

Schema 2 Homotransmetalation

réactions analogues d'homotransmétallation⁷ dans le cas de dérivés bromés d'autres séries de composés aromatiques

1 ETUDE DES POTENTIALITES REACTIONNELLES LORS DE L'HOMOTRANSMETALLATION DES BROMO-3 HALOGENO-2 PYRIDINES

La coexistence des trois mécanismes d'échange brome-lithium, de métallation et de transfert de brome entraîne pour les bromo-3 halogéno-2 pyridines fluorée, chlorée et bromée (1a, b, c) la formation potentielle des différentes espèces chimiques présentées dans le Schema 3

Le composé initial (1) n'engendre que les trois produits 2, 3 et 4. Cependant l'interaction de 1 et 3 suivant un mécanisme d'halogène dance⁸ conduit au dérivé dibrome 5. Cette dibromo-3,4 halogéno-2 pyridine quoique toujours très minoritaire⁹ est un facteur d'isomérisation efficace qui conduit aux trois composés 6, 7 et 8. Sa formation est inévitable dans les conditions de l'homotransmétallation car en série hétéroaromatique ou homoaromatique, la vitesse d'échange Li-Br est toujours beaucoup plus grande que la vitesse de métallation.

En résumé, il peut donc apparaître quatre lithiens différents, 2, 3, 6 et 8, un isomère brome 7 du composé initial, un produit non brome 4 et un intermédiaire dibrome 5. L'évolution de ce mélange dépend des stabilités thermodynamiques respectives des différentes espèces, mais aussi pour des raisons de cinétiques, des conditions expérimentales employées. En outre, des réactions de substitutions nucléophiles et de formation de pyridines compliquent encore l'analyse des résultats expérimentaux.

Les conditions d'homotransmétallation des bromo-3 halogéno-2 pyridines (1) ont déjà été définies dans une précédente étude³² ou les mécanismes évoqués ci-dessus ont été mis en évidence. Nous rendons compte ici à l'aide du Schema 3 des différences expérimentales observées à partir des bromo-3 halogéno-2 pyridines fluorée, chlorée et bromée. Les facteurs responsables de ces comportements distincts sont analysés et des considérations théoriques en sont déduites.

2. DIFFERENCES DANS LE DEGRÉ D'ISOMÉRISEMENT STABILITÉ RELATIVE DES ESPÈCES BROMO-LITHIÉES

Par utilisation comme réactif du bromure de butyle, seule la dibromo-2,3 pyridine (1c) conduit, par homotransmétallation, à un mélange de dérivés butyles en position 3 et 4. Ceci démontre l'existence simultanée

pour celle-ci des lithiens de type I et II suivants (Schema 4)

Avec la bromo-3 fluoro-2 pyridine (1a) et la bromo-3 chloro-2 pyridine (1b) il n'est isolé que les dérivés butyles du lithien de type II. Nous justifions cette différence dans le degré d'isomérisation de la façon suivante.

Les mécanismes d'halogène dance^{27, 32, 50} (transfert de brome) responsables de l'isomérisation sont suffisamment rapides et réversibles pour que les lithiens de type I et II soient pratiquement en équilibre. Nous pouvons donc admettre que le degré d'isomérisation observé après un certain temps, dépend des stabilités relatives des orthohalogénolithiens. Rappelons les principaux facteurs connus de cette stabilité.

(a) la présence d'un halogène en ortho d'un lithien provoque par son effet inducteur—I une stabilisation qui croît de l'iode au fluor,⁵¹

(b) à environnement égal, les lithiens du cycle pyridinique sont plus stables en position 4 et 2 qu'en position 3. Ceci est vérifié par les différentes études que nous avons déjà publiées,^{39, 41, 43, 46}

(c) les liaisons carbone-halogène présentent sur le cycle pyridinique un ordre de stabilité décroissante 2 >> 4 > 3. Ceci est vérifié par des calculs théoriques⁵² ainsi que par l'étude des migrations du brome sur ces différents sommets.³⁹

Pour les lithiens de type I et II ci-dessus, les liaisons C-Li et C-Br sont toutes les deux plus fortes sur le sommet 4 que sur le sommet 3. C'est donc l'amplitude relative de ces effets stabilisants qui est déterminante et nous ne pouvons prévoir a priori quelle forme sera avantagée. Cependant, nous avons déjà analysé ce problème lors de l'isomérisation de la bromo-3 pyridine et avons alors conclu que la bromo-3 lithio-4 pyridine du type de I est plus stable.⁵³ Pour des composés non substitués en 2, le type I serait donc prédominant sur le type II.

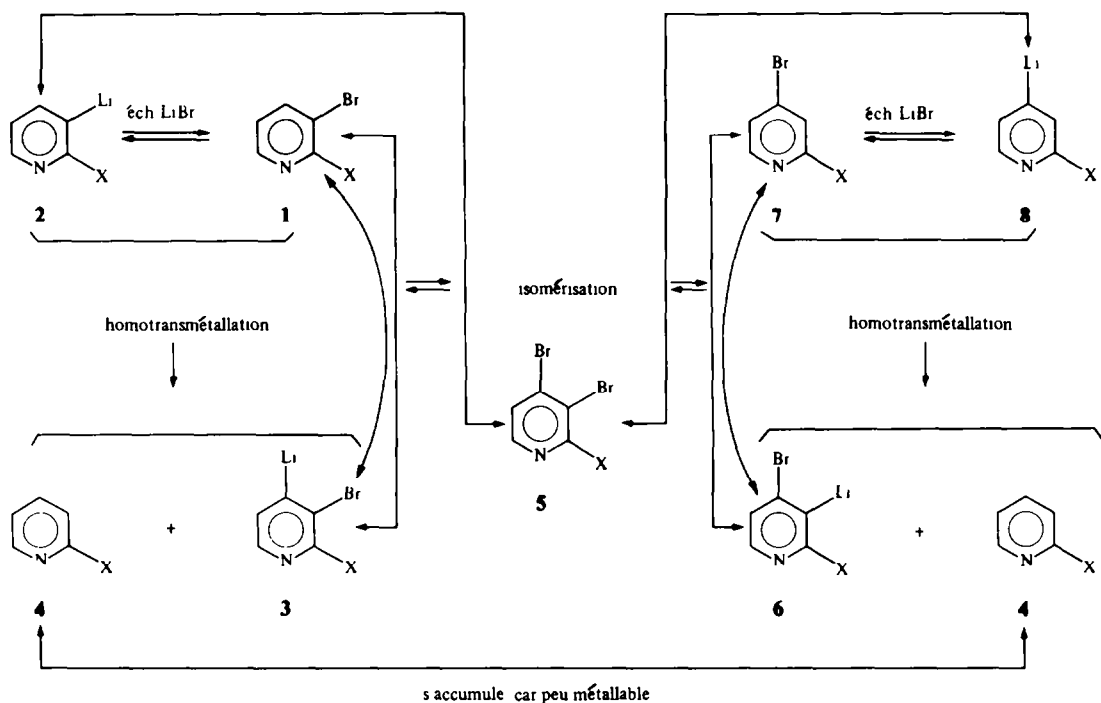
Dans le cas des fluoro-2 et chloro-2 bromolithio-3,4 pyridines, la stabilisation de la liaison C-Li en 3 par la présence de l'halogène en ortho est suffisamment efficace pour déplacer l'équilibre totalement vers le lithien de type II. Dans le cas des bromo-2 bromolithio-3,4 pyridines (6c) et (3c), l'effet électroattracteur du brome en 2 est trop faible et le type I coexiste de façon minoritaire en présence du type II. Les lithiens bromés correspondants coexistent alors.

