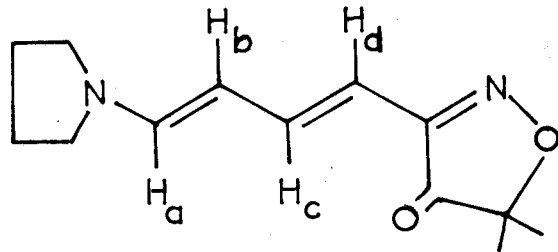
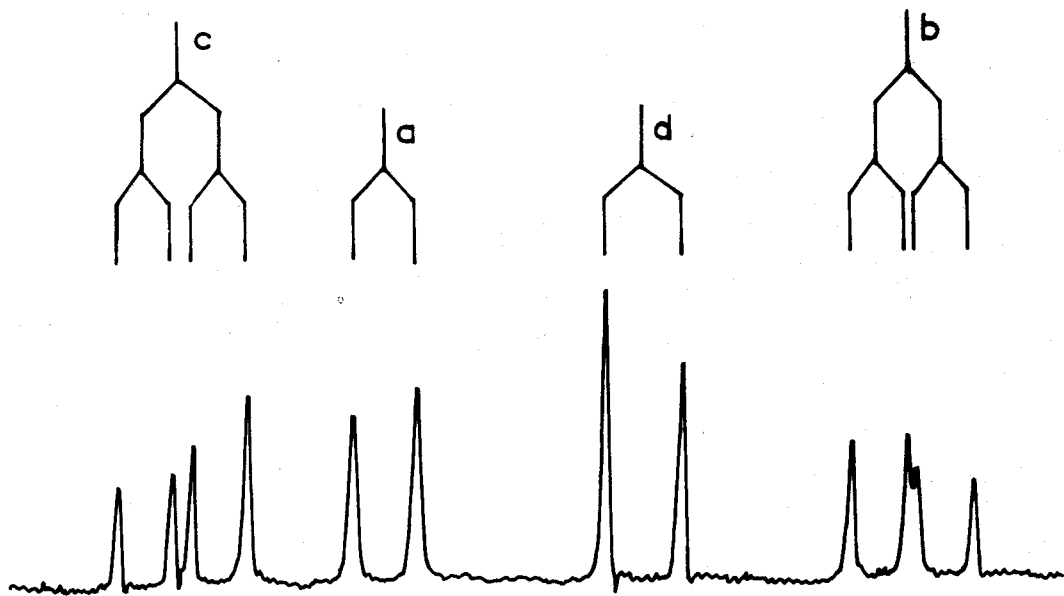
	H _A	H _B	H _C	H _D	R,R	
<u>76</u>	6,76 d	5,01 dd	7,43 dd	5,77 d	1,88 m 3,20 m	1,34 s
<u>77</u>	6,51 d	5,09 dd	7,45 dd	5,89 d	1,11 t 3,13 q	1,33 s
<u>78</u>	6,50 d	5,23 dd	7,52 dd	6,01 d	1,68 m 3,12 m	1,38 s
<u>66</u> *	6,61 d	5,28 dd	6,57 dd	5,96 d	1,52 m 3,08 m	-
<u>79</u> *	6,69 d	5,08 dd	6,55 dd	5,93 d	2,78 s	-

* solvant : DMSO, D₆

Tableau 1

Les signaux correspondants aux protons éthyléniques dans les spectres des dérivés 76, 77, et 78 sont bien résolus ; les couplages sont du premier ordre et leurs constantes sont données au tableau 2.





76

Schéma X

	J_{AB}	J_{BC}	J_{CD}	(Hz)
<u>76</u>	13	11	15	
<u>77</u>	13,5	10,5	15,75	
<u>78</u>	13,5	11	15,5	
<u>66</u> *	13,3	10,5	15,5	
<u>79</u> *	13	10,4	15	

* solvant : DMSO, D₆

Tableau 2

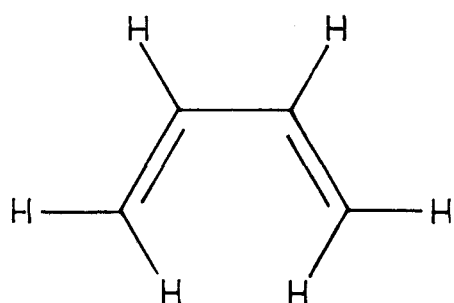
L'examen des constantes de couplages nous permet d'attribuer une structure entièrement trans aux isoxazolones 76, 77 et 78.

En effet, Bothner-By et Harris (65 JA 3445) qui ont étudié les systèmes butadiéniques trans-trans, indiquent des valeurs moyennes de constantes de couplage allant de 13,1 à 17,7 Hz pour les protons séparés par des doubles liaisons carbone-carbone trans, et de 10,4 à 11,3 Hz pour les protons séparés par les simples liaisons de type transoïde .

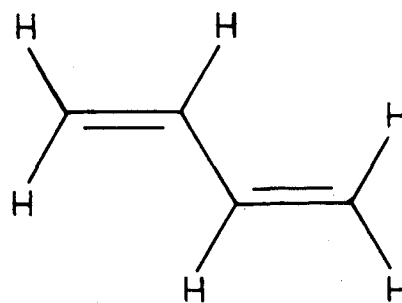
L'étude des spectres RMN met en évidence un autre élément intéressant : alors que l'introduction d'une fonction cétonique dans le cycle isoxazolinique ne modifie que très peu les déplacements chimiques des protons A, B et D, elle affecte considérablement le signal correspondant au proton C, qui subit une variation atteignant presque 1 ppm ; cette variation se réduit à environ 0,5 ppm lorsque la fonction cétone est réduite en alcool. Ceci peut s'expliquer aisément par la géométrie de la molécule.

Si l'on se réfère au butadiène, la différence d'énergie conformationnelle entre les formes s-cis et s-trans est évaluée à 2,3 kcal mole⁻¹ (la barrière d'énergie rencontrée lors du passage d'une forme à une autre étant, elle, de 4,9 kcal mole⁻¹) (8 RG 331)

Pour des motifs qui sont de nature quantique plutôt que stérique, le système de doubles liaisons conjuguées adopte en effet la conformation s-trans de préférence à la conformation s-cis :



s-cis

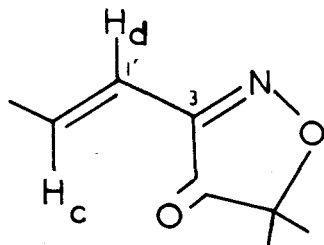


s-trans

Cette différence d'énergie entre les deux conformations entraîne une répartition en 98% de formes s-trans et 2% de formes s-cis.

Si on adopte une différence similaire dans notre cas entre les énergies des formes s-cis et s-trans, la molécule se présentera :

- dans 98% des cas sous la forme s-trans par rapport à la liaison C_3-C_1 :



Dans cette conformation, l'atome d'hydrogène C se situera à proximité immédiate du carbonyle dans une zone où son effet d'anisotropie est particulièrement important. Il est donc logique d'observer un déblindage accusé du proton C lorsque l'on passe des isoxazolines 66 et 79 aux isoxazolones 76, 77 et 78.

Par contre le proton D est peu affecté par ce changement.

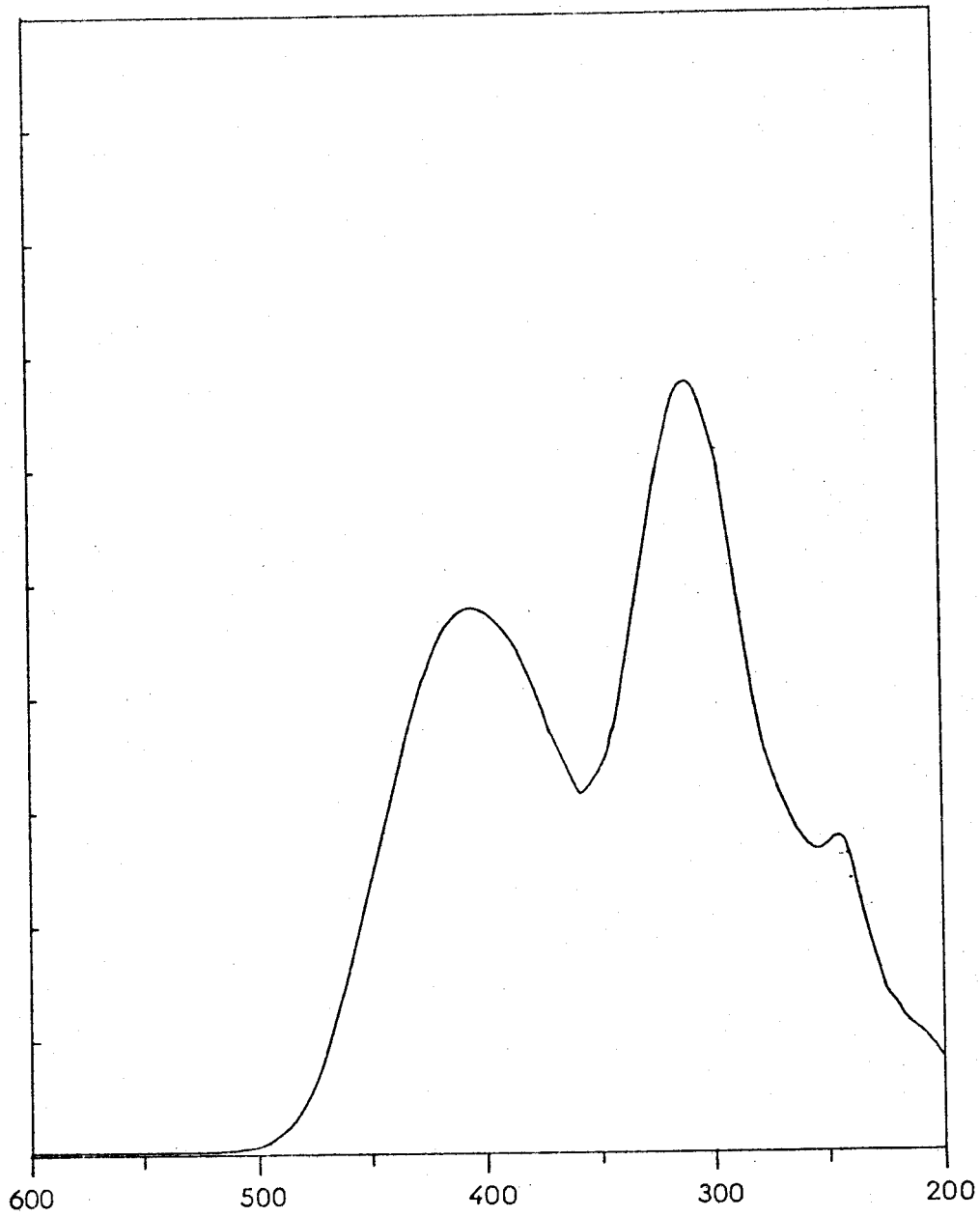
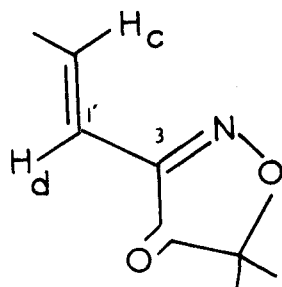


Schéma XI



- dans 2% des cas, sous la forme s-cis :



Dans cette conformation, l'effet d'anisotropie du carbonyle se fait sentir au niveau du proton D. Mais, ceci ne peut intervenir que dans une très faible mesure (2%) sur la valeur moyenne du déplacement chimique de ce proton. Ceci explique que le changement de substituant n'ait que peu d'effet sur le proton D.

2) Spectre UV.

L'isoxazolone 76 possède un spectre UV (schéma XI) dans l'éther très voisin de ceux des dérivés 77 et 78 (qui diffèrent de 76 par la nature de l'amine).

Les caractéristiques spectrales sont données au tableau 3.

	λ max	ϵ max	λ max	ϵ max
<u>76</u>	313	$2,19 \cdot 10^4$	413	$1,33 \cdot 10^4$
<u>77</u>	312	$2,37 \cdot 10^4$	412,5	$1,42 \cdot 10^4$
<u>78</u>	310	$2,42 \cdot 10^4$	410	$1,41 \cdot 10^4$

Solvant : éther.

Tableau 3

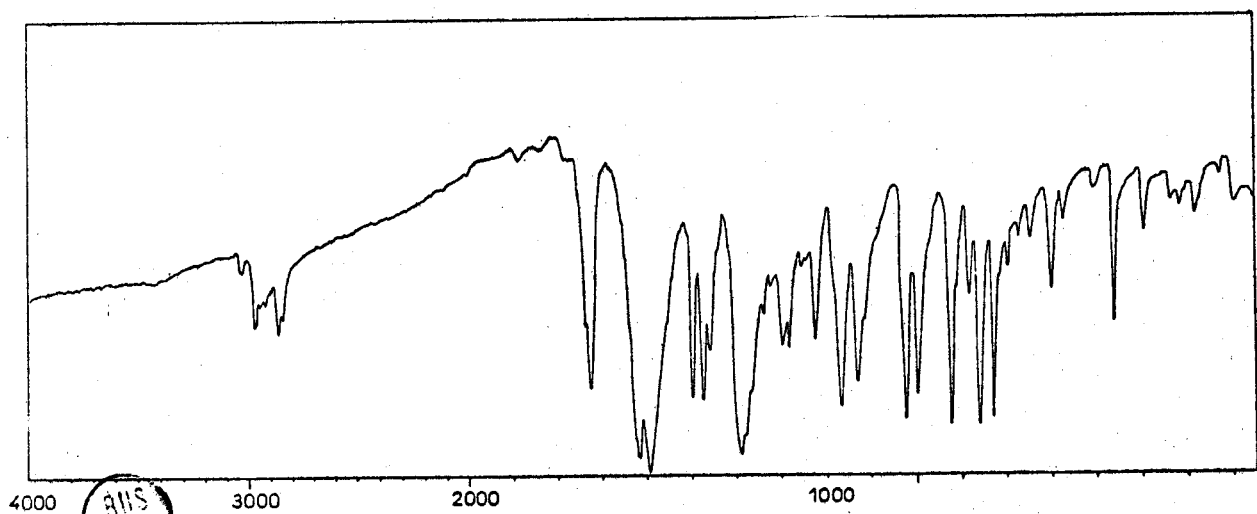
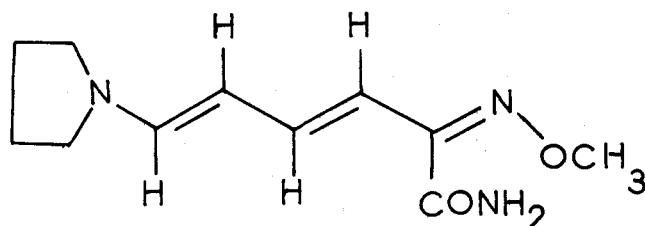


Schéma XII

L'important effet bathochrome observé lorsque l'on passe du dérivé 66 obtenu par Katritzky ($\lambda_{\text{max}} = 340 \text{ nm}$); (67 T 2775) à l'isoxazolone 78 ($\lambda_{\text{max}} = 410 \text{ nm}$) est en bon accord avec la présence dans cette dernière d'un chromophore carbonyle conjugué avec le système d'électrons π que constituent les 3 doubles liaisons elles-mêmes conjuguées.

80

En effet, le dérivé 80 obtenu par Schnekenburger, qui possède également un chromophore carbonyle conjugué présente une absorption de $\lambda_{\text{max}} = 384 \text{ nm}$ ($\epsilon = 2,45 \cdot 10^4$) en solution chloroformique (75 AP 225) ; on notera que dans ce cas l'effet bathochrome est moins marqué car la conjugaison a lieu avec une fonction amide et non avec une fonction cétone.

3) Spectre IR. (schéma XII)

Ils ont été obtenus à partir de pastilles de KBr ; leurs caractéristiques principales sont données au tableau 4.

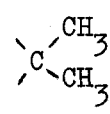
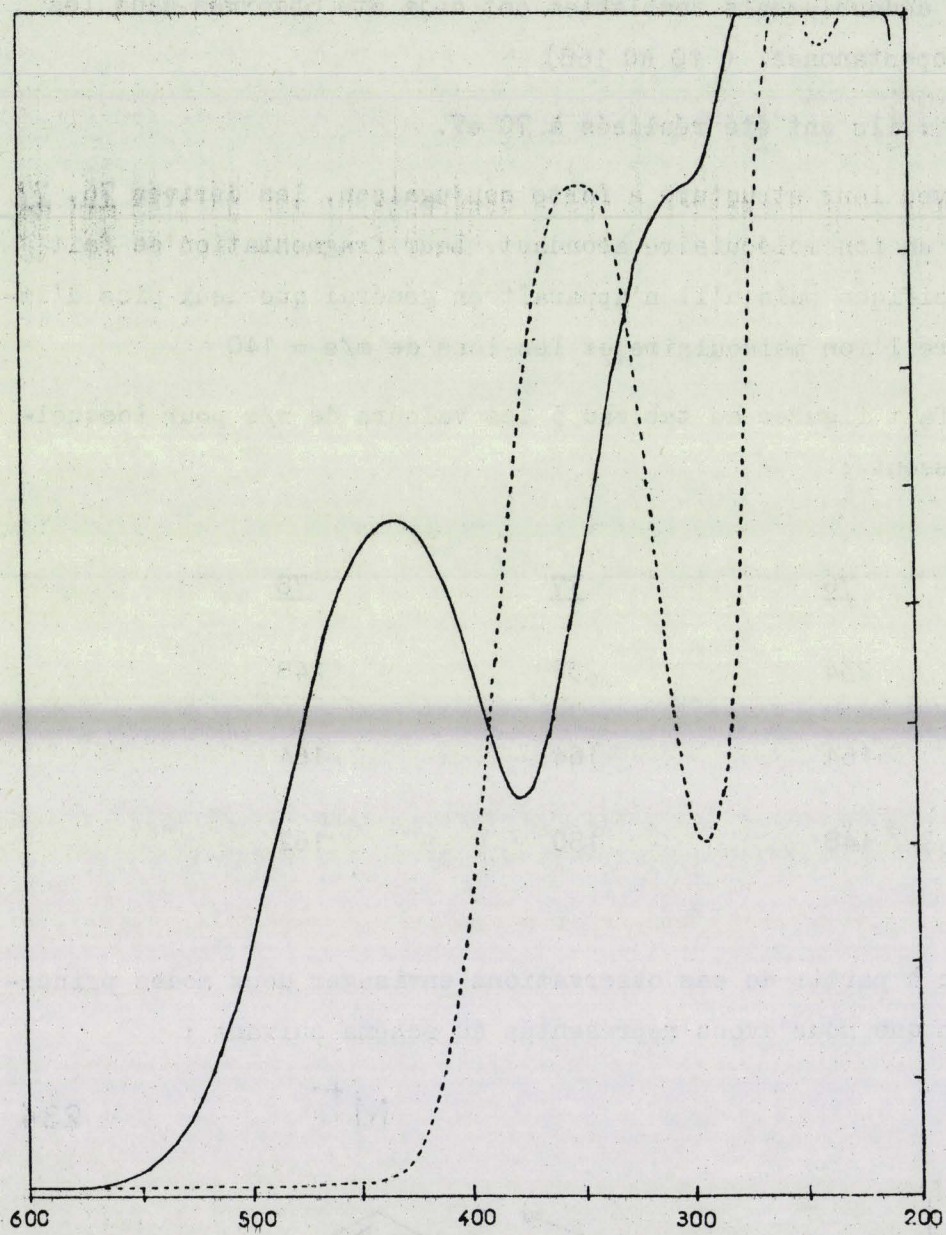
	C = O	C = C C = N -	
<u>76</u>	1735 f 1725 F	1620 1595	1170
<u>77</u>	1745 f 1735 F	1620 1600	1170
<u>78</u>	1730	1620 1600	1180

Tableau 4

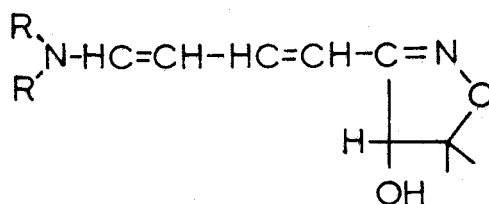


— 76 CH_3OH
 - - - 76 $\text{CH}_3\text{OH}, \text{NaBH}_4$



Schéma XIII

5) Réduction : les cétones 76 et 78, par réduction au moyen du borohydrure de sodium, en solution dans le méthanol, conduisent aux alcools 81 et 82



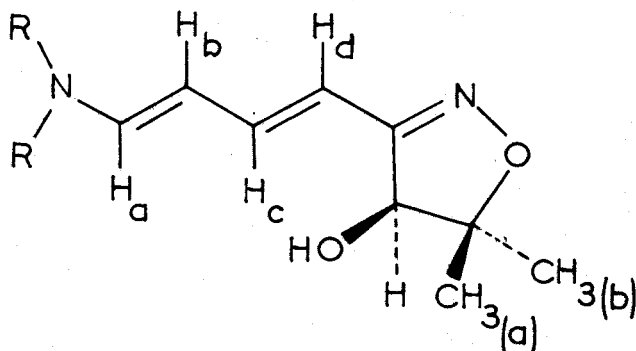
81 = R,R = (CH₂)₄

82 = R,R = (CH₂)₅

Le spectre UV du milieu réactionnel avant et après réduction (schéma XIII) montre la disparition de la fonction cétonique. On observe une valeur de $\lambda_{\max} = 340$ nm pour l'alcool formé, ce qui est compatible avec la structure 81. Cette réduction est une preuve supplémentaire de la structure des dérivés 76 et 78. De plus, les alcools obtenus présentent un certain nombre de caractéristiques intéressantes :

C - Etude de l'isoxazolinol obtenu par réduction de l'isoxazolone.

1) Spectres de RMN : (schémas XIV et XV) Les valeurs des déplacements chimiques sont données au tableau 7.



81 = R,R = (CH₂)₄

82 = R,R = (CH₂)₅

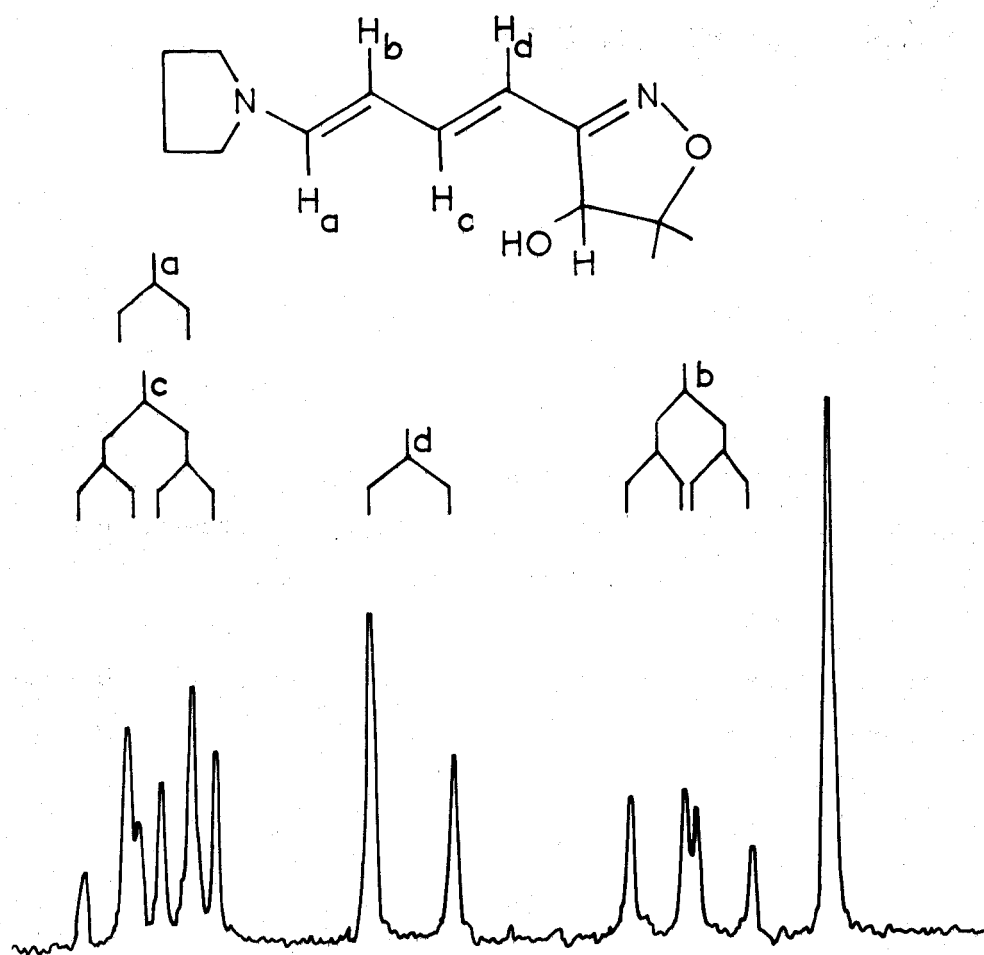


Schéma XV



	H _A	H _B	H _C	H _D	R-N-R	H	OH	CH ₃ (a)	CH ₃ (b) (ppm)
<u>81</u>	6,88 d	5,12 d	6,91 dd	6,02 d	1,93m 3,28m	4,65 s	3,20*	1,44s	1,24s
<u>82</u>	6,40 d	5,20 dd	6,77 dd	5,93 d	1,57m 3,07m	4,55 s	3,30*	1,40s	1,20s

* signal élargi.

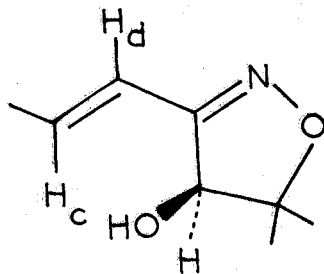
Tableau 7

Dans ce cas également, les constantes de couplage des protons éthyléniques indiquent que les doubles liaisons possèdent une structure trans.

	J _{AB}	J _{BC}	J _{CD} (Hz)
<u>81</u>	13	10,5	16
<u>82</u>	13,5	10,5	16

Tableau 8

A nouveau le signal correspondant au proton C subit un déplacement important par rapport aux dérivés non fonctionnels 66 et 79. Comme dans le cas des cétones, ceci s'explique aisément par l'existence privilégiée de la conformation s-trans, au niveau de la liaison exocyclique,



conformation dans laquelle la fonction alcool se trouve à proximité du proton C.

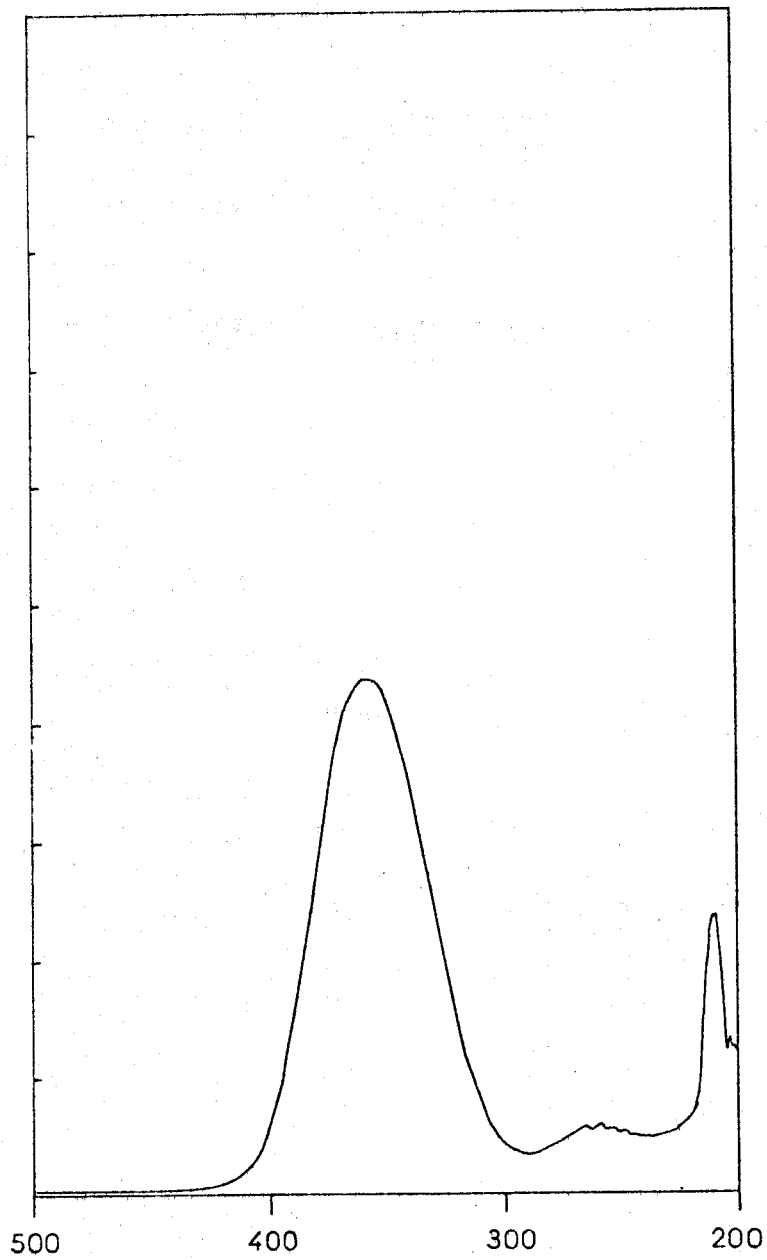


Schéma XVI

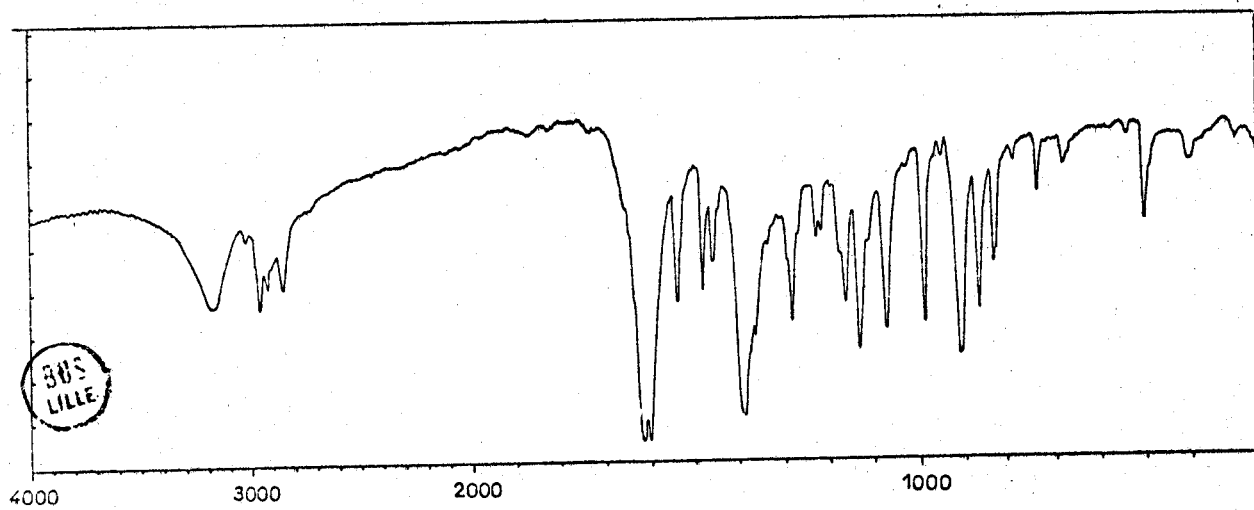


Schéma XVII

Cette fonction alcool intervient également en introduisant un centre d'asymétrie dans le cycle. Les groupements méthyles qui s'y trouvent deviennent diastéréotopiques, donc anisochrones (7 RG 148). De plus, on notera que la relative rigidité de ce cycle à 5 chaînons limite la mobilité conformationnelle aux seules conformations enveloppes plaçant le groupe gem-diméthyle hors du plan des 4 autres sommets. De ce fait, la fonction alcool agit plus particulièrement sur le méthyle (a), situé du même côté qu'elle par rapport au cycle, qui subit un déblindage de 0,2 ppm. (74 TL 387).

2) Spectres UV (schéma XVI)

Les spectres UV des alcools (81) et (82) en solution dans le méthanol présentent un maximum à 354 ou 348 nm, valeurs proches de celle obtenue par Katritzky dans le cas du dérivé 79.

