

EFFETS DU SOLVANT ET DU COMPLEXANT SUR LA REGIOSELECTIVITE DE LA METALLATION. CAS DE LA (FURYL-2)-2 PYRIDINE

P. RIBÉREAU et G. QUÉGUINER*

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

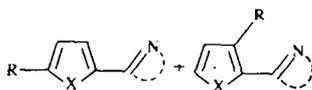
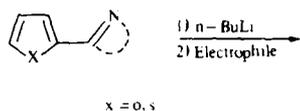
(Received in France 21 October 1982)

Résumé—La métallation de la (furyl-2)-2 pyridine par le n-butyllithium est dépendante de la nature du solvant, de la présence d'un bon complexant du lithium et de la température. La régiosélectivité en faveur du site α du furanne va de paire avec le pouvoir donneur du solvant (TMEDA > THF > éther > hexane). La dérivé substitué en α qui est le produit thermodynamiquement contrôlé est obtenu avec un bon rendement par métallation dans l'éther en présence de DABCO ou par migration du lithium de la position ω à la position α par addition de HMPT. De plus, la comparaison de la réactivité des (furyl-2)-2 et (thiényl-2)-2 pyridines met en évidence le rôle déterminant des atomes d'oxygène, d'azote et de soufre présents.

Abstract—Lithiation of 2-(2-furyl)pyridine with n-butyllithium is dependent upon the nature of the solvent, lithium complexant, and temperature. ω -Lithiation of the furan ring increases with the importance of the solvation of the lithium atom (TMEDA > THF > ether > hexane). The α substituted derivative, which is the thermodynamically controlled product, is obtained in ether with a good yield either with DABCO-BuLi or by HMPT catalyzed migration of lithium from ω to α positions. Furthermore, the relative reactivity of 2-(2-furyl) and 2-(2-thienyl) pyridines indicates the predominant effects of oxygen, nitrogen and sulfur atoms.

La capacité de certains substituants à orienter la métallation de systèmes aromatiques par les alkylolithiums est étudiée avec d'autant plus d'intérêt que l'action d'un réactif électrophile permet d'accéder rapidement et, dans certains cas, avec une grande régiosélectivité à des produits polysubstitués.¹⁻⁷

La présence de plusieurs sites réactifs dans une molécule crée des possibilités de métallations compétitives et un choix judicieux des conditions expérimentales peut permettre à un des processus de devenir prépondérant.^{3,4,8,19} Ce concept général a été illustré par quelques travaux dans la série du thiophène substitué en 2 par un groupe possédant la liaison C=N.



Ainsi les résultats obtenus par Kauffmann et coll¹² avec la (thiényl-2)-2 pyridine et par Vlattas et coll¹⁶ avec la diméthyl-4,4 (thiényl-2)-2 oxazoline, font apparaître l'influence du solvant et de l'agent métallant sur la compétition des réactions. A notre connaissance, seuls Vlattas (communication orale aux auteurs, Ref. 4, p. 355) et tout récemment Chadwick¹⁷ ont mis en évidence, sur la diméthyl-4,4 (furyl-2)-2 oxazoline, la possibilité de préparer des dérivés di-

substitués en 2,3 du furanne à partir de furanne substitué en 2.

La préparation de furannes substitués en 2,3 est habituellement réalisée à partir de dérivés substitués en 3 qui sont en général d'accès difficile. La métallation sélective de dérivés du furanne substitué en 2 pour donner des intermédiaires lithiés en 3 est d'autant plus avantageuse que les composés de départ sont beaucoup plus accessibles.

Nous examinons dans ce travail la réaction du n-butyllithium avec la (furyl-2)-2 pyridine suivie de l'addition d'un réactif électrophile afin d'obtenir des dérivés du furanne disubstitués en 2,3 ou 2,5, en nous attachant à préciser l'influence du solvant et du complexant. Nous comparons également le comportement de ce composé avec celui de la (thiényl-2)-2 pyridine.

RESULTATS

Choix d'un réactif électrophile pour le piégeage des lithiens

A -78°, la réaction de la (furyl-2)-2 pyridine (1) avec le n-butyllithium (1,1 équiv, 1 h) a été étudiée dans l'éther et le tétrahydrofurane (THF). La métallation conduit à un mélange de produits disubstitués du furanne en 2,5 (dérivé α) et en 2,3 (dérivé ω).

Les résultats sont rassemblés dans le Tableau 1. Dans le THF le dérivé ω est largement majoritaire. Les dérivés α sont légèrement majoritaires quand la métallation est réalisée dans l'éther.²⁰

Afin d'étudier les différents paramètres intervenant dans la métallation de 1, nous avons utilisé le chlorotriméthylsilane pour piéger les intermédiaires lithiés. En effet, les produits sont obtenus avec de bons rendements et une bonne reproductivité et d'autre part, le mélange est facilement dosé par chro-

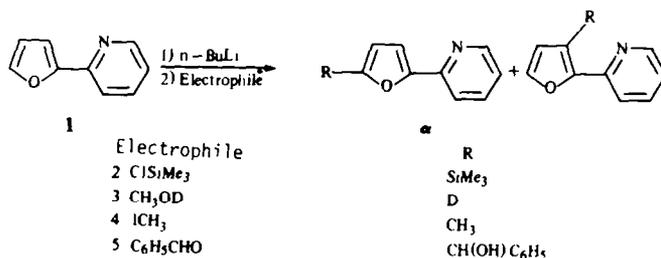


Tableau 1. Métallation de la (furyl-2)-2 pyridine par le n-butyllithium dans l'éther et le THF (−78°, 1 h) puis action d'un réactif électrophile^a

Electrophile	Produit	Solvant	Rendement %			Proportion %	
			α+ω	α	ω	α / ω	
ClSiMe ₃	2 (bc)	Ether	80(d)	42	38	53	47
		THF	97(d)	16	81	16	84
CH ₃ OD	3 (c)	Ether	85	51	34	60	40
		THF	91	18	73	20	80
ICH ₃	4 (c)	Ether	20	16	4	80	20
		THF	95	19	76	20	80
C ₆ H ₅ CHO	5 (bc)	Ether	60	32	28	53	47
		THF	90	15	75	17	83

(a) Le mélange réactionnel contient environ 12% d'hexane à la suite de l'introduction du n-butyllithium. Les rendements indiqués sont les moyennes de plusieurs essais arrondies à l'entier le plus proche. L'essentiel du pourcentage restant est constitué du composé de départ qui n'a pas réagi. (b) Le dosage est réalisé par CPG. (c) Le dosage est réalisé par RMN. (d) Le rendement ne tient pas compte du dérivé disilylé obtenu (1 à 7%).

matographie en phase gazeuse (les résultats sont obtenus à 2% près). Dans le mélange obtenu nous avons mis en évidence la présence de quantités variables de (bistriméthylsilyl-3,5 furyl-2)-2 pyridine (6) (environ 1% dans le THF et 4–7% dans l'éther).²¹ Les silanes 2α, 2ω et 6, séparés par chromatographie sur colonne d'alumine, ont été identifiés par leurs spectres de RMN ¹H et ¹³C.²² Leur structure est d'autre part confirmée par les spectres de RMN des (deutério-3 triméthylsilyl-5 furyl-2)-2 pyridine (2αd) et (deutério-5 triméthylsilyl-3 furyl-2)-2 pyridine (2ωd) (Tableau 7).