Ces analyses justifient les différences observées dans le degré d'isomérisation qui résulte de l'homotransmétallation des composés 1a, 1b et 1c. Elles expliquent également celles exposées dans les paragraphes suivants.

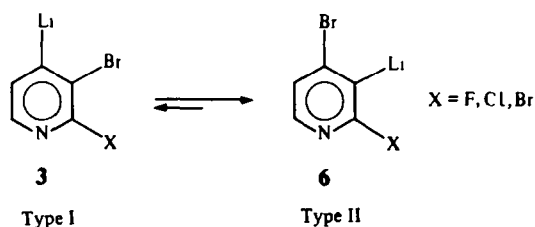
Remarque

L'action d'un équivalent de n-butyllithium sur la dibromo-2,3 pyridine (1c) conduit sélectivement à des

† Elle n'est ainsi pas isolable des produits de la réaction

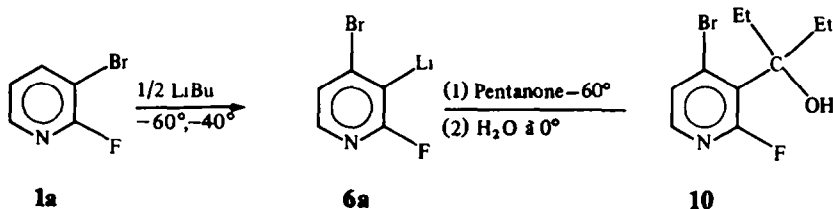
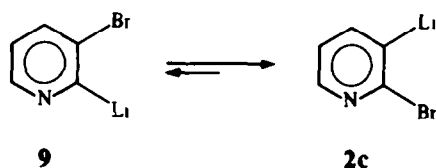


Schema 3 X = F(a), Cl(b), Br(c)



Schema 4

derives de la bromo-2 lithio-3 pyridine (2c) L'échange Li-Br ne pouvant être régiosélectif sur le sommet 3,³² nous expliquons ce résultat par un équilibre entre les bromolithio-2,3 pyridines (9) et (2c) fortement favorable à la bromo-2 lithio-3 pyridine (2c)



Réaction A

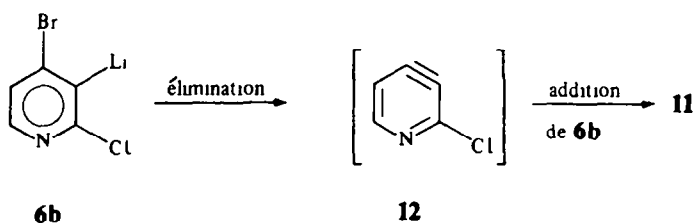
Nous notons ainsi une différence importante par rapport à ce qui se passe pour les bromolithio-3,4 pyridines. Nous pensons que cette disparité provient d'une énergie de liaison C-X beaucoup plus forte en 2 qu'en 4 comme l'ont montré Dewar *et al* pour la liaison C-F.⁵²

3 DIFFERENCES DANS L'ACTION DE LA PENTANONE-3 EFFETS STERIEQUES ET REGIOSELECTIVE

L'action de la pentanone-3 sur les lithiens formés par homotransmétallation, conduit à trois résultats distincts selon la nature de l'halogène en -2 de la bromo-3 halogéno-2 pyridine utilisée

(a) Bromo-3 fluoro-2 pyridine (1a)

La bromo-3 fluoro-2 pyridine (1a) donne de façon régiosélective par action avec la pentanone-3 une bromo-4 fluoro-2 (éthyl-1 propanol)-3 pyridine (10). Cette sélectivité est corroborée par les résultats analogues obtenus sous l'action de l'alcool deutérié et du bromure de butyle (réaction A)



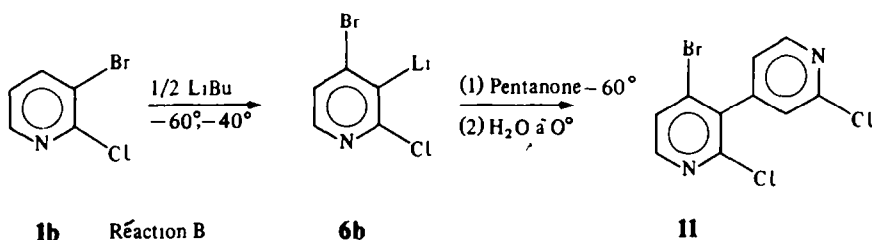
Schema 5

(b) *Bromo-3 chloro-2 pyridine (1b)*

Avec ce composé, nous n'obtenons pas d'alcool par interaction de la pentanone-3, mais seulement une bipyridine la (bromo-4 chloro-2 pyridyl-3)-4 chloro-2 pyridine (**11**) (reaction B)

