

## NOUVELLES RÉACTIONS D'HALOGENOPYRIDINES AVEC LE N-BUTYLLITHIUM. PROPOSITION D'UN MÉCANISME PAR MÉTALLATION ET MIGRATION DU BROME

M. MALLET et G. QUÉGUINER

Laboratoire de Chimie Organique Hétérocyclique, Institut Scientifique de Haute-Normandie et Institut National Supérieur de Chimie Industrielle de Rouen, 76130, Mont-Saint-Aignan, France

(Received in France 9 June 1978)

**Résumé**—L'action du n-butyllithium avec la bromo-3 chloro-2 pyridine est étudiée en fonction de la température, de la quantité de n-butyllithium utilisée et de l'ordre d'introduction des réactifs. En plus de l'échange brome-lithium classique, il est observé de façon surprenante une réaction de métallation du noyau pyridinique et une migration du brome de la position 3 à la position 4. Un mécanisme original est proposé pour expliquer ces réactions et celles du n-butyllithium avec la bromo-3 fluoro-2 pyridine.

**Abstract**—The reaction of n-butyllithium with 2-bromo-3-chloro pyridine as a function of temperature, the amount of n-butyllithium used and the order of introduction of the reagents, gives, besides bromine-lithium exchange, an unexpected metallation of the pyridine ring and bromine migration from the 3 to 4 position. A novel mechanism to explain this and the similar behavior of 3-bromo-2-fluoro pyridine with n-butyllithium is proposed.

Les seules réactions bien connues du noyau pyridinique avec le n-butyllithium sont les réactions d'addition sur la liaison-1,2.<sup>1,2</sup> Les pyridines bromées, chlorées et fluorées donnent aussi ce type d'addition.<sup>3-5</sup> Des réactions d'échange métal-halogène peuvent être facilement réalisées dans le cas des bromopyridines.<sup>3,6-8</sup>

Nous avons démontré qu'il était possible de métaller les halogénoypyridines en dépit de la concurrence des réactions d'addition ou d'échange métal-halogène grâce à une étude détaillée des influences du solvant, de la température, des quantités de n-butyllithium, du temps de réaction et des complexants du n-butyllithium (TMEDA par exemple). Nous avons observé une surprenante migration de l'atome de brome du sommet 3 au sommet 4 dans le cas des dérivés bromés.

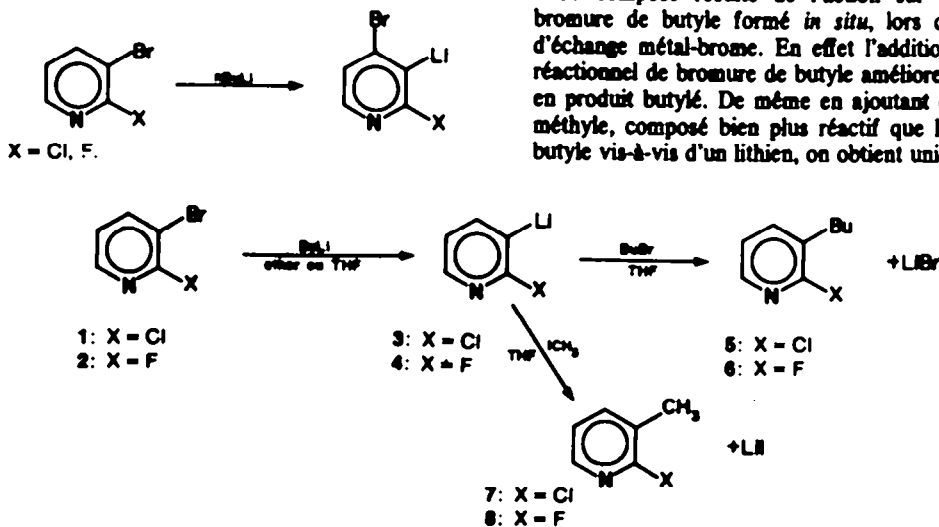
Notons que des réactions comparables de migration du brome ont déjà été décrites, bien qu'effectuées dans des conditions différentes. Citons par exemple, les travaux de Bunnett *et al.* qui ont étudié très en détail l'isomérisation de polybromobenzènes sous l'action d'amidure et d'alcooates et proposent des mécanismes à 2n ou 2n + 1 bromes.<sup>9</sup>

Nous présentons ici les réactions d'échange métal-halogène, de métallation et d'isomérisation de la bromo-3 chloro-2 pyridine 1 avec le n-butyllithium à basse température et rappelons le comportement analogue observé avec la bromo-3 fluoro-2 pyridine 2.<sup>10</sup> Le mécanisme que nous proposons pour expliquer ces résultats rend compte de la migration du brome en série pyridinique sans faire appel à la formation intermédiaire d'une pyridyne comme cela s'est fait dans les rares cas où la migration a été observée.<sup>11</sup>

### Reactions d'alkylation

Dans l'éther à basse température (de -60° à -40°), l'action du n-butyllithium sur la bromo-3 chloro-2 pyridine 1 (ou sur la bromo-3 fluoro-2 pyridine 2) donne naissance à la chloro-2 lithio-3 pyridine 3 (ou à la fluoro-2 lithio-3 pyridine 4) selon une réaction d'échange métal-brome classique. Dans le THF à -60° cette même réaction se produit, mais elle est suivie par la formation lente de butyl-3 chloro-2 pyridine 5 (ou de butyl-3 fluoro-2 pyridine 6).

