

*Journal of Organometallic Chemistry*, 382 (1990) 319–332  
Elsevier Sequoia S.A., Lausanne – Printed in The Netherlands  
JOM 20441

## Migration du lithium en série pyridinique: double catalyse et reformage. Accès aux dérivés de la bromo-2 lithio-3 pyridine et des bromo-4 halogéno-2 lithio-3 pyridines

Marc Mallet, Gilles Branger †, Francis Marsais et Guy Queguiner

*Laboratoire de Chimie Organique Fine et Hétérocyclique de l'IRCOF, INSA de Rouen BP 08,  
76130 Mont Saint Aignan (France)*

(Reçu le 30 juin 1989)

### Abstract

The lithium of an organolithio-pyridinic derivative can be moved from one position to an other by an intermolecular reaction. Two new reactions are possible for pyridinic organic synthesis: the isomerisation of any lithio derivative to a more stable one, and a reaction that transforms a mixture of various bromo-lithio derivatives into a single one. The processes involved and the experimental tools used are described in terms of the 2-bromo-3-lithio- and 4-bromo-2-halogeno-3-lithio-pyridines derivatives synthesis.

### Resumé

Le lithium d'un organolithien pyridinique peut migrer d'un sommet à un autre du cycle par une réaction de transfert intermoléculaire. Deux nouveaux types de réaction sont alors envisageables dans la synthèse des composés pyridiniques: l'isomérisation d'un lithien quelconque en un autre plus stable et le reformage, dans des conditions de métallation, d'un mélange d'isomères lithio-bromés en un lithien unique. Les réactions mises en jeu et les conditions expérimentales sont décrites et appliquées à une synthèse de dérivés de la bromo-2 lithio-3 pyridine et des bromo-4 halogéno-2 lithio-3 pyridines.

---

### Introduction

Notre laboratoire a largement contribué à la découverte de la possibilité de métalliser le cycle pyridinique convenablement substitué [1–6]. Nous avons publié un certain nombre d'articles décrivant les mécanismes réactionnels de ces métallations

† En hommage à sa mémoire.

[1,6,7]. Dans le cas des dérivés bromés, nous avons mis en évidence un mécanisme de transfert de brome analogue à celui observé par Bunnett en série benzénique [8,9,10], mais s'effectuant toutefois dans des conditions expérimentales très différentes [1]. L'utilisation de ces migrations intermoléculaires du brome nous a permis de développer de nouvelles possibilités réactionnelles que nous avons dénommées "homotransmétallation" ou "hétérotransmétallation" selon qu'elles se produisent entre molécules de même nature ou de nature différentes (éq. 1)



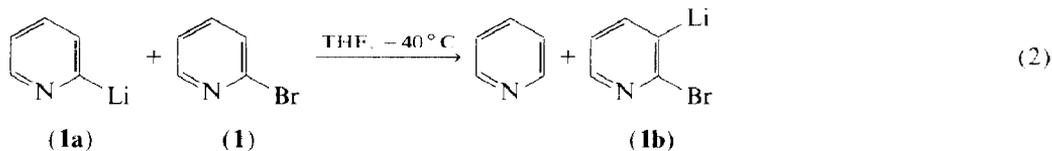
Homotransmétallation: X et Y identiques

Hétérotransmétallation: X et Y différents

Nous décrivons ici des applications pour ces réactions qui permettent de réaliser de façon originale la synthèse de la bromo-2 lithio-3 pyridine, l'isomérisation de dérivés lithiés et/ou bromés de cycle pyridinique ainsi qu'une synthèse rapide d'halogéno-2 bromo-4 pyridines substituées en 3.

### Hétérotransmétallation par la lithio-2 pyridine avec transfert de lithien.

Par réaction d'homotransmétallation entre la lithio-2 pyridine (**1a**) et la bromo-2 pyridine (**1**), il est possible de métaller en 3 la bromo-2 pyridine (**1**) selon l'éq. 2.



#### (a) Conditions de l'homotransmétallation

Nous avons déjà décrit les conditions de la métallation de la bromo-2 pyridine (**1**) par le diisopropylamidure de lithium (DIPAL) dans le THF à  $-40^{\circ}\text{C}$  [2]. Si cette technique conduit à de bons rendements avec la fluoro-2 pyridine (**6**) et la chloro-2 pyridine (**10**) (non publié), elle ne donne avec la bromo-2 pyridine (**1**) qu'un taux de métallation de 50% (action de DCl). Il y a en effet une réaction concurrente d'ouverture du cycle pyridinique par attaque nucléophile du DIPAL sur le sommet 6 et seuls certains réactifs comme le chlorotriméthylsilane ou des composés carbonylés procurent des rendements acceptables (autour de 50%).

La mise en oeuvre de la réaction d'homotransmétallation décrite ci-dessus permet d'utiliser des réactifs plus variés et d'obtenir de meilleurs rendements. Elle nécessite cependant certaines précautions lors de l'échange Br-Li servant à préparer la lithio-2 pyridine (**1a**). En effet, si cet échange est effectué à l'aide du n-butyllithium, il introduit dans le milieu réactionnel du bromure de butyle qui interagit lentement avec le lithien pyridinique pour donner de la butyl-2 pyridine (**14**) (éq. 3)



La vitesse de cette réaction est supérieure à la vitesse de métallation de la bromo-2 pyridine (**1**) et l'homotransmétallation ne peut se développer. Cependant en utilisant deux équivalents de *t*-butyllithium pour réaliser l'échange Br-Li, il est possible d'obtenir une lithio-2 pyridine (**1a**) propre: l'excès de *t*-butyllithium détruisant le bromure de *t*-butyle formé dans l'échange par attaque d'un proton selon l'éq. 4 [11-14].



Dans ces conditions, la réaction d'homotransmétallation peut se développer si on introduit sur cette lithio-2 pyridine (**1a**) un équivalent de bromo-2 pyridine (**1**). Si on étudie le mécanisme de cette réaction, on peut alors observer la formation de plusieurs dérivés lithiés intermédiaires.

### (b) Résultats de la métallation par la lithio-2 pyridine

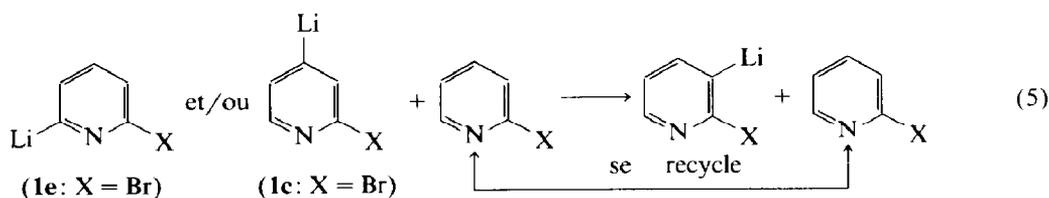
Nous avons étudié l'action de la lithio-2 pyridine (**1a**) préparée comme ci dessus sur trois halogéno-2 pyridines (Br, Cl, F) en capturant à  $-70^\circ\text{C}$  les lithiens formés par de la pentanone-3. Par homotransmétallation de la bromo-2 pyridine (**1**) à  $-40^\circ\text{C}$  dans le THF pendant 30 min, nous observons la formation d'un mélange d'alcools correspondant à une métallation non sélective sur les sommets 3, 4, et 6 avec un rendement global de 35%. Si on prolonge la durée de la métallation jusqu'à 2 h à  $-40^\circ\text{C}$ , il ne se forme plus que l'alcool correspondant à une métallation sélective en 3 (Rdt. 50%) L'introduction de quelques gouttes de diisopropylamine après l'ajout de l'halogéno-2 pyridine permet une métallation sélective en une heure seulement. Des résultats analogues s'observent avec la chloro-2 pyridine (**10**). Par contre avec la fluoro-2 pyridine (**6**) on n'observe qu'un dérivé lithié en 3.

