



HAL
open science

Nouvelles superbases unimétalliques lithiées et sodées : réactivité vis-à-vis de l'allylphénylsulfure et des 2-, 3- et 4- chloropyridines

Sabine Choppin

► **To cite this version:**

Sabine Choppin. Nouvelles superbases unimétalliques lithiées et sodées: réactivité vis-à-vis de l'allylphénylsulfure et des 2-, 3- et 4- chloropyridines. Physique [physics]. Université Henri Poincaré - Nancy 1, 2001. Français. NNT: 2001NAN10021 . tel-01747408

HAL Id: tel-01747408

<https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01747408v1>

Submitted on 29 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

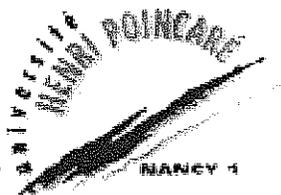
LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



FACULTE DES SCIENCES

UFR STMP

Ecole Doctorale Lorraine de Chimie et Physicochimie Moléculaire SESAMES

THÈSE

présentée pour l'obtention du titre de

DOCTEUR de l'Université Henri Poincaré, Nancy-I

en Chimie et Physicochimie Moléculaires

par

Sabine CHOPPIN

**Nouvelles superbases unimétalliques lithiées et sodées :
réactivité vis-à-vis de l'allylphénylsulfure et
des 2-, 3- et 4-chloropyridines**

Soutenue le 9 mars 2001

<u>Président du jury :</u>	M. G. Kirsch	Professeur, Université de Metz
<u>Rapporteurs :</u>	Mme F. Hénin	Professeur, Université de Reims
	Mme N. Plé	Professeur, Université de Rouen
<u>Examineurs :</u>	M. Y. Fort	Professeur, Université Henri Poincaré, Nancy-I (Directeur de Thèse)
	M. P. Gros	Chargé de Recherches au CNRS, Université Henri Poincaré, Nancy-I

UMR CNRS - UHP 7565 - Synthèse Organique et Réactivité
Faculté des Sciences – Université Henri Poincaré – Nancy-I
BP 239, 54506 Vandoeuvre lès Nancy Cedex

A Patrick,
pour sa patience,
son écoute, son soutien et ses encouragements
pendant toutes ces années.

A mes **parents**

A mes **grands-parents**

A mes **beaux-parents**

A mes **sœurs,**
belle-soeur et beaux-frères,
A **Juliane**

A mes **amis**

**Je tiens à assurer ma profonde gratitude à Madame Françoise Hénin,
Professeur à l'Université de Reims,**

**ainsi qu'à Madame Nelly Plé,
Professeur à l'Université de Rouen,**

**de l'honneur qu'elles m'ont fait
en acceptant d'être rapporteurs de cette thèse.**

Je tiens également à remercier

**Monsieur Gilbert Kirsch,
Professeur à l'Université de Metz**

pour avoir accepté de juger ce travail.

Ce travail a été réalisé au sein du Laboratoire

de Synthèse Organique et Réactivité

à la Faculté des Sciences de l'Université Henri Poincaré de Nancy.

Je prie

**le Professeur Yves Fort, Directeur du Laboratoire de Synthèse Organique et Réactivité,
de bien vouloir accepter l'expression de ma sincère reconnaissance
pour m'avoir accueillie dans son laboratoire,
conseillée et encadrée pendant ces quatre années.**

Je tiens à assurer ma profonde gratitude à

**Philippe Gros, Chargé de Recherches au CNRS au laboratoire de Synthèse Organique et
Réactivité pour l'encadrement et l'intérêt qu'il a porté à mon travail
durant ces quatre années.**

**Qu'il soit tout particulièrement remercié pour ses conseils avisés, sa disponibilité,
son optimisme et ses encouragements.**

Je remercie vivement Raphaël Schneider, Maître de Conférences, ainsi qu'Alain Rodriguez, Chargé de Recherches au CNRS, pour les discussions fructueuses que nous avons partagées.

Que Fabien trouve ici toute ma reconnaissance pour son amitié et surtout pour nos longues discussions, ses conseils avisés et son soutien de tous les jours.

Qu'Agnès, Eric et Sandra soient remerciés pour leur amitié et leur aide.

Je tiens également à remercier Benoit, Cédric, Christophe, David, Stéphanie et Xavier ainsi que tous les camarades rencontrés pendant ces quatre années au sein du laboratoire de Synthèse Organique et Réactivité et qui ont su donné à ce laboratoire une ambiance chaleureuse et amicale.

Enfin que soient remerciés :

Bernard Reibel, Claude Mathieu, Sandrine Adach et Catherine Antoni pour leur aide efficace.

ainsi que Madame E. Eppiger, Monsieur P. Mutzenhardt du laboratoire de Méthodologie de Résonance Magnétique et Nucléaire et Monsieur X. Assfeld du laboratoire de Chimie Théorique pour leur précieuse contribution.

-SOMMAIRE-

-Introduction générale-	1
--------------------------------	----------

-Chapitre I- Rappels bibliographiques des principaux systèmes basiques utilisés en synthèse organique

I.- Introduction	6
II.- La métallation : réaction fondamentale de la chimie organique	7
II.1.- Les superbases monométalliques RM-ROM	8
<i>II.1.1.- Les systèmes basiques sodés</i>	<i>8</i>
<i>II.1.2.- Les systèmes (super)basiques lithiés</i>	<i>14</i>
II.2.- Les superbases bimétalliques RM-ROM'	15
<i>II.2.1.- La première génération de superbases bimétalliques</i>	<i>15</i>
<i>II.2.2.- La seconde génération de superbases bimétalliques</i>	<i>17</i>
II.3.- Les alkylamidures de lithium	20

-Chapitre II- Métallation et fonctionnalisation régiosélectives de l'allylphénylsulfure

I.- Introduction	22
II.- La chimie des anions allyliques hétérosubstitués : rappels bibliographiques	24
II.1.- Préparation et étude structurale du carbanion de l'allylphénylsulfure	25
II.2.- Utilisations synthétiques des composés allyliques soufrés	35
III.- Métallation et fonctionnalisation de l'allylphénylsulfure par les superbases lithiées contenant <i>n</i>-BuLi	40
III.1.- Introduction	40

III.2.- Étude préliminaire	41
III.3.- Métallation et fonctionnalisation de l'allylphénylsulfure par une superbase de type <i>n</i> -BuLi-aminoalcoolate de lithium	42
III.4.- Conclusion	47
IV.- Métallation et fonctionnalisation de l'allylphénylsulfure par les superbases sodées contenant NaNH₂	48
IV.1.- Métallation et fonctionnalisation de l'allylphénylsulfure par NaNH ₂	48
IV.2.- Métallation et fonctionnalisation de l'allylphénylsulfure par une superbase de type NaNH ₂ -alcoolate de sodium	50
IV.3.- Métallation et bis-fonctionnalisation de l'allylphénylsulfure par une superbase de type NaNH ₂ -aminoalcoolate de sodium	57
IV.3.1.- Influence de la nature et de la structure de l'activant	58
IV.3.2.- Condensations de divers électrophiles	61
IV.3.3.- Application de la réaction de bis-fonctionnalisation à la préparation de cétones dissymétriques	62
IV.3.4.- Conclusion	65
IV.4.- Métallation et fonctionnalisation de l'allylphénylsulfure par NaNH ₂ activé par une espèce anionique	66
IV.4.1.- Rappels bibliographiques	66
IV.4.2.- Essais de cyclisation avec le système NaNH ₂ -PIPERONa	67
IV.4.3.- Essais d'activation de NaNH ₂ par un activant non anionique	69
IV.4.4.- Préparation de composés vinylcycloalkylphénylsulfures	71
V.- Conclusion	72

**-Chapitre III -
Lithiation et fonctionnalisation régiosélectives
des 2-, 3- et 4-chloropyridines**

I.- Introduction	73
II.- Utilisation des bases lithiées pour la lithiation de dérivés hétérocycliques pyridiniques : rappels bibliographiques	76
II.1.- Lithiation de la pyridine	77
II.1.1.- Lithiation par les alkylolithiums	77

II.1.2.- Lithiation par les alkylamidures de lithium	79
II.1.3.- Métallation par les superbases bimétalliques	81
II.1.4.- Lithiation par les superbases unimétalliques	82
II.2.- Lithiation de pyridines substituées	83
II.2.1.- Lithiation de la 3-fluoropyridine	85
II.2.2.- Lithiation des méthoxypyridines	87
II.2.3.- Lithiation de pyridines substituées en 2 par les groupements <i>NMe₂, SMe, et PPh₂</i>	90
II.2.4.- Méthodes de lithiation des 2-, 3- et 4-chloropyridines par les systèmes <i>basiques classiques</i>	91
III- Lithiation et fonctionnalisation régiosélectives de la 2-chloropyridine par la superbase <i>n</i>-BuLi-LiDMAE	97
III.1.- Etude des paramètres de la réaction	97
III.2.- Préparation de 2-chloropyridines 6-substituées	102
III.3.- Conclusion	103
IV.- Lithiation et fonctionnalisation régiosélectives de la 3-chloropyridine par la superbase <i>n</i>-BuLi-LiDMAE	104
IV.1.- Etude des paramètres de la réaction	104
IV.2.- Préparation de 3-chloropyridines 2-substituées	106
IV.3.- Conclusion	106
V.- Lithiation et fonctionnalisation régiosélectives de la 4-chloropyridine par la superbase <i>n</i>-BuLi-LiDMAE	108
V.1.- Préparation de la 4-chloropyridine	108
V.2.- Lithiation de la 4-chloropyridine par la superbase <i>n</i> -BuLi-LiDMAE : étude des paramètres de la réaction	109
V.3.- Préparation de 4-chloropyridines 2-substituées	110
V.4.- Conclusion	110
VI.- Interprétation mécanistique de la lithiation régiosélective des 2-, 3- et 4-chloropyridines induite par la superbase <i>n</i>-BuLi-LiDMAE	111
VI.1.- Introduction	111
VI.2.- Lithiation de la 2-chloropyridine et de ses dérivés deutérés par le LDA et la superbase <i>n</i> -BuLi-LiDMAE	116
VI.3.- Généralisation de l'interprétation mécanistique aux 3- et 4-chloropyridines	121

VII.- Préparation de bishétérocycles chlorés	122
VII.1.- Rappels bibliographiques sur la préparation de dérivés polyhétérocycliques	122
<i>VII.1.1- Réactions de couplage symétrique</i>	<i>123</i>
<i>VII.1.2.- Réactions de couplage mixte</i>	<i>126</i>
VII.2.- Synthèse de bishétérocycles chlorés	133
<i>VII.2.1.- Préparation de bishétérocycles à partir de la 2-chloropyridine</i>	<i>133</i>
<i>VII.2.2- Essais de préparation de bishétérocycles à partir de la 3-chloropyridine</i>	<i>138</i>
<i>VII.2.3.- Préparation de bishétérocycles à partir de la 4-chloropyridine</i>	<i>140</i>
<i>VII.2.4.- Conclusion</i>	<i>143</i>
VIII- Conclusion	145
-Conclusion générale-	146

-Partie expérimentale-

-Indications générales-	148
--------------------------------	------------

-Chapitre II- Métallation et fonctionnalisation régiosélectives de l'allylphénylsulfure

I.- Métallation et fonctionnalisation de l'allylphénylsulfure par les superbases lithiées contenant <i>n</i>-BuLi	150
I.1.- Préparation de l'allylphénylsulfure	150
I.2.- Métallation et fonctionnalisation de l'allylphénylsulfure par une superbase de type <i>n</i> -BuLi-aminoalcoolate de lithium	151
II.- Métallation et fonctionnalisation de l'allylphénylsulfure par les superbases sodées contenant NaNH₂	162
II.1.- Métallation et fonctionnalisation de l'allylphénylsulfure par NaNH ₂	162
II.2.- Métallation et fonctionnalisation de l'allylphénylsulfure par une superbase de type NaNH ₂ -alcoolate de sodium (2/1)	163

II.3.- Métallation et fonctionnalisation de l'allylphénylsulfure par une superbase de type NaNH ₂ -aminoalcoolate de sodium (3/1,5)	164
II.4.- Application de la réaction de bis-fonctionnalisation à la préparation de cétones dissymétriques	177
II.5.- Préparation de composés vinylcycloalkylphénylsulfures	183

-Chapitre III-

Lithiation et fonctionnalisation régiosélectives des 2-, 3- et 4-chloropyridines

I.- Lithiation et fonctionnalisation régiosélectives de la 2-chloropyridine par la superbase <i>n</i> -BuLi-LiDMAE : préparation de 2-chloropyridines 6-substituées	193
II.- Lithiation et fonctionnalisation régiosélectives de la 3-chloropyridine par la superbase <i>n</i> -BuLi-LiDMAE : préparation de 3-chloropyridines 2-substituées	202
III.- Lithiation et fonctionnalisation régiosélectives de la 4-chloropyridine par la superbase <i>n</i> -BuLi-LiDMAE	208
III.1.- Préparation de la 4-chloropyridine	208
III.2.- Préparation de 4-chloropyridines 2-substituées	209
IV.- Interprétation mécanistique de la lithiation régiosélective des 2-, 3- et 4-chloropyridines induite par la superbase <i>n</i> -BuLi-LiDMAE	215
IV.1.- Mode opératoire de préparation des alkylamidures de lithium	215
IV.2.- Lithiation et fonctionnalisation régiosélectives de la 2-chloropyridine par le LTMP : préparation du composé deutéré 15b	216
IV.3.- Lithiation et fonctionnalisation régiosélectives de la 2-chloropyridine et de ses dérivés deutérés par le LDA	217
IV.4.- Métallation et fonctionnalisation régiosélectives de la 2-chloropyridine et de ses dérivés deutérés par la superbase <i>n</i> -BuLi-LiDMAE.	217
V.- Préparation de bishétérocycles chlorés	219
V.1.- Préparation de bishétérocycles à partir de la 2-chloropyridine	219
V.2.- Essais de préparation de bishétérocycles à partir de la 3-chloropyridine	223
V.3.- Préparation de bishétérocycles à partir de la 4-chloropyridine	223

-ABREVIATIONS-

BC	Bases Complexes
Bpy	2,2'-bipyridine
CCM	Chromatographie sur Couche Mince
CPV	Chromatographie Phase Vapeur
DABCO	1,4-diazabicyclo[2,2,2]octane
DIA	Diisopropylamine
DMAE	2-Diméthylaminoéthanol
DME	1,2-Diméthoxyéthane
DMF	Diméthylformamide
éq.	Equivalent
Et₂O	Diéthyl éther
GC-MS (IE)	Spectrométrie de masse (impact électronique)
GOD	Groupe orthodirecteur
HMPT	Hexaméthylphosphotriamide
KDA	Diisopropylamidure de potassium
LDA	Diisopropylamidure de lithium
LiCKOR	LiC : Alkylolithium KOR : alcoolate de potassium
LiDAKOR	LiDA : diisopropylamidure de lithium KOR : alcoolate de potassium
LiDMAE	2-Diméthylaminoéthanolate de lithium
LTMP	2,2,6,6-Tétraméthylpipéridylamidure de lithium
mmole	Millimole
MSB	Multimetal Super Base
Rdt	Rendement
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
RPE	Résonance Paramagnétique Electronique
SET	Single electron transfert
SN_{Ar}	Substitution Nucléophile Aromatique
SN_R^I	Substitution Nucléophile Radicalaire
SN₂	Substitution nucléophile d'ordre 2
t.a.	Température ambiante
<i>t</i>-BuOK	Tertiobutylate de potassium
THF	Tétrahydrofurane
TMEDA	N, N, N', N'-Tétraméthyléthylènediamine
USB	Unimetal Super Base

-Introduction Générale-

-Introduction générale-

La genèse de carbanions est une des réactions les plus utilisées en synthèse organique. Elle permet en effet la création de nombreuses liaisons C-C, C-N, C-Si, C-Sn... Cette réaction, aussi appelée métallation, consiste à remplacer une liaison carbone-hydrogène d'une molécule par une liaison carbone-métal.

Pour réaliser la déprotonation d'un substrat, on utilise une entité chimique appelée base, qui sera une espèce généralement chargée. Notons qu'elle peut cependant être neutre et posséder un doublet libre, on parlera alors de base de Lewis. L'espèce formée appelée carbanion pourra ensuite réagir avec un électrophile de façon régio-, chimio- ou stéréosélective.



La réaction entre le substrat et la base dépend bien évidemment de l'acidité du proton à arracher et donc du pKa de l'espèce à déprotonner. Pour un substrat donné, le choix du système basique est donc essentiel au bon déroulement de la réaction de métallation. Plusieurs paramètres vont influencer sur ce que l'on appelle la basicité de l'agent déprotonnant : le résidu organique "lié" au métal (effets stériques et/ou électroniques), le milieu réactionnel (solvant, température, dilution...) ou encore la polarité de la liaison C-M. Tous ces paramètres sont très souvent liés les uns aux autres et il est parfois difficile de tirer des règles générales de réactivité.

Si, *a priori*, toute espèce possédant une liaison carbone-métal C-M peut être considérée comme un carbanion potentiel, le chimiste organicien ne s'intéresse principalement qu'aux carbanions contenant un métal alcalin (Li, Na, K). La chimie carbanionique est alors restreinte à la chimie organométallique polaire par opposition, notamment, à la chimie organométallique de transition.

Parmi les dérivés basiques utilisés dès le début du siècle, on trouve des bases inorganiques telles que KOH, NaOH ou LiOH mais également des bases organiques telles que les alcoolates ou les

amidures. Cependant, l'essor de la chimie organométallique dû notamment aux travaux de Grignard¹ sur les organomagnésiens, conduit très rapidement à l'utilisation de plus en plus intensive des bases à résidu organique et contenant une liaison C-M avec M=Li, Na, K. Le plus bel exemple, encore aujourd'hui, est sans doute le butyllithium, *n*-BuLi. A cette même époque, de nombreux travaux sont alors consacrés à la genèse de carbanions lithiés, sodés ou potassés.

La sélectivité est un enjeu majeur en synthèse organique. La métallation doit donc conduire à une déprotonation régio- et chimiosélective. Si, pour les systèmes basiques simples la régiosélectivité n'est pratiquement dépendante que des pKa relatifs des différents protons de la molécule, le problème de la chimiosélectivité est souvent plus délicat à résoudre. En effet, l'espèce basique, chargée ou non, est une espèce nucléophile. Elle conduit dans un certain nombre de cas à d'autres réactions telles que des additions ou des substitutions et, plus rarement, à des réactions d'éliminations ou de réductions. Un système basique est alors souvent caractérisé par un rapport basicité/nucléophilie, noté « B/N ». C'est ce rapport B/N que de nombreuses études méthodologiques vont tenter de modifier afin d'obtenir des réactifs plus efficaces ou plus sélectifs que les systèmes simples.

Ainsi dans les années cinquante, on commence à trouver dans la littérature des systèmes basiques résultant de l'association de plusieurs bases simples. Morton et coll., dès 1955, ont étudié les complexes monométalliques RNa-RONa.² Par la suite, Wofford³ puis Lochmann⁴ et Schlosser⁵ explorent le domaine de systèmes basiques bimétalliques RLi-ROM et plus particulièrement *n*-BuLi-*t*-BuOK. Cette association permet d'obtenir un équivalent basique de *n*-BuK dont la basicité est très supérieure à celle de *n*-BuLi. Parallèlement, Caubère étudie les associations sodées de type NaNH₂-RONa.⁶ L'ensemble de ces systèmes est regroupé sous un vocable unique de «superbases», notée « SB ». Ces superbases peuvent être définies comme une association de deux bases conduisant à une nouvelle entité basique polymoléculaire ou complexe possédant une basicité modifiée (souvent plus élevée), comparée à celle de chaque base prise séparément. Ce type d'association correspond à une activation par formation d'agrégats.⁷ De nombreux auteurs ont montré que ces superbases peuvent

¹ a) Schlosser, M. (ed.) *Organometallics in synthesis : A Manual*, 1994, chap.1, 1-116, Wiley, J. b) Schlosser, M. ; Faigl, F. ; Franzini, L. ; Geneste, H ; Katsoulos, G. ; Zhong, G. *Pure & Appl. Chem.*, 1994, 66(7), 1439.

² a) Morton, A.A. ; Claff, C.E. ; Collins, F.W. *J. Org. Chem.*, 1955, 20, 428. b) Morton, A.A. ; Heckenbleikner I. *J. Am. Chem. Soc.*, 1936, 58, 639.

³ Wofford, C.F. *US Patent* 3,294,768 :14-11-1963.

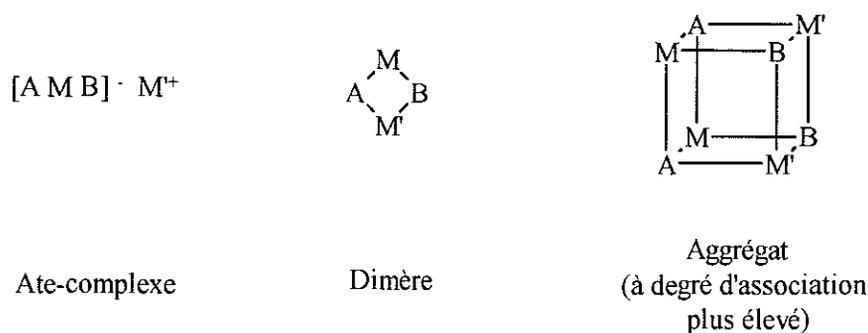
⁴ a) Lochmann, L. ; Pospisil, J. ; Vodnansky, J. ; Trekoval, J. ; Lim, D. *Coll. Czech. Chem. Commun.*, 1965, 30, 2187. b) Lochmann, L.; Pospisil, J. ; Lim, D. *Tetrahedron Lett.*, 1966, 32, 257.

⁵ Schlosser, M. *J. Organomet. Chem.*, 1967, 8, 9.

⁶ Caubère, P. *Chem. Rev.*, 1993, 93, 2317.

⁷ Seebach, D. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1988, 27, 1624.

s'agréger suivant trois degrés de complexation : le complexe « ate », le dimère et l'agrégat d'ordre supérieur.^{5,6,7}



Par ailleurs, l'examen de la littérature montre que les superbases peuvent être divisées en deux catégories :

♦ les superbases unimétalliques notées « USB » (Unimetal Super Base) telles que les systèmes RNA-RONa de Morton,² les bases complexes NaNH₂-RONa de Caubère⁶ ou les associations RLi-ROLi de Lochmann⁸ et de Caubère.⁹

♦ les superbases bimétalliques notées « MSB » (Multimetal Super Base) telles que le LiCKOR de Schlosser⁵ ou plus généralement les systèmes RLi-ROM (où M = Li, Na, K) développés par Lochmann.⁴

En règle générale, les domaines d'utilisation des USB et des MSB ont toujours été très différents. En raison de la forte basicité des MSB, leur chimie est riche en applications et elle constitue l'essentiel de la chimie carbanionique des SB.^{1, 8, 9} Par contre, la littérature concernant les USB est beaucoup moins abondante puisque seuls ont réellement été développés d'un point de vue synthétique des systèmes à base d'amidure ou d'hydruure de sodium activés par un alcoolate simple (*t*-BuONa ou MedegNa).⁶

² a) Morton, A.A. ; Claff, C.E. ; Collins, F.W. *J. Org. Chem.*, **1955**, *20*, 428. b) Morton, A.A. ; Heckenbleikner I. *J. Am. Chem. Soc.*, **1936**, *58*, 639.

⁴ a) Lochmann, L. ; Pospisil, J. ; Vodnansky, J. ; Trekoval, J. ; Lim, D. *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **1965**, *30*, 2187. b) Lochmann, L. ; Pospisil, J. ; Lim, D. *Tetrahedron Lett.*, **1966**, *32*, 257.

⁵ Schlosser, M. *J. Organomet. Chem.*, **1967**, *8*, 9.

⁶ Caubère, P. *Chem. Rev.*, **1993**, *93*, 2317.

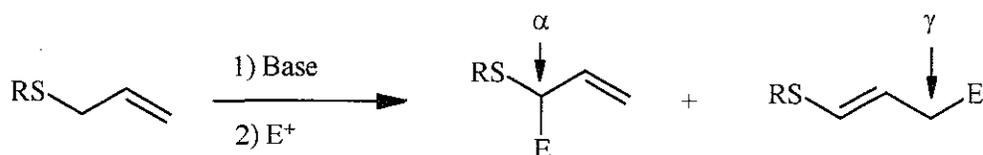
⁷ Seebach, D. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1988**, *27*, 1624.

⁸ Lochmann, L. *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2000**, *7*, 1115.

⁹ a) Gros, Ph. ; Fort, Y. ; Quéguiner, G. ; Caubère, P. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 4791. b) Gros, P. ; Fort, Y. ; Caubère, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1997**, 3071. c) Gros, P. ; Fort, Y. ; Caubère, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1997**, 3597.

Toutefois, la genèse de carbanions et leur utilisation en synthèse résultait le plus souvent de travaux empiriques. Aussi, les résultats les plus récents sont le plus souvent consacrés à des aspects structuraux et mécanistiques,¹⁰ qui visent à la compréhension des phénomènes qui conduisent à la formation de l'espèce carbanionique aussi bien qu'à celle de la superbase elle-même ou de sa structure réelle. Dans ce domaine, les surprises sont souvent de taille.

Dans ce contexte général, nos travaux ont visés à deux objectifs principaux. Le premier était de comparer en termes d'efficacité et de sélectivité des systèmes monométalliques sodés ou lithiés (Base/Activant anionique) aux systèmes bimétalliques de type LiCKOR¹¹ ou aux systèmes de type Base/Activant neutre (BuLi-DABCO).¹² Pour effectuer cette comparaison, nous avons choisi la réaction de déprotonation de l'allylphénylsulfure, un substrat qui peut conduire à un anion ambident :



Pour cette réaction l'enjeu synthétique aussi bien que mécanistique est la modification de la régiosélectivité de fonctionnalisation qui sera fortement dépendante du système basique utilisé. La question était de connaître l'effet de la modification de l'activant anionique ou du cation (Na → Li) d'une USB sur la sélectivité, à l'image de ce qui était obtenu par Schlosser avec le LiCKOR¹¹ ou avec BuLi-DABCO.¹² Nous verrons que cette étude nous a conduits à réexaminer la constitution des systèmes NaNH₂-RONa et en particulier à mettre en évidence l'influence remarquable d'amino-alcoolates utilisés comme activants. Les nouvelles bases préparées permettent alors une réaction originale : la bisfonctionnalisation directe de l'allylphénylsulfure. En cherchant à comprendre ce nouveau phénomène d'activation, nous avons ensuite pu montrer que des chélatants neutres tel que le DME sont également capables d'activer l'amidure de sodium. Enfin, nos travaux ont montré que les USB lithiées étaient équivalentes en terme d'efficacité et de sélectivité aux MSB de Schlosser pour la réaction envisagée.

¹⁰ Voir par exemple a) Piffl, M. ; Weston, J. ; Günther, W. ; Anders, E. *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 5942. b) Chadwick, S. T. ; Rennels, R.A. ; Rutherford, J.L. ; Collum, D.B. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 8640.

¹¹ Hartmann, J. ; Muthukrishnan, R. ; Schlosser, M. *Helv. Chim. Act.*, **1974**, *57*(7), 2261.

¹² Biellmann, J.F. ; Ducep, J.B. *Tetrahedron Lett.*, **1968**, *54*, 5629.

Le second objectif que nous avons visé était de démontrer le potentiel synthétique des USB lithiées dans le domaine de la fonctionnalisation régiosélective de composés pyridiniques. Pour ce faire nous avons étudié la métallation de chloropyridines. Ces composés sont des précurseurs de molécules polyhétérocycliques biologiquement actives pour le domaine pharmacologique,¹³ d'agents chélatants et de ligands de métaux de transition.¹⁴

Au cours de cette étude, nous avons poursuivi plusieurs objectifs. Le premier était l'obtention d'une réaction de métallation-fonctionnalisation efficace et sélective. Nous avons alors pu obtenir des réactions hautement régiosélectives en position ortho de l'azote pyridinique. Cette sélectivité originale, interprétée en termes de stabilisation d'agrégats, nous a conduits à examiner de façon plus approfondie les mécanismes de lithiation avec notre superbases *n*-BuLi-LiDMAE (diméthylaminoéthanolate de lithium) aussi bien que ceux impliqués dans la métallation classiques par le LDA. Ces travaux nous ont permis de conclure que toutes les réactions de métallation sont initiées au niveau du site le plus acide de la molécule. De façon subséquente, ces observations nous ont conduit à remettre en cause le mécanisme classique de l'orthométallation et à proposer un nouveau mécanisme de lithiation.

Le second objectif que nous avons cherché à atteindre était un objectif plus synthétique. Nous avons en effet étudié la préparation de composés polyhétéroaromatiques par des réactions palladocatalysées selon des protocoles de type Stille ou Negishi. De nouvelles structures hétérocycliques refunctionalisables ont alors pu être élaborées.

Notre mémoire se présentera donc en trois parties principales :

Dans un premier chapitre bibliographique, nous situerons nos systèmes basiques dans le contexte général des bases et des superbases.

Dans un second chapitre, nous décrirons les résultats obtenus dans le cadre de la métallation de l'allylphénylsulfure.

Enfin, dans un troisième chapitre nous présenterons nos travaux sur la fonctionnalisation sélective de 2-, 3- et 4-chloropyridines.

¹³ a) Godard, A. ; Marsais, F. ; Plé, N. ; Trécourt, F. ; Turck, A. ; Quéguiner, G. *Heterocycles*, **1995**, 40(2), 1055. b) Rocca, E. ; Marsais, F. ; Godard, A. ; Quéguiner, G. *Tetrahedron*, **1998**, 54, 8771.

¹⁴ a) Meyer, T. *Acc. Chem. Res.*, **1989**, 22, 165. b) Newkome, G.R. *Chem. Rev.*, **1993**, 93, 2067.

-Chapitre I-
Rappels bibliographiques
des principaux systèmes basiques
utilisés en chimie organique

-Chapitre I-

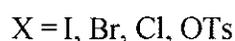
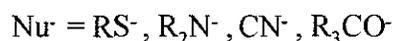
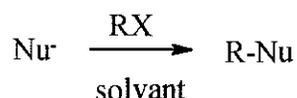
Rappels bibliographiques

des principaux systèmes basiques

utilisés en synthèse organique

I.- Introduction

La création de nouvelles liaisons est certainement l'un des enjeux majeurs de la chimie organique. Au début du siècle, la méthode utilisée pour créer de nouvelles liaisons était la réaction de substitution nucléophile de type SN_2 .



Les principaux nucléophiles utilisés étaient alors des thiolates, des amidures, des cyanures et des énolates. Cependant cette voie de synthèse était limitée à des dérivés de type halogénures ou sulfonates d'alkyles primaires, les secondaires et les tertiaires étant moins réactifs ou conduisant à de nombreux produits secondaires. De plus, l'introduction de groupements électrophiles n'était pas possible.

Ce n'est que dans les années trente qu'une nouvelle voie de synthèse de liaisons est redécouverte et activement développée. Il s'agit de l'utilisation des carbanions et plus généralement des dérivés organométalliques. La paternité de ces réactifs est très souvent attribuée à Grignard et Barbier bien que d'autres auteurs les aient étudiés au cours du 19^{ème} siècle.¹ Alors que les dérivés halogénés possèdent des propriétés électrophiles, le remplacement de l'atome d'halogène par un métal

¹ a) Schlosser, M. (ed.) *Organometallics in synthesis : A Manual*, 1994, chap.1, 1-116, Wiley, J. b) Schlosser, M. ; Faigl, F. ; Franzini, L. ; Geneste, H ; Katsoulos, G. ; Zhong, G. *Pure & Appl. Chem.*, 1994, 66(7), 1439.

alcalin ou alcalinoterreux donne naissance à un carbanion plus ou moins ionique et par conséquent à une inversion de la polarité de la liaison réactive. Le réactif organométallique possède alors des propriétés nucléophiles. Wittig donne le nom d'*Umpolung* (inversion de la polarité électrique) à ce nouveau phénomène.¹⁵ Parallèlement aux travaux relatifs à l'échange C-X → C-Li, les organiciens étendent les possibilités du remplacement d'un atome d'hydrogène par un atome métallique. Cette réaction de métallation directe les conduit alors à développer de nouveaux systèmes basiques simples ou associés tout en cherchant à moduler leur efficacité et/ou leur sélectivité.

II.- La métallation : réaction fondamentale de la chimie organique

Depuis une trentaine d'années, la découverte des systèmes superbasiques a redonné un nouveau souffle à la genèse de carbanions par arrachement direct de proton, encore appelée métallation.

Rappelons que ces superbases peuvent être monométallique RNa-RONa (USB ou UniMetalSuperbase) ou bimétallique RLi-ROM (MSB ou MultiMetalSuperbase) et se caractérisent toujours par une basicité exacerbée comparée aux systèmes simples.

Il a également été montré que la modification de la basicité de bases organométalliques simples tel que *n*-BuLi était possible en présence de sels ou d'agents chélatants tels que la tétraméthyléthylènediamine (TMEDA) ou encore le 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octane (DABCO). Ce sont Eberhardt et Butte,¹⁶ lors de la télomérisation de l'éthylène avec des dérivés aromatiques, qui ont montré que ces diamines étaient capables en interagissant avec les organolithiens d'accroître leur basicité. On peut classiquement interpréter ce résultat par une chélation du cation lithium par la diamine, induisant une forte ionisation de la liaison C-M et par conséquent une augmentation de basicité du résidu organique anionique. Cependant, le système *n*-BuLi-TMEDA ne permet que très rarement l'obtention de réactions sélectives contrairement aux systèmes superbasiques.

A côté de ces diverses bases, de nombreux groupes ont étudié les amidures de lithium tels que le diisopropylamidure de lithium noté LDA¹⁷ ou le tétraméthylpiperidylamidure de lithium noté

¹⁵ a) Wittig, G. ; Davis, P. ; Koenig, G. *Chem. Ber.*, **1951**, *84*, 627. b) Wittig, G. ; Clos, G. ; Mindermann, F. *Liebigs Ann. Chem.*, **1955**, *594*, 89.

¹⁶ Eberhardt, G.G. ; Butte, W.A. *J. Org. Chem.*, **1964**, *29*, 2928.

¹⁷ a) Fraser, R.R. ; Baignée, A. ; Bresse, M. ; Hata, K. *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*(41), 4195. b) Marsais, F. ; Quéguiner, G. *Tetrahedron*, **1983**, *39*(12), 2021. c) Hosomi, A. ; Ando, M. ; Sakurai, H. *Chem. Lett.*, **1984**, *8*, 1385. d) Comins, D.L. ; La Munyon, D.H. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*(7), 773. e) Galiano-Roth, A.S. ; Kim Y.J. ; Gilchrist, J.H. ; Harrison, A.T. ; Fuller, D.J. ; Collum, D.B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 5053. f) Romesberg, F.E. ; Collum, D.B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 9187.

LTMP.¹⁸ Ces bases en général moins fortes que les superbases présentent cependant l'avantage de ne pas être nucléophiles ce qui rend évident leur intérêt en synthèse.

Notons enfin que des associations amidure de lithium-alcoolate alcalin tels que LiDA-KOR ou KDA ont également été décrites, notamment par Schlosser, sur les mêmes principes que ceux ayant conduit au MSB.^{1,19}

Etant donné l'intérêt porté à ces systèmes basiques ou superbasiqes et l'abondance de la littérature les concernant, il est indispensable de bien les différencier et nous les considérerons de façon successive.

II.1.- Les superbases monométalliques RM-ROM

II.1.1.- Les systèmes basiques sodés

Historiquement, Morton étudie dans les années 1950 la réactivité d'organométalliques sodés RNA-RONa dans des réactions de métallation ou de polymérisation de butadiènes.²⁰ Au cours de travaux, effectués avec Brachmann, sur l'alkylation du toluène, ils montrent que l'association d'alcoolates alcalins (RONa ou ROK) à un organosodé comme l'amylsodium C₅H₁₁Na favorise la formation du produit de couplage **2** par rapport au produit **3** (voir schéma ci-dessous).²¹ Ils mettent en évidence un changement de réactivité qui a pour effet d'augmenter la "cinétique" de la réaction. L'hypothèse émise à cette époque est que, malgré une mauvaise solubilité des agrégats formés, on favorise la dispersion et la "chimisorption" du composé sodé au sein du milieu réactionnel.

¹ a) Schlosser, M. (ed.) *Organometallics in synthesis: A Manual*, 1994, chap.1, 1-116, Wiley, J. b) Schlosser, M. ; Faigl, F. ; Franzini, L. ; Geneste, H. ; Katsoulos, G. ; Zhong, G. *Pure & Appl. Chem.*, 1994, 66(7), 1439.

¹⁸ a) Olofson, R.A. ; Dougherty, C.M. *J. Am. Chem. Soc.*, 1973, 581. b) Taylor, S.L. ; Lee, D.Y. ; Martin, J.C. *J. Org. Chem.*, 1983, 48, 4158. c) Fraser, R.R. ; Bresse, M. ; Mansour, T.S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1983, 11, 620. d) Hall, P.L. ; Gilchrist, J.H. ; Collum, D.B. *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, 113, 9571. e) Hall, P.L. ; Gilchrist, J.H. ; Harrison, A.T. ; Fuller, D.J. ; Collum, D.B. *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, 113, 9575. e) Plé, N. ; Turck, A. ; Martin, P. ; Barbey, S. ; Quéguiner, G. *Tetrahedron Let.*, 1993, 34(10), 1605. f) Fraser, R.R. ; Bresse, M. ; Mansour, T.S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1983, 11, 620.

¹⁹ a) Mordini, A. ; Ben Rayana, E. ; Margot, C. ; Schlosser, M. *Tetrahedron*, 1990, 46, 2401. b) Margot, G. ; Rizzolio, M. ; Schlosser, M. *Tetrahedron*, 1990, 46, 2411. c) Margot, G. ; Matsuda, H. ; Schlosser, M. *Tetrahedron*, 1990, 46, 2425.

²⁰ Morton, A.A. *Ind. Eng. Chem.*, 1950, 42, 1488.

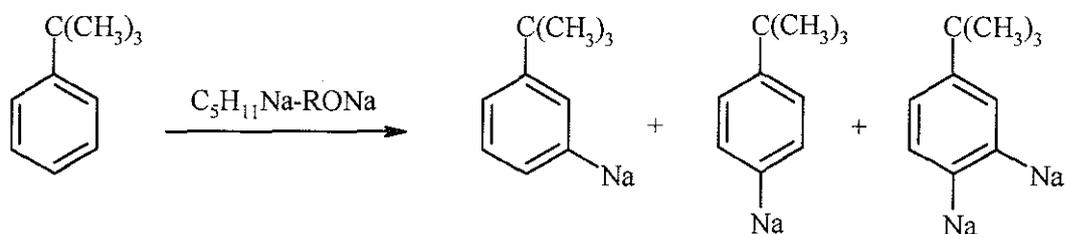
²¹ Morton, A.A. ; Brachmann, A.E. *J. Am. Chem. Soc.*, 1951, 73, 4363.

Préparation de la base

additifs = R₃ONa, ROK, NaX, KX (X = Br, I)

Applications**Réactions de couplage**

Morton et coll.^{2a} poursuivent leurs travaux par l'étude de la métallation du *t*-butylbenzène (cf schéma ci-après). Ils associent différents alcoolates de sodium R₃ONa tels que le tertiobutylate de sodium noté *t*-BuONa ou le tert-amylate de sodium noté *t*-AmONa à un organosodé tel que l'amylsodium C₅H₁₁Na. Encore une fois, l'association favorise la métallation et permet d'augmenter le rendement de fonctionalisation du substrat. Concernant l'interaction alcoolate-carbanion, elle serait soit de type ionique, soit radicalaire. La seule affirmation émise dans cette étude est que le nombre de sites réactionnels est accru. De plus, il semblerait que la liaison C-Na de l'organosodé possède un caractère plus ionique le rendant ainsi plus réactif.



Quelques années plus tard, Benkeser et coll. poursuivent les travaux de Morton et coll. sur la métallation du *t*-butylbenzène et utilisent *t*-BuONa associé à C₅H₁₁Na.²² Ils obtiennent ainsi une modification de la chimiosélectivité (mono:bis) ainsi que de la régiosélectivité (para:méta) lors de la métallation du substrat, avec une plus grande efficacité. Ils affirment alors que l'alcoolate intervient

^{2a} Morton, A.A. ; Claff, C.E. ; Collins, F.W. *J. Org. Chem.*, **1955**, *20*, 428.

²² Benkeser, R. A. ; Crimmins, T. F. ; Tong W. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, 4366.

bien dans la solubilisation et la dispersion des particules sodées, permettant ainsi une meilleure dissociation de l'organosodé.

Le second type de base unimétallique sodé est préparé à partir d'amidure de sodium. Kharash et Sternfeld²³ mais également Cuvigny et Normant²⁴ étudient cette base soit dans l'ammoniac, soit dans le HMPT. Plus tard, Caubère et Loubinoux montrent que l'amidure de sodium peut être activé par association avec un alcoolate de sodium dans le THF. Cette nouvelle association sera notée NaNH₂-RONa et appelée Base Complexe.²⁵ Ils développent alors le concept de l'activation agrégative, concept préalablement introduit par Seebach.⁷

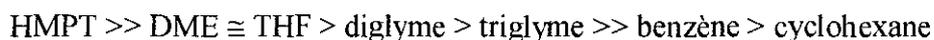
Afin d'expliquer l'augmentation de réactivité de l'amidure de sodium, Caubère émet l'hypothèse que NaNH₂ forme un agrégat avec l'alcoolate de sodium :



ou



Au début des années 1970, Caubère et Coudert explorent la réactivité de la base NaNH₂-RONa (où RONA est soit un alcoolate, soit un énolate de cétone) et déterminent que le rapport optimal de NaNH₂/RONa à utiliser doit être de deux.²⁶ De plus, ils montrent qu'en fonction du solvant choisi pour la réaction, on observe une différence de réactivité de la base. Le classement suivant est établi :



(La formule générale d'un glyme étant (CH₃-O-(CH₂-CH₂-O)_n-CH₃) avec n = nombre entier.)

⁷ Seebach, D. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1988**, 27, 1624.

²³ Kharash, M.S. ; Sternfeld, E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1939**, 61, 2318.

²⁴ a) Cuvigny, T. ; Normant, H. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1965**, 1872. b) Cuvigny, T. ; Normant, H. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1965**, 1881.

²⁵ Caubère, P. ; Loubinoux, B. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1968**, 7, 3857.

²⁶ Caubère, P. ; Coudert, G. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1971**, 6, 2234.

Ces travaux permettent également de mettre en évidence l'existence de deux grandes familles de superbases :

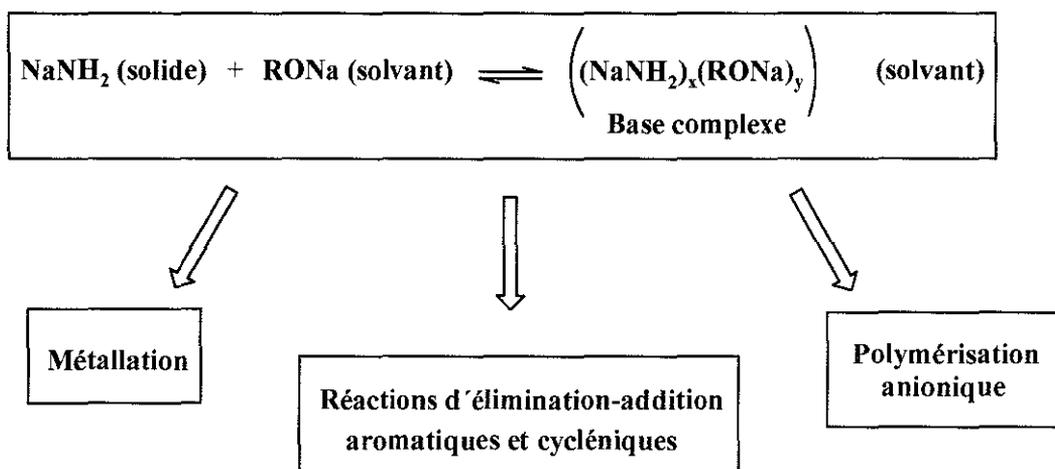
♦ *les Bases Complexes non nucléophiles* :

Elles regroupent toutes les bases complexes pour lesquelles l'amidure de sodium est activé par un alcoolate de sodium. Elles sont utilisées pour la métallation ou pour les syn-éliminations. Elles peuvent également favoriser la condensation de différents nucléophiles sur des arynes.

♦ *les Bases Complexes nucléophiles* :

Elles englobent les bases dont l'amidure de sodium est activé par un énolate de cétone. Elles constituent de puissants agents d'élimination. Cependant, l'énolate de cétone dont les propriétés nucléophiles ne sont que partiellement masquées joue le double rôle d'activant et de nucléophile et se condense sur les produits d'élimination intermédiaires, notamment aryniques.

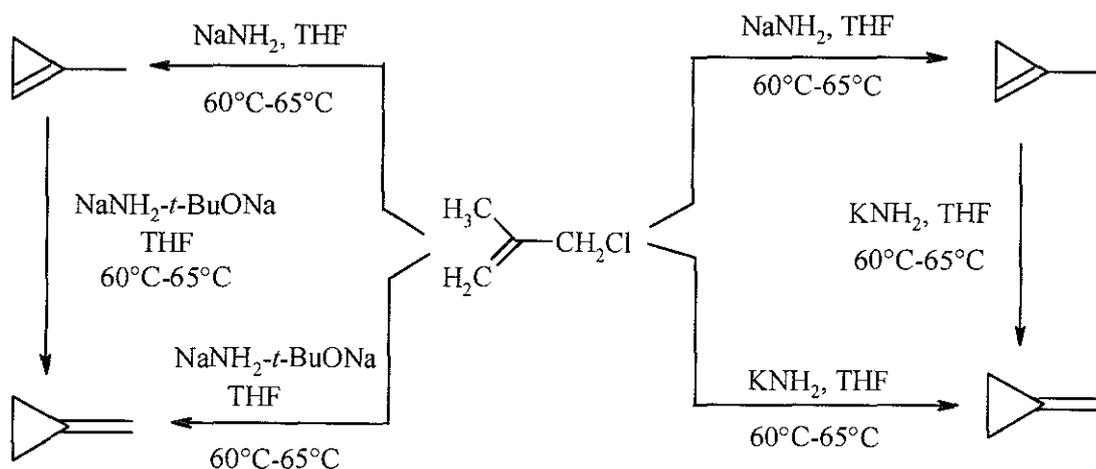
Le groupe de Caubère a utilisé ses superbases pour trois grandes applications de la chimie organique à savoir la métallation, les réactions d'élimination-addition aromatiques et cycléniques et la polymérisation anionique.



◆ **Les réactions de métallation :**

Les bases complexes $\text{NaNH}_2\text{-RONa}$ conduisent à la formation d'un carbanion sodé, stable, capable de réagir avec un électrophile de façon chimio- et régiosélective.^{6, 26} Ce sont donc des bases fortes pour lesquelles les meilleurs agents activants sont de type alcoolate tel que *t*-BuONa ou le monoéthyl-diéthylène-glycolate de sodium $\text{Et-(OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{-ONa}$ noté MEDEGNa. On les utilise le plus souvent dans le THF ou le DME.

Un exemple important, qui a bien mis en valeur l'exaltation du pouvoir basique de NaNH_2 par association avec les alcoolates et qui illustre bien le concept d'activation agrégative, est celui de la synthèse du méthylène cyclopropane. En effet, les travaux de Koster et coll. ont montré qu'avec NaNH_2 et KNH_2 dans le THF, on forme le méthyl-1-cyclopropène et le méthylène cyclopropane respectivement (partie droite du schéma suivant).²⁷ Or, lors de l'utilisation de la base complexe $\text{NaNH}_2\text{-}t\text{-BuONa}$ dans le THF,²² on arrive au même résultat qu'avec KNH_2 (partie gauche du schéma suivant).²⁸ Le pouvoir basique de NaNH_2 est bien exalté puisque l'on atteint avec cette superbase le même degré de basicité qu'une base forte comme KNH_2 .



◆ **Les réactions d'élimination-addition sur des composés aromatiques :**

La réaction se fait en deux étapes : la formation de l'aryne puis la substitution par différents nucléophiles.²⁹ Ces réactions ont lieu dans le THF ou le DME. L'utilisation des BC évite l'emploi de NH_3 liq., solvant avec lequel on peut reprotonner beaucoup plus facilement l'espèce intermédiaire.

⁶ Caubère, P. *Chem. Rev.*, **1993**, 93, 2317.

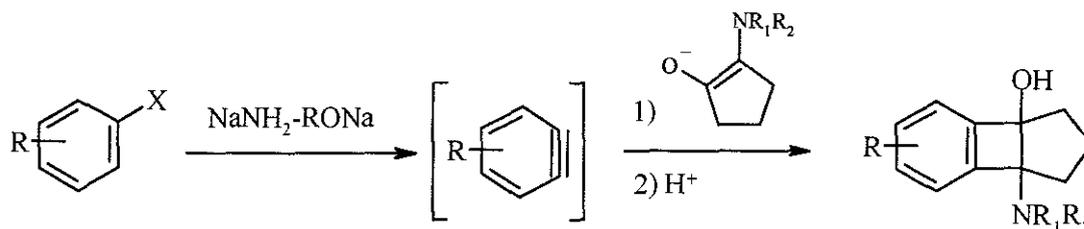
²⁶ Caubère, P. ; Coudert, G. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1971**, 6, 2234.

²⁷ Koster, R. ; Arora, S. ; Binger, P. *Angew. Chem.*, **1969**, 81, 186.

²⁸ Buncel, E. ; Menon, B. *J. Organomet. Chem.*, **1977**, 141, 1.

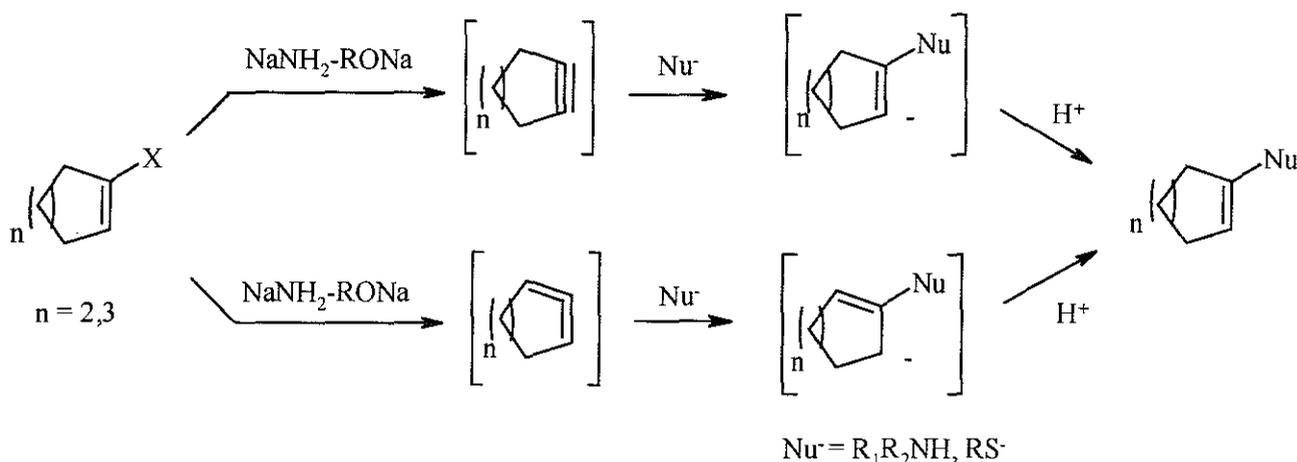
²⁹ Carré, M.C. ; Ezzinadi, A.S. ; Zouaoui, M.A. ; Geoffroy, P. ; Caubère, P. *Synth. Commun.*, **1989**, 19, 3323.

Cette méthode permet de synthétiser un grand nombre de molécules polycycliques dont une des applications est le domaine pharmacologique.³⁰



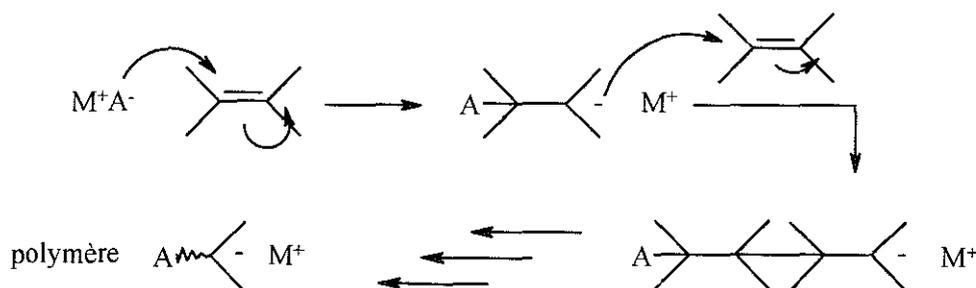
◆ **Les réactions d'élimination-addition sur des composés cycléniques :**

Les Bases Complexes sont toujours utilisées dans le THF ou le DME.³¹ On forme ici deux intermédiaires réactionnels différents qui conduisent au même produit final. Là encore, on prépare des produits polycycliques difficiles d'accès par d'autres voies de synthèse.



◆ **La polymérisation anionique :**

Elle a lieu dans le THF ou le toluène sur des monomères vinyliques diversement substitués.³² Dans ce type de réaction c'est le caractère nucléophile de NH_2^- qui est exalté.



³⁰ a) Pasquier, K., Doctorat de l'Université de Nancy I, 1997, Nancy. b) Christophe, S., Doctorat de l'Université de Nancy I, 1998, Nancy. c) Rodriguez, I. ; Doctorat de l'Université de Nancy I, 1998, Nancy.

³¹ Caubère, P. ; Brunet, J.J. *Tetrahedron Lett.*, 1969, 39, 3323.

³² a) Raynal, S., Thèse d'état de l'Université de Nancy I, 1979, Nancy. b) Ndebeka, G., Thèse d'état de l'Université de Nancy I, 1979, Nancy. c) Ndebeka, G. ; Caubère P ; Raynal, S. ; Lecolier, S. *Polymer.*, 1981,22, 347.

L'intérêt de l'utilisation des Bases Complexes est la formation d'un polymère porteur d'un carbanion stable (polymère vivant) qui réagit avec un second type de monomère pour former des polymères multiblocs.

A côté des superbases sodées unimétalliques, on trouve également quelques systèmes unimétalliques lithiés.

II.1.2.- Les systèmes (super)basiques lithiés

Lochmann a, en particulier, étudié la réactivité de nombreux systèmes RLi-ROLi et est parvenu à la conclusion que les meilleures conditions pour obtenir un système basique efficace sont d'associer un alcoolate encombré à un organométallique linéaire. Cependant, il s'avère que quel que soit l'alcoolate étudié, on ne parvient pas à modifier de façon sensible la réactivité du *n*-BuLi.⁸

D'après ces observations, Lochmann conclut que les superbases unimétalliques lithiées n'existent pas. Cependant, notre groupe a montré très récemment qu'un nouveau système basique constitué de *n*-BuLi et de diméthylaminoéthanolate de lithium (Me₂N(CH₂)₂OLi) noté *n*-BuLi-LiDMAE était particulièrement efficace dans des réactions de métallation de dérivés pyridiniques.⁹ Le *n*-BuLi est activé par l'amino-alcoolate de lithium conduisant ainsi à la formation d'une nouvelle superbase unimétallique. La nouvelle superbase formée conduit à des variations importantes de la sélectivité lors de la métallation en série pyridinique.

En effet, sur des substrats pyridiniques, l'action du *n*-BuLi conduit systématiquement à une addition nucléophile sur la liaison C=N (réaction de type Chichibabin).³³ Par contre lorsqu'il est associé à un amino-alcoolate de lithium, la seule réaction observée est une métallation sélective en C-6 du noyau pyridinique. Ce résultat démontre le changement profond du rapport Basicité/Nucléophilie du *n*-BuLi associé. Notons également que le comportement du système *n*-BuLi-LiDMAE est totalement différent du système *n*-BuLi-*t*-BuOK de Schlosser qui conduit à une métallation non régiosélective en raison d'une équilibration des espèces organométalliques intermédiaires (cf schéma ci-contre).³⁴

⁸ Lochmann, L. *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2000**, 7, 1115.

⁹ Gros, Ph. ; Fort, Y. ; Quéguiner, G. ; Caubère, P. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 4791. b) Gros, P. ; Fort, Y. ; Caubère, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, **1997**, 3071. c) Gros, P. ; Fort, Y. ; Caubère, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, **1997**, 3597.

³³ a) Ziegler, K. ; Zeiser, H. *Chem. Ber.*, **1930**, 63, 1847. b) Ziegler, K. ; Zeiser, H. *Ann. Chem.*, **1931**, 485, 174.

³⁴ a) Verbeek, J. ; Brandsma, L. *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 3857. b) Verbeek, J. ; George, A. ; De Jong, R.L.P. ; Brandsma, L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1984**, 257.

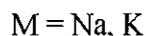
Nous verrons dans le chapitre III que la sélectivité de la réaction avec *n*-BuLi-LiDMAE est tout à fait originale comparée à celle obtenue avec les systèmes basiques classiques alkylamidures de lithium.

II.2.- Les superbases bimétalliques RM-ROM'

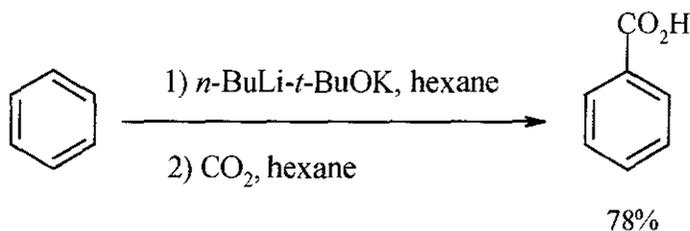
II.2.1.- La première génération de superbases bimétalliques

Lochmann et coll. se sont intéressés aux interactions et aux réactions d'échange entre les dérivés organolithiens et les alcoolates de métaux alcalins, avec principalement le sodium et le potassium.⁴

Les espèces obtenues sous forme de précipité sont considérées comme des alkylsodium ou alkylpotassium et leur réactivité (métallation, polymérisation) est différente de celle des espèces initiales. Là encore intervient le concept d'activation agrégative.



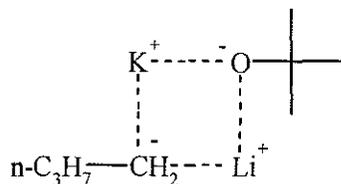
A la même époque, Schlosser,⁵ en étudiant l'activation d'organolithiens avec différents activants (solvants éthers, amine ou alcoolate) a montré que le *tertio*-butylate de potassium permettait d'accroître la basicité du *n*-BuLi. En effet, alors que la métallation du benzène n'est pas réalisable avec le *n*-BuLi seul, on forme efficacement le phényllithium en utilisant une association *n*-BuLi-*t*-BuOK noté LiCKOR. La même observation est faite avec d'autres substrats tels que le toluène et le di- et triphénylméthane.



⁴ a) Lochmann, L. ; Pospisil, J. ; Vodnansky, J. ; Trekval, J. ; Lim, D. *Coll. Czech. Chem. Commun.*, 1965, 30, 2187. b) Lochmann, L. ; Pospisil, J. ; Lim, D. *Tetrahedron Lett.*, 1966, 257.

⁵ Schlosser, M. *J. Organomet. Chem.*, 1967, 8, 9.

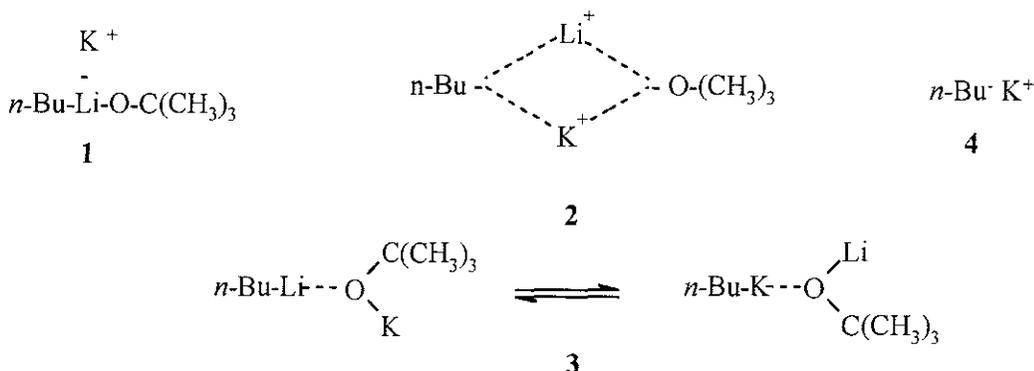
En comparant la couleur des espèces métallées obtenues lors de ses études exploratoires, Schlosser concluait qu'il ne s'agissait ni d'un lithien, ni d'un potassique. Il semblerait que l'alcoolate de potassium favorise la solvation du lithium et que l'on forme un agrégat mixte comme le décrit le schéma suivant :



En 1971, Lochmann et Lim améliorent leur méthode de préparation de composés organométalliques potassés RK à partir de dérivés lithiés en utilisant le mentholate de potassium.³⁵ En effet, ces derniers s'avèrent parfois peu solubles dans les solvants organiques et conduisent donc à de moins bons rendements. La nouvelle méthode mise au point se révèle plus pratique que l'utilisation classique d'organomercuriques et de potassiques. Les composés potassés obtenus sont ensuite testés dans des réactions de carbonatation de dérivés aromatiques.

En ce qui concerne le mécanisme, celui-ci n'a pas été entièrement élucidé. Cependant il paraît certain, selon ces auteurs, que l'on passe par un composé potassique *n*-BuK, issu du transfert de métal alcalin, qui réagit ensuite avec le substrat.

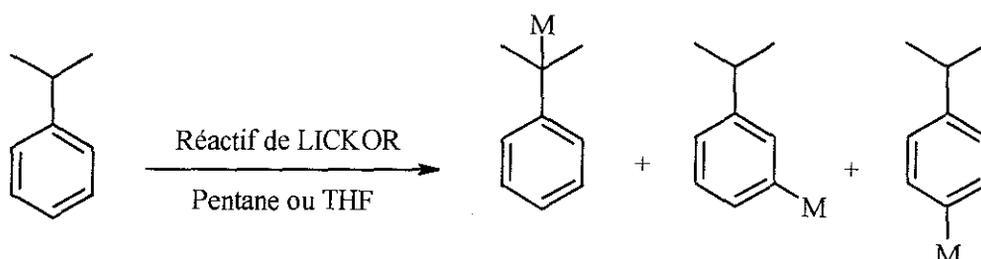
En 1984, Schlosser et Strunk³⁶ s'interrogent également sur la véritable nature de l'espèce réactive dans la base LiCKOR, système basique qui se veut réactif aussi bien vis à vis de substrats aliphatiques à fonctions variables que d'aromatiques. Ainsi, ils postulent que l'intermédiaire réactionnel peut être sous la forme d'un complexe "ate" **1**, d'un agrégat symétrique **2** ou non symétrique **3** dans des proportions 1:1 de *n*-BuLi et de *t*-BuOK ou même, pour être en accord avec l'hypothèse de Lochmann et coll.³² être le *n*-BuK **4** lui-même.



³⁵ Lochmann, L. ; Lim, D. *J. Organomet. Chem.*, 1971, 28, 153.

³⁶ Schlosser, M. ; Strunk, S. *Tetrahedron Let.*, 1984, 25(7), 741.

Ils émettent l'hypothèse que s'il s'agissait de *n*-BuK alors, quel que soit l'alcoolate potassé associé au *n*-BuLi, les divers réactifs *n*-BuLi-ROK devraient avoir le même comportement. Pour illustrer ceci, ils métallent le cumène, composé dont les positions méta-, para- et benzylique peuvent être attaquées plus ou moins sélectivement suivant la base utilisée.



Ils observent que la proportion des produits obtenus dans le mélange final après carbonatation varie significativement suivant l'agent métallant choisi: *n*-BuLi-ROK (R = *i*-Pr, *t*-Bu), *n*-BuLi-Et₂NK, *n*-BuK précipité de Lochmann. C'est avec le système *n*-BuLi-*t*-BuOK fraîchement préparé *in situ* ou avec le précipité de Lochmann que l'on obtient le meilleur pouvoir métallant et la meilleure sélectivité. Notons cependant que les sélectivités décrites diffèrent de façon considérable selon les auteurs. Il est ainsi indubitable que le *n*-BuK n'est pas l'espèce réactive dans le système LICKOR.

II.2.2.- La seconde génération de superbases bimétalliques

En 1989, Lochmann remarque à son tour, lors de réactions sur des dérivés halogénés (couplage de Wurtz), que la réactivité d'une superbase RLi-ROM ne dépend pas uniquement de l'organolithien mais qu'elle est fortement liée à celle de l'alcoolate utilisé.³⁷



Ainsi, en passant d'un mélange équimolaire en RLi et ROM à un mélange où la quantité d'alcoolate est au moins deux fois supérieure à celle de l'organolithien, on obtient de meilleurs rendements et une réaction plus rapide. Il observe de plus que l'utilisation d'un alcoolate un peu plus ramifié, *t*-pentylate plutôt que *t*-butylate, conduit à la même amélioration. En conjuguant ces deux

³⁷ a) Lochmann, L. *J. Organomet. Chem.*, **1989**, 364, 281. b) Lochmann, L. *J. Organomet. Chem.*, **1989**, 376, 1.

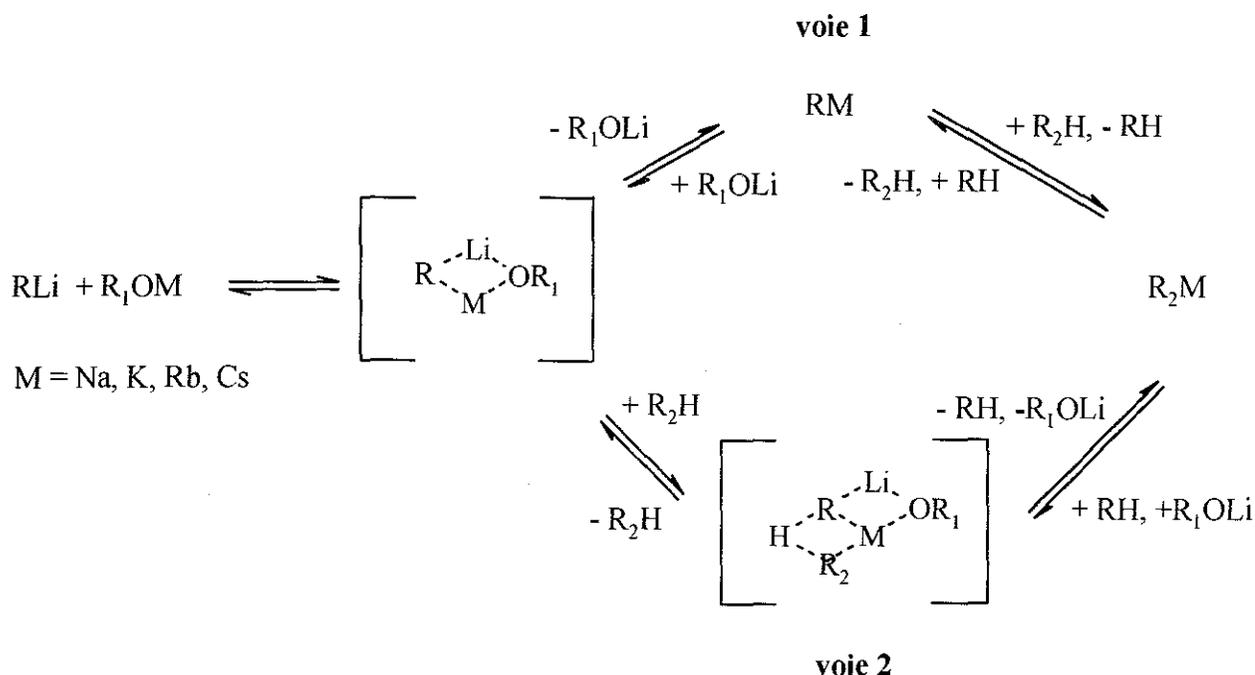
effets, il met en évidence une deuxième génération de superbases qui ont été appliquées à la métallation et à la polymérisation anionique.³⁸

Lochmann suppose qu'un nouvel agrégat supramoléculaire se forme, ce qui augmente les propriétés de la superbase. Les raisons semblent être plutôt physicochimiques comme un autre équilibre ou une modification du taux d'échange du métal, un changement de solubilité ou un degré d'agrégation différent de l'espèce réactive.

Le mécanisme d'action de ces bases reste assez mystérieux, il est certain que l'on passe par une étape de transfert intermoléculaire des métaux qui conduit à la formation de l'espèce active, en l'occurrence, un composé ou agrégat potassé.



Une fois l'échange réalisé, deux chemins réactionnels pour l'étape de métallation sont envisageables comme le montre le schéma suivant :



Suivant l'acidité des protons du substrat et les conditions opératoires de la réaction, on suivra l'une ou l'autre des voies. On peut cependant supposer que la première voie sera favorable à un

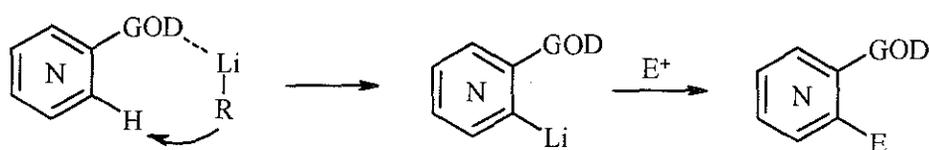
³⁸ Lochmann, L.; Petranek, J. *Tetrahedron. Lett.* **1991**, 32, 11, 1483.

composé difficile à métaller alors que la seconde sera plutôt empruntée pour un substrat facilement métallable.

Les applications de ces superbases sont nombreuses comme la métallation de dérivés aromatiques³⁹ ou celle d'oléfines,⁴⁰ l'initiation de réaction de polymérisation anionique⁴¹ ou encore la formation de liaison C-C à partir de dérivés halogénés.⁴²

Cependant, en raison de leur fort rapport B/N, un des inconvénients de ces superbases est qu'il n'est pas ou difficilement envisageable de métaller régiosélectivement des dérivés aromatiques ou des hétérocycles.⁴³

Ce problème a été résolu en utilisant le principe de l'orthodirection.^{44,45} Celui-ci consiste à choisir judicieusement un substituant électroattracteur ayant pour effet l'accroissement de l'acidité du proton en ortho par effet inductif, mais également susceptible de complexer le lithium de la base lithiée et ainsi favoriser la lithiation en ortho par proximité spatiale (effet CIPE : "Complex Induced Proximity Effect").⁴⁶



Ce phénomène a été découvert lors de l'orthométallation de l'anisole, dans les années 1930, par Morton^{2b} avec un organosodé ou par Gilman et Wittig⁴⁷ avec un organolithien.

Cette réaction a connu un fort essor à partir des années soixante-dix grâce, en partie, à la fabrication industrielle des organolithiens. Un grand nombre de groupements orthodirecteurs (GOD) a été découvert et a été notamment répertorié par Snieckus.⁴⁵ Ils peuvent être de nature carbonée,

^{2b} Morton, A.A. ; Heckenbleikner, I. *J. Am. Chem. Soc.*, **1936**, *58*, 639.

³⁹ Lochmann, L. ; Trekoval, J. *J. Organomet. Chem.*, **1987**, *326*, 1.

⁴⁰ Bahl, J.J. ; Bates, R.B. ; Gordon III B. *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 2290.

⁴¹ a) Farral, M.J. ; Fréchet, J.M. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3877. b) Gordon III B. ; Loftus, J.E. ; Bucca D. *Polym. Prepr.*, **1988**, *29(2)*, 21.

⁴² Lochmann, L. ; Trekoval, J. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **1986**, *51*, 1439.

⁴³ a) Verbeek, J. ; Brandsma, L. *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 3857. b) Verbeek, J. ; George, A. ; De Jong, R.L.P. ; Brandsma, L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1984**, 257.

⁴⁴ Quéguiner, G. ; Marsais, F. ; Snieckus, V. ; Epsztein, J. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1991**, 187.

⁴⁵ Snieckus, V. *Chem. Rev.*, **1990**, *90*, 879.

⁴⁶ a) Beak, P. ; Meyers, A.I. *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 356. b) Beak, P. ; Kerrich, S.T. ; Gallagher, D.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10628. c) Resek, J.E. ; Beak, P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 405.

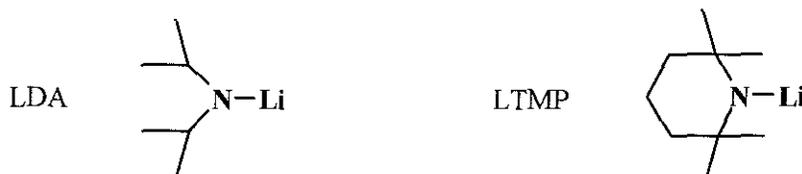
⁴⁷ a) Wittig, G. ; Fuhrman, G. *Chem. Ber.*, **1940**, *73*, 1197. b) Gilman, H. ; Bebb, R.L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1939**, *61*, 109.

halogénée, oxygénée, azotée, sulfurée ainsi que phosphorée et de force orthodirectrice très variée comme on peut le voir sur le tableau ci-contre.

Nous verrons plus en détail dans le chapitre III l'utilité de ces orthodirections en synthèse hétérocyclique.

II.3.- Les alkylamidures de lithium

La dernière classe de bases largement utilisée en synthèse organique est constituée par les alkylamidures de lithium et principalement le LDA¹⁷ et le LTMP.¹⁸



Rappelons que l'intérêt pour ces bases a surtout été motivé par leur très faible nucléophilie, ce qui les rend utilisables avec des substrats électrophiles ou en présence de fonctions à caractère électrophile. Leur pKa respectif étant de 35,7 pour le LDA^{17a)} et 37,3 pour le LTMP.^{18c)}

L'énolisation régiosélective est sans aucun doute la réaction la plus connue avec le LDA.⁴⁸ Mais l'utilisation des amidures de lithium s'est largement étendue depuis une vingtaine d'années. En utilisant les principes de l'orthodirection, il est par exemple possible de métaller très efficacement et très sélectivement des hétérocycles azotés comme l'ont montré les groupes de Comins⁴⁹ ou Quéguiner⁵⁰ (cf chapitre III).

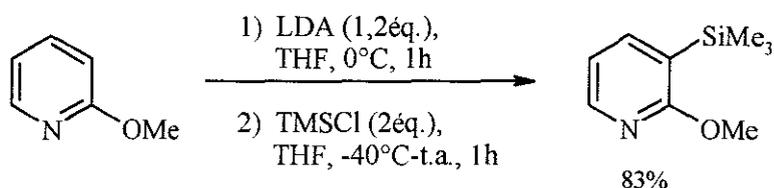
¹⁷ a) Fraser, R.R. ; Baignée A. ; Bresse, M. ; Hata, K. *Tetrahedron Lett.*, **1982**, 23(41), 4195. b) Marsais, F. ; Quéguiner, G. *Tetrahedron*, **1983**, 39(12), 2021. c) Hosomi, A. ; Ando, M. ; Sakurai, H. *Chem. Lett.* **1984**, 8, 1385. d) Comins, D.L. ; La Munnyon, D.H. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29(7), 773. e) Galiano-Roth, A.S. ; Kim Y.J. ; Gilchrist, J.H. ; Harrison, A.T. ; Fuller, D.J. ; Collum, D.B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 5053. f) Romesberg, F.E. ; Collum, D.B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 9187.

¹⁸ a) Olofson, R.A. ; Dougherty, C.M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 581. b) Taylor, S.L. ; Lee, D.Y. ; Martin, J.C. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4158. c) Fraser, R.R. ; Bresse, M. ; Mansour, T.S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1983**, 11, 620. d) Fraser, R.R. ; Bresse, M. ; Mansour, T.S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1983**, 11, 620. e) Hall, P.L. ; Gilchrist, J.H. ; Collum, D.B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 9571. f) Hall, P.L. ; Gilchrist, J.H. ; Harrison, A.T. ; Fuller, D.J. ; Collum, D.B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 9575. g) Plé, N. ; Turck, A. ; Martin, P. ; Barbey, S. Quéguiner, G. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34(10), 1605.

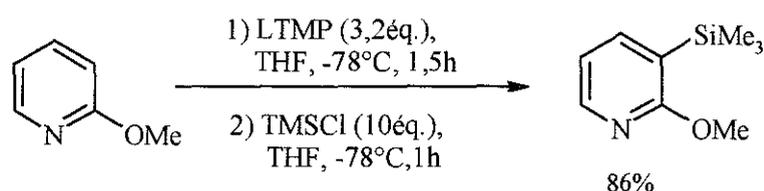
⁴⁸ a) Galiano-Roth, A.S. ; Kim Y.J. ; Gilchrist, J.H. ; Harrison, A.T. ; Fuller, D.J. ; Collum, D.B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 5053. b) Hall, P. ; Gilchrist, J.H. ; Collum D.B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 9571.

⁴⁹ Comins, D.L. ; La Munnyon, D.H. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29(7), 773.

⁵⁰ Trécourt, F. ; Mallet, M. ; Marsais, F. ; Quéguiner, G. *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 1367.



Signalons pour terminer une différence très importante entre le LDA et le LTMP. Le réactif LTMP, contrairement au LDA, ne conduit pas à un équilibre lors de la métallation de la 2-méthoxypyridine, on parvient avec un excès d'agent basique à métaller ce substrat quelle que soit la nature de l'électrophile.⁵¹



Après ce bref rappel bibliographique, nous allons, dans la suite de ce mémoire, étudier la réactivité de superbases unimétalliques sodées telles que $\text{NaNH}_2\text{-RONa}$ et lithiées telles que $n\text{-BuLi-LiDMAE}$. Les substrats considérés seront tout d'abord l'allyphénylsulfure puis les chloropyridines.

⁵¹ Lempereur, C., Doctorat de l'Université de Rouen, 2000, Rouen.

-Chapitre II-

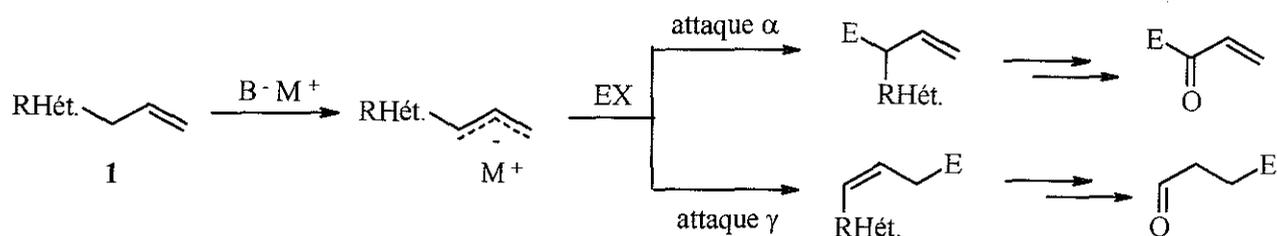
**Métallation et fonctionnalisation
régiosélectives de l'allylphénylsulfure**

-Chapitre II-

Métallation et fonctionnalisation régiosélectives de l'allylphénylsulfure

I.- Introduction

Les composés allyliques substitués par un hétéroatome tel que O, S, N, P et dans une moindre mesure Si, Se, B et Te ont suscité un grand intérêt en synthèse organique.^{52,53,54} D'un point de vue synthétique, ils constituent en effet la source soit d'homoénolates, soit d'équivalents d'anions acyles.



La métallation de ces composés fournit un carbanion ambident, stabilisé par résonance, qui pourra réagir par son site α ou par son site γ avec de nombreux électrophiles (halogénures d'alkyles, dérivés carbonylés, hétérocumulènes...).

L'intérêt porté à cette réaction réside aussi dans la compréhension et le contrôle de la régiosélectivité. Cette dernière pourrait être simplement modifiée par un changement du système basique induisant la métallation.

Dans ce contexte, nous désirions savoir si les superbases *n*-BuLi-aminoalcoolate de lithium (notamment *n*-BuLi-LiDMAE) permettaient de contrôler la régiosélectivité de fonctionnalisation de 1.

⁵² Biellmann, J.F. ; Ducep, J.B. *Org. React.*, **1982**, 27, 1.

⁵³ Katritzky, A.R. ; Piffl, M. ; Lang, H. ; Anders, E. *Chem. Rev.*, **1999**, 99, 665.

