

REACTION DE LA BROMO-3 PYRIDINE AVEC LE DIISOPROPYLAMIDURE DE LITHIUM. MECANISMES DE METALLATION ET DE MIGRATION D'HALOGENE. REGIOSELECTIVITE DE L'ADDITION POLAIRE SUR LA PYRIDYNE-3,4

M. MALLET et G. QUÉGUINER

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

(Received in France 13th October 1981)

Résumé—Nous étudions le comportement, dans le THF, de la bromo-3 pyridine sous l'action du diisopropylamidure de lithium (DIPAL). Une étude détaillée des paramètres opératoires permet de mettre en évidence une métallation du sommet 4 et une isomérisation selon un mécanisme de "transfert d'halogène" du lithien obtenu donnant naissance à une bromo-4 pyridine. Ces réactions sont en compétition avec la formation de dérivés diisopropylaminés selon un mécanisme d'élimination-addition (EA) régiosélectif en -3 à partir des lithiens isomères intermédiaires et un mécanisme concurrent d'addition-élimination (AE) à partir de la bromo-4 pyridine formée *in situ*.

Abstract—3-bromo pyridine behaviour towards lithium diisopropyl amide (LDA) in THF is studied. A careful study of the experimental conditions point to a metallation reaction in position 4 and a "halogen dance" mechanism with isomerisation into a 4-bromo pyridine. Conversion into diisopropylamino compounds occurs simultaneously with a 3 oriented elimination-addition (EA) reaction from transient isomeric lithio-derivatives and a competing addition-elimination (AE) mechanism from the *in situ* formed 4-bromo pyridine.

Nous avons précédemment montré qu'un mécanisme par métallation puis transfert de brome analogue à l'"halogen dance" décrit par Bunnett¹ en série benzénique peut expliquer les résultats de l'action du *n*-butyllithium sur les bromo-3 chloro-2 et bromo-3 fluoro-2 pyridines.²

Nous mettons en évidence ici que les mêmes mécanismes se produisent lors de l'action du diisopropylamidure de lithium (DIPAL) sur la bromo-3 pyridine 1 dans le tétrahydrofurane (THF). Dans ce cas toutefois, l'interprétation des résultats expérimentaux est compliquée par la coexistence possible de deux réactions concurrentes conduisant à des amines: l'addition-élimination (AE ou S_NAr_2) et l'élimination-addition (EA). De façon surprenante, l'orientation préférentielle en 3 dans la réaction d'élimination-addition est l'inverse de celle qui est généralement observée.^{3,4}

Dans la littérature il est connu que la bromo-3 pyridine 1 conduit, sous l'action du butyllithium dans l'éther en-dessous de -30° , à un échange métal-halogène abondamment décrit.⁵⁻⁹ Dans le cas où l'agent métallant ne peut conduire à cet échange (amidure de potassium, pipéridyllithium) différents auteurs décrivent la formation d'un mélange de dérivés substitués en 3 et 4 et postulent l'existence d'une pyridyne-3,4 de réactivité électrophile préférentielle en 4.^{10,11}

L'ensemble de ces derniers travaux et ceux effectués avec d'autres halogénoypyridines ont été analysés par Kauffman en 1965⁴ et 1971.¹² Cependant, la découverte

par Bunnett d'un mécanisme de migration d'halogène en milieu basique¹ ainsi que d'un nouveau type radicalaire de substitution nucléophile ($S_{RN}1$)^{13,14} ouvre de nouvelles possibilités d'explication.

Nous étudions ci-après les conditions précises de métallation de la bromo-3 pyridine 1 puis les problèmes posés par l'isomérisation du carbanion, l'apparition de "ciné substitutions en 4" et la réactivité électrophile inattendue en 3 de la pyridyne-3,4.

1. Conditions et mécanisme de métallation de la bromo-3 pyridine par le DIPAL

Nous avons tenté de préciser les conditions et le mécanisme de métallation de la bromo-3 pyridine 1 en piègeant les lithiens formés par la pentanone-3.[†] La réaction à basse température dans le THF d'un équivalent de diisopropylamidure de lithium avec la bromo-3 pyridine 1 est très complexe. Elle conduit, après introduction du réactif électrophile à un mélange contenant en proportions variables la bromo-3 pyridine 1, la bromo-4 pyridine 2, la diisopropylamino-3 pyridine 3, la diisopropylamino-4 pyridine 4, la bromo-3 (éthyl-1 hydroxy-1 propyl)-4 pyridine 5 et la bromo-4 (éthyl-1 hydroxy-1 propyl)-3 pyridine 6.

Le rendement global et les proportions, voire l'existence des différents produits, dépend de très nombreux facteurs expérimentaux dont la température et sa variation au cours de la réaction, le temps de "formation du lithien", l'ordre et la vitesse d'introduction des réactifs, le temps d'action de la pentanone-3, la qualité du THF employé,...

La formation des alcools bromés 5 et 6 permet de caractériser les dérivés lithiés de la bromopyridine. Les chronogrammes des expériences effectuées, ainsi que les

[†]Remarque: l'utilisation de la pentanone-3 permet d'éviter ou de limiter un certain nombre de réactions secondaires, en particulier la crotonisation.

