

HOMOTRANSMÉTALLATION DES HALOGENO-3 PYRIDINES BROMÉES EN -2 OU -4
PAR LE N-BUTYLLITHIUM. PROPOSITION D'UN NOUVEAU MÉCANISME DE
TELESUBSTITUTION DU BROME.

M. MALLET et G. QUEGUINER

Laboratoire de Chimie Organique Hétérocyclique, Institut National Supérieur de
Chimie Industrielle de Rouen, Faculté des Sciences et des Techniques de
Rouen et Institut de Recherche de Chimie Organique Fine
76130 Mont-Saint-Aignan, France.

(Received in France 18 January 1986)

Résumé - Nous donnons de nouveaux exemples d'utilisation de la réaction d'homotransmétallation. Avec les bromo-2 fluoro-3 ou bromo-2 chloro-3 pyridines, on peut obtenir sélectivement, à la place du simple échange métal-brome habituel, des bromo-2 halogéno-3 lithio-4 pyridines utilisables pour la synthèse organique. Avec les bromo-4 halogéno-3 pyridines, cette homotransmétallation s'accompagne d'une isomérisation par transfert de brome et conduit aux bromo-5 halogéno-3 lithio-4 pyridines. Dans le cas de la bromo-2 fluoro-3 pyridine, une télésubstitution du brome de 2 en 4 est observée : elle s'explique par l'existence d'une homotransmétallation intermédiaire lors de l'échange Li-Br.

Abstract - These are new examples of the homotransmetalation reaction. Instead of the ordinary bromo-metal exchange it is possible to obtain selectively from the 2-bromo 3-fluoro or 2-bromo 3-chloro pyridines the 2-bromo 3-halogeno 4-lithio pyridines, which is very interesting for synthetic utility. From the 4-bromo 3-halogeno pyridines, we can see an isomerization with an halogen dance mechanism and we obtain the 5-bromo 3-halogeno 4-lithio pyridines. In the case of the 2-bromo 3-fluoro pyridine we explain a telesubstitution of bromine from 2 to 4 by a transitory homotransmetalation reaction during the Li-Br exchange.

Après avoir montré que le cycle pyridinique convenablement substitué pouvait être métallé, 1-10 notre laboratoire a décrit différentes réactions pouvant interférer avec la réaction de métallation des pyridines bromées 11-13. En utilisant un demi-équivalent de n-butyllithium, la réaction d'échange métal-brome donne naissance à un dérivé lithié qui peut métalliser l'excès du composé bromé initial pour conduire à une pyridine bromo-lithiée. Cette possibilité réactionnelle peu connue 14-22 que nous dénommons "homotransmétallation" permet des synthèses variées : le brome du dérivé ainsi obtenu demeure souvent échangeable par le n-butyllithium et peut donc conduire à une difonctionnalisation du composé initial. Cependant, des réactions concurrentes d'isomérisation, de substitution nucléophile et de formation de pyridynes rendent l'homotransmétallation très sensible aux conditions expérimentales utilisées et il est nécessaire d'observer un protocole très rigoureux si on veut obtenir un seul composé final.

Nous analysons ici le comportement vis-à-vis du n-butyllithium des halogéno-3 pyridines bromées en position -2 ou -4. (1) Outre les types de réactions concurrentes que nous avons déjà décrits dans le cas des halogéno-2 bromo-3 pyridines, 11-13 nous observons ici une possibilité nouvelle de télé-substitution du brome du sommet -2 au sommet -4. Un mécanisme réactionnel par l'intermédiaire d'un dérivé dilithié en -2,4 est proposé et les conditions expérimentales favorables à cette substitution sont précisées.

(1) La dibromo-2,3 pyridine dont le comportement est différent a déjà été étudiée (13).

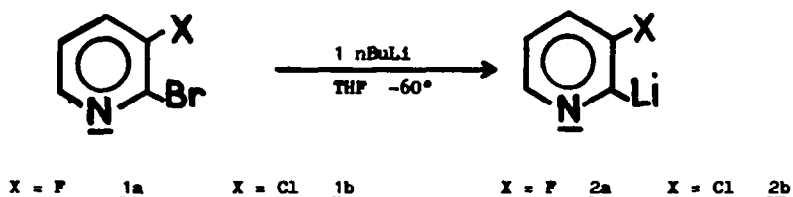
ETUDE DES BROMO-2 HALOGENO-3 PYRIDINES

L'étude de ces composés montre qu'avec des conditions expérimentales correctes on peut obtenir soit l'échange Li-Br simple en position -2, soit une réaction d'homotransmétallation conduisant à des dérivés lithiés en -4 et bromés en -2.

BROMO-2 FLUORO-3 PYRIDINE 1a

1) Echange halogène-métal par utilisation d'un équivalent de n-butyllithium

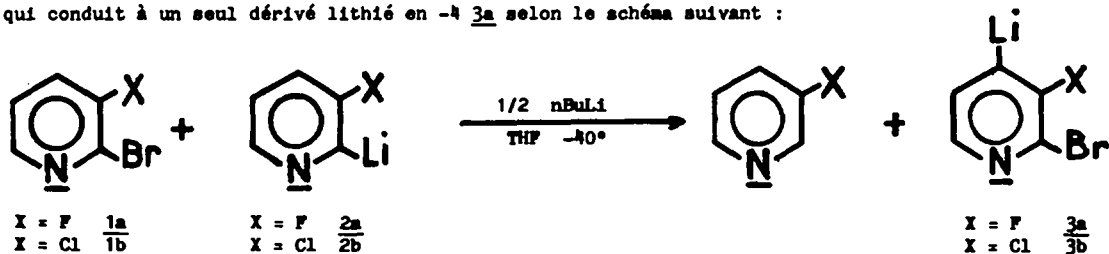
Dans le THF à -60° , l'introduction de bromo-2 fluoro-3 pyridine 1a dans un équivalent de n-butyllithium donne un échange Li-Br en position -2. Le lithien 2a ainsi formé réagit sans difficulté avec divers réactifs :



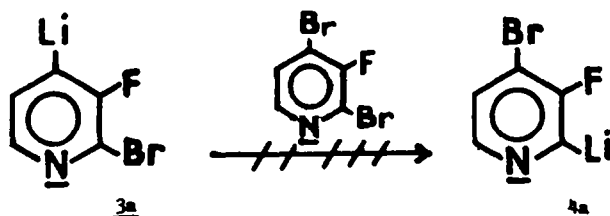
Pour être reproductible, cette réaction nécessite cependant une température au plus égale à -60° et une introduction assez lente du composé initial de façon qu'il n'y ait jamais d'excès de bromo-2 fluoro-3 pyridine 1a.