Effet de solvant, de sel et de complexant sur la formation des lithiens

Afin d'éclairer le rôle du solvant dans la métallation de la (furyl-2)-2 pyridine par le n-butyllithium, nous avons examiné les conséquences de la présence d'hexane ou de perchlorate de lithium, dans l'éther ou le THF, sur les résultats de la réaction effectuée avec le chlorotriméthylsilane. D'autre part, l'action des complexes butyllithium-tétraméthyléthylènediamine (BuLi-TMEDA) et butyllithium-diazabicyclooctane

(BuLi-DABCO) dans l'éther, a été examinée. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le Tableau 2. Ces résultats amènent les remarques suivantes:

En présence d'une importante quantité d'hexane (essai 4) la proportion de silane 2α est nettement augmentée. Cependant la quantité de composé 1 ayant réagi est faible. Notons que 1 n'est que faiblement soluble à froid dans ce solvant.

—Un effet de sel important entraîne l'augmentation de la proportion de silane 2α dans l'éther et dans le THF (essais 5–7). Il faut noter que 1 forme avec le perchlorate de lithium un complexe insoluble dans l'éther à froid.

—La réaction avec le complexe BuLi-TMEDA conduit essentiellement au dérivé 2ω (essais 8 et 9). Par contre, l'action du complexe BuLi-DABCO fournit l'isomère 2α avec un bon rendement (essai 10).

Nous avons examiné l'action des complexants ou d'une quantité plus importante de THF, sur la composition du mélange réactionnel obtenu dans l'éther. Les résultats sont rassemblés dans le Tableau 3. L'examen de ces résultats montre nettement que:

—L'addition de TMEDA ne modifie pas la propor-

Tableau 2. Effet de solvant et de sel sur la proportion des silanes obtenus par action du n-butyllithium (-78° , 1 h) et du chlorotriméthylsilane sur la (furyl-2)-2 pyridine

Essai	Conditions opératoires (a)	Rendement % (b)			Proportion %	
		<u>1</u>	<u>2α</u>	<u>2ω</u>	<u>2α / 2ω</u>	
1	Ether	13	42	38	53	47
2	THF	2	15	82	16	84
3	Ether-Hexane (7-1)	17	44	34	56	44
4	Ether-Hexane (1-1)	78	18	4	82	18
5	Ether+ 1 équi. LiClO ₄	23	50	22	70	30
6	Ether+ 2 équi. LiClO ₄	52	35	7	84	16
7	THF + 1 équi. LiClO ₄	60	28	12	69	31
8	Ether + 1 équi. TMEDA (c)	18	8	74	10	90
9	Ether + 2 équi. TMEDA (c)	3	4	92	5	95
10	Ether + 1 équi. DABCO (c)	14	81	2	98	2

(a) Identique au tableau 1. (b) Le pourcentage ne tient pas compte du dérivé disilylé. (c) Ces réactions ont été réalisées en introduisant la furylpyridine dans un mélange BuLi-complexant et solvant à -78°C .

Tableau 3. Effet d'un agent complexant (-78° , 1 h) sur les dérivés lithiés de la (furyl-2)-2 pyridine obtenus dans l'éther par action du n-butyllithium (-78° , 1 h)^a

Essai	Conditions supplémentaires à -78°C avant l'addition de chlorotriméthylsilane	Rendement % (b)			Proportion %	
		<u>1</u>	<u>2α</u>	<u>2ω</u>	<u>2α / 2ω</u>	
11	60mn	7	49	34	59	41
12	2 équi. HMPT 10mn	15	51	34	60	40
13	2 équi. HMPT 60mn	15	61	21	74	26
14	4 équi. HMPT 60mn	13	74	10	88	12
15	1 équi. DABCO 60mn	29	50	20	71	29
16	1 équi. TMEDA 60mn	15	48	32	60	40
17	1 volume THF 60mn	35	35	25	59	41

(a, b) Identiques au tableau 2.

tion des dérivés substitués obtenus (essai 16). Les pourcentages sont comparables à ceux que l'on obtient dans l'éther seul après 2 h de contact à -78° (essai 11).

—L'addition de DABCO entraîne une augmentation notable de la proportion de dérivé α piégé après une heure de contact (essai 15).

—La présence de HMPT entraîne un accroissement très net de la proportion de silane 2α (essais 12-14). Notons que ce solvant provoque la dissolution du précipité obtenu dans l'éther.

—L'addition d'un égal volume de THF permet la dissolution du précipité mais ne modifie pas, de façon notable, la composition du mélange obtenu dans l'éther (essai 17).

Influence de la température et du temps de réaction sur les résultats obtenus dans l'éther et le THF

Nous avons étudié l'influence du temps et de la température sur la proportion des lithiens dans le mélange réactionnel obtenu dans l'éther ou le THF à

-78° . Les résultats obtenus sont rassemblés dans le Tableau 4.

Dans le THF, l'évolution du mélange réactionnel n'est pas importante à -78° . A une température plus élevée (supérieure à -60°), nous constatons la formation d'une quantité importante de goudrons.^{23,24}

Dans l'éther, l'augmentation de la température entraîne visiblement un accroissement du rendement en dérivé 2α et il semble que dans ces conditions, le dérivé lithié en ω se transforme en lithien α .

L'addition d'un équivalent de composé de départ 1, au mélange réactionnel préparé dans l'éther, entraîne un accroissement important de la proportion de dérivé α piégé après une heure de réaction (essai 28).

Comparaison de la métallation des (thienyl-2)-2 et (furyl-2)-2 pyridines

La métallation du composé 1 dans l'éther et le THF donne des résultats à première vue contradictoires avec ceux obtenus par Kauffmann *et al.*¹² à partir de la (thienyl-2)-2 pyridine (7). Ces auteurs ont en effet

Tableau 4. Effet de la température, du temps de contact et du solvant sur la proportion des silanes obtenus par action du *n*-butyllithium et du chlorotriméthylsilane sur la (furyl-2)-2 pyridine

Essai	A -78°C (a)		Conditions supplémentaires	Rendement % (b)			Proportion %	
	Solvant	Temps		1	2 α	2 ω	2 α	2 ω
18	THF	10mn		3	16	79	17	83
2	THF	60mn		2	15	82	16	84
19	THF	180mn		7	21	69	23	77
20	Ether	10mn		14	37	36	51	49
1	Ether	60mn		13	42	38	53	47
21	Ether	180mn		5	52	33	61	39
22	Ether	60mn	-50°C, 45mn	2	60	30	67	33
23	Ether	60mn	-50°C, 90mn	3	67	23	74	26
24	Ether	60mn	-50°C, 180mn	2	71	21	77	23
25	Ether	60mn	3°C, 30mn	4	73	23	76	24
26	Ether	60mn	3°C, 90mn	7	73	7	91	9
27	Ether	60mn	3°C, 180mn	7	59	1		
28	Ether	10mn	1 équi. de 1 -78°C, 60mn	12	73	9	89	11

(a, b) Identiques au tableau 2.

