

Journal of Organometallic Chemistry, 406 (1991) 49–56
Elsevier Sequoia S.A., Lausanne
JOM 21374

Le phényl-lithium: nouvel agent de métallation du cycle pyridinique

Marc Mallet

*Laboratoire du Professeur Guy Queguiner *, Chimie Organique Fine et Hétérocyclique de l'IRCOF, INSA de Rouen BP 08, 76130 Mont Saint Aignan (France)*

(Reçu le 1 Septembre 1990)

Abstract

Nucleophilic addition was the sole reaction of phenyl-lithium with a pyridinic ring: now the novel catalysed metallation, with phenyl-lithium, of many substituted pyridine compounds giving various derivatives in high yields with many different reagents, has been achieved

Résumé

Désormais, l'addition nucléophile ne sera plus la seule possibilité réactionnelle du phényl-lithium sur le cycle pyridinique. Nous montrons ici que ce réactif permet la métallation catalysée de divers substrats pyridiniques en fournissant des rendements élevés avec de nombreux réactifs.

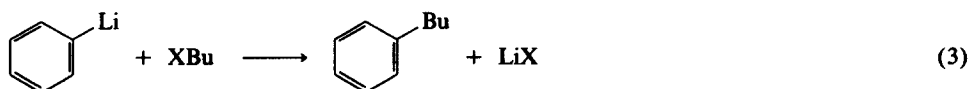
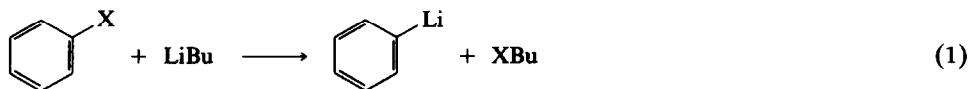
Après la réussite par notre laboratoire en 1972 de la première métallation du cycle pyridinique peu substitué [1], nous avons développé cette possibilité réactionnelle sur de nombreux substrats pyridiniques avec différents agents de métallation organo-lithiés [2]. Nous avons ainsi utilisé de nombreuses techniques de métallation car les mécanismes réactionnels mis en évidence sont particulièrement diversifiés: métallation par concentration ou par déplacement de l'équilibre [3], migration du brome et/ou du lithium [4], homo- et hétérotransmétallation [5], métallation par simple [6] ou double catalyse, isomérisation et reformage [7]. Toutefois, malgré la diversité des agents de métallation utilisés, il n'est jamais fait usage du phényl-lithium. Quoique abondamment décrit comme agent nucléophile s'additionnant sur la liaison carbone-azote du cycle pyridinique, nous avons cherché à mettre en évidence d'éventuelles propriétés métallantes du phényl-lithium. C'est cette nouvelle possibilité réactionnelle qui est décrite dans cet article.

* Que je remercie vivement de son aide matérielle, scientifique et amicale.

1. Technique de préparation du phényl-lithium

Le phényl-lithium est connu depuis fort longtemps comme un efficace agent de métallation en série benzénique [8]. Cependant, avec les dérivés aromatiques halogénés, la réaction d'*ortho*-métallation initiale est souvent suivie de la formation d'une benzyne qui conduit à des composés différents de ceux escomptés à priori: ils se forment ainsi souvent des dérivés biphenyliques [9]. En série hétérocyclique π -excédentaire, le phényl-lithium a été abondamment utilisé avec succès, mais en série π -déficiente il n'y a pas, à notre connaissance, de métallation réussie. En effet, il apparaît alors des réactions concurrentes d'addition qui procurent des dérivés phénylés [10]. Un cas de substitution nucléophile du fluor sur la 2-fluoro 3-méthyl pyridine est également décrit [11]. Les seules métallations observées concernent la métallation de chaînes aliphatiques latérales [12].

Pour tenter de mettre en évidence une éventuelle métallation des composés pyridiniques par le phényl-lithium, il est apparu utile d'utiliser notre expérience dans ce domaine pour le préparer dans des conditions telles que la solution de phényl-lithium ne contienne pas de dérivé pouvant interagir dans le THF avec une pyridine lithiée. La métallation directe du benzène étant particulièrement difficile [13], nous avons eu recours à une réaction d'échange halogène-lithium. Malheureusement, cet échange effectué à l'aide du butyllithium conduit selon la réaction 1 à la formation concomitante de l'halogénure de butyle. Celui ci réagit alors avec la pyridine lithiée selon la réaction 3 de substitution nucléophile. Heureusement, il a été possible d'éliminer cette réaction parasite en faisant réagir cet indésirable halogénure avec un excès de butyllithium selon la réaction 2 de substitution nucléophile. Il se forme alors du n-octane et de l'halogénure de lithium sans effet notable sur les pyridines lithiées.