### (c) Analyse

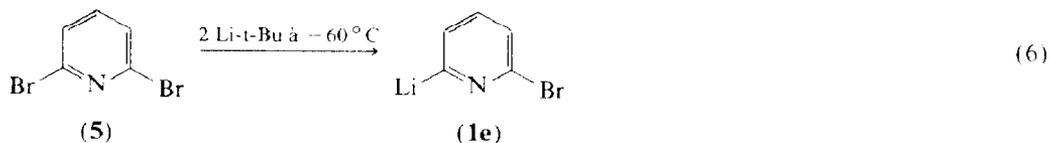
Ces résultats inattendus s'expliquent si la transmétallation initiale est sous contrôle cinétique. En effet, les sommets 2, 6 et 4 du cycle pyridinique sont les plus facilement métallables [15,17] et ils peuvent cinétiquement concurrencer un sommet 3, 5 même si celui ci est avantagé par un substituant attracteur en *ortho* [15,16]. Il faut alors admettre qu'un mécanisme complémentaire permet le réarrangement des lithiens en 6 et 4 formés dans un premier temps pour conduire au lithien en 3 thermodynamiquement plus stable.

Cette analyse est en accord avec l'effet d'accélération observé quant il est introduit une petite quantité de diisopropylamine. Cette amine, en effet, catalyse la transmétallation [6,18,19]: l'isomérisation en lithio-3 pyridine des lithio-6 et -4 devient plus rapide. La formation directe d'un unique lithien en 3 avec la fluoro-2 pyridine (**6**) s'explique également par une vitesse d'isomérisation plus élevée due à la plus grande stabilité de ce lithien (effet électro-attracteur du fluor).

Il reste à déterminer le mécanisme d'isomérisation des lithiens entre eux. Nous proposons une réaction d'homotransmétallation entre le lithien et l'halogéno-2 pyridine non encore métallée (éq. 5).

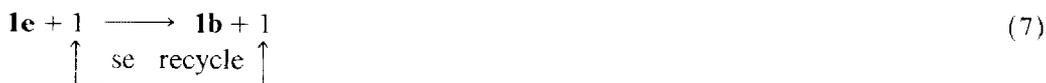


Pour confirmer cette hypothèse, nous avons formé sélectivement par échange Br-Li les lithiens bromés (**1e** et **1c**), puis nous avons essayé de les isomériser en bromo-2 lithio-3 pyridine (**1b**) dans les conditions expérimentales utilisée pour l'homotransmétallation. Par action de deux équivalents de t-butyllithium à  $-60^{\circ}\text{C}$  dans le THF sur la dibromo-2,6 pyridine (**5**), on obtient sélectivement la bromo-2 lithio-6 pyridine (**1e**) avec un bon rendement [20,21] (éq. 6). Ce lithien est caractérisé par l'action du diméthylformamide (DMF) qui conduit à la bromo-2 formyl-6 pyridine. En portant ce lithien à  $-40^{\circ}\text{C}$  pendant une heure, l'action du DMF conduit au même composé. Il n'y a donc pas d'isomérisation spontanée dans ces

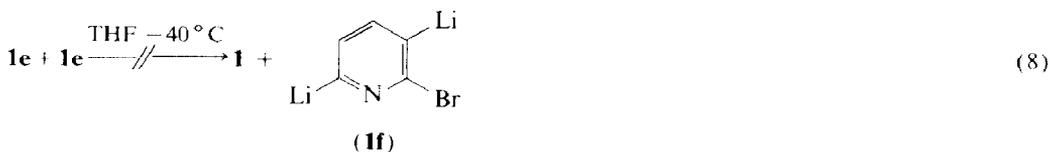


conditions. L'introduction d'un peu de diisopropylamine pour "catalyser" la transmétallation éventuelle ne permet pas non plus d'observer l'isomérisation. Par contre si on ajoute conjointement avec la diisopropylamine, 30% de bromo-2 pyridine (**1**), nous obtenons en 1 heure à  $-40^{\circ}\text{C}$  une migration totale du lithium en position 3 pour former la bromo-2 lithio-3 pyridine (**1b**) qui conduit par action du DMF à la bromo-2 formyl-3 pyridine (**2b**). Notons que de la bromo-2 pyridine (**1**) est retrouvée en fin de réaction. Ces observations expérimentales confirment l'hypothèse formulée précédemment d'un réarrangement des dérivés lithiés.

La présence d'une quantité notable de bromo-2 pyridine (**1**) est nécessaire pour provoquer l'homotransmétallation avec le dérivé lithié **1e**: cette réaction ne "consomme" pas de bromo-2 pyridine (**1**) qui sert donc de catalyseur (éq. 7).



La diisopropylamine seule ne provoque pas l'isomérisation. Celle-ci se ferait par une réaction d'homotransmétallation de la bromo-2 lithio-6 pyridine (**1e**) nécessitant la



formation de l'intermédiaire dilithié en 3, 6 (**1f**) (éq. 8) Ce dilithien pyridinique est trop difficile à former dans ces conditions expérimentales.

La bromo-2 pyridine (**1**) seule ne permet pas non plus l'isomérisation de la bromo-2 lithio-6 pyridine (**1f**): la présence de diisopropylamine est nécessaire pour accélérer la vitesse de la réaction d'hétérotransmétallation.

L'isomérisation de la bromo-2 lithio-6 pyridine (**1e**) par une réaction d'homotransmétallation à double catalyse pour donner l'halogéno-2 lithio-3 pyridine (**1b**) plus stable est donc vérifiée par l'étude de la dibromo-2,6 pyridine (**5**). Les résultats expérimentaux analogues obtenus à partir de la dibromo-2,4 pyridine (**3**) et même à partir de la dibromo-2,5 pyridine (**4**) confirment la généralité de cette isomérisation. Quelques essais ont également confirmé ce mécanisme à partir d'autres pyridines halogéno-bromées (Tableau 1).

Tableau 1

Transfert du lithium sur les halogéno-2 pyridine bromées par double catalyse

5 X = Br	4 X = Br	3 X = Br	2b Rdt. 40%
	9 X = F	12 X = Cl	2b Rdt. 45%
			2b Rdt. 25%
			7b Rdt. 50% <sup>a</sup>
			11b Rdt. 35%

<sup>a</sup> Avec le formiate d'éthyle pour éviter la S<sub>N</sub> du fluor en 2 [22].*(d) Application aux dibromopyridines*

En utilisant deux catalyseurs, il est ainsi possible de faire migrer le lithium d'un sommet à un autre sur le cycle pyridinique. Ce dérivé lithié n'est pas nécessairement formé par métallation. Il peut s'obtenir par échange Li-Br à partir d'une bromo-halogenopyridine. Cette remarque est riche en applications: il est possible d'obtenir des halogéno-2 lithio-3 pyridines en partant d'un dérivé halogéné en -2 et bromé sur un autre sommet quelconque de la pyridine. En particulier, la bromo-2 lithio-3 pyridine (**1b**) d'accès difficile par métallation directe ou par réaction d'échange avec la dibromo-2,3 pyridine (**2**), s'obtient plus facilement à partir de la dibromo-2,6 pyridine (**5**) d'accès plus commode. L'absence de réaction parasite lors de cette synthèse permet l'utilisation de réactifs électrophiles plus diversifiés (DMF, iodures) que lors de la métallation directe par le DIPAL de la bromo-2 pyridine 1 (Tableau 2).

**Reformage de dérivés bromés par transfert de brome et de lithium**

Cependant, même dans ces conditions idéales, il est difficile d'utiliser le brome comme réactif électrophile car le dérivé bromé en 3 initialement formé se métalle rapidement sur le sommet 4 et s'isomérise très vite selon le mécanisme d'"halogéné-dance" décrit par Bunnett [8,9,10]. La réaction conduit alors à un mélange d'isomères

Tableau 2

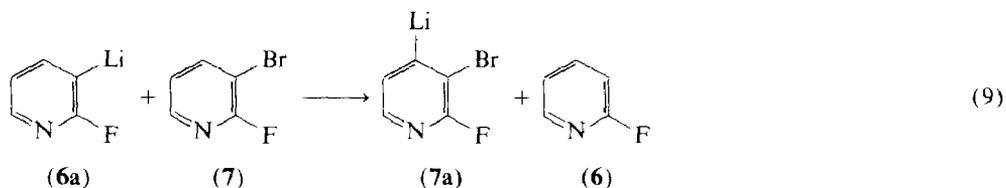
Action de réactifs électrophiles sur la dibromo-2,6 pyridine après l'isomérisation par double catalyse

	$\xrightarrow[\text{THF } -70^\circ\text{C et } -40^\circ\text{C}]{2 \text{ Li-t-Bu}}$		
Réactif	Conditions	Produit	Rendement
DMF	-40 °C, 45 min	2b R = CHO	40%
CiSi (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-70 °C, 30 min	2c R = Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	55%
ICH <sub>3</sub>	-70 °C, 1 h	2d R = CH <sub>3</sub>	70%
ICH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	-70 °C, 1 h	2e R = CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	60%
CH <sub>3</sub> CHO	-70 °C, 45 min	2f R = CH(OH)-CH <sub>3</sub>	70%
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHO	-70 °C, 45 min	2g R = CHOH-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	60%
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> COC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-70 °C, 1 h	2h R = COH(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	35%

bromés en 3 et 4 difficilement séparables et elle ne présente plus d'intérêt pour la synthèse. Il est cependant possible d'utiliser ce mélange de deux produits bromés isomères en mettant en oeuvre une réaction complémentaire de reformage qui conduit à un dérivé unique, lithié en 3 et bromé en 4. L'étude suivante sur la fluoro-2 lithio-3 pyridine (**6a**) illustre cette méthode.