⁵⁴ Piffl, M. ; Weston, J ; Anders, E. *Eur. J. Org. Chem.*, **2000**, 16, 2851.

Le second problème qui nous était posé concernait la possibilité de contrôle de la régiosélectivité par modification du cation (Li→Na) associé à l'anion allylique.

Pour réaliser ces études, nous avons choisi un réactif-test, l'allylphénylsulfure, qui est d'un grand intérêt synthétique pour la synthèse, entre autre, de cétones ou d'alcools allyliques. De plus, Anders et coll.^{10a)} ont montré récemment que ce substrat est un très bon modèle pour réaliser des calculs *ab initio*, qui couplés à des données expérimentales RMN et cryoscopiques, permettent de mieux comprendre les états d'agrégation et la structure de l'anion allylique hétérosubstitué.

Avant de décrire les résultats de nos études, il convient de faire quelques remarques générales concernant la réactivité et le potentiel synthétique des dérivés allyliques substitués en insistant plus particulièrement sur les composés soufrés.

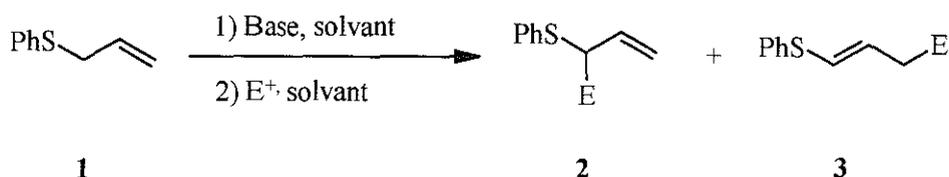
^{10a)} Piffel, M. ; Weston, J. ; Günther, W. ; Anders, E. *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 5942.

II.- La chimie des anions allyliques hétérosubstitués : rappels bibliographiques

Les méthodes de préparation des carbanions allyliques hétérosubstitués sont nombreuses : action directe d'un métal, transmétallation, échange halogène-métal, addition de carbanions sur une liaison de type C=X activée ou encore fragmentation de cycle.⁵² Cependant, la méthode la plus efficace est sans aucun doute l'action d'un organométallique basique polaire tels qu'un alkyl ou qu'un aryl lithium par exemple. C'est pourquoi nous nous limiterons, dans le cadre de ce mémoire, à ce seul type de préparation.

Comme nous l'avons précisé auparavant, nous ne nous sommes intéressés qu'aux dérivés allyliques soufrés et tout particulièrement à l'allylphénylsulfure. Aussi, avant de débiter notre étude, nous allons faire un rapide rappel bibliographique des différentes méthodes de préparation de son carbanion métallique et des produits obtenus après réaction avec un électrophile. Rappelons que l'allylphénylsulfure lorsqu'il est déprotonné conduit à un anion ambident qui peut être fonctionnalisé en alpha et en gamma du soufre. Le rapport de produit déprotonné en alpha sur celui déprotonné en gamma est noté $\alpha:\gamma$ et correspond à la régiosélectivité de la réaction.

Au cours de cette étude, nous ne nous sommes intéressés qu'à l'aspect régiosélectif de la réaction et n'avons pas considéré le côté stéréochimique qui fait l'objet de quelques travaux dans la littérature.⁵⁵



⁵² Biellmann, J.F. ; Ducep, J.B. *Org. React.*, **1982**, 27, 1.

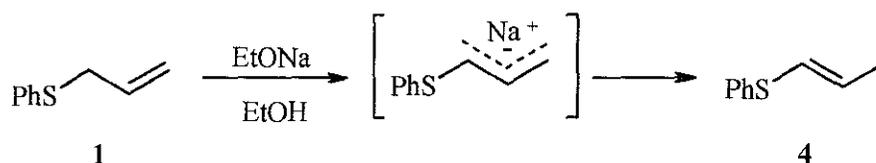
⁵⁵ a) Yamamoto, Y ; Saito, Y ; Maruyama, K. *Tetrahedron Let.*, **1982**, 23(47), 4959. b) Furuta, K. ; Ikeda, Y. ; Meguriya, N. ; Ikeda, N ; Yamamoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1984**, 57, 2781.

II.1.- Préparation et étude structurale du carbanion de l'allylphénylsulfure

II.1.1.- Préparation du carbanion induite par un système basique sodé

On peut trouver dans la littérature le carbanion de l'allylphénylsulfure sous la forme d'un organométallique sodé mais également, et c'est l'espèce la plus rencontrée, sous la forme d'un organolithié. En effet, le caractère plus covalent de la liaison C-Li conduit à une espèce plus stable que l'espèce sodée correspondante dont le caractère ionique induit une plus grande réactivité et donc une instabilité plus marquée.

En 1952, Tarbell et McCall ont préparé le carbanion sodé de l'allylphénylsulfure dans l'éthanol avec de l'éthylate de sodium qui conduit spontanément et quantitativement à l'isomère du produit de départ.⁵⁶



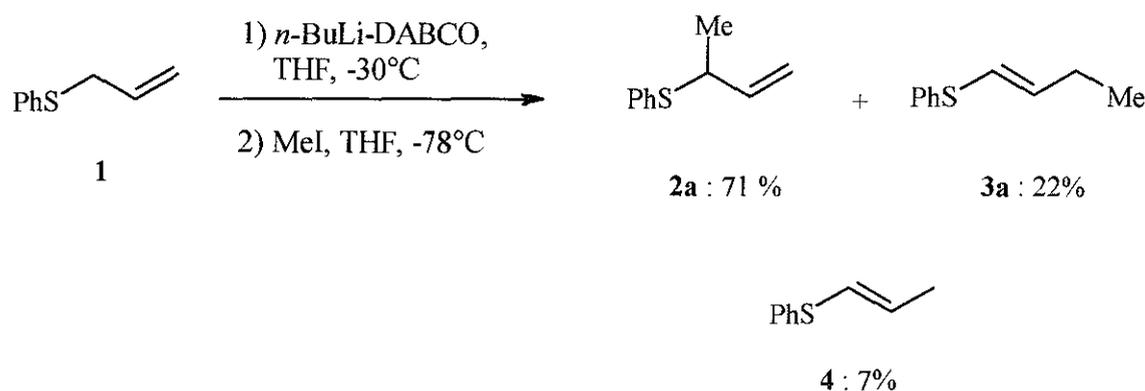
Comme nous le verrons, cette réaction d'isomérisation peut être considérée comme la réaction secondaire principale lors des fonctionnalisations de l'allylphénylsulfure.

Parmi les travaux concernant la métallation de l'allylphénylsulfure viennent ensuite ceux utilisant les systèmes basiques lithiés avec pour agent métallant principal le *n*-BuLi. Cet alkyllithium peut être associé à des activants classiques comme le DABCO ou le solvant HMPT mais également inclus dans des systèmes basiques plus puissants tels que la superbase LiCKOR.

⁵⁶ Tarbell, D.S. ; McCall, M.A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, 74, 48.

II.1.2.- Préparation du carbanion induite par les systèmes basiques classiques (*n*-BuLi ou *n*-BuLi activé)

Biellmann et coll. ont montré que la métallation de l'allylphénylsulfure **1** avec le *n*-BuLi dans le THF en utilisant l'iodure de méthyle, électrophile très réactif, conduit à un mélange de régioisomères alpha et gamma fonctionnalisés dans un rapport $\alpha:\gamma$ de 79:21.⁵⁷ En ajoutant un activant classique comme le DABCO ils montrent que la régiosélectivité varie peu ($\alpha:\gamma$ de 76:24).¹² Comme on peut le voir sur le schéma ci-dessous le composé d'isomérisation **4** est obtenu avec un rendement non négligeable (7%).



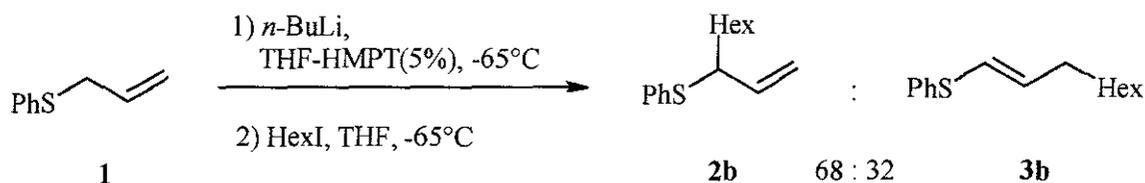
En 1974, Evans et Andrews⁵⁸ en explorant la réactivité de différents carbanions allyliques soufrés dans un mélange THF/HMPT (95/5) parviennent à une modification plus marquée de la régiosélectivité de la réaction avec un rapport $\alpha:\gamma$ de 68:32.

Ce résultat est cependant à nuancer puisque ce travail a été réalisé avec un autre électrophile, l'iodure d'hexyle, halogénure d'alkyle moins réactif que l'iodure de méthyle. Ainsi, *a posteriori*, il est raisonnable de penser que le changement de sélectivité obtenu peut provenir soit du changement de la nature de l'électrophile, soit de l'augmentation de la polarité du solvant. En effet, l'isomérisation devient concurrentielle si le piégeage est trop lent. La sélectivité $\alpha:\gamma$ ne peut alors qu'être en faveur de l'isomère γ . De plus, en présence de HMPT, solvant polaire aprotique et dissociant, on solvate bien le cation ce qui conduit à une paire d'ions libres. L'anion peut donc facilement s'isomériser et conduire à une augmentation du taux de produit gamma.

¹² Biellmann, J.F. ; Ducep, J.B. *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 54, 5629.

⁵⁷ Biellmann, J.F. ; Ducep, J.B. ; Vicens, J. *Tetrahedron*, **1976**, 32, 1801.

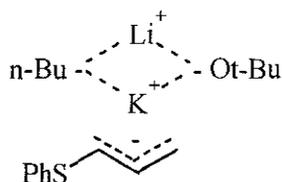
⁵⁸ Evans, D.A. ; Andrews, G.C. *Acc. Chem. Res.*, **1974**, 7, 147.



Notons que ces mêmes auteurs avaient également réalisé un essai avec le *n*-BuLi dans le THF en prenant comme électrophile l'iodure d'hexyle et qu'ils obtenaient déjà une régiosélectivité légèrement différente de celle qui est habituellement observée à savoir 75:25.⁵⁸ Ceci montre donc bien l'influence de l'électrophile sur la régiosélectivité obtenue.

II.1.3.- Préparation du carbanion induite par la superbase *n*-BuLi-*t*-BuOK

Lorsque l'on passe d'un alkyllithium activé à un système basique plus puissant de type LiCKOR dans l'hexane, on parvient, comme l'ont montré Schlosser et coll. à inverser la régiosélectivité de la réaction.⁵⁹ En effet, d'un rapport classique de 80:20, on atteint une proportion de 45:55. Une explication à la forte augmentation du taux de produit gamma obtenu peut être le passage par un intermédiaire potassé, lié sous forme d'agrégat à *t*-BuOLi. En effet, le cation potassium est un ion volumineux qui n'est pas fortement lié au carbanion et qui laisse donc la possibilité à la charge de se délocaliser sur le site gamma.



Notons également que Schlosser contrairement aux autres auteurs se place à température ambiante pour métalliser **1** et à 0°C pour condenser l'électrophile. Il se trouve donc dans des conditions thermodynamiques alors que les précédentes études avaient été réalisées dans des conditions cinétiques.

⁵⁸ Evans, D.A. ; Andrews, G.C. *Acc. Chem. Res.*, **1974**, 7, 147.

⁵⁹ Hartmann, J. ; Muthukrishnan, R. ; Schlosser, M. *Helv. Chim. Act.*, **1974**, 57(7), 2261.

Ainsi, le seul système basique capable d'inverser la sélectivité lors de la réaction de fonctionnalisation de l'allylphénylsulfure **1** est la superbase *n*-BuLi-*t*-BuOK.

Nous avons au cours de ce bref rappel bibliographique introduit la notion de régiosélectivité. Cependant, et d'une manière très générale, il convient de résumer les différents paramètres susceptibles d'influencer cette régiosélectivité :

◆ les paramètres propres au substrat comme la nature de l'hétéroatome (donneur ou accepteur d'électrons) et la nature du système conjugué ainsi que les différents substituants qui peuvent se trouver sur la molécule. Dans les deux cas, l'influence du substituant, en créant une gêne stérique, pourra conduire à des changements d'orientation de l'addition de l'électrophile dans la réaction.

◆ les paramètres expérimentaux, qui sont prédéfinis comme :

⇒ la nature du cation métallique conjugué à la base utilisée. En effet, suivant le métal alcalin utilisé, la liaison aura un caractère plus ou moins ionique ce qui conduira à la formation soit de paire d'ions intimes, soit de paire d'ions libres.

⇒ la nature de l'électrophile qui pourra orienter la sélectivité de la réaction suivant qu'il soit dur ou mou. La réactivité de l'électrophile vis à vis des systèmes basiques est également un facteur très important.

⇒ les conditions proprement dites de la réaction comme la température, les solvants plus ou moins polaires ainsi que les additifs (sels, activants comme le DABCO ou le TMEDA, éthers couronnes).

Si on examine la littérature, on constate que plusieurs interprétations ont été avancées pour expliquer les variations de régiosélectivité qui sont observées avec ces différents composés substitués mais aucune n'est vraiment générale.⁵³

Dès 1963, Pearson introduit la notion d'acides et de bases de Lewis, qui se divisent en deux classes : les durs ou forts et les mous ou faibles.⁶⁰ Il énonce le principe de la mollesse et de la dureté de ces acides et de ces bases, principe également connu sous le nom de "principe of HSAB". Celui-ci dit

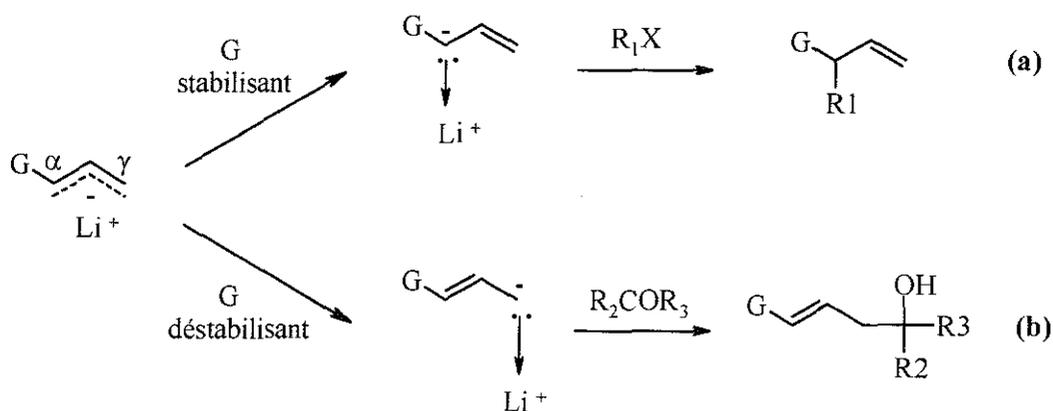
⁵³ Katritzky, A.R. ; Piffel, M. ; Lang, H. ; Anders, E. *Chem. Rev.*, **1999**, *99*, 665.

⁶⁰ a) Pearson, R.G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 3533. b) Pearson, R.G. ; Songstad, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 1827.

qu'un acide fort réagit obligatoirement avec une base forte et qu'inversement un acide faible réagira avec une base faible. Pearsons et coll. définissent la force de la base comme une grandeur intrinsèque qui dépend de son caractère donneur d'électrons, de sa polarité et de son électronégativité. La force de l'acide dépend de la capacité de l'acide à accepter les électrons, de son déficit ou de sa lacune électronique ainsi que de sa taille. Ils en donnent d'ailleurs dans leurs articles un classement non exhaustif.

On peut transposer ce principe et ces définitions, de façon raisonnable, au carbanion allylique substitué. On peut le considérer comme une base plus ou moins dure en fonction de ses substituants. L'électrophile choisi pour la condensation sera alors considéré comme un acide plus ou moins dur. L'inconvénient majeur de cette approche est l'absence de toute considération d'un contrôle cinétique ou thermodynamique de la réaction.

Still et Mac Donald ont montré que l'on pouvait pratiquement prédire le site de condensation de l'électrophile.⁶¹ On peut considérer qu'il existe deux types de groupement G qui substituent un carbanion allylique. Ce sont, soit des stabilisants comme RS- et R₂B-, soit des déstabilisants comme RO-, R₂N- ou des groupements alkyls. Les premiers permettent de renforcer la densité de charge en alpha de l'hétéroatome alors que les seconds la délocalisent en gamma. Or, les dérivés alkylés qui sont considérés comme des composés "durs" réagissent avec le site où la densité électronique est la plus forte (voie a) tandis que les dérivés carbonylés, considérés par ces auteurs comme des composés "mous" réagissent avec le site où la densité est la plus faible (voie b).

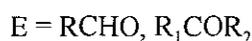
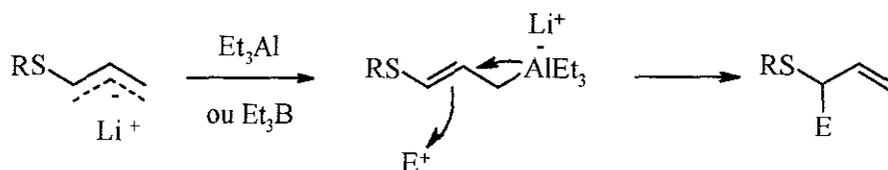


⁶¹ Still, W.C. ; Mac Donald, T.L. *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 3620.

Cette loi n'est toutefois plus applicable lorsque le carbanion allylique porte un substituant G fortement électroattracteur puisque l'on tend alors à la formation d'un anion libre. Dans ce cas, on observe des réactions parasites.

Enfin, hormis les différentes méthodes employées habituellement pour modifier la régiosélectivité à savoir ajout d'un solvant polaire ou utilisation d'un activant (alcoolate, complexe azoté...), Maruyama et coll. ont montré, dans les années quatre-vingt que l'utilisation des complexes "ate" induisait une modification de sélectivité.⁶²

Ils préparent des complexes "ate" allyliques d'aluminium ou de bore par transmétallation d'un carbanion soufré allylique lithié avec Et₃Al ou Et₃B. Ces acides de Lewis sont introduits sélectivement sur le site gamma car c'est le site le moins encombré, ce qui conduit après addition de l'électrophile à la fonctionalisation régiosélective sur le site alpha.



Cette méthode permet la condensation d'aldéhydes de façon efficace et sélective. Toutefois la réaction pose plus de problèmes avec les cétones dans le cas des dérivés du bore principalement à cause de leur faible réactivité par rapport au dérivé de l'aluminium.

Après avoir introduit ces remarques sur la régiosélectivité et un point sur la préparation du carbanion lithié de l'allylphénylsulfure, intéressons nous à l'aspect structural de cet intermédiaire réactionnel.

II.1.4.- Etude structurale du carbanion lithié

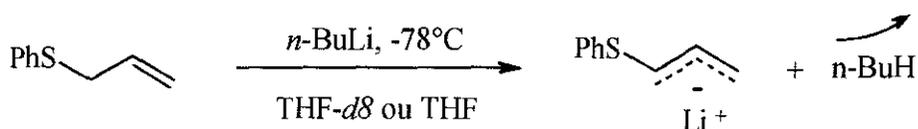
Anders et coll. ont récemment réalisé une étude structurale complète sur l'allylphénylsulfure qui comporte des calculs énergétiques *ab initio* couplés à des études spectroscopiques de RMN ¹H, RMN ¹³C et RMN 2D HOESY (⁶Li, ¹H).^{10a)} Avant ces travaux très récents, seuls des calculs *ab initio*

^{10a)} Piffl, M. ; Weston, J. ; Günther, W. ; Anders, E. *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 5942.

⁶² a) Yamamoto Y. ; Yatagai H. ; Maruyama K. *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 195. b) Yamamoto Y. ; Yatagai, H. ; Saito Y. ; Maruyama, K. *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 1096.

ou des études spectroscopiques RMN ^1H et RMN ^{13}C avaient été réalisés sur d'autres substrats soufrés allyliques⁶³ mais jamais sur l'allylphénylsulfure.

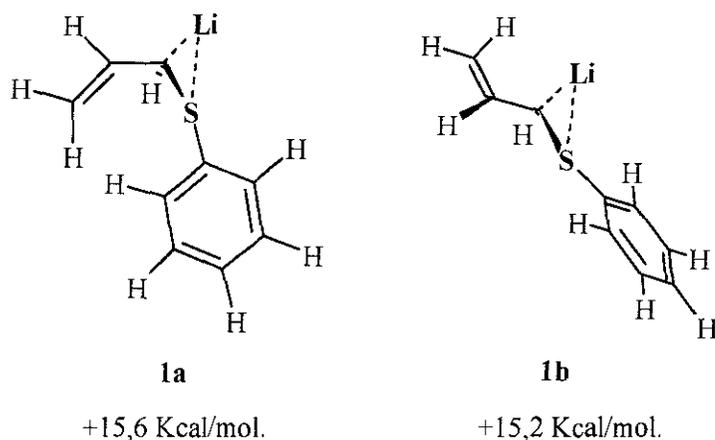
Deux études avec le carbanion lithié ont été effectuées : tout d'abord, dans le THF-*d*8 afin d'étudier la conformation sans l'effet du solvant puis dans le THF pour observer l'influence du solvant. La déprotonation de l'allylphénylsulfure a été réalisée à basse température avec du *n*-BuLi.



La méthode cryoscopique de Bauer et Seebach⁶⁴ leur a tout d'abord permis de déterminer le poids moléculaire du carbanion lithié du phénylallylsulfure duquel on a pu déduire le degré d'agrégation du carbanion lithié. Ainsi, celui-ci se trouve sous la forme d'un monomère et cela quelle que soit la concentration.

Puis, en effectuant des calculs énergétiques, Anders et coll. montrent que le carbanion lithié pourrait être sous la forme de six conformères différents que l'on peut classer suivant trois grandes séries :

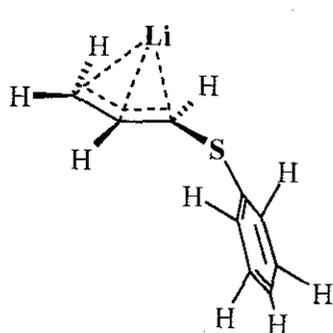
♦ Des conformères η^2 qui sont considérés comme les moins stables **1a** et **1b**. Dans ces systèmes seuls le soufre et le carbone alpha interagissent avec le lithium offrant ainsi une existence à la double liaison comme le montre le schéma suivant :



⁶³ a) Glendenning, L. ; Field, L.D. ; Haynes, R.K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1995**, 68, 2739. b) Gais, H.J. ; Lenz, D. ; Raabe, G. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 7437.

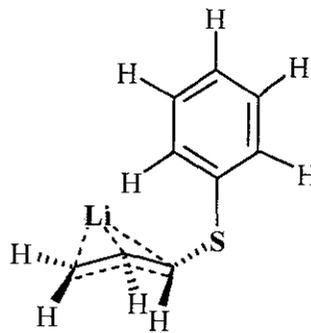
⁶⁴ Bauer, W. ; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta*, **1984**, 67, 1972.

♦ Des conformères avec un pont η^3 , classiquement rencontrés avec des composés allyliques⁶⁵ et dont le niveau énergétique est plus bas **1c** et **1d**. Contrairement aux précédents, on n'observe aucune interaction avec le soufre et la liaison $C_\alpha-C_\beta$ se trouve dans une configuration *exo*.



1c

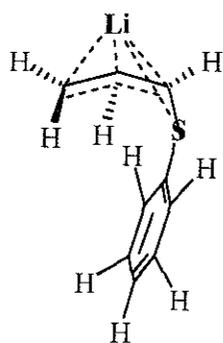
+ 5,77 Kcal/mol.



1d

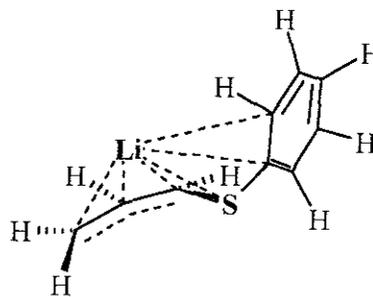
+ 6,02 Kcal/mol.

♦ Des conformères **1e** et **1f** qui sont les plus bas en énergie et qui se trouvent sous une configuration *endo* où on trouve le lithium qui interagit avec l'hétéroatome. On obtient donc une conformation η^4 et même η^6 . Notons qu'il est envisageable de lier le lithium à un proton du groupement phényl (liaisons agostiques).



1e

0,00 Kcal/mol.



1f

+0,22 Kcal/mol.

⁶⁵ Boche, G. ; Etzrodt, H. ; Marsch, M. ; Massa, W. ; Baum, G. ; Dietrich H. ; Mahdi, W. *Angew. Chem.*, **1986**, *98*, 84.

Dans la suite de ses travaux, Anders confirme à l'aide d'une étude RMN ^1H la présence d'un seul atome de lithium dans le carbanion et la formation d'un complexe lithié stable même à température ambiante.

Pour la caractérisation de la structure, la valeur de la constante de couplage $^3J_{\alpha,\beta}$ a été calculée et on obtient une valeur de 7,9 Hz ce qui indique que c'est le conformère *endo* qui se forme préférentiellement. Notons que cet "effet-cis" a été observé avec d'autres composés allyliques soufrés lithiés.⁶⁶

En utilisant une étude 2D HOESY (^6Li , ^1H), Anders montre ensuite que parmi les trois conformères *endo* envisageables **1a**, **1b** et **1c** c'est celui dont le niveau énergétique est le plus bas qui se forme dans le milieu à savoir le **1a**. En effet, on observe deux pics croisés importants : le premier entre le lithium et le proton alpha, le second avec celui en gamma. Avec le proton en bêta, on observe également une interaction mais plus faible.

A ce stade de l'étude, on peut alors dire que le carbanion lithié de l'allylphénylsulfure se trouve sous la forme soit d'une espèce pontée η^4 soit d'un équilibre entre un conformère η^1 C α -Li et un conformère η^1 C γ -Li tous deux en interaction électrostatique avec le soufre.

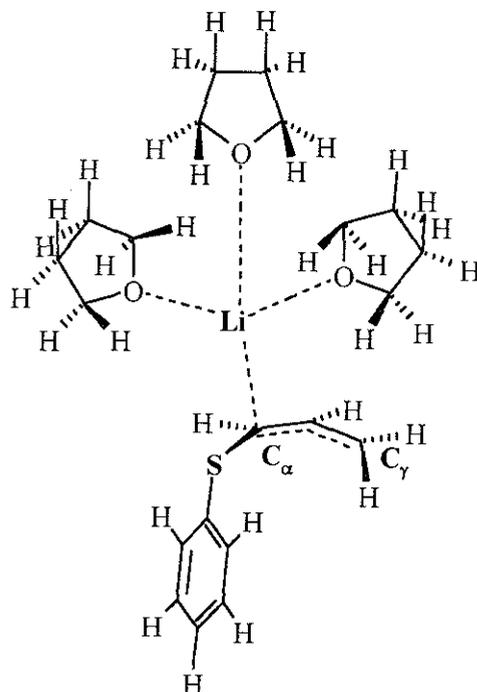
Afin de compléter cette étude, Anders étudie ensuite la nature du carbanion en solution dans le THF. Le point essentiel est qu'il existe une coordination entre le THF et le lithium et que cela influe sur la structure du complexe. En effet, une répartition différente du lithium sur les 3 carbones est observée. D'après un spectre de type HOESY (^1H , ^6Li), il met en évidence que l'interaction la plus forte a maintenant lieu entre le proton alpha et le lithium.

Les calculs *ab initio* conduisent à postuler la formation d'un seul conformère où le lithium est complexé par trois molécules de THF et le carbanion. Ceci semble tout à fait probable puisque le lithium est connu pour se trouver dans un degré de coordination de quatre.⁶⁷ Par contre, une étude du carbanion lithié par RMN ^1H réalisée dans l'état solide montre des interactions avec deux molécules de THF. Ce dernier résultat n'a cependant pas pu être vérifié par rayons X car il n'a pas été possible d'isoler de cristaux du lithien complexé.

⁶⁶ Houk, K.N. ; Strozier, R.W. ; Rondan N.G. ; Fraser, R.R. ; Chuaqui-Offermans, N. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 1426.

⁶⁷ Lucht, B. ; Collum, D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 2217.

Devant ce manque de réponse, Anders compare les déplacements chimiques obtenus par spectroscopie RMN ^{13}C à ceux calculés à partir de calculs *ab initio*. D'après les valeurs obtenues et déterminées, il retrouve bien qu'en solution le lithium est complexé par trois molécules de THF.



En résumé, cette étude montre qu'en solution, le lithium du carbanion de l'allylphénylsulfure se trouve principalement localisé en alpha du soufre. Ce dernier doit aider à la stabilisation de la charge. Cependant d'après les résultats expérimentaux tout laisse supposer qu'il existe malgré tout un équilibre entre un conformère $\eta^1 \text{C}_\alpha\text{-Li}$ et un conformère $\eta^1 \text{C}_\gamma\text{-Li}$, tous deux en interaction électrostatique avec le soufre.

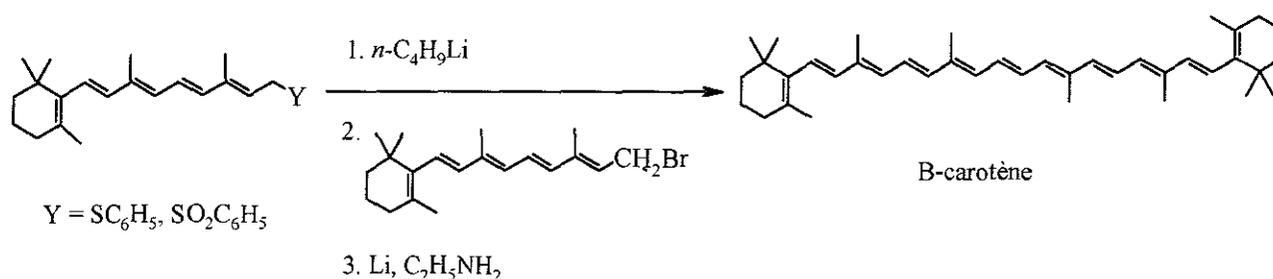
II.2.- Utilisations synthétiques des composés allyliques soufrés

Dans les paragraphes précédents, nous avons considéré la réactivité et la structure de l'allylphénylsulfure ou plus particulièrement de son carbanion, nous allons maintenant considérer ses applications et celle des dérivés allyliques soufrés en général.

La déprotonation de ces dérivés conduit à la formation d'un carbanion ambident particulièrement nucléophile qui conduit après condensation d'un électrophile à des produits fonctionnalisés en alpha ou en gamma du soufre. Il est ensuite possible de dériver ces composés vers diverses structures de type alcools allyliques ou cétones.

II.2.1.- Utilisations synthétiques des composés allyliques soufrés alpha fonctionnalisés

L'alkylation régiosélective en alpha du soufre permet de préparer de nombreuses structures terpéniques telles que le squalène,⁶⁸ le (S)-squalène époxyde⁶⁹ et le β -carotène⁷⁰ ainsi que les dérivés du géraniol selon le schéma suivant. L'hétéroatome permet la fonctionnalisation sélective puis est éliminé pour engendrer une double liaison.



En 1974, Evans et Andrews montrent que l'allylphénylsulfoxyde après avoir été alkylé en alpha peut être dérivé en alcool allylique.^{58,71} Pour réaliser cette réaction, ils utilisent les résultats de Mislow qui a mis en évidence l'existence d'un équilibre entre un sulfoxyde allylique et un sulfénate allylique

⁵⁸ Evans, D.A. ; Andrews, G.C. *Acc. Chem. Res.*, **1974**, 7, 147.

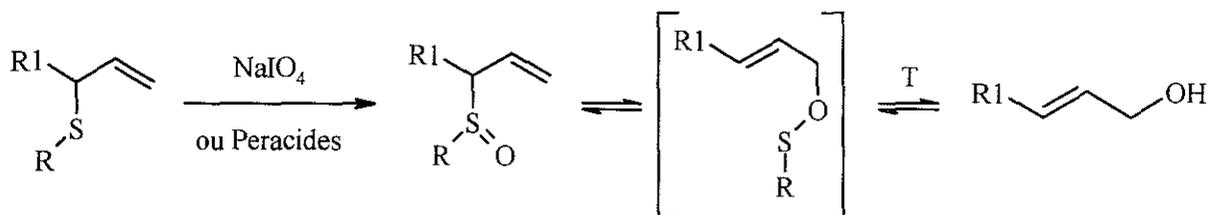
⁶⁸ a) Biellmann, J.F. ; Ducep, J.B. *Tetrahedron*, **1971**, 27, 5861. b) Grieco, P.A. ; Masaki, Y. *J. Org. Chem.*, **1974**, 39, 2135.

⁶⁹ Yamada, S. ; Oh-Hashi, N. ; Achiwa, K. *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 2561.

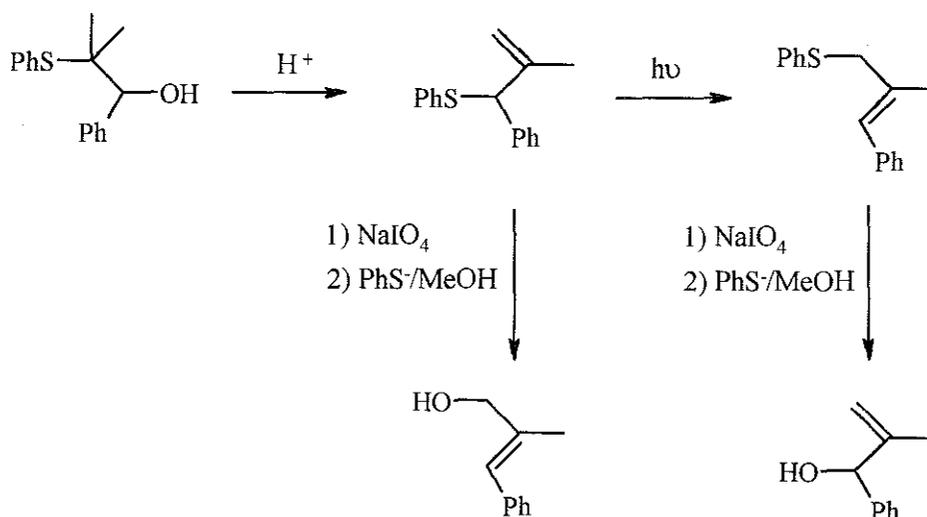
⁷⁰ Van Tamelen, E.E. ; Heys, J.R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, 97, 1252.

⁷¹ Evans, D.A. ; Andrews, G.C. ; Sims, C.L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, 93, 4956.

après initiation thermique.⁷² Ils montrent qu'avec un agent thiophile T tel que $(\text{MeO})_3\text{P}$, PhS^- ou $((\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N})_3\text{P}$ et en se plaçant dans le MeOH ,⁷³ on parvient à déplacer cet équilibre vers la formation d'un alcool allylique. Cette réaction concertée, réversible et intramoléculaire est un réarrangement sigmatropique de type [2,3].



Un peu plus tard, Warren prépare des alcools allyliques en partant de composés soufrés bêta-hydroxylés.⁷⁴ L'intérêt de la méthode est que, grâce à la mobilité du groupement PhS^- , par traitement photochimique, deux alcools allyliques différents peuvent être obtenus à partir du même substrat.



⁷² a) Bickart, P. ; Carson, F.W. ; Jacobus, J. ; Miller, E.G. ; Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 4869. b) Tang, R. ; Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 2100.

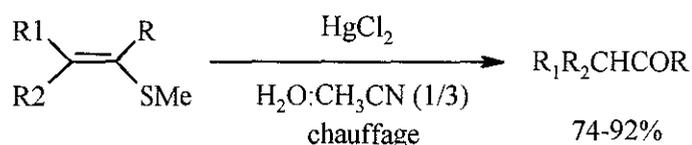
⁷³ Evans, D.A. ; Andrews, G.C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 3672.

⁷⁴ Warren, S. *Acc. Chem. Res.*, **1978**, *11*, 401.8

II.2.2.- Utilisations synthétiques des composés allyliques soufrés gamma fonctionnalisés

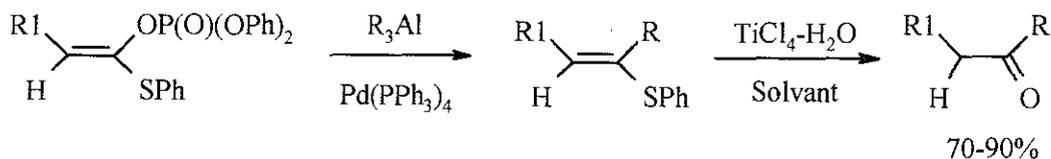
Comme le décrit abondamment la littérature, les dérivés γ alkylés ou thioéthers d'énols s'avèrent être de bons précurseurs de cétones dissymétriques. Leurs conditions de préparation sont cependant fonction de la nature du composé de départ et peuvent divisés en deux familles : soit une hydrolyse à l'aide de sels de HgCl_2 ou de TiCl_4 , soit une hydrolyse acide.

Dans les années soixante dix, Corey et Shulman, ont montré que l'hydrolyse de composés soufrés vinyliques à l'aide de sels de mercure dans l'acétonitrile conduit efficacement à une cétone.⁷⁵



Cohen et coll. ont repris ensuite cette méthode et optimisé les conditions opératoires en les appliquant à un composé phényl thioéther d'énol $\text{PhSRCCR}_1\text{R}_2$ ou $\text{PhSRCCR}_1\text{H}$ afin de préparer également des aldéhydes.⁷⁶ Ils ont montré que le succès de leur méthode est très dépendant de la structure du composé de départ. Notons que suivant les composés les hydrolyses ont été réalisées soit avec HgCl_2 , soit avec TiCl_4 .

Quelques années plus tard, Nozaki et Coll. ont mis au point une préparation de cétones dissymétriques à partir phosphates d'énols, dérivés d'esters thiocarboxyliques, couplés à des alkylaluminium en présence de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$.⁷⁷ La formation de la cétone se fait ensuite lors de l'hydrolyse par l'utilisation de sels de titane TiCl_4 ou de mercure HgCl_2 .

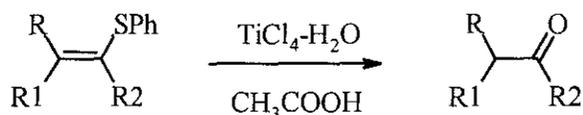


⁷⁵ Corey, E.J. ; Shulman, J.I. *J. Org. Chem.*, **1970**, 35, 777.

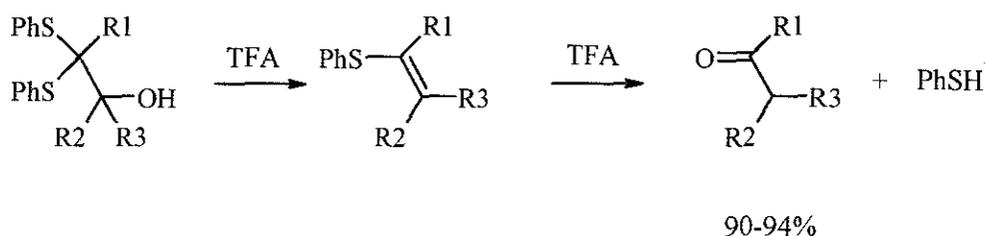
⁷⁶ Mura, A.J. ; Majetich, G. ; Grieco, P.A. ; Cohen, T. *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 50, 4437.

⁷⁷ Sato, M. ; Takai, K. ; Oshima, K. ; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22(17), 1609.

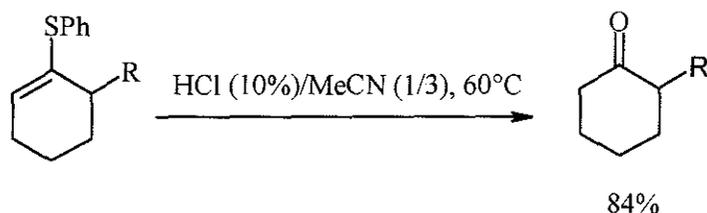
Kurozumi et coll. ont également utilisé les sels de $TiCl_4$ dans l'acide acétique/ H_2O pour déprotéger des composés vinyliques soufrés cycliques ou aliphatiques.⁷⁸



Warren et Coll. ont montré qu'un traitement acide d'alcools à groupement gem-diphénylthio, par de l'acide trifluoroacétique TFA à température ambiante, conduit à la cétone par hydrolyse successive des deux groupements phénylthio.⁷⁹



Plus récemment, Iwata et coll. ont utilisé d'autres conditions acides mais dans l'acétonitrile. En effet, c'est le chauffage au reflux du composé vinylique soufré dans une solution constituée d'acide chlorhydrique (10%) et d'acétonitrile dans un rapport de 1/3 qui permet la formation de la cétone.⁸⁰



La particularité du groupement phénylthio à migrer conduit à une application supplémentaire de ce substrat en synthèse.

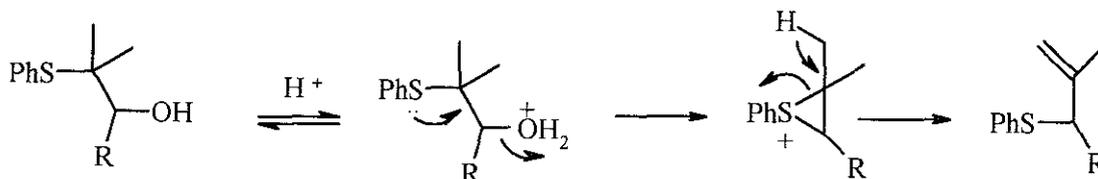
⁷⁸ Trost, B.M. ; Hiroi, K. ; Kurozumi, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, 97, 438.

⁷⁹ Blatcher, P. ; Grayson, J.I. ; Warren, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1976**, 547.

⁸⁰ Imanishi, T. ; Ohra, T. ; Sugiyama, K. ; Ueda, Y. ; Takemoto, Y. ; Iwata, C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1992**, 3, 269.

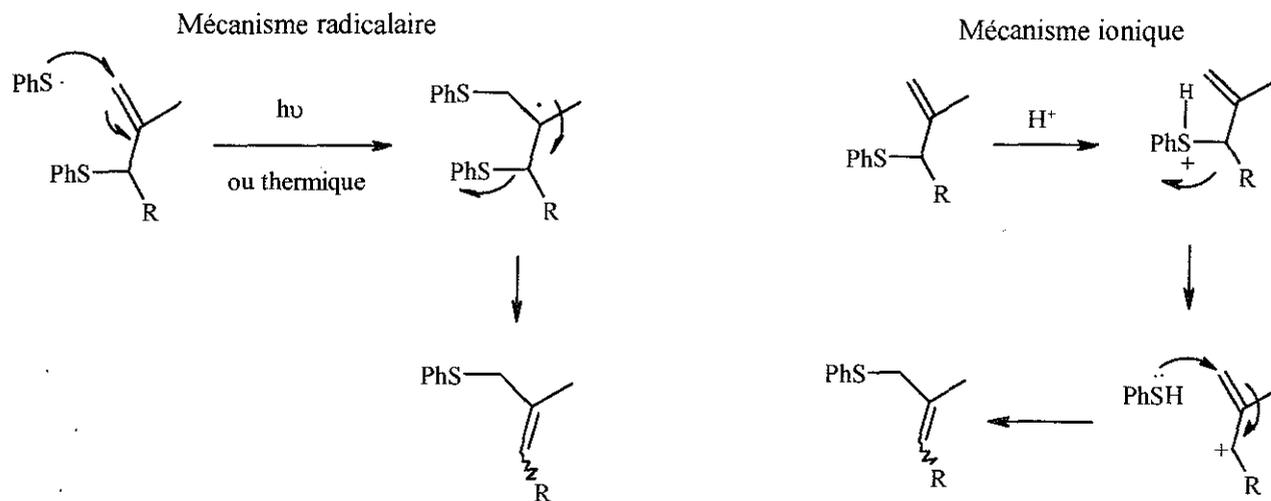
II.2.3.- Utilisations synthétiques dues à la migration du groupement phénylthio

En 1976, Warren et Davidson lors de leur étude sur la migration des groupements PhS et Ph₂PO ont montré qu'une catalyse acide sur un alcool induit la formation d'un épisulfure intermédiaire qui se réarrange en un dérivé allylique.⁸¹ On parle de transformation allylique [1,2] permise grâce à la présence du doublet libre du soufre.

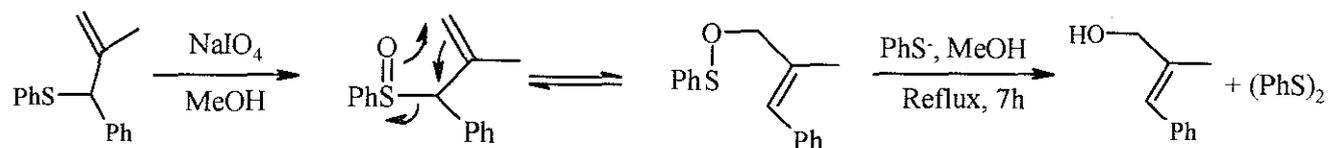


Si le produit allylique obtenu n'est pas le plus stable, une seconde transformation [1,3] est alors possible. Deux mécanismes ont été proposés :

- ◆ soit un mécanisme radicalaire lors d'une réaction endothermique (à température ambiante) ou photochimique.
- ◆ soit un mécanisme ionique lors d'un traitement acide.



Les produits ainsi obtenus sont ensuite utilisés pour la synthèse d'alcools allyliques diversement substitués.



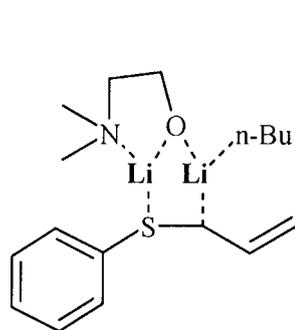
⁸¹ Davidson, A.H. ; Warren, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1975**, 148.

III.- Métallation et fonctionnalisation de l'allylphénylsulfure par les superbases lithiées contenant *n*-BuLi

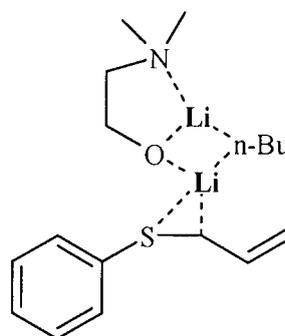
III.1.- Introduction

Comme nous venons de le voir, le potentiel synthétique de ces composés allyliques soufrés donnant accès à la création de nouvelles liaisons carbone-carbone n'est plus à démontrer. Toutefois peu de méthodes efficaces permettant d'orienter la régiosélectivité de la réaction sont connues. Nous allons donc débiter l'étude de la métallation de l'allylphénylsulfure avec un système basique lithié mis au point au laboratoire, *n*-BuLi-LiDMAE. En effet, il a été montré que cette nouvelle superbase conduit à une régiosélectivité totalement inhabituelle lors de la métallation de dérivés pyridiniques ou hétérocycliques⁹ (cf chapitre III). Nous avons donc pensé que de tels changements de sélectivité pouvaient également être attendus lors de la lithiation de l'allylphénylsulfure.

Le LiDMAE est un aminoalcoolate de lithium qui permet d'accroître le rapport basicité/nucléophilie (B/N) du *n*-BuLi. De plus, en se complexant au carbanion lithié il pourrait conduire à une nouvelle régiosélectivité. En effet, plusieurs intermédiaires réactionnels pourraient être envisagés :



agrégat 1



agrégat 2

L'hypothèse que l'on pouvait alors émettre était d'obtenir une orientation de la lithiation en α par effet coopératif de complexation du lithium par l'atome de soufre et le système *n*-BuLi-LiDMAE.

⁹ a) Gros, Ph. ; Fort, Y. ; Quéguiner, G. ; Caubère, P. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 4791. b) Gros, P. ; Fort, Y. ; Caubère, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1997**, 3071. c) Gros, P. ; Fort, Y. ; Caubère, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1997**, 3597.

Tableau 1 : Métallation de l'allylphénylsulfure par les systèmes *n*-BuLi, *n*-BuLi-DABCO, *n*-BuLi-HMPT et *n*-BuLi-*t*-BuOK ^(a)

Essais	Système basique (n éq.)	Solvant;t(h);T(°C)	RI	Conversion (%)	2a-b (%) ^(b)	3a-b (%) ^(b)	4(%) ^(b)	2:3
1	<i>n</i> -BuLi (1,1)	THF;0,5;-78	CH ₃ I	100	84	16	-	84:16
Litt. ⁵⁰	<i>n</i> -BuLi (1,1)	THF;0,5;-78	CH ₃ I	95	75	20	-	79:21
2	<i>n</i> -BuLi-DABCO (1/1)	THF;0,5;-30	CH ₃ I	100	93	7	-	87:13
Litt. ⁵⁵	<i>n</i> -BuLi-DABCO (1/1)	THF;0,5;-30	CH ₃ I	100	71	22	7	76:24
3	<i>n</i> -BuLi (1,1)	THF-HMPT(5%); 0,5;-65	CH ₃ I	95	85	10	-	89:11
4	<i>n</i> -BuLi- <i>t</i> -BuOK (1,1/1,1)	Hexane;1;25	CH ₃ I	94	57	37	-	61:39
Litt. ⁵⁷	<i>n</i> -BuLi- <i>t</i> -BuOK (1,1/1,1)	Hexane;1;25	CH ₃ I	99	45	54	-	45:55
5	<i>n</i> -BuLi (1,1)	THF;0,5;-78	C ₆ H ₁₃ I	100	70	14	16	83:17
Litt. ⁵⁶	<i>n</i> -BuLi (1,1)	THF;0,5;-78	C ₆ H ₁₃ I	93	70	23	-	75:25
6	<i>n</i> -BuLi (1,1)	THF-HMPT(5%); 0,5;-65	C ₆ H ₁₃ I	89	66	17	6	80:20
Litt. ⁵⁶	<i>n</i> -BuLi (1,1)	THF/HMPT(5%); 0,5;-65	C ₆ H ₁₃ I	93	63	30	-	68:32
7	<i>n</i> -BuLi-DABCO (1/1)	THF;0,5;-30	C ₆ H ₁₃ I	100	74	16	10	82:18
8	<i>n</i> -BuLi- <i>t</i> -BuOK (1,1/1,1)	Hexane;1;25	C ₆ H ₁₃ I	95	34	26	35	57:43

(a) Les réactions sont réalisées sur 8 mmoles d'allylphénylsulfure **1**, avec 8 ou 8,8 mmoles de système basique et 9,6 mmoles d'iodure d'alkyle dans 20ml de solvant à t(h) et T(°C). (b) Les rendements sont déterminés en CPV par la méthode de l'étalon interne.

⁵⁰ Biellmann, J.F. ; Ducep, J.B. *Org. React.*, **1982**, 27, 1.

⁵⁵ Biellmann, J.F. ; Ducep, J.B. *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 54, 5629.

⁵⁶ Evans, D.A. ; Andrews, G.C. *Acc. Chem. Res.*, **1974**, 7, 147.

⁵⁷ Hartmann, J. ; Muthukrishnan, R. ; Schlosser, M. *Helv. Chim. Act.*, **1974**, 57(7), 2261.

III.2.- Etude préliminaire

Comme nous l'avons vu précédemment les bases les plus utilisées pour réaliser la métallation de l'allylphénylsulfure sont les bases préparées à partir de *n*-butyllithium. Notre objectif étant de comparer nos systèmes *n*-BuLi-LiDMAE et dérivés à ceux de la littérature, nous avons débuté nos travaux en réitérant et en complétant les expériences décrites par Biellmann et coll.⁵² qui ont successivement utilisées les systèmes suivants pour réaliser cette réaction :

- *n*-BuLi seul
- *n*-BuLi activé par DABCO ou HMPT
- *n*-BuLi-*t*-BuOK selon le procédé Schlosser.

A titre comparatif, nous avons jugé utile de réaliser ces expériences en utilisant deux électrophiles : l'iodure de méthyle CH₃I et l'iodure d'hexyle C₆H₁₃I. Ces deux iodures d'alkyles possèdent en effet une réactivité différente vis à vis des carbanions lithiés (cf paragraphe II.1.1.). Il est connu que le premier est très réactif alors que le second l'est beaucoup moins. De plus, les travaux menés au laboratoire depuis plusieurs années nous ont montré que la nature de l'électrophile pouvait influencer de façon considérable la réactivité et la sélectivité lors d'un piégeage de carbanion. Les différents produits obtenus sont représentés sur le schéma 1.

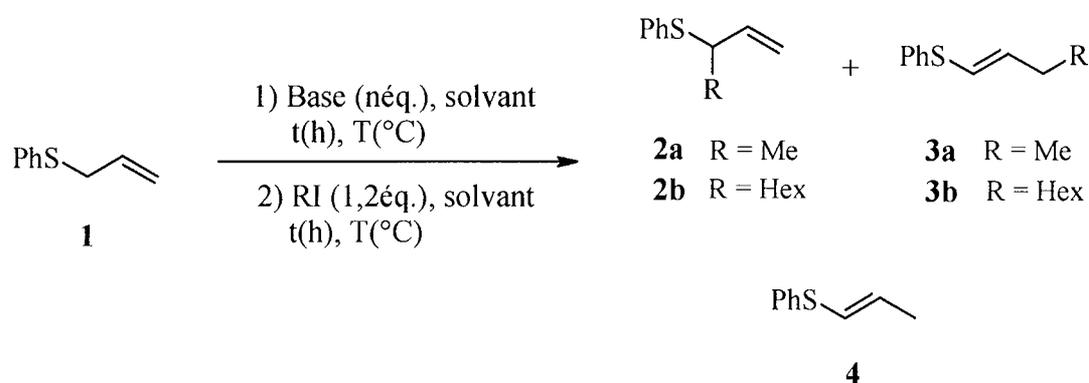


Schéma 1

Les différents résultats obtenus lors des essais effectués sont regroupés dans le tableau 1 dans lequel nous avons mentionné ceux rapportés dans la littérature.

Notons tout d'abord que tous les résultats obtenus ont été confirmés par plusieurs essais successifs. Ce point est important car, lors de ces essais, nous avons obtenu dans pratiquement tous les

⁵² Biellmann, J.F. ; Ducep, J.B. *Org. React.*, **1982**, 27, 1

cas la formation, en quantité plus ou moins importante selon le système basique utilisé, du produit secondaire **4** résultant de l'isomérisation de **1**.

La formation de l'isomère **4** semble dépendante d'une part du système basique et d'autre part de l'électrophile utilisé. Sans pouvoir tirer de règles précises, on remarquera que l'utilisation de l'iodure d'hexyle, électrophile peu réactif semble favoriser la réaction d'isomérisation (comparer les essais 4 et 8 par exemple) qui doit être une réaction compétitive dans le processus global.

D'un point de vue sélectivité, on constatera à la vue du tableau 1 que nous retrouvons globalement les régiosélectivités rapportées dans la littérature même si nous n'observons pas avec le système *n*-BuLi-*t*-BuOK une inversion aussi importante que celle décrite par Schlosser.

A partir de ces résultats, nous nous sommes tournés vers l'étude de la métallation de l'allylphénylsulfure **1** par la base *n*-BuLi-LiDMAE avec comme objectif de tenter d'obtenir une modification de sélectivité.

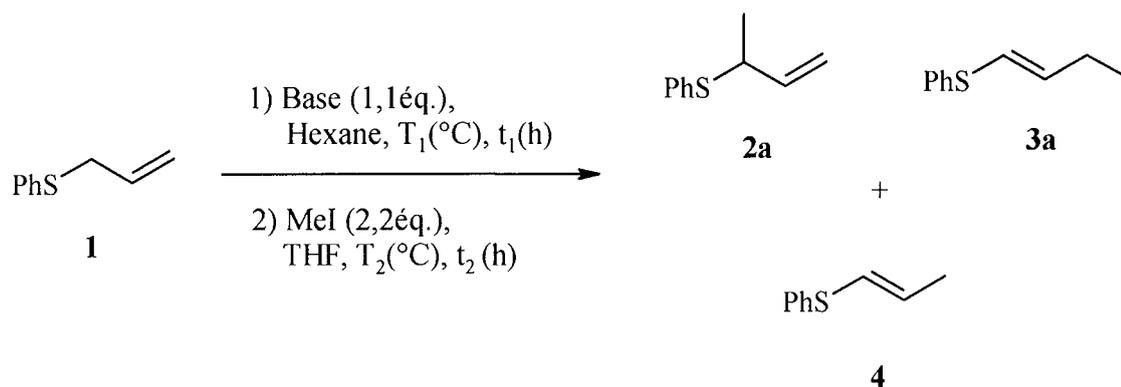
III.3.- Métallation et fonctionnalisation de l'allylphénylsulfure par une superbase de type *n*-BuLi-aminoalcoolate de lithium

Compte tenu de nos objectifs, nous avons dans un premier temps étudié différents paramètres réactionnels susceptibles d'influencer, soit la réactivité, soit la sélectivité de notre système basique *n*-BuLi-LiDMAE à savoir :

- ◆ la température de réaction
- ◆ le temps de métallation et celui de condensation de l'électrophile
- ◆ la quantité de base et les proportions de ses constituants.

Ces essais ont été réalisés en utilisant l'iodure de méthyle comme électrophile.

Dans un second temps, nous avons cherché à savoir quelle pouvait être l'influence de la nature de l'agent activant et de l'électrophile sur la sélectivité de réaction.



**Tableau 2 : Influence de la température et du temps
lors de la métallation et de la condensation de l'électrophile ^(a)**

Essais	Base	T ₁ (°C);t ₁ (h) ^(b)	T ₂ (°C);t ₂ (h) ^(c)	Conversion (%)	2a(%) ^(d)	3a(%) ^(d)	4(%) ^(d)	2:3
1	<i>n</i> -BuLi	0°C;1h	0°C-t.a.;1h	-	-	-	-	-
2	<i>n</i> -BuLi-LiDMAE	0°C;1h	0°C-t.a.;1h	65	29	23	13	56:44
3	<i>n</i> -BuLi-LiDMAE	0°C;2h	0°C-t.a.;1h	75	31	35	9	47:53
4	<i>n</i> -BuLi-LiDMAE	20°C;1h	0°C-t.a.;1h	92	32	51	9	38:62
5	<i>n</i> -BuLi-LiDMAE	20°C;1h	-78°C-t.a.;1h	94	31	47	16	40:60
6	<i>n</i> -BuLi-LiDMAE	40°C;1h	0°C-t.a.;1h	98	32	55	11	37:63
7	<i>n</i> -BuLi-LiDMAE	68°C;1h	0°C-t.a.;1h	80	17	37	26	31:69

(a) Les réactions sont réalisées sur 7,27 mmoles d'allylphénylsulfure **1** dans 5 ml d'hexane, avec 8 mmoles de base dans 10 ml d'hexane et 16 mmoles d'iodure de méthyle dans 20 ml de THF. (b) Température et temps de métallation de l'allylphénylsulfure **1**. (c) Température et temps de condensation de l'électrophile. (d) Les rendements sont déterminés en CPV par la méthode de l'étalon interne.

III.3.1.- Influence de la température et du temps lors de la métallation et de la condensation de l'électrophile

La température est susceptible d'influer sur la stabilité des agrégats lithiés intermédiaires, nous avons donc décidé d'étudier la métallation à diverses températures.

En référence aux travaux de Biellmann,⁵² nous avons débuté nos essais en utilisant 1,1 équivalent de base pour 1 équivalent de substrat et en condensant l'iodure de méthyle comme électrophile. D'après les travaux antérieurs réalisés au laboratoire sur le système *n*-BuLi-LiDMAE, les meilleurs résultats sont généralement obtenus lorsque la préparation de la base et la métallation sont réalisées dans l'hexane pur. Par contre, il est préférable de réaliser l'ajout de l'électrophile dans un volume de THF, égal au volume d'hexane introduit initialement. Nous avons repris ces conditions pour la présente étude.

Nous avons tout d'abord choisi de tester diverses conditions de métallation et de condensation de l'électrophile. Notons au passage que les essais de lithiation ont été réalisés d'après la méthode d'accumulation classiquement utilisée avec les systèmes basiques lithiés. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau 2 et les produits regroupés sur le schéma 2.

La première remarque qu'il convient de faire est que le *n*-BuLi utilisé dans un milieu ne contenant que de l'hexane n'est pas capable de réaliser la métallation de **1**. Ce résultat contraste avec ceux obtenus par Biellmann en milieu hexane-THF (cf tableau 1). Cette observation est en accord avec les résultats précédemment décrits au laboratoire et démontre une fois de plus l'importance du solvant réactionnel.

Par contre, associé au LiDMAE, le *n*-BuLi se révèle efficace pour réaliser la fonctionnalisation de **1**. L'ensemble des résultats rapportés dans le tableau 2 démontre que le système *n*-BuLi-LiDMAE se comporte différemment des systèmes classiques. En effet, pour obtenir une métallation complète, cette base doit impérativement être utilisée à 20°C ou à 40°C (essais 4, 5 et 6). Notons qu'à 0°C, un temps de métallation supérieur à 1 heure (essai 3) ne permet pas d'améliorer le résultat obtenu dans l'essai 2. Par ailleurs, une élévation plus importante de la température (essai 7) conduit à un blocage de la réaction, probablement en raison de la destruction des espèces lithiées par attaque des résidus alkyls de l'espèce aminoalcoolate. Dans les conditions optimales (essai 4) nous obtenons des résultats

⁵² Biellmann, J.F. ; Ducep, J.B. *Org. React.*, **1982**, 27, 1

Tableau 3 : Influence du rapport *n*-BuLi/LiDMAE ^(a)

Essais	<i>n</i> -BuLi(<i>n</i> 'éq.)/LiDMAE(<i>n</i> éq.)	Conversion (%)	2a(%) ^(b)	3a(%) ^(b)	4(%) ^(b)	2:3
1	1/1	75	23	36	16	39:61
2	1,1/1,1	92	32	51	9	38:62
3	1,2/1,2	94	33	49	12	40:60
4	1,5/1,5	96	35	51	10	41:59
5	2,0/2,0	97	39	47	11	45:55
6	1,0/2,0	99	2	-	97	-
7	1,0/3,0	99	14	-	85	-
8	2,0/1,0	85	35	40	10	47:53

(a) Les réactions sont réalisées sur 8/*n* mmoles d'allylphénylsulfure **1** dans 5 ml d'hexane, avec 8*n* mmoles de *n*-BuLi-LiDMAE dans 10 ml d'hexane et (*n*+1)8/*n* mmoles d'iodure de méthyle dans 20 ml de THF. (b) Les rendements sont déterminés en CPV par la méthode de l'étalon interne.

comparables à ceux décrits par Schlosser avec le LiCKOR.⁵⁹ La sélectivité **2:3** est en effet voisine de 40:60 comparable à celle que nous avons obtenu avec *n*-BuLi-*t*-BuOK (cf tableau 1).

Cependant, nous pouvons également remarquer que tous les essais réalisés avec notre base conduisent à une faible proportion de composé isomérisé **4**. De façon surprenante, le rendement en **4** est augmenté lors d'un piégeage par l'électrophile réalisé à -78°C . A cette température, la condensation n'est probablement pas instantanée. Le THF additionné avec l'iodure de méthyle conduit alors à une destruction des agrégats favorisant l'isomérisation du substrat.

III.3.2.- Influence du rapport *n*-BuLi-LiDMAE et de la quantité de base

L'examen de la littérature ainsi que l'expérience du laboratoire dans le domaine des superbases montrent qu'il n'existe aucune règle générale pour déterminer le rapport Base/Activant le plus efficace ni la quantité optimale de base à utiliser. En effet, si on considère les systèmes basiques $\text{NaNH}_2\text{-RONa}$, mis au point au laboratoire, c'est un rapport de deux NaNH_2 pour un RONa qui est préconisé.²⁶ Par contre, pour la base de Schlosser *n*-BuLi-*t*-BuOK, c'est un rapport 1/1 qui est décrit comme donnant les meilleurs résultats.^{1a} Par ailleurs, probablement en raison des phénomènes d'agrégation, l'utilisation d'un excès de superbase ou d'amidure de lithium est très souvent préconisée dans la littérature.⁸²

C'est pourquoi nous avons tenté, dans un premier temps, de déterminer le rapport optimal *n*-BuLi-aminoalcoolate de lithium et la quantité optimale de superbase à utiliser. Les résultats les plus représentatifs sont regroupés dans le tableau 3.

Il apparaît que le système *n*-BuLi-LiDMAE (1,1/1,1) offre le meilleur compromis conversion-réaction secondaire (essai 2). Notons également que la régiosélectivité est globalement conservée quel que soit le nombre d'équivalents de base employé.

Les essais 6, 7 et 8 montrent par ailleurs que seul un rapport stoechiométrique *n*-BuLi-LiDMAE permet une réaction efficace en terme de régiosélectivité et de conversion. En effet un excès de l'un ou de l'autre des constituants de la superbase entraîne soit une chute de conversion (essai 8), soit la formation majoritaire du produit d'isomérisation **4** (essais 6 et 7).

^{1a)} Schlosser, M. (ed.) *Organometallics in synthesis : A Manual*, 1994, chap.1, 1-116, Wiley, J.

²⁶ Caubère, P. ; Coudert, G. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1971, 6, 2234.

⁵⁹ Hartmann, J. ; Muthukrishnan, R. ; Schlosser, M. *Helv. Chim. Act.*, 1974, 57(7), 2261.

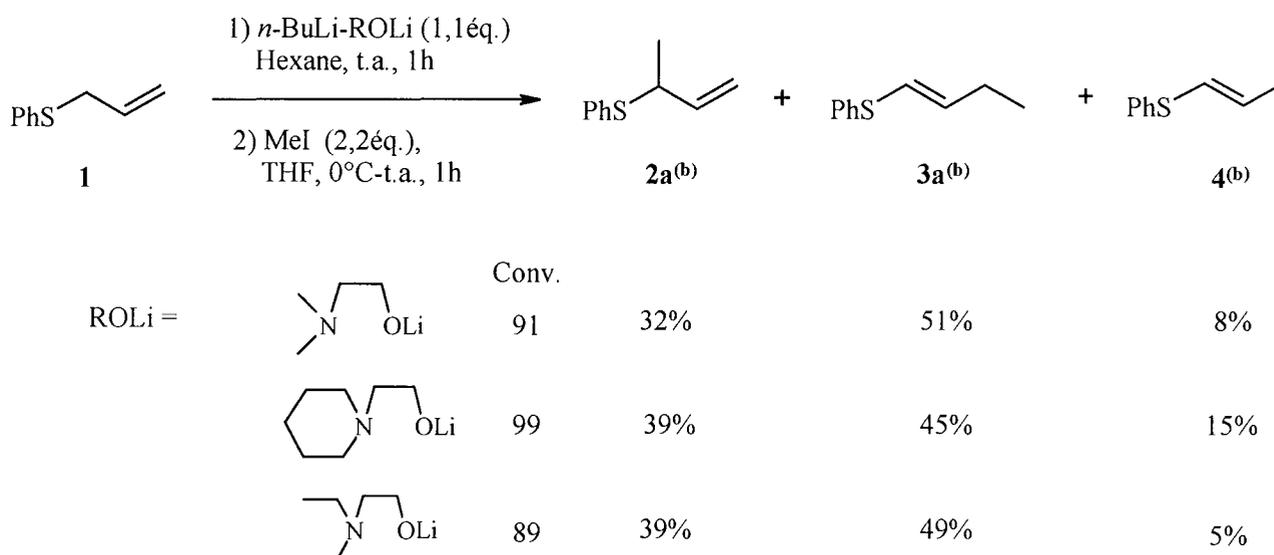
⁸² Wakefield, B.J. "The Chemistry of Organolithium Compounds" 1974, 3, Pergamon, Oxford.

Ayant fixé les conditions optimales de réaction, nous nous sommes tournés vers un paramètre très important concernant la nature du système basique et, plus particulièrement la structure de l'amino-alcoolate.

III.3.3.- Influence de la structure de l'activant

En partant des résultats précédemment obtenus au laboratoire, nous avons testé deux nouveaux systèmes basiques préparés respectivement à partir de 2-pipéridino-1-éthanol et de diéthylaminoéthanol. Ces deux amino-alcools ont été choisis car ils avaient donné de bons résultats en série pyridinique.^{9b)} Les conditions de réaction utilisées sont celles préalablement déterminés avec la base *n*-BuLi-LiDMAE. Les résultats sont regroupés sur le tableau 4.

Tableau 4 : Influence de la structure de l'activant ^(a)



(a) Les réactions sont réalisées sur 7,27 mmoles d'allylphénylsulfure **1** dans 5 ml d'hexane, avec 8 mmoles de *n*-BuLi-ROLi dans 10 ml d'hexane et 16 mmoles d'iodure de méthyle dans 20 ml de THF. (b) Les rendements sont déterminés en CPV par la méthode de l'étalon interne.

Quel que soit l'aminoalcoolate utilisé, nous n'avons pas observé de changement sensible de régiosélectivité. Notons tout de même une faible variation de réactivité avec le 2-pipéridino-1-éthanol qui conduit à une forte isomérisation du substrat.

Compte tenu des faibles variations observées, nous avons choisi de poursuivre nos travaux avec le système *n*-BuLi-LiDMAE.

^{9b)} Gros, P. ; Fort, Y. ; Caubère, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, 1997, 3071.

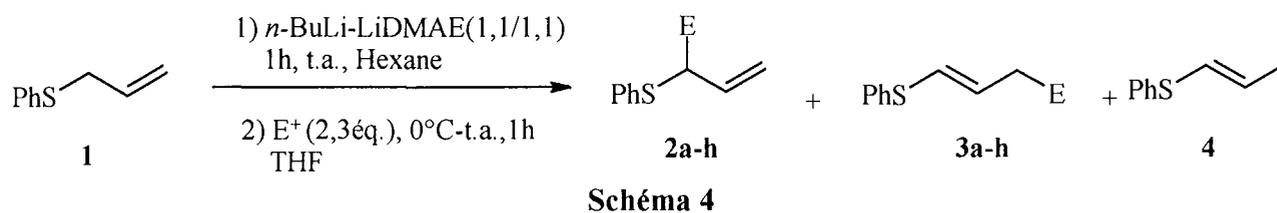


Tableau 5 : Influence de la nature de l'électrophile ^(a)

Essais	Electrophile	Conversion (%)	Produit, Rendement (%) ^(b)				4(%) ^(b)	2:3
1	MeOD ^(c)	100	2c	-	3c	-	-	54:46 ^(d)
2	DCI/D ₂ O ^(c)	100	2c	-	3c	-	-	55:45 ^(d)
3	Me ₂ SO ₄	93	2a	68	3a	15	10	82:18
4	MeSSMe	84	2d	55	3d	18	11	75:25
5	MeI	92	2a	32	3a	51	9	38:62
6	Me ₃ SiCl	94	2e	22	3e	63	9	24:76
7	HexI	94	2b	43	3b	42	9	51:49
8	<i>t</i> -BuMe ₂ SiCl	62	2f	25	3f	24	13	51:48
9	<i>t</i> -BuCHO	90	2g	25	3g	40	25	38:62
10	EtCOMe	70	2h	26	3h	36	8	42:58

(a) Les réactions sont réalisées sur 7,27 mmoles d'allylphénylsulfure **1** dans 5 ml d'hexane, avec 8 mmoles de *n*-BuLi-LiDMAE dans 10 ml d'hexane à t.a. pendant 1h puis 16,7 mmoles d'électrophile dans 20 ml de THF de 0°C à t.a. pendant 1h. (b) Les rendements sont déterminés en CPV par la méthode de l'étalon interne. (c) 10 éq. d'électrophile sont utilisés, DCI est 7,5 N dans D₂O. (d) Les rapports sont déterminés par RMN ¹H.

III.3.4.- Influence de la nature de l'électrophile

L'examen des travaux de la littérature montre que la nature de l'électrophile influe considérablement sur la régiosélectivité de la réaction.^{52,58} Nous avons poursuivi notre étude en examinant ce paramètre.

Nous avons considéré des électrophiles de réactivité différente qui, pour la plupart, sont souvent utilisés avec les dérivés lithiés. Les conditions utilisées et les résultats obtenus sont regroupés sur le schéma 4 et dans le tableau 5.

En accord avec les travaux de Biellmann,⁵² nous pouvons constater immédiatement une forte influence de la nature de l'électrophile sur la régiosélectivité de fonctionalisation de l'allylphénylsulfure. Cependant, bien qu'aucune règle générale ne puisse être tirée, nous pouvons faire quelques remarques sur la réactivité du lithien intermédiaire vis à vis de divers électrophiles. Ainsi, l'ensemble des résultats obtenus nous permet de classer les électrophiles étudiés en trois catégories :

◆ Les électrophiles conduisant majoritairement aux composés alpha substitués : Me₂SO₄ (essai 3) et MeSSMe (essai 4). Ces électrophiles peuvent être considérés comme très réactifs vis à vis des lithiens et leur condensation rapide ne conduit pas à l'équilibration α - γ .

◆ Les électrophiles conduisant à une proportion α : γ voisine de 50:50. Il s'agit de MeOD (essai 1), DCI/D₂O (essai 2), HexI (essai 7) et de *t*-BuMe₂SiCl (essai 8). La sélectivité obtenue est alors comparable à celle déterminée avec le système LiCKOR.⁵⁹

◆ Les électrophiles conduisant préférentiellement aux produits γ substitués : MeI (essai 5), Me₃SiCl (essai 6), *t*-BuCHO (essai 9) et EtCOMe (essai 10).

Contrairement aux interprétations de Pearsons⁶⁰ ou Still et Mac Donald,⁶¹ il nous est difficile d'expliquer les sélectivités obtenues par la seule théorie HSAB. Notons que les notions de dureté et de mollesse que ces auteurs font intervenir ne sont considérées que dans des solvants polarisant de type

⁵² Biellmann, J.F. ; Ducep, J.B. *Org. React.*, **1982**, 27, 1.

⁵⁸ Evans, D.A. ; Andrews, G.C. *Acc. Chem. Res.*, **1974**, 7, 147.

⁵⁹ Hartmann, J. ; Muthukrishnan, R. ; Schlosser M. *Helv. Chim. Act.* **1974**, 57(7), 2261.

⁶⁰ a) Pearson, R.G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 85, 3533. b) Pearson, R.G. ; Songstad, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89, 1827.

⁶¹ Still, W.C. ; Mac Donald, T.L. *J. Org. Chem.*, **1976**, 41, 3620.

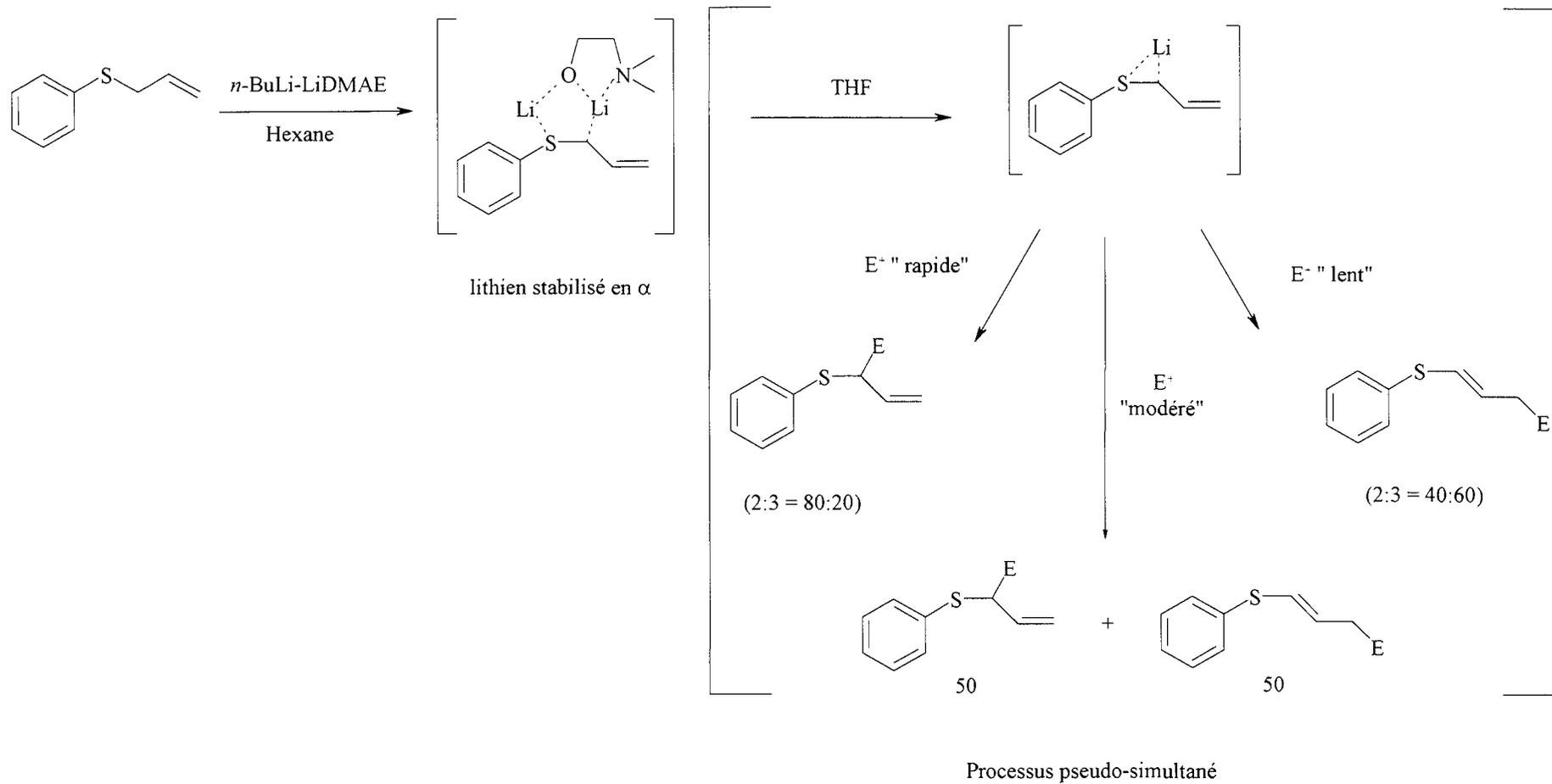


Schéma 5

THF. Rappelons que toutes nos métallations sont réalisées dans l'hexane, solvant apolaire qui par définition ne polarise pas les liaisons chimiques. La sélectivité dur-dur et mou-mou est alors à reconsidérer et est certainement beaucoup moins marquée dans ce cas.

Nous penchons plutôt pour la formation initiale d'un agrégat entre le lithien en alpha, formé de façon majoritaire comme le montrent les études théoriques de Anders,^{10a)} la base résiduelle et l'aminoalcoolate. L'évolution de cet agrégat dans le milieu réactionnel dépend alors de sa vitesse de destruction par le THF et bien sûr de la réactivité de l'électrophile mis en jeu. En effet, si la destruction de l'agrégat par le THF est rapide, le lithien libéré dans le milieu réactionnel doit être piégé de façon instantanée par l'électrophile. Si ce piégeage n'est pas instantané (électrophile "lent" ou hétérogénéité de milieu), la partie non piégée conduit de manière rapide à l'isomérisation un lithien gamma qui réagit à son tour avec la quantité résiduelle d'électrophile. Nous pouvons résumer notre hypothèse à l'aide du schéma 5.

III.4.- Conclusion

Nous avons montré dans cette étude que le système *n*-BuLi-LiDMAE dans l'hexane métallait aussi efficacement l'allylphénylsulfure que les autres systèmes basiques tels que *n*-BuLi ou LiCKOR. Cependant, il ne nous a pas permis de modifier la régiosélectivité de fonctionnalisation déjà observée. Il apparaît donc que cette sélectivité dépend plus de la nature de l'électrophile que du système basique lithié utilisé.

Pour confirmer ou infirmer cette hypothèse, nous avons poursuivi l'étude de la métallation de l'allylphénylsulfure en modifiant la nature du cation métallique associé au carbanion : nous avons remplacé le lithium par le sodium. Nous espérons ainsi obtenir une modification de régiosélectivité grâce à la différence de nature des liaisons C-Li et C-Na, la première possédant un fort caractère covalent, la seconde étant plutôt ionique.