2) Homotransmétallation par utilisation d'un demi-équivalent de n-butyllithium

En introduisant à -40° un demi-équivalent de n-butyllithium dans le THF contenant la bromo-2 fluoro-3 pyridine 1a, on observe une réaction d'homotransmétallation parfaitement reproductible qui conduit à un seul dérivé lithié en -4 3a selon le schéma suivant :



Ce mécanisme est confirmé par l'alkoolyse à l'éthanol deutérié et l'action de la pentanone. Il faut noter qu'on n'observe alors aucun dérivé correspondant à l'isomérisation du lithien 3a par transfert de brome en bromo-4 fluoro-3 lithio-2 pyridine 4a. Nous sommes pourtant, avec la formation possible d'un intermédiaire dibromé en -2,4 dans des conditions favorables à cette isomérisation ¹¹. Ce résultat prouve la plus grande stabilité, sur le cycle pyridinique, des dérivés bromés en -2 et lithiés en -4 (type 3a) par rapport aux isomères bromés en -4 et lithiés en -2 (type 4a). Une même remarque a déjà été faite pour les sommets -2 et -3 ¹¹.

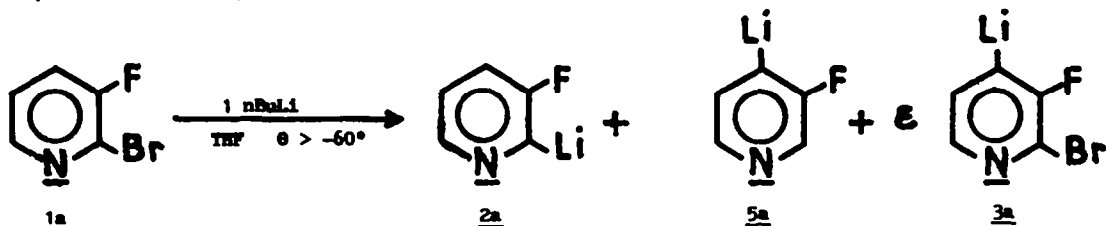


Nous pouvons attribuer cette chimiosélectivité à la très grande énergie de la liaison C-Br en position -2 sur le cycle pyridinique comme on peut le supposer à partir des calculs effectués par Dewar ²³ et Del Bene ²⁴ pour les fluoro-2, -3 ou -4 pyridines. La plus grande labilité du brome en -4 sur le cycle pyridinique est vérifiée dans l'éther par l'action d'un équivalent de n-butyllithium sur la dibromo-2,4 pyridine : l'échange métal-halogène est sélectif en -4 ⁽²⁾.

(2) Cette réaction ne peut être réalisée dans le THF où il apparaît une réaction de métallation concurrente sur le sommet 3.

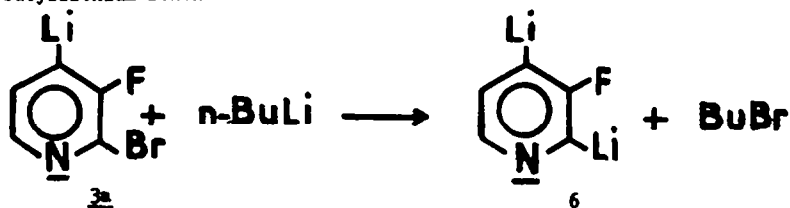
3) Utilisation d'un équivalent de n-butyllithium au-dessus de -60°

Ce protocole conduit généralement à trois dérivés lithiés différents en proportion variable :

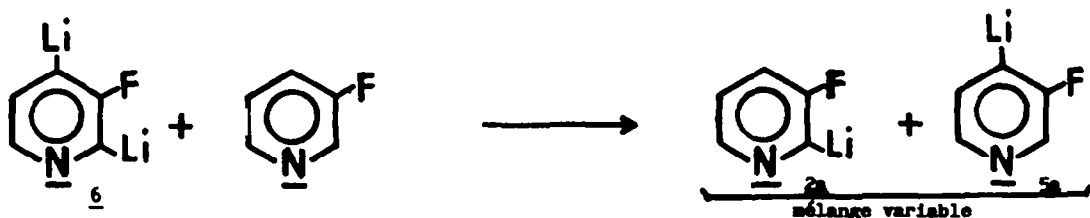


Cependant, il est possible d'éviter l'apparition du lithien bromé 3a en utilisant le protocole expérimental suivant : l'équivalent de n-butyllithium est introduit en 2 demi-équivalents successifs. Après le premier demi-équivalent, on laisse l'homotransmétallation se développer pendant 15 mn, puis on ajoute le second demi-équivalent. Dans ces conditions, non seulement on évite la formation du dérivé correspondant au lithien bromé 3a, mais la proportion en lithien isomérisé 5a peut atteindre 40 % du mélange final. On constate ainsi que, chimiquement, 1 plus 1 n'est pas égal à 2 !

Nous expliquons ce résultat par la formation intermédiaire d'une dilithio-2,4 fluoro-3 pyridine 6 résultant de l'échange Li-Br entre le lithien bromé 3a issu de l'homotransmétallation et le second demi-équivalent de n-butyllithium selon :



Ce dilithien, en présence de la fluoro-3 pyridine formée par l'homotransmétallation initiale réagit rapidement et conduit à un mélange de fluoro-3 lithio-2 et fluoro-3 lithio-4 pyridine selon (3) :



L'action du réactif sur ces lithiens 2a et 5a explique l'isomérisation observée. Il faut remarquer que le lithien 2a ainsi formé est identique à celui obtenu par l'échange Li-Br sur le composé de départ et que seule la présence du lithien isomérisé 5a permet de soupçonner une homotransmétallation intermédiaire !

D'autres mécanismes de métallation en -4 ou -2 de la fluoro-3 pyridine peuvent être proposés. Nous pensons pouvoir les rejeter pour les raisons suivantes :

a) Métallation directe par le second équivalent de n-butyllithium.