Comme nous pouvons le vérifier sur un modèle

la pentanone-3⁵⁴ justifie la formation de bromo-4 chloro-2 pyridine (**7b**). Une substitution nucléophile du brome en 4 devient alors possible dans ces conditions en fonction des résultats déjà publiés à ce sujet⁵³ et des considérations développées dans le paragraphe suivant



moléculaire, l'encombrement stérique de la bromo-4 chloro-2 lithio-3 pyridine (**6b**) lui interdit de réagir avec le carbonyle de la pentanone-3 et la réaction de couplage observée peut s'expliquer par les deux mécanismes suivants

(1) Mécanisme d'élimination-addition via une pyridine-3,4 (Schema 5),

(2) Substitution nucléophile à partir d'une bromo-4 chloro-2 pyridine (**7b**) générée *in situ* (Schema 6)

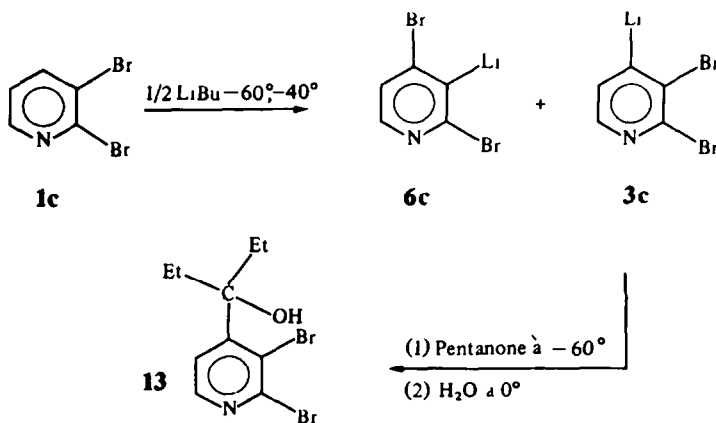
Dans le premier mécanisme, une addition entièrement sélective du lithien **6b** sur la chloro-2 pyridine-3,4 (**12**) dans le sens observé est en accord avec la règle de Roberts *et al*¹⁸ et les résultats et hypothèses que nous avons déjà publiés⁵³. Dans le second mécanisme, la démetalation partielle du lithien **6b** par enolisation de

L'existence simultanée de ces deux mécanismes paraît plausible

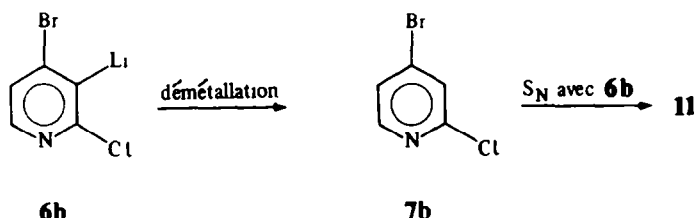
(c) *Dibromo-2,3 pyridine (1c)*

Le plus grand encombrement stérique de la dibromo-2,4 lithio-3 pyridine (**6c**) par rapport à son homologue chlore **6b** pourrait expliquer comme ci-dessus l'absence d'alcool sous l'action de la pentanone-3 au cours de l'homotransmétallation. Cependant, pour ce composé, l'expérience ne fournit pas comme précédemment une bipyridine mais un alcool différent la dibromo-2,3 (éthyl-1 propanol)-4 pyridine (**13**) (reaction C)

Nous expliquons ce résultat inattendu à partir de l'équilibre que nous avons précédemment proposé



Réaction C



Schema 6

entre les lithiens **6c** et **3c** de type I et II. Dans le cas de la dibromo-2,3 pyridine (**1c**), la concentration en lithien **3c** est suffisamment élevée pour que l'action de la pentanone-3 sur celui-ci devienne plus rapide que les réactions conduisant à une dipyridine.

4 DIFFERENCES DANS LA FORMATION DE DERIVES BUTYLES EN 4

Quand nous réalisons l'homotransmétallation des bromo-3 halogéno-2 pyridines **1a**, **1b** et **1c** directement à -40° , l'action de l'alcool éthylique permet d'isoler des butyl-4 halogéno-2 pyridines en faible proportion. Cette apparition est plus marquée lorsqu'on utilise la dibromo-2,3 pyridine[†].

[†] Avec ce composé l'action de la pentanone-3 permet aussi d'isoler des dérivés butyles en 4.

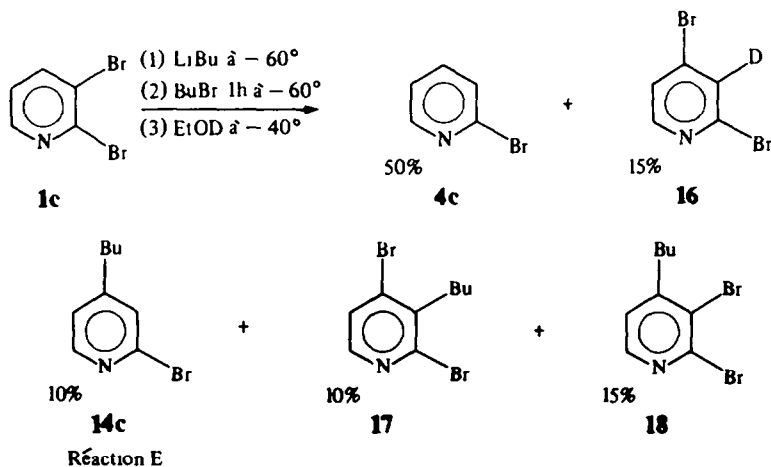
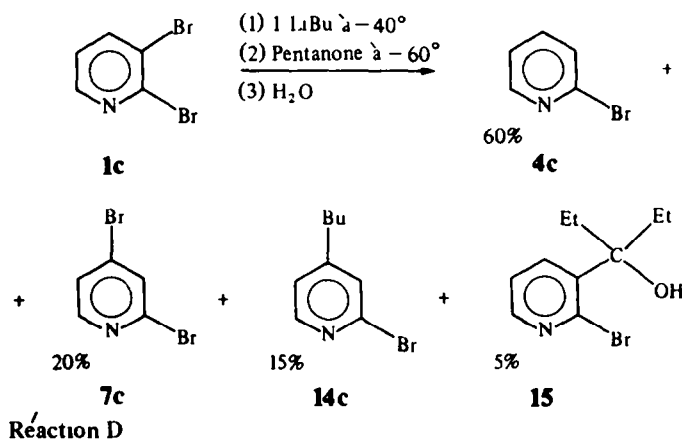
Mécanisme proposé