Tableau 5. Effet des conditions opératoires sur la proportion des silanes obtenus par action du *n*-butyllithium et du chlorotriméthylsilane sur la (thiényl-2)-2 pyridine

Ref. ou Essai	Solvant (a)	Conditions	Rendement % (b)		
			8 α +8 ω	8 α	8 ω
(d)	Ether	0°C, 30mn	75	17	83
(d)	THF	0°C, 30mn	97,4	95	5
29	Ether	-78°C, 1h	60	18	82
30	THF	-78°C, 1h	98	96	4
31	{ Ether 7 Hexane 1	-78°C, 1h	46	20	80
32	Ether	1 équi. TMEDA (c) -78°C, 1h	80	17	83

(a, b, c) Identiques au tableau 2. (d) Reference ^{1,2}.

montré que la réaction du *n*-butyllithium à 0° avec le composé 7, suivie de l'action du chlorotriméthylsilane conduit principalement au silane 8 ω quand la lithiation est réalisée dans l'éther et au silane 8 α quand elle est réalisée dans le THF (Tableau 5).

Dans le but de comparer la réactivité des composés 1 et 7, et parce que les dérivés lithiés de 1 ne sont pas stables à 0° nous avons réalisé la métallation du composé thiophénique à -78° dans l'éther et dans le THF. Les résultats obtenus, rassemblés dans le Tableau 5, sont tout à fait semblables à ceux déjà décrits et la température de la réaction n'a pas d'effet déterminant sur la composition du mélange de silanes. De même nous constatons que la présence

d'hexane ou de TMEDA lors de l'action du butyllithium ne modifie pas la proportion des silanes obtenus, seul le rendement change avec les conditions opératoires.

La réaction d'un mélange équimoléculaire de composés 1 et 7 avec 0.5 équiv de *n*-butyllithium dans l'éther ou dans le THF (-78°, 15 mn), suivie de l'introduction de chlorotriméthylsilane conduit aux résultats rassemblés dans le Tableau 6.

Ces résultats amènent les constatations suivantes. Dans le THF le rendement de la métallation est plus important que dans l'éther. Les résultats globaux des composés 1 et 7 sont voisins dans le THF mais dans l'éther le rendement en dérivés de la furylpyridine 1

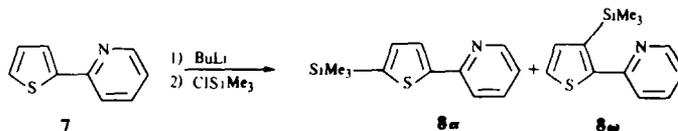


Tableau 6. Réaction compétitives des (furyl-2)-2 et (thiényl-2)-2 pyridines avec le n-butyllithium dans le THF et dans l'éther (-78° , 15 min) suivie de l'action du chlorotriméthylsilane

Essai	Solvant	Rendement % (proportion %)						Réactivité %	
		$2\alpha+2\omega$	2α	2ω	$8\alpha+8\omega$	8α	8ω	1 / 7	
35	THF	49	6,4 (13)	42,4 (87)	53	46,8 (88)	6,2 (12)	48	52
34	Ether	40	20 (50)	20 (50)	9,2	2,1 (23)	7,1 (77)	81	19

Tableau 7. Ecart du déplacement chimique des protons du cycle furannique des silanes par rapport au déplacement chimique des mêmes protons dans la (furyl-2)-2 pyridine

	1	2α	2ω	6	$2\alpha d$	$2\omega d$
δ H-3	7.05	7.07	/	/	/	/
Δ δ H-3		0.02				
δ H-4	6.50	6.72	6.50	6.72	6.70	6.50
Δ δ H-4		0,22	0	0.22	0.20	0
δ H-5	7.50	/	7.48	/	/	/
Δ δ H-5			-0.02			

est supérieur. Les proportions de dérivés α et ω obtenues pour chaque composé 1 et 7 sont voisines de celles constatées lors de la métallation séparée de ces composés (Tableaux 1 et 5).

DISCUSSION

A la lumière de ces résultats plusieurs questions se posent quant aux facteurs intervenants 1) sur l'ordre de la réactivité des sommets en α et β de l'hétéroatome dans les hétérocycles à cinq chaînons et 2) dans la différence de comportement des composés furannique 1 et thiophénique 7 en fonction du solvant et du complexant. Quelques remarques préliminaires peuvent être tirées des travaux réalisés sur ce type de composés.

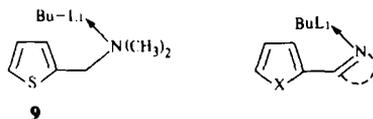
La littérature possède peu d'exemples de métallations compétitives des sommets α et β de dérivés du thiophène et du furanne.^{10,16,4} Shatenstein *et al.*²⁵ ont montré qu'en milieu basique la vitesse d'échange hydrogène-deutérium entre les sites α et β est respectivement 0.002 et 1 pour le furanne et 0.002 et 500 pour le thiophène. Ainsi la compétition $\alpha:\beta$ est habituellement un phénomène essentiellement secondaire sur ces hétérocycles. Pourtant Kauffmann *et al.*,¹² Della Vecchia et Vlattas¹⁶ et Chadwick *et al.*¹ ont mis en évidence la possibilité de métaller sélectivement le site ω de ces hétérocycles substitués par des groupements possédant le motif C=N. Ce groupe peut intervenir de plusieurs façons.

(a) Effet de proximité. D'une façon générale la métallation observée en ortho de groupes azotés est expliquée par la coordination initiale de l'atome de lithium de l'agent métallant par le doublet libre de l'atome d'azote.^{3,12,26-29}

(b) Activation de l'agent métallant. De nombreux

travaux ont montré l'augmentation de la réactivité du n-butyllithium en présence de complexant (amine par exemple), interprétée par la dépolymérisation de l'agent métallant.³⁰ La formation d'un complexe entre le n-butyllithium et un aminoarène s'accompagne également d'un accroissement de la réactivité de l'agent métallant¹ et la réaction en ortho du groupe azoté est accélérée.

(c) Activation du sommet en ortho. L'effet ortho-orienteur du motif C=N a été souligné dans une revue récente de Gschwend et Rodriguez.⁴ Par contre Slocum *et al.*²⁹ n'observent pas de métallation en ortho sur le diméthylaminométhyl-2 thiophène (9).



Il est probable que dans le cas des composés possédant le système conjugué N=C-C=C la réactivité du sommet ω soit particulièrement exaltée par l'apparition d'une charge positive, l'abaissement de l'énergie des orbitales vacantes ou encore par la diminution des termes répulsifs au voisinage de ce site.

Quelques essais de métallation compétitive du thiophène et du furanne ont été décrits dans la littérature. Gol'dfarb *et al.*³¹ ont montré que la réaction du n-butyllithium sur un mélange de thiophène et de furanne dans l'éther à -3° conduit principalement au dérivé du thiophène. De même Shatenstein *et al.*²⁵ ont constaté qu'en milieu fortement basique dans le DMSO, l'hydrogène en α du thiophène est échangé 500 fois plus vite que celui du furanne. Toutefois

Chadwick *et al.*³² ont mis en évidence le rôle important du solvant dans la métallation de ces hétérocycles. Ils attribuent la plus grande réactivité du thiophène dans des conditions de contrôle thermodynamique (éther, hexane + TMEDA), à la structure de l'atome de soufre. L'intervention d'une orbitale d du soufre stabiliserait de façon déterminante le lithien en α , contrebalançant la plus grande électronégativité de l'atome d'oxygène.^{26-29,32} Inversement, dans des conditions cinétiques (hexane), la plus grande vitesse de métallation du furanne serait due à l'effet inducteur et au pouvoir coordinant supérieurs de l'atome d'oxygène par rapport à ceux de l'atome de soufre.²⁶⁻²⁹ Ainsi l'influence de l'hétéroatome du cycle à cinq chaînons ne peut être dissociée de celle du solvant utilisé lors de la métallation.

