

Synthèse régiosélective par voie organométallique de pyridines, 4-picolines et 3,5-lutidines substituées en 2 par un groupe insaturé et / ou fonctionnel

A. Al-Arnaout, G. Courtois et L. Miginiac

Laboratoire de Synthèse Organique, UA 574 CNRS, Université de Poitiers, 40, avenue du Recteur Pineau, 86022 Poitiers (France)

(Reçu le 27 mars 1987)

Abstract

A regioselective one-pot synthesis of 2-substituted pyridine derivatives from *N*-alkoxycarboxypyridinium salts and α -unsaturated organozinc compounds is described. Similarly, functional alkynyl organomagnesium compounds lead to 2-alkynyl- ω -functional pyridines, from which (*E*)-2-alkenyl or 2-alkyl- ω -functional pyridines can be obtained by partial or complete reduction.

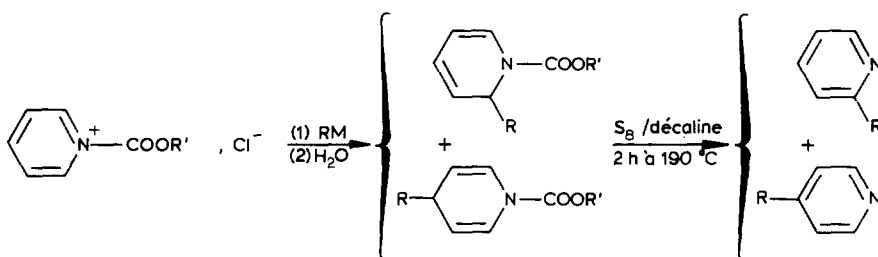
Résumé

L'action d'organozinciques α -insaturés sur des sels de *N*-alkoxycarboxypyridinium et analogues permet la synthèse régiosélective, en une étape, de pyridines, 4-picolines et 3,5-lutidines substituées en position 2 par un groupe insaturé. De même, l'action d'organomagnésiens acétyléniques fonctionnels conduit à des alcynyl-2 pyridines ω -fonctionnelles, à partir desquelles il est possible de préparer des alcényl-2 *E* ou alkyl-2 pyridines ω -fonctionnelles par réduction partielle ou complète.

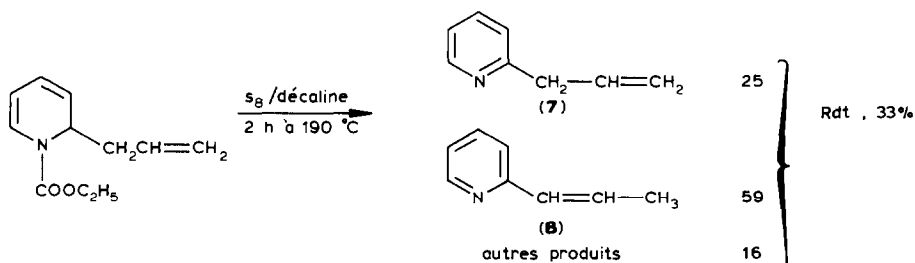
Introduction

Nous avons récemment montré [1], en accord avec les résultats obtenus dans le cas de magnésiens saturés ou phényliques [2], que l'action d'organométalliques α -insaturés ou α -fonctionnels sur les sels de *N*-alkoxycarbonylpyridinium permettait la synthèse de dihydro-1,2 (ou -1,4) pyridines 2- (ou 4-)substituées; de plus, nous

avons pu transformer en pyridines, selon la réf. 2a, les dihydropyridines formées lors de la réaction avec des organométalliques α -fonctionnels:

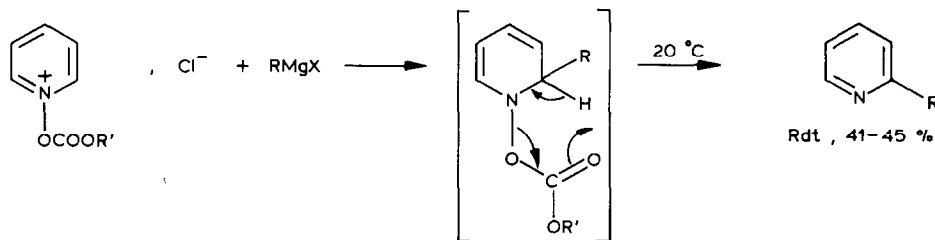


Mais les conditions expérimentales dures requises pour l'étape d'oxydation rendent cette méthode inapplicable lorsque le substituant est allylique:



Il était donc nécessaire, pour obtenir facilement de tels dérivés pyridiniques, de mettre au point une méthode permettant d'opérer dans des conditions plus douces.

Par ailleurs, il a été récemment publié [3] que l'action de certains magnésiens sur des sels de *N*-alkoxycarboxylpyridinium permettait la synthèse de pyridines substituées en position 2, de la manière suivante:

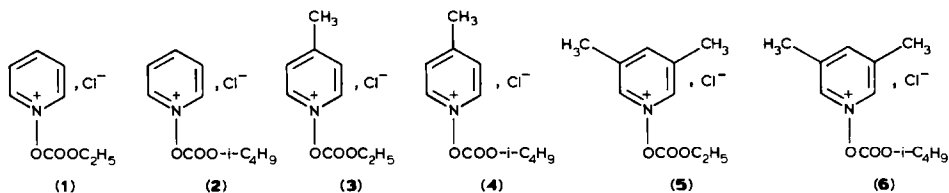


($R' = C_2H_5, i-C_4H_9$; $R =$ aryle, vinyle, alcynyle simple uniquement)

A noter que cette réaction fournit l'isomère résultant de la réaction d'addition-1,2 suivie d'une élimination: compte tenu des rendements moyens obtenus, l'intervention concurrente de la réaction d'addition-1,4 n'est pas à exclure. L'intermédiaire correspondant à cette addition n'a pas pu être mis en évidence [3]; cependant, comme un tel dérivé intermédiaire ne peut pas former un état de transition cyclique favorable pour réaliser l'élimination, il conduit vraisemblablement à divers produits de décomposition.