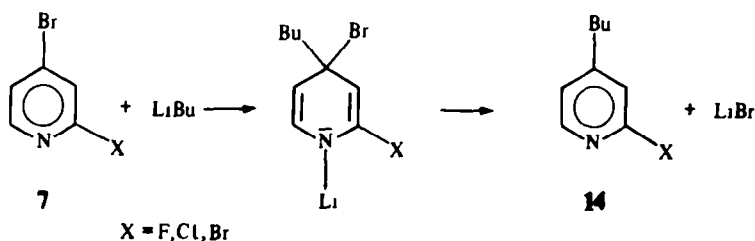
Les réactions D et E suivantes, effectuées avec un équivalent de n-butyllithium sur la dibromo-2,3 pyridine (**1c**) permettent de proposer un mécanisme exclusif pour la formation de ces dérivés butylés en 4 (**14**).

Par la réaction E nous observons que la bromo-2 butyl-4 pyridine (**14c**) ne provient pas de l'hydrolyse d'un lithien en 3 puisqu'elle serait deutérée sur ce sommet dans ces conditions expérimentales. Nous rejetons ainsi un mécanisme d'addition orientée du n-butyllithium sur une bromo-2 pyridine-3,4.

Par la réaction D, nous constatons l'absence de bromo-2 (éthyl-1 propanol)-4 pyridine. Nous excluons ainsi un mécanisme par interaction du bromure de butyle formé in situ et une bromo-2 lithio-4 pyridine (**8c**).

Nous proposons donc pour la formation des dérivés butyles en 4 (**14**) une réaction de substitution nucléophile





Schema 7

aromatique du brome sur le sommet 4 par le n-butyllithium selon le Schema 7 †

Justification des facteurs expérimentaux favorables

Ce mécanisme qui nécessite la présence simultanée de n-butyllithium et de bromo-4 halogéno-2 pyridine (7) permet de comprendre les conditions expérimentales à respecter pour former des dérivés butyles en 4

La température de -40° ainsi que l'utilisation comme réactif d'éthanol ou pentanone‡ sont nécessaires pour favoriser la formation par démetallation de bromo-4 halogéno-2 pyridine (7) à partir du lithien de type II correspondant le n-butyllithium n'ayant pas encore donné l'échange Li-Br, réagit alors avec ce dérivé 7. L'utilisation d'un équivalent de n-butyllithium§ est donc aussi un facteur favorable

La formation d'une plus grande quantité de dérivés butyles 14 lorsqu'on utilise la dibromo-2,3 pyridine (1c) s'explique par les deux raisons suivantes

(a) le n-butyllithium disparaît plus lentement dans ce cas, car pour l'échange Li-Br le brome en 3 est moins actif que dans les analogues fluore et chlore 1a et 1b qui présentent un groupe plus électroattracteur en ortho ($F > Cl > Br$)

(b) le composé 7c se forme plus rapidement par démetallation, car le lithien 6c est moins stabilisé par ces deux bromes en ortho que ses homologues fluore et chlore 6a et 6b

La formation de dérivés butyles en 4 (14) devient alors possible même à -60° à partir de la dibromo-2,3 pyridine (1c) comme le montre la réaction E

En conclusion, la formation de dérivés butyles en 4 (14) montre la facilité avec laquelle le brome sur le sommet 4 du cycle pyridinique subit la substitution nucléophile aromatique celle-ci se produit dès -60° . Ce fait confirme ce qui a déjà été proposé lors de l'étude des actions du DIPAL sur la bromo-3 pyridine⁵³. Cette réactivité est en général méconnue, car elle est souvent masquée par d'autres réactions (échange Li-Br, isomérisation ou métallation)

† Une addition 1-4 du n-butyllithium sur l'halogéno-2 pyridine obtenue dans la première étape de l'homotransmétallation est exclue car incompatible avec les résultats expérimentaux qui montrent une addition en 1-2

‡ L'enolisation de la pentanone-3 par le n-butyllithium devient assez rapide vers -40° ⁵³. Cependant, dans le cas de la dibromo-2,3 pyridine, le lithien 6c forme est suffisamment actif pour entrer en compétition avec cette réaction et permettre la formation de dérivés butyles en 4

§ Cette condition est impérative avec les bromo-3 pyridines fluorée ou chlorée 1 et 2 pour obtenir des dérivés butyles en 4

5 CONCLUSION

L'homotransmétallation par le n-butyllithium des bromo-3 halogéno-2 pyridines conduit simplement à des lithiens en 3 pouvant fournir, par réaction avec un électrophile, des dérivés trisubstitués généralement bromés en 4. Dans le cas de la dibromo-2,3 pyridine, l'utilisation d'un réactif suffisamment volumineux permet d'obtenir un dérivé trisubstitué dibrome en 2,3.

Ces réactions sont très sensibles à un certain nombre de paramètres expérimentaux que nous avons précisés et dont la connaissance et le respect sont nécessaires pour leur utilisation en synthèse. La pentanone-3 conduit ainsi à trois résultats distincts selon la nature de l'halogène en 2.

Cette étude illustre concrètement les considérations générales que nous avons préalablement exposées en ce qui concerne l'homotransmétallation. Elle permet de préciser les stabilités respectives des différents lithiens formés ainsi que la facilité exceptionnelle de la substitution nucléophile à basse température du brome sur le sommet 4 du cycle pyridinique.

PARTIE EXPERIMENTALE

Considérations opératoires générales

Le n-butyllithium utilisé est commercial (1,6 N environ dans l'hexane). Le tétrahydrofurane (THF) est d'abord séché sur fils de sodium, distillé une première fois sur $LiAlH_4$, puis traité à froid avec un peu de n-butyllithium avant d'être redistillé pour l'utilisation.

