

EFFETS DU SOLVANT ET DU COMPLEXANT SUR LE CONTROLE CINETIQUE ET THERMODYNAMIQUE DE LA METALLATION. CAS DE LA DIMETHYL-4,4 (THIENYL-2)-2 OXAZOLINE

P. RIBÉREAU et G. QUEGUINER

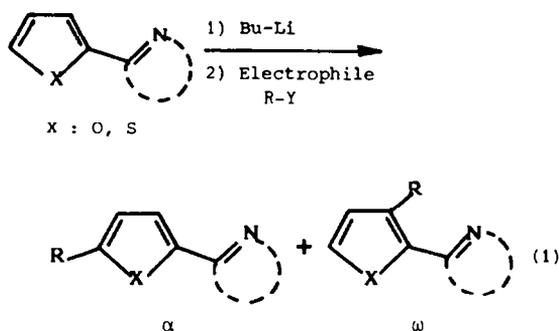
Laboratoire de Chimie Hétérocyclique, Institut National Supérieur de Chimie Industrielle de Rouen,
Faculté des Sciences et des Techniques de Rouen, 76130-Mont Saint Aignan, France

(Received in France 11 July 1983)

Résumé—La métallation de la diméthyl-4,4 (thiényl-2)-2 oxazoline par le n-butyllithium dépend de la nature du solvant, de la température et de la concentration en composé aromatique initial. Dans des conditions de contrôle cinétique, le thiophène ortho disubstitué est obtenu préférentiellement. Le composé disubstitué en 2.5 est le produit thermodynamique et peut être obtenu par transmétallation du dérivé lithié en 3 (produit cinétique).

Abstract—The metallation of the title compound by n-butyllithium is largely dependent on solvent, temperature, and starting material concentration. Under kinetic control, the ortho-disubstituted thiophen is obtained preferentially. The 2.5-disubstituted derivative is the thermodynamically controlled compound and can result from a transmetallation reaction of the kinetic lithio-compound.

La fixation de groupements organiques sur des cycles aromatiques constitue une partie importante de la chimie organique. Des composés hétérocycliques substitués peuvent être aisément obtenus par réaction d'un électrophile avec un intermédiaire lithié. Dans le cas des hétérocycles à cinq sommets substitués par un groupe possédant un effet ortho-directeur, la métallation peut avoir lieu en α de l'hétéroatome ou en ortho (ω) du groupe directeur en fonction de la nature de ce groupe et des conditions opératoires. Parmi ces groupes, certains possédant la liaison C=N, présentent un effet orienteur particulièrement intéressant.¹



Kauffmann et Mitschker² ont montré qu'une combinaison judicieuse du solvant, de la température et de l'agent métallant, permettait d'orienter la métallation de la (thiényl-2)-2 pyridine de façon prédominante soit en α , soit en ω . Récemment, nous avons mis en évidence quelques facteurs intervenant dans l'orientation, en α et ω , de la métallation des (furyl-2)-2 et (thiényl-2)-2 pyridine.³ Della Vecchia et Vlattas⁴ ont observé que la diméthyl-4,4 (thiényl-2)-2 oxazoline pouvait être métallée en α et ω . Vlattas⁵ a également métallé en ω la diméthyl-4,4 (furyl-2)-2

oxazoline et une étude plus approfondie de Chadwick *et al.*⁶ a précisé les conditions permettant d'obtenir le dérivé ortho-disubstitué avec une grande régiosélectivité. Ces derniers auteurs ainsi que Cartoon et Cheeseman⁷ ont étudié la métallation d'isostères pyrroliques mais ils n'ont pas pu contrôler de façon satisfaisante les réactions en compétition.

Les oxazolines présentent des potentialités synthétiques intéressantes¹ et la maîtrise de la régiosélectivité de la métallation permet de doubler les possibilités de synthèse à partir d'un même substrat. Afin d'éclaircir l'importance des différents paramètres intervenant sur les réactions en compétition nous avons entrepris une étude plus approfondie de la métallation de la diméthyl-4,4 (thiényl-2)-2 oxazoline 1. Nous nous sommes attachés à préciser l'importance de la nature du solvant, de la température et de l'ordre d'introduction des réactifs sur le rapport $\alpha:\omega$ des dérivés préparés sous contrôle cinétique ou thermodynamique.

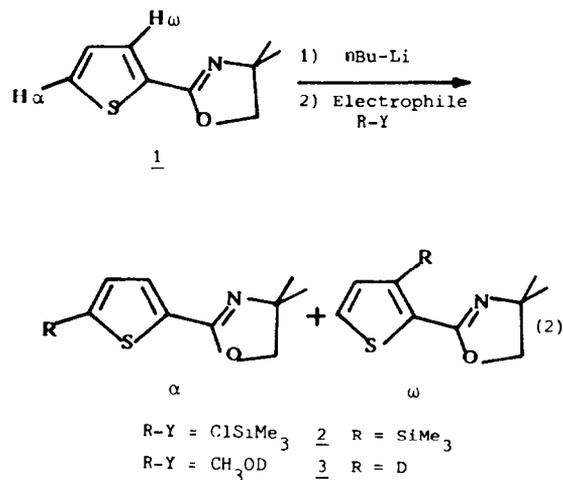


Tableau 1. Métallation de la thiényloxazoline 1 dans un mélange de solvant par le n-butyllithium (1 h à -78°) suivie de l'addition de CISiMe_3

essai n°	Méthode ^a	Solvant ^b			Rendement ^c %			Proportion 100 $\alpha/\alpha + \omega$
		H	E	THF	1	2 α	2 ω	
1	A	100	0	0	91	1	8	15
2		50	50	0	10	1	87	~ 1
3		11	89	0	11	1	85	~ 1
4		11	69	20	3	25	72	26
5		11	45	44	1	53	46	53
6		11	29	60	3	61	35	64
7		11	0	89	<1	71	24	75
8		52	0	48	2	46	52	47
9		72	0	28	7	29	62	32
10		96	0	4	15	5	79	6
11	B	11	89	0	17	<1	83	0
12		11	45	44	3	42	54	44
13		11	0	89	<1	54	40	58
14		11	DME		1	29	59	33
15		11	44	DMDE	9	22	54	29
16	^d	96	TMEDA		18	31	50	38