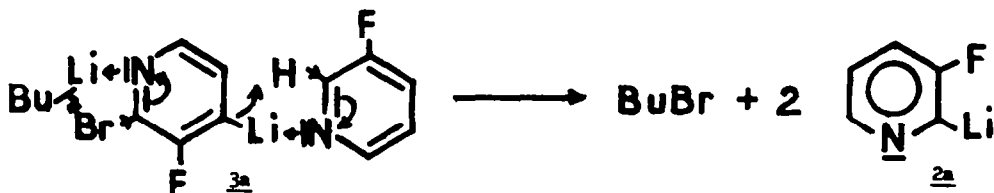
Cette possibilité semble improbable car la métallation est toujours défavorisée vis-à-vis de l'échange Li-Br. De plus, dans cette hypothèse, la bromo-2 fluoro-3 lithio-4 pyridine 3a formée par homotransmétallation ne disparaîtrait pas totalement et on obtiendrait toujours un mélange des trois lithiens. Or l'expérience montre qu'il est possible d'éliminer totalement le lithien bromé 3a des produits de la réaction.

b) Métallation par le lithien bromé 3a

La métallation en -2 ou -4 de la fluoro-3 pyridine par le lithien bromé 3a qui est une réaction d'un type inverse à la réaction d'homotransmétallation ne peut pas se faire. La possibilité de faire coexister sans interaction ces deux composés est prouvée par la possibilité expérimentale de réaliser une homotransmétallation sélective (voir chap. 2).

(3) Cette réaction correspond à une "hétérotransmétallation" puisque la transmétallation s'effectue entre deux espèces voisines.

L'intervention d'un intermédiaire dilithié 6 pour métaller la fluoro-3 pyridine est donc raisonnable. F. Marsais a montré que la fluoro-3 pyridine se métalle par le n-butyllithium d'abord en -2 sous contrôle cinétique, puis que ce lithien s'isomérise en -4 pour donner le produit thermodynamiquement plus stable (25). Nous pouvons proposer un mécanisme d'échange Li-Br entre le lithien bromé 3a et le second équivalent de n-butyllithium suivi d'un contrôle cinétique de la métallation en -2 de la fluoro-3 pyridine par le dilithien -2,4 intermédiaire 6 :



La fluoro-3 lithio-4 pyridine 5a résulte de l'isomérisation sous contrôle thermodynamique de la fluoro-3 lithio-2 pyridine 2a ainsi formée. La faible durée de vie de l'intermédiaire dilithié 6 dans ces réactions plus ou moins concertées explique qu'il n'est pas possible d'obtenir des dérivés même deutériés de ce composé.

BROMO-2 CHLORO-3 PYRIDINE 1b

1) Echange Li-Br (1 n-butyllithium)

Par utilisation d'un équivalent de n-butyllithium dans le THF à -60° , la bromo-2 chloro-3 pyridine 1b conduit sélectivement à l'échange Li-Br.

Quelle que soit la vitesse d'introduction du composé initial à -60° , l'isomère lithié en -4 ne se forme pas, contrairement à ce qu'on observe avec l'homologue fluoré 1a. Ceci se justifie par une réaction d'homotransmétallation plus difficile en raison de la moindre activation de l'hydrogène en position -4 par le chlore.

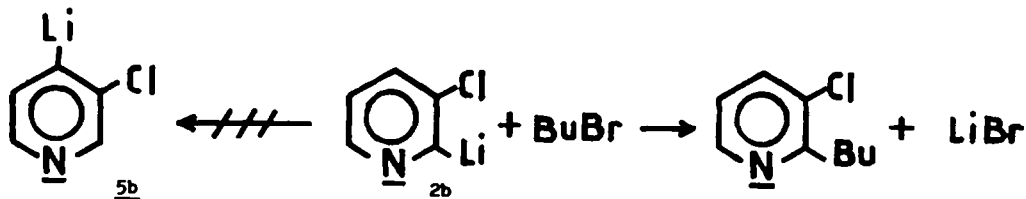
2) Homotransmétallation (1/2 n-butyllithium)

A -40° cependant, en versant un demi-équivalent de n-butyllithium dans le THF contenant la bromo-2 chloro-3 pyridine 1b, la réaction d'homotransmétallation devient totale.

Comme le montre l'action de l'éthanol deutérié et de la pentanone-3, elle conduit aussi à un dérivé unique 3b lithié en -4 et bromé en -2.

3) Utilisation d'un équivalent de n-butyllithium au-dessus de -60°

Les diverses tentatives faites pour obtenir un produit d'isomérisation en position-4 analogue à ce qui peut s'observer pour l'homologue fluoré ont toutes échoué. Nous pensons que cela est dû à une vitesse d'isomérisation de -2 en -4 du lithien beaucoup plus faible dans le cas d'une pyridine chlorée ⁽⁴⁾. En augmentant la durée de la réaction, on ne constate que la formation conjointe de butyl-2 chloro-3 pyridine par interaction du lithien en -2 2b avec le bromure de butyle formé in situ.



ETUDE DES BROMO-4 HALOGENO-3 PYRIDINES

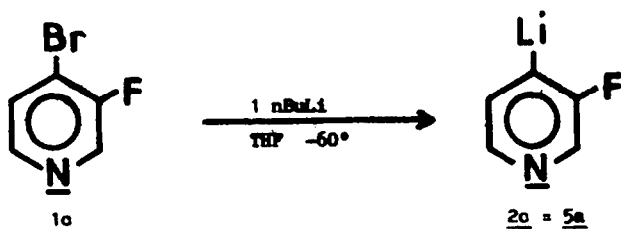
Sauf en ce qui concerne le composé fluoré, la réaction d'homotransmétallation est très difficile à éviter avec les bromo-4 halogéno-3 pyridines.