Toutes les réactions sont effectuées dans un ballon tricol à tubulures droites de 500 ml équipé d'un thermomètre à pentane, d'un système d'agitation et d'une ampoule à brome délestée. Le courant d'azote sec qui sert à purger le montage est maintenu pendant toute la durée de l'expérience. Le refroidissement est assuré par un bain d'acétone- CO_2 .

On réalise la réaction sur un échantillon de 1/40ème de mole. Celui-ci est toujours introduit dans le ballon contenant le n-butyllithium préalablement dilué dans 250 ml de THF à -50° . Après traitement selon des conditions précisées pour chaque manipulation, on laisse remonter lentement la température puis on extrait les produits de la manière suivante.

On additionne 150 ml d'eau vers 0° , le mélange obtenu est transvasé dans une ampoule à decanter. Des extractions répétées à l'éther permettent de recueillir des phases légères qui sont réunies et séchées sur sulfate de magnésium en poudre. Après filtration, l'extrait est concentré sous vide à l'évaporateur rotatif s'il se forme une phase solide, celle-ci est filtrée puis recristallisée tandis que la fraction liquide est analysée par chromatographie préparative en phase gazeuse (CPG) sur colonne 3/8ème chargée à 15% de SE 30 sur Chromosorb W-AW 45/60 (courant d'hydrogène). Sinon, le résidu liquide est traité directement par CPG.

La quantité d'huile récupérée pour le traitement en CPG ainsi que l'amplitude relative du pic du chromatogramme correspondant au composé initial (ou à défaut, un composé

leger caracteristique) permettent une estimation du rendement global de la reaction il est superieur a 60% pour les experiences decrites ici Les proportions des differents produits recueillis sont evaluees sur le chromatogramme

Presentation des reactions

Un premier classement est realise en fonction du compose de depart, un deuxieme selon le reactif utilise

Puis les reactions decrites sont cataloguees par un en-tete qui definit le solvant, la proportion de n-butyllithium, la ou les temperature(s) de formation du lithien Nous donnons ensuite les details experimentaux precis relatifs aux conditions d'introduction du compose initial (I), de formation du lithien (F) et d'action du reactif (R) Les composés obtenus sont alors presentes dans leur ordre de sortie sur le chromatogramme le pourcentage indique entre parentheses apres chaque produit est celui estime sur le chromatogramme sauf dans le cas d'obtention d'un produit unique ou c'est alors le rendement global X de la reaction qui est fourni selon $R = X\%$

Ces composés sont identifiés par leur microanalyse, leur spectre de RMN, leur spectre IR et eventuellement un spectre de masse Seul le spectre de RMN du proton (Varian A 60) est decrit il est effectue dans le chloroforme deuterie contenant un peu de TMS pour la mesure des deplacements chimiques des differents signaux La position du proton attribue a chaque signal est precisee, suivie du deplacement chimique et d'une lettre qui caracterise la forme du signal selon le symbolisme suivant singulet (s), doublet (d), triplet (t), quadruplet (q), sextuplet (s'), septuplet (S), octuplet (o), massif non analyse (m) Les constantes de couplage en Hz et la position des protons concernes sont fournies en fin de spectre Les caracteristiques de RMN des differents composés obtenus a partir d'une même bromohalogenopyridine sont regroupees apres la description de l'ensemble des reactions effectuees sur celle-ci

Bromo-3 fluoro-2 pyridine (1a)

Pentanone THF ou ether, 1 LiBu, -60° (I) 5 mn a -60° , (F) 15 mn, (R) 2.5 g pendant 15 mn a -60° Fluoro-2 pyridine (4a) (10%), fluoro-2 (ethyl-1 hydroxy-1 propyl)-3 pyridine (90%)

THF, 1 LiBu, -40° (I) 5 mn a -40° , (F) 10 mn, (R) 2.5 g pendant 15 mn a -60° Fluoro-2 pyridine (4a) (50%), fluoro-2 (ethyl-1 hydroxy-1 propyl)-3 pyridine (30%), bromo-4 fluoro-2 (ethyl-1 hydroxy-1 propyl)-3 pyridine (10) (20%)

THF, 1/2 LiBu, -60° puis -40° (I) 5 mn a -60° , (F) 10 mn a -60° puis elevation de temperature pendant 15 mn a -40° , (R) 2.5 g pendant 15 mn a -60° Fluoro-2 pyridine (4a) (60%), bromo-4 fluoro-2 (ethyl-1 hydroxy-1 propyl)-3 pyridine (10) (40%)

THF, 1/2 LiBu, -40° (I) 5 mn a -40° , (F) 10 mn, (R) 2.5 g pendant 15 mn a -60° Fluoro-2 pyridine (4a) (40%), bromo-4 fluoro-2 (ethyl-1 hydroxy-1 propyl)-3 pyridine (10) (60%)

Ethanol deuterie ou non THF, 1 LiBu, -40° (I) 5 mn a -40° , (F) 10 mn, (R) 15 g pendant 15 mn a -40° Fluoro-2 pyridine (4a) (40%), bromo-4 deutero-3 fluoro-2 pyridine (20%), butyl-3 fluoro-2 pyridine (10%), butyl-4 fluoro-2 pyridine (14a) (30%)

THF, 1/2 LiBu, -40° (I) 5 mn a -40° , (F) 10 mn, (R) 15 g pendant 15 mn a -40° Fluoro-2 pyridine (4a) (50%), bromo-4 deutero-3 fluoro-2 pyridine (40%), bromo-3 fluoro-2 pyridine (1a) (5%), butyl-3 fluoro-2 pyridine (5%)

Bromure de butyle THF, 1/2 LiBu, -60° puis -40° (I) 5 mn a -60° , (F) 10 mn a -60° puis elevation de temperature a -40° pendant 15 mn, (R) 15 ml a -60° pendant 2 hr Fluoro-2 pyridine (4a) (60%), bromo-4 butyl-3 fluoro-2 pyridine (40%)

