

CETONES PYRIDINIQUES

VIII *. METALLATION REGIOSELECTIVE DE LA *s*-COLLIDINE: EFFETS DE METAUX ET DE SOLVANTS

P.-L. COMPAGNON et TAN KIMNY

Laboratoire de Chimie Organique, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Bd. Jeanne d'Arc, F-21100 Dijon (France)

(Reçu le 13 juin 1979)

Summary

The regioselective metalation of *s*-collidine yielding two anions, trapped by PhCN, was found to be essentially determined by the solvent and the size of the cation: twelve solvents and three cations (Li^+ , Na^+ , K^+) were examined. The effect of various bases (alkali metals, phenyllithium, amides, "complex bases", amines) and of some metallic cations (Li^+ , Ag^+ , Pd^{2+}) was studied. The solvent basicity was not responsible for the regioselectivity.

Résumé

La métallation régiosélective de la *s*-collidine livrant deux anions, piégés par PhCN, est déterminée essentiellement par la nature du solvant et par la taille du cation associé à la base: douze solvants et les cations Li^+ , Na^+ , K^+ sont examinés. L'influence de bases diverses (métaux alcalins, phényllithium, amidures, bases mixtes, amines) et de cations métalliques (Li^+ , Ag^+ , Pd^{2+}) est étudiée. La basicité du solvant n'est pas à l'origine de la régiosélectivité.

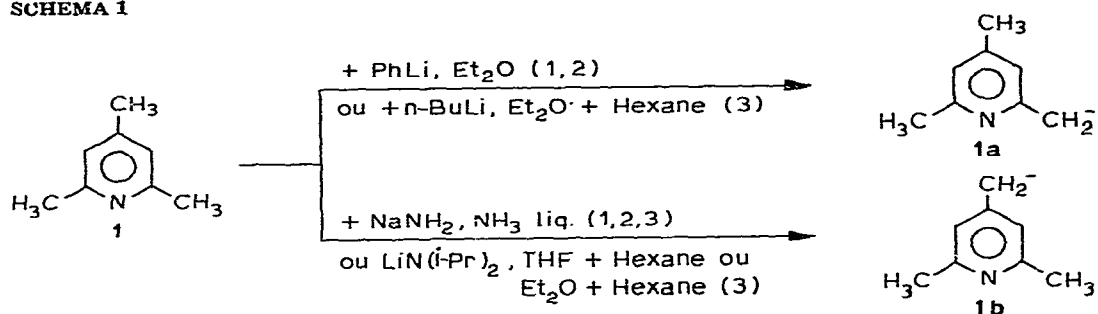
Introduction

La monométallation de la *s*-collidine **1** est régiosélective [1,2,3] dans les conditions du Schéma 1.

La régiosélectivité proviendrait au sein de Et_2O de la chélation du cation Li^+ par la paire libre d'électrons de l'azote pyridinique amenant l'anion Ph^- ou Bu^- au contact de l'hydrogène du méthyle en C(2) [1,3]; dans un solvant plus fortement

* Pour partie VII voir réf. 2.