A priori, cette méthode paraissait difficilement généralisable à d'autres organométalliques, puisque l'emploi de magnésiens saturés avait conduit à des mélanges complexes [3].

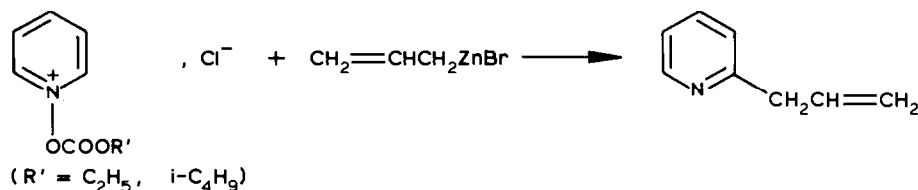
Malgré cela, nous avons envisagé d'étudier le comportement d'organométalliques allyliques dans cette réaction; nos essais ont été réalisés avec les six sels suivants, aisément préparés in-situ selon la réf. 3 à partir des *N*-oxydes de pyridines:



Après avoir constaté que la réaction était possible, nous avons complété ce travail en étudiant l'action sur ces mêmes sels de magnésiens acétyléniques fonctionnels. Il a été ainsi synthétisé régiosélectivement des pyridines 2-substituées par un groupe acétylénique, composés potentiellement transformables par réduction sélective ou réduction complète de la chaîne latérale en d'autres dérivés fonctionnels des pyridines.

I. Synthèse d'allyl-2 pyridines, 4-picolines et 3,5-lutidines

Les premiers essais effectués sur les sels **1** et **2** avec les bromures d'allylmagnésium, aluminium et zinc, nous ont montré que seul le zincique donnait lieu à la réaction attendue:



Les deux autres organométalliques allyliques conduisent à des mélanges complexes, vraisemblablement par suite de leur forte réactivité vis à vis de la fonction carbonate; nous avons donc poursuivi cette étude en utilisant uniquement des zinciques.

Après avoir déterminé les meilleures conditions expérimentales possibles (température de formation in-situ du sel **2**, température de réaction et temps de contact des réactifs) dans le cas de la réaction avec le bromure d'allylzinc, nous avons étudié la réactivité des zinciques allyliques substitués vis à vis des sels **1**, **2**, **3**, **4**, **5** et **6**.

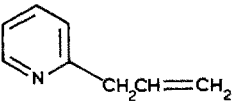
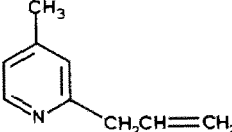
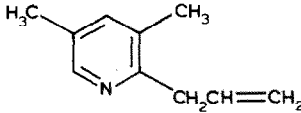
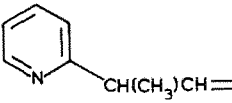
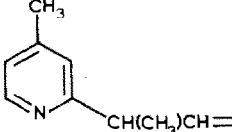
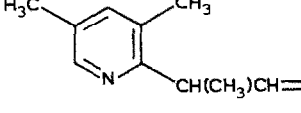
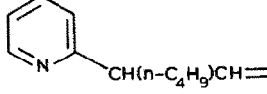
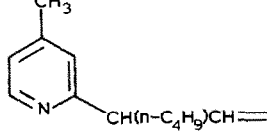
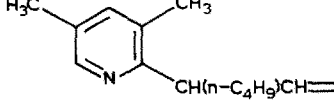
Les résultats rassemblés dans le Tableau 1 montrent que la réaction a lieu dans tous les cas envisagés, la fixation du groupe allylique s'effectuant avec transposition allylique totale au niveau de l'organozincique. Les rendements varient de 30 à 60% et sont toujours plus élevés avec **2** qu'avec **1**; ceci peut se justifier en considérant que le sel de *N*-isobutoxycarboxypyridinium **2**, plus encombré au niveau du groupe carboxyle que le sel **1**, est donc moins sensible aux attaques nucléophiles sur ce groupement. Enfin, les rendements diminuent légèrement en passant des dérivés de la pyridine elle-même à ceux de la 4-picoline et de la 3,5-lutidine.

Nous disposons donc d'une méthode commode pour fixer régiosélectivement un groupe allylique en position 2 de pyridines, alors qu'une substitution directe sur de

Tableau 1

Synthèse d'allyl-2 pyridines, 4-picolines et 3,5-lutidines

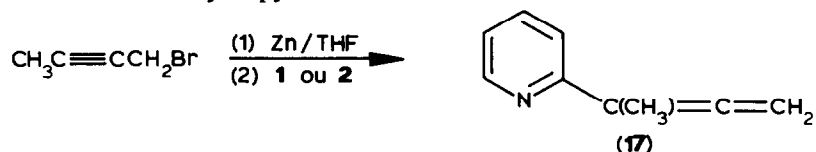
(Conditions: (a) Proportions utilisées: 0.06 mol RZnBr/0.03 mol sel de *N*-alkoxycarboxypyridinium; le sel est préparé in situ à 0 °C au sein du THF, puis le zincique est additionné à -50 °C, maintien 30 min à -50 °C, puis 30 min à -78 °C, retour à 20 °C et maintien 30 min à 20 °C.)

Zincique	Sel	Produit obtenu	Rdt. (%)	
$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{ZnBr}$	1		(7) {	
	2			53
				60
	$\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{ZnBr}$	3		(9) {
		4		
$n\text{-C}_4\text{H}_9\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{ZnBr}$		5		(10) {
		6		
	$n\text{-C}_4\text{H}_9\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{ZnBr}$	1		(11) {
		2		
$n\text{-C}_4\text{H}_9\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{ZnBr}$		3		(12) {
		4		
	$n\text{-C}_4\text{H}_9\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{ZnBr}$	5		(13) {
		6		
$n\text{-C}_4\text{H}_9\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{ZnBr}$		1		(14) {
		2		
	$n\text{-C}_4\text{H}_9\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{ZnBr}$	3		(15) {
		4		
$n\text{-C}_4\text{H}_9\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{ZnBr}$		5		(16) {
		6		
				35

tels hétérocycles est souvent très difficile et non-régiosélective [4]. La méthode mise au point ici nous paraît d'autant plus avantageuse que des tentatives de préparation du même type de composés par action d'un magnésien allylique sur la bromo-2

pyridine et la bromo-2 méthyl-6 pyridine n'ont conduit qu'à des mélanges de plusieurs dérivés [5], dans lesquels le produit attendu est minoritaire.