	λ max	ϵ max
<u>81</u>	354 nm	$4,75 \cdot 10^4$
<u>82</u>	348 nm	$3,85 \cdot 10^4$
<u>79</u>	341 nm	$4,58 \cdot 10^4$

3) Spectres IR (schéma XVII)

Les spectres IR des alcools 81 et 82 obtenus à partir de pastilles de KBr se différencient des cétones 76 et 78 qui leur correspondent principalement par la disparition de la bande CO et son remplacement par une absorption caractéristique de la fonction alcool.

	OH (lié)	C = N C = C	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$
<u>81</u>	3180	1605 1620	1390
<u>82</u>	3190	1610 1625	1390

4) Spectres de masse :

Ils ont été réalisés à 70 eV. Comme dans le cas des cétones, les ions moléculaires donnent lieu à des pics intenses. Il n'apparaît également que trois pics d'importance notable entre celui de l'ion moléculaire et les pics de $m/e = 140$.

Les principaux fragments observés sont donnés au tableau 8.

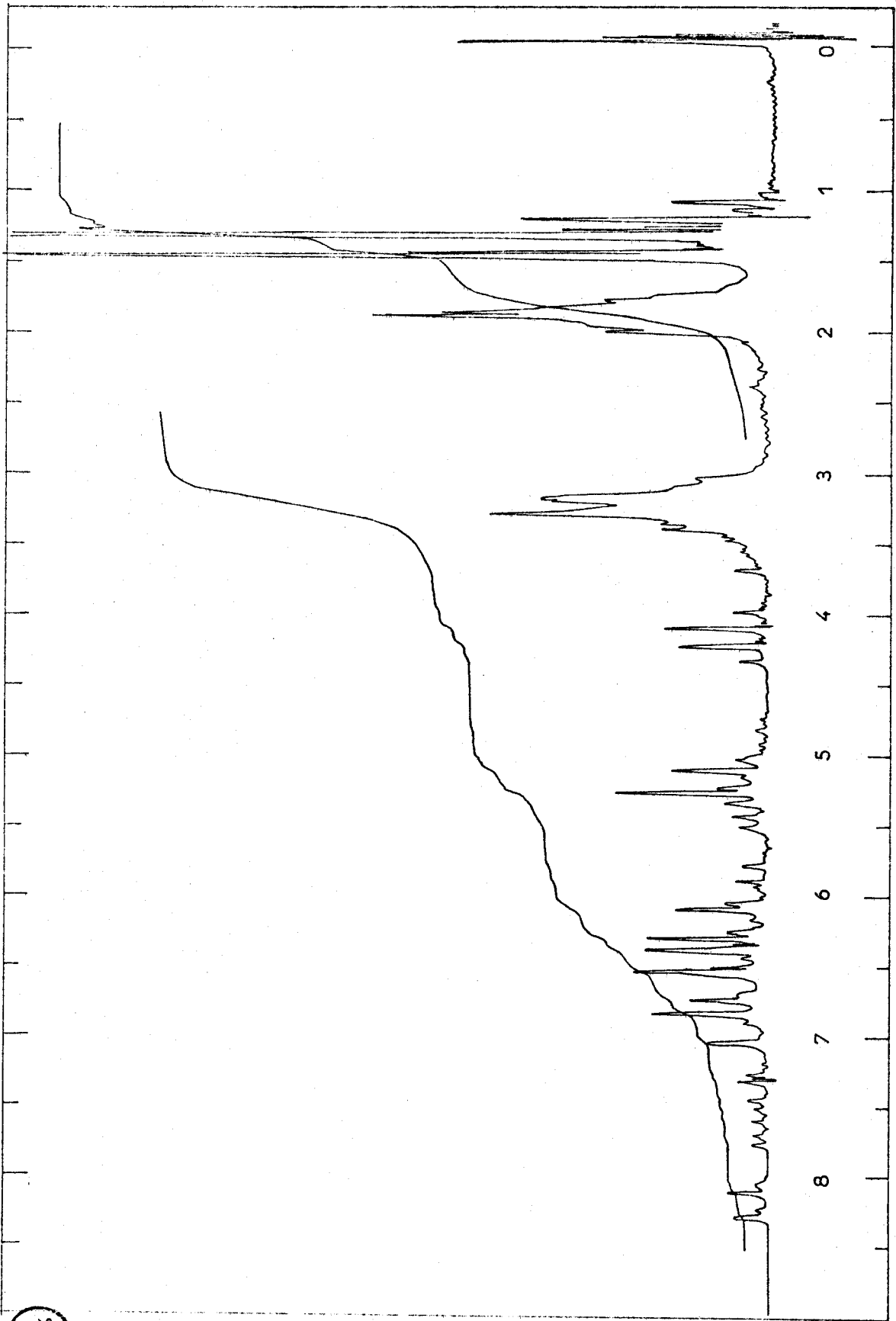
	<u>81</u>	<u>82</u>
$M^{+\cdot}$	236	250
$M^{+\cdot} - R_2N^{\cdot}$	166	166
$M^{+\cdot} - R_2N^{\cdot} - H_2O$	148	148

D - Mise en évidence de la structure primaire de l'isoxazolone formée :

Afin de pouvoir étudier, avant son isomérisation, la structure du produit formé dans le méthanol par action de la pyrrolidine sur 21, nous avons réalisé cette réaction à 0° C et durant un laps de temps court (10 mn).

Le milieu réactionnel, après addition d'eau est extrait à l'éther ; les phases organiques séchées et évaporées fournissent une huile peu stable dont l'étude a été entreprise par RMN.

On remarque, à l'examen des spectres obtenus, (schéma XVIII) que la partie correspondant aux protons éthyléniques diffère totalement de celle observée dans le cas de l'isoxazolone 76 (de structure totalement trans).



BHS
LILIE

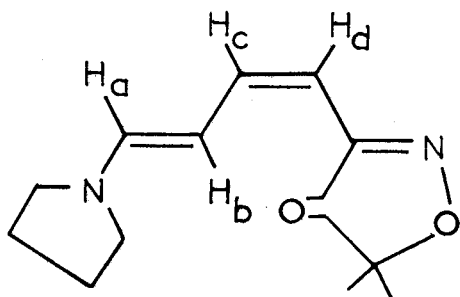
Schéma XVIII

La comparaison avec les spectres précédemment obtenus permet d'attribuer les signaux minoritaires à :

- la présence d'une forme ouverte de type 70 analogue à celle obtenue dans l'acétonitrile qui représente 27% du mélange.

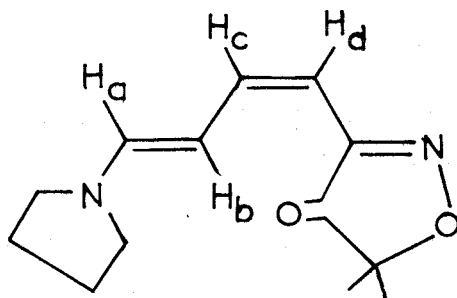
- l'existence d'une faible quantité d'isoxazolone 76 de structure entièrement trans.

Si l'on fait abstraction de ces signaux minoritaires, les signaux restants, dont les déplacements chimiques et les constantes de couplage sont donnés au tableau 9 s'accordent avec une structure trans-cis de la partie éthylénique de l'isoxazolinone (83)

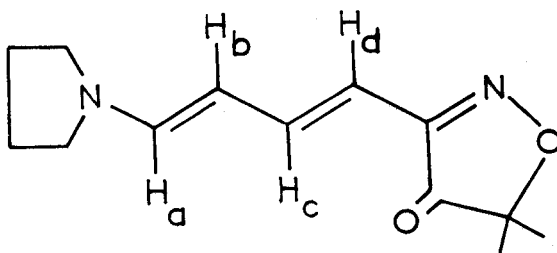
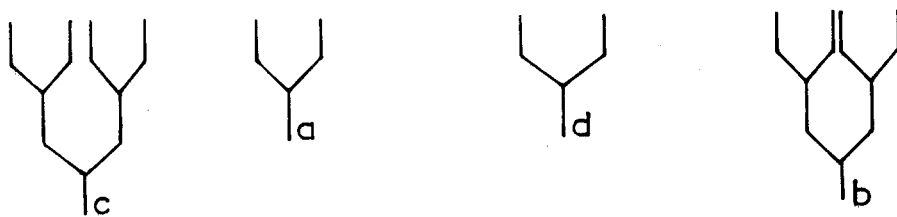
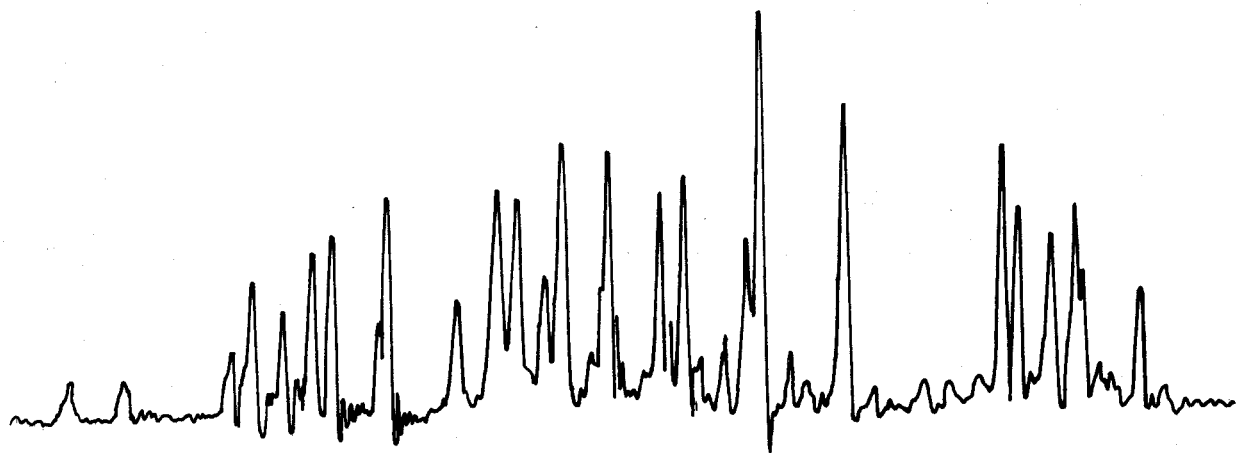
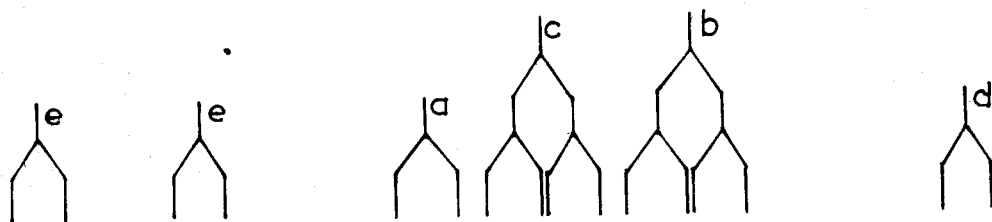
**83**

	H _A	H _B	H _C	H _D	(ppm)
trans-cis (<u>83</u>)	6,92 d	6,10 dd	6,55 dd	5,20 d	
trans-trans(<u>76</u>)	6,76 d	5,23 dd	7,43 dd	5,77 d	
		J _{AB}	J _{BC}	J _{CD}	(Hz)
trans-cis (<u>83</u>)		12,5	11	10,5	
trans-trans (<u>76</u>)		13	11	15	

Tableau 9



83



76



Il est en effet possible de rendre compte des différences constatées avec le spectre de la structure trans-trans (76) à l'aide des remarques suivantes :

- Dans la conformation favorisée du dérivé 83, on constate que le proton B se trouve au voisinage immédiat du carbonyle alors que le proton C en est éloigné. Ceci permet d'expliquer le déblindage du proton B (0,87 ppm) et le blindage du proton C (0,88 ppm) que l'on constate par rapport au spectre du dérivé 76.

- La constante de couplage J_{CD} de 10,5 Hz (contre 15 Hz dans le cas de 76) est caractéristique d'une stéréochimie cis au niveau de la double liaison.

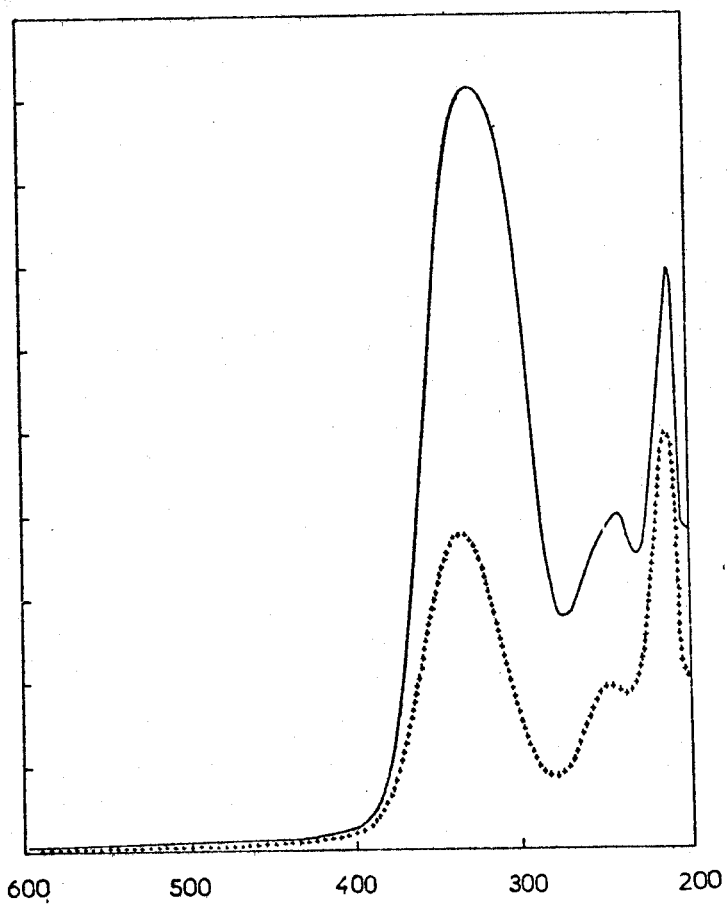
Nous avons fait figurer au schéma XIX la partie correspondant aux protons éthyléniques du spectre RMN de l'huile précédemment obtenue par action de la pyrrolidine sur 21 dans le méthanol à 20° C après 15 mn de contact.

On peut mettre en évidence 4 constituants dans ce mélange :

- des structures de type 70 (isomères syn et anti) représentant environ 20% du mélange.

- des quantités sensiblement égales d'isoxazolinones trans-trans (76) et trans-cis (83)

Ceci indique que, dans ces conditions, l'isomérisation n'est pas totale et on comprend pourquoi, bien que la réaction qui forme 83 soit rapide, il faut attendre environ 2 heures avant de pouvoir isoler avec un bon rendement le dérivé cristallisé 76.



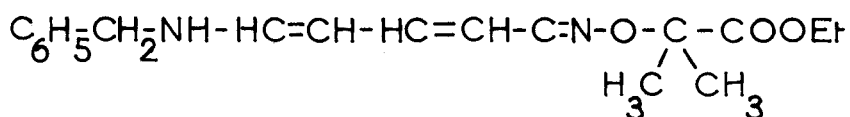
..... Préparation dans le méthanol.
— Préparation dans le chlorure de méthylène.



ACTION DE LA BENZYLAMINE SUR 21

Nous avons entrepris cette étude en vue d'examiner d'une part, le comportement d'une amine primaire vis-à-vis d'un sel de N-alcoxypyridinium (la littérature ne signale en effet aucune réaction d'ouverture effectuée par des amines primaires), d'autre part, l'effet d'une diminution de la basicité de l'amine sur le cours de la réaction.

L'addition de benzylamine à une solution de 21 provoque l'apparition d'une coloration jaune. Notre étude a porté dans un premier temps sur le milieu réactionnel puis sur le dérivé 84 que nous avons pu isoler à l'état cristallisé. et dont la microanalyse confirme la structure suivante :



84

I) ETUDE DU MILIEU REACTIONNEL.

Elle a été entreprise après 15 mn de réaction à température ambiante dans le chlorure de méthylène et dans le méthanol : seule l'étude des spectres UV a été possible (la présence de quantités importantes de benzylamine n'ayant pas réagi rendant inexploitable les spectres de RMN).

a) dans le chlorure de méthylène : le spectre UV (réalisé dans l'éther) ne montre pas d'absorption aux environs de 410 nm qui caractérise les isoxazoles de type 69 formées selon le mode E. Seul apparaît à 328 nm un pic correspondant à la forme ouverte.

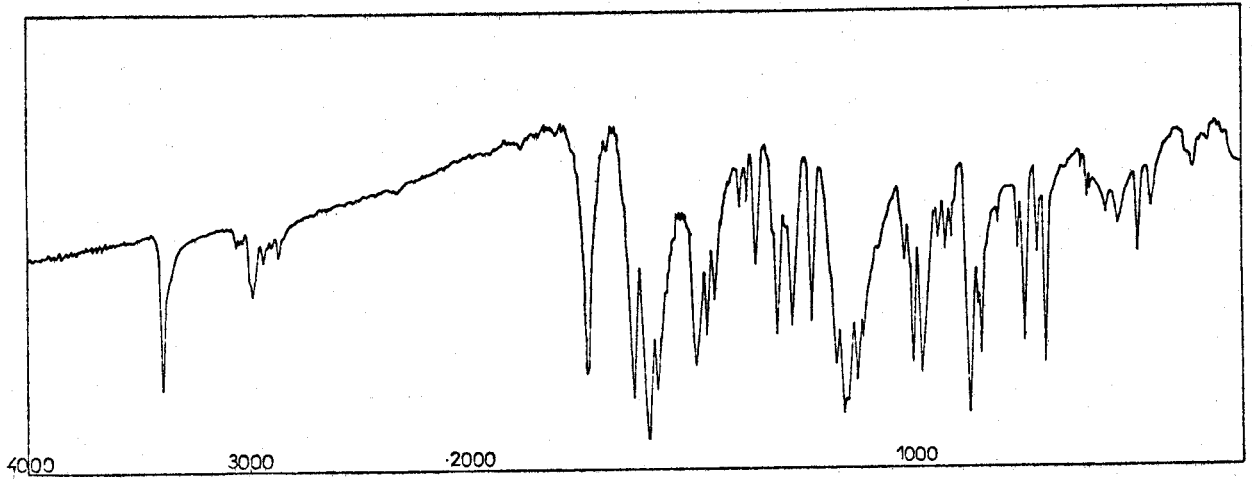


Schéma XXII



Le calcul (basé sur le coefficient d'absorption molaire du dérivé 84 obtenu à l'état cristallisé) permet d'évaluer le rendement à 34% après 15 mn de réaction.

b) dans le méthanol : comme précédemment, le spectre ne montre pas d'absorption à 410 nm ; le seul maximum observé dans l'éther est situé à 328 nm et correspond à la forme ouverte.

Le rendement calculé comme il a été indiqué ci-dessus, ne s'élève qu'à 6% après 15 mn de contact.

On peut rendre compte de la réactivité plus faible de la benzylamine au sein du méthanol par une diminution de son caractère nucléophile du fait de l'établissement d'une liaison hydrogène avec le solvant.

II) ETUDE DE LA FORME OUVERTE.

Après 1 heure de réaction dans le chlorure de méthylène, le milieu réactionnel est lavé à l'eau, séché sur Na_2SO_4 et évaporé. On obtient de cette manière le dérivé 84 avec un rendement de 58%.

a) Spectre UV : il a été réalisé dans plusieurs solvants différents.

solvant	λ max	ϵ max
méthanol	340 nm	$4,56 \cdot 10^4$
acétonitrile	337 nm	$8,85 \cdot 10^4$
éther éthylique	329 nm	$6,33 \cdot 10^4$
cyclohexane	321 nm	- *
pentane	318 nm	- *

* solubilité insuffisante.

L'effet bathochrome observé avec l'accroissement de polarité du solvant montre qu'il s'agit d'une transition $\pi \pi^*$ (4 RG 111).

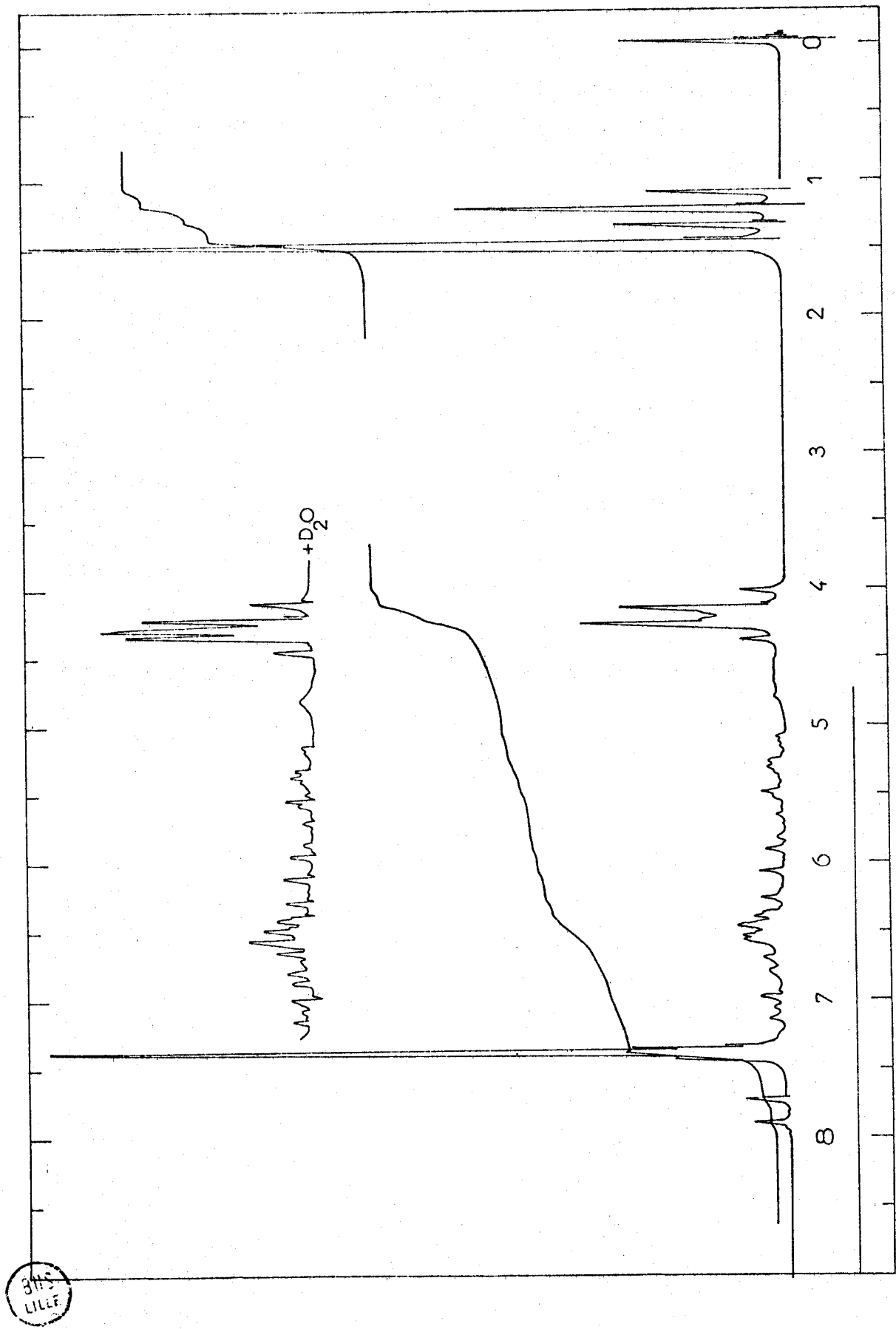


Schéma XXI

b) Spectre RMN : (schéma XXI) il est caractéristique d'un mélange d'isomères. Quels que soient, les solvants utilisés (CH_2Cl_2 ou CH_3CN), la température à laquelle se déroule la réaction (0° ou 20°C), ou le nombre de recristallisations effectuées, le spectre RMN reste identique, ce qui semble caractéristique d'un équilibre s'établissant en solution.

Si l'on excepte le massif très complexe que constituent les protons éthyléniques, le spectre présente tous les éléments caractéristiques de la structure 84 :

	C_6H_5	CH_2	$-\text{NH}-$	$(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CH}_2-$ ester	CH_3 ester
<u>84</u>	7,19	4,12 d	4,6	1,46 1,48	4,09 q	1,22 t
<u>84</u> + D_2O	7,19	4,12 s	-	1,46 1,48	4,09 q	1,22 t

On remarque que le signal du groupe gem-diméthyle est constitué en réalité de deux singulets de déplacements très voisins (correspondants aux isomères syn et anti).

c) Le spectre IR, (schéma XXII) enfin, confirme la présence de :

- . une fonction N-H (3400 cm^{-1})
- . une fonction C = O ester à 1740 cm^{-1}
- . de doubles liaisons C=C et C=N à 1600 et 1630 cm^{-1}

III) CONCLUSION.

La réaction selon le mode E que fournissaient en solution dans le méthanol les amines secondaires précédemment étudiées, ne se produit pas avec la benzylamine.

Ceci peut s'interpréter par le fait que la benzylamine, nettement moins basique*, ne permettrait pas la formation de l'ylure.

*A titre de comparaison les pK_B (en solution aqueuse) de la benzylamine et de la pyrrolidine sont respectivement de 4,6 et 2,9.

MÉCANISME DE LA RÉACTION D

L'étude RMN du composé 70 formé au cours de cette réaction nous a permis de lui attribuer une stéréochimie "trans - cis - syn".

Cette constatation ne s'accorde pas avec les observations faites par Katritzky (67 T 2775) puis par Schnekenburger (74 CB 3408) relativement à la stéréochimie des produits d'ouverture qu'ils avaient obtenus.

Ces auteurs avaient en effet pu montrer grâce aux données RMN que les systèmes pentadiéniques isolés présentaient une structure entièrement trans. De même, nos résultats concernant les isoxazolones 76, 77 et 78 indiquent qu'elles possèdent également des structures totalement trans.

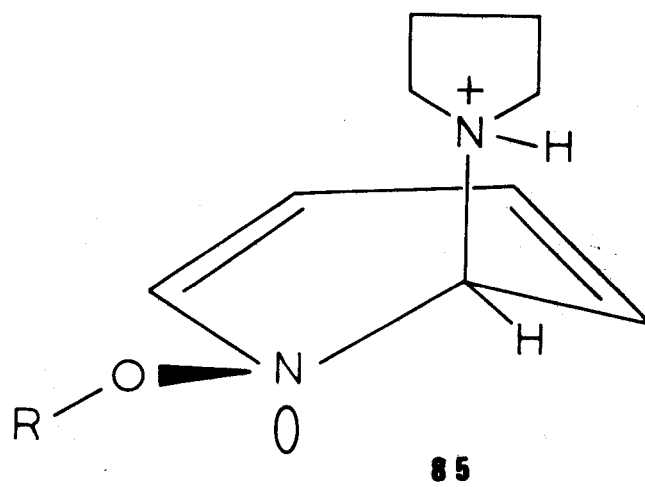
Il convient de noter que ces déterminations ont été réalisées, non pas sur le milieu réactionnel mais sur des dérivés isolés à l'état cristallisé. Il peut donc y avoir eu isomérisation dans le milieu de la molécule formée initialement en isomère totalement trans puis sélection de celle-ci lors de la cristallisation. L'isomérisation est en effet rendue possible par des réactions de protonation - déprotonation effectuées par le nitrate de pyrrolidinium formé dans le milieu. On remarquera que la structure trans de systèmes polyéniques est généralement plus stable que la structure cis correspondante (8 RG 337). L'isomère totalement trans se formerait donc secondairement aux dépens de la structure trans-cis-syn que nous avons mise en évidence et qui constitue le produit primaire de la réaction d'ouverture.

Il est en effet difficile d'imaginer la formation en une seule étape, à partir de l'ion N-alcoxyppyridinium, d'un dérivé dont toutes les liaisons posséderaient une stéréochimie trans.

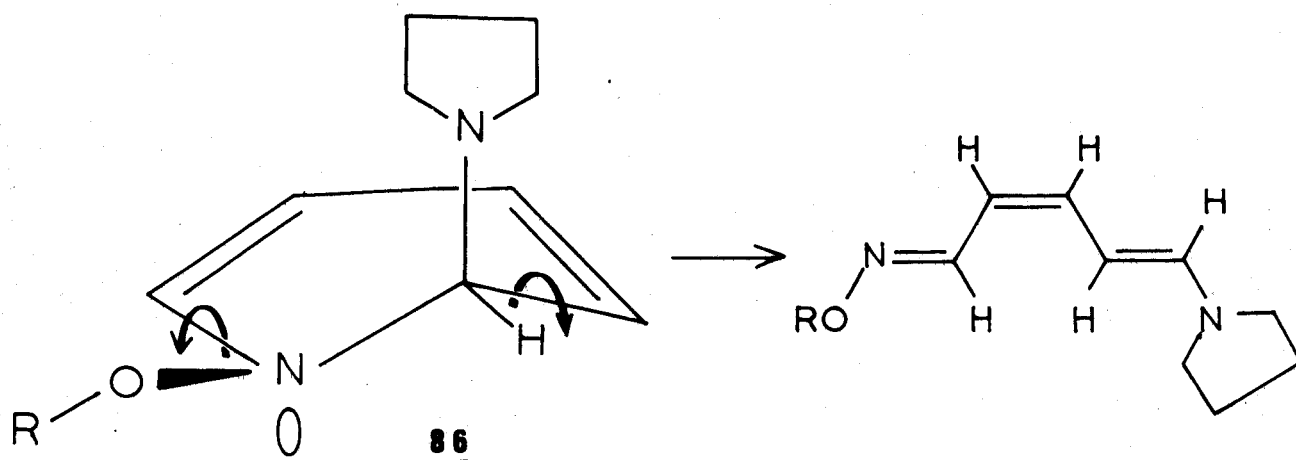
Nous proposons pour cette ouverture le mécanisme suivant, analogue à celui envisagé par Van Bergen et Kellog (71 JO 1705) pour l'ouverture du

N-oxyde de pyridine par le bromure de phénylmagnésium :

- Dans un premier temps, l'attaque par l'amine s'effectue autant pour des raisons stériques que stéréoélectroniques, perpendiculairement au plan de l'hétérocycle. Il se forme alors l'intermédiaire 85 qui possède une structure de dihydropyridine.



Un équilibre acido basique rapide, mettant en jeu une seconde molécule d'amine forme alors le dérivé neutre 86



C'est cet intermédiaire dihydropyridinique (86) qui subit la réaction d'ouverture. Il s'agit d'une interconversion de type électrocyclique mettant en jeu 6 électrons. Dans la mesure où l'on peut étendre le domaine d'application des règles de Woodward - Hoffmann (69 AG 797) aux composés hétérocycli-

ques, on peut s'attendre à ce que l'ouverture se fasse selon un processus disrotatoire. Celle-ci, effectuée selon le sens stériquement favorable (voir schéma ci-dessus) conduit bien au dérivé 70 de structure trans - cis - syn que nous avons obtenu. A priori, le processus disrotatoire pourrait également se réaliser dans le sens inverse ; mais, dans ce cas, il mettrait en jeu une forte augmentation des contraintes stériques au cours de la transformation, de sorte que ce sens est fortement défavorisé par rapport au précédent.

Il se pose cependant un problème : en effet, la structure de la dihydropyridine (86) peut exister sous deux configurations géométriques (cis et trans) en équilibre du fait de l'inversion de l'atome d'azote du cycle ; de plus, chaque configuration existe sous deux conformères possibles par suite de l'inversion de la conformation demi chaise (schéma XXIII).