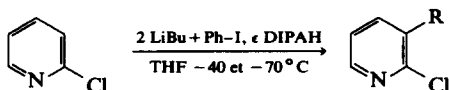
Cette synthèse du phényl-lithium a été réalisée à partir de l'iodobenzène et du bromobenzène. Avec l'iodobenzène, si on prend la précaution d'effectuer la réaction pendant 45 minutes vers -30°C , le phényl-lithium apparaît sous forme d'un précipité blanc. Avec le bromobenzène, la réaction 2 de substitution nucléophile est plus lente et il est impossible d'éviter la formation minoritaire de butyl-benzène qui résulte de l'interaction du phényl-lithium avec le bromure de butyle (réaction 3) [14]. Nous avons donc préféré utiliser l'iodobenzène pour former proprement le phényl-lithium que nous avons ensuite testé dans la métallation de dérivés pyridiniques.

2. Technique de métallation par le phényl-lithium

Nous avons d'abord métallé la 2-chloro pyridine pour tester différents réactifs électrophiles sur le lithien formé afin de pouvoir comparer les résultats à ceux

Tableau 1

Action de réactifs électrophiles sur la 2-chloro pyridine après métallation en -3 par le phényllithium



Réactif	Conditions	Produit	Rendement (%)
DCl/D ₂ O	-70 °C, 15 min.	-D à 100%	R = 75 (47) ^a
DMF	-40 °C, 45 min.	-CHO	R = 50
N-formyl-pipéridine	-40 °C, 45 min.	-CHO	R = 70
ClSi(CH ₃) ₃	-70 °C, 30 min.	-Si(CH ₃) ₃	R = 75 (66) ^a
ICH ₃	-70 °C, 1 heure	-CH ₃	R = 80
ICH ₂ -CH=CH ₂	-70 °C, 1 heure	-CH ₂ -CH=CH ₂	R = 45
CH ₃ -CHO	-70 °C, 45 min.	-CH(OH)-CH ₃	R = 75 (62) ^a
CO(C ₂ H ₅) ₂	-70 °C, 45 min.	-COH(C ₂ H ₅) ₂	R = 70
Ph-CHO	-70 °C, 45 min.	-CH(OH)-Ph	R = 70 (40) ^a
Ph-CO-Ph	-70 °C, 1 heure	-CPh(OH)-Ph	R = 55
Et-CO-Et	-70 °C, 1 heure	-COH(Et) ₂	R = 70
2-chloro 3-formyl pyridine	-20 °C, 1 heure	(2-chloro 3-pyridinyl) hydroxy methyl	R = 60 (25) ^a
Br ₂	-40 °C, 30 min.	-Br ^b	R = 30
I ₂	-70 °C, 45 min	-I	R = 60

^a Avec le diisopropylamidure de lithium (DIPAL) (15). ^b Avec 20% de 2-chloro et 20% de 3,4-dibromo 2-chloro pyridine (4,5,6).

obtenus par une autre méthode de métallation de cette pyridine [15]. Nous avons ensuite tenté de métaller des pyridines diversement substituées afin de définir les conditions spécifiques de température et de durée nécessaires à chaque métallation: la N-formyl-pipéridine a alors été utilisée comme réactif électrophile [16].

(a) Métallation de la 2-chloro pyridine: test des réactifs électrophiles

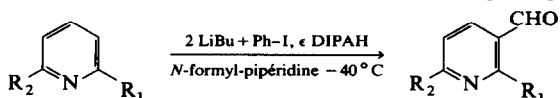
Nous avons utilisé pour métaller la 2-chloro pyridine la technique par catalyse [6]. Dans le THF contenant le phényl-lithium préparé comme il est ci dessus décrit, nous ajoutons à -60 °C, la 2-chloro pyridine puis 5% de diisopropylamine pour catalyser la métallation. La température est remontée jusqu'à -40 °C où il se produit un début de coloration brune. Le mélange réactionnel est maintenu une heure à cette température. Les différents réactifs utilisés et les résultats obtenus sont regroupés dans le Tableau 1.