(a) *Isomérisation et intermédiaire dibromé*

La fluoro-2 pyridine (**6**) est facilement métallée par le DIPAL dans le THF à  $-60^{\circ}\text{C}$  où elle se concentre [3]. De nombreux réactifs électrophiles sont alors utilisables pour des applications en synthèse. Par action du brome cependant, il se forme le mélange en proportions variables de bromo-3 fluoro-2 pyridine (**7**) et bromo-4 fluoro-2 pyridine (**8**) annoncé ci-dessus, selon un mécanisme de transfert de brome (éq. 9-11). Ce mécanisme décrit par Bunnett en série benzénique et Taylor en série thiophénique [23] est analogue à celui que nous avons mis en évidence en série pyridinique [1].



Homotransmétallation de la bromo-3 fluoro-2 pyridine (cette réaction reste minoritaire).



Formation de l'intermédiaire dibromé d'isomérisation.



Formation du dérivé bromé en position 4.

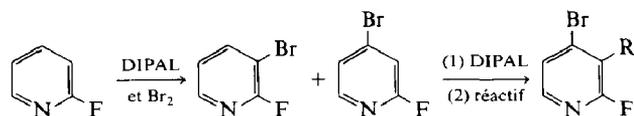
Quelles que soient les conditions expérimentales, on obtient donc après hydrolyse, un mélange de dérivés bromés en 3 et 4.

(b) *Reformage du mélange bromé*

Il est possible d'effectuer une réaction de "reformage" de ce mélange qui conduise à la seule bromo-4 fluoro-2 lithio-3 pyridine (**8a**). Pour cela nous reprenons le mélange bromé précédemment obtenu, par du DIPAL à  $-70^{\circ}\text{C}$  dans le THF: les deux bromo-fluoro pyridines **7** et **8** se métallent respectivement en 4 et en 3 pour conduire aux lithiens **7a** et **8a**. Nous exploitons alors le mécanisme d'isomérisation

Tableau 3

Réaction de bromation puis de reformage de la fluoro-2 pyridine (**6**)



Réactif	Conditions	Produit	Rendement
DMF	-40 °C, 45 min	<b>8b</b> R = CHO	45%
CiSi(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-70 °C, 30 min	<b>8c</b> R = Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	60%
ICH <sub>3</sub>	-70 °C, 1 h	<b>8d</b> R = CH <sub>3</sub>	60%
ICH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	-70 °C, 1 h	<b>8e</b> R = CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	50%
CH <sub>3</sub> CHO	-70 °C, 45 min	<b>8f</b> R = CH(OH)CH <sub>3</sub>	45%
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHO	-70 °C, 45 min	<b>8g</b> R = CHOHC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	50%
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> COC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-70 °C, 1 h	<b>8h</b> R = COH(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	20%

précédemment décrit en introduisant quelques gouttes de brome dans le milieu réactionnel, ce qui forme un peu du dérivé dibromé en 3,4 (**13**) nécessaire à l'isomérisation. Dans ces conditions, le mélange des lithiens se transforme en bromo-4 fluoro-2 lithio-3 pyridine (**8a**) plus stable. Il est alors possible d'utiliser un réactif électrophile qui conduira à un dérivé unique. Nous obtenons ainsi en deux étapes et avec de bons rendements un composé trisubstitué bromé en 4 et fluoré en 2 à partir de la simple fluoro-2 pyridine (**6**) d'accès relativement commode (Tableau 3).

Cette méthode ne s'applique cependant pas à la chloro-2 pyridine (**10**) ni à la bromo-2 pyridine (**1**). En effet, la plus grande difficulté de la métallation initiale en 3 des chloro-2 et bromo-2 pyridine avec le DIPAL limite fortement le rendement d'une telle synthèse.

### (c) Applications aux pyridines bromées en 3 et halogénées en 2

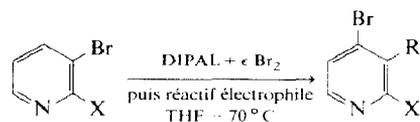
Il est possible de n'utiliser que la réaction d'isomérisation du brome de la position 3 à la position 4 du cycle pyridinique. Pour cela il suffit de partir d'un dérivé bromé en 3: celui ci se métalle facilement en position 4 par le DIPAL [24] dans le THF. L'introduction de quelques gouttes de brome provoque la formation du dérivé dibromé en 3,4 et entraîne l'isomérisation totale en dérivé bromé en 4 et lithié en 3. Nous avons mis en oeuvre cette technique avec les trois halogéno-2 bromo-3 pyridines bromée, chlorée ou fluorée. Notons que les rendements ne sont bons qu'en dessous de -40 °C: en effet à partir de cette température les dérivés bromés en position 4 commencent à se dégrader sous l'action du DIPAL [15] (Tableau 4).

## Conclusion

La réaction d'échange brome-lithium ainsi que la réaction de métallation sont des réactions maintenant bien connues sur le cycle pyridinique: elles donnent des composés spécifiques avec de nombreux réactifs électrophiles. Néanmoins, nous avons déjà montré, qu'avec des conditions opératoires légèrement différentes, on pouvait provoquer par homo- ou hétéro-transmétallation la formation alternative de nouveaux lithiens de façon tout aussi spécifique. Nous montrons ici, qu'en choisissant

Tableau 4

Réactions d'isomérisation des halogéno-2 bromo-3 pyridines en dérivés d'halogéno-2 bromo-4 lithio-3 pyridines.



Réactif	Conditions	R	Rendement	
			X = Cl	X = Br
HCl/H <sub>2</sub> O	-70 °C, 15 min	H	<b>12</b> 75%	<b>3</b> 80%
DMF	-40 °C, 45 min	CHO	<b>12b</b> 45%	<b>3b</b> 45%
ClSi(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-70 °C, 30 min	Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	<b>12c</b> 55%	<b>3c</b> 65%
ICH <sub>3</sub>	-70 °C, 1 h	CH <sub>3</sub>	<b>12d</b> 70%	<b>3d</b> 80%
ICH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	-70 °C, 1 h	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	<b>12e</b> 70%	<b>3e</b> 50%
CH <sub>3</sub> CHO	-70 °C, 45 min	CH(OH)CH <sub>3</sub>	<b>12f</b> 65%	<b>3f</b> 65%
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHO	-70 °C, 45 min	CHOHC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>12g</b> 55%	<b>3g</b> 45%
CO(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	-70 °C, 1 h	COH(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	<b>12h</b> 45%	<b>3h</b> 50%

sant convenablement les conditions expérimentales ainsi que les catalyseurs, il est possible, dans certains cas, de faire migrer le lithium et/ou le brome d'un sommet à un autre sur le cycle pyridinique. Ces possibilités ouvrent des voies nouvelles à la synthèse en série pyridinique puisqu'elles diversifient les composés de départ possibles tout en ouvrant l'accès aux composés *ortho*-trisubstitués. La présence d'un sommet lithié sur le composé final permet un large choix de réactifs électrophiles et donc la synthèse de nombreux dérivés.

### Partie expérimentale

Le *n*-butyllithium et le *t*-butyllithium employés sont des produits commerciaux. La diisopropylamine servant à former le diisopropylamide de lithium est préalablement distillée et séchée sur hydrure de calcium. Les composés initiaux sont soigneusement purifiés avant leur utilisation. Le tétrahydrofurane (THF) qui sert de solvant est séché sur un mélange benzophénone-sodium jusqu'à apparition d'une couleur bleu foncé ou violette. Il est ensuite distillé et traité sur du *n*-butyllithium avant d'être redistillé puis conservé sous argon. Les réactions sont toutes effectuées sous atmosphère d'argon sec.

