

ETUDE DES *ortho*-METALLATIONS REGIOSELECTIVES DE LA CHLORO-3 PYRIDINE PAR DES ORGANOLITHIENS ET DES AMIDURES DE LITHIUM; EFFET D'ORIENTATION PAR LE SOLVANT, APPLICATIONS A LA SYNTHÈSE

FRANCIS MARSAIS, PATRICE BREANT, ALAIN GINGUENE et GUY QUEGUINER

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

(Reçu le 17 février 1981)

Summary

Lithium dialkylamides metalate 3-chloropyridine with excellent regioselectivity at position 4. This reaction occurs in THF solution at -60°C and it leads to various 3,4-disubstituted pyridines in good yields. This regioselectivity is completely changed in ether solution by using the butyllithium-TMEDA complex. In that case position 2 is metallated and 2,3-disubstituted pyridines are obtained.

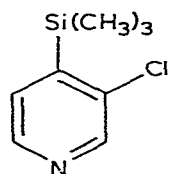
Résumé

La métallation de la chloro-3 pyridine à -60°C dans le tétrahydrofurane par les amidures de lithium conduit à une lithiation régiosélective sur le carbone en 4: cette réaction permet d'obtenir avec de bons rendements des pyridines disubstituées en 3,4. La régiosélectivité observée avec les dialkylamidures de lithium est inversée par l'utilisation du complexe butyllithium-tétraméthyléthylènediamine dans l'éther diéthylique. La lithiation en 2 de la chloro-3 pyridine conduit alors à des dérivés disubstitués en 2,3.

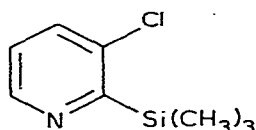
Dans nos laboratoires, nous avons montré [1] qu'il était possible de métaller régiosélectivement les fluoropyridines par le butyllithium, Bouley [2] les fluoroquinoléines et Güngör [3] la fluoro-2 pyridine par le diisopropylamidure de lithium. Récemment, Gribble et Saulnier [4] ont métallé la chloro-3 pyridine par le diisopropylamidure de lithium dans le tétrahydrofurane. Cette publication nous incite à publier nos travaux sur l'étude systématique de la métallation de la chloro-3 pyridine: ils permettent de mettre en évidence les facteurs déterminants de cette réaction tels que la nature de l'agent métallant et du

TABLEAU 1

METALLATION DE LA CHLORO-3 PYRIDINE PAR LES ORGANOLITHIENS (-60°C , 1 h) PUIS ACTION DU CHLOROTRIMETHYLSILANE



(VII)



(VIII)

LiR	Solvent	Complexant	Produits (Rdt. %)	
			VII	VIII
Li-n-Bu	THF	—	10	8
Li-n-Bu	THF	Ether couronne ^a	75	20
Li-n-Bu	Ether diéthylique	TMEDA	9	60
LiCH ₃	THF	—	11	9
LiCH ₃	THF	Ether couronne	0	0 ^b
LiC ₆ H ₅	THF	—	11	10
LiC ₆ H ₅	THF	Ether couronne	30	20

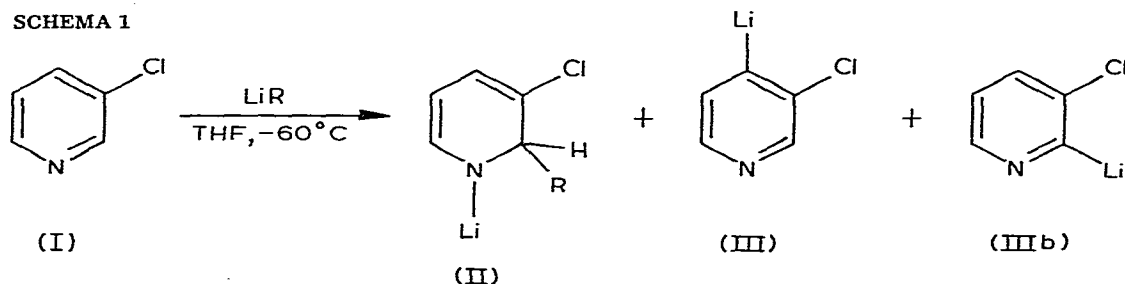
^a Ether couronne = 12-crown-6. ^b Du fait de la complexation du lithium, le méthylène rendu plus basique attaque le complexant [3].

solvant, la température, le temps de réaction et la stœchiométrie employée.