La grande réactivité des (furyl-2)-2 (1) et (thiényl-2)-2 pyridines (7) par rapport au furanne et au thiophène, ainsi que la différence de comportement de ces deux composés, mettent en évidence les différents facteurs intervenant lors de la métallation.

Nous proposons une interprétation de l'ensemble des résultats obtenus avec les composés 1 et 7, qui fait apparaître l'importance des hétéroatomes du substrat et du solvant dans la compétition des deux mécanismes classiques de métallation:⁴ contrôle "par coordination" et contrôle "acide-base".

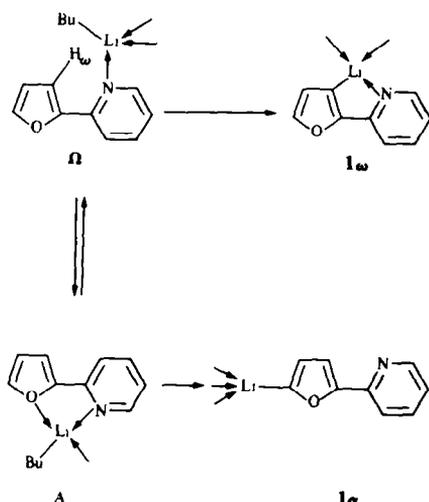
Etude des facteurs contrôlant les proportions de dérivés α et ω

Contrôle cinétique, influence de la coordination. La réaction du n-butyllithium et de la (furyl-2)-2 pyridine à -78° dans l'éther ou le THF, donne lieu à la formation compétitive de deux dérivés α et ω . A cette température il n'y a pas d'isomérisation importante des intermédiaires lithiés en fonction du temps de contact des réactifs (essais 18-21). Ainsi la proportion des dérivés silylés obtenus 2 α et 2 ω reflète le contrôle cinétique de la métallation du composé 1 (*vide infra*).

Dans l'éther la métallation de la furylpyridine 1 conduit à un mélange de dérivés 1 α et 1 ω en proportions voisines (essai 1). Comme Kauffmann l'a proposé pour la thiénylpyridine 7, nous pensons que le composé 1 est susceptible de former avec le n-butyllithium un complexe Ω . Le proton H ω , en ortho du cycle azoté subit alors l'attaque protophile du groupe butyle voisin, ce qui conduit au lithien 1 ω . Nous pensons que la formation de l'isomère 1 α est due à la capacité de l'oxygène du cycle furannique d'établir, dans l'éther, une coordination avec le lithium. La furylpyridine 1 et le n-butyllithium forment alors un chélate A. Des chélates de ce type ont déjà été proposés.^{3,33,34}

Dans le cas de la structure A l'attaque en ω n'est plus favorisée par la proximité de la base. De plus, la coordination O-Li doit entraîner une augmentation de l'effet attracteur de l'oxygène et par suite accroître l'acidité de l'hydrogène en α .

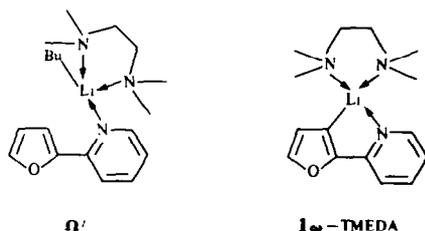
La participation du chélate A dans l'éther est confirmée par les résultats obtenus en présence d'hexane ou de perchlorate de lithium. L'addition de quantités croissantes d'hexane entraîne une augmentation de la proportion de dérivé en α . La diminution de la basicité et de la polarité du mélange de solvant est susceptible de favoriser la formation du chélate A qui est le précurseur présumé du lithien 1 α .



De même l'addition de perchlorate de lithium à la solution du composé 1 dans l'éther avant l'addition du n-butyllithium, a pour conséquence majeure d'augmenter la proportion du dérivé en α . L'abaissement du rendement peut être imputé à la faible solubilité du complexe 1-LiClO $_4$, ainsi qu'à la diminution de la réactivité du butyllithium due à la polymérisation importante en présence de perchlorate de lithium par effets de type ion commun.

Dans le THF, le produit substitué en ω est largement majoritaire. Il semble que ce solvant, plus basique que l'éther, empêche la coordination du lithium par l'oxygène furannique de 1 (complexe A). Par suite le complexe Ω joue un rôle prépondérant dans la métallation conduisant préférentiellement au lithien 1 ω . Lorsque la réaction est effectuée en présence de perchlorate de lithium l'isomère α devient le produit principal comme dans l'éther et pour les mêmes raisons.

Un agent complexant tel que la TMEDA modifie fortement la structure et la réactivité des lithiens.³⁰ La réaction du composé 1 avec le complexe BuLi-TMEDA a lieu préférentiellement en ω (essais 8 et 9). Ce résultat peut s'expliquer par la formation d'un complexe Ω' qui satisfait la tétracoordination du lithium et empêche la coordination par l'oxygène du cycle furannique (complexe A).



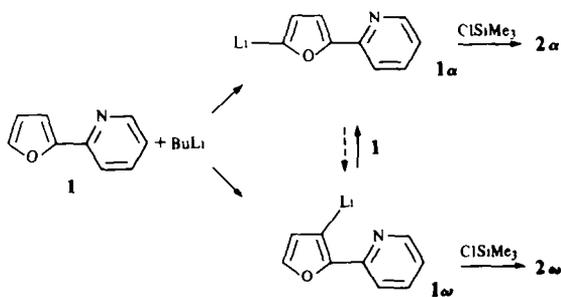
La complexation de l'intermédiaire lithié obtenu par la TMEDA conduit à une espèce stable 1 ω -TMEDA.³⁵⁻³⁷ Slocum et Jennings³ ont montré que la métallation de la p-méthoxy N,N-diméthylbenzylamine en présence de TMEDA avait lieu en ortho du groupe méthoxy, sur le site le plus acide, et non en ortho du groupe azoté comme dans l'éther seul. Il n'en est pas de même avec la furylpyridine 1. Ces résultats confirment la grande

aptitude de l'azote pyridinique à complexer le lithium⁴ qui permet au mécanisme "par coordination" d'être prépondérant en présence de TMEDA.

Contrôle thermodynamique, effet de la température et du solvant sur la réaction d'échange $1\omega \rightarrow 1\alpha$.

La métallation du composé **1** par le n-butyllithium à -78° dans l'éther ou le THF, a lieu sans isomérisation importante des intermédiaires lithiés (Tableau 4).³⁸ Par contre dans l'éther à une température plus élevée l'augmentation importante de la proportion de dérivé α en fonction du temps de contact indique une réaction d'échange $1\omega \rightarrow 1\alpha$. Ainsi le dérivé α apparaît thermodynamiquement le plus stable dans l'éther (il en est de même du dérivé thiophénique correspondant cf ref 12). Dans le THF, la faible stabilité des lithiés à température supérieure à -60° , ne nous permet pas de conclure.