^aMéthode : voir la partie expérimentale. ^bSolvants : H : hexane ; E : éther ; THF : tétrahydrofurane ; DME : diméthoxy-1,2'éthane ; DMDE : diméthyléther du diéthylène glycol ; TMEDA : tétraméthyléthylènediamine. Les chiffres indiquent la composition volumique du solvant à la fin de l'introduction des réactifs. ^cDosage par CPG sur une colonne OV 17 à 10 %. La (bistriméthylsilyl-3,5 thiényl-2)-2 diméthyl-4,4 oxazoline constitue le complément à 100 du mélange obtenu. ^dLe mélange n-butyllithium-TMEDA-Hexane est agité 30 mn à -30°C avant d'être utilisé à -78°C .

RESULTATS

Effets du solvant

Une première série de réactions a été réalisée en additionnant une solution de n-butyllithium dans l'hexane à une solution de thiényl-oxazoline 1 dans l'éther, le THF, l'hexane ou un mélange de ces solvants à -78° (méthode A). Après une heure de contact les intermédiaires lithiés ont été piégés par le triméthylchlorosilane et le mélange réactionnel réchauffé à 5° avant d'être traité par l'eau.

Les résultats obtenus sont rassemblés dans le Tableau 1 et amènent les remarques suivantes. Dans l'hexane ou l'éther le produit principal est le silane 2ω et dans le THF le silane 2α est largement majoritaire (essais 1,3 et 7). Dans l'hexane le rendement de la métallation est faible et augmente rapidement avec l'addition d'éther ou de THF (essais 1,2 et 11). Dans les mélanges éther-THF (essais 3 à 6) ou hexane-THF (essais 7 à 10) la proportion des dérivés α et ω obtenus suit la composition volumique du solvant de façon sensiblement linéaire.

Il convient de noter que l'addition de THF à la solution de n-butyllithium dans l'hexane ne modifie pas les résultats obtenus avec le THF comme solvant (essais 7 et 62).

Dans une seconde série de réaction, une solution de thiényloxazoline 1 a été introduite dans une solution de n-butyllithium dans le solvant étudié à -78° (méthode B). Les résultats obtenus sont rassemblés dans le Tableau 1. Dans l'éther la proportion du silane 2α reste toujours très faible. Dans le THF la proportion de l'isomère ω est beaucoup plus im-

portante que celle trouvée dans l'expérience réalisée selon le protocole décrit précédemment (essais 13 vs 7). Dans un mélange 1-1 de ces deux solvants, les deux isomères sont obtenus en proportions voisines (essai 12). Dans le DME ou en présence de DMDE ou de TMEDA le dérivé ω est le produit majoritaire.

Dans le THF les différents résultats mettent en évidence une réaction de transfert du lithium du site ω au site α que nous allons étudier ci-dessous.

Etude de la transmétallation

Afin de préciser l'action des différents facteurs agissant sur la vitesse de la réaction de transfert du lithium $\omega \rightarrow \alpha$, plusieurs séries d'essais ont été réalisées en faisant varier la nature du solvant, la température et le rapport [thiényloxazoline]:[butyllithium]. L'excès de thiényloxazoline par rapport au butyllithium est caractérisé par la quantité de ce réactif mise en évidence dans le mélange obtenu.

Essais à température constante (-78°) dans l'éther et le THF. Les résultats rassemblés dans le Tableau 2 amènent certaines remarques. Quand la métallation est réalisée en présence d'un excès important de composé 1 dans un mélange éther-THF 1-1, la transmétallation est complète en moins d'une heure de contact (essais 29 à 33). Par contre, la proportion initiale de dérivé α n'évolue que très lentement quand l'excès de produit de départ est de l'ordre de 6% (essais 25 à 28).

Quand la métallation est réalisée dans l'éther (1 h à -78°) et qu'un volume identique de THF est ajouté, aucune évolution notable de la proportion de

Tableau 2. Influence de l'excès de thiényloxazoline 1 et de la composition du solvant sur la vitesse de transmétallation à -78°

essai n°	Méthode ^a	Solvant ^b	Temps de contact h	Rendement ^c %			Proportion 100 $\alpha/\alpha+\omega$
				1 ^d	2 α	2 ω	
17	A	E	0,5	23	3	72	4
18			1	11	1	85	1
19			2	14	3	82	3
20			4	12	1	81	1
21	C	E	0,33	52	1	47	2
22			1	55	2	42	2
23			2	49	1	49	2
24			4	50	2	48	5
25	C	E-THF 1-1	0,5	6	45	48	48
26			1	6	51	43	54
27			2	6	62	32	66
28			4	5	81	13	86
29			0,33	49	30	21	59
30			0,6	49	37	14	72
31			1	53	45	1	98
32			2	49	50	1	98
33			4	50	49	1	98
34	D	E+THF 1-1	0,5	4	13	83	14
35			2	2	9	86	10
36			4	1	11	85	12

^aMéthode : voir la partie expérimentale. ^bLe solvant contient 11 % d'hexane après l'introduction des réactifs. ^cLe rendement est déterminé par CPC. (précision 3 %). ^dLe chiffre de cette colonne caractérise l'excès du réactif 1 par rapport au *n*-butyllithium.

dérivé α (environ 10%) n'est observée pour des excès de thiényloxazoline faibles (rendement en composé 1 de l'ordre de 2%, essais 34 à 36).