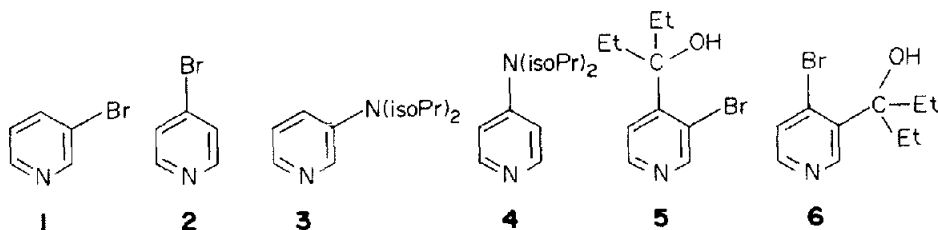


Tableau 1.

↓ Introduction du réactif initial	Pourcentage respectif des produits obtenus évalué sur le chromatogramme.					N°
↓ Introduction de la pentanone-3						de l'expérience
0 15 mn 30 mn 45 mn 1 h	1	2	5	6	3 + 4*	
-60°	10 %		90 %		traces	I
-60°	10 %		70 %		20 %	II
-40°	30 %	traces	25 %	5 %	40 %	III
-60°	50 %				50 %	IV
-40°	100 %					V

*Remarque: les proportions des dérivés diisopropylaminés sont étudiées plus loin.

**Remarque: ce retour de la température à -60° a été réalisé pour tenter de former l'alcool 6 à partir du lithien isomérisé 8.

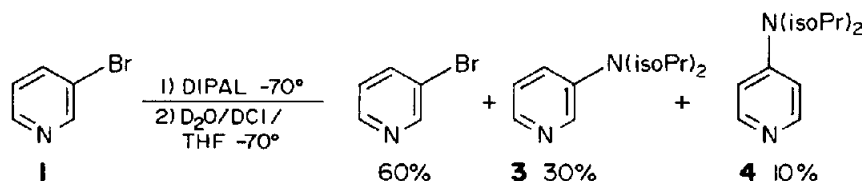
pourcentages respectifs des produits observés par action de la pentanone-3 sont rassemblés dans le Tableau 1.

Les expériences I et II faites à -60° pour tenter de former la bromo-3 lithio-4 pyridine 7 puis la capter par la pentanone conduisent bien à l'alcool bromé 5 espéré. Le rendement de l'expérience II est moins bon car des dérivés diisopropylaminés 3 et 4 se forment avant que la pentanone ne soit introduite. Dans l'essai III, une élévation de température réalisée après l'introduction de pentanone dans le but d'accélérer la métallation et l'isomérisation du lithien 7 en 8 favorise également la formation de dérivés diisopropylaminés au détriment des alcools 5 et 6. On observe toutefois une petite quantité d'alcool isomérisé 6.

L'absence d'alcool lors de l'introduction de la pentanone à -40° au cours de l'expérience IV est vraisemblablement due à la réaction concurrente de métallation de la pentanone en α du carbonyle [pKa = 25¹⁵]. Ceci est confirmé dans l'expérience V où l'intro-

duction simultanée de DIPAL et de pentanone-3 à -40° empêche toute formation d'alcools et de dérivés diisopropylaminés. Notons que la métallation de la pentanone peut se faire directement à partir du DIPAL ou par l'intermédiaire des lithiens pyridiniques 7 et 8 préalablement formés. A -60°, la vitesse d'énolisation de la pentanone est considérablement ralentie et celle-ci réagit par son carbonyle avec les lithiens pyridiniques. Les dérivés diisopropylaminés 3 et 4 sont issus des lithiens 7 et 8 formés avant l'introduction de la pentanone.

Afin de déterminer les quantités de lithien présent dans le milieu réactionnel, nous avons procédé à une hydrolyse à basse température du mélange issu de la métallation de la bromo-3 pyridine 1 par un mélange DCI/D₂O/THF. Nous avons déjà vérifié l'efficacité de ce mélange² pour écarter la possibilité d'une deutériation incomplète.¹⁷ Après 1 h à -70°, un mélange équimolaire de bromo-3 pyridine 1 et de DIPAL fournit par hydrolyse les produits suivants:



Ce résultat montre que la concentration instantanée des lithiens 7 et 8 est très faible. Leur vitesse de formation est donc inférieure à leur vitesse de transformation en dérivés diisopropylaminés et en bromo-3 pyridine 1 par capture d'une proton (démétallation). Ainsi, pour capter le ou les lithiens au fur et à mesure de leur formation, nous avons introduit successivement la pentanone, puis le DIPAL à -60° . Nous obtenons ainsi l'alcool 5 seul avec un excellent rendement ($R = 90\%$). Cette réaction s'explique par un déplacement sous l'action du réactif de "l'équilibre de métallation".

La vitesse apparente de métallation est accélérée sous l'action du réactif électrophile assez puissant pour concurrencer ou supplanter la réaction de démétallation. La transformation plus lente en amine n'apparaît plus. La benzophénone conduit à un mélange d'alcool (50%) et d'amines (50%) en 2 h à -60° . Ce résultat confirme l'interprétation précédente: la benzophénone réactif électrophile plus faible que la pentanone, réagit plus lentement avec les lithiens et les amines peuvent se former concurremment.

Ainsi, si on veut faire réagir des lithiens peu stables et/ou formés dans une réaction de métallation limitée avec un réactif électrophile, il est nécessaire que ce réactif soit assez puissant pour faire évoluer la réaction de métallation et concurrencer la réaction d'élimination, sans toutefois neutraliser l'agent métallant (Schéma 1).