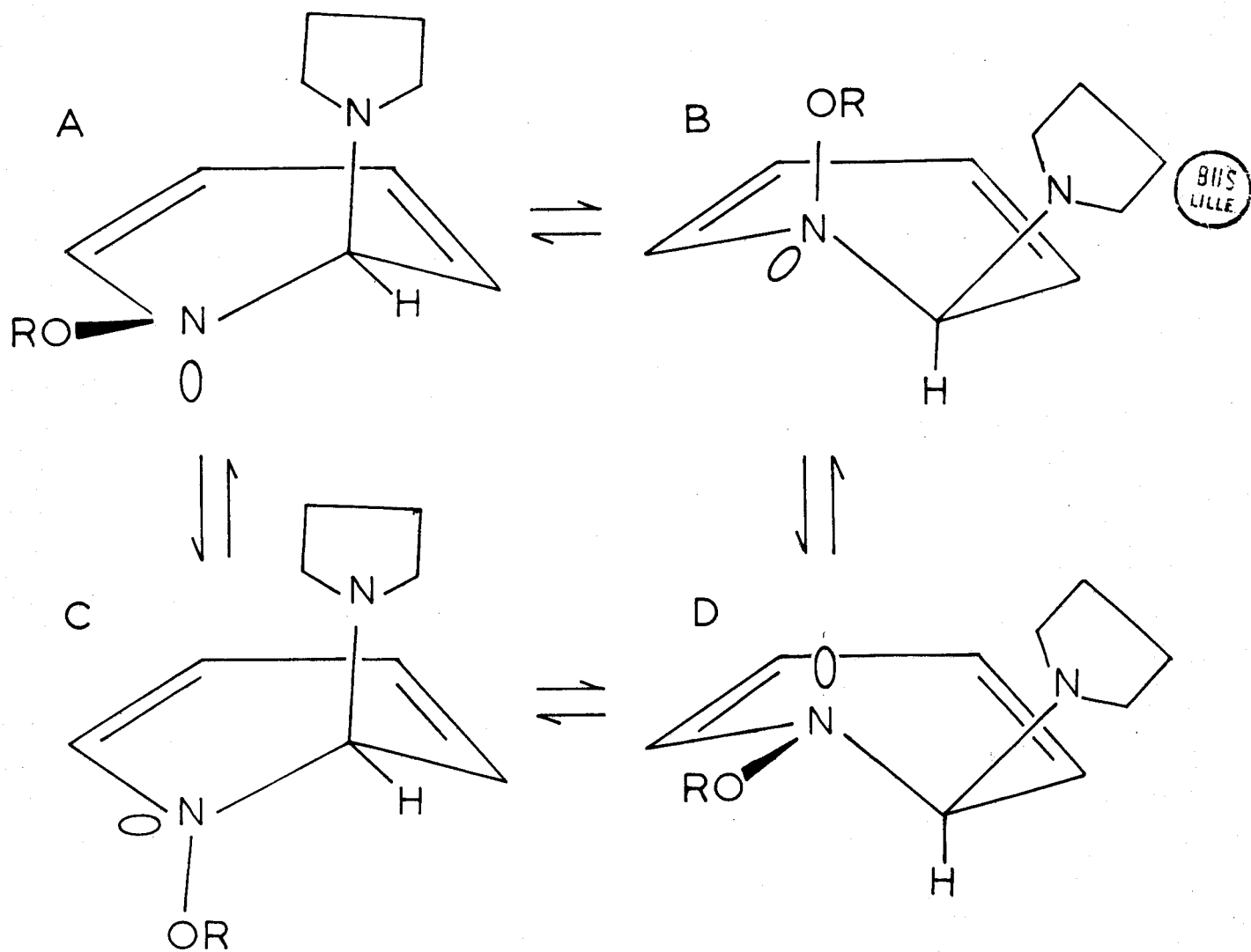


Schéma XXIII

- Le second conformère (B) de la configuration cis conduit bien, par ouverture disrotatoire dans le sens stériquement favorable au même isomère trans - cis - syn (70) que le conformère (A) précédemment étudié (schéma XXIV)

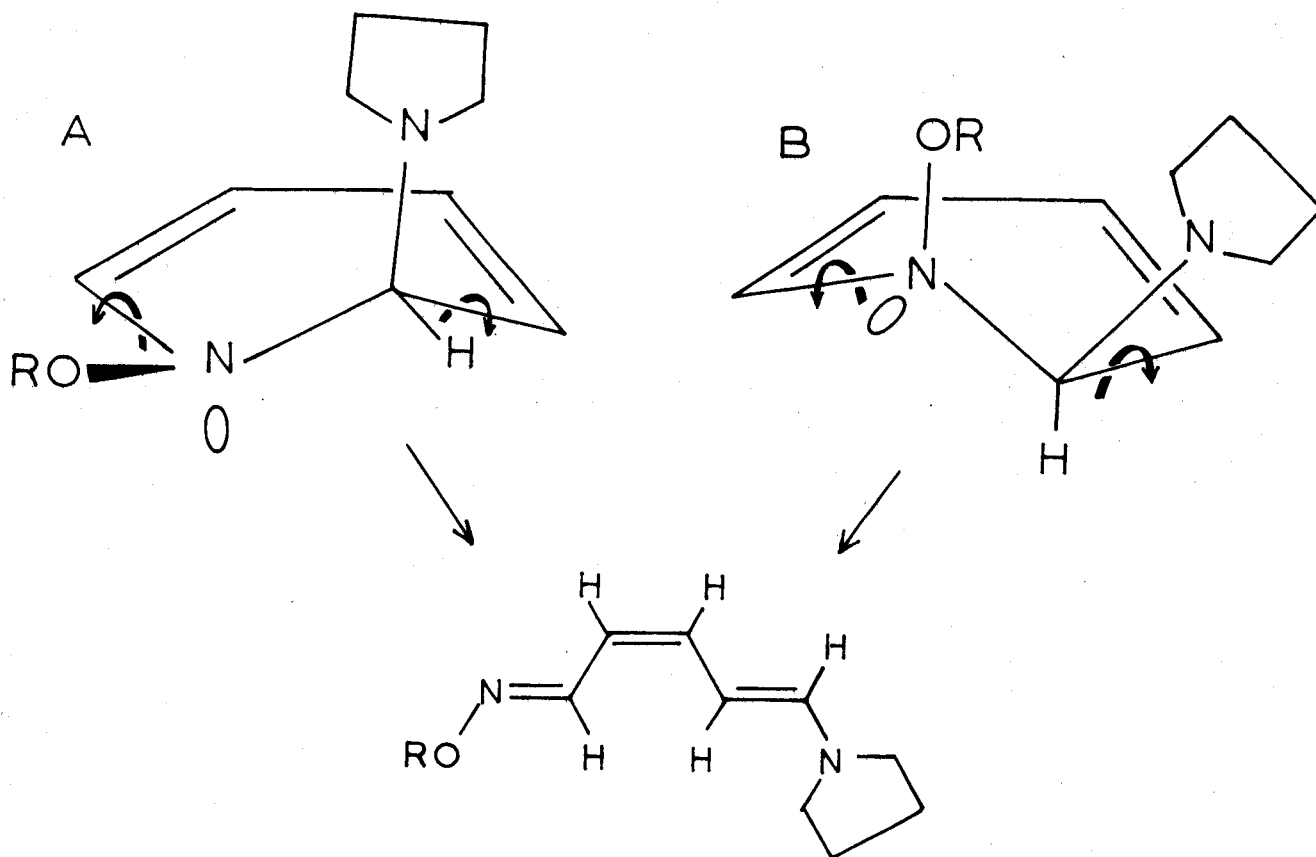


Schéma XXIV

- L'examen des 2 conformères (C) et (D) de la configuration trans (qui résultent de l'inversion de l'atome d'azote des conformères A et B précédents) montre (schéma XXV) qu'une ouverture disrotatoire conduirait
- . à l'isomère trans - cis - anti si elle a lieu selon le sens b
 - . à l'isomère cis - cis - syn si elle s'effectue selon le mode a

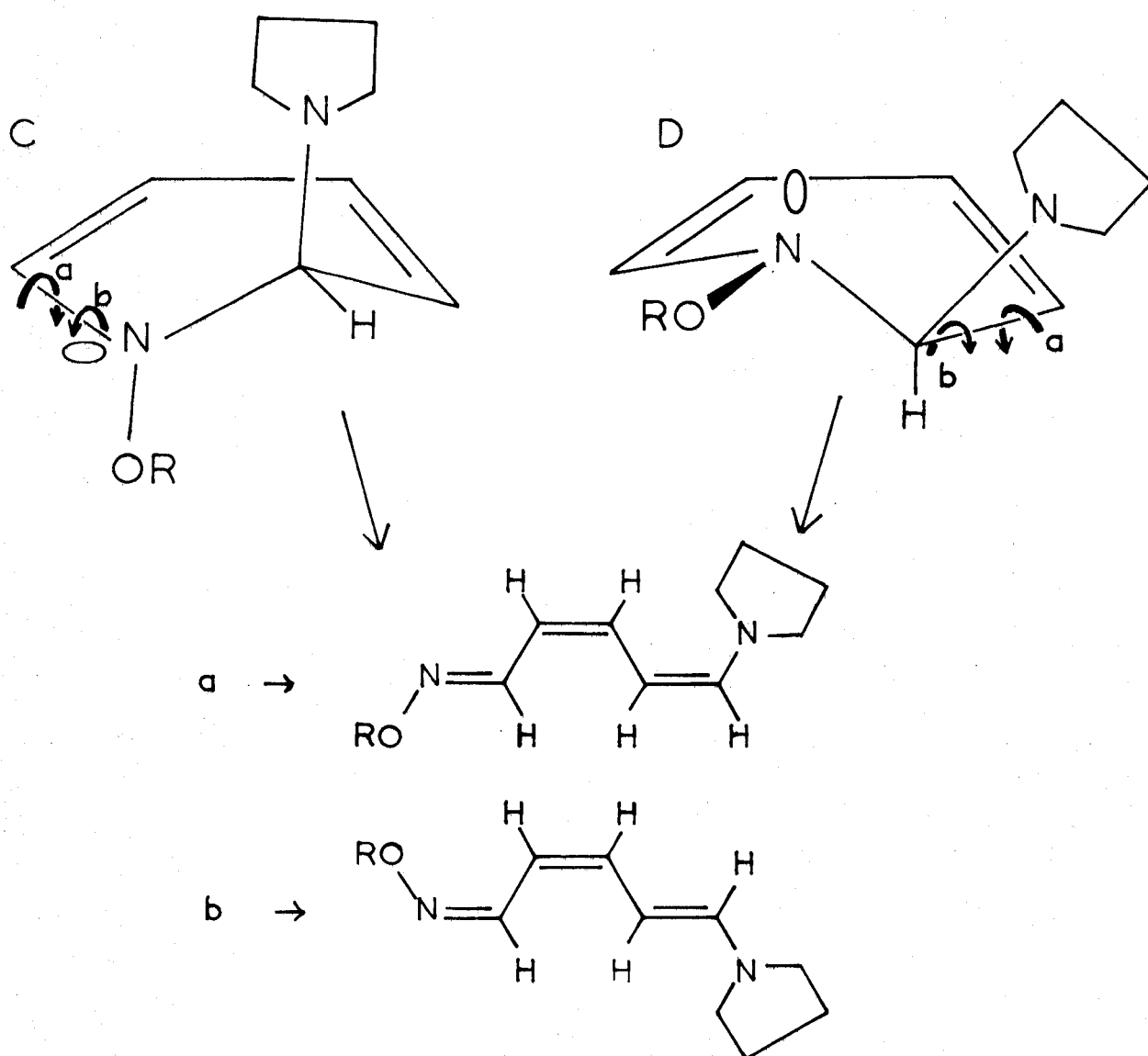


Schéma XXV

On peut remarquer que les ouvertures disrotatoires ne peuvent être réalisées sur les conformères C et D qu'au prix d'une augmentation sensible des contraintes stériques.

Seule l'ouverture disrotatoire effectuée sur les conformères A et B de la configuration cis peut se faire sans accroissement de l'encombrement stérique dans l'état de transition (schéma XXIV). Ceci explique la stéréosélectivité effectivement observée au cours de la réaction si l'on admet implicitement la validité des règles de Woodward - Hoffmann en série hétérocycli-

que (9 RG 19).

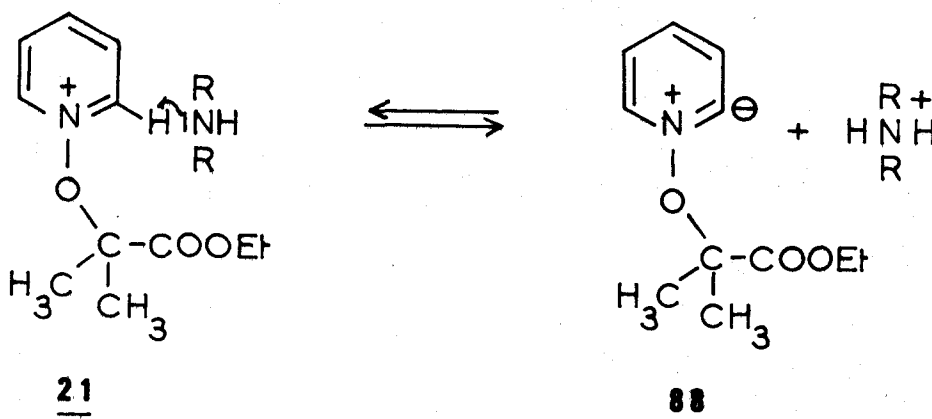
On peut ainsi rendre compte de la sélectivité observée sans supposer, comme le faisaient Van Bergen et Kellog, que l'ouverture s'effectue avant que l'équilibre conformationnel ne se soit réalisé.

Il faut cependant noter que la stéréosélectivité de l'ouverture que nous avons observée peut être expliquée par des considérations stériques : c'est ainsi que l'on peut vérifier qu'une ouverture conrotatoire effectuée sur les conformères C et D de la configuration cis, dans le sens où elle ne s'accompagne pas d'un accroissement des contraintes stériques, conduit bien à l'isomère "trans - cis - syn".

En conclusion, on peut seulement affirmer que la stéréosélectivité observée n'est pas en contradiction avec une éventuelle extension des règles de Woodward - Hoffmann au domaine de la chimie hétérocyclique.

MÉCANISME DE LA RÉACTION E

Nous proposons, pour cette réaction un mécanisme en plusieurs étapes :

I) FORMATION DE L'YLURE 88

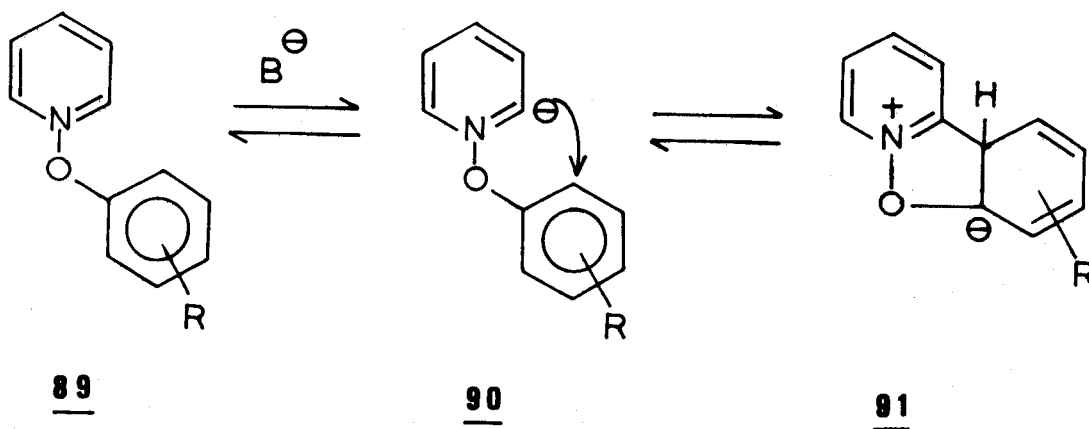
La formation de l'ylure 88 est une réaction bien connue des sels de N-alcoypyridinium (67 CH 55) : on sait en effet qu'ils subissent facilement l'échange des protons -2 et -6 dans les solutions basiques d'eau lourde. Cette réaction effectuée sur l'ion méthoxy-1 pyridinium s'est avérée être 10^6 fois plus rapide que dans le cas du N-oxyde de pyridine lui-même (70 JA 7547).

II) COMPORTEMENT NUCLEOPHILE DE L'YLURE 88

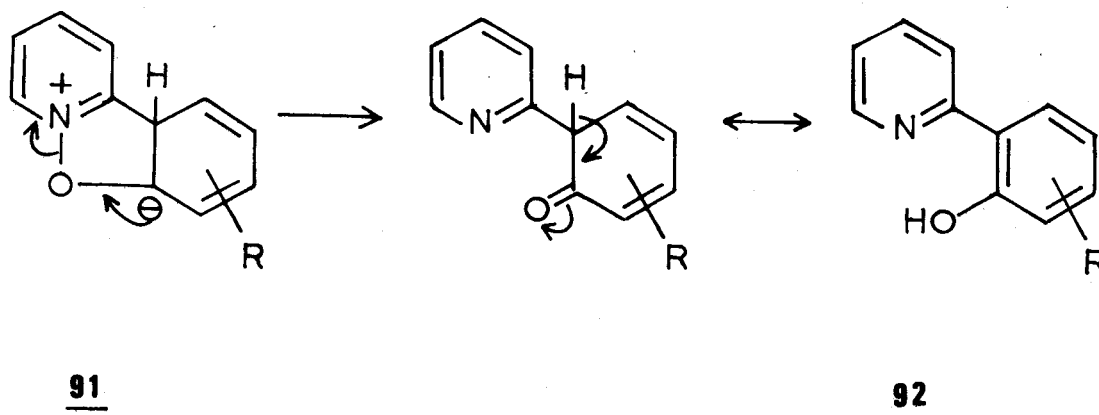
Il se manifeste, dans notre cas, vis-à-vis de la fonction ester.

Bien que d'autres mécanismes puissent être invoqués, Abramovitch (71 JA 3074) avait proposé un tel comportement pour rendre compte de la réactivité en milieu basique d'ions N-aryloxy pyridinium porteurs de substituants électroattracteurs sur le noyau benzénique.

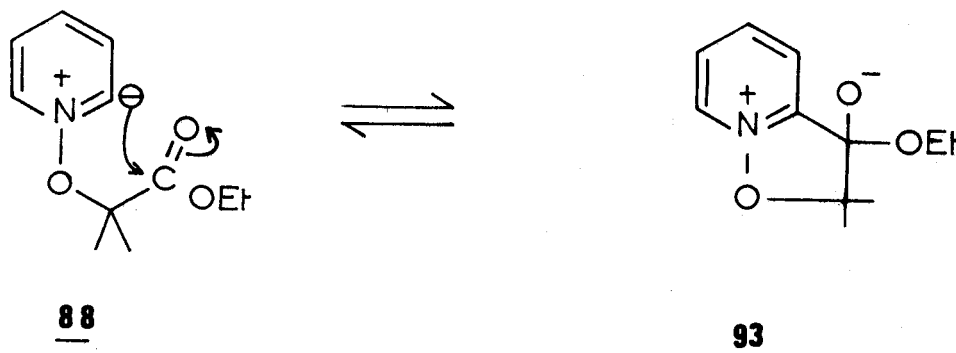
Le sel 89, traité par une base (triéthylamine ou t-butylate) réagit selon un mécanisme qui mettrait en jeu l'ylure 90.



L'intermédiaire 91 n'est pas stable et se décompose pour conduire au dérivé 92

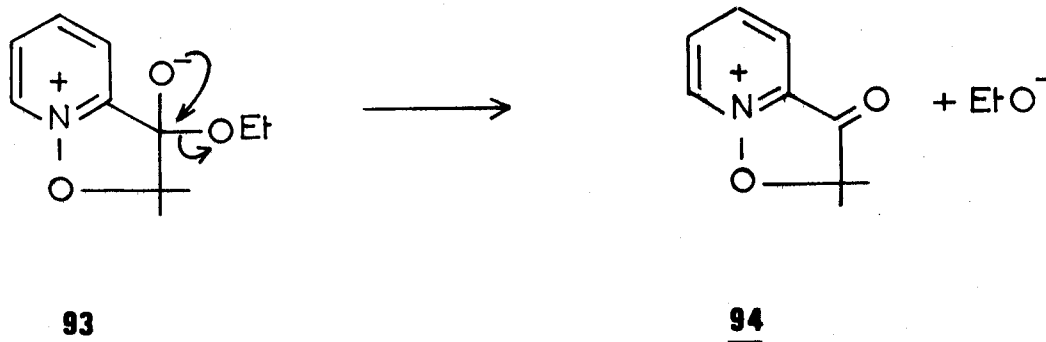


Dans notre cas, lors de la première phase, nous envisageons un mécanisme similaire : l'ylure 88 formé lors de la première étape attaque la fonction ester.



BUS
LILLE

A ce stade, l'intermédiaire 93 peut se stabiliser par perte d' EtO^- alors que la forme intermédiaire 91 ne pouvait le faire que par rupture de la liaison N-O.



L'ion éthylate formé se neutralise en régénérant une molécule d'amine par attaque du sel d'amine formé lors de la première étape. Ceci est important car l'ion EtO^- ayant disparu, la réaction conduisant à l'ion bicyclique 94 est obligatoirement irréversible.

III) ATTAQUE PAR L'AMINE DE L'ION BICYCLIQUE 94

Cet ion conserve en effet une structure d'ion N-alcoypyridinium. Il possède même, bien qu'il se forme dans des conditions totalement différentes une structure très voisine de celle du dérivé sur lequel a été mise en évidence pour la première fois la réaction d'ouverture de cycle des ions N-alcoypyridinium par les amines (67 T 2775).

De plus, l'ion 94 doit être très réactif vis-à-vis de la réaction d'ouverture par les amines dans la mesure où la présence de la fonction cétonique augmente la réactivité du cycle.

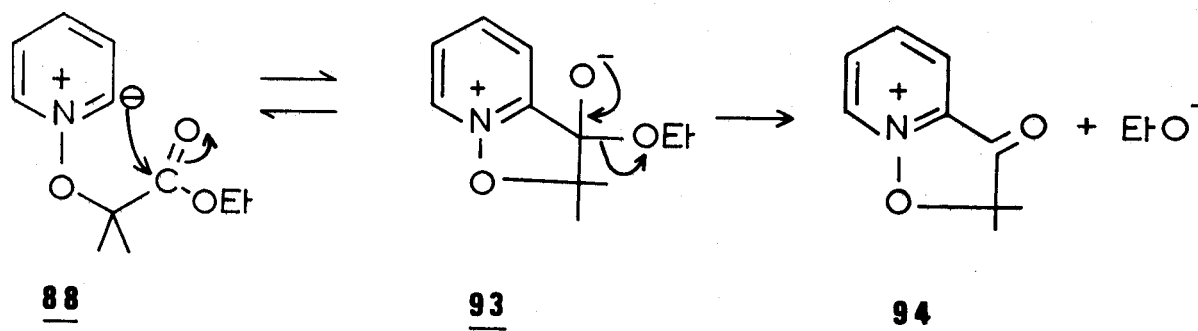
L'ouverture conduit alors à une isoxazolone de structure trans-cis-syn qui s'isomérisé dans le milieu réactionnel en formant l'isoxazolone de structure trans-trans-syn qu'il est possible d'isoler à l'état cristallisé.

CONCLUSION

En conclusion de cette étude consacrée à l'action des amines sur le sel 21, nous avons pu mettre en évidence que l'ouverture du cycle conduisait, dans une première étape, à un dérivé possédant une liaison cis et que les produits de structure "totalement trans" n'apparaissaient qu'après isomérisation dans le milieu réactionnel.

Un autre point important de cette étude est la différence de réactivité constatée quand la réaction est réalisée dans l'acétonitrile ou dans le méthanol. L'interprétation de cette différence est assez délicate : en effet, dans une première étape, la réaction selon le mode E met en jeu la formation d'un ylure. Il faut donc que l'amine présente une basicité suffisante (ce qui n'était probablement pas le cas pour la benzylamine) or, les amines sont plus basiques dans l'acétonitrile que dans le méthanol, solvant protique où elles verront leur basicité décroître puisque leur doublet est engagé dans une liaison hydrogène avec le solvant. Si la facilité de formation de l'ylure était l'élément important pour orienter la réaction selon D ou E, nous devrions donc observer le mode D dans le méthanol et le mode E dans l'acétonitrile.

Nous pensons qu'en réalité l'élément déterminant est la facilité de formation de l'intermédiaire tétrahédrique (93) qui précède l'étape irréversible du mécanisme au cours de laquelle se produit le départ de l'ion éthylate. Ces 2 étapes seront en effet plus faciles dans le méthanol qui solvate bien les anions par formation de liaisons hydrogènes que dans l'acétonitrile qui les solvate mal. (4 RG 42).

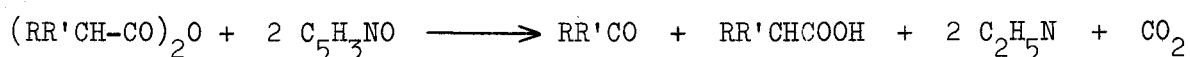


Le gain de stabilité dû à une solvation spécifique des charges négatives par établissement de liaisons hydrogène sera beaucoup plus marqué pour l'intermédiaire tétraédrique (93) comme pour l'ion éthylate apparaissant en fin de réaction car, dans ces deux cas, c'est un atome d'oxygène qui porte la charge anionique alors que dans l'ylure (88) cette charge est partiellement neutralisée par la charge positive de l'azote. On peut rendre compte également de cette différence en faisant remarquer que le méthanol se comportant en acide "dur" solvatera mieux la base dure que constitue l'anion O^- que l'ylure qui possède un caractère de base molle. (68 BF 3871).

5) ÉTUDE DE LA DÉCOMPOSITION ALCALINE DES SELS PORTEURS
D'UNE FONCTION ACIDE EN α DANS LEUR CHAÎNE ALCOXYLE -
MODE F

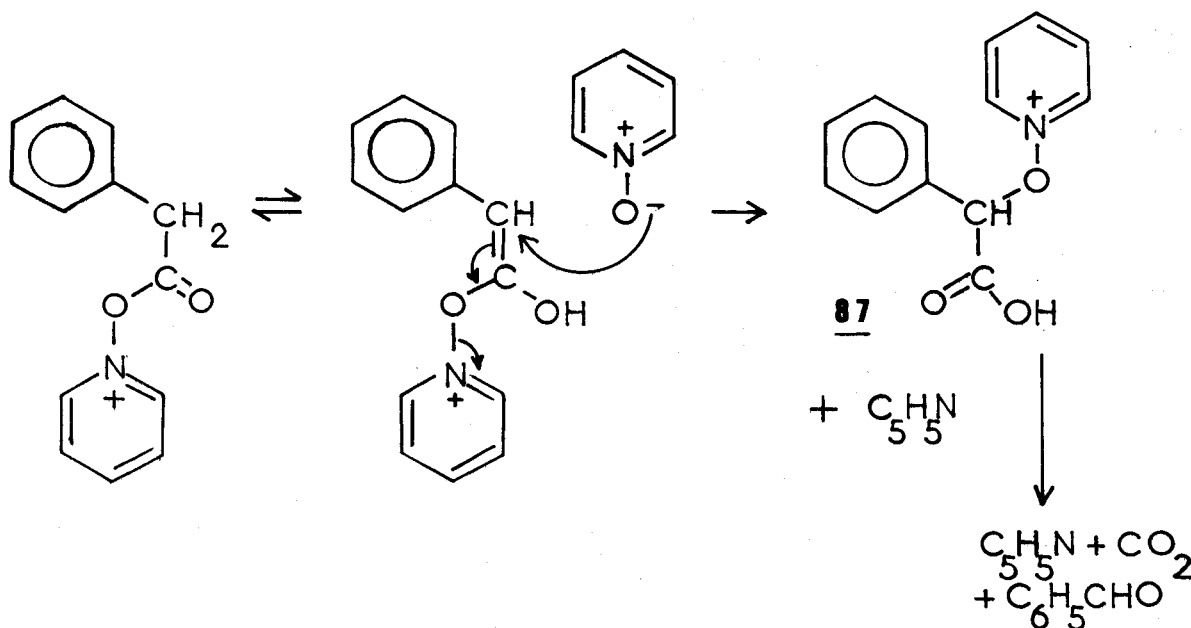
I) GENERALITES

Par chauffage prolongé en présence de deux équivalents de N-oxyde de pyridine, les anhydrides d'acides peuvent subir une dégradation en aldéhyde ou cétone selon la réaction suivante :



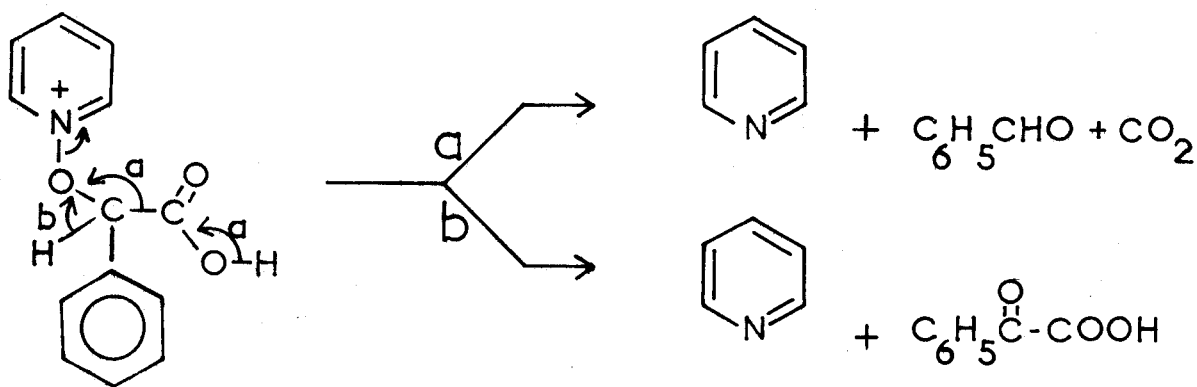
Cette décarboxylation oxydante a été signalée simultanément par Cohen et Col. (65 TL 237) ainsi que par Rûchart et Col. (65 TL 233).

Dans le cas de l'anhydride phénylacétique, Cohen et Col. avaient proposé le mécanisme suivant faisant intervenir l'ion N-(α -carboxybenzyl-oxy) pyridinium (87) (67 JA 4968) :



Afin de confirmer cette hypothèse, ils ont cherché à produire cet intermédiaire par une voie différente. Pour cela, ils ont utilisé la réaction du N-oxyde de pyridine sur l'acide α -bromophénylacétique (66 JO 3058). En fait, ils n'ont pas cherché à isoler l'ion 87 ainsi formé, mais l'ont considéré comme un simple intermédiaire réactionnel qu'ils ont décomposé directement dans le milieu de formation, à reflux du benzène ou du toluène.

Ils ont pu mettre en évidence deux modes de décomposition qui se produisent en présence d'un excès de N-oxyde de pyridine (4 équivalents) :



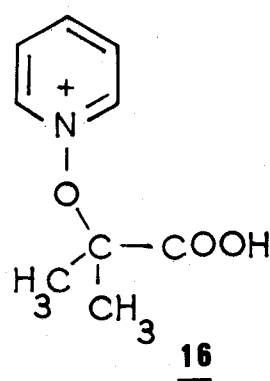
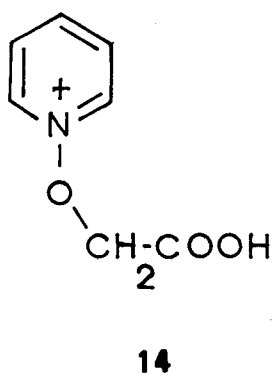
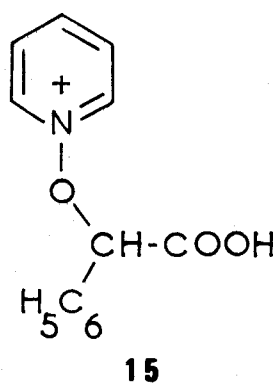
L'ion N-(α -carboxy-benzyloxy) pyridinium (87) peut en effet, dans ces conditions :

- soit perdre un proton sur le carbone α et, dans ce cas, subir la réaction classique des sels de N-alcoypyridinium, conduisant à l'acide phénylglyoxylique avec un rendement de 5 % (mode a).
- soit subir une réaction "carboxylogue" de la précédente (mode b) qui conduit alors à la formation de benzaldéhyde (avec un rendement de 49 %) et à l'anhydride carbonique (avec un rendement de 46 %).

Cohen et Song ont également entrepris des études similaires sur différents acides α -halogénés (66 JO 3058). En particulier, ils ont étudié la décomposition de l'acide chloracétique en présence de N-oxyde de pyridine dans le xylène à reflux. Ils ont constaté la formation de formaldéhyde avec un rendement de 65 % et de CO_2 avec un rendement de 100 %. Dans le cas de l'acide α -bromo-isobutyrique, la décomposition réalisée au reflux du xylène

conduit à l'acétone avec un rendement de 78 % et à CO_2 avec un rendement de 100 %.