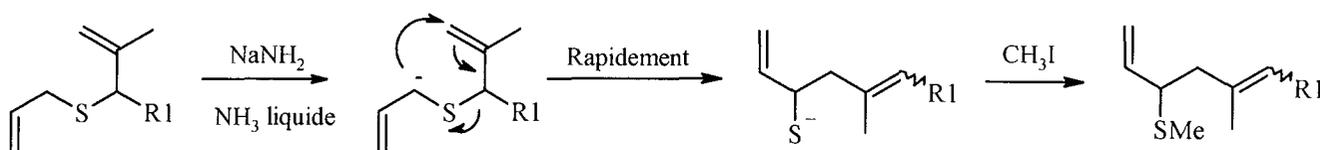
Nous nous sommes donc intéressés à la réaction de métallation et de fonctionnalisation de l'allylphénylsulfure induites par des superbases sodées NaNH₂-RONa, mises au point au laboratoire.

^{10a)} Piffi, M. ; Weston, J. ; Günther, W. ; Anders, E. *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 5942.

IV.- Métallation et fonctionnalisation de l'allylphénylsulfure par les superbases sodées contenant NaNH₂

IV.1.- Métallation et fonctionnalisation de l'allylphénylsulfure par NaNH₂

La littérature ne décrit qu'un seul exemple de métallation de dérivés soufrés allylique et vinylique à l'aide d'amidure de sodium dans l'ammoniaque, réalisé par Kreiser et Wurziger.⁸³ Cette réaction est suivie d'un réarrangement sigmatropique [2,3] rapide et spontané.



Aucun résultat de condensation entre un carbanion allylique soufré sodé et un électrophile n'a, à notre connaissance, été décrit.

Notre objectif initial a été l'étude de la possibilité de métallation d'un composé allylique soufré à l'aide d'une base sodée. Nous avons débuté cette étude en utilisant l'amidure de sodium comme agent de métallation. La réaction parasite que l'on pouvait craindre était l'attaque nucléophile de l'amidure sur le substrat conduisant à une réaction de substitution (schéma 6).

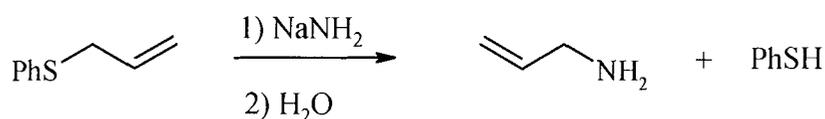


schéma 6

Ce comportement nucléophile de l'amidure de sodium avait déjà été observé avec les dithioacétals.⁸⁴ Un moyen pour limiter cette réaction parasite est de travailler à basse température, 0°C en l'occurrence.

⁸³ Kreiser, W. ; Wurziger, H. *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 18, 1669.

⁸⁴ a) Carré, M.C. ; Nbedecka, A. ; Riondel, A. ; Bourgasser, P. ; Caubère, P. *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 1551. b) Hansen, Ph. ; Gros, Ph. ; Caubère, P. *Tetrahedron*, **1996**, 52(48), 15147. c) Boni, J., DEA de l'Université de Nancy, **1998**, Nancy.

Nous avons choisi le THF comme solvant en raison de ses propriétés : il est relativement polaire, aprotique et complexant. Mais c'est principalement sa capacité à solubiliser des espèces ioniques et notamment l'amidure de sodium qui a été le facteur déterminant de notre choix.

Nous avons tout d'abord utilisé la méthode classique d'accumulation du carbanion. Cette méthode, généralement employée avec les bases lithiées,⁸⁴ consiste à préparer dans un premier temps le carbanion, puis à le faire réagir dans un second temps avec un électrophile.

Nous avons alors tenté de mettre en évidence la formation du carbanion par deutération. Nous avons pour cela effectué des prélèvements du milieu réactionnel, qui ont été traités par une solution de MeOD ou DCI/D₂O puis analysés par spectrométrie de masse (schéma 7).

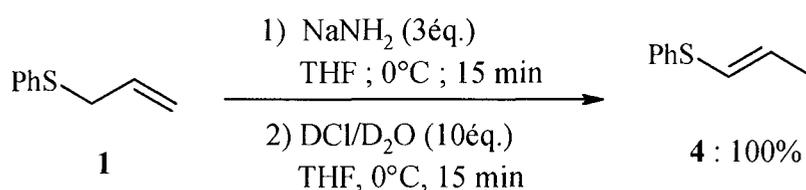


Schéma 7

L'analyse de cette expérience montre que l'isomérisation de 1 en 4 est quantitative au bout de 15 min à 0°C et qu'aucune incorporation de deutérium ne peut être mise en évidence. Il apparaît donc que, contrairement au carbanion lithié, l'anion sodé n'est pas suffisamment stable pour permettre son piégeage par un électrophile et qu'il conduit au produit d'isomérisation. Celui-ci se trouve probablement protonné au sein du milieu réactionnel par le solvant ou par l'ammoniac dissout.

Nous avons alors décidé d'utiliser une méthode de piégeage *in situ*, déjà employée avec succès lors de la métallation du 1,3-dithiane.⁸⁵ Le principe consiste à additionner simultanément le substrat et l'électrophile à la base sodée afin de piéger le carbanion dès sa formation. Pour cette réaction, nous avons choisi d'utiliser l'iodure d'hexyle en raison de sa bonne compatibilité avec le milieu basique. Il est de plus moins réactif que l'iodure de méthyle ce qui limite les réactions secondaires. Les résultats obtenus dans ces conditions sont représentés sur le schéma 8.

⁸⁴ a) Carré, M.C. ; Nbedecka, A. ; Riondel, A. ; Bourgasser, P. ; Caubère, P. *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 1551. b) Hansen, Ph. ; Gros, Ph. ; Caubère, P. *Tetrahedron*, **1996**, 52(48), 15147. c) Boni, J., DEA de l'Université de Nancy, **1998**, Nancy.

⁸⁵ Gilman, H. ; Morton, J.W. *Org. React.*, **1954**, 8, 258.

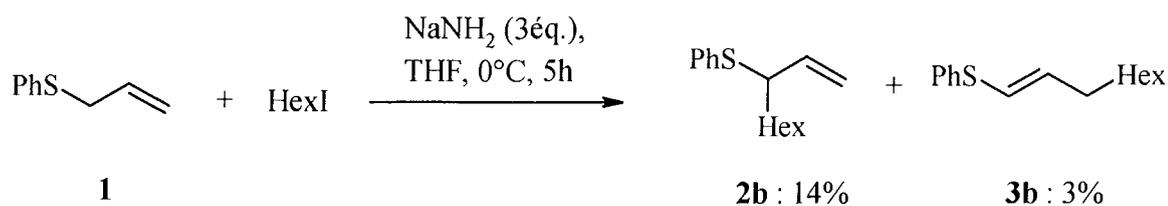


Schéma 8

On peut constater que le produit de départ n'est converti qu'à 17 %. Les produits α et γ alkylés sont formés dans un rapport 82:18 qui est plutôt comparable avec la sélectivité obtenue avec les bases lithiées *n*-BuLi ou *n*-BuLi-DABCO.

Bien que peu efficace, la métallation du substrat par NaNH₂ est donc possible. Nous avons donc poursuivi notre étude avec des systèmes superbasiqes sodés NaNH₂-RONa. Notre objectif était alors d'augmenter l'efficacité de la métallation et de modifier sa sélectivité.

IV.2.- Métallation et fonctionnalisation de l'allylphénylsulfure par une superbase de type NaNH₂-alcoolate de sodium

D'après les résultats obtenus antérieurement au laboratoire nous avons débuté notre étude à l'aide de la meilleure superbase sodée connue jusqu'alors à savoir la base NaNH₂/*t*-BuONa utilisée en proportions 2/1.²⁶

Afin de juger de l'éventuel effet stabilisant de l'alcoolate de sodium au niveau du carbanion, nous avons d'abord utilisé la méthode d'accumulation. Malheureusement, le résultat obtenu est identique à celui trouvé avec l'amidure de sodium seul, c'est à dire une isomérisation rapide et quantitative du substrat (10 min).

L'utilisation de l'alcoolate de sodium ne semble avoir aucun effet sur la stabilisation du carbanion intermédiaire. Nous nous sommes donc logiquement tournés vers la méthode de piégeage *in situ*. Les produits obtenus sont représentés sur le schéma 9 et nos résultats regroupés dans le tableau 6.

²⁶ Caubère, P. ; Coudert, G. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1971**, 6, 2234.

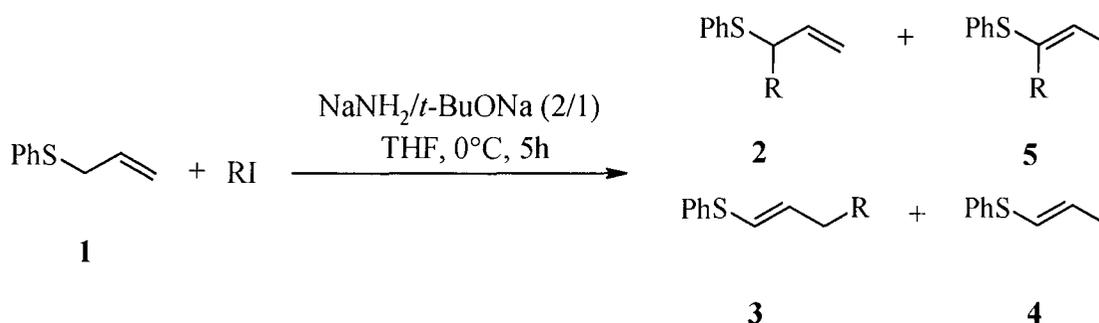


Schéma 9

Tableau 6 : Influence de l'électrophile ^(a)

Essais	RI	Conversion (%)	2a-b(%) ^(b)	3a-b(%) ^(b)	4(%) ^(b)	5(%) ^(b)	2:3
1	CH ₃ I	73	58	10	5	-	85:15
2	C ₆ H ₁₃ I	100	76	20	1	3	79:21

(a) Les réactions sont réalisées sur 10 mmoles d'allylphénylsulfure **1**, avec 10 mmoles de NaNH₂/t-BuONa (2/1) et 15 mmoles d'électrophile dans 18 ml de THF à 0°C et pendant 5h. (b) Les rendements sont déterminés en CPV par la méthode de l'étalon interne.

On peut immédiatement constater que les conversions sont considérablement améliorées par rapport aux essais réalisés avec l'amidure de sodium seul. Que ce soit avec l'iodure de méthyle ou d'hexyle, la sélectivité **2:3** reste voisine du rapport 80:20 classiquement obtenu. Le produit d'isomérisation **4** est obtenu avec un faible rendement (<5%).

De plus, par GC-MS, nous avons pu observer l'apparition d'un nouveau produit **5** résultant de l'isomérisation du composé α-alkylé **2**. Nous reviendrons plus loin sur la formation de ce composé.

Ces premiers résultats obtenus avec les systèmes basiques sodés sont encourageants. En effet, nous avons montré qu'il était possible, avec la méthode de piégeage *in situ*, de préparer un carbanion sodé et de le condenser sur un électrophile. Le comportement de ce carbanion sodé est très différent de celui de son homologue lithié, car plus réactif. S'il n'est pas en présence d'électrophile, il s'isomérisise et se protonne au sein du milieu réactionnel. Les rendements en produits alkylés obtenus sont semblables voire même supérieurs à ceux obtenus en utilisant les bases lithiées. Nous avons, de plus, obtenu une sélectivité α:γ égale à 80:20. Cette sélectivité est classiquement obtenue dans la littérature et montre qu'un changement de cation ne permet pas de modifier le rapport α:γ.

A ce stade, nous avons pensé que cette régiosélectivité devait être dépendante d'un certain nombre de paramètres connus pour influencer la réactivité des carbanions (*vide supra*). Aussi, nous avons étudié successivement l'influence sur le processus réactionnel de la dilution, de la température, de la nature de l'électrophile et de la nature et structure de l'activant.

IV.2.1.- Exploration des possibilités de modification de la réactivité

IV.2.1.1.- Influence de la dilution

Nous avons étudié en premier lieu l'influence de la dilution. En effet, on rencontre souvent des problèmes d'hétérogénéité des milieux réactionnels provenant du manque de solubilité de NaNH₂ dans le THF. Une modification du volume réactionnel devrait influencer la quantité d'amidure soluble dans le milieu réactionnel et celle des autres espèces sodées formées. Les résultats obtenus pour diverses dilutions sont regroupés dans le tableau 7.

Tableau 7 : Influence de la dilution ^(a)

Essais	THF (ml)	Conversion(%)	2b(%) ^(b)	3b(%) ^(b)	4(%) ^(b)	2:3
1	15	100	76	20	4	79:21
2	30	99	73	18	8	80:20
3	45	89	64	17	8	79:21

(a) Les réactions sont réalisées sur 10 mmoles d'allylphénylsulfure **1**, avec 10 mmoles de NaNH₂/*t*-BuONa (2/1) et 15 mmoles de HexI dans 18 ml de THF à 0°C pendant 5h. (b) Les rendements sont déterminés en CPV par la méthode de l'étalon interne.

Lorsqu'on augmente le volume de THF, on observe une légère diminution de l'efficacité ainsi que l'apparition de produits secondaires (essais 2 et 3) mais la sélectivité reste inchangée. Nous avons donc décidé de conserver le volume initial de THF (15 ml) pour la suite de notre étude.

IV.2.1.2.- Influence de la température

Ce paramètre température devait modifier de façon importante la stabilité et la réactivité des espèces intermédiaires. Il pouvait également avoir un rôle sur la solubilité de l'amidure de sodium. Les résultats d'essais réalisés à différentes températures sont regroupés dans le tableau 8.

Tableau 8 : Influence de la température ^(a)

Essais	T(°C)	t(h)	Conversion(%)	2b(%) ^(b)	3b(%) ^(b)	4(%) ^(b)	2:3
1	20	5	85	41	15	29	73:27
2	10	5	85	63	17	6	79:21
3	0	5	100	77	20	3	79:21
4	-20	5	99	77	18	4	81:19

(a) Les réactions sont réalisées sur 10 mmoles d'allylphénylsulfure 1, avec 10 mmoles de NaNH₂/*t*-BuONa (2/1) et 15 mmoles de HexI dans 18 ml de THF. (b) Les rendements sont déterminés en CPV par la méthode de l'étalon interne.

On constate qu'au-dessus de 0°C, l'abaissement de conversion observé est accompagné de la formation de produits secondaires en quantité importante (essais 1 et 2). A 0°C ou à -20°C, on obtient une conversion totale et un comportement quasiment identique du système basique (essais 3 et 4). La sélectivité n'étant pas affectée par le changement de température, nous avons décidé de maintenir la température à 0°C pour la suite de nos travaux.

IV.2.1.3.- Influence de la nature de l'électrophile

Comme nous l'avons mentionné et constaté dans la partie précédente, la nature de l'électrophile peut considérablement affecter le rendement ou la sélectivité de la réaction. Nous avons donc voulu étudier le comportement du carbanion sodé vis-à-vis de divers halogénures d'alkyles iodés, bromés et chlorés. Travaillant dans des conditions de piégeage *in situ*, les autres électrophiles tels que Me₂SO₄, DCl, RCOR1 n'ont bien entendu pas pu être étudiés en raison de leur réactivité vis à vis de la superbase. Les résultats sont regroupés dans le tableau 9.

Tableau 9 : Influence de la nature de l'électrophile ^(a)

Essais	RX	t(h)	Conversion (%)	2a-b(%) ^(b)	3a-b(%) ^(b)	4(%) ^(b)	5a-b(%) ^(b)	2:3
1	<i>n</i> -CH ₃ I	5	73	58	10	-	5	85:15
2	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ I	5	100	76	20	3	1	79:21
3	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ Br	4	100	81	8	11	-	91:9
4	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ Cl	3	100	33	6	40	21	85:15

(a) Les réactions sont réalisées sur 10 mmoles d'allylphénylsulfure **1**, avec 10 mmoles de NaNH₂/*t*-BuONa (2/1) et 15 mmoles d'électrophile dans 18 ml de THF à 0°C. (b) Les rendements sont déterminés en CPV par la méthode de l'étalon interne.

Dans les conditions définies précédemment, on peut remarquer qu'avec pratiquement tous les électrophiles, la conversion est totale. Ainsi avec l'iodure d'hexyle on retrouve la sélectivité classique de 80:20 avec peu de produits d'isomérisation (essai 2). Dans les essais 3 et 4, avec le bromure et le chlorure d'hexyle, on observe une diminution des rendements en produits monoalkylés et la formation de nombreux produits secondaires. Il est probable que les réactions secondaires notamment d'attaque nucléophile de l'amidure de sodium, joue un rôle important avec ces électrophiles peu réactifs. Notons que la sélectivité est alors légèrement modifiée en faveur de l'isomère alpha.

Enfin on notera que la grande réactivité de l'iodure de méthyle vis à vis des constituants du système basique, notamment l'alcoolate, conduit à une consommation importante de ce même système basique, ce qui se traduit par une baisse de la conversion.

En résumé, ces résultats montrent que la base NaNH₂-*t*-BuONa permet de condenser quantitativement différents dérivés halogénés sur l'allylphénylsulfure en utilisant une méthode de piégeage *in situ*. Cette condensation n'est pas envisageable avec un système lithié de type alkyl lithium tel que *n*-BuLi. En effet, celui-ci réagirait immédiatement avec l'électrophile selon une réaction d'échange halogène-métal.

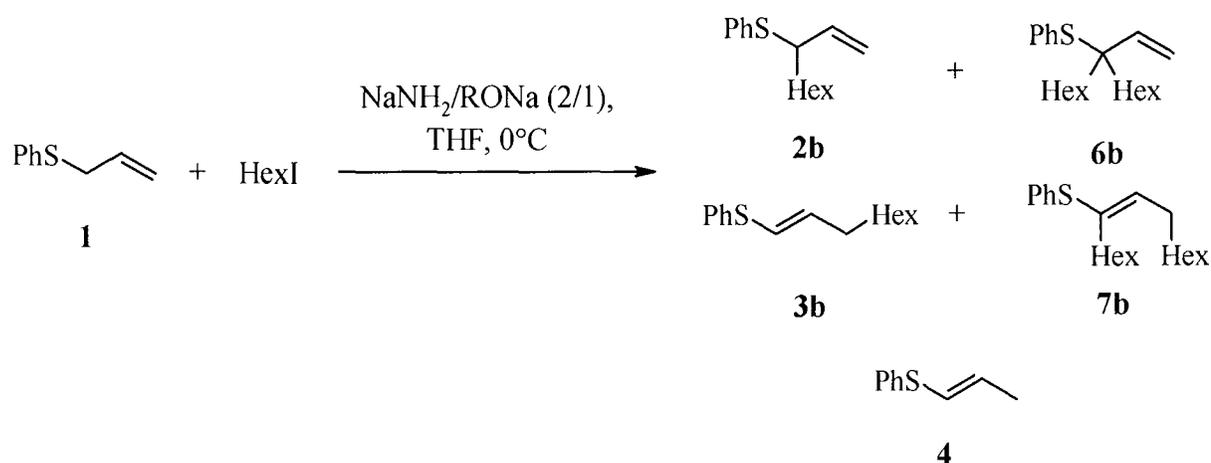


Tableau 10 : Influence de la nature et de la structure de l'activant ^(a)

Essais	Système basique (néq.)	Additif (éq.)	t(h)	Conversion (%)	2b (%) ^(b)	3b (%) ^(b)	6b (%) ^(b)	7b (%) ^(b)	4 (%) ^(b)	2:3
1	NaNH ₂ (2)	-	5h	0	-	-	-	-	-	-
2	NaNH ₂ (3)	-	5h	30	23	7	-	-	-	77:33
3	<i>t</i> -BuONa (1)	-	5h	53	-	-	-	-	53	-
4	NaNH ₂ - <i>t</i> -BuONa (2/1)	-	5h	98	76	20	-	-	4	79:21
5	NaNH ₂ - <i>t</i> -BuONa (2/1)	DABCO (1éq.)	5h	95	75	16	-	1	3	82:18
6	NaNH ₂ - <i>t</i> -BuONa (2/1)	TMEDA (1éq.)	2h	100	74	19	-	2	3	80:20
7	NaNH ₂ - <i>t</i> -AmONa (2/1)	-	5h	42	30	8	-	-	4	78:22
8	NaNH ₂ -Et[O(CH ₂) ₂] ₂ ONa (2/1)	-	5h	58	40	13	-	-	5	75:25
9	NaNH ₂ -DMAENa (2/1)	-	5h	100	55	21	10	14	-	72:28

(a) Les réactions sont réalisées sur 10 mmoles d'allylphénylsulfure **1**, avec 10n mmoles de système basique et 15n mmoles d'électrophile dans 18 ml de THF à 0°C. (b) Les rendements sont déterminés en CPV par la méthode de l'étalon interne.

A ce stade de notre étude, nous avons atteint un de nos objectifs puisque nous sommes parvenus à métalliser l'allylphénylsulfure par une base sodée en diminuant considérablement le taux d'isomérisation. Dans les conditions testées jusqu'à présent, il nous a cependant été impossible de modifier significativement la sélectivité $\alpha:\gamma$. Nous nous sommes donc tournés vers la modification de l'activant qui pouvait selon nos hypothèses avoir une incidence sur la stabilisation de l'intermédiaire carbanionique.

IV.2.1.4.- Influence de la nature et de la structure de l'activant

Nous avons considéré deux types d'activants :

- ◆ soit des activants aminés classiques, généralement utilisés avec le *n*-BuLi, tels que le DABCO et la TMEDA.^{16,82} Ils seront ajoutés au système NaNH₂-*t*-BuONa dans le THF avant addition du substrat.

- ◆ soit des activants de type anionique RONA, alcoolate ou amino-alcoolate, engendrés *in situ* et associés à l'amidure de sodium lors de la formation du système basique.

Compte tenu des résultats précédents, nous avons choisi l'iodure d'hexyle comme électrophile modèle dans cette étude.

Rappelons que notre objectif est, en faisant varier la nature du système basique, de modifier le rapport $\alpha:\gamma$. Notre hypothèse est qu'une complexation du cation sodé plus ou moins forte en fonction de la base, conduira à une interaction modulable entre le carbanion et son contre-ion et ainsi entraînera un changement de régiosélectivité. Les produits et les résultats obtenus au cours de cette étude sont rassemblés sur le schéma 10 et dans le tableau 10.

Si on ne considère que les bases préparées à partir des alcoolates simples (essais 4 à 7), on constate que c'est la base complexe NaNH₂-*t*-BuONa qui permet une alkylation quantitative avec une sélectivité classique en produits **2:3** de 79:21 (essai 4). L'ajout de DABCO ou TMEDA permet une légère modification de sélectivité (essais 5 et 6). On notera cependant une nette augmentation de réactivité en présence de TMEDA puisque le temps de réaction est considérablement diminué. Ce

¹⁶ Eberhardt, G.G. ; Butte, W.A. *J. Org. Chem.*, **1964**, 29, 2928.

⁸² Wakefield, B.J. *"The Chemistry of Organolithium Compounds"* 1974, 3., Pergamon, Oxford.

phénomène d'activation peut être comparé à celui plus classique de l'activation de *n*-BuLi par TMEDA. L'addition de DABCO conduit par contre à une légère diminution d'activité.

Si on s'intéresse maintenant aux résultats obtenus en présence d'activants bisites Et[O(CH₂)₂]ONa et Me₂NCH₂CH₂ONa, on constate un comportement très différent des comportements précédemment rencontrés avec NaNH₂-RONa ou *n*-BuLi (activé). Avec l'éther de glycolate, nous obtenons une chute considérable de réactivité puisque la conversion ne dépasse jamais 60% et ceci sans changement important de sélectivité.

Le résultat obtenu avec le diméthylaminoéthanolate de sodium est par contre beaucoup plus intéressant. En effet, l'efficacité du système est comparable à ce qui était obtenu précédemment avec le *t*-butylate de sodium, par contre la sélectivité de la réaction est profondément modifiée. Nous obtenons une sélectivité $\alpha:\gamma$ de 70:30 mais surtout nous pouvons isoler des produits **6b** et **7b** résultant d'une bisalkylation du substrat (**6:7** = 40:60).

IV.2.2.- Conclusion

L'utilisation d'aminoalcoolate permet donc de réaliser une nouvelle réaction qui est la bisalkylation directe de l'allylphénylsulfure. Cette réaction n'avait jamais été décrite précédemment. Bien que notre objectif initial était la modification du rapport $\alpha:\gamma$, nous avons décidé de poursuivre nos travaux avec un nouvel objectif à savoir le développement de cette réaction de bisalkylation inhabituelle qui pouvait, comme nous le verrons plus loin, se révéler intéressante d'un point de vue synthétique.

Nous nous sommes donc intéressés d'une part à optimiser le rendement en produits de bisalkylation et d'autre part à mieux comprendre cette nouvelle réaction.

IV.3.- Métallation et bis-fonctionnalisation de l'allylphénylsulfure par une superbase de type NaNH₂-aminoalcoolate de sodium

Dans un premier temps, nous avons logiquement pensé qu'une augmentation de la quantité de base devrait améliorer le taux de dialkylation. L'influence de l'utilisation d'un excès de système basique (1,5 éq. de superbase) peut être vu sur le schéma 11.

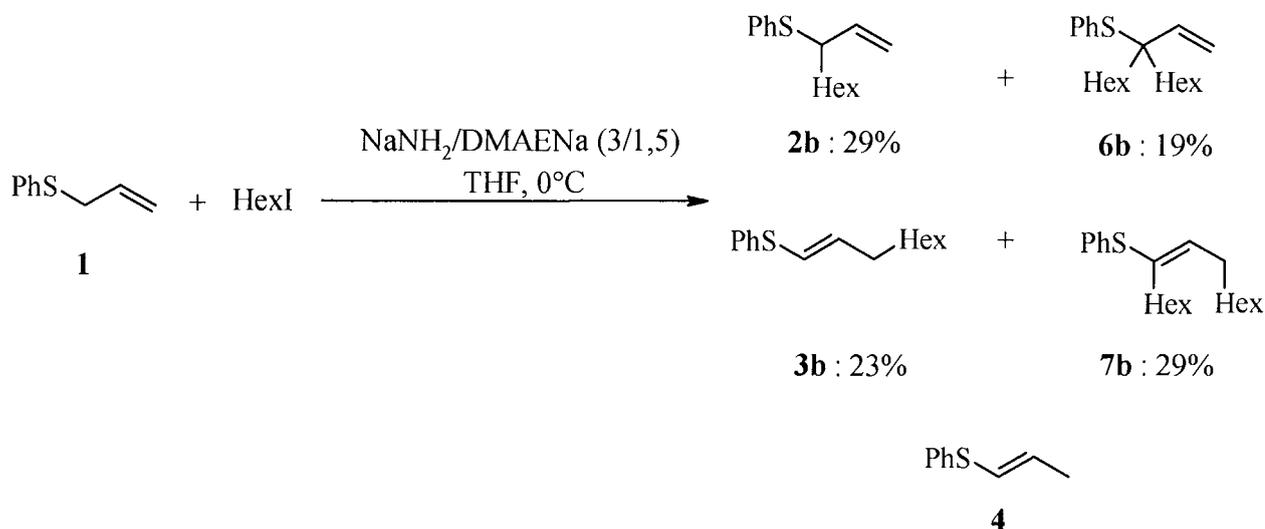
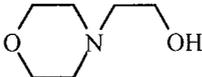
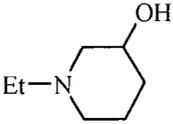
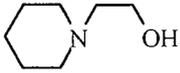
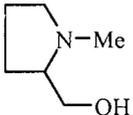


Schéma 11

Comme nous l'avons espéré, nous observons bien une augmentation importante du rendement de bisalkylation en présence de 1,5 éq. de la superbase NaNH₂-DMAENa. Cependant celui-ci reste limité à 48%. La seconde métallation impliquée dans le processus global étant *a priori* plus difficile que la première, on pouvait penser que seuls des effets de complexation pourraient modifier l'efficacité de la réaction. C'est en effet le principe de la superbase. De tels effets de complexation pouvaient être induits en modifiant la nature et la structure de l'amino-alcoolate activant. Nous avons donc préparé une série de bases contenant différents alcoolates de structures variées.

Tableau 11 : Influence de la nature et de la structure de l'activant ^(a)

Essais	Activant	t(h)	Conversion (%)	2b(%) ^(b)	3b(%) ^(b)	6b(%) ^(b)	7b(%) ^(b)	4(%) ^(b)	6+7:2+3
1	-	5h	30	23	7	-	-	-	0:100
2	<i>t</i> -BuOH	5h	100	49	21	8	22	-	30:70
3	MeO(CH ₂) ₂ OH	5h	70	53	14	1	1	1	3:97
4	Et[O(CH ₂) ₂] ₂ OH	5h	75	58	11	1	1	4	3:97
5	MeS(CH ₂) ₂ OH	5h	85	53	17	2	4	9	8:92
6	Me ₂ N(CH ₂) ₃ OH	5h	100	52	18	5	14	11	23:77
7		5h	90	42	19	10	19	-	32:68
8	Me ₂ N(CH ₂) ₂ OH	5h	100	29	23	18	30	-	48:52
9	Me ₂ NCH ₂ CH(CH ₃)OH	4h	100	-	18	33	49	-	82:18
10	<i>i</i> -Pr ₂ N(CH ₂) ₂ OH	3h	100	6	20	31	43	-	74:26
11		3h	100	2	18	35	45	-	80:20
12		2h	100	-	17	34	49	-	83:17
13		2h	100	-	18	34	48	-	82:18
14		1h	100	-	19	34	47	-	81:19

(a) Les réactions sont réalisées sur 10 mmol de d'allylphénylsulfure **1** avec 15 mmol de NaNH₂/RONa (3/1,5) et 22,5 mmol d'électrophile dans 18 ml de THF à 0°C. (b) Les rendements sont déterminés en CPV par la méthode de l'étalon interne.

IV.3.1.- Influence de la nature et de la structure de l'activant

L'étude a été menée avec divers activateurs de type, entre autre, aminoalcoolate dont la structure peut comporter différents hétéroatomes ainsi qu'un encombrement stérique et une ramification variés. Nous avons par ailleurs rapporté à des fins de comparaison les résultats obtenus avec divers alcoolates simples ou à fonction (thio)éther. Les résultats sont classés dans le tableau 11 dans l'ordre croissant de l'efficacité des activateurs.

D'une façon générale, tous les amino-alcoolates testés permettent de réaliser, plus ou moins efficacement, la réaction de bisalkylation. Ce résultat peut être interprété par une augmentation du rapport basicité/nucléophilie (B/N) du système basique comparé à celui de superbases classiques (comparer l'essai 2 aux essais 6 à 14) ou à celle des superbases à activateurs bisites dioxygénés ou soufre-oxygène (essais 3 à 5).

La seconde remarque qui peut être faite concerne la structure de l'aminoalcool. Il apparaît en effet que celle-ci joue un rôle considérable sur le processus de bisalkylation.

Les essais 6 et 8 montrent par exemple qu'un espacement de deux carbones entre l'azote et l'oxygène conduit à un meilleur résultat qu'un espacement de trois carbones. Ce résultat n'est pas sans rappeler l'activation de *n*-BuLi par les diamines^{16,82} et laisse penser que cette configuration conduit à la meilleure complexation des cations sodium. Rappelons que cette complexation est indispensable pour obtenir une dissymétrisation de l'agent basique ou de l'état de transition de métallation,⁶ dissymétrisation qui peut être rendue responsable de l'augmentation du pouvoir basique.

Les essais 9 et 11 montrent par ailleurs qu'une ramification de la chaîne alkyle à proximité de l'oxygène permet également d'accroître la réactivité de la superbase. Ce résultat est quant à lui à rapprocher de l'influence de l'encombrement stérique connu dans les superbases uni- ou bimétalliques. Rappelons par exemple qu'un alcoolate tertiaire est un meilleur activateur qu'un alcoolate secondaire ou primaire.⁸⁶

⁶ Caubère, P. *Chem. Rev.*, **1993**, 93, 2317.

¹⁶ Eberhardt, G.G. ; Butte, W.A. *J. Org. Chem.*, **1964**, 29, 2928.

⁸² Wakefield, B.J. "*The Chemistry of Organolithium Compounds*" **1974**, 3., Pergamon, Oxford.

⁸⁶ Ndebecka, G. ; Caubère, P. ; Raynal, S. ; Lecolier, S. *Polymer.*, **1981**, 22, 347.

Concernant l'influence de la substitution de l'azote, les comparaisons des résultats obtenus pour les essais 10 et 14 indiquent que celle-ci a relativement peu d'influence sauf si elle n'est pas trop importante (essai 10). Toutes les superbases étudiées conduisent en effet à la bisalkylation de façon quantitative et ceci sans modification notable du rapport 6:7 (essais 9 à 14).

Parmi les meilleurs activants mis en évidence dans cette étude, nous avons choisi pour la suite de nos travaux le 1-(2-hydroxyéthyl)pipéridine noté PIPERONa. Cet activant conduit en effet à des réactions très reproductibles. Avec nombre des autres aminoalcools étudiés, nous avons observé des prises en masse du milieu réactionnel induisant parfois une certaine irréproductibilité.

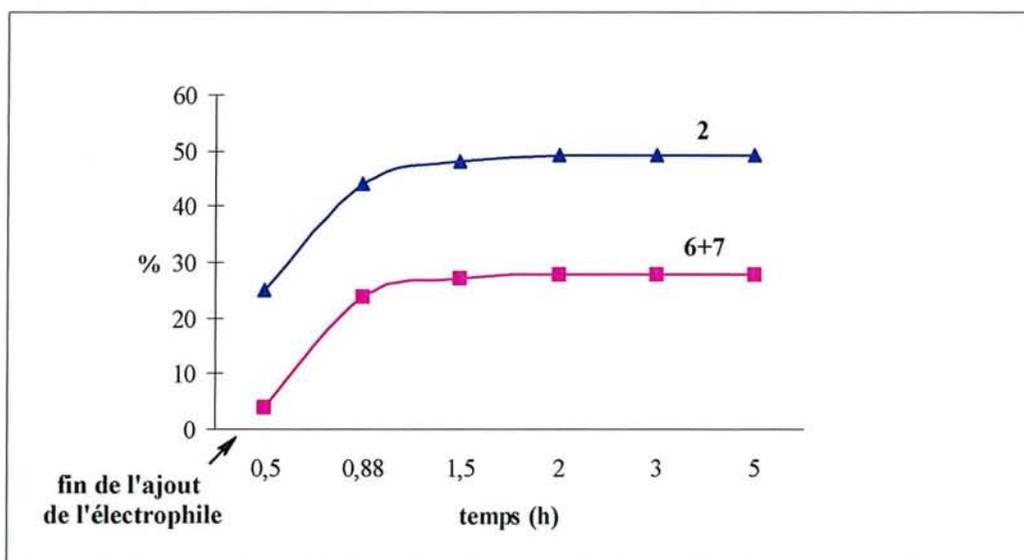
En résumé, les résultats précédemment obtenus montrent que le rendement maximum de bisalkylation (environ 80%) correspond au taux d'isomère α initialement formé dans la première étape de la réaction. Le taux de dérivé γ reste quant à lui constant (18-20%) tout au long de la réaction. En partant de cette observation nous pouvons proposer le mécanisme suivant pour rendre compte des produits formés lors de la réaction de l'allylphénylsulfure **1** avec les superbases contenant un activant de type aminoalcoolate (schéma 12).

La réaction de **1** avec NaNH₂-RONa forme un premier carbanion sodé ambident. La condensation avec l'électrophile conduit aux deux produits de mono-alkylation : alpha et gamma (produits **2** et **3** dans les proportions classiques).

Le produit alpha alkylé est à son tour déprotonné pour former un nouveau carbanion ambident, qui par réaction avec l'électrophile conduit aux produits de bis-alkylation : en α,α' et en α,γ du soufre (produits **6** et **7**).

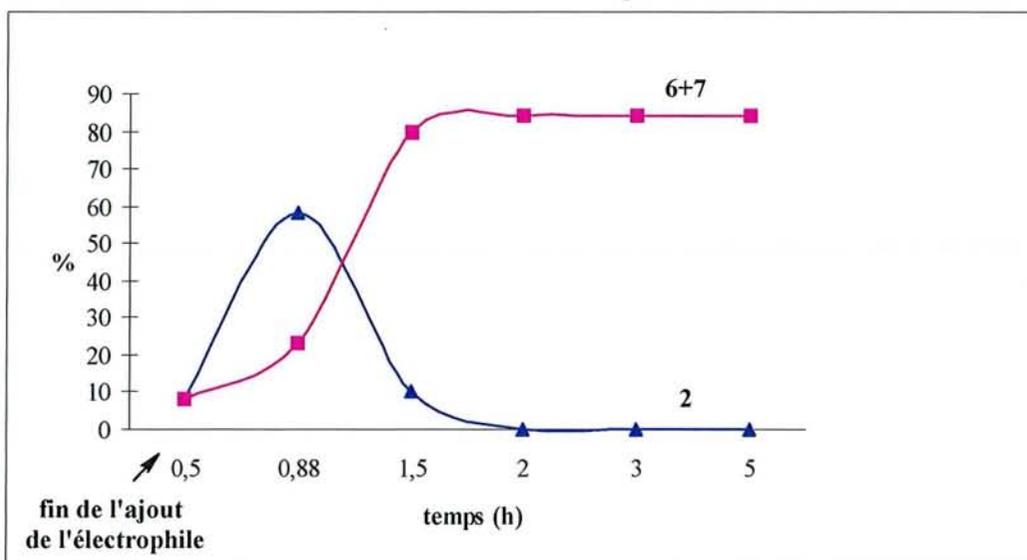
La forte différence de réactivité entre le NaNH₂-PIPERONa et le système classique NaNH₂-*t*-BuONa est clairement mise en évidence par la comparaison des deux courbes suivantes qui montrent l'évolution des différents produits formés au cours des réactions.

Evolution de la quantité en produits mono-alkylé (2) et bis-alkylés (6+7) au cours du temps avec la base NaNH_2 -*t*-BuONa (essai 2)



Courbe 1

Evolution de la quantité en produits mono-alkylé (2) et bis-alkylés (6+7) au cours du temps avec la base NaNH_2 -PIPERONa (essai 12)



Courbe 2

Quelques remarques peuvent être faites concernant ces suivis réactionnels. On observe tout d'abord que les produits de bisalkylation sont présents dès la fin de l'ajout de l'électrophile. La courbe confirme également que les produits 6 et 7 de bisalkylation proviennent bien de la disparition du produit 2 de monoalkylation.

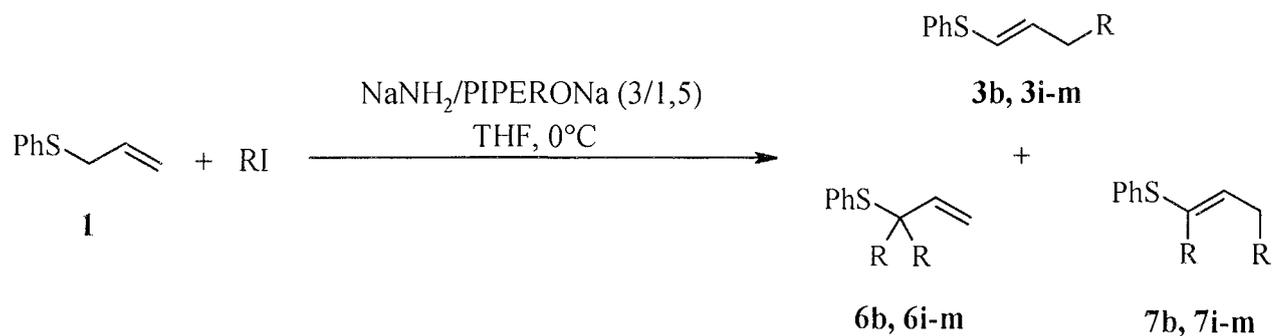


Schéma 13

Tableau 12 : Influence de la longueur de la chaîne carbonée de l'iodure d'alkyle ^(a)

Essais	RI	t(h)	Conversion (%)	Produits, Rendements (%) ^(b)					6:7	(6+7):3
				3i	6i	7i	6b	7b		
1	C ₂ H ₅ I	2h	100	15	53	32	62:38	85:15		
2	C ₃ H ₇ I	2h	100	19	39	42	48:52	81:19		
3	C ₄ H ₉ I	2h	100	18	36	46	44:56	82:18		
4	C ₅ H ₁₁ I	2h	100	21	31	48	39:61	79:21		
5	C ₆ H ₁₃ I	2h	100	17	34	49	40:60	83:17		
6	C ₈ H ₁₇ I	3h	100	15	28	57	33:67	85:15		

(a) Les réactions sont réalisées sur 10 mmoles d'allylphénylsulfure **1**, avec 15 mmoles de NaNH₂/PIPERONa (3/1,5) et 22,5 mmoles d'électrophile dans 18 ml de THF à 0°C. (b) Les rendements sont déterminés en CPV par la méthode de l'étalon interne.

Après avoir mis en évidence la bisalkylation en terme de réactivité et de sélectivité. Il devenait important d'étudier la régiosélectivité de cette réaction puisque le rapport $\alpha,\alpha' : \alpha, \gamma$ obtenu avec l'iodure d'hexyle est de 40:60.

La formation majoritaire de l'isomère α,γ peut *a priori* être interprétée par l'encombrement stérique sur le site alpha et/ou une baisse de nucléophilie du carbanion correspondant par effet de substitution.

De plus, en raison d'effet inductif donneur, le carbanion $2_{\gamma}^{-} \text{Na}^{+}$ devrait être plus stable que le carbanion $2_{\alpha}^{-} \text{Na}^{+}$.

Afin d'obtenir une idée du poids relatif de ces différents facteurs stéréoélectroniques, nous avons étudié la réaction de dialkylation avec des iodures d'alkyles de longueur de chaîne variable de 2 à 8 carbones.

IV.3.2.- Condensations de divers électrophiles

IV.3.2.1.- Influence de la longueur de la chaîne carbonée de l'iodure d'alkyle

Si l'encombrement stérique est le facteur prépondérant, on peut s'attendre, d'après les hypothèses émises précédemment, à ce que les dérivés halogénés à chaîne courte conduisent majoritairement au dérivé α,α' et ceux à chaîne longue au dérivé α,γ majoritaire. Les produits obtenus sont représentés sur le schéma 13 et les résultats regroupés dans le tableau 12.

Ces résultats montrent, comme nous l'avons envisagé, que le rapport 6:7 varie en fonction de la longueur de chaîne. En effet, on obtient un rapport $\alpha,\alpha' : \alpha,\gamma$ de 62:38 si l'iodure d'éthyle est utilisé comme électrophile alors que l'iodure d'octyle conduit à un rapport inversé de 33:67 (essais 1 et 6 respectivement). Cependant, et de façon attendue, aucune modification du rapport bis:mono n'est observée.

Notons au passage que, probablement en raison de sa trop forte réactivité vis à vis du système basique, nous ne sommes pas parvenus à isoler de produit d'alkylation avec l'iodure de méthyle.

Nous venons de mettre en évidence les effets de la substitution du carbone α sur la régiosélectivité de la dialkylation. Un autre paramètre pouvait également avoir une influence sur le cours de la réaction à savoir la nature de l'halogène porté par l'électrophile.

Tableau 13 : Influence de la nature de l'halogène de l'halogénure d'alkyle ^(a)

Essais	X	t(h), T(°C)	Conversion (%)	2b% ^(b)	3b% ^(b)	4% ^(b)	6b% ^(b)	7b% ^(b)	6:7	6+7:2+3
1	I	2h, 0°C	100	-	17	-	34	49	41:59	83:17
2	Br	5h, 0°C	100	5	15	4	29	47	38:62	80:20
"	"	8h, 0°C	100	2	16	3	31	48	39:61	82:18
3	Cl	5h, 0°C	58	51	4	3	-	-	-	0:100
"	"	5h, 0°C +14h, 20°C	100	32	7	11	24	26	48:52	56:44

(a) Les réactions sont réalisées sur 10 mmoles d'allylphénylsulfure **1**, avec 15 mmoles de NaNH₂/PIPERONa (3/1,5) et 22,5 mmoles d'électrophile dans 18 ml de THF. (b) Les rendements sont déterminés en CPV par la méthode de l'étalon interne.

IV.3.2.2.- Influence de la nature de l'halogène de l'halogénure d'alkyle

Compte tenu de la forte tendance du carbanion α à subir l'isomérisation en carbanion γ lorsqu'il n'est pas piégé suffisamment rapidement par l'électrophile (cf paragraphe IV.1. et IV.2.), la nature de l'halogène porté par cet électrophile pouvait également être un facteur déterminant de la régiosélectivité de la dialkylation. La réaction a été réalisée en utilisant l'iodure, le bromure et le chlorure d'hexyle. Les résultats sont regroupés dans le tableau 13.

L'ordre de réactivité préalablement obtenu pour l'iodure, le bromure et le chlorure d'hexyle dans des réactions induites par la superbase NaNH_2 -*t*-BuONa est retrouvé pour la bisalkylation. L'iodure est plus réactif que le bromure lui-même plus réactif que le chlorure d'hexyle.

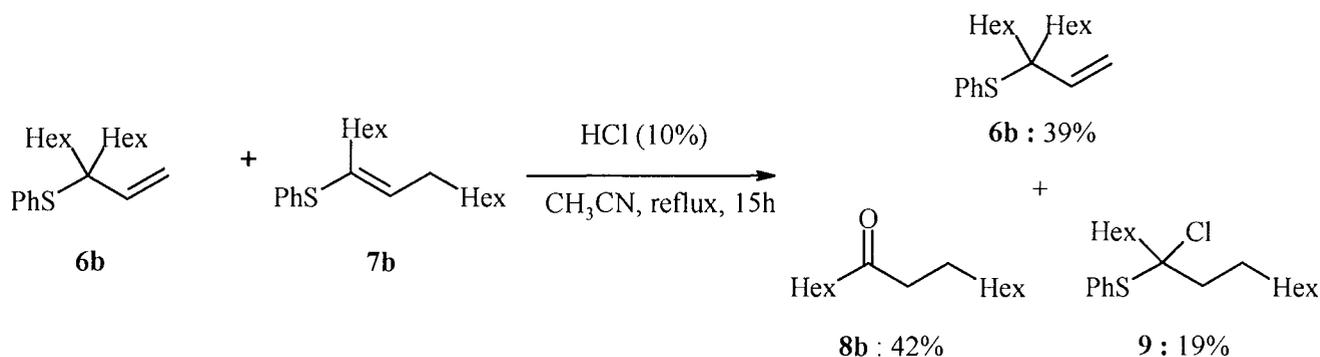
Ainsi, le dérivé iodé conduit à une réaction complète et on retrouve un rapport **6:7** de 40:60 (essai 1). On observe qu'avec le dérivé bromé la réaction de bisalkylation n'est pas quantitative mais on obtient toujours un rapport **6:7** identique à celui observé dans le cas du dérivé iodé (essai 2).

Enfin, pour permettre la réaction de bisalkylation avec le composé chloré, le milieu doit être placé à température ambiante. De plus, on observe une légère variation du rapport **6:7** (essai 3).

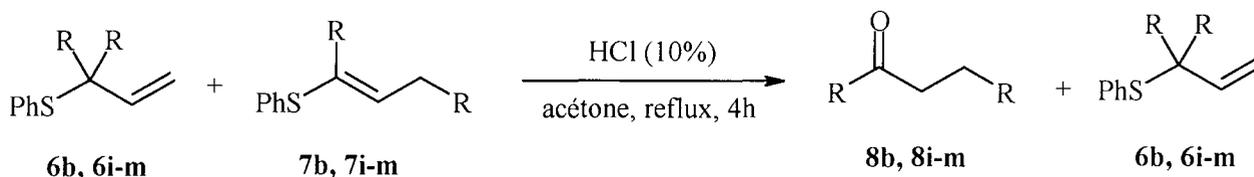
IV.3.3.- Application de la réaction de bis-fonctionnalisation à la préparation de cétones dissymétriques

Du point de vue pratique et ce malgré nos efforts les produits **6** et **7** s'avèrent inséparables. Ils sont obtenus systématiquement sous forme de mélanges et les proportions 6:7 ont été systématiquement obtenues par analyse GC-MS. Or, les dérivés α,γ -dialkylés sont des précurseurs de choix pour la préparation de cétones dissymétriques. La littérature propose de nombreuses méthodes de préparation de cétones à partir de composés benzyliques et vinyliques soufrés (cf. paragraphe II.2.2.). Cette transformation pouvait donc offrir d'une part une méthode de séparation de nos produits par dérivation chimique et d'autre part nous permettre d'accéder à de nouvelles cétones dissymétriques.

Nous avons tout d'abord décidé de traiter le mélange de dérivés α,α' et α,γ (produits **6** et **7**) par une solution de HCl (10%) au reflux d'un mélange CH₃CN/H₂O (3/1) (schéma 14).⁸⁷ Il s'agit d'une méthode relativement douce et utilisant des réactifs beaucoup moins toxiques que HgCl₂ par exemple .



Malheureusement cette méthode conduit à côté de la cétone attendue **8** au dérivé chloré **9** avec un rendement de 19%. Ce composé **9** résulte formellement de l'addition d'acide chlorhydrique sur l'éthylénique **7**. Nous avons alors pensé qu'un abaissement de la température de réaction (reflux de l'acétone) devrait permettre d'éviter la formation de ce produit secondaire (schéma 15).



Dans ces conditions, la cétone **8** est obtenue avec un bon rendement et peut être séparée aisément du dérivé α,α' **6** par chromatographie-éclair.

La méthode a ensuite été appliquée aux autres mélanges de dérivés dialkylés (produits **6** et **7**) préparés précédemment (tableau 14).

⁸⁷ Imanishi, T. ; Ohra, T. ; Sugiyama, K. ; Ueda, Y. ; Takemoto, Y. ; Iwata, C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1992**, 269.

Tableau 14 : Synthèse de cétones dissymétriques ^(a)

Essais	R	Conversion (%)	8b, 8i-m(%) ^(b)
1	C ₂ H ₅	100	85
2	C ₃ H ₇	100	87
3	C ₄ H ₉	100	88
4	C ₅ H ₁₁	97	76
5	C ₆ H ₁₃	98	77
6	C ₈ H ₁₇	99	80

(a) Les réactions sont réalisées sur un mélange de 15 mmoles dans 50 ml d'acétone au reflux. (b) Les rendements sont isolés après purification par chromatographie éclair.

Les rendements sont très satisfaisants et souvent supérieurs à ceux décrits dans la littérature par d'autres protocoles tels que la rupture en milieu acide d'une liaison carbone-azote d'un substituant benzotriazole (schéma a),⁸⁸ l'hydrolyse acide de dérivés soufrés alpha silylés auparavant oxydé en sulfoxyde (schéma b)⁸⁹ ou par réduction à l'aide de borohydrure de sodium puis oxydation par de l'eau oxygénée de nitroalcènes (schéma c).⁹⁰

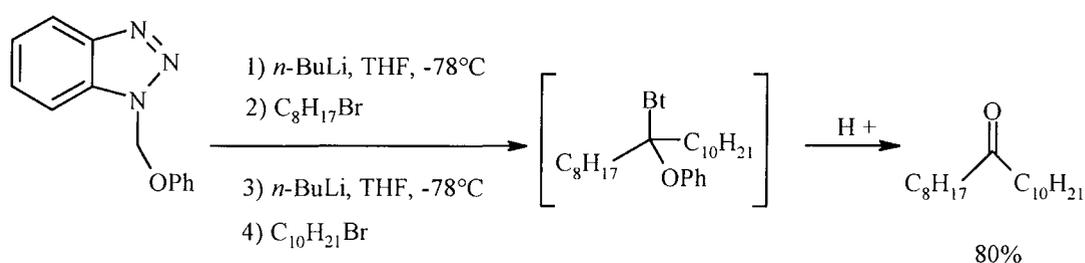


Schéma a

⁸⁸ Katritzky, A. ; Lang, H. ; Wang, Z. ; Lie, Z. *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 7551.

⁸⁹ Ager, D.J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, **1986**, 195.

⁹⁰ Ballini, R. ; Bosica, G. *Synthesis*, **1994**, 723.

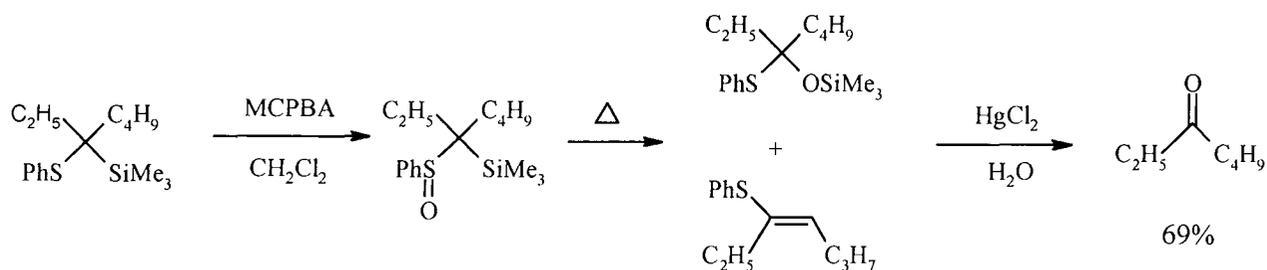


Schéma b

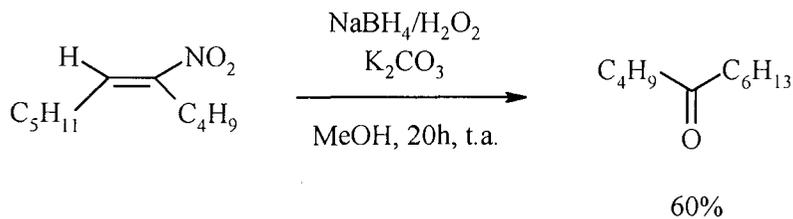


Schéma c

IV.3.4.- Conclusion

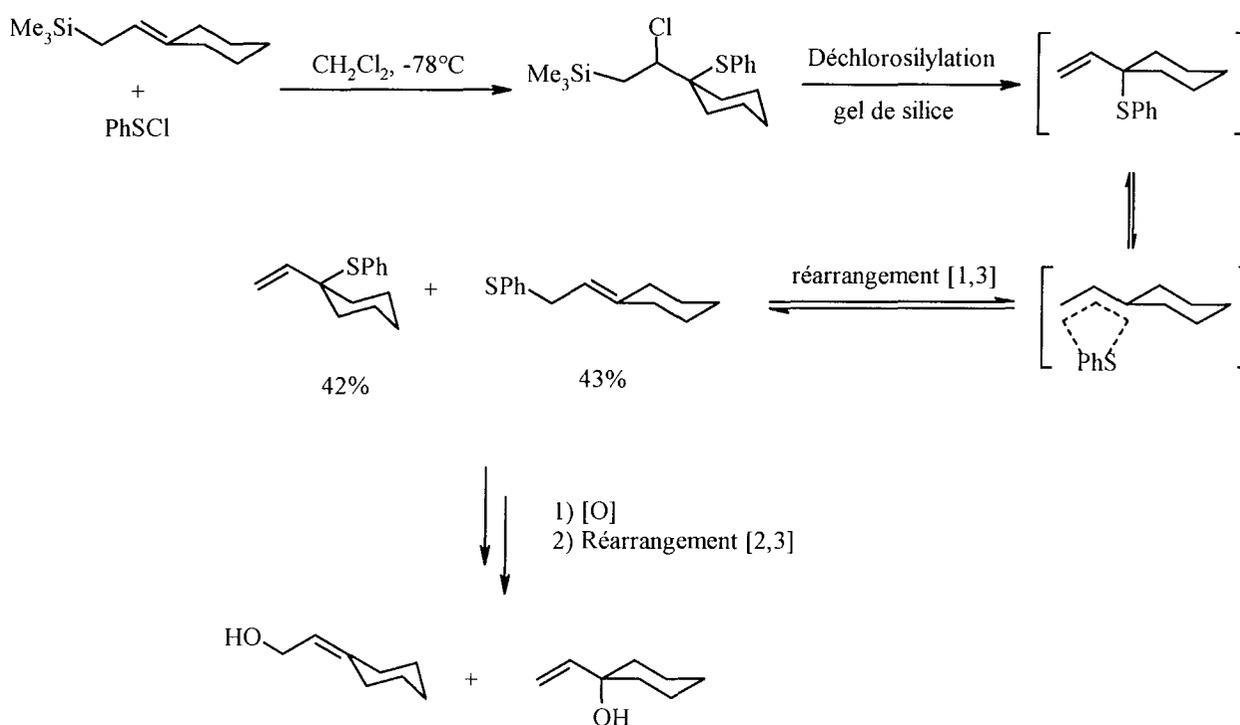
Nous venons de voir que les superbases NaNH_2 -aminoalcoolate de sodium permettent la bisalkylation de l'allylphénylsulfure à partir de dérivés monohalogénés. Compte tenu du gain d'entropie entre une réaction inter- et une réaction intramoléculaire, il était tentant d'envisager la possibilité d'une bisalkylation intramoléculaire à partir de dihalogénure d'alkyle. Une telle réaction présentait un intérêt synthétique évident puisqu'elle conduit aux vinylcycloalkylphénylsulfures, intermédiaires privilégiés dans la préparation d'alcools allyliques par réarrangement d'Evans.

IV.4.- Métallation et fonctionnalisation de l'allylphénylsulfure par NaNH₂ activé par une espèce anionique

IV.4.1.- Rappels bibliographiques

On trouve dans la littérature différentes méthodes de synthèse de composés de type cycloalcanes allyliques soufrés, essentiellement de type cyclohexane.

Ainsi, en 1981, Itoh et coll.⁹¹ ont synthétisé des composés cycliques soufrés à partir de composés allyliques silylés. Le composé soufré obtenu peut être oxydé et après un réarrangement sigmatropique de type [2,3] conduit aux alcools correspondants.

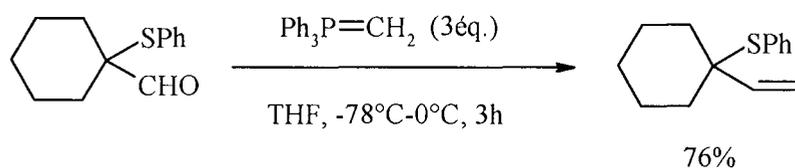


Notons que pour préparer ces alcools allyliques Itoh et coll. ont préféré utiliser des composés séléniés. En effet, cet atome forme avec le carbone une liaison plus fragile que la liaison C-S et peut également s'oxyder plus facilement que le soufre.

⁹¹ Nishiyama, H. ; Itagaki, K. ; Sakuta, K. ; Itoh, K. *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 22(52), 5285.

Cependant, un des inconvénients de cette méthode est qu'elle n'est chimiosélective ni avec le soufre, ni avec le sélénium. En effet, on obtient un mélange inséparable de produits. De plus, les dérivés silylés de départ ne sont généralement pas d'accès aisé.

Otera et coll.⁹² ont également décrit une méthode de préparation de produits vinylocyclohexylphénylsulfure. Ils partent d'un aldéhyde substitué par un groupement cyclohexane avec un groupement phénylthio gem qui, par réaction de Wittig ou de Wittig-Horner, conduit au dérivé vinylique soufré attendu. Encore une fois, ces composés peuvent être dérivés en alcool allylique.



Cependant, un des inconvénients de cette méthode réside dans la synthèse et la stabilité des aldéhydes de départ.

Seuls des composés à six chaînons ont pu être préparés et les différentes méthodes de préparation des dérivés cycliques présentées sont multi-étapes, parfois difficiles à contrôler et avec des produits de départ parfois difficile d'accès. La réaction de bisalkylation one-pot pourrait alors être la solution pour synthétiser en une étape ces dérivés cycliques.

IV.4.2.- Essais de cyclisation avec le système NaNH_2 -PIPERONa

Nous avons tout d'abord réalisé des essais avec le système basique NaNH_2 -PIPERONa en utilisant des dihalogénures d'alkyles (iodé ou bromé). Les produits et les résultats obtenus sont respectivement représentés et rapportés sur le schéma 16 et dans le tableau 15.

⁹² Sato, T. ; Hiramura, Y. ; Otera, J. ; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30(21) 2821.

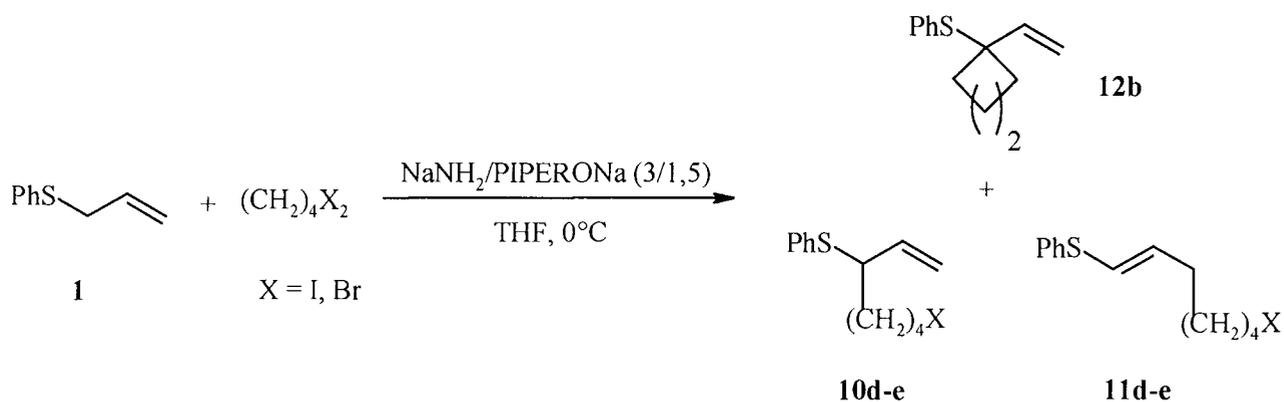


Schéma 16

**Tableau 15 : Préparation de composés vinylocycloalkylphénylsulfures
à partir de NaNH₂-PIPERONa (3/1,5) ^(a)**

Essais	Equivalent de base	RX ₂	Conversion (%)	Produit, Rdt(%) ^(b)	Produit, Rdt(%) ^(b)	Produit, Rdt(%) ^(b)	12b (%) ^(b)	10:11
1	(3/1,5)	C ₄ H ₈ I ₂	65	10d 12	11d 13		40	46:54
2	(4/2)	C ₄ H ₈ I ₂	46	10d 8	11d 8		30	50:50
3	(3/1,5)	C ₄ H ₈ Br ₂	50	10e 34	11e 5		11	87:13

(a) Les réactions sont réalisées avec 10 mmoles d'allylphénylsulfure **1**, avec 15 mmoles de NaNH₂/PIPERONa (3/1,5) et 11,25 mmoles d'électrophile dans 18 ml de THF à 0°C pendant 5h. (b) Les rendements sont déterminés en CPV par la méthode de l'étalon interne.

On observe que le produit cyclique α,α' **12** s'est formé ce qui laisse penser que la réaction intramoléculaire a bien lieu. Cependant on trouve également les composés monohalogénés **10** et **11** en quantité importante ce qui traduit que la réaction est incomplète (essais 1, 2 et 3).

Une raison peut en être la consommation du système basique. En effet, on trouve dans le milieu des produits de β-élimination de l'halogène sur les produits **10** et **11**, caractérisé par GC/MS avec un pic moléculaire de 204 g/mol. A cela, s'ajoute le fait que l'amino-alcoolate doit réagir de façon importante avec les dihalogénures d'alkyles pour former des produits O-alkylés. Là encore par GC-MS, nous avons pu caractériser leur pic moléculaire et leur formation. Notons que l'aminoalcoolate devait également réagir avec les dérivés monohalogénés sans toutefois bloquer la réaction. Dans ce cas, aucune trace de produit O-alkylé n'avait été détectée par GC-MS.

Tableau 16 : Activation de l'amidure de sodium par des activateurs de type non anionique ^(a)

Essais	NaNH ₂ (néq.)- Activant (n'ég.)	Solvant; t(h)	Conversion (%)	2b (%) ^(b)	3b (%) ^(b)	6b (%) ^(b)	7b (%) ^(b)	6+7:2+3	4 (%) ^(b)
1	(3/0)	THF; 5h	30	23	7	-	-	0:100	-
2	(4,5/0)	THF; 5h	40	32	8	-	-	0:100	-
3	PIPERONa (3/1,5)	THF; 2h	100	-	17	34	49	83:17	-
4	PIPEROMe(3/1,5)	THF; 8h	100	73	22	2	3	5:95	-
5	PIPEROMe (3/4)	THF; 10h	100	62	23	4	11	15:85	-
6	TMEDA (3/1,5)	THF; 5h	10	8	2	-	-	0:100	-
7	TMEDA (3/2)	THF; 10h	10	50	21	7	22	29:71	-
8	TMEDA (3/3)	THF; 5h	100	52	19	12	17	29:71	-
9	TMEDA (3/4)	THF; 5h	100	-	20	27	53	80:20	-
10	TMEDA (3/6)	THF; 5h	100	-	18	34	48	82:18	-
11	DABCO (3/6)	THF; 5h	100	25	17	-	-	0:100	58
12	DME (3/1,5)	THF; 5h	95	72	20	1	2	3:97	-
13	DME (3/6)	THF; 5h	100	50	20	13	17	30:70	-
14	DME (3/15)	THF; 2h	100	-	18	15	67	82:18	-
15	DME (3/20)	THF; 4h	100	-	22	24	54	78:22	-
16	(3/0)	DME; 5h	100	-	20	30	50	80:20	-
17	(4/0)	DME; 2h	100	-	20	31	49	80:20	-

(a) Les réactions sont réalisées sur 10 mmoles d'allylphénylsulfure **1**, avec 10n mmoles de NaNH₂/Activant et 10(n+1) mmoles d'électrophile dans 18 ml de solvant à 0°C. (b) Les rendements sont déterminés par CPV par la méthode de l'étalon interne.

Le système NaNH₂-PIPERONa permet donc de réaliser la synthèse de vinylocycloalkylphénylsulfures mais la consommation des dérivés dihalogénés par réaction avec l'aminoalcoolate limite considérablement la réaction. Suite à ce demi-succès, nous nous sommes tournés vers des activateurs non réactifs vis à vis des (di)halogénures d'alkyles et qui devaient donc être des activateurs de type non ionique.

IV.4.3.- Essais d'activation de NaNH₂ par un activateur non anionique

Parmi les activateurs non ioniques que nous avons envisagé figurent tout d'abord les activateurs diaminés classiques dans la chimie des bases lithiées tels que la TMEDA et le DABCO.^{16,82} Nous avons également envisagé un activateur dioxygéné, le DME et un activateur de type aminoéther, le PIPEROME (équivalent non ionique de PIPERONa). Il nous fallait tout d'abord déterminer l'efficacité des nouvelles bases NaNH₂-activateur non ionique. Les tests de réactivité ont été effectués en utilisant l'iodure d'hexyle comme électrophile modèle et nous avons conservé les conditions opératoires déterminées précédemment (schéma 17). Les résultats sont regroupés dans le tableau 16.

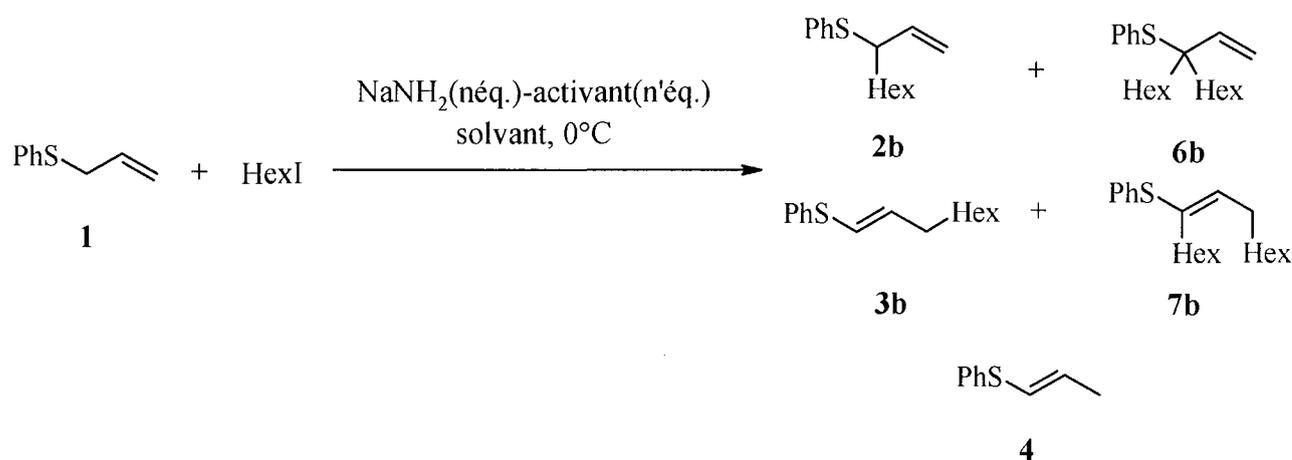


Schéma 17

Ces résultats montrent tout d'abord qu'en dehors du DABCO, tous les activateurs testés permettent d'aboutir à la bisalkylation.

Avec le DABCO, nous observons majoritairement l'isomérisation du substrat. Il est probable que la structure du DABCO, ne permettant pas une activation bi-site unimoléculaire, soit à l'origine de

¹⁶ Eberhardt, G.G. ; Butte, W.A. *J. Org. Chem.*, **1964**, *29*, 2928.

⁸² Wakefield, B.J. *"The Chemistry of Organolithium Compounds"* **1974**, *3.*, Pergamon, Oxford.

cette réactivité particulière. L'encombrement stérique important à l'arrière du doublet chélatant de l'azote pourrait également être responsable du manque de réactivité observé.

Si les trois autres activants non ioniques testés permettent d'observer la réaction de bisalkylation, on peut constater à la vue du tableau 16, que l'efficacité de cette réaction est fortement dépendante de la structure de l'activant d'une part, et de la quantité utilisé d'autre part.

L'équivalent méthylé de PIPERONa (essais 4 et 5) conduit à la bisalkylation avec un rendement modeste de 15%. Par contre, la TMEDA ou le DME permettent d'atteindre des rendements quantitatifs en bis-alkylation. (Rappelons que le rendement maximum est de 80% car l'isomère γ formé dans la première étape ne peut être réalkylé). Une conversion totale en produit bisalkylé est obtenue avec 6 équivalents de TMEDA ou 15 équivalents de DME. Notons par ailleurs que le DME utilisé comme solvant (essais 16 et 17) conduit au même résultat. D'un point de vue sélectivité, on retrouve globalement ce qui était obtenu avec la base NaNH₂-PIPERONa.

Cette étude préliminaire nous permet de conclure que des activants non ioniques permettent bien d'activer NaNH₂. Les systèmes basiques qui permettent d'obtenir efficacement la bisalkylation sont les suivants :

- ◆ NaNH₂-TMEDA (3/6) dans le THF
- ◆ NaNH₂-DME (3/20) dans le THF
- ◆ NaNH₂ (4éq.) dans le DME comme solvant-activant.

Notons au passage que ces trois systèmes ne peuvent être considérés comme des superbases au sens strict du terme puisqu'ils n'associent pas deux systèmes basiques. Il s'agit donc plutôt de bases activées. Remarquons de plus que les travaux antérieurs menés au laboratoire n'avaient jamais permis de montrer que l'amidure de sodium pouvait être efficacement activé par un activant bi-site non ionique et que l'activation mise en évidence ici constitue donc un fait nouveau dans la chimie de l'amidure de sodium.

Le dernier système utilisant le DME comme solvant-activant est bien sûr le plus intéressant puisqu'aucune préparation préalable de la base n'est nécessaire. C'est pourquoi nous avons privilégié ce système pour la suite de nos travaux.

Tableau 17 : Préparation de composés vinylcycloalkylphénylsulfures ^(a)

Essais	RX ₂	Conversion (%)	t(h)	Produit	R ^{dt} CPV (%) ^(b)	Produit	R ^{dt} CPV (%), ^(b) R ^{dt} isolé (%) ^(c)	Autres ^(d)
1	C ₅ H ₁₀ I ₂	100	2h	11a	9	12a	91, 75	-
2	C ₅ H ₁₀ Br ₂	100	6h	11b	8	12a	92, 70	-
3	C ₅ H ₁₀ Cl ₂	100	6h	11c	6	12a	89, 72	5
4	C ₅ H ₁₀ BrCl	100	8h	11c	11	12a	89, 60	-
5	C ₄ H ₈ I ₂	100	2h	11d	10	12b	90, 80	-
6	C ₄ H ₈ Br ₂	100	6h	11e	9	12b	91, 75	-
7	C ₄ H ₈ Cl ₂	100	6h	11f	8	12b	90, 72	2
8	C ₄ H ₈ BrCl	100	8h	11f	12	12b	88, 65	-
9	C ₃ H ₆ I ₂	100	2h	11g	3	12c	27, 15	70
10	C ₃ H ₆ Br ₂	100	5h	11h	4	12c	60, 40	36
11	C ₃ H ₆ Cl ₂	90	5h	11i	3	12c	41, 30	46
12	C ₃ H ₆ BrCl	100	7h	11i	5	12c	65, 55	30

(a) Les réactions sont réalisées sur 10 mmoles d'allylphénylsulfure **1**, avec 40 mmoles de NaNH₂ et 11,25 mmoles d'électrophile dans 18 ml de DME à 0°C. (b) Rendements déterminés en CPV par la méthode de l'étalon interne. (c) Rendements isolés après purification par chromatographie flash. (d) Produits de dégradation formés, identifiés en GC/MS mais non caractérisés.

IV.4.4.- Préparation de composés vinylcycloalkylphénylsulfures

Lors de cette étude, nous nous sommes essentiellement intéressés à la formation de cycles à 4, 5 et 6 chaînons. Nous avons également voulu observer l'influence de la nature de l'halogène sur la réaction. Nos essais ont donc été réalisés à partir de divers dihalogénures d'alkyles symétriques ou mixtes. Les différents produits attendus pour ces réactions sont représentés sur le schéma 18 et les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau 17.

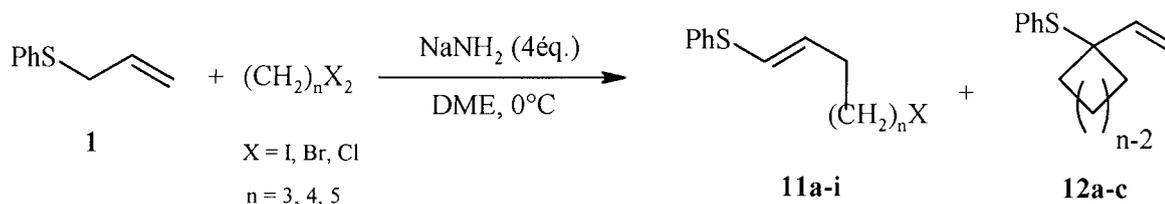


Schéma 18

Comme il était attendu le réactif NaNH₂-DME se montre particulièrement efficace. En effet les dérivés cycliques à 4,5 ou 6 chaînons sont obtenus avec d'excellents rendements. La réaction du carbanion sodé vis à vis de l'électrophile est particulièrement efficace quelle que soit la nature du dihalogénure utilisé.

L'utilisation de dihalogénures d'alkyles mixtes permet d'améliorer significativement les rendements en dérivé cycliques à quatre chaînons puisqu'un rendement de 65% est obtenu (essai 12). Il semblerait donc que l'efficacité de la cyclisation soit essentiellement fonction de la réactivité des halogènes. Ainsi l'association chlore-brome permet d'augmenter l'efficacité du processus.

Notons que pour les autres cycles les rendements obtenus sont du même ordre de grandeur quelle que soit la nature du dérivé dihalogéné utilisé.

Notre méthode de synthèse apparaît très compétitive par rapport aux méthodes décrites dans la littérature utilisant les bases lithiées. En effet Otera et coll.⁹² préparent le dérivé vinylcyclohexylphénylsulfure avec un rendement de 76%.

Nous avons donc montré que l'utilisation de NaNH₂ dans le DME permet de synthétiser de façon simple et efficace des composés vinylcycloalkylphénylsulfures. La réaction limitante de consommation de l'électrophile rencontré avec les superbases NaNH₂-RONa a pu être évitée en utilisant un activant non anionique.

⁹² Sato, T. ; Hiramura, Y. ; Otera, J. ; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30(21) 2821.

V.- Conclusion

Dans une première partie, nous avons montré que le système basique lithié *n*-BuLi-LiDMAE permettait de métaller quantitativement l'allylphénylsulfure. Cette superbases unimétallique lithiée possède une efficacité comparable aux bases bimétalliques de Schlosser. Cependant nous n'avons pas pu contrôler la régiosélectivité de cette réaction et nous avons retrouvé la sélectivité décrite par Schlosser. Ces résultats permettent de conclure que la sélectivité de fonctionnalisation de l'allylphénylsulfure dépend en fait plus de la nature de l'électrophile (réactivité, structure) que de la nature de la base.

Dans une seconde partie, nous avons mis en évidence une nouvelle réaction lors de la métallation de l'allylphénylsulfure avec la superbases sodée NaNH₂-PIPERONa. En effet, bien que la sélectivité $\alpha:\gamma$ n'ait pas été modifiée, la présence de l'aminoalcoolate au sein du système basique conduit à un accroissement du rapport B/N de l'amidure de sodium induisant une réaction nouvelle et inattendue : la bisalkylation. Cette réaction réalisée en un seul pot permet de synthétiser des dérivés α,α' et α,γ alkylés avec de bons rendements. De plus, l'hydrolyse acide des composés α,γ alkylés offre une nouvelle voie d'accès à des cétones dissymétriques.

Une extension intéressante de ces travaux a été la mise au point de systèmes basiques à activant non ionique. Parmi ceux-ci, la base NaNH₂ dans le DME permet la synthèse de vinylcycloalkylphénylsulfures.

Toutefois si on compare les systèmes basiques à ceux incluant un amino-alcoolate on aboutit rapidement à la conclusion qu'ils ne sont :

- ◆ ni modulables : on ne peut ici modifier la nature de l'activant et donc la sélectivité de la réaction qui conduira systématiquement à la bisalkylation et jamais à la monoalkylation. De plus, ce système ôte tout espoir d'envisager des réactions d'alkylation de type asymétrique par l'utilisation d'amino-alcoolates chiraux par exemple.

- ◆ ni reproductibles : le DME est un solvant assez "capricieux" qui peut s'avérer instable selon les conditions expérimentales utilisées (températures supérieures à 0°C, temps de réaction prolongé, etc...).

En conclusion, cette étude nous a surtout permis de mettre en évidence une nouvelle famille d'activants très prometteuse de l'amidure de sodium: les aminoalcoolates.