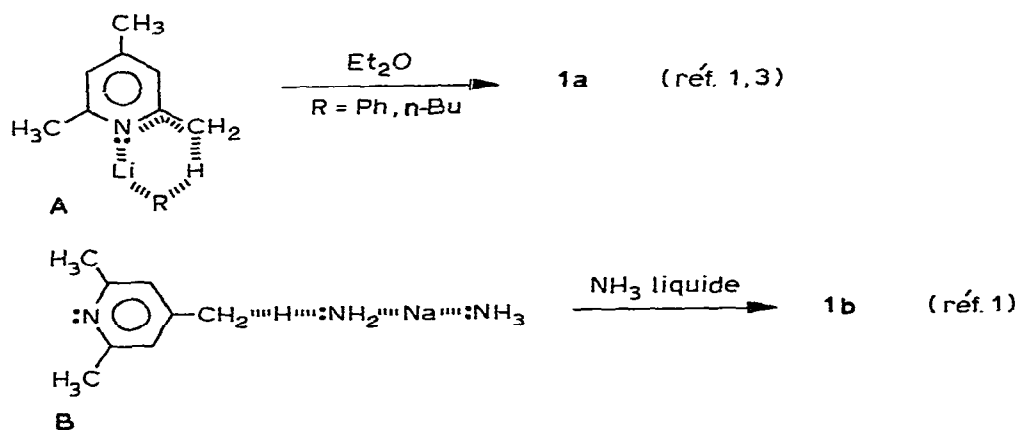
SCHEMA 1



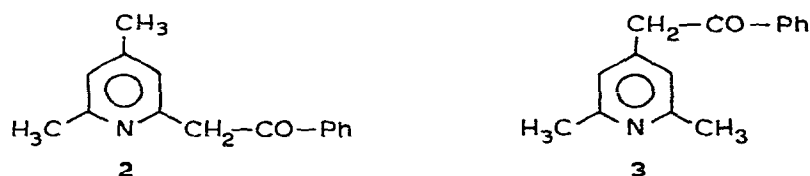
basique donc plus coordinant (NH_3 liquide [1,2,3], THF + $\text{i-Pr}_2\text{NH}$ provenant de $\text{i-Pr}_2\text{NLi}$ [3]), cette chélation ne pourrait avoir lieu, l'attaque se produirait sur l'hydrogène du méthyle en C(4). Ce dernier est a priori le plus acide puisque les pK_a respectifs des picolines-2 et -4 sont d'environ 31 et 29 dans NH_3 liquide à -40°C [4]. Rappelons que le pK_a de NH_3 est 32.5 à -33°C [4]. Le Schéma 2 présente les complexes A et B qui correspondent à une telle interprétation [1,3].

Le but de ce travail est d'établir la validité de ces hypothèses en faisant varier en particulier la nature du métal alcalin, la force de la base, la basicité et le pouvoir chélatant du solvant.

SCHEMA 2



Les anions 1a et 1b sont révélés par condensation avec le benzonitrile; ils conduisent ainsi après hydrolyse acide aux cétones isomères 2 et 3 dont l'analyse par CCM et CPV indique clairement la nature et leur proportion éventuelle [2].



Les protocoles ont été standardisés, ainsi le temps de contact entre la *s*-collidine et le milieu métallant est fixé exactement à 1 heure, sauf indication con-

traire. L'importance du temps de métallation sera examiné dans le mémoire suivant [5].

Resultats

Influence du métal alcalin

(a) *Sous forme métallique.* Les picolines-2 et -4 sont déprotonées par Li, Na et K [6a,7], tandis que la picoline-3 est dimérisée par Na [8]. Avec Cs selon [9a], "les essais effectués sur la méthyl-2 pyridine ont été négatifs: le métal est peu attaqué même à 35°C" ce qui laisse présager l'action de Cs sur la *s*-collidine moins acide [9b]. Nous avons utilisé Li, Na et K. Na se révèle inactif même à 155°C, mais Li et K réagissent avec la *s*-collidine de 70 à 130°C et conduisent ainsi à des mélanges de cétones 2 et 3 avec de mauvais rendements (Tableau 1). La régiosélectivité disparaît avec K. Simultanément ces métaux provoquent la trimérisation du benzonitrile [24] en triphényl-*s*-triazine avec un rendement moyen de 15%.

TABLEAU 1
METALLATION PAR M⁰

Nature de M	Rdt. global (%) 2 + 3	% relatif	
		2	3
Li	26	90	10
Na	0	0	0
K	21	50	50

(b) *Sous forme PhM dans Et₂O.* Si PhLi est aisément préparé, PhNa et PhK nécessitent des techniques particulières [6b]. Cependant ces organométalliques contiennent soit MeOK [10,11], soit le cation Li⁺ (10% dans PhK [12], ~5% dans PhNa [12]).

Nous avons préparé avec un mauvais rendement PhNa par action directe du métal sur PhBr. Le Tableau 2 montre la bonne régiosélectivité obtenue.

Notons que les picolines-2 et -3 sont métallées en 4 h et 24 h respectivement par *n*-BuCs dans le THF [13], mais avec de mauvais rendements [9b], il en serait certainement de même pour la *s*-collidine.

TABLEAU 2
METALLATION PAR PhM DANS Et₂O

Nature de M	Rdt global (%) 2 + 3	% relatif	
		2	3
Li	73	100	0
Na	24	98	2

(c) *Sous forme NH₂M dans NH₃ liquide.* La métallation par les amidures conduit à un meilleur rendement global avec le cation K⁺, mais au prix d'une perte importante de sélectivité (Tableau 3).

TABLEAU 3

METALLATION PAR NH_2M DANS NH_3 LIQUIDE

Nature de M	Rdt. global (%) 2 + 3	% relatif	
		2	3
Li	38	<1	>99
Na	53	<1	>99
K	63	25	75

(d) *Sous forme NH_2M dans Et_2O .* Les amidures de lithium et sodium commerciaux pulvérulents que nous avons utilisés ne provoquent aucune déprotonation de la *s*-collidine dans Et_2O et même dans NH_3 liquide.

L'état physique de l'amidure joue parfois un rôle important sur certaines métallations, nous avons donc préparé l'amidure dans NH_3 liquide, chassé ce solvant et remplacé celui-ci par Et_2O . KNH_2 déprotone difficilement la *s*-collidine comme le Tableau 4 le montre et la régiosélectivité disparaît. LiNH_2 et NaNH_2 restent sans action même après 24 h d'agitation à température ambiante.

TABLEAU 4

METALLATION PAR NH_2M DANS Et_2O

Nature de M	Rdt global (%) 2 + 3	% relatif	
		2	3
K ^a	5	49	51
K ^b	8	44	56
Li et Na	0	0	0

^a Utilisation de 1 éq de K par éq. de *s*-collidine. ^b Utilisation de 2 éq de K par éq. de *s*-collidine.