Quand la métallation est réalisée dans l'éther la proportion de dérivé silylé en α (< 5%) ne varie pas de façon notable en fonction du temps de contact des

réactifs (essais 17 à 20). Il en est de même en présence d'un excès important (100%) de thiényloxazoline par rapport à l'agent métallant (essais 21 à 24).

Influence de HMPT à -78° . Dans le mélange réactionnel résultant de l'addition de *n*-butyllithium à une solution de thiényloxazoline dans l'éther (1 h à

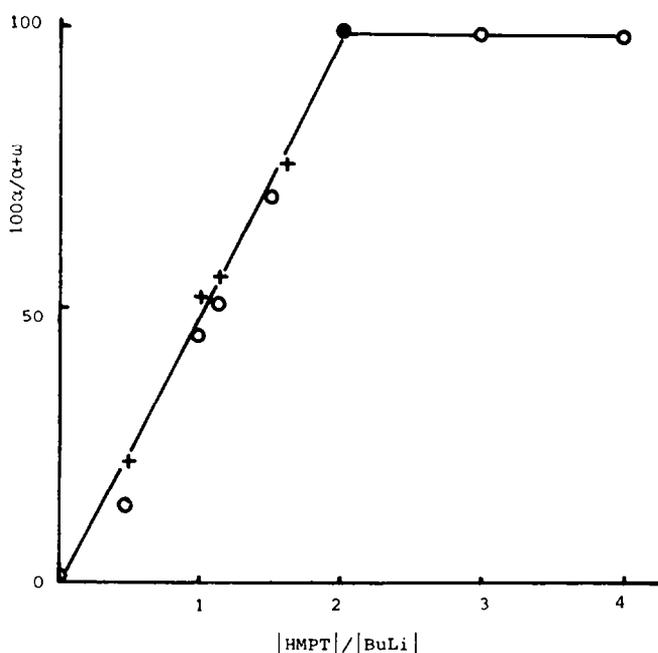


Fig. 1. Influence du rapport [HMPT]:[BuLi] sur le rapport $\alpha/\alpha + \omega$ obtenu à partir de 1 (méthode H) et de $\text{ClSiMe}_3(0)$ ou de $\text{CH}_3\text{OD}(+)$.

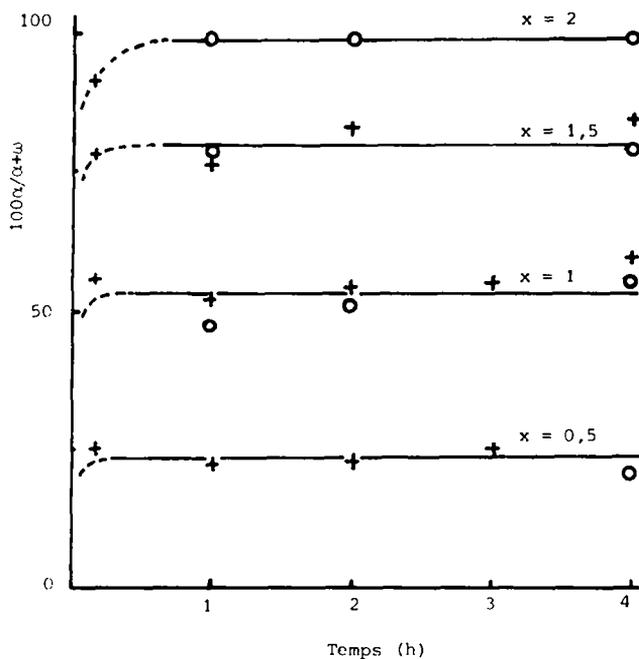


Fig. 2. Influence du rapport $x = [\text{HMPT}]:[\text{BuLi}]$ et du temps de contact sur le rapport $\alpha/\alpha + \omega$ obtenu à partir de 1 (méthode H) et de $\text{ClSiMe}_3(0)$ ou de $\text{CH}_3\text{OD}(+)$.

Tableau 3. Influence de la température sur la vitesse de transmétaallation

Essai n°	Méthode ^a	Solvant ^b	Température °C	Rendement % ^c			Proportion 100 $\alpha/\alpha+\omega$
				1	2 α	2 ω	
37	A	E-THF 1-1	- 100	3	54	41	57
38			- 88	10	51	39	57
39			- 75	6	51	43	54
40			- 64	4	58	38	60
41	E	E	- 75	11	1	85	1
42			- 50	8	1	88	1
43			0	8	1	78	1
44			20	13	4	67	5
45	E	E-THF 1-1	- 50	0	48	52	48
46			- 40	0	46	54	46
47			0	1	41	49	45
48			- 40	3	62	35	64
49	E	E-THF 1-1	- 75	10	47	43	52
50			- 60	9	58	33	64
51			- 50	10	88	2	98
52			- 40	8	91	1	99
53			- 30	10	88	1	99
54	F	E puis E+THF	- 75	2	9	85	10
55			- 60	1	12	89	13
56			- 40	1	9	87	10
57	G	E puis E+THF	- 75	4	13	83	14
58			- 60	5	21	74	22
59			- 40	5	38	56	40
60			- 40	10	59	31	66

^aMéthode : voir la partie expérimentale. ^bLe solvant contient 11 % d'hexane après l'introduction des réactifs. ^cDosage par CPG.

– 78°) est introduite une faible quantité de HMPT (0.5 à 4 moles de HMPT par mole de BuLi: méthode H). Après un temps de contact variant de 10 nm à 4 h, le mélange réactionnel est traité par CSiMe_3 ou CH_3OD , réchauffé à 5° puis traité par l'eau.

L'examen des courbes des figures 1 et 2 montre nettement que la réaction de transfert est complète dès que $[\text{HMPT}]:[\text{BuLi}] > 2$. Pour une valeur inférieure de ce rapport il se produit une augmentation linéaire de la proportion de dérivé α (Fig. 1). La transmétallation est très rapide. Un nouvel équilibre est obtenu en moins de 10 nm (Fig. 2).