-Chapitre III-
Lithiation et fonctionnalisation
régiosélectives
des 2-, 3- et 4-chloropyridines

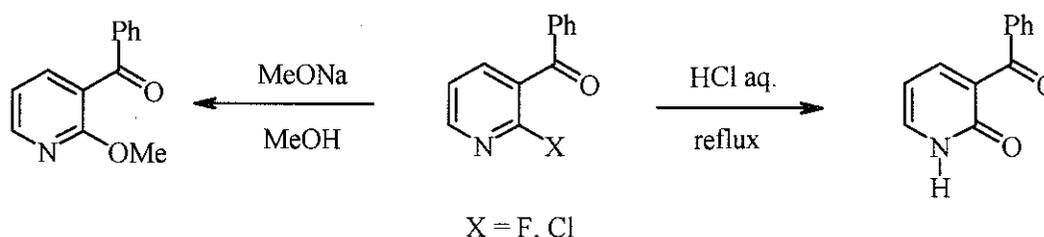
-Chapitre III-

Lithiation et fonctionnalisation régiosélectives des 2-, 3-, et 4-chloropyridines

I.- Introduction

La fonctionnalisation d'hétérocycles (pyridine, halogénoypyridine) fait en général appel à des réactions classiques de la chimie organique telles que la substitution nucléophile aromatique ou le couplage organométallique. Il est alors possible d'obtenir des produits mono- ou poly-hétérocycliques fonctionnalisés, produits naturels ou molécules à activité biologique.^{13,45} On trouve donc dans la littérature de nombreux exemples de ces modifications de fonctionnalité sur les hétérocycles. Quelques exemples représentatifs de ces modifications sont représentés ci-après :

◆ La substitution nucléophile de l'halogène par des groupements comportant un soufre, une amine ou un oxygène sur des composés fonctionnalisés en C-2 ou en C-4 du cycle pyridinique.⁹³

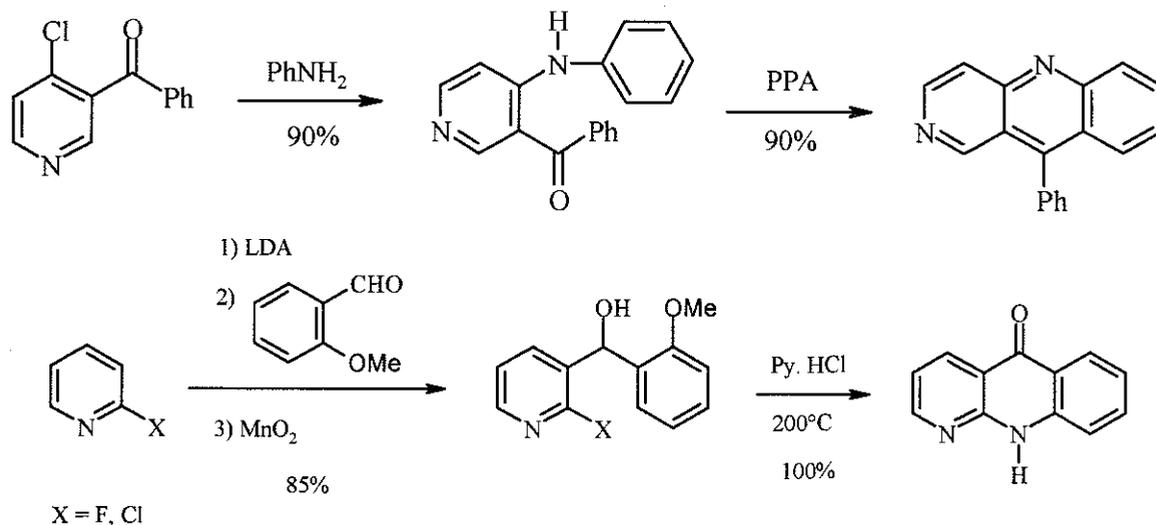


¹³ a) Quéguiner, G. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **1996**, 105(10-11), 701. b) Godard, A. ; Marsais, F. ; Plé, N. ; Trécourt, F. ; Turck, A. ; Quéguiner, G. *Heterocycles*, **1995**, 40(2), 1055. c) Rocca, E. ; Marsais, F. ; Godard, A. ; Quéguiner, G. *Tetrahedron*, **1998**, 54, 8771. d) Gschend, H.W. ; Rodriguez, H.R. *Org. React.*, **1979**, 26, 1.

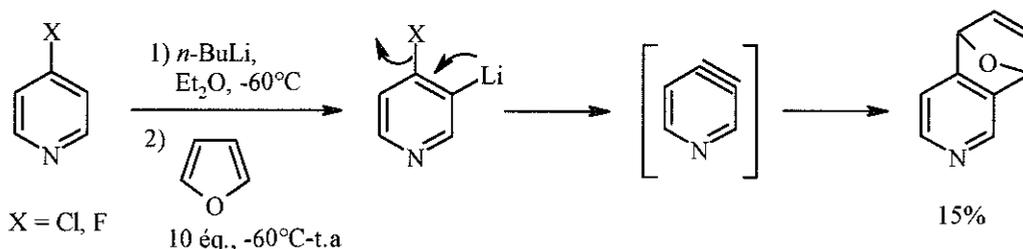
⁴⁵ Snieckus, V. *Chem. Rev.*, **1990**, 90, 879.

⁹³ Trécourt, F. ; Marsais, F. ; Güngör, T. ; Quéguiner, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1990**, 2409.

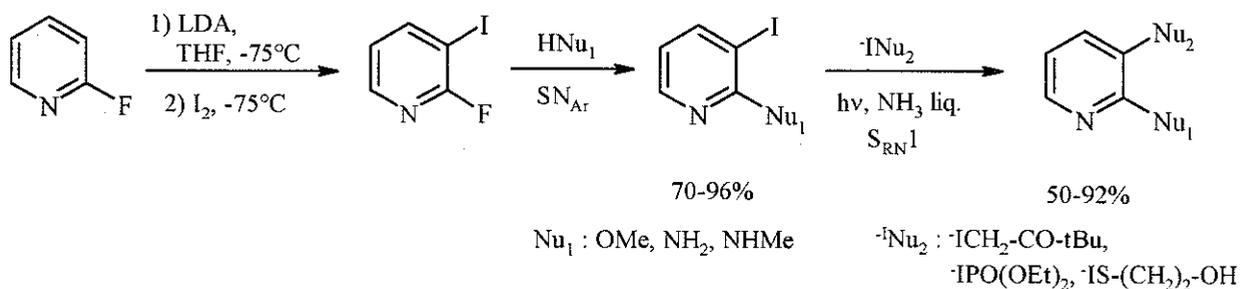
Cette réaction permet notamment de préparer des structures polyhétérocycliques telles que des naphthyridines, des aza-xanthones, des aza-acridones ou encore des aza-indoles.⁹⁴



♦ La réaction d'élimination de type $\text{S}_{\text{N}}\text{AR}$ qui conduit à la formation d'hétarynes. Le principe consiste à engendrer *in situ* un hétaryne à l'aide d'une base et à piéger cet intermédiaire par une espèce riche en électrons. On peut alors obtenir des dérivés de type 5,8 dihydroquinoléine, par exemple.⁹⁵



♦ Les réactions de type $\text{S}_{\text{RN}}1$, réactions de substitution particulièrement régiosélectives lorsqu'elles se font par des mécanismes d'addition élimination.⁹⁶

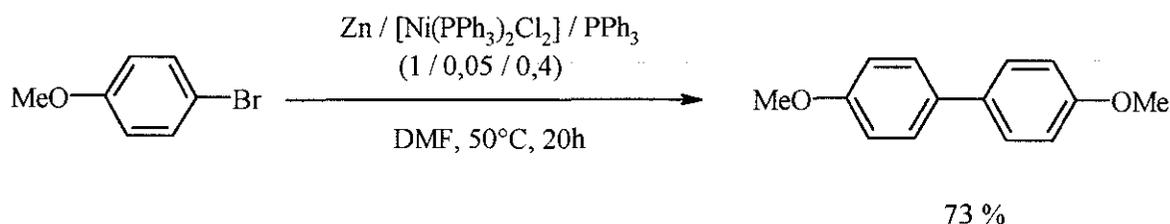


⁹⁴ Estel, L., Doctorat de l'Université de Rouen, 1988, Rouen.

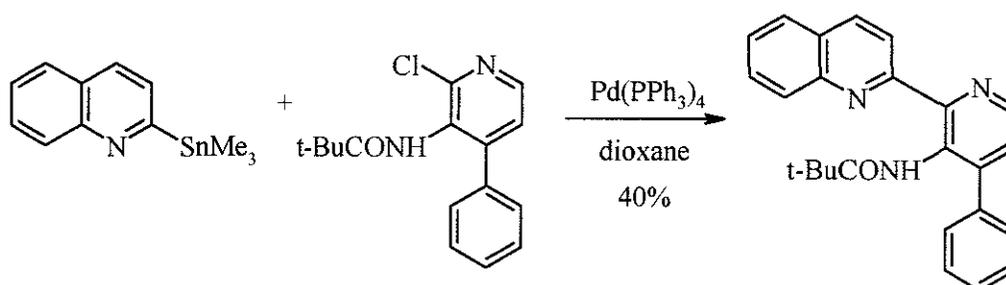
⁹⁵ Marsais, F. ; Trecourt, F. ; Breant, P. Quéguiner, G. *J. Heterocycl. Chem.*, 1988, 25, 81.

⁹⁶ Estel, L. ; Marsais, F. ; Quéguiner, G. *J. Org. Chem.*, 1988, 53, 2740.

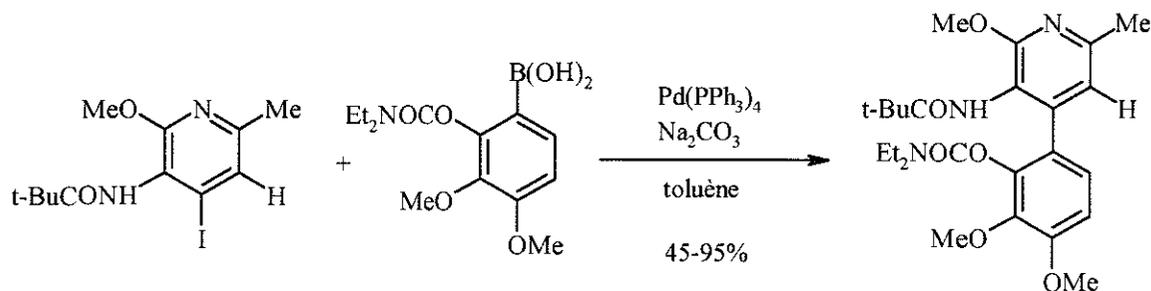
♦ Les réactions de couplage de type Ullmann pour la préparation de bisaryles symétriques.⁹⁷



♦ Les réactions de couplage mixte de type Stille à l'aide d'organostanniques et d'halogénures d'aryles ou hetaryles.⁹⁸



♦ Les réactions de couplage de Suzuki à l'aide d'acides boroniques d'aryles et d'halogénures d'hétérocycles.⁹⁹



Pour utiliser ces différentes méthodes, il est nécessaire de disposer de précurseurs de type halogénopyridines qui sont eux même généralement obtenus après une étape de métallation. Ceci explique pourquoi la lithiation des hétérocycles et, en particulier des dérivés de la pyridine, a connu un essor considérable au cours des vingt dernières années.

⁹⁷ Hayashi, T. ; Kumada, M. *Acc. Chem. Res.*, **1982**, *15*, 306.

⁹⁸ Stille, J.K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1986**, *25*, 508.

⁹⁹ Fu, J.M. ; Snieckus, V. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 1665.

II.- Utilisation des bases lithiées pour la lithiation des dérivés hétérocycliques pyridiniques : rappels bibliographiques

De nombreux exemples de réactifs ont été décrits pour réaliser la métallation des hétérocycles dont les alkyllithiums^{82,100} (CH_3Li , $n\text{-C}_4\text{H}_9\text{Li}$ et $\text{C}_6\text{H}_5\text{Li}$), les alkylamidures de lithium^{13a)} (LDA et LTMP), les superbases bimétalliques¹ (LiCKOR) et enfin de manière beaucoup plus récente les superbases unimétalliques⁹ ($n\text{-BuLi-LiDMAE}$).

D'une façon générale, les lithiens pyridiniques comme les autres lithiens possèdent des propriétés nucléophiles et basiques. Leur pKa peut être estimé comme étant supérieur à 35.⁸² Comme dans tout lithien, la liaison carbone-lithium des pyridyl-lithium possède à la fois un caractère ionique et covalent. Rappelons que la tendance actuelle est de considérer cette liaison C-Li comme ayant un caractère covalent prédominant mais avec la particularité d'être polarisable.¹⁰¹

Rappelons également que les organolithiens se trouvent généralement sous la forme de complexes ou d'agrégats dont le degré d'association varie en fonction de la polarité du milieu. Par exemple, le $n\text{-BuLi}$ est sous la forme d'un hexamère dans l'hexane et sous la forme d'un tétramère dans le THF.⁸² Ces modifications de coordination et de structure conduisent à une modification de la réactivité. Celle-ci est d'ailleurs différente selon les solvants utilisés (THF, Et_2O ¹⁰² ou DME⁷). Le facteur complexation et/ou agrégation devra donc bien sûr être considéré avec les lithiens pyridiniques.

Enfin, comme les réactifs de Grignard, les lithiens sont sensibles à l'air et se décomposent en présence d'eau ou d'oxygène. C'est pourquoi ils nécessitent une manipulation sous atmosphère inerte (Ar) et un stockage en solution dans un solvant organique inerte. La préparation et l'utilisation des pyridyl-lithium dans un solvant apolaire sera donc un avantage certain.

¹ a) Schlosser, M. (ed.) "*Organometallics in synthesis : A Manual*" 1994, chap.1, 1-116, Wiley, J. b) Schlosser, M. ; Faigl, F. ; Franzini, L. ; Geneste, H ; Katsoulos, G. ; Zhong, G. *Pure & Appl. Chem.*, 1994, 66(7), 1439.

⁷ Seebach, D. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1988, 27, 1624.

⁹ a) Gros, Ph. ; Fort, Y. ; Quéguiner, G. ; Caubère, P. *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36, 4791. b) Gros, P. ; Fort, Y. ; Caubère, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, 1997, 3071. c) Gros, P. ; Fort, Y. ; Caubère, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, 1997, 3597.

^{13a)} Quéguiner, G. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 1996, 105(10-11), 701.

⁸² Wakefield, B.J. "*The Chemistry of Organolithium Compounds*" 1974, 3., Pergamon, Oxford.

¹⁰⁰ Gilman, H. ; Morton, J.W. *Org. React.*, 1954, 8, 258.

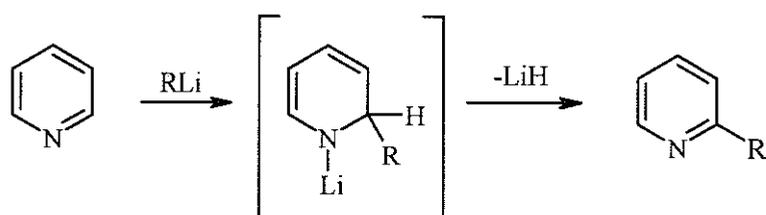
¹⁰¹ Mc Keever, L.C. ; Waack, R. *Chem. Commun.*, 1969, 750.

¹⁰² Gilman, H. ; Soddy, T.S. *J. Org. Chem.*, 1957, 22, 1715.

II.1.- Lithiation de la pyridine

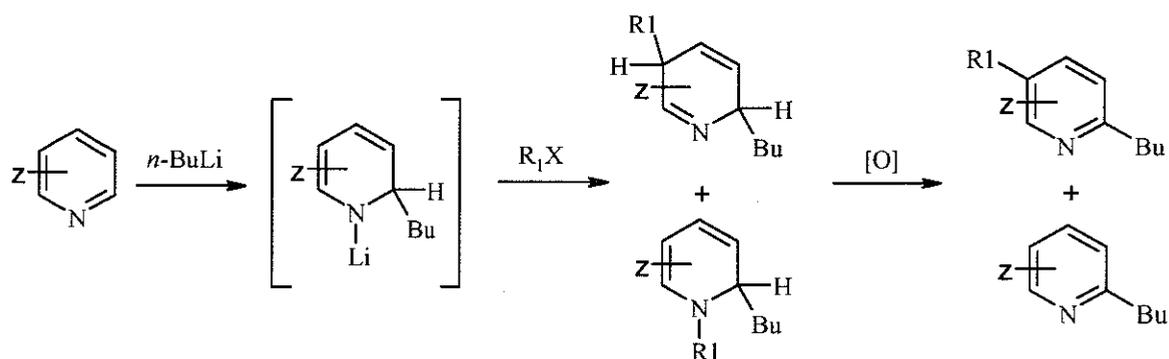
II.1.1.- Lithiation par les alkylolithiums

Les premiers essais³³ de lithiation de la pyridine par les alkylolithiums ont montré que cet hétérocycle π -déficient subit une addition nucléophile de type Chichibabin sur la liaison C=N du cycle pyridinique.^{103,104,105}



R = *n*-Bu, Ph

Giam et Stout ont montré qu'il s'agissait effectivement d'un mécanisme d'addition-élimination en caractérisant la formation d'une espèce intermédiaire, la 1-lithio 2-alkyl-1,2-dihydropyridine.^{106,107,108} Lorsque le substrat pyridinique est substitué par un groupement complexant (notamment en position 2), le lithien intermédiaire évolue rapidement vers une forme plus stable qui sera piégée par un électrophile conduisant ainsi à la préparation de pyridines 2,5 disubstituées.



³³ a) Ziegler, K. ; Zeiser, H. *Chem. Ber.*, **1930**, 63, 1847. b) Ziegler, K. ; Zeiser, H. *Ann. Chem.*, **1931**, 485, 174.

¹⁰³ Vorbrugenn, H. *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1990**, 49, 117.

¹⁰⁴ Abramovitch, R.A. ; Saha, J.G. *Adv. Het. Chem.*, **1966**, 6, 278.

¹⁰⁵ Klinsberg, E. "Pyridines and its derivatives" **1961**, part 2, p. 425, Interscience New York.

¹⁰⁶ Giam, C.S. ; Stout, J.L. *Chem. Commun.*, **1969**, 142.

¹⁰⁷ Scriven, E.F.V. "Pyridines and their benzo derivatives: Reactivity at ring carbon atoms". In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* ; Katritzky, A.R. ; Rees, C.W. Pergamon : New York **1984** 2, 262.

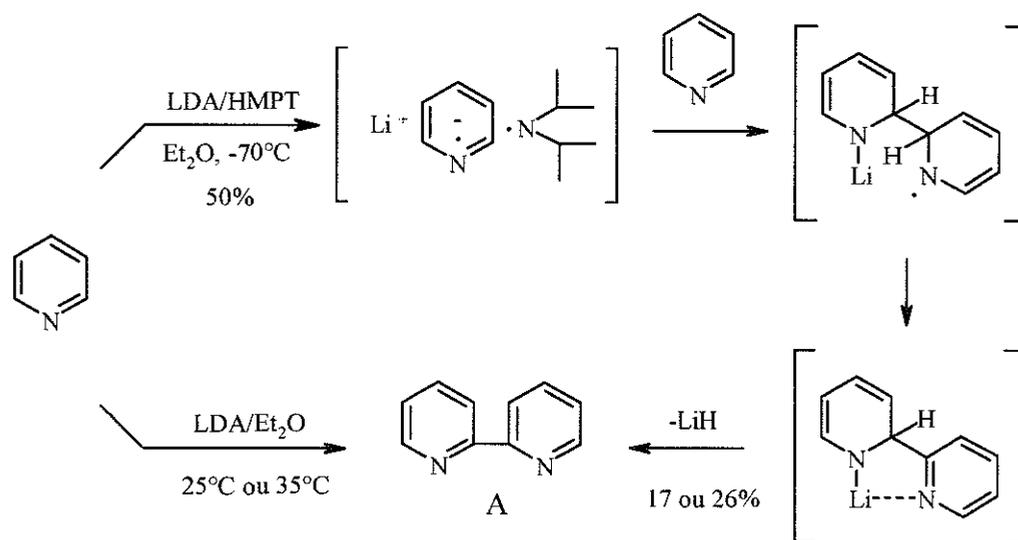
¹⁰⁸ a) Giam, C.S. ; Stout, J.L. *Chem. Commun.*, **1970**, 478. b) Giam, C.S. ; Knaus, E.E. ; Pasutto F.M. *J. Org. Chem.*, **1974**, 39, 3565. c) Knaus, E.E. ; Ondrus, T.A. ; Giam, C.S. *J. Heterocycl. Chem.*, **1976**, 13, 789.

L'utilisation du N-oxyde de pyridinium permet alors d'éviter l'addition nucléophile de *n*-BuLi mais se montre très peu sélective puisqu'on obtient toujours des mélanges mono et bisfonctionnalisés.

L'intérêt des chimistes organiciens s'est alors porté sur des réactifs non nucléophiles : les alkylamidures de lithium.

II.1.2.- Lithiation par les alkylamidures de lithium

Les premiers essais de métallation de la pyridine par le LDA dans l'éther réalisés par Clarke et coll. ont conduit à la formation unique de 2,2'-bipyridine A.¹¹³ Notons que l'ajout de HMPT à ce système a permis d'accroître son efficacité. Un peu plus tard, Newkome a démontré par une étude RPE que le mécanisme n'était pas de type anionique mais plutôt de type radicalaire.¹¹⁴ En effet, en stabilisant les espèces radicalaires par du HMPT, il a mis en évidence deux espèces : le radical de la diisopropylamine et le radical anion de la pyridine. Le mécanisme proposé pour cette réaction de couplage est représenté sur le schéma suivant :

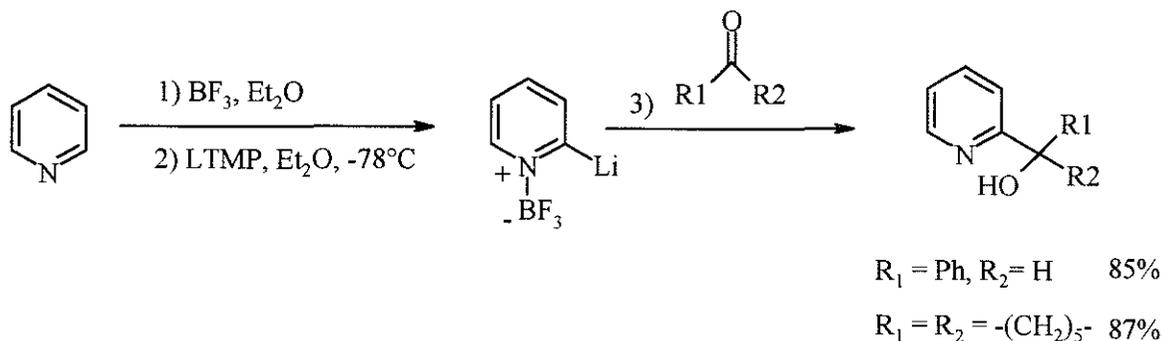


Devant l'inefficacité totale du LDA à conduire au produit de lithiation recherché, là encore, des astuces ont du être utilisées pour favoriser la lithiation.

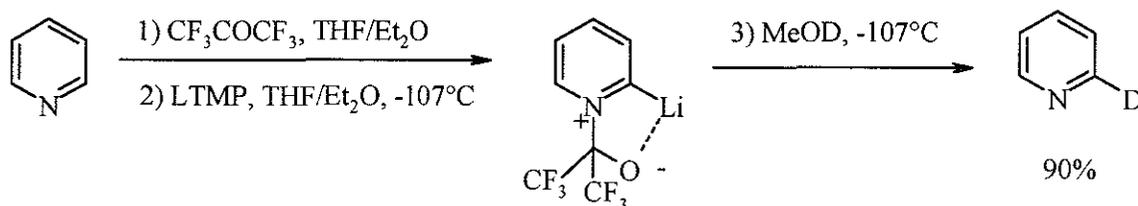
¹¹³ Clarke, A.J. ; McNamara, S. ; Meth-Cohn, O. *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 2373.

¹¹⁴ Newkome, G.R. ; Hager, D.C. *J. Org. Chem.*, **1982**, 47, 599.

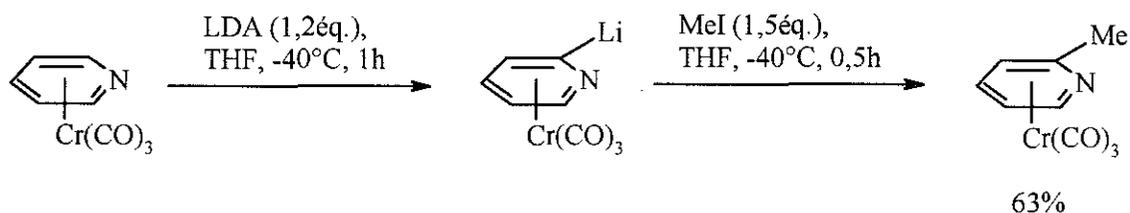
Ainsi, Kessar et coll. ont mis au point une méthode utilisant l'activation du cycle pyridinique à l'aide d'un acide de Lewis, $\text{BF}_3/\text{Et}_2\text{O}$.¹¹⁵ Dans ce cas, la base LTMP a été préférée au LDA probablement en raison de sa plus forte basicité ($\text{pK}_a = 37,3$ ¹¹⁶ pour le LTMP contre $35,7$ ¹¹⁷ pour le LDA). La réaction est alors très efficace.



Martin et coll. ont utilisé l'hexafluoroacétone pour, non seulement, complexer l'azote de la pyridine, mais également pour augmenter l'acidité des protons en alpha.¹¹⁸



Enfin, Davies et Shipton ont montré qu'avec un complexe hétéarène chrome tricarbonyle, on parvenait également à lithier et à fonctionnaliser sélectivement la pyridine.¹¹⁹



Le problème dans ce dernier type de réaction est la formation du complexe initial et la décomplexation du cycle fonctionnalisé.

Parallèlement à ces travaux sur les alkylamidures, des réactifs plus sophistiqués ont également été utilisés pour tenter la métallation directe de la pyridine. C'est le cas des superbases.

¹¹⁵ Kessar, S.V. ; Singh, P. ; Singh, K.N. ; Dutt, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1991**, 570.

¹¹⁶ Fraser, R.R ; Bresse, M. ; Mansour, T.S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1983**, 620.

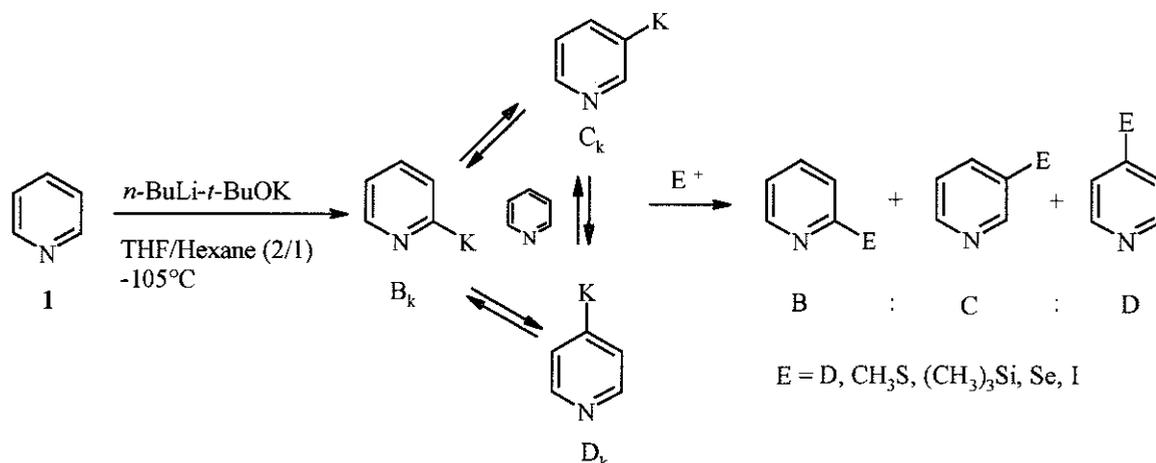
¹¹⁷ Fraser, R.R ; Bresse, M. ; Hata, K. *Tetrahedron Lett.*, **1982**, 23, 4195.

¹¹⁸ Taylor, S.L. ; Lee, D.Y. ; Martin, J.C. *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 4156.

¹¹⁹ Davies, S.G. ; Shipton, M.R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, **1991**, 501.

II.1.3.- Métallation par les superbases bimétalliques

Les superbases bimétalliques essentiellement développées par Schlosser et de structure $n\text{-BuLi-t-BuOK}$ (LiCKOR)⁵ se sont révélées être des bases très puissantes dans un grand nombre de réactions de métallation.¹ Le LiCKOR a notamment été utilisé par Brandsma et coll. pour tenter de métaller la pyridine.⁴³



Le réactif permet de métaller efficacement la pyridine 1 sans former le produit d'addition rencontré classiquement avec $n\text{-BuLi}$ ce qui traduit un fort rapport basicité/nucléophilie. Par contre, la réaction n'est pas régiosélective et on obtient systématiquement des mélanges de dérivés B, C et D substitués dans un rapport de 4/1/4. Leur formation peut s'expliquer par des échanges entre la pyridine et les diverses espèces potassiques formées dans le milieu.

Des études plus poussées ont montré qu'en fonction du mélange de solvant utilisé, il était possible d'orienter la réaction vers la formation d'un seul régioisomère. Ainsi, avec un solvant polaire dissociant comme le HMPT, on favorise thermodynamiquement et cinétiquement la métallation en position 4 alors que, dans l'éther, on obtient majoritairement la métallation en position 2. Plusieurs effets (amplifiables par l'utilisation du HMPT) peuvent expliquer ce qui provoque l'accroissement du rendement en produit D :

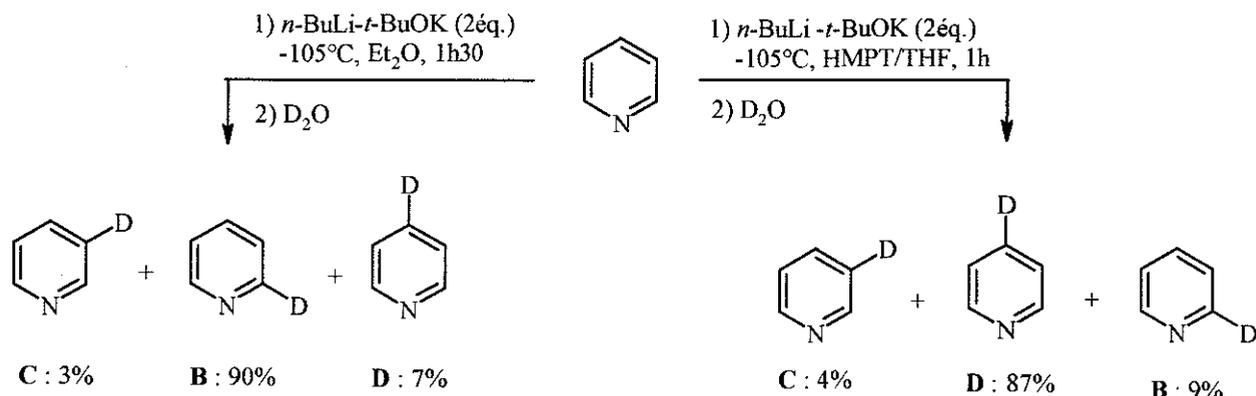
¹ a) Schlosser, M. (ed.) *Organometallics in synthesis : A Manual*, 1994, chap.1, 1-116, Wiley, J. b) Schlosser, M. ; Faigl, F. ; Franzini, L. ; Geneste, H. ; Katsoulos, G. ; Zhong, G. *Pure & Appl. Chem.*, 1994, 66(7), 1439.

⁵ Schlosser, M. *J. Organomet. Chem.*, 1967, 8, 9.

⁴³ a) Verbeek, J. ; Brandsma, L. *J. Org. Chem.*, 1984, 49, 3857. b) Verbeek, J. ; George, A. ; De Jong, R.L.P. ; Brandsma, L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1984, 257.

◆ l'effet inductif électroattracteur de l'azote qui conduit à un accroissement de l'acidité des protons en 2 et en 4.

◆ les effets de répulsion entre la paire libre de l'atome d'azote et la charge négative en alpha.



Ces résultats constituaient une réelle avancée dans la lithiation directe de la pyridine puisqu'il était possible de supprimer l'addition nucléophile de *n*-BuLi. Toutefois le manque de régiosélectivité restait un inconvénient majeur de la méthode.

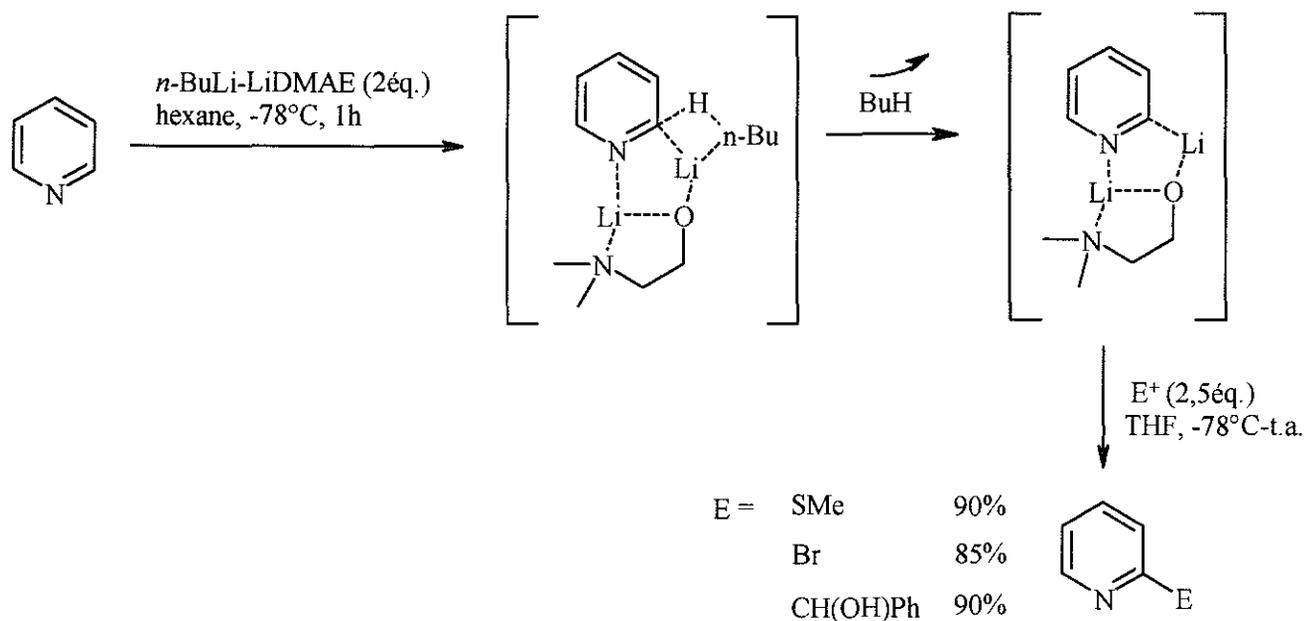
II.1.4.- Lithiation par les superbases unimétalliques

De façon très récente, les superbases unimétalliques et particulièrement le système *n*-BuLi-LiDMAE, développé au laboratoire s'est avéré être le réactif de choix pour réaliser la réaction de métallation directe de la pyridine.

Dans le cadre de la synthèse hétérocyclique, la superbase *n*-BuLi-LiDMAE possède deux avantages majeurs par rapport à de nombreux autres systèmes basiques :

◆ Un rapport basicité/nucléophilie très fort qui permet de lithier la pyridine sans jamais former de produit d'addition nucléophile.

◆ Un pouvoir stabilisant lié à la présence de l'amino-alcoolate de lithium orientant la lithiation *exclusivement* en alpha de l'azote et évitant les lithiations dans diverses positions du noyau pyridinique.



Cette méthode constitue, à notre connaissance, le seul exemple de lithiation directe et régiosélective de la pyridine.^{9c}

II.2.- Lithiation de pyridines substituées

Comme nous venons de le voir, la lithiation de la pyridine est une réaction difficile et très peu de réactifs permettent une fonctionnalisation chimio- et régiosélective de cet hétérocycle.

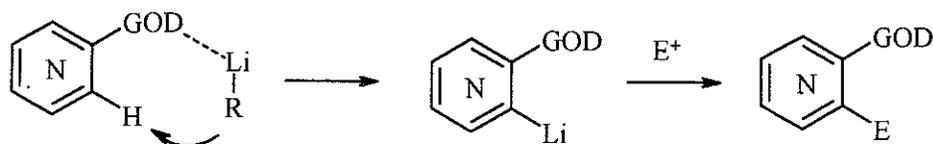
Le problème de la régiosélectivité devient encore plus complexe lorsqu'on aborde la métallation des pyridines substituées. En effet, se posent des problèmes d'orientation de la lithiation par rapport aux substituants présents sur le cycle ainsi que ceux de la stabilité de ces substituants vis à vis de l'agent de lithiation.

Dans ce contexte, la réaction d'orthométtallation constitue une avancée considérable.⁴¹ Le principe consiste à choisir judicieusement un substituant électroattracteur ayant pour effet l'accroissement de l'acidité du proton en ortho par effet inductif. Ce substituant joue également le rôle de complexant du lithium de l'organométallique ce qui a pour effet de favoriser la lithiation en ortho par proximité spatiale (effet CIPE : "Complex Induced Proximity Effect").⁴³

^{9c} Gros, P. ; Fort, Y. ; Caubère, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, **1997**, 3597.

⁴¹ Quéguiner, G. ; Marsais, F. ; Snieckus, V. ; Epsztein, J. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1991**, 187.

⁴³ a) Beak, P. ; Meyers, A.I. *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 356. b) Beak, P. ; Kerrich, S.T. ; Gallagher, D.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10628. c) Resek, J.E. ; Beak, P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 405.



Un grand nombre de groupements orthodirecteurs (GOD) ont été utilisés et répertoriés par Snieckus dans sa revue.⁴⁵ On y trouve des fonctions carbonées, halogénées, oxygénées, azotées, sulfurées, phosphorées. Ces groupements orthodirecteurs sont introduits de façon simple à partir de pyridines porteuses de groupements précurseurs (GP).



F, Cl, Br, I

F, Cl, Br, I

OH (à partir de B(OH)₂)

OR, OCH₂OCH₃, OCONR₁R₂, OPO(NR)₂

NH₂ (à partir de N₃)

NHCOtBu, NHCOOtBu

CH₃, C(OH)R₁R₂, CONR₁R₂

CH(OLi)NR₂, CONHR

C-OH, (p, s, t), COR, CONR₁R₂

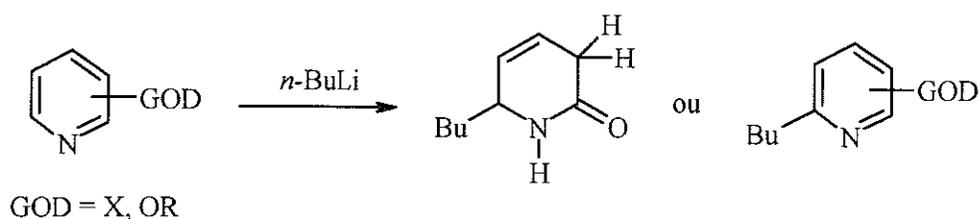
CONR₁R₂, oxazoline, CF₃

SR, SO₂R, SO₃R, SO₂NR₂

SO₂R, SO₃R, SO₂NR₂

Dans la suite de cet exposé, nous avons choisi d'illustrer, à l'aide de quelques exemples, l'essentiel des réactions d'ortho-lithiation réalisées par différents agents de lithiation tels que les alkylolithiums activés et les alkylamidures de lithium.

Rappelons ici que les pyridines substituées sont aussi sensibles que les pyridines aux additions nucléophiles par *n*-BuLi non seulement au niveau du cycle pyridinique mais également sur le substituant lorsque celui-ci est réactif. Les produits classiques d'addition et la substitution du GOD sont alors rencontrés.⁹³



⁴⁵ Snieckus, V. *Chem. Rev.*, **1990**, *90*, 879.

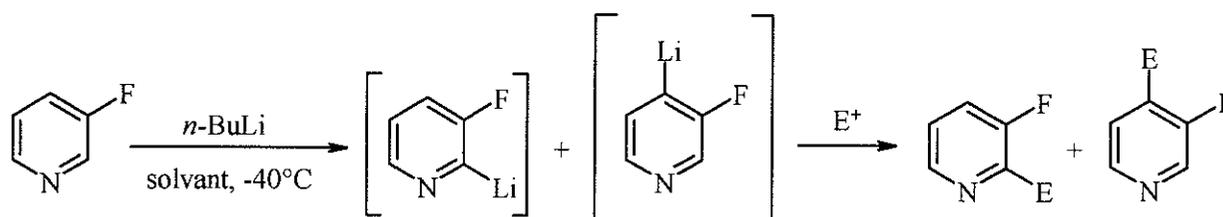
⁹³ Trécourt, F. ; Marsais, F. ; Güngör, T. ; Quéguiner, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1990**, 2409.

Pour parvenir à réaliser la lithiation recherchée, il était impératif de modifier l'agent de métallation ou les conditions réactionnelles. Les associations du *n*-BuLi avec la TMEDA ou le DABCO, les bases de type LiCKOR ou les alkylamidures de lithium se sont alors montrés particulièrement efficaces dans ce domaine.

II.2.1.- Lithiation de la 3-fluoropyridine

La métallation de la 3-fluoropyridine est un exemple de choix pour illustrer d'une part l'efficacité de ces réactifs et d'autre part les problèmes de régiosélectivité.^{44,120}

La réaction du *n*-BuLi avec la 3-fluoropyridine à -40°C dans le THF ou l'éther conduit à un mélange de 3-fluoro-2-lithio et 3-fluoro-4-lithio pyridine. Le fort pouvoir orthodirecteur du fluor permet d'éviter l'addition nucléophile de *n*-BuLi et les autres réactions secondaires observées notamment avec la 2-fluoropyridine.¹²¹

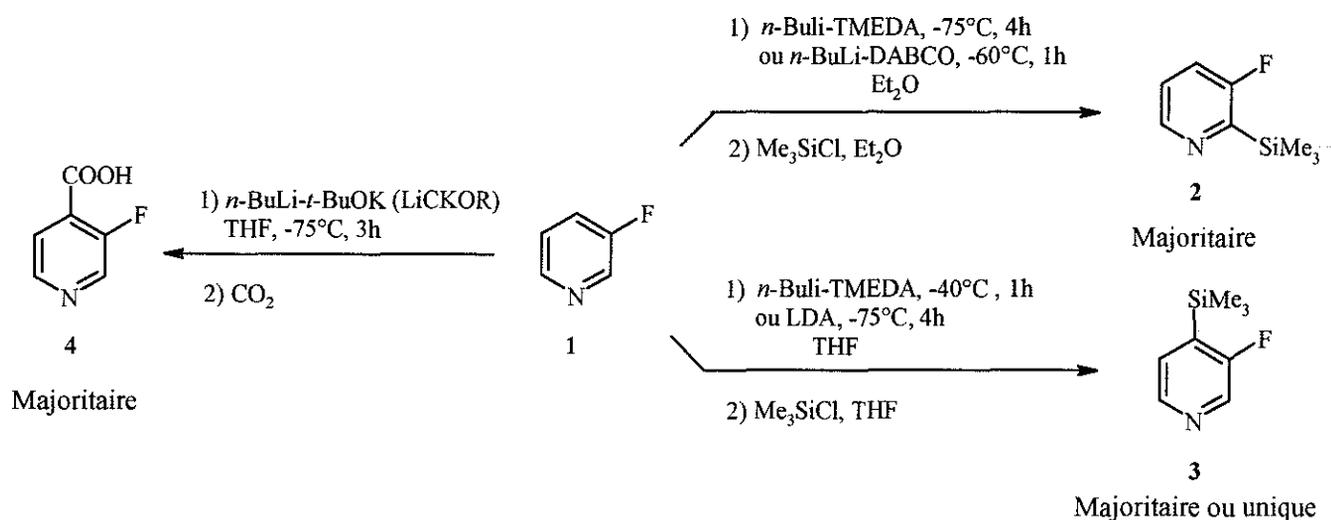


La régiosélectivité de la réaction dépend principalement du solvant utilisé puisque dans l'éther le composé 2-lithié est majoritaire alors que l'intermédiaire 4-lithié est obtenu préférentiellement dans le THF. De plus, dans l'éther, la réaction dépend très fortement de la température et du temps de métallation. Ainsi, à plus haute température ou après une étape de métallation prolongée dans le temps, c'est le lithien en position 4 qui est obtenu. Cet effet de solvant est très largement augmenté en présence d'agents chélatants tels que la TMEDA ou le DABCO.

⁴⁴ Quéguiner, G. ; Marsais, F. ; Snieckus, V. ; Epsztein, J. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1991**, 187.

¹²⁰ Marsais, F. ; Quéguiner, G. *Tetrahedron*, **1983**, 39(12), 2009.

¹²¹ Marsais, F. ; Granger, P. ; Quéguiner, G. *J. Org. Chem.*, **1981**, 46, 4494.



Quéguiner et coll. proposent de discuter ces réactions de lithiation en terme de contrôle cinétique et thermodynamique.¹²⁰ Dans l'éther, à basse température, le système *n*-BuLi-TMEDA se fixe au niveau de l'azote pyridinique ainsi c'est le proton H-2, situé à proximité et rendu plus acide par la formation de la liaison N-Li, qui est arraché. A plus haute température, le dérivé 2-lithié s'équilibre lentement en dérivé 4-lithié thermodynamiquement plus stable. Cette équilibration a probablement lieu par l'intermédiaire d'une espèce 2,4 di-lithiées mise en évidence par la formation d'un produit bifonctionnel lors de réaction avec le système *n*-BuLi-TMEDA.

La situation est différente dans le THF, solvant plus basique et plus dissociant qu'Et₂O.^{82,114} La métallation a lieu directement sur le site le plus acide de la molécule, c'est à dire la position 4. Cet effet dissociant du THF est d'ailleurs confirmé lors des essais réalisés dans l'éther où, lors de l'ajout de HMPT après formation du lithien en C-2, on observe une équilibration du lithien de c-2 vers c-4.

Enfin, Gschwend^{13d)} interprète la régiosélectivité obtenue avec le LDA par son faible caractère acide de Lewis qui rend cette base cinétiquement puissante. Une interprétation analogue peut être proposée pour le système LiCKOR, la métallation conduit alors au composé 4-lithié le plus stable.⁴³ Notons enfin que la réaction induite par le LDA procède probablement par un transfert monoélectronique initial.

Pour résumer, on peut dire que cet exemple représentatif concernant la 3-fluoropyridine démontre clairement la complexité des réactions de métallation des hétérocycles π -déficient substitués et l'importance des conditions réactionnelles : solvant, température, temps de métallation et agent complexant.

^{13d)} Gschwend, H.W. ; Rodriguez, H.R. *Org. React.*, **1979**, 26, 1.

⁴³ a) Verbeek, J. ; Brandsma, L. *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 3857. b) Verbeek, J. ; George, A. ; De Jong, R.L.P. ; Brandsma, L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1984**, 257.

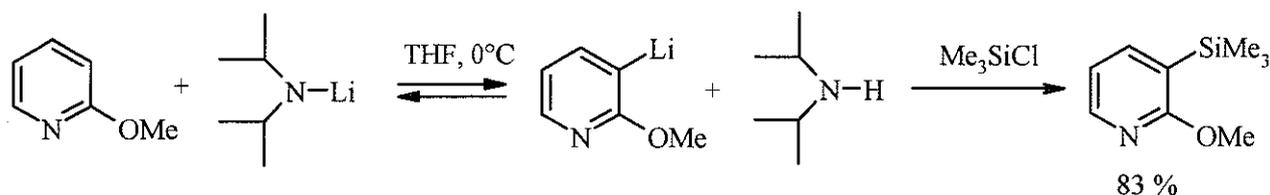
⁸² Wakefield, B.J. "*The chemistry of Organolithiums Compounds* " **1974**, 3, Pergamon Press.

¹¹⁴ Newkome, G.R. ; Hager, D.C. *J. Org. Chem.*, **1982**, 47, 599.

¹²⁰ Marsais, F. ; Quéguiner, G. *Tetrahedron*, **1983**, 39(12), 2009.

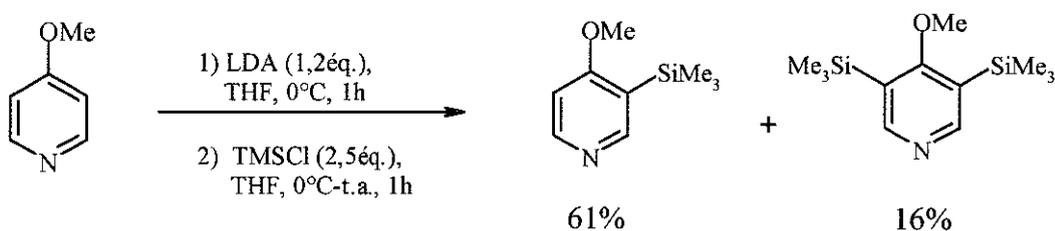
II.2.2.- Lithiation des méthoxypyridines

L'étude de la lithiation des méthoxypyridines a permis de mettre en évidence une limitation à l'utilisation du LDA. En effet, il a été montré que la réaction du LDA avec la 2-méthoxypyridine est équilibrée. Seule une réaction réalisée en présence d'un électrophile compatible avec la base permet de déplacer cet équilibre.^{17d)}



L'équilibre provient ici de la formation de diisopropylamine, elle-même plus acide que la 2-méthoxypyridine de départ, ce qui conduit à la reprotonation du lithien en position 3. Cet équilibre limite considérablement le champ d'application de la réaction puisque le nombre d'électrophiles compatibles est très restreint. Par exemple, il est impossible dans ces conditions de condenser des cétones énolisables.

Un autre inconvénient majeur de ces réactions est la possibilité de réactions successives dans le milieu réactionnel par absence de piégeage de la base. C'est ce qu'ont observé Comins et coll. lors de la lithiation de la 4-méthoxypyridine.^{17d)}

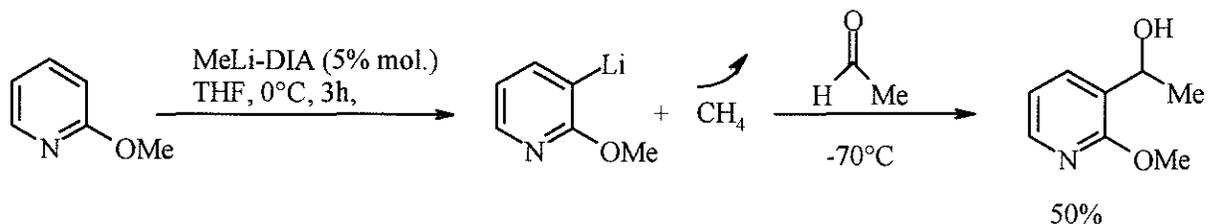


On a ici déprotonation d'une partie du dérivé monosilylé par l'excès de LDA non consommé par le TMSCl.

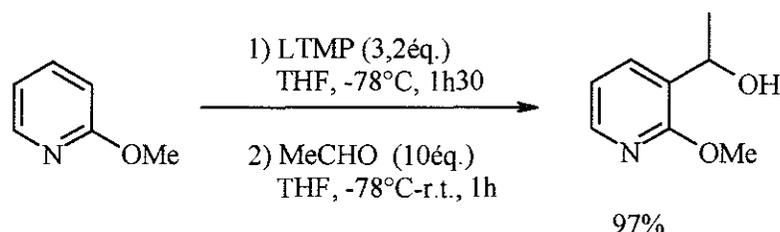
Devant ces deux inconvénients majeurs, Quéguiner et coll. ont mis au point une technique pour rendre la lithiation irréversible. Le principe est une lithiation par MeLi catalysée par la

^{17d)} Comins, D.L. ; La Munityon, D.H. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29(7), 773.

diisopropylamine DIA (5%). On allie ici la lithiation lente et irréversible par MeLi et celle rapide et réversible du LDA.¹²² Cette méthode permet alors de condenser une large gamme d'électrophiles en position 3.



Plus récemment, Quéguiner et son groupe ont avantageusement remplacé le LDA par le LTMP. Le pKa plus élevé du LTMP conduit à une lithiation irréversible et donc à des rendements de fonctionnalisation de loin supérieurs à ceux obtenus avec LDA.⁵¹ En outre, tous les électrophiles sont utilisables.



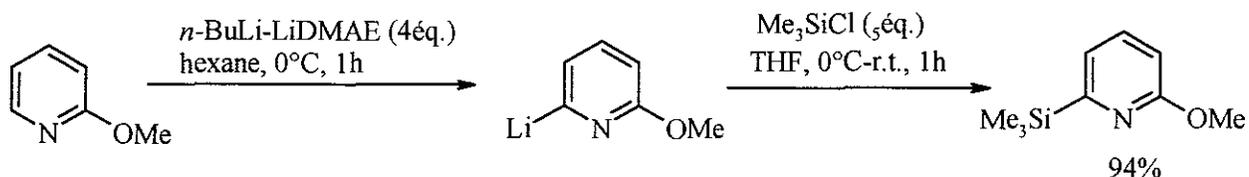
Ces résultats permettent *a posteriori* de conclure que le pKa du lithien de la 2-méthoxypyridine est probablement compris entre ceux du LDA et de LTMP, c'est à dire entre 35,7 et 37,8 respectivement.

De façon encore plus récente, il a été montré au laboratoire qu'il était possible de métaller le cycle pyridinique de la 2-méthoxypyridine en position alpha de l'azote et non en *ortho* du groupement directeur. C'est le cas lorsqu'on utilise la superbasse unimétallique *n*-BuLi-LiDMAE. Comme nous l'avons déjà vu, le réactif *n*-BuLi-LiDMAE s'est montré particulièrement efficace pour la métallation de la pyridine en évitant l'addition du *n*-BuLi et en induisant la lithiation régiosélective en alpha de l'azote.^{9c)} On retrouve ces deux caractéristiques essentielles avec la 2-méthoxypyridine.^{9a),b)}

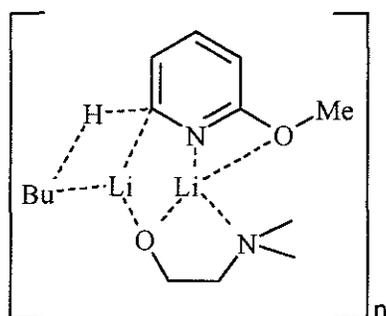
⁹ a) Gros, Ph. ; Fort, Y. ; Quéguiner, G. ; Caubère, P. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 4791. b) Gros, P. ; Fort, Y. ; Caubère, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1997**, 3071. c) Gros, P. ; Fort, Y. ; Caubère, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1997**, 3597.

⁵¹ Lempereur, C., Doctorat de l'Université de Rouen, **2000**, Rouen.

¹²² Trécourt, F. ; Mallet, M. ; Marsais, F. ; Quéguiner, G. *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 1367.



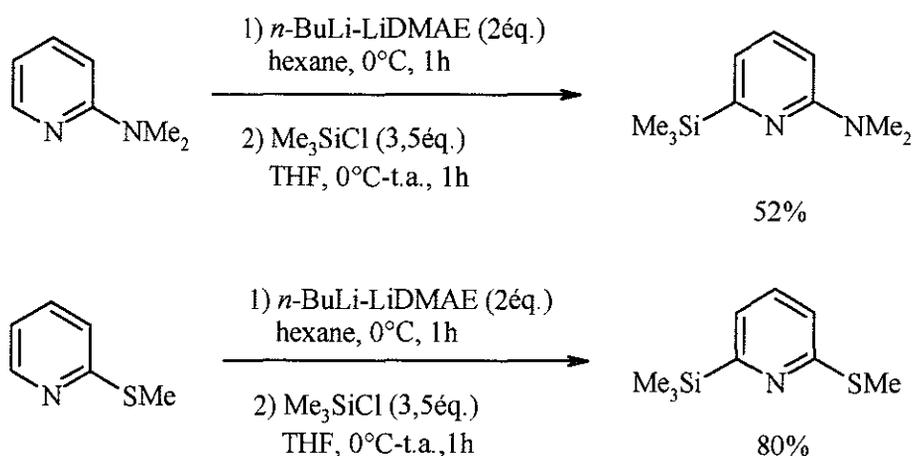
Ici, la lithiation n'obéit pas aux règles de l'orthodirection et le substrat est fonctionnalisé de façon régiosélective en C-6. Cette sélectivité particulière, et sans précédent, a été interprétée par une modification profonde du rapport basicité/nucléophilie de *n*-BuLi lorsqu'il est associé à un aminoalcoolate. De plus, la formation d'agrégats entre le substrat et le système basique a été postulé pour rendre compte de la régiosélectivité observée (schéma ci-dessous).



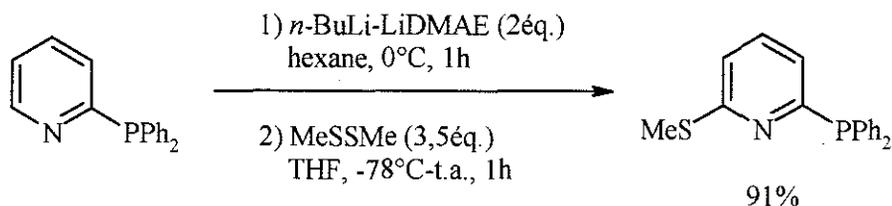
Rappelons que le solvant utilisé pour ces réactions est un solvant apolaire (hexane ou cyclohexane). La formation de l'agrégat est alors fortement favorisée en raison de l'absence de propriétés complexantes du solvant et des réactions secondaires solvant-lithiens.

II.2.3.- Lithiation de pyridines substituées en 2 par les groupements NMe_2 , SMe , et PPh_2

La métallation en alpha de l'azote pyridinique a été généralisée à un grand nombre d'autres substrats. Le groupement méthoxy peut être remplacé par un résidu diméthylamino ou méthylthio.^{9b)}



Notons enfin que compte-tenu de son fort rapport basicité/nucléophilie, le système $n\text{-BuLi-LiDMAE}$ a également permis de métaller efficacement la 2-(diphénylphosphino)pyridine¹²³ sans affecter la partie phosphorée qui est systématiquement attaquée par les alkylolithiums.¹²⁴ Le réactif permet ici de préparer de nouveaux ligands P,N qui sont des ligands potentiels des métaux de transition.



Cette réaction n'est jamais obtenue avec les alkylamidures de lithium, probablement en raison de l'absence de propriétés orthodirectrices du groupement PPh_2 .⁴⁵

^{9b)} Gros, P. ; Fort, Y. ; Caubère, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1997**, 3071.

⁴⁵ Snieckus, V. *Chem. Rev.*, **1990**, *90*, 879.

¹²³ Gros, Ph. ; Ben Younés-Millot, C. ; Fort, Y. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*(3), 303.

¹²⁴ a) Uchida, Y. ; Kawai, M. ; Masauji, H. ; Oae, S. *Heteroatom. Chem.*, **1993**, *4*, 421. b) Budzelaar, P.H.M. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 1131.

Pour résumer, on peut conclure que le réactif *n*-BuLi-LiDMAE se montre très complémentaire des systèmes classiques LDA, LTMP ou LiCKOR. Ses caractéristiques essentielles sont les suivantes :

- ◆ Il possède un fort rapport Basicité/Nucléophilie permettant :
 - ⇒ d'éviter l'addition nucléophile sur le cycle pyridinique
 - ⇒ de tolérer des substituants sensibles aux lithiens.
- ◆ Il induit la lithiation régiosélective en alpha de l'azote pyridinique.

Ces propriétés en feraient donc un réactif de choix pour métaller régiosélectivement des chloropyridines, précurseurs particulièrement utiles en synthèse hétérocyclique. En effet, les chloropyridines, et plus généralement les halogénopyridines, ont été orthométallées avec succès par le LDA ou le LTMP offrant ainsi des intermédiaires refunctionalisables et utilisables dans la synthèse de divers composés (poly)hétérocycliques. Rappelons que le caractère orthodirecteur de l'halogène a été découvert par Gilman et Soddy lors de travaux sur la métallation du fluorobenzène à partir d'alkyllithium.¹²⁵

Avant de débiter l'étude de la lithiation des 2-, 3- et 4- chloropyridines par *n*-BuLi-LiDMAE, il apparaît utile de terminer ce rappel bibliographique en rappelant les résultats concernant les différents systèmes basiques utilisés jusqu'alors pour réaliser ces réactions.

II.2.4.- Méthodes de lithiation des 2-, 3- et 4-chloropyridines par les systèmes basiques classiques

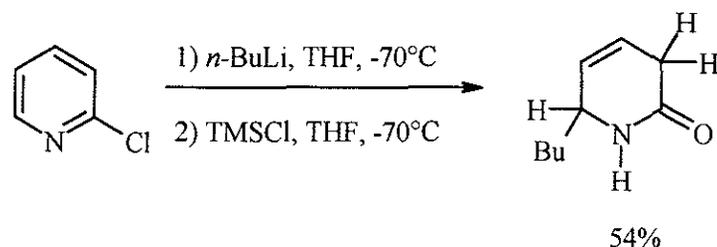
II.2.4.1.- Réactivité des chloropyridines vis à vis des alkyllithiums

Quelle que soit la chloropyridine considérée, on observe systématiquement lors d'essais de métallation avec des alkyllithiums tels que *n*-BuLi la formation souvent majoritaire de produits issus de l'addition nucléophile de type Chichibabin sur le cycle pyridinique.

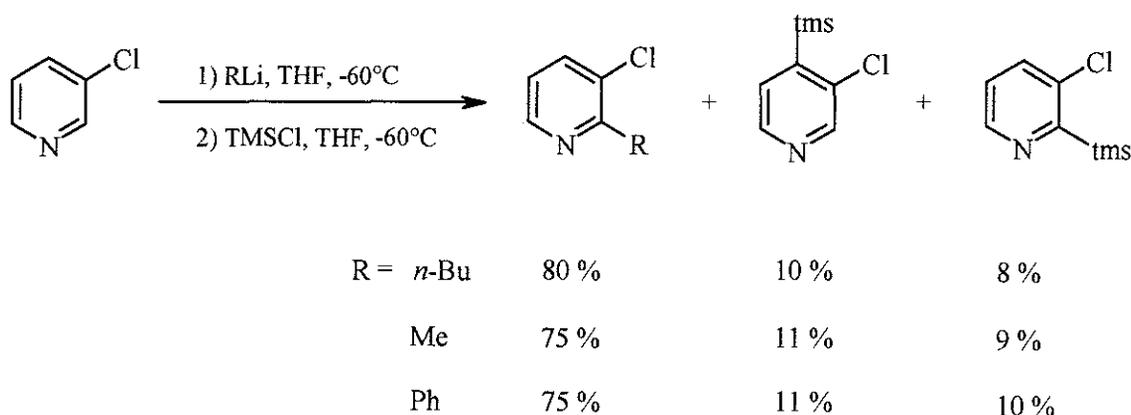
En étudiant la métallation de la 2-chloropyridine, Quéguiner et coll. montrent par exemple que *n*-BuLi dans le THF à basse température conduit inévitablement à la formation de la 6-butyl-3,6-dihydro-2(1*H*)-pyridinone résultant formellement d'une addition nucléophile suivie d'une élimination du chlore.⁹³

⁹³ Trécourt, F. ; Marsais, F. ; Güngör, T. ; Quéguiner, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1990**, 2409.

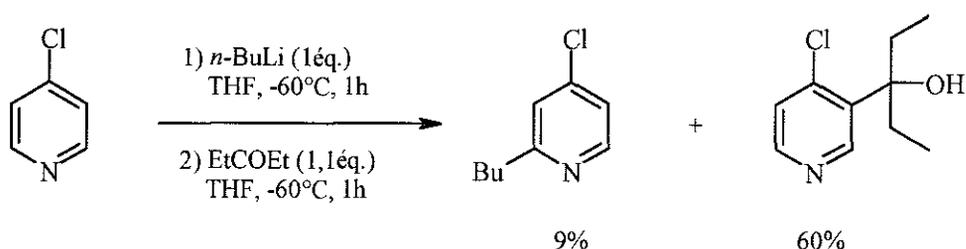
¹²⁵ Gilman, H. ; Soddy, T.S. *J. Org. Chem.*, **1957**, *22*, 1715.



Le même type de comportement est mis en évidence avec la 3-chloropyridine en utilisant différents alkyls et aryls lithium.^{126,127} On constate que, quelque soit le lithien utilisé, le produit d'addition nucléophile est obtenu de façon largement majoritaire. Dans ce cas, la lithiation a toutefois pu être obtenue en positions 2 et 4 mais sans aucune régiosélectivité et avec de faibles rendements.



Par contre avec la 4-chloropyridine, Quéguiner et coll. obtiennent avec le *n*-Buli et à basse température, un rendement en produit d'addition nucléophile faible. Ils décrivent pour la première fois le produit de lithiation-fonctionnalisation comme étant le produit majoritaire.¹²⁸



¹²⁶ Marsais, F. ; Bréant, P. ; Ginguène, A. ; Quéguiner, G. *J. Organomet. Chem.*, **1981**, 216, 139.

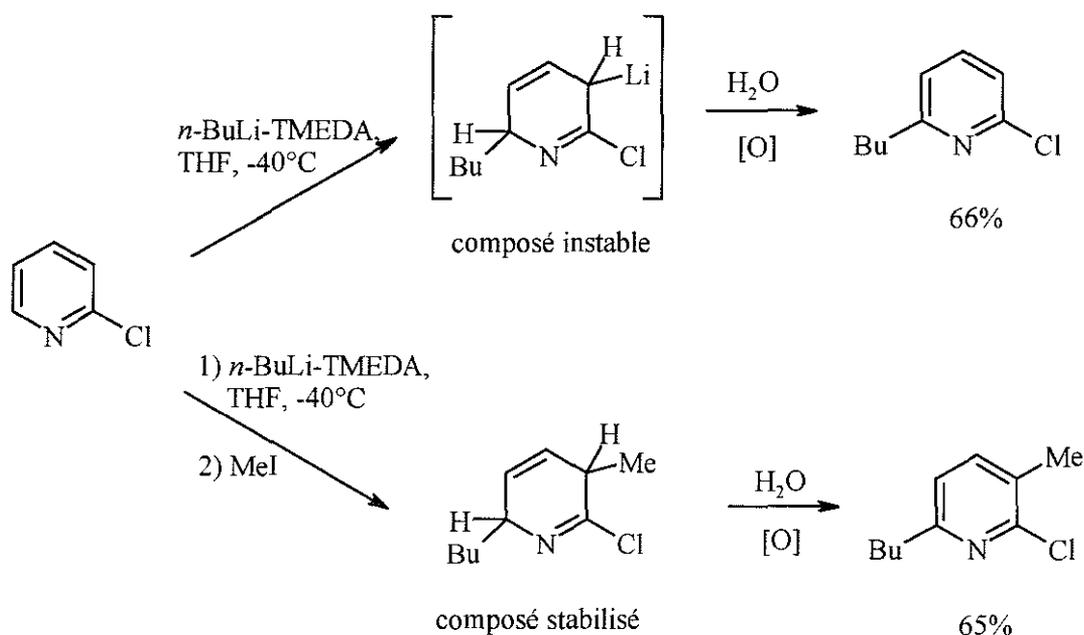
¹²⁷ Bréant, P., Doctorat de l'Université de Rouen, **1985**, Rouen.

¹²⁸ Marsais, F. ; Trécourt, F. ; Bréant, P. ; Quéguiner, G. *J. Heterocycl. Chem.*, **1988**, 25, 81.

II.2.4.2.- Réactivité des chloropyridines vis à vis du *n*-BuLi activé par des diamines ou un éther couronne

La littérature décrit des systèmes où le *n*-BuLi est utilisé avec des activants classiques tels que la TMEDA. Ces activants doivent permettre une complexation et une stabilisation du *n*-BuLi afin d'éviter l'addition nucléophile. En effet, il a été montré que la complexation d'organolithiens⁸² par des bases de Lewis neutres permet de modifier le degré d'agrégation et donc la réactivité de l'alkyllithium. Avec ces systèmes basiques activés, on obtient alors une compétition entre l'addition nucléophile et la métallation des substrats.

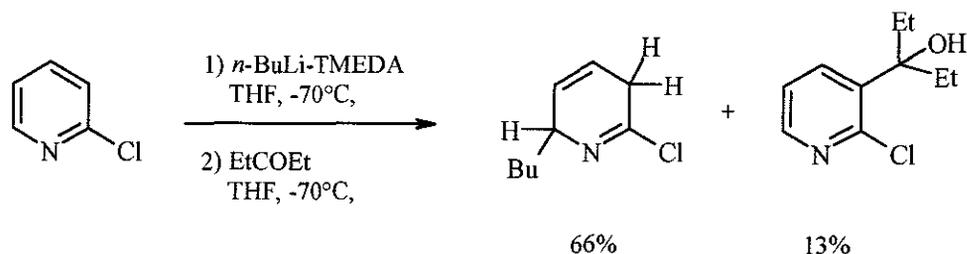
Lors de la lithiation de la 2-chloropyridine, Quéguiner et coll. ont montré que le système *n*-BuLi/TMEDA permet d'éviter la perte du chlorure et conduit à la 2-butyl-6-halo-2,5-dihydropyridine.¹²⁹ Ce produit d'addition intermédiaire se réaromatise spontanément au contact d'air ou d'eau. Notons que ce produit peut être stabilisé par réaction avec l'iodure de méthyle pour conduire à la 2-butyl-6-chloro-5-méthyl-2,5-dihydropyridine.



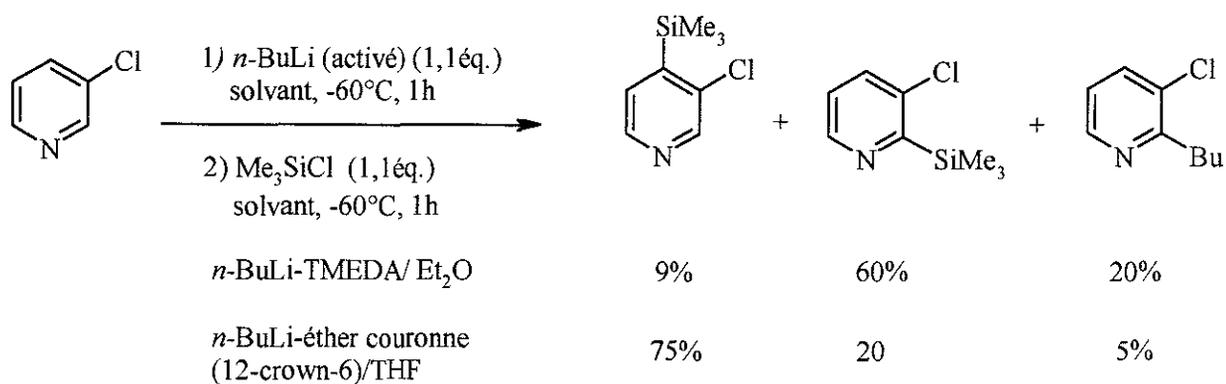
⁸² Wakefield, B.J. "The Chemistry of Organolithium Compounds" 1974, 3., Pergamon, Oxford.

¹²⁹ Marsais, F. ; Granger, P. ; Quéguiner, G. *J. Org. Chem.*, 1981, 46, 4494.

La métallation a toutefois pu être obtenue avec un très faible rendement par un abaissement plus important de la température.⁹³



Quéguiner et coll. ont découvert que la lithiation de la 3-chloropyridine pouvait être obtenue en utilisant deux systèmes basiques lithiés différents.¹²⁶ Le premier constitué du *n*-BuLi associé au TMEDA et le second avec le *n*-BuLi associé à un éther-couronne. Ces systèmes utilisés dans des conditions bien spécifiques de lithiation conduisent à la formation d'un des deux régioisomères de façon majoritaire.



Ici, le TMEDA favorise l'association lithium-azote pyridinique à laquelle on peut ajouter un effet coopératif du chlore ce qui conduit à la lithiation en position 2. Le système *n*-BuLi/éther-couronne/THF permet de diminuer fortement l'addition nucléophile mais le THF empêche la complexation à l'azote, ce qui conduit alors à la lithiation en position 4. Ce comportement peut être comparé à celui observé pour la 3-fluoropyridine (*vide supra*).¹²⁰

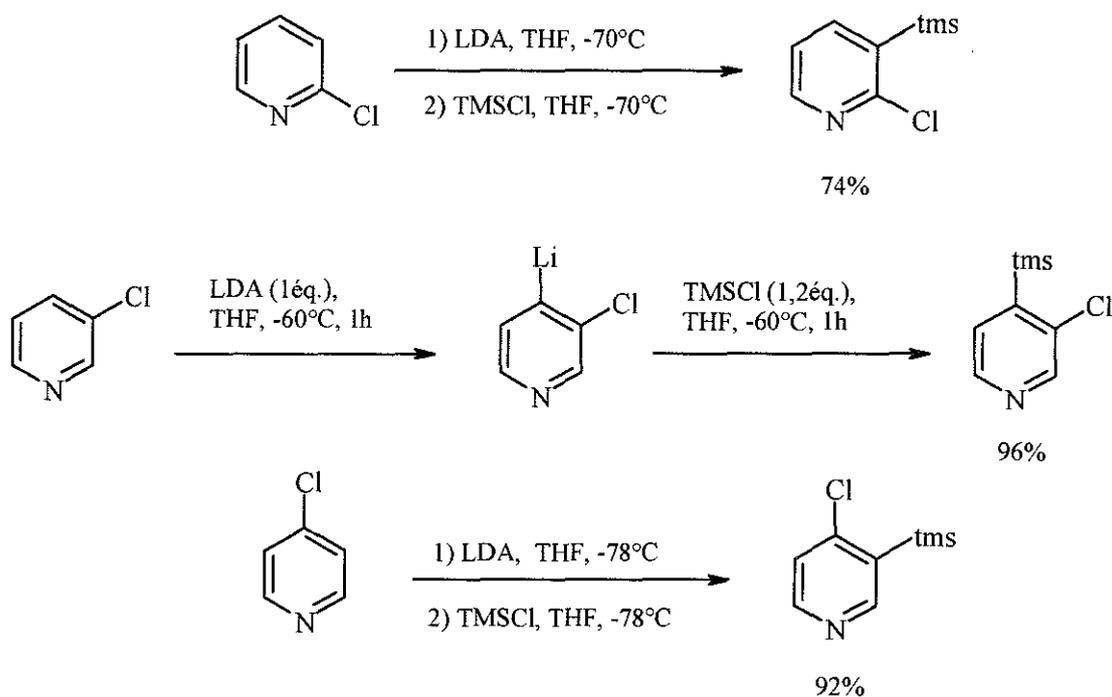
⁹³ Trécourt, F. ; Marsais, F. ; Güngör, T. ; Quéguiner, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1990**, 2409.

¹²⁰ Marsais, F. ; Quéguiner, G. *Tetrahedron*, **1983**, 39(12), 2009.

¹²⁶ Marsais, F. ; Bréant, P. ; Ginguène, A. ; Quéguiner, G. *J. Organomet. Chem.*, **1981**, 216, 139.

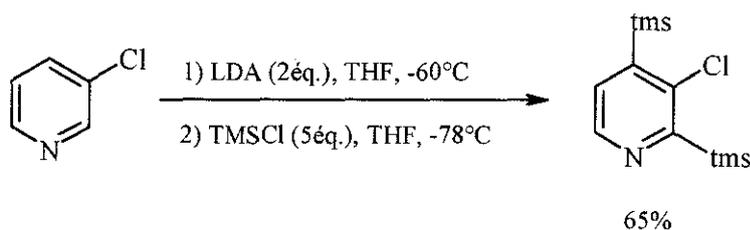
II.2.4.3.- Réactivité des chloropyridines vis à vis des alkylamidures de lithium

C'est en raison de leur caractère peu nucléophile que les alkylamidures de lithium ont été utilisés dans les réactions de lithiation des chloropyridines. En effet, comme l'ont montré les équipes de Gribble¹³⁰ et de Quéguiner^{126,127,128} on observe avec le LDA une métallation en *ortho* de l'halogène quelle que soit la nature de la chloropyridine.



Pour la 3-chloropyridine, les alkylamidures conduisent sélectivement aux dérivés 4-substitués. Cette régiosélectivité est inverse de celle obtenue avec les alkylolithiums activés.

Au cours de leurs travaux, Quéguiner et coll. ont également observé qu'en utilisant un excès d'agent métallant, il était possible de réaliser la bis-fonctionnalisation en 2 et 4 de la 3-chloropyridine.¹²⁶



¹²⁶ Marsais, F. ; Bréant, P. ; Ginguène, A. ; Quéguiner, G. *J. Organomet. Chem.*, **1981**, 216, 139.

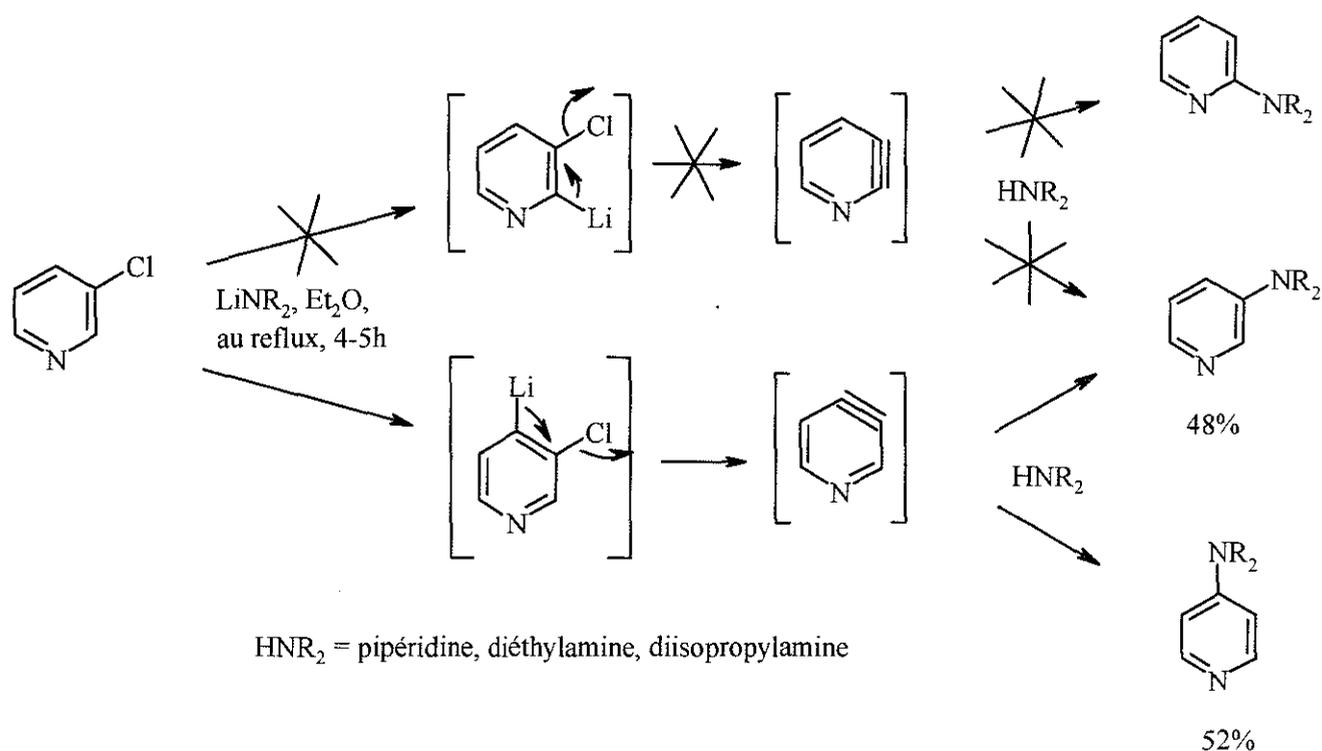
¹²⁷ Bréant, P. Doctorat de l'Université de Rouen, 1985, Rouen.

¹²⁸ Marsais, F. ; Trécourt, F. ; Bréant, P. ; Quéguiner, G. *J. Heterocycl. Chem.*, **1988**, 25, 81.

¹³⁰ a) Gribble, G.W. ; Saulnier, M.G. *Tetrahedron Let.*, **1980**, 21, 4137. b) Gribble, G.W. ; Saulnier, M.G. *Heterocycles*, **1993**, 35(1), 151.

On peut une fois de plus rapprocher ce comportement de celui de la 3-fluoropyridine bien que dans ce cas l'équilibration 2-lithio \rightarrow 4-lithio ne soit pas observée.

Notons enfin que la stabilité de la 4-lithio-3-chloropyridine semble très faible ce qui conduit à des réactions de résinification. Ces dégradations peuvent être comprises en reprenant les travaux de Kauffmann et coll.,¹³¹ qui avaient montré que les alkylamidures de lithium tels que le LDA, le pipéridinylamidure de lithium et le diéthylamidure de lithium permettent la formation d'arynes 3,4 avec la 3-chloropyridine. Pour cela, ils métallent dans un premier temps la chloropyridine avec un alkylamidure de lithium puis dans un second temps portent le mélange au reflux de l'éther (34°C). La réaction conduit alors à la formation de deux amines issues de l'addition de l'alkylamine (formée *in situ*) sur la 3,4-pyridyne.



¹³¹ a) Kauffmann, T. *Angew. Chem. Intern. Ed. Engl.*, **1965**, *4*, 543. b) Kauffmann, T. ; Boettcher, F. P. *Chem. Ber.*, **1962**, 1528.