BROMO-4 FLUORO-3 PYRIDINE 1c

1) Echange Li-Br (1 n-butyllithium)

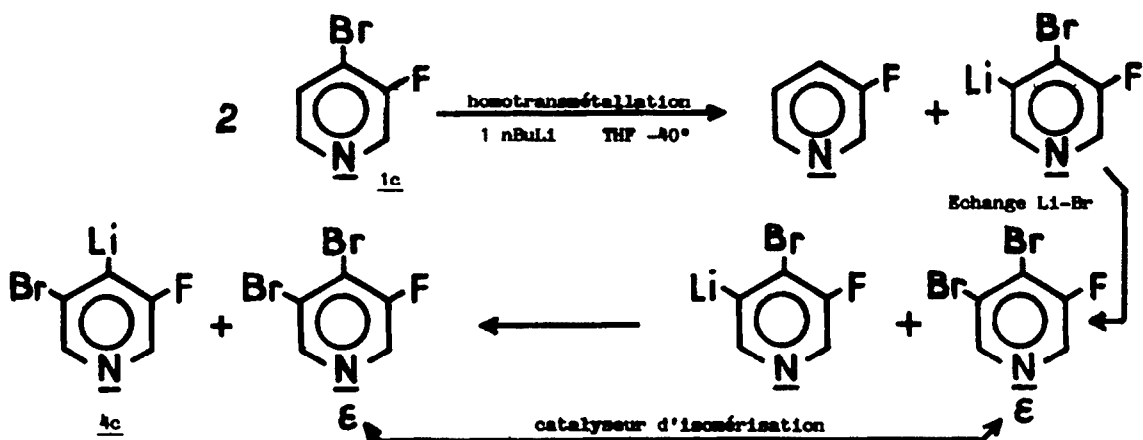
En introduisant lentement à -60° , la bromo-4 fluoro-3 pyridine 1c dans un équivalent de n-butyllithium, un échange Li-Br sélectif en -4 peut être obtenu.

(4) De même Marsais n'a pu mettre en évidence cette isomérisation dans le cas de la chloro-3 pyridine.



2) Homotransmétallation (1/2 n-butyllithium)

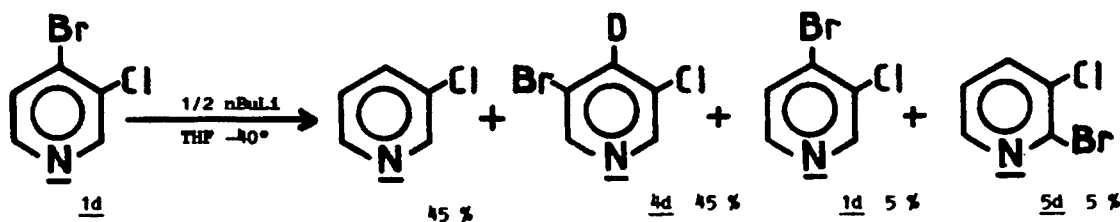
En opérant à -40° , l'introduction de la bromo-4 fluoro-3 pyridine 1c dans un demi-équivalent de n-butyllithium provoque une homotransmétallation totale, mais aussi une isomérisation complète en un dérivé 4c lithié en -4 et bromé en -5. L'isomérisation se déroule vraisemblablement selon le mécanisme de transfert de brome que nous avons déjà décrit ¹¹.



Ce lithien est caractérisé par l'action de l'éthanol deutérié et de la pentanone-3.

BROMO-4 CHLORO-3 PYRIDINE 1d

Avec ce composé, les conditions opératoires sont très critiques et seule l'homotransmétallation suivie d'une isomérisation peut s'effectuer de façon reproductible. On introduit la bromo-4 chloro-3 pyridine 1d dans un demi-équivalent de n-butyllithium dissous dans le THF à -40° . Par action de l'éthanol deutérié nous isolons alors :



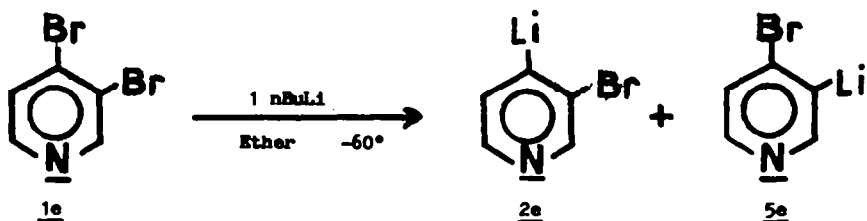
L'obtention d'un peu de bromo-2 chloro-3 pyridine 5d non deutériée se justifie par un transfert de brome sur la chloro-3 lithio-2 pyridine formée intermédiairement à partir de la chloro-3 pyridine générée in situ.

DIBROMO-3,4 PYRIDINE 1e

1) Echange Li-Br (1 n-butyllithium dans l'éther) (5)

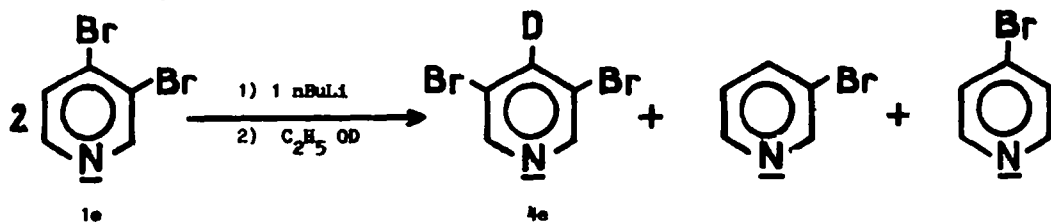
Contrairement au cas de la dibromo-2,3 pyridine, ¹³ l'action d'un équivalent de n-butyllithium sur la dibromo-3,4 pyridine ne conduit pas à un échange Li-Br régiosélectif en -3 mais à un mélange à peu près équimolaire des lithiens en -3 et en -4.

(5) Dans le THF, l'homotransmétallation est inévitable à -60° .