Les rendements obtenus sont meilleurs qu'avec l'autre méthode de métallation de la 2-chloro-pyridine et la variété des réactifs utilisables semble plus élevée.

(b) Métallation d'autres pyridines: test par la N-formyl-pipéridine

La formation du phényl-lithium à partir du iodobenzène donne, contrairement au produit commercial, un mélange très propre de couleur blanc neige. L'introduction à -60 °C d'un composé pyridinique à métaller, ainsi qu'un peu de diisopropylamine ne modifie que très peu cet aspect. En faisant remonter lentement la température, il devient possible de déceler la température où commence la métallation par l'apparition d'une couleur jaunâtre. En faisant séjourner un temps variable le mélange réactionnel à cette température avant d'introduire à -40 °C la N-for-

Tableau 2

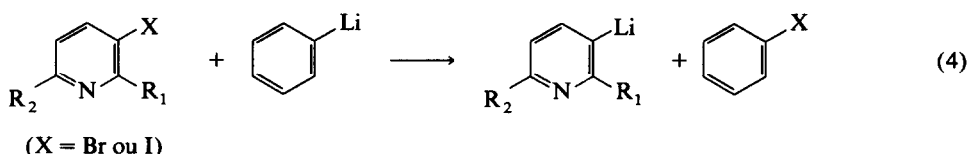
Action de la *N*-formyl-pipéridine après métallation par le phényllithium

Substrat	Conditions	Rendement (%)
R ₁ = F, R ₂ = H	-50 °C, 1 heure	R = 60
R ₁ = Cl, R ₂ = H	-40 °C, 1 heure	R = 70
R ₁ = OCH ₃ , R ₂ = H	0 °C, 3 heures	R = 45
R ₁ = R ₂ = Cl	-40 °C, 1 heure	R = 55
R ₁ = R ₂ = OCH ₃	20 °C, 3 heures	R = 55
R ₁ = Cl, R ₂ = OCH ₃	0 °C, 2 heures	R = 55 ^a

^a Mélange environ 1/1 des deux isomères.

myl-pipéridine, on peut estimer en fonction du rendement en produit formylé obtenu la durée nécessaire à une métallation optimale du substrat étudié. Nous avons regroupé dans le tableau 2 les résultats observés.

Cette technique de métallation semble généralisable et il est remarquable qu'on puisse utiliser avec le THF des températures allant jusqu'à +20 °C pendant 3 heures. Un test réalisé sur la 2-fluoro pyridine permet de montrer que le maintien du lithien formé une heure à 0 °C ne modifie pas le rendement en dérivé formylé. Toutefois, nous n'avons eu aucun succès en essayant de métaller des pyridines bromées ou iodées. Dans ce cas, l'échange lithium-halogène est total dès -60 °C, et on ne récupère que l'halogéno-benzène selon la réaction 4.



Remarque

Une fois connues ces conditions précises de métallation, nous avons réalisé des réactions avec du phényl-lithium commercial. Les rendements obtenus sont inférieurs car on observe la présence concomitante de biphenyle.

3. Conclusion

Pour la première fois, nous mettons en évidence la possibilité de métaller, par catalyse, des pyridines directement à partir du phényl-lithium. Par la technique de formation du phényl-lithium et la méthode de métallation par catalyse que nous employons, la réaction est très propre et conduit à la formation de lithiens pyridiniques stables. Ceci laisse à penser que l'instabilité des lithiens est davantage due à leurs réactions avec des composés du milieu réactionnel où ils sont formés qu'à leurs propriétés intrinsèques.

Les rendements observés ici étant à la fois supérieurs à ceux obtenus par d'autres techniques de métallation, et bons avec une grande gamme de réactifs, cette nouvelle technique de métallation semble riche en possibilités.

Partie expérimentale

Le n-butyllithium employé est un produit commercial 1,6 N dans l'hexane. la diisopropylamine servant de catalyseur de métallation est préalablement distillée et séchée sur hydruure de calcium. Les composés initiaux sont soigneusement purifiés avant leur utilisation. Le tétrahydrofuranne (THF) qui sert de solvant est séché sur un mélange benzophénone-sodium jusqu'à apparition d'une couleur bleu foncé ou violette. Il est ensuite distillé et traité sur du n-butyllithium avant d'être redistillé puis conservé sous argon. Les réactions sont toutes effectuées sous atmosphère d'argon sec.