De telles conditions sont ainsi utilisées par Kress dans la métallation du cycle pyrimidinique.¹⁶ Ces con-

2. Les réactions d'isomérisation

Nous observons que les bromo-lithiens 7 et 8 sont parfois obtenus en mélange (III, VII, X—Tableaux 1 et 2). Ainsi après réaction avec l'iodure de méthyle, le produit d'isomérisation est prépondérant (X). Dans certaines réactions du DIPAL avec la bromo-3 pyridine 1, nous pouvons également mettre en évidence une migration du brome en isolant de la bromo-4 pyridine 2 (VIII).

(a) *Mécanisme d'isomérisation des bromo-lithiopyridines 7 et 8.* Nous pensons que cette isomérisation des dérivés bromolithiés 7 et 8 entre-eux se produit par l'intermédiaire de la dibromo-3,4 pyridine 10 selon un mécanisme voisin de l'"halogen dance" décrit par Bunnett en série benzénique pour l'isomérisation de poly-halogénobenzènes dans des conditions expérimentales plus sévères.¹ Rappelons que le même mécanisme nous a permis d'expliquer l'isomérisation de la bromo-3 chloro-2 pyridine et de la bromo-3 fluoro-2 pyridine en dérivés bromés en 4² et qu'il est utilisé par Den Hertog dans l'isomérisation des dibromoquinoléines.¹⁹ Toutefois, l'hypothèse d'une isomérisation par l'intermédiaire d'une pyridyne-3,4 13 ne peut être écartée ici en raison de la formation des produits diisopropylaminés. Les essais d'addition concurrentes d'iodure de lithium, pour tenter de caractériser une addition d'halogénure de lithium sur la pyridyne-3,4 13 se sont révélés impossibles à réaliser en raison des interactions entre le DIPAL et l'iodure de lithium.³⁴

Nous avons vérifié que la dibromo-3,4 pyridine 10 ainsi

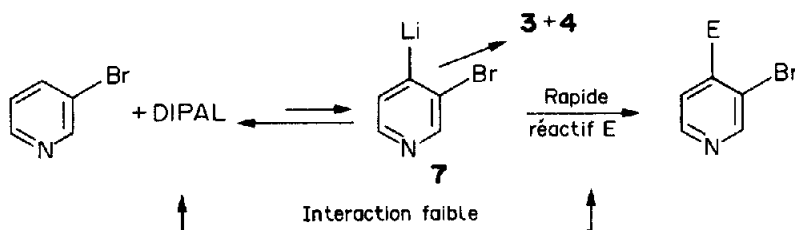


Schéma 1.

sidérations sur les possibilités de métallation par déplacement dans l'équilibre de métallation peuvent par ailleurs justifier des différences constatées entre les métallations utilisant le butyllithium ou le DIPAL.^{17,18}

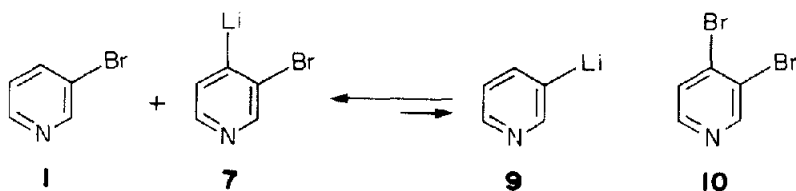
Nous étudions maintenant les réactions concurrentes d'isomérisation et de formation des amines.

postulée comme intermédiaire d'isomérisation entre les lithiens 7 et 8 donne bien des échanges brome-lithium sur les sommets 3 et 4 par réaction de celle-ci avec un équivalent de butyllithium dans l'éther à -60° . Il y a formation, avec la pentanone-3, des deux alcools isomères dans le rapport 1/1.[†]

Il est à noter que l'augmentation de la concentration de dibromo-3,4 pyridine 10 par introduction de brome (réaction sur 7 et/ou 8) accélère l'isomérisation (expérience VIII).

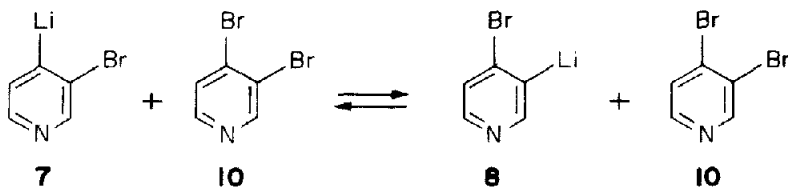
Pour expliquer la formation de la dibromo-3,4 pyridine 10 nous proposons comme première étape un échange brome-lithium entre le réactif initial 1 fortement majoritaire et la petite quantité de lithien 7 correspondant selon la réaction A:

[†]Remarque: cet échange halogène-métal entre le butyllithium et la dibromo-3,4 pyridine 10 ne peut être conduit dans le THF car les lithiens formés dans ces conditions métallent le réactif initial et conduisent à une isomérisation en dibromo-3,5 lithio-4 pyridine qui masque le résultat de l'échange Li-Br initial.