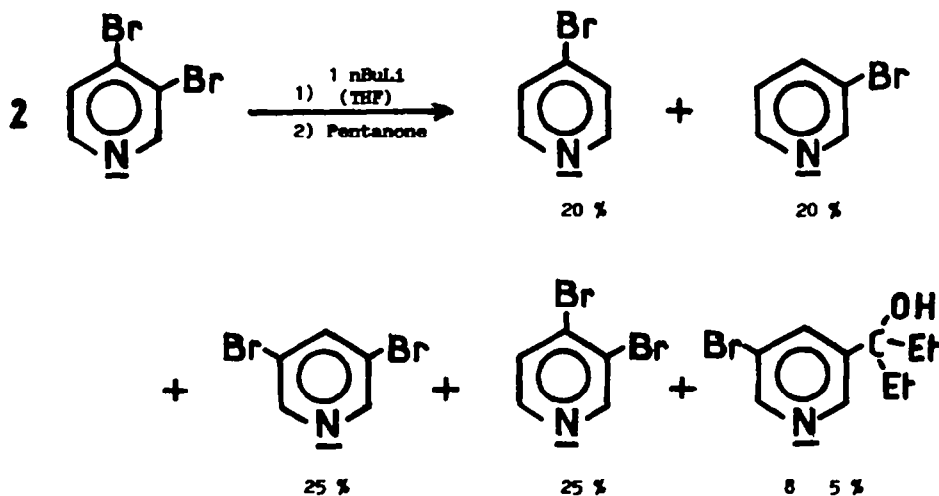
2) Homotransmétallation (1/2 n-butyllithium)

Dès -60° , l'homotransmétallation se produit dans le THF avec la dibromo-3,4 pyridine 1e. L'action de l'éthanol deutérié conduit à un seul dérivé deutérié issu du lithien isomérisé et aux bromo-3 et -4 pyridines :



La présence conjointe de bromo-3 pyridine et bromo-4 pyridine non deutériées confirme l'absence de sélectivité de l'échange Li-Br dans ce cas et prouve que les deux lithiens qui en résultent participent à la transmétallation du composé initial.

Par action de la pentanone-3, les résultats sont quelque peu différents :



Comme nous l'avons déjà constaté, ¹³ l'encombrement stérique rend impossible l'attaque directe de la dibromo-3,5 lithio-4 pyridine par la pentanone-3. L'énolisation de celle-ci conduit alors à la dibromo-3,5 pyridine. Cependant cette réaction avec les dérivés lithiés est suffisamment lente pour permettre la poursuite de l'échange Li-Br. La dibromo-3,5 pyridine donne alors un peu de bromo-3 lithio-5 pyridine qui réagit avec la pentanone-3 et conduit au dérivé 8.

L'homotransmétallation de la dibromo-3,4 pyridine est donc riche en possibilités réactionnelles et conduit généralement à des mélanges complexes.

CONCLUSIONS

Rappel des résultats :

Exception faite de la dibromo-3,4 pyridine, toutes les bromo-2 ou -4 halogéno-3 pyridines étudiées conduisent sélectivement par homotransmétallation dans des conditions appropriées à un lithien ortho ou méta-bromé et halogéné utilisable pour la synthèse organique.

Avec les bromo-2 ou -4 fluoro-3 pyridines et la bromo-2 chloro-3 pyridine, il est également possible d'éviter l'homotransmétallation et de se limiter ainsi à une simple réaction d'échange Li-Br.

La bromo-2 fluoro-3 pyridine permet en outre d'observer une télésubstitution du brome qui résulte d'une interaction entre les réactions d'homotransmétallation et d'échange métal-halogène.

Analyse des résultats

La nature des différents lithiens obtenus dans ces diverses réactions confirme la plus grande énergie de la liaison C-Br en -2 par rapport à la position en -4 sur le cycle pyridinique ²⁶. La migration du brome des bromo-4 halogéno-3 pyridines en méta de l'halogène (sommet 5) est totale. Elle est analogue à ce qui s'observe avec les bromo-3 halogéno-2 pyridine ¹¹. Elle résulte de la conjugaison dans le produit isomérisé des effets attracteurs stabilisants des substituants en -3 et -5. La mise en évidence d'une métallation régiosélective en -5 avec les bromo-4 halogéno-3 pyridines semble prouver une plus grande facilité de métallation en 3 ou 5 par rapport aux sommets 2 ou 6 dans le cycle pyridinique. Cependant dans le cas de la bromo-4 fluoro-3 pyridine où l'effet attracteur du fluor est important sur le sommet -2 cette sélectivité est surprenante. Nous pensons comme Abramovitch ²⁷⁻²⁸ que ce phénomène est d'origine cinétique : la répulsion entre le doublet de l'azote pyridinique et celui du carbanion pyridyle métallant diminue la vitesse de métallation du sommet -2 et rend sélective la métallation du sommet -5. Enfin, contrairement à ce qui s'observe avec la dibromo-2,3 pyridine ¹³, nous constatons avec la dibromo-3,4 pyridine que l'échange Li-Br n'est pas sélectif : ceci montre que les stabilités respectives des dérivés bromo-lithiés en -3,4 sur le cycle pyridinique sont assez voisines. ¹²

Intérêt pour la synthèse

L'homotransmétallation permet d'obtenir spécifiquement des dérivés bromo-lithiés à partir de dérivés simplement bromés. Elle offre une alternative réactionnelle au simple échange métal-halogène.

Par ailleurs, il est possible d'obtenir directement des dérivés bromés par métallation du cycle pyridinique puis action du brome. Si on les conjugue à cette possibilité d'obtention de dérivés bromés, les réactions décrites ci-dessus permettent d'envisager une rapide et puissante synthèse de nombreux dérivés trisubstitués 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 hydroaluminat de lithium (LiAlH_4), puis retraité 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'expérimentation. Le refroidissement est assuré par un bain d'acétone-carboglace.

On réalise la réaction sur un échantillon de 1/40ème de mole. Sauf indication contraire 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 décanter. 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 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 léger caractéristique) permettent une estimation du rendement global de la réaction : il est supérieur à 60 % pour les expériences décrites ici. Les proportions des différents produits recueillis sont évaluées sur le chromatogramme.

Présentation des réactions :

Un premier classement est réalisé en fonction du composé de départ, un deuxième selon le type de réaction.

Puis les réactions décrites sont cataloguées par un en-tête qui définit le réactif. Nous donnons ensuite les détails expérimentaux précis relatifs aux conditions d'introduction du composé initial (I), de formation du lithien (F) et d'action du réactif (R). Les composés obtenus sont alors présentés dans leur ordre de sortie sur le chromatogramme ; le pourcentage indiqué entre parenthèses après chaque produit est celui estimé sur le chromatogramme sauf dans le cas d'obtention d'un produit unique où c'est alors le rendement global de la réaction qui est fourni précédé de R =.