Rappelons que la métallation directe d'halgénopyridines permet l'obtention avantageuse et régiosélective de dérivés disubstitués de la pyridine, intermédiaires de synthèse particulièrement intéressants et d'accès généralement plus délicat et plus long par d'autres voies.

Dans le THF, à -60°C , l'utilisation d'organolithiens comme agents de métallation (Tableau 1) fait apparaître une réaction d'addition prépondérante [1] qui concurrence la lithiation en *ortho* du chlore soit en 2, soit en 4 (Schéma 1) *.

SCHEMA 1



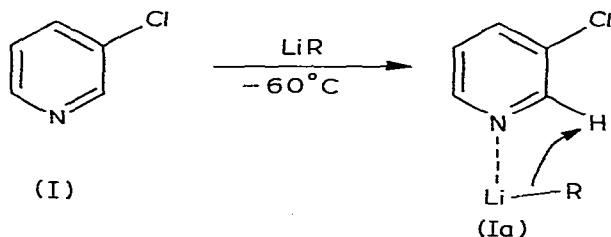
On favorise les réactions de métallation par l'emploi de composés de type éther-couronne ou TMEDA (Tableau 1), complexants spécifiques du lithium.

* Les divers dérivés lithiés sont caractérisés après action du chlorotriméthylsilane.

Dans ce cas, le complexant dissocie les agrégats de l'organolithien [5], diminuant sa nucléophilie au profit de sa basicité [6].

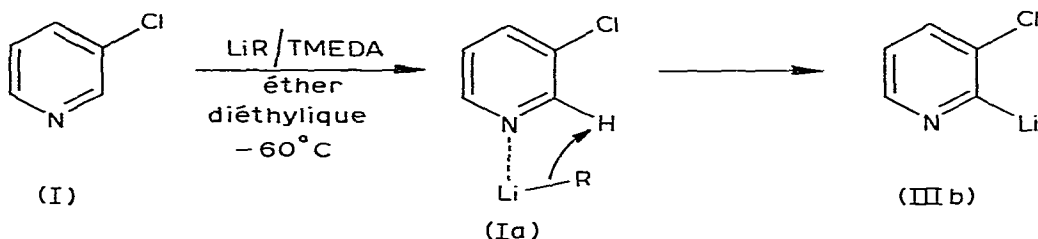
Dans le THF, on obtient de façon préférentielle le dérivé en 4; en effet le pouvoir solvatant du THF défavorise la formation d'un complexe de type Ia (Schéma 2) et conduit de façon majoritaire à une métallation du sommet en 4 (Rdt. 75% en 4 et 20% en 2) par attaque sur l'hydrogène le plus acide [9].

SCHEMA 2



Dans l'éther diéthylique, moins basique, la complexation du lithium par l'azote pyridinique prédomine et l'attaque intramoléculaire sur l'hydrogène en 2 est alors favorisée (Rdt. 60% en 2 et 9% en 4) (Schéma 3).