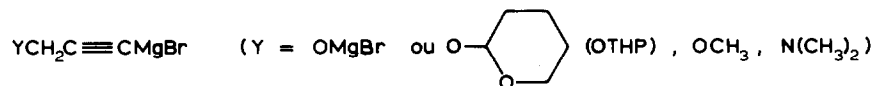
Remarque: La réaction, dans des conditions expérimentales similaires entre le zincique dérivant du bromo-1 butyne-2 et les sels 1 et 2, était susceptible de conduire à l'allényl-2 pyridine suivante:



Nous avons effectivement obtenu le produit attendu, mais avec de faibles rendements (10–15%); nous avons tenté de remplacer le zincique par l'aluminique ou le magnésien correspondant, mais sans succès. Il est donc possible d'accéder à des allényl-2 pyridines par cette méthode, mais les résultats observés ici paraissent difficilement améliorables. Les difficultés peuvent être dues au fait que les organométalliques issus de bromures α -acétyléniques ont tendance à donner préférentiellement une réaction d'addition 1,4 avec les sels tels que 1 et 2, comme ils le font avec les sels de *N*-alkoxycarbonylpyridinium [1].

II. Synthèse d'alcynyl-2 pyridines, 4-picolines et 3,5-lutidines fonctionnelles

Dans cette série, nous avons d'abord envisagé l'action sur les sels 1, 2, 4 et 6, dans les mêmes conditions expérimentales que précédemment, des magnésiens acétyléniques fonctionnels:



afin de préparer des alcynyl-2 pyridines, picolines et lutidines fonctionnelles.

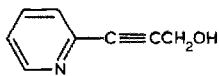
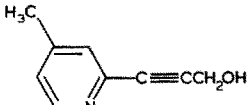
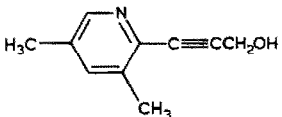
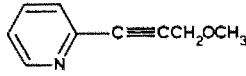
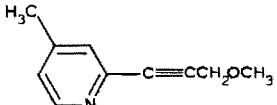
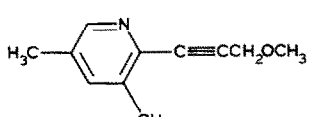
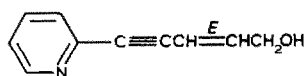
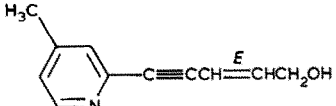
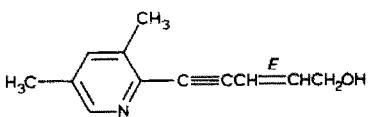
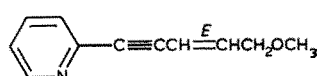
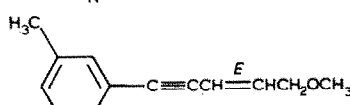
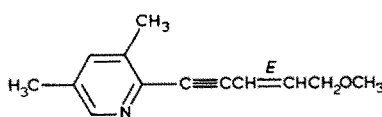
Nous avons constaté (Tableau 2) une bonne réactivité de ces magnésiens lorsque $\text{Y} = \text{OTHP}$ et OCH_3 ; par contre, aucun résultat net n'a pu être observé avec les magnésiens pour lesquels $\text{Y} = \text{OMgBr}$ et $\text{N}(\text{CH}_3)_2$. Les rendements sont moyens (30 à 50%); pour un même type de sel, ils sont, ici encore, plus élevés lorsque $\text{R}' = i\text{-C}_4\text{H}_9$, que lorsque $\text{R}' = \text{C}_2\text{H}_5$ et, pour un magnésien donné, ils diminuent dans l'ordre 2, 4, 6.

La méthode convient donc pour préparer des alcynyl-2 pyridines, picolines et lutidines porteuses d'une fonction éther-oxyde ou alcool, cette dernière fonction se trouvant libérée lors du traitement du milieu réactionnel.

Nous avons ensuite généralisé cette méthode de synthèse à la préparation de pyridines, picolines et lutidines substituées en 2 par un groupe ényne conjugué fonctionnel, en faisant réagir sur les sels 2, 4 et 6, les magnésiens vinylogues des précédents: $\text{YCH}_2\text{CH}^{\text{E}}\text{CHC}\equiv\text{CMgBr}$ ($\text{Y} = \text{OTHP}$ (ou OMgBr), OCH_3). Les résultats du Tableau 2 montrent que la réaction a lieu dans tous les cas étudiés et l'on constate un parallélisme étroit entre le comportement des magnésiens ényniques et celui des magnésiens acétyléniques. Remarquons qu'ici un essai réalisé avec le magnésien pour lequel $\text{Y} = \text{OMgBr}$ a conduit au produit attendu, mais avec un rendement plus faible que lorsque $\text{Y} = \text{OTHP}$.

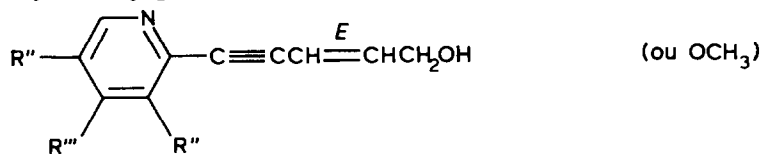
Tableau 2

Synthèse d'alcynyl-2 pyridines, 4-picolines et 3,5-lutidines fonctionnelles
(Mêmes conditions que celles décrites dans le Tableau 1.)