Influence de la température. La thiényloxazoline est métallée à – 78° et le mélange réactionnel est ensuite réchauffé à la température indiquée pendant 30 mn. Après refroidissement à – 78° le mélange est traité par l'électrophile (méthode F). Les résultats obtenus rassemblés dans le Tableau 3 amènent les remarques suivantes. En présence d'un excès de réactif initial 1, lorsque la métallation est réalisée dans le mélange éther-THF 1-1 (essais 49 à 53), ou qu'un égal volume de THF est ajouté au mélange réactionnel obtenu dans l'éther (essais 57 à 60), la vitesse de la transmétallation $\omega \rightarrow \alpha$ augmente rapidement quand la température croît. Lorsqu'il n'y a pas d'excès de réactif initial 1 (essais 45 à 47 et 54 à 56) la réaction n'évolue pas quand on élève la température.

La métallation réalisée dans un mélange éther-THF 1-1 donne des résultats identiques quand elle est réalisée à des températures comprises entre – 100 et – 70° (essais 37 à 40).

Dans l'éther seul et en présence d'un excès de

thiényloxazoline, il n'y a pas de transmétallation notable entre – 75° et 20° (essais 41 à 44). A 20° une partie du thiophène se décompose.⁸

Effet isotopique

Afin de confirmer les résultats obtenus quant à la différence de réactivité des sommets α et ω du composé 1 nous avons entrepris une étude isotopique de la métallation. Les deutério-3 (3ω), deutério-5 (3α) et dideutério-3,5 ($3\alpha\omega$) thiényloxazolines ont été préparées par métallation puis deutérioration (CH_3OD), avec une pureté isotopique d'environ 95%. L'action du butyllithium sur ces thiényloxazolines (1 h, – 78°) est suivie de l'addition d'un réactif électrophile (CH_3OD ou CH_3OH) et d'une hydrolyse à 5°. D'autre part l'influence de HMPT est étudiée en maintenant en contact le mélange réactionnel obtenu dans l'éther avec 2 moles de HMPT par mole de butyllithium pendant 1 h à – 78° avant d'introduire le réactif électrophile.

Les résultats obtenus sont rassemblés dans le Tableau 4 et amènent les remarques suivantes. Dans l'éther, la métallation du sommet ω est importante si ce sommet est occupé par un atome d'hydrogène (essais 61, 64 et 69). Dans le cas où ce site est occupé par un deutérium (composés 3ω et $3\alpha\omega$) la métallation ne peut avoir lieu ni en α ni en ω (essais 73 et 76).

Dans le THF, la réaction du butyllithium conduit principalement au dérivé en α quand ce sommet est initialement occupé par un proton (essais 6, 65 et 74). Dans le cas du composé deutérié 3α , la métallation a

Tableau 4. Métallation de la diméthyl-4,4 (thiényl-2)-2 oxazoline 1 et de ses dérivés deutériés 3α , 3ω et $3\alpha\omega$ par le n-butyllithium (1 h à – 78°) suivie de l'addition d'un réactif électrophile

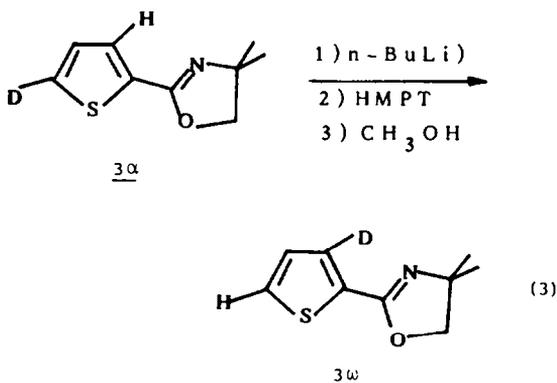
Essai n°	Thiényloxazoline ^a	Méthode ^b	Solvant ^c	Electrophile	% deutérium ^d		% de réaction 100 $\alpha/\alpha+\omega$
					α	ω	
61	1	A	E	CH_3OD	1	69	1
62			THF		85	12	87
63			H		7	38	15
64		B	E		2	40	5
65			THF		58	42	58
66			DME		40	60	40
67			E-DMDE 1-1		20	80	20
68		H	E+HMPT ^e		85	13	86
69	3α	A	E		95	60	
70			THF		100	95	
71			THF	CH_3OH	95	0	
72		H	E+HMPT ^e		0	90	
73	3ω	A	E	CH_3OD	4	98	
74			THF		95	95	
75		H	E+HMPT ^e		93	95	
76	$3\alpha\omega$	A	E	CH_3OH	95	95	
77			THF		43	60	59
78		H	E+HMPT ^e		10	90	

^a Les thiényloxazolines deutériées ont une pureté isotopique de 95 % environ.

^b Méthode : voir la partie expérimentale. ^c Après l'introduction des réactifs, le solvant contient environ 11 % d'hexane. ^d Dosage par RMN. ^e Dans le mélange réactionnel préparé dans l'éther sont ajoutées 2 moles de HMPT par mole de butyllithium, le mélange est agité 1 h à – 78°C avant d'introduire le réactif électrophile.

lieu uniquement sur le site hydrogéné ω (essais 70 et 71). Par contre le composé $3\alpha\omega$, dans lequel les deux sommets actifs sont occupés par un atome de deutérium, conduit à un mélange de 2 produits résultant du déplacement du deutérium en α ou ω dans des proportions de 59 et 41% (essai 77).

L'introduction de HMPT dans le mélange réactionnel obtenu dans l'éther avec les composés 1 et 3α entraîne le transfert du lithium de la position ω à la position α (essais 68 et 72). Dans le cas du composé 3α nous constatons la migration du deutérium du sommet α au sommet ω . D'autre part l'introduction de HMPT permet la métallation du sommet α même si le site ω est occupé par le deutérium (essais 75 et 78).