SCHEMA 3



Nous avons ensuite étudié la métallation par différents amidures de lithium (Tableau 2). Dans le THF, l'emploi de dialkylamidures de lithium peu nucléophiles [8,9] permet d'éviter totalement les réactions d'addition et conduit à

TABLEAU 2

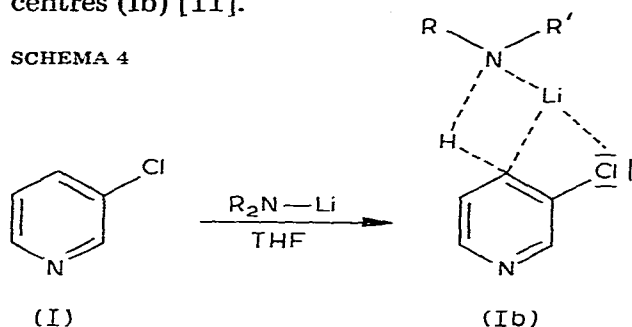
METALLATION DE LA CHLORO-3 PYRIDINE PAR LES DIALKYLAMIDURES DE LITHIUM (-60°C, 1 h DANS LE THF) PUIS ACTION DU CHLOROTRIMETHYLSILANE

R_2NLi	Rendement en VII ^a
Pipéridyllithium	0
Dicyclohexyl- amidure de lithium	18
Cyclohexylisopropyl- amidure de lithium	35
Tétraméthyl-2,2,6,6 pipéridyllithium	60 ^b
Diisopropylamidure de lithium	96 ^b

^a Il ne se forme pas dans ces conditions de dérivé de métallation en 2 (VIII). ^b Ces rendements ont été optimisés par la suite (cf. Tableaux 3 et 4).

une métallation régiosélective en 4 par échange avec l'hydrogène le plus acide [4,6]. L'amidure de lithium est d'autant plus actif que croît sa basicité [10]. Par contre, l'encombrement stérique au niveau de l'azote de l'amidure gêne lors de l'approche et de la formation du complexe intermédiaire à plusieurs centres (Ib) [11].

SCHEMA 4



La température (Tableau 3) est un facteur important de la métallation. En effet au-dessus de -60°C on note une baisse de rendement considérable et la formation de goudrons (il est vraisemblable que la chloro-3 lithio-4 pyridine (III) puisse conduire à de la pyridyne-3,4 responsable de la résinification).

Nous montrons par ailleurs que la métallation de la chloro-3 pyridine (I) par le diisopropylamidure de lithium est très rapide (98% de VII après 0.5 heure à -60°C) (Tableau 4). La décomposition du dérivé lithié III lente devient néanmoins importante au-delà d'une heure.

Un léger excès d'agent métallant favorise la formation du dérivé lithié III mais un large excès (2 mol) induit l'apparition d'un dérivé dilithié VI (Tableau 5).

TABLEAU 3

METALLATION DE LA CHLORO-3 PYRIDINE (1 h dans le THF) PAR LE TETRAMETHYL-2,2,6,6 PIPERIDYLLITHIUM A DIVERSES TEMPERATURES PUIS ACTION DU CHLOROTRIMETHYLSILANE

	Température			
	-80°C	-60°C	-40°C	-20°C
Rendement en VII	72	60	40	11

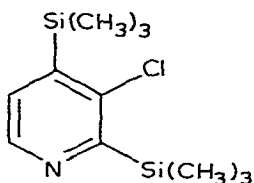
TABLEAU 4

METALLATION DE LA CHLORO-3 PYRIDINE (-60°C dans le THF) PAR LE DIISOPROPYL-AMIDURE DE LITHIUM PENDANT UN TEMPS VARIABLE PUIS ACTION DU CHLOROTRIMETHYLSILANE