Influence de l'anion lié au cation Li^+

Quelques amines secondaires sont métallées par PhLi dans Et_2O et utilisées comme bases pour déprotomer la *s*-collidine: les amines sont alors régénérées; le Tableau 5 montre que la présence de ces bases libres ne perturbe pas la régiosélectivité qui reste donc le fait du solvant utilisé (Tableau 5-a).

Les bases mixtes maintiennent également l'attaque exclusive du méthyle en C(2), même lorsque K^+ accompagne Li^+ (Tableau 5-b).

TABLEAU 5

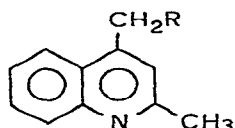
(a) METALLATION PAR R_2NLi DANS Et_2O (1 éq. de R_2NH + 1 éq. de PhLi)

Nature de R_2N	Rdt. global % 2 + 3	% relatif	
		2	3
Me_2N	42	100	0
<i>i</i> - Pr_2N	83	100	0
2,6-diméthyl- pyridine	83	100	0

(b) METALLATION PAR $\text{PhLi} + \text{ROM} \rightleftharpoons \text{PhM} + \text{ROLi}$ DANS Et_2O

Nature de M	Rdt. global % 2 + 3	% relatif	
		2	3
PhOLi	76	100	0
<i>t</i> - BuOLi	63	100	0
<i>t</i> - BuOK	23	100	0

Il est remarquable que l'emploi des amidures préparés à partir de PhLi dans Et₂O donnent des résultats totalement opposés à ceux de Kaiser et coll. [3]. i-Pr₂NLi (préparé à partir de n-BuLi dans les mélanges Et₂O/hexane et THF/hexane) conduit aux anions **1b** et **4b** à partir de **1** et **4** respectivement [3].



4, R = H ; **4b**, R = Li

Influence d'un cation métallique Mⁿ⁺

Afin de gêner la chélation de PhLi par la paire d'électrons libres de la pyridine, nous avons ajouté LiBr, AgNO₃ ou PdCl₂ [14,15] à la s-collidine avant de la métalliser par PhLi.

Ni l'excès de Li⁺, ni Ag⁺ ne modifie la régiosélectivité dans Et₂O. Avec Ag⁺, la formation d'organoargentique est probable [16a]. Avec Pd²⁺, aucune cétone n'est isolée (Tableau 6). L'addition du complexe s-collidine-PdCl₂ à la solution de PhLi entraîne la précipitation immédiate de Pd réduit.

TABLEAU 6

ADDITION DE Li⁺, Ag⁺ ET Pd²⁺

Nature du sel	Rdt global (%) 2 + 3	% relatif	
		2	3
LiBr	91	100	0
AgNO ₃ ^a	32	>99	<1
PdCl ₂ ^b	0	0	0

^a L'addition du mélange sel + s-collidine à PhLi entraîne une réduction partielle de Ag⁺. ^b L'addition du mélange entraîne une réduction totale de Pd²⁺.

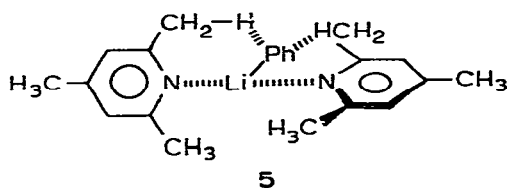
Influence du solvant

Le choix du solvant est fortement limité par la très faible acidité de la s-collidine (pK_a ≥ 29 dans NH₃ liquide).

Pour éviter la solvation de PhLi par Et₂O, nous avons tenté de le préparer dans le solvant choisi, mais sa préparation est difficile et les rendements en cétones sont mauvais (Tableau 7-a). Nous avons alors préparé PhLi dans Et₂O ensuite éliminé sous vide et remplacé par le solvant choisi (Tableau 7-b). Enfin, PhLi et l'anion **1a** sont préparés dans Et₂O, ce dernier est alors éliminé sous vide et remplacé par le nouveau solvant: l'anion **1a** y est alors agité exactement 1 h à température ambiante, avant condensation avec PhCN. Le Tableau 7-c montre les pourcentages d'isomérisation obtenus dans les divers solvants.

La pyridine utilisée comme solvant capable de concurrencer la chélation de PhLi par la s-collidine, n'a conduit à aucune des cétones **2** et **3**: une partie est arylée par PhLi, une autre métallée livrant ainsi des phényl- et benzoyl-pyridines diverses.

La s-collidine solvant (Tableau 7-b) forme certainement des complexes tels **5**, d'où la prévision d'une déprotonation exclusive du méthyle en C(2); or la cétone **2** est accompagnée de 4% d'isomère **3**.