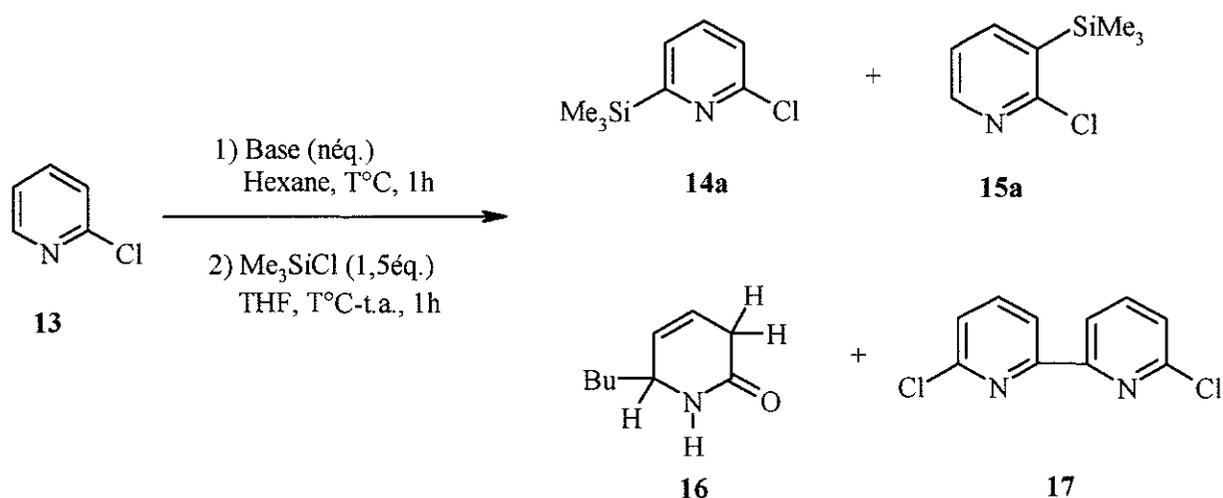


Schéma 19

Tableau 18 : Etude de l'influence de la température ^(a)

Base								
Essais	<i>n</i> -BuLi (néq.)	LiDMAE (n'éq.)	T(°C)	Conversion (%)	14a (%) ^(b)	15a (%) ^(b)	16 (%) ^(b)	17 (%) ^(b)
1	1	-	0	10	-	-	5	-
2	1	-	-78	37	-	-	30	-
3	1	1	0	35	-	-	-	10
4	1	1	-40	55	27	-	13	15
5	1	1	-78	72	57	-	10	5

(a) Les réactions sont réalisées sur 8 mmoles de 2-chloropyridine **13** dans 5ml d'hexane, avec 8 mmoles de base et 12 mmoles de TMSCl dans 20 ml de THF à T°C. (b) Rendements déterminés en CPV par la méthode de l'étalon interne.

III- Lithiation et fonctionnalisation régiosélectives de la 2-chloropyridine par la superbase *n*-BuLi-LiDMAE

III.1.- Etude des paramètres de la réaction

Comme pour toute étude de réactivité d'un système basique lithié, il convient d'analyser l'effet de divers paramètres susceptibles d'influencer la formation d'agrégats lithiés et donc la sélectivité de la réaction. Ces paramètres sont :

- ◆ la température de métallation
- ◆ la quantité de base
- ◆ le temps de métallation.

Le chlorure de triméthylsilane sera utilisé comme électrophile dans un premier temps pour étudier l'effet de ces différents paramètres.

III.1.1- Influence de la température

Nous avons réalisé la réaction à diverses températures en considérant un temps de métallation d'une heure et en utilisant des quantités stoechiométriques de substrat et de réactif basique. Afin de mettre en évidence le rôle indispensable de l'amino-alcoolate dans le système basique *n*-BuLi-LiDMAE, nous avons également effectué des essais comparatifs avec le *n*-BuLi dans l'hexane.

Nous avons représenté sur le schéma 19 les produits attendus de la réaction à savoir :

- ◆ d'une part d'après la littérature, le produit d'addition nucléophile **16**, le produit de métallation-fonctionnalisation **15a** et le produit de couplage **17**.

- ◆ d'autre part d'après les précédents résultats obtenus au laboratoire avec la base *n*-BuLi-LiDMAE, le composé **14a** résultant d'une lithiation-fonctionnalisation en *ortho* de l'azote pyridinique.

Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau 18.

Comme nous pouvions nous y attendre, on observe que le *n*-BuLi dans l'hexane ne conduit qu'à la formation de la 6-butyl-1,2,3,6-tétrahydropyridinone **16** et ceci quelle que soit la température de réaction (essais 1 et 2). Ce résultat est en accord avec celui de la littérature pour des réactions réalisées dans le THF.⁹³

⁹³ Trécourt, F. ; Marsais, F. ; Güngör, T. ; Quéguiner, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, 1990, 2409.

Par contre, l'association du *n*-BuLi avec l'amino-alcoolate conduit, à -78°C , de façon majoritaire, à la métallation régiosélective en position C-6 de la 2-chloropyridine (essai 5) ce qui témoigne d'un fort accroissement du rapport B/N du *n*-BuLi. De façon attendue, nous n'observons pas la formation du produit **15a** classiquement obtenu avec les alkylamidures.

Compte tenu des interprétations faites pour la 2-méthoxypyridine, la modification de régiosélectivité observée par rapport à LTMP ou LDA lors de la fonctionnalisation de **13** peut *a priori* être interprétée en terme de complexation du système basique par l'azote pyridinique et l'atome de chlore. Comme toujours avec le système *n*-BuLi-LiDMAE, cette complexation apparaît comme plus forte que l'orthodirection classique par l'atome de chlore.

Toutefois, la réaction manque encore d'efficacité et de chimiosélectivité puisqu'on obtient encore 10 % de **16** et 5% du produit d'homocouplage **17**.

Le composé **16** résulte formellement (*vide supra*) d'une attaque nucléophile de *n*-BuLi suivie d'une élimination du chlore.⁹³

La formation du produit **17** peut quant à elle être expliquée par une attaque nucléophile du lithien en C-6 sur une chloropyridine non lithiée (cf schéma 20).

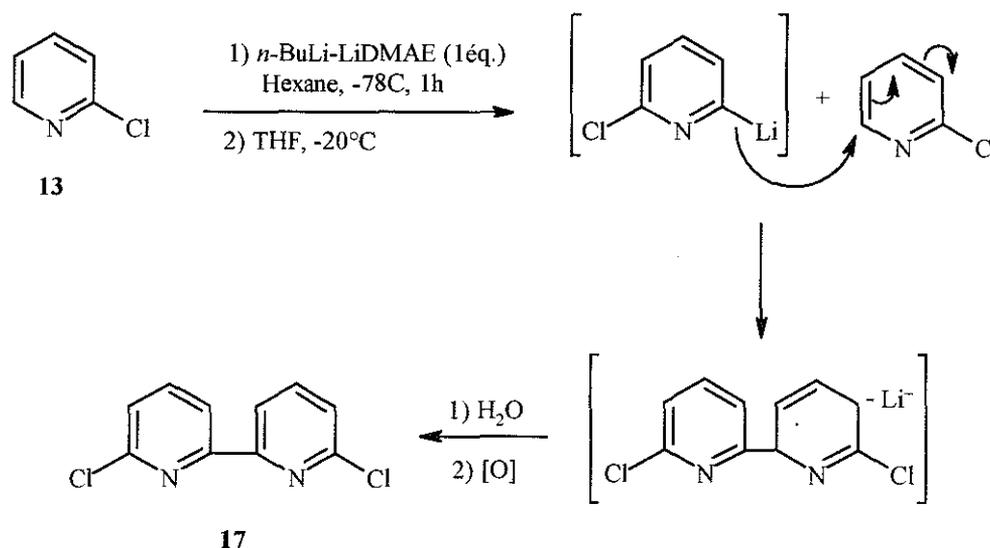


Schéma 20

⁹³ Trécourt, F. ; Marsais, F. ; Güngör, T. ; Quéguiner, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1990**, 2409.

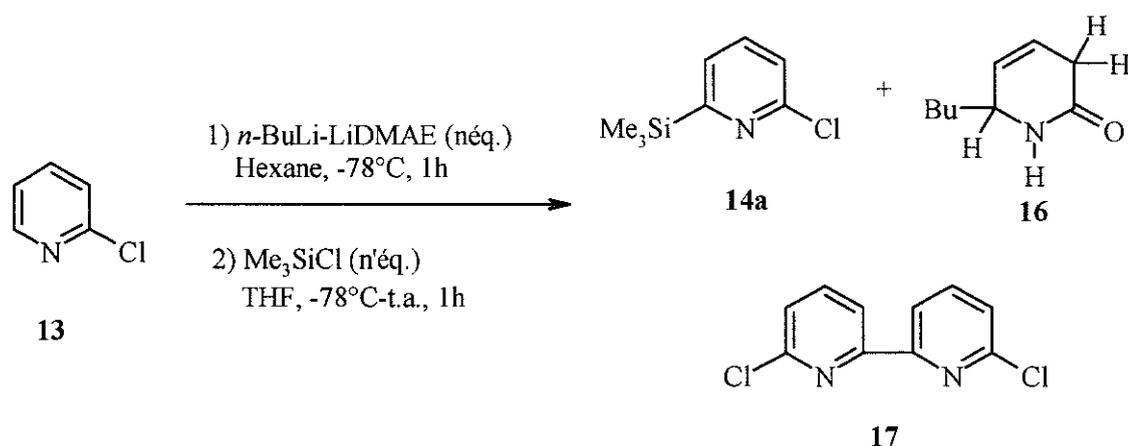


Schéma 21

Tableau 19 : Etude de l'influence de la quantité de base sur la réaction ^(a)

Essais	<i>n</i> -BuLi (néq.)	LiDMAE (néq.)	Me ₃ SiCl (n'éq.)	Conversion (%)	14a(%) ^(b)	16(%) ^(b)	17(%) ^(b)
1	1	1	1,5	72	57	10	5
2	2	2	2,5	80	75	2	Traces
3	2,5	2,5	3	95	93	1	Traces
4	3	3	4	100	98 ^(c)	-	-

(a) Les réactions sont réalisées sur 8/n mmoles de 2-chloropyridine **13** dans 5ml d'hexane, avec 8 mmoles de base et 8n'/n mmoles de TMSCl dans 20 ml de THF à -78°C. (b) Rendements déterminés en CPV par la méthode de l'étalon interne. (c) Produit isolé à 90%.

III.1.2.- Influence de la quantité de base *n*-BuLi-LiDMAE

D'après nos connaissances sur la réactivité de *n*-BuLi-LiDMAE,⁹ l'utilisation d'un excès de base pouvait permettre d'augmenter l'efficacité ainsi que la chimiosélectivité de la réaction. La métallation a donc été réalisée à -78°C avec différentes quantités de base *n*-BuLi-LiDMAE. Les produits attendus sont représentés sur le schéma 21 et les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau 19.

On peut observer que l'utilisation de 3éq-BuLi-LiDMAE conduit à la métallation quantitative, régio- et chimiosélective de la 2-chloropyridine (essai 4). En effet ni le produit d'addition **16**, ni le produit d'homocouplage **17** ne sont détectés.

La nécessité d'utiliser un excès de réactif basique dans la métallation de pyridines substituées n'est pas étonnante. Elle a en effet déjà été rencontrée avec notre système⁹ mais également avec les alkylamidures LDA^{17d)} ou LTMP⁵¹ pour d'autres substrats tels que la 2-méthoxypyridine. L'agrégation initiale du système basique et la formation d'agrégats polymoléculaires base-substrat sont des éléments permettant de comprendre la nécessité de l'utilisation indispensable d'un excès de réactif basique lors de nos réactions.

Il est connu que l'addition de THF au milieu de métallation permet de rendre la réaction de couplage majoritaire⁹ offrant alors une nouvelle voie d'accès particulièrement intéressante à des motifs pyridiniques fonctionnels symétriques. Nous avons donc effectué quelques essais en additionnant uniquement du THF au milieu réactionnel après l'étape de métallation. La réaction a été réalisée à différentes températures afin de tenter d'influer sur la réactivité du lithien vis à vis de la 2-chloropyridine (schéma 22, tableau 20).

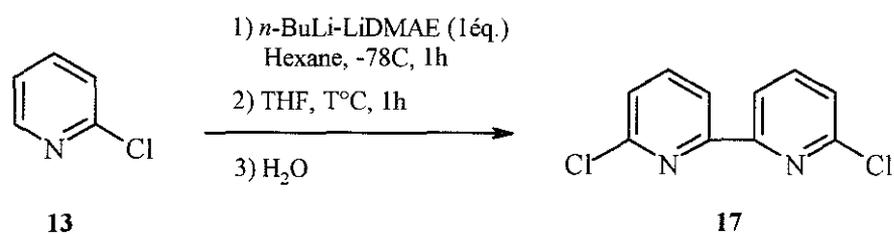


Schéma 22

⁹ a) Gros, Ph. ; Fort, Y. ; Quéguiner, G. ; Caubère, P. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 4791. b) Gros, P. ; Fort, Y. ; Caubère, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1997**, 3071. c) Gros, P. ; Fort, Y. ; Caubère, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1997**, 3597.

^{17d)} Comins, D.L. ; La Munnyon, D.H. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29(7), 773.

⁵¹ Lempereur, C., Doctorat de l'Université de Rouen, **2000**, Rouen.

Tableau 20 : Synthèse du 6,6'-dichloro-2,2'-bipyridine 17^(a)

Essais	T(°C)	Conversion (%)	17(%) ^(b)
1	0	45	12
2	-20	80	47
3	-78	85	-

(a) Les réactions sont réalisées sur 8 mmoles de 2-chloropyridine **13** dans 5ml d'hexane, avec 8 mmoles de *n*-BuLi-LiDMAE et ajout de 20 ml de THF à T(°C). (b) Rendements déterminés après isolement sur chromatotron.

Comme nous pouvons le constater à la vue du tableau 20, la réaction conduite à -20°C permet d'obtenir le 6,6'-dichloro-2,2'-bipyridine **17** avec un rendement de 47% (essai 2). Ce résultat est inférieur à celui obtenu par Newkome et Hager¹¹⁴ ou Wakabayashi¹³² qui avaient obtenu le composé **17** avec respectivement 57% et 77% de rendement.

Nos travaux antérieurs sur la 2-méthoxypyridine^{9b)} et certains travaux de la littérature décrits par Newkome et Hager¹¹⁴ interprètent aussi cette réaction d'homocouplage par un mécanisme radicalaire simultané ou concurrent au mécanisme ionique. Le processus radicalaire est favorisé en présence de HMPT. Nous avons alors réalisé une réaction en remplaçant le THF par du HMPT connu pour être un stabilisant des espèces radicalaires. Dans ce cas, aucun produit d'homocouplage n'est isolable. Seuls des goudrons et des produits d'additions sont obtenus.

Ce résultat laisse penser que le processus anionique est prépondérant avec la 2-chloropyridine et que le lithien (6-lithio-2-chloropyridine) est bien formé dans le milieu réactionnel. Ce résultat contraste avec ceux obtenus avec la 2-méthoxypyridine pour laquelle une intervention compétitive des deux mécanismes a été postulée^{9b)} Il semble raisonnable de penser que le chlore plus stabilisant qu'un groupement méthoxy, favoriserait l'évolution de l'agrégat base-substrat (complexe pré-lithien) vers un "vrai" lithien (schéma 23).

^{9b)} Gros, P. ; Fort, Y. ; Caubère, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1997**, 3071.

¹¹⁴ Newkome, G.R. ; Hager, D.C. *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 599

¹³² Wakabayashi, S. ; Tanaka, T. Kubo, Y. Uenishi, J. Oae, S. ; *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1989**, *62*, 3848.

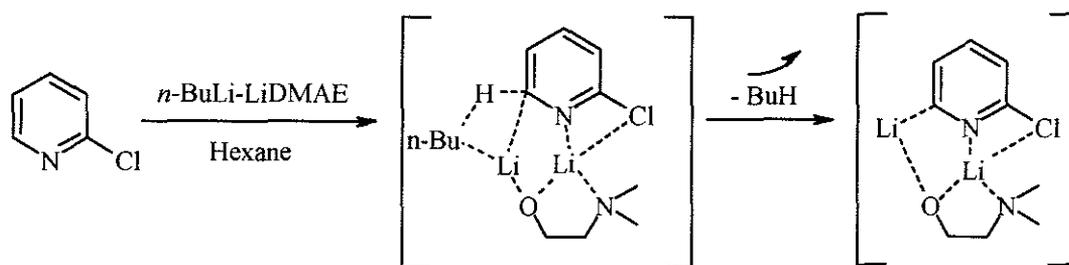


Schéma 23

III.1.3.- Influence du temps de métallation

Afin de mieux appréhender la réactivité de *n*-BuLi-LiDMAE vis à vis de la 2-chloropyridine, il était important de connaître l'influence du temps de métallation d'une part, sur le taux de lithien formé et d'autre part, sur sa stabilité au sein du milieu réactionnel. Nous avons donc réalisé un suivi de la composition du milieu réactionnel en piégeant le lithien par du TMSCl à divers temps de métallation. Dans le tableau 21 sont présentés les résultats des différents essais réalisés.

Tableau 21 : Etude de l'influence du temps de métallation ^(a)

Essais	t (h)	Conversion (%)	14a (%) ^(b)
1	0,5	85	83
2	1	100	98
3	2	100	67

(a) Les réactions sont réalisées sur 2,7 mmoles 2-chloropyridine **13** dans 5 ml d'hexane, avec 8 mmoles de *n*-BuLi-LiDMAE et 10,68 mmoles de TMSCl dans 20 ml de THF à -78°C . (b) Les rendements sont déterminés après isolement sur chromatotron.

Ces résultats montrent la grande instabilité du lithien formé. En effet, on constate une chute importante du rendement en dérivé silylé pour un temps de métallation supérieur à une heure (essai 3). Ce résultat contraste une nouvelle fois avec ceux obtenus pour la 2-méthoxypyridine.^{9b)} Avec ce dernier substrat, l'espèce intermédiaire, probablement un pré-lithien, était stable dans le temps. D'un

^{9b)} Gros, P. ; Fort, Y. ; Caubère, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, 1997, 3071.

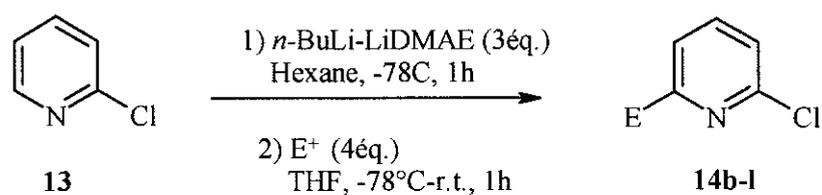


Schéma 24

Tableau 22 : Préparation de 2-chloropyridines 6-substituées ^(a)

Essais	Electrophile	E =	Produit	Rdt (%) ^(b)
1	DCI/D ₂ O	D	14b	64(% isolé) 98(% deutéré)
2	MeSSMe	MeS	14c	92
3	MeI	Me	14d	70
4	Me ₂ SO ₄			60
5	<i>t</i> -BuCHO	<i>t</i> -BuCH(OH)	14e	90
6	MeEtCO	MeEtC(OH)	14f	60
7	Me ₂ NCOPh	PhCO	14g	84
8	DMF	CHO	14h	15
9	HCOOEt			22
10	I ₂	I	14i	80
11	CBr ₄	Br	14j	41 ^(c)
12	CBr ₄			70 ^(d)
13	C ₂ Cl ₆	Cl	14k	74
14	Bu ₃ SnCl	Bu ₃ Sn	14l	84

(a) Les réactions sont réalisées sur 2,7 mmoles de 2-chloropyridine **13** dans 5 ml d'hexane, avec 8 mmoles de *n*-BuLi-LiDMAE et 10,8 mmoles d'électrophile à -78°C pendant 1h. (b) Rendements isolés après purification sur chromatotron. (c) CBr₄ est additionné dans le THF. (d) CBr₄ est additionné dans l'hexane.

point de vue synthétique, l'observation de l'instabilité du 6-lithio-2-chloropyridine nous conduira à contrôler de façon sévère le temps de métallation.

Nous avons donc montré que le système *n*-BuLi-LiDMAE permet de métaller la 2-chloropyridine avec une régiosélectivité inhabituelle en C-6 sans formation de produit d'addition. Cette réaction n'avait jamais été réalisée avec les agents classiques de lithiation.

III.2.- Préparation de 2-chloropyridines 6-substituées

En utilisant les meilleures conditions déterminées précédemment (schéma 24), nous avons examiné la réaction de métallation-fonctionnalisation avec différents électrophiles (tableau 22).

Comme le montre les résultats rassemblés dans le tableau 22, la méthode permet de préparer les dérivés 14b-m de façon (très) efficace. Les rendements de fonctionnalisation varient en effet de 60 à 92%.

Quelques commentaires particuliers peuvent être faits à ce niveau.

- Le piégeage par DCI/D₂O conduit à une deutérioration quantitative ce qui une fois de plus démontre clairement la formation intermédiaire de 6-lithio-2-chloropyridine(essai 1).

- Malgré tous nos efforts, nous n'avons pas pu éviter la formation du dérivé éthyl-2-chloro-6-pyridine (10%) lors de la préparation de **14d** et ceci même en utilisant le diméthylsulfate (Me₂SO₄), qui ne subit pas la réaction d'échange halogène-métal en présence de lithien (essais 3 et 4). Ce résultat peut être interprété par la déprotonation rapide du produit formé induit par la base résiduelle. Il montre en outre que le piégeage par un électrophile même très réactif n'est pas instantané.

- Le faible rendement en aldéhyde **14h** peut s'expliquer par un manque de stabilité du produit au cours de l'étape de purification (essais 8 et 9) puisque le rendement CPV avant isolement était de 48%.

- Les produits **14i** à **14l** sont particulièrement intéressants d'un point de vue synthétique puisque ce sont des précurseurs réactifs pour des fonctionnalisations ultérieures du substrat en utilisant des réactions de S_NAR ou des réactions de couplage. Notons que pour le produit **14j**, nous avons dû modifier la nature du solvant utilisé lors de la condensation de l'électrophile. En effet, le THF favorise la réaction d'échange Br-Li ce qui a pour effet une diminution du rendement (essai 11). Nous avons donc utilisé l'hexane (essai 12) et obtenu un rendement plus satisfaisant.

III.3.- Conclusion

En accord avec les travaux précédemment réalisés au laboratoire, on retrouve une forte affinité de *n*-BuLi-LiDMAE pour les protons en alpha de l'azote de la 2-chloropyridine. Nous avons ainsi mis en évidence une nouvelle méthode de synthèse permettant de conserver la liaison C-Cl et de préparer des composés chloropyridiniques 2,6-disubstitués.

Ce premier résultat, très positif sur la 2-chloropyridine, nous a bien sûr fortement encouragés à poursuivre l'étude de la métallation des deux autres chloropyridines en commençant par la 3-chloropyridine. L'objectif de cette étude était d'obtenir une réaction efficace mais surtout régiosélective (en 2 ou en 4) tout en évitant les attaques nucléophiles.

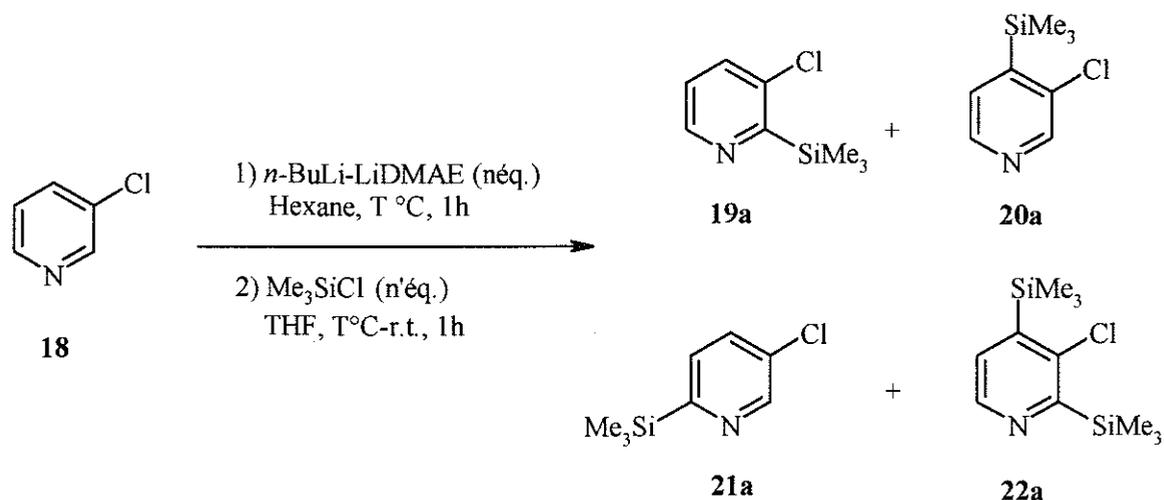


Schéma 25

Tableau 23 : Etude de l'influence de la température et de la quantité de base ^(a)

Essais	néq.	n'éq.	T(°C)	Conversion (%)	19a (%) ^(b)	20a (%) ^(b)	21a (%) ^(b)	22a (%) ^(b)
1	3	4	-78	65	58	-	-	-
2	3	4	-60	86	80	-	-	-
3	4	5	-78	80	74	-	-	-
4	4	5	-60	85	79	-	-	-

(a) Les réactions sont réalisées sur 8/n mmoles de 3-chloropyridine **18** dans 5 ml d'hexane, avec 8 mmoles de *n*-BuLi-LiDMAE et n'8/n mmoles de TMSCl dans 20 ml de THF à T(°C). (b) Rendements isolés après purification sur chromatotron.

IV.- Lithiation et fonctionnalisation régiosélectives de la 3-chloropyridine par la superbase *n*-BuLi-LiDMAE

Comme nous l'avons vu précédemment, la lithiation régiosélective de la 3-chloropyridine par les alkyllithiums activés ou non est loin d'être facile puisque des mélanges de composés 2 et 4 substitués sont toujours obtenus à côté de produits d'attaque nucléophile.^{126,127} Par ailleurs, la métallation par les alkylamidures de lithium conduit spécifiquement au composé 4-lithié. Avec les autres hétérocycles fonctionnels ou non, le système *n*-BuLi-LiDMAE conduit généralement à des métallations en ortho de l'azote pyridinique. Qu'allait-il en être avec la 3-chloropyridine ?

IV.1.- Etude des paramètres de la réaction

Dans un premier temps, nous avons repris les conditions de métallation déterminées pour la 2-chloropyridine à savoir 3 équivalents d'agent métallant à -78°C pendant 1h. Nous avons ensuite fait varier d'une part la température, d'autre part la proportion de base. Dans cette étude exploratoire, la formation du carbanion lithié sera mise en évidence par piégeage avec du triméthylchlorosilane.

Par analogie avec la littérature, trois produits **19a**, **20a** et **22a** pouvaient être obtenus (schéma 19). De plus bien qu'improbable en raison de l'effet directeur du chlore, un produit de métallation-fonctionnalisation en position 6 (**21a**) pouvait être envisagé.

Les conditions et les produits obtenus sont représentés sur le schéma 25 et les résultats sont regroupés dans le tableau 23.

Comme on peut immédiatement le constater, le système *n*-BuLi-LiDMAE se démarque une fois de plus et de façon considérable des systèmes classiques de la littérature puisque seul le régioisomère **19a** issu de la lithiation en C-2 est isolé. Notons également que dans ces essais nous n'avons jamais pu détecter (par GC-MS) de produits d'addition nucléophile sur le cycle pyridinique ou les autres produits de fonctionnalisation en position 4. La base *n*-BuLi-LiDMAE permet donc de réaliser une réaction parfaitement chimio- et régiosélective.

¹²⁶ Marsais, F. ; Bréant, P. ; Ginguène, A. ; Quéguiner, G. *J. Organomet. Chem.*, **1981**, 216, 139.

¹²⁷ Bréant, P., Doctorat de l'Université de Rouen, **1985**, Rouen.

Le meilleur rendement isolé 80% est obtenu à -60°C . Une température plus basse ne conduit qu'à une baisse de la conversion (essais 1 et 3). Enfin, l'utilisation d'une quantité de base supérieure à 3 équivalents ne conduit pas à un meilleur résultat (essai 4). Nous avons par ailleurs vérifié qu'une augmentation du temps de métallation n'induisait pas d'augmentation de la conversion. Au contraire, pour un temps de métallation de 2h, nous obtenons un rendement isolé de 69%. Si on reprend le résultat obtenu par Quéguiner et coll.⁹³ avec le LDA, on peut conclure à l'instabilité du lithien pyridinique formé.

Une question reste cependant posée : pourquoi la conversion après piégeage avec $\text{Me}_3\text{SiCl}/\text{THF}$ n'excède-t-elle jamais 85% même en présence d'un large excès de base et d'électrophile ? Nous avons tenté d'hydrolyser le milieu réactionnel par le mélange $\text{DCI}/\text{D}_2\text{O}$ (schéma 26).

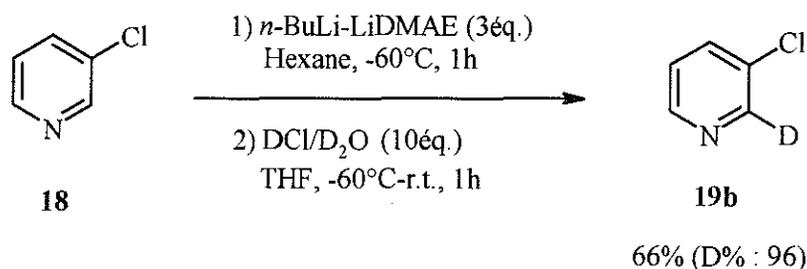


Schéma 26

Le résultat obtenu correspond (par dosage RMN) à une incorporation de 96% de deutérium en position 2. Il indique que le lithien est formé pratiquement quantitativement. On peut alors penser qu'en présence d'un électrophile moins réactif tel que Me_3SiCl , la protonation du lithien par le THF est compétitive et induit une chute apparente de conversion. Malheureusement, des essais de piégeage en milieu totalement hexane, donc non protonnant, n'ont pas permis d'améliorer nos résultats. Le piégeage étant moins rapide dans l'hexane, ce protocole correspond formellement à un allongement du temps de métallation, lui-même induisant la dégradation du lithien.

Sans entrer dans le détail pour l'instant, nous pouvons interpréter, de façon habituelle avec la base $n\text{-BuLi-LiDMAE}$, ces résultats comme la conséquence d'une forte complexation de la base au niveau de l'azote pyridinique assisté par l'effet orthodirecteur du chlore. La force de cette complexation doit en outre être suffisante pour éviter une équilibration thermodynamique $\text{Li-2} \rightarrow \text{Li-4}$. Nous reviendrons sur cette interprétation dans la partie mécanistique de ce chapitre.

Nous avons finalement choisi les conditions de l'essai 2 (3 équivalents de base, -60°C , 1h) pour explorer le potentiel synthétique de la méthode de métallation régiosélective de la 3-chloropyridine.

⁹³ Trécourt, F. ; Marsais, F. ; GÜngör, T. ; Quéguiner, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, 1990, 2409.

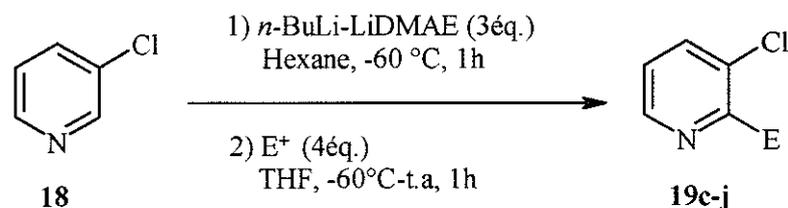


Schéma 27

Tableau 24 : Préparation de 3-chloropyridines 2-substituées ^(a)

Essais	Electrophile	E=	Produit	Rdt CPV (%) ^(b)	Rdt isolé (%) ^(c)
1	MeSSMe	MeS	19c	90	83
2	<i>t</i> -BuCHO	<i>t</i> -BuCH(OH)	19d	86	60
3	Me ₂ NCOPh	PhCO	19e	85	69
4	HCOOEt	CHO	19f	25	21
5	I ₂	I	19g	80	66
6				71	39 ^(d)
7	CBr ₄	Br	19h	79	47 ^(e)
8	C ₂ Cl ₆	Cl	19i	70	60
9	Bu ₃ SnCl	Bu ₃ Sn	19j	60	46

(a) Les réactions sont réalisées avec 2,7 mmoles de 3-chloropyridine **18** dans 5 ml d'hexane, avec 8mmoles de *n*-BuLi-LiDMAE et 10,7 mmoles d'électrophile dans 20 ml de THF à -60°C. (b) Rendements déterminés en CPV par la méthode de l'étalon interne.(c) Rendements isolés après purification sur chromatotron. (d) CBr₄ est additionné dans le THF. (e) CBr₄ est additionné dans l'hexane.

IV.2.- Préparation de 3-chloropyridines 2-substituées

Sur la base des résultats précédents, nous pourrions nous attendre lors des essais de fonctionnalisation de la 3-chloropyridine, à de fortes variations de rendements en fonction de la nature et surtout de la réactivité de l'électrophile utilisé. Dans la plupart des cas, nous avons testé deux modes de piégeage : le premier Electrophile/THF et le second Electrophile/Hexane. Généralement le piégeage en présence de THF s'est révélé plus efficace. Les conditions sont reportés sur le schéma 27 et les meilleurs résultats obtenus reportés dans le tableau 24.

Dans l'ensemble, les 3-chloropyridines 2-substituées sont obtenues avec des rendements satisfaisants. Seule l'obtention du dérivé bromé **19h** a pu être améliorée en terme d'efficacité par un piégeage dans l'hexane pur (essai 7). On peut penser que dans le THF, un échange Br-Li induit par l'excès de base est à l'origine du faible rendement obtenu (essais 6,7). De nombreux composés de haut poids moléculaire sont alors détectables.

Deux remarques peuvent par ailleurs être faites. Premièrement, comme nous l'attendions, la réactivité de l'électrophile a une influence considérable sur l'efficacité observée de la réaction. Deuxièmement, on peut constater une très forte différence entre les rendements déterminés par chromatographie gazeuse et les rendements isolés. Contrairement aux autres dérivés pyridiniques halogénés, les 3-chloropyridines substituées se révèlent très fragiles. Malgré toutes les méthodes de purification envisagées (flash-chromatographie, colonne d'alumine, distillation) nous ne sommes pas parvenus à augmenter ces rendements isolés. Cette instabilité intrinsèque des composés obtenus constitue donc une limitation incontournable à la méthode développée.

L'obtention des dérivés halogénés **19g-19j** est enfin particulièrement intéressante puisqu'elle offre la possibilité d'une refunctionalisation de la pyridine (essais 5, 8).

IV.3.- Conclusion

Conformément à ce qui était attendu, la superbases *n*-BuLi-LiDMAE métalle la 3-chloropyridine sélectivement en alpha de l'azote pyridinique. L'addition nucléophile sur le cycle habituellement observée avec les alkyllithiums est ici totalement inexistante et nous n'observons pas de polyolithiation ni d'équilibration du lithien. La méthode développée permet l'accès à de nombreuses 3-chloropyridines fonctionnelles.

Intuitivement, on peut penser que la régiosélectivité obtenue est la résultante d'une double complexation très favorable du système basique par l'azote pyridinique et le chlore en position 3.

A posteriori, on pourrait même dire que la présence d'un substituant orthodirecteur en position 3 était le cas le plus favorable pour obtenir la métallation en position 2 puisque nous avons un effet coopératif azote-chlore analogue à celui déjà rencontré pour les substitutions en position 2. Il nous restait alors à envisager le cas particulier de la 4-chloropyridine pour laquelle nous pouvions envisager avec la base *n*-BuLi-LiDMAE deux complexations compétitives, par le chlore et l'azote respectivement. Rappelons enfin et pour mémoire que la 4-chloropyridine ne peut être métallée qu'en position ortho par les bases *n*-BuLi¹²⁸ ou LDA¹³⁰ ce qui témoigne de l'effet ortho-directeur important du chlore.

¹²⁸ Marsais, F. ; Trécourt, F. ; Bréant, P. ; Quéguiner, G. *J. Heterocycl. Chem.*, **1988**, *25*, 81.

¹³⁰ a) Gribble, G.W. ; Saulnier, M.G. *Tetrahedron Lett.*, **1980**, *21*, 4137. b) Gribble, G.W. ; Saulnier, M.G. *Heterocycles*, **1993**, *35*(1), 151.

V.- Lithiation et fonctionnalisation régiosélectives de la 4-chloropyridine par la superbasse *n*-BuLi-LiDMAE

V.1.- Préparation de la 4-chloropyridine

La 4-chloropyridine est un composé instable et, contrairement à ses deux isomères de position (2 et 3-chloropyridine), elle est non commerciale. La première méthode de préparation consiste à libérer la chloropyridine à partir de son chlorhydrate commercial.¹²⁷ Cette réaction est peu efficace et ne permet de récupérer que 54% de 4-chloropyridine.

Nous avons alors choisi d'utiliser la 4-amino-pyridine beaucoup plus stable et moins onéreuse que le chlorhydrate ci-dessus. La 4-chloropyridine est préparée par réaction de Sandmeyer (NaNO_2 , HCl)¹³³ comme cela est représenté sur le schéma 28.

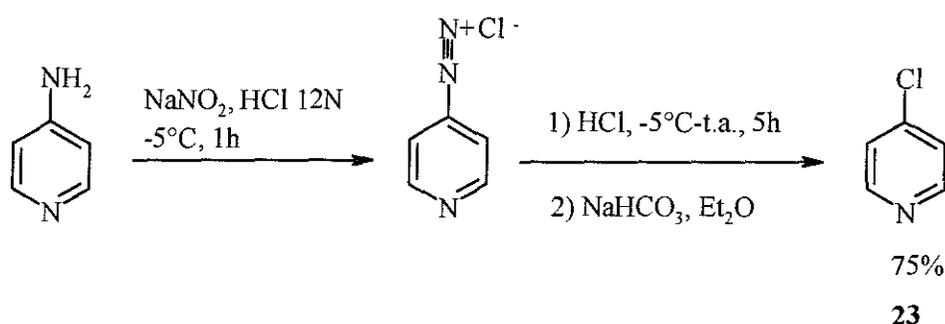


Schéma 28

Notons qu'il est impératif de contrôler le pH lors de la neutralisation du chlorhydrate. Un milieu neutre est indispensable pour éviter les réactions de polymérisation (schéma 29).

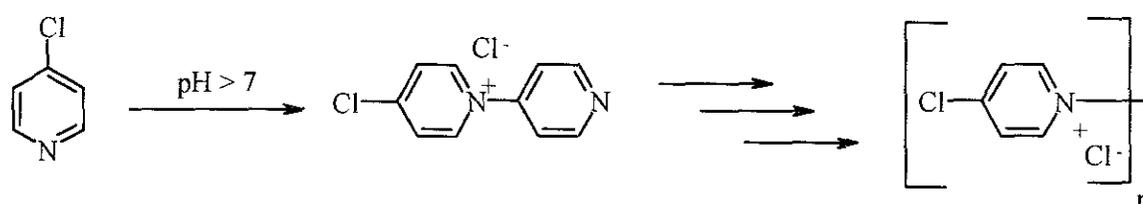


Schéma 29

La 4-chloropyridine isolée doit être stockée sous atmosphère inerte au réfrigérateur.

¹²⁷ Bréant, P., Doctorat de l'université de Rouen, 1985, Rouen.

¹³³ Rath, ; Binz, *Ann. Chem.*, 1931, 95, 486.

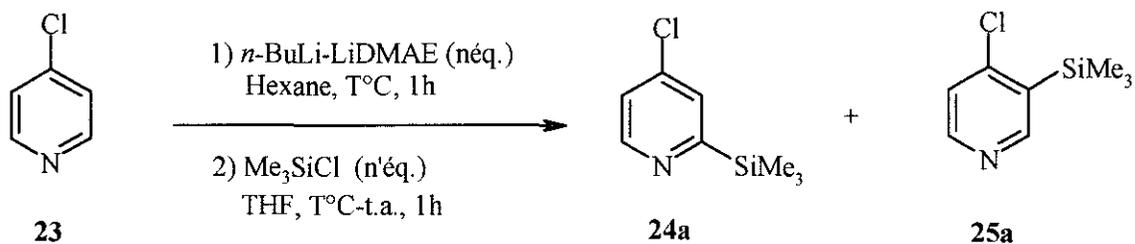


Schéma 30

Tableau 25 : Etude de l'influence de la température
et de la quantité de base ^(a)

Essais	néq.	n'ég.	T(°C)	Conversion (%)	24a(%) ^(b)	25a (%) ^(b)
1	3	4	-60	76	55	-
2	3	4	-78	92	77	-
3	4	5	-78	100	85	-

(a) Les réactions sont réalisées sur 8/n mmoles de 4 chloropyridine **23** dans 5 ml d'hexane, avec 8 mmoles de *n*-BuLi-LiDMAE et n'8/n ég. de TMSiCl dans 20 ml de THF à T(°C). (b) Rendements isolés après purification sur chromatotron.

V.2.- Lithiation de la 4-chloropyridine par la superbase *n*-BuLi-LiDMAE : étude des paramètres de la réaction

Nous avons débuté notre étude en reprenant les conditions déterminées lors des lithiations de la 3-chloropyridine. Comme à l'accoutumée, nous avons considéré l'influence de la température et celle de la quantité de base *n*-BuLi-LiDMAE. Un temps de métallation d'une heure a été initialement choisi et l'électrophile test était le triméthylchlorosilane. En dehors des produits d'attaque nucléophile classiques en présence d'alkyllithium, deux produits de monofonctionnalisation pouvaient être obtenus **23a** et **24a** (schéma 30). Les résultats des essais réalisés sont rassemblés dans le tableau 25.

On observe tout d'abord que quelles que soient les conditions utilisées, seule la métallation régiosélective en position 2 est obtenue. Ce résultat contraste remarquablement avec ceux obtenus avec les autres systèmes basiques. Il montre en outre, et une fois de plus, la forte affinité de la base *n*-BuLi-LiDMAE vis à vis de l'azote pyridinique.

L'analyse des milieux réactionnels ne permet jamais par ailleurs, de détecter des produits d'addition ce qui confirme le fort rapport basicité/nucléophilie de notre base.

D'un point de vue efficacité il apparaît qu'un abaissement de la température lors de l'étape de métallation conduit à une nette amélioration de rendement. De même, l'utilisation de 4 équivalents de base permet d'obtenir un rendement maximum de 85% en produit silylé **23a** (essai 3). Un prolongement du temps de métallation et/ou une augmentation de la température provoque une chute importante de rendements et la formation de goudrons non isolables (essai 1). Fort de notre expérience sur la 3-chloropyridine, nous avons confirmé la formation du lithien intermédiaire par un piégeage par DCI/D₂O. Nous obtenons alors un pourcentage de deutériation de 98% (schéma 31).

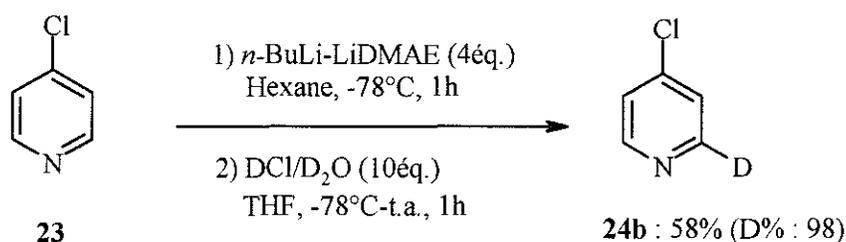


Schéma 31

Nous pouvons donc conclure que le lithien intermédiaire est probablement formé quantitativement, qu'il est d'une stabilité très moyenne et qu'en fonction de l'électrophile il pourra être

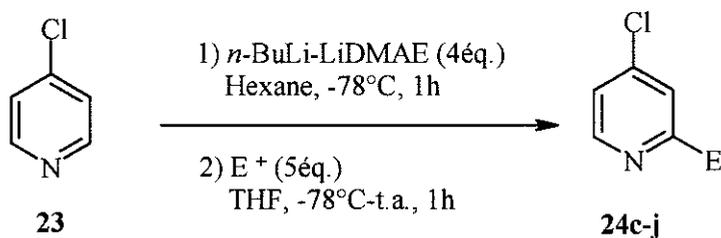


Schéma 32

Tableau 26 : Préparation de 4-chloropyridines 2-substituées ^(a)

Essais	Electrophile	E=	Produit	Rendement CPV (%) ^(b)	Rendement isolé (%) ^(c)
1	MeSSMe	MeS	24c	80	64
2	<i>t</i> -BuCHO	<i>t</i> -BuCH(OH)	24d	75	51
3	Me ₂ NCOPh	PhCO	24e	78	56
4	HCOOEt	CHO	24f	27	24
5	I ₂	I	24g	77	70
6				69	37 ^(d)
7	CBr ₄	Br	24h	69	49 ^(e)
8	C ₂ Cl ₆	Cl	24i	73	44
9	Bu ₃ SnCl	Bu ₃ Sn	24j	63	50

(a) Les réactions sont réalisées sur 2 mmoles de 4-chloropyridine **23** dans 5 ml d'hexane, avec 8 mmoles de *n*-BuLi-LiDMAE et 10 mmoles d'électrophile dans 20ml de THF à -78°C. (b) Les rendements sont déterminés en CPV par la méthode de l'étalon interne. (c) Rendements isolés après purification sur chromatotron. (d) CBr₄ est additionné dans le THF (e) CBr₄ est additionné dans l'hexane

piégé de façon plus ou moins efficace. A partir de ces résultats, nous avons envisagé la synthèse de 4-chloropyridine substituée en position 2.

V.3.- Préparation de 4-chloropyridines 2-substituées

Nous avons utilisé les meilleures conditions expérimentales déterminées précédemment (schéma 28) pour réaliser la synthèse de 4-chloropyridines 2-substituées à partir de divers électrophiles. Les conditions sont précisées sur le schéma 32 et les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau 26.

Les rendements en produits 2,4-disubstitués sont corrects. Toutefois si on compare les rendements CPV et les rendements isolés on observe des différences importantes. Les produits 2,4-disubstitués ne semblent pas très stables dans les conditions de purification utilisées (colonne de silice), c'est pourquoi nous avons essayé d'améliorer cette séparation en utilisant d'autres méthodes (colonne d'alumine, chromatographie-flash ou distillation). Cependant aucune n'a permis d'éviter la perte de matière ou d'améliorer les rendements isolés.

Comme c'était le cas des autres chloropyridines, les produits halogénés et organostanniques issus des essais **23g** à **23j** doivent permettre d'envisager la préparation de composés fonctionnels en utilisant des réactions de type S_N_{ar} ou de couplage (essais 5-9). Nous considérerons cette application dans la suite du mémoire (chapitre III, paragraphe VII).

V.4.- Conclusion

Au cours de cette étude, nous avons montré que la base *n*-BuLi-LiDMAE permet de réaliser la métallation-fonctionnalisation de la 4-chloropyridine de façon hautement régiosélective en position 2 offrant ainsi un accès original et direct à des composés 2,4 disubstitués.

Le point remarquable de cette étude est l'absence apparente d'effet orthodirecteur du chlore en position 4 qui montre une très forte affinité du système basique pour l'azote pyridinique.

La régiosélectivité obtenue dans nos travaux contraste de façon importante avec celle classiquement induites par les bases classiques de la littérature. C'est pourquoi nous avons cherché à mieux comprendre l'origine de cette sélectivité. Les éléments que nous avons pu recueillir sont décrits dans le paragraphe suivant.

VI.- Interprétation mécanistique de la lithiation régiosélective des 2-, 3- et 4-chloropyridines induite par la superbase *n*-BuLi-LiDMAE

VI.1.- Introduction

Comme nous venons de le voir dans les paragraphes précédents, la lithiation des 2-, 3- et 4-chloropyridines induite par la superbase *n*-BuLi-LiDMAE est obtenue de façon hautement régiosélective en alpha de l'azote pyridinique (schéma 33). Ce résultat contraste profondément avec ceux décrits dans la littérature puisque nous n'observons ni l'attaque nucléophile de type Chichibabin de *n*-BuLi sur la liaison C=N pyridinique, ni la réaction classique de lithiation ortho-dirigée observée avec les dialkylamidures de lithium.

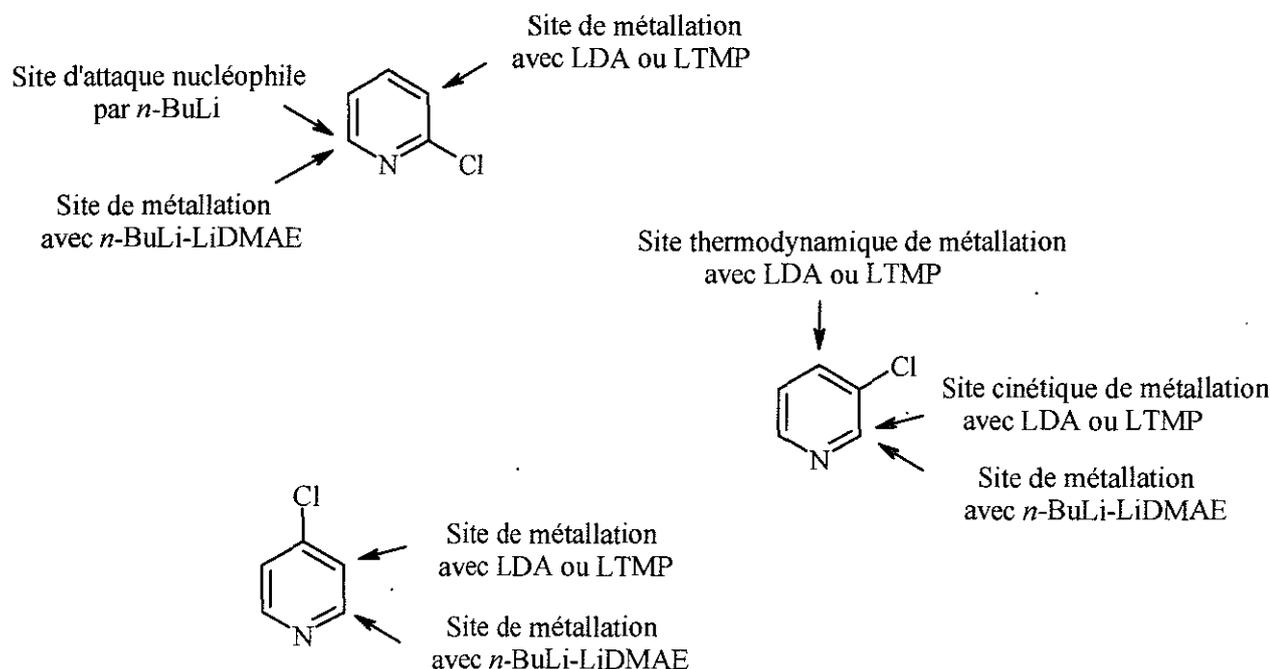


Schéma 33

Ces différences nous ont conduit à nous interroger sur l'origine des différentes régiosélectivités observées.

Dans un premier temps, nous avons calculé la valeur des acidités relatives des différents protons des 2-, 3- et 4-chloropyridines par une méthode semi-empirique PM3. La méthode consiste à

calculer le niveau d'énergie de formation de chaque carbanion de la molécule. Celui-ci sera ensuite raisonnablement assimilé à l'acidité du proton considéré. Les résultats obtenus sont représentés sur le schéma 34.

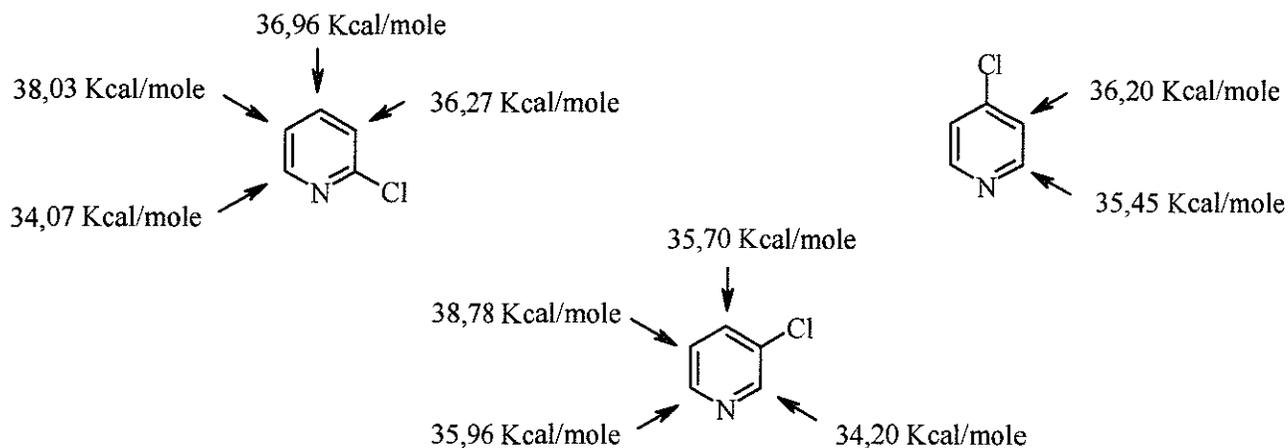


Schéma 34

A l'observation de ces résultats, on constate que la base *n*-BuLi-LiDMAE arrache systématiquement le proton le plus acide de la molécule. Cependant, les écarts d'acidité relative observés sont très faibles et des effets de complexation de l'organométallique par le groupement orthodirecteur permettent aisément de comprendre ou d'expliquer la métallation ortho observée avec les alkylamidures (schéma 35).

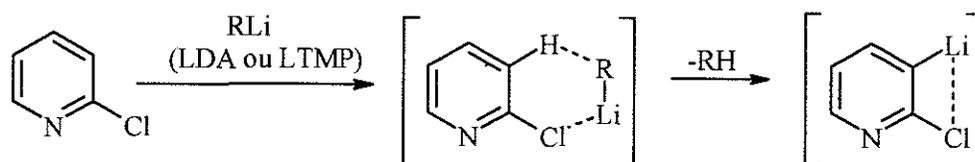


Schéma 35

Pour la base *n*-BuLi-LiDMAE, cette complexation par proximité spatiale de type CIPE ("Complex Induced Proximity Effects")⁴⁶ serait moins efficace que la complexation au niveau de l'azote pyridinique (schéma 36).

⁴⁶ a) Beak, P. ; Meyers, A.I. *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 356. b) Beak, P. ; Kerrich, S.T. ; Gallagher, D.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10628. c) Resek, J.E. ; Beak, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 405.

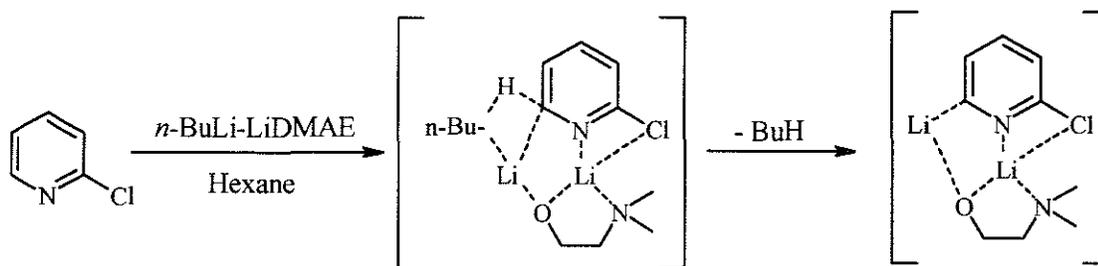


Schéma 36

Le complexe formé est alors stable et la lithiation est bien observée sur le site le plus acide du substrat. Il apparaît donc que les phénomènes de complexation entre l'organométallique et le substrat constituent le principal moteur de la métallation en terme de thermodynamique. Cependant, les équilibres de lithien observés notamment par le groupe de Quéguiner^{120,121} pour des substrats tels que le 3-fluoropyridine laissent penser que, dans la plupart voir dans tous les cas, c'est bien le proton le plus acide qui doit être cinétiquement arraché (schéma 37).

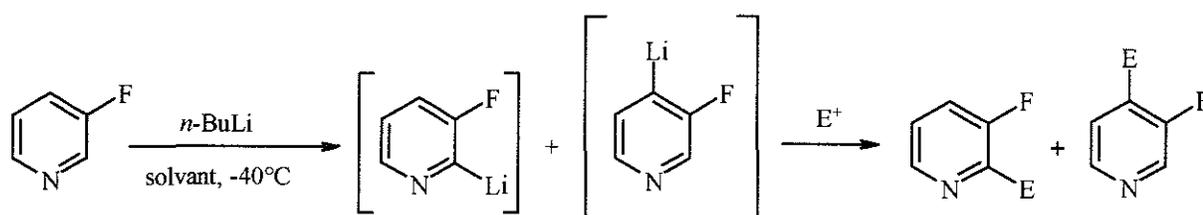


Schéma 37

Par ailleurs, il est aussi connu que la structure et la stabilité des agrégats lithiés est fortement dépendante de leur environnement et que plusieurs agrégats peuvent être en équilibre.

Le comportement particulier de notre superbase, comparé à celui des alkylamidures ou à celui des systèmes *n*-BuLi-activé, ajouté aux faibles différences d'acidité des différents protons des chloropyridines nous ont alors conduits à envisager la possibilité d'équilibres entre les divers lithiens potentiellement formés dans le milieu réactionnel.

La position d'équilibre serait régie essentiellement par la stabilité du ou des agrégats formés. L'hypothèse d'un équilibre $C_3Li \leftrightarrow C_6Li$ pose notamment pour la 2-chloropyridine le problème de la connaissance du site initial de métallation.

¹²⁰ Marsais, F. ; Quéguiner, G. *Tetrahedron*, **1983**, 39(12), 2009.

¹²¹ Marsais, F. ; Granger, P. ; Quéguiner, G. *J. Org. Chem.*, **1981**, 46, 4494.

Selon cette hypothèse deux cas sont alors envisageables avec la base *n*-BuLi-LiDMAE :

♦ soit celle-ci peut être complexée par le groupement orthodirecteur pour conduire à une métallation initiale en position 3 selon les principes du "CIPE effect", le lithien formé s'équilibrant ensuite vers un lithien plus stabilisé en position 6.

♦ soit la métallation a lieu directement en position 6 et la complexation de l'atome de chlore est peu favorable en raison de l'agrégation du système basique lui-même.

La situation inverse peut être envisagée pour une métallation induite par un alkylamidure de type LDA. La métallation cinétique a lieu en position 6 (site le plus acide) mais en absence de stabilisation intermoléculaire le lithien formé évolue vers une espèce plus stabilisée en position 3, ou l'effet complexant de l'hétéroatome induit une proximité spatiale base-substrat favorable à une déprotonation directe en C-3.

L'ensemble du problème posé peut être résumé par le schéma 38.

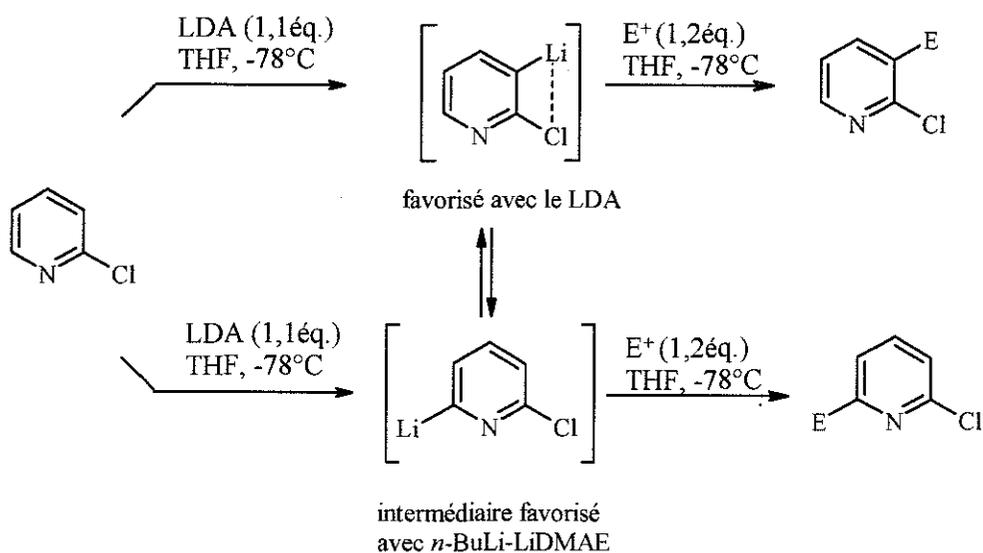


Schéma 38

La protection sélective de chacune des positions métallables de la 2-chloropyridine pouvait nous apporter des éléments de réponse à ces différentes questions.

Nous avons alors envisagé d'étudier l'existence possible d'un effet cinétique isotopique (plus connu sous le nom de KIE, Kinetic Isotope Effect)¹³⁴ lors de la lithiation de la 2-chloropyridine et de ses dérivés deutérés en position 3 ou 6 (schéma 39).

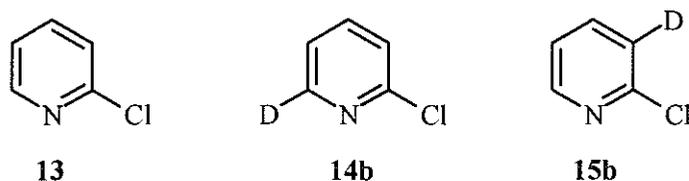


Schéma 39

Cette étude a été réalisée en utilisant la superbasse *n*-BuLi-LiDMAE et le LDA, base représentative des alkylamidures. Nous avons choisi de piéger le milieu réactionnel par TMSCl. Les substrats deutérés **14b** et **15b** ont été préparés de façon classique selon le schéma 40.

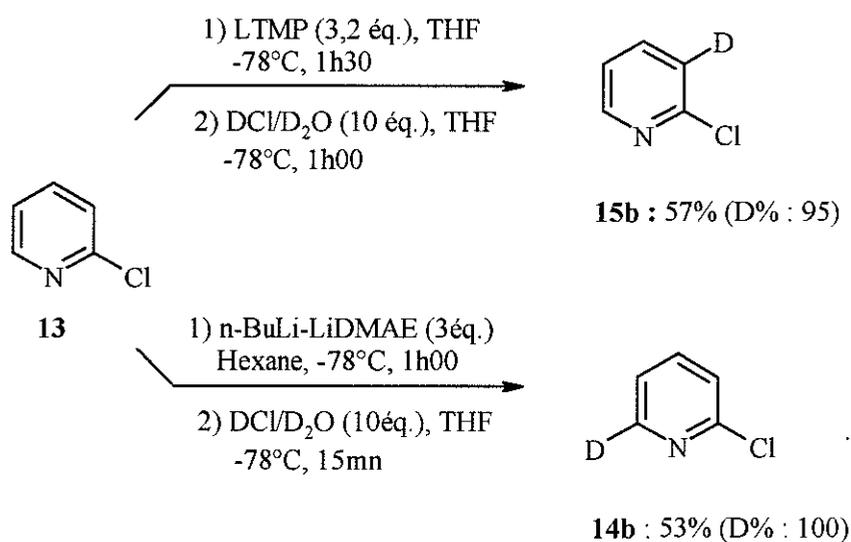


Schéma 40

Dans les deux cas, le pourcentage d'incorporation de deutérium est supérieur à 95%.

¹³⁴ a) Kopach, M. ; Meyers, A.I. *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 6764. b) Clayden, J. ; Pink, J. ; Westlund, N. ; Wilson, F. *Tetrahedron, Lett.*, **1998**, *39*, 303.) Anderson, D. R. ; Failbish, N. C. ; Beak, P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 7553.

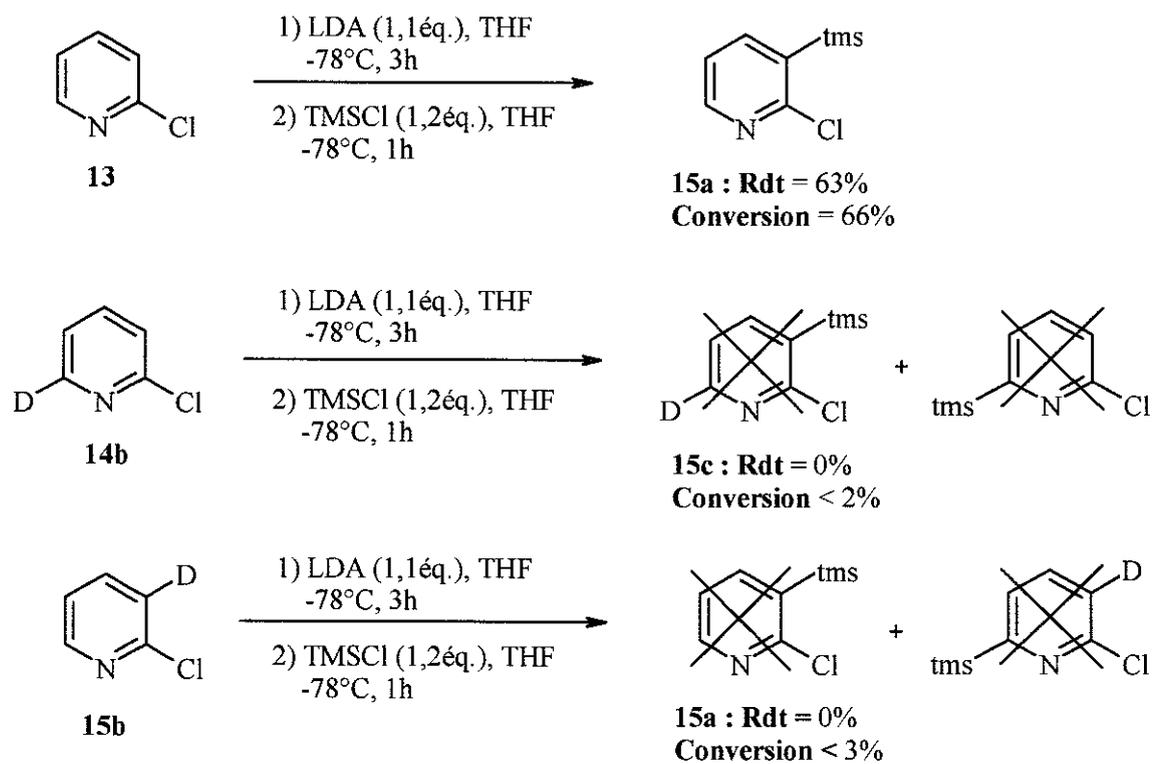


Schéma 41

VI.2.- Lithiation de la 2-chloropyridine et de ses dérivés deutérés par le LDA et la superbases *n*-BuLi-LiDMAE

VI.2.1.- Essais de lithiation des produits **13**, **14b** et **15b** par le LDA

Contrairement à la 2-méthoxypyridine dont l'étape de métallation est soumise à un équilibre,^{17d),122} la lithiation de la 2-chloropyridine n'est pas réversible. Nous avons donc repris les conditions mises au point par Quéguiner et coll. avec le LDA.⁹³ Les résultats obtenus avec les différents composés sont rassemblés dans le schéma 41.

La métallation de **13** par le LDA est tout à fait en accord avec les résultats obtenus par Quéguiner et coll.⁹³ Par contre les essais de métallation de **14b** et **15b** se sont tous révélés négatifs et aucun produit de métallation-fonctionnalisation (deutérés ou non) n'a pu être observé. Les substrats ont été récupérés pratiquement intégralement (conversion <5%) avec des taux de deutérioration inchangés.

Ces résultats permettent en outre de tirer des conclusions très importantes sur la métallation de la 2-chloropyridine.

L'absence du proton en position 6 empêche toute réaction de métallation. De plus, la seule présence de H-3 ne permet pas d'obtenir la lithiation de **14b**. Ce manque de réactivité montre que la réaction de métallation doit faire intervenir H-6 et que la réaction obtenue avec **13** provient probablement d'une métallation initiale en C-6 suivie d'une équilibration C-6Li → C-3Li. En outre, on peut également conclure qu'il existe un fort effet isotopique (probablement de l'ordre de 40) puisqu'aucun produit de fonctionnalisation n'est obtenu et que le substrat est récupéré intégralement.

Les résultats obtenus avec **15b** confirment quant à eux le fort effet isotopique obtenu par un remplacement de H par D. Cependant, il apparaît également que la métallation n'est pas réalisée en position 6. Ce résultat semble à première vue contradictoire avec le précédent. On peut pourtant l'interpréter si on admet une déprotonation en C-6 produisant un lithien très basique ou du moins plus basique que la diisopropylamine formée. On serait alors dans un cas de réaction équilibrée

^{17d)} Comins, D.L. ; La Munnyon, D.H. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29(7), 773.

⁹³ Trécourt, F. ; Marsais, F. ; Güngör, T. ; Quéguiner, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1990**, 2409.

¹²² Trécourt, F. ; Mallet, M. ; Marsais, F. ; Quéguiner, G. *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 1367.

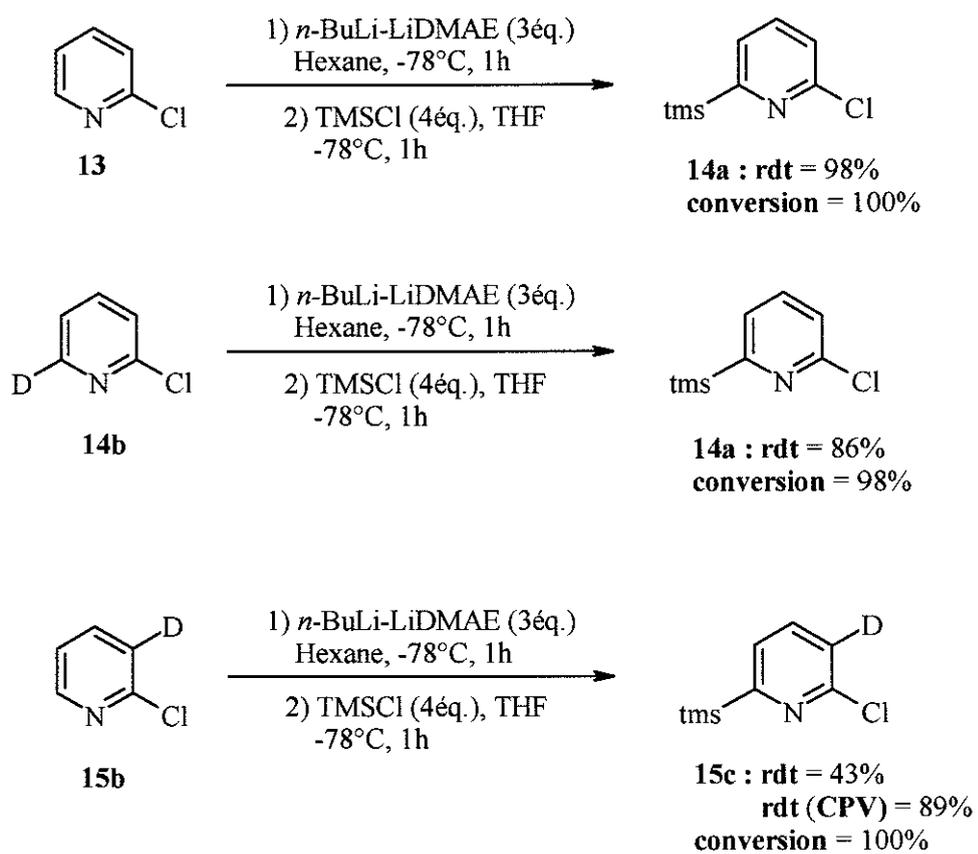


Schéma 43

classiquement rencontrée avec le LDA.^{17d),122} Ne pouvant évoluer vers un lithien très stabilisé en C-3 par la présence de l'atome de chlore en C-2, et compte tenu du fort effet isotopique en C-3, le lithien en C-6 non stabilisé réagit avec la diisopropylamine (DIA) présente dans le milieu pour reformer la 2-chloropyridine deutérée de départ (schéma 42).

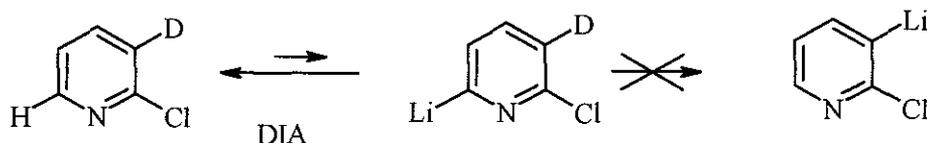


Schéma 42

Notons que nous avons tenté de confirmer cette hypothèse en piégeant le lithien intermédiaire par d'autres électrophiles et que l'analyse des milieux réactionnels ne nous a jamais permis d'observer de fonctionnalisation en C-6.

En résumé, ces résultats montrent que la métallation du site C-3 par LDA n'est probablement pas une réaction directe favorisée par une complexation préalable du lithien par l'atome de chlore. L'hypothèse la plus probable est une métallation cinétique en position C-6 suivie d'une équilibration C-6Li \rightarrow C-3Li. Cette hypothèse mériterait d'être confirmée par des expériences complémentaires. Nous pensons notamment à des réactions de déplacement d'équilibre qui nécessitent cependant une mise au point poussée des conditions expérimentales.

VI.2.2.- Essais de lithiation des produits 13, 14b et 15b par la superbasse *n*-BuLi-LiDMAE

Les conditions opératoires utilisées lors des essais de métallation de **14b** et **15b** par la superbasse *n*-BuLi-LiDMAE sont identiques à celles utilisées pour **13** lors de nos précédents travaux. Les résultats obtenus sont rassemblés sur le schéma 43.

Ces résultats sont moins surprenants que ceux obtenus avec le LDA. En effet, quel que soit le substituant H ou D porté par les carbones 3 et 6, nous observons la métallation en position 6.

Pour la 6-déutéro-2-chloropyridine, le rendement de fonctionnalisation est comparable à celui observé pour le composé non deutéré **13**. Nous pouvons conclure que le deutérium n'a pas comme avec le LDA de rôle de protecteur de la position 6. Il y a néanmoins un effet isotopique puisque la

^{17d)} Comins, D.L. ; La Munyon, D.H. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29(7), 773.

¹²² Trécourt, F. ; Mallet, M. ; Marsais, F. ; Quéguiner, G. *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 1367.

conversion n'est que de 98% après une heure. La fonctionnalisation n'est observée qu'en position 6 et nous n'obtenons jamais d'incorporation de deutérium en position 3. Cette incorporation aurait pu résulter d'une équilibration de lithiens. Il apparaît alors que la métallation par la base *n*-BuLi-LiDMAE est obtenue directement en position 6.

Cette conclusion est confirmée par l'essai de métallation de la 3-deutéro-2-chloropyridine **15b** qui subit en effet une métallation-fonctionnalisation complète en position 6 sans perte de deutérium. Le proton H-3 ne semble donc pas être impliqué dans la réaction. Notons que les écarts de rendements observés sont probablement dus à la très haute volatilité des produits formés qui rend leur analyse et leur isolement particulièrement difficiles.

VI.2.3.- Conclusion

Les différentes observations que nous avons pu obtenir lors de la métallation de la 2-chloropyridine et de ses analogues deutérés peuvent être résumés selon le schéma 44.

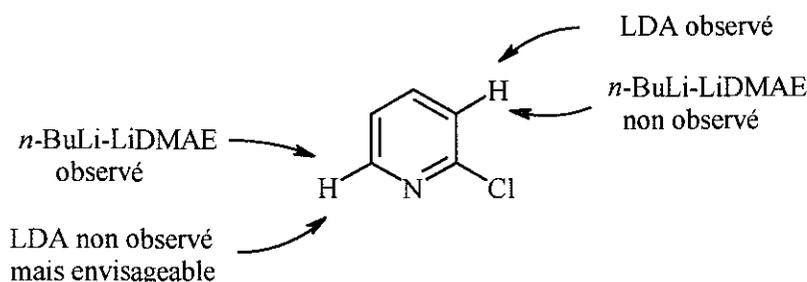


Schéma 44

Le LDA ne conduit au produit de métallation qu'en présence des protons H-3 et H-6. La présence de H-6 est indispensable pour obtenir une métallation en H-3. Il apparaît que le site initial de déprotonation est bien le site le plus acide de la molécule. Cependant le lithien formé n'étant pas ou peu stabilisé, il évoluera vers un lithien thermodynamique plus stable en alpha du groupement chlore.

En tenant compte premièrement, de la faible différence d'acidité entre les protons H-3 et H-6 et secondement, de l'existence possible d'espèces di-lithiées,^{17d)} le mécanisme le plus raisonnable à notre sens qui peut être postulé est donné sur le schéma 45.

^{17d)} Comins, D.L. ; La Munnyon, D.H. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29(7), 773.

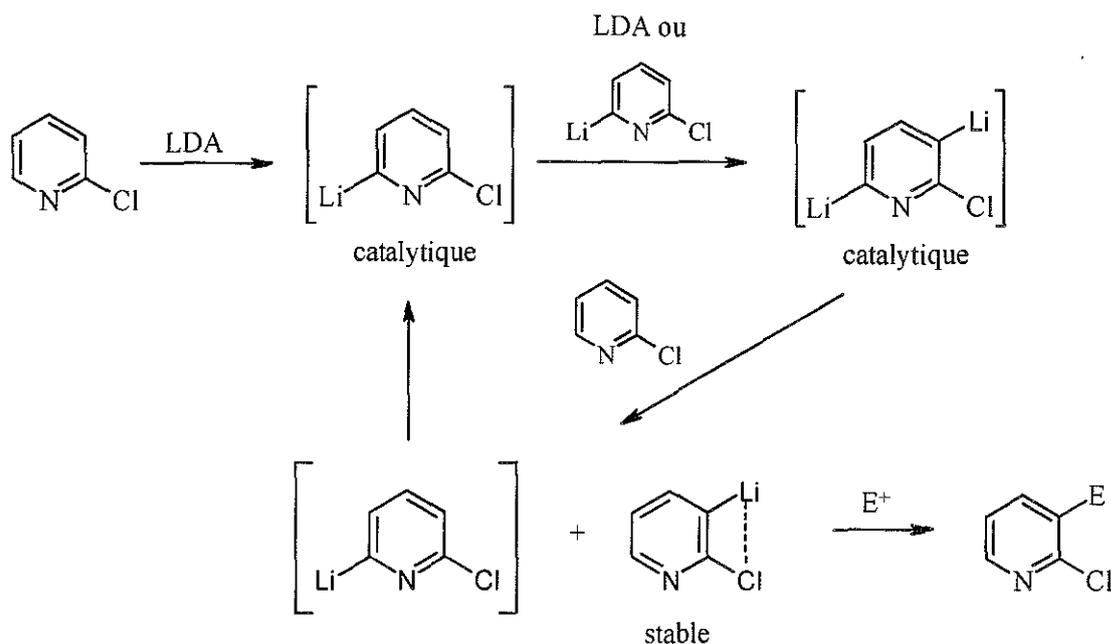


Schéma 45

Selon cette hypothèse mécanistique, le lithien cinétique C-6 Li est formé de façon catalytique en présence de base (LDA) ou d'une autre espèce lithiée C-6 Li, le lithien C-6 Li se dismute en di-lithien C-3 Li, C-6 Li et en 2-chloropyridine. Ce di-lithien est également formé en quantité catalytique et en présence de 2-chloropyridine, il conduirait à la formation du lithien C-3 Li et d'une nouvelle espèce C-6 Li. Le lithien C-3 Li étant stabilisé de façon intramoléculaire ou intermoléculaire (Note) peut alors s'accumuler dans le milieu avant de réagir avec l'électrophile.

La formation en quantité catalytique des espèces C-6 Li et C-3 Li, C-6 Li explique que nous n'ayons jamais pu observer les produits de condensation de ces espèces avec un électrophile.

Note : notons à ce niveau qu'une stabilisation bimoléculaire du lithien C-3 Li apparaît comme plus satisfaisante d'un point de vue géométrique que la stabilisation intramoléculaire généralement décrite dans la littérature (schéma 46).

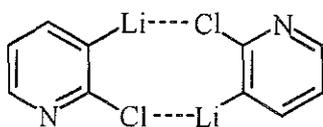


Schéma 46

Cette stabilisation bimoléculaire ne peut évidemment pas être obtenue pour un lithien en C-6 en raison notamment du doublet de l'azote pyridinique.

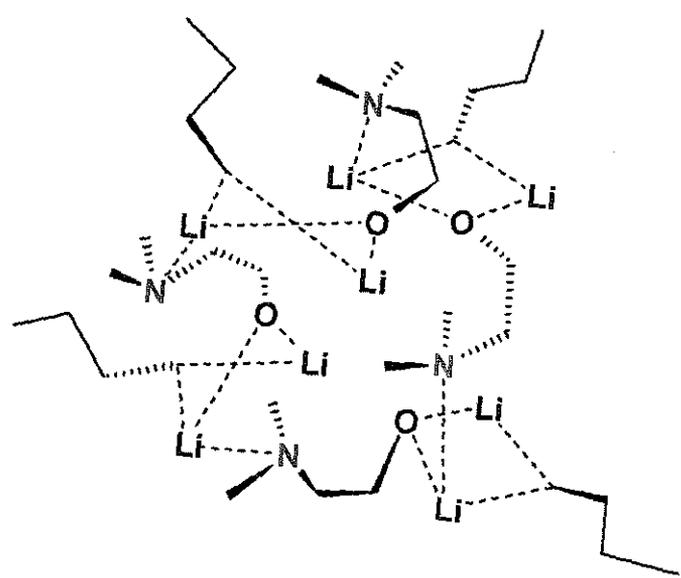


Schéma 48

La superbasse $n\text{-BuLi-LiDMAE}$, elle aussi, arrache le proton H-6 directement cependant le proton H-3 n'intervient pas lors de la réaction et nous n'observerons pas d'équilibration. Ce résultat peut être interprété par la formation d'un agrégat polymoléculaire impliquant la liaison C-Li, l'azote pyridinique, l'atome de chlore et l'aminoalcoolate (schéma 47).