	Temps			
	0.5 h	1 h	1.5 h	2 h
Rendement en VII	98	96	65	60

TABLEAU 5

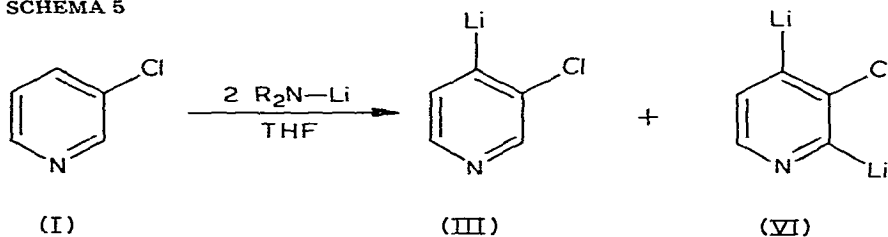
METALLATION DE LA CHLORO-3 PYRIDINE (-60°C , 1 h dans le THF) PAR LE DIISOPROPYL-AMIDURE DE LITHIUM DANS UN RAPPORT STOECHIOMETRIQUE VARIABLE VIS-A-VIS DE LA CHLORO-3 PYRIDINE (I)



(IX)

	Rapport stœchiométrique			
	1	1.1	1.5	2
Rendement en VII	96	97	95	35
Rendement en IX	0	0	5	65

SCHEMA 5



L'hydrogène en 2 est assez mobile [7] pour permettre l'attaque de l'excès d'amidure en dépit de la répulsion électronique * engendrée par l'approche du réactif. Cette étude nous permet de définir les conditions optimales d'obtention d'une réaction de métallation totale et régiosélective soit en 4 soit en 2.

Ainsi à -60°C dans le THF après métallation de la chloro-3 pyridine (I) pendant une heure par le diisopropylamidure de lithium nous avons fait réagir avec succès de nombreux électrophiles sur le dérivé lithié intermédiaire (III) et nous avons ainsi synthétisé de nouveaux dérivés disubstitués en 3,4 de la pyridine. Les résultats obtenus sont donnés dans le Tableau 6. Ils nous amènent à faire quelques remarques:

1. L'action de l'iodure de méthyle ainsi que celle du bromure d'allyle conduisent à des dérivés alkylés en 4 dont les hydrogènes du carbone lié au cycle pyridinique sont mobiles. L'excès d'agent métallant, ou de chloro-3 lithio-4 pyridine (III), elle-même, provoque une nouvelle métallation exocyclique partielle donnant Xa, ou totale donnant XI.

* La métallation en 2 est défavorisée par la répulsion électronique entre le doublet de l'azote pyridinique et celui de la base, lors de la formation d'un intermédiaire à plusieurs centres [9].

TABLEAU 6

APPLICATION DE LA METALLATION DE LA CHLORO-3 PYRIDINE A LA SYNTHESE DE NOUVEAUX DERIVES DISUBSTITUES EN -3,4 DE LA PYRIDINE