TABEAU 7
METALLATION DANS UN SOLVANT S AUTRE QUE Et₂O

Nature de S	Rdt global (%) 2 + 3	% relatif	
		2	3
(a) Préparation de PhLi dans le solvant S			
TMEDA	4 ^a	93	7
THF ^b	31	56	44
HMPT	16	44	56
DMSO	0	0	0
(b) Préparation de PhLi dans Et ₂ O remplacé ensuite par le solvant S			
Hexane	81	100	0
Pipéridine	16	>99	<1
s-Collidine	99	96	4
TMEDA	10	92	8
HMPT	72	46	54
DMSO	0	0	0
(c) Préparation de PhLi et de l'anion 1a dans Et ₂ O remplacé ensuite par le solvant S			
PhCN	55 ^c	>99	<1
Et ₃ N	88	98	2
TMEDA ^b	22	67	23
THF	non calculé	57	43
DME ^b	40	27	73
HMPT ^d	69	26	74
DMSO ^b	0	0	0

^a Préparation difficile de PhLi. ^b Formation de triphényl-s-triazine. ^c Calculé à partir de la s-collidine mise en oeuvre. ^d La solvation de 1a par le HMPT est fortement exothermique, une addition lente du HMPT au lithien concentré dans ~10 ml d'éther et refroidi dans un bain glace-sel est nécessaire pour éviter une résinification partielle de 1a.

La régiosélectivité totale conduisant à l'anion 1a observée avec la pipéridine (Tableau 7-b) confirme les résultats obtenus avec les amidures dans Et₂O (Tableau 5-a).

La triéthylamine ne perturbe pas non plus cette régiosélectivité.

La TMEDA chélatant efficace ne porte le pourcentage d'anion 1b qu'à 30%, mais THF, DME, HMPT annulent ou inversent la régiosélectivité (Tableaux 7-a à 7-c): l'anion 1b est favorisé après une heure d'isomérisation dans le DME et le HMPT (Tableau 7-c).

Enfin le DMSO, quelle que soit la technique retenue, ne permet pas d'obtenir l'anion de la s-collidine.

Discussion

Les résultats obtenus montrent que la métallation régiosélective du méthyle en C(2) de la s-collidine est assez difficile à perturber; des trois métaux alcalins

utilisés, seul K et des divers solvants retenus, seuls THF, DME et HMPT annulent ou inversent la régiosélectivité. Enfin seuls LiNH_2 et NaNH_2 dans NH_3 liquide provoquent une déprotonation exclusive du méthyle en C(4).

Remarquons d'abord que les résultats des Tableaux 1 à 7 (7-c exclu) représentent l'évolution d'un système agent métallant (base et solvant S)-molécule à plusieurs H mobiles après 1 h d'interaction. Les anions 1a et 1b mis en évidence résultent soit d'une attaque simultanée des deux sites picoliques de la *s*-collidine, soit d'une isomérisation par transfert de proton d'un anion à l'autre, soit d'une compétition entre les deux mécanismes. Les résultats du Tableau 7-c correspondent uniquement à l'isomérisation (1a, Et_2O) $\rightarrow$ (1b,S) réalisée en 1 h.

Rôle du métal et de la base utilisés

Les mauvais rendements en cétones obtenues avec Li et K, et l'absence de réactivité de Na peuvent s'expliquer par la difficulté d'obtention de l'anion-radical de la pyridine et des alcoyl-pyridines [17] et par la différence entre les potentiels d'oxydation de ces métaux dans NH_3 liquide à -50°C [18]: Na^0 -2.59 V, K^0 -2.73 V, Li^0 -2.99 V.

Si le complexe A résume le mécanisme d'attaque de la base dans le solvant S (NH_3 liquide excepté), le manque de sélectivité observé avec K^+ est sans conteste lié à la mauvaise chélation de ce cation de grande taille (Tableaux 3 et 4); dans ce cas, la faible différence d'acidité entre les deux types de méthyle et la force des bases associées à K^+ autoriseraient une attaque simultanée des deux sites. La chélation du petit cation Li^+ selon le complexe à 6 centres A est à l'opposé relativement forte puisque la présence de l'ion K^+ (cas de la base mixte du Tableau 5-b) ou de Ag^+ (Tableau 6) ne perturbe pas la métallation sélective du méthyle en C(2), pas plus que la nature de l'anion associé à Li^+ (amidures du Tableau 5-a, pipéridinure du Tableau 7-b, alcoolate et phénolate des bases mixtes du Tableau 5-b). Nos résultats avec les amidures sont contraires à ceux obtenus par Kaiser et coll. [3] avec $i\text{-Pr}_2\text{NLi}^*$ sans que nous puissions fournir d'explications.

Ces résultats suggèrent que dans les solvants étudiés (NH_3 liquide excepté [5]), la dureté du cation Li^+ serait responsable de la stabilité du complexe A faisant de l'anion 1a le produit cinétique de réaction. Cette dureté de Li^+ produit dans un solvant donneur d'électrons, une solvation plus efficace que celle de K^+ ; par ailleurs, Li^+ se révèle un meilleur groupe sortant que XMg^+ lors de la condensation avec PhCN , ceci s'explique à partir de considérations sur l'état de transition [25]; on peut émettre l'hypothèse que K^+ se comporte comme XMg^+ ; l'examen du Schéma 3 laisse alors supposer que la constante k_2^a est supérieure à k_2^b avec Li^+ avantant l'anion 6, donc la cétone 2, tandis que la différence de réactivité serait nivelée avec K^+ ($k_2^a \# k_2^b$). Nous reviendrons sur ce point important à propos des stabilités relatives, donc des réactivités de 1a et 1b [5].