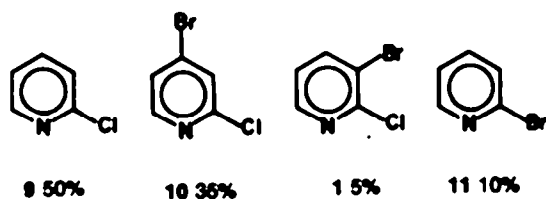
Ce composé résulte de l'action sur le lithien, du bromure de butyle formé *in situ*, lors de la réaction d'échange métal-brome. En effet l'addition au mélange réactionnel de bromure de butyle améliore le rendement en produit butylé. De même en ajoutant de l'iodure de méthyle, composé bien plus réactif que le bromure de butyle vis-à-vis d'un lithien, on obtient uniquement de la



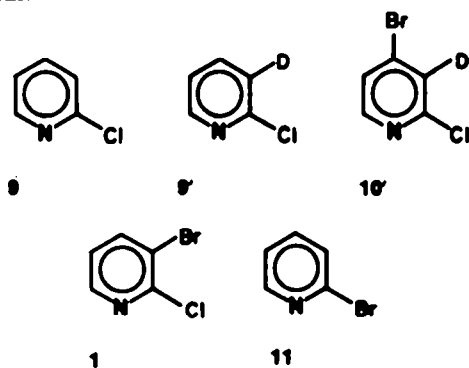
chloro-2 méthyl-3 pyridine 7 (ou de la fluoro-2 méthyl-3 pyridine 8). Ce processus de formation d'alkylpyridines par action d'un lithien sur un halogéure d'alkyle est en accord avec les conclusions de Gilman *et al.*<sup>12-14</sup>

#### Reactions de metallation

Si, par contre, on opère dans le THF à une température plus élevée, il est alors possible d'obtenir des résultats surprenants. En ajoutant mole à mole, de la bromo-3 chloro-2 pyridine 1 à du *n*-butyllithium contenu dans du THF à  $-40^\circ$ , il se produit parfois, après introduction d'une quantité variable de réactif, un brunissement soudain de la solution accompagné d'un dégagement de chaleur important. Cette alternative à la réaction classique d'échange métal-halogène est difficilement reproductible: composition variable du mélange final, brunissement plus ou moins intense. Nous indiquerons plus loin dans quelles conditions cette réaction peut être maîtrisée. Après 15 min, l'introduction d'alcool éthylique à  $-40^\circ$  permet d'obtenir un mélange complexe constitué des produits suivants.



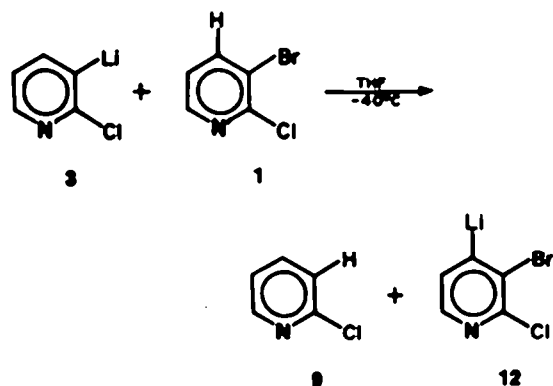
Si pour caractériser les lithiens, on utilise l'alcool deutérié (EtOD), on obtient alors dans les mêmes conditions.



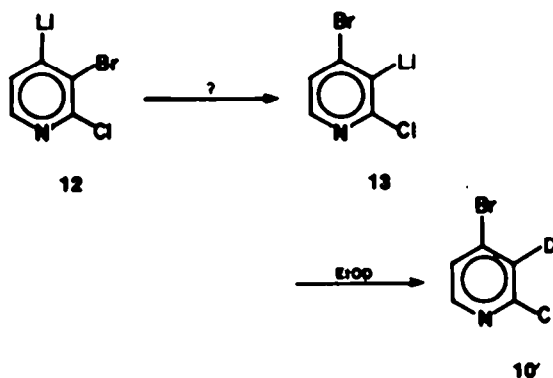
Seule la présence du produit de départ 1 et de la chloro-2 deutério-3 pyridine 9' s'explique aisément. Il est

anormal qu'on obtienne avec un réactif deutérié la chloro-2 pyridine 9 et la bromo-2 pyridine 11 non deutérées, et ceci quelles que soient les précautions prises pour éviter l'entrée d'eau "légère" dans le milieu réactionnel. De même les composés 10, 10' et 11 résultent d'une étonnante migration du brome. Nous avons attentivement vérifié les positions respectives du brome et du deutérium dans la bromo-4 chloro-2 deutério-3 pyridine 10': la comparaison de son spectre de RMN avec celui de son analogue non deutérié, la bromo-4 chloro-2 pyridine 10, prouve sa structure sans ambiguïté. Aucune trace de bromo-3 chloro-2 deutério-4 pyridine n'a pu être décelée.

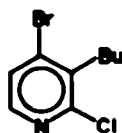
Pour expliquer la formation de chloro-2 pyridine 9 après alcoolyse à l'alcool deutérié, nous proposons une réaction de transmétallation entre le lithien 3 et le produit de départ 1 selon l'équation suivante.



Le composé 12 s'isomériserait ensuite en bromo-4 chloro-2 lithio-3 pyridine 13 par un mécanisme inconnu, pour donner naissance après alcoolyse au composé 10'.



†En plus des produits cités, nous avons pu isoler en laissant les lithiens se former plus longtemps à  $-40^\circ$  dans le THF avant l'hydrolyse un peu de butyl-3 bromo-4 chloro-2 pyridine 14 (cas de 1/2 BuLi) et un peu de ce produit et de butyl-3 chloro-2 pyridine 5 en mélange (cas de 1 BuLi). Ces composés sont probablement dus à l'interaction du bromure de butyle formé *in situ* avec les lithiens présents selon le type de réaction déjà décrit auparavant.



14

Nous avons vérifié qu'avec une demi mole seulement du *n*-butyllithium par mole de bromo-3 chloro-2 pyridine 1, nous n'obtenons dans des conditions opératoires analogues que les produits 9 et 10'. Ce résultat s'accorde bien avec l'hypothèse d'une transmétallation. Remarquons que le brunissement de la solution et les proportions des produits obtenus sont beaucoup plus faciles à reproduire lorsqu'on n'utilise qu'une demi mole de *n*-butyllithium et lorsque celle-ci est ajoutée au produit de départ 1 contenu dans le THF à  $-40^\circ$ . Par cette méthode, on obtient alors très peu de bromo-2 pyridine 11. Il est possible d'isoler dans certaines conditions des produits butylés.†

Pour confirmer que la première étape de la réaction qui

donne naissance au lithien 13 est bien la métallation du produit de départ 1 par la chloro-2 lithio-3 pyridine 3, nous avons formé par action d'un demi-équivalent de n-butyllithium à  $-60^{\circ}$  un mélange équimolaire du lithien 3 et du produit de départ 1. A cette température, en effet, il n'y a pas de transmétallation possible de la bromo-3 chloro-2 pyridine 1.<sup>4</sup> En réchauffant alors à  $-40^{\circ}$  on provoque le brunissement de la solution et on obtient avec une reproductibilité parfaite des résultats expérimentaux identiques à ceux obtenus par action directe à  $-40^{\circ}$  d'une demi mole de n-butyllithium sur une mole de 1.