Les spectres de RMN du proton sont enregistrés sur un appareil Varian EM 360L dans le chloroforme deutérié (CDCl_3) en utilisant le tétraméthylsilane (TMS) comme référence interne. Les spectres IR sont réalisés sur un appareil Beckman 4250 sous forme de film liquide ou empastillés dans KBr pour les solides. Les analyses élémentaires sont faites sur un appareil Carlo Erba 1106. Les points de fusion des solides sont déterminés sur un banc de Kofler et les températures de distillation des liquides sont celles relevées lors de la purification des produits.

Protocole expérimental commun

Les réactions sont effectuées dans un ballon tricol de 500 ml équipé d'une agitation centrale, d'un thermomètre à pentane et d'une ampoule à brome isobare, l'ensemble étant maintenu sous atmosphère d'argon sec. Dans le THF refroidi à -60°C par un bain extérieur d'alcool-carboglance, on introduit en deux fois, 45 ml de n-butyllithium 1,6 N à travers un septum à l'aide d'une seringue de 50 ml. Le phényllithium est alors préparé en introduisant goutte à goutte en 15 min, 14 g d'iodobenzène dilué de façon à ce que la température du mélange remonte progressivement vers -30°C . Après un maintien de 30 minutes à cette température, le ballon est refroidi à -60°C pour y ajouter rapidement 0,068 mole du composé à métaller ainsi que 0,2 ml de diisopropylamine. On effectue alors la *trans*-métallation selon des conditions spécifiques au substrat et au réactif.

Après réaction, la température est portée à -60°C et l'hydrolyse effectuée par un mélange $\text{HCl}/\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$. L'ensemble du ballon est alors transvasé dans un bécher d'eau et un peu d'éther ou de dichlorométhane y est ajouté. La neutralisation est opérée avec du carbonate de potassium. Quelques cristaux de thiosulfate de sodium sont ajoutés pour décolorer l'iode excédentaire avant l'extraction dans l'ampoule à décanter. Les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium. Après filtration et concentration à l'évaporateur rotatif, le résidu liquide est chauffé sous le vide d'une trompe à eau (16 Torr) pour éliminer les dernières traces de produits volatils. Quand il se forme un solide, celui ci est traité soit par entrainement à la vapeur, soit directement recristallisé. Les liquides sont distillés sous le vide d'une pompe à palette (3 Torr) pour effectuer la séparation des différents constituants. Les rendements sont calculés sur les fractions ainsi obtenues.

Reactions du Tableau 1

La métallation de la 2-chloro pyridine se fait en une heure à -40°C . Les conditions d'action du réactif sont précisées dans le tableau, ainsi que le rendement obtenu.

2-Chloro 3-deutério pyridine. B.p. 90°C 50 Torr. ^1H RMN: δ 7,2 (q, 1H, $J = 8$ et 5 Hz, H(5)); 7,7 (dm, 1H, $J = 8$ Hz, H(4)); 8,45 (q, 1H, $J = 5$ et 2 Hz, H(6)). IR: 1570, 1400, 1150, 1110, 1060, 815, 745, 720. Analyse. Trouvé: C 52,8; H 3,8; N 11,9. $\text{C}_5\text{H}_3\text{DClN}$ calc.: C 52,42; H 3,52; N 12,23%. Rdt 75%.

2-Chloro 3-formyl pyridine. B.p. 80°C/3 Torr; m.p. 50°C. ^1H RMN: δ 7,42 (o, 1H, $J = 7,5$, 4,5 et 0,8 Hz, H(5)); 8,22 (q, 1H, $J = 7,5$ et 2 Hz, H(4)); 8,60 (q, 1H, $J = 4,5$ et 2 Hz, H(6)); 10,41 (d, 1H, $J = 0,8$ Hz, H(CHO)). IR (KBr): 3040, 2880, 1695, 1665, 1580, 1420, 1380, 1265, 1240, 1190, 1120, 1070, 1055, 835, 810, 730. Analyse. Trouvé: C 50,6; H 2,9; N 9,7. $\text{C}_6\text{H}_4\text{ClNO}$ calc.: C 50,91; H 2,85; N 9,89%. Rdt 50% (DMF), 70% (*N*-formyl-pipéridine).