Rôle du solvant

Le solvant n'est pas représenté dans le schéma du complexe A, or il le solvate et entre en compétition par ses sites donneurs avec l'atome d'azote de la *s*-collidine.

* $n\text{-BuLi} + i\text{-Pr}_2\text{NH}$, 15 min dans Et_2O (ou THF) + hexane, puis 1 h d'agitation avec la *s*-collidine [3].

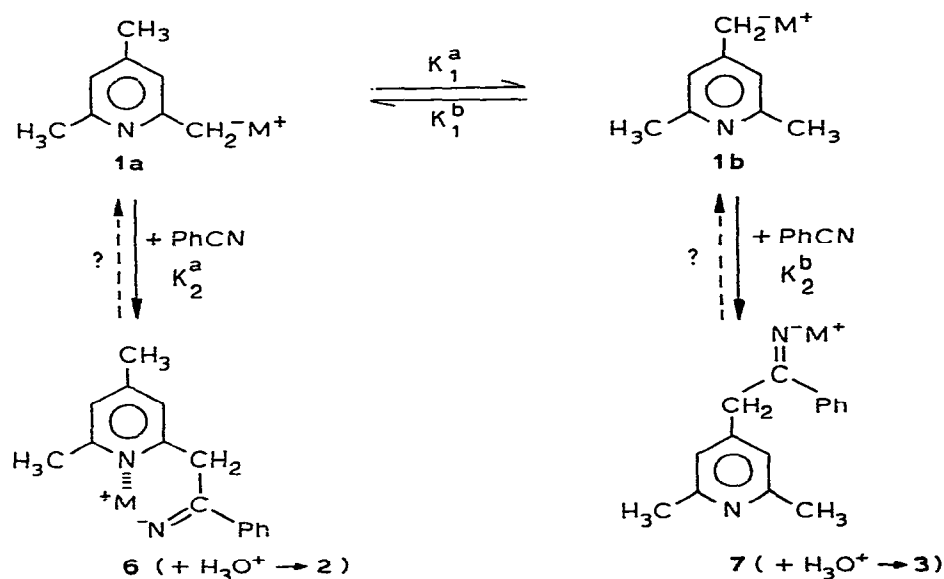
Un solvant inerte comme l'hexane ne doit pas altérer la régiosélectivité, ce qui est observé (Tableau 7-b). Mais il est alors remarquable que des solvants basiques comme la pipéridine et la triéthylamine ne la modifient pas; même la TMEDA dont le pouvoir chélatant est connu (notamment par son rôle activant dans la synthèse et la réactivité des organolithiens [16b]) ne conduit qu'à 7–8% d'anion **1b** (Tableaux 7-a et 7-b) et au plus à 30% (Tableau 7-c); cette faible influence de la TMEDA est à rapprocher de l'*o*-métallation sélective de l'anisole maintenue en présence de ce chélatant [19,20].

En revanche, les éther-oxydes THF et DME moins basiques que les amines précédentes font disparaître ou inversent la sélectivité en 1 h. Le HMPT se révèle aussi actif que le DME pour favoriser l'anion **1b**.

Ainsi, la basicité du solvant ne paraît pas influencer la régiosélectivité. Ceci rejette l'hypothèse retenue par Kaiser et coll. [3] et nous-même [1] selon laquelle la complexation du cation Li^+ ou Na^+ par l'amine solvant ou réactif devient préférentielle sur celle réalisée par le noyau pyridine ou quinoléine, la base utilisée devenant alors capable d'ioniser le groupe méthyle en C(4) a priori le plus acide.

Si l'anion **1a** est le produit cinétique dans les solvants étudiés (NH_3 liquide excepté [5]), le solvant autoriserait, avec une vitesse fonction de sa nature, le transfert de proton entre anions **1a** livrant l'anion **1b**, produit thermodynamique: il modulerait pour un même cation, la régiosélectivité observée. Kaiser et Thomas [21] ont démontré qu'un tel contrôle s'exerçait lors de la métallation régiosélective de la diméthyl-2,4 quinoléine. Rappelons que la régiosélectivité observée est assimilée à la proportion relative des cétones **2** et **3**: le mélange des anions **1a** et **1b** est condensé avec PhCN dans le solvant choisi et agité une heure. Le Schéma 3 montre que la proportion **1a**/**1b** dépend ainsi des valeurs relatives

SCHEMA 3



des constantes de vitesse k_1 et k_2 de chaque anion, de même la formation des anions **6** et **7** est peut-être régie par un équilibre.