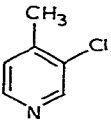
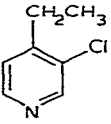
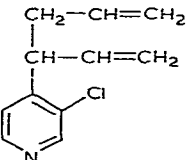
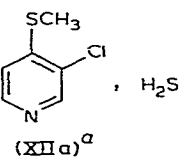
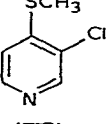
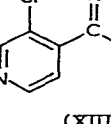
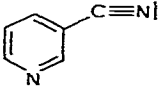
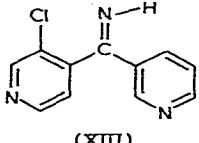
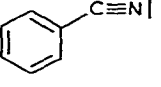
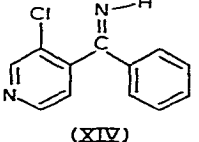
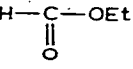
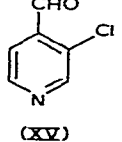
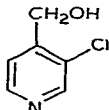
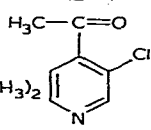
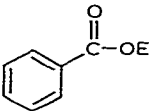
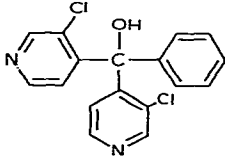
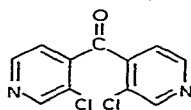
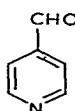
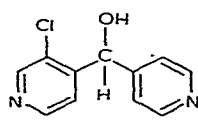
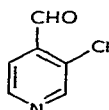
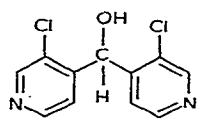
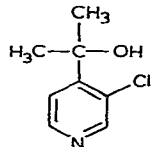
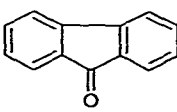
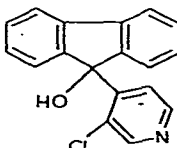
Réactif	Produit(s) obtenu(s)	Eb. (°C/ mmHg) ou F (°C)	Rdt. (%)	RMN ¹ H dans CDCl ₃ (δ, ppm; TMS int.)
CH ₃ I	 (X)		40	2.40(s), H ₃ CH ₃ ; 7.15(d), H(5); 8.10(d), H(6); 8.50(d), H(2); J(H(5)—H(6)) 5 Hz
	 (Xa)		60	
CH ₂ =CHCH ₂ Br	 (XI)	102/4	24	1.25(t), H ₃ CH ₂ ; 2.75(q), H ₂ CH ₂ ; 7.15(d), H(5); 8.40(d), H(6); 8.50(s), H(2); J(H(5)—H(6)) 5 Hz; J(H ₂ CH ₂ —H ₃ CH ₃) 7 Hz
	 (XIIa) ^a		71	
CH ₃ S—S—CH ₃	 (XII)	198	24	2.5(sext.), H ₂ CH ₂ ; 3.9(0), H ₂ CH; 5.5(m), 6 H vinyliques; 7.1(d), H(5); 8.4(d), H(6); 8.5(s), H(2); J(H(5)—H(6)) 5 Hz
	 (XIIa) ^a		47	2.6(s), H ₃ CH ₃ ; 7.6(d), H(5); 8.5(d), H(6); 8.7(s), H(2); 9.25(s), H ₂ S; J(H(5)—H(6)) 5 Hz
	 (XIII)	162/3	32	2.45(s) H ₃ CH ₃ ; 7.0(d), H(5); 8.3(d), H(6); 8.35(s), H(2); J(H(5)—H(6)) 5 Hz
	 (XIV)	150/5	60	3.5(s), 1 H(+ D ₂ O) NH; 7.4(m), 2 H; 8.7(m), 5 H
	 (XV)	93	71	5.9(d), H(5); 6.1(m), 5 H; 7.2(d), H(6); 7.3(s), H(2); J(H(5)—H(6)) 5 Hz
				7.65(q), H(5); 8.70(d), H(6); 8.75(s), H(2); 10.45(d), H ₂ CHO; J(H(5)—H(6)) 5 Hz; J(H(5)—H ₂ CHO) 0.5 Hz