Rappelons que nous avons décrit des résultats analogues avec la bromo-3 fluoro-2 pyridine 2.<sup>13</sup> Deux différences importantes sont cependant à noter dans ce dernier cas: (a) il ne se forme pas de bromo-2 pyridine; et (b) on a pu caractériser un peu de bromo-3 fluoro-3 lithio-4 pyridine par sa réaction avec l'acétone. Ce résultat, (b), est particulièrement important, car il confirme l'existence d'un dérivé de métallation en 4 conformément à l'hypothèse formulée.

Des mécanismes semblables de transmétallation de dérivés bromés aromatiques ont déjà été envisagés dans la littérature. Par exemple, citons les travaux de Gilman et Langham<sup>16,17</sup> (série du benzène), Dickinson et Iddon<sup>18,19</sup> (série du benzo(b)thiophène), Gronowitz et Holm,<sup>20</sup> Reinecke et Adickes<sup>21</sup> (série du thiophène), et De Bie et Van der Plas<sup>22,23</sup> (séries de l'isothiazole et de l'imidazole).

#### Mécanisme d'isomérisation des lithiens

La formation d'un lithien en position 3 à la place du lithien en 4 que nous devrions obtenir selon notre hypothèse est plus délicate à expliquer. Nous avons envisager les trois possibilités suivantes:

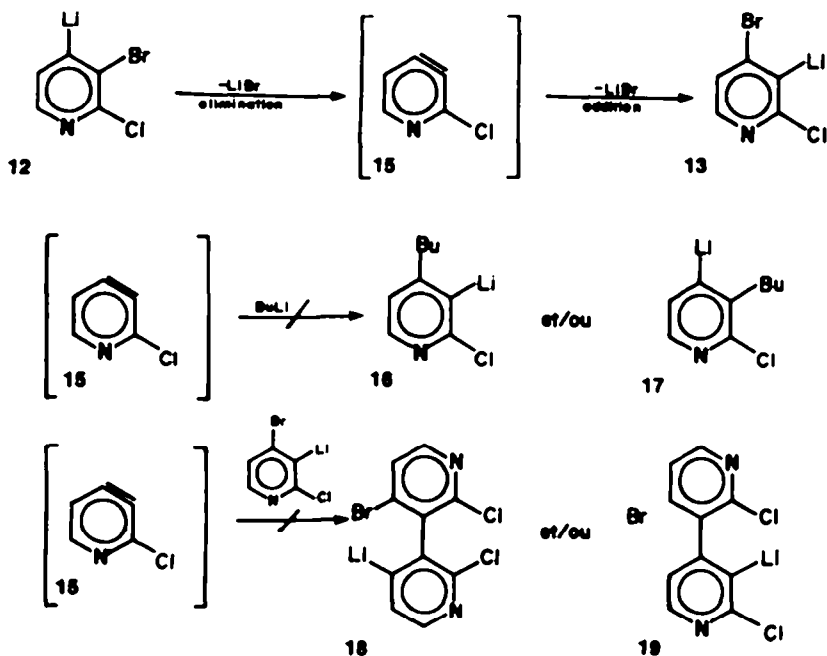
**Intervention d'une pyridine.** Kauffmann décrit un mécanisme d'élimination-addition (EA) lors de substitutions nucléophiles sur des pyridines halogénées.<sup>24</sup> Envisageons comme lui la formation d'une pyridine-3,4 15 par élimination de LiBr. Selon Wittig et Hoffman<sup>25</sup> ainsi que Callender *et al.*,<sup>26</sup> l'addition inverse du bromure

de lithium sur des benzynes est possible. Ceci conduirait au composé 13.

La formation préférentielle du lithien 13 est alors conforme aux travaux de Huisgen et Herbig<sup>27</sup> ainsi qu'à ceux de Roberts *et al.*<sup>28</sup> qui ont montré que les réactifs nucléophiles s'additionnent sur une benzyne ou sur une pyridine substituées en  $\alpha$  pour donner un dérivé métadisubstitué de façon souvent sélective.

Toutefois, il nous semble peu probable qu'il puisse se former rapidement une pyridine à  $-40^{\circ}$  car dans tous les essais que nous avons faits pour piéger ces pyridines par des diènes conjugués (dérivés furanmiques), nous avons constaté que la réaction de Diels-Alder ne se développe qu'au-dessus de cette température.<sup>3,18,19</sup> Notons que la température de formation des benzynes est décrite comme très variable puisque Gilman et Gorsich<sup>29</sup> la situent à  $-60^{\circ}$  sur des halobenzènes et que Rausch *et al.*<sup>30</sup> ne l'observent sur le lithien de l'hexachlorobenzène qu'à  $+20^{\circ}$  dans l'éther. De plus, il convient de remarquer que l'addition du bromure de lithium sur des benzynes<sup>23,26</sup> ne se fait qu'au-dessus de  $+10^{\circ}$  en plusieurs dizaines d'heures, ce qui est incompatible avec la vitesse et la température d'isomérisation que nous observons: 15 min à  $-40^{\circ}$ .

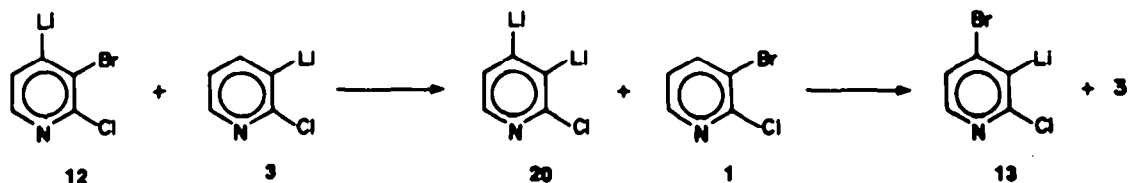
Par ailleurs, dans l'hypothèse d'une formation de pyridine, celle-ci étant très réactive, il est surprenant qu'il n'y ait aucune addition compétitive des lithiens contenus dans le milieu réactionnel: le n-butyllithium et/ou le lithien 13 par exemple. Callender *et al.*<sup>26</sup> observent de telles réactions compétitives d'addition de lithiens aromatiques et Huisgen<sup>31</sup> cite de nombreux exemples de ce type de réaction des arynes et hétéarynes. Mêmes minoritaires, ces réactions qui créent une liaison C-C ne doivent pas être réversibles comme l'addition de bromure de lithium. On devrait donc pouvoir isoler les produits d'hydrolyse des lithiens comme 16, 17, 18 et 19. Nous n'avons en fait pu isoler que le dérivé du lithien 19, mais seulement à condition d'opérer à une température nettement supérieure à  $-40^{\circ}$ . Il n'a, par contre, jamais pu être décelé des dérivés simultanément butylés et deutériés



correspondant à l'hydrolyse des lithiens de type 16 et 17. Enfin, une expérience réalisée en présence d'un gros excès d'iodure de lithium conduit aux mêmes résultats: la formation d'une pyridyne devrait, dans ces conditions, être détectée par son interaction avec l'iodure de lithium sous forme de dérivé iodé.