Afin de mieux justifier les résultats obtenus, nous examinerons en particulier dans un mémoire suivant [5], la cinétique de formation et d'isomérisation des anions **1a** et **1b** dans cinq solvants (Et_2O , THF, DME, HMPT et NH_3 liquide), la réversibilité éventuelle de l'étape conduisant aux anions **6** et **7**, enfin les résultats obtenus en révélant les anions **1a** et **1b** par PhCN et PhCH_2Cl .

Partie expérimentale

La structure des cétones **2** et **3** et leur identification ont été précédemment étudiées [1,2]. Le pourcentage relatif **2/3** est déterminé par CPV sur appareil Varian Moduline 2700 (colonne OV 17 à 3% de 3.5 m en isotherme à 185°C).

Influence du métal alcalin *M*

(a) *s*-Collidine + *M* (*Li*, *Na* ou *K*). La *s*-collidine (0.083 mol, 10.06 g) est ajoutée à une suspension du métal *M* (0.083 atg) dans 10 ml de toluène anhydre.

Quand *M* = *Li*, le milieu est chauffé à 130°C pendant 1 h 30 min, puis ramené à la température du laboratoire; ajouter le benzonitrile (0.083 mol, 8.55 g), agiter pendant 1 h. Hydrolyser avec 20 ml de *t*-BuOH, puis 50 ml d'eau et enfin acidifier par H_2SO_4 6 *N* jusqu'à pH 3–4. Chauffer à 40°C pendant 1 h. Ramener à la température ambiante. Acidifier le milieu réactionnel avec H_2SO_4 2 *N*, puis laver à l'éther éthylique. La phase aqueuse est alcalinisée par Na_2CO_3 pulvérulent et extraite à l'éther. La phase organique est séparée, séchée sur Na_2SO_4 anhydre et évaporée, on obtient une huile jaune que l'on distille sous vide (Eb. 165–189°C/1.5 mmHg, Rdt. global **2** + **3** 26%, pourcentage relatif **2/3** 90/10).

Quand *M* = *Na*, un chauffage à 140°C pendant 4 h 30 min ne provoque aucune réaction du sodium avec la *s*-collidine.

Quand *M* = *K*, chauffage jusqu'à 120°C pendant 2 h 30 min, suivi du traitement ci-dessus. Rdt. global **2** + **3** 21%, pourcentage relatif **2/3** 50/50.

(b) *s*-Collidine + *PhM*, Et_2O . A *PhM* (*M* = *Li*, *Na*, *K*) (préparé sous azote sec, à partir de 0.200 atg de *M* et 0.104 mol de bromobenzène anhydre (16.33 g) dans 100 ml de Et_2O anhydre) on ajoute à température ambiante en 15 min, la *s*-collidine (0.083 mol, 10.06 g) diluée dans un égal volume de Et_2O anhydre. Après 1 h d'agitation à température du laboratoire, introduire en 15 min, le benzonitrile (0.05 mol, 5.15 g) dilué dans son volume de Et_2O anhydre. Après 1 h d'agitation vigoureuse, on hydrolyse avec 50 ml d'eau. Acidifier par H_2SO_4 6 *N* jusqu'à pH 3–4. Le milieu est porté à reflux 1 h, puis ramené à la température du laboratoire. La phase étherée est extraite par H_2SO_4 2 *N*. La phase aqueuse est alcalinisée par Na_2CO_3 pulvérulent et extraite par Et_2O . La couche organique est séparée et séchée sur Na_2SO_4 anhydre, puis fractionnée par distillation sous pression réduite. Rdt. global **2** + **3** avec *Li* 73%, *Na* 24%, *K* ≤ 2%. Pourcentage relatif **2/3** avec *Li* 100/0, *Na* 98/2

(c) *s*-Collidine + NH_2M dans NH_3 liquide. A 0.09 mol de NH_2M (*M* = *Li*, *Na*, *K*) dans 100 ml de NH_3 liquide, on ajoute en 30 min, la *s*-collidine (0.083 mol, 10.06 g) dans son volume de Et_2O anhydre. Après 1 h d'agitation au reflux du solvant, on ajoute en 15 min, le benzonitrile (0.05 mol, 5.15 g) dissous dans son volume de Et_2O anhydre. Après 1 h d'agitation, on neutralise par NH_4Cl (0.10 mol, 5.35 g), puis on hydrolyse par 80 ml de Et_2O saturé d'eau. NH_3 est évaporé. Le résidu est traité par 50 ml d'eau. Le milieu réactionnel est traité comme pré-

cédemment. Rdt. global **2 + 3** avec Li 38%, Na 53%, K 63%, pourcentage relatif **2/3** avec Li < 1/99, Na < 1/99 et K 25/75.

(d) *s*-Collidine + NH_2M dans Et_2O . Le métal M (M = Li, Na, K) (0.09 atg) est ajouté à 100 ml de NH_3 liquide en présence de quelques cristaux de nitrate ferrique. Après 1 h d'agitation, NH_3 est chassé et entraîné sous vide par 3 fois 100 ml de Et_2O anhydre; on ajoute alors 100 ml de Et_2O anhydre. A cette suspension, est ajoutée la *s*-collidine (0.083 mol, 10.06 g).