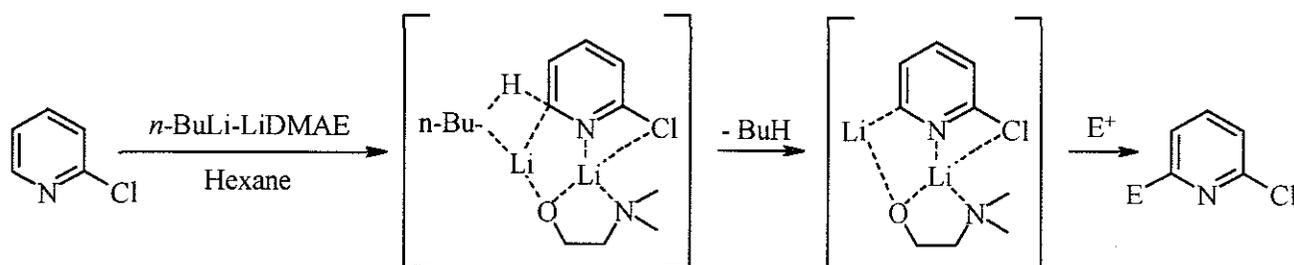


Schéma 47

Il est important de remarquer que l'agrégat lithié formé présente la particularité d'inclure deux atomes de lithium complexés. Nous noterons ici que les systèmes classiques à activant neutre tel que $n\text{-BuLi-TMEDA}$ ne peuvent pas donner ces types d'agrégats à plusieurs lithiums.

La grande stabilité de cette espèce empêche l'équilibration thermodynamique vers un lithien en position 3 stabilisé par complexation intramoléculaire ou intermoléculaire.

Note : rappelons que nous avons choisi de représenter nos agrégats comme des systèmes (poly)moléculaires monomériques. La réalité est très certainement différente et il est plus que probable que des agrégats di, tri ou tétramériques doivent se former. La structure de la superbasse avant métallation pourrait être représentée sur le schéma 48. Il est évident que l'association d'un tel système avec le substituant conduit également à une structure complexe de type polymérique.

D'un point de vue fondamental, ces résultats et conclusions sont d'une importance capitale puisqu'ils montrent que l'orthodirection est indépendante au moins dans le processus initial du substituant et qu'en présence d'une stabilisation externe cette orthométallation peut être éliminée. Un article très récent de Collum et coll.^{10b)} va d'ailleurs dans le sens de nos conclusions puisqu'il montre par des mesures cinétiques que le mécanisme d'ortholithiation des composés aromatiques à substituants alkoxylés est indépendante du substituant.

A partir de ces résultats sur la 2-chloropyridine, nous pouvons interpréter les métallations des 3 et 4 chloropyridines de façon analogue.

^{10b)} Chadwick, S.T. ; Rennels, R.A. ; Rutherford, J.L. ; Collum, D.B. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 8640.

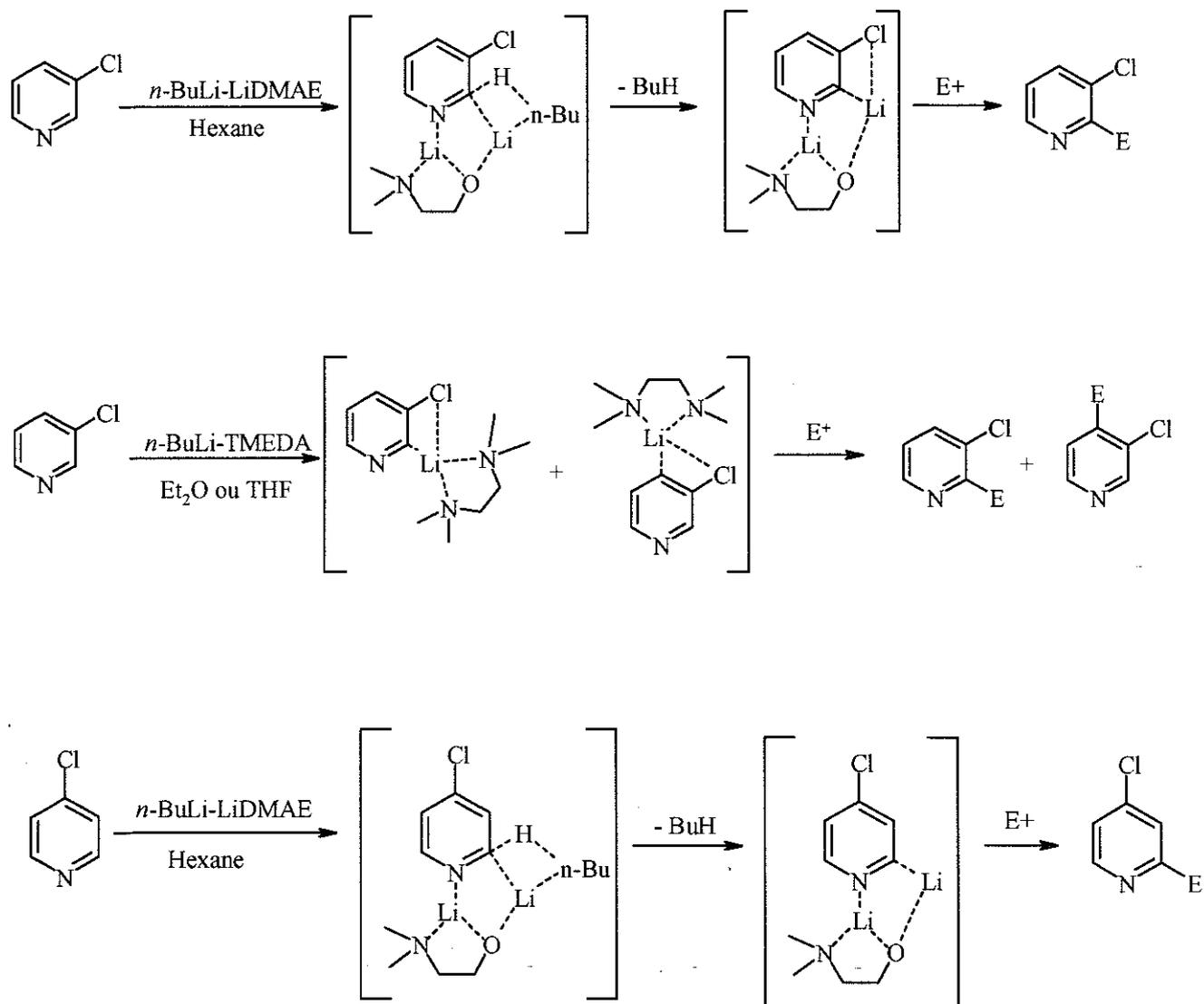


Schéma 50

VI.3.- Généralisation de l'interprétation mécanistique aux 3- et 4-chloropyridines

La métallation par le système *n*-BuLi-LiDMAE est toujours initiée sur le site le plus acide de la molécule (schéma 49).

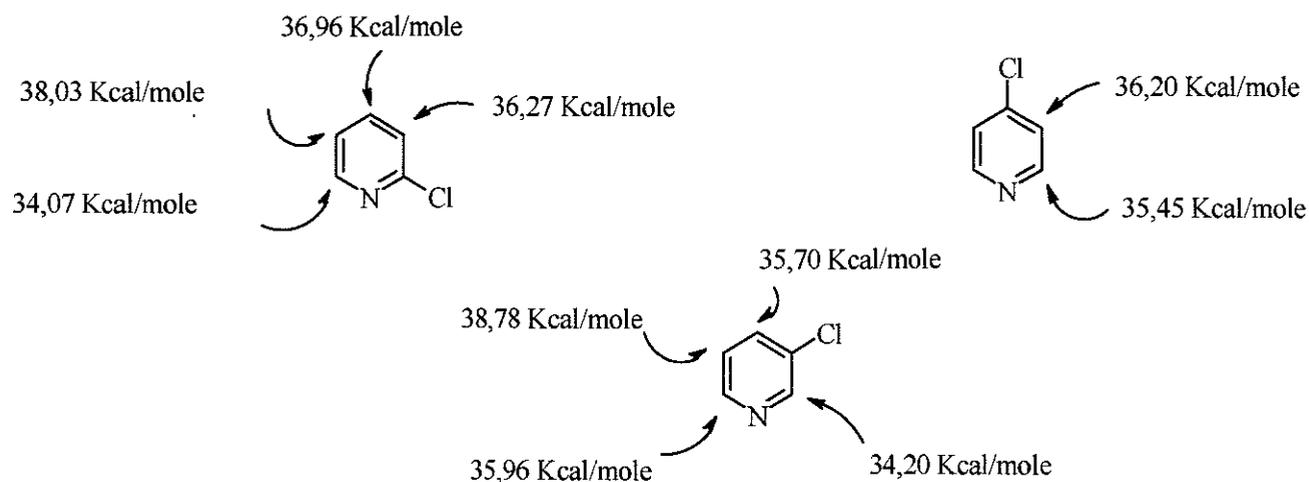


Schéma 49

La présence de l'aminoalcoolate de lithium dans le milieu conduit alors à la formation d'un agrégat lithié fortement stabilisé au niveau de l'azote pyridinique. Cette stabilisation est renforcée par la présence de deux cations lithium par substrat au sein de l'agrégat intermédiaire. Ce n'est pas du tout le cas avec le système *n*-BuLi-TMEDA qui, dans le cas de la 3-chloropyridine, peut alors conduire à un mélange de lithiens en position 2 et 4 (schéma 50).

La confirmation de ces hypothèses passera bien évidemment par l'étude de substrat deutéré et une analyse plus poussée des mécanismes d'actions des alkylamidures. Ces travaux sont en cours de réalisation au laboratoire.

VII.- Préparation de bishétérocycles chlorés

Les composés bishétérocycliques, de par la grande variété de leurs domaines d'applications, ont connu un essor considérable. En effet, ils constituent souvent la structure clé de molécules biologiquement actives,¹³ d'agents chélatants et de ligands de métaux de transition.¹³⁵ Ce sont également des composants majeurs des matériaux à propriétés optoélectroniques¹³⁶ ou luminescents.¹³⁷

Il est évident que toutes ces applications nécessitent la préparation de composés bishétérocycliques de plus en plus sophistiqués comportant en particulier des groupements réactifs qui permettent leur refunctionalisation. Nous venons de voir que la superbase *n*-BuLi-LiDMAE permet de substituer régiosélectivement les 2-, 3- et 4-chloropyridines en alpha de l'azote pyridinique tout en conservant la liaison C-Cl. Parmi les intermédiaires formés, en dehors du lithien transitoire, nous disposons de dérivés organostanniques. Nous avons donc décidé d'utiliser ces intermédiaires pour préparer de nouveaux bishétérocycles chlorés potentiellement refunctionalisables.

VII.1.- Rappels bibliographiques sur la préparation de dérivés polyhétérocycliques

Parmi les nombreuses voies de synthèse de composés aromatiques et hétéroaromatiques décrites dans la littérature,¹³⁸ nous nous sommes tournés vers les méthodes de couplage utilisant les métaux de transition :

◆ les méthodes de couplage symétrique, c'est le cas de la réaction d'Ullmann et de ses améliorations notamment en utilisant un catalyseur au nickel (0).

◆ les méthodes de couplage mixte, c'est le cas des réactions de Kharasch, Stille, Negishi et de Suzuki catalysées par du palladium (0) ou du nickel (0).

¹³ a) Quéguiner, G. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **1996**, 105(10-11), 701. b) Godard, A. ; Marsais, F. ; Plé, N. ; Trécourt, F. ; Turck, A. ; Quéguiner, G. *Heterocycles*, **1995**, 40(2), 1055. c) Rocca, E. ; Marsais, F. ; Godard, A. ; Quéguiner, G. *Tetrahedron*, **1998**, 54, 8771. d) Gschend, H.W. ; Rodriguez, H.R. *Org. React.*, **1979**, 26, 1.

¹³⁵ a) Meyer, T. *Acc. Chem. Res.*, **1989**, 22, 165. b) Newkome, G.R. *Chem. Rev.*, **1993**, 93, 2067.

¹³⁶ Kambara, T. ; Koshida, T. ; Saito, N. ; Kuwajima, I. ; Kubata, K. ; Yamamoto, T. *Chem. Lett.*, **1992**, 583.

¹³⁷ Cook, M.J. ; Lewis, A.P. ; Mc Auliffe, G.S.C. ; Skarda, V. ; Thomson, A.J. ; Glasper, J.L. ; Robbins, D.J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II*, **1984**, 1293.

¹³⁸ Collins, I.J. *Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **2000**, 2845.

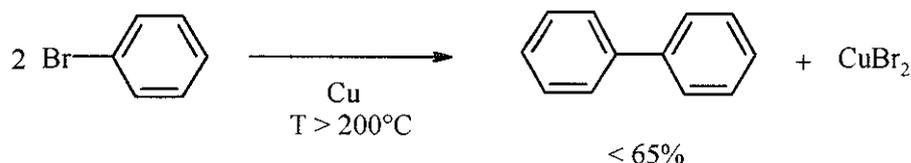
VII.1.1- Réactions de couplage symétrique

VII.1.1.1.- La réaction d'Ullmann

Cette réaction conduit en présence de Cu métal ou de sel de cuivre (I) au couplage de deux halogénures d'aryles à des températures supérieures à 200°C. Dans cette réaction, le cuivre est utilisé en quantité soit catalytique, soit stoechiométrique.

Le couplage est très efficace avec des dérivés iodés et bromés simples,¹³⁹ cependant il est pratiquement inopérant pour les dérivés chlorés. La réaction est de plus très sensible aux effets électroniques. En effet, des substrats électroattracteurs en *ortho* de l'halogène activent la réaction alors que des donneurs l'inhibent.

La préparation de biphényle¹⁴⁰ est un exemple de couplage symétrique réalisé entre deux bromure de phényle dans le DMF en présence d'une suspension de poudre de cuivre.



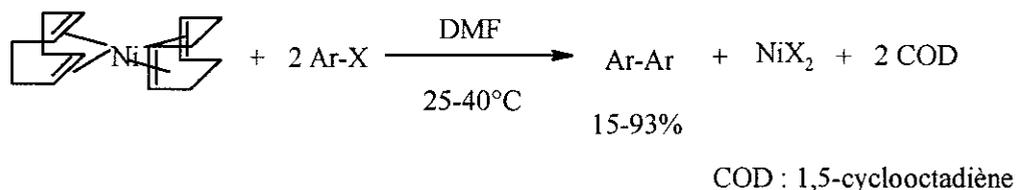
L'inconvénient majeur de cette réaction est la nécessité d'une température très élevée qui empêche de réaliser le couplage de substrats thermiquement instables. D'autres méthodes dérivées de cette réaction ont donc été mises au point utilisant essentiellement des complexes de nickel.

VII.1.1.2.- Les variantes de la réaction d'Ullmann

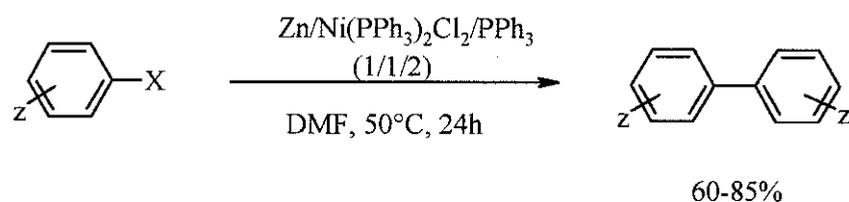
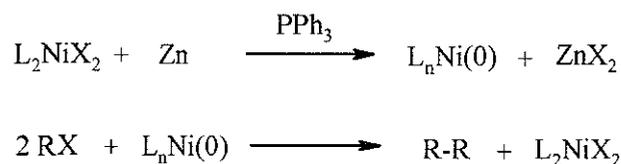
En 1971, Semmelhack et coll.¹⁴¹ montrent que le bis-(1,5-cyclooctadiène)-nickel (0) noté Ni(COD)₂ utilisé en quantité stoechiométrique dans des conditions douces de température permet de réaliser le couplage symétrique d'halogénures aromatiques. L'inconvénient majeur de la méthode est l'instabilité du catalyseur liée à son accès peu aisé.

¹³⁹ a) Ullmann, F. *Ber.*, **1903**, 36, 2389. b) Fanta, P.E. *Chem. Rev.*, **1946**, 38, 139. c) Fanta, P.E. *Chem. Rev.*, **1964**, 64, 613. d) Fanta, P.E. *Synthesis*, **1974**, 9. e) Bacon, R.G.R. ; Hill, H.A.O. *Quart. Rev.*, **1965**, 19, 95.

¹⁴⁰ Knight, D.W. "Comprehensive Organic Synthesis", **1987**, volume 3, 481.



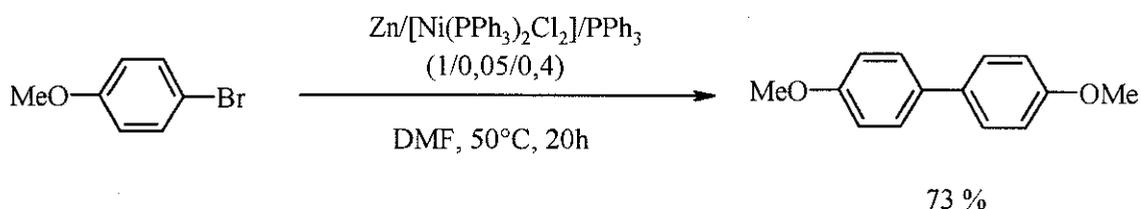
Kende et coll.¹⁴² décident d'utiliser en quantité stoechiométrique un autre complexe de nickel (0) beaucoup plus stable, le Ni(PPh₃)₄. Ce réactif est engendré *in situ* par réduction de Ni(PPh₃)₂Cl₂, en présence de Zn et d'un excès de PPh₃. Ils obtiennent ainsi un couplage efficace de dérivés iodés et bromés aromatiques.



X = I, Br

Z = H, 4-Me, 4-OMe, 2-COOMe, 3-COOMe, 4-COOMe, 4-CHO, 4-C(O)Me

Quelques années plus tard, Kumada et coll.¹⁴³ améliorent cette méthode en employant des quantités catalytiques en Ni(PPh₃)₂Cl₂ (5% mol.) mais stoechiométriques en zinc avec toujours un excès de PPh₃.



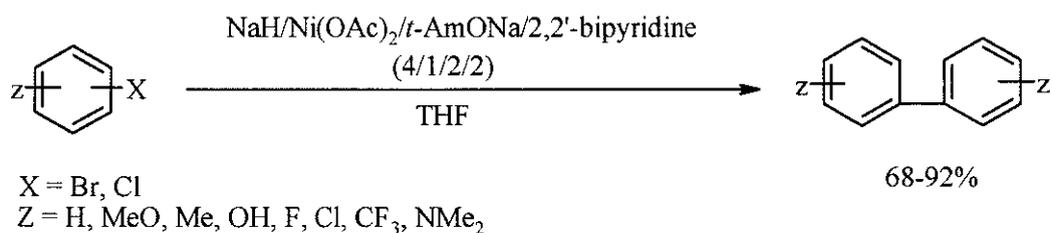
¹⁴¹ a) Semmelhack, M.F. ; Helquist, P.M. ; Jones, L.D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 5908. b) Semmelhack, M.F. ; Ryono, L.S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 3873. c) Semmelhack, M.F. ; Helquist, P.M. ; Jones, L.D. ; Keller, L. ; Mendelson, L.S. ; Ryono, L.S. ; Gorszynski, J. ; Stauffer, R.D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 6460.

¹⁴² Kende, A.S. ; Liebeskind, L.S. ; Braitsch, D.M. *Tetrahedron Lett.*, **1975**, *39*, 3375.

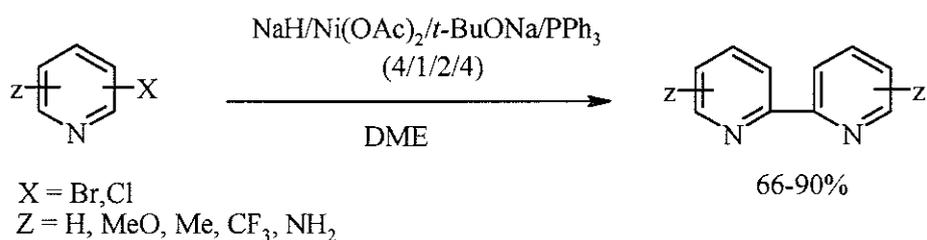
¹⁴³ Zembayashi, M. ; Tamao, K. ; Yoshida, J. ; Kumada M. *Tetrahedron Lett.*, **1977**, *47*, 4089.

Dans le même temps, Caubère et coll.¹⁴⁴ développent un autre système à base d'un sel de nickel (II) réduit à l'aide d'un hydrure alcalin NaH activé par un alcoolate préparé *in situ*. Ce réactif lorsqu'il est préparé en présence de 2,2'-bipyridine ou de triphénylphosphine possède des propriétés couplantes vis à vis des dérivés halogénés aromatiques et ceci dans des conditions douces. Un autre intérêt de ces réactifs est leur grande stabilité à l'air et vis à vis de l'oxydation.

Le système "Ni-bpy"^{144b,144c} conduit au couplage efficace de dérivés aromatiques bromés et chlorés tolérant de nombreuses fonctions (Me, OMe, OH, F, CF₃, CH(OR)₂, NMe₂, CN...). Notons que même des réactions de couplage mixte direct sont possibles avec ce système.



Le système "Ni-PPh₃"¹⁴⁵ permet quant à lui un couplage quantitatif de composés bromés et chlorés (hétéro)aromatiques même lorsqu'ils comportent des substituants de type (Me, OMe, NH₂, CF₃...). Il est particulièrement utile pour la préparation de composés bipyridiniques.



Notons enfin qu'il a été récemment montré que ces systèmes peuvent fonctionner avec des quantités catalytiques ou stoechiométriques en Ni.¹⁴⁶

¹⁴⁴ a) Caubère, P. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1983**, 22, 599. b) Vanderesse, R. ; Brunet, J.J. ; Caubère, P. *J. Organomet. Chem.*, **1984**, 264, 263. c) Lourak, M. ; Vanderesse, R. ; Fort, Y. ; Caubère, P. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4840.

¹⁴⁵ a) Vanderesse, R. ; Lourak, M. ; Fort, Y. ; Caubère, P. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 45 5483. b) Fort, Y. ; Becker, S. ; Caubère, P. *Tetrahedron*, **1994**, 50 (41), 11893.

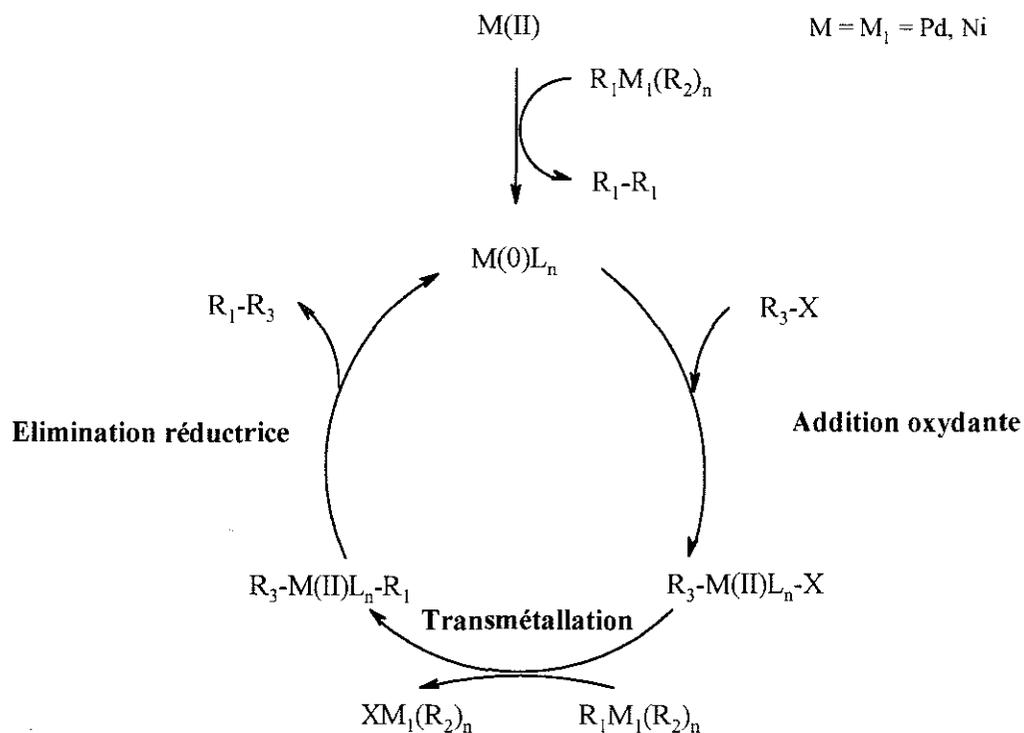
¹⁴⁶ Massicot, F. ; Schneider, R. ; Fort, Y. *Chem. Res.* **1999**, 647.

VII.1.2.- Réactions de couplage mixte

A de rares exceptions près, le couplage mixte direct de deux dérivés halogénés (hétéro)aromatiques ne peut être obtenu avec les méthodes de type Ullmann décrites précédemment c'est toujours la réaction symétrique qui est observée.

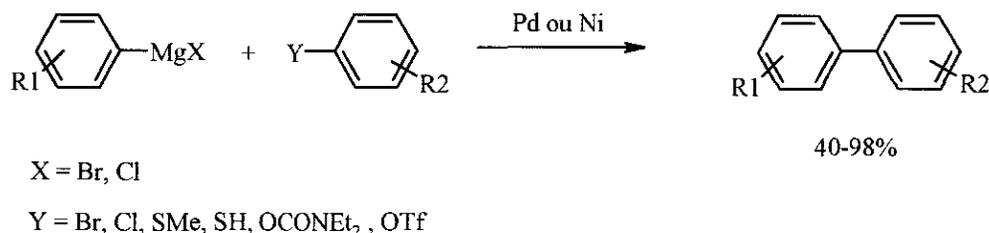
Par contre, il a été montré que le couplage mixte peut être réalisé à partir d'un réactif organométallique (préparé avec du Mg, du B, du Sn ou du Zn) jouant le rôle de nucléophile et de dérivés halogénés aromatiques ou hétéroaromatiques en présence d'une quantité catalytique de palladium ou parfois de nickel. Elles procèdent selon un cycle catalytique qui peut débuter avec un métal de transition au degré (0) ou au degré (II), réduit *in situ*. Le mécanisme est divisé en trois étapes :

- ◆ l'addition oxydante de l'halogénure d'aryle sur le catalyseur métallique qui conduit à une insertion dans la liaison carbone-halogène C-X, $R_1[M]X$ (où $M = Pd, Ni...$).
- ◆ la transmétallation au cours de laquelle on observe le passage du catalyseur d'une liaison C-X dans une liaison C-C avec formation de l'espèce intermédiaire $R_1[M]R_2$ (où $M = Pd, Ni...$).
- ◆ l'élimination réductrice du biaryle R_1-R_2 avec régénération du métal (0), qui est réintroduit dans le cycle catalytique.



VII.1.2.1.- La réaction de Kharash

Cette réaction de couplage organométallique est la plus ancienne des méthodes de couplage mixte. Elle est réalisée, entre autre, à partir d'un réactif de Grignard aromatique (Ar_1MgX) et d'un halogénure ou d'un sulfonate d'aryle (Ar_2Y) en présence de quantité catalytique de palladium ou de nickel.¹⁴⁷ Elle permet également le transfert de groupements alkyles, alcényles et alcynyles.¹⁴⁸



Elle n'a connu que peu d'applications en synthèse et jamais en série hétérocyclique. En effet, cette réaction présente une compatibilité fonctionnelle limitée notamment en présence de groupements nitrile ou esters, réactifs vis à vis des magnésiens.

VII.1.2.2.- La réaction de Stille

Cette réaction est aujourd'hui l'une des plus employées en raison de son efficacité et de sa sélectivité. La stabilité des dérivés organostanniques est également un atout majeur et ceci malgré leur toxicité.¹⁴⁹

¹⁴⁷ a) Kharash, M.S. ; Fields, E.K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1941**, *63*, 2316. b) Elsom, L.F. ; Hunt, J.D. ; McKillop, E.C. ; *Organomet. Chem. Rev. A.*, **1972**, *8*, 135.

¹⁴⁸ a) Sekiya, A. ; Ishikawa, N. *J. Organomet. Chem.* **1976**, *118*, 349. b) Dang, H.P. ; Linstrumelle, G. *Tetrahedron Lett.*, **1978**, *19*, 191.

¹⁴⁹ Farina, V. ; Krishnamurthy, V. ; Scott., W.J. *"The Stille Reaction"*, **1998**, *1*, J. Wiley.

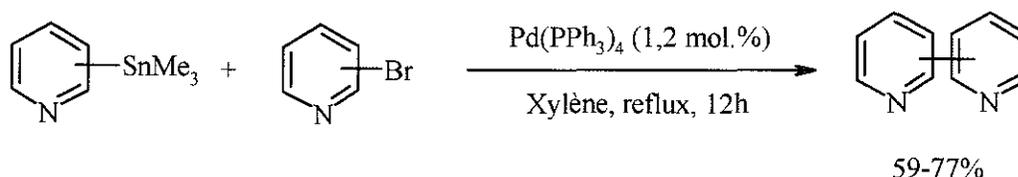
Initialement, c'est Migita et coll. qui ont découvert que des dérivés organostanniques pouvaient être couplés à des composés électrophiles.¹⁵⁰ Stille et coll. ont ensuite développé cette réaction en la rendant catalytique essentiellement avec des complexes de Pd.¹⁵¹ Cependant, cette réaction ne possède pas de conditions bien définies¹⁴⁹ car elle peut être réalisée avec une grande diversité de réactifs ainsi on peut utiliser :

- ◆ un catalyseur palladié : Pd (0) tels que Pd(PPh₃)₄ ou Pd₂dba₃ mais aussi Pd(II) tel que PdCl₂(PPh₃)₂
- ◆ un ligand à savoir triphénylphosphine, triphénylarsine...
- ◆ un solvant comme le THF, le DMF, le toluène...
- ◆ des additifs tels que des sels de cuivre, de zinc, du LiCl...

De plus, cette réaction supporte des substrats fonctionnalisés à savoir un groupement aldéhyde, cétone, ester, acide, nitrile, dérivés nitré, alcool, amines, amide.^{149,152}

Différentes méthodes de préparation d'organostanniques existent mais la plus utilisée étant la transmétallation entre un lithien ou un réactif de Grignard d'un hétérocycle avec un trialkylétain halogéné tel que R₃SnCl (où R= Bu, Me).¹⁵³

La littérature décrit de nombreux exemples de couplages mixtes pour la formation de composés bis-aryles¹⁵⁴ et de bis-hétéroaromatiques.¹⁵⁵



¹⁴⁹ Farina, V. ; Krishnamurthy, V. ; Scott, W.J. "The Stille Reaction", 1998, 1, J. Wiley.

¹⁵⁰ a) Kosugi, M. ; Shimizu, Y. ; Migita, T. *Chem. Lett.*, 1977, 1423. b) Kosugi, M. ; Shimizu, Y. ; Migita, T. *J. Organomet. Chem.*, 1977, 26, 129. c) Kosugi, M. ; Sasazawa, K. ; Shimizu, Y. ; Migita, T. *Chem. Lett.*, 1977, 301.

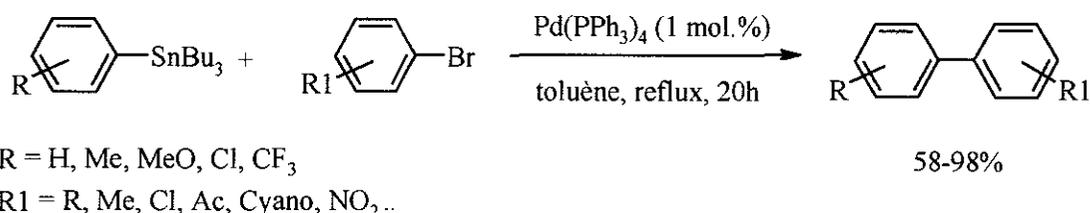
¹⁵¹ a) Milstein, D. ; Stille, J.K. *J. Am. Chem. Soc.*, 1978, 100, 3636. b) Stille, J.K. *Pure & Appl. Chem.*, 1985, 57, 1771.

¹⁵² Farina, V. ; Krishnan B. *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, 113, 9585.

¹⁵³ Stille, J.K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1986, 25, 508.

¹⁵⁴ Masanori, K. ; Takahiro, I. ; Tatsuya, N. ; Toshiniko, M. *Chem. Abstr.*, 1986, 104, 68496.

¹⁵⁵ Yamamoto, Y. ; Azuma, Y. ; Mitoh, H. *Synthesis*, 1985, 564.



On notera par ailleurs que cette réaction n'est aucunement limitée à la synthèse de composés bis(hétéro)aromatiques et que le couplage peut être obtenu avec des dérivés vinyliques,¹⁵² allyliques,¹⁵⁶ acétyléniques¹⁵⁷ et benzyliques.¹⁵⁸

VII.1.2.3.- La réaction de Negishi

Bien que les organozinciques soient connus depuis Frankland,¹⁵⁹ c'est l'équipe de Negishi¹⁶⁰ qui les a étudiés, développés et qui a montré que l'on pouvait les utiliser dans des réactions de couplage avec un dérivé halogéné (halogénures d'aryles¹⁶¹ ou d'hétéroaryles^{162,163}) en présence d'une quantité catalytique d'un métal de transition Pd(II) ou Ni(II) réduits en général *in situ*.

Ces composés¹⁶⁴ peuvent se préparer soit par transmétallation du dérivé lithié ou du réactif de Grignard approprié (aryles, alcényles ou alkyles) avec un sel de zinc ZnX₂ (où X = Br, Cl), soit par addition oxydante de zinc ou de zinc activé sur des substrats vinyliques ou aromatiques halogénés.¹⁶⁵

Notons que les organozinciques tolèrent une grande variété de fonctions à savoir les cétones, les esters, les nitriles et les acides...^{163a)}

¹⁵² Farina, V. ; Krishnan, B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 9585.

¹⁵⁶ Labadie, J.W. ; Tueting, D. ; Stille, J.K. *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 4634.

¹⁵⁷ a) Labadie, J.W. ; Stille, J.K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 6129. b) Stille, J.K. ; Simpson, J.H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 2138.

¹⁵⁸ Echavarren, A.M. ; Stille, J.K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 1557.

¹⁵⁹ Frankland, E. *Liebigs Ann. Chem.*, **1849**, *71*, 171.

¹⁶⁰ a) Negishi, E. ; King, A.O. ; Okukado, N. *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*(10), 1821. b) Negishi, E. ; Valente, L.F. ; Kobayashi, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 3298. c) Negishi, E. *Acc. Chem. Res.*, **1982**, *15*, 340.

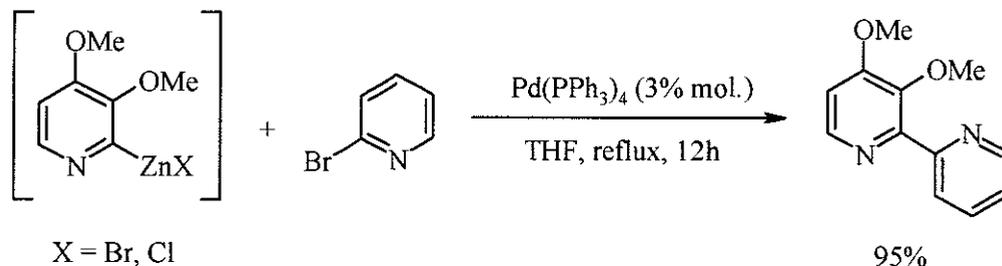
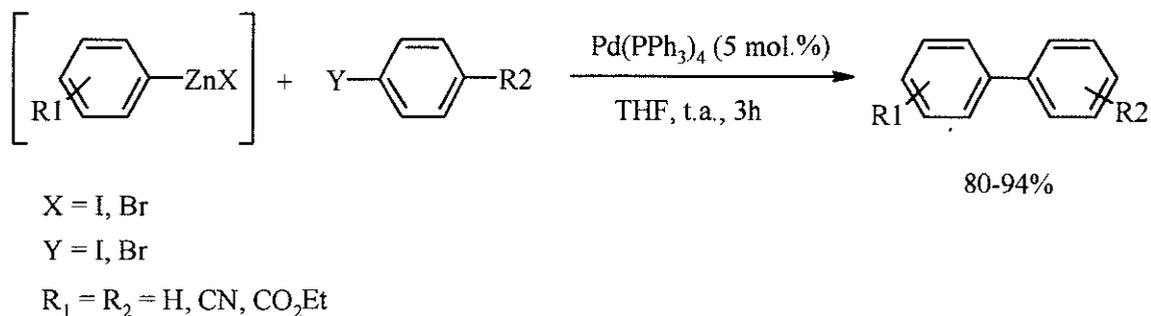
¹⁶¹ Minato, A. ; Tamao, K. ; Suzuki, K. ; Kumada, M. *Tetrahedron Lett.*, **1980**, *21*, 4017.

¹⁶² Sakamoto, T. ; Kondo, Y. ; Murata, N. ; Yamanaka, H. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 5373.

¹⁶³ Trécourt, F. ; Gervais, B. ; Mallet, M. ; Quéguiner, G. *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 1673.

¹⁶⁴ Erdich, E. *Tetrahedron*, **1992**, *48*(44), 9577.

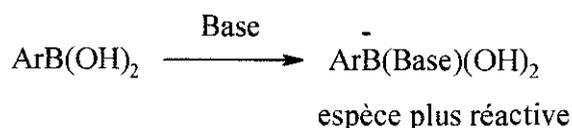
¹⁶⁵ a) Knochel, P. ; Singer, R.D. *Chem. Rev.*, **1993**, *93*, 2117. b) Erdich, E. *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 2203. b) Zhu, L. ; Wehmeyer, R.M. ; Rieke, R.D. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 1445.



Les couplages sont particulièrement efficaces et cette méthode évite la manipulation des dérivés organostanniques connus pour leur toxicité.

VII.1.2.4.- La réaction de Suzuki

Cette réaction, également beaucoup employée, met en jeu un dérivé organoboronique (acide ou ester Ar₁B(OR)₂ avec R = alkyl ou H) et un halogénure d'aryle Ar₂X (X = I, Br) ou un triflate en présence de Pd(0) en quantité catalytique et d'une base en excès (Ba(OH)₂, Na₂CO₃, Et₃N...).¹⁶⁶ La base est ici utilisée pour activer l'organoboronique sous forme d'un complexe "ate" organoboronate qui est l'espèce réactive participant au couplage.



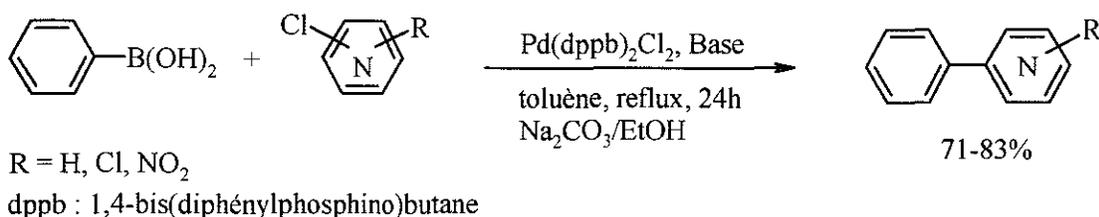
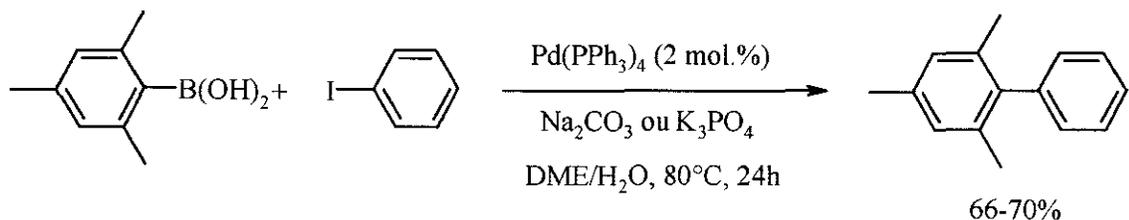
Les organoboroniques sont non oxydables et stables en milieu aqueux et ont notamment été utilisés pour la synthèse de biaryles dissymétriques et stériquement encombrés^{13b),167} ainsi pour le

^{13b)} Godard, A. ; Marsais, F. ; Plé, N. ; Trécourt, F. ; Turck, A. ; Quéguiner, G. *Heterocycles*, **1995**, 40(2), 1055.

¹⁶⁶ a) Miyaura, N. ; Yanagi, T. ; Suzuki, A. *Synth. Commun.*, **1981**, 11, 513. b) Miyaura, N. ; Suzuki, A. *Chem. Rev.*, **1995**, 95, 2457.

¹⁶⁷ a) Watanabe, T. ; Miyaura, N. ; Suzuki, A. *Synlett*, 1992, 207. b) Chapoulaud, V.G. ; Audoux, J. ; Plé, N. ; Turck, A. ; Quéguiner, G. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 9005.

couplage d'alkyles, vinyliques, acétyléniques et hét(aryles).¹⁶⁸ De plus on leur reconnaît une grande tolérance vis à vis d'une fonctionnalisation importante (aldéhydes, cétones, esters, nitriles, dérivés nitrés, alcools, amines, amides...).^{166b}



Notons que l'on trouve dans la littérature peu d'exemples de couplage entre des organoboroniques pyridiniques et des halogénures d'aryles. En effet, il apparaît que ces composés organométalliques sont difficilement synthétisables.¹⁶⁹ Il semblerait également que leur préparation soit difficile en raison d'une complexation préalable du dérivé boronique et du carbanion lithié. Le dérivé boronique viendrait se complexer sur l'azote du cycle et ne pourrait donc pas réagir avec le carbanion lithié.¹⁷⁰

Ishikura et coll.,¹⁷¹ Sonesson,¹⁷² ou Zoltewicz¹⁷³ sont parmi les rares à avoir décrit des couplages de Suzuki mixtes. Pour cela, ils utilisent le diéthyl-(3-pyridyl)-borane, organoboronique commercial et des halogénures d'hétéroaromatiques ou d'aromatiques.

^{166b} Miyaura, N. ; Suzuki, A. *Chem. Rev.*, **1995**, 95, 2457.

¹⁶⁸ Ali, N.M. ; McKillop, A ; Mitchell, M.B. ; Rebelo, R.A. ; Wallbank, P.J. *Tetrahedron*, **1942**, 48(37), 8117.

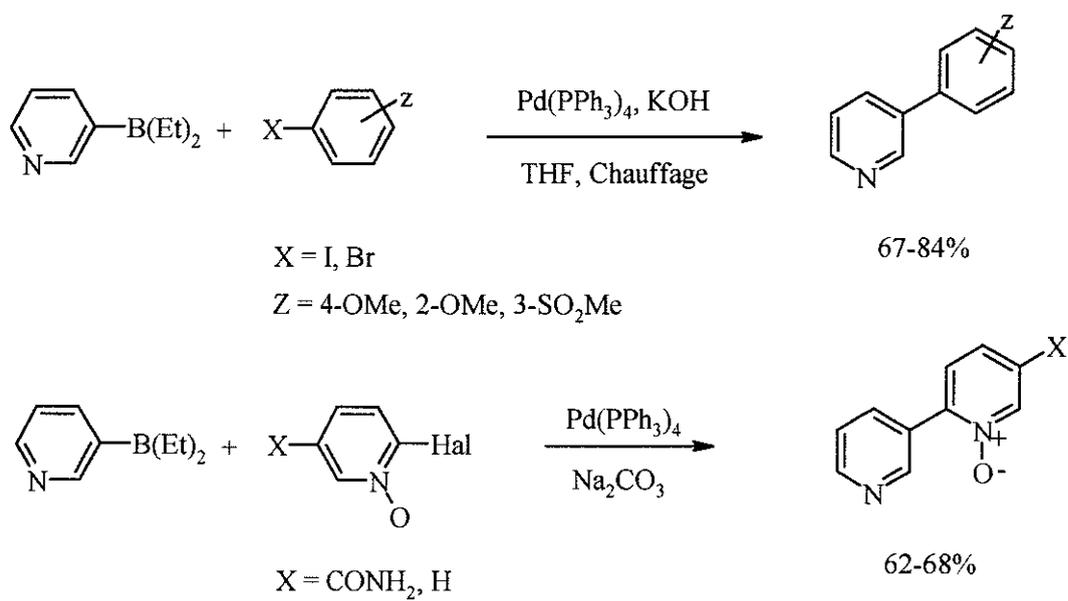
¹⁶⁹ O'Neill, B.T. ; Yohannes, D. ; Bundesmann, M.W. , Arnold, E.P. *Org. Lett.*, **2000**, 2 (26), 4201.

¹⁷⁰ Corey, E.J. ; Helal, C.J. *Angew. Chem.*, **1998**, 110, 2092.

¹⁷¹ a) Ishikura, M. ; Kamada, M. ; Terashima, M. *Synthesis*, **1984**, 936. b) Ishikura, M. ; Kamada, M. ; Terashima, M. *Heterocycl.*, **1984**, 22(2), 265.

¹⁷² Sonesson, C. ; Lindborg, J. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35(48), 9063.

¹⁷³ Zoltewicz, J.A. ; Cruskie, M.P. *Tetrahedron*, **1995**, 51(11), 3103.



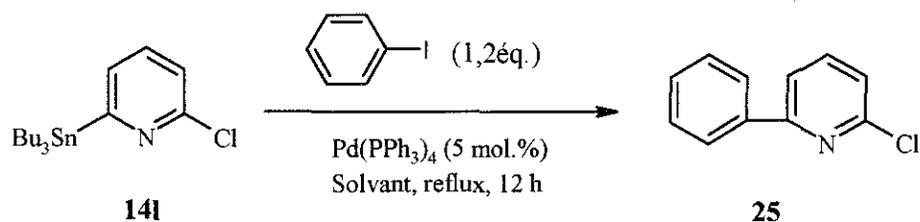


Schéma 51

Tableau 27 : Mise en évidence de la réactivité de l'organostannique vis à vis de l'iodobenzène ^(a)

Essais	Solvant	Produit	Rdt (%) ^(b)	
1	THF	<chem>c1ccccc1C2=CN=C(Cl)C=C2</chem>	25	21
2	Toluène	<chem>c1ccccc1C2=CN=C(Cl)C=C2</chem>	25	58
3	Xylène	<chem>c1ccccc1C2=CN=C(Cl)C=C2</chem>	25	62

(a) Les réactions sont réalisées avec 1,1 mmole de l'organostannique **141**, 1,32 mmole d'iodure de phényle et 0,055 mmoles de Pd(PPh₃)₄ dans 20 ml de solvant. (b) Rendements isolés après purification sur chromatotron.

VII.2.- Synthèse de bishétérocycles chlorés

Comme nous l'avons vu précédemment (chapitre III, paragraphe III), nous disposons d'une méthode efficace de préparation du 6-tributylstannane-2-chloropyridine **14I** (84% isolé). Nous nous sommes donc tournés vers l'utilisation de ce dérivé dans des réactions de couplage de Stille.

VII.2.1.- Préparation de bishétérocycles à partir de la 2-chloropyridine

VII.2.1.1.- Couplage du dérivé organostannique isolé

Nous avons dans un premier temps étudié, dans des conditions standards,¹⁷⁴ la réactivité de la 6-tributylstannane-2-chloropyridine **14I** vis à vis d'un dérivé aromatique, l'iodobenzène. Les essais réalisés ont permis de montrer l'influence du solvant de couplage. Les résultats de cette étude sont regroupés sur le schéma 51 et dans le tableau 27.

Contrairement aux résultats obtenus avec le dérivé stannique de la 2-méthoxypyridine, il apparaît que le THF n'est pas un bon solvant pour la réaction de couplage de **14I** (essai 1).¹⁷⁵ En effet les meilleurs rendements en produit **25** sont obtenus dans le toluène et le xylène, solvants aromatiques connus pour être particulièrement efficaces pour le couplage de Stille (essais 2 et 3).¹⁷⁶

Ces premiers résultats ont montré que l'organostannique **14I** réagissait bien dans ces conditions avec un dérivé aromatique. Nous avons ensuite étudié sa réactivité vis à vis d'un dérivé pyridinique bromé, la 2-bromopyridine. Nous avons également étudié, au cours de ces essais, l'influence du solvant de couplage ainsi que de la quantité de catalyseur utilisé Pd(PPh₃)₄.

Nous avons tout d'abord déterminé les meilleures conditions de couplage puis nous les avons appliquées à d'autres hétérocycles (schéma 52 et tableau 28).

Les résultats obtenus avec la 2-bromopyridine montrent que, comme pour l'iodobenzène, il est préférable d'utiliser le xylène comme solvant de réaction ainsi qu'une quantité catalytique de 5 mol.%

¹⁷⁴ a) Bailey, T.R. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27(37), 4407. b) Alves, T. ; Oliveira, A.B ; Snieckus, V. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29(18), 2135. c) Gros, Ph. ; Fort, Y. *Synthesis*, **1999**, 5, 754.

¹⁷⁵ Gros, Ph. ; Fort, Y. *Synthesis*, **1999**, 5, 754.

¹⁷⁶ Dehmlow, E.V. ; Slegers, A. *Liebigs Ann. Chem.*, **1992**, 9, 953.

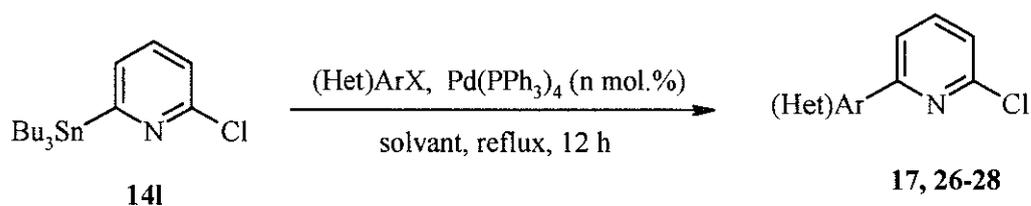


Schéma 52

Tableau 28 : Préparation de dérivés bishétérocycliques chlorés ^(a)

Essais	(Het)ArX	Pd(n mol.%)	Solvant	Produit	Rdt(%) ^(b)	
1		5	THF		26	-
2		5	Toluène		26	20
3		5	Xylène		26	60
4		3	Xylène		26	47
5		1	Xylène		26	30
6		5	Xylène		17	53 (44) ^(c)
7		5	Xylène		27	80
8		5	Xylène		28	64

(a) Les réactions sont réalisées avec 1,1 mmole de l'organostannique **141** et 1,32 mmole de (Het)ArX et 1,1n mmole de Pd(PPh₃)₄ dans 20 ml de solvant. (b) Rendements isolés après purification sur chromatotron. (c) Rendement global calculé par rapport à la 2-chloropyridine **13**.

en Pd (essai 3). On peut justifier ces résultats en émettant l'hypothèse que l'augmentation de température (le xylène possède un point d'ébullition élevé, 140°C contre 65°C pour le THF) améliore la cinétique de l'addition oxydante du Pd(0) dans la liaison C-Halogène. La diminution du rendement en produit **26** lorsque la quantité de palladium diminue va également dans le sens d'une étape oxydante limitante.

D'après les résultats obtenus, on peut dire que les conditions déterminées conduisent à un couplage en général efficace avec des rendements de condensation de 53 à 80%.

Notons ici que cette voie de couplage organométallique conduit au dérivé symétrique **17** avec un rendement global (calculé à partir de **13**) équivalent au rendement obtenu précédemment par voie nucléophile (cf paragraphe II.1.).

Dans ce cas précis, le rendement obtenu (53%) est relativement faible comparé à ce qui est généralement décrit dans la littérature.^{132,114} Ce faible rendement provient probablement de l'instabilité de la 2-chloro-6-bromopyridine qui compte tenu des conditions dures de température (140°C) se réduit et ne peut donc plus réagir avec le dérivé organostannique.

Notons par contre que le produit **26** est obtenu avec un bien meilleur rendement (69%) que celui décrit par Haines et coll. à savoir 30%.¹⁷⁷

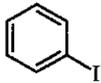
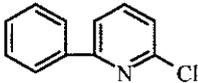
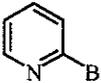
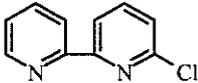
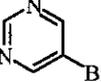
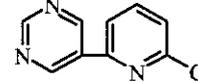
Dans un souci pratique et afin de limiter la manipulation d'intermédiaires toxiques que sont les organostanniques, nous avons décidé de contourner l'étape de purification de **14I** et de mettre au point un procédé en un seul pot ("one-pot") c'est à dire sans isolement intermédiaire pour accéder aux produits de couplage.

¹¹⁴ Newkome, G.R. ; Hager, D.C. *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 599

¹³² Wakabayashi, S. ; Tanaka, T. ; Kubo, Y. ; Uenishi, J. ; Oae, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1989**, *62*, 3848.

¹⁷⁷ Field, J.S. ; Haines, R.J. ; Campbell, J.P. ; Sookraj, S.H. *S. Afr. Tydskr. Chem.*, **1993**, *46*(3/4), 2.

Tableau 29 : Préparation de bishétérocycles chlorés sans isolement intermédiaire de l'organostannique ^(a)

Essais	(Het)ArX	Produit	25	Sans isolement de 14I	Avec isolement de 14I	Rdt global (%) ^(d)
				Rdt(%) ^(b)	Rdt(%) ^(c)	
1			25	69	62	50
2			26	56	60	58
3			27	64	80	67

(a) Les réactions sont réalisées avec 2,67 mmoles de l'organostannique **14I**, 10,64 mmoles de (Het)ArX et 0,130 mmole de Pd(PPh₃)₄ dans 20 ml de xylène. (b) Rendements isolés par voie "one-pot". (c) Rendements isolés obtenus à partir de l'organostannique **14I** isolé. (d) Rendement global calculé à partir de la 2-chloropyridine **13**.

VII.2.1.2.- Couplage du dérivé organostannique sans isolement intermédiaire

Le principe de la réaction en un seul pot est représenté sur le schéma 53.

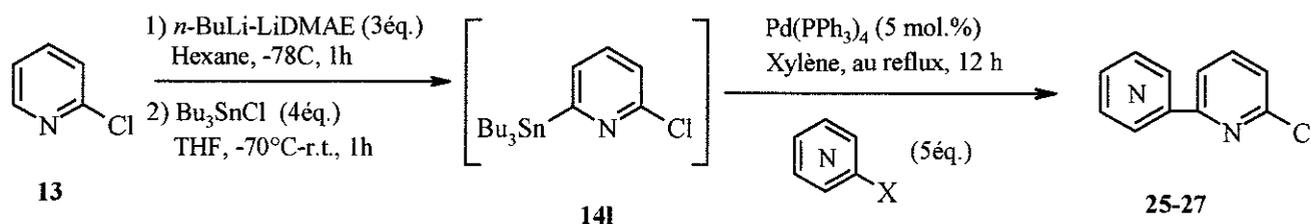


Schéma 53

Comme nous l'avons vu dans le paragraphe précédent, le THF est un très mauvais solvant pour le couplage de Stille de l'organostannique **14I**. Il apparaissait donc nécessaire d'effectuer un changement de solvant pour l'étape de couplage. Nous avons donc additionné du xylène au milieu réactionnel dès la fin de la préparation du dérivé organostannique **14I** et évaporé le mélange hexane-THF sous pression réduite. Le catalyseur et le dérivé halogéné sont alors introduits et le mélange réactionnel est porté à reflux. Les résultats des couplages effectués dans ces conditions sont rassemblés dans le tableau 29.

Pour mieux appréhender l'efficacité du procédé "one-pot" il convient de comparer les rendements de la réaction de couplage obtenus avec **14I** isolé aux rendements globaux, calculés à partir de 2-chloropyridine **13**. Si on effectue cette comparaison, il apparaît que la méthode "one-pot" est très compétitive puisque les rendements globaux sont quasiment équivalents.

Nous avons donc montré qu'il est possible de préparer des dérivés bishétéroaromatiques chlorés directement à partir de la 2-chloropyridine évitant ainsi une étape de manipulation du dérivé organostannique, les résidus de l'étain n'étant alors traités, qu'à la fin de la séquence réactionnelle.

Bien que les rendements soient en général corrects avec la réaction de Stille, nous avons pensé qu'il serait toutefois possible de les améliorer en utilisant un autre organométallique connu pour être plus réactif, les organozinciques. Nous avons donc décidé d'étudier la réaction dans les conditions de couplage de type Negishi à partir de la 2-chloropyridine.^{166b)}

^{166b)} Miyaura, N. ; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457.

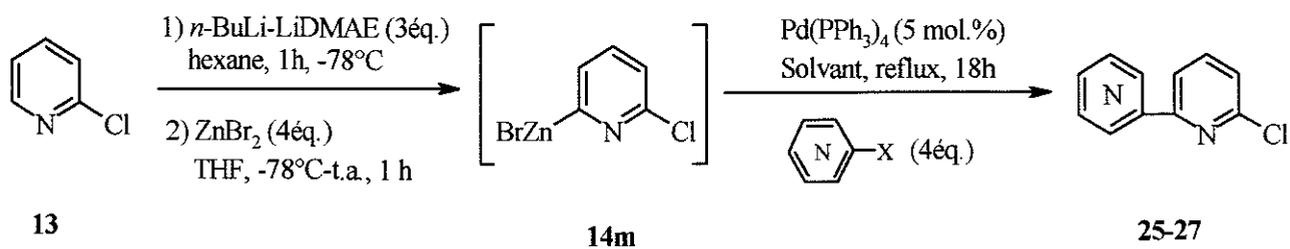


Schéma 54

Tableau 30: Influence de la nature du solvant sur le couplage de l'organozincique ^(a)

Essais	Solvant	(Het)ArX	Produit	Rdt % ^(b)
1	THF-Hexane			25 47
2	Xylène			25 59
3	THF-Hexane			26 9
4	Xylène			26 30
5	THF-Hexane			27 16
6	Xylène			27 48

(a) Les réactions sont réalisées avec 2,67 mmoles de l'organozincique **14m**, 10,64 mmoles de (Het)ArX et 0,13 mmole de Pd(PPh₃)₄ dans 20 ml de solvant. (b) Rendements isolés après purification sur chromatotron.

VII.2.1.3.- Couplage du dérivé organozincique

Les dérivés organozinciques ne sont généralement pas isolés puisqu'ils sont beaucoup plus réactifs que les dérivés organostanniques. Nous avons donc réalisé le couplage de l'organozincique formé *in situ* par transmétallation du lithien avec $ZnBr_2$.

Si nous savions que le couplage de l'organostannique ne pouvait être réalisé dans le mélange hexane-THF, nous n'avions en revanche aucune connaissance de la réactivité de l'organozincique dans ce solvant. Nous avons donc effectué des essais d'une part sans changement de solvant et d'autre part dans le xylène en utilisant le protocole décrit précédemment (cf paragraphe VII.2.1.1.) (schéma 54). Les résultats de ces essais sont rassemblés dans le tableau 30.

A l'observation de ces résultats, une première remarque s'impose : le dérivé organozincique **14m** est bien formé puisque tous les essais conduisent à un produit de couplage de façon comparable à l'utilisation d'organostannique. Les meilleurs résultats sont obtenus dans le xylène. Toutefois les rendements sont très dépendants de l'halogénure d'hétérocycle utilisé. En effet le couplage de l'iodobenzène est ici beaucoup plus efficace que celui des hétérocycles bromés.

Une première explication peut être la complexation de l'organozincique par les bis-hétérocycles formés, l'empêchant alors de se coupler avec le dérivé halogéné. Le couplage avec la 2-bromopyridine est d'ailleurs beaucoup moins efficace (30%) que celui obtenu avec la 5-bromopyrimidine. Ce qui est tout à fait en accord avec la capacité du bishétérocycle correspondant à complexer le zincique (schéma 55).

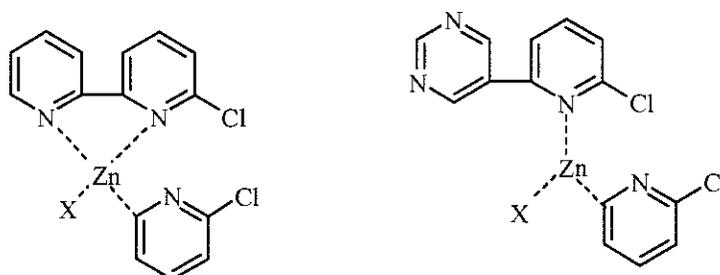
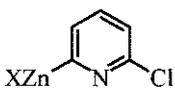
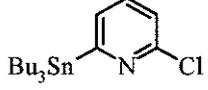
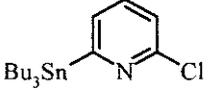
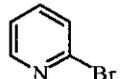
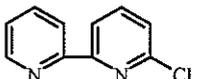
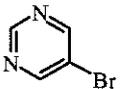
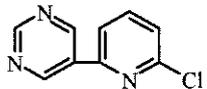
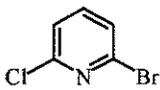
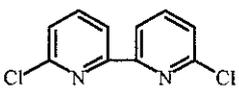
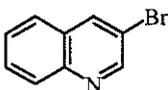
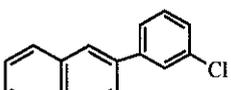


Schéma 55

Cependant, cette hypothèse ne permet pas d'expliquer le comportement très particulier de la 2-chloropyridine par rapport à celui de la 2-méthoxypyridine. Les rendements de condensation dans les conditions de Negishi avec ce substrat étaient de l'ordre de 65 à 75%.¹⁷⁵

¹⁷⁵ Gros, P. ; Fort, Y. *Synthesis*, 1999, 5, 754.

Tableau 31 : Récapitulatif des résultats obtenus avec les différentes méthodes de couplage

(Het)ArX	Produit	Rdt(%)				Rdt global (%)
			non isolé	isolé		
		26	30	56	69	58
		27	48	64	80	67
		17	-	-	53	-
		28	-	-	64	-

Une seconde hypothèse pour expliquer la faible efficacité de nos réactions ainsi que le faible pourcentage de produits légers tels que la 2-butylpyridine ou l'électrophile réduit obtenu, serait d'envisager une attaque nucléophile du zincique intermédiaire (ou d'un de ces dérivés) sur la liaison carbone-chlore. Ce type d'attaque nucléophile rend en effet la chimie des chloropyridines très attractive en synthèse hétérocyclique.

Dans cette hypothèse, nous formerions des oligomères polypyridiniques par polycondensation du zincique sur des dérivés chloropyridiniques. Il est à noter que ces oligomérisations peuvent être envisagées avant même l'introduction du catalyseur et de l'électrophile.

VII.2.1.4.- Conclusion

Comme nous venons de le voir la métallation régiosélective de la 2-chloropyridine en position 6 permet avec un couplage organométallique de préparer de façon efficace une série de dérivés polyhétérocycliques réactifs. Afin de pouvoir mieux comparer l'efficacité des différentes méthodes utilisées avec les dérivés organométalliques, nous avons regroupé tous les résultats dans un même tableau (tableau 31).

Si nous comparons nos résultats à ceux de la littérature, nous constatons que, pour la 6-chloro-2,2'-bipyridine **26**, l'efficacité de notre méthode est supérieure à celle décrite par Haines (30%) mais qu'elle est inférieure à celle décrite par Wakabayashi pour la 6,6'-dichloro-2,2'-bipyridine **17** (77%).¹³⁶ Pour ce qui est de la 5-(6-chloro-2-pyridyl)pyrimidine **27** et de la 3-(6-chloro-2-pyridyl)quinoline **28** ces produits n'ont jamais encore jamais synthétisés et sont obtenus avec des rendements satisfaisants.

En considérant le tableau 31, nous pouvons dire que c'est avec le dérivé stannique de la 2-chloropyridine **14I** que les résultats sont les plus satisfaisants. De plus que ce soit avec ou sans isolement (voie "one-pot") de l'organostannique, on obtient avec la réaction de couplage de type Stille des rendements globaux supérieurs à ceux obtenus avec la réaction de couplage de type Negishi. Notons que l'ordre de réactivité observé avec les dérivés organométalliques de la 2-chloropyridine est inversé par rapport à la 2-méthoxypyridine.¹⁷⁵ Nous pensons que cela pourrait s'expliquer soit par la complexation des espèces dans le milieu, soit par des phénomènes d'oligomérisations dues à des attaques nucléophiles des liaisons C-Cl.

¹⁷⁵ Gros, P. ; Fort, Y. *Synthesis*, 1999, 5, 754.

VII.2.2- Essais de préparation de bishétérocycles à partir de la 3-chloropyridine

Bien que nous ayons obtenu le tributylstannane **19j** avec un rendement moyen (46%) (chapitre III, paragraphe IV.2.), nous avons souhaité tester sa réactivité dans la réaction de couplage de type Stille .

VII.2.2.1.- Couplage du dérivé organostannique isolé

Nous avons dans un premier temps réalisé la réaction dans les meilleurs conditions déterminées avec le dérivé stannique de la 2-chloropyridine. Les conditions et les résultats sont regroupés sur le schéma 56.

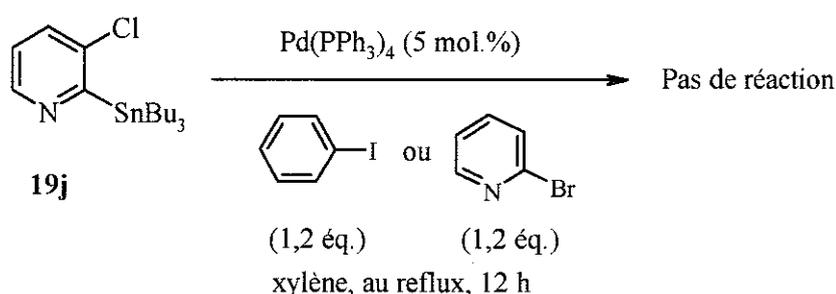


Schéma 56

On n'observe aucune réaction entre l'organostannique et les dérivés halogénés. Seuls sont obtenus, avec des rendements de l'ordre de 40-50%, les produits d'homocouplage de l'iodobenzène ou de la 2-bromopyridine qui sont respectivement le biphenyle et la 2,2'-bipyridine.

Cette absence de réactivité de l'organostannique nous a conduit à modifier les conditions réactionnelles en utilisant un solvant plus polaire, le diméthylformamide (DMF) et un additif connu pour activer l'organostannique, l'iodure de cuivre CuI (schéma 57).

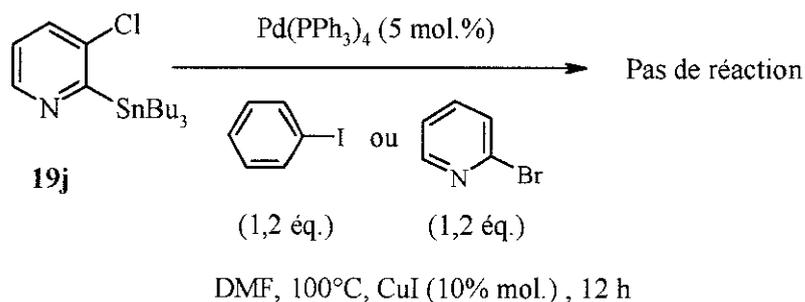


Schéma 57

Là encore aucun produit de couplage attendu ne s'est formé et l'organostannique est intégralement récupéré.

Nous nous sommes alors tournés vers un autre organométallique pouvant présenter une réactivité supérieure à celle de l'organostannique. Nous avons choisi de préparer *in situ* le dérivé organozincique et de réaliser un couplage de type Negishi.

VII.2.2.2.- Couplage du dérivé organozincique

Les essais de couplage ont été réalisés dans le THF, dans le xylène et dans le DMF. Les conditions et les résultats sont regroupés sur le schéma 58.

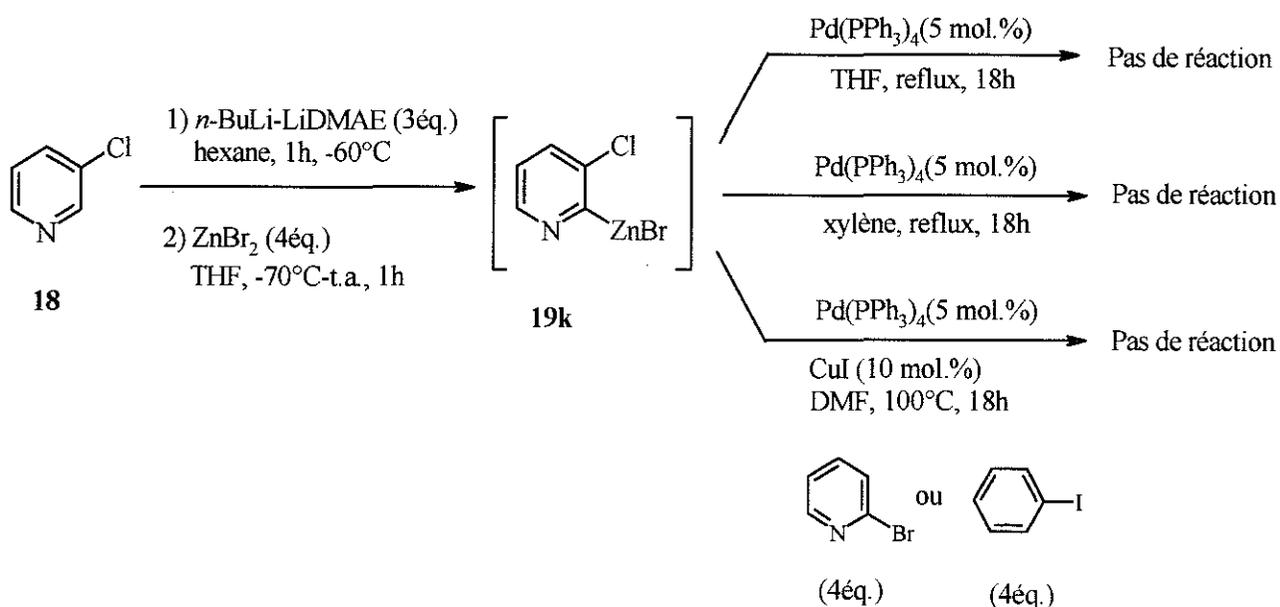


Schéma 58

On observe à nouveau une absence totale de réactivité. La 3-chloropyridine est récupérée quantitativement et les dérivés halogénés conduisent au produit d'homocouplage (43% et 51%).

Ce résultat peut avoir deux origines :

- ◆ soit le dérivé organozincique n'était pas formé avant l'étape de couplage.
- ◆ soit il présente une très faible réactivité comme cela a déjà été observé pour le dérivé organostannique.

Bien que nous n'ayions pas isolé ou caractérisé le dérivé organozincique intermédiaire, nous pouvons supposer, compte tenu des résultats obtenus avec les organométalliques de la 2-chloropyridine, qu'il s'est bien formé dans les conditions utilisées. Nous penchons donc pour la seconde hypothèse.

VII.2.2.3.- Conclusion

On constate en règle générale que, quelles que soient les conditions utilisées, ni le dérivé organostannique ni le dérivé organozincique de la 3-chloropyridine ne se montrent réactif dans les réactions de couplage palladocatalysées.

Si on se réfère aux résultats obtenus avec les organométalliques de la 2-chloropyridine, il semblerait que la présence de l'atome de chlore en ortho soit responsable de cette absence de réactivité. En effet le couplage de Stille est très sensible aux effets stériques. Il a pour exemple été montré que l'introduction d'une chaîne éthyle en ortho du groupement SnBu_3 sur le benzène divise par 20 la vitesse de couplage.^{178,179}

L'introduction d'hétérocycles sur la 3-chloropyridine *via* l'organométallique en position 2 n'est donc pas une bonne voie d'accès aux 3-chlorobishétérocycles.

VII.2.3.- *Préparation de bishétérocycles à partir de la 4-chloropyridine*

Comme nous l'avons vu précédemment (chapitre III, paragraphe V.3.), la métallation de la 4-chloropyridine par *n*-BuLi-LiDMAE permet de préparer l'organostannique **24j** avec un rendement de 51%. Ce dérivé a été engagé dans le couplage de type Stille afin de préparer de nouveaux bishétérocycles chlorés en position 4.

¹⁷⁸ Farina, V. ; Krishnan B. ; Marshall D. R. ; Roth, G. P. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5434.

¹⁷⁹ Saa, J.M. ; Martonell, G. ; Garcia-Raso, A. *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 678.

VII.2.3.1.- Couplage du dérivé organostannique isolé

Le couplage a été réalisé dans le xylène en présence de 5% de Pd(PPh₃)₄, à savoir, les meilleures conditions de couplage déterminées avec l'organostannique de la 2-chloropyridine. Les conditions sont présentées sur le schéma 59 et les résultats sont regroupés dans le tableau 29.

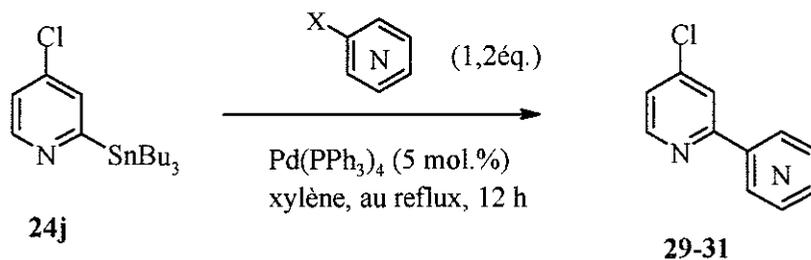


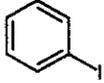
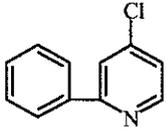
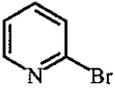
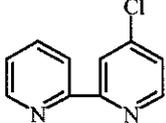
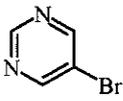
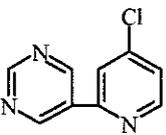
Tableau 32 : Préparation de dérivés bishétérocycles chlorés ^(a)

Essais	(Het)ArX	Produit	Rdt % ^(b)
1			60
2			54
3			65

(a) Les réactions sont réalisées avec 1,1 mmole de l'organostannique **23j**, 1,32 mmole de (Het)ArX et 0,055 mmole de Pd(PPh₃)₄. (b) Rendements isolés obtenus après purification sur chromatotron.

D'après ces résultats, nous constatons que la réaction de couplage a bien lieu dans ces conditions et que les rendements sont corrects (54-65%) (essais 1-3).

**Tableau 33 : Préparation de dérivés bishétérocycles chlorés
sans isolement intermédiaire de l'organostannique ^(a)**

Essais	(Het)ArX	Produit		Sans isolement	Avec isolement	Rdt global (%) ^(d)
				de 24j	de 24j	
				Rdt (%) ^(b)	Rdt (%) ^(c)	
1			29	75	60	30
2			30	38	54	27
3			31	47	65	33

(a) Les réactions sont réalisées avec 2 mmoles de l'organostannique **24j**, 8 mmoles de (Het)ArX et 0,10 mmoles de Pd(PPh₃)₄ dans 25 ml de THF-Hexane-xylène. (b) Rendements isolés obtenus avec l'organostannique **24j** sans isolement intermédiaire. (c) Rendements isolés obtenus avec l'organostannique **24j** isolé. (d) Rendement global calculé à partir de la 4-chloropyridine **23**.

Cette méthode nous permet donc d'accéder à de nouveaux dérivés difficilement préparables par d'autres voies. En effet, seul le produit **30** est décrit par Thomson (77%).¹³⁷

Cependant, pour plus de facilité et afin de limiter la manipulation d'intermédiaires toxiques tels que les organostanniques, nous avons décidé d'utiliser un procédé en un seul pot pour accéder aux produits de couplage.

VII.2.3.2.- Couplage du dérivé organostannique sans isolement intermédiaire

Le xylène a été conservé comme solvant de couplage. Les conditions sont décrites sur le schéma 60 et les résultats sont regroupés dans le tableau 33.

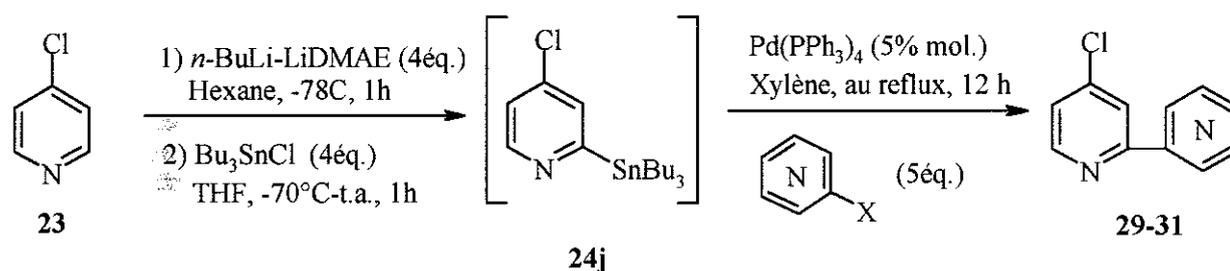


Schéma 60

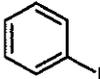
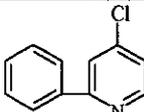
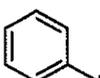
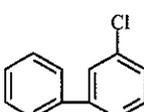
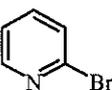
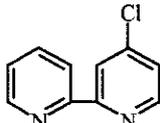
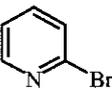
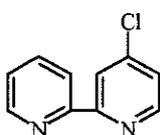
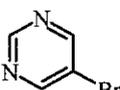
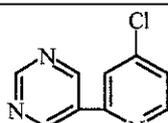
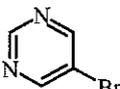
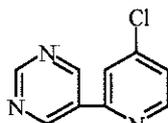
Afin de pouvoir comparer l'efficacité des deux méthodes (avec ou sans isolement), nous avons regroupé dans un même tableau les rendements obtenus par la voie "one-pot" en partant de **23** et celui, calculé sur deux étapes, en passant par l'organostannique isolé **24j**.

On constate que les rendements obtenus en un seul pot sont meilleurs que ceux obtenus avec le dérivé stannique isolé. Ces rendements restent toutefois moyens mais nous pensons que, comme nous l'avons déjà observé lors de l'étude sur la 4-chloropyridine, l'organostannique **24j** doit posséder une certaine instabilité au sein du milieu réactionnel accrue lors du chauffage au reflux du xylène.

Notons également la formation de produits de couplage et de réduction qui limitent la réaction de l'organostannique.

¹³⁷ Cook, M.J. ; Lewis, A.P. ; Mc Auliffe, G.S.C. ; Skarda, V. ; Thomson, A.J. ; Glasper, J.L. ; Robbins, D.J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II*, **1984**, 1293.

**Tableau 34 : Influence de la nature du solvant
sur le couplage de l'organozincique ^(a)**

Essais	Solvant	(Het)ArX	Produit	Rdt (%) ^(b)
1	Hexane-THF			29 39
2	Xylène			29 56
3	Hexane-THF			30 12
4	Xylène			30 21
5	Hexane-THF			31 21
6	Xylène			31 33

(a) Les réactions sont réalisées avec 2 mmoles de l'organozincique **24k**, 8 mmoles de (Het)ArX et 0,10 mmole de Pd(PPh₃)₄ dans 25 ml de solvant. (b) Rendements obtenus après purification sur chromatotron.

Ces premiers résultats corrects peuvent être améliorés en utilisant un autre dérivé organométallique plus réactif, le dérivé organozincique^{165a)} C'est pourquoi nous avons réalisé une étude avec un couplage de type Negishi à partir de la 4-chloropyridine.

VII.2.3.3. Couplage du dérivé organozincique

Nous avons repris les meilleures conditions déterminées lors du couplage de l'organozincique de la 2-chloropyridine (cf paragraphe IV.2.1.). Les conditions sont représentées sur le schéma 61 et les résultats sont groupés dans le tableau 34.