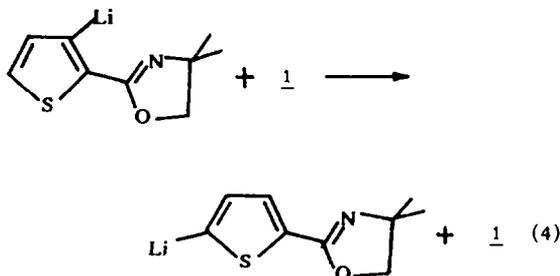


DISCUSSION

L'examen des résultats met en évidence l'influence des facteurs qui contrôlent la métallation de la (thiényl-2)-2 oxazoline 1 par le n-butyl-lithium et en particulier la réaction de transfert du lithium du site ω au site α .

Transmétallation

L'influence de la concentration de la (thiényl-2)-2 oxazoline 1 sur la vitesse de transmétallation $4\omega \rightarrow 4\alpha$ à température constante a été mise en évidence en présence de THF. Ce résultat permet de penser que la réaction mise en jeu est semblable à celle que nous avons proposée dans le cas de la (furyl-2)-2 pyridine:³ l'intermédiaire lithié 4ω réagit avec une molécule de réactif initial 1.



L'influence de l'excès de réactif 1 permet de comprendre les résultats différents obtenus dans le THF quand on inverse l'ordre d'introduction des réactifs

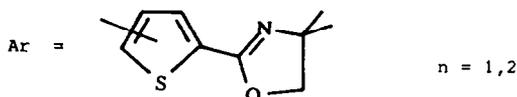
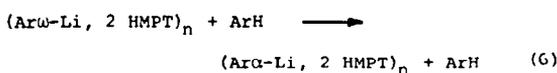
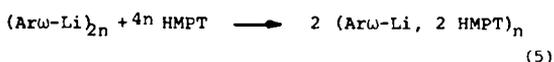
(essai 7 vs 13, 5 vs 12 et 6 vs 65). Lorsque le réactif 1 est introduit dans la solution de n-butyllithium (méthode B), il est rapidement métallé, sa concentration demeure faible et la transmétallation ne peut avoir lieu.

La transmétallation n'a pas pu être observée dans l'éther. La vitesse de cette réaction en présence d'un solvant polaire et bon complexant du lithium est notable avec le THF comme solvant et particulièrement rapide en présence de HMPT dans l'éther.

Un certain nombre d'auteurs ont étudié la structure des oligomères lithiés⁹ et récemment Jastrzebski *et al.*¹⁰ ont mis en évidence par RX et RMN la différence de structure des polymères d'aminométhylphényllithium dans des solvants peu polaires et dans le THF. En fonction de leurs résultats et de l'analogie de structure entre leur modèle et le nôtre, il est possible d'envisager pour les lithiens 4 une structure essentiellement tétramère dans l'éther et dimère dans le THF. D'autre part, Knorr et Lattke¹¹ ont montré que lors du réarrangement du phényldiméthylvinylolithium, la réaction était d'ordre 1/2 en dérivé lithié ces auteurs en ont déduit que la désagrégation d'un état fondamental $[RLi]_n$, en deux sous-unités était une étape cinétiquement importante. Par suite, nous pensons que le moindre degré de polymérisation de l'intermédiaire 4ω ainsi que l'échange entre agrégats dans le THF permet à la réaction 4 d'évoluer plus rapidement que dans l'éther.

La vitesse de transmétallation est encore plus grande dans l'éther en présence de HMPT que dans le THF (Fig. 2). De même, la transmétallation est rapide en présence de HMPT quand le sommet α est deutérié (essai 72) alors qu'elle n'a pas été observée dans le THF seul (essai 71). Cette action du HMPT a déjà été mise en évidence sur d'autres types de dérivés lithiés.^{3,11,12} Elle résulte également de la dépolymérisation des lithiens.

Nous avons constaté que la quantité de lithien 4ω transformé est égale à la moitié de la quantité de HMPT introduite dans le mélange réactionnel obtenu par métallation de 1 dans l'éther (Fig. 1). L'effet stoechiométrique de l'addition de 2 moles de HMPT sur la variation du pourcentage de dérivé α , implique la complexation du lithium par 2 moles de HMPT.



Les courbes de la Fig. 2 montrent la rapidité de la réaction de transfert du lithium et la grande stabilité du nouveau complexe. Par suite, on peut en déduire que les constantes d'équilibre des réactions 5 et 6 sont importantes.

L'influence des solvants polaires et bons complexants du lithium est également due à l'augmentation du caractère ionique de la liaison C-Li, ce qui accroît

la réactivité du lithien 4ω . Ce phénomène est plus général, ainsi l'augmentation de réactivité du n-butyllithium vis à vis de **1** est évidente en présence de HMPT lorsque l'on compare les essais 73 et 75, et 76 et 78. En effet, dans l'éther la réaction avec le n-butyllithium n'a lieu qu'en ω et seulement si ce site est occupé par un atome d'hydrogène, par contre, en présence de HMPT la métallation conduit directement au dérivé α même si ce sommet est occupé par un deutérium.

Le contrôle thermodynamique est dû à la plus grande stabilité de l'intermédiaire α -lithié par rapport à l'isomère ω . Ceci peut être attribué en partie à la stabilisation de la liaison C-Li par l'effet inducteur attracteur du soufre et par le recouvrement ($d-\sigma$) faisant intervenir les orbitales d de cet hétéroatome.¹³

La vitesse de métallation est clairement dépendante de la température (Tableau 3). En présence d'environ 10% de composé **1** si le transfert du lithium n'a pas été mis en évidence dans l'éther de -75 à 20° (essais 41 à 44), dans un mélange éther-THF 1-1 la réaction peut être observée à partir de -70° et elle s'accélère rapidement lorsque la température croît (essais 49 à 53 et 57 à 59).