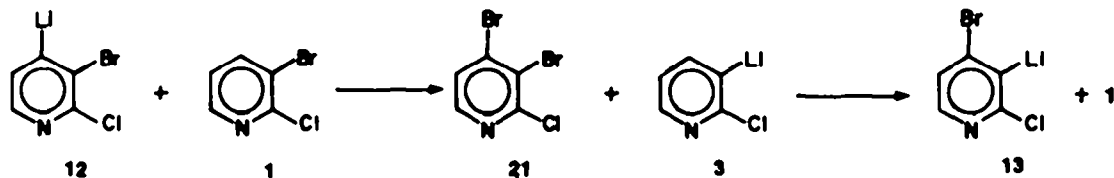
En conclusion, il ne se forme pas de pyridyne à  $-40^\circ$  dans le THF. Le mécanisme d'élimination-addition (EA) est donc à rejeter.

*Intervention d'un dilithien.* Il est possible d'envisager un mécanisme d'isomérisation passant par l'intermédiaire d'un dilithien en -3,4 qui se formerait par échange métal-halogène entre les lithiens 3 et 12. Ce dilithien 20 réagirait ensuite suivant un même type de réaction, avec la bromo-3 chloro-2 pyridine 1 pour donner un produit final plus stable 13.



A notre connaissance, aucun dilithien en ortho du type de 20 n'a été décrit en série pyridinique quoiqu'il en existe dans d'autres séries hétérocycliques.<sup>22-24</sup> Selon ce mécanisme, il devrait être possible d'isoler des dérivés dideutéériés, ce qui n'a pu être fait. La formation à si basse température d'un dilithien aussi peu stable paraît évidemment peu probable.

*Intervention d'un dérivé dibromé.* Nous avons enfin imaginé un mécanisme d'isomérisation par l'intermédiaire d'une dibromo-3,4 pyridine 21 selon.



Cette hypothèse repose sur des échanges intermoléculaires rapides de type métal-halogène entre les différents composés bromés et lithiés présents dans le milieu réactionnel. Le lithien final obtenu est celui qui a

la plus grande stabilité, c'est-à-dire celui où le carbanion est entouré de deux substituants attracteurs.<sup>9</sup> Le dérivé intermédiaire dibromé 21 ne peut être isolé car la vitesse d'échange bromo-lithium est élevée même à  $-100^\circ$ .<sup>25-27</sup>

Ce mécanisme ressemble à ceux décrits par Bunnett<sup>28,27</sup> pour l'isomérisation du tribromo-1,2,4 benzène en tribromo-1,3,5 benzène sous l'action de différents amidures et alcoolates.

Pour vérifier expérimentalement la validité de cette proposition de mécanisme nous avons cherché à mettre en évidence, dans des conditions expérimentales semblables une migration intermoléculaire du brome en utilisant des composés voisins. Pour cela nous sommes partis des dérivés lithiés de la chloro-3 pyridine.

Nous savons que cette chloropyridine se métalle à  $-40^\circ$  dans le THF pour donner un mélange de chloro-3

lithio-2 pyridine 22 et de chloro-3 lithio-4 pyridine 25.<sup>3</sup> Par action de la bromo-3 chloro-2 pyridine 1, de la bromo-3 fluoro-2 pyridine 2 ou de la bromo-4 chloro-3 pyridine 23 sur ces lithiens, et après hydrolyse, nous avons pu observer l'existence de bromo-2 chloro-3 pyridine 24 parmi les produits qui sont normalement obtenus par action directe du n-butyllithium seul sur ces dérivés bromés. Nous proposons les schémas réactionnels ci-dessous.

Ce transfert de brome ne peut évidemment pas être

imputé à une pyridyne ou un dilithien en ortho intermédiaires.

Dans la première expérience, nous n'avons jamais pu déceler la bromo-4 chloro-3 pyridine 23 qui résulterait

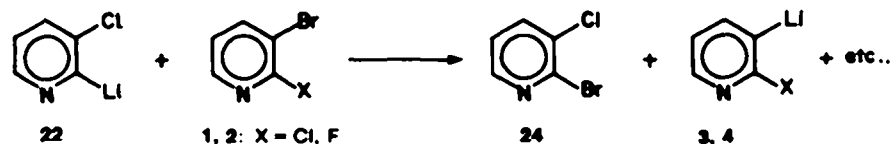


Schéma 1.

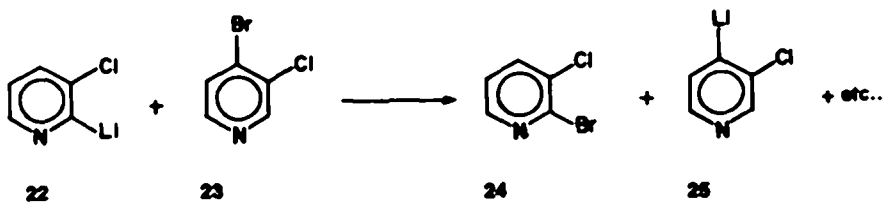


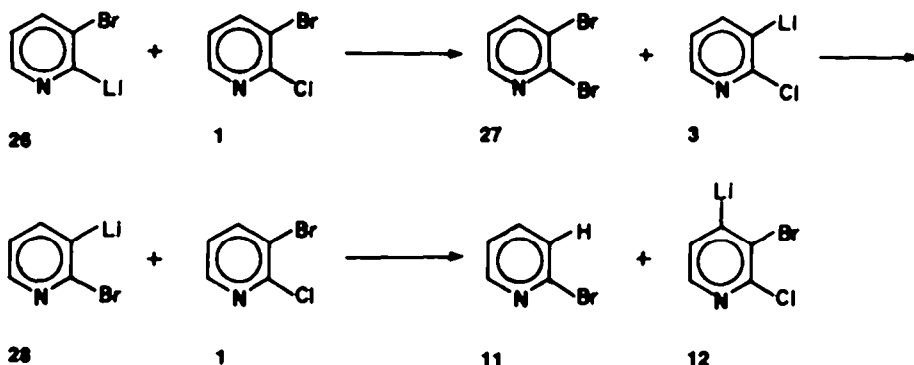
Schéma 2.