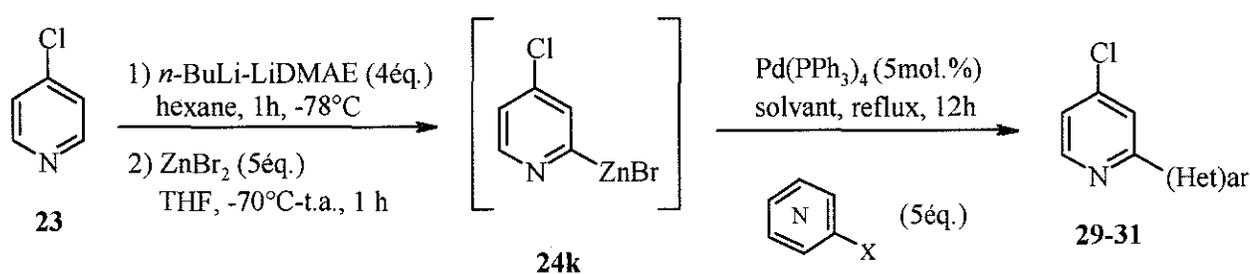


Schéma 61

En considérant ces essais, on peut affirmer que l'organozincique de la 4-chloropyridine s'est bien formé et que comme pour l'organozincique de la 2-chloropyridine le passage du THF au xylène permet d'améliorer les rendements en produits de couplage.

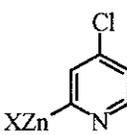
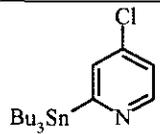
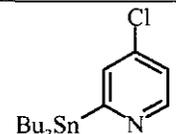
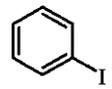
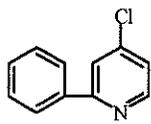
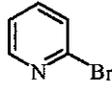
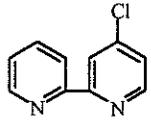
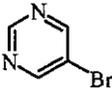
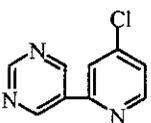
Cependant il est probable que comme dans le cas des produits bishétérocycliques de la 2-chloropyridine, on ait soit la formation d'oligomères, soit la complexation des espèces dans le milieu ce qui pourrait expliquer que les rendements soient moyens et difficilement améliorables.

VII.2.3.4.- Conclusion

Nous sommes donc parvenus à préparer, à partir des organométalliques de la 4-chloropyridine obtenus régiosélectivement en position 2, des dérivés bishétérocycliques chlorés réactifs avec des rendements corrects.

^{165a)} Knochel, P ; Singer, R.D. *Chem. Rev.*, **1993**, 93, 2117.

**Tableau 35 : Récapitulatif des rendements obtenus
avec les différentes méthodes de couplage**

(Het)ArX	Produit	Rdt(%)				
			isolé	non isolé		
		Rdt(%)	Rdt(%)	Rdt isolé (%)	Rdt global (%)	
		29	56	75	60	30
		30	21	38	54	27
		31	33	47	65	33

Afin de pouvoir mieux juger de l'efficacité des différentes méthodes utilisées nous avons regroupé dans un tableau les résultats obtenus (tableau 35).

Ainsi nos résultats sont particulièrement satisfaisants puisque hormis le produit **30**,¹³⁷ les autres polyhétérocycles **29** et **31** n'ont jamais été synthétisé jusqu'ici.

Ces essais montrent que c'est avec l'organostannique utilisé par une méthode en un seul pot que les résultats sont les plus satisfaisants, puis viennent ceux avec l'organozincique et enfin ceux obtenus avec l'organostannique isolé. Cet ordre est différent de celui obtenu avec les dérivés de la 2-chloropyridine, où on a observé de meilleurs rendements avec les organostanniques quelle que soit la méthode.

¹³⁷ Cook, M.J. ; Lewis, A.P. ; Mc Auliffe, G.S.C. ; Skarda, V. ; Thomson, A.J. ; Gasper, J.L. ; Robbins, D.J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II*, **1984**, 1293.

VIII- Conclusion

Dans une première partie, nous avons montré que la superbasse unimétallique *n*-BuLi-LiDMAE permettait, à basse température, de métaller les chloropyridines sans former de produit d'addition nucléophile ou de dégradation avec perte de la liaison C-Cl.

De plus, nous avons obtenu une lithiation régiosélective en alpha de l'azote des substrats chloropyridiniques alors que les systèmes classiques conduisent à des dérivés orthométallés. Nous avons ainsi pu préparer des chloropyridines disubstituées respectivement en position 2,6, 2,3 et 2,4.

Dans une seconde partie nous avons montré que le mécanisme d'ortho-lithiation classique n'était probablement pas le véritable mécanisme. En effet la métallation débiterait sur le site le plus acide du substrat puis le lithien formé évoluerait par lithiation intra ou intermoléculaire vers un lithien plus stabilisé par un groupement situé en ortho.

Enfin, dans une troisième partie, à partir d'organométalliques stanniques et zinciques dérivés des 2, 3, et 4-chloropyridines, nous avons montré que des réactions de couplage de type Stille et Negishi palladocatalysées étaient envisageables et conduisaient de façon efficace à des produits polycycliques chlorés réactifs.

-Conclusion Générale-

-Conclusion générale-

Au cours de ce travail, nous avons pu observer l'efficacité remarquable des systèmes superbasiques unimétalliques sodés et lithiés ainsi que la modification de sélectivité induite par ces systèmes lors de réactions de métallation-fonctionnalisation de l'allylphénylsulfure ou de chloropyridines.

Nous avons en effet montré dans une première partie qu'une superbase lithiée de type *n*-BuLi-LiDMAE conduit à une métallation-fonctionnalisation régiosélective efficace de l'allylphénylsulfure. Cependant aucune modification de la régiosélectivité par rapport aux lithiens classiques n'est obtenue puisque cette régiosélectivité reste essentiellement dépendante de la nature de l'électrophile (réactivité et structure).

Ce résultat nous a conduits à poursuivre nos travaux, en utilisant des superbases unimétalliques sodées pour la métallation de l'allylphénylsulfure. Nous avons alors mis en évidence une réaction nouvelle et inattendue. En effet, une modification importante du rapport B/N due à l'activation de l'amidure de sodium par un aminoalcoolate sodé n'a pas abouti à la modification du rapport $\alpha:\gamma$, par stabilisation des espèces mais à la bis-fonctionnalisation du substrat.

Nous avons développé cette nouvelle réaction et avons mis au point une méthode efficace de préparation de cétones dissymétriques par l'hydrolyse acide de composés α,γ alkylés. De plus, l'extension de nos travaux à l'activation de l'amidure par un système non anionique nous a permis de synthétiser des dérivés vinylcycloalkylphénylsulfures.

Dans une seconde partie, nous avons montré que l'utilisation d'une superbase *n*-BuLi-LiDMAE permettait de lithier régiospécifiquement en alpha de l'azote pyridinique les 2-, 3- et 4-chloropyridines, sans formation de produit d'addition. Ainsi de façon totalement différente de ce qui est observé avec les systèmes basiques classiques de type alkylolithiums activés ou alkylamidures de lithium, nos superbases s'opposent aux règles de l'orthodirection.

Après avoir réalisé des métallations de substrats deutérés en position 3 et 6, nous sommes d'ailleurs arrivés à la conclusion que le mécanisme généralement admis pour l'ortho-métallation n'est

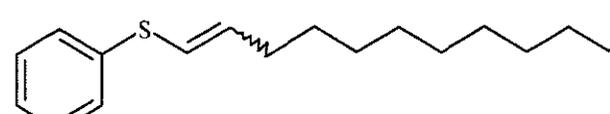
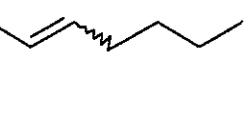
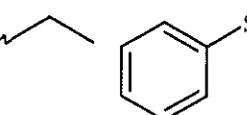
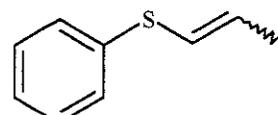
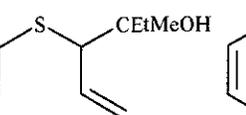
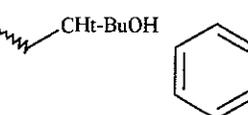
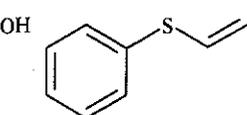
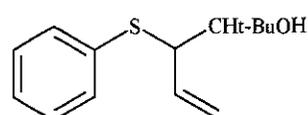
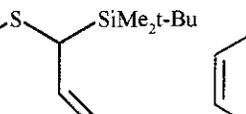
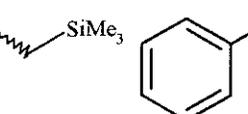
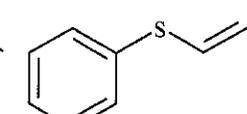
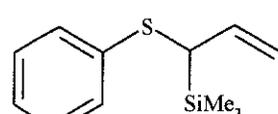
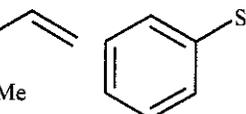
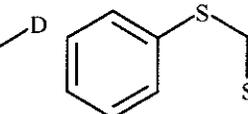
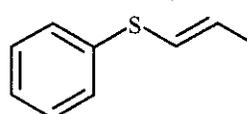
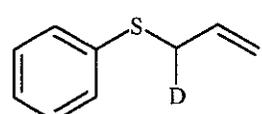
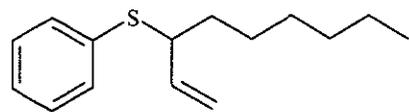
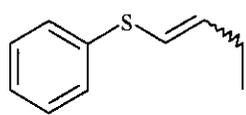
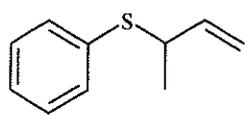
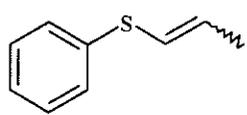
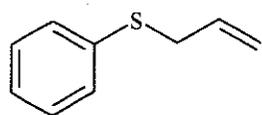
probablement pas le mécanisme réel. En effet, il semble que quel que soit le système basique utilisé la métallation débute sur le site le plus acide de la molécule. L'effet "orthodirecteur" du substituant se résumerait alors à une stabilisation (intra ou intermoléculaire) résultant d'une équilibration du lithien.

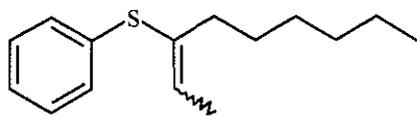
Nous avons enfin préparé de nouveaux bishétérocycliques chlorés, difficiles d'accès ou inconnus en faisant réagir des dérivés organométalliques des 2-, 3- et 4-chloropyridines, obtenus par la méthode de métallation-fonctionnalisation mise au point avec la superbasse *n*-BuLi-LiDMAE, dans des réactions palladocatalysées de type Stille et Negishi.

Aux travers de ces deux études, nous avons mis en évidence une nouvelle famille d'activants prometteuse, les aminoalcools. Ces composés possèdent par rapport aux autres systèmes classiques certaines propriétés intéressantes :

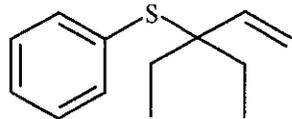
- ◆ ils sont modulables : on peut modifier suivant la nature de l'amino-alcoolate, notamment lors de l'étude des systèmes basiques sodés, la régiosélectivité mais aussi permettre d'induire une certaine chiralité au sein du substrat étudié.
- ◆ ils permettent une grande reproductibilité : en particulier si on se compare aux systèmes contenant NaNH₂ dans le DME, solvant "capricieux" qui peut s'avérer instable et conduire ainsi à des incohérences dans les résultats.

-Liste récapitulative des dérivés de l'allylphénylsulfure-

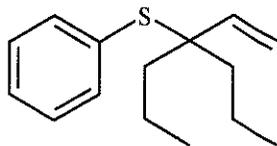




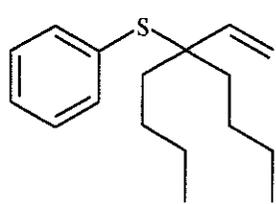
5b



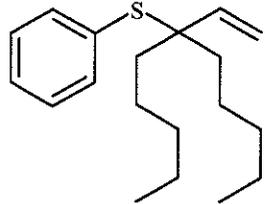
6i



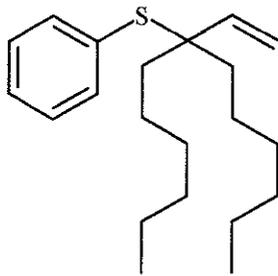
6j



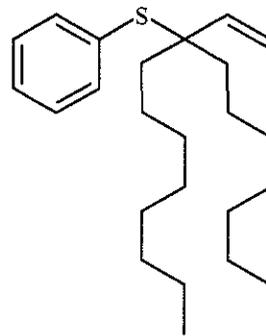
6k



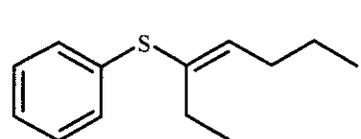
6l



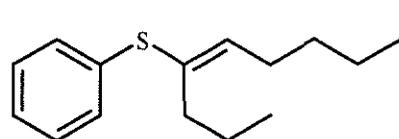
6b



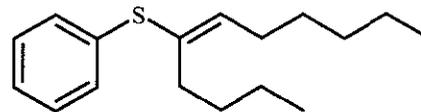
6m



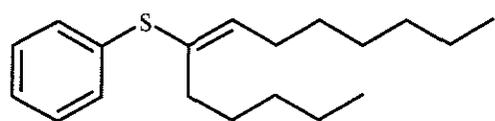
7i



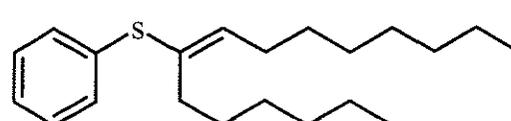
7j



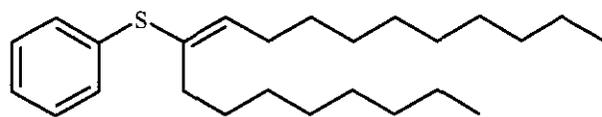
7k



7l

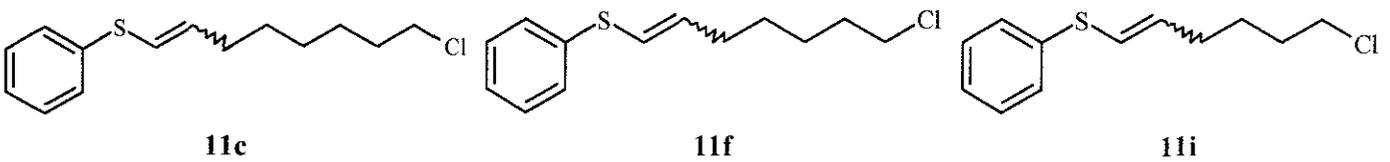
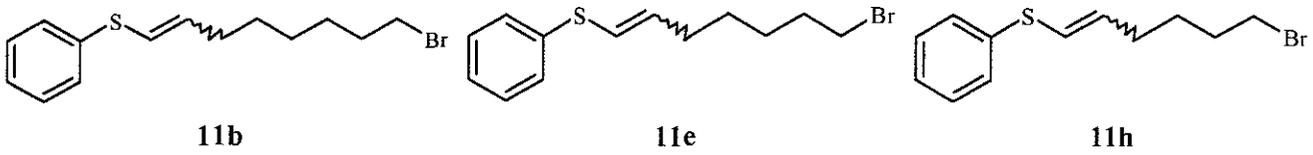
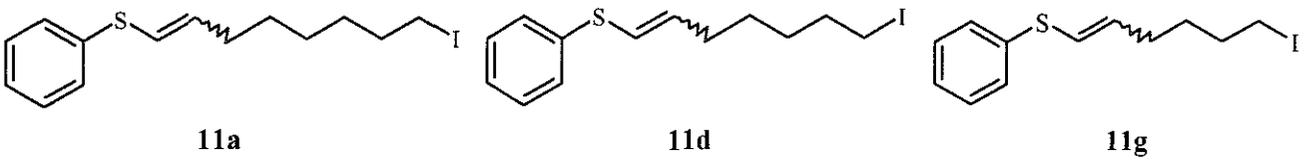
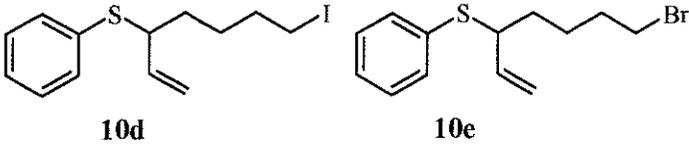
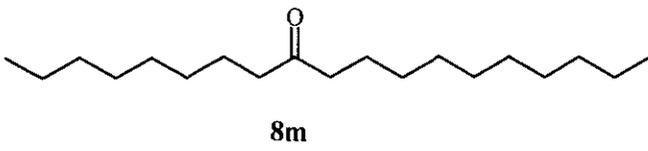
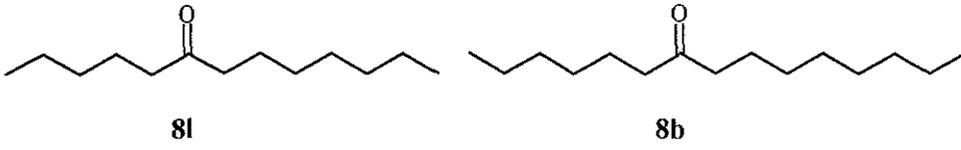
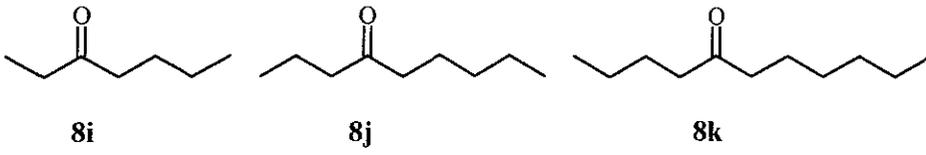


7b

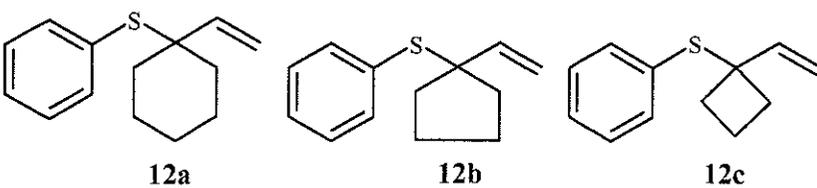


7m

Cétones dissymétriques

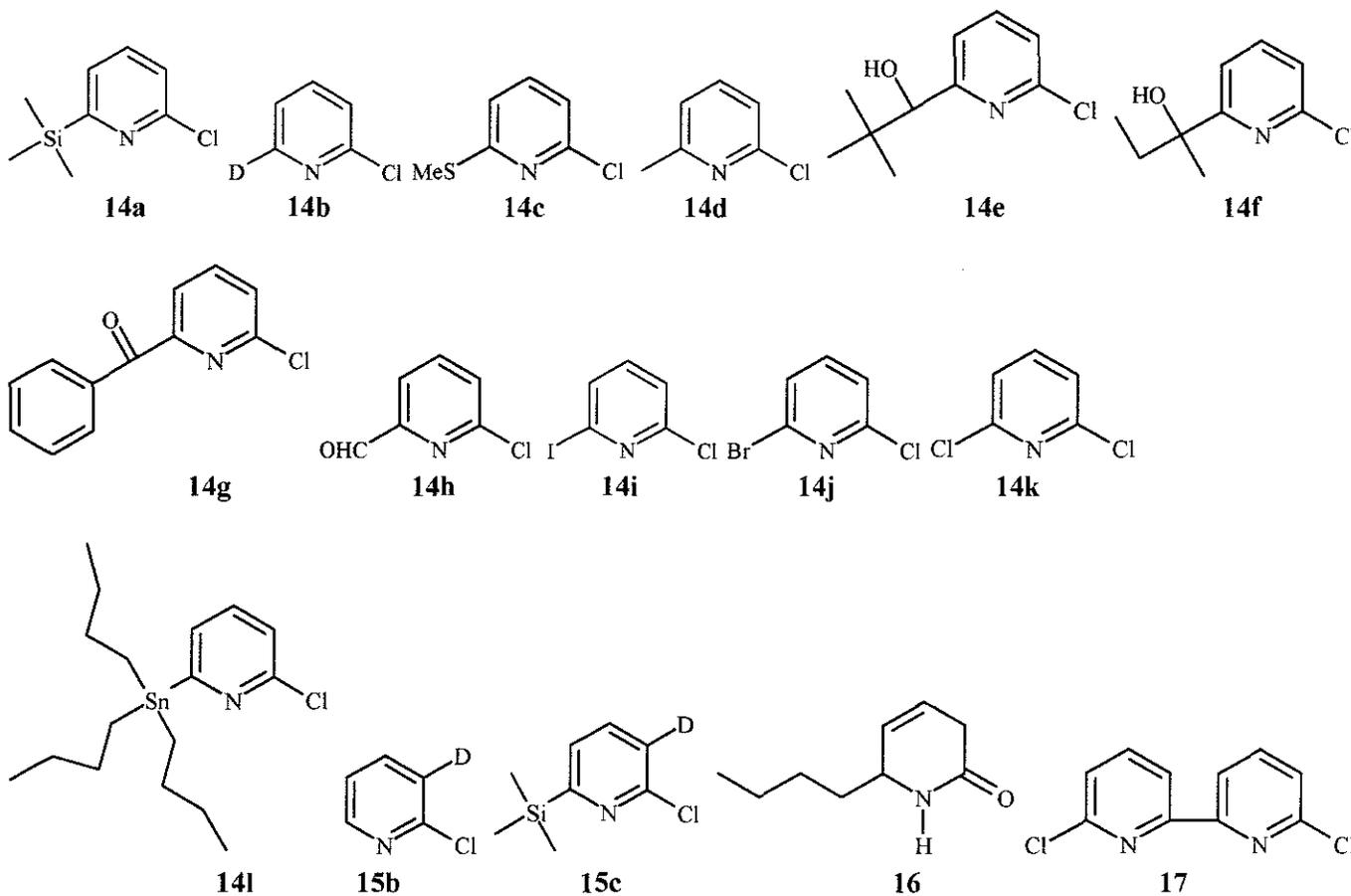


Composés vinylcycloalkylphénylsulfures

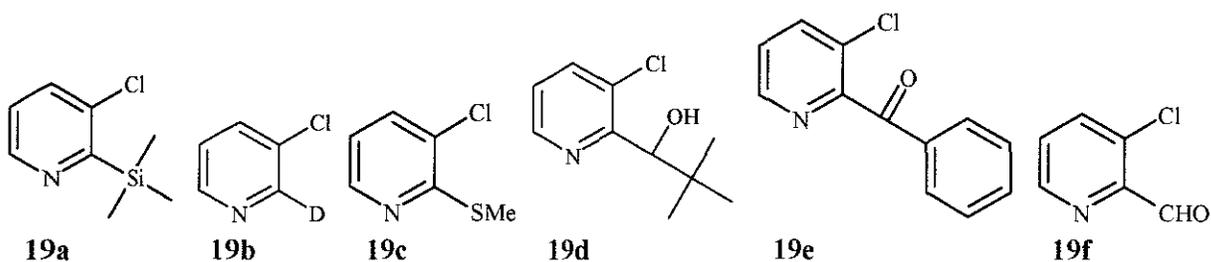


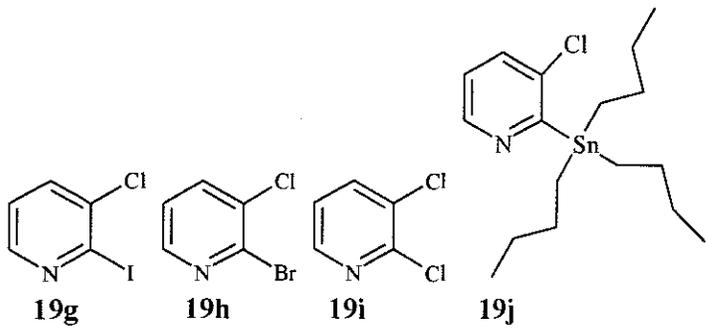
-Liste récapitulative des dérivés chloropyridiniques-

2-chloropyridines 6-substituées

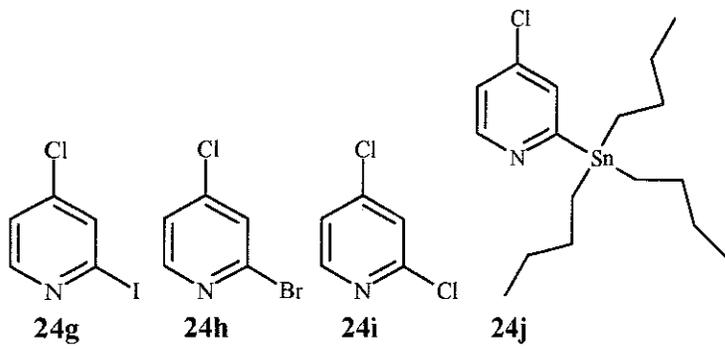
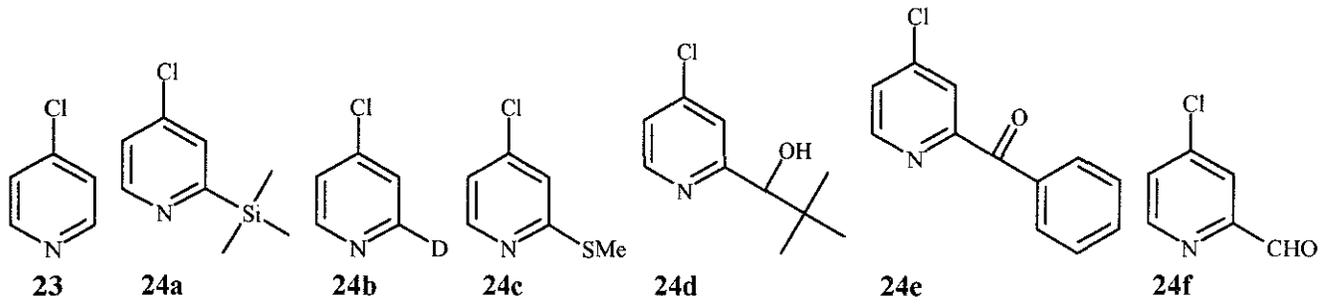


3-chloropyridines 2-substituées

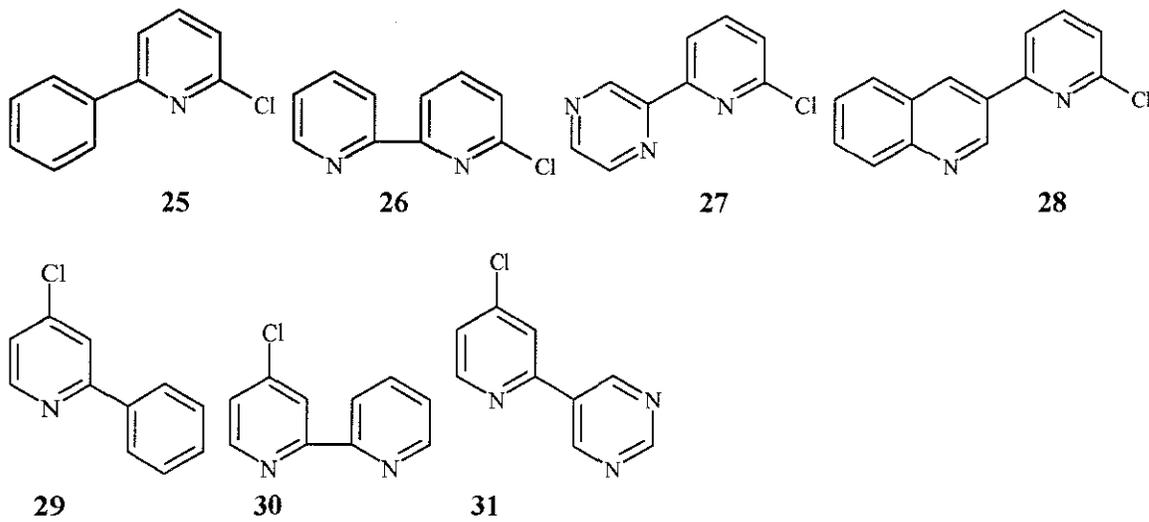




4-chloropyridines 2-substituées



Bishétérocycles chlorés



-Partie Expérimentale-

-Partie expérimentale-

- Indications générales-

1.- Réactifs et solvants

Nous avons utilisé des solutions commerciales de *n*-BuLi (1,6 M dans l'hexane) (Acros) dont le titre est déterminé par la méthode de Lipton¹⁸⁰ ou en RMN ¹H par étalonnage avec du benzène. L'amidure de sodium en poudre utilisé est également commercial (Merck).

Les alcools, amino-alcools ou diamines activants ainsi que les nombreux électrophiles utilisés sont commerciaux. Ils ont été purifiés par distillation et stockés sous azote avant utilisation.

Les solvants utilisés comme le THF, le DME, l'hexane, le xylène et le toluène sont fraîchement distillés et conservés sur fil de sodium. Avant chaque utilisation, l'absence de peroxydes dans le THF et le DME a été vérifiée par un test à l'iodure de potassium en milieu HCl (10%). Le méthanol absolu est obtenu par distillation sur magnésium.

2.- Analyses chromatographiques

Le suivi des réactions a été réalisé qualitativement par chromatographie sur couche mince (CCM) sur plaques de silice KIESELGEL 60F₂₅₄ MERCK et quantitativement par chromatographie en phase vapeur (CPV) grâce à la méthode de l'étalon interne (tétradécane).

Les analyses par chromatographie en phase vapeur (CPV) ont été effectuées sur un chromatographe SHIMADZU GC 14A muni de détecteurs à ionisation de flamme, d'une programmation de température et équipé d'une colonne capillaire HP1 de 25m. Les chromatogrammes sont enregistrés sur un intégrateur Merck D-2500.

3.- Caractérisation des produits

- *Point de fusion* (T° fusion):

Ils sont exprimés en degré Celsius (°C) et ont été mesurés, sur un appareil Totoli ou sur un banc Köfler.

¹⁸⁰ Lipton, M. F. ; Sorensen C. M. ; Sadler A. C. *J. Organomet. Chem.*, **1980**, *186*, 155.

- Infra-rouge (IR):

Les spectres d'absorption ont été enregistrés sur un spectrophotomètre PERKIN ELMER 841 et les nombres d'ondes sont donnés en cm^{-1} .

- Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) :

Les spectres RMN ^1H et RMN ^{13}C ont été effectués au Laboratoire de Méthodologie RMN de l'Université Henri Poincaré de Nancy I sur des spectromètres BRUKER AM 400 respectivement à 400MHz et 100MHz.

Les échantillons sont en solution dans le deutérochloroforme (CDCl_3). Les déplacements chimiques (δ) des spectres ^1H sont donnés en partie par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (TMS) pris comme référence interne, ceux des spectres $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ sont donnés en ppm par rapport au chloroforme deutérié (CDCl_3). Les constantes de couplage (J) sont exprimées en Hertz (Hz). La multiplicité des signaux est codée comme suit : **s** : singulet ; **d** : doublet ; **dd** : doublet de doublet ; **dt** : doublet de triplet ; **t** : triplet ; **q** : quadruplet ; **m** : multiplet .

- Spectrométrie de masse (SM):

Les spectres de masse ont été enregistrés au laboratoire sur un spectromètre HEWLETT PACKARD 5890 Series II (GC) et 5971 Series (MS), équipé d'un détecteur à impact électronique (IE).

- Les *Analyses élémentaires* ainsi que les *spectres de masse à haute résolution* (HRMS) ont été effectués au service central d'analyses du CNRS (Vernaison (69)).

4.- Séparation et purification des produits

Les produits bruts sont isolés selon différentes méthodes :

- par chromatographie liquide-solide sur colonne de silice (MERCK-Geduran Si 60 (63-200 μm)) avec des mélanges d'éluants Hexane/AcOEt dans des proportions variables.
- par chromatographie éclair ou flash (MERCK-KIESELGEL Si 60 (40-60 μm)) avec des mélanges d'éluants Hexane/AcOEt dans des proportions variables.
- sur chromatotron Model 7924 (utilisation de plaques de silice préparatives (Merck-Kieselgel Si 60 PF₂₅₄)).
- par distillation fractionnée.
- par recristallisation.

Chapitre II

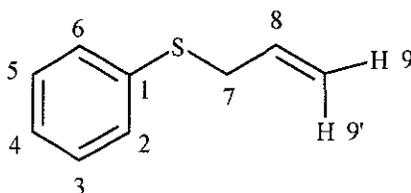
Métallation et fonctionnalisation régiosélectives de l'allylphénylsulfure

I.- Métallation et fonctionnalisation de l'allylphénylsulfure par les superbases lithiées contenant *n*-BuLi

I.1.- Préparation de l'allylphénylsulfure

Dans un tétracol de 1 L, sous courant d'azote, contenant 300 mL de MeOH absolu est additionné du sodium (16,4 g ; 733 mmoles). L'addition est réalisée par petites portions pour limiter l'exothermicité de la réaction. Après retour à température ambiante, une solution de thiophénol (75,4 g ; 70,3 mL ; 666 mmoles) dans 150 mL de MeOH absolu est additionnée au goutte à goutte : le mélange réactionnel incolore est laissé sous agitation pendant 2 heures à température ambiante. Une solution de bromure d'allyle (88,5 g ; 63,3 mL ; 733 mmoles) dans 150 mL de MeOH absolu est alors additionnée goutte à goutte à 0°C. Après 12 heures d'agitation à température ambiante, le MeOH est évaporé sous pression réduite. Le résidu est alors repris à l'éther (200 mL) et le précipité de NaBr filtré sur coton. La phase organique est lavée avec une solution de KOH 10 % (100 mL) puis lavée à l'eau (2x100 mL). Après un séchage sur MgSO₄ et évaporation du solvant sous pression réduite, le résidu obtenu est distillé sous pression réduite et 93g (93%) d'allylphénylsulfure **1** sont obtenus

Allyl phenyl sulfide, **1**¹⁸¹



¹⁸¹ a) Hurd, ; Greengard, *J. Am. Chem. Soc.*, **1930**, 52, 3356. b) Cope, ; Morriison, ; Field, *J. Am. Chem. Soc.* , **1950**, 72, 66.

Rdt : 93%

Aspect : Huile incolore

Point d'ébullition : 63°C/6,5 mmHg (litt.² 59°C-60°C/1,5mmHg).

RMN ¹H (CDCl₃) : 3,7 (d ; 7Hz ; H-7 ; 2H) ; 5,05 (d ; 11Hz ; H-9 ; 1H) ; 5,1 (d ; 17Hz ; H-9' ; 1H) ; 5,85-5,95 (m ; H-8 ; 1H) ; 7,15 (t ; 7,3Hz ; H-4 ; 1H) ; 7,25 (t ; 7,7Hz ; H-3, H-5 ; 2H) ; 7,3 (d ; 7,7Hz ; H-2, H-6 ; 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 37,0 (C-7) ; 117,5 (C-9) ; 126,1 (C-4) ; 128,7 (C-3, C-5) ; 129,7 (C-2, C-6) ; 133,5 (C-8) ; 135,8 (C-1).

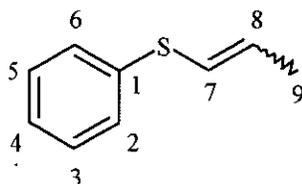
GC/MS (IE) m/z (%) : 151 (M⁺+1) (11) ; 150 (M⁺) (100) ; 149 (M⁺-1) (21) ; 135 (70) ; 117 (52) ; 109 (46) ; 91 (19) ; 77 (11) ; 65 (26) ; 51 (13).

I.2.- Métallation et fonctionnalisation de l'allylphénylsulfure par une superbase de type *n*-BuLi-aminoalcoolate de lithium

I.2.1.- Mode opératoire avec le système *n*-BuLi-aminoalcoolate de lithium (1,1/1,1)

Dans un tricol de 100 mL, sous courant d'azote, est placée une solution d'aminoalcool (8 mmoles) (cf tableau 2, 3 et 4) dans 5 mL d'hexane anhydre. L'ensemble est refroidi à -5°C (glace+sel) et 10 mL de *n*-BuLi (16 mmoles) sont additionnés lentement au goutte à goutte de façon à ne pas dépasser 0°C. A la fin de l'addition, l'ensemble est maintenu à 0°C pendant 30 minutes et le milieu réactionnel est amené à température ambiante. Une solution d'allylphénylsulfure (10,9 g ; 7,3 mmoles) dans 5 mL d'hexane anhydre est alors additionnée. Après une heure à température ambiante, la température est abaissée à 0°C et une solution de l'électrophile souhaité (9,5 mmoles) (cf tableau 5) dans 20 mL de THF est alors additionnée au goutte à goutte. Le milieu est agité pendant 1 heure à 0°C puis 1 heure à température ambiante. L'hydrolyse est ensuite réalisée à 0°C avec 20 mL d'H₂O. La phase aqueuse est extraite avec 2x20 mL d'Et₂O. La phase organique est séchée sur MgSO₄ et le solvant évaporé sous pression réduite. Après purification par chromatographie solide-liquide sur colonne ouverte de silice, les produits **4**, **2a-h** et **3a-h** sont obtenus.

(Z+E)-7-propenyl phenyl sulfide, 4¹⁸²



Rdt : 5%

Aspect : Huile incolore

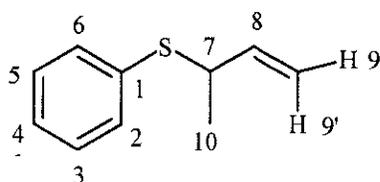
Eluant : Hexane

RMN ¹H (CDCl₃) : 1,8 (d ; 7Hz ; H-9 ; 3H) ; 5,8-5,9 (m ; H-8(E) ; 0,6H) ; 5,9-6,0 (m ; H-8(Z) ; 0,4H) ; 6,1 (d ; 15Hz ; H-7(E) ; 0,6H) ; 6,20 (d ; 9Hz ; H-7(Z) ; 0,4H) ; 7,2 (t ; 7,1Hz ; H-4 ; 1H) ; 7,25-7,40 (m ; H-2, H-3, H-5, H-6 ; 4H).

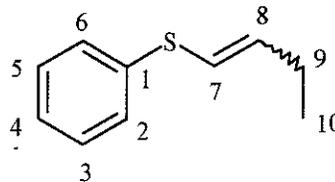
RMN ¹³C (CDCl₃) : 15,1 (C-9(E)) ; 18,9 (C-9(Z)) ; 122,1 (C-7(E)) ; 124,0 (C-7(Z)) ; 126,5 (C-4) ; 128,8 (C-3, C-5) ; 129,1 (C-8(Z)) ; 129,3 (C-2, C-3) ; 132,9 (C-8(E)) ; 136,8 (C-1).

GC/MS (IE) m/z (%) : 151 (M⁺+1) (10) ; 150 (M⁺) (100) ; 149 (M⁺-1) (37) ; 135 (57) ; 115 (18) ; 109 (19) ; 91 (20) ; 77 (15) ; 65(17) ; 51 (23).

7-methylallyl phenyl sulfide¹⁸³ et **(Z+E)-7-butenyl phenyl sulfide**¹⁸⁴, **2a** et **3a**



2a : 38



3a : 62

Aspect : Huile incolore

Eluant : Hexane

RMN ¹H (CDCl₃) : 1,0 (t ; 7,5Hz ; H-10(3a) ; 3H) ; 1,3 (d ; 7,1Hz ; H-10(2a) ; 3H) ; 2,2 (q ; 7,0Hz ; H-9(E)(3a) ; 1,2H) ; 2,3 (q ; 7,2Hz ; H-9(Z)(3a) ; 0,8H) ; 3,6-3,7 (m ; H-7(2a) ; 1H) ; 4,9 (d ; 9,2Hz ; H-9 ; 1H) ; 4,95 (d ; 17Hz ; H-9' ; 1H) ; 5,6-5,7 (m ; H-8(2a) ; 1H) ; 5,75-5,85 (m ; H-8(E)(3a) ; 0,6H) ; 5,85-5,95 (m ; H-8(Z)(3a) ; 0,4H) ; 6,15 (d ; 16Hz ; H-7(E)(3a) ; 0,6H) ; 6,2 (d ; 9Hz ; H-7(Z)(3a) ; 0,6H) ;

¹⁸² Tarbell, D.S. ; McCall, M.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 48.

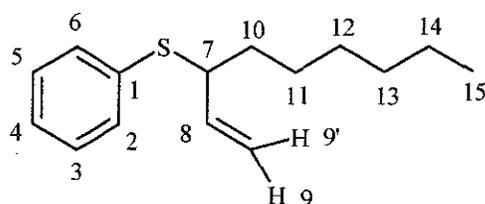
¹⁸³ a) *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1979, 606. B) *Org. Chem.* 1961965, 728.

0,4H) ; 7,1-7,2 (m ; H-4(2a), H-4(3a) ; 2H) ; 7,25-7,4 (m ; H-2(2a), H-2(3a), H-3(2a), H-3(3a), H-5(2a), H-5(3a), H-6(2a), H-6(3a) ; 8H).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 13,5 (C-10(3a)) ; 23,9 (C-10(2a)) ; 29,4 (C-9(3a)(E)) ; 31,6 (C-9(3a)(Z)) ; 47,7 (C-7(2a)) ; 104,2 (C-7(3a)(E)) ; 110,8 (C-7(3a)(Z)) ; 114,3 (C-9(2a)) ; 124,7 (C-3(2a), C-5(2a)) ; 126,0 (C-4(3a)) ; 126,4 (C-1(3a)) ; 129,1 (C-3(3a), C-5(3a)) ; 129,2 (C-2(3a), C-6(3a)) ; 130,6 (C-4(2a)) ; 131,4 (C-2(2a), C-6(2a)) ; 136,7 (C-1(2a)) ; 138,1 (C-8(2a)) ; 147,6 (C-8(3a)(Z)) ; 164,5 (C-8(3a)(E)).

GC/MS (IE) $^{\circ}\text{m/z}$ (%) : (2a) : 165 ($\text{M}^+ + 1$) (100) ; 164 (M^+) (33) ; 163 ($\text{M}^+ - 1$) (9) ; 149 (13) ; 135 (80) ; 110 (49) ; 73 (23) ; 55 (15) ; (3a) : 165 ($\text{M}^+ + 1$) (17) ; 164 (M^+) (34) ; 163 ($\text{M}^+ - 1$) (11) ; 149 (100) ; 147 (28) ; 135 (33) ; 110 (61) ; 83 (7) ; 77 (11) ; 55 (5).

7-hexylallyl phenyl sulfide, 2b¹⁸⁵



Rdt : 43%

Aspect : Huile incolore

Eluant : Hexane

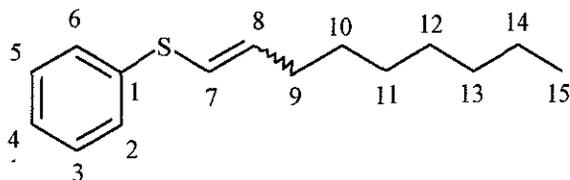
RMN ^1H (CDCl_3) : 0,9 (t ; 7Hz ; H-15 ; 3H) ; 1,2-1,5 (m ; H-12, H-13, H-14 ; 3H) ; 1,6-1,8 (m ; H-10, H-11 ; 2H) ; 3,5-3,6 (m ; H-7 ; 1H) ; 4,9 (d ; 10Hz ; H-9 ; 1H) ; 5,0 (d ; 16,8Hz ; H-9' ; 1H) ; 5,8-5,9 (m ; H-8 ; 1H) ; 7,2-7,3 (m ; H-3, H-4, H-5 ; 3H) ; 7,35 (d ; 7,2Hz ; H-2, H-6 ; 2H).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 14,5 (C-15) ; 23,0 (C-14) ; 29,4 (C-12) ; 29,6 (C-11) ; 32,1 (C-13) ; 34,5 (C-10) ; 52,7 (C-7) ; 115,9 (C-9) ; 127,3 (C-3, C-5) ; 128,7 (C-4) ; 129,1 (C-2, C-6) ; 135,3 (C-1) ; 139,4 (C-8).

GC/MS (IE) m/z (%) : 234 (M^+) (16) ; 149 (4) ; 109 (100) ; 83 (26) ; 69 (53) ; 55 (43).

¹⁸⁴ A) Tetrahedron. Let. 1977, 1659. B) Tetrahedron Let. 1980, 21, 3247.

¹⁸⁵ Ager, D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, 1986, 2, 183.

(Z+E)-7-nonenyl phenyl sulfide, 3b¹⁸⁹

Rdt : 42%

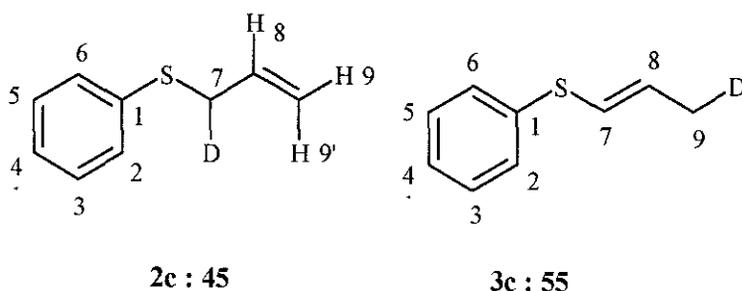
Aspect : Huile incolore

Eluant : Hexane

RMN ¹H (CDCl₃) : 0,95 (t ; 7,2Hz ; H-15 ; 3H) ; 1,2-1,5 (m ; H-12, H-13, H-14 ; 6H) ; 1,6-1,8 (m ; H-10, H-11 ; 4H) ; 2,2 (q ; 7,0Hz ; H-9(E) ; 1,2H) ; 2,3 (q ; 7,2Hz ; H-9(Z) ; 0,8H) ; 5,8-5,9 (m ; H-8(E) ; 0,6H) ; 5,9-6,0 (m ; H-8(Z) ; 0,4H) ; 6,1 (d ; 15Hz ; H-7(E) ; 0,6H) ; 6,15 (d ; 9Hz ; H-7(Z) ; 0,4H) ; 7,25 (t ; 7,Hz ; H-4 ; 1H) ; 7,3-7,4(m ; H-2, H-3, H-5, H-6 ; 4H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 14,5 (C-15) ; 23,0 (C-14) ; 27,6 (C-11) ; 29,4 (C-13) ; 32,1 (C-12) ; 34,6 (C-10) ; 29,6 (C-9(Z)) ; 35,5 (C-9(E)) ; 118,7 (C-7(E)) ; 122,8 (C-8(Z)) ; 123,2 (C-7(Z)) ; 127,1 (C-1) ; 127,3 (C-4) ; 128,7 (C-3, C-5) ; 129,1 (C-2, C-6) ; 137,4 (C-8(E)).

GC/MS (IE) m/z (%) : 234 (M⁺) (50) ; 149 (100) ; 134 (25) ; 116 (67) ; 109 (21) ; 83 (44) ; 69 (77) ; 55 (24).

7-[²H] allyl phenyl sulfide et 9-[²H]-(Z+E)-7-propenyl phenyl sulfide, 2c et 3c

Rapport 2c/3c (déterminé par RMN ¹H) : 54/46 (obtenu avec MeOD) et 55/45 (obtenu avec DCI/D₂O)

Aspect : Huile incolore

Eluant : Hexane

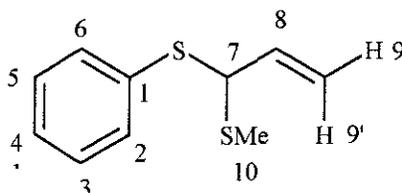
¹⁸⁹ Ager, D.J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1986**, 2, 183.

RMN ¹H (CDCl₃) : 1,8 (d ; 7,2Hz ; H-9(E)(3c) ; 1H) ; 2,0 (d ; 7Hz ; H-9(Z)(3c) ; 1H) ; 3,6 (d ; 7Hz ; H-7(2c) ; 1H) ; 5,0 (d ; 16,5Hz ; H-9'(2c) ; 1H) ; 5,05 (d ; 9,8Hz ; H-9(2c) ; 1H) ; 5,7-5,8 (m ; H-8(2c) ; 1H) ; 5,85-6,0 (m ; H-8(3c)(Z+E) ; 1H) ; 6,15 (d ; 16,7Hz, H-7(3c)(E) ; 0,5H) ; 6,20 (d ; 10,2Hz ; H-7(3c)(Z) ; 0,5H) ; 7,1 (t ; 7Hz ; H-4(2c), H-4(3c) ; 2H) ; 7,2-7,3 (m ; H-3(2c), H-3(3c), H-5(2c), H-5(3c) ; 4H) ; 7,35-7,45 (m ; H-2(2c), H-2(3c), H-6(3c), H-6(3c) ; 4H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : [8,2 ; 9,6 ; 10,1] (C-9(Z)(3c)) ; [9,7 ; 10,4 ; 11,2] (C-9(E)(3c)) ; 34,8, 35,2, 36,7 (C-7(2c)) ; 119,6 (C-7(E)(3c)) ; 122,7 (C-9(2c)) ; 125,3 (C-7(Z)(3c)) ; 127,2 (C-4(3c)) ; 127,9 (C-4(2c)) ; 128,80 (C-1(3c)) ; 129,1 (C-2(2c), C-6(2c)) ; 129,2 (C-3(3c), C-5(3c)) ; 129,7 (C-2(3c), C-6(3c)) ; 129,9 (C-3(2c), C-5(2c)) ; 130,8 (C-8(Z)(3c)) ; 132,6 (C-8(E)(3c)) ; 136,9 (C-1(2c)).

GC/MS (IE) m/z (%) : (2c) (152 (M⁺+1) (29) ; 151 (M⁺) (100) ; 150 (M⁺-1) (14) ; 135 (46) ; 118 (41) ; 109 (49) ; 69 (11) ; 65 (22) ; 51 (10). ; (3c) 152 (M⁺+1) (14) ; 151 (M⁺) (100) ; 150 (M⁺-1) (40) ; 135 (53) ; 118 (41) ; 91 (11%) ; 77 (8) ; 69 (12) ; 65 (23) ; 51 (10).

7-(10-methylsulfanylallylsulfanyl)benzene, 2d



Rdt : 53%

Aspect : Huile incolore

Eluant : Hexane

RMN ¹H (CDCl₃) : 2,2 (s ; H-10 ; 3H) ; 4,5 (d ; 8,5Hz ; H-7 ; 1H) ; 5,1 (d ; 10Hz ; H-9 ; 1H) ; 5,15 (d ; 17,9Hz ; H-9' ; 1H) ; 5,75-5,9 (m ; H-8 ; 1H) ; 7,2 (t ; 7,1Hz ; H-4 ; 1H) ; 7,3 (dt ; 7,2 et 2,1Hz ; H-3, H-5 ; 2H) ; 7,45 (d ; 6,8Hz ; H-2, H-6 ; 2H).

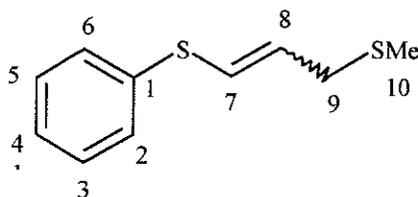
RMN ¹³C (CDCl₃) : 14,5 (C-10) ; 56,6 (C-7) ; 116,6 (C-9) ; 127,7 (C-4) ; 128,7 (C-3, C-5) ; 132,7 (C-2, C-6) ; 133,7 (C-1) ; 135,2 (C-8).

GC/MS (IE) m/z (%) : 196 (M⁺) (11) ; 177 (23) ; 149 (4) ; 109 (100) ; 83 (33) ; 57 (20).

Analyse élémentaire : Calculée % C : 61,17 S : 32,66 H : 6,16

Expérimentale % C : 61,00 S : 32,80 H : 6,28

7-[(Z+E)-10-methylsulfanyl-9-propenylsulfanyl]benzene, 3d



Rdt : 16%

Aspect : Liquide incolore

Eluant : Hexane

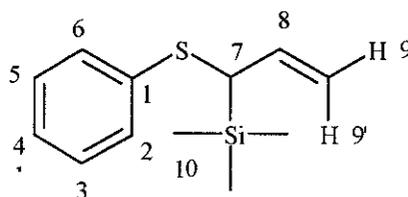
RMN ¹H (CDCl₃) : 2,15 (s ; H-10 ; 3H) ; 3,15 (d ; 5,1Hz ; H-9(E) ; 1,2H) ; 3,3 (d ; 7,5Hz ; H-9(Z) ; 0,8H) ; 5,75-5,85 (m, H-8(E) ; 0,6H) ; 5,9-6,0 (m, H-8(Z) ; 0,4H) ; 6,25 (d ; 15Hz, H-7(E) ; 0,6H) ; 6,3 (d ; 9Hz ; H-7(Z) ; 0,4H) ; 7,2-7,3 (m ; H-3, H-4, H-5 ; 3H) ; 7,35-7,45 (d ; 7,6Hz ; H-2, H-6 ; 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 14,5 (C-10) ; 31,5 (C-9(E)) ; 35,9 (C-9(Z)) ; 125 (C-7(E)) ; 126,3 (C-7(Z)) ; 126,6 (C-4) ; 129,0 (C-3, C-5) ; 130,1 (C-2, C-6) ; 130,7 (C-1) ; 132,9 (C-8(Z)) ; 135,7 (C-8(E)).

GC/MS (IE) m/z (%) : 196 (M⁺) (13) ; 179 (8) ; 149 (100) ; 134 (25) ; 87(11) ; 55 (12).

Analyse élémentaire : Calculée % C : 61,17 S : 32,66 H : 6,16

Expérimentale % C : 61,00 S : 32,80 H : 6,28

Trimethyl (7-phenylsulfanylallyl) silane, 2e¹⁸⁶

Rdt : 21 %

Aspect : Huile incolore

Eluant : Hexane

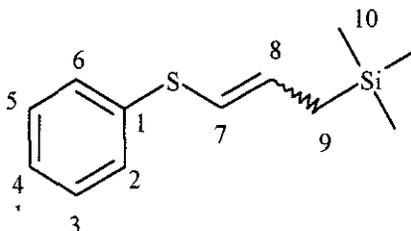
RMN ¹H (CDCl₃) : 0,2 (s ; H-10 ; 9H) ; 3,2 (d ; 9Hz ; H-7 ; 1H) ; 4,95 (d ; 10Hz ; H-9 ; 1H) ; 5,0 (d ; 17Hz ; H-9' ; 1H) ; 5,70-5,85 (m ; H-8 ; 1H) ; 7,1 (t ; 7,1Hz ; H-4 ; 1H) ; 7,2-7,35 (m ; H-2, H-3, H-5, H-6 ; 4H).

¹⁸⁶ *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1984, 2781.

RMN ^{13}C (CDCl_3) : -2,9 (C-10) ; 39,2 (C-7) ; 114,1 (C-9) ; 125,4 (C-4) ; 126,9 (C-8) ; 127,5 (C-2, C-6) ; 128,7 (C-3, C-5) ; 137,4 (C-1).

GC/MS (IE) m/z (%) : 222 (M^+) (21) ; 167 (56) ; 149 (16) ; 111 (14) ; 77 (100) ; 57 (15).

Trimethyl [(Z+E)-7-phenylsulfanyl-9-propenyl] silane, 3e¹⁸⁷



Rdt : 63%

Aspect : Huile incolore

Eluant : Hexane

RMN ^1H (CDCl_3) : 0,1 (s ; H-10 ; 9H) ; 1,65 (d ; 8Hz ; H-9(E) ; 1,1H) ; 1,8 (d ; 7,7Hz ; H-9(Z) ; 0,9H) ; 5,80-5,95 (m ; H-8 ; 1H) ; 6,05 (d ; 15Hz ; H-7(E) ; 0,55H) ; 6,15 (d ; 9Hz ; H-7(Z) ; 0,45H) ; 7,1 (t ; 7Hz ; H-4 ; 1H) ; 7,2-7,35 (m ; H-2, H-3, H-5, H-6 ; 4H).

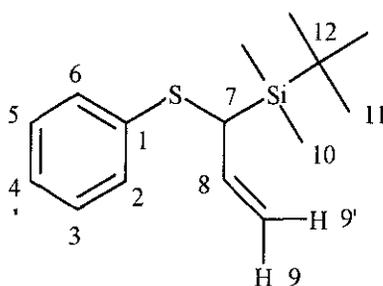
RMN ^{13}C (CDCl_3) : -1,9 (C-10) ; 20,9 (C-9(E)) ; 24,5 (C-9(Z)) ; 117,1 (C-7(E)) ; 125,9 (C-7(Z)) ; 131,5 (C-4) ; 128,1 (C-2, C-6) ; 128,8 (C-3, C-5) ; 131,5 (C-8(Z)) ; 132,2 (C-1) ; (136,9 (C-8(E)).

GC/MS (IE) m/z (%) : 222 (M^+) (15) ; 167 (26) ; 150 (100) ; 115 (8) ; 73 (45) ; 59 (36).

Analyse élémentaire : Calculée % C : 64,80 S : 14,42 H : 8,16

Expérimentale % C : 64,95 S : 14,80 H : 8,38

tert-butyl(dimethyl)7-phenylsulfanylallylsilane; 2f



Rdt : 25%

¹⁸⁷ J.Org. Chem. 1991, 56(18), 717.

Aspect : Huile incolore

Eluant : Hexane

RMN ¹H (CDCl₃) : 0,4 (s ; H-10 ; 6H) ; 0,95 (s ; H-11 ; 9H) ; 3,25 (d ; 9Hz ; H-7 ; 1H) ; 4,95 (d ; 10Hz ; H-9 ; 1H) ; 5,0 (d ; 17Hz ; H-9' ; 1H) ; 5,70-5,85 (m ; H-8 ; 1H) ; 7,1 (t ; 7,4Hz ; H-4 ; 1H) ; 7,2-7,3 (m ; H-2, H-3, H-5, H-6 ; 4H).

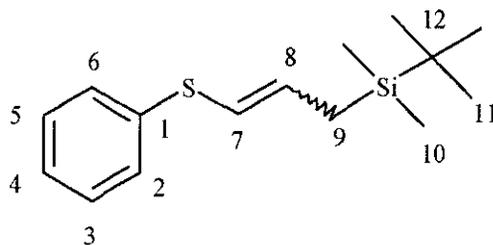
RMN ¹³C (CDCl₃) : 0,7 (C-10) ; 24,2 (C-11) ; 27,9 (C-12) ; 36,5 (C-7) ; 118,2 (C-9) ; 125,4 (C-4) ; 127,5 (C-2, C-6) ; 128,7 (C-3, C-5) ; 128,4 (C-8) ; 136,9 (C-1).

GC/MS (IE) m/z (%) : 264 (M⁺) (5) ; 207 (61) ; 151 (21) ; 115 (8) ; 73(100) ; 59 (11).

Analyse élémentaire : Calculée % C : 68,11 S : 12,12 H : 9,15

Expérimentale % C : 68,05 S : 11,88 H : 8,97

***tert*-butyl(dimethyl)(*Z+E*)-7-phenylsulfanyl-9-propenylsilane, 3f**



Rdt : 24%

Aspect : Huile incolore

Eluant : Hexane

RMN ¹H (CDCl₃) : 0,35 (s ; H-10 ; 6H) ; 0,85 (s ; H-11 ; 9H) ; 1,75 (d ; 8Hz ; H-9(E) ; 1H) ; 1,85 (d ; 7,8 Hz ; H-9(Z) ; 1H) ; 5,8-5,9 (m ; H-8 ; 1H) ; 6,05 (d ; 15,9Hz, H-7(E) ; 0,5H) ; 6,15 (d ; 9,2Hz ; H-7(Z) ; 0,5H) ; 7,1 (t ; 7Hz ; H-4 ; 2H) ; 7,2-7,3 (m ; H-2, H-3, H-5, H-6 ; 4H).

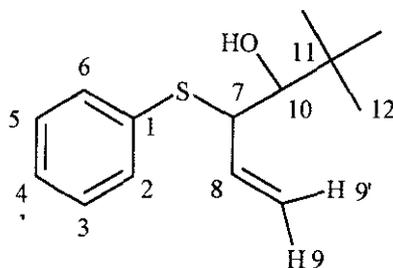
RMN ¹³C (CDCl₃) : -1,86 (C-10) ; 16,6 (C-9(E)) ; 20,5 (C-9(Z)) ; 21,2 (C-12) ; 27,2 (C-11) ; 119,1 (C) ; 116,3 (C-7(E)) ; 125,9 (C-7(Z)) ; 126,5 (C-4) ; 127,9 (C-2, C-6) ; 129,2 (C-3, C-5) ; 130,9 (C-8(Z)) ; 131,2 (C-1) 132,8 (C-8(E)).

GC/MS (IE) m/z (%) : 264 (M⁺) (35) ; 207 (47) ; 150 (100) ; 110 (53) ; 73(39) ; 55 (11).

Analyse élémentaire : Calculée % C : 68,11 S : 12,12 H : 9,15

Expérimentale % C : 68,05 S : 11,88 H : 8,97

11,11-diméthyl-7-(phénylsulfanyl)-8-hexen-10-ol, 2g



Rdt : 25%

Aspect : Huile incolore

Eluant : 90/10 (Hexane/AcOEt)

RMN ¹H (CDCl₃) : 1,2 (s ; H-12 ; 9H) ; 2,75 (t ; 7,5Hz ; H-7 ; 1H) ; 3,45 (d ; 7,1Hz ; OH) ; 3,6 (d ; 6,8Hz ; H-10 ; 1H) ; 5,0 (d ; 9Hz ; H-9 ; 1H) ; 5,15 (d ; 17Hz ; H-9' ; 1H) ; 5,85-6,0 (m ; H-8 ; 1H) ; 7,1 (t ; 6,9Hz ; H-4 ; 1H) ; 7,2-7,3 (m ; H-2, H-3, H-5, H-6 ; 4H).

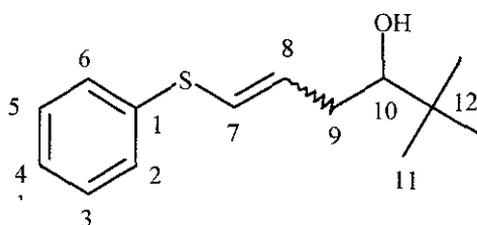
RMN ¹³C (CDCl₃) : 23,2 (C-12) ; 36,8 (C-11) ; 46,9 (C-7) ; 86,5 (C-10) ; 118,2 (C-9) ; 125,4 (C-4) ; 129,5 (C-3, C-5) ; 131,7 (C-2, C-6) ; 135,1(C-1) ; 136,9 (C-8).

GC/MS (IE) m/z (%) : 236 (M⁺) (19) ; 219 (100) ; 179 (11) ; 149 (55) ; 109 (33) ; 85 (20) ; 57 (9).

Analyse élémentaire : Calculée % C : 71,14 S : 15,56 H : 8,53

Expérimentale % C : 71,01 S : 15,28 H : 8,38

(Z+E)-12,12-diméthyl-7-(phénylsulfanyl)-8-hexen-10-ol, 3g



Rdt : 40%

Aspect : Huile incolore

Eluant : 90/10 (Hexane/AcOEt)

RMN ¹H (CDCl₃) : 1,1 (s ; H-12 ; 9H) ; 2,45 (m ; H-9(E) ; 1H) ; 2,55 (m ; H-9(Z) ; 1H) ; 3,3 (d ; 7,1Hz ; OH) ; 3,4 (d ; 7,2Hz ; H-10 ; 1H) ; 5,9-6,0 (m ; H-8 ; 1H) ; 6,20 (d ; 15,11Hz ; H-7(E) ; 0,5H) ; 6,25 (d ; 9,5Hz ; H-7(Z) ; 0,5H) ; 7,15 (t ; 7Hz ; H-4, 1H) ; 7,2 -7,3 (m ; H-2, H-3, H-5, H-6 ; 4H).

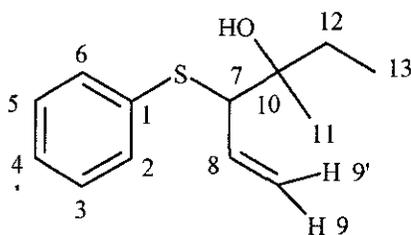
RMN ¹³C (CDCl₃) : 26,6 (C-12) ; 27,8 (C-9(E)) ; 34,2 (C-11) ; 36,6 (C-9(Z)) ; 75,9 (C-10) ; 119,1 (C-7(E)) ; 121,5 (C-7(Z)) ; 125,9 (C-8(Z)) ; 126,9 (C-4) ; 127,9 (C-1) ; 129,2 (C-2, C-6) ; 130,3 (C-3, C-5) ; 132,8 (C-8(E)).

GC/MS (IE) m/z (%) : 236 (M⁺) (16) ; 219 (46) ; 149 (100) ; 109 (11) ; 85 (13) ; 57 (41).

Analyse élémentaire : Calculée % C : 71,14 S : 15,56 H : 8,53

Expérimentale % C : 71,01 S : 15,28 H : 8,38

10-methyl-7-(phenylsulfanyl)-8-hexen-10-ol, 2h



Rdt : 26%

Aspect : Huile incolore

Eluant : 90/10 (Hexane/AcOEt)

RMN ¹H (CDCl₃) : 1,0 (t ; 7,5 Hz ; H-13 ; 3H) ; 1,2 (s ; H-11 ; 3H) ; 1,6 (q ; 7,1Hz ; H-12 ; 2H) ; 2,00 (s ; 1H ; OH) ; 3,55 (d ; 9,5Hz ; H-7 ; 1H) ; 5,0 (d ; 10,6Hz ; H-9 ; 1H) ; 5,1 (d ; 16,1Hz ; H-9' ; 1H) ; 5,9-6,05 (m ; H-8 ; 1H) ; 7,20 (t ; 7,2Hz ; H-4 ; 1H) ; 7,25-7,35 (m ; H-2, H-3, H-5, H-6 ; 4H).

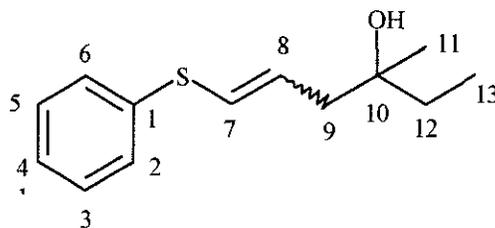
RMN ¹³C (CDCl₃) : 8,0 (C-13) ; 24,6 (C-11) ; 32,2 (C-12) ; 66,6 (C-7) ; 74,1 (C-10) ; 117,9 (C-9) ; 127,9 (C-4) ; 129,6 (C-3, C-5) ; 132,8 (C-2, C-6) ; 135,3 (C-1) ; 136,1 (C-8).

GC/MS (IE) m/z (%) : 222 (M⁺) (8) ; 205 (100) ; 115 (24) ; 137 (11) ; 111 (4) ; 95 (15) ; 73 (9) ; 57 (8).

Analyse élémentaire : Calculée % C : 70,23 S : 14,42 H : 8,16

Expérimentale % C : 70,35 S : 14,53 H : 8,38

(Z+E)-10-méthyl-7-(phénylsulfanyl)-8-hexen-10-ol, 3h



Rdt : 36%

Aspect : Huile incolore

Eluant : 90/10 (Hexane/AcOEt)

RMN ¹H (CDCl₃) : 0,9 (t ; 7,4 Hz ; H-13 ; 3H) ; 1,0 (s ; H-11 ; 3H) ; 1,6 (m ; H-12 ; 2H) ; 2,2 (d ; 1H, OH) ; 2,3 (d ; 7,5Hz ; H-9(E) ; 1,1H) ; 2,4 (d ; 7,2Hz ; H-9(Z) ; 0,9H) ; 5,85-6,0 (m ; H-8 ; 1H) ; 6,2 (d ; 16,6Hz ; H-7(E) ; 0,55H) ; 6,3 (d ; 9,6Hz ; H-7(Z) ; 0,45H) ; 7,15 (t ; 7,3Hz ; H-4 ; 1H) ; 7,20-7,35 (m ; H-2, H-3, H-5, H-6 ; 4H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 8,2 (C-13) ; 26,3 (C-11) ; 34,4 (C-12) ; 39,9 (C-9(E)) ; 45,0 (C-9(Z)) ; 72,1 (C-10) ; 122,3 (C-7(E)) ; 124,9 (C-8(E)) ; 125,7 (C-7(Z)) ; 126,3 (C-4) ; 129,0 (C-2, C-6) ; 131,3 (C-3, C-5) ; 133,1 (C-8(Z)) , 136,1 (C-1).

GC/MS (IE) m/z (%) : 222 (M⁺) (9) ; 207 (10) ; 150 (100) ; 135 (35) ; 73 (89) ; 55 (30).

Analyse élémentaire : Calculée % C : 70,23 S : 14,42 H : 8,16

Expérimentale % C : 70,35 S : 14,63 H : 8,38

II.- Métallation et fonctionnalisation de l'allylphénylsulfure par les superbases sodées contenant NaNH₂

II.1.- Métallation et fonctionnalisation de l'allylphénylsulfure par NaNH₂

II.1.1.- Métallation par voie d'accumulation

Dans un tricol de 100 mL, sous courant d'azote, est placée une suspension d'amidure de sodium (1,21 g ; 30 mmoles) dans 5 mL de THF. Le milieu est placé à 0°C puis une solution d'allylphénylsulfure (1,5 g ; 10 mmoles) dans 5 mL de THF est additionnée au goutte à goutte. Après 1 heure d'agitation une solution de DCI/D₂O (7,5N) (13,13 mL ; 100 mmoles) dans 5 mL de THF est additionnée goutte à goutte à 0°C. La réaction est alors laissée sous agitation à cette même température et est suivie par CPV jusqu'à disparition totale du substrat de départ. A ce moment précis, l'hydrolyse est réalisée à 0°C avec 10 mL d'H₂O. La phase aqueuse est extraite avec 2x50 mL d'Et₂O. La phase organique est séchée sur MgSO₄ et le solvant évaporé sous pression réduite. Le phényl-1-propenyl sulfure **4** est obtenu à 100% après purification par chromatographie solide-liquide sur colonne ouverte de silice.

II.1.2.- Métallation par piégeage *in situ*

Dans un tricol de 100 mL, sous courant d'azote, est placée une suspension d'amidure de sodium (1,21 g ; 30 mmoles) dans 5 mL de THF. Le milieu est placé à 0°C puis un mélange composé d'allylphénylsulfure (1,5 g ; 10 mmoles) et d'iodure d'hexyle (8,48 g ; 40 mmoles) dans 10 ml de THF est additionné au goutte à goutte. Le milieu est alors laissé sous agitation à cette même température et la réaction est suivie par CPG jusqu'à disparition du substrat de départ ou arrêt de la réaction. L'hydrolyse du milieu est ensuite effectuée avec 10 mL d'H₂O à 0°C. La phase aqueuse est extraite avec 2x50 mL d'Et₂O. La phase organique est séchée sur MgSO₄ et le solvant évaporé sous pression réduite. Les produits α hexylé **2b** et γ hexylé **3b** sont obtenus avec des rendements de 14% et 3% respectivement (CPV par la méthode de l'étalon interne).

II.2. Métallation et fonctionnalisation de l'allylphénylsulfure par une superbasse de type NaNH_2 -alcoolate de sodium (2/1)

II.2.1.- Préparation de la superbasse NaNH_2 -*t*-BuONa (2/1)

Dans un tricol de 100 mL, sous courant d'azote, est placée une suspension d'amidure de sodium (1,21 g ; 30 mmoles) dans 5 mL de THF. Une solution de *t*-BuOH (10 mmoles) est ajoutée au goutte à goutte dans 3 mL de THF à température ambiante. Le mélange ainsi obtenu est ensuite porté à 45°C-50°C pendant 2 heures.

II.2.2.- Métallation par la superbasse NaNH_2 -*t*-BuONa (2/1) par voie d'accumulation

Après préparation de la superbasse (2/1), le milieu réactionnel est amené à 0°C et une solution d'allylphénylsulfure (1,5 g ; 10 mmoles) dans 5 mL de THF est additionnée au goutte à goutte. Après 1 heure, une solution d'iodure d'hexyle (3,18 g ; 15 mmoles) dans 5 mL de THF est alors additionnée au goutte à goutte. Le milieu est laissé sous agitation à cette même température et la réaction est suivie par CPV jusqu'à disparition du substrat ou arrêt de la réaction. L'hydrolyse du milieu est effectuée avec 10 mL d' H_2O à 0°C. La phase aqueuse est extraite avec 2x50 mL d' Et_2O . La phase organique est récupérée, séchée sur MgSO_4 et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le phényl-1-propenyl sulfure **4** est obtenu à 100% après purification par chromatographie solide-liquide sur colonne ouverte de silice.

II.2.3.- Métallation par la superbasse NaNH_2 -*t*-BuONa (2/1) par piégeage in situ

Après préparation de la superbasse (2/1), selon le mode opératoire décrit au paragraphe II.2.1., le milieu réactionnel est amené à 0°C et une solution composée d'allylphénylsulfure (1,5 g ; 10 mmoles) et de l'électrophile souhaité (15 mmoles) (cf tableau 6) dans 10 mL de THF est additionnée au goutte à goutte. Le milieu est alors laissé sous agitation à cette même température et la réaction est suivie par CPV jusqu'à disparition du substrat ou arrêt de la réaction. L'hydrolyse du milieu est effectuée avec 10 mL d' H_2O à 0°C. La phase aqueuse est extraite avec 2x50 mL d' Et_2O . La phase organique est récupérée, séchée sur MgSO_4 et le solvant est évaporé sous pression réduite. Les produits **2a-b** et **3a-b** sont obtenus.

II.2.4.- Métallation par un système basique NaNH₂ activé (2/1) par piégeage in situ

Dans un tricol de 100 mL, sous courant d'azote, est placée une suspension d'amidure de sodium (1,21 g ; 30 mmoles) dans 5 mL de THF. Une solution d'alcool ou d'amino-alcool (10 mmoles) (cf tableau 10) est ajoutée au goutte à goutte dans 3 mL de THF à température ambiante. Le mélange ainsi obtenu est ensuite porté à 45°C-50°C pendant 2 heures. Puis une solution de diamine, (TMEDA ou DABCO) (10 mmoles) (cf tableau 10) dans 3 mL de THF est introduite au goutte à goutte dans le tricol à cette température. Le milieu est ensuite laissé sous agitation pendant 15 minutes.

Après préparation du système basique activé, le milieu réactionnel est amené à 0°C et une solution d'allylphénylsulfure (1,5 g ; 10 mmoles) et d'iodure d'hexyle (4,77 g ; 22,5 mmoles) dans 12 mL de THF est additionnée au goutte à goutte. Le milieu est laissé sous agitation à cette même température et la réaction est suivie par CPV jusqu'à disparition du substrat de départ ou arrêt de la réaction. L'hydrolyse du milieu est effectuée avec 10mL d'H₂O à 0°C. La phase aqueuse est extraite avec 2x50 mL d'Et₂O. La phase organique est récupérée, séchée sur MgSO₄ et le solvant est évaporé sous pression réduite. Les produits **4**, **2b**, **3b**, **6b** et **7b** sont obtenus.

II.3.- Métallation et fonctionnalisation de l'allylphénylsulfure par une superbasse de type NaNH₂-aminoalcoolate de sodium (3/1,5)

II.3.1.- Préparation de la superbasse NaNH₂-activant ionique sodé (3/1,5)

Dans un tricol de 100 mL, sous courant d'azote, est placée une suspension d'amidure de sodium (1,8 g ; 45 mmoles) dans 5 mL de THF. Une solution d'activant (15 mmoles) (cf tableau 11) est ajoutée au goutte à goutte dans 3 mL de THF à température ambiante. Le mélange ainsi obtenu est ensuite porté à 45°C-50°C pendant 2 heures.

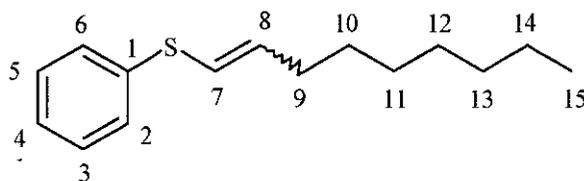
II.3.2.- Métallation et fonctionnalisation par la superbasse NaNH₂/activant anionique sodé (3/1,5) par piégeage in situ

Après préparation de la superbasse (3/1,5), le milieu réactionnel est amené à 0°C et un mélange constitué d'allylphénylsulfure (1,5 g ; 10 mmoles) et de l'électrophile souhaité (22,5 mmoles) (cf tableau 11, 12, 13) dans 10 mL de THF est additionnée au goutte à goutte. Le milieu est alors laissé sous agitation à cette même température et la réaction est suivie par CPV jusqu'à disparition du

substrat de départ ou arrêt de la réaction. L'hydrolyse du milieu est effectuée avec 10mL d'H₂O à 0°C. La phase aqueuse est extraite avec 2x50 mL d'Et₂O. La phase organique est récupérée, séchée sur MgSO₄ et le solvant est évaporé sous pression réduite. Les produits **4**, **2b**, **3b**, **3i-m**, **6b**, **6i-m** et **7b**, **7i-m** sont ainsi obtenus.

Les dérivés monoalkylés : **3b**, **3i-m**, **5b**

(*Z+E*)-7-nonenyl phenyl sulfide, **3b**¹⁸⁹



Rdt : 17%

Aspect : Huile incolore

Eluant : Hexane

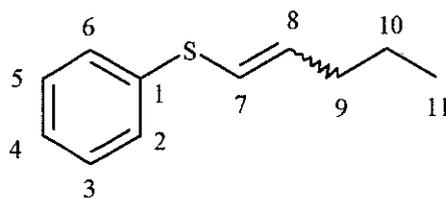
RMN ¹H (CDCl₃) : 0,95 (t ; 7,2Hz ; H-15 ; 3H) ; 1,2-1,5 (m ; H-12, H-13, H-14 ; 6H) ; 1,6-1,8 (m ; H-10, H-11 ; 4H) ; 2,2 (q ; 7,0Hz ; H-9(E) ; 1,2H) ; 2,3 (q ; 7,2Hz ; H-9(Z) ; 0,8H) ; 5,8-5,9 (m ; H-8(E) ; 0,6H) ; 5,9-6,0 (m ; H-8(Z) ; 0,4H) ; 6,1 (d ; 15Hz ; H-7(E) ; 0,6H) ; 6,15 (d ; 9Hz ; H-7(Z) ; 0,4H) ; 7,25 (t ; 7,Hz ; H-4 ; 1H) ; 7,3-7,4 (m ; H-2, H-3, H-5, H-6 ; 4H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 14,5 (C-15) ; 23,0 (C-14) ; 27,6 (C-11) ; 29,4 (C-13) ; 32,1 (C-12) ; 34,6 (C-10) ; 29,6 (C-9(Z)) ; 35,5 (C-9(E)) ; 118,7 (C-7(E)) ; 122,8 (C-8(Z)) ; 123,2 (C-7(Z)) ; 127,1 (C-1) ; 127,3 (C-4) ; 128,7 (C-3, C-5) ; 129,1 (C-2, C-6) ; 137,4 (C-8(E)).

GC/MS (IE) m/z (%) : 234 (M⁺) (50) ; 149 (100) ; 134 (25) ; 116 (67) ; 109 (21) ; 83 (44) ; 69 (77) ; 55 (24).

¹⁸⁹ Ager, D.J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, 1986, 2, 183.

(Z+E)-7-pentenyl phenyl sulfide, 3i¹⁸⁸



Rdt : 15%

Aspect : Huile incolore

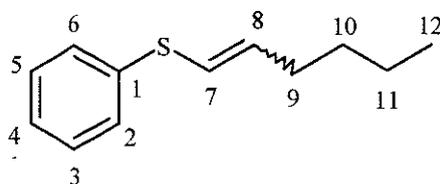
Eluant : Hexane

RMN ¹H (CDCl₃) : 1,1 (t ; 7Hz ; H-11 ; 3H) ; 1,3-1,4 (m ; H-10 ; 2H) ; 2,2 (q ; 7,55Hz ; H-9(E) ; 1H) ; 2,3 (q ; 7,3Hz ; H-9(Z) ; 1H) ; 4,6 (d ; 17,6Hz ; H-7(E) ; 0,5H) ; 5,0 (d ; 10,6Hz ; H-7(Z) ; 0,5H) ; 5,75-5,85 (m ; H-8(E) ; 0,5H) ; 5,9-6,0 (m ; H-8(Z) ; 0,5H) ; 7,15 (t ; 7Hz ; H-4 ; 1H) ; 7,2-7,3 (m ; H-2, H-3, H-5, H-6 ; 4H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 13,7 (C-11) ; 22,2 (C-10) ; 31,1 (C-9(E)) ; 35,1 (C-9(Z)) ; 120,8 (C-7(E)) ; 125,9 (C-8(E)) ; 126,5 (C-4) ; 127,4 (C-1) ; 128,7 (C-2, C-6) ; 128,8 (C-7(Z)) ; 129,1 (C-3, C-5) ; 137,3 (C-8(Z)).