L'introduction d'un équivalent de composé **1**, dans le mélange réactionnel obtenu dans l'éther, accélère considérablement la réaction de transfert du lithium (essai 28). Il semble donc que l'échange s'effectue par action du dérivé 1ω sur le composé de départ **1**. La participation du produit de départ au transfert du lithium a été clairement mise en évidence avec d'autres dérivés lithiés.³⁹⁻⁴²



En présence de faibles quantités de HMPT la réaction d'échange $1\omega \rightarrow 1\alpha$ est accélérée (essais 12-14) comme cela a été mis en évidence avec d'autres dérivés lithiés.³⁹ Dans l'hypothèse du mécanisme envisagé plus haut on peut penser que la réactivité du lithien 1ω vis à vis du composé **1** restant est augmentée. Il est probable que l'addition d'un solvant polaire et bon complexant du lithium tel que le HMPT atténue l'effet stabilisant de la complexation intramoléculaire du lithium par l'azote pyridinique. Une action similaire peut être envisagée pour le DABCO (essai 15).

L'addition de TMEDA, par contre, n'accélère pas la réaction d'échange. Beak et Siegel³⁵ ont montré que l'addition de TMEDA aux o- et p-lithioanisoles stabilisait ces composés, l'isomère ortho demeurant le plus stable en raison de la coordination du lithium par l'oxygène. Dans le cas de l'intermédiaire 1ω , il est probable que l'addition de TMEDA n'empêche pas la coordination du métal par l'azote pyridinique et par suite n'accélère pas la formation du produit thermodynamique.

La métallation du composé **1** par le complexe BuLi-DABCO dans l'éther (essai 10) est régiosélective en α . Deux interprétations sont susceptibles de rendre compte de ce résultat qui est fondamentalement différent de celui obtenu avec la TMEDA comme complexant (essais 8 et 9). Le

complexe BuLi-DABCO est très stable³⁰ certainement en raison de la position particulière des deux atomes d'azote⁴³ et la formation de ce complexe diminue fortement l'acidité de Lewis de l'atome de lithium. La coordination de l'agent métallant par l'azote pyridinique est défavorisée et la métallation en ω est alors un phénomène secondaire. La réaction en α avec le complexe BuLi-DABCO, très réactif^{44,45} est la plus rapide.

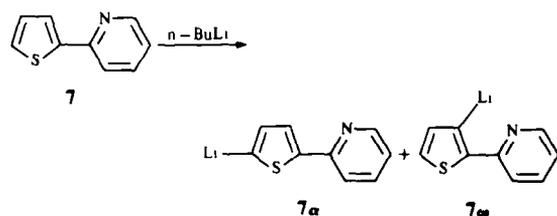
Comme le montre l'addition de DABCO après la métallation dans l'éther (essai 15) cette diamine accélère notablement la réaction d'échange $1\omega \rightarrow 1\alpha$. Il est possible d'envisager qu'une telle réaction de transfert entraîne la formation prépondérante du produit thermodynamique lors de la métallation en présence de DABCO.

Il paraît difficile de préciser, pour le moment, le chemin réactionnel de la métallation du composé **1** par le complexe BuLi-DABCO.

Comparaison du comportement des (furyl-2)-2 et (thiényl-2)-2 pyridines

De façon surprenante les résultats de la métallation des pyridines **1** et **7** sont inversés dans l'éther comme dans le THF.

Compétition α/ω . Dans l'éther la métallation de la (thiényl-2)-2 pyridine (**7**) conduit essentiellement à l'intermédiaire lithié 7ω (ref. 12, essai 29), tandis que la (furyl-2)-2 pyridine (**1**) conduit, dans les mêmes conditions, à des rendements voisins en dérivés α et ω .



Dans le cas du composé **7** la formation d'un chélate de type A a beaucoup moins d'importance que pour le composé **1** en raison de la faible aptitude du soufre à intervenir comme ligand du lithium.²⁶⁻²⁹ D'autre part il semble que la base ne soit pas suffisamment active pour réagir sur l'hydrogène en α . La complexation du n-butyllithium par l'azote pyridinique de **7** oriente la métallation sur le sommet en ortho (dérivé ω). Ici le mécanisme "par coordination" l'emporte.

La métallation du composé thiophénique par le complexe BuLi-TMEDA dans l'éther (essai 32) conduit essentiellement au lithien ω , comme dans le cas du composé furannique. La proportion α/ω est identique à celle obtenue dans l'éther seul, toutefois le rendement est plus élevé en présence de TMEDA. La coordination du lithium par l'atome d'azote reste le facteur déterminant de l'orientation de la métallation du composé **7**.

Dans le THF, le composé thiophénique conduit préférentiellement au dérivé ω (essai 30), contrairement au composé **1** qui réagit essentiellement sur le site α . La réaction de la thiénylpyridine en α peut être le résultat soit de la grande basicité du n-butyllithium dans le THF et de l'acidité importante de l'hydrogène en α sur le noyau thiophénique (contrôle "acide base") soit d'une transmétallation

$7\omega \rightarrow 7\alpha$ plus rapide dans le THF que celle observée dans l'éther par Kauffmann¹² (contrôle thermodynamique).

Réactivité relative des (furyl-2)-2 et (thiényl-2)-2 pyridines. Les résultats obtenus lors des réactions compétitives (essais 33 et 34) proviennent de métallations indépendantes car les proportions α/ω des différents isomères sont identiques à celles que l'on observe lors des réactions séparées. Des réactions d'échange entre dérivés furanniques et thiophéniques auraient inévitablement conduit à un accroissement de la proportion d'un ou des deux dérivés α (les plus stables). Ceci nous permet de penser que, dans les conditions utilisées, la compétition entre les composés 1 et 7 est contrôlée cinétiquement. Ainsi nous constatons que la réactivité globale des deux pyridines est sensiblement la même dans le THF, mais que dans l'éther le composé furannique est le plus réactif. Ces observations sont en accord avec les résultats obtenus par Chadwick *et al.*¹² lors de la réaction compétitive du furanne et du thiophène (respectivement 24.9 et 33.4 dans hexane + TMEDA et 40.2 et 12.4 dans l'hexane seul).

Selon la nature de l'hétéroatome du cycle à cinq chaînons et la basicité du solvant, la réaction est plus ou moins orientée en α ou ω . Si on admet un contrôle cinétique des réactions, la compétition est probablement déterminée par la nature des complexes initiaux et/ou des états de transition.

Dans l'éther les vitesses de métallation des différents sites sont dans l'ordre:

$$v_1^\alpha \sim v_1^\omega > v_7^\omega > v_7^\alpha.$$

La faible réactivité en ω de 7 par rapport à 1 est très probablement due à l'influence de l'hétéroatome. Le soufre est moins électronégatif que l'oxygène et l'acidité de l'hydrogène en ω doit être plus faible dans le cas du composé thiophénique. D'autre part, l'encombrement stérique défavorise la formation du complexe $\Omega(X=S)$.