Nous avons précisément isolé les sels 14 et 15 sous forme de bromhydrates et de nitrates solides, et le sel 16 uniquement sous forme de nitrate.



La formation aisée des bromhydrates 14 et 15 confirme en partie l'existence de tels intermédiaires réactionnels.

Cependant, la décomposition de ces intermédiaires avait été réalisée dans des conditions particulières (solvant aprotique, température élevée; la décomposition étant induite par voie thermique ou par les bases présentes dans le milieu : N-oxyde de pyridine en excès, pyridine formée ou ion halogénure).

Nous avons donc cherché à savoir si les deux modes de décomposition possibles dans les conditions précédentes peuvent se retrouver lors d'une décomposition dans la soude aqueuse, et s'ils ont alors la même importance relative.

II) DECOMPOSITION DE 14, 15 ET 16 DANS LA SOUDE 1 N

1) Décomposition de 15

L'action d'une solution de soude 1 N durant 1/2 heure sur 15 conduit en réalité à 3 réactions différentes :

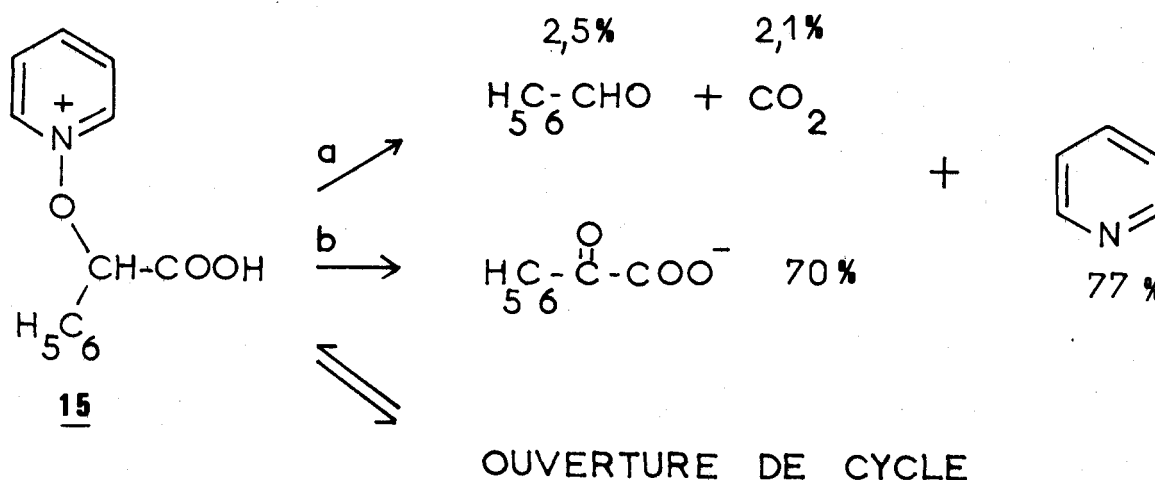
a) la formation d'acide phénylglyoxylique : c'est la principale voie de

décomposition puisque le rendement en acide phénylglyoxylique (calculé après précipitation sous forme d'un sel mercurique) est de 70 %.

b) la formation d'aldéhyde benzoïque et de CO_2 se produit également mais de façon beaucoup moins importante : le rendement en aldéhyde benzoïque dans notre cas n'est que de 2,5 % (déterminé par chromatographie en phase gazeuse); quant à CO_2 il se forme avec un rendement de 2,1 % (mesuré par gravimétrie après isolement sous forme de carbonate de baryum).

c) l'ouverture du cycle de l'ion pyridinium : cette réaction entre également en concurrence comme le montre l'absorption constatée à 342 nm.

La quantité totale de pyridine formée lors de cette décomposition (selon les réactions a et b) est évaluée après précipitation sous forme de picrate et correspond à un rendement de 77 %. Ceci peut être résumé dans le tableau suivant :



2) Décomposition de 14

L'action d'une solution 1 N de soude sur 14 est plus difficile à étudier en détail que dans le cas précédent.

Il semble que nous soyons encore en présence d'une compétition entre les 3 modes de décomposition cités ci-dessous :

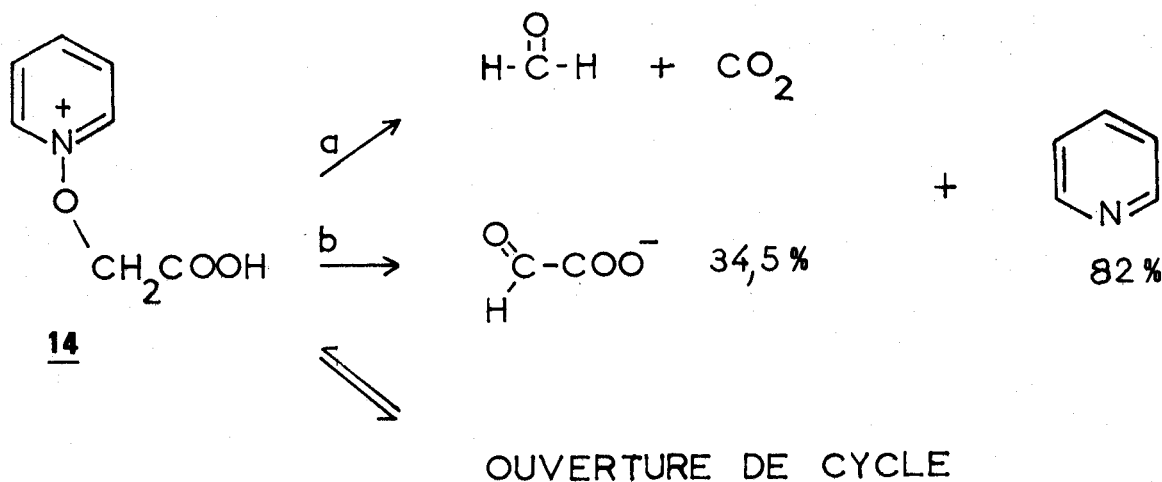
a) la formation d'acide glyoxylique : le rendement en acide glyoxylique, évalué après oxydation de ce dernier en acide oxalique est de 34,5 %.

b) la formation de formaldéhyde et de CO_2 n'a pu être évaluée commodément en raison de :

- . la présence d'un autre dérivé aldéhydique dans le milieu, pour le formaldéhyde
- . l'insolubilité des glyoxylates alcalinoterreux, pour le CO_2 .

c) l'ouverture de cycle : elle est mise en évidence par l'apparition d'une absorption UV à 342 nm.

La quantité totale de pyridine formée est évaluée après précipitation du picrate et correspond à un rendement de 82 %.



3) Décomposition de 16

Dans le cas de 16 l'absence d'atome d'hydrogène sur le carbone α interdit la réaction classique formant un acide α -carbonylé.

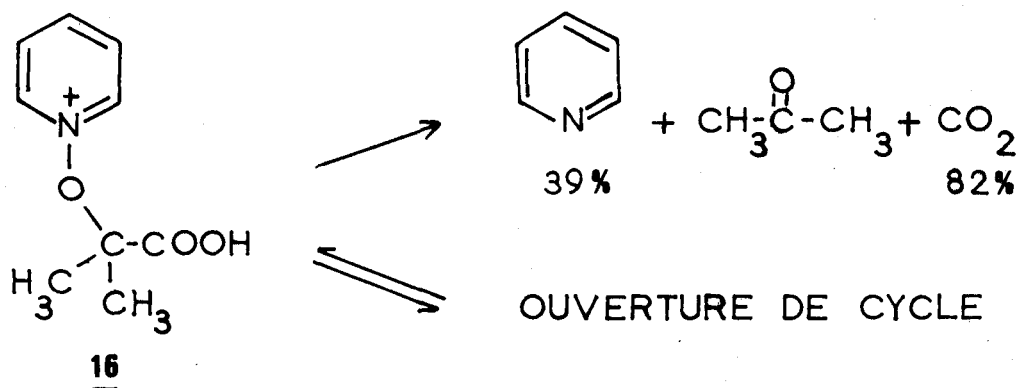
Seules demeurent deux possibilités qui sont la formation d'acétone et de CO_2 et l'ouverture du cycle de l'ion pyridinium.

Nous avons étudié les produits formés lors de la décomposition de 16 dans la soude 1 N après 2 heures de contact puis après 14 heures de contact.

- . Après 2 heures de contact, la réaction n'est pas terminée. La quantité de pyridine formée, déterminée après précipitation de son picrate correspond à un rendement de 48%. La quantité de CO_2 formée correspond à un rendement de 39 %.

. Après 14 heures de contact, la réaction peut être considérée comme terminée. Le rendement en pyridine est maintenant de 64 % et le rendement en CO_2 de 63 %. L'acétone formée se crotonise, ce qui rend son évaluation impossible.

Dans le cas de 16, il apparaît une très importante ouverture de cycle (comme le montre le spectre UV du milieu réactionnel), ce qui est en bon accord avec le faible rendement en pyridine ainsi qu'avec la lenteur (relative) de la réaction.



En conclusion, au cours de cette étude de la décomposition par les ions OH^- des sels à fonction acide libre, nous avons constaté que :

- . la réactivité générale du groupe N-alcoyle est notablement diminuée par rapport à celle des groupes alcoyles à fonction ester. La décomposition étant plus lente, il se développe une ouverture du cycle.
- . la diminution de la réactivité du groupe N-alcoyle est due au fait que la fonction acide se présente sous forme d'un sel en milieu NaOH 1N et n'exerce pratiquement plus d'effet inducteur attracteur sur les atomes d'hydrogène situés en $-\alpha$.
- . la réaction classique conduisant à un α -cétoacide est la réaction privilégiée dans le cas de 15 où la présence du noyau benzénique dans la chaîne alcoyle augmente notablement l'acidité du proton $-\alpha$.
- . la réaction de décarboxylation oxydante décrite par Cohen et Song se produit également. Elle devient importante surtout dans le cas de l'ion 16 où la réaction précédente est devenue impossible et où elle n'entre en concurrence qu'avec la réaction d'ouverture de cycle.

CHAPITRE III

REACTIVITE DES SELS DE N-ALCOXYPYRIDINIUM
PORTEURS D'UNE FONCTION ACIDE EN β DANS
LEUR CHAINE ALCOXYLE

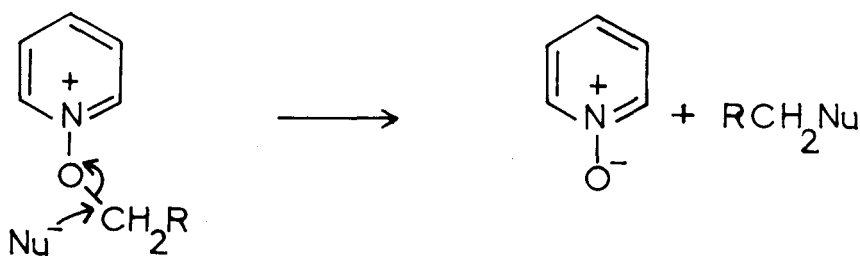
1) ÉLIMINATIONS BASIQUES CONDUISANT À UN DÉRIVÉ ÉTHYLÉNIQUE OU CARBONYLÉ - MODES A ET G

Au cours de cette étude, nous avons pu mettre en évidence, l'intervention, en compétition avec le mode A d'un nouveau mode de décomposition de sels de N-alcoxyypyridinium (mode G). Il s'agit d'une β -élimination où le N-oxyde se comporte comme groupe partant.

I) GENERALITES

Lors des décompositions des sels de N-alcoxyypyridinium, la formation d'un N-oxyde a été mise en évidence dans 3 types de réactions :

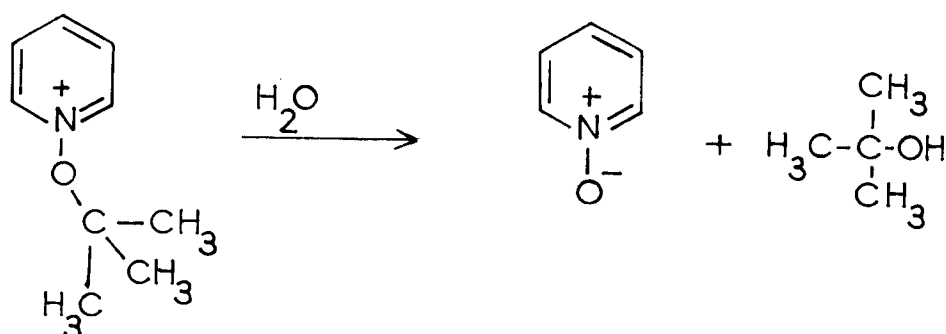
1) Lors d'une substitution nucléophile au niveau de la chaîne alkyle (mode C)



Une telle réaction procède selon un mécanisme SN_2 ; elle n'a pas été signalée lors des décompositions des sels de N-alcoxyypyridinium par les ions OH^- .

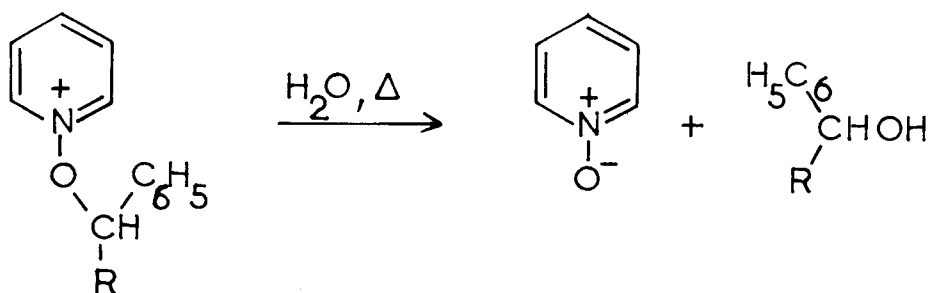
Une réaction dont le bilan est identique (formation d'un N-oxyde et d'un alcool) a pu être mise en évidence ; elle se déroule selon un mécanisme SN_1 et se rencontre quand la chaîne alkyle fixée à l'oxygène est susceptible de former un carbocation de bonne stabilité.

- c'est ainsi que le perchlorate de t-butoxy-1 pyridinium (69 T 4291) se décompose lentement en solution aqueuse en formant de l'alcool tertio-butyle et du N-oxyde de pyridine.



Ce n'est pas une décomposition par les ions OH^- puisque la vitesse de cette réaction est d'ordre 1 par rapport au perchlorate et indépendante de la concentration en ions OH^- .

- il en est de même des ions 90 et 91

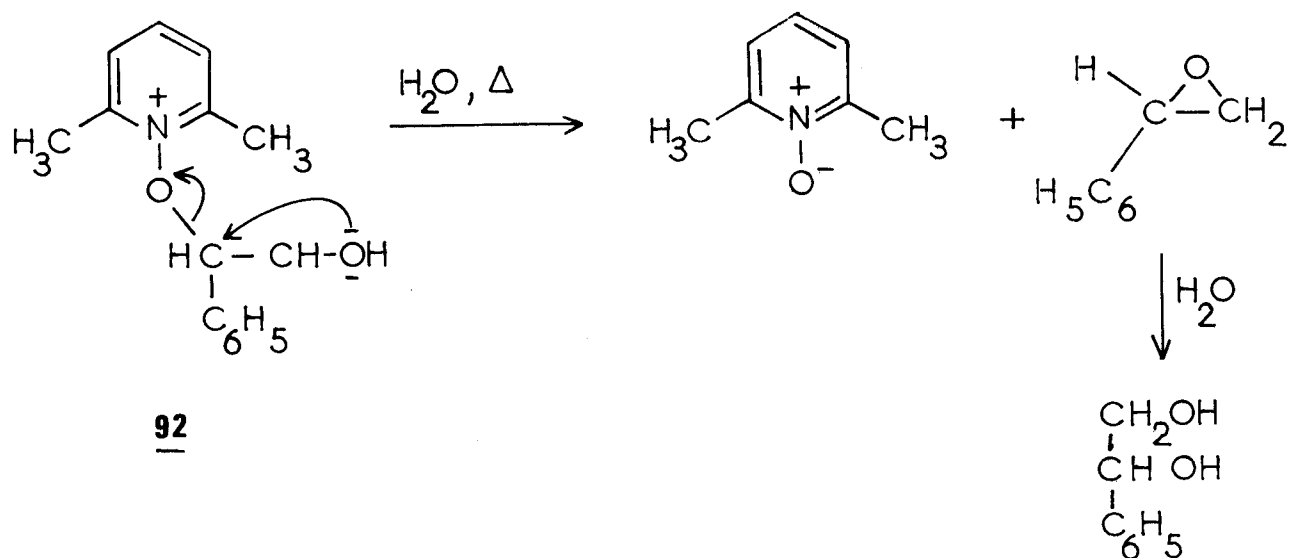


90 R = H

91 R = C_6H_5

Dans ce cas également, la formation d'alcool se fait vraisemblablement selon un mécanisme SN_1 (64 Z0 1323).

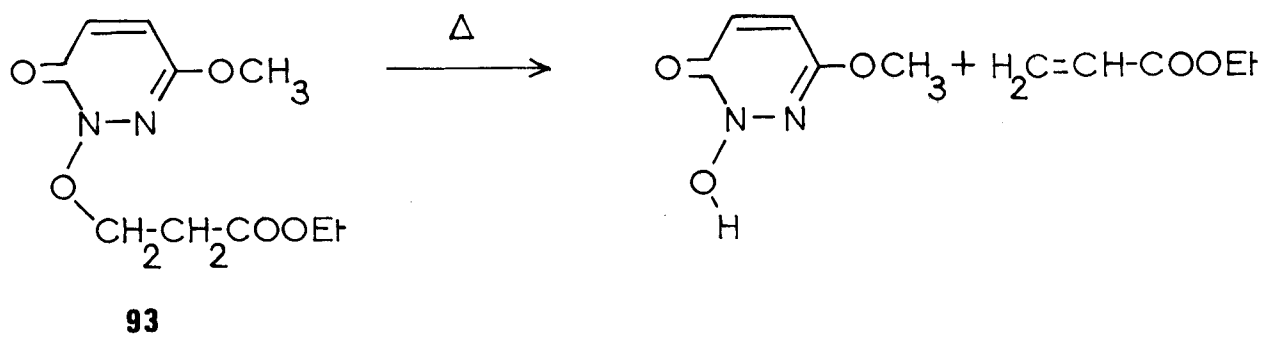
- lors de la décomposition par chauffage dans l'eau de l'adduit de l'oxyde styrène et du N-oxyde de lutidine-2,6 92 un mécanisme plus complexe semble intervenir.



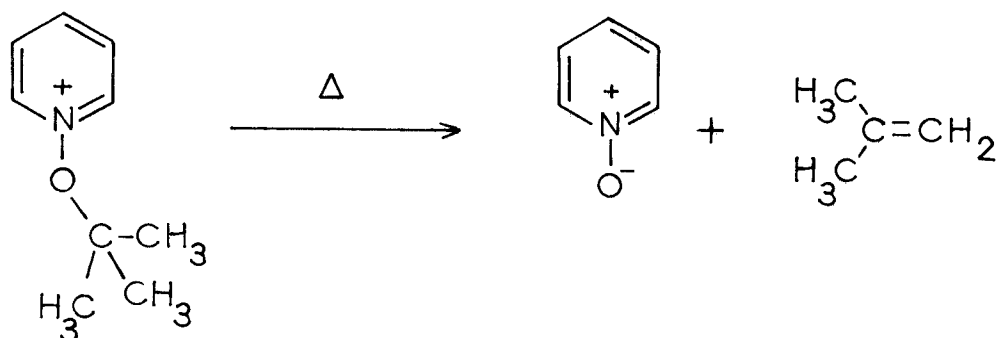
2) Par décomposition thermique des sels de N-alcoypyridinium.

Lors des décompositions thermiques, plusieurs auteurs ont signalé la formation de N-oxyde et d'un dérivé de structure éthylénique :

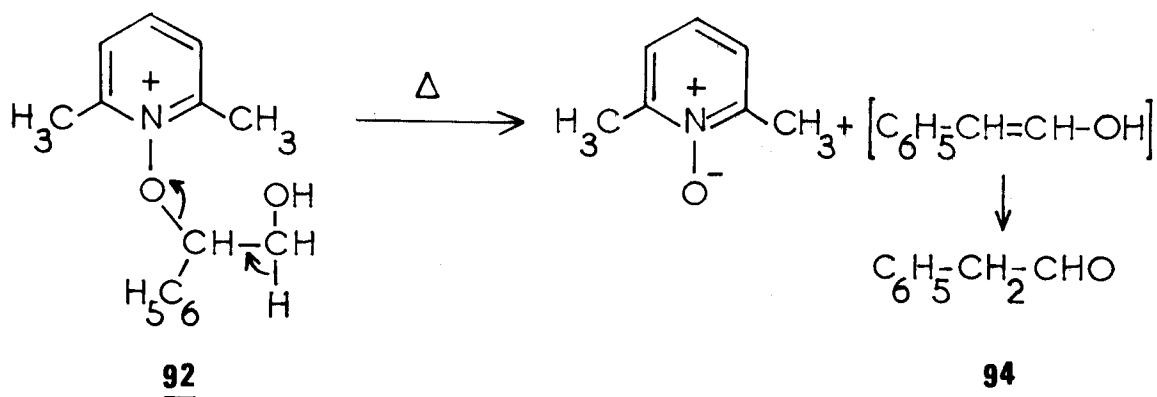
- Yanaï et Yamaguchi (68 CT 1244) ont observé une telle réaction lors de la thermolyse de composés du type 93, mais ces derniers ont une structure neutre différente de celle des sels de N-alcoypyridinium.



- le perchlorate de t-butoxy-pyridinium, par chauffage dans un solvant peu polaire se décompose en N-oxyde de pyridine et isobutylène (69 T 4291).



- Marmer et Swern (71 JA 2719) ont envisagé la possibilité d'une réaction similaire pour expliquer la formation de 94 lors de la pyrolyse du composé 92.



3) Nous n'avons relevé dans la littérature (59 JA 4920) qu'un seul cas où les produits formés au cours d'une décomposition par les ions OH^- correspondraient à une réaction selon le mode G (bien que celle-ci n'ait pas été mise en évidence par les auteurs).

Au cours d'une tentative de synthèse de la cyclopentènedione-2,5 (95) selon le schéma I, le seul produit isolé est en réalité le dimère de la cyclopentadiénone (96).

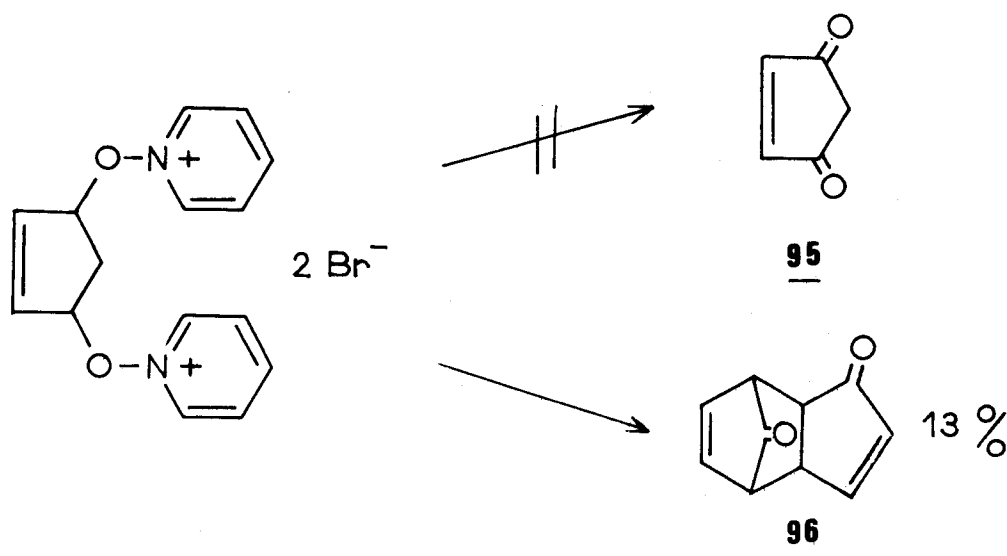


Schéma I

La formation de la cyclopentadiénone peut s'expliquer par la suite de réactions représentée au schéma II qui fait intervenir dans la seconde étape un processus de β élimination.

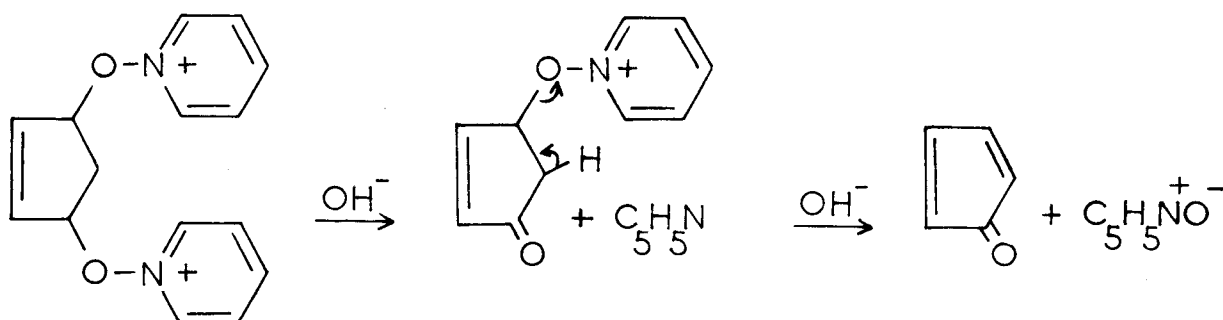
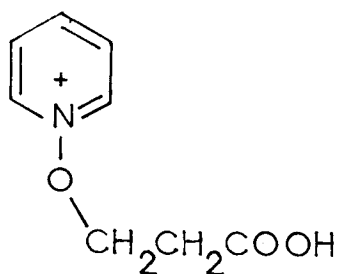
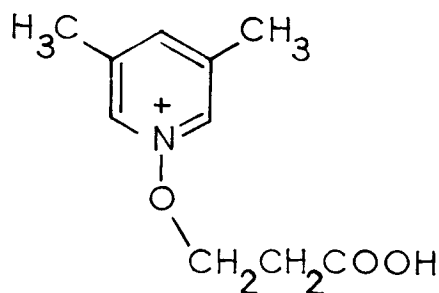


Schéma II

II) ETUDE QUANTITATIVE DE LA DECOMPOSITION DANS LA SOUDE 2,5 N DES SELS DE N-ALCOXYPYRIDINIUM PORTANT UNE FONCTION ACIDE EN - β

1) Cas des sels 35 et 39 qui ne portent pas de groupement méthyle en -2 (ou -6)

3539

Lors de la décomposition des ions 35 et 39 dans la soude 2,5 N, on constate la formation presque exclusive de N-oxyde et d'acrylate de sodium.

La réaction est rapide comme le montre la disparition totale des signaux correspondant au produit de départ, dans les spectres RMN du milieu réactionnel. (aussi par la suite l'étude RMN du produit de la réaction sera réalisée 15 mn après la mise en solution ; le schéma III représente ce spectre dans le cas du sel 35).

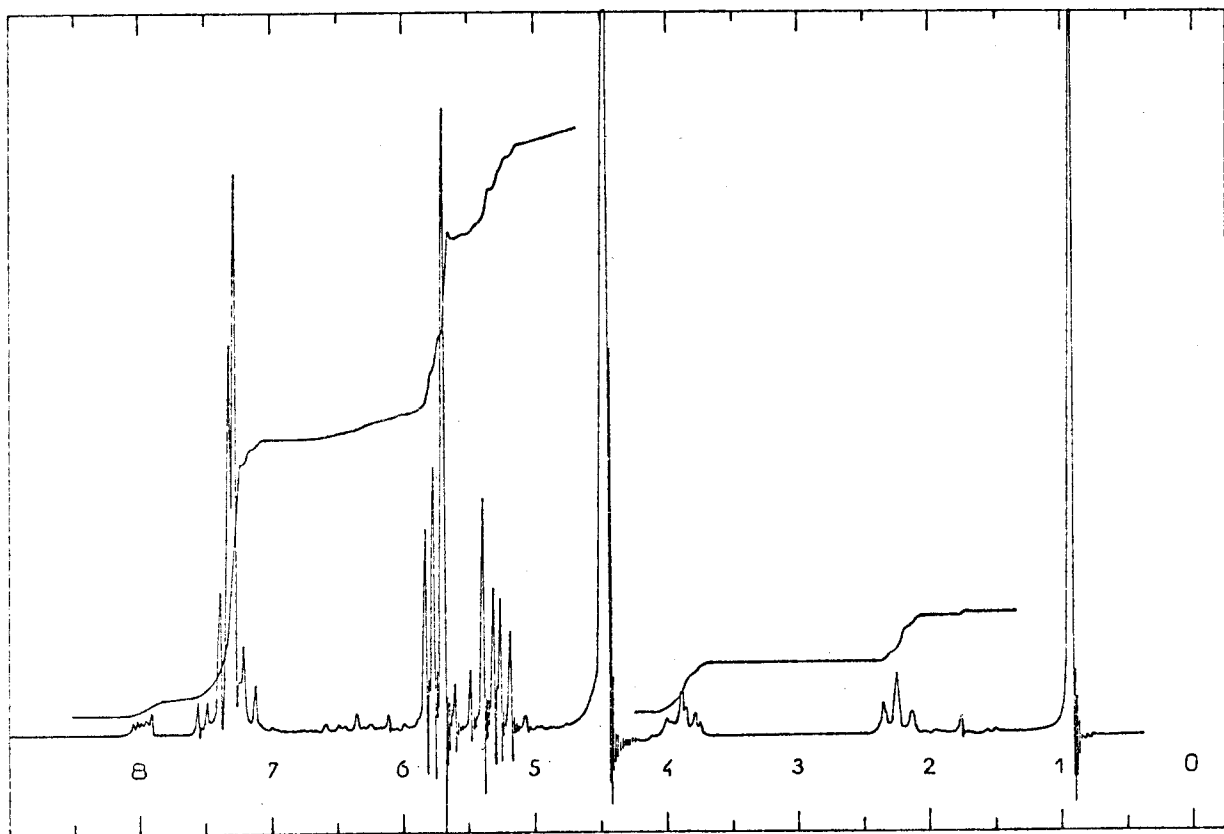


Schéma III

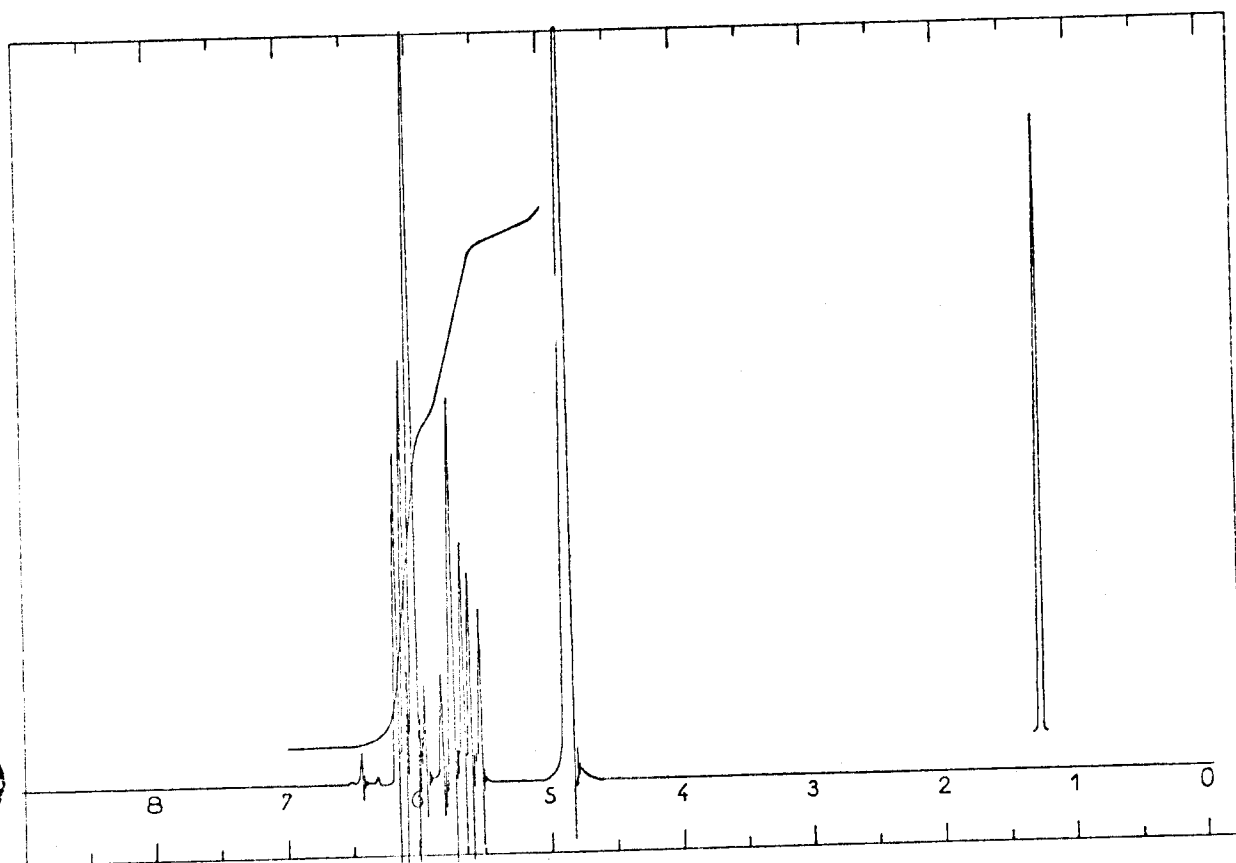


Schéma IV

Après extraction en continu par du chloroforme durant 24 heures (du fait de la grande solubilité du N-oxyde de pyridine dans l'eau) les produits de la réaction sont dosés par chromatographie en phase gazeuse quantitative.