Réaction A

Cette réaction qui conduit à un lithien moins stable est défavorisée, mais ici, la forte disproportion entre les concentrations des réactifs la rend possible. La disparition de 9 par capture d'un proton à la diisopropylamine la rend irréversible. La dibromo-3,4 pyridine 10 qui apparaît en faible concentration par la réaction A (cette faible concentration explique que nous n'ayons pu mettre en évidence ni la pyridine dérivée de 9 ni la dibromo-3,4 pyridine 10) subit facilement des échanges Li-Br à basse température et provoque alors une isomérisation rapide selon la réaction B entre les lithiens 7 et 8:



Réaction B

(b) *Mécanisme d'isomérisation de la bromo-3 pyridine en bromo-4 pyridine.* Les bromolithiens 7 et 8 dont l'équilibre dépend des conditions de réactions peuvent aussi être en équilibre avec les bromo-3 et bromo-4 pyridines par la réaction de démétallation (Schéma 2). S'il n'y avait pas les réactions concurrentes de formation des amines, il devrait donc y avoir après un temps suffisant, un équilibre d'isomérisation entre les bromo-3 et bromo-4 pyridines. Cet équilibre devrait favoriser la bromo-4 pyridine 2 en raison de la stabilisation par mésomérie de la liaison carbone-brome.

L'introduction de brome (Expérience VIII) qui augmente la quantité de dibromo-3,4 pyridine par réaction avec les lithiens 7 et 8 accélère par contre leur vitesse d'isomérisation et rend possible la mise en évidence de la bromo-4 pyridine 2. L'introduction d'une cétone énolisable, la pentanone, accélère la protonation du lithien 8 et permet d'isoler la bromo-4 pyridine 2.

(c) *Influence de la température et des réactifs électrophiles sur les proportions des lithiens 7 et 8.* Les résultats obtenus par action dans différentes conditions expérimentales de la pentanone-3, de l'iodure de méthyle

et du bromure de butyle sont rassemblés dans le Tableau 2. Ils permettent une comparaison des vitesses des différentes réactions faisant intervenir les lithiens 7 et 8 (voir Schéma 2).

Un seul dérivé de lithien se forme dans les expériences I, VI et IX, ce qui montre qu'à -60° la vitesse v2 d'isomérisation est faible devant la vitesse v4 d'action de la pentanone-3 ou devant la vitesse v5 d'action de l'iodure de méthyle. La vitesse de la réaction conduisant aux dérivés diisopropylamines est également négligeable à cette température (Expérience I) devant v4.[†]

Par contre, quand on élève la température de -60° à

-40° il se forme de la bromo-4 pyridine 2 (VI, VIII) et le lithien isomère 8 (VII, X). Ceci montre que la vitesse v2 d'isomérisation augmente plus vite avec la température que les vitesses des réactions concurrentes v4, v5 avec la pentanone ou l'iodure de méthyle. Par suite, les réactions de formation de bromo-4 pyridine 2 ($-v3$) et les réactions de capture du lithien 8 ($v'4$, $v'5$) peuvent se produire.[‡] Lors de la réaction avec l'iodure de méthyle (X) vers -50° les deux isomères se forment et le dérivé de l'isomère 8 est prépondérant. Avec la pentanone-3 par contre, le dérivé de l'isomère 7 est toujours prépondérant (VII). Les vitesses v2, v5 et v'5 doivent donc être du même ordre de grandeur et la grande proportion du dérivé de 8 peut être due à la plus grande réactivité du lithium en position 3 sur le cycle pyridinique. Par contre, avec la pentanone à -50° (VII) une vitesse de réaction v4 supérieure à v2 rend majoritaire le dérivé du lithien 7.

Le bromure de butyle (XI, XII) réagit très lentement, les réactions de formation des amines sont prépondérantes. On décèle seulement (XI) une faible réaction du lithien 7 avec le bromure de butyle.

3. La formation des dérivés diisopropylaminés

Pour préciser les proportions des dérivés diisopropylaminés 3 et 4 et éclaircir le ou les mécanismes de leur formation, nous avons effectué des hydrolyses par un mélange $H_2O/HCl/THF$ dans différentes conditions à basse température. Les pourcentages respectifs des produits obtenus sont évalués sur le mélange brut de réaction après évaporation des solvants, par intégration en RMN (Tableau 3).

[†]Il est à noter qu'on n'isole pas de dérivés diisopropylaminés lors de l'action de l'iodure de méthyle (IX, X).

[‡]Il est à noter aussi que les proportions en dérivés diisopropylaminés augmentent quand on élève la température (VI, VII, VIII) en raison d'une accélération relative des réactions de formation de pyridine-3,4 (v6 et v'6).

Tableau 2.

Réactif :	Introduction du réactif ↓	Pourcentage respectif des produits obtenus évalué sur le chromatogramme						N° de l'ex périenc
	0 15 mn 30 mn 45 mn 1h	1	2	dérivé de 7	dérivé de 8	3	4	
Pentanone-3	↓ -60°	10 %		90 %		trace		I
	↓ -40° -60°	(3) [*] 40 % (1)		20 %		(2) 40 % (1)		VI
	↓ -50° -60°	30 %	trace	(5) 40 % (1)		(1) 30 % (1)		VII
	↓ -50° -60°							
	+ eBr ₂ 5 min -50° -60°	(2) 40 % (1)				(1) 60 % (1)		VIII
ICH ₃	↓ -60°	50 %	trace	50 %				IX
	↓ -50° -60°	30 %	trace	(1) 70 % (3)				X
BuBr	↓ -60°			10 %		(1) 90 % (1)		XI
	↓ -50° -60°	10 %				(2) 90 % (1)		XII

*Ces chiffres indiquent la proportion relative des isomères.