2-Chloro 3-triméthylsilyl pyridine. B.p. 83°C/3 Torr, ^1H RMN: δ 0,4 (s, 9H, H(CH₃)); 7,2 (q, 1H, $J = 7$ et 5 Hz, H(5)); 7,8 (q, 1H, $J = 7$ et 2 Hz, H(4)); 8,35 (q, 1H, $J = 5$ et 2 Hz, H(6)). IR (film): 3040, 2950, 2900, 1560, 1370, 1250, 1200, 1120, 1060, 840, 760, 650. Analyse. Trouvé: C 51,7; H 6,5; N 7,1. $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{ClNSi}$ calc.: C 51,74; H 6,51; N 7,54%. Rdt 75%.

2-Chloro 3-méthyl pyridine. B.p. 50°C/3 Torr. ^1H RMN: δ 2,3 (s, 3H, H(CH₃)); 7,05 (q, 1H, $J = 7$ et 5 Hz, H(5)); 7,5 (q, 1H, $J = 7$ et 2 Hz, H(4)); 8,1 (q, 1H, $J = 5$ et 2 Hz, H(6)). IR (film): 3040, 2920, 1560, 1450, 1395, 1200, 1130, 1080, 990, 790, 730, 675. Trouvé: C 56,2; H 4,8; N 10,7. $\text{C}_6\text{H}_6\text{ClN}$ calc.: C 56,49; H 4,74; N 10,98%. Rdt 80%.

2-Chloro 3-(2-propène) pyridine. B.p. 70°C/3 Torr. ^1H RMN: δ 3,5 (d, 2H, $J = 6$ Hz, H(CH₂)); 5,1 (tm, 2H, H(=CH₂)); 6 (m, 1H, H(CH)); 7,2 (q, 1H, $J = 8$ et 5 Hz, H(5)); 7,6 (q, 1H, $J = 8$ et 2 Hz, H(4)); 8,3 (q, 1H, $J = 5$ et 2 Hz, H(6)). IR (film): 3080, 3050, 3010, 2980, 2910, 1640, 1580, 1565, 1450, 1410, 1185, 1065, 995, 925, 795, 750, 700. Analyse. Trouvé: C 62,3; H 5,3; N 8,8. $\text{C}_8\text{H}_8\text{ClN}$ calc.: C 62,55; H 5,25, N 9,12%. Rdt 45%.

2-Chloro 3-(1-hydroxy éthyl) pyridine. B.p. 115°C/3 Torr. ^1H RMN: δ 1,45 (d, 3H, $J = 7$ Hz, H(CH₃)); 4,7 (s, 1H, H(OH)); 5,2 (q, 1H, $J = 7$ Hz, H(CH)); 7,2 (q, 1H, $J = 8$ et 5 Hz, H(5)); 8,0 (q, 1H, $J = 8$ et 2 Hz, H(4)); 8,15 (q, 1H, $J = 5$ et 2 Hz, H(6)). IR (film): 3360, 2980, 2940, 1585, 1570, 1410, 1340, 1190, 1130, 1110, 1060, 900, 810, 790, 750, 700. Trouvé: C 53,3; H 5,2; N 8,9. Analyse. $\text{C}_7\text{H}_8\text{ClNO}$ calc.: C 53,35; H 5,12; N 8,89%. Rdt 75%.

2-Chloro 3-(1-hydroxy 1-éthyl propyl) pyridine. B.p. 120°C/3 Torr, m.p. 115°C. ^1H RMN: δ 0,7 (t, 6H, $J = 7$ Hz, H(CH₃)); 1,9 (s7, 2H, $J = 7$ Hz, H(CH₂)); 2,5 (s7, 2H, $J = 7$ Hz, H(CH₂)); 2,9 (s, 1H, H(OH)); 7,15 (q, 1H, $J = 8$ et 2 Hz, H(5)); 8,25 (m, 2H, H(4 et 6)). IR: 3350, 2970, 2940, 2890, 2860, 1580, 1560, 1460, 1400, 1380, 1280, 1160, 965, 890, 820, 765, 750, 665. Analyse. Trouvé: C 60,6; H 7,2; N 7,1. $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{ClNO}$ calc.: C 60,15; H 7,07; N 7,02%. Rdt 70%.