Avec M = Li et Na, l'amidure ne réagit pas avec la *s*-collidine même après 24 h d'agitation à température du laboratoire.

Avec M = K, la solution jaunit légèrement après 1 h d'agitation. Après 24 h à température ambiante, un produit jaunâtre se forme. Après 72 h d'agitation, on condense avec PhCN et traite de la manière habituelle. Rdt. global **2 + 3** 5%, pourcentage relatif **2/3** 49/51. Même technique avec 2 éq de K. Rdt. global **2 + 3** 8%, pourcentage relatif **2/3** 44/56.

Influence de l'anion lié au cation Li^+

(a) *Méallation par R_2NLi dans Et_2O* . A une solution de PhLi préparée à partir de Li (0.100 atg, 0.70 g) et PhBr (0.052 mol, 8.15 g) dans 100 ml de Et_2O anhydre, on ajoute 0.0415 mol d'amine anhydre (Me_2NH , $i-Pr_2NH$, diméthyl-2,6 pipéridine) dissoute dans son volume de Et_2O . Après 30 min d'agitation vigoureuse, on ajoute la *s*-collidine (0.0415 mol, 5.03 g) dans son volume de Et_2O . Puis 60 min après, on condense avec PhCN (0.025 mol, 2.58 g) dilué dans son volume de Et_2O et traite de la manière habituelle. Avec Me_2NH , Rdt. global **2 + 3** 42%, pourcentage relatif **2/3** 100/0. Avec $i-Pr_2NH$, Rdt. global **2 + 3** 83%, pourcentage relatif **2/3** 100/0. Avec la diméthyl-2,6 pipéridine, Rdt. global **2 + 3** 83%, pourcentage relatif **2/3** 100/0.

(b) *Méallation par $PhLi + ROM \rightleftharpoons PhM + ROLi$ dans Et_2O* . A une solution de PhLi préparée à partir de Li (0.200 atg, 1.40 g), PhBr (0.104 mol, 16.30 g) dans 150 ml de Et_2O anhydre, on ajoute 0.045 mol de ROH (R = Ph, *t*-Bu) dilué dans son volume de Et_2O . Après 5 min d'agitation vigoureuse à la température du laboratoire, on ajoute la *s*-collidine (0.0415 mol, 5.03 g) diluée dans son volume de Et_2O . Puis 60 min après, on condense avec PhCN (0.025 mol, 2.58 g) dilué dans son volume de Et_2O et traite de la manière habituelle. Avec PhOLi, Rdt. global **2 + 3** 76%, pourcentage relatif **2/3** 100/0. Avec *t*-BuOLi, Rdt. global **2 + 3** 63%, pourcentage relatif **2/3** 100/0. D'autre part, à une solution de PhLi (à partir de 0.200 atg de Li) semblable à celle préparée ci-dessus, on ajoute une solution de *t*-BuOK, à partir de *t*-BuOH (0.05 mol, 3.70 g), K (0.05 atg, 1.95 g) dans 100 ml de Et_2O anhydre, puis on traite comme précédemment. Rdt. global **2 + 3** 23%, pourcentage relatif **2/3** 100/0.

Influence d'un cation métallique M^{n+}

A une solution de PhLi préparée à partir de Li (0.200 atg, 1.4 g), PhBr (0.104 mol, 16.33 g) dans 100 ml de Et_2O anhydre, on ajoute un mélange dans 150 ml de Et_2O anhydre, de *s*-collidine (0.083 mol, 10.06 g) et soit LiBr (0.10 mol, 8.7 g), soit $AgNO_3$ (0.083 mol, 14.11 g), soit enfin $PdCl_2$ (0.0415 mol, 7.36 g). Après 2 h d'agitation à température du laboratoire, on ajoute le benzonitrile (0.05 mol, 5.15 g). Après 1 h d'agitation, on traite de la manière habituelle. Avec

PdCl_2 , la totalité du palladium est recouvrée sous forme réduite. Résultats, voir Tableau 6.

Influence du solvant

(a) *Méttallation de la s-collidine par PhLi préparé dans le solvant S* ($S = \text{TMEDA}$, THF , HMPT , DMSO). A une solution de PhLi préparée dans 150 ml de solvant S à partir de Li (0.200 atg, 1.4 g), PhBr (0.104 mol, 16.33 g), on ajoute la *s*-collidine (0.083 mol, 10.06 g) diluée dans son volume de solvant anhydre S . Après 1 h d'agitation à la température du laboratoire, on condense avec le benzonitrile (0.05 mol, 5.15 g) et traite de la manière habituelle. Résultats, voir Tableau 7-a.