Tableau 3.

N° réaction	XIII	XIV	XV	XVI
Température	-85°	-80°	-70°	-70°
Quantité DIPAL/diisopropylamine	1/1	1/1	1/1	2/2
Durée	2h	2h	1h	1h
1	95 %	60 %	60 %	40 %
3	5 %	30 %	30 %	45 %
4	e	10 %	10 %	15 %
3/4	X	3/1	3/1	3/1

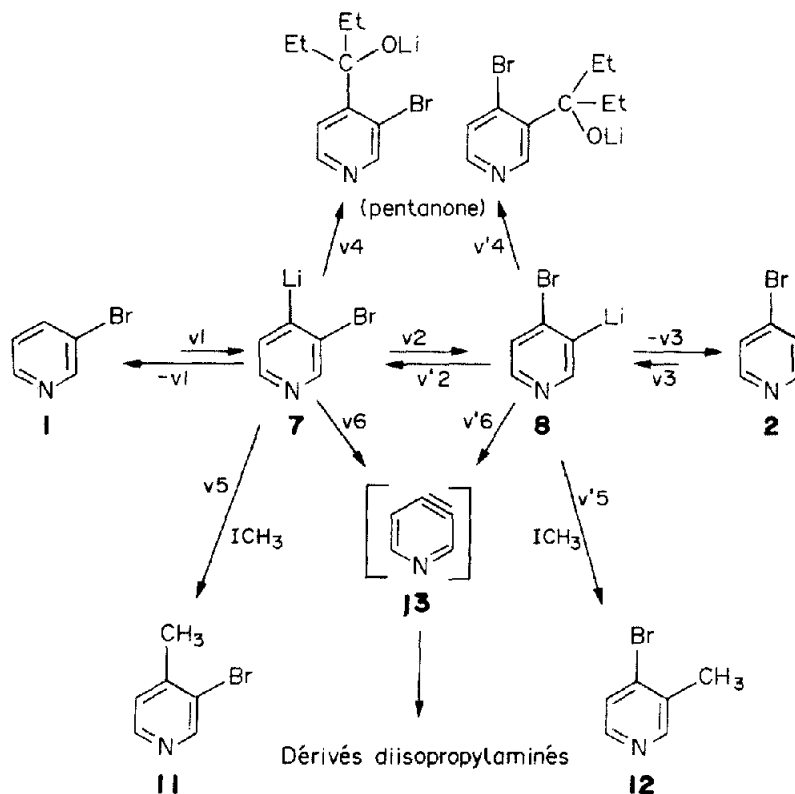


Schéma 2.

Le diisopropylamide de lithium (DIPAL) contient un équivalent de diisopropylamine libre. Les réactions sont toujours incomplètes même dans XVI où deux équivalents d'agent métallant sont employés.[†]

Dans ces expériences, le rapport R entre la diisopropylamino-3 pyridine 3 et la diisopropylamino-4 pyridine 4 ne semble pas varier avec la quantité de DIPAL utilisée, ni avec le temps de réaction. Nous constatons que la diisopropylamino-3 pyridine est toujours largement majoritaire (R = 3/1).

Nous proposons pour rendre compte de nos observations, le schéma réactionnel 3 suivant:

Les bromo-3 et bromo-4 pyridines sont en équilibre via les lithiens 7 et 8 selon le mécanisme d'isomérisation déjà vu. Ces lithiens 7 et 8 sont instables dès -60°: les dérivés diisopropylaminés se forment soit à partir de ceux-ci selon un mécanisme d'élimination-addition³ soit pour l'isomère en 4 4 par substitution nucléophile (AE) à partir de la bromo-4 pyridine 2.

Le rapport des dérivés diisopropylaminés R = 3/1 que nous observons montre que l'addition sur la pyridyne-3,4 est fortement régiosélective. Cette sélectivité est peut-être plus forte encore car un mécanisme d'addition-élimination (AE) sur la bromo-4 pyridine 2 peut concu-

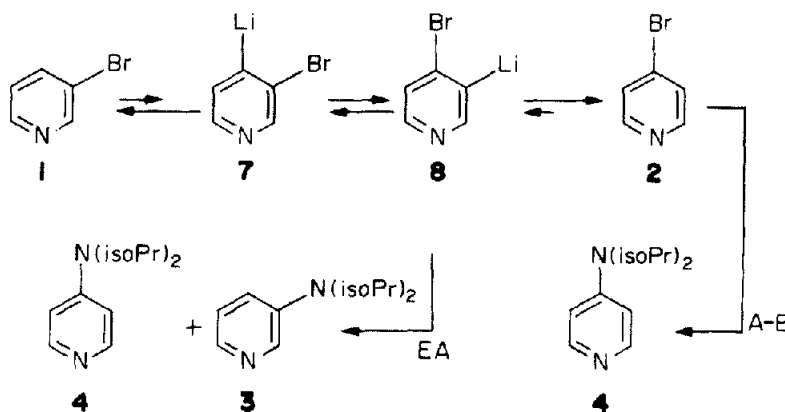


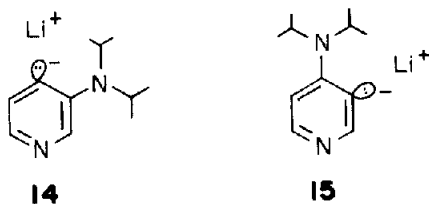
Schéma 3

[†]Dans les expériences analogues avec le mélange KNH₂/NH₃, quatre équivalents d'amidure de potassium doivent être utilisés pour obtenir une réaction totale.¹¹⁻¹⁷

rencer le mécanisme d'élimination-addition (EA) comme cela a déjà été observé dans d'autres séries.²⁰⁻²⁴