2-Chloro 3-(1-hydroxy benzyl) pyridine. B.p. 165°C/3 Torr, m.p. 95°C. ^1H RMN: δ 4,6 (s, 1H, H(OH)); 6 (s, 1H, H(CH)); 7,1 (q, 1H, $J = 8$ et 5 Hz, H(5)); 7,25 (s, 5H, H(ϕ)); 8 (m, 2H, H(4 et 6)). IR: 3340, 3080, 3030, 2920, 1580, 1570, 1500, 1450, 1420, 1340, 1270, 1220, 1190, 1090, 1045, 1030, 800, 765, 750, 720, 700. Analyse. Trouvé: C 65,5; H 4,4; N 6,2. $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClNO}$ calc.: C 65,61; H 4,59; N 6,38%. Rdt 70%.

2-Chloro 3-(1-hydroxy 1,1-diphényl méthyl) pyridine. M.p. 125°C. ^1H RMN: δ 4,5 (s, 1H, H(OH)); 7,2 (m, 2H, H(4 et 5)); 7,3 (s, 5H, H(ϕ)); 8,3 (t, 1H, $J = 3$ Hz, H(6)). IR: 3440, 3060, 3020, 1580, 1570, 1490, 1450, 1395, 1340, 1255, 1090, 1070,

1020, 810, 780, 765, 750, 700. Analyse. Trouvé: C 72,2; H 4,5; N 4,6. $C_{18}H_{14}ClNO$ calc.: C 73,10; H 4,77; N 4,73%. Rdt 55%.

2-Chloro 3-(1-(2-chloro 3-pyridyl) 1-hydroxy méthyl) pyridine. M.p. $190^{\circ}C$ 1H RMN (DMSO): δ 6,15 (d, 1H, $J = 6$ Hz, H(CH)); 6,5 (d, 1H, $J = 6$ Hz, H(OH)); 7,45 (q, 2H, $J = 8$ et 5 Hz, H(5)); 7,8 (q, 2H, $J = 8$ et 2 Hz, H(4)); 8,3 (q, 2H, $J = 5$ et 2 Hz, H(6)). IR: 3150, 2900, 1580, 1400, 1190, 1120, 1085, 1070, 1035, 860, 815, 790, 750, 720. Analyse. Trouvé: C 51,4; H 2,9; N 10,5. $C_{11}H_8Cl_2N_2O$ calc.: C 51,79; H 3,16; N 10,98% Rdt 60%.

3-Bromo 2-chloro pyridine. M.p. 55° . 1H RMN: δ 7,15 (q, 1H, $J = 8$ et 5 Hz, H(3)); 7,95 (q, 1H, $J = 8$ et 2 Hz, H(4)); 8,3 (q, 1H, $J = 5$ et 2 Hz, H(6)). IR: 3040, 1560, 1430, 1400, 1160, 1140, 1020, 800, 755, 720. Analyse. Trouvé: C 31,1; H 1,6; N 7,2. C_5H_3BrClN calc.: C 31,21; H 1,57; N 7,28%. Rdt 30%.

2-Chloro 3-iodo pyridine. M.p. $90^{\circ}C$ (ent. vap). 1H RMN: δ 7 (q, 1H, $J = 8$ et 5 Hz, H(5)); 8,15 (q, 1H, $J = 8$ et 2 Hz, H(4)); 8,35 (q, 1H, $J = 5$ et 2 Hz, H(6)). IR: 1550, 1390, 1140, 1060, 1015, 800, 745, 720. Analyse. Trouvé: C 25,3; H 1,2; N 5,8. C_5H_3ClIN calc.: C 25,08; H 1,26; N 5,85%. Rdt 60%.

Reaction du Tableau 2

La métallation du substrat se fait dans les conditions marquées dans le tableau. Le mélange est ensuite refroidi à $-40^{\circ}C$ pour y ajouter 7,5 g de *N*-formyl-pipéridine. On maintient 30 minutes à cette température avant de porter le mélange à $-60^{\circ}C$ en vue de l'hydrolyse.