Les spectres de RMN du proton sont enregistrés sur un appareil Varian EM 360L dans le chloroforme deutérié (CDCl<sub>3</sub>) en utilisant le tétraméthylsilane (TMS) comme référence interne. Les spectres IR sont réalisés sur un appareil Beckman 4250 sous forme de film liquide ou empastillée dans KBr pour les solides. Les analyses élémentaires sont faites sur un appareil CARLO ERBA 1106. Les points de fusion des solides sont déterminés sur un banc de Kofler et les températures de distillation des liquides sont celles relevées lors de la purification des produits.

#### Protocole expérimental commun

Les réactions sont effectuées dans un ballon tricol de 500 ml équipé d'une agitation centrale, d'un thermomètre à pentane et d'une ampoule à brome isobare,

l'ensemble étant maintenu sous atmosphère d'argon sec. Le butyllithium est introduit à travers un septum à l'aide d'une seringue de 50 ml dans le tétrahydrofurane refroidi à  $-60^{\circ}\text{C}$  par un bain extérieur d'alcool-carboglace. La procédure alors suivie est spécifique à chaque tableau et précisée ci dessous. Les agents électrophiles sont toujours introduits à  $-70^{\circ}\text{C}$  environ sauf dans le cas du diméthylformamide (DMF) où la température est maintenue à  $-40^{\circ}\text{C}$ .

Après réaction la température est portée à  $-60^{\circ}\text{C}$  et l'hydrolyse effectuée par un mélange HCl/THF/ $\text{H}_2\text{O}$ . L'ensemble du ballon est alors transvasé dans un béccher d'eau et un peu d'éther ou de dichlorométhane y est ajouté. La neutralisation est opérée avec du carbonate de potassium et l'extraction se fait dans une ampoule à décanter. Les phases organiques sont séchées une nuit sur sulfate de magnésium. Après filtration et concentration à l'évaporateur rotatif, le résidu liquide est distillé sous le vide d'une trompe à eau (16 torr) pour éliminer les dernières traces de produits volatils, puis celui d'une pompe à palette (3 torr) pour effectuer la séparation des différents constituants. Les rendements sont calculés sur les fractions ainsi obtenues. Une purification ultérieure par recristallisation est faite sur les composés solides pour obtenir des échantillons utilisés pour la microanalyse et le tracé des spectres IR et RMN.

*Préparation de la lithio-2 pyridine (1a).* On introduit 2 fois 45 ml de t-butyl-lithium 1.7 N dans 200 ml de THF à  $-60^{\circ}\text{C}$ , puis on coule en 15 min une solution dans le THF de 11 g de bromo-2 pyridine (1). On laisse encore 45 min à  $-70^{\circ}\text{C}$  avant d'introduire l'halogène-2 pyridine à métaller.

*Métallation des halogène-2 pyridines.* L'halogène-2 pyridine à métaller est introduite en quantité stoechiométrique à  $-60^{\circ}\text{C}$  sur la lithio-2 pyridine (1a) préparée comme ci dessus. La température est portée selon un temps variable à  $-40^{\circ}\text{C}$  (voir partie théorique), puis redescendue à  $-70^{\circ}\text{C}$  pour l'introduction de 6 g de pentanone-3 diluée dans du THF. Après 30 min de réaction, le mélange est hydrolysé et traité selon la procédure générale en utilisant l'éther comme solvant. Lorsque le distillat est formé de plusieurs alcools isomères, ceux ci sont séparés par CPG sur colonne de 3/8" chargée à 30% de SE 30 (température programmée de 100 à  $250^{\circ}\text{C}$ ).

Dérivé de la fluoro-2 pyridine 6:

Fluoro-2 (éthyl-1 hydroxy-1 propyl)-3 pyridine. B.p.  $120^{\circ}\text{C}/16$  torr;  $^1\text{H}$  RMN  $\delta$  0.8 (t, 6H,  $J$  7 Hz, H( $\text{CH}_3$ )), 2.0 (s, 4H,  $J$  7 Hz, H( $\text{CH}_2$ )), 3, 4(s, 1H, H(OH)), 7.2 (s, 1H,  $J$  5.7 et 2 Hz, H(5)), 8.2 (m, 2H, H(4,6)); Analyse Trouvé: C, 65.3; H, 7.7; N, 7.5.  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{FNO}$  calc.: C, 65.54; H 7.70; N, 7.64%.

Dérivés de la chloro-2 pyridine 10:

Chloro-2 (éthyl-1 hydroxy-1 propyl)-3 pyridine.  $^1\text{H}$  RMN  $\delta$  0.8 (t, 6H,  $J$  7 Hz, H( $\text{CH}_3$ )), 1.8 et 2.5 (q, 2H,  $J$  7 Hz, H( $\text{CH}_2$ )), 2.6 (s, 1H, H(OH)), 7.2 (q, 1H,  $J$  8 et 2 Hz, H(5)), 8.2 (m, 2H, H(4,6)); Analyse Trouvé: C, 59.9; H, 7.2; N, 7.0.  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{ClNO}$  calc.: C, 60.15; H, 7.06 N, 7.01%.

Chloro-2 (éthyl-1 hydroxy-1 propyl)-4 pyridine.  $^1\text{H}$  RMN  $\delta$  0.8 (t, 6H,  $J$  7 Hz, H( $\text{CH}_3$ )), 1.8 (q, 4H,  $J$  7 Hz, H( $\text{CH}_2$ )), 3.2 (s, 1H, H(OH)), 7.2 (q, 1H,  $J$  5 et 2 Hz, H(5)) 7.4 (d, 1H,  $J$  2 Hz, H(3)) 8.2 (d, 1H,  $J$  5 Hz, H(6)).

Chloro-2 (éthyl-1 hydroxy-1 propyl)-6 pyridine.  $^1\text{H}$  RMN  $\delta$  0.7 (t, 6H,  $J$  7 Hz, H( $\text{CH}_3$ )), 2.8 (q, 4H,  $J$  7 Hz, H( $\text{CH}_2$ )), 4 (s, 1H, H(OH)), 7.2 (m, 2H, H(3,5)), 7.6 (t, 1H,  $J$  8 Hz, H(4)).

Dérivés de la bromo-2 pyridine (1)

Bromo-2 (éthyl-1 hydroxy-1 propyl)-3 pyridine.  $^1\text{H}$  RMN  $\delta$  0.7 (t, 6H,  $J$  7 Hz,

H(CH<sub>3</sub>), 1.8 et 3.4 (q, 2H, *J* 7 Hz, H(CH<sub>2</sub>)), 2.0 (s1, 1H, H(OH)), 7.2 (q, 1H, *J* 8 et 5 Hz, H(5)), 8.0 (q, 1H, *J* 8 et 2 Hz, H(4)), 8.2 (q, 1H, *J* 5 et 2 Hz, H(6)); Analyse Trouvé: C, 49.3; H, 5.7; N, 5.8. C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>BrNO calc.: C, 49.22; H, 5.74; N, 5.72%.

Bromo-2 (éthyl-1 hydroxy-1 propyl)-4 pyridine. <sup>1</sup>H RMN δ 0.8 (t, 6H, *J* 7 Hz, H(CH<sub>3</sub>)), 2.8 (q, 4H, *J* 7 Hz, H(CH<sub>2</sub>)), 2.0 (s1, 1H, H(OH)), 7.2 (q, 1H, *J* 8 et 2 Hz, H(5)), 7.5 (d, 1H, *J* 2 Hz, H(3)), 8.3 (d, 1H, *J* 5 Hz, H(6)).

Bromo-2 (éthyl-1 hydroxy-1 propyl)-6 pyridine. <sup>1</sup>H RMN δ 0.8 (t, 6H, *J* 7 Hz, H(CH<sub>3</sub>)), 1.8 (q, 4H, *J* 7 Hz, H(CH<sub>2</sub>)), 4.2 (s1, 1H, H(OH)), 7.2 (m, 2H, H(3,5)), 7.6 (t, 1H, *J* 8 Hz, H(4)).