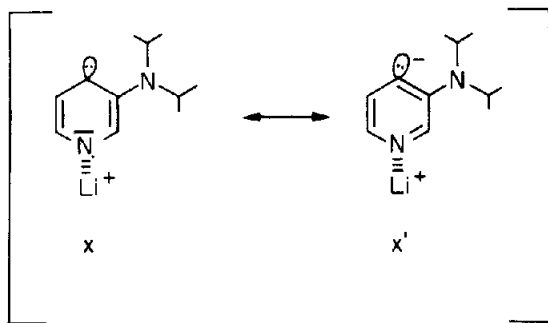
Cette orientation est l'inverse de celle qui est généralement observée à basse température^{3,4,11} sur la

pyridyne-3,4 **13**. Elle est alors attribuée à l'effet inducteur de l'azote pyridinique.²⁵ L'orientation en 3 que nous observons est en accord avec la règle de Roberts²⁶ qui suppose que c'est le carbanion le plus stable qui se forme lors des attaques nucléophiles sur une benzyne dissymétrique.



En effet, le carbanion intermédiaire **14** est plus stable que son isomère **15** en raison de la charge positive partielle que l'effet électroattracteur $-M$ a tendance à induire sur le sommet 4 du cycle pyridinique. Cette hypothèse est aussi en accord avec la plus grande acidité de l'hydrogène du sommet 4 par rapport à celui du sommet 3.^{12,27†}

En raison de la faible concentration de diisopropylamine et de la grande différence de réactivité entre les composés voisins NH_3 et NH_2^- [1/50 au minimum²⁸], on peut supposer que c'est le DIPAL qui attaque la pyridyne-3,4. En se basant sur des résultats expérimentaux^{29,30} et des considérations de symétrie orbitale,^{31,32} on peut également supposer pour des raisons évoquées par Bunnett¹ que l'addition n'est pas concertée. On peut alors envisager, en raison de la forte régiosélectivité de la réaction, deux états de transition proches respectivement des états finals **14** et **15**. L'état de transition et l'état associé à **15** sont stabilisés par l'effet inducteur $-I$ de l'azote cyclique. L'état de transition et l'état final associé à **14** apparaissent davantage stabilisés en raison de l'effet $-M$ de l'azote qui se traduit notamment par l'existence de formules mésomères x et x' de type carbène-carbanion.³³



Ceci rend compte de l'attaque préférentielle en 3 du DIPAL dans ces conditions.

CONCLUSION

Nous avons montré que l'addition nucléophile du DIPAL sur la pyridyne-3,4 dans le THF est fortement régiosélective en 3 à -70° (3/1) alors qu'il est générale-

ment admis que les additions d'amidure sont préférentielles en 4 à basse température (2/1) ou peu sélectives à température ordinaire (1/1). Ce résultat peut amener à reconsidérer avec précautions des interprétations de cinésustitutions sur la pyridine, en particulier quand il doit être envisagé deux mécanismes compétitifs AE et EA.

Nous avons montré que la bromo-3 pyridine peut s'isomériser partiellement en bromo-4 pyridine sous l'action du DIPAL à -50° par un mécanisme d'"halogen dance". Il est à noter que cette migration a lieu à une température beaucoup plus basse qu'en série benzénique¹ et avec des dérivés plus simples.

Ce résultat permet de mettre en lumière que l'"halogen dance" peut se produire dans de nombreuses séries aromatiques et dans des conditions parfois très douces, pyridine à -60° ici, à -33° ,^{10,11} à 33° ,⁴ quinoléine à -60° ,²⁰ naphthyridines,²²⁻²⁴ benzothiophène,⁴ etc... [Ref. 2 et références citées]. La généralité de ce mécanisme et les conditions particulièrement douces dans lesquelles il peut se produire parfois, incitent à penser qu'il doit être considéré pour étudier les-diverses réactions où une métallation est envisagée.

PARTIE EXPERIMENTALE

La nature des produits isolés est déterminée par microanalyse, spectre de RMN, d'IR et éventuellement de masse. Les caractéristiques de RMN qui sont seules données sont déterminées sur un appareil Varian A 60. Les produits sont dissous dans le chloroforme. Les déplacements chimiques sont donnés en ppm par rapport au TMS et les couplages en Hz. Le déplacement se rapporte au milieu du signal dont la forme est donnée par la lettre entre parenthèses: singulet (s); doublet (d); triplet (t); quadruplet (q); sextuplet (se); septuplet (s₇); massif (m).

Procédure générale

(A) *Formation de l'agent métallant.* Le butyllithium est du butyllithium commercial 1,6N dans l'hexane. Le THF utilisé est séché sur hydruure d'aluminium lithium puis distillé sur celui-ci et conservé à l'abri de l'air. Le diisopropylamide de lithium est préparé par interaction dans ce solvant, d'un équivalent de BuLi avec deux équivalents de diisopropylamine purifiée sur hydruure de calcium. La réaction commencée vers -60° , est poursuivie en remontant la température vers 0° en 30 min.