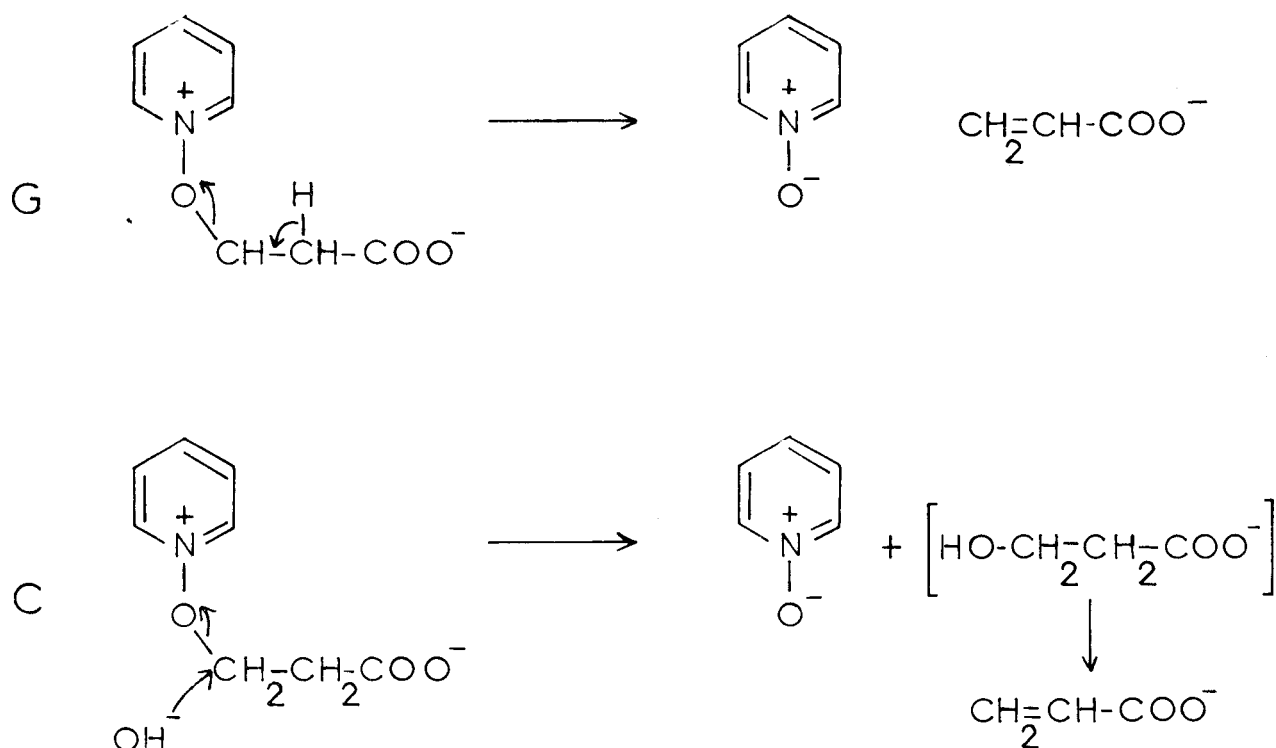
On obtient ainsi les résultats suivants :

35 se décompose en N-oxyde de pyridine (78%) et en pyridine (3%).

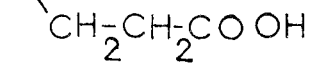
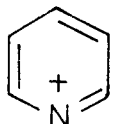
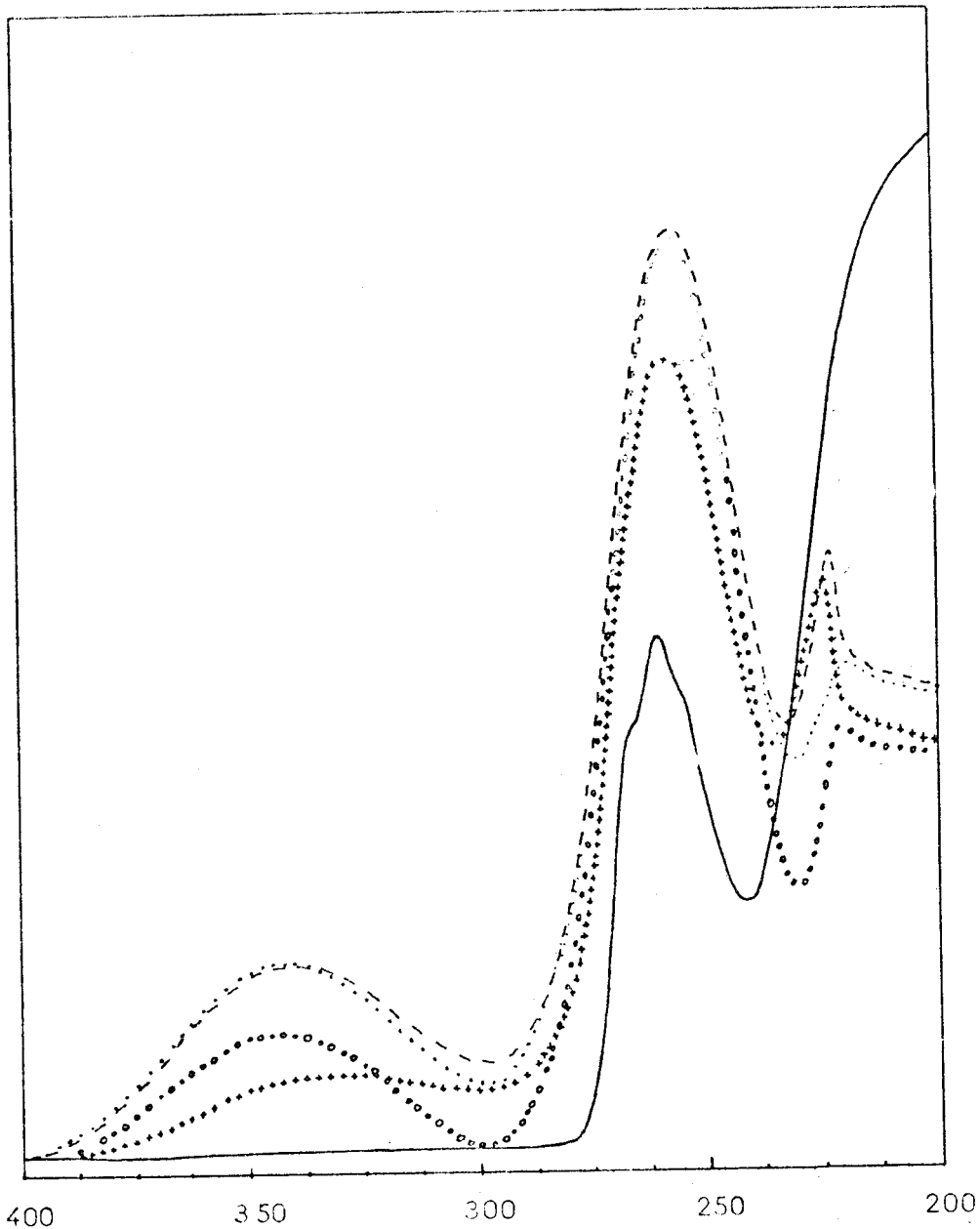
39 se décompose en N-oxyde de lutidine-3,5 (89%) et en lutidine-3,5 (4%).

Parallèlement à l'obtention du N-oxyde, on constate la formation d'une quantité équivalente d'acrylate de sodium (comme en témoigne son spectre de RMN caractéristique représenté au schéma IV).

A priori, deux mécanismes de décomposition possibles peuvent rendre compte de ces résultats :



Le mécanisme G, mettant en jeu une β -élimination semble plus probable. Cependant on ne peut écarter systématiquement le mécanisme C.



dans H_2O

sol. NaOH 0,5 N

après 1 mn:

après 7 mn:

après 55 mn:

après 480 mn:

—

+++++

.....

oooooooo

Schéma V

Afin de montrer que le mécanisme G intervient bien, nous avons vérifié les deux points suivants :

- . Il n'apparaît pas dans les spectres de RMN obtenus lors des décompositions de 35 et 39 au moyen de NaOD dans D_2O de signal correspondant au $-\beta$ hydroxypropionate de Na.
- . Le spectre RMN du β -hydroxypropionate de sodium ne révèle la formation que d'une faible trace d'acrylate après un séjour de 15 mn dans NaOD/ D_2O .

On peut donc en conclure que le N-oxyde et l'acrylate de sodium sont formés selon la réaction G.

Dans le cas du sel 35 l'étude RMN de la décomposition montre en plus des pics caractéristiques de l'acrylate et des hétérocycles formés, des signaux qui sont constitués :

- d'un triplet bien résolu à 2,6 ppm.
- d'un signal de même intensité qui est la superposition de deux triplets de déplacements chimiques très voisins à 4,2 ppm.
- et d'un ensemble très complexe entre 5 et 7 ppm.

Nous avons attribué ces signaux au spectre des produits formés lors de l'ouverture du cycle pyridinique par les ions OH^- .

Les constatations suivantes confirment cette hypothèse :

- le spectre UV de 35 en solution dans NaOH (schéma V) montre une absorption à 342 nm caractéristique d'une ouverture de cycle (bien que la concentration en soude ne soit que de 0,5 mole/l). Cette absorption atteint son maximum très rapidement (7mn) et ne commence à décroître que plusieurs heures après. Ceci s'explique aisément si on admet que l'ouverture de cycle entre en concurrence avec la réaction principale selon le mode G qui est elle-même rapide.
- la vitesse de la réaction d'ouverture est au moins d'ordre 2, par rapport aux ions OH^- , alors qu'on peut s'attendre à ce que la réaction selon G soit seulement d'ordre 1 par rapport à ces mêmes ions. La réaction d'ouverture doit donc être favorisée lorsque la concentration en ions OH^- est élevée ceci est constaté expérimentalement en RMN :

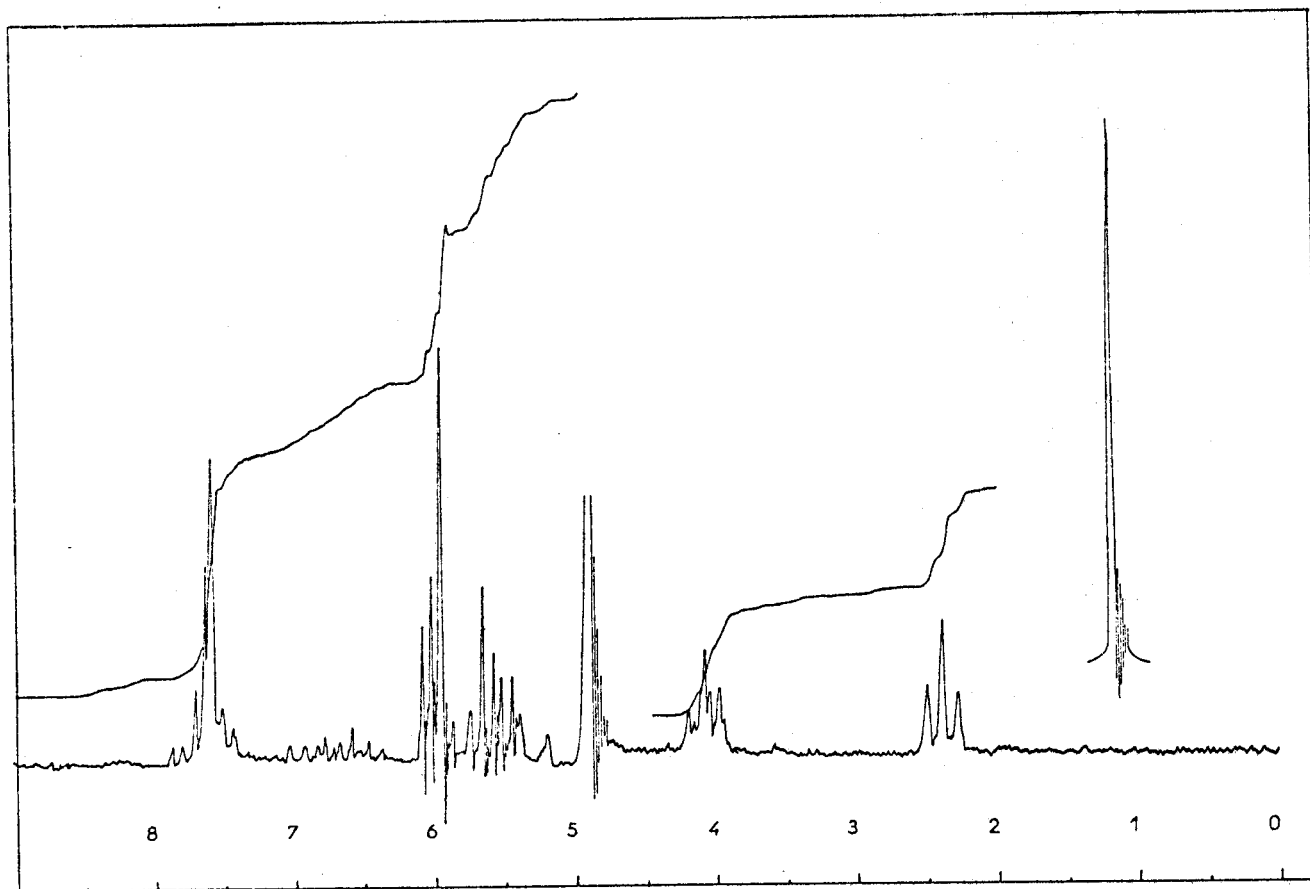


Schéma VI

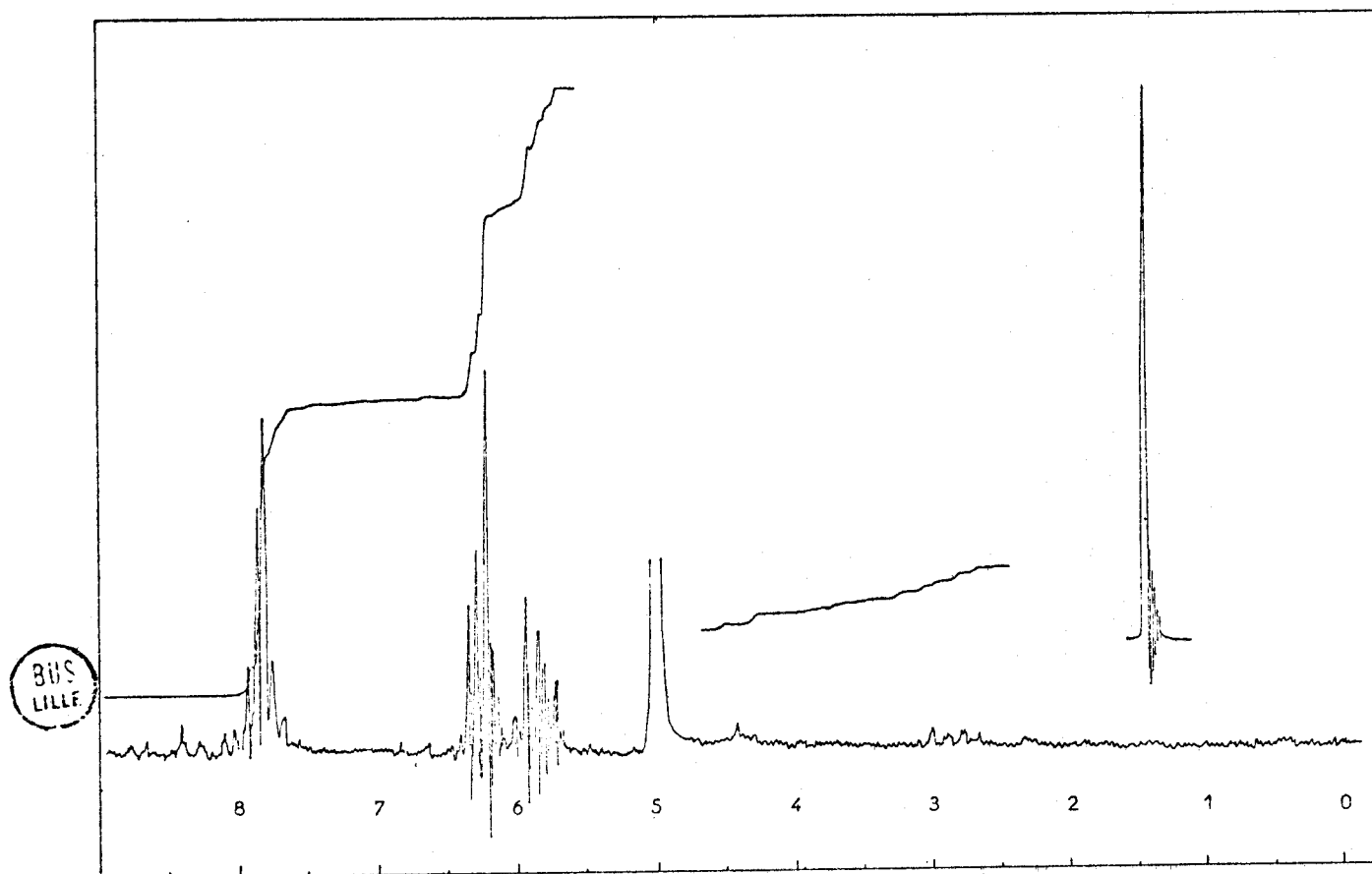


Schéma VII

a) dans une solution de soude 2,5N avec 7,5 moles de soude * par mole de 35, la forme ouverte représente 37% de la décomposition (schéma VI).

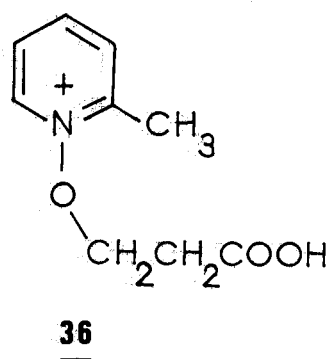
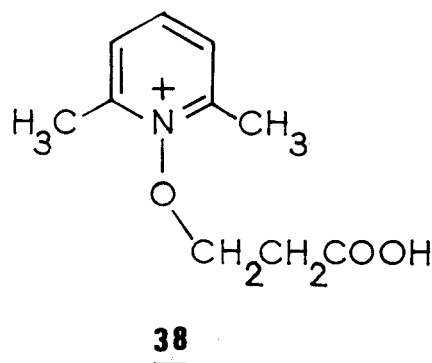
b) dans une solution de soude 2,5 N avec 2,5 moles de soude * par mole de 35, la forme ouverte ne représente déjà plus que 21% de la décomposition (schéma III).

c) dans une solution de soude 1 N avec 2,5 équivalents de soude * par mole de 35 la forme ouverte est très faiblement représentée, les signaux qui la caractérisent se distinguant à peine du bruit de fond (schéma VII).

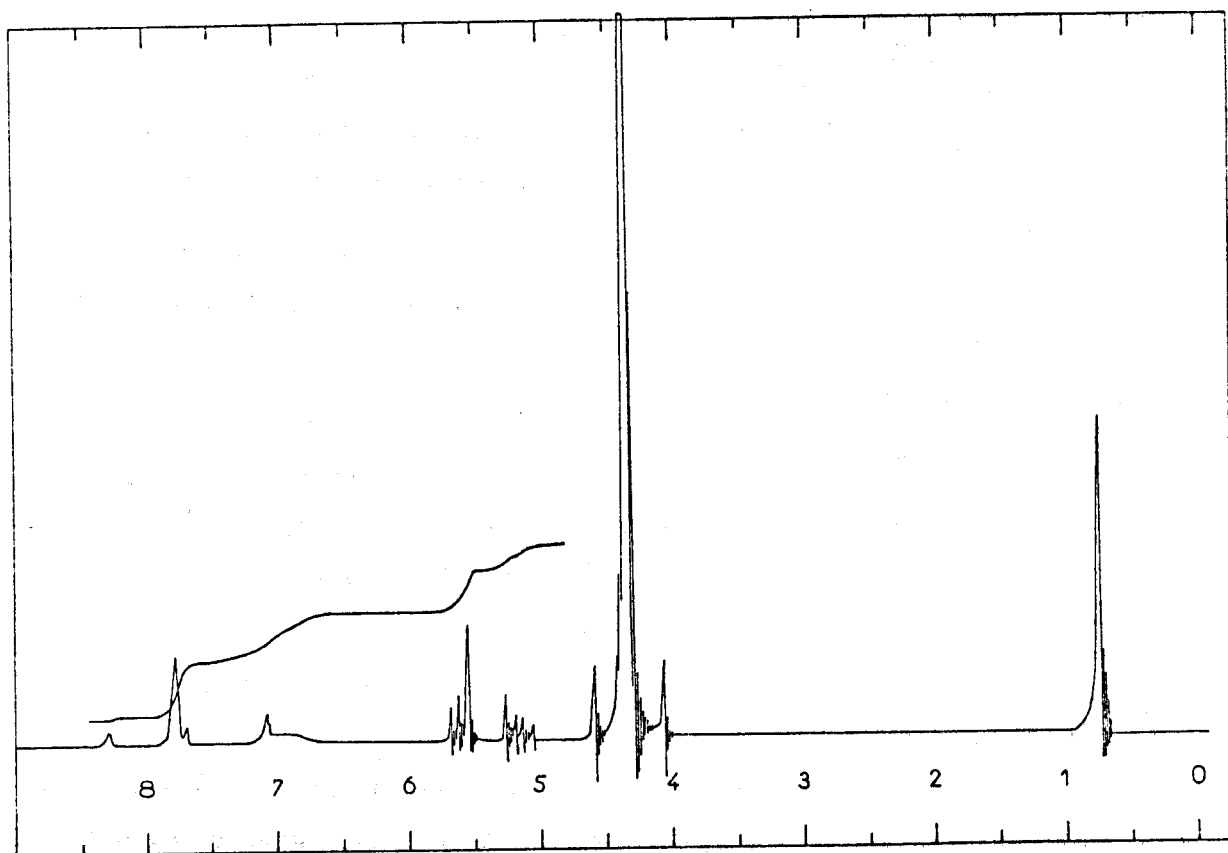
Il convient également de noter que ce phénomène d'ouverture du cycle ne semble pas se produire dans le cas de 39; corrélativement on observe une amélioration du rendement global en dérivés hétérocycliques qui passe de 81 à 93%.

* Ces solutions correspondent en réalité à des concentrations de soude différentes dans la mesure où la décomposition a lieu sur une forme bêtaïne dans laquelle la fonction acide est neutralisée : les concentrations sont en réalité 2,17 N dans le cas a, 1,5 N dans le cas b et 0,6 N dans le cas c.

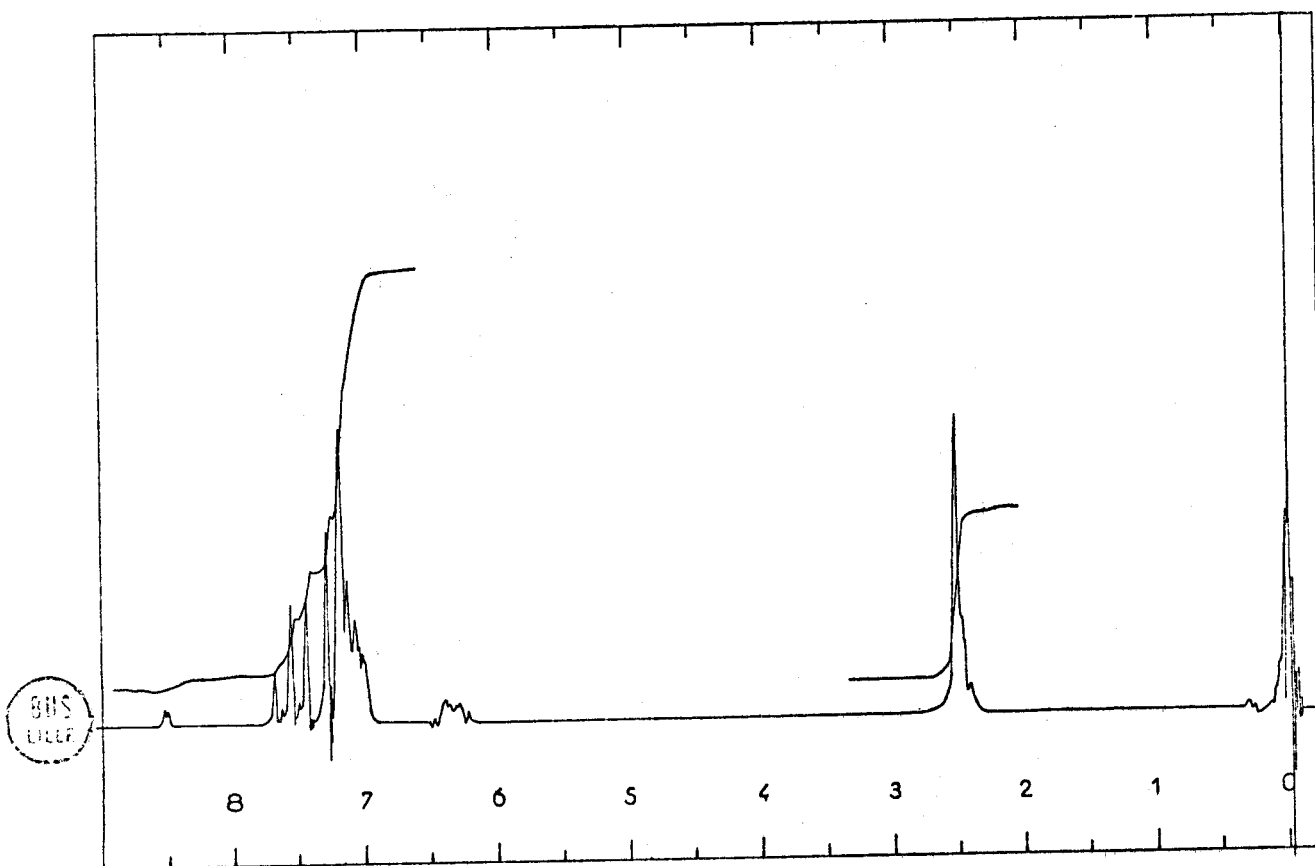
2) Action de la soude sur les composés 36 et 38 qui possèdent un groupement méthyle en -2 ou -6.



Lors de la décomposition de 36 et 38 par la soude 2,5 N, on constate la formation à côté du N-oxyde d'une quantité importante d'hétérocycle désoxygéné.



Décomposition de 36 phase NaOD D₂O



Décomposition de 36 phase CDCl₃

Les quantités de ces deux composés ont été dosées par CPG après extraction en continu par le chloroforme durant 24 heures. Dans le cas de 38, les rendements sont de 69% en lutidine-2,6 et de 20% en N-oxyde de lutidine-2,6.

Dans le cas de 36 les rendements sont de 56% en picoline-2 et de 29% en N-oxyde de picoline-2.

La réaction, dans ce cas est également très rapide.

Le spectre RMN du milieu réactionnel ne peut plus être obtenu directement ; en effet, on assiste à une démixtion de la solution due à la quantité importante d'hétérocycle désoxygéné formée.

L'étude RMN se fait donc après extraction par CDCl_3 du mélange réactionnel réalisé dans D_2O ; chaque phase est ensuite étudiée séparément :

La phase D_2O permet d'observer un signal faible correspondant aux protons de l'acrylate de sodium, tandis que le mélange de N-oxyde et d'hétérocycle désoxygéné apparaît dans la solution chloroformique.

La formation de malonaldéhydate de sodium obtenu conjointement avec l'hétérocycle désoxygéné selon le mode de décomposition A, a pu être mise en évidence dans ce cas. Après décarboxylation en milieu acide, en présence de dinitro-2,4 phénylhydrazine, on peut isoler la DNPH de l'acétaldéhyde résultant.

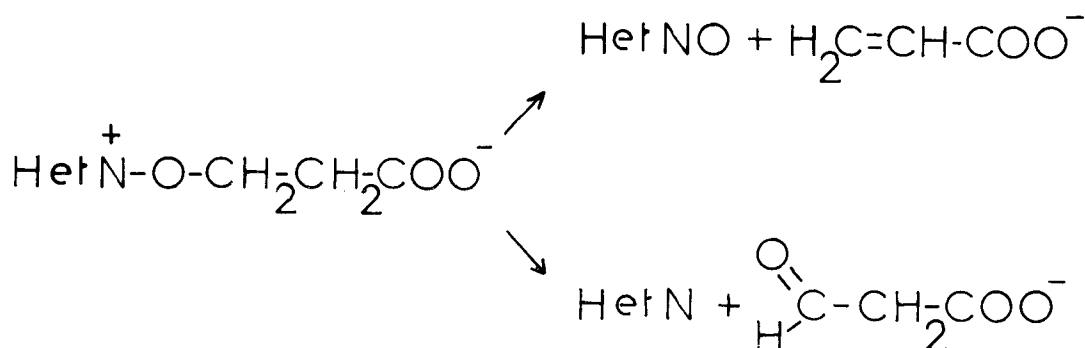
Le rendement en malonaldéhyde, calculé à partir du poids de DNPH isolé correspond sensiblement à la quantité d'hétérocycle désoxygéné formée.

Dans le cas de 38, le rendement en malonaldéhydate de sodium peut être évalué à 72%, alors qu'il n'est que de 59% dans le cas de 36.

III) ETUDE DU MECANISME DE DECOMPOSITION PAR NaOH 2,5 N DES SELS 35, 36, 38 et 39

Le tableau 1 montre les bilans réactionnels des différentes décompositions tels qu'ils ont été obtenus au paragraphe B :

Tableau 1



HetN	R ^t en HetN	R ^t en HetNO	R ^t total
<u>35</u> pyridine	2,6%	78%	80,6%
<u>39</u> lutidine-3,5	4%	89%	93%
<u>38</u> lutidine-2,6	69%	20%	89%
<u>36</u> picoline-2	56%	29%	87%

On constate que l'orientation de la réaction est totalement différente selon que l'hétérocycle est porteur ou non d'un groupement méthyle en position -2.

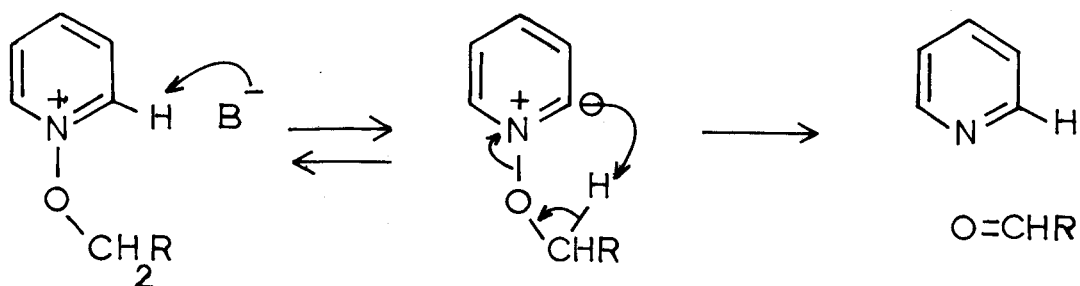
Si l'on admet que l'arrachement d'un hydrogène (en -α ou en -β) sur la chaîne alcoyle est directement le fait des ions OH⁻, il est impossible de rendre compte d'une différence aussi importante. Une explication plausible doit nécessairement faire intervenir la partie hétérocyclique de ces composés.