Spectres de RMN Bromo-4 deutero-3 fluoro-2 pyridine H_3 (q) 7.35, H_6 (d) 8.05, J_{5-6} 5.5 Hz, J_{3-5} 1.5 Hz. Bromo-3 fluoro-2 pyridine H_4 (q) 7.9, H_5 (o) 7.1, H_6 (m) 8.15, J_{4-5} 8.5 Hz, J_{4-6} 2.5 Hz, J_{5-6} 5.5 Hz. Bromo-4 fluoro-2 pyridine H_3 (q) 7.2, H_5 (s') 7.40, H_6 (d) 8.1, J_{5-6} 5.5 Hz, J_{3-5} 1.5 Hz. Bromo-4 (ethyl-1 hydroxy-1 propyl)-3 fluoro-2 pyridine H_5 (d) 7.4, H_6 (q) 7.8, H_E (m) 0.9 (m) 1.5 (m) 2.7, J_{5-6} 5.5 Hz. Butyl-3 fluoro-2 pyridine H_4 (S) 7.6, H_5 (S) 7.1, H_6 (m) 8, H_{Bu} (m) 0.9 (m) 1.5 (m) 2.7 Butyl-4 fluoro-2 pyridine H_3 (s) 6.7, H_5 (m) 7.0, H_6 (d) 8.1, H_{Bu} (t) 2.60 (m) 1.5 (m) 1.0, J_{5-6} 5.5 Hz. Butyl-3 bromo-4 fluoro-2

pyridine H_5 (d) 7.35, H_6 (d) 7.85, H_{Bu} (m) 1.0 (m) 1.5 (m) 2.8, J_{5-6} 5.5 Hz. (Ethyl-1 hydroxy-1 propyl)-3 fluoro-2 pyridine H_4 (m) 8.15, H_5 (S) 7.3, H_6 (m) 8.3, H_E (t) 0.85 (q) 2.0, H_{OH} 3.7, J_{E1} 7 Hz. Fluoro-2 pyridine H_3 - H_5 (m) 7.05, H_4 (m) 7.7, H_6 (d) 8.2

Bromo-3 chloro-2 pyridine (1b)

Pentanone THF ou ether, 1 LiBu, -60° , (I) 5 mn a -60° , (F) 15 mn, (R) 2.5 g pendant 15 mn a -60° Chloro-2 (ethyl-1 hydroxy-1 propyl)-3 pyridine R = 60%

THF, 1/2 LiBu, -60° puis -40° (I) 5 mn a -60° , (F) 10 mn a -60° puis elevation de temperature pendant 15 mn a -40° , (R) 2.5 g a -60° pendant 15 mn Chloro-2 pyridine (4b) (40%), bromo-4 chloro-2 (chloro-2' pyridyl-4')-3 pyridine (11) (60%)

Ethanol deuterie ou non THF, 1 LiBu, -40° (I) 5 mn a -40° (F) 10 mn (R) 5 g pendant 15 mn a -40° 2/3 Chloro-2 pyridine pour 1/3 chloro-2 deutero-3 pyridine (50%), bromo-2 pyridine (4c) (10%), bromo-4 chloro-2 deutero-3 pyridine (20%), butyl-3 chloro-2 pyridine (10%), butyl-4 chloro-2 pyridine (10%)

THF, 1/2 LiBu, -40° (I) 5 mn a -40° , (F) 15 mn, (R) 10 g pendant 15 mn a -40° Chloro-2 pyridine (4b) (50%), bromo-2 pyridine (4c) (5%), bromo-4 chloro-2 deutero-3 pyridine (35%), butyl-3 bromo-4 chloro-2 pyridine (10%)

Bromure de butyle THF, 1/2 LiBu, -60° puis -40° (I) 5 mn a -60° , (F) 10 mn a -60° puis 15 mn a -40° , (R) 15 ml a -60° pendant 2 hr Chloro-2 pyridine (4b) (60%), bromo-4 butyl-3 chloro-2 pyridine (40%)

Spectres de RMN Bromo-2 pyridine H_3 - H_4 - H_5 (m) 7.3, H_6 (m) 8.2 Bromo-3 chloro-2 pyridine H_4 (q) 7.9, H_5 (q) 7.1, H_6 (q) 8.3, J_{4-5} 8 Hz, J_{5-6} 5.5 Hz, J_{4-6} 2 Hz. Bromo-4 chloro-2 pyridine H_3 (d) 7.6, H_5 (q) 7.4, H_6 (d) 8.25, J_{3-5} 2 Hz, J_{5-6} 5.5 Hz. Bromo-4 chloro-2 deutero-3 pyridine H_5 (d) 7.4, H_6 (d) 8.25, J_{5-6} 5.5 Hz. Bromo-4 chloro-2 (chloro-2' pyridyl-4')-3 pyridine H_5 (d) 7.2, H_6 (d) 8.5, H_3 (d) 7.45, H_5 (q) 7.3, H_6 (d) 8.6, J_{5-6} 5.5 Hz, J_{3-5} 2 Hz, J_{5-6} 5.5 Hz. Butyl-3 bromo-4 chloro-2 pyridine H_5 (d) 7.4, H_6 (d) 8.1, H_{Bu} (t) 3.0 (m) 1.1 (m) 2.6, J_{5-6} 5.5 Hz. Butyl-3 chloro-2 pyridine H_4 (q) 7.5, H_5 (q) 7.15, H_6 (q) 8.0, H_{Bu} (t) 2.75 (m) 1.5 (m) 1.0, J_{4-5} 7.5 Hz, J_{4-6} 2 Hz, J_{5-6} 4 Hz. Butyl-4 chloro-2 pyridine H_3 (m) 7.15, H_5 (d) 7.05, H_6 (d) 8.3, H_{Bu} (t) 2.7 (m) 1.5 (m) 1.0, J_{5-6} 5.5 Hz. Chloro-2 pyridine H_3 (m) 7.3, H_4 (m) 7.6, H_5 (m) 7.1, H_6 (m) 8.4. Chloro-2 deutero-3 pyridine H_4 (m) 7.6, H_5 (q) 7.1, H_6 (q) 8.4, J_{4-5} 8 Hz, J_{5-6} 5.5 Hz, J_{2-4} 2 Hz. Chloro-2 (ethyl-1 hydroxy-1 propyl)-3 pyridine H_4 (q) 8.2, H_5 (q) 7.25, H_6 (q) 8.3, H_{CH_2} (t) 0.7, H_{CH_3} (m) 1.9 (m) 2.4, H_{OH} (s) 2.3, J_{4-5} 8 Hz, J_{4-6} 2 Hz, J_{5-6} 5.5 Hz, J_{CH_3} 7.5 Hz