2-Fluoro 3-formyl pyridine. B.p. $50^{\circ}C/3$ Torr. 1H RMN: δ 7,45 (s, 1H, $J = 8$, 5 et 2 Hz, H(5)); 8,4 (m, 2H, H(4 et 6)); 10,4 (s, 1H, H(CHO)). IR (film): 3060, 2940, 2860, 2760, 1700, 1600, 1570, 1430, 1395, 1270, 1240, 1170, 890, 870, 800, 755, 640, 580, 515. Analyse. Trouvé: C 57,6; H 3,0; N 11,3. C_6H_4FNO calc.: C 57,06; H 3,22; N 11,20%. Rdt 60%.

3-Formyl 2-méthoxy pyridine. B.p. $65^{\circ}C/3$ Torr. 1H RMN: δ 4,1 (s, 3H, H(CH₃)); 7 (q, 1H, $J = 8$ et 5 Hz, H(5)); 8,15 (q, 1H, $J = 8$ et 2 Hz, H(4)); 8,4 (q, 1H, $J = 5$ et 2 Hz, H(6)); 10,45 (s, 1H, H(CHO)). IR (film): 2960, 2860, 1690, 1590, 1470, 1450, 1415, 1385, 1300, 1260, 1100, 1010, 860, 800, 770, 665, 490. Analyse. Trouvé: C 60,7; H 5,2; N 10,2. $C_7H_7NO_2$ calc.: C 61,31; H 5,14; N 10,21%. Rdt 45%.

2,6-Dichloro 3-formyl pyridine. B.p. $95^{\circ}C/3$ Torr, m.p. $75^{\circ}C$. 1H RMN: δ 7,5 (d, 1H, $J = 8$ Hz, H(5)); 8,25 (d, 1H, $J = 8$ Hz, H(4)); 10,5 (s, 1H, H(CHO)). IR: 3090, 3050, 2900, 1690, 1570, 1545, 1420, 1390, 1350, 1330, 1255, 1220, 1140, 1120, 1065, 1060, 860, 840, 770, 735, 660, 395. Analyse. Trouvé: C 41,0; H 1,6; N 7,8. $C_6H_3Cl_2NO$ calc.: C 40,95; H 1,72; N 7,96%. Rdt 55%.

2,6-Diméthoxy 3-formyl pyridine. B.p. $110^{\circ}C/3$ Torr m.p. $58^{\circ}C$ 1H RMN: δ 4 (s, 3H, H(CH₃)); 4,05 (s, 3H, H(CH₃)); 6,4 (d, 1H, $J = 8$ Hz, H(5)); 8,1 (d, 1H, $J = 8$ Hz, H(4)); 10,25 (s, 1H, H(CHO)). IR (film): 2950, 2860, 2760, 1675, 1590, 1490, 1410, 1390, 1290, 1225, 1100, 1010, 825, 770, 710, 470. Analyse. Trouvé: C 58,0; H 5,8; N 8,3. $C_8H_9NO_3$ calc.: C 57,48; H 5,43; N 6,38%. Rdt 55%.

2-Chloro 3-formyl 6-méthoxy pyridine. B.p. $90^{\circ}C/3$ Torr, m.p. $130^{\circ}C$. 1H RMN: δ 4,05 (s, 3H, H(CH₃)); 6,8 (d, 1H, $J = 8$ Hz, H(5)); 8,1 (d, 1H, $J = 8$ Hz, H(4)); 10,4 (s, 1H, H(CHO)). IR: 3000, 2960, 2940, 1690, 1670, 1600, 1550, 1490, 1360, 1320, 1280, 1230, 1050, 1020, 900, 830, 790, 750, 680, 660. Analyse. Trouvé: C 49,0; H 3,4; N 8,1. $C_7H_6ClNO_2$ calc.: C 49,00; H 3,52; N 8,16%. Rdt 25%.

6-Chloro 3-formyl 2-méthoxy pyridine. B.p. 90 °C/3 Torr, m.p. 125 °C. ^1H RMN: δ 4,1 (s, 3H, H(CH₃)); 7,05 (d, 1H, J = 8 Hz, H(5)); 8,1 (d, 1H, J = 8 Hz, H(4)); 10,35 (s, 1H, H(CHO)). IR: 3000, 2960, 2860, 1680, 1580, 1560, 1470, 1380, 1350, 1320, 1270, 1140, 1090, 1010, 900, 820, 760, 690. Analyse. Trouvé: C 48,8; H 3,0; N 7,9. C₇H₆ClNO₂ calc.: C 49,00; H 3,52; N 8,16%. Rdt 30%.