1) Ylure et anhydrobase :

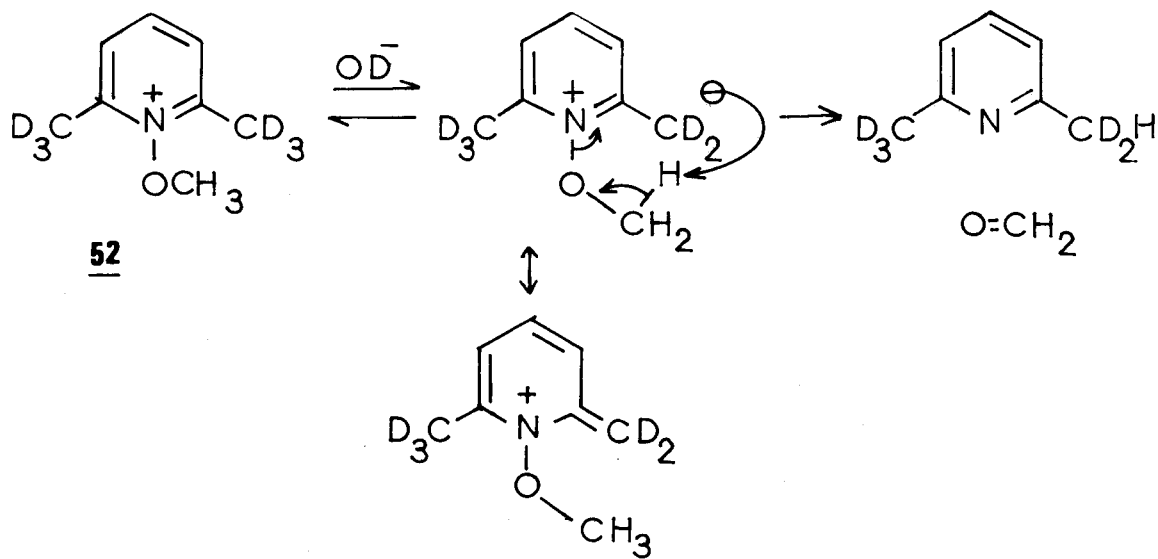
Rappelons que la décomposition des sels de N-alcoypyridinium selon le mode A a été primitivement décrite comme résultant de l'arrachement direct d'un proton de la chaîne alcoyle par la base.

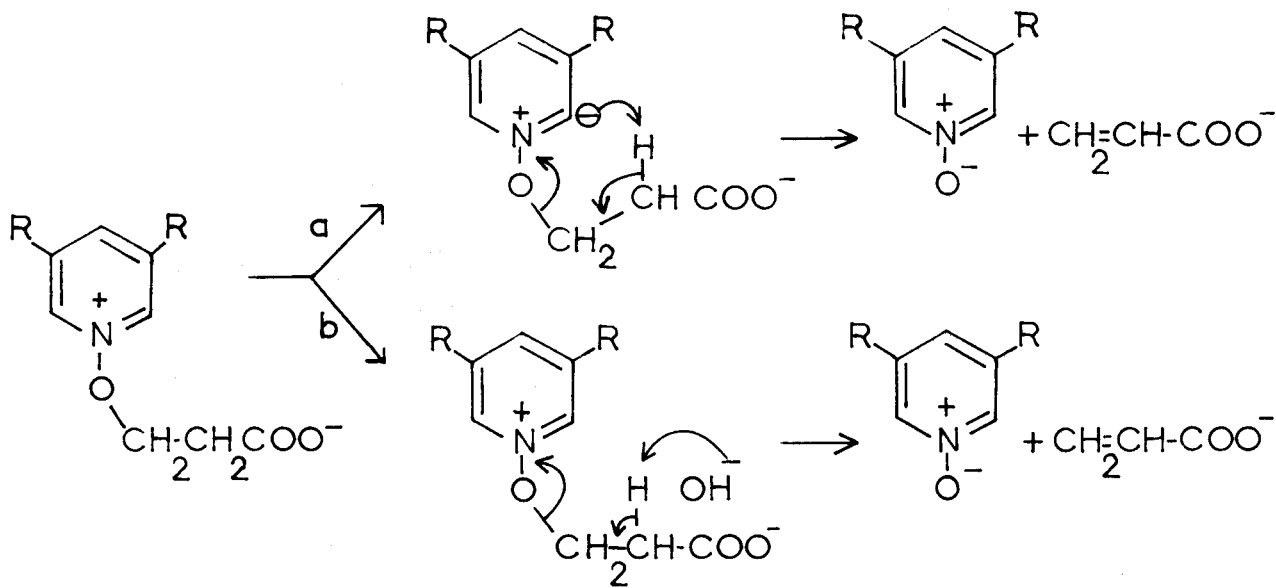
Ultérieurement, il a été prouvé que cette réaction se faisait en réalité selon un mécanisme intramoléculaire, qui a été observé dans deux cas distincts:

- . Manning et Schaeffer (75 TL 213) ont mis en évidence l'intervention d'un ylure lors de la décomposition de sels de benzyloxy-pyridinium effectuée au moyen de K_2CO_3 dans D_2O ou de $NaOD$.



- . Marmer et Swern (71 JA 2719) ont prouvé que la décomposition de l'ion méthoxy-1 diméthyl-2,6 pyridinium 52 se faisait via une anhydrobase :





35 : R = -H

39 : R = -CH₃

2) ÉTUDE DU MÉCANISME DES DÉCOMPOSITIONS BASIQUES

Nous avons cherché à savoir dans quelle mesure des intermédiaires réactionnels du type ylure ou anhydrobase pouvaient intervenir lors des décompositions constatées.

a) cas des sels 35 et 39

Ces ions ne possèdent pas de groupement méthyle en -2 ou -6 sur leur partie hétérocyclique. Seul un intermédiaire de type ylure peut être invoqué.

La formation de N-oxyde et d'acrylate de sodium peut donc se faire selon deux chemins réactionnels à partir de la bétaine initialement obtenue lors de la mise en solution de ces sels dans la soude. (schéma ci-contre).

L'étude de la décomposition en RMN dans D_2O -NaOD permet de résoudre ce problème. On sait en effet, que les sels de N-alcoxypyridinium subissent par catalyse basique un échange très rapide hydrogène-deutérium (via l'ylure) au niveau de leurs positions -2 et -6 (70 JA 7547). On peut donc considérer que les sels 35 et 39 se deutèrent totalement dans ces positions avant que leur décomposition ne soit importante.

Si celle-ci se fait par la voie a, le N-oxyde de pyridine formé doit posséder 1 seul atome de deutérium en -2 ou -6 alors que si elle s'est effectuée selon b, le N-oxyde formé doit posséder 2 atomes de deutérium en -2 et -6.

On constate que les N-oxydes formés 15 minutes * après la mise en solution des sels 35 et 39 dans $D_2O-NaOD$, sont presque totalement deutériés en -2 et -6.

35 fournit un N-oxyde de pyridine deutérié à 95% et

39 fournit un N-oxyde de lutidine-3,5 deutérié également à 95%.

Nous avons vérifié parallèlement que cette deutérioration ne s'était pas effectuée sur les N-oxydes eux-mêmes après leur formation : l'étude RMN réalisée sur le N-oxyde de pyridine et sur le N-oxyde de lutidine-3,5 montre que ceux-ci ne présentent pas de deutérioration mesurable de leurs positions -2 et -6 après un séjour de 15 mn dans $D_2O/NaOD$. Cette observation est en accord avec les données de la littérature (70 JO 1175) qui indiquent une vitesse de deutérioration du N-oxyde de pyridine 10^6 fois plus faible que celle de l'ion méthoxy-1 pyridinium. (70 JA 7547).

En conclusion, on peut affirmer que la décomposition des sels 35 et 39 en N-oxyde et acrylate de sodium ne se fait pas par attaque intramoléculaire via un intermédiaire de type ylure. 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 ci-dessous :



Toutefois, pour des raisons de commodité, nous continuerons d'appeler "arrachement direct" tout mécanisme ne faisant pas intervenir un ylure ou une anhydrobase.

*comme nous l'avons signalé au début de cette étude, la décomposition est très rapide. Nous avons choisi d'enregistrer les spectres 15 mn après la mise en solution pour des questions de commodité ; mais la réaction est achevée dès les premières minutes.

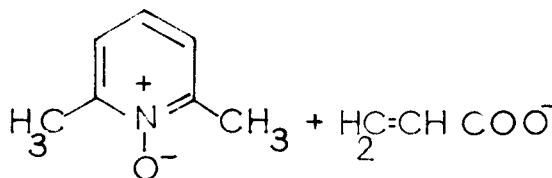
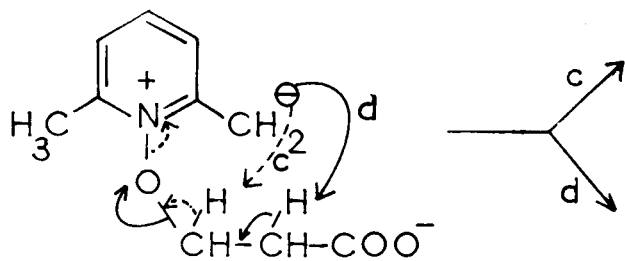
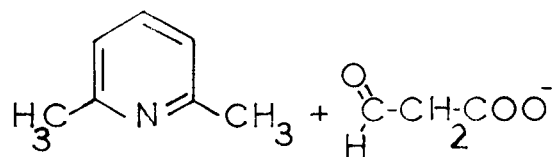
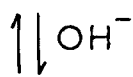
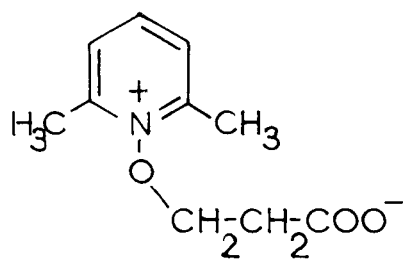
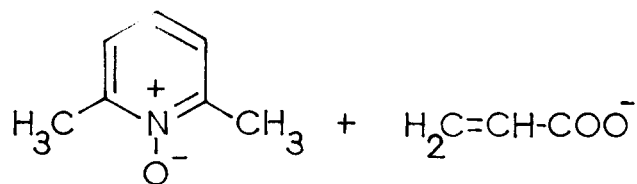
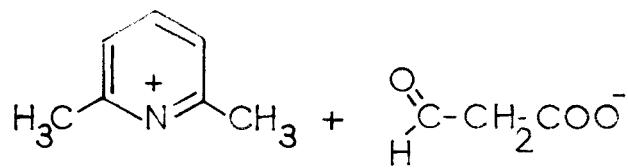
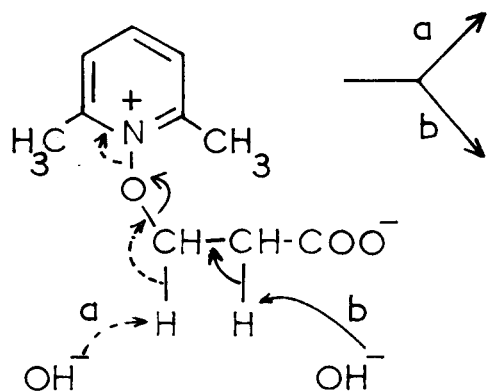


Schéma VII

b) Cas du sel 38

Dans ce cas, l'ion ne possède pas d'hydrogène en -2 ou -6 mais des groupes méthyle. Seul un intermédiaire de type anhydrobase peut intervenir dans la décomposition. Le problème est cependant plus complexe que précédemment, puisque la réaction dans ce cas ne conduit plus de façon préférentielle au N-oxyde, mais à un mélange de N-oxyde et d'hétérocycle désoxygéné.

Les mécanismes possibles indiqués sur le schéma VII sont maintenant au nombre de 4.

Parmi ces différentes possibilités, on peut considérer que la voie a est peu probable. En effet, nous avons montré, au cours de l'étude précédente que l'attaque des ions OH^- portait de façon préférentielle sur le proton $-\beta$ de la chaîne alcoyle. Il semble difficile d'expliquer dans ce cas que la présence d'un groupe méthyle sur l'hétérocycle modifie à un tel point la réaction vis-à-vis de la voie a.

D'autre part la voie d qui fait intervenir un état de transition à 7 centres semble a priori peu probable.

En résumé, on peut s'attendre à ce que l'attaque de la soude sur 38 se fasse :

- . via l'anhydrobase pour former l'hétérocycle désoxygéné et le malonalaldéhydate de sodium (voie c)
- . par attaque directe des ions OH^- pour former le N-oxyde et l'acrylate (voie b).

Nous avons vérifié ces prévisions par une étude en RMN : nous avons cherché, comme dans le cas précédent à mettre en évidence l'incorporation de deutérium au cours d'éventuelles réactions intramoléculaires : dans ce cas, le problème est plus complexe, car les signaux des groupes méthyle de la luti-dine-2,6 et de son N-oxyde se recouvrent. Il a donc été nécessaire d'opérer une séparation préalable de ces deux produits. Cette séparation a été réalisée par distillation.

Dans un premier temps, nous avons utilisé directement le sel 38 et admis que l'échange H/D au niveau des groupes méthyle est suffisamment rapide

pour que ceux-ci soient totalement deutériés avant que la décomposition ne se soit déroulée de façon importante.

Les résultats obtenus ont été les suivants :

- les méthyles du N-oxyde de lutidine-2,6 sont deutériés à 91 %. (Nous avons vérifié par ailleurs que le N-oxyde de lutidine-2,6 ne subit pas d'incorporation décelable de deutérium dans les conditions de la réaction, ce qui confirme notre hypothèse).
- les méthyles de la lutidine sont deutériés à 75 %. Si la lutidine se forme au moyen d'un mécanisme faisant intervenir l'anhydrobase, un sel initialement deutérié à 91 % conduirait à un hétérocycle deutérié à $\frac{5}{6} \times 91\%$ soit 75,8 %. Le pourcentage de deutérioration observé confirme donc bien l'intervention de l'anhydrobase.

Toutefois, la deutérioration à 91 % observée pour le N-oxyde pose un problème ; en effet, cette deutérioration non totale peut s'expliquer par plusieurs raisons :

- . la décomposition de 38 est rapide et elle se fait en partie sur des ions 38 incomplètement deutériés ;
- . le sel 38 possède 7 hydrogènes échangeables, ce qui augmente notablement la teneur en hydrogène du milieu réactionnel et explique qu'on ne puisse atteindre une deutérioration totale ;
- . un mécanisme à 7 centres (voie d) fournit une partie du N-oxyde de lutidine-2,6 formé.

Afin de résoudre ce problème, nous avons synthétisé un sel 38 à partir de N-oxyde de lutidine-2,6 préalablement deutérié (teneur isotopique : 98 %).

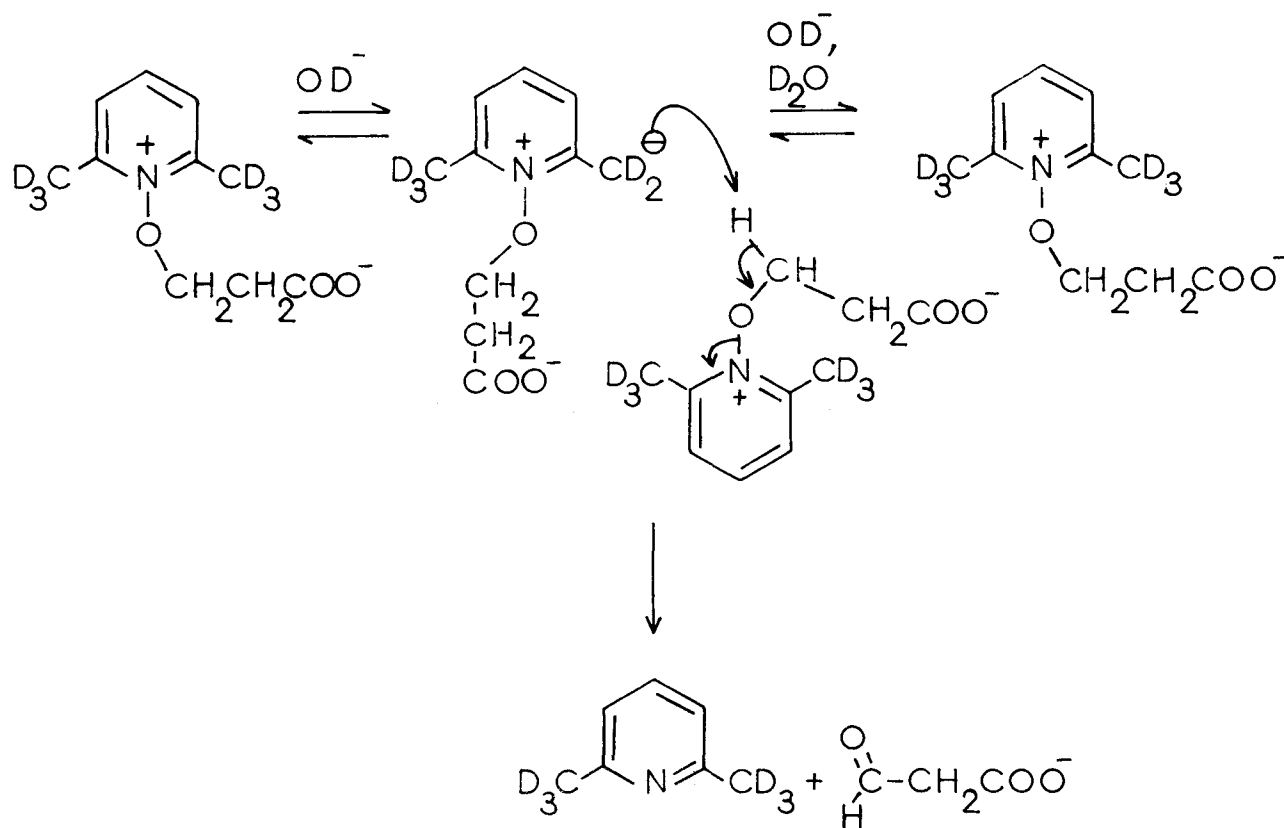
La décomposition de ce sel dans $D_2O-NaOD$ conduit aux teneurs isotopiques suivantes :

- . les méthyles du N-oxyde de lutidine-2,6 sont deutériés à 97 %
- . les méthyles de la lutidine sont deutériés à 84 %.

Le N-oxyde produit conserve donc (aux incertitudes de détermination

près) la teneur en deutérium du sel de départ ; ceci exclut la possibilité d'une réaction selon d.

Le N-oxyde se forme donc selon le processus a c'est-à-dire par attaque directe de la base.* L'obtention exclusive de la lutidine par un processus de transfert intramoléculaire affectant l'anhydrobase (voie c) exigerait une teneur en deutérium dans la lutidine formée de $\frac{5}{6} \times 98 \% = 81,66 \%$. La faible différence avec la valeur observée (84 %) pourrait être due à une compétition entre le transfert à l'anhydrobase et l'arrachement direct par la base mais nous pensons, qu'en réalité, l'intervention de l'anhydrobase au cours d'un mécanisme intermoléculaire (comme nous le démontrerons dans le cas du dérivé 36) en serait responsable. En effet, l'anhydrobase formée peut arracher un proton sur la chaîne alcoyle d'un ion voisin et conduire alors à une lutidine totalement deutériée tandis que l'anhydrobase ayant retrouvé une structure d'ion N-alcoxypyridinium peut subir un nouvel échange H/D au niveau de ses groupes méthyles



*on peut ici faire les mêmes restrictions que précédemment concernant l'intervention éventuelle de l'ion carboxylate.

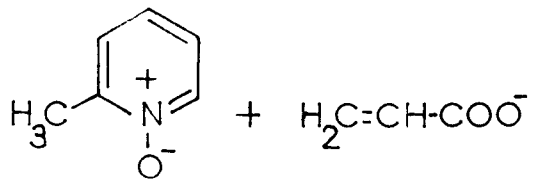
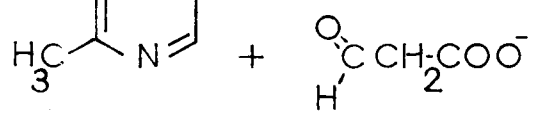
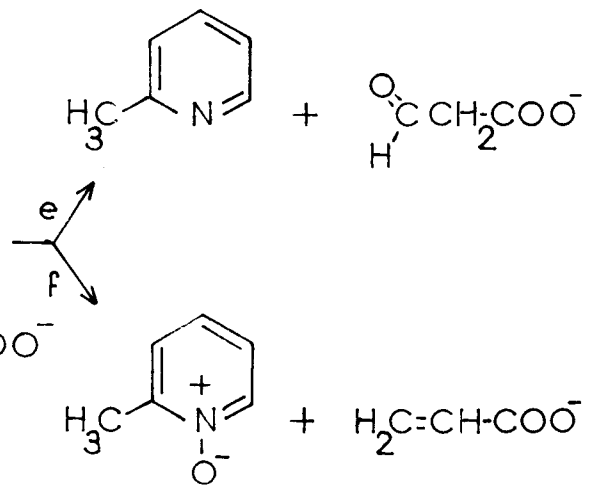
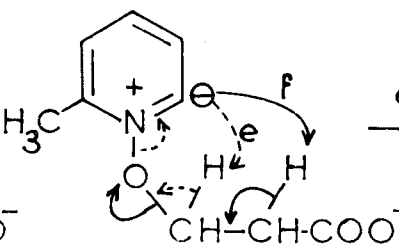
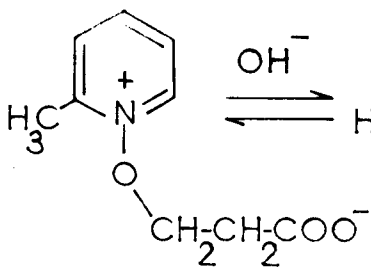
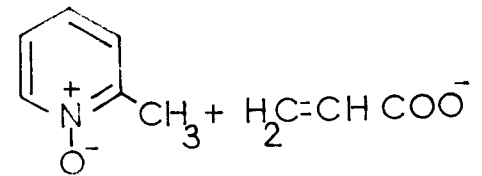
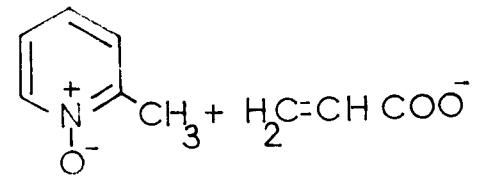
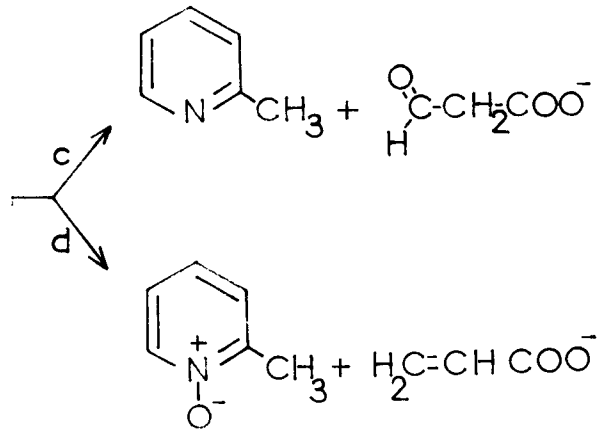
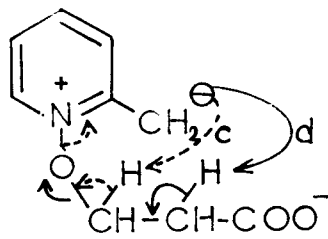
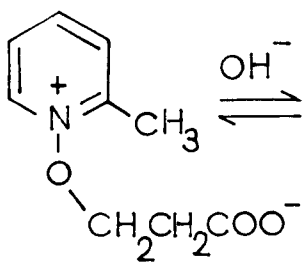
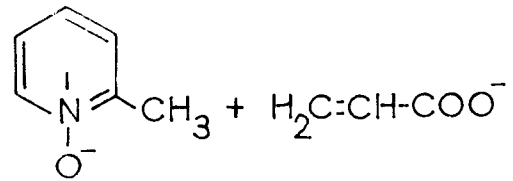
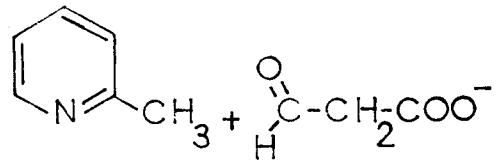
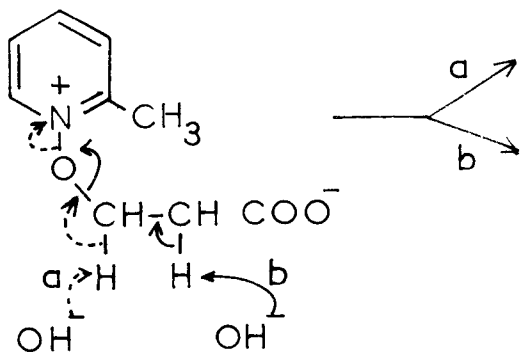


Schéma VIII

Nous avons enfin vérifié qu'après un séjour de 15 mn dans $D_2O-NaOD$ on n'observe pas d'incorporation de deutérium au niveau des groupes méthyles, aussi bien dans la lutidine-2,6 que dans son N-oxyde.

En conclusion, nous avons montré que le sel 38 se décompose selon les voies b et c. (La voie c étant éventuellement perturbée par l'action intermoléculaire de l'anhydrobase).

c) Cas du sel 36

Afin de vérifier les conclusions des deux paragraphes précédents, nous avons entrepris l'étude de la décomposition du sel 36.

Celui-ci permet la formation à la fois de l'ylure et de l'anhydrobase. Il est donc possible cette fois d'envisager 6 voies de décompositions différentes : (schéma VIII)

Pour les raisons exposées précédemment, les modes a et d peuvent être exclus.

En tenant compte des résultats obtenus lors des études précédentes, on peut s'attendre à ce que la réaction se fasse selon les modes b et c.

Pour le vérifier, nous avons préparé le sel (36 - $2,6D_4$) à partir de N-oxyde de picoline-2 préalablement deutérié (à 98 % au niveau du méthyle en -2 et de l'hydrogène en -6).

La décomposition de (36 - $2,6D_4$) dans $NaOD, D_2O$ conduit, après séparation, à :

- une picoline-2 deutériée à 77 % sur le méthyle en -2 et à 98 % en -6
- un N-oxyde de picoline-2 deutérié à 98 % sur le méthyle en -2 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 au niveau du groupe méthyle du N-oxyde permet également de rejeter la voie d. L'obtention exclusive de la picoline via le processus c entraînerait une teneur en deutérium de $\frac{2}{3} \times 98 \% = 65,33 \%$, valeur assez différente de celle que nous avons observée. Cet écart peut s'expliquer (comme dans le cas de 38 - $2,6D_6$).

- soit par une compétition avec un arrachement direct selon la voie a ,
- soit par l'intervention de l'anhydrobase lors de décompositions intermolé-

culaires entrant en compétition avec le transfert intramoléculaire.

Afin de trancher entre ces 2 possibilités nous avons analysé l'influence de la concentration en opérant la décomposition de (36 - 2,6D₄) dans un volume trois fois plus important de D₂O/NaOD (la concentration en NaOD étant maintenue à 2,5 mol.l⁻¹) ; dans ce cas, les valeurs obtenues pour la teneur en deutérium sont plus proches des valeurs théoriques :

picoline-2	CH ₃	70,8 %	H(-6)	99 %
N-oxyde de picoline-2	CH ₃	99 %	H(-6)	99 %

La teneur en deutérium du groupe méthyle de la picoline-2 est alors plus proche de la valeur théorique correspondant à un transfert intramoléculaire exclusif à l'anhydrobase ; cette valeur théorique étant de $\frac{2}{3} \times 99 \% = 66 \%$, on en déduit que la réaction se fait alors pour $\frac{28,2}{33} = 85 \%$ selon la voie intramoléculaire contre $\frac{22}{33,66} = 65 \%$ en milieu 3 fois plus concentré en sel (36 - 2,6D₄).

En conclusion, la décomposition de 36 s'effectue bien par les deux voies b et c.

IV) Conclusion

L'étude de l'action des ions OH⁻ sur divers acides β-(pyridinio-1 oxy)propioniques nous a permis de mettre en évidence un nouveau mode de décomposition basique de sels de N-alcoxyypyridinium. 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.

L'importance relative de ces deux modes de décomposition dépend de la présence de substituants méthyle en position -2, ou -6 sur l'hétérocycle.

Dans le cas de sels de N-alcoxyypyridium non substitués dans cette position, la décomposition en éthylénique et N-oxyde devient presque exclusive.

En ce qui concerne le mécanisme, l'intervention d'un intermédiaire de type ylure ne s'observe ni dans l'un, ni dans l'autre de ces deux modes de

décomposition. Par contre, pour les dérivés porteurs de groupes méthyle en -2 ou en -6 un intermédiaire de type anhydrobase est responsable de la décomposition conduisant au dérivé carbonyle et à l'hétérocycle désoxygéné.

CONCLUSION

Au cours de ce travail, nous avons, dans un premier temps, isolé des sels d' α -(pyridinio-1 oxy) acides ou esters qui, jusqu'alors n'avaient été que postulés en tant qu'éventuels intermédiaires réactionnels ; nous avons étendu la méthode de préparation ainsi mise au point, à l'obtention de composés β fonctionnels.

L'étude de ces sels nous a permis, tout d'abord de vérifier que ceux-ci possédaient bien la réactivité classique des sels de N-alcoypyridinium, que ce soient l'ouverture par les ions OH^- dont nous avons étudié la cinétique, ou la décomposition par les ions cyanure pour laquelle nous avons mis en évidence l'influence de la chaîne alcoyle. Quant à la décomposition en dérivé carbonylé et en hétérocycle oxygéné, son analyse détaillée nous a conduit à en préciser le mécanisme et à en donner une application à la synthèse des esters α -carbonylés.

Enfin, lors de l'étude approfondie de l'ouverture de cycle produite par les amines, nous avons montré que l'oximinopentadiénamine correspondant au produit primaire, possède une stéréochimie syn-cis-trans, en accord avec une extension des règles de Woodward-Hoffmann, en série hétérocyclique.

En outre nous avons montré que du fait de la présence dans leur chaîne alcoyle d'un groupe fonctionnel, ces sels pouvaient également donner lieu à des décompositions d'un type nouveau.

La décarboxylation oxydante, évoquée lors de l'oxydation d'acides α -halogénés au moyen de N-oxyde de pyridine, entre en compétition avec la décomposition en acide α -carbonylé.

Pour les sels à fonction acide située en β , une réaction de β élimination conduisant à un dérivé éthylénique et dans laquelle le N-oxyde de pyridine joue le rôle de nucléofuge constitue un nouveau mode de réaction en concurrence

avec la décomposition classique en dérivé carbonylé. L'importance relative de ces deux modes de décomposition dépend de la présence de substituants au niveau des positions -2 ou -6 de l'hétérocycle. Les études du mécanisme de ces réactions que nous avons réalisées à l'aide de dérivés deutériés, nous ont montré qu'un intermédiaire de type ylure n'intervenait pas au cours de ces décompositions ; par contre, la formation d'un dérivé carbonylé à partir des sels méthylés en -2 ou -6 met en jeu une anhydrobase.

Enfin nous avons mis en évidence une interaction fonctionnelle entre l'hétérocycle et la chaîne alcoyle lors de l'action des amines en milieu méthanolique. Cette réaction qui conduit à des ω -aminobutadiénylisoxazolones-4 met en jeu la réactivité nucléophile d'un ylure de N-alcoypyridinium.

En conclusion nous soulignerons l'apport que réalise le présent travail à la chimie des sels de N-alcoypyridinium. La synthèse et l'étude de la réactivité de sels fonctionnels dans leur chaîne alcoyle a permis de confirmer l'intervention de tels sels comme intermédiaires réactionnels, de préciser le mécanisme de leurs décompositions classiques et de mettre en évidence de nouveaux modes de réaction pour ces dérivés.