Magnésien	Sel	Produit obtenu	Rdt, (%)
THP - OCH ₂ C≡CMgBr	1		(18) { 28 50
	2		
	4		(19) 47
	6		(20) 25
	1		(21) { 30 49
	2		
CH ₃ OCH ₂ C≡CMgBr	4		(22) 38
	6		(23) 32
	2		(24) 67 ^a
THP - OCH ₂ CH ^E CHC≡CMgBr	4		(25) 50
	6		(26) 28
	2		(27) 50
CH ₃ OCH ₂ CH ^E CHC≡CMgBr	4		(28) 35
	6		(29) 30

^a Le rendement est de 31% seulement en utilisant le magnésien préparé par métallation du pentyne-4 ène-2 ol.

Nous pouvons ainsi préparer, dans de bonnes conditions (Rdt. 28–67%), des énynes conjugués fonctionnels du type:



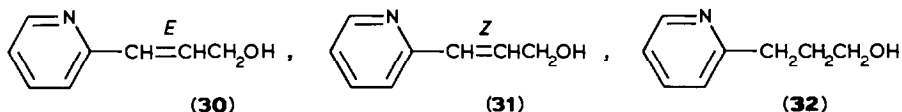
(R'' , R''' = H , CH₃)

composés difficilement accessibles par d'autres méthodes.

III. Synthèse d'alcényl-2 pyridines, 4-picolines et 3,5-lutidines fonctionnelles

Comme les magnésiens précédents, les magnésiens vinyliques fonctionnels pourraient certainement être utilisés dans cette réaction [3], mais comme la préparation d'halogénures vinyliques fonctionnels n'est généralement pas facile, il nous a paru intéressant d'essayer d'obtenir le même résultat par réduction sélective des dérivés acétyléniques préparés dans le paragraphe précédent.

Nous avons effectué des essais préliminaires sur le composé **18**; selon les conditions expérimentales et les réactifs utilisés, il était possible d'observer la formation de l'un ou de plusieurs des dérivés ci-dessous:



Nous avons constaté les faits suivants:

l'utilisation selon la réf. 6 de Na/NH₃ liquide comme réactif d'hydrogénation conduit à un mélange complexe, ainsi qu'à d'importants résidus;

l'action de LiAlH₄ au sein du tétrahydrofurane, selon les réf. 7 et 8, conduit au dérivé éthylénique **30**, de stéréochimie *E*, comme le font généralement les alcools α-acétyléniques [9], sans trace décelable du composé éthylénique **31** (stéréochimie *Z*); cependant, lorsqu'on opère avec un excès d'hydrure, un trop long temps de contact des réactifs ou à une température supérieure à 25–30 °C, il apparaît une petite quantité de dérivé saturé **32** (5–8%);

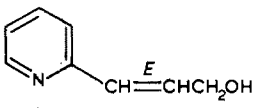
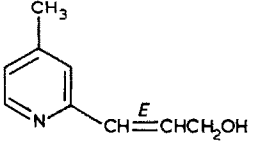
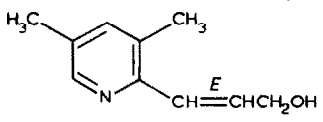
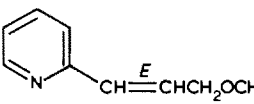
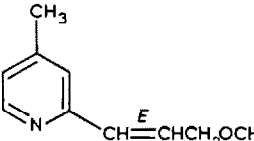
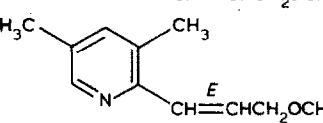
l'action mole à mole de l'hydrogène sous pression ordinaire, en présence de Nickel de Raney [8] ou de catalyseur de Lindlar [10], fournit toujours, quelles que soient les conditions utilisées, des mélanges des trois produits **18**, **31** et **32**, en proportions variables;

l'action de l'hydrogène sous pression (15–20 bars) conduit principalement au composé à chaîne saturée **32**.

Compte tenu de ces observations, seule l'étude de l'action de LiAlH₄/THF, en vue d'obtenir des dérivés *E*, a été poursuivie. Les résultats figurant dans le Tableau 3 montrent que la réaction se fait avec d'excellents rendements dans les six cas envisagés et, en opérant selon les conditions *b* ou *c* indiquées, les produits obtenus ont un degré de pureté supérieur à 98%. Cependant, la prolongation du temps de contact des réactifs dans le cas des dérivés à fonction éther-oxyde et tout particulièrement dans celui de **23**, contribue à faire apparaître une petite quantité du produit à chaîne éthylénique *Z* (apparition sur le spectre de RMN d'un multiplet

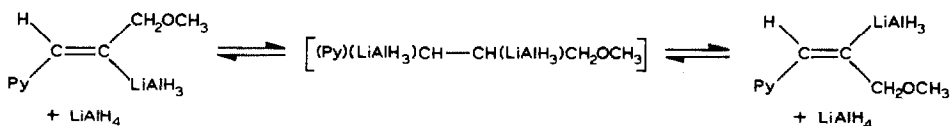
Tableau 3

Synthèse d'alcényl-2 pyridines, 4-picolines et 3,5-lutidines fonctionnelles

Alcényl-2 pyridine	Condi- tions ^a	Produit obtenu	Rdt.(%)
18	<i>b</i>		(30) 70
19	<i>b</i>		(33) 77
20	<i>c</i>		(34) 87
21	<i>c</i>		(35) 70
22	<i>c</i>		(36) 72
23	<i>b</i>		(37) 56

^a (*b*) 0.02 mol d'hydrure/0.02 mol de substrat; réaction au sein du THF à 20 °C, maintien 1 h à 20 °C, puis traitements usuels. (*c*) Mêmes conditions que pour *b*, mais avec maintien 3 h à 20 °C.

caractéristique de 5.70 à 6.60 ppm). Un résultat analogue a été observé lors de l'action sur le diphenylacétylène de LiAlH_4 au sein du THF [11]; ce phénomène peut correspondre à la formation initiale de l'isomère *E*, qui, sous l'influence de l'hydrure présent dans le milieu, peut s'isomériser en dérivé *Z* par un processus d'addition-élimination:

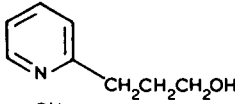
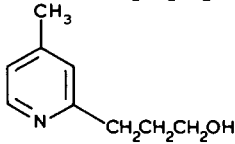
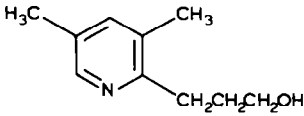
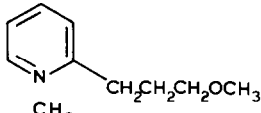
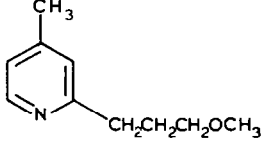
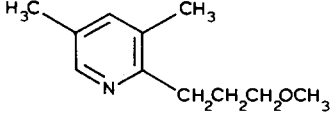


IV. Synthèse d'alkyl-2 pyridines, 4-picolines et 3,5-lutidines fonctionnelles

L'action des magnésiens saturés sur les sels de *N*-alkoxycarboxypyridinium conduisant à des mélanges complexes [3], les alkyl-2 pyridines (et analogues) fonctionnelles nous semblaient difficilement accessibles par réaction entre les sels

Tableau 4

Synthèse d'alkyl-2 pyridines, 4-picolines et 3,5-lutidines fonctionnelles

Alcynyl-2 pyridine	Condi-tions ^a	Produit obtenu	Rdt, (%)
18	<i>d</i>		(32) 82
19	<i>d</i>		(38) 78
20	<i>d</i>		(39) 81
21	<i>d</i>		(40) 90
22	<i>d</i>		(41) 88
23	<i>d</i>		(42) 86

^a (*d*) H₂ 50 bars/Ni de Raney/C₂H₅OH absolu; réaction pendant 4 h à 20 °C.

1-6 et les magnésiens YCH₂CH₂CH₂MgBr (Y = OTHP, OCH₃); par contre, compte tenu des résultats précédents, de tels dérivés fonctionnels devaient être aisément préparés par réduction catalytique (hydrogène sous pression, Nickel de Raney) des alcynyl-2 pyridines, picolines et lutidines.

Nous avons effectivement constaté que de tels produits fonctionnels peuvent être facilement obtenus de cette manière, avec d'excellents rendements (Tableau 4).

Conclusion

L'action de certains organométalliques sur des sels de *N*-alkoxycarboxypyridinium permet de préparer, dans des conditions expérimentales douces et avec un très bon degré de pureté, des pyridines, 4-picolines et 3,5-lutidines substituées en position 2 par un groupe allylique, allénique, acétylénique fonctionnel ou ényinique fonctionnel. En outre, à partir des dérivés à substituant acétylénique fonctionnel, il est possible, sans toucher au cycle pyridinique, de préparer par réduction sélective les dérivés éthyléniques *E* fonctionnels et par réduction plus complète les dérivés saturés fonctionnels correspondants.

Partie expérimentale

Introduction

Les chromatographies en phase gazeuse ont été réalisées avec un appareil INTERSMAT IGC 12M (détecteur à conductibilité thermique) équipé de colonnes analytiques (longueur: 2 m, diamètre: 6.3 mm), remplissage: soit 20% SE 30, soit 20% Carbowax 20M sur chromosorb W.

Les spectres infra-rouge ont été enregistrés sur le produit à l'état pur, entre lames de chlorure de sodium, avec un appareil BECKMAN IR 4240. Intensités des bandes, F, forte; m, moyenne, f, faible; tf, très faible.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire ont été enregistrés en solution dans CDCl_3 ou CCl_4 à 60 MHz sur un appareil Perkin-Elmer R24A. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au tétraméthylsilane utilisé comme référence.

L'appareillage classiquement utilisé est constitué par un ballon à trois tubulures de volume convenable, muni d'un agitateur mécanique, d'un réfrigérant à eau surmonté d'une arrivée d'azote, d'un thermomètre et d'une ampoule à pression égalisée pour l'introduction des réactifs liquides.

Les produits nouveaux ont donné des résultats analytiques correspondant à la formule à $\pm 0.3\%$ (analyses effectuées par le service central d'analyses du CNRS).

Mode opératoire général pour l'obtention des N-oxydes de pyridines

On opère selon les réf. 12, 13. Le mélange de 0.25 mol de pyridine, 150 ml d'acide acétique glacial et 40 ml d'eau oxygénée (120 volumes) est chauffé pendant 3 h à 80°C . On ajoute de nouveau 50 ml d'eau oxygénée et le chauffage est maintenu pendant 15 h à 80°C .

Après refroidissement, le mélange réactionnel est concentré sous vide jusqu'à l'obtention d'un volume voisin de 50 ml. On rajoute alors 50 ml d'eau et on concentre de nouveau au maximum. Le résidu est traité par Na_2CO_3 anhydre jusqu'à l'obtention d'un pH basique. Après addition de 125 ml de CHCl_3 , le milieu est laissé au repos pendant 3 h à 20°C puis filtré sur verre fritté afin d'éliminer le précipité formé. Le filtrat est séché sur Na_2SO_4 ; après élimination des solvants, les oxydes de pyridine sont obtenus soit par distillation (cas de la pyridine) soit directement sous forme de cristaux (cas de la 4-picoline et de la 3,5-lutidine).

N-Oxyde de pyridine: Eb. $140\text{--}142^\circ\text{C}/18$ Torr; Rdt. 80%; Litt. [12] Eb. $138\text{--}140^\circ\text{C}/15$ Torr; F 62°C .

N-Oxyde de 4-picoline; F 182°C ; Rdt. 60%; Litt. [13] F = $185\text{--}186^\circ\text{C}$.

N-Oxyde de 3,5-lutidine: F 102°C ; Rdt. 95%.