Contrôle cinétique

Dans le cas où la métallation est réalisée à basse température et avec de faibles concentrations de réactif initial **1** (Tableau 1, essais 11 à 13, où la thiényloxazoline est introduite dans la solution de butyllithium), les rendements obtenus en dérivés α et ω résultent de la métallation directe des deux sites (contrôle cinétique). Cette hypothèse semble confirmée par les résultats obtenus lorsque le n-butyllithium est introduit dans une solution du composé dideutéié $3\alpha\omega$ (essai 77). Lors de cette réaction, l'effet isotopique primaire du deutérium doit limiter considérablement la transmétallation (à -78° ,

$kH/kD \approx 20$)¹⁴ et le résultat obtenu est voisin de celui caractérisant le contrôle cinétique (essai 13).

La différence d'acidité des hydrogènes α et ω du composé **1** dépend principalement de deux facteurs: d'une part, l'acidité intrinsèque de ces hydrogènes définie comme étant due uniquement aux caractéristiques de la liaison C-H) et d'autre part, la complexation du lithium par les atomes ou groupes voisins.

Les essais réalisés sur le composé **1** et ses dérivés deutériés 3α et 3ω et dideutéié $3\alpha\omega$ permettent d'envisager l'interprétation suivante en fonction du solvant.

(1) *Dans l'éther.* Le n-butyllithium est peu réactif: l'énergie d'activation de la métallation est importante et la réaction ne peut pas avoir lieu en α .

La complexation du butyllithium par le groupe oxazolinyne (caractérisée dans la Fig. 1 a₁ par l'énergie E_C) facilite la métallation du composé **1** sur le site ω (essais 3, 11, 61 et 64).

Pour le dérivé deutérié en ω (3ω), la diminution de l'acidité intrinsèque du sommet 3 ($kH/kD \approx 20$, caractérisée dans la Fig 3 a₁ par l'énergie $E_D \approx 1.16$ kcal/mole) entraîne au'aucune métallation n'est possible (essai 73).

(2) *Dans le THF.* La métallation des thiényloxazolines a toujours lieu ce qui montre, comme cela a souvent été mis en évidence, que l'énergie d'activation est inférieure dans le THF à ce qu'elle est dans l'éther.

Les deux sites α et ω du composé **1** ont des réactivités peu différentes, conduisant à des dérivés en proportions voisines (essais 13 et 65). Les énergies d'activation en α et ω sont voisines (Fig. 3 b₁) (l'action du THF sur le n-butyllithium diminue l'importance cinétique de la complexation de ce réactif par le groupe oxazolinyne observée dans l'éther).

Le remplacement d'un hydrogène (α ou ω) par un

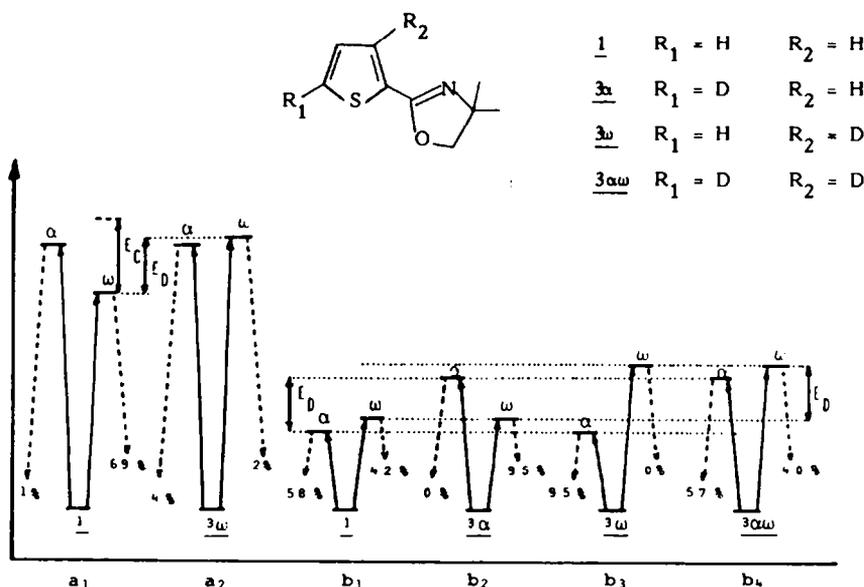


Fig. 3. Représentation schématique de l'étape lente lors de la métallation compétitive des sites α et ω des thiényloxazolines **1**, 3α , 3ω et $3\alpha\omega$ dans l'éther (a₁ et a₂) et dans le THF (b₁, b₂, b₃ et b₄). Les énergies des réactifs ont été ramenées arbitrairement au même niveau. Les énergies de transition sont appréciées à partir des rendements obtenus à $\pm 5\%$ par RMN de ¹H.

deutérium entraîne une augmentation de l'énergie d'activation de la réaction sur le site correspondant (E_D) et par suite favorise la métallation de l'autre sommet (essais 70 et 74, Fig. 3 b₂ et b₃).

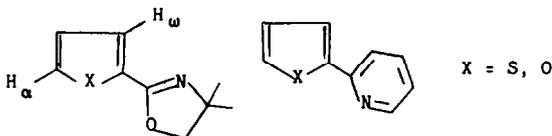
Dans le cas où les deux sommets α et ω portent un atome de deutérium, les énergies d'activation sont décalées d'une même valeur (E_D). La métallation d'un des deux sites conduit à un mélange de produits en proportions voisines et semblables à celles obtenues avec le composé non deutérié 1 (essai 77, Fig. 3 b₄).