Bibliographie

- 1 M. Mallet, F. Marsais, G. Quéguiner et P. Pastour, C.R. Acad. Sci., 275 (1972) 1439; F. Marsais, M. Mallet, G. Quéguiner et P. Pastour, *ibid.*, 275 (1972) 1535.
- 2 F. Marsais et G. Quéguiner, *Tetrahedron*, 39 (1983) 2009.
- 3 M. Mallet et G. Quéguiner, *Tetrahedron*, 38 (1982) 3035.
- 4 M. Mallet et G. Quéguiner, *Tetrahedron*, 35 (1979) 1625. M. Mallet et G. Quéguiner, *Tetrahedron*, 42 (1986) 2253.
- 5 M. Mallet et G. Quéguiner, *Tetrahedron*, 41 (1985) 3440.
- 6 F. Trécourt, M. Mallet, F. Marsais et G. Quéguiner, *J. Org. Chem.*, 53 (1988) 1367.
- 7 M. Mallet, G. Branger, F. Marsais et G. Quéguiner, *J. Organomet. Chem.*, 382 (1990) 319.
- 8 Ziegler et Zeiser, *Ann.*, 485 (1931) 174; H. Gilman et J.W. Morton, *Organic Reactions*, Vol. 8, Wiley, New York, 1954, p. 259–304; B.J. Wakefield, *Organolithium Compounds*, Pergamon Press, Oxford, 1974.
- 9 Wittig, Pieper et Fuhrmann, *Ber.*, 73 (1940) 1193; Wittig et Fuhrmann, *Ber.*, 73 (1940) 1197; B.A. Barner et A.I. Meyers, *J. Am. Chem. Soc.*, 106 (1984) 1865; G. Wittig, *Naturwiss.*, 30 (1942) 696.
- 10 A.D. Miller, C. Osuch, N.N. Goldberg et R. Levine, *J. Am. Chem. Soc.*, 78 (1956) 674; R.F. Francis, C.D. Crews et B.S. Scott, *J. Org. Chem.*, 43 (1978) 3227; A.E. Hauck et C.S. Giam, *J. Chem. Soc., Perkin 1*, (1980) 2070; A.I. Meyers et R.A. Gabel, *J. Org. Chem.* 47 (1982) 2366; A.E. Hauck et C.S. Giam, *J. Chem. Soc., Perkin 1*, (1984) 2227; S.K. Dubey et E.E. Knaus, *Heterocycles*, 24 (1986) 125; A.I. Meyers et T. Oppenlaender, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* (1986) 920; G.B. Bennett, *J. Heterocyclic Chem.*, 15 (1978) 671; G.M. Coppola, G.E. Hardtmann et B.S. Huegi, *ibid.*, 17 (1980) 1479; L. Streckowski, R.A. Watson et M.A. Faunce, *Synthesis*, (1987) 579; Y. Mettey et J.M. Vierfond, *J. Heterocyclic Chem.*, 23 (1986) 1051; R.E. Stoel et H.C. van der Plas, *Recl. Trav. Chim. Pays Bas*, 97 (1978) 116.
- 11 M.T. Dupriest, C.L. Schmidt, D. Kuzmich et S.B. Williams, *J. Org. Chem.*, 51 (1986) 2021.
- 12 K. Ziegler et H. Zeiser, *Ann.*, 485 (1831) 174; J.F. Arens, D.A. Van Dorp et G.M. Van Dijk, *Recl. Trav. Chim. Pays Bas*, 69 (1950) 287; J.J. De Jong et J.P. Wibaut, *ibid.*, 70 (1951) 962; J.P. Wibaut et J.W. Hey, *ibid.*, 72 (1953) 513; C. Osuch et R. Levine, *J. Am. Chem. Soc.*, 78 (1956) 1723; A.M. Jones, C.A. Russell et S. Skimore, *J. Chem. Soc., C*, (1969) 2245.
- 13 C.D. Broadus, *J. Org. Chem.*, 35 (1970) 10.
- 14 H. Gilman, W. Langham et F.W. Moore, *J. Am. Chem. Soc.*, 62 (1940) 2327.
- 15 F. Trécourt, F. Marsais, T. Güngör et G. Quéguener, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, (1990) 2409.
- 16 G.A. Olah et M. Arvanaghi, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 20 (1981) 878.