d'un transfert de brome sur le lithien en 4 de la chloro-3 pyridine car, si par échange métal-halogène le dérivé lithié 25 se transforme en bromo-4 chloro-3 pyridine 23, celle-ci disparaît rapidement selon la réaction du Schéma 2. La chloro-3 lithio-4 pyridine 25 n'interfère donc pas dans le transfert décrit par le Schéma 1.

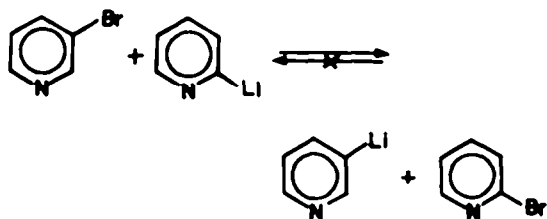
Le mécanisme réactionnel basé sur des échanges rapides métal-halogène et faisant intervenir un intermédiaire dibromé rend donc parfaitement compte des résultats observés. Nous le proposons également pour les réactions de la bromo-3 fluoro-2 pyridine 2 avec le n-butyllithium que nous avons réalisées dans les mêmes conditions expérimentales.<sup>10</sup>

#### Mécanisme de formation de la bromo-2 pyridine

D'autre part, ce mécanisme explique aussi la formation secondaire de bromo-2 pyridine 11 non deutérée par action du n-butyllithium sur la bromo-3 chloro-2 pyridine 1. En effet, vers  $-40^\circ$  et en présence d'un excès même localisé (cas de 1/2 BuLi versé dans le milieu réactionnel), il peut se produire une réaction concurrente d'échange lithium-chlore. Cet échange a été décrit par Cook et Wakefield<sup>20</sup> pour la pentachloropyridine dans des conditions opératoires analogues. Après cette première étape il s'ensuit l'ensemble des réactions ci-dessous qui font intervenir une dibromo-2,3 pyridine 27.



La migration du brome du sommet 3 vers le sommet 2 entre les composés 26 et 1 est conforme aux essais de Parham et Piccirilli<sup>21</sup> qui proposent.



De même lorsque les pyridines bromées en 3 1 et 2 sont en présence de la chloro-3 lithio-2 pyridine 22, c'est une pyridine bromée en 2 24 qui se forme. De façon plus générale, on peut donc conclure que lorsque des pyridines bromées en 3 sont en présence de pyridines lithiées en 2, l'échange brome-lithium conduit au mélange de pyridines bromées en 2 et de pyridines lithiées en 3.

Au cours des réactions que nous proposons pour la formation de la bromo-2 pyridine 11, il n'est donc pas surprenant qu'on ne puisse piéger la bromo-3 lithio-2 pyridine 26 par action d'un réactif (alcool) ou d'un composé métallable *in situ* (hydrogène en 4 de 1 par exem-

ple). Aussitôt formée, cette pyridine lithiée en 2 capte préférentiellement le brome d'un composé bromé en 3.

Nous avons par ailleurs vérifié, par action du n-butyllithium avec la dibromo-2,3 pyridine 27 que l'échange métal-halogène est bien sélectif en 3.

La bromo-2 lithio-3 pyridine 28 que nous postulons ensuite, ne peut non-plus être piégée par l'alcool deutérié. L'échange de son lithium avec un brome n'est pas une réaction évolutive, car il redonne la dibromo-2,3 pyridine 27 dont elle est issue. Comme nous l'avons observé avec la chloro-2 lithio-3 pyridine 3 dans les mêmes conditions expérimentales, la capture *in situ* d'un proton métallable est probable bien avant qu'un réactif extérieur ait pu être introduit. Ceci conduit à la formation de bromo-2 pyridine 11 non deutérée.

Le procédé en deux temps ( $-60^\circ$  puis  $-40^\circ$ ) ne fournit pas de bromo-2 pyridine 11 car à  $-60^\circ$  l'échange lithium-brome est sélectif. La bromo-3 fluoro-2 pyridine 2 dans laquelle le fluor n'est pas substituable ne peut naturellement pas donner de bromo-2 pyridine.

#### CONCLUSION

Les réactions du n-butyllithium avec la bromo-3 chloro-2 pyridine 1 et la bromo-3 fluoro-2 pyridine 2 sont beaucoup plus complexes et plus riches qu'il n'apparaît a priori en fonction des données de la littérature.

En plus des réactions classiques d'échange métal-halogène à  $-60^\circ$  et d'addition en -1,2 à température ordinaire, nous mettons en évidence à  $-40^\circ$  dans le THF des réactions d'alkylations à partir des dérivés lithiés, des réactions de métallation des sommets 4 et des isomérisations rapides des bromo-3 lithio-4 pyridines en bromo-4 lithio-3 pyridines plus stables.

Nous proposons un mécanisme faisant intervenir des échanges rapides halogène-métal et passant par un composé dibromé en -3,4. L'étude de ce mécanisme permet de définir les conditions expérimentales propices à l'obtention de ces différentes réactions.

#### PARTIE EXPERIMENTALE

##### Considérations générales

Le n-butyllithium utilisé est préparé dans l'éther par action du bromure de butyle sur du lithium en fil selon le procédé décrit par Gilman *et al.*<sup>22</sup> Les solvants sont séchés par distillation sur LiAlH<sub>4</sub>. Il est dosé<sup>21</sup> et conservé au réfrigérateur un maximum de 15 jours. Lorsqu'il est introduit dans le milieu réactionnel il faut utiliser une ampoule à brome refroidie.

Toutes les réactions sont réalisées dans un ballon tricol de 500 ml équipé d'un thermomètre à pentane, d'un système d'agitation et d'une ampoule à brome délestée. Le courant d'azote sec qui sert à purger le montage est maintenu pendant toute la durée

de la réaction. Le refroidissement de l'ensemble est assuré par un bain d'acétone carbonoglace.