TABLEAU 6

$\begin{array}{c} \text{H}-\text{C}-\text{OEt} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	 (XVa)	93	48	2.85(m), H_{OH} ; 4.75(s), H_{CH_2} ; 7.40(s), $\text{H}(2)$; 7.40(d), $\text{H}(5)$; 7.50(d), $\text{H}(6)$; $J(\text{H}(5)-\text{H}(6))$ 5 Hz
$\left. \begin{array}{l} 2 \text{ DIPAL} \\ 2 \text{ HCOOEt} \end{array} \right\}^b$	 (XVI)	81/2	11	2.6(s), H_{CH_3} ; 7.35(d), $\text{H}(5)$; 8.50(d), $\text{H}(6)$; 8.55(s), $\text{H}(2)$; $J(\text{H}(5)-\text{H}(6))$ 5 Hz
	 (XVII) ^c	128	10	7.10(d), 2 $\text{H}(5)$; 7.3(s), 6 H ; 8.4(d), 2 $\text{H}(6)$; 8.55(s), 2 $\text{H}(2)$; $J(\text{H}(5)-\text{H}(6))$ 5 Hz
$\text{EtO}-\text{C}-\text{OEt}$ $\parallel$ O	 (XVIII)	72	70	7.40(d); $\text{H}(5)$; 8.75(d), $\text{H}(6)$; 8.70(s), $\text{H}(2)$; $J(\text{H}(5)-\text{H}(6))$ 6 Hz
	 (XIX)	185	50	5.9(d), H_{CHOH} ; 6.45(d), H_{OH} ; 7.25(m), 2 H ; 7.60(m), 1 H ; 8.5(m), 4 H ; (DMSO)
	 (XX)	165	24	6.1(d), H_{CHOH} ; 6.6(d), H_{OH} ; 7.3(d), 2 $\text{H}(5)$; 8.45(d), 2 $\text{H}(6)$; 8.45(d), 2 $\text{H}(6)$; 8.5(s), 2 $\text{H}(2)$, (DMSO); $J(\text{H}(5)-\text{H}(6))$ 5 Hz; $J(\text{H}_{\text{OH}}-\text{C}_{\text{OH}})$ 5 Hz
$\text{CH}_3-\text{C}-\text{CH}_3$ $\parallel$ O	 (XI) [7]			1.7(s), 6 H_{CH_3} ; 4.1(s), H_{OH} ; 7.75(d), $\text{H}(5)$; 8.4(d), $\text{H}(6)$; 8.45(s), $\text{H}(2)$; $J(\text{H}(5)-\text{H}(6))$ 5 Hz
	 (XII)	255	20	6.55(s), H_{OH} ; 7.25(m), 6 H ; 7.8(q); 2 H ; 8.2(s), $\text{H}(2)$; 8.3(d), $\text{H}(6)$ (DMSO); $J(\text{H}(5)-\text{H}(6))$ 5 Hz

^a Le sel XIIa, après action de la soude, nous donne le dérivé *S*-méthylé quantitativement. ^b Le benzo de méthyle conduit à l'alcool XVII dérivant de l'attaque du lithien sur la cétone attendue. ^c La métallation en 2 est défavorisée par la répulsion électronique entre le doublet de l'azote pyridinique et celui de la base, lors de la formation d'un intermédiaire à plusieurs centres [9].

2. Le diméthylsulfure conduit à la chloro-3 méthylthio-4 pyridine (XII) avec un bon rendement.
3. Les nitriles conduisent aux imines XIII et XIV sans double addition.
4. Le formiate d'éthyle permet la formylation en 4 avec un excellent rendement *.
5. Le carbonate de diéthyle conduit à la bis(chloro-3 pyridyl-4) cétone (XVIII) avec un bon rendement.
6. Par réaction avec différents réactifs carbonylés nous avons préparés les alcools correspondants XVII, XIX, XX, XXI et XXII **.

Conditions opératoires

Après refroidissement, sur un bain d'alcool-carboglace, de 200 cm³ de solvant anhydre sous atmosphère d'azote sec, 0.055 mol d'organolithien est introduite à l'aide d'une seringue. On ajoute ensuite à la température désirée, 0.050 mol de chloro-3 pyridine (5.7 g) dans 20 cm³ de THF anhydre. La température est maintenue pendant le temps nécessaire, puis on ajoute 0.055 mol de chloro-triméthylsilane dans 20 cm³ de THF anhydre. Après réaction à basse température pendant une heure, on hydrolyse par 1 cm³ d'eau et on laisse la température s'élever jusqu'à la température ambiante. Le mélange est alors totalement hydrolysé par 50 cm³ d'eau.

Après décantation, extraction à l'éther diéthylique, séchage sur MgSO₄ et évaporation des solvants, le produit brut est analysé par chromatographie en phase gazeuse avec le phénylacétate de méthyle comme étalon interne. La chromatographie en phase gazeuse est effectuée sur un chromatographe CPG Girdel série 300, avec une colonne SE 30 à 10% sur Chromosorb W dans les conditions suivantes: (0.1 µl injecté, détecteur 250°C, injecteur 250°C, four 100°C, gaz vecteur: hydrogène à 2 bars, détecteur à ionisation de flamme).