GC/MS (IE) m/z (%) : 178 (M⁺) (65) ; 149 (100) ; 147 (28) ; 134 (35) ; 116 (28) ; 110 (59) ; 67 (11) ; 55 (25).

(Z+E)-7-hexenyl phenyl sulfide, 3j¹⁸⁹



Rdt : 19%

Aspect : Huile incolore

Eluant : Hexane

RMN ¹H (CDCl₃) : 0,9 (t ; 7Hz ; H-12 ; 3H) ; 1,3-1,5 (m ; H-10, H-11 ; 4H) ; 2,25 (q ; 7,1Hz ; H-9(E) ; 1,2H) ; 2,3 (q ; 7Hz ; H-9(Z) ; 0,8H) ; 5,85-5,95 (m ; H-8(E) ; 0,6H) ; 5,95-6,05 (m, H-8(Z) ; 0,4H) ;

¹⁸⁸ Russell, G.A. ; Hershberger, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 7603.

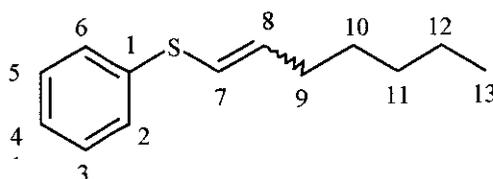
¹⁸⁹ Hoshi, M. ; Masuda, Y. ; Arase, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1990**, *63*, 447.

6,1 (d ; 15Hz ; H-7(E) ; 0,6H) ; 6,15 (d ; 9Hz ; H-7(Z) ; 0,4H) ; 7,15 (t ; 7,2Hz ; H-4 ; 1H) ; 7,2-7,35 (m ; H-2, H-3, H-5, H-6 ; 4H).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 13,6 (C-12) ; 29,6 (C-11) ; 31,1 (C-10) ; 32,9 (C-9(E)) ; 39,5 (C-9(Z)) ; 122,3 (C-7(E)) ; 123,5 (C-8(Z)) ; 125,6 (C-4) ; 128,7 (C-2, C-6) ; 129,1 (C-7(Z)) ; 129,7 (C-3, C-5) ; 131 (C-1) ; 137,5 (C-8(E)).

GC/MS (IE) m/z (%) : 192 (M^+) (74) ; 149 (100) ; 147 (30) ; 134 (22) ; 110 (51) ; 83 (9) ; 77 (6) ; 51 (9).

(Z+E)-7-heptenyl phenyl sulfide, 3k¹⁹⁰



Rdt : 18%

Aspect : Huile incolore

Eluant : Hexane

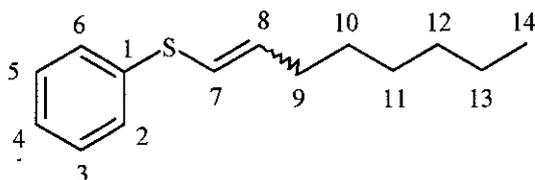
RMN ^1H (CDCl_3) : 0,9 (t ; H-13 ; 3H) ; 1,2-1,6 (m ; H-11, H-12, H-13 ; 6H) ; 2,15 (q ; 7,1Hz ; H-9(E) ; 1H) ; 2,25 (q ; 7Hz ; H-9(Z) ; 1H) ; 5,75-5,85 (m ; H-8(E) ; 0,5H) ; 5,9-6,05 (m, H-8(Z) ; 0,5H) ; 6,1 (d ; 16Hz ; H-7(E) ; 0,5H) ; 6,15 (d ; 10Hz ; H-7(Z) ; 0,5H) ; 7,1 (t ; 7Hz ; H-4 ; 1H) ; 7,15-7,3 (m ; H-2, H-3, H-5, H-6 ; 4H).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 14,5 (C-13) ; 22,2 (C-12) ; 28,6 (C-10) ; 30,6 (C-9(E)) ; 31,34 (C-11) ; 37,5 (C-9(Z)) ; 120,6 (C-7(E)) ; 122,8 (C-8(Z)) ; 125,4 (C-7(Z)) ; 127,8 (C-2, C-6) ; 128,6 (C-4) ; 129,8 (C-3, C-5) ; 133 (C-1) ; 137,4 (C-8(E)).

GC/MS (IE) m/z (%) : 206 (M^+) (71) ; 149 (100) ; 147 (34) ; 134 (27) ; 116 (62) ; 110 (71) ; 97 (28) ; 81 (13) ; 77 (12) ; 67 (13) ; 55 (36).

¹⁹⁰ Ager, D. *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 22, 2803.

(Z+E)-7-octenyl phenyl sulfide, 3l¹⁹¹



Rdt : 21%.

Aspect : Huile incolore

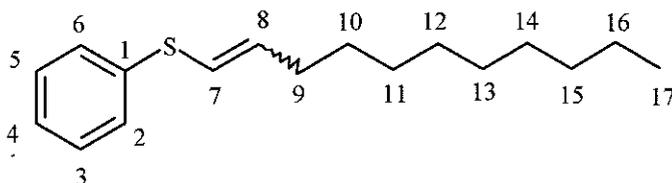
Eluant : Hexane

RMN ¹H (CDCl₃) : 0,8 (t ; 7Hz ; H-14 ; 3H) ; 1,2-1,6 (m ; H-10, H-11, H-12, H-13 ; 8H) ; 2,2 (q ; 7,2Hz ; H-9(E) ; 1,1H) ; 2,3 (q ; 7,5Hz ; H-9(Z) ; 0,9H) ; 5,75-5,85 (m ; H-8(E) ; 0,55H) ; 5,9-6,0 (m ; H-8(Z) ; 0,45H) ; 6,1 (d ; 15Hz ; H-7(E) ; 0,55H) ; 6,15 (d ; 9Hz ; H-14(Z) ; 0,45H) ; 7,2 (t ; 7,2Hz ; H-4 ; 1H) ; 7,25-7,35 (m ; H-2, H-3, H-5, H-6 ; 4H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 14,4 (C-14) ; 22,8 (C-13) ; 28,6 (C-10) ; 29,1 (C-11) ; 30,6 (C-12) ; 32,3 (C-9(E)) ; 37,1 (C-9(Z)) ; 120,5 (C-7(E)) ; 120,6 (C-8(Z)) ; 125,8 (C-7(Z)) ; 126,0 (C-4) ; 128,7 (C-2, C-6) ; 129,4 (C-3, C-5) ; 133,5 (C-1) ; 137,6 (C-8(E)).

GC/MS (IE) m/z (%) : 220 (M⁺) (60) ; 149 (100) ; 147(32) ; 116 (50) ; 110 (55) ; 70 (38) ; 55 (10).

(Z+E)-7-undecenyl sulfide phenyl sulfide, 3m¹⁹²



Rdt : 15%

Aspect : Huile incolore

Eluant : Hexane

RMN ¹H (CDCl₃) : 0,9 (t ; 7Hz ; H-17 ; 3H) ; 1,2-1,5 (m ; H-12, H-13, H-14, H-15, H-16 ; 10H) ; 1,6-1,8 (m ; H-10, H-11 ; 2H) ; 2,25 (q ; 7,3Hz ; H-9(E) ; 1,2H) ; 2,30 (q ; 7,1Hz ; H-9(Z) ; 0,8H) ; 5,8-5,9

¹⁹¹ Yoshida, J. ; Nakatani, S. ; Iseo S. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4855.

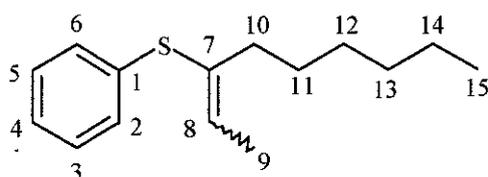
¹⁹² Sugimara, H. ; Takei, H. *Chem. lett.*, **1984**, 1505.

(m ; H-8(E) ; 0,6H) ; 5,95-6,05 (m ; H-8(Z) ; 0,4H) ; 6,15 (d ; 15Hz ; H-7(E) ; 0,6H) ; 6,20 (d ; 9Hz ; H-7(Z) ; 0,4H) ; 7,15 (t ; 7Hz ; H-4 ; 1H) ; 7,2-7,3 (m ; H-2, H-3, H-5, H-6 ; 4H).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 14,1 (C-17) ; 22,7 (C-16) ; 26,5 (C-15) ; 28,5 (C-10) ; 29,1 (C-9(E)) ; 29,4 (C-14) ; 30,3 (C-12) ; 31,6 (C-13) ; 31,8 (C-11) ; 33,1 (C-9(Z)) ; 120,6 (C-7(E)) ; 122,3 (C-8(Z)) ; 125,5 (C-7(Z)) ; 126,8 (C-4) ; 128,8 (C-3, C-5) ; 129,1 (C-2, C-6) ; 133,6 (C-1) ; 138,1 (C-8(E)).

GC/MS (IE) (m/z) : 262 (M^+) (85) ; 149 (100) ; 147 (31) ; 123 (17) ; 110 (54) ; 97 (37) ; 83 (37) ; 69 (20) ; 55 (69).

(Z+E)-7-hexyl-7-propenyl phenyl sulfide, 5b¹⁸⁹



Rdt : 9%

Aspect : Huile incolore

Eluant : Hexane

RMN ^1H (CDCl_3) : 0,95 (t ; 7Hz ; H-15 ; 3H) ; 1,2-1,4 (m, H-11, H-12, H-13, H-14 ; 8H) ; 2 (t ; 7Hz ; H-10 ; 2H) ; 2,1 (d ; 7,2Hz ; H-9(E) ; 1,5H) ; 2,2 (d ; 7Hz ; H-9(Z) ; 1,5H) ; 5,9 (q ; 7,2Hz ; H-8 ; 1H) ; 7,2-7,3 (m ; H-3, H-4, H-5 ; 3H) ; 7,35 (d ; 6,9Hz ; H-2, H-6 ; 2H).

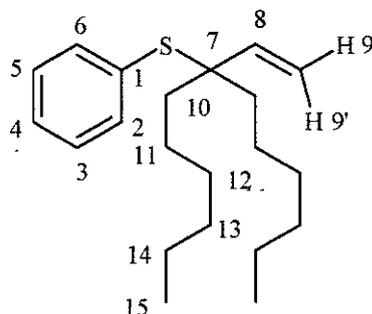
RMN ^{13}C (CDCl_3) : 14,4 (C-15) ; 15,3 (C-9(E)) ; 19,7 (C-9(Z)) ; 20,3 (C-11) ; 22,8 (C-14) ; 28,7 (C-10(E)) ; 29,8 (C-13) ; 31,25 (C-12) ; 33,11 (C-11) ; 38,9 (C-10(Z)) ; 120,5 (C-7(Z)) ; 122,3 (C-7(E)) ; 124,7 (C-8(Z)) ; 125,9 (C-4) ; 127,7 (C-3, C-5) ; 128,9 (C-2, C-6) ; 135,3 (C-1) ; 143,7 (C-8(E)).

GC/MS (IE) m/z (%) : 234 (M^+) (9) ; 149 (18) ; 134 (23) ; 109 (100) ; 83 (15) ; 69 (34) ; 55 (41).

¹⁸⁹ Ager, D.J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, 1986, 2, 183.

Les dérivés dialkylés : 6b, 6i-m et 7b, 7i-m

7,7-dihexylallyl phenyl sulfide, 6b



Rdt : 34%

Aspect : Huile incolore

Eluant : Hexane

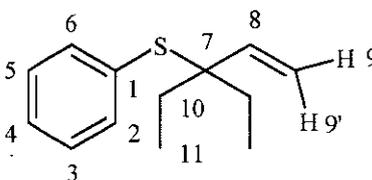
RMN ¹H (CDCl₃) : 0,9 (t ; 7Hz ; H-15 ; 6H) ; 1,2-1,35 (m ; H-11, H-12, H-13, H-14 ; 16H) ; 1,35-1,5 (m ; H-10 ; 4H) ; 4,60 (d ; 17Hz ; H-9' ; 0,5H) ; 4,95 (d, 11Hz, H-9 ; 0,5H) ; 5,9 (dd ; 17 et 11Hz ; H-8 ; 1H) ; 7,2-7,35 (m ; H-3, H-4, H-5 ; 3H) ; 7,4 (d ; H-2, H-6 ; 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 14,0 (C-15) ; 22,6 (C-14) ; 23,9 (C-12) ; 29,1 (C-11) ; 31,6 (C-13) ; 34,8 (C-10) ; 57,7 (C-7) ; 112,6 (C-9) ; 126,0 (C-4) ; 128,7 (C-3, C-5) ; 132,0 (C-1) ; 137,2 (C-2, C-6) ; 143,8 (C-8).

GC/MS (IE) m/z (%) : 318 (M⁺) (2) ; 208 (13) ; 165 (3) ; 139 (4) ; 125 (13) ; 111 (31) ; 97 (54) ; 69 (100) ; 55 (60).

Analyse élémentaire : Calculée %	C : 79,25	H : 10,69	S : 10,06
Expérimentale %	C : 79,43	H : 10,89	S : 10,28

7,7-diethylallyl phenyl sulfide, 6i



Rdt : 53%

Aspect : Huile incolore

Eluant : Hexane

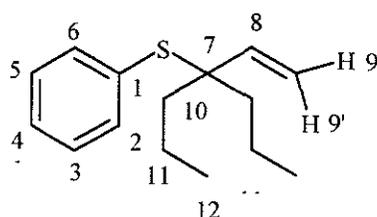
RMN ¹H (CDCl₃) : 0,9 (t ; 7Hz ; H-11 ; 6H) ; 1,5 (q ; 7,1Hz ; H-10 ; 4H) ; 4,6 (d ; 17Hz ; H-9' ; 1H) ; 5,0 (d ; 11Hz ; H-9 ; 1H) ; 5,80 (dd ; 17 et 11Hz ; H-8 ; 1H) ; 7,2-7,3 (m ; H-3, H-4, H-5 ; 3H) ; 7,4 (d ; 6,6Hz ; H-2, H-6 ; 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 8,3 (C-11) ; 26,9 (C-10) ; 58,4 (C-7) ; 113,2 (C-9) ; 128,2 (C-3, C-5) ; 128,4 (C-4) ; 132,0 (C-1) ; 137,1 (C-2, C-6) ; 143,6 (C-8).

GC/MS (IE) m/z (%) : 206 (M⁺) (19) ; 149 (1) ; 135 (4) ; 110 (43) ; 96 (80) ; 81 (12) ; 67 (14) ; 55 (100).

Analyse élémentaire : Calculée %	C : 75,73	H : 8,73	S : 15,53
Expérimentale %	C : 75,70	H : 8,71	S : 15,39

7,7-dipropylallyl phenyl sulfide, 6j



Rdt : 39%

Aspect : Huile incolore

Eluant : Hexane

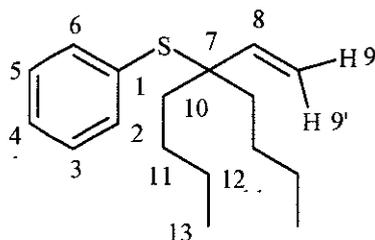
RMN ¹H (CDCl₃) : 0,9 (t ; 7Hz ; H-12 ; 6H) ; 1,2-1,4 (m ; H-10 ; 4H) ; 1,4-1,6 (m ; H-11 ; 4H) ; 4,6 (d ; 17Hz ; H-9' ; 1H) ; 4,95 (d ; 11Hz ; H-9 ; 1H) ; 5,85 (dd ; 17 et 11Hz ; 1H) ; 7,2-7,3 (m ; H-3, H-4, H-5 ; 3H) ; 7,4 (d ; 7Hz ; H-2, H-6 ; 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 14,4 (C-12) ; 17,2 (C-11) ; 37,1 (C-10) ; 57,7 (C-7) ; 112,6 (C-9) ; 128,1 (C-3, C-5) ; 128,4 (C-4) ; 131,9 (C-1) ; 137,2 (C-2, C-6) ; 143,66 (C-8).

GC/MS (IE) m/z (%) : 234 (M⁺) (100) ; 191 (68) ; 149 (56) ; 135 (99) ; 124 (31) ; 110 (54) ; 95 (24) ; 81 (47) ; 69 (79) ; 55 (35).

Analyse élémentaire : Calculée %	C : 76,92	H : 9,40	S : 13,67
Expérimentale %	C : 76,81	H : 9,70	S : 13,35

7,7-dibutylallyl phenyl sulfide, 6k



Rdt : 36%

Aspect : Huile incolore

Eluant : Hexane

RMN ¹H (CDCl₃) : 0,9 (t ; 7Hz ; H-13 ; 6H) ; 1,2-1,4 (m ; H-11, H-12 ; 8H) ; 1,45-1,6 (m ; H-10 ; 4H) ; 4,6 (d ; 17Hz ; H-9' ; 1H) ; 4,95 (d ; 11Hz ; H-9 ; 1H) ; 5,8 (dd, 17,1et 10,8Hz, H-7 ; 1H) ; 7,20-7,30 (m ; H-3, H-4, H-5 ; 3H) ; 7,4 (d ; 6,9Hz ; H-2, H-6 ; 2H).

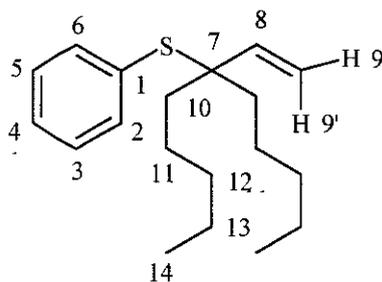
RMN ¹³C (CDCl₃) : 14,1 (C-13) ; 23,0 (C-12) ; 26,1 (C-11) ; 34,5 (C-10) ; 57,7 (C-7) ; 112,6 (C-9) ; 126,0 (C-3, C-5) ; 128,1 (C-4) ; 131,9 (C-1) ; 137,2 (C-2, C-6) ; 143,75 (C-8).

GC/MS (IE) m/z (%) : 262 (M⁺) (10) ; 152 (37) ; 123 (9) ; 109 (31) ; 97 (75) ; 95 (18) ; 83 (54) ; 69 (63) ; 55 (100).

Analyse élémentaire : Calculée % C : 77,86 H : 9,92 S : 12,21

Expérimentale % C : 77,57 H : 9,72 S : 12,55

7,7-dipentylallyl phenyl sulfide, 6l



Rdt : 31%

Aspect : Huile incolore

Eluant : Hexane

RMN ¹H (CDCl₃) : 0,85 (t ; 7Hz ; H-14 ; 6H) ; 1,2-1,4 (m ; H-11, H-12, H-13 ; 12H) ; 1,4-1,6 (m ; H-10 ; 4H) ; 4,6 (d ; 17Hz ; H-9' ; 1H) ; 4,95 (d ; 11Hz, H-9 ; 1H) ; 6,15 (dd ; 17 et 11Hz ; H-8 ; 1H) ; 7,2-7,3 (m ; H-3, H-4, H-5 ; 3H) ; 7,4 (d ; 7Hz ; H-2, H-6 ; 2H).

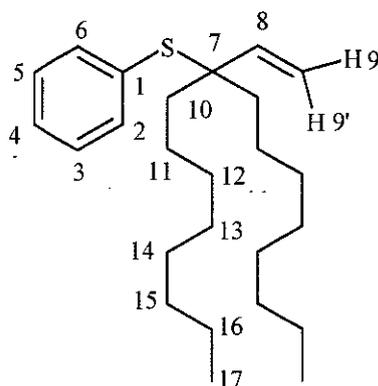
RMN ¹³C (CDCl₃) : 14,1 (C-14) ; 22,6 (C-11) ; 23,6 (C-12) ; 32,2 (C-13) ; 34,8 (C-10) ; 57,7 (C-7) ; 112,7 (C-9) ; 128,4 (C-3, C-5) ; 128,9 (C-4) ; 132,0 (C-1) ; 137,2 (C-2, C-6) ; 143,8 (C-8).

GC/MS (IE) m/z (%) : 290 (M⁺) (4) ; 180 (38) ; 151 (9) ; 111 (47) ; 109 (40) ; 97 (61) ; 83 (60) ; 69 (100) ; 55 (56).

Analyse élémentaire : Calculée % C : 78,62 H : 10,34 S : 11,03

Expérimentale % C : 78,39 H : 10,40 S : 11,32

7,7-dioctylallyl phenyl sulfide, 6m



Rdt : 28%

Aspect : Huile incolore

Eluant : Hexane

RMN ¹H (CDCl₃) : 0,90 (t ; 7 Hz ; H-17 ; 6H) ; 1,20-1,35 (m ; H-11, H-12, H-13, H-14, H-15, H-16 ; 24H) ; 1,35-1,50 (m ; H-10 ; 4H) ; 4,60 (d ; 17Hz ; H-9' ; 1H) ; 4,95 (d ; 11Hz, H-9 ; 1H) ; 5,90 (dd ; 16,8 et 11,2Hz ; H-8 ; 1H) ; 7,20-7,35 (m ; H-3, H-4, H-5 ; 3H) ; 7,4 (d ; 7Hz ; H-2, H-6 ; 2H).

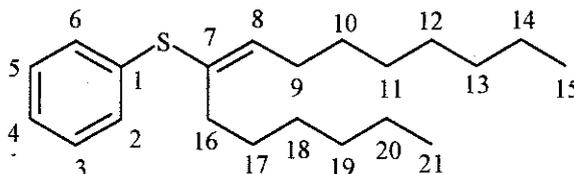
RMN ¹³C (CDCl₃) : 14,1 (C-17) ; 22,7 (C-16) ; 23,8 (C-12) ; 29,3 (C-11) ; 29,5 (C-14) ; 30,0 (C-13) ; 31,9 (C-15) ; 34,8 (C-10) ; 57,7 (C-7) ; 112,6 (C-9) ; 128,1 (C-4) ; 128,4 (C-3, C-5) ; 132,0 (C-1) ; 137,3 (C-2, C-6) ; 143,8 (C-8).

GC/MS (IE) m/z (%) : 374 (M⁺) (19) ; 261 (13) ; 193 (1) ; 166 (23) ; 150 (100) ; 135 (20) ; 125 (15) ; 111 (36) ; 97 (50) ; 69 (30) ; 55 (28).

Analyse élémentaire : Calculée % C : 80,21 H : 11,23 S : 8,56

Expérimentale % C : 80,27 H : 11,29 S : 8,71

(E)-7-hexyl-7-nonenyl phenyl sulfide, 7b



Rdt : 49%

Aspect : Huile incolore

Eluant : Hexane

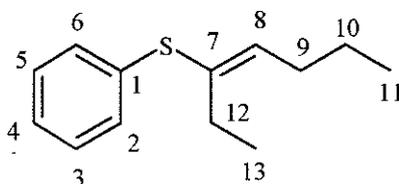
RMN ¹H (CDCl₃) : 0,9 (t ; 7Hz ; H-15, H-21 ; 6H) ; 1,20-1,60 (m ; H-10, H-11, H-12, H-13, H-14, H-17, H-18, H-19, H-20 ; 18H) ; 2,2 (t ; 8Hz ; H-16 ; 2H) ; 2,35 (q ; 7Hz ; H-9 ; 4H) ; 5,90 (t ; 7Hz ; H-8 ; 1H) ; 7,1 (t ; 7,2Hz ; H-4 ; 1H) ; 7,15-7,3 (m ; H-2, H-3, H-5, H-6 ; 4H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 14,0 (C-15, C-21) ; 22,6 (C-12, C-18) ; 26,5 (C-9) ; 28,5 (C-13, C-19) 28,7 (C-10) ; 31,9 (C-14, C-20) ; 32,2 (C-11, C-17) ; 37,5 (C-16) ; 126,1 (C-4) ; 129,2 (C-3, C-5) ; 129,3 (C-2, C-6) ; 133,1 (C-1) ; 135,8 (C-7) ; 136,8 (C-8).

GC/MS (IE) m/z (%) : 318 (M⁺) (23) ; 150 (100) ; 135 (30) ; 123 (40) ; 110 (41) ; 83 (71) ; 69 (70) ; 55 (65).

Analyse élémentaire : Calculée %	C : 79,25	H : 10,69	S : 10,06
Expérimentale %	C : 79,43	H : 10,89	S : 10,28

(E)-7-ethyl-7-pentyl phenyl sulfide, 7i



Rdt : 32%

Aspect : Huile incolore

Eluant : Hexane

RMN ¹H (CDCl₃) : 0,90 (t ; 7Hz ; H-11, H-13 ; 6H) ; 1,25-1,35 (m ; H-10 ; 2H) ; 2,2 (q ; 8Hz ; H-12 ; 2H) ; 2,3 (q ; 7Hz ; H-9 ; 2H) ; 5,95 (t ; 8Hz ; H-8 ; 1H) ; 7,1 (t ; 7,3Hz ; H-4 ; 1H) ; 7,2-7,5 (m ; H-2, H-3, H-5, H-6 ; 4H).

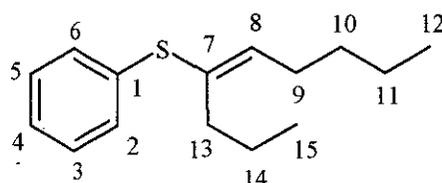
RMN ^{13}C (CDCl_3) : 13,7 (C11, C13) ; 29,9 (C-10) ; 30,7 (C-9) ; 31,1 (C-12) ; 125,9 (C-4) ; 127,7 (C-3, C-5) ; 128,8 (C-2, C-6) ; 136,6 (C-1) ; 137,1 (C-7), 139,4 (C-8).

GC/MS (IE) m/z (%) : 206 (M^+) (31) ; 174 (5) ; 110 (37) ; 96 (66) ; 81 (10) ; 67(11) ; 55 (100).

Analyse élémentaire : Calculée % C : 75,73 H : 8,73 S : 15,53

Expérimentale % C : 75,70 H : 8,71 S : 15,39

(E)-7-propyl-7-hexenyl phenyl sulfide, 7j



Rdt : 42%

Aspect : Huile incolore

Eluant : Hexane

RMN ^1H (CDCl_3) : 0,90 (t ; 7Hz ; H-12, H-15 ; 6H) ; 1,20-1,60 (m ; H-10, H-11, H-14 ; 6H) ; 2,25 (t ; 7,1Hz ; H-13 ; 2H) ; 2,35 (q ; 7Hz ; H-9 ; 2H) ; 5,9 (t ; 7Hz ; H-8 ; 1H) ; 7,15 (t ; 7,2Hz ; H-4 ; 1H) ; 7,25-7,4 (m ; H-2, H-3, H-5, H-6 ; 4H).

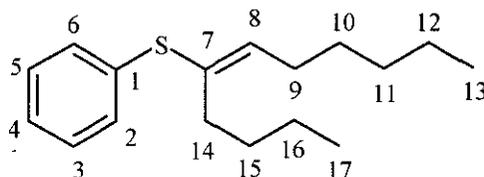
RMN ^{13}C (CDCl_3) : 13,8 (C-12) ; 13,9 (C-15) ; 28,9 (C-10) ; 31,6 (C-11, C-14) ; 32,7 (C-9) ; 32,9 (C-13) ; 126,0 (C-4) ; 128,9 (C-3, C-5) ; 129,7 (C-2, C-6) ; 133,6 (C-1) ; 136,9 (C-7) ; 138,03 (C-8).

GC/MS (IE) m/z (%) : 234 (M^+) (20) ; 124 (42) ; 109 (24) ; 95 (9) ; 83 (63) ; 69 (100) ; 65 (10) ; 55 (55).

Analyse élémentaire: Calculée % C : 76,92 H : 9,40 S : 13,67

Expérimentale % C : 76,81 H : 9,70 S : 13,35

(E)-7-butyl-7-heptenyl phenyl sulfide, 7k



Rdt : 46%

Aspect : Huile incolore

Eluant : Hexane

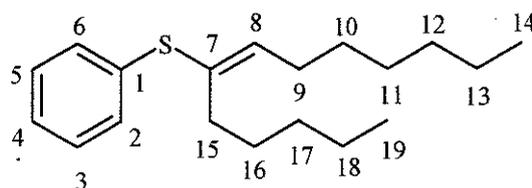
RMN ¹H (CDCl₃) : 0,9 (t ; 7Hz ; H-13, H-17 ; 6H) ; 1,2-1,6 (m ; H-10, H-11, H-12, H-15, H-16 ; 10H) ; 2,2 (t ; 8Hz ; H-14 ; 2H) ; 2,35 (q ; 7Hz ; H-9 ; 2H) ; 5,95 (t ; 7,6Hz ; H-8 ; 1H) ; 7,15 (t ; 7Hz ; H-4 ; 1H) ; 7,25-7,4 (m ; H-2, H-3, H-5, H-6 ; 4H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 13,9 (C-13, C-17) ; 29,1 (C-9) ; 29,8 (C-12, C-16) ; 30,8 (C-11, C-15) ; 31,5 (C-10) ; 37,2 (C-14) ; 125,6 (C-4) ; 128,9 (C-3, C-5) ; 129,2 (C-2, C-6) ; 133,0 (C-1) ; 135,8 (C-7) ; 136,78 (C-8).

GC/MS (IE) m/z (%) : 262 (M⁺) (92) ; 205 (49) ; 150 (100) ; 135 (62) ; 123 (35) ; 110 (68) ; 97 (52) ; 95 (18) ; 83 (32) ; 67 (40) ; 55 (57).

Analyse élémentaire : Calculée %	C : 77,86	H : 9,92	S : 12,21
Expérimentale %	C : 77,57	H : 9,72	S : 12,55

(E)-7-pentyl-7-octenyl phenyl sulfide, 7I



Rdt : 48%

Aspect : Huile incolore

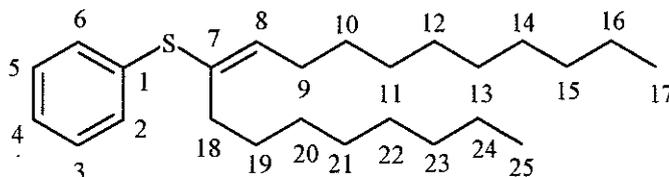
Eluant : Hexane

RMN ¹H (CDCl₃) : 0,85 (t ; 7Hz ; H-14, H-19 ; 6H) ; 1,2-1,6 (m ; H-10, H-11, H-12, H-13, H-16, H-17, H-18 ; 14H) ; 2,1 (t ; 7Hz ; H-15 ; 1H) ; 2,3 (q ; 7Hz ; H-9 ; 2H) ; 5,9 (t ; 7,2Hz ; H-8 ; 1H) ; 7,15 (t ; 7Hz ; H-4 ; 1H) ; 7,25-7,40 (m ; H-2, H-3, H-5, H-6 ; 4H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 18,8 (C-14, C-19) ; 22,6 (C-13, C-18) ; 22,5 (C-9) ; 28,8 (C-12, C-17) ; 29,2 (C-11, C-16) ; 31,7 (C-10) ; 37,5 (C-15) ; 125,6 (C-4) ; 128,7 (C-3, C-5) ; 129,2 (C-2, C-6) ; 133,1 (C-1) ; 135,7 (C-7) ; 136,9 (C-8) ;

GC/MS (IE) m/z (%) : 290 (M⁺) (22) ; 219 (24) ; 150 (100) ; 123 (30) ; 110 (42) ; 83 (30) ; 69 (38) ; 55 (34).

Analyse élémentaire : Calculée %	C : 78,62	H : 10,34	S : 11,03
Expérimentale %	C : 78,39	H : 10,40	S : 11,32

(E)-7-octyl-7-undecenyl phenyl sulfide, 7m

Rdt : 57%

Aspect : Huile incolore

Eluant : Hexane

RMN ¹H (CDCl₃) : 0,90 (t ; 7Hz ; H-17, H-25 ; 6H) ; 1,2-1,6 (m ; H-10, H-11, H-12, H-13, H-14, H-15, H-16, H-19, H-20, H-21, H-22, H-23, H-24 ; 26H) ; 2,1 (t ; 7Hz ; H-18 ; 2H) ; 2,3 (q ; 7Hz ; H-9 ; 2H) ; 5,8 (t ; 7Hz ; H-8 ; 1H) ; 7,2 (t ; 7,4Hz ; H-4 ; 1H) ; 7,25-7,4 (m ; H-2, H-3, H-5, H-6 ; 4H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 14,1 (C-17, C-25) ; 22,6 (C-24, C-16) ; 26,8 (C-9) ; 28,4 (C-13, C-21) ; 29,2 (C-10) ; 29,3 (C-12, C-20) ; 29,5 (C-18) ; 29,6 (C-15, C-23) ; 30,5 (C-11, C-19) ; 31,9 (C-14, C-22) ; 125,6 (C-4) ; 128,7 (C-3, C-5) ; 129,1 (C-2, C-6) ; 133,1 (C-1) ; 135,8 (C-7) ; 136,8 (C-8).

GC/MS (IE) m/z (%) : 374 (M⁺) (19) ; 261 (13) ; 193 (1) ; 166 (23) ; 150 (100) ; 135 (20) ; 125 (15) ; 111 (36) ; 97 (50) ; 69 (30) ; 55 (28).

Analyse élémentaire : Calculée % C : 80,21 H : 11,23 S : 8,56

Expérimentale % C : 80,27 H : 11,29 S : 8,71

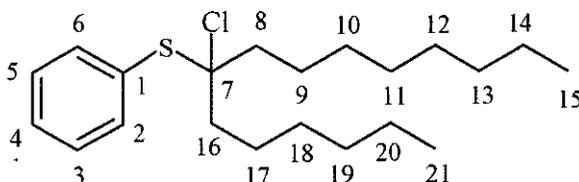
II.4.- Application de la réaction de bis-fonctionnalisation à la préparation de cétones dissymétriques

II.4.1. Mode opératoire avec une solution de HCl 10%/CH₃CN(1/3)

Dans un tricol de 100 mL, sous courant d'azote, est placé un mélange constitué des régioisomères **6b** et **7b** (15 mmoles) (cf tableau 14) solubilisé dans 50 mL d'acétonitrile. Une solution de HCl 10% (17 mL) est additionnée à température ambiante au goutte à goutte en 15 minutes. La réaction est portée au reflux de l'acétonitrile puis est suivie par GC/MS et par CCM jusqu'à disparition du régioisomère **7b**. Le chauffage est alors arrêté et après retour à température ambiante, le milieu est filtré sur célite et est lavé à l'éther (80 mL). Le filtrat est ensuite traité avec une solution de KOH 10% (100 mL). La phase aqueuse est extraite avec de l'éther (50 mL), lavée avec une solution de NaCl

saturée et séchée sur MgSO_4 . Après évaporation sous pression réduite des solvants, un mélange de produits à savoir le régioisomère **6b** restant, la cétone **8b** formée et le produit **9b** sont obtenus dans des quantités de 40%, 42% et 19% respectivement. Le mélange est analysé par GC/MS et CPV puis est purifié par chromatographie solide-liquide sur colonne-flash de silice.

7-chloro-7-hexyl-7-nonyl phenyl sulfide, **9b**¹⁹³



Rdt : 19%

Aspect : Huile incolore

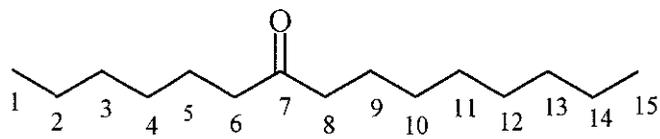
Eluant : Hexane

RMN ^1H (CDCl_3) : 0,9 (t ; 7Hz ; H-15, H-21 ; 6H) ; 1,2-1,6 (m ; H-9, H-10, H-11, H-12, H-13, H-14, H-17, H-18, H-19, H-20 ; 20H) ; 2,2 (t ; 8Hz ; H-16 ; 2H) ; 2,55 (t ; 7Hz ; H-8 ; 2H) ; 7,1 (t ; 7,2Hz ; H-4 ; 1H) ; 7,15-7,3 (m ; H-2, H-3, H-5, H-6 ; 4H).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 14,0 (C-15, C-21) ; 22,6 (C-20, C-14) ; 24,2 (C-12) ; 26,5 (C-17) ; 27,7 (C-18) ; 28,5 (C-11) ; 28,7 (C-10) ; 31,9 (C-13, C-19) ; 43,2 (C-8) ; 46,2 (C-16) ; 77,5 (C-7) ; 128,1 (C-4) ; 129,2 (C-2, C-6) ; 129,9 (C-3, C-5) ; 133,1 (C-1).

GC/MS (IE) m/z (%) : 345 (M^+) (42) ; 318 (100) ; 303(23) ; 288 (66) ; 269 (52) ; 271 (76) ; 157 (52) ; 110 (41) ; 77 (70) ; 55 (65).

7-pentadecanone, **8b**¹⁹⁴



Rdt : 41%

¹⁹³

¹⁹⁴ Smith, K. ; Pelter, A. ; Jin, Z. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1993**, 4, 395.

Aspect : Solide blanc

Eluant : Hexane/AcOEt (95/5)

F(Tottoli) : 30-31°C

RMN ¹H (CDCl₃) : 0,85 (t ; 7,1Hz ; H-1, H-15 ; 6H) ; 1,2-1,35 (m ; H-2, H-3, H-4, H-10, H-11, H-12, H-13, H-14 ; 16H) ; 1,5-1,6 (m ; H-5, H-9 ; 4H) ; 2,4 (t ; 7,6 Hz ; H-6, H-8 ; 4H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 14,3 (C-15) ; 14,5 (C-1) ; 22,4 (C-14) ; 22,9 (C-2) ; 24,7 (C-13) ; 25,3 (C-3) ; 27,6 (C-12, C-4) ; 29,3 (C-11) ; 29,6 (C-10) ; 32,1 (C-9) ; 32,6 (C-5) ; 42,8 (C-6) ; 43,3 (C-8) ; 211,9 (C-7).

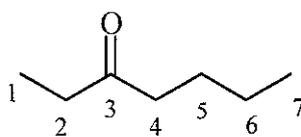
IR (NaCl) : 1707 (C=O)

GC/MS (IE) m/z (%) : 227 (M⁺+1) (100) ; 226 (M⁺)(38) ; 225 (M⁺-1) (34) ; 212 (13) ; 141 (15) ; 113 (23) ; 69 (14) ; 57(29).

II.4.2.- Mode opératoire avec une solution HCl 10%/acétone (1/3)

Dans un tricol de 100 mL, sous courant d'azote, est placé un mélange constitué des régioisomères **6b**, **6i-m** et **7b**, **7i-m** (16 mmoles) (cf tableau 14) solubilisé dans de 50 mL d'acétone. Une solution de HCl 10% (17 mL) est additionnée à température ambiante au goutte à goutte en 15 minutes. La réaction est portée au reflux de l'acétone puis est suivie par GC/MS et par CCM jusqu'à disparition du régioisomère **7**. Le chauffage est alors arrêté et après retour à température ambiante, le milieu est filtré sur célite puis est lavé à l'éther (80 mL). Le filtrat est ensuite traité avec une solution de KOH 10% (100 mL). La phase aqueuse est extraite avec de l'éther (50 mL), lavée avec une solution de NaCl saturée et séchée sur MgSO₄. Après évaporation sous pression réduite des solvants, un mélange de produits à savoir les régioisomères **6b**, **6i-m** restants et les cétones **8b**, **8i-m** sont obtenus. Le mélange est purifié par chromatographie éclair.

3-heptanone, **8i**¹⁸⁹



Rdt : 85%

¹⁸⁹ Ager, D.J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1986**, 2, 183

Aspect : Huile incolore

Eluant : Hexane/AcOEt (95/5)

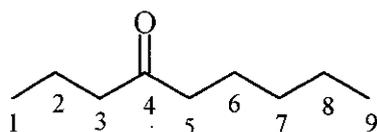
RMN ¹H (CDCl₃) : 0,85 (t ; 6,5Hz ; H-1, H-7 ; 6H) ; 1,4-1,6 (m, H-5, H-6 ; 4H) ; 2,40 (t ; 7,5 Hz ; H-2, H-4 ; 4H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 14,4 (C-1, C-7) ; 29,1 (C-6) ; 31,5 (C-5) ; 42,9 (C-2) ; 43,7 (C-4) ; 209,7 (C-3).

IR (NaCl) : 1702 (C=O)

GC/MS (IE) m/z (%) : 114 (M⁺) (47) ; 98 (19) ; 57 (100).

4-nonanone, 8j¹⁹⁵



Rdt : 87%

Aspect : Huile incolore

Eluant : Hexane/AcOEt (95/5)

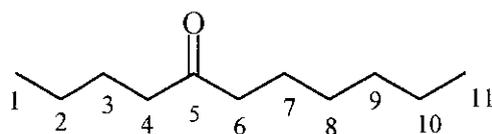
RMN ¹H (CDCl₃) : 0,85 (t ; 6,8Hz ; H-1, H-9 ; 6H) ; 1,2-1,35 (m ; H-8, H-7 ; 4H) ; 1,5-1,6 (m ; H-2, H-6 ; 4H) ; 2,40 (t ; 7,1Hz ; H-3, H-5 ; 4H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 13,6 (C-9) ; 14,0 (C-1) ; 22,3 (C-8) ; 22,6 (C-2) ; 25,9 (C-6) ; 29,6 (C-7) ; 43,1 (C-5) ; 43,9 (C-3) ; 209,9 (C-4).

IR (NaCl) : 1702 (C=O)

GC/MS (IE) m/z (%) : 143 (M⁺+1) (100) ; 142 (M⁺) (37) ; 141 (M⁺-1) (18) ; 126 (9) ; 99 (22) ; 57 (35).

5-undecanone, 8h¹⁹⁶



Rdt : 88%

¹⁹⁵ Arase, A. ; Hoshi, M. ; Masuda, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1984**, 57, 209.

¹⁹⁶ Ballini, R. ; Bosica, G. *Synthesis*, **1994**, 7, 723.

Aspect : Huile incolore

Eluant : Hexane/AcOEt (95/5)

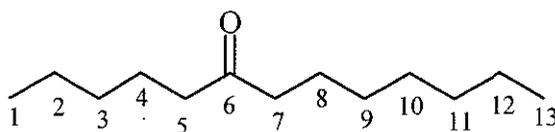
RMN ¹H (CDCl₃) : 0,8 (t ; 6,8Hz ; H-1, H-11 ; 6H) ; 1,2-1,35 (m ; H-2, H-8, H-9, H-10 ; 6H) ; 1,5-1,6 (m ; H-3, H-7 ; 4H) ; 2,4 (t ; 7,7Hz ; H-4, H-6 ; 4H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 13,5 (C-11) ; 13,9 (C-1) ; 22,1 (C-10) ; 22,4 (C-2) ; 23,7 (C-9) ; 25,90 (C-3) ; 28,9 (C-8) ; 31,0 (C-7) ; 42,4 (C-6) ; 42 ;7 (C-4) ; 211,3 (C-5).

IR (NaCl) : 1704 (C=O)

GC/MS (IE) m/z (%) : 171 (M⁺+1) (100) ; 170 (M⁺) (27) ; 169 (M⁺-1) (11) ; 154 (17) ; 128 (24) ; 113 (23) ; 69 (12) ; 57 (39).

6-tridecanone, 8i¹⁹⁷



Rdt : 76%

Aspect : Huile incolore

Eluant : Hexane/AcOEt (95/5)

RMN ¹H (CDCl₃) : 0,8 (t ; 7Hz ; H-1, H-13 ; 6H) ; 1,2-1,35 (m ; H-2, H-3, H-9, H-10, H-11, H-12 ; 12H) ; 1,5-1,6 (m ; H-4, H-8 ; 4H) ; 2,4 (t ; 7,3Hz ; H-5, H-7 ; 4H).

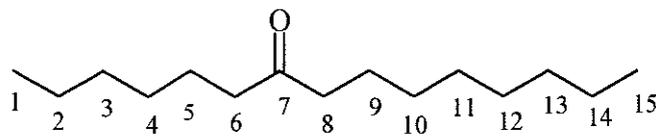
RMN ¹³C (CDCl₃) : 13,7 (C-13) ; 13,9 (C-1) ; 22,4 (C-12) ; 22,7 (C-2) ; 23,2 (C-11) ; 23,8 (C-3) ; 28,86 (C-10) ; 29,04 (C-9) ; 31,5 (C-8) ; 32,3 (C-4) ; 42,4 (C-7) ; 42,9 (C-5) ; 211,5 (C-6).

IR (NaCl) : 1705 (C=O)

GC/MS (IE) m/z (%) : 198 (M⁺) (7) ; 182 (15) ; 127 (58) ; 113 (17) ; 99 (67) ; 71 (88) ; 58 (100).

¹⁹⁷ Kulkarni, S. ; Lee, H.D. ; Brown, H.C. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4542.

7-pentadecanone, 8b¹⁹⁸



Rdt : 77%

Aspect : Solide blanc

F(Tottoli) : 30-31°C

Eluant : Hexane/AcOEt (95/5)

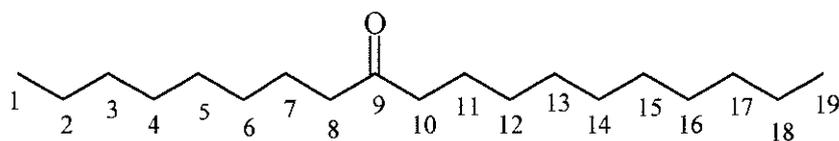
RMN ¹H (CDCl₃) : 0,85 (t ; 7,1Hz ; H-1, H-15 ; 6H) ; 1,2-1,35 (m ; H-2, H-3, H-4, H-10 H-11, H-12, H-13, H-14 ; 16H) ; 1,5-1,6 (m ; H-5, H-9 ; 4H) ; 2,4 (t ; 7,6Hz ; H-6, H-8 ; 4H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 14,3 (C-15) ; 14,5 (C-1) ; 22,4 (C-14) ; 22,9 (C-2) ; 24,7 (C-13) ; 25,3 (C-3) ; 27,6 (C-12, C-4) ; 29,3 (C-11) ; 29,6 (C-10) ; 32,1 (C-9) ; 32,6 (C-5) ; 42,8 (C-6) ; 43,3 (C-8) ; 211,9 (C-7).

IR(NaCl) : 1707 (C=O)

GC/MS (IE) m/z (%) : 227 (M⁺+1) (100) ; 226 (M⁺)(38) ; 225 (M⁺-1) (34) ; 212 (13) ; 141 (15) ; 113 (23) ; 69 (14) ; 57 (29).

9-nonadecanone, 8m



Rdt : 80%

Aspect : Solide blanc

F(Tottoli) : 59-60°C

Eluant : Hexane/AcOEt (95/5)

RMN ¹H (CDCl₃) : 0,8 (t ; 6,8Hz ; H-1, H-19 ; 6H) ; 1,2-1,35 (m ; H-2, H-3, H-4, H-5, H-6, H-12, H-13, H-14, H-15, H-16, H-17, H-18 ; 24H) ; 1,5-1,6 (m ; H-7, H-11 ; 4H) ; 2,4 (t ; 7,6Hz ; H-8, H-10 ; 4H).

¹⁹⁸ Smith, K. ; Pelter, A. ; Jin, Z. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1993**, 4, 395.

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 14,4 (C-19) ; 14,5 (C-1) ; 22,5 (C-18) ; 22,8 (C-2) ; 23,0 (C-17, C-3) ; 24,3 (C-16, C-4) ; 29,5 (C-15) ; 28,6 (C-13) ; 29,7 (C-5) ; 30,0 (C-14, C-6) ; 31,2 (C-12) ; 32,2 (C-11) ; 32,7 (C-7) ; 43,1 (C-10) ; 43,6 (C-8) ; 212,10 (C-9).

IR (NaCl) : 1715 (C=O)

GC/MS (IE) m/z (%) : 283 ($\text{M}^+ + 1$) (100) ; 282 (M^+) (57) ; 281 ($\text{M}^+ - 1$) (23) ; 267 (12) ; 169 (16) ; 141 (21) ; 69 (32) ; 57 (52).

Analyse élémentaire : Calculée % C : 80,85 H : 13,47 O : 5,65

Expérimentale % C : 80,72 H : 13,76 O : 5,72

II.5.- Préparation de composés vinylcycloalkylphénylsulfures

II.5.1.- Mode opératoire à partir de NaNH_2 -PIPERONa (3/1,5)

Le mode opératoire utilisé est identique à celui décrit au paragraphe II.3.2., en utilisant la base NaNH_2 -PIPERONa (3/1,5), préparée suivant le mode opératoire décrit au paragraphe II.3.1., avec une solution de l'allylphénylsulfure (1,5 g ; 10 mmoles) et de l'électrophile souhaité (12,5 mmoles) (cf tableau 15) dans 10 mL de THF. Les produits **10d-e**, **11d-e** et **12b** sont obtenus (après purification sur colonne ouverte de silice) et les rendements sont déterminés en CPV par la méthode de l'étalon interne.

II.5.2.- Métallation et fonctionnalisation de l'allylphénylsulfure par NaNH_2 activé par voie non ionique

Dans un tricol de 100 mL, sous courant d'azote, est placée une suspension d'amidure de sodium (n mmoles) dans 6 mL de solvant (cf tableau 16). Le milieu est laissé à température ambiante et une solution de l'activant approprié (n' mmoles) (cf tableau 16) dans 2 ml de solvant est additionné au goutte à goutte. La solution est laissée 15 minutes sous agitation puis le milieu est amené à 0°C. Une solution d'allylphénylsulfure (1,5 g ; 10 mmoles) et de l'iodure d'hexyle (4,77 g ; 22,5 mmoles) dans 10 mL de solvant est additionnée au goutte à goutte. Le milieu est alors laissé sous agitation à cette même température et la réaction est suivie par CPV jusqu'à disparition du substrat ou arrêt de la réaction. L'hydrolyse du milieu est effectuée avec 10 mL d' H_2O à 0°C. La phase aqueuse est extraite avec 2x50 mL d'éther. La phase organique est séchée sur MgSO_4 et le solvant est évaporé sous

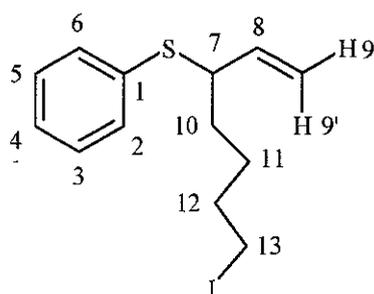
pression réduite. Les produits **2b**, **3b**, **6b** et **7b** sont obtenus (après purification sur colonne ouverte de silice) et les rendements déterminés en CPV par la méthode de l'étalon interne.

II.5.3.- Mode opératoire à partir de NaNH_2 dans le DME

Le mode opératoire utilisé est identique à celui décrit au paragraphe II.5.1, en utilisant une solution d'amidure de sodium (1,56 g ; 40 mmoles) dans 6 mL de DME et une solution d'allylphénylsulfure (1,5 g ; 10 mmoles) et de l'électrophile souhaité (12,5 mmoles) dans 10 ml de DME (cf tableau 17). Les produits **10a-i**, **11a-i** et **12a-c** sont obtenus (après purification sur colonne ouverte de silice) et les rendements sont déterminés en CPG par la méthode de l'étalon interne.

Les régioisomères monofonctionnalisés en alpha : **10d** ; **11e**

7-(13-iodobutyl)allyl phenyl sulfide, **10d**



Rdt : 12%

Aspect : Huile incolore

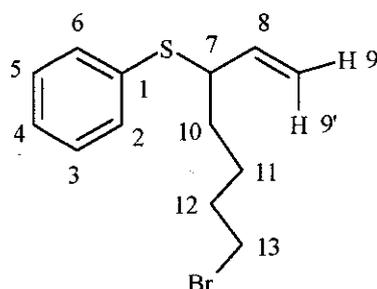
Eluant : Hexane

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,5-1,9 (m ; H-10, H-11, H-12 ; 6H) ; 3,2 (t ; 6,7Hz ; H-13 ; 2H) ; 3,3 (t ; 6,1Hz ; H-7 ; 1H) ; 4,85 (d ; 16,9Hz ; H-9' ; 1H) ; 4,95 (d ; 10,2Hz ; H-9 ; 1H) ; 5,6-5,7 (m ; H-8 ; 1H) ; 7,2-7,3 (m ; H-3, H-4, H-5 ; 3H) ; 7,35 (d ; 8,4Hz ; H-2, H-6 ; 2H).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 7,7 (C-13) ; 26,3 (C-11) ; 33,9 (C-12) ; 35,3 (C-10) ; 51,9 (C-9) ; 51,9 (C-7) ; 115,8 (C-4) ; 125,3 (C-3, C-5) ; 131,9 (C-2, C-6) ; 135,7 (C-1) ; 137,9 (C-8).

GC/MS (IE) m/z (%) : 332 (M^+) (16) ; 205 (16) ; 149 (4) ; 109 (100) ; 83 (26) ; 69 (53) ; 55 (43).

Analyse élémentaire : Calculée %	C : 47,00	S : 9,65	H : 5,16
Expérimentale %	C : 47,15	S : 9,50	H : 5,23

7-(13-bromobutyl)allyl phenyl sulfide, 11e**Rdt** : 34 %**Aspect** : Huile incolore**Eluant** : Hexane

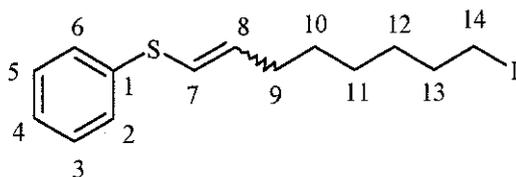
RMN ¹H (CDCl₃) : 1,5-1,6 (m ; H-10, H-11 ; 4H) ; 1,8-1,9 (m ; H-12 ; 2H) ; 3,35 (t ; 6,6Hz ; H-13 ; 2H) ; 3,55 (t ; 7,1Hz ; H-7 ; 1H) ; 4,9 (d ; 17Hz ; H-9' ; 0,5H) ; 4,95 (d ; 10,9Hz ; H-9 ; 0,5H) ; 5,75 (m ; H-8 ; 1H) ; 7,2-7,3 (m ; H-3, H-4, H-5 ; 3H) ; 7,35 (d ; 7,1Hz ; H-2, H-6 ; 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 25,7 (C-11) ; 32,1 (C-13) ; 33,3 (C-12) ; 33,3 (C-10) ; 51,9 (C-7) ; 115,8 (C-9) ; 127,0 (C-3, C-5) ; 128,5 (C-4) ; 132,7 (C-2, C-6) ; 134,3 (C-1) ; 138,4 (C-8).

GC/MS (IE) m/z (%) : 285 (M⁺) (16) ; 205 (16) ; 149 (4) ; 109 (100) ; 83 (26) ; 69 (53) ; 55 (43).

Analyse élémentaire : Calculée % C : 54,74 S : 11,24 H : 6,01

Expérimentale % C : 54,86 S : 11,60 H : 6,21

Les régioisomères monofonctionnalisés en gamma : 11a-i ; 12a-c**(Z+E)-14-iodo-7-octenyl phenyl sulfide, 11a****Rdt** : 9%**Aspect** : Huile incolore

Eluant : Hexane

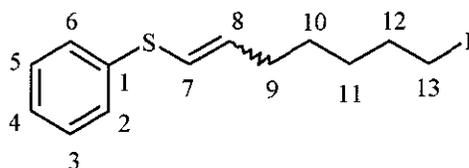
RMN ¹H (CDCl₃) : 1,00-1,45 (m ; H-10, H-11, H-12, H-13 ; 8H) ; 2,15 (q ; 6,8Hz ; H-9(E) ; 1,2H) ; 2,25 (q ; 7Hz ; H-9(Z) ; 0,8H) ; 3,15 (t ; 6,8Hz ; H-14 ; 2H) ; 5,8-5,9 (m ; H-8(E) ; 0,6H) ; 5,95-6,05 (m ; H-8(Z) ; 0,4H) ; 6,15 (d ; 15,1Hz ; H-7(E) ; 0,6H) ; 6,2 (d ; 9,2Hz ; H-7(Z) ; 0,4H) ; 7,15 (t ; 7,1 Hz ; H-4 ; 1H) ; 7,2-7,3 (m ; H-2, H-3, H-5, H-6 ; 4H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 7,5 (C-14) ; 28,4 (C-10) ; 30,1 (C-9(Z)) ; 31,4 (C-11) ; 32,1 (C-12) ; 33,8 (C-13) ; 37,0 (C-9(E)) ; 119,3 (C-7(E)) ; 126,8 (C-7(Z)) ; 127,0 (C-4) ; 127,3(C-8(Z)) ; 128,6 (C-3, C-5) ; 129,0 (C-2, C-6) ; 129,4 (C-1) ; 136,4 (C-8(E)).

GC/MS (IE) m/z (%) : 346 (M⁺) (60) ; 219 (M⁺) (60) ; 149 (100) ; 147(32) ; 116 (50) ; 110 (55) ; 70 (38) ; 55 (10).

Analyse élémentaire : Calculée %	C : 48,56	S : 9,26	H : 5,53
Expérimentale %	C : 48,27	S : 9,48	H : 5,65

(Z+E)-13-iodo-7-heptenyl phenyl sulfide, 11d



Rdt : 10 %

Aspect : Huile incolore

Eluant : Hexane

RMN ¹H (CDCl₃) : 1,1-1,3 (m ; H-10, H-11 ; 4H) ; 1,5-1,6 (m ; H-12 ; 2H) ; 2,15 (q ; 7,1Hz ; H-9(E) ; 1,1H) ; 2,25 (q ; 7,0Hz ; H-9(Z) ; 0,9H) ; 3,25 (t ; 6,7Hz ; H-13 ; 2H) ; 5,7-5,8 (m ; H-9(E) ; 0,55H) ; 5,9-6,0 (m ; H-9(Z) ; 0,45H) ; 6,1 (d ; 15,7Hz ; H-8(E) ; 0,55H) ; 6,15 (d ; 9,5Hz ; H-8(Z) ; 0,45H) ; 7,2 (t ; 7,1Hz ; H-4 ; 1H) ; 7,25-7,35 (m ; H-2, H-3, H-5, H-6 ; 4H).

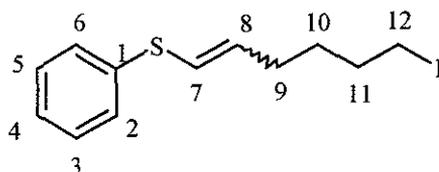
RMN ¹³C (CDCl₃) : 7,9 (C-13) ; 27,4 (C-10) ; 29,7 (C-9(Z)) ; 31,4 (C-11) ; 33,1 (C-12) ; 36,8 (C-9(E)) ; 120,4 (C-7(E)) ; 124,7 (C-8(Z)) ; 125,5 (C-7(Z)) ; 126,6 (C-4) ; 128,3 (C-3, C-5) ; 128,9 (C-2, C-6) ; 130,7 (C-1) ; 136,9 (C-8(E)).

GC/MS (IE) m/z (%) : 332 (M⁺) (71) ; 205 (71) ; 149 (100) ; 147 (34) ; 134 (27) ; 116 (62) ; 110 (71) ; 97 (28) ; 81 (13) ; 77 (12) ; 67 (13) ; 55 (36).

Analyse élémentaire : Calculée %	C : 47,00	S : 9,65	H : 5,16
---	-----------	----------	----------

Expérimentale % C : 47,21 S : 9,85 H : 5,26

(Z+E)-12-iodo-7-hexenyl phenyl sulfide, 11g



Rdt : 3 %

Aspect : Huile incolore

Eluant : Hexane

RMN ¹H (CDCl₃) : 1,5-1,6 (m ; H-10, H-11 ; 4H) ; 2,0 (q ; 6,8Hz ; H-9(E) ; 1H) ; 2,1 (q ; 7,1Hz ; H-9(Z) ; 1H) ; 3,15 (t ; 7,0Hz ; H-12 ; 2H) ; 5,8-5,9 (m ; H-8(E) ; 0,5H) ; 5,95-6,05 (m ; H-8(Z) ; 0,5H) ; 6,1 (d ; 17,2Hz ; H-7(E) ; 0,5H) ; 6,15 (d ; 11,1Hz ; H-7(Z) ; 0,5H) ; 7,15 (t ; 7Hz ; H-4 ; 1H) ; 7,2-7,3 (m ; H-2, H-3, H-5, H-6 ; 4H).

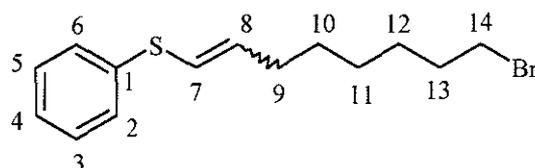
RMN ¹³C (CDCl₃) : 6,1 (C-12) ; 26,4 (C-10) ; 30,1 (C-9(E)) ; 32,4 (C-11) ; 36,8 (C-9(Z)) ; 118,7 (C-7(E)) ; 124,3 (C-8(Z)) ; 125,1 (C-7(Z)) ; 126,7 (C-4) ; 128,0 (C-3, C-5) , 128,6 (C-2, C-6) ; 128,3 (C-1) ; 139,9 (C-8(E)).

GC/MS (IE) m/z (%) : 318 (M⁺) (35) ; 191 (M⁺) (100) ; 149 (74) ; 147 (30) ; 134 (22) ; 110 (51) ; 83 (9) ; 77 (6) ; 51 (9).

Analyse élémentaire : Calculée % C : 45,29 S : 10,08 H : 4,75

Expérimentale % C : 45,38 S : 10,15 H : 4,81

(Z+E)-14-bromo-7-octenyl phenyl sulfide, 11b



Rdt : 8 %

Aspect : Huile incolore

Eluant : Hexane

RMN ¹H (CDCl₃) : 1,2-1,3 (m ; H-10, H-11, H-12 ; 6H) ; 1,5-1,6 (m ; H-13 ; 2H) ; 2,15 (q ; 6,7Hz H-9(E) ; 1,2H) ; 2,25 (q ; 6,9Hz ; H-9(Z) ; 0,8H) ; 3,35 (t ; 7Hz ; H-14 ; 2H) ; 5,9-6,0 (m ; H-8(E) ; 0,6H) ; 6,05-6,1 (m ; H-8(Z) ; 0,4H) ; 6,15 (d ; 16,4Hz ; H-7(E) ; 0,6H) ; 6,2 (d ; 10,5Hz ; H-7(Z) ; 0,4H) ; 7,2 (t ; 6,9Hz ; H-4 ; 1H) ; 7,25-7,35 (m ; H-2, H-3, H-5, H-6 ; 4H).

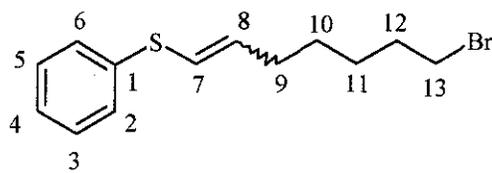
RMN ¹³C (CDCl₃) : 27,7 (C-10) ; 28,1 (C-12) ; 30,5 (C-11) ; 31,8 (C-9(Z)) ; 32,5 (C-14) ; 32,9 (C-13) ; 36,1 (C-9(E)) ; 118,0 (C-7(E)) ; 123,4 (C-8(Z)) ; 126,0 (C-4) ; 126,3 (C-7(Z)) ; 128,3 (C-2, C-6) ; 128,9 (C-3, C-5) ; 130,8 (C-1) ; 137,0 (C-8(E)).

GC/MS (IE) m/z (%) : 299 (M⁺) (60) ; 219 (M⁺) (60) ; 149 (100) ; 147(32) ; 116 (50) ; 110 (55) ; 70 (38) ; 55 (10).

Analyse élémentaire : Calculée % C : 56,19 S : 10,71 H : 6,01

Expérimentale % C : 56,11 S : 10,86 H : 6,08

(Z+E)-13-bromo-7-heptenyl phenyl sulfide, 11e



Rdt : 9%

Aspect : Huile incolore

Eluant : Hexane

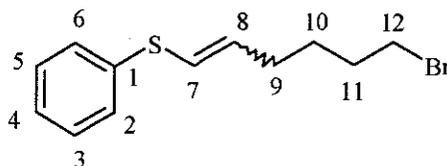
RMN ¹H (CDCl₃) : 1,25-1,35 (m ; H-10, H-11 ; 4H) ; 1,5-1,6 (m ; H-12 ; 2H) ; 2,20 (q ; 6,9Hz ; H-9(E) ; 1,1H) ; 2,25 (q ; 7Hz ; H-9(Z) ; 0,9H) ; 3,3 (t ; 6,7Hz ; H-13 ; 2H) ; 5,9 (m ; H-8(E) ; 0,55H) ; 6,0 (m ; H-8(Z) ; 0,45H) ; 6,10 (d ; 16,9Hz ; H-7(E) ; 0,55H) ; 6,15 (d ; 9,8Hz ; H-7(Z) ; 0,45H) ; 7,15 (t ; 6,8Hz ; H-4 ; 1H) ; 7,2-7,3 (m ; H-2, H-3, H-5, H-6 ; 4H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 28,2 (C-10) ; 29,4 (C-12) ; 31 (C-9(Z)) ; 31,4 (C-11) ; 33,1 (C-13) ; 36,8 (C-9(E)) ; 119,7 (C-7(E)) ; 124,4 (C-8(Z)) ; 126,7 (C-7(Z)) ; 126,7 (C-4) ; 128,1 (C-3, C5) ; 128,8 (C-2, C-6) ; 129,6 (C-1) ; 137,2 (C-8(E)).

GC/MS (IE) m/z (%) : 285 (M⁺) (71) ; 205 (71) ; 149 (100) ; 147 (34) ; 134 (27) ; 116 (62) ; 110 (71) ; 97 (28) ; 81 (13) ; 77 (12) ; 67 (13) ; 55 (36).

Analyse élémentaire : Calculée % C : 54,74 S : 11,24 H : 6,01

Expérimentale % C : 54,86 S : 11,53 H : 6,15

(Z+E)-12-bromo-7-hexenyl phenyl sulfide, 11h**Rdt** : 4%**Aspect** : Huile incolore**Eluant** : Hexane

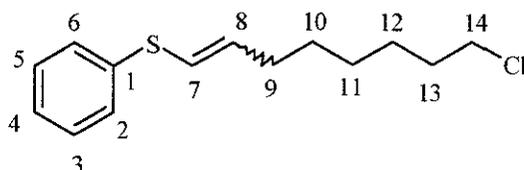
RMN ¹H (CDCl₃) : 1,2-1,4 (m ; H-10, H-11 ; 4H) ; 2,15 (q ; 6,6Hz ; H-9(E) ; 1H) ; 2,20 (q ; 6,9Hz ; H-9(Z) ; 1H) ; 3,4 (t ; 7,1Hz ; H-12 ; 2H) ; 5,8-5,9 (m ; H-8(E) ; 0,5H) ; 5,95-6,05 (m ; H-8(Z) ; 0,5H) ; 6,1 (d ; 17Hz ; H-7(E) ; 0,5H) ; 6,15 (d ; 10,5Hz ; H-7(Z) ; 0,5H) ; 7,2 (t ; 7Hz ; H-4 ; 1H) ; 7,25-7,35 (m ; H-2, H-3, H-5, H-6 ; 4H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 29,1 (C-10) ; 31,3 (C-9(Z)) ; 32,5 (C-12) ; 33,7 (C-11) ; 36,5 (C-9(E)) ; 120,1 (C-7(E)) ; 125,4 (C-8(Z)) ; 126,1(C-7(Z)) ; 126,1 (C-4), 128,5 (C-3, C-5) ; 129 (C-2, C-6) ; 129,8 (C-1) ; 138,1 (C-8(E)).

GC/MS (IE) m/z (%) : 271 (M⁺) (35) ; 191 (M⁺) (74) ; 149 (100) ; 147 (30) ; 134 (22) ; 110 (51) ; 83 (9) ; 77 (6) ; 51 (9).

Analyse élémentaire : Calculée % C : 53,14 S : 11,82 H : 5,57

Expérimentale % C : 53,30 S : 12,01 H : 5,63

(Z+E)-14-chloro-7-octenyl phenyl sulfide, 11c**Rdt** : 6%**Aspect** : Huile incolore**Eluant** : Hexane

RMN ¹H (CDCl₃) : 1,4-1,5 (m ; H-10, H-11, H-12 ; 6H) ; 1,7-1,8 (m ; H-13 ; 2H) ; 2,25 (q ; 7,1Hz ; H-9(E) ; 1,1H) ; 2,3 (q ; 6,8Hz ; H-9(Z) ; 0,9H) ; 3,5 (t ; 6,6Hz ; H-14 ; 2H) ; 5,75-5,85 (m ; H-8(E) ;

0,55H) ; 5,85-6,0 (m ; H-8(Z) ; 0,45H) ; 6,15 (d ; 15,7Hz ; H-7(E) ; 0,55H) ; 6,2 (d ; 8,9 Hz ; H-7(Z) ; 0,45H) ; 7,15 (t ; 6,9Hz ; H-4 ; 1H) ; 7,2-7,3 (m ; H-2, H-3, H-5, H-6 ; 4H).

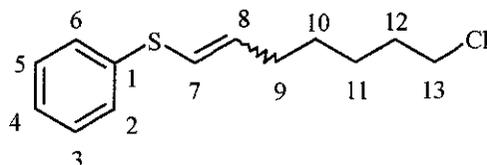
RMN ¹³C (CDCl₃) : 25,1 (C-10) ; 29,8 (C-9(Z)) ; 30,2 (C-12) ; 30,8 (C-11) ; 31,6 (C-13) ; 35,8 (C-9(E)) ; 44,9 (C-14) ; 119,3 (C-7(E)) ; 122,7 (C-8(E)) ; 126,2 (C-4) ; 126,7 (C-7(Z)) ; 127,9 (C-1) ; 128,7 (C-3, C-5) , 128,9 (C-2, C-6) ; 135,7 (C-8(Z)).

GC/MS (IE) m/z (%) : 254 (M⁺) (60) ; 219 (M⁺) (60) ; 149 (100) ; 147(32) ; 116 (50) ; 110 (55) ; 70 (38) ; 55 (10).

Analyse élémentaire : Calculée % C : 65,99 S : 12,53 H : 7,52

Expérimentale % C : 65,84 S : 12,83 H : 7,56

(Z+E)-13-chloro-7-heptenyl phenyl sulfide, 11f



Rdt : 8%

Aspect : Huile incolore

Eluant : Hexane

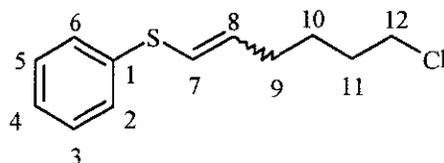
RMN ¹H (CDCl₃) : 1,4-1,5 (m ; H-10, H-11 ; 4H) ; 1,7-1,85 (m ; H-12 ; 2H) ; 2,2 (q ; 7,3Hz ; H-9(E) ; 1H) ; 2,3 (q ; 6,9Hz ; H-9(Z) ; 1H) ; 3,5 (t ; 7Hz ; H-13 ; 2H) ; 5,8-5,9 (m ; H-8(E) ; 0,5H) ; 5,95-6,05 (m ; H-8(Z) ; 0,5H) ; 6,15 (d ; 17Hz ; H-7(E) ; 0,5H) ; 6,25 (d ; 9,8Hz ; H-7(Z) ; 0,5H) ; 7,2 (t ; 7,0Hz ; H-4 ; 1H) ; 7,25-7,35 (m ; H-2, H-3, H-5, H-6 ; 4H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 25,9 (C-11) ; 28,2 (C-10) ; 30,1 (C-9(Z)) ; 32,8 (C-12) ; 36,3 (C-9(E)) ; 45,0 (C-13) ; 119,7 (C-7(Z)) ; 121,9 (C-8(Z)) ; 126,0 (C-7(E)) ; 126,3 (C-4) ; 127,7 (C-1) ; 128,0 (C-3, C-5) ; 128,4 (C-2, C-6) ; ; 135,4 (C-8(E)).

GC/MS (IE) m/z (%) : 240 (M⁺) (71) ; 205 (71) ; 149 (100) ; 147 (34) ; 134 (27) ; 116 (62) ; 110 (71) ; 97 (28) ; 81 (13) ; 77 (12) ; 67 (13) ; 55 (36).

Analyse élémentaire : Calculée % C : 64,84 S : 13,32 H : 7,12

Expérimentale % C : 64,72 S : 13,46 H : 7,23

(Z+E)-12-chloro-7-hexenyl phenyl sulfide, 11i

Rdt : 3%

Aspect : Huile incolore

Eluant : Hexane

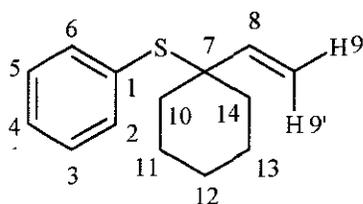
RMN ¹H (CDCl₃) : 1,45-1,55 (m ; H-10 ; 2H) ; 1,75-1,85 (m ; H-11 ; 2H) ; 2,25 (q ; 7Hz ; H-9(E) ; 1H) ; 2,35 (q ; 7,2Hz ; H-9(Z) ; 1H) ; 3,55 (t ; 7,1Hz ; H-12 ; 2H) ; 5,7-5,8 (m ; H-8(E) ; 0,5H) ; 5,9-6,0 (m ; H-8(Z) ; 0,5H) ; 6,2 (d ; 16Hz ; H-7(E) ; 0,5H) ; 6,25 (d ; 11,1Hz ; H-7(Z) ; 0,5H) ; 7,2 (t ; 7,0Hz ; H-4 ; 1H) ; 7,25-7,35 (m ; H-2, H-3, H-5, H-6 ; 4H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 26,4 (C-10) ; 30,7 (C-9(Z)) ; 33,2 (C-11) ; 37,8 (C-9(E)) ; 45,3 (C-12) ; 120,3 (C-7(E)) ; 122,3 (C-8(Z)) ; 125,6 (C-7(Z)) ; 126,7 (C-4) ; 127,9 (C-3, C-5) ; 128 (C-1) ; 128,8 (C-2, C-6) ; 136,3 (C-8(E)).

GC/MS (IE) m/z (%) : 226 (M⁺) (35) ; 191 (M⁺) (74) ; 149 (100) ; 147 (30) ; 134 (22) ; 110 (51) ; 83 (9) ; 77 (6) ; 51 (9).

Analyse élémentaire : Calculée % C : 63,56 S : 14,14 H : 6,67

Expérimentale % C : 63,67 S : 14,34 H : 6,72

Les composés vinylcycloalkylsulfures : 12a-c**Phenyl (7-vinylcyclohexyl) sulfide, 12a⁹²**

⁹² Sato, T. ; Hiramura, Y. ; Otera, J. ; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30(21) 2821.

Rdt : 75%

Aspect : Huile incolore

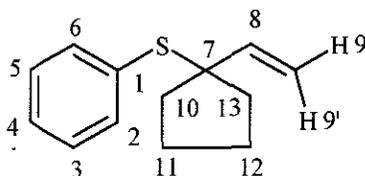
Eluant : Hexane

RMN ¹H (CDCl₃) : 1,40-1,90 (m ; H-10, H-11, H-12, H-13, H-14 ; 10H) ; 4,60 (d ; 17,5Hz ; H-9' ; 1H) ; 4,95 (d ; 10,6Hz ; H-9 ; 1H) ; 5,85 (dd ; 17,6 et 10,6Hz ; H-8 ; 1H) ; 7,20-7,35 (m ; H-3, H-4, H-5 ; 3H) ; 7,45 (d ; 7Hz ; H-2, H-6 ; 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 22,5 (C-11, C-13) ; 25,9 (C-12) ; 35,3 (C-10, C-14) ; 54,4 (C-7) ; 112,9 (C-9) ; 128,1 (C-3, C-5) ; 128,6 (C-4) ; 131,7 (C-1) ; 137,6 (C-2, C-6) ; 143,6 (C-8).

GC/MS (IE) m/z (%) : 218 (M⁺) (11) ; 109 (100) ; 108 (99) ; 93 (18) ; 79 (22) ; 67 (71) ; 55 (13).

Phenyl (7-vinylcyclopentyl) sulfide, 12b



Rdt : 80%

Aspect : Huile incolore

Eluant : Hexane

RMN ¹H (CDCl₃) : 1,6-2,0 (m ; H-10, H-11, H-12, H-13 ; 8H) ; 4,7 (d ; 17,6Hz ; H-9' ; 1H) ; 4,9 (d ; 10,5Hz ; H-9 ; 1H) ; 6,0 (dd ; 17,4 et 10,5Hz ; H-8 ; 1H) ; 7,2-7,3 (m ; H-3, H-4, H-5 ; 3H) ; 7,45 (d ; 7,1Hz ; H-2, H-6 ; 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 23,2 (C-11, C-12) ; 37,0 (C-10, C-13) ; 61,3 (C-7) ; 111,9 (C-9) ; 128,7 (C-4) ; 128,8 (C-3, C-5) ; 135,9 (C-1) ; 138,0 (C-2, C-6) ; 142,7 (C-8).

GC/MS (IE) m/z (%) : 204 (M⁺) (11) ; 110 (46) ; 95 (100) ; 94 (78) ; 79 (33) ; 67 (25) ; 55 (9).

Analyse élémentaire : Calculée %	C : 76,47	S : 15,68	H : 7,84
Expérimentale %	C : 76,11	S : 15,30	H : 8,03

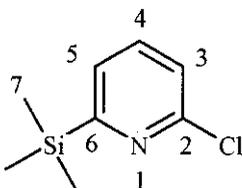
Phenyl (7-vinylcyclobutyl) sulfide, 12c

Chapitre III

Lithiation et fonctionnalisation régiosélectives des 2-, 3- et 4-chloropyridines

I.- Lithiation et fonctionnalisation régiosélectives de la 2-chloropyridine par la superbase *n*-BuLi-LiDMAE : préparation de 2-chloropyridines 6-substituées

Dans un tricol de 100 mL, sous atmosphère inerte (N₂), est placée une solution de 2-(diméthylamino)éthanol (0,8 mL ; 8 mmoles) dans 5 mL d'hexane. Après abaissement de la température à -5°C (glace+sel) une solution de *n*-BuLi (10 mL ; 16 mmoles) est additionnée au goutte à goutte. La température ne doit en aucun cas dépasser 0°C durant toute l'addition afin d'éviter la dégradation de l'amino-alcool. A la fin de l'addition, l'agitation est poursuivie pendant 30 minutes à 0°C puis le milieu est refroidi à -78°C (acétone+azote liquide). Une solution de 2-chloropyridine (0,306 g ; 2,67 mmoles) dans 5 mL d'hexane est alors additionnée au goutte à goutte. Très rapidement la solution prend une coloration orange. Après 1 heure d'agitation, une solution de l'électrophile approprié (10,67 mmoles) (cf tableau 22) dans 20 mL THF est introduite au goutte à goutte. A la fin de l'addition, la température est maintenue durant 30 minutes puis après retour à température ambiante (≈1heure), l'hydrolyse est réalisée à 0°C par H₂O (20 mL). La phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane (2x20 mL). La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium et les solvants évaporés sous pression réduite. Après purification sur colonne ouverte de silice ou chromatotron, les produits **14 a-1**, **16** et **17** sont obtenus.

2-chloro-6-pyridyl(trimethyl)silane, 14a

Rdt : 98 %

Aspect : Huile jaune

Eluant : Hexane/AcOEt (95/5)

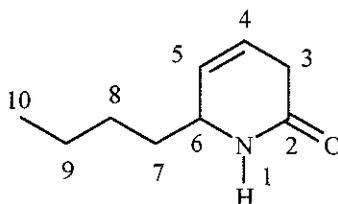
RMN ¹H (CDCl₃) : 0,3 (s ; H-7 ; 3H) ; 7,2 (d ; 8Hz ; H-5 ; 1H) ; 7,4 (d ; 7,2Hz ; H-3 ; 1H) ; 7,5 (t ; 8Hz ; H-4 ; 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : -1,7 (C-7) ; 123,3 (C-3) ; 127,1 (C-5) ; 136,6 (C-4) ; 152,0 (C-2) ; 170,1 (C-6).

GC/MS (IE) m/z (%) : 187 (M⁺+1) (5) ; 186 (M⁺) (9) ; 185 (M⁺-1) (16) ; 150 (64) ; 112 (8) ; 95 (21) ; 93 (61) ; 78 (22) ; 72 (44) ; 65 (31) ; 51 (15).

Analyse élémentaire : *Théorique (%)* : C: 51,74 H: 6,51 N: 7,54

Expérimentale (%) : C: 52,