Préparation des organométalliques

(a) *Organozinciques dérivant de bromures α -insaturés.* Ils sont préparés au sein du THF, selon la réf. 14.

(b) *Magnésiens acétyléniques fonctionnels.* Ils sont préparés selon la réf. 21 au sein d'un mélange THF/ CH_2Cl_2 [15], par action du bromure d'éthylmagnésium (préparé au sein du THF) sur le dérivé propargylique ou ényinique correspondant [16-19].

Mode opératoire général pour l'action d'un organométallique sur les sels de N-alkoxycarboxypyridinium (formés in-situ)

Le mode opératoire est analogue à celui utilisé par la réf. 3. A une solution de 0.03 mol d'oxyde de pyridine (ou picoline ou lutidine) dans 80 ml de THF, on ajoute goutte à goutte à 0 °C, 0.033 mol (4.5 g) de chloroformiate d'isobutyle dilué dans un volume égal de THF. La suspension blanche obtenue est refroidie à

Tableau 5

Caractéristiques physicochimiques des pyridines 2-substituées

Produit	Eb (°C /Torr) ou F (°C)	n_D^{20}	IR (cm ⁻¹)	RMN ¹ H, δ (ppm)
7	54/10	1.5127	3080m, 1640m, 990F, 910F (CH ₂ =CH)	3.40 (d, 2H, CH ₂); 4.90–6.45 (m, 3H, CH ₂ =CH)
8	70/15	–	3040f, 1655f, 970F (CH=CH)	1.82 (d, 3H, CH ₃); 6.10–6.70 (m, 2H, CH=CH)
11	61/10	1.5067	3080m, 1640m, 990F, 910F (CH ₂ =CH)	1.30 (d, 3H, CH ₃); 3.50 (q, 1H, CH); 4.75–6.35 (m, 3H, CH ₂ =CH)
14	104/10	1.4973	3080m, 1640m, 990F, 910F (CH ₂ =CH)	0.85 (t, 3H, CH ₃); 0.90–1.50 (m, 4H, CH ₂); 1.50–2.05 (m, 2H, CH ₂ CH); 3.30 (q, 1H, CH); 4.70–6.30 (m, 3H, CH ₂ =CH)
17	80/9	1.5158	1940F, 850F (CH ₂ =C=C)	1.98–2.30 (m, 3H, CH ₃); 4.80–5.15 (m, 2H, CH ₂ =)
18	82	–	3250F(OH); 2220m (C≡C)	4.50 (s, 2H, CH ₂); 5.45 (s, 1H, OH)
21	85/0.1	1.5510	2220f (C≡C); 1095F (C–O–C)	3.35 (s, 3H, CH ₃ O); 4.25 (s, 2H, CH ₂ O)
24	52	–	3300F(OH); 2220F (C≡C); 3080f, 1635f, 950F (CH=CH E)	4.25 (d, 2H, CH ₂ O); 5.30 (s, 1H, OH); 5.70–6.80 (m, 2H, CH=CH, J_{trans} 16 Hz).
27	108/0.1	1.5905	2220m (C≡C); 3070f, 1635f, 950F (CH=CH E) 1120F (C–O–C)	3.30 (s, 3H, CH ₃ O); 3.95 (d, 2H, CH ₂); 5.60–6.55 (m, 2H, CH=CH, J_{trans} 16 Hz)
30	110/0.1	1.5742	3300F(OH); 3020f, 1655m, 970F (CH=CH E)	4.25 (d, 2H, CH ₂); 5.70 (s, 1H, OH); 6.50–6.80 (m, 2H, CH=CH)
31	100/0.05	–	3300F (OH); 3060f, 1645f, 710m (CH=CH Z)	4.40 (d, 2H, CH ₂); 5.55 (s, 1H, OH); 5.70–6.50 (m, 2H, CH=CH, J_{cis} 12 Hz).
32	96/0.05	1.5270	3300F (OH)	1.60–2.15 (m, 2H, CH ₂); 2.80 (t, 2H, CH ₂ C=); 3.55 (t, 2H, CH ₂ O); 5.20 (s, 1H, OH)
35	74/0.1	1.5450	3040f, 1655f, 970F (CH=CH E); 1110F (C–O–C)	3.30 (s, 3H, CH ₃); 4.02 (d, 2H, CH ₂ O); 6.55–6.75 (m, 2H, CH=CH)
40	56/0.1	1.4923	1110F (C–O–C)	1.65–2.20 (m, 2H, CH ₂); 2.75 (t, 2H, CH ₂ C=); 3.20 (s, 3H, CH ₃ O); 3.30 (t, 2H, CH ₂ O)

– 50 °C et on ajoute alors rapidement 0.06 mol d'organométallique en solution dans 50 ml de THF. Après la fin de l'addition, le milieu est agité pendant environ 30 min à – 50 °C (jusqu'à disparition complète du sel) et 30 min à – 78 °C. On laisse ensuite remonter lentement la température à 20 °C, puis on agite pendant 30 min à cette température. Le milieu réactionnel est hydrolysé par 200 ml de solution glacée ammoniacale à 20%. La couche organique est décantée, la phase aqueuse est extraite par 6 × 50 ml d'éther et les phases organiques réunies sont traitées par 50 ml de solution d'acide chlorhydrique à 20%. Le dérivé pyridinique est obtenu par traitement avec une solution de soude à 20%, extraction par 6 × 30 ml d'éther, séchage sur K₂CO₃, élimination de l'éther et distillation fractionnée sous pression réduite.