### Réactions du Tableau 1

On introduit à l'aide d'une seringue 2 fois 45 ml de *t*-butyllithium 1.7 *N* dans 200 ml de THF refroidi à -60 °C. Le composé bromé et halogéné en 2 à isomériser en solution à raison de 0.0683 mole dans le THF est alors introduit en 15 min à cette température. Le mélange est maintenu 30 autres min à -60 °C avant l'addition de 0.2 ml de diisopropylamine et de 0.02 mole de l'halogéno-2 pyridine correspondante. On porte alors la température à -40 °C pendant 45 min et on ajoute à cette même température 4 g de DMF (ou 5.5 g de formiate d'éthyle à -70 °C pour le composé fluoré en 2 [9]). On laisse réagir 45 min à cette température avant de redescendre à -60 °C afin d'hydrolyser. L'extraction est faite avec de l'éther.

Bromo-2 formyl-3 pyridine (**2b**). B.p. 95–100 °C/3 torr, m.p. 65 °C; <sup>1</sup>H RMN δ 7.5 (q, 1H, *J* 8 et 5 Hz, H(5)), 8.2 (q, 1H, *J* 8 et 2 Hz, H(4)), 8.6 (q, 1H, *J* 5 et 2 Hz, H(6)), 10.3 (s, 1H, H(CHO)); IR (KBr): 3020, 2870, 1695, 1655, 1575, 1555, 1415, 1370, 1060, 1050, 830, 805, 725, 705 cm<sup>-1</sup>. Analyse Trouvé: C, 38.6; H, 2.3; N, 7.7. C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>BrNO calc.: C, 38.74; H, 2.17; N, 7.53%. Rdt. 40% (**5**), 45% (**4**), 25% (**3**).

Fluoro-2 formyl-3 pyridine (**7b**). B.p. 70–80 °C/16 torr; <sup>1</sup>H RMN δ 7.5 [*s*<sub>7</sub>, 1H, *J* 7, 5 et 2 Hz, H(5)), 8.4 [*s*<sub>7</sub>, 1H, *J* 9, 7 et 2 Hz, H(4)], 8.6 (m, 1H, H(6)), 10.4 (s, 1H, H(CHO)); IR (KBr): 3060, 2870, 2760, 1700, 1670, 1605, 1575, 1470, 1435, 1400, 1300, 1270, 1245, 1205, 1180, 1100, 890, 865, 805, 755, 630, 575, 510 cm<sup>-1</sup>; Analyse Trouvé: C, 57.2; H, 3.3; N, 11.0. C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>FNO calc.: C, 57.60; H, 3.22; N, 11.20%. Rdt. 50%.

Chloro-2 formyl-3 pyridine (**11b**). B.p. 80 °C/3 torr m.p. 50 °C; <sup>1</sup>H RMN δ 7.42 (o, 1H, *J* 7.5, 4.5 et 0.8 Hz, H(5)), 8.22 (q, 1H, *J* 7.5 et 2 Hz, H(4)), 8.60 (q, 1H, *J* 4.5 et 2 Hz, H(6)) 10.41 (d, 1H, *J* 0.8 Hz, H(CHO)); IR (KBr): 3040, 2880, 1695, 1665, 1580, 1420, 1380, 1265, 1240, 1190, 1120, 1070, 1055, 835, 810, 730 cm<sup>-1</sup>; Analyse Trouvé: C, 50.6; H, 2.9; N, 9.7. C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>ClNO calc.: C, 50.91; H, 2.85; N, 9.89%. Rdt. 35%.

### Réactions du Tableau 2

Le mode expérimental est analogue à celui du Tableau 1 en utilisant 16 g de dibromo-2,6 pyridine comme composé de départ. Les conditions d'action du réactif sont précisées dans le Tableau 3.

Bromo-2 triméthylsilyl-3 pyridine (**2c**). B.p. 95–97 °C/3 torr; <sup>1</sup>H RMN: δ 1.4 (s, 9H, H(CH<sub>3</sub>)), 7.2 (q, 1H, *J* 8 et 5 Hz, H(5)), 7.7 (q, 1H, *J* 8 et 2 Hz, H(4)), 8.3 (q, 1H, *J* 5 et 2 Hz, H(6)); IR (film): 3030, 2950, 2900, 1555, 1545, 1365, 1250, 1200, 1120, 1055, 1045, 845, 765, 740 cm<sup>-1</sup>; Analyse Trouvé: C, 42.3; H, 5.3; N, 6.3. C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>BrNSi calc.: C, 41.75; H, 5.26; N, 6.08%. Rdt. 55%.

Bromo-2 méthyl-3 pyridine (**2d**). B.p. 90–95 °C/16 torr; <sup>1</sup>H RMN: δ 2.4 (s, 3H, H(CH<sub>3</sub>)), 7.2 (q, 1H, *J* 8 et 5 Hz, H(5)), 7.6 (q, 1H, *J* 8 et 2 Hz, H(4)), 8.25 (q, 1H,

*J* 5 et 2 Hz, H(6)); IR (film): 3050, 2980, 1560, 1445, 1390, 1200, 1080, 1055, 790, 760, 735, 700, 660  $\text{cm}^{-1}$ ; Analyse Trouvée: C, 41.6; H, 3.0; N, 8.6.  $\text{C}_6\text{H}_6\text{BrN}$  calc.: C, 41.89; H, 3.52; N, 8.14%. Rdt. 70%.

Bromo-2 (propène2)-3 pyridine (**2e**). B.p.  $95^\circ\text{C}/3$  torr;  $^1\text{H}$  RMN:  $\delta$  3.45 (d, 2H, *J* 8 Hz, H( $\text{CH}_2$ )) 5.1 (tm, 2H, H( $=\text{CH}_2$ )), 6 (m, 1H, H(CH)), 7.2 (q, 1H, *J* 8 et 5 Hz, H(5)), 7.55 (q, 1H, *J* 8 et 2 Hz, H(4)), 8.25 (q, 1H, *J* 5 et 2 Hz, H(6)); IR (film): 3080, 3050, 2980, 1640, 1575, 1560, 1450, 1400, 1180, 1050, 995, 920, 795, 745, 700, 685  $\text{cm}^{-1}$ ; Analyse Trouvée: C, 48.8; H, 3.9; N, 7.1%.  $\text{C}_8\text{H}_8\text{BrN}$  calc.: C, 48.51; H, 4.07; N, 7.07%. Rdt. 60%.

Bromo-2 (hydroxy-1 éthyl)-3 pyridine (**2f**). B.p.  $120\text{--}130^\circ\text{C}/3$  torr;  $^1\text{H}$  RMN:  $\delta$  1.5 (d, 3H, *J* 7 Hz, H( $\text{CH}_3$ )), 4.6 (s, 1H, H(OH)), 5.2 (q, 1H, *J* 7 Hz, H(CH)), 7.35 (q, 1H, *J* 8 et 5 Hz, H(5)), 8.05 (q, 1H, *J* 8 et 2 Hz, H(4)), 8.2 (q, 1H, *J* 5 et 2 Hz, H(6)); IR (KBr): 3350, 2980, 2930, 1580, 1565, 1405, 1190, 1130, 1100, 1050, 905, 810, 750, 685  $\text{cm}^{-1}$ ; Analyse Trouvée: C, 42.2; H, 4.0; N, 7.0.  $\text{C}_7\text{H}_8\text{BrNO}$  calc.: C, 41.61; H, 3.99; N, 6.93%. Rdt 70%.

Bromo-2 (hydroxy-1 benzyl)-3 pyridine (**2g**). B.p.  $180\text{--}190^\circ\text{C}/3$  torr, m.p.  $125^\circ\text{C}$ ;  $^1\text{H}$  RMN:  $\delta$  3.5 (s, 1H, H(OH)), 6.1 (s, 1H, H(CH)), 7.25 (q, 1H, *J* 8 Hz et 5 Hz, H(5)), 7.4 (s, 5H, H(Ph)), 7.95 (q, 1H, *J* 8 et 2 Hz, H(4)), 8.1 (q, 1H, *J* 5 et 2 Hz, H(6)); IR (KBr): 3290, 3050, 3020, 2920, 1560, 1410, 1040, 800, 755, 740, 705  $\text{cm}^{-1}$ ; Analyse Trouvée: C, 54.8; H, 3.75; N, 5.3.  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{BrNO}$  calc.: C, 54.57; H, 3.82; N, 5.30%. Rdt 60%.