(B) *Modalités de l'expérience.* Dans un ballon de 500 ml balayé par un courant d'azote sec, la quantité de diisopropylamide de lithium (1/40 de mole en général) nécessaire à l'expérience est préparée comme indiqué ci-dessus. Le mélange est ensuite porté à la température adéquate et les composés introduits suivant des paramètres définis dans les tableaux précédents. En fin de réaction, le mélange est réchauffé à 0° puis repris par 200 ml d'eau et extrait à l'éther. Après séchage sur sulfate de magnésium anhydre, la concentration à l'évaporateur rotatif fournit une huile qui est séparée par chromatographie en phase gazeuse sur colonne SE 30 en ses principaux constituants. Les pourcentages des produits de réaction sont évalués à partir du chromatogramme. L'ordre de sortie des produits est le suivant: solvant (éther + THF), diisopropylamine, bromopyridine initiale, composés méthylés, diisopropylamino-3 pyridine, composés bromohydroxylés, diisopropylamino-4 pyridine.

Réactions du Tableau 1

L'expérience est conduite conformément au chronogramme donné. Les réactifs sont introduits rapidement en quantités stœchiométriques. L'hydrolyse est effectuée à 0° . Les spectres de RMN des produits obtenus sont décrits ci-dessous:

Bromo-3 pyridine 1: H₂ (d) 8.6; H₄ (se) 7.8; H₅ (q) 7.2; H₆ (q) 8.4; J₄₋₅ 8 Hz; J₅₋₆ 5 Hz; J₂₋₄ 2 Hz; J₄₋₆ 2 Hz.

Bromo-4 pyridine 2: H₃ et H₅ (q) 7.4; H₂ et H₆ (q) 8.4; J₂₋₃ 6 Hz; J₂₋₅ 2 Hz.

†Pour une benzyne-3,4 substituée par un groupe attracteur on observe généralement l'orientation préférentielle inverse en 4 car les stabilités des carbanions sont inverses (3 > 4).²⁶

Diisopropylamino-3 pyridine 3: CH₃ (s) 1.1 et 1.3; CH₂ (s₇) 3.8; H₂ (m) 8.2; H₄ et H₅ (m) 7.1; H₆ (t) 7.9.

Diisopropylamino-4 pyridine 4: CH₂ (s) 1.2 et 1.4; CH₂ (s₇) 3.8; H₂ et H₆ (d) 8.1; H₃ et H₅ (d) 6.6; J_{2,3} 7 Hz.

Bromo-3 (éthyl-1 propanol-1)-4 pyridine 5: CH₃ (t) 0.8; CH₂ (s₇) 1.9 et 2.5; H₂ (s) 8.7; H₃ (d) 7.9; H₆ (d) 8.5; OH (m) 3.8; J_{CH₂-CH₃} 8 Hz; J_{5,6} 5 Hz.

Bromo-4 (éthyl-1 propanol-1)-3 pyridine 6: CH₃ (t) 0.8; CH₂ (s₇) 1.9 et 2.5; H₂ (s) 8.9; H₃ (d) 7.5; H₆ (d) 8.2; J_{CH₂-CH₃} 8 Hz; J_{5,6} 5 Hz.

Réaction du Tableau 2

L'expérience est conduite conformément au chronogramme donné. Les réactifs sont introduits rapidement, la pentanone-3 en quantité stoechiométrique, l'iodure de méthyle et le bromure de butyle en excès (3 moles pour ICH₃ et 5 moles pour BuBr).

Bromo-3 méthyl-4 pyridine: CH₃ (s) 2.4; H₂ (s) 8.5; H₃ (d) 7.1; H₆ (d) 8.3; J_{5,6} 5 Hz.

Bromo-4 méthyl-3 pyridine: CH₃ (s) 2.4; H₂ (s) 8.4; H₃ (d) 7.4; H₆ (d) 8.2; J_{5,6} 5 Hz.

Bromo-3 butyl-4 pyridine: But (d) 1.1, (m) 2.7; H₂ (s) 8.6; H₃ (d) 7.1; H₆ (d) 8.4; J_{5,6} 5 Hz.

Réaction du Tableau 3

Le THF utilisé dans ce cas est repurifié par traitement sur un défaut de butyllithium à ébullition. Le solvant non détruit est distillé avant utilisation. L'expérience est effectuée conformément aux données du Tableau 3. L'hydrolyse par un gros excès HCl/H₂O/THF se fait à la température de l'expérience. Le mélange réactionnel réchauffé est neutralisé au bicarbonate de sodium, extrait à l'éther, séché et concentré. Les spectre de RMN est effectué sans autre solvant directement sur ce concentrat. L'intégration permet d'évaluer les pourcentages respectifs des différents composants de la façon suivante:

—diisopropylamino-4 pyridine: 1 proton (d) à 6.5 ppm,

—diisopropylamino-3 pyridine: 2 protons (m) à 7 ppm; il faut soustraire le quadruplet du proton H₅ de la bromo-3 pyridine,

—bromo-3 pyridine: 2 protons H₂ et H₆ entre 7.7 et 8.6 ppm,

—bromo-4 pyridine: 2 protons (d) à 7.4 ppm.