Après réaction selon les procédés décrits ci-dessous on extrait les produits de la manière suivante: on additionne 150 ml d'eau à température ordinaire, le mélange obtenu est placé dans une ampoule à décantier. Des extractions répétées à l'éther permettent de recueillir des phases légères qui sont réunies et séchées sur sulfate de magnésium. Après filtration, l'extrait est concentré sous vide à l'évaporateur rotatif. Le résidu est soit redistillé soit directement injecté par portions dans un chromatographe préparatif en phase gazeuse (CPG), équipé d'une colonne à 30% de SE 30. La température de la colonne ainsi que sa programmation sont déterminées pour obtenir la séparation optimale. Dans le cas où on obtient un mélange de plusieurs produits, le rendement global est difficile à déterminer avec précision. Il est compris entre 60 et 80% pour l'ensemble des produits décrits comme nous l'avons vérifié avec un étalon interne.

Les pourcentages indiqués entre parenthèses après chaque produit sont estimés sur le chromatogramme, sauf dans le cas d'obtention d'un produit unique où c'est le rendement de la réaction: il est alors indiqué R = X%. Les produits sont donnés suivis de leurs caractéristiques de RMN dans l'ordre de sortie du chromatogramme.

Les spectres sont réalisés 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 coupages 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) et massif (m). Si m suit la lettre, a-d-t-q, il y a un massif sur la structure de base.

#### Mode d'action des réactifs utilisés

**Ethanol ou éthanol deutérié.** 15 ml sont introduits purs en excès à la température adéquate. Il réagit en 15 min. **Pentanone-3.** On l'ajoute diluée dans le solvant de la réaction en quantité stœchiométrique. Sa réaction demande 15 min. **Bromure de butyle.** Il est utilisé dilué en gros excès (15 ml) dans le solvant réactionnel. Son action est très lente, 2 h au moins à  $-60^{\circ}$  ou  $-40^{\circ}$ . **Iodure de méthyle** (15 ml). Comme pour le bromure de butyle.

#### Réactions de la bromo-3 chloro-2 pyridine

**Protocole A.** Le produit est introduit dans le n-butyllithium. Dans 200 ml de solvant approprié refroidi à la température souhaitée, on ajoute rapidement la quantité de n-butyllithium désirée (25 ou 12,5 mmole suivant le cas). Une solution de 4,8 g (25 mmole) de bromo-3 chloro-2 pyridine dans le solvant ad hoc (20 ml d'éther ou de THF) est alors introduite goutte à goutte en 5 min environ tout en surveillant la température et la couleur du mélange réactionnel. Il apparaît d'abord une teinte jaune orange. Pour obtenir alors la teinte brune il convient d'ajouter le produit de départ en giclée successive (2 ml). On laisse ensuite le lithien se former pendant 15 min puis on ajoute le réactif. En fin de réaction, la température est remontée lentement vers  $10^{\circ}$ . Il est ajouté 100 ml d'eau.

**Protocole B.** Le n-butyllithium est introduit dans le produit. Dans 200 ml de solvant refroidi à la température souhaitée, on dissout 4,8 g (25 mmole) de bromo-3 chloro-2 pyridine. La quantité désirée (25 ou 12,5 mmole) de n-butyllithium est alors introduite goutte à goutte en 5 min tout en maintenant la température constante. On laisse le lithien se former pendant 15 min, puis on ajoute le réactif. En fin de réaction, on traite comme précédemment.

**Protocole C.** Réaction à  $-60^{\circ}$  puis  $-40^{\circ}$ . Le lithien est formé comme dans le protocole A à  $-60^{\circ}$  en utilisant 12,5 mmole de n-butyllithium pour 2,4 g (12,5 mmole) de bromo-3 chloro-2 pyridine. Au lieu d'ajouter un réactif, le mélange est porté à la température de  $-40^{\circ}$  où il est réintroduit 2,4 g de produit de départ dans 20 ml de THF. Après 15 min à cette température, le réactif est ajouté.

**Réactif: pentanone.** Protocole A: solvant éther, 1 BuLi.  $-60^{\circ}$  ou  $-40^{\circ}$ . Chloro-2 (éthyl-1 propanol-1)-3 pyridine. Rdt = 60%. RMN:  $H_a$  (q) 8.2;  $H_b$  (q) 7.25;  $H_c$  (q) 8.3;  $H(CH_3)$  (t) 0.7;  $H(CH_2)$

(dm) 1.9 et 2.4;  $H(OH)$  (s) 2.3;  $J_{a,b}$  8 Hz;  $J_{a,c}$  2 Hz;  $J_{b,c}$  5 Hz;  $J_{c,d}$  7.5 Hz.

**Réactif: BuBr.** Protocole A: solvant THF, 1 BuLi.  $-60^{\circ}$ . Butyl-3 chloro-2 pyridine. Rdt = 60%. RMN:  $H_a$  (q) 7.5;  $H_b$  (q) 7.15;  $H_c$  (q) 8;  $H(Bu)$  (t) 2.75 (m) 1.5 (m) 1.0;  $J_{a,b}$  7.5 Hz;  $J_{a,c}$  2 Hz;  $J_{b,c}$  4 Hz.

**Réactif:  $ICH_3$ .** Protocole A: solvant THF, 1 BuLi.  $-60^{\circ}$ . Chloro-2 méthyl-3 pyridine. Rdt = 80%. RMN:  $H_a$  (dm) 7.55;  $H_b$  (q) 7.15;  $H_c$  (dm) 8.2;  $HCH_3$  (s) 2.35;  $J_{a,b}$  8 Hz;  $J_{a,c}$  2 Hz;  $J_{b,c}$  5 Hz.

**Réactif:  $C_2H_5OH$ .** Protocole A: solvant THF, 1 BuLi.  $-40^{\circ}$ . Chloro-2 pyridine (30%). Bromo-2 pyridine (10%). Bromo-4 chloro-2 pyridine (35%). RMN:  $H_a$  (q) 7.6;  $H_b$  (q) 7.4;  $H_c$  (d) 8.25;  $J_{a,b}$  2 Hz;  $J_{a,c}$  5 Hz. Bromo-3 chloro-2 pyridine (5%). RMN:  $H_a$  (q) 7.9;  $H_b$  (q) 7.1;  $H_c$  (q) 8.3;  $J_{a,b}$  8 Hz;  $J_{a,c}$  2 Hz;  $J_{b,c}$  4.5 Hz.