Bromo-2 (hydroxy-1 diphenyl-1,1 méthyl)-3 pyridine (**2h**). M.p.  $145^\circ\text{C}$ ;  $^1\text{H}$  RMN:  $\delta$  4.65 (s, 1H, H(OH)), 7.15 (m, 2H, H(4 et 5)), 7.3 (s, 10H, H(Ph)), 8.35 (t, 1H, H(6)); IR (KBr): 3540, 3060, 3020, 1670, 1560, 1495, 1450, 1395, 1165, 1055, 1020, 895, 810, 775, 750, 715, 665  $\text{cm}^{-1}$ ; Analyse Trouvée: C, 63.8; H, 4.0; N, 4.1.  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{BrNO}$  calc.: C, 63.52; H, 4.11; N, 4.11%. Rdt. 35%.

### Réaction du Tableau 3

*Synthèse du produit à reformer.* Dans un ballon tricol d'un litre, on introduit 4 fois 45 ml de n-butyllithium 1.6 *N* sur 300 ml de THF à  $-50^\circ\text{C}$ . On y ajoute rapidement 30 g de diisopropylamine pure et on laisse remonter en 1/2 heure la température vers  $-5^\circ\text{C}$ . Après refroidissement à  $-70^\circ\text{C}$ , on introduit 10 g de fluoro-2 pyridine (**6**) en solution dans le THF. Le mélange est maintenu 4 h à  $-60^\circ\text{C}$ . Il est alors introduit 25 g de brome pur par fractions successives en maintenant la température inférieure à  $-50^\circ\text{C}$ . On laisse encore 1 h à  $-70^\circ\text{C}$  avant d'hydrolyser. On procède alors au traitement général en utilisant l'éther comme solvant d'extraction. Après concentration à l'évaporateur rotatif, le résidu est repris par un peu d'acétone et filtré pour éliminer le chlorhydrate de diisopropylamine. Le filtrat distillé sous vide de trompe à eau (16 torr) fourni 9 g d'un liquide incolore qui sera ensuite reformé. Rdt. 60%.

Bromo-2 fluoro-3 pyridine et bromo-4 fluoro-2 pyridine (**7** et **8**). B.p.  $60\text{--}70^\circ\text{C}/16$  torr;  $^1\text{H}$  RMN:  $\delta$  7.2 (m, 2H, H(5 de 7 et 3 de 8)), 7.45 (d, 1H, H(5 de 8)), 8 à 8.2 (m, 3H, H(4 de 7 et 6)); Analyse Trouvée: C, 34.2 H, 1.9; N, 7.9.  $\text{C}_5\text{H}_3\text{BrFN}$  calc.: C, 34.10; H, 1.70; N, 7.95%.

*Réaction de reformage.* Dans un ballon tricol de 500 ml contenant le diisopropylamide de lithium formé comme ci dessus avec 25 ml de n-butyllithium et 5 g de diisopropylamine, on introduit à  $-60^\circ\text{C}$  6 g du liquide obtenu ci dessus en solution dans le THF. On ajoute quelques gouttes de brome (0.1 ml) et on maintient 4 h à

– 70 °C. Le réactif est alors introduit en quantité stoechiométrique à cette température (excepté le DMF introduit à – 40 °C). Après le temps de réaction précisé dans le Tableau 3, le mélange est hydrolysé à – 60 °C. On extrait avec du dichlorométhane et on traite selon la procédure générale en prenant soin avant distillation, d'éliminer le chlorhydrate de diisopropylamine par précipitation à l'acétone.

**Bromo-4 fluoro-2 formyl-3 pyridine (8b).** B.p. 105 °C/ 3 torr, m.p. < 50 °C; <sup>1</sup>H RMN: δ 7.7 (d, 1H, *J* 5 Hz, H(5)), 8.3 (d, 1H, *J* 5 Hz, H(6)), 10.4 (s, 1H, H(CHO)); IR (KBr): 3095, 1710, 1585, 1545, 1450, 1385, 1190, 915, 840, 790 cm<sup>-1</sup>; Analyse Trouvé: C, 35.3; H, 1.6; N, 6.5. C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>BrFNO calc.: C, 35.33; H, 1.48; N, 6.86%. Rdt. 45%.

**Bromo-4 fluoro-2 triméthylsilyl-3 pyridine (8c).** B.p. 85 °C/3 torr; <sup>1</sup>H RMN δ 0.5 (d, 9H, *J* 2 Hz, H(CH<sub>3</sub>)), 7.4 (q, 1H, *J* 5 et 2 Hz, H(5)), 8.05 (d, 1H, *J* 5 Hz, H(6)); IR (film); 2960, 2900, 1570, 1535, 1425, 1365, 1265, 880, 850, 775, 720 cm<sup>-1</sup>; Analyse Trouvé: C, 38.1; H, 4.1; N, 5.7. C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>BrFNSi calc.: C, 38.72; H, 4.46; N, 5.64%. Rdt. 60%.

**Bromo-4 fluoro-2 méthyl-3 pyridine (8d).** B.p. 60 °C/3 torr; <sup>1</sup>H RMN: δ 2.3 (s, 3H, H(CH<sub>3</sub>)), 7.3 (d, 1H, *J* 5 Hz, H(5)), 7.9 (d, 1H, *J* 5 Hz, H(6)); IR (film): 3090, 2930, 2860, 1590, 1555, 1400, 1360, 1175, 1010, 880, 825, 790, 740, 630 cm<sup>-1</sup>; Analyse Trouvé: C, 37.5; H, 2.3; N, 7.6. C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>BrFN calc.: C, 37.92; H, 2.65; N, 7.37%. Rdt. 60%.

**Bromo-4 fluoro-2 (propène-2)-3 pyridine (8e).** B.p. 95–100 °C/3 torr; <sup>1</sup>H RMN: δ 3.6 (d, 2H, *J* 5 Hz, H(CH<sub>2</sub>)), 5.0 (tm, 2H, H(=CH<sub>2</sub>)), 5.9 (m, 1H, H(=CH)), 7.4 (d, 1H, *J* 5 Hz, H(5)), 7.9 (d, 1H, *J* 5 Hz, H(6)); IR (film): 3070, 2980, 2920, 1640, 1590, 1555, 1450, 1405, 920, 820, 760 cm<sup>-1</sup>; Analyse Trouvé: C, 44.3; H, 3.0; N, 6.6. C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>BrFN calc.: C, 44.47; H, 3.26; N, 6.48. Rdt. 50%.

**Bromo-4 fluoro-2 (hydroxy-1 éthyl)-3 pyridine (8f).** B.p. 110–115 °C/3 torr; <sup>1</sup>H RMN: δ 1.6 (d, 3H, *J* 7 Hz, H(CH<sub>3</sub>)), 3.7 (sl, 1H, H(OH)), 5.2 (q, 1H, *J* 7 Hz, H(CH)) 7.3 (d, 1H, *J* 5 Hz, H(5)), 7.9 (d, 1H, *J* 5 Hz, H(6)); IR (film): 3380, 2980, 2920, 1585, 1555, 1450, 1410, 1110, 1070, 905, 880, 825, 760 cm<sup>-1</sup>; Analyse Trouvé: C, 38.8; H, 3.9; N, 6.1. C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>BrFNO calc.: C, 38.21; H, 3.2; N, 6.36%. Rdt. 45%.

**Bromo-4 fluoro-2 (hydroxy-1 benzyl)-3 pyridine (8g).** M.p. 95 °C; <sup>1</sup>H RMN: δ 3.3 (sl, 1H, H(OH)), 6.4 (s, 1H, H(CH)), 7.4 (s, 5H, H(Ph)), 7.5 (d, 1H, *J* 5 Hz, H(5)), 8.0 (d, 1H, *J* 5 Hz, H(6)); IR (KBr): 3070, 1590, 1550, 1495, 1450, 1410, 1240, 1065, 905, 750, 700 cm<sup>-1</sup>; Analyse Trouvé: C, 50.6; H, 3.3; N, 5.0. C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>BrFNO calc.: C, 51.09; H, 3.21; N, 4.96%. Rdt. 50%.

**Bromo-4 fluoro-2 (hydroxy-1 diphenyl-1,1 méthyl)-3 pyridine (8h).** M.p. 150 °C; <sup>1</sup>H RMN: δ 4.1 (d, 1H, *J* 5 Hz, H(OH)), 7.3 (s, 10H, H(Ph)), 7.5 (d, 1H, *J* 5 Hz, H(5)), 8.05 (d, 1H, *J* 5 Hz, H(6)); IR (KBr): 3300, 1585, 1540, 1440, 1400, 880, 825, 770, 700 cm<sup>-1</sup>; Analyse Trouvé: C, 59.8; H, 3.5; N, 3.9. C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>BrFNO calc.: C, 60.35; H, 3.65; N, 3.91%. Rdt. 20%.