(b) *Méttallation de la s-collidine par PhLi préparé dans Et_2O remplacé par le solvant S* ($S = \text{hexane}$, *pipéridine*, *s-collidine*, TMEDA , HMPT , DMSO). Procéder de la même façon que (a) mais on prépare d'abord PhLi dans Et_2O que l'on chasse sous vide et que l'on remplace par le solvant anhydre S . Résultats, voir Tableau 7-b.

(c) *Méttallation de la s-collidine par PhLi dans Et_2O et isomérisation $1a \rightleftharpoons 1b$ par le solvant S* ($S = \text{PhCN}$, Et_3N , TMEDA , THF , DME , HMPT , DMSO). Les quantités et proportions des réactifs utilisées sont celles du (a) ci-dessus.

A PhLi préparé dans Et_2O , on ajoute la *s*-collidine. Après 1 h d'agitation, on chasse Et_2O sous vide et on le remplace par le solvant anhydre S . Agiter à température du laboratoire pendant 1 h. Condenser avec PhCN et traiter de la manière habituelle. Résultats, voir Tableau 7-c.

Dans le THF (Tableau 7-a), la TMEDA , le DME et le DMSO (Tableau 7-c), la trimérisation d'une partie du benzonitrile donne la triphényl-*s*-triazine, aiguilles incolores, F 236°C (AcOH), Litt. [22] 234–235°C; IR (KBr) $\nu(\text{cm}^{-1})$ 3055, 3020, 1595 (épaulement), 1585, 1515, 1445, 1365, 1030, 750 et 685, Litt. [23]; RMN (CDCl_3 , TMS) $\delta(\text{ppm})$ 7.6 (m, 9 H, H(3), H(4), H(5)) 8.82 (m, 6 H, H(2), H(6)); Analyse: $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3$.

Bibliographie

- 1 O. Compagnon et P.-L. Compagnon, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1973) 3381.
- 2 O. Compagnon, P.-L. Compagnon et C. Moïse, *J. Chem. Res.*, (1978) (S) 304; (M) 3801.
- 3 E.M. Kaiser, G.J. Bartling, W.R. Thomas, S.B. Nichols et D.R. Nash, *J. Org. Chem.*, 38 (1973) 71.
- 4 J.A. Zoltewicz et L.S. Helmick, *J. Org. Chem.*, 38 (1973) 658.
- 5 P.-L. Compagnon, Tan Kimny et O. Compagnon, résultats non publiés.
- 6 (a) H.F. Ebel et A. Lüttringhaus, in Houben-Weyl, *Methoden der organischen Chemie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 13-1, 1970, p. 284; (b) idem, p. 414.
- 7 W.M. Stalick et H. Pines, *J. Org. Chem.*, 35 (1970) 1712.
- 8 A.A. Ziyaev, G.A. Tolkacheva, O.S. Otroshchenko, K.D. Khalilova et A.S. Sadykov, *Chem. Abstr.*, 81 (1974) 151945 k.
- 9 (a) N. Collignon, *J. Organometal. Chem.*, 96 (1975) 139; (b) N. Collignon, communication personnelle.
- 10 A.A. Morton et E.J. Lanpher, *J. Org. Chem.*, 23 (1958) 1636; 1639.
- 11 A. Maercker et J.D. Roberts, *J. Amer. Chem. Soc.*, 88 (1966) 1742.
- 12 G. Thirase et E. Weiss, *J. Organometal. Chem.*, 81 (1974) C1.
- 13 N. Collignon et P. Pastour, *C.R. Acad. Sci. Paris, Sér. C*, 269 (1969) 857.
- 14 (a) B. Rau et R. Hüttel, *J. Organometal. Chem.*, 139 (1977) 103; (b) R. Hüttel et B. Rau, *ibid.*, 139 (1977) 107.
- 15 S. Paraskewas, *Synthesis*, (1974) 819; (1975) 518.
- 16 B.J. Wakefield, *The chemistry of Organolithium Compounds*, Pergamon Press, Oxford, 1976, (a) p. 280; (b) p. 28–30; 53.

- 17 J. Chaudhuri, S. Kume, J. Jagur-Grodzinski et M. Szwarc, *J. Amer. Chem. Soc.*, **90** (1968) 6421
- 18 A.L. Wilds et N.A. Nelson, *J. Amer. Chem. Soc.*, **75** (1953) 5360.
- 19 C.D. Broaddus, *J. Org. Chem.*, **35** (1970) 10.
- 20 D.W. Slocum, G. Book et C.A. Jennings, *Tetrahedron Lett.*, (1970) 3443.
- 21 E.M. Kaiser et W.R. Thomas, *J. Org. Chem.*, **39** (1974) 2659.
- 22 I.S. Bengelsdorf, *J. Amer. Chem. Soc.*, **80** (1958) 1442.
- 23 S.D. Ross et M. Fineman, *J. Amer. Chem. Soc.*, **72** (1950) 3302.
- 24 J.J. Ritter et R.D. Anderson, *J. Org. Chem.*, **24** (1959) 208.
- 25 T. Holm, *Acta Chem. Scand.*, **25** (1971) 833.