Protocole A ou B: solvant THF, 1/2 BuLi.  $-40^{\circ}$ . Chloro-2 pyridine (55%). Bromo-2 pyridine (5%). Bromo-4 chloro-2 pyridine (35%).

Protocole C: solvant THF, 1/2 BuLi.  $-60^{\circ}$  puis  $-40^{\circ}$ . Chloro-2 pyridine (60%). Bromo-4 chloro-2 pyridine (30%). Bromo-3 chloro-2 pyridine. Si 10 g de LiI sont ajoutés à  $-60^{\circ}$  dans le THF avant d'introduire le n-butyllithium, les résultats demeurent inchangés.

Si le lithien formé selon le protocole A ou B (THF, 1/2 BuLi  $-40^{\circ}$ ) est réchauffé rapidement pour n'être hydrolysé qu'à  $+10^{\circ}$ , on obtient alors. Bromo-4 chloro-2 (chloro-2' pyridyl-4')-3 pyridine Rdt = 60%. RMN:  $H_a$  (d) 7.2;  $H_b$  (d) 8.5;  $H_c$  (d) 7.45;  $H_d$  (q) 7.3;  $H_e$  (d) 8.6;  $J_{a,b}$  5 Hz;  $J_{c,d}$  2 Hz;  $J_{d,e}$  5.5 Hz.

Si l'hydrolyse à  $-40^{\circ}$  est effectuée après 30 à 45 min de réaction au lieu de 15, on obtient en plus des produits ci-dessus. Dans le protocole A (THF, 1 BuLi,  $-40^{\circ}$ ). Butyl-3 chloro-2 pyridine (5% environ). Bromo-4 butyl-3 chloro-2 pyridine (5% environ). RMN:  $H_a$  (d) 7.4;  $H_b$  (d) 8.1;  $J_{a,b}$  5 Hz;  $H(Bu)$  (tm) 3.0 (m) 1.1 et 2.6. Dans le protocole A ou B (THF, 1/2 BuLi,  $-40^{\circ}$ ). Bromo-4 butyl-3 chloro-2 pyridine (10% environ).

**Réactif:  $C_2H_5OD$ .** Protocole A: solvant THF, 1 BuLi.  $-40^{\circ}$ . Chloro-2 pyridine (20%). Chloro-2 deutério-3 pyridine (30%). Bromo-2 pyridine (10%). Bromo-4 chloro-2 deutério-3 pyridine (35%). RMN:  $H_a$  (d) 7.4;  $H_b$  (d) 8.25;  $J_{a,b}$  5 Hz. Bromo-3 chloro-2 pyridine (5%).

Protocole A ou B: solvant THF, 1/2 BuLi.  $-40^{\circ}$ . Chloro-2 pyridine (55%). Bromo-2 pyridine (5%). Bromo-4 chloro-2 deutério-3 pyridine (30%). Bromo-3 chloro-2 pyridine (10%).

Protocole C: solvant THF, 1/2 BuLi.  $-60^{\circ}$  puis  $-40^{\circ}$ . Chloro-2 pyridine (60%). Bromo-4 chloro-2 deutério-3 pyridine (30%). Bromo-3 chloro-2 pyridine (10%).

#### Réaction de la chloro-3 pyridine

Dans 200 ml de THF contenant 25 mmole de n-butyllithium et refroidi à  $-40^{\circ}$ , on ajoute goutte à goutte 2,8 g (25 mmole) de chloro-3 pyridine dispersée dans 20 ml de THF. La teinte brune se développe pendant 15 min puis le mélange réactionnel est porté à  $-60^{\circ}$ . On introduit alors goutte à goutte 25 mmole du composé bromé désiré en solution dans 20 ml de THF. Après 15 min environ à  $-60^{\circ}$  le mélange est hydrolysé par un excès d'acide chlorhydrique concentré (10 ml) en solution dans 20 ml de THF. On laisse ensuite le mélange remonter lentement à température ordinaire. Avant l'extraction à l'éther, la solution est rendue alcaline par du carbonate d'ammonium.

#### Réactif bromo-3 fluoro-2 pyridine

Chloro-3 pyridine (5%). Bromo-4 fluoro-2 pyridine (40%)<sup>15</sup> Bromo-3 fluoro-2 pyridine (40%). Dichloro-2,3 pyridine (5%)<sup>16</sup> Bromo-2 chloro-3 pyridine (10%). RMN:  $H_a$  (q) 7.7;  $H_b$  (q) 7.2;  $H_c$  (q) 8.3;  $J_{a,b}$  8 Hz;  $J_{a,c}$  5 Hz;  $J_{b,c}$  2 Hz.

#### Réactif bromo-3 chloro-2 pyridine

Chloro-3 pyridine (30%). Chloro-2 pyridine (20%). Bromo-4 chloro-2 pyridine (10%). Bromo-3 chloro-2 pyridine (30%). Bromo-2 chloro-3 pyridine (10%).

#### Réactif bromo-4 chloro-3 pyridine<sup>16</sup> (purité indispensable)

Chloro-3 pyridine (40%). Bromo-5 chloro-3 pyridine (30%). RMN:  $H_a$  (d) 8.4;  $H_b$  (t) 7.8;  $H_c$  (d) 8.5;  $J_{a,b}$  2 Hz;  $J_{a,c}$  2 Hz.

Bromo-4 chloro-3 pyridine (20%). RMN: H<sub>2</sub> (s) 8.6; H<sub>3</sub> (d) 7.25; H<sub>4</sub> (d) 8.3; J<sub>3,4</sub> 5 Hz. Bromo-2 chloro-3 pyridine (10%).

#### Réaction de la dibromo-2,3 pyridine<sup>44</sup>

La réaction est conduite selon le protocole A à -60° en utilisant 25 mmole de n-butyllithium dans le THF et 6 g (25 mmole) de dibromo-2,3 pyridine. On laisse le lithien se former 15 min. La solution doit garder une teinte jaune orange claire. La pentanone-3 (2.5 g) est ajoutée stoechiométriquement à -60°. Bromo-2 pyridine (20%). Bromo-2 (éthyl-1 propanol)-3 pyridine (80%). RMN: H<sub>4</sub> (q) 8.2; H<sub>3</sub> (q) 7.25; H<sub>6</sub> (q) 8.3; HCH<sub>3</sub> (t) 0.7; HCH<sub>2</sub> (d) 1.9 et 2.4; HOH vers 2.3; J<sub>4,5</sub> 8 Hz; J<sub>6,4</sub> 2 Hz; J<sub>3,4</sub> 5 Hz; J<sub>CH<sub>3</sub></sub> 7.5 Hz.