A la lumière de ces résultats, il semble que dans le THF les acidités intrinsèques des hydrogènes α et ω soient relativement proches (Fig. 3 b₁).

La différence de régiosélectivité de la métallation sous contrôle cinétique dans l'éther et dans le THF résulte de la modification de la complexation du butyllithium par les différents atomes en présence (azote du groupe oxazolinyne et oxygène des solvants: éther et THF).

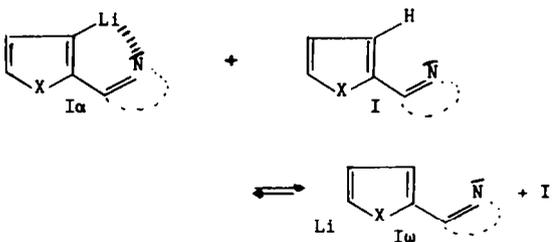
CONCLUSION

Dans une étude analogue³ nous avons décrit les facteurs intervenant lors de la métallation des (furyl-2)-2 et (thiényl-2)-2pyridines. Il nous paraît intéressant de généraliser l'ensemble des résultats obtenus dans ce domaine.



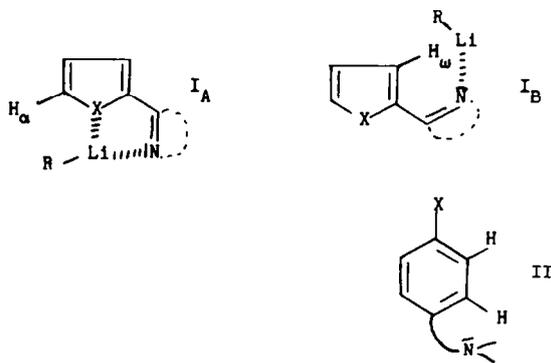
L'étude comparée de la métallation de ces dérivés du furanne et du thiophène permet de mieux comprendre les mécanismes qui contrôlent la régiosélectivité de la métallation de composés ambidents hétéroaromatiques I porteurs d'un groupe complexant azoté.

Nous avons constaté que la régiosélectivité de la métallation de ce type de composés est d'abord déterminée par le contrôle cinétique ou thermodynamique. La présence du réactif initial favorise la transmétallation d'un site vers l'autre. Un solvant complexant du lithium et une température élevée accélèrent cette réaction.



Sous contrôle thermodynamique, c'est-à-dire lorsque les facteurs énoncés précédemment interviennent, le lithien le plus stable et donc le carbanion le plus stable en α de l'hétéroatome intracyclique sont obtenus: stabilité $I_\alpha >$ stabilité I_ω .

Sous contrôle cinétique, la complexation du lithium par les hétéroatomes, O, S, et N du groupe complexant et du noyau aromatique détermine l'orientation de la métallation. Ainsi dans un solvant



peu polaire si le chélate I_A est assez stable ($A = O$), la métallation a lieu sur le site α .

Si le lithium est seulement complexé par l'azote de la pyridine ou de l'oxazoline la métallation dans le complexe I_B a lieu sur le site ω par effet de proximité.

Nous pensons que les résultats que nous avons obtenus avec les dérivés du furanne et du thiophène peuvent donc aider à la compréhension et à la prévision de la métallation dans la série des composés ambidents hétéroaromatiques I et homoaromatiques activés du type II.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les réactions sont réalisées sous atmosphère d'azote avec des solvants distillés sur $AlLiH_4$ juste avant l'emploi. Le HMPT, le DME et la TMEDA sont distillés sur CaH_2 avant l'emploi.

Métallation de la diméthyl-4,4 (thiényl-2)-2 oxazoline

Méthode A. Une solution de 2.027 g (11.2 mmoles) de thiényloxazoline dans 50 ml de solvant (100 ml dans le cas des essais 1 et 2) est refroidie et vigoureusement agitée. 7 ml (11.2 mmoles) de n-butyllithium 1.6 N dans l'hexane sont introduits goutte à goutte en 10 mn. Le mélange réactionnel est agité à la température retenue.

Méthode B. Une solution de 7 ml (11.2 mmoles) de n-butyllithium 1.6 N dans l'hexane, dans 25 ml de solvant est refroidie et agitée. Une solution de 2.027 g (11.2 mmoles) de thiényloxazoline dans 25 ml de solvant est introduite goutte à goutte en 20 mn. Le mélange réactionnel est agité pendant 40 mn à -78° avant l'introduction du réactif électrophile.

Méthode C. Une solution de 2.129 g (11.76 mmoles, 5% d'excès) ou de 4.054 g (22.4 mmoles, 100% d'excès) de thiényloxazoline dans 50 ml de solvant est traitée selon la méthode A par 7 ml (11.2 mmoles) de n-butyllithium.

Méthode D. La métallation de 2.027 g (11.2 mmoles) de thiényloxazoline dans 25 ml d'éther est réalisée selon la méthode A (1 h à -78°). 25 ml de THF refroidi, sont ajoutés en 5 mn. L'agitation est poursuivie pendant le temps désiré avant l'introduction du réactif.

Méthode E. Une solution de 2.027 g (11.2 mmoles) de thiényloxazoline dans 50 ml de solvant est métallée selon la méthode A (1 h à -78°). Le mélange réactionnel est réchauffé à la température indiquée (Tableau 3) et cette température est maintenue pendant 30 mn. Le mélange est refroidi à -78° avant l'introduction du réactif électrophile.

Méthode F. La thiényloxazoline est métallée selon la méthode D. Le mélange réactionnel est réchauffé à la température indiquée (Tableau 3) et cette température est maintenue pendant 30 mn. Le mélange est refroidi à -78° avant l'introduction du réactif électrophile.