Dans le THF les vitesses de réaction sont dans l'ordre:

$$v_7^\alpha \sim v_1^\omega > v_7^\omega \sim v_1^\alpha.$$

La différence de réactivité en α entre les composés thiophénique et furannique peut être due à la participation des orbitales d du soufre à la stabilisation de l'état de transition. Cependant il est possible que dans le THF, la métallation du composé thiophénique soit sous contrôle thermodynamique et le rendement important en dérivé α serait dû à la stabilisation de l'intermédiaire lithié 7α par les orbitales d du soufre.

CONCLUSION

Les résultats de notre étude montrent que la métallation de la (furyl-2)-2 pyridine est particulièrement dépendante de la nature du solvant. L'oxygène du furanne peut participer, avec l'azote pyridinique, à la complexation du lithium. La probabilité de formation du chélate A est accrue lorsque le pouvoir donneur du solvant (ou adduit) diminue: Hexane < éther < THF < TMEDA, et cet effet va de pair avec la régiosélectivité en faveur de la métallation du site ω . Le dérivé substitué en α , produit

thermodynamique, peut être obtenu avec un bon rendement par migration du lithium de la position ω à la position α par addition de HMPT dans le mélange réactionnel obtenu dans l'éther, ou par métallation dans l'éther en présence de DABCO.

La différence de comportement de la (thiényl-2)-2 pyridine est très probablement due d'une part à la faible aptitude du soufre à agir comme ligand du lithium et d'autre part à la participation des orbitales d du soufre.

La maîtrise des conditions opératoires permet d'orienter la métallation et rend particulièrement intéressante cette réaction pour accéder rapidement à des dérivés disubstitués en 2,3 du furanne et du thiophène à partir de composés substitués en 2 par le motif C=N.

PARTIE EXPERIMENTALE

Généralités

Les spectres de RMN ¹H et ¹³C ont été enregistrés sur des spectromètres VARIAN A60 et BRUKER WH 90C, le produit étant dissous dans CDCl₃ et le tétraméthylsilane servant de référence interne. Les chromatographies en phase gazeuse analytique ont été effectuées sur un chromatographe Girdel. L'éther et le THF ont été distillés sur AlLiH₄ et le HMPT sur CaH₂; les solvants sont utilisés immédiatement. Le n-butyllithium utilisé est une solution commerciale, environ 1.6 M dans l'hexane.

Méthode générale de métallation des (furyl-2)-2 (1) et (thiényl-2)-2 pyridine (7)

(a) *n-Butyllithium.* Le substrat (10 mmole) est dissous dans 50 ml d'éther ou de THF sec (100 ml d'éther dans le cas du composé 7) à température ordinaire sous atmosphère d'azote. La solution est refroidie à -78° et le n-butyllithium (10.5 mmole) 1.6 M dans l'hexane est ajouté goutte à goutte (5-10 min). L'agitation est poursuivie pendant le temps indiqué à la température indiquée. L'électrophile (1.2-1.3 équiv) dans 5 ml de solvant est ajouté lentement. Le mélange réactionnel est réchauffé à 0° et 25 ml de solution d'hydrogénocarbonate de sodium sont introduits rapidement. La phase aqueuse est extraite à l'éther (2 x 25 ml). Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium (3 x 10 ml), séchées sur sulfate de magnésium anhydre et les solvants éliminés sous pression réduite. Le produit obtenu est analysé directement par CPG sur une colonne OV17 ou par RMN.

(b) *En présence de perchlorate de lithium.* Le substrat (10 mmole) est dissous dans 90 ml de solvant sec à température ordinaire sous atmosphère d'azote. Une solution de perchlorate de lithium (10 mmole sauf essai 6, 20 mmole) dans le solvant sec (5-10 ml) est ajoutée en agitant. Le mélange réactionnel est refroidi à -78° (un précipité plus ou moins important apparaît) puis traité par une solution de butyllithium comme décrit précédemment.

(c) *Complexes n-butyllithium-tétraméthyléthylènediamine ou n-butyllithium-diazabicyclooctane.* L'amine (11 mmole sauf essai 9, 20 mmole) est dissoute dans 35 ml d'éther sec et la solution est refroidie à -30° (N₂). Le n-butyllithium (10.5 mmole) 1.6 M dans l'hexane est introduit goutte à goutte et le mélange réactionnel est agité 30 min à -30° puis refroidi à -78° . Une solution du substrat (10 mmole) dans 15 ml d'éther est ajoutée lentement. Le mélange est traité ensuite de la façon habituelle.

(d) *Influence de l'hexaméthylphosphotriamide, de la TMEDA et du DABCO.* La métallation du composé 1 est réalisée dans l'éther selon le procédé A décrit précédemment. Après 1 h de réaction à -78° , une solution de l'agent complexant (1-4 équiv) dans 10 ml d'éther est ajoutée goutte à goutte. Le mélange réactionnel est agité 1 h à -78° puis traité de la façon décrite plus haut.

(e) *Métallation compétitive des (furyl-2)-2 (1) et (thiényl-*

2)-2 pyridines (7). Le n-butyllithium (3 mmole) 1.6 M dans l'hexane est ajouté goutte à goutte à une solution de **1** (3 mmole) et **2** (3 mmole) dans 25 ml de tétrahydrofurane ou 50 ml d'éther agitée sous azote et refroidie à -78° . Le mélange réactionnel est agité 10 min à -78° et une solution de chlorotriméthylsilane (4 mmole) dans 4 ml de solvant est ajoutée lentement. Après élévation de la température à 5° , le mélange est traité de la façon habituelle. L'huile obtenue est analysée par CPG sur colonne OV17. Les résultats sont rassemblés dans le Tableau 6.

(Triméthylsilyl-5 furyl-2)-2 pyridine **2x** ($C_{12}H_{15}NOSi$). Il est purifié par chromatographie sur colonne d'alumine activée basique (éther de pétrole et 2-10% d'éther) $E = 92^{\circ}/0.1$ mm. $n^{20} = 1.5529$. RMN ($CDCl_3$), δ 8.55 (1H, m, H-6), 7.65 (2H, m, H-3 et H-4), 7.08 (1H, m, H-5), 7.07 (1H, d, $J = 3$ Hz, H-3'), 6.72 (1H, d, H-4'), 0.30 (9H, s, $Si(CH_3)_3$). RMN ^{13}C ($CDCl_3$), δ 161.6 (C-5'), 157.6 (C-2), 149.3 ($J = 177.5$ Hz, C-6 et C-2'), 136.3 ($J = 162.3$ Hz, C-4), 121.5 ($J = 172$ Hz, C-5 et C-4'), 118.6 ($J = 165$ Hz, C-3), 108.5 ($J = 175$ Hz, C-3'). Analyse.

(Triméthylsilyl-3 furyl-2)-2 pyridine **2w** ($C_{12}H_{15}NOSi$). Il est purifié par chromatographie sur colonne d'alumine activée basique (éther de pétrole et 2-10% d'éther) $E = 86-89^{\circ}/0.2$ mm. $n^{20} = 1.5455$. RMN ($CDCl_3$), δ 8.50 (1H, m, H-6), 7.62 (2H, m, H-3 et H-4), 7.48 (1H, d, $J = 1.8$ Hz, H-5'), 7.05 (1H, m, H-5), 6.50 (1H, d, H-4'), 0.30 (9H, s, $Si(CH_3)_3$). RMN ^{13}C ($CDCl_3$), δ 157.7 (C-2), 150.7 (C-2'), 148.7 ($J = 177$ Hz, C-6), 142.0 ($J = 198$ Hz, C-5'), 136.2 ($J = 165$ Hz, C-4), 127.4 (C-3'), 121.5 ($J = 165$ Hz, C-5), 119.1 ($J = 164$ Hz, C-3), 117.4 ($J = 172$ Hz, C-4'). Analyse.