Dibromo-2,3 pyridine

Pentanone THF ou ether, LiBu, -60° (I) 10 mn a -60° , (F) 15 mn, (R) 2.5 g pendant 15 mn a -60° Bromo-2 pyridine (4c) (20%), bromo-2 (ethyl-1 hydroxy-1 propyl)-3 pyridine (15) (80%)

THF, 1 LiBu, -40° (reaction D) (I) 5 mn a -40° , (F) 10 mn, (R) 2.5 g pendant 15 mn a -60° Bromo-2 pyridine (4c) (60%), dibromo-2,4 pyridine (7c) (20%), butyl-4 bromo-2 pyridine (14c) (15%), bromo-2 (ethyl-1 hydroxy-1 propyl)-3 pyridine (15) (5%)

THF, 1/2 LiBu, -60° puis -40° (I) 10 mn a -60° , (F) 10 mn a -60° puis 10 mn a -40° , (R) 2.5 g a -60° pendant 30 mn Bromo-2 pyridine (4c) (50%), dibromo-2,3 pyridine (1c) (20%), dibromo-2,3 (ethyl-1 hydroxy-1 propyl)-4 pyridine (13) (30%)

THF, 1/2 LiBu, -40° (I) 10 mn a -40° , (F) 15 mn, (R) 2.5 g a -60° pendant 15 mn Bromo-2 pyridine (4c) (60%), dibromo-2,4 pyridine (14c) (40%)

Ethanol deuterie ou non THF, 1 LiBu, -40° (I) 5 mn a -40° , (F) 10 mn, (R) 15 g pendant 15 mn a -40° 1/3 de bromo-2 deutero-3 pyridine pour 2/3 de bromo-2 pyridine (4c) (50%), dibromo-2,4 deutero-3 pyridine (16) (30%) bromo-2 butyl-4 pyridine (14c) (20%)

THF, 1/2 LiBu, -40° (I) 10 mn a -40° , (F) 15 mn, (R) 15 g pendant 15 mn a -40° 1/3 de bromo-2 deutero-3 pyridine pour 2/3 de bromo-2 pyridine (4c) (70%), dibromo-2,4 deutero-3 pyridine (16) (30%)

Bromure de butyle THF, 1 LiBu, -60° (I) 15 mn a -60° , (F)

15 mn, (R) 15 ml pendant 1 h a -60° Bromo-2 pyridine (4c) (20%), butyl-3 bromo-2 pyridine (80%)

THF, 1 LiBu, -60° , EtOD (reaction E) (I) 5 mn a -60° , (F) 10 mn, (R) 15 ml pendant 1 h a -60° puis EtOD (15 g) pendant 15 mn a -40° Bromo-2 pyridine (4c) (50%), deutero-3 dibromo-2,4 pyridine (16) (15%), bromo-2 butyl-4 pyridine (14c) (10%), butyl-3 dibromo-2,4 pyridine (17) (10%), butyl-4 dibromo-2,3 pyridine (18) (15%)

THF, 1/2 LiBu, -60° puis -40° (I) 5 mn a -60° , (F) 10 mn a -60° puis 10 mn a -40° , (R) 15 ml pendant 1 h a -60° Bromo-2 pyridine (4c) (60%), butyl-3 dibromo-2,4 pyridine (17) (25%), butyl-4 dibromo-2,3 pyridine (18) (15%)

Spectres de RMN Bromo-2 deutero-3 pyridine H_A-H_5 (m) 7.3, H_6 (d) 8.2 Bromo-2 (ethyl-1 hydroxy-1 propyl)-3 pyridine H_4 (q) 8.15, H_5 (q) 7.25, H_6 (q) 8.2 H_{Et} (t) 0.7 (q) 1.8 (q) 2.5 J_{4-5} 8 Hz J_{5-6} 4.5 Hz, J_{Et} 7.5 Hz Butyl-3 bromo-2 pyridine H_4 (q) 7.4, H_5 (q) 7.1, H_6 (q) 8.1, H_{Bu} (m) 1.0 (m) 1.5 (t) 2.6 J_{4-5} 8 Hz, J_{5-6} 5 Hz, J_{2-4} 2 Hz Butyl-4 bromo-2 pyridine H_3 (s) 7.2, H_5 (d) 7.0, H_6 (d) 8.1, H_{Bu} (m) 1.0 (m) 1.4 (t) 2.5, J_{5-6} 5 Hz Butyl-4 dibromo-2,3 pyridine H_5 (d) 7.0, H_6 (d) 8.0, H_{Bu} (m) 1.0 (m) 1.5 (t) 2.7, J_{5-6} 5 Hz Butyl-3 dibromo-2,4 pyridine H_5 (d) 7.3, H_6 (d) 7.8, H_{Bu} (m) 1.0 (m) 1.5 (t) 2.9, J_{5-6} 5 Hz Deutero-3 dibromo-2,4 pyridine H_5 (d) 7.2, H_6 (d) 8.0, J_{5-6} 5 Hz Dibromo-2,3 pyridine H_4 (q) 7.8, H_5 (q) 7.1, H_6 (q) 8.2, J_{4-5} 8 Hz, J_{5-6} 5 Hz, J_{4-6} 2 Hz Dibromo-2,4 pyridine H_3 (s) 7.7, H_5 (q) 7.4, H_6 (d) 8.2, J_{5-6} 5.5 Hz J_{3-5} 2 Hz Dibromo-2,3 (ethyl-1 hydroxy-1 propyl)-4 pyridine H_5 (d) 7.6, H_6 (d) 8.1 H_{Et} (t) 0.7 (q) 1.8 (q) 2.5 J_{5-6} 5 Hz J_{Et} 7.5 Hz