#### Réactions du Tableau 4

Le protocole expérimental utilisé est analogue à celui du reformage du Tableau 3, mais les réactions sont effectuées à partir de 0.0683 mole de composé bromé en 3 et halogéné en 2 (Cl ou Br).

**Bromo-4 chloro-2 pyridine (12).** B.p. 65–70 °C/3 torr; <sup>1</sup>H RMN δ 7.4 (q, 1H, *J* 5 Hz et 2 Hz, H(5)) 7.5 (d, 1H, *J* 2 Hz, H(3)), 8.2 (d, 1H, *J* 5 Hz, H(6)); IR (film): 3060, 1550, 1450, 1410, 1360, 1140, 1080, 820, 780, 670 cm<sup>-1</sup>; Analyse Trouvé: C, 30.8; H, 1.7; N, 7.3. C<sub>5</sub>H<sub>3</sub>BrClN calc.: C, 31.21; H, 1.57; N, 7.28. Rdt. 75%.

Bromo-4 chloro-2 formyl-3 pyridine (**12b**). M.p. 75 °C;  $^1\text{H}$  RMN:  $\delta$  7.65 (d, 1H,  $J$  5 Hz, H(5)), 8.4 (d, 1H,  $J$  5 Hz, H(6)), 10.45 (s, 1H, H(CHO)); IR (KBr): 3380, 3060, 2880, 1700, 1550, 1525, 1430, 1345, 1245, 1200, 1180, 845, 835, 780  $\text{cm}^{-1}$ ; Analyse Trouvé: C, 32.1; H, 1.3; N, 6.1.  $\text{C}_6\text{H}_3\text{BrClNO}$  calc.: C, 32.69; H, 1.37; N, 6.35%. Rdt. 45%.

Bromo-4 chloro-2 triméthylsilyl-3 pyridine (**12c**). 110 °C/3 torr;  $^1\text{H}$  RMN  $\delta$  0.7 (s, 9H, H( $\text{CH}_3$ )), 7.4 (d, 1H,  $J$  5 Hz, H(5)), 8.1 (d, 1H,  $J$  5 Hz, H(6)); IR (KBr): 2960, 2900, 1540, 1405, 1320, 1250, 1170, 850, 770, 715  $\text{cm}^{-1}$ ; Analyse Trouvé: C, 35.9; H, 3.9; N, 5.11.  $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{BrClNSi}$  calc.: C, 36.31; H, 4.19; N, 5.29%. Rdt. 55%.

Bromo-4 chloro-2 méthyl-3 pyridine (**12d**). M.p. 55 °C;  $^1\text{H}$  RMN:  $\delta$  2.6 (s, 3H, H( $\text{CH}_3$ )), 7.45 (d, 1H,  $J$  5 Hz, H(5)), 8.05 (d, 1H,  $J$  5 Hz, H(6)); IR (KBr): 3050, 1560, 1530, 1440, 1380, 1360, 1200, 1090, 995, 845, 735  $\text{cm}^{-1}$ ; Analyse Trouvé: C, 35.0; H, 2.2; N, 6.4.  $\text{C}_6\text{H}_5\text{BrClN}$  calc.: C, 34.90; H, 2.44; N, 6.78%. Rdt. 70%.

Bromo-4 chloro-2 (propène-2)-3 pyridine (**12e**). B.p. 95–100 °C/ 3 torr;  $^1\text{H}$  RMN:  $\delta$  3.7 (d, 2H,  $J$  7 Hz, H( $\text{CH}_2$ )), 5.0 (tm, 2H, H( $=\text{CH}_2$ )), 5.9 (m, 1H, H(CH)), 7.45 (d, 1H,  $J$  5 Hz, H(5)), 8.05 (d, 1H,  $J$  5 Hz, H(6)); IR (film): 3070, 3000, 2970, 2920, 1635, 1565, 1545, 1435, 1365, 1180, 1160, 1095, 990, 925, 900, 825, 760, 740, 550  $\text{cm}^{-1}$ ; Analyse Trouvé: C, 41.7; H, 2.9; N, 6.1.  $\text{C}_8\text{H}_7\text{BrClN}$  calc.: C, 41.33; H, 3.03; N, 6.02. Rdt. 70%.

Bromo-4 chloro-2 (hydroxy-1 éthyl)-3 pyridine (**12f**). B.p. 140 °C/3 torr;  $^1\text{H}$  RMN:  $\delta$  1.65 (d, 3H,  $J$  7 Hz, H( $\text{CH}_3$ )), 4.0 (sl, 1H, H(OH)), 5.5 (q, 1H,  $J$  7 Hz, H(CH)), 7.5 (d, 1H,  $J$  5 Hz, H(5)), 8.0 (d, 1H,  $J$  5 Hz, H(6)); IR (film): 3370, 2995, 2940, 1560, 1545, 1440, 1370, 1340, 1205, 1190, 1120, 1070, 1010, 900  $\text{cm}^{-1}$ ; Analyse Trouvé: C, 35.45; H, 3.1; N, 5.8.  $\text{C}_7\text{H}_7\text{BrClNO}$  calc.: C, 35.55; H, 2.98; N, 5.92%. Rdt. 65%.

Bromo-4 chloro-2 (hydroxy-1 benzyl)-3 pyridine (**12g**). M.p. 125 °C;  $^1\text{H}$  RMN: 3.8 (d, 1H,  $J$  10 Hz, H(OH)), 6.7 (d, 1H,  $J$  10 Hz, H(CH)), 7.3 (s, 5H, H(Ph)), 7.6 (d, 1H,  $J$  5 Hz, H(5)), 8.2 (d, 1H,  $J$  5 Hz, H(6)); IR (KBr): 3260, 3050, 1540, 1490, 1430, 1375, 1330, 1200, 1100, 1045, 830, 770, 740, 695, 655  $\text{cm}^{-1}$ ; Analyse Trouvé: C, 48.8; H, 2.8; N, 4.4.  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{BrClNO}$  calc.: C, 48.27; H, 3.04; N, 4.69%. Rdt. 55%.

Bromo-4 chloro-2 (hydroxy-1 diphényl-1,1 méthyl)-3 pyridine (**12h**). M.p. 125 °C;  $^1\text{H}$  RMN:  $\delta$  4.55 (s, 1H, H(OH)), 7.3 (s, 10H, H(Ph)), 7.5 (d, 1H,  $J$  5 Hz, H(5)), 8.05 (d, 1H,  $J$  5 Hz, H(6)); IR (KBr): 3540, 3380, 3060, 3020, 1550, 1445, 1420, 1350, 775, 745, 695  $\text{cm}^{-1}$ ; Analyse Trouvé: C, 57.7; H, 3.5; N, 3.8.  $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{BrClNO}$  calc.: C, 57.70; H, 3.74; N, 3.49%. Rdt. 45%.

Dibromo-2,4 pyridine (**3**). B.p. 90–100 °C/3 torr;  $^1\text{H}$  RMN:  $\delta$  7.45 (q, 1H,  $J$  5 et 2 Hz, H(5)), 7.7 (d, 1H,  $J$  2 Hz, H(3)), 8.2 (d, 1H,  $J$  5 Hz, H(6)); IR (film): 3100, 3050, 1550, 1430, 1350, 1210, 1125, 1080, 850, 830, 740  $\text{cm}^{-1}$ ; Analyse Trouvé: C, 24.9; H, 1.4; N, 5.8.  $\text{C}_5\text{H}_3\text{Br}_2\text{N}$  calc.: C, 25.35; H, 1.28; N, 5.91. Rdt. 80%.

Dibromo-2,4 formyl-3 pyridine (**3b**). B.p. 110–115 °C/3 torr, m.p. 110 °C;  $^1\text{H}$  RMN:  $\delta$  7.7 (d, 1H,  $J$  5 Hz, H(5)), 8.3 (d, 1H,  $J$  5 Hz, H(6)), 10.3 (s, 1H, H(CHO)); IR (KBr): 3060, 2880, 1700, 1550, 1535, 1520, 1430, 1340, 1240, 1200, 1060  $\text{cm}^{-1}$ ; Analyse Trouvé: C, 27.4; H, 1.0; N, 5.2.  $\text{C}_6\text{H}_3\text{Br}_2\text{NO}$  calc.: C, 27.20; H, 1.14; N, 5.28%. Rdt. 45%.