(Deutério-5 furyl-2)-2 pyridine **3x**. Le mélange **3x** et **3w** est distillé à environ 114° sous 13 mm. RMN ($CDCl_3$), δ 8.58 (1H, m, H-6), 7.63 (2H, m, H-3 et H-4), 7.07 (1H, m, H-5), 7.05 (1H, d, $J = 3.3$ Hz, H-3'), 6.48 (1H, d, H-4').

(Deutério-3 furyl-2)-2 pyridine **3w**. RMN ($CDCl_3$), δ 8.58 (1H, m, H-6), 7.63 (2H, m, H-3 et H-4), 7.48 (1H, d, $J = 1.8$ Hz, H-5'), 7.07 (1H, m, H-5), 6.48 (1H, d, H-4').

(Méthyl-5 furyl-2)-2 pyridine **4x**. Le mélange **4x** et **4w** est distillé à environ 120° sous 14 mm. RMN ($CDCl_3$), δ 8.58 (1H, m, H-6), 7.63 (2H, m, H-3 et H-4), 7.01 (1H, m, H-5), 7.00 (1H, d, $J = 3.3$ Hz, H-3'), 6.40 (1H, d, H-4').

(Méthyl-3 furyl-2)-2 pyridine **4w**. RMN ($CDCl_3$), δ 8.60 (1H, m, H-6), 7.63 (2H, m, H-3 et H-4), 7.37 (1H, d, $J = 1.8$ Hz, H-5'), 7.01 (1H, m, H-5), 6.33 (1H, d, H-4').

(Phénylhydroxyméthyl-5 furyl-2)-2 pyridine **5x** ($C_{16}H_{13}NO_2$). Il est isolé par chromatographie sur colonne d'alumine basique (éther de pétrole, éther et chloroforme), $F = 100$ (CCl_4). RMN ($CDCl_3$), δ 8.34 (1H, m, H-6), 7.5 (2H, m, H-3 et H-4), 7.3 (5H, m, phényle), 7.0 (1H, m, H-5), 6.95 (1H, d, $J = 3.3$ Hz, H-3'), 6.15 (1H, d, H-4'), 5.88 (1H, s, H-C-OH), 5.0 (1H, s, OH). Analyse.

(Phénylhydroxyméthyl-3 furyl-2)-2 pyridine **5w** ($C_{16}H_{13}NO_2$). Il est isolé par chromatographie sur colonne d'alumine basique (éther de pétrole, éther et chloroforme), $F = 68$ (CCl_4). RMN ($CDCl_3$), δ 8.55 (1H, m, H-6), 7.3 (9H, m, H-3, H-4, H-5, H-5' et phényle), 6.15 (1H, d, $J = 1.8$ Hz, H-4'), 5.95 (1H, s, H-C-OH). Analyse.

(Bistriméthylsilyl-3,5 furyl-2)-2 pyridine **6** ($C_{15}H_{23}NOSi_2$). Il est obtenu par action du n-butyllithium et du chlorotriméthylsilane sur le silane **2w** dans l'éther. Il est purifié par chromatographie sur colonne d'alumine activée basique (éther de pétrole et éther), $F = 67-68^{\circ}$ (pentane). RMN ($CDCl_3$), δ 8.53 (1H, m, H-6), 7.71 (2H, m, H-3 et H-4), 7.11 (1H, m, H-5), 6.72 (1H, s, H-4'), 0.30 [18H, s, $2Si(CH_3)_3$]. Analyse.

(Triméthylsilyl-5 thiényl-2)-2 pyridine **8x** ($C_{12}H_{13}NSi$). Il est purifié par chromatographie sur colonne d'alumine activée basique (éther de pétrole et éther), $E = 107^{\circ}/0.1$ mm lit.¹² $E = 116-117^{\circ}/0.02$ mm. $n^{20} = 1.5950$. RMN ($CDCl_3$), δ 8.47 (1H, m, H-6), 7.50 (3H, m, H-3, H-4 et H-3'), 7.15 (1H, d, $J = 3$ Hz, H-4'), 6.97 (1H, m, H-5), 0.33 [9H, s, $Si(CH_3)_3$]. RMN ^{13}C ($CDCl_3$), δ 149.0 ($J = 177$ Hz, C-6), 135.9 ($J = 162.5$ Hz, C-4), 134.3 ($J = 165$ Hz, C-4'), 125.3

($J = 165$ Hz, C-3'), 121.2 ($J = 165$ Hz, C-5), 118.7 ($J = 162$ Hz, C-3). Analyse.

(Triméthylsilyl-3 thiényl-2)-2 pyridine **8w** ($C_{12}H_{13}NSi$). Il est purifié par chromatographie sur colonne d'alumine activée basique (éther de pétrole et éther), $E = 91^{\circ}/0.05$ mm lit.¹² $E = 94-95^{\circ}/0.02$ mm. $n^{20} = 1.5945$. RMN ($CDCl_3$), δ 8.52 (1H, m, H-6), 7.57 (2H, m, H-3 et H-4), 7.30 (1H, d, $J = 5$ Hz, H-5'), 7.17 (1H, d, H-4'), 7.07 (1H, m, H-5), 0.27 [9H, s, $Si(CH_3)_3$]. RMN ^{13}C ($CDCl_3$), δ 148.3 ($J = 177$ Hz, C-6), 135.9 ($J = 162$ Hz, C-4), 134.7 ($J = 165$ Hz, C-4'), 124.9 ($J = 183$ Hz, C-5'), 121.5 ($J = 162$ Hz, C-3 et C-5).

Remerciements—Les auteurs remercient Madame J. Seyden-Penne pour les fructueuses discussions échangées à propos des résultats présentés dans ce mémoire.