Mode opératoire général pour la semi-réduction par LiAlH₄, selon les réf. 7 et 8

A une suspension de 0.02 mol (0.8 g) de LiAlH₄ dans 50 ml de THF (distillé sur

Tableau 6

Caractéristiques physicochimiques des 4-picolines 2-substituées

Pro- duit	Eb (°C /Torr) ou F (°C)	n _D ²⁰	IR (cm ⁻¹)	RMN ¹ H, δ (ppm)
9	74/9	1.5111	3080m, 1640m, 990F, 910F (CH ₂ =CH)	3.35 (d, 2H, CH ₂); 4.70–6.35 (m, 3H, CH ₂ =CH)
12	38/0.05	1.5083	3080m, 1640m, 990F, 910F (CH ₂ =CH)	1.30 (d, 3H, CH ₃); 3.50 (q, 1H, CH); 4.65–6.30 (m, 3H, CH ₂ =CH)
15	79/0.1	1.4987	3080m, 1640m, 990F, 910F (CH ₂ =CH)	0.85 (t, 3H, CH ₃); 0.90–1.50 (m, 4H, CH ₂); 1.55–2.05 (m, 2H, CH ₂ CH); 3.25 (q, 1H, CH); 4.70–6.30 (m, 3H, CH ₂ =CH)
19	77	–	3350F (OH); 2230f (C≡C)	4.50 (s, 2H, CH ₂); 5.60 (s, 1H, OH)
22	94/0.1	1.5483	2230tf (C≡C); 1095F (C–O–C).	3.35 (s, 3H, OCH ₃); 4.25 (s, 2H, CH ₂)
25	< 50	–	3300F (OH); 2210m (C≡C) 3080f, 1635f, 950F (CH=CH E)	4.25 (d, 2H, CH ₂); 5.45 (s, 1H, OH); 5.80–6.75 (m, 2H, CH=CH, <i>J</i> _{trans} 15.5 Hz)
28	119/0.1	1.5817	2210m (C≡C); 3070f, 1635f, 950m (CH=CH E) 1115F (C–O–C).	3.25 (s, 3H, CH ₃ O); 3.90 (d, 2H, CH ₂); 5.60–6.55 (m, 2H, CH=CH, <i>J</i> _{trans} 16 Hz)
33	126/0.1	1.5770	3250F (OH); 3020f, 1660m, 970F (CH=CH E)	4.25 (d, 2H, CH ₂); 5.80 (s, 1H, OH); 6.60– 6.80 (m, 2H, CH=CH)
36	91/0.1	1.5413	3040f, 1660f, 970F (CH=CH E); 1120F (C–O–C)	3.30 (s, 3H, CH ₃ O); 4.05 (d, 2H, CH ₂); 6.60–6.80 (m, 2H, CH=CH)
38	107/0.1	1.5384	3300F (OH)	1.60–2.20 (m, 2H, CH ₂); 2.75 (t, 2H, CH ₂ C=); 3.52 (t, 2H, CH ₂ O); 5.45 (s, 1H, OH)
41	67/0.05	1.4962	1110F (C–O–C)	1.65–2.25 (m, 2H, CH ₂); 2.70 (t, 2H, CH ₂ C=); 3.20 (s, 3H, CH ₃ O); 3.25 (t, 2H, CH ₂ O)

LiAlH_4), on ajoute une solution de 0.02 mol d'alcynyl-2 pyridine dans 10 ml de THF, en maintenant la température du milieu réactionnel à 20 °C. Après 1 ou 3 h d'agitation à 20 °C, le milieu est refroidi, à 0 °C, puis hydrolysé par 50 ml d'eau glacée. Après filtration du solide et séparation de la phase organique, la phase aqueuse est extraite par 3 × 50 ml d'éther. Les phases organiques réunies sont séchées sur K_2CO_3 et filtrées. Après évaporation des solvants, le dérivé est isolé par distillation sous pression réduite.

Mode opératoire pour la réduction complète de la chaîne latérale par hydrogénation sous pression, en présence de Nickel de Raney [10]

Une solution de 0.02 mol d'alcynyl-2 pyridine dans 40 ml d'éthanol absolu est traitée dans un autoclave par l'hydrogène sous pression de 50 bars, à 20 °C, en présence d'une quantité catalytique de Nickel de Raney fraîchement préparé. Après

Tableau 7

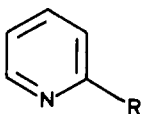
Caractéristiques physicochimiques des 3,5-lutidines 2-substituées

Pro- duit	Eb (°C /Torr) ou F(°C)	n_D^{20}	IR (cm^{-1})	RMN ^1H , δ (ppm)
10	97/15	1.5143	3080m, 1640m, 990F, 910F ($\text{CH}_2=\text{CH}$)	3.35 (d, 2H, CH_2); 4.70–6.25 (m, 3H, $\text{CH}_2=\text{CH}$)
13	102/15	1.5092	3080m, 1640m, 995F, 910F ($\text{CH}_2=\text{CH}$)	1.35 (d, 3H, CH_3); 3.60 (q, 1H, CH); 4.65– 6.30 (m, 3H, $\text{CH}_2=\text{CH}$)
16	74/0.1	1.5005	3080m, 1640m, 995F, 910F ($\text{CH}_2=\text{CH}$)	0.85 (t, 3H, CH_3); 1.05–1.50 (m, 4H, CH_2); 1.50–2.05 (m, 2H, CH_2CH); 3.42 (q, 1H, CH); 4.60–6.25 (m, 3H, $\text{CH}_2=\text{CH}$)
20	88	–	3300F (OH); 2220f ($\text{C}\equiv\text{C}$)	4.50 (s, 2H, CH_2); 5.52 (s, 1H, OH)
23	98/0.1	1.5413	2215f ($\text{C}\equiv\text{C}$); 1100F ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$)	3.36 (s, 3H, CH_3O); 4.25 (s, 2H, CH_2O)
26	< 50	–	3300F (OH); 3020m, 1630f, 955F ($\text{CH}=\text{CH E}$) 2210m ($\text{C}\equiv\text{C}$)	4.10 (d, 2H, CH_2O); 4.76 (s, 1H, OH); 5.65– 6.60 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}$, J_{trans} 15 Hz)
29	142/0.1	1.5758	3020m, 1630f, 955F ($\text{CH}=\text{CH E}$); 2210m ($\text{C}\equiv\text{C}$); 1120F ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$).	3.25 (s, 3H, CH_3O); 3.90 (d, 2H, CH_2O); 5.60–6.45 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}$, J_{trans} 15 Hz)
34	124/0.1	1.5762	3300F (OH); 3020f, 1655f, 970F ($\text{CH}=\text{CH E}$)	4.20 (d, 2H, CH_2O); 5.23 (s, 1H, OH); 6.60–6.85 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}$)
37	96/0.1	–	3020m, 1645f, 965F ($\text{CH}=\text{CH E}$); 1110F ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$)	3.23 (s, 3H, CH_3O); 3.87 (d, 2H, CH_2O); 6.60–6.80 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}$)
39	112/0.1	1.5291	3300F (OH)	1.55–2.10 (m, 2H, CH_2); 2.75 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{C}\equiv$); 3.53 (t, 2H, CH_2O); 5.06 (s, 1H, OH)
42	75/0.1	1.5017	1120F ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$)	1.70–2.12 (m, 2H, CH_2); 2.67 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{C}\equiv$); 3.20 (s, 3H, CH_3O); 3.27 (t, 2H, CH_2O)