Méthode G. Une solution de 2.027 g (11.2 mmoles) de thiényloxazoline dans 25 ml d'éther est traitée selon la méthode A (1 h à -78°). Une solution de 0.102 g (0.56 mmoles, essais 57-59) ou de 0.205 g (1.13 mmoles,

essai 60) de thiényloxazoline dans 25 ml de THF est ajoutée lentement. Le mélange réactionnel est alors traité selon la méthode D.

Méthode H. Au mélange réactionnel obtenu dans l'éther selon la méthode A (1 h à -78°) est ajoutée goutte à goutte une solution de HMPT (0.5 à 4 moles de HMPT par mole de butyllithium) dans 5 ml d'éther. Le mélange réactionnel est agité un certain temps (voir légende des Figs. 1 et 2) avant l'introduction du réactif électrophile.

Action des réactifs électrophiles

Le chlorotriméthylsilane est introduit en excès (1.9 ml, 15 mmoles) dans le mélange réactionnel à -78° . Après 5 mn, la température est élevée jusqu'à 5° . Après addition de 10 ml de solution de NaHCO_3 à 10%, la phase organique est séparée, lavée avec une saumure, séchée sur MgSO_4 . Le solvant est éliminé sous pression réduite. Le produit est dosé par CPG sur une colonne OV 17 à 10% de 2 m, à une pression de 0.9 bar.

Le méthanol ou deutérométhanol est introduit en excès (0.5 ml, 12.4 mmoles) dans le mélange réactionnel à -78° . Après 5 mn, la température est élevée jusqu'à 5° . Après addition de 10 ml d'eau la phase organique est traitée comme précédemment. Le produit est dosé par RMN du proton. Les spectres de résonance magnétique nucléaire sont tracés sur un spectrographe Varian EM 360 L. Les produits sont mis en solution dans le deutériochloroforme. Les déplacements sont exprimés en ppm par rapport au triméthylsilane.

Diméthyl-4,4 (thiényl-2)-2 oxazoline 1.⁴ RMN (CDCl_3), δ 1.37 (6H, s, 2CH_3), 4.09 (2H, s, CH_2), 7.05 (1H, dd, $J_{3,4} = 3.5$ Hz, $J_{4,5} = 5.0$ Hz, H-4), 7.43 (1H, dd, $J_{3,5} = 1.2$ Hz, H-5), 7.60 (1H, dd, H-3).

Diméthyl-4,4 (triméthylsilyl-5 thiényl-2)-2 oxazoline 2a. E = $160^\circ/11$ mm Hg. RMN (CDCl_3), δ 0.33 (9H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.37 (6H, s, 2CH_3), 4.07 (2H, s, CH_2), 7.16 (1H, d, $J_{3,4} = 3.5$ Hz, H-4), 7.59 (1H, d, H-3).

Diméthyl-4,4 (triméthylsilyl-3 thiényl-2)-2 oxazoline 2w. E = $149^\circ/11$ mm Hg. RMN (CDCl_3), δ 0.33 (9H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.37 (6H, s, 2CH_3), 4.07 (2H, s, CH_2), 7.10 (1H, d, $J_{4,5} = 5.0$ Hz, H-4), 7.34 (1H, d, H-5).

Diméthyl-4,4 (bistriméthylsilyl-3,5 thiényl-2)-2 oxazoline 2aw. F = 75° . RMN (CDCl_3), δ 0.33 (18H, s, $2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.37 (6H, s, 2CH_3), 4.07 (2H, s, CH_2), 7.14 (1H, s, H-4).

REFERENCES

- ¹A. I. Meyers et W. B. Avila, *Tetrahedron Letters* **21**, 515 (1980).
- ²T. Kauffmann et A. Mitschker, *Ibid.* 4039 (1973).
- ³P. Ribéreau et G. Quéguiner, *Tetrahedron* **39**, 3593 (1983).
- ⁴L. Della Vecchia et I. Vlattas, *J. Org. Chem.* **42**, 2649 (1977).
- ⁵L. Vlattas, cité par H. W. Gschwend et H. R. Rodriguez, Hétéroatome-facilitated lithiations dans *Organic Reactions*, Vol. 26, p. 156. Wiley, New York (1979).
- ⁶D. J. Chadwick, M. V. McKnight et R. Ngochindo, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1343 (1982).
- ⁷M. E. K. Cartoon et G. W. H. Cheeseman, *J. Organometal. Chem.* **234**, 123 (1982).
- ⁸T. Frejd, O. Karlsson et S. Gronowitz, *J. Org. Chem.* **46**, 3132 (1981); S. Gronowitz et T. Frejd, *J. Heterocycl. Compd.* (Engl. Transl.), 35 (1978), et Refs. citées.
- ⁹F. T. Oakes et J. F. Sebastian, *J. Organometal Chem.* **159**, 363 (1978); D. Thoennes et E. Weiss, *Chem. Ber.* **111**, 3157 (1978); G. Graham, S. Richtsmeier et D. A. Dixon, *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 5759 (1980); J. Chandraseckhar et P. von Ragué Schleyer, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 260 (1981); W. Neugebauer, A. J. Kos et P. von Ragué Schleyer, *J. Organometal. Chem.* **228**, 107 (1982).
- ¹⁰J. T. B. H. Jastrzebski, G. van Koten, M. Konijn et C. H. Stam, *J. Am. Chem. Soc.* **104**, 5490 (1982).
- ¹¹R. Knorr et E. Lattke, *Tetrahedron Letters* 4655 (1977).
- ¹²R. Gräfin et L. Brandsma, *Rec. J. Royal Netherlands Chem. Soc.* **99**, 23 (1980); *Ibid.* **97**, 208 (1978).
- ¹³D. J. Chadwick et C. Willbe, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 887 (1977).
- ¹⁴D. A. Shirley et K. R. Barton, *Tetrahedron* **22**, 515 (1966).
- ¹⁵A. I. Meyers et K. Lucombski, *J. Org. Chem.* **44**, 4464 (1979).