BIBLIOGRAPHIE

- ¹ H Gilman, W Langham et F W Moore, *J Am Chem Soc* **62**, 2327 (1940)
- ² A Murray, W Foreman et W Langham, *Ibid* **70**, 1037 (1948)
- ³ H Gilman et S M Spatz, *J Org Chem* **16**, 1485 (1951)
- ⁴ H Gilman et R D Gorsich, *J Am Chem Soc* **78**, 2217 (1956)
- ⁵ R Huisgen et J Sauer, *Angew Chem Int Ed Engl* **3**, 91 (1960)
- ⁶ E Klingsberg, *Pyridine and its Derivatives*, Part 2 Interscience, New York
- ⁷ H C van der Plas, M Wozniak et A van Veldhuizen, *Rec Trav Chim* **96**, 151 (1977), *Ibid* **97**, 130 (1978)
- ⁸ S Gronowitz, *Adv Heterocycl Chem* **1**, 75 (1963)
- ⁹ H Gilman et D S Melstrom, *J Am Chem Soc* **70**, 1655 (1948)
- ¹⁰ G M Sanders, M van Dick et H J den Hertog, *Rec Trav Chim* **93**, 273 (1974)
- ¹¹ R P Dickinson et B Iddon, *J Chem Soc C* 2733 (1968)
- ¹² M G Reinecke et H W Adickes, *J Am Chem Soc* **90**, 511 (1968)
- ¹³ W Czuba, *Rec Trav Chim* **82**, 997 (1963)
- ¹⁴ W Czuba et M Wozniak, *Ibid* **93**, 143 (1974)
- ¹⁵ H C van der Plas, M Wozniak et A van Veldhuizen, *Ibid* **95**, 233 (1976)
- ¹⁶ H J W van den Haak et H C van der Plas, *Ibid* **99**, 83 (1980)
- ¹⁷ T Kauffmann *Angew Chem Ed Int Engl* **4**, 543 (1965)
- ¹⁸ J D Roberts et al., *J Am Chem Soc* **78**, 601 (1956), *Ibid* **78**, 611 (1956)
- ¹⁹ J D Cook et B J Wakefield, *J Chem Soc C* 2727 (1969)
- ²⁰ H C van der Plas, *Acc Chem Res* **11**, 462 (1978)
- ²¹ H J den Hertog, H C van der Plas, M J Pieterse et J W Streif, *Rec Trav Chim* **84**, 1569 (1965)
- ²² H N M van der Lans, J J den Hertog et A van Veldhuizen, *Tetrahedron Letters* **21**, 1875 (1971)
- ²³ J F Bunnett et J K Kim, *J Am Chem Soc* **92**, 7463 (1970)
- ²⁴ J F Bunnett, *Acc Chem Res* **11**, 413 (1978)
- ²⁵ T Kauffmann, *Angew Chem Ed Int Engl* **18**, 11 (1979)
- ²⁶ A P Komin et J F Wolfe, *J Org Chem* **42**, 2481 (1977)
- ²⁷ J F Bunnett, *Acc Chem Res* **5**, 139 (1972)
- ²⁸ J F Bunnett et E Moyer, *J Am Chem Soc* **93**, 1183 (1971)
- ²⁹ H J den Hertog et D J Buurman, *Rec Trav Chim* **92**, 305 (1973)
- ³⁰ M J Pieterse et H J den Hertog, *Ibid* **81**, 855 (1962)
- ³¹ D A de Bie, H C van der Plas et al., *Ibid* **88**, 1246 (1969), *Ibid* **92**, 245 (1973)
- ³² M Mallet et G Queguiner, *Tetrahedron* **35**, 1625 (1979)
- ³³ G W Gribble et M G Saulnier, *Tetrahedron Letters* **21**, 4137 (1980)
- ³⁴ T J Kress, *J Org Chem* **44**, 2081 (1979)
- ³⁵ M Mallet, These de Docteur-Ingenieur, Universite de Rouen AO 5963 (1972)
- ³⁶ H Gilman, W Langham et F W Moore, *J Am Chem Soc* **62**, 346 (1940)
- ³⁷ S Gronowitz et B Holm, *Acta Chem Scand* **30B**, 505 (1976)
- ³⁸ D A de Bie et H C van der Plas, *Tetrahedron Letters* 3005 (1968)
- ³⁹ M Mallet, These de Docteur-es-Sciences, Universite de Rouen (1981)
- ⁴⁰ M Mallet, G Queguiner et P Pastour, *Cr hebdom Acad Sci Ser C* **274**, 719 (1972)
- ⁴¹ M Mallet, F Marsais, G Queguiner et P Pastour, *Ibid* **275**, 1439 (1972), *Ibid* **275**, 1535 (1972)
- ⁴² F Marsais, E Bouley et G Queguiner, *J Organometal Chem* **171**, 27 (1979)
- ⁴³ T Gungör, F Marsais et G Queguiner, *Ibid* **139**, 215 (1981)
- ⁴⁴ F Marsais, P Breant, A Ginguene et G Queguiner, *J Organometal Chem* **139**, 216 (1981)
- ⁴⁵ F Marsais, P Granger et G Queguiner, *J Org Chem* **46**, 4494 (1981)
- ⁴⁶ F Marsais, G Le Nard et G Queguiner, *Synthesis* **3**, 235 (1982)
- ⁴⁷ F Marsais et G Queguiner, *Tetrahedron* **39**, 2009 (1983)
- ⁴⁸ T Gungör, These de Docteur-Ingenieur, Universite de Rouen (1981)
- ⁴⁹ J P Wibaut, A P de Jonge, H van der Woort et P Otto, *Rec Trav Chim* **70**, 1054 (1951)
- ⁵⁰ J F Bunnett et R R Victor, *J Am Chem Soc* **90**, 810 (1968)
- ⁵¹ H W Gschwend et H G Rodriguez, *Organic Reactions*, Vol 26, p 1 John Wiley, New York (1979)
- ⁵² M J S Dewar, Y Yamaguchi, S Doraiswamy, S D Sharma et S H Suck, *Chem Physics* **41**, 21 (1979)
- ⁵³ M Mallet et G Queguiner, *Tetrahedron* **38**, 3035 (1982)
- ⁵⁴ W S Matthews, J E Bares, J E Bartmess, F G Bordwell, F J Cornforth, G E Drucker, Z Margolin, R J McCallum, G J McCollum et N R Vanier, *J Am Chem Soc* **97** 7006 (1975)