#### BIBLIOGRAPHIE

- <sup>1</sup>R. A. Abramovitch et J. G. Saha, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Vol. 6, p. 278. Academic Press, Londres (1966).
- <sup>2</sup>E. Klingenberg, *Pyridine and its Derivatives*, Part 2, p. 425. Interscience, New York (1961).
- <sup>3</sup>H. Gilman et S. M. Spatz, *J. Org. Chem.* 16, 1485 (1951); *J. Am. Chem. Soc.* 62, 446 (1940).
- <sup>4</sup>F. Marsais, Thèse de Docteur-Ingénieur, Université de Rouen (1975).
- <sup>5</sup>F. Marsais, M. Mallet, G. Quéguiner et P. Pastour, *C.R. Acad. Sci. (C)* 275, 1535 (1972).
- <sup>6</sup>A. Murray, W. W. Foreman et W. Langham, *J. Am. Chem. Soc.* 70, 1037 (1948).
- <sup>7</sup>J. P. Wibaut, A. P. De Jonge et Van Der Woort, *Rec. Trav. Chim.* 70, 1054 (1951).
- <sup>8</sup>J. P. Wibaut et G. A. Heering, *Rec. Trav. Chim.* 14, 1003 (1955).
- <sup>9</sup>J. F. Bunnett, *J. Chem. Educ.* 51, 312 (1974).
- <sup>10</sup>M. Mallet, G. Quéguiner et P. Pastour, *C.R. Acad. Sci. (C)* 274, 719 (1972).
- <sup>11</sup>M. J. Pieterse et H. J. Den Hertog, *Rec. Trav. Chim.* 81, 855 (1962).
- <sup>12</sup>H. Gilman, G. C. Brannen et R. K. Ingham, *J. Org. Chem.* 22, 685 (1957).
- <sup>13</sup>H. Gilman et F. W. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* 62, 1843 (1940).
- <sup>14</sup>B. J. Wakefield, *The Chemistry of Organolithium Compounds*, p. 144. Pergamon Press, Oxford (1974).
- <sup>15</sup>M. Mallet, F. Marsais, G. Quéguiner et P. Pastour, *C.R. Acad. Sci. (C)* 275, 1439 (1972).
- <sup>16</sup>H. Gilman, W. Langham et F. W. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* 62, 2327 (1940).
- <sup>17</sup>H. Gilman, W. Langham et H. B. Willis, *Ibid.* 62, 346 (1940).
- <sup>18</sup>R. P. Dickinson et B. Iddon, *J. Chem. Soc. (C)* 2733 (1968).
- <sup>19</sup>R. P. Dickinson et B. Iddon, *Ibid.* 3447 (1971).
- <sup>20</sup>S. Gronowitz et B. Holm, *Acta Chem. Scand.* 30B, 505 (1976).
- <sup>21</sup>M. G. Reinecke et H. W. Adickes, *J. Am. Chem. Soc.* 90, 511 (1968).
- <sup>22</sup>D. A. Bie et H. C. Van Der Plas, *Tetrahedron Letters* 3005 (1968).
- <sup>23</sup>D. A. Bie et H. C. Van Der Plas, *Rec. Trav. Chim.* 88, 1246 (1969).
- <sup>24</sup>Th. Kaufmann, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 4, 543 (1965).
- <sup>25</sup>G. Wittig et R. W. Hoffman, *Chem. Ber.* 95, 2729 (1962).
- <sup>26</sup>D. D. Callender, P. L. Coc et J. C. Tatlow, *Tetrahedron* 22, 419 (1966).
- <sup>27</sup>R. Huigen et K. Herbig, *Organometallic Chemistry* (Édité par Zeiss), p. 78. Reinhold, New York (1960).
- <sup>28</sup>J. D. Roberts, C. W. Vaughan, L. A. Carlsmith et D. A. Semanow, *J. Am. Chem. Soc.* 78, 611 (1956).
- <sup>29</sup>H. Gilman et R. D. Gorsich, *Ibid.* 78, 2217 (1956).
- <sup>30</sup>M. D. Rauch, F. E. Tibbets et B. B. Gordon, *J. Organometal. Chem.* 5, 493 (1966).
- <sup>31</sup>R. Huigen, *Organometallic Chemistry* (Édité par Zeiss), p. 36. Reinhold, New York (1960).
- <sup>32</sup>B. Ostman, *Arkiv. Kemi.* 22, 551 (1964).
- <sup>33</sup>T. Q. Minh, L. Christiaens et M. Renon, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2244 (1974).
- <sup>34</sup>W. Ried et H. Bender, *Chem. Ber.* 89, 1574 (1956).
- <sup>35</sup>G. Köbrich et P. Buck, *Chem. Ber.* 103, 1412 (1970).
- <sup>36</sup>J. F. Bunnett, *Accounts Chem. Res.* 5, 139 (1972).
- <sup>37</sup>J. F. Bunnett et R. R. Victor, *J. Am. Chem. Soc.* 90, 810 (1968).
- <sup>38</sup>J. D. Cook et B. J. Wakefield, *J. Organometal. Chem.* 13, 15 (1968).
- <sup>39</sup>W. E. Parham et R. M. Piccirilli, *J. Org. Chem.* 42, 257 (1977).
- <sup>40</sup>H. Gilman, J. A. Beel, G. G. Prannen et M. W. Bullock, *J. Am. Chem. Soc.* 71, 1499 (1949).
- <sup>41</sup>H. Gilman et A. H. Haubein, *Ibid.* 66, 1515 (1944).
- <sup>42</sup>H. J. Hertog, J. C. M. Schogt, J. de Bruyn et A. De Klerk, *Rec. Trav. Chim.* 69, 673 (1950).
- <sup>43</sup>T. Talik et Z. Talik, *Rocz. Chem.* 36, 417 (1962).
- <sup>44</sup>H. J. Hertog, *Rec. Trav. Chim.* 64, 85 (1945).