Dibromo-2,4 triméthylsilyl-3 pyridine (**3c**). B.p. 110 °C/3 torr;  $^1\text{H}$  RMN:  $\delta$  0.6 (s, 9H, H( $\text{CH}_3$ )), 7.45 (d, 1H,  $J$  5 Hz, H(5)), 8.1 (d, 1H,  $J$  5 Hz, H(6)); IR (film): 2980, 2950, 2890, 1520, 1400, 1310, 1250, 1155, 1020, 820  $\text{cm}^{-1}$ ; Analyse Trouvé: C, 30.6; H, 3.4; N 4.5.  $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{Br}_2\text{NSi}$  calc.: C, 31.09; H, 3.58; N, 4.53%. Rdt. 65%.

Dibromo-2,4 méthyl-3 pyridine (**3d**). M.p. 65°C;  $^1\text{H}$  RMN  $\delta$  2.6 (s, 3H, H(CH<sub>3</sub>)), 7.45 (d, 1H,  $J$  5 Hz, H(5)), 8.05 (d, 1H,  $J$  5 Hz, H(6)); IR (KBr): 3050, 1560, 1535, 1435, 1360, 1195 cm<sup>-1</sup>; Analyse Trouvée: C, 28.7; H, 1.8; N, 5.6. C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>Br<sub>2</sub>N calc.: C, 28.72; H, 2.01; N, 5.58%. Rdt. 80%.

Dibromo-2,4 (propène-2)-3 pyridine (**3e**). B.p. 110–115°C/3 torr;  $^1\text{H}$  RMN:  $\delta$  3.7 (d, 2H,  $J$  6 Hz, H(CH<sub>2</sub>)), 5.05 (tm, 2H, H(=CH<sub>2</sub>)) 5.9 (m, 1H, H(CH)), 7.5 (d, 1H,  $J$  5 Hz, H(5)), 8.05 (d, 1H,  $J$  5 Hz, H(6)); IR (film): 3080, 1640, 1560, 1535, 1435, 1370, 1080 cm<sup>-1</sup>; Analyse Trouvée: C, 34.2; H, 2.4; N, 5.0. C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>Br<sub>2</sub>N calc.: C, 34.69; H, 2.54; N, 5.05%. Rdt. 50%.

Dibromo-2,4 (hydroxy-1 éthyl)-3 pyridine (**3f**). B.p. 150–160°C/3 torr;  $^1\text{H}$  RMN:  $\delta$  1.6 (d, 3H,  $J$  7 Hz, H(CH<sub>3</sub>)), 4.3 (s1, 1H, H(OH)) 5.5 (q, 1H,  $J$  7 Hz, H(CH)), 7.45 (d, 1H,  $J$  5 Hz, H(5)), 7.95 (d, 1H,  $J$  5 Hz, H(6)); IR (film): 3360, 2970, 2920, 1550, 1535, 1430, 1365, 1330, 1195, 1110, 1065, 1005, 890 cm<sup>-1</sup>; Analyse Trouvée: C, 29.9; H, 2.6; N, 5.1. C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>Br<sub>2</sub>NO calc.: 29.92; H, 2.51; N, 4.98. Rdt. 65%.

Dibromo-2,4 (hydroxy-1 benzyl)-3 pyridine (**3g**). M.p. 142°C;  $^1\text{H}$  RMN:  $\delta$  3.7 (d, 1H,  $J$  8 Hz, H(OH)), 6.7 (d, 1H,  $J$  8 Hz, H(CH)), 7.4 (s, 5H, H(Ph)) 7.6 (d, 1 H,  $J$  5 Hz, H(5)), 8.15 (d, 1H,  $J$  5 Hz, H(6)); IR (KBr): 3250, 3080, 3020, 1555, 1540, 1490, 1440, 1370, 1180, 1135, 1125 cm<sup>-1</sup>; Analyse Trouvée: C, 42.3; H, 2.4; N, 4.0. C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>Br<sub>2</sub>NO calc.: C, 42.02; H, 2.65; N, 4.08%. Rdt. 45%.

Dibromo-2,4 (hydroxy-1 diphenyl-1,1 méthyl)-3 pyridine (**3h**). M.p. 120°C;  $^1\text{H}$  RMN:  $\delta$  4.6 (s, 1H, H(OH)), 7.35 (s, 10H, H(Ph)), 7.5 (d, 1H,  $J$  5 Hz, H(5)), 8.05 (d, 1H,  $J$  5 Hz, H(6)); IR (KBr): 3520, 3400, 3050, 3020, 1545, 1525, 1490, 1450, 1420, 1340, 1180, 1000 cm<sup>-1</sup>; Analyse Trouvée: C, 51.4; H, 3.0; N, 3.4. C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>Br<sub>2</sub>NO calc.: C, 51.58; H, 3.12; N, 3.34%. Rdt. 50%.

## Bibliographie

- 1 M. Mallet et G. Quéguiner, *Tetrahedron*, 42 (1986) 2253 et réf. incluses.
- 2 F. Marsais, B. Laperdrix, T. Güngör, M. Mallet et G. Quéguiner, *J. Chem. Res.*, 10 (1982) 278.
- 3 F. Marsais, A. Cronier, F. Trécourt et G. Quéguiner, *J. Am. Chem. Soc.*, 52 (1987) 1133.
- 4 F. Marsais, F. Trécourt, P. Bréant et G. Quéguiner, *J. Heteroc. Chem.*, 25 (1988) 81.
- 5 L. Estel, F. Marsais et G. Quéguiner, *J. Org. Chem.*, 53 (1988) 2740.
- 6 F. Trécourt, M. Mallet, F. Marsais et G. Quéguiner, *J. Org. Chem.*, 53 (1988) 1367.
- 7 F. Marsais et G. Quéguiner, *Tetrahedron*, 39 (1983) 2009.
- 8 J.F. Bunnett, *J. Chem. Educ.*, 51 (1974) 312.
- 9 J.F. Bunnett, *Acc. Chem. Res.*, 5 (1972) 139.
- 10 J.F. Bunnett et E. Moyer, *J. Am. Chem. Soc.*, 93 (1971) 1183.
- 11 H.D. Zook, W.L. Kelly et I.Y. Posey, *J. Org. Chem.*, 33 (1968) 3477.
- 12 P. Bold et H. Militzer, *Tetrahedron Lett.*, 30 (1966) 3599.
- 13 D.F. DeTar, *J. Org. Chem.*, 45 (1980) 5174.
- 14 D. Seebach et H. Neumann, *Chem. Ber.*, 107 (1974) 847.
- 15 M. Mallet, Thèse d'Etat, Université de Rouen, 1981.
- 16 J.A. Zoltewicz et G.L. Smith, *J. Am. Chem. Soc.*, 13 (1967) 3358; J.A. Zoltewicz et G.M. Kauffman, *J. Org. Chem.*, 34 (1969) 1405; J.A. Zoltewicz et C.L. Smith, *J. Am. Chem. Soc.*, 88 (1966) 4766.
- 17 J. Verbeek et L. Brandsma, *J. Org. Chem.*, 49 (1984) 3857.
- 18 S.O. de Silva, I. Ahmad, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.*, 51 (1978) 5107.
- 19 S.L. Crump et B. Rickborn, *J. Org. Chem.*, 49 (1984) 304; S.L. Crump, J. Netka et B. Rickborn, *J. Org. Chem.*, 50 (1985) 2746; D.J. Pollart, B. Rickborn, *J. Org. Chem.*, 51 (1986) 3155.
- 20 G.R. Newkome et J.M. Roper, *J. Organomet. Chem.*, 186 (1980) 147.
- 21 H. Gilman et S.M. Spatz, *J. Org. Chem.*, 16 (1951) 1485.
- 22 D. Bonnetaud, G. Quéguiner et P. Pastour, *J. Heterocycl. Chem.* 9 (1972) 165.
- 23 E.C. Taylor, Dennis et E. Vogel, *J. Org. Chem.*, 50 (1985) 1002.
- 24 G.M. Davies et P.S. Davis, *Tetrahedron Lett.*, 33 (1972) 3507.