Ces composés sont identifiés par leur microanalyse, leur spectre de RMN, leur spectre IR et éventuellement un spectre de masse. Seul le spectre de RMN du proton (Varian A 60) est décrit : il est effectué dans le chloroforme deutérié contenant un peu de TMS pour la mesure des déplacements chimiques des différents signaux. La position du proton attribué à chaque signal est précisée,

précédé du déplacement chimique et d'une lettre qui caractérise la forme du signal selon le symbolisme suivant : singulet (s), doublet (d), triplet (t), quadruplet (q), sextuplet (s'), septuplet (S), octuplet (o), massif non analysé (m). Les constantes de couplage en hertz et la position des protons concernés sont fournies en fin de spectre. Les caractéristiques de RMN des différents composés obtenus à partir d'une même bromohalogénopyridine sont regroupées après la description de l'ensemble des réactions effectuées sur celle-ci.

BROMO-2 FLUORO-3 PYRIDINE

Echange métal-halogène : THF, 1 n-BuLi, -60°.

Pentanone : (I) 10 mn à -60°, (F) 15 mn à -60°, (R) 2,5 g pendant 15 mn à -60°. Fluoro-3 (éthyl-1 propanol-1)-2 pyridine.

Bromure de butyle : (I) 10 mn à -60°, (F) 15 mn à -60°, (R) 15 ml pendant -60° pendant 2 h. Butyl-2 fluoro-3 pyridine.

Homotransmétallation : THF, 1/2 n-BuLi, -40°.

Ethanol ou éthanol deutérié : (I) 5 mn à -40°, (F) 15 mn à -40°, (R) 15 g à -40° pendant 15 mn. Fluoro-3 pyridine (50 %), bromo-2 deutério-4 fluoro-3 pyridine (50 %).

Pentanone : (I) 5 mn à -40°, (F) 15 mn à -40°, (R) 2,5 g à -60° pendant 15 mn. Fluoro-3 pyridine (50 %), bromo-2 fluoro-3 (éthyl-1 propanol-1)-4 pyridine (50 %).

Télésubstitution : THF, 1 n-BuLi, -60° puis -40°.

Pentanone : (I) 5 mn à -60°, (F) 15 mn à -60°, (R) 2,5 g introduit en 5 mn à -60° puis 15 mn à -40°. Fluoro-3 (éthyl-1 propanol-1)-2 pyridine (85 %), fluoro-3 (éthyl-1 propanol-1)-4 pyridine (10 %), bromo-2 fluoro-3 (éthyl-1 propanol-1)-4 pyridine (5 %).

(I) En 10 mn dans 1/2 n-BuLi, (F) 15 mn à -60°, puis 1/2 n-BuLi à -40°, et 15 mn à -40°, (R) 2,5 g à -60° pendant 15 mn. Fluoro-3 pyridine (40 %), fluoro-3 (éthyl-1 propanol-1)-2 pyridine (30 %), fluoro-3 (éthyl-1 propanol-1)-4 pyridine (25 %), bromo-2 fluoro-3 (éthyl-1 propanol-1)-4 pyridine (traces).

Caractéristiques des produits

Fluoro-3 pyridine : 8,5 (m) H_2 , H_6 ; 7,4 (m) H_4 , H_5 .

Bromo-2 fluoro-3 pyridine : 7,4 (m) H_4 , H_5 ; 8,2 (m) H_6 .

Bromo-2 deutério-4 fluoro-3 pyridine : 7,2 (m) H_5 ; 8,2 (d) H_6 ; $J_{5-6} = 5$ Hz.

Butyl-2 fluoro-3 pyridine : 7,3 (m) H_4 ; 7,05 (q) H_5 ; 8,4 (m) H_6 ; 0,9 (m), 1,4 (m), 2,7 (t) H_{Bu} ; $J_{5-6} = 5$ Hz; $J_{4-5} = 8$ Hz.

Fluoro-3 (éthyl-1 propanol-1)-2 pyridine : 7,3 (m) H_3 , H_4 ; 8,4 (m) H_6 ; 0,8 (t), 2,0 (m) H_{Et} ; 5,6 (s) H_{OH} .

Fluoro-3 (éthyl-1 propanol-1)-2 pyridine : 8,4 (m) H_2 , H_6 ; 7,6 (q) H_5 ; 0,8 (t), 2,0 (m) H_{Et} ; 5,6 (s) H_{OH} .

Bromo-2 fluoro-3 (éthyl-1 propanol-1)-4 pyridine : 7,5 (t) H_5 ; 8,2 (d) H_6 ; 0,8 (t), 2,0 (m) H_{Et} ; 3,7 (s) H ; $J_{5-6} = 5$ Hz.

BROMO-2 CHLORO-3 PYRIDINE

Echange métal-halogène : THF, 1 n-BuLi, -60°.

Pentanone : (I) 10 mn à -60°, (F) 15 mn à -60°, (R) 2,5 g pendant 15 mn à -60°. Chloro-3 (éthyl-1 propanol-1)-2 pyridine.

Bromure de butyle : (I) 10 mn à -60°, (F) 15 mn à -60°, (R) 15 ml à -60° pendant 2 h. Butyl-2 chloro-3 pyridine.

Homotransmétallation : THF, 1/2 n-BuLi, -40°.

Ethanol ou éthanol deutérié : (I) 5 mn à -40°, (F) 15 mn à -40°, (R) 15 g à -40° pendant 15 mn.

Chloro-3 pyridine (60 %), bromo-2 chloro-3 deutério-4 pyridine (40 %).

Pentanone : (I) 5 mn à -40°, (F) 15 mn à -40°, (R) 2,5 g à -60° pendant 15 mn. Chloro-3 pyridine (50 %), bromo-2 chloro-3 (éthyl-1 propanol-1)-4 pyridine (50 %).

Caractéristiques des produits.

Chloro-3 pyridine : 8,6 (d) H_2 ; 7,6 (o) H_4 ; 7,15 (o) H_5 ; 8,4 (q) H_6 ; $J_{4-5} = 8,5$ Hz; $J_{5-6} = 5$ Hz; $J_{2-4} = 2,5$ Hz; $J_{4-6} = 2$ Hz.

Bromo-2 chloro-3 pyridine : 7,7 (q) H_4 ; 7,1 (q) H_5 ; 8,3 (q) H_6 ; $J_{4-5} = 8$ Hz; $J_{5-6} = 5$ Hz; $J_{4-6} = 2$ Hz.

Bromo-2 chloro-3 deutério-4 pyridine : 7,1 (d) H_5 ; 8,3 (d) H_6 ; $J_{5-6} = 5$ Hz.