PARTIE EXPERIMENTALE

GÉNÉRALITÉS

Plutôt que de décrire individuellement chaque réaction, nous nous sommes efforcés, dans la partie expérimentale, de faire figurer un mode opératoire général pour chaque type de réaction, (en précisant, par ailleurs les éventuelles modifications requises dans certains cas particuliers).

- Les N-oxydes hétérocycliques ont été préparés par action de l'eau oxygénée en milieu acétique sur les hétérocycles correspondants selon le mode opératoire classique (1 RG 19) (2 RG 22).

- Les dérivés bromés utilisés sont des produits commerciaux, sauf l' α -bromophénylacétate de méthyle qui a été préparé par action de la N-bromosuccinimide sur le phénylacétate de méthyle selon un mode opératoire déjà décrit (53 JA 1643).

- Les spectres IR ont été enregistrés sur un spectrographe BECKMAN IR 20A à partir de pastilles de bromure de potassium.

- Les spectres UV ont été réalisés au moyen d'un spectromètre BECKMAN DB G muni d'une table enregistreuse.

- Les spectres RMN ont été réalisés par Melle Liboureaux du laboratoire de physique de la Faculté de Pharmacie sur un spectrographe JEOL C 60 HL à partir des solutions dans D_2O pour les sels (référence interne : sel de sodium de l'acide 3-triméthylsilylpropionique 2,2,3,3 d4) ou des solutions dans $CDCl_3$ dans les autres cas (référence interne : Tétraméthylsilane).

- Les chromatographies en phase gaz ont été réalisées au moyen d'un chromatographe HEWLETT PACKARD HP 5700 A équipé d'un catharomètre, auquel a été adjoint, pour la dernière partie de ce travail un enregistreur électronique HP 3373 B.

- Les interprétations statistiques (coefficient de corrélation et droite de régression) ont été effectuées de manière systématique au moyen d'une calculatrice programmable HEWLETT PACKARD HP 9100 A équipée d'une table traçante HEWLETT PACKARD HP 9125 A.

- Les points de fusions sont déterminés au tube capillaire et ne sont pas corrigés.

- Les spectres de masse ont été réalisés par le Service Central du CNRS.

- Les microanalyses ont été effectuées par le Service Central de microanalyses du CNRS.

SYNTHÈSE DE SELS DE N-ALCOXYPYRIDINIUM PORTEURS
D'UNE FONCTION ACIDE OU ESTER DANS LEUR CHAÎNE ALCOXYLE

1) Méthode générale de passage des α -bromoesters aux bromures d' α -(pyridinio-1 oxy) esters

On ajoute 0,02 mole d'ester α -bromé dans 5 ml de chlorure de méthylène à une solution de 0,02 mole de PyNO dans 5 ml de ce même solvant. Le mélange est maintenu à 4° C durant 48 heures.

Le bromure formé est alors précipité par addition de petites quantités d'éther.

Modifications : dans un cas, (préparation du bromure de (pyridinio-1 oxy) acétate de méthyle), le bromure formé précipite spontanément dans le milieu réactionnel.

2) Méthode générale de passage des α -bromoacides aux bromures d' α -(pyridinio-1 oxy) acides

On ajoute 0,02 mole d'acide α -bromé dans 5 ml de chlorure de méthylène à une solution de 0,02 mole de PyNO dans 5 ml de ce même solvant. Le mélange est maintenu à 4° C durant 7 jours.

Des cristaux de bromure attendu apparaissent spontanément, ils sont séparés par filtration et lavés par du chlorure de méthylène.

3) Méthode générale de passage des α -bromoesters aux nitrates d' α -(pyridinio-1 oxy) esters

0,05 mole de PyNO et 0,05 mole de nitrate d'argent sont mis en solution dans 20 ml d'acétonitrile. L'ensemble est refroidi à 0° et 0,05 mole de bromoester dans 10 ml d'acétonitrile est ajoutée goutte à goutte sous agitation.

L'agitation est poursuivie durant 24 heures à température ambiante.

Le bromure d'argent formé est séparé par filtration et lavé à l'acétonitrile.

L'addition de petites quantités d'éther au filtrat provoque la précipitation du sel de pyridinium qui est isolé par filtration et recristallisé de l'acétone ou d'un mélange acétone acétonitrile.

Remarques

- dans le cas de 22 la durée de la réaction est ramenée à 4 heures
- dans le cas de 21 la durée de la réaction est portée à 48 heures
- quand les nitrates sont huileux, nous avons modifié le processus ci-dessus de 2 façons différentes :
 - . les nitrates sont transformés en picrates par action d'une solution d'acide picrique dans l'éther
 - . le nitrate d'argent est remplacé par le tétrafluoroborate ou le perchlorate d'argent, le processus indiqué ci-dessus étant conservé.

4) Méthode générale de passage des α -bromacides aux nitrates de α -(pyridinio-1 oxy) acides

0,05 mole d'acide bromé en solution dans 20 ml d'acétonitrile est ajoutée sous agitation à une solution de PyNO (50mmol) et nitrate d'argent (50 μ mol) dans 10 ml d'acétonitrile refroidie à 0° C.

Le mélange est alors agité pendant une durée de 24 heures. Les cristaux ainsi formés (bromure d'argent et sel de pyridinium) sont filtrés puis lavés par de l'acétonitrile aqueux (5 à 10 % d'eau).

Le filtrat est évaporé sous vide et le résidu est recristallisé de l'acétonitrile contenant des traces d'eau.

Remarque

- dans le cas de 25 la durée de réaction est ramenée à 3 heures

5) Méthode générale de passage de l'acide β -bromopropionique aux nitrates des acides β -(pyridinio-1 oxy) propioniques.

0,05 mole d'acide β -bromopropionique en solution dans 20 ml d'acétonitrile est ajoutée sous agitation à une solution de PyNO (0,05 mole) et nitrate d'argent (0,05 mole) dans 10 ml d'acétonitrile refroidie à 0° C.

Le mélange est alors agité pendant 24 heures.

Les cristaux formés sont filtrés, puis lavés par un mélange eau-acétonitrile.

L'addition d'éther au filtrat permet de précipiter le sel de pyridinium qui recristallise de l'acétonitrile aqueux.

6) Microanalyses :

		C	H	N	O
<u>18</u> (NO_3^-)	calculé :	48,53	5,92	10,29	35,26
	trouvé :	48,63	5,99	10,54	35,36
<u>19</u> (NO_3^-)	calculé :	54,90	4,61	9,15	31,34
	trouvé :	54,82	4,66	9,10	30,94
<u>20</u> (pic^-)	calculé :	43,91	3,44	13,66	38,99
	trouvé :	43,81	3,48	13,66	39,02
<u>21</u> (NO_3^-)	calculé :	48,53	5,92	10,29	35,26
	trouvé :	48,68	6,07	10,26	34,96
<u>22</u> (NO_3^-)	calculé :	54,90	4,61	9,15	31,34
	trouvé :	54,90	4,63	9,44	31,06
<u>23</u> (NC_3^-)	calculé :	38,90	3,73	12,96	44,41
	trouvé :	39,01	3,81	13,22	44,39

		C	H	N	O
<u>24</u> (pic ⁻)	calculé :	43,91	3,44	13,66	38,99
	trouvé :	44,01	3,61	13,96	38,64
<u>25</u> (pic ⁻)	calculé :	49,79	3,08	12,23	34,91
	trouvé :	49,75	3,06	12,25	34,63
<u>31</u> (NO ₃ ⁻)	calculé :	41,74	4,38	12,17	41,70
	trouvé :	41,96	4,46	12,17	41,32
<u>32</u> (NO ₃ ⁻)	calculé :	41,74	4,38	12,17	41,70
	trouvé :	41,52	4,28	12,50	41,81
<u>33</u> (NO ₃ ⁻)	calculé :	41,74	4,38	12,17	41,70
	trouvé :	42,01	4,54	12,35	41,89
<u>34</u> (NO ₃ ⁻)	calculé :	44,26	4,95	11,47	39,31
	trouvé :	44,39	4,93	11,38	39,48
<u>35</u> (NO ₃ ⁻)	calculé :	41,74	4,38	12,17	41,70
	trouvé :	42,00	4,44	12,37	41,66
<u>36</u> (NO ₃ ⁻)	calculé :	44,26	4,95	11,47	39,31
	trouvé :	44,35	5,04	11,94	39,03
<u>37</u> (NO ₃ ⁻)	calculé :	44,26	4,97	11,47	39,31
	trouvé :	44,48	4,83	11,67	39,43
<u>38</u> (NO ₃ ⁻)	calculé :	46,51	5,46	10,85	37,17
	trouvé :	46,35	5,45	11,06	36,98
<u>39</u> (NO ₃ ⁻)	calculé :	46,51	5,46	10,85	37,17
	trouvé :	46,59	5,61	10,68	37,35



DÉCOMPOSITION ALCALINE DES SELS PORTEURS D'UNE FONCTION
ESTER EN α DANS LEUR CHAÎNE ALCOXYLE - MODE A

- 1) Décomposition du nitrate de (pyridinio-1 oxy) phényl acétate de méthyle
(22) par NaOH 1N

Une solution de 1,53 g (5 m mol) de 22 dans 50 ml de soude aqueuse 1 N est abandonnée à température ambiante durant 30 mn.

25 ml de la solution sont alors extraits par 3 fois 10 ml de chloroforme ; l'extrait chloroformique, traité par une solution d'acide picrique dans l'éther, donne 0,711 g (92 %) de picrate de pyridine ($T_f^\circ = 165^\circ\text{C}$ après recristallisation de l'alcool, point de fusion du mélange inchangé).

A la seconde moitié de la solution, l'addition d'une solution sulfurique de dinitro-2,4 phénylhydrazine provoque la précipitation d'une DNPH isolée par filtration.

Une analyse par CCM sur gel de silice montre que la DNPH obtenue n'est pas celle de l'ester mais celle de l'acide cétonique correspondant comme le confirme son point de fusion ($195-196^\circ\text{C}$; lit : $196-197$).

- 2) Décomposition du nitrate de (pyridinio-1 oxy) acétate de tertio-butyle (18)
par NaOH 1N

Une solution de 1,39 g (5 m mol) de 18 dans 50 ml de NaOH 1N est traitée selon le mode opératoire décrit précédemment. Le poids de picrate de pyridine obtenue est de 0,767 g (97 %). L'ester a subi également une hydrolyse totale.

3) Décomposition du nitrate de (pyridinio-1 oxy) acétate de benzyle (19)
par NaOH 1N

Une solution de 1,53 g (5 m mol) de 19 dans 50 ml de NaOH aqueuse 1N est traitée selon le mode opératoire décrit précédemment.

Le poids de picrate de pyridine obtenu est de 0,738 g (95 %). L'ester subit une hydrolyse totale.

4) Décomposition du nitrate de (pyridinio-1 oxy) phényl acétate de méthyle (22) par la triéthylamine en solution méthanolique

20 ml d'une solution de 1,53 g (5 m mol) de 22 et de 1,4 ml (10 m mol) de triéthylamine dans le méthanol sont abandonnés 30 mn à température ambiante.

10 ml de solution initiale sont extraits par 3 fois 10 ml de chloroforme ; l'analyse quantitative de la pyridine est effectuée par CPG sur une colonne E-60 (T° = iso 80° ; volume de rétention corrigé : 94 ml). Le rendement ainsi mesuré est de 95 %.

5 ml sont alors ajoutés à une solution sulfurique de dinitro-2,4 phénylhydrazine. Le poids de la DNPH du phénylglyoxylate de méthyle isolée par filtration est de 0,409 g (95 %) ; T_f° après recristallisation d'un mélange alcool acétate d'éthyle : 172° C. Point de fusion en mélange inchangé (lit : 171° C). (30 JA 2955).

5) Décomposition du nitrate de (pyridinio-1 oxy) acétate de tertiobutyle (18)
par la triéthylamine en solution méthanolique

20 ml d'une solution de 1,39 g (5 m mol) de 18 et de 1,4 ml (10 m mol) de triéthylamine dans le méthanol sont traités selon le mode opératoire décrit précédemment.

Le rendement en pyridine est de 97,5 %.

Le poids de DNPH du glyoxylate de tertiobutyle isolée est de 0,387 g (97 %) T_f° = 116°5. Microanalyse :

C =	Calc : 46,46	trouvé : 46,60	H =	Calc : 4,55	trouvé : 4,70
N =	Calc : 18,06	trouvé : 18,06			

- 6) Décomposition du nitrate de (pyridinio-1 oxy) acétate de benzyle (19) par la triéthylamine en solution méthanolique

20 ml d'une solution de 1,53 g (5 m mol) de 19 et de 1,4 g (10 m mol) de triéthylamine dans le méthanol sont traitées selon le mode opératoire décrit précédemment.

Le rendement en pyridine est de 97,5 %.

Le poids de DNPH du glyoxylate de benzyle isolée est de 0,384 g (89 %) $T_f^o = 191^o$ (lit : 190-192°). (56 J 3065)

- 7) Préparation du phénylglyoxylate de méthyle par réaction de l' α -bromophénylacétate de méthyle avec 1 équivalent de N-oxyde de pyridine (PyNO)

Une solution de 5,25 g de PyNO (55 m mol) et de 11,9 g (55 m mol) d' α -bromophénylacétate de méthyle dans 10 ml de chlorure de méthylène est portée à reflux durant 2 heures.

100 ml d'une solution d'acide chlorhydrique à 10 % sont ajoutés et le mélange obtenu est extrait par 3 fois 50 ml d'éther.

L'évaporation des extraits étherés après séchage sur Na_2SO_4 laisse un résidu huileux qui, par distillation ($Eb_{0,5} = 66^o C$) donne 4,2 g (48 %) de phénylglyoxylate de méthyle (DNPH, F : 172° C ; lit : 171° C). (30 JA 2955)

- 8) Préparation du phénylglyoxylate de méthyle par réaction de l' α -bromophénylacétate de méthyle avec 1,5 équivalent de PyNO

Une solution de 10,5 g (111 m mol) de PyNO et de 16,8 g (73 m mol) d' α -bromophénylacétate de méthyle dans 20 ml de chlorure de méthylène est portée à reflux durant 2 heures (une analyse par CCM sur gel de silice du milieu réactionnel permet de vérifier la disparition totale de l' α -bromophénylacétate de méthyle).

Un traitement identique à celui décrit précédemment permet d'isoler 7,86 g (65 %) de phénylglyoxylate de méthyle.

- 9) Préparation du phénylglyoxylate de méthyle par réaction de l' α -bromophénylacétate de méthyle en présence de nitrate d'argent et décomposition ultérieure par la triéthylamine

Une solution de 17 g (75 m mol) d' α -bromophénylacétate de méthyle dans 15 ml d'acétonitrile est ajoutée goutte à goutte sous agitation magnétique à une solution refroidie à 0° de 7,4 g (78 m mol) de PyNO et 13,3 g (78 m mol) de nitrate d'argent dans 30 ml d'acétonitrile.

L'agitation est poursuivie durant 2 heures.

Le précipité de bromure d'argent est éliminé par filtration et lavé à l'acétonitrile.

La triéthylamine est alors ajoutée lentement et sous agitation au filtrat ; la solution obtenue est acidifiée par une solution d'acide chlorhydrique à 10 %.

Un traitement identique à celui décrit précédemment permet alors d'isoler 10,8 g (87 %) de phénylglyoxylate de méthyle.

- 10) Préparation du N-oxyde de dideutéro-2,6 pyridine (PyNO 2,6 D₂)

5 g de PyNO en solution dans 10 ml d'eau lourde sont portés à reflux durant 2 heures en présence de soude (2 pastilles). Le réfrigérant est alors placé en position descendante et la majeure partie de l'eau est distillée. Elle est remplacée par une addition de 5 ml d'eau lourde, le milieu est porté à nouveau à reflux 2 heures. Ces opérations sont répétées 4 fois.

Le N-oxyde de pyridine subit une décomposition assez importante puisque par distillation sous vide on n'isole que 3 g de PyNO 2,6 D₂ deutérié à 98 %.

- 11) Préparation du nitrate de (dideutéro-2,6 pyridinio-1 oxy) acétate de tertio-butyle (18 2,6 D₂)

Elle se fait selon le mode opératoire général décrit précédemment à partir du N-oxyde ci-dessus. Le rendement est de 69 % et les positions -2 et -6 conservent une deutérioration de 98 %.

12) Décomposition du nitrate de (dideutéro-2,6 pyridino-1 oxy) acétate de tertio-butyle (18 2,6 D₂) par une solution 2,5 M de Na₂CO₃ dans D₂O

Une solution de 0,544 g (2 m mol) de 18 2,6 D₂ dans 4 ml de Na₂CO₃ 2,5 M dans D₂O est abandonnée 5 mn à température ambiante. Le mélange réactionnel est alors extrait par CDCl₃. L'examen du spectre RMN réalisé sur l'extrait (séché sur Na₂SO₄) montre que la pyridine formée est deutériée à 97 % sur ses positions -2 et -6.

13) Décomposition du nitrate de (dideutéro-2,6 pyridino-1 oxy) acétate de tertio-butyle (18 2,6 D₂) par une solution 2,5 N de NaOD dans D₂O

Une solution de 0,544 g (2 m mol) de (18 2,6 D₂) dans 4 ml de NaOD 2,5 N est abandonnée 5 mn à température ambiante. Le mélange réactionnel est alors extrait par CDCl₃. L'examen du spectre RMN réalisé sur l'extrait, séché sur Na₂SO₄ montre que la pyridine formée est deutériée à 97 % sur ses positions -2 et -6.

ACTION DES IONS CYANURE - MODE C

A) Mode opératoire dans le cas du nitrate d' α -(pyridinio-1 oxy) isobutyrate d'éthyle (21)

1) Réaction de 21 sur KCN

Dans une fiole piriforme de 50 ml dont les 3 ouvertures sont munies respectivement :

- d'une ampoule à brome
- d'une entrée d'azote
- d'un tube à chaux sodée

2,72 g (10 m mol) de 21 sont mis en solution dans 5 ml d'eau.

Le tout est placé sous agitation magnétique dans un bain de glace fondante.

Un balayage d'azote permet d'éliminer l'air puis 1,3 g (20 m mol) de cyanure de potassium dans 5 ml d'eau sont ajoutés goutte à goutte. La réaction se produit très rapidement et on observe la formation des cyanopyridines qui relarguent.

Après 1 heure de contact, le milieu réactionnel est extrait 3 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) Dosage de la cyano-2 pyridine

Une gamme étalon est préparée à partir de cyano-2 pyridine commerciale. On utilise une colonne silicone gum rubber OV1 (méthyle) sur laquelle le volume de rétention corrigé de la cyano-2 pyridine est 42 ml à une température de 150° C. On réalise 3 injections de chaque concentration et on mesure

la hauteur des pics obtenus.

A partir de la droite hauteur = f (concentration), on détermine la quantité de cyano-2 pyridine formée qui est de 665 mg soit un rendement de 64 %.

3) Dosage de la cyano-4 pyridine

Une gamme étalon est préparée à partir de cyano-4 pyridine commerciale. On utilise une colonne silicone gum rubber OV1 (méthyle) sur laquelle le volume de rétention corrigé de la cyano-4 pyridine est de 26 ml à une température de 150° C. On effectue 3 injections d'un volume constant de chacune des solutions étalon et de la solution à doser et on mesure les hauteurs des pics qui en résultent.

A partir de ces hauteurs, on trace la droite hauteur = f (concentration) qui permet de déterminer la quantité de cyano-4 pyridine formée : 72 mg soit un rendement de 6,8 %.

B) Cas de 18, 19, 22, 23 et 35

Le mode opératoire suivi dans ces cas a été identique au précédent et a permis d'obtenir les valeurs suivantes :

<u>18</u>	$-\text{CH}_2-\text{COOtBu}$	cyano-2 pyridine	:	335 mg
		cyano-4 pyridine	:	trace
<u>19</u>	$-\text{CH}_2-\text{COOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	cyano-2 pyridine	:	459 mg
		cyano-4 pyridine	:	trace
<u>22</u>	$-\text{CHC}_6\text{H}_5\text{COOCH}_3$	cyano-2 pyridine	:	302 mg
		cyano-4 pyridine	:	5,2 mg
<u>23</u>	$-\text{CH}_2\text{COOH}$	cyano-2 pyridine	:	27,6 mg
		cyano-4 pyridine	:	25 mg
<u>35</u>	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$	cyano-2 pyridine	:	10,5 mg
		cyano-4 pyridine	:	9,1 mg

C) Dosage du phénylglyoxylate de méthyle formé lors de la décomposition de 22

Une gamme étalon est préparée à partir de phénylglyoxylate de méthyle.

La colonne utilisée est une colonne silicone gum rubber OV1 (méthyle) sur laquelle le phénylglyoxylate de méthyle a un volume de rétention corrigé de 42 ml à une température de 190° C.

On réalise les injections de chacune des dilutions effectuées et on mesure les hauteurs des pics qui en résultent.

A partir de ces hauteurs, on trace la droite hauteur = f (concentration) qui permet d'évaluer la quantité de phénylglyoxylate de méthyle formée en l'occurrence 1,09 g soit un rendement de 66 %.

ÉTUDE CINÉTIQUE DE L'OUVERTURE DE CYCLE PAR LES IONS OH^- -
MODE D

1) Mesures de D₀

Les lectures de D.O. ont été effectuées à la longueur d'onde de 342 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 sont préparées :

- une solution mère contenant 0,1 g de 21 dans 50 ml d'eau distillée. Cette solution est renouvelée quotidiennement.
- une solution de soude 2,5 N.

Ces deux solutions sont placées ainsi qu'une réserve d'eau distillée dans un bain thermostaté à 25° C.

Pour effectuer une série de mesure, 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 21 est alors additionné 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 cuve témoin contenant de la soude à la même concentration. Il est en général possible d'effectuer une première mesure 1 mn 30 après le temps $t = 0$. Les lectures de D₀ sont alors faites régulièrement toutes les 30 secondes jusqu'à 10 mn, puis de minute en minute jusque 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.

2) Utilisation des données

a) Calcul d'une valeur de pente à l'origine

Les valeurs de $DO = f(t)$ obtenues sont données au tableau 1 dans le cas d'une solution normale de soude.

t	DO	t	DO
30 s		480 s	0,273
60 s		510 s	0,289
90 s	0,047	540 s	0,303
120 s	0,065	570 s	0,319
150 s	0,083	600 s	0,335
180 s	0,102	630 s	0,351
210 s	0,119	660 s	0,367
240 s	0,138	690 s	
270 s	0,156	720 s	0,398
300 s	0,174	750 s	
330 s	0,190	780 s	0,428
360 s	0,207	810 s	
390 s	0,223	840 s	0,457
420 s	0,239	870 s	
450 s	0,256	900 s	0,488

Tableau 1

A partir de ces valeurs, la représentation graphique de la courbe $DO = f(t)$ (schéma IV p 65) est tracée au moyen d'un calculateur HP 9100 A muni d'une table traçante.

A partir de l'examen visuel de cette courbe, qui montre un infléchissement sensible, nous décidons de n'utiliser les points obtenus que jusqu'à un temps $t = 5$ mn.

Ce second ensemble de points est sensiblement linéaire. Il est re-

présenté par le schéma V p 65 . Il nous permet d'évaluer m , la pente à l'origine de la courbe $DO = f(t)$.

L'utilité de cette méthode en deux temps est évidente quand on compare la pente de $5,44 \cdot 10^{-4}$ obtenue dans le premier cas et la pente de $6,055 \cdot 10^{-4}$ obtenue dans le second cas : la différence entre ces deux valeurs atteint 10 %.

b) Calcul de l'ordre de la réaction

Pour chaque ensemble de mesures, les deux calculs décrits précédemment sont appliqués. Ils permettent d'obtenir une série de valeurs de la pente de la droite $DO = f(t)$ pour différentes concentrations en soude ; ces valeurs sont regroupées au tableau 2 :

OH^-	$\log OH^-$	\bar{m}	$\log \bar{m}$
0,5	- 0,301030	$1,1451 \cdot 10^{-4}$	- 3,941
0,603	- 0,219683	$1,7148 \cdot 10^{-4}$	- 3,766
0,706	- 0,151298	$2,555 \cdot 10^{-4}$	- 3,592
0,75	- 0,124939	$2,873 \cdot 10^{-4}$	- 3,542
0,803	- 0,095104	$3,385 \cdot 10^{-4}$	- 3,470
0,902	- 0,044633	$4,392 \cdot 10^{-4}$	- 3,357
1,003	+ 0,001445	$5,708 \cdot 10^{-4}$	- 3,243

Tableau 2

A partir de ces différentes valeurs, on trace la droite d'équation $\log m = f(\log OH^-)$ qui est représentée au schéma VI p 66

La pente de la droite est de 2,31.

c) Calcul de k

A partir de cette valeur et des concentrations OH^- et 21 il est possible de calculer k . Sa valeur n'est pas exactement identique pour chaque valeur de OH^- comme l'indique le tableau 3 mais le fait que ces différentes valeurs soient très voisins confirme la validité des mesures. (La valeur moyenne de \bar{k}_{obs} est : 7,62).

OH^-	k_{obs}
0,5	7,71
0,6	7,5
0,7	7,77
0,75	7,6
0,8	7,63
0,9	7,58
1	7,6

Tableau 3

3) Etude quantitative de la formation de pyridine et N-oxyde de pyridine lors de la réaction de 21 sur une soude 1 N

1,36 g de 21 (5 m mol) sont mis en solution dans 50 ml de soude 1 N.

Le milieu réactionnel est extrait 24 heures par du chloroforme dans un extracteur liquide liquide. La phase chloroformique est séchée sur Na_2SO_4 puis complétée à 50 ml dans une fiole jaugée.

Le dosage du mélange est effectué par chromatographie quantitative en phase gazeuse.

La pyridine est dosée au moyen d'une colonne polyphényléther 6 Ring sur laquelle son volume de rétention corrigé à 115° C est 77 ml. Une gamme étalon contenant respectivement 0,08 ; 0,09 ; 0,10 et 0,11 g dans 50 ml de CH_2Cl_2 est préparée.

4 μl de chacune des solutions sont injectés à 3 reprises. L'aire des pics correspondants est mesurée au moyen d'un intégrateur.

La gamme étalon permet de tracer une droite signal = f (concentration) de coefficient de corrélation $r = 0,9992$.

A partir de cette droite, on calcule la concentration de pyridine dans la solution à doser qui est de 0,102 g dans 50 ml. Soit un rendement en pyridine de 25,8 %.

Le N-oxyde de pyridine est recherché au moyen d'une colonne silicone

Rubber OV1 sur laquelle son volume de rétention corrigé à 185° C est 49 ml.

Il n'apparaît pas de pic correspondant au N-oxyde, dans la solution à doser.

ÉTUDE DE L'ACTION DES AMINES - MODES D ET E

- 1) Réaction de la pyrrolidine sur l' α -(pyridinio-1 oxy) isobutyrate d'éthyle (21) dans l'acétonitrile - Etude de l'éthoxycarbonyl oxyimino-1 pyrrolidino-5 pentadiène-2,4

1,36 g (5 m mol) de 21 en solution dans 10 ml d'acétonitrile sont refroidis à 0° C au moyen d'un bain de glace. On ajoute alors goutte à goutte 0,84 ml de pyrrolidine (10 m mol). Après 15 mn de contact, le milieu réactionnel est additionné de 50 ml d'eau et extrait par 2 fois 10 ml d'éther. La phase organique est séchée puis évaporée. L'huile ainsi obtenue est alors étudiée par RMN ou UV (cf partie théorique).

Remarques :

- Afin d'en étudier l'influence, nous avons fait varier, lors de cette réaction les facteurs de température (0 ou 20° C) et de durée (15, 30 et 45 mn)
- Ces réactions ont également été étudiées dans le cas de la diéthylamine et de la pipéridine.

- 2) Réaction de la pyrrolidine sur l' α -(pyridinio-1 oxy) isobutyrate d'éthyle (21) dans le méthanol

1,36 g (5 m mol) de 21 sont mis en solution dans 10 ml de méthanol. On ajoute alors goutte à goutte 0,84 ml de pyrrolidine (10 m mol).

En fin de réaction, le milieu réactionnel est additionné de 50 ml d'eau et extrait au moyen de 2 fois 10 ml d'éther. La phase organique, séchée et évaporée fournit une huile rouge).

Suivant le but recherché, ce mode opératoire est réalisé dans les

conditions précisées ci-dessous :

a) Etude du milieu réactionnel

La durée de la réaction est de 15 mn, la température étant maintenue à 20° C. L'huile séparée est étudiée en RMN et UV.

b) Préparation de la diméthyl-5,5 (pyrrolidinio-4' butadiényl-1',3')-3 isoxazolone-4 (76)

La durée de la réaction est portée à 2 heures, la température étant maintenue à 20° C. L'huile obtenue est déposée sur une colonne d'alumine basique (10 g) et éluee à l'éther.

Les éluats, par évaporation, conduisent à 0,45 g de cristaux rouges de 76 (39 %) qui recristallisent d'un mélange pentane - éther. F = 88° C.

Microanalyse	C	H	N
Calc	66,64	7,74	11,96
Trouvé	66,41	7,84	12,03

c) Etude en RMN de la stéréochimie de l'ouverture

Dans ce cas, la durée de réaction est limitée à 10 mn, à une température de 0° C.

d) Remarques

Ces 3 procédés ont également été utilisés dans le cas de la diéthylamine et de la pipéridine. Le mode décrit au paragraphe b a permis d'isoler :

- la diméthyl-5,5 (diéthylamino-4' butadiényl-1',3')-3 isoxazolone-4 (77) avec un rendement de 30 %. F = 61° C

Microanalyse	C	H	N	O
Calc	66,07	8,53	11,85	13,54
Trouvé	66,15	8,47	11,78	13,77

- la diméthyl-5,5 (pipéridinio-4' butadiényl-1',3')-3 isoxazolone-4 (78) avec

un rendement de 56 %. F = 73° C.

Microanalyse	C	H	N	O
Calc	66,72	8,12	11,28	12,89
Trouvé	67,49	8,20	11,33	12,97

3) Préparation de l'hydroxy-4 diméthyl-5,5 (pyrrolidinio-4' butadiényl-1',3')-3 isoxazoline-2 (81)

a) Réduction de 76

0,248 g de 76 (1 m mol) sont mis en solution dans 10 ml de méthanol. On ajoute alors lentement et en refroidissant la quantité de borohydrure de sodium nécessaire pour obtenir la disparition de la coloration rouge du milieu réactionnel (environ 0,1 g).

30 ml d'eau sont ajoutés au milieu réactionnel qui est extrait 2 fois par 10 ml d'éther. Les extraits étherés sont séchés puis évaporés. L'huile obtenue est évaporée et conduit de manière quantitative à l'alcool 81 obtenu sous forme de cristaux jaunes qui recristallisent du mélange éther pentane. F = 130° C.

Microanalyse	C	H	N	O
Calc	66,07	8,53	11,85	13,54
Trouvé	66,02	8,57	11,55	13,82

b) Méthode directe

2,72 g de 21 (10 m mol) sont mis en solution dans 30 ml de méthanol. avec 1,42 g de pyrrolidine (20 m mol). Après 1 heure de contact, on ajoute par petites portions et en refroidissant 0,756 g de NaBH₄ (20 m mol).

On ajoute alors 50 ml d'eau au milieu réactionnel et on extrait 2 fois par 20 ml d'éther.

Les extraits étherés séchés et évaporés conduisent à une huile qui est déposée sur une colonne d'alumine basique (20 g) et éluée à l'éther. Les éluats, par évaporation conduisent à 81 avec un rendement de 36 %.

c) Remarque

Des réactions identiques mettant en jeu la pipéridine nous ont permis d'obtenir l'hydroxy-4 diméthylamino-5,5 (pipéridino-4' butadiényl-1',3')-3 isoxazolone-2 (82) avec un rendement de 40 %. F = 129° C.

Microanalyse	C	H	N	O
Calc	67,17	8,86	11,19	12,78
Trouvé	67,21	8,99	10,85	12,79

4) Préparation de l'éthoxycarbonyl isobutyl oxyimino-1 benzylamino-5 penta- diène-2,4 (84)

2,72 g de 21 (10 m mol) sont mis en solution dans 20 ml d'acétoni- le ; on ajoute lentement à température ambiante 2,14 g de benzylamine (20 m mol). Après 1 heure de contact, on ajoute 50 ml d'eau et on extrait 2 fois par 20 ml d'éther. Les extraits étherés sont séchés sur sulfate de sodium et évaporés. L'huile ainsi obtenue recristallise du mélange éther pentane en fournissant 1,83 g de cristaux jaune pâle de 84 (58 %). F = 81 ° C.