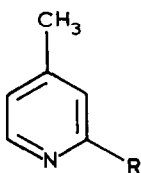
4 h de contact à température ambiante, le milieu réactionnel est filtré pour éliminer le catalyseur et l'alcool est évaporé sous pression réduite. Le produit de réduction est ensuite isolé par distillation sous pression réduite.

Produits obtenus

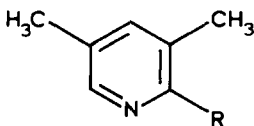
Les caractéristiques physicochimiques des pyridines, 4-picolines et 3,5-lutidines 2-substituées sont données dans les Tableaux 5, 6 et 7, respectivement. En IR et RMN, seules figurent les caractéristiques du groupe R fixé en position 2, celles propres au groupe hétérocyclique pouvant être résumées ainsi:



IR (cm^{-1}): 1590F, 1570F, 1470F, 750–765F (pyridine 2-substituée [20]). RMN (δ , ppm): 6.80–7.20 (m, 2H, H_βN); 7.20–7.60 (m, 1H, H_γN); 8.20–8.60 (m, 1H, H_αN).



IR (cm^{-1}): 1600F, 1560m, 1470m, 820–830F (pyridine 2,4-substituée [20]). RMN (δ , ppm): entre 2.15 et 2.30 (s, 3H, CH_3); 6.65–7.00 (m, 2H, H_βN); entre 8.15 et 8.30 (d, 1H, H_αN).



IR (cm^{-1}): 1600f, 1565m, 1465m, 885–880m (pyridine 2,3,5-trisubstituée [20]). RMN (δ , ppm): entre 2.20 et 2.30 (1 ou 2s, 6H, CH_3); entre 7.00 et 7.15 (s, 1H, H_γN); entre 8.00 et 8.10 (s, 1H, H_αN).

Bibliographie

- 1 G. Courtois, A. Al-Arnaout et L. Miginiac, *Tetrahedron Lett.*, 26 (1985) 1027.
- 2 (a) D.L. Comins et A.H. Abdullah, *J. Org. Chem.*, 47 (1982) 4315; (b) D.L. Comins et A.H. Abdullah, *Tetrahedron Lett.*, 26 (1985) 43; (c) D.L. Comins, *ibid.*, 24 (1983) 2711 et 2807; (d) D.L. Comins et N.B. Mantlo, *ibid.*, 24 (1983) 3683; (e) D.L. Comins et N.B. Mantlo, *J. Org. Chem.*, 50 (1985) 4410; (f) D.L. Comins et E.D. Stroud, *J. Heterocycl. Chem.*, 22 (1985) 1419.
- 3 T.R. Webb, *Tetrahedron Lett.*, 26 (1985) 3191.
- 4 A.R. Katritzky et J.M. Lagowski, *Principes de la Chimie des Composés Hétérocycliques*, Gauthier-Villars, Paris, 1968, p. 28–52; A.R. Katritzky, H. Beltrami et M.P. Sammes, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, (1979) 137.
- 5 R. Lazzaroni, D. Pini, S. Bertozzi et G. Fatti, *J. Org. Chem.*, 5 (1986) 505.
- 6 K.N. Campbell et L.T. Eby, *J. Am. Chem. Soc.*, 63 (1941) 216 et 2683.

- 7 B. Grant et C. Djerassi, *J. Org. Chem.*, 39 (1974) 968.
- 8 G. Courtois, M. Harama et L. Miginiac, *J. Organomet. Chem.*, 198 (1980) 1.
- 9 N.G. Gaylord, *Reduction with complex metal hydrides*, Interscience, New York, 1956, p. 968 et réf. incluses.
- 10 R.L. Augustine, *Catalytic Hydrogenation*, M. Dekker, New York, 1965, p. 69.
- 11 E.F. Magoon et L.H. Slauch, *Tetrahedron*, 23 (1967) 4509.
- 12 E. Ochiai, *J. Org. Chem.*, 18 (1953) 534.
- 13 V. Bogkelheid et W.J. Linn, *J. Am. Chem. Soc.*, 76 (1954) 1286.
- 14 M. Gaudemar, *Ann. Chim.*, 1 (1956) 161.
- 15 H.G. Viehe et M. Reinstein, *Chem. Ber.*, 95 (1962) 2557.
- 16 L.J. Haynes, I. Heilbron, E.R.H. Jones et F. Sondheimer, *J. Chem. Soc.*, (1947) 1584.
- 17 P.P. Montijn, L. Brandsma et J.F. Arens, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, 86 (1967) 137.
- 18 J.P. Charpentier, *Thèse de Doctorat de 3ème Cycle*, Poitiers, 1979, p. 14.
- 19 L. Brandsma, *Preparative Acetylenic Chemistry*, Elsevier, Amsterdam, 1971, p. 173.
- 20 L.J. Bellamy, *The Infra-red Spectra of Complex Molecules*, Wiley, New York, 1964, p. 277-280.
- 21 G. Courtois et Ph. Miginiac, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, II, (1983) 21.