La métallation par un amidure de lithium se conduit de la même façon, mais après introduction de 0.055 mol de butyllithium, on coule une solution de 0.055 mol d'amine dans 20 cm³ de THF anhydre. Le mélange est maintenu une heure à 0°C. La suite de la manipulation est alors identique à la précédente.

Les différents électrophiles sont manipulés de la même façon que le chloro-triméthylsilane.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire sont tracés sur un spectrographe Varian A60. Les produits sont mis en solution soit dans le deutériochloroforme, soit dans l'hexadeutériodiméthylsulfoxyde. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au tétraméthylsilane. Les abréviations suivantes sont utilisées: s: singulet; d: doublet; t: triplet; q: quadruplet; o: octuplet; m: massif).

Chloro-3 triméthylsilyl-4 pyridine (VII) [7]. RMN (CDCl₃): 0.4(s), 9 H_{CH₃}; 7.3(d), H(5); 8.4(d), H(6); 9.35(s), H(2); J(H(5)–H(6)) 5 Hz.

* Nous comptons mettre à profit la dilithiation possible de la chloro-3 pyridine pour obtenir un dialdéhyde-2,4 après action du formiate d'éthyle. Nous obtenons le (chloro-3 pyridyl-4)méthanol (XVa) du fait d'une réaction de type Cannizzaro due à l'excès d'amidure de lithium.

** Le benzoate de méthyle conduit à l'alcool XVII dérivant de l'attaque du lithien sur la cétone attendue.

Chloro-3 triméthylsilyl-2 pyridine (VIII). RMN (CDCl_3): 0.35(s), 9 H_{CH_3} ; 7.2(q), H(5); 8.35(q), H(4); 8.7(q), H(6); $J(\text{H}(5)-\text{H}(6))$ 4.5 Hz; $J(\text{H}(5)-\text{H}(4))$ 8 Hz; $J(\text{H}(4)-\text{H}(6))$ 0.6 Hz.

Chloro-3 di(triméthylsilyl)-2,4 pyridine (IX). RMN (CDCl_3): 0.39(s), 9 H_{CH_3} ; 0.41(s), 9 H_{CH_3} ; 7.2(d), H(5); 8.55(d), H(6); $J(\text{H}(5)-\text{H}(6))$ 4.5 Hz.

Bibliographie

- 1 F. Marsais, M. Mallet, G. Queguiner et P. Pastour, C.R. Acad. Sci. Ser. C, 275 (1972) 1535.
- 2 E. Bouley, thèse de docteur-ingénieur, No. AU 12766, 1976.
- 3 T. Güngör, F. Marsais et G. Queguiner, J. Organometal. Chem., 215 (1981) 139.
- 4 G.W. Gribble et M.C. Saulnier, Tetrahedron Letters, 21 (1980) 4137.
- 5 A.W. Langer, Trans. N.Y. Acad. Sci., 27 (1965) 741.
- 6 R. Perraud, H. Handel et J.L. Pierre, Bull. Soc. Chim., (1980) 283.
- 7 J.A. Zoltewicz et C.L. Smith, Tetrahedron, 25 (1969) 4331.
- 8 K. Ziegler et H. Zeiser, Annalen, 485 (1974) 1931.
- 9 E.M. Kaiser et J.O. Petty, J. Org. Chem., 40 (1975) 1095.
- 10 H.W. Gschwend et H.R. Rodriguez, Organic Reactions, John Wiley and Sons, Inc., New-York, 1979, Vol. 26, P. 8 et 9.
- 11 B.J. Wakefield, The Chemistry of Organolithium Compounds, Oxford, Pergamon Press (1974).