Microanalyse	C	H	N
Calc	68,33	7,65	8,86
Trouvé	68,40	7,69	8,81

Remarque : cette réaction a également été étudiée en utilisant le méthanol ou le chlorure de méthylène comme solvant.

ÉTUDE DE LA DÉCOMPOSITION ALCALINE DES SELS PORTEURS
D'UNE FONCTION ACIDE EN α DANS LEUR CHAÎNE ALCOXYLE -
MODE F

- 1) Décomposition du nitrate de l'acide (pyridinio-1 oxy) acétique (23) par NaOH 1N

Une solution de 1,08 g (5 m mol) de 23 dans 50 ml de soude aqueuse 1 N est abandonnée à température ambiante durant 14 heures.

Une extraction par le chloroforme suivie d'un traitement de l'extrait chloroformique au moyen d'une solution d'acide picrique dans l'éther permet d'isoler 1,25 g de picrate de pyridine (82 %) dont le point de fusion de 165° C demeure inchangé en mélange avec un échantillon authentique.

La solution aqueuse est alors portée à reflux pendant 1 heure ce qui permet la formation d'acide oxalique par oxydation quantitative de l'acide glyoxylique présent dans le milieu. La solution, après refroidissement est acidifiée par addition d'une solution d'acide acétique à 10 %.

100 ml de solution 0,1 N de chlorure de calcium sont alors ajoutés et le mélange résultant est chauffé au bain marie durant une demi-heure. L'oxalate de calcium qui précipite est isolé par filtration, lavé à l'eau puis repris par 100 ml d'acide sulfurique à 10 %. La quantité d'acide oxalique libéré est déterminée par dosage manganométrique. Le rendement en acide oxalique (formé à partir de l'acide glyoxylique) est ainsi évalué à 1,72 m mol soit 34,5 %.

- 2) Décomposition du nitrate de l'acide (pyridinio-1 oxy)-2 phénylacétique (25) par NaOH 1N

Une solution de 1,46 g (5 m mol) de 25 dans 20 ml de soude aqueuse 1 N est abandonnée à température ambiante durant une demi heure à l'abri de l'air.

...the ... of ...

...the ... of ...

...the ... of ...

...the ... of ...

...the ... of ...

...the ... of ...

...the ... of ...

...the ... of ...

...the ... of ...

...the ... of ...

...the ... of ...

...the ... of ...

...the ... of ...

...the ... of ...

...the ... of ...

Le carbonate de baryum précipité par addition de 30 ml d'une solution aqueuse 0,2 M d'hydroxyde de baryum est isolé par filtration, lavé à l'eau puis repris par HCl dilué. Du sulfamate de sodium est ajouté à la solution chlorhydrique et le sulfate de baryum ainsi précipité est pesé après lavage à l'eau bouillante et séchage.

A partir de la quantité de sulfate de baryum ainsi obtenue (0,0243 g) il est possible de calculer un rendement de 2,1 % en CO_2 .

Le filtrat est alors extrait par du chloroforme (3 x 10 ml) et les extraits réunis sont dilués à 50 ml.

- . Le traitement de 20 ml de cette solution par de l'acide picrique en solution étherée permet d'isoler 0,48 g (78 %) de picrate de pyridine (F et F en mélange : 165° C).
- . La quantité de benzaldéhyde contenue dans la solution est alors déterminé par chromatographie en phase gazeuse quantitative. Le rendement en benzaldéhyde ainsi calculé est de 2,5 %.

La phase aqueuse restante est alors acidifiée par de l'acide chlorhydrique dilué et extraite par 3 fois 10 ml d'éther. Le résidu d'évaporation de l'éther est dissous dans 10 ml d'eau et additionné d'une solution aqueuse d'acétate mercurique. Le phénylglyoxylate mercurique qui précipite est isolé par filtration, lavé et séché. Son poids est de 0,86 g (70 %). F et F en mélange : 167° C (lit : 165-166°).

3) Décomposition du nitrate de l'acide (pyridinio-1 oxy)-2 isobutyrique (24) par NaOH 1N

a) Une solution de 2,42 g (10 mmol) de 24 dans 50 ml de soude aqueuse 1 N est abandonnée à température ambiante durant 2 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 HCl dilué ; du sulfamate de sodium 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 39 % en CO_2 à partir de la quantité de sulfate de baryum ainsi obtenue (0,350 g).

20 ml du mélange réactionnel sont extraits par du chloroforme (4 x 10 ml). L'addition d'une solution étherée d'acide picrique aux extraits réunis permet d'isoler 0,60 g de picrate de pyridine (F et F en mélange : 165° C) soit un rendement de 48 %.

b) Une solution de 2,42 g (10 m mol) de 24 dans 50 ml de soude aqueuse 1 N est abandonnée 14 heures à température ambiante. Le même mode opératoire que précédemment permet d'évaluer les rendements en pyridine (0,76 g ; 64 %) et en CO_2 (0,598 g de BaSO_4 ; 63 %).

ÉTUDE DE LA DÉCOMPOSITION ALCALINE DES SELS PORTEURS D'UNE FONCTION ACIDE EN β DANS LEUR CHAÎNE ALCOXYLE - MODE G

1) Décomposition du nitrate de l'acide (pyridinio-1 oxy)-3 propionique (35)
par NaOH 2,5N

2,3 g de 35 (10 m mol) sont mis en solution dans 20 ml de soude
2,5 N (50 m mol).

La solution placée dans un extracteur liquide liquide est alors
extraite en continu par du chloroforme durant 24 heures. Un système réfrigé-
rant permet de maintenir la température du milieu réactionnel à 20° C. On
dilue ensuite l'extrait chloroformique à 100 ml dans une fiole jaugée.

On procède au dosage de la pyridine et du N-oxyde de pyridine
formés par C.P.G. quantitative.

- La pyridine est dosée au moyen d'une colonne (10P 6Ring) Polyphényl-
éther (6Ring), le volume de rétention corrigé à 115° C étant 77 ml.

On prépare une gamme témoin de solutions de pyridine dans le chloroforme
contenant respectivement :10, 15, 20 et 25 mg de pyridine dans 100 ml.

Des volumes égaux de chaque solution ainsi que de la solution à doser sont
injectés (3 injections au moins sont faites de chaque échantillon).

L'évaluation quantitative est faite dans ce cas au moyen de la méthode di-
te de "hauteur des pics".

Le traitement statistique des données obtenues confirme la corrélation li-
néaire ($r = 0,9992$).

Le résultat du dosage est 20,6 mg de pyridine dans 100 ml soit un rendement
de 2,6 % en pyridine.

- Le N-oxyde de pyridine est dosé au moyen d'une colonne silicone gum rubber OV1 (méthyl).

Volume de rétention corrigé à 185° C : 49 ml.

La gamme étalon est constituée de solutions contenant respectivement : 300, 350, 400 et 450 mg de N-oxyde de pyridine dans 100 ml de CHCl_3 . La solution à doser est diluée au demi afin de travailler dans une zone où la courbe de la hauteur de pic en fonction de la concentration est sensiblement linéaire. Le dosage par CPG se fait selon un mode opératoire analogue à celui utilisé pour doser la pyridine. Le coefficient de corrélation de la droite obtenue est 0,9988, et le résultat du dosage est 0,741 g de N-oxyde de pyridine dans 100 ml soit un rendement de 78 % en N-oxyde de pyridine.

2) Décomposition du nitrate de l'acide (diméthyl-3,5 pyridinio-1 oxy)-3 propionique (39) par NaOH 2,5N

1,29 g de 39 (5 m mol) sont mis en solution dans 10 ml de soude 2,5 N (25 m mol).

La solution, placée dans un extracteur liquide est alors extraite en continu pendant 24 heures par du chloroforme. Un système réfrigérant permet de maintenir la température du milieu réactionnel à 20° C.

On dilue ensuite l'extrait chloroformique à 50 ml dans une fiole jaugée.

On procède alors au dosage de la lutidine-3,5 et de son N-oxyde par CPG quantitative

- La lutidine-3,5 est dosée au moyen d'une colonne polyphényléther (6Ring) sur laquelle son volume de rétention corrigé à 115° C est 72 ml.

La gamme témoin est constituée de solutions contenant respectivement : 5, 10, 15, 20 et 25 mg de lutidine-3,5 dans 50 ml de CHCl_3 . La réponse du détecteur est analysée au moyen d'un intégrateur électronique. Les valeurs obtenues permettent de tracer une droite surface = f(concentration) dont le coefficient de corrélation est $r = 0,9989$.

Le résultat du dosage est 20,3 mg de lutidine-3,5 soit un rendement de 4 %.

- Le N-oxyde de lutidine-3,5 est dosé au moyen d'une colonne silicone gum rubber OV1 (méthyl) sur laquelle son volume de rétention corrigé à 190° C est 94 ml.

Une gamme étalon contenant respectivement : 400, 450, 500, 550 et 600 mg de N-oxyde de lutidine-3,5 dans 50 ml est préparée. L'intégration électronique des pics obtenus permet de tracer la droite $\text{signal} = f(\text{concentration})$ dont le coefficient de corrélation est 0,9993.

Le résultat du dosage est 505 mg soit un rendement de 89 % en N-oxyde de lutidine-3,5.

3) Décomposition du nitrate de l'acide (diméthyl-2,6 pyridinio-1 oxy)-3 propionique (38) par NaOH 2,5N

- a) Détermination des quantités de lutidine-2,6 et de N-oxyde de lutidine-2,6 formées

1,29 g de 38 (5 m mol) sont mis en solution dans 10 ml de soude 2,5N (25 m mol).

La solution, placée dans un extracteur liquide liquide est alors extraite en continu par le chloroforme durant 24 heures. Un système réfrigérant permet de maintenir la température du milieu réactionnel à 20° C.

On dilue ensuite l'extrait chloroformique à 50 ml dans une fiole jaugée.

Dosage :

- la lutidine-2,6 est dosée au moyen d'une colonne polyphényléther (6Ring) sur laquelle son volume de rétention corrigé à 125° C est de 88 ml.

La gamme étalon est constituée de solutions contenant respectivement : 325, 350, 375 et 400 mg de lutidine-2,6 dans 50 ml.

L'intégration électronique des pics obtenus permet de tracer une droite

surface = f(concentration) dont le coefficient de corrélation est $r = 0,9989$.

Le résultat du dosage est 367 mg de lutidine-2,6 soit un rendement de 69 %.

- Le N-oxyde de lutidine-2,6 est dosé au moyen d'une colonne silicone gum rubber OV1 (méthyl) sur laquelle son volume de rétention corrigé à 165° C est 80 ml.

La gamme étalon est constituée de : 100, 112,5, 125, 137,5 et 150 mg de N-oxyde de lutidine-2,6 dans 50 ml de chloroforme.

L'intégration électronique des pics obtenus permet de tracer une droite surface = f(concentration) dont le coefficient de corrélation est $r = 0,9996$.

Le résultat du dosage est 122,5 mg dans 50 ml soit un rendement de 20 % en N-oxyde de lutidine-2,6.

b) Détermination de la quantité de malonaldéhydate de sodium formée

0,258 g de 38 sont mis en solution dans 2 ml de NaOH 2,5N. Il apparaît très rapidement une opalescence due à la lutidine-2,6 formée.

Après 10 mn, le milieu réactionnel est ajouté à 100 ml d'une solution acide de dinitrophénylhydrazine. On constate un dégagement gazeux et la précipitation de cristaux jaune orangé. Ces cristaux, après avoir été essorés et séchés pèsent 0,161 g soit un rendement de 72 %. Après recristallisation d'un mélange alcool-acétate d'éthyle, la DNP obtenue est identique à celle de l'acétaldéhyde (Rf égaux, spectres IR identiques, F = 165-166° C).

4) Décomposition du nitrate de l'acide (méthyl-2 pyridinio-1 oxy)-3 propionique (36) par NaOH 2,5N

a) Détermination des quantités de picoline-2 et de N-oxyde de picoline-2 formées

1,22 g de 36 (5 m mol) sont mis en solution dans 10 ml de soude 2,5N (25 m mol). La solution, placée dans un extracteur liquide liquide est extraite en continu par du chloroforme durant 24 heures. Un système réfrigérant per-

met de maintenir la température du milieu réactionnel à 20° C. L'extrait chloroformique est dilué à 50 ml dans une fiole jaugée.

On procède alors au dosage de la picoline et du N-oxyde de picoline formés par CPG quantitative.

- la picoline-2 est dosée au moyen d'une colonne polyméthyléther (6Ring) sur laquelle son volume de rétention corrigé à 115° C est de 84 ml.

La gamme témoin est constituée de solution contenant respectivement : 150, 200, 250 et 300 mg de picoline-2 dans 50 ml de CHCl_3 . La mesure des hauteurs des pics obtenus permet de tracer la droite hauteur = f(concentration) dont le coefficient de corrélation est 0,999992.

Le résultat du dosage est 258 mg de picoline-2 soit un rendement de 56 %.

- Le N-oxyde de picoline-2 est dosé au moyen d'une colonne silicone gum rubber OV1 (méthyl). dont le volume de rétention corrigé est 85 ml à 175° C.

La gamme témoin est constituée de solutions contenant respectivement : 117, 146, 175 et 205 mg dans 50 ml. Le coefficient de corrélation de la droite signal = f(concentration) est $r = 0,9992$.

Le résultat du dosage est 158 mg de N-oxyde de picoline-2 soit un rendement de 29 %.

b) Détermination de la quantité de malonaldéhydate de sodium formée

0,244 g de 36 sont mis en solution dans 2 ml de NaOH 2,5N. Après 10 mn de réaction, le milieu réactionnel est ajouté à 100 ml d'une solution acide de dinitrophénylhydrazine. Il se produit un dégagement gazeux et des cristaux jaune orangés précipitent. Ces cristaux sont essorés et séchés. Leur poids (0,131 g) correspond à un rendement de 59 %. Après recristallisation d'un mélange alcool-acétate d'éthyle, la DNP obtenue est identique à celle de l'acétaldéhyde.

5) Etude de la décomposition du nitrate de l'acide (pyridinio-1 oxy)-3 propionique (35) par NaOD 2,5M dans D₂O

0,115 g de 35 (0,5 m mol) sont mis en solution dans 0,5 ml de NaOD 2,5 N (12,5 m mol). Après 15 mn de contact, on trace le spectre de RMN. La référence interne utilisée est le t-butanol ; toutefois les déplacements chimiques sont déterminés par rapport au TMSPA. On observe :

- l'apparition d'un multiplet caractéristique de l'acrylate de sodium :
 $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{COO Na}^+$ de 5,43 ppm à 6,18 ppm.
- un signal correspondant aux 3 protons (-3, -4 et -5) du N-oxyde de pyridine. ($\delta = 7,63$ ppm). L'intégration montre que l'acrylate de sodium (3H) et le N-oxyde de pyridine sont présents dans un rapport molaire de 1.
- les protons -2 et -6 du N-oxyde de pyridine donnent un signal très faible. L'intégration indique qu'ils ont subi une deutériation à 95 %.

Nous avons vérifié que le N-oxyde de pyridine ne subit pas de deutériation perceptible à froid dans NaOD 2,5N pendant 15 mn.

6) Etude de la décomposition du nitrate de l'acide (diméthyl-3,5 pyridinio-1 oxy)-3 propionique (39) par NaOD 2,5N dans D₂O

0,122 g de 39 (0,5 m mol) sont mis en solution dans 0,5 ml de NaOD 2,5 N (1,25 m mol). La référence interne est le t-butanol ; on trace le spectre de RMN après 15 mn de contact. On observe :

- l'apparition d'un multiplet caractéristique de l'acrylate de sodium de 5,45 à 6,18 ppm.
- un signal correspondant au proton -4 du N-oxyde de lutidine ($\delta = 7,35$ ppm)
- un signal correspondant aux groupements méthyles situés en -3 et -5 sur le N-oxyde ($\delta = 2,25$ ppm).

Les intégrations de ces signaux sont dans le rapport : 3/1/6. Ce qui indique que ces différents produits n'ont pas subi de deutériation et que l'acide acrylique s'est formé de façon sensiblement quantitative.

- le signal correspondant aux protons -2 et -6 du N-oxyde de lutidine-3,5 est très faible. ($\delta = 8,30$ ppm).

Son intégration indique une deutériation à 96 %.

Nous avons vérifié que les protons -2 et -6 du N-oxyde de lutidine-3,5 ne subissent pas une deutériation décelable à froid dans NaOD 2,5N pendant 15 mn.

7) Etude de la décomposition du nitrate de l'acide (diméthyl-2,6 pyridinio-1 oxy)-3 propionique (38) par NaOD 2,5N dans D₂O

Dans le cas de 38 (comme dans le cas de 36) la formation de quantités importantes d'hétérocycles désoxygénés lors de la décomposition amène une demixtion du milieu, ce qui nous a conduits à modifier sensiblement les conditions opératoires.

a) 0,129 g de 38 (0,5 m mol) sont mis en solution dans 0,5 ml de NaOD 2,5 N (1,25 m mol). Après 15 mn de contact, le milieu réactionnel est extrait par 2 fois 0,5 ml de CDCl₃.

Le spectre de la phase aqueuse permet de mettre en évidence l'acide acrylique sous forme de son sel 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 38 (3,87 m mol) est mis en solution dans 5 ml de NaOD 2,5N (12,5 m mol). Après 15 mn de contact, le milieu réactionnel est extrait par 3 fois 2 ml de CHCl₃. 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 mm Hg. Ensuite, le vide est porté à 0,5 mm et le N-oxyde de lutidine-2,6 est distillé à son tour. Les spectres de RMN des solutions chloroformiques de ces deux dérivés permettent d'établir que les groupes méthyle de la lutidine-2,3 sont deutériés à 75 % contre 91,6 % pour ceux de son N-oxyde.

Nous avons vérifié, par ailleurs que les groupes méthyles en -2 et -6 de la lutidine-2,6 et de son N-oxyde ne subissaient pas de deutériation mesurable à froid dans NaOD 2,5N pendant 15 mn.

8) Etude de la décomposition du nitrate de l'acide (diméthyl-2,6 pyridinio-1 oxy)-3 propionique dont les groupements méthyles sont deutériés à 97 % (38 - 2,6D₆)

a) Deutériation de la lutidine-2,6

Dans une fiole de 50 ml, on met en solution 7,5 g de N-oxyde de lutidine-2,6 dans 10 ml de D₂O. L'ensemble est placé sous atmosphère d'azote et on ajoute 0,3 g de sodium.

La fiole est munie d'un système réfrigérant pouvant fonctionner soit de manière ascendante, soit de manière descendante.

Le mélange est porté à reflux durant 2 heures puis, le réfrigérant étant placé en position descendante, la majeure partie de l'eau est distillée.

Une nouvelle charge de 10 ml d'eau lourde est ajoutée et l'opération recommencée.

Après 4 additions d'eau lourde, le milieu est extrait par du chloroforme. Les phases chloroformiques sont séchées, évaporées sous vide et le N-oxyde de lutidine-2,6 est distillé sous pression réduite.

L'examen de son spectre de RMN indique une deutériation à 98 % des méthyles en -2 et -6.

b) Préparation de 38 - 2,6D₆

Le mode opératoire général que nous avons décrit permet d'isoler le sel 38 - 2,6D₆ avec un rendement de 25 %.

L'examen du spectre RMN montre que la deutériation des groupements méthyle reste sensiblement de 98 %.

9) Décomposition de (38 - 2,6D₆) par NaOD 2,5N

0,60 g de 38 - 2,6D₆ (2,3 m mol) sont mis en solution dans 4 ml de NaOD 2,5N (10 m mol). Après 15 mn de réaction, le milieu réactionnel est traité de la façon décrite au paragraphe 7b.

Les spectres de RMN permettent d'établir que les groupes méthyle

de la lutidine-2,6 sont deutériés à 74,2 % contre 96 % pour ceux de son N-oxyde.

10) Etude de la décomposition du nitrate de l'acide (méthyl-2 pyridinio-1 oxy)-3 propionique (36) par NaOD 2,5N dans D₂O

a) 0,122 g de 36 (0,5 m mol) sont mis en solution dans 0,5 ml de NaOD 2,5 N (1,25 m mol). Après 15 mn de contact, le milieu réactionnel est extrait par 2 fois 0,5 ml de CDCl₃.

Le spectre de la phase aqueuse permet de mettre en évidence l'acide acylique.

Le spectre de la phase chloroformique est caractéristique d'un mélange de l'hétérocycle et de son N-oxyde.

b) Une étude semblable à celle effectuée en 7b ne nous a pas conduits à des résultats reproductibles en ce qui concerne la deutériation des produits hétérocycliques.

11) Préparation d'un nitrate de l'acide (pyridinio-1 oxy-2 méthyle)-3 propionique dont le groupe méthyle en -2 et l'hydrogène en -6 sont deutériés (respectivement à 98 % et 96 % (36 - 2,6D₄))

a) Deutériation de la picoline-2 : le mode opératoire est le même que pour le N-oxyde de lutidine-2,6 (paragraphe 8a).

Le N-oxyde de picoline-2 ainsi obtenu est deutérié à 96 % en position -6 et à 98 % pour le groupe méthyle en -2.

b) Préparation de (36 - 2,6D₄) : le mode opératoire général que nous avons décrit permet d'isoler le sel 36 - 2,6D₄ avec un rendement de 38 %.

L'examen du spectre de RMN montre que la deutériation de la partie hétérocycle reste sensiblement identique à celle du N-oxyde de départ.

12) Décomposition de (36 - 2,6 D₄)

Le mode opératoire est le même que pour le dérivé (38 - 2,6D₄).

Le spectre de RMN de la picoline-2 séparée par distillation montre une deutériation à 77 % du méthyle en -2 et à 98 % l'hydrogène en -6.

Quant au N-oxyde isolé il présente une deutériation à 98 % du méthyle en -2 et à 98 % de l'hydrogène en -6.

BIBLIOGRAPHIE

Code	Titre
A	Annalen der Chemie
AA	Analytical Biochemistry
AG	Angewandte Chemie
AP	Archiv der Pharmazie und Berichte der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft
BF	Bulletin de la Société Chimique de France
CB	Chemische Berichte
CH	Chemical Communications
CI	Chemistry and Industry (London)
CR	Chemical Reviews
CT	Chemical and Pharmaceutical Bulletin (Tokyo) (Formerly Pharmaceutical Bulletin (Tokyo))
CZ	Collection of Czechoslovak Chemical Communications
J	Journal of the Chemical Society
JA	Journal of the American Chemical Society
JJ	Journal of the Pharmaceutical Society of Japan (Yakugaku Zasshi)
JM	Journal of Molecular Spectroscopy
JO	Journal of Organic Chemistry
N	Naturwissenschaften
PH	Journal of Physical Chemistry
R	Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas
T	Tetrahedron
TL	Tetrahedron Letters
ZO	Zhurnal obschei Khimii (Journal of General Chemistry U.S.S.R.)
RG	Revue Générale

- 1 RG Aromatic Amine Oxides - E. Ochiai, elsevier, Amsterdam, 1967
- 2 RG Chemistry of the Heterocyclic N-oxides - A.R.Katritzky et J.M.Lagowski, Academic, New York, 1971.
- 3 RG "Pyridine and its derivatives" Vol 14, R.A. Abramowitch et E.M. Smith, Intersciences, New York, 1974.
- 4 RG Effets de solvant en chimie organique, C. Reichardt, Flammarion, 1969.
- 5 RG Reaction mechanism in organic chemistry, volume 1, C.A. Burton, Elsevier, Amsterdam, 1963.
- 6 RG Application of Nuclear magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry, L.M. Jackman et S. Sternhell, seconde edition, Pergamon Oxford, 1969.
- 7 RG Spectroscopie organique, P. Laszlo et P.J. Stang, Hermann, 1972.
- 8 RG Stereochemistry of carbon compounds, E.L. Eliel, Mac-Graw-Hill, 1972.
- 9 RG Les règles de Woodward - Hoffmann, Nguyễn Trong Anh, Ediscience, 1970.
- 10 RG The Infrared Spectra of Complex Molecules, J.M. Bellamy, Chafman et Hall, Londres, 3^o ed , 1975.

- 13 A 273 J. Meisenheimer, Am. 1913, 397, 273
- 30 JA 2955 C.F.H. Allen, J. Am. Chem. Soc. 1930, 52, 2955
- 37 CB 1270 M. Henze, Ber. 1937, 70, 1270
- 40 JA 1945 E.P. Linton, J. Am. Chem. Soc. 1940, 62, 1945
- 44 JJ 210 E. Ochiai, J. Pharm. Soc. Japan, 1944, 64, 210 ;
Chem. Abs. 1951, 45, 5154
- 46 PH 67 J.G. Aston, G. Szasz, H.W. Woolley et F.G. Brickwedde,
J. Chem. Phys. 1946, 14, 67
- 50 PH 1338 R.G. Parr et R.A. Mulliken, J. Chem. Phys. 1950, 18, 1338
- 53 JA 1643 J.H. Boyer and D. Straw JACS 1953, 75, 1643
- 55 CR 511 W.E. Mc Ewen et R.L. Cobb, Chem. Rev. 1955, 55, 511
- 56 J 2404 A.R. Katritzky, J. Chem. Soc. 1956, 2404
- 56 J 3065 J.C.P. Schwarz et M. Mac Dougall, J. Chem. Soc. 1956, 3065
- 57 JO 1135 W. Feely, W.L. Lehn et V. Boekelheide, J. Org. Chem.
1957, 22, 1135
- 58 JA 2217 V. Boekelheide et W. Feely, J. Am. Chem. Soc. 1958, 80, 2217
- 58 R 331 H.N. Bojarska-Dahlig and H.S. den Hertog, Rec. Trav. Chim.
1958, 77, 331
- 59 AA (135)76 O J.M. Tien, J.M. Hunsberger et A.M. Javellana, Abstracts of
Papers, 135th Meeting, Am. Chem. Soc., Boston, 1959, 76-0
- 59 JA 4920 C.H. Delvy and E.F. Zaweski, J. Amer. Chem. Soc., 1959, 81, 4920
- 59 JA 4004 W.E. Feely and E.H. Beavers, J. Amer. Chem. Soc., 1959, 81, 4004
- 59 CT 925 T. Okamoto et H. Tani, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 1959, 7, 925
- 59 CT 930 H. Tani, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 1959, 7, 930
- 59 R 981 H.N. Bojarska-Dahlig, Rec. Trav. Chim. 1959, 78, 981
- 60 CI 1482 O. Cervinka, Chem. Ind. 1960, 1482
- 61 JO 3802 V. Boekelheide and R. Scharrer, J. Org. Chem. 1961, 26, 3802
- 63 JO 1320 L. Bauer and J.A. Gardella, J. Org. Chem. 1963, 28, 1320
- 64 JJ 287 T. Kato, Y. Goto and Y. Yamamoto, J. Pharm. Soc. Japan,
1964, 84, 287
- 64 ZO 4191 R.M. Titkova and V.A. Mikhaler, J. Gen. Chem. USSR 1964, 34, 4191
- 65 JA 3445 A.A. Bothner-By and R.K. Harris, J. Am. Chem. Soc. 1965, 87, 3445
- 65 T 2205 R. Eisenthal and A.R. Katritzky, Tetrahedron, 1965, 21, 2205
- 65 TL 233 C. Rüchardt, S. Eichler and O. Krätz, Tetrahedron Letters,
1965, 233
- 65 TL 237 T. Cohen, I.H. Song and J.H. Fager, Tetrahedron Letters,
1965, 237
- 66 CB 1769 C. Reichardt, Chem. Ber. 1966, 99, 1769
- 66 JO 3058 T. Cohen, I.H. Song, J. Org. Chem. 1966, 31, 3058

- 67 CH 55 R.A. Abramovitch, G.M. Singer et A.R. Vinutha, Chem. Commun. 1967, 55
- 67 JA 4968 T. Cohen, L.H. Song, J.H. Fager and G.L. Deets, J. Amer. Chem. Soc. 1967, 89, 4968
- 67 N 442 G. Schmauss et H. Sjecker, Naturwiss, 1967, 54, 442
- 67 T 2775 R. Eisenthal, A.R. Katritzky and E. Lunt, Tetrahedron, 1967, 23, 2775
- 68 BF 3871 J. Seyden-Penne, 1968, Bull. Soc. Chim. France 1968, 9, 3871
- 68 CT 1244 M. Yanai and M. Yamaguchi, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 1968, 16, 1244
- 68 CZ 3848 M. Ferles et M. Jankorsky, Collection Czech. Chem. Commun. 1968, 33, 3848
- 68 JA 3600 L.A. Paquette, G.R. Krox, J.R. Malpass et T.J. Barton, J. Am. Chem. Soc. 1968, 90, 3600
- 69 AG 797 R.B. Woodward et R. Hoffmann, Angew. Chem. 1969, 81, 797
- 69 JM 296 A.L. Segre, L. Zetta et A. Di Corato, J. of Molecular Spectroscopy 1969, 32, 296
- 69 T 4291 A.R. Katritzky et E. Lunt, Tetrahedron 1969, 25, 4291
- 69 TL 531 W.N. Marmer and D. Swern, Tetrahedron Letters 1969, 531
- 70 JA 7547 J.A. Zoltewig and L.S. Helmick, J. Am. Chem. Soc. 1970, 92, 7547
- 70 JO 1175 A.I. Callagher, B.A. Lalinsky and C.M. Cuper, J. Org. Chem. 1970, 35, 1175
- 71 JA 2719 W.N. Marmer et D. Swern, J. Am. Chem. Soc. 1971, 93, 2719
- 71 JA 3074 R.A. Abramovitch, S. Kato et G.M. Singer, J. Am. Chem. Soc. 1971, 93, 3074
- 71 JO 1705 T.J. Van Bergen et R.M. Kellogg, J. Org. Chem. 1971, 12, 1705
- 74 BF 343
- 74 CB 3408 J. Schnekenburger et D. Heber, Chem. Ber. 1974, 107, 3408
- 74 TL 387 R. Jacquier, F. Petrus, J. Verducci et Y. Vidal, Tetrahedron Letters, 1974, 387
- 75 AP 225 J. Schnekenburger et D. Heber, Arch. Pharmaz. 1975, 308, 225

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION		page 1
CHAPITRE I	Synthèse et Caractéristiques de Sels de N-alcoxy-pyridinium porteurs d'une fonction acide ou ester dans leur chaîne alcoyle ; aperçu général de leur réactivité	page 4
1)	Synthèse de sels de N-alcoxypyridinium porteurs d'une fonction acide ou ester dans leur chaîne alcoyle	page 5
2)	Propriétés des sels de N-alcoxypyridinium porteurs d'une fonction acide ou ester dans leur chaîne alcoyle	page 24
3)	Réactivité vis-à-vis des nucléophiles des sels de N-alcoxypyridinium porteurs d'une fonction acide ou ester dans leur chaîne alcoyle	page 32
CHAPITRE II	Réactivité des sels de N-alcoxypyridinium porteurs d'une fonction acide ou ester en -a dans leur chaîne alcoyle	page 40
1)	Décomposition alcaline des sels porteurs d'une fonction ester en -a dans leur chaîne alcoyle. Mode A	page 41
2)	Action des ions cyanure. Mode C	page 53
3)	Etude cinétique de l'ouverture de cycle par les ions OH ⁻ . Mode D	page 61
4)	Etude de l'action des amines. Modes D et E	page 70
5)	Etude de la décomposition alcaline des sels porteurs d'une fonction acide en -a dans leur chaîne alcoyle. Mode F	page 108

CHAPITRE III	Réactivité des sels de N-alcoypyridinium porteurs d'une fonction acide en $-\beta$ dans leur chaîne alcoyle	page 114
1)	Mise en évidence d'un nouveau mode de décomposition basique des sels de N-alcoypyridinium ; éliminations basiques conduisant à un dérivé éthylénique ou carbonyle	page 115
2)	Etude du mécanisme de ces décompositions basiques : compétition entre intermédiaires ylure et anhydro-base	page 123
CONCLUSION		page 134
PARTIE EXPERIMENTALE		page 137
BIBLIOGRAPHIE		page 174