REFERENCES

- D. W. Slocum et D. I. Sugarman, Polyamine-chelated alkali metal compounds. In *Adv. Chem. Ser.* (Édité par R. F. Gould), Vol. 130, p. 222. American Chemical Society, Washington (1974).
- B. J. Wakefield, *The Chemistry of Organolithium Compounds*, p. 38. Pergamon Press, New York (1974).
- D. W. Slocum et J. A. Jennings, *J. Org. Chem.* **41**, 3653 (1976).
- H. W. Gschwend et H. R. Rodriguez, Heteroatom facilitated lithiations. In *Org. Reactions*, Vol. 26, p. 1 (Édité par W. G. Dauben *et al.*). Wiley, New York (1979).
- P. Beak et R. A. Brown, *J. Org. Chem.* **44**, 4463 (1979).
- A. I. Meyers et K. Lutowski, *Ibid.* **44**, 4464 (1979).
- M. Watanabe et V. Snieckus, *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 1457 (1980).
- D. A. Shirley et C. F. Cheng, *J. Organomet. Chem.* **20**, 251 (1969).
- R. E. Ludt, G. P. Growther et C. R. Hauser, *J. Org. Chem.* **35**, 1288 (1970).
- D. W. Slocum, G. Book et C. A. Jennings, *Tetrahedron Letters* 3443 (1970).
- G. M. Davies et P. S. Davies, *Ibid.* 3507 (1972).
- Th. Kauffmann et A. Mitscher, *Ibid.* 4039 (1973).
- G. Knauss et A. I. Meyers, *J. Org. Chem.* **39**, 1192 (1974).
- E. M. Kaiser et W. R. Thomas, *Ibid.* **39**, 2659 (1974).
- J. Epsztajn, A. Bieniek et J. Z. Brezinski, *Bull. Acad. Polonaise Sciences* **23**, 917 (1975); J. Epsztajn, W. E. Hahn et J. Z. Brezinski, *Roczniki Chem.* **49**, 123 (1975).
- L. Della Vecchia et I. Vlattas, *J. Org. Chem.* **44**, 2649 (1977).
- D. J. Chadwick, M. V. McKnight et R. Ngochindo, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1343 (1982).
- A. I. Meyers et W. B. Avila, *Tetrahedron Letters* **22**, 3335 (1980).
- H. Laxy et Th. Kauffmann, *Chem. Ber.* **113**, 2749 (1980); *Ibid.* **113**, 2755 (1980).
- Dans l'éther les dérivés lithiés sont moins réactifs que dans le THF: ^vV. Ramanathan et R. Levine, *J. Org. Chem.* **27**, 1216 (1962); ^sS. F. Thames et H. C. Odom, *J. Heterocycl. Chem.* **3**, 490 (1966).
- La métallation du composé **1** en présence d'un excès (2.5 équivalent) de n-butyllithium n'entraîne pas une augmentation parallèle du rendement en **6** (5 à 10%). Il est probable que ce composé soit formé lors de la réaction du chlorotriméthylsilane, les silanes **2x** et/ou **2w** étant métallés par un lithien n'ayant pas encore réagi. La formation de ce produit secondaire entache d'une faible erreur le calcul de la proportion des produits α et ω .
- Un effet anisotropique est exercé sur le proton H-4' du cycle furannique (Tableau 7) quand le groupe triméthylsilyle est fixé en position 5. Il semble que le recouvrement (d-p) π entre les orbitales 3d du silicium et les électrons π du cycle ne puisse avoir lieu quand le substituant est en position 3: ^aA. N. Egorochkin, E. Ya. Lukevits et M. G. Voronkov, *Chem. Heterocycl. Comp.* **1**, 332 (1965); ^bF. H. Pinkerton et S. F. Thames, *J. Heterocycl. Chem.* **7**, 747 (1970).

- ²³D. W. Knight, *Tetrahedron Letters* 469 (1979).
- ²⁴D. W. Knight et A. P. Nott, *Ibid.* **21**, 5051 (1980).
- ²⁵A. I. Shatenstein, I. O. Shapiro, Yu. I. Ranneva et A. G. Kamrad, *Reakts. Sposobnost Organ. Soedin* **1**, 232 (1964), C. A. **62**, 11648, (1965); I. O. Shapiro, A. G. Kamrad et A. I. Shatenstein, *Latvijas P.S.R. Zinat. Akad. Vestis, Khim. Ser.* 535 (1964), C. A. **62**, 8955 (1965); A. I. Shatenstein, A. G. Kamrad, I. O. Shapiro, Yu. I. Ranneva et S. A. Hiller, *Chem. Heterocycl. Compds.* **2**, 489 (1966); A. I. Shatenstein, A. G. Kamrad, I. O. Shapiro, Yu. I. Ranneva et E. N. Zvyagintsera, *Dokl. Akad. Nauk. SSSR* **168**, 364 (1966).
- ²⁶J. D. Roberts et D. Y. Curtin, *J. Am. Chem. Soc.* **68**, 1658 (1946).
- ²⁷H. Gilman et J. W. Morton Jr., The metalation reaction with organolithium compounds. In *Org. Reactions*, Vol. 8, p. 258 (Edité par R. Adams). Wiley, New York (1954).
- ²⁸H. Gilman et S. Gray, *J. Org. Chem.* **23**, 1476 (1958).
- ²⁹D. W. Slocum et P. L. Gierer, *Ibid.* **41**, 3668 (1976).
- ³⁰A. W. Langer Jr., Polyamine-chelated alkali metal compounds. In *Adv. Chem. Ser.* (Edité par R. F. Gould), Vol. 130, p. 1. American Chemical Society, Washington (1974); A. W. Langer Jr., *N.Y. Acad. Sci.* **27**, 741 (1965).
- ³¹Ya.L. Gol'dfarb et Ya.L. Danyushrskii, *J. Gen. Chem.* **31**, 3410 (1961).
- ³²D. J. Chadwick et C. Willbe, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 887 (1977).
- ³³A. I. Meyers, R. Gabel et E. D. Mihelich, *J. Org. Chem.* **43**, 1372 (1978).
- ³⁴En raison du pouvoir coordinant de l'azote, nous écartons la possibilité d'une coordination unique du n-butyllithium par l'oxygène du groupe furyle qui favoriserait aussi la formation du lithien 1 α .
- ³⁵P. Beak et B. Siegel, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 6804 (1974).
- ³⁶G. Stuky, Polyamine-chelated alkali metal compounds. *Adv. Chem. Ser.* (Edité par R. F. Gould), Vol. 130, p. 56. American Chemical Society, Washington (1974).
- ³⁷M. F. Lappert et C. L. Raston, B. W. Skelton et A. H. White, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1**, 14 (1982).
- ³⁸Dans l'éther à -78° , on observe la présence d'un précipité. L'addition d'un égal volume de THF permet de dissoudre le précipité sans entraîner une accélération notable de la réaction de transfert. Un phénomène contraire a été observé par Kauffmann¹² dans le cas de la (thiényl-2)-2 pyridine. Notre résultat nous permet d'éliminer l'influence de la solubilité des dérivés lithiés sur la vitesse de la réaction d'échange observée.
- ³⁹R. Knörr et E. Latke, *Tetrahedron Letters* 4655 (1977); *Ibid.* 4659 (1977).
- ⁴⁰R. Gräffing et L. Brandsma, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **97**, 208 (1978); *Ibid.* **99**, 23 (1980).
- ⁴¹N. J. Leonard et J. D. Bryant, *J. Org. Chem.* **44**, 4612 (1979).
- ⁴²La migration lente du lithium observée dans l'éther à -78° peut s'expliquer par la présence de quantité notable (15 à 20%) de produit de départ récupéré après réaction. Dans le THF, en raison du meilleur rendement de la métallation, aucune isomérisation n'est observée.
- ⁴³R. W. Alder, R. J. Arrowsmith, A. Casson, R. B. Sessions, E. Heilbronner, B. Kovák, H. Huber et M. Taagepera, *J. Am. Chem. Soc.* **103**, 6137 (1981).
- ⁴⁴E. J. Corey et D. Seebach, *J. Org. Chem.* **31**, 4096 (1966).
- ⁴⁵W. N. Smith, Polyamine-chelated alkali metal compounds. *Adv. Chem. Ser.* (Edité par R. F. Gould), Vol. 130, p. 23. American Chemical Society, Washington (1974).