Butyl-2 chloro-3 pyridine : 7,7 (q) H_4 ; 7,2 (q) H_5 ; 8,3 (q) H_6 ; 1,0 (m), 1,4 (m), 2,5 (m) H_{Bu} ; $J_{4-5} = 8$ Hz; $J_{5-6} = 5$ Hz; $J_{4-6} = 2$ Hz.

Chloro-3 (éthyl-1 propanol-1)-2 pyridine : 7,6 (q) H_4 ; 7,15 (q) H_5 ; 8,4 (q) H_6 ; 0,65 (t), 2,0 (m) H_{Et} ; 6,0 (s) H_{OH} ; $J_{4-5} = 8$ Hz; $J_{5-6} = 5$ Hz; $J_{2-4} = 2$ Hz; $J_{4-6} = 7,5$ Hz.

Bromo-2 chloro-3 (éthyl-1 propanol-1)-4 pyridine : 7,7 (d) H_5 ; 8,2 (d) H_6 ; 0,7 (t), 1,8 (S), 2,4 (S) H_{Et} ; 2 (s) H_{OH} ; $J_{5-6} = 5$ Hz.

BROMO-4 FLUORO-3 PYRIDINE.

Echange métal-halogène : THF, 1 n-BuLi, -60°.

Pentanone : (I) 5 mn à -60°, (F) 15 mn à -60°, (R) 2,5 g pendant 15 mn à -60°. Fluoro-3 pyridine (10 %), fluoro-3 (éthyl-1 propanol-1)-4 pyridine (90 %).

Bromure de butyle : (I) 5 mn à -60°, (F) 15 mn à -60°, (R) 15 ml pendant 1 h à -60. Butyl-4 fluoro-3 pyridine (90 %), fluoro-3 (octyl-4)-4 pyridine (10 %).

Homotransmétallation : THF; 1/2 n-BuLi, -40°.

Ethanol ou éthanol deutérié : (I) 5 mn à -40°, (F) 15 mn à -40°, (R) 15 g pendant 15 mn à -40°.

Fluoro-3 pyridine (60 %), bromo-4 fluoro-3 pyridine (10 %), bromo-3 deutério-4 fluoro-5 pyridine (30 %).

Pentanone : (I) 5 mn à -40°, (F) 15 mn à -40°, (R) 2,5 g pendant 15 mn à -60°. Fluoro-3 pyridine (40 %), bromo-4 fluoro-3 pyridine (10 %), fluoro-3 (éthyl-1 propanol-1)-4 pyridine (10 %), bromo-3 fluoro-5 (éthyl-1 propanol-1)-4 pyridine (40 %).

Bromure de butyle : (I) 5 mn à -40°, (F) 15 mn à -40°, (R) 15 ml pendant 1 h à -40°. Butyl-4 fluoro-3 pyridine (70 %), butyl-4 bromo-3 fluoro-5 pyridine (20 %), fluoro-3 (octyl-4)-4 pyridine (10 %).

Caractéristiques des produits.

Bromo-4 fluoro-3 pyridine : 8,4 (s) H_2 ; 7,5 (t) H_5 ; 8,2 (d) H_6 ; $J_{5-6} = 5$ Hz.

Bromo-3 deutério-4 fluoro-5 pyridine : 8,55 (s) H_5 ; 8,4 (s) H_6 ; $J_{5-6} = 5$ Hz.

Butyl-4 fluoro-3 pyridine : 8,4 (s) H_2 ; 7,15 (t) H_5 ; 8,3 (d) H_6 ; 0,9 (m), 1,5 (m), 2,7 (m) H_{Bu} ; $J_{5-6} = 5$ Hz.

Fluoro-3 (octyl-4)-4 pyridine : 8,4 (s) H_2 ; 7,15 (t) H_5 ; 8,3 (d) H_6 ; 0,9 (m), 1,5 (m), 2,7 (m) H_{Bu} ; $J_{5-6} = 5$ Hz.

Butyl-4 bromo-3 fluoro-5 pyridine : 8,5 (s), 8,35 (s) H_5 ; 8,2 (d) H_6 ; 0,9 (m), 1,5 (m), 2,8 (m) H_{Bu} .

Fluoro-3 (éthyl-1 propanol-1)-4 pyridine : 8,5 (m) H_2 , H_6 ; 7,5 (q) H_5 ; 0,8 (t), 2,0 (m) H_{Et} ; $J_{Et} = 7$ Hz.

Bromo-3 fluoro-5 (éthyl-1 propanol-1)-4 pyridine : 8,6 (s), 8,4 (d) H_2 , H_6 ; 0,9 (t), 2,0 (m) H_{Et} ; 3,5 (s) H_{OH} .

BROMO-4 CHLORO-3 PYRIDINE.

Homotransmétallation : THF, 1/2 n-BuLi, -40°.

Ethanol deutérié : (I) 5 mn à -60°, (F) 15 mn à -40°, (R) 15 g pendant 15 mn à -40°. Chloro-3 pyridine (45 %), bromo-3 chloro-5 deutério-4 pyridine (45 %), bromo-4 chloro-3 pyridine (5 %), bromo-2 chloro-3 pyridine (5 %).

Caractéristiques des produits.

Chloro-3 pyridine : 8,6 (s) H_2 ; 7,65 (s') H_4 ; 7,2 (q) H_5 ; 8,5 (d) H_6 ; $J_{4-5} = 8$ Hz ; $J_{5-6} = 5$ Hz ; $J_{2-3} = 2$ Hz.

Bromo-4 chloro-3 pyridine : 8,6 (s) H_2 ; 7,25 (d) H_5 ; 8,3 (d) H_6 ; $J_{5-6} = 5$ Hz.

Bromo-3 chloro-5 deutério-4 pyridine : 8,4 (d) H_2 , H_6 .

Bromo-2 chloro-3 pyridine : 7,7 (q) H_6 ; 7,2 (q) H_5 ; 8,3 (q) H_4 ; $J_{4-5} = 8$ Hz, $J_{5-6} = 5$ Hz ; $J_{4-6} = 2$ Hz.

DIBROMO-3,4 PYRIDINE

Echange métal-halogène : Ether, 1 n-BuLi, -60°.