La réaction d'hydrolyse à DCl/D₂O/THF du premier chapitre est effectuée dans les mêmes conditions que ci-dessus, mais le concentrat est chromatographié sur colonne SE 30 pour isoler la bromo-3 pyridine et les dérivés diisopropylaminés 3 et 4.

Réactions supplémentaires

(A) Butyllithium sur dibromo-3,4 pyridine. Dans 250 ml d'éther anhydre à -60° est introduit 1/40 de mole de butyllithium puis 6 g de dibromo-3,4 pyridine solubilisée. Au bout de 30 min, on ajoute goutte à goutte 2.2 g de pentanone-3. Après un séjour de 15 min à -60°, le mélange est réchauffé lentement à 0° aux fins d'hydrolyse. Le traitement ultérieur est celui de la procédure générale. On isole:

—hydroxy-3 méthyl-3 heptane: 40% massif entre 1.7 et

2.5 ppm,

—(éthyl-1 propanol-1)-4 pyridine: 10%; CH₃ (t) 0.8; CH₂ (q) 1.8; OH (m) 2.2; H₃ et H₅ (q) 7.2; J_{2,3} 5 Hz,

—bromo-3 (éthyl-1 propanol-1)-4 pyridine: 25%,

—bromo-4 (éthyl-1 propanol-1)-3 pyridine: 25%.

(B) Bromo-3 pyridine et benzophénone. On utilise le protocole de l'expérience I avec un temps de réaction de 2 h à -60°. On isole à partir du concentrat d'évaporation, un solide recristallisé dans l'heptane: F = 185°; Rdt = 50%. Diphényl (bromo-3 pyridyl-4)hydroxy méthane: H₀ (m) 7.15; H₂ (s) 8.7; H₃ (d) 6.7; H₆ (d) 8.3; J_{5,6} 5 Hz.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹J. F. Bunnett, *Accounts Chem. Res.* **5**, 139 (1972).
- ²M. Mallet et G. Quéguiner, *Tetrahedron* **35**, 1625 (1979).
- ³R. W. Hoffman, *Dehydrobenzene and Cycloalkynes*. Academic Press, New York (1967).
- ⁴Th. Kauffmann, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **4**, 543 (1965).
- ⁵H. Gilman et S. M. Spatz, *J. Am. Chem. Soc.* **62**, 446 (1940).
- ⁶A. Murray et W. W. Foreman, *Ibid.* **70**, 1037 (1948).
- ⁷H. Gilman et S. M. Spatz, *J. Org. Chem.* **16**, 1485 (1951).
- ⁸H. E. French et K. Sears, *J. Am. Chem. Soc.* **73**, 469 (1951).
- ⁹J. P. Wibaut et Coll., *Rec. Trav. Chim.* **74**, 1054 (1951).
- ¹⁰R. Levine et W. W. Leake, *Sciences* **121**, 780 (1955).
- ¹¹Th. Kauffmann et J. F. Boettcher, *Chem. Ber.* **95**, 1528 (1962).
- ¹²Th. Kauffmann, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **10**, 20 (1971).
- ¹³J. F. Bunnett, J. K. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 7463 (1970).
- ¹⁴J. F. Bunnett, *Accounts Chem. Res.* **11**, 413 (1978).
- ¹⁵W. S. Matthews et Coll., *J. Am. Chem. Soc.* **97**, 7006 (1975).
- ¹⁶T. J. Kress, *J. Org. Chem.* **44**, 2081 (1979).
- ¹⁷H. W. Gschwend et H. R. Rodriguez, *Organic Reactions*, Vol. 26, Wiley, New York (1979).
- ¹⁸I. Hasan et Coll., *J. Org. Chem.* **46**, 157 (1981).
- ¹⁹H. J. Den Hertog et D. J. Buurman, *Rec. Trav. Chim.* **92**, 304 (1973).
- ²⁰H. J. Den Hertog et D. J. Buurman, *Ibid.* **86**, 187 (1967).
- ²¹Th. Kauffmann, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **3**, 650 (1964).
- ²²W. Czuba, *Rec. Trav. Chim.* **82**, 997 (1963).
- ²³H. C. Van der Plas, M. Wozniak et A. Veldhuizen, *Ibid.* **95**, 233 (1976).
- ²⁴W. Czuba, *Ibid.* **93**, 143 (1974).
- ²⁵M. J. Pieterse, H. J. den Hertog, *Ibid.* **80**, 1376 (1961).
- ²⁶J. D. Roberts et Coll., *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 611 (1956).
- ²⁷J. A. Zoltewicz et Coll., *Ibid.* **91**, 5501 (1969).
- ²⁸J. F. Bunnett et J. K. Kim, *Ibid.* **95**, 2254 (1973).
- ²⁹J. F. Bunnett et Coll., *Ibid.* **88**, 5250 (1966).
- ³⁰E. R. Biehl et Coll., *J. Org. Chem.* **34**, 500 (1969).
- ³¹K. Fukui, *Accounts Chem. Res.* **4**, 57 (1971).
- ³²R. G. Pearson, *Ibid.* **4**, 152 (1971).
- ³³A. Streitwieser Jr. et I. Schwager, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 2854 (1963).
- ³⁴W. Mack et R. Huisgen, *Chem. Ber.* **93**, 332 (1960).