Pentanone : (I) 5 mn à -60°, (F) 15 mn à -60°, (R) 2,5 g pendant 30 mn à -60°. Bromo-3 (éthyl-1 propanol-1)-4 pyridine (50 %), bromo-4 (éthyl-1 propanol-1)-3 pyridine (50 %).

Homotransmétallation : THF, 1/2 n-BuLi, -60°.

Ethanol ou éthanol deutérié : (I) 5 mn à -60°, (F) 15 mn à -60°, (R) 15 g à -60° pendant 15 mn puis à -40° pendant 15 mn. Bromo-3 pyridine (30 %), bromo-4 pyridine (30 %), deutério-4 dibromo-3,5 pyridine (40 %).

Pentanone : (I) 5 mn à -60°, (F) 15 mn à -60°, (R) 2,5 g pendant 30 mn à -60°. Bromo-3 pyridine (20 %), bromo-4 pyridine (20 %), dibromo-3,5 pyridine (25 %), dibromo-3,4 pyridine (25 %), bromo-3 (éthyl-1 propanol-1)-5 pyridine (5 %).

Caractéristiques des produits.

Bromo-3 pyridine : 8,6 (d) H_2 ; 8,7 (s') H_4 ; 7,1 (q) H_5 ; 8,5 (q) H_6 ; $J_{4-5} = 8$ Hz ; $J_{5-6} = 5$ Hz ; $J_{2-3} = 2,5$ Hz ; $J_{2-5} = 1$ Hz.

Bromo-4 pyridine : 7,5 (d) H_4 , H_5 ; 8,4 (d) H_2 , H_6 ; $J_{2-3} = 5,5$ Hz.

Dibromo-3,4 pyridine : 8,6 (s) H_5 ; 8,6 (d) H_2 ; 8,3 (q) H_4 ; $J_{5-6} = 5$ Hz.

Dibromo-3,5 pyridine : 8,5 (d) H_2 , H_6 ; 7,9 (q) H_5 ; $J_{2-3} = 2$ Hz.

Bromo-3 (éthyl-1 propanol-1)-5 pyridine : 8,5 (s), 8,7 (s) H_2 , H_6 ; 0,7 (t), 2,0 (q) H_{Et} ; $J_{Et} = 7$ Hz.

Bromo-3 (éthyl-1 propanol-1)-4 pyridine : 8,6 (s) H_2 ; 7,7 (d) H_5 ; 8,4 (d) H_6 ; 1,8 (s), 2,5 (s), H_{CH_2} ; 0,8 (t) H_{CH_3} ; 3,3 (m) H_{OH} ; $J_{5-6} = 5$ Hz.

Bromo-4 (éthyl-1 propanol-1)-3 pyridine : 8,9 (s) H_2 ; 7,4 (d) H_5 ; 8,1 (d) H_6 ; 1,8 (s), 2,4 (s) H_{CH_2} ; 0,8 (t) H_{CH_3} ; 3,3 (m) H_{OH} ; $J_{5-6} = 5$ Hz.

Références

- 1 M. Mallet, G. Quéguiner et P. Pastour, C.R. Acad. Sci. Ser. C **274**, 719 (1972).
- 2 M. Mallet, P. Marsais, G. Quéguiner et P. Pastour, C.R. Acad. Sci. Ser. C **275**, 1439 (1972).
- 3 F. Marsais, M. Mallet, G. Quéguiner et P. Pastour, C.R. Acad. Sci. Ser. C **275**, 1535 (1972).
- 4 F. Marsais, E. Bouley et G. Quéguiner, J. Organometal. Chem., **171**, 273 (1979).
- 5 T. Öttinger, F. Marsais et G. Quéguiner, J. Organometal. Chem., **215**, 139 (1981).
- 6 F. Marsais, P. Bréant, A. Gingué et G. Quéguiner, J. Organometal. Chem., **216**, 139 (1981).
- 7 F. Marsais, B. Laperdrix, T. Öttinger, M. Mallet et G. Quéguiner, J. Chem. Res., **10**, 278 (1982).
- 8 F. Marsais, G. Le Nard et G. Quéguiner, Synthesis, **235** (1982).
- 9 T. Öttinger, F. Marsais et G. Quéguiner, Synthesis, **499** (1982).
- 10 P. Ribereau et G. Quéguiner, Can. J. Chem., **61**, 334 (1983).
- 11 M. Mallet et G. Quéguiner, Tetrahedron **35**, 1625 (1979).
- 12 M. Mallet et G. Quéguiner, Tetrahedron **38**, 3035 (1982).
- 13 M. Mallet et G. Quéguiner, Tetrahedron, sous presse.
- 14 H. Gilman, W. Langham et F.W. Moore, J. Am. Chem. Soc., **62**, 2327 (1940).
- 15 H. Gilman, W. Langham et H.B. Willis, J. Am. Chem. Soc., **62**, 346 (1940).
- 16 R.P. Dickinson et B. Iddon, J. Chem. Soc. (C), **2733** (1968).
- 17 R.P. Dickinson et B. Iddon, J. Chem. Soc. (C), **3447** (1971).
- 18 S. Gronowitz et B. Holm, Acta Chem. Scand. **30B**, 505 (1976).
- 19 M.G. Reinecke et H.W. Adickes, J. Am. Chem. Soc. **90**, 511 (1968).
- 20 D.A. De Bie et H.C. Van der Plas, Tetrahedron Letters, **3905** (1968).
- 21 D.A. De Bie et H.C. Van der Plas, Rec. Trav. Chim. **88**, 1246 (1969).
- 22 L. Streckowski, Roczn. Chem. **49**, 1693 (1975).

- 23 M.J.S. Dewar, Y.Yamaguchi, S. Doraiswamy, S.D. Sharma et S.H. Suck, Chem. Phys. 41 , 21 (1979).
- 24 J.E. Del Bene, J. Am. Chem. Soc. 101 , 6184 (1979).
- 25 a) F. Marsais, Thèse d'Etat, Rouen (1984) ; b) F. Marsais et G. Quéguiner, Tetrahedron 39 , 2009 (1983).
- 26 M. Mallet, Thèse d'Etat, Rouen (1981).
- 27 R.A. Abramovitch, G.M. Singer et A.E. Vinutha, Chem. Commun., 55 (1967).
- 28 R.A. Abramovitch, M. Saha, E.M. Smith et R.T. Coutts, J. Am. Chem Soc. 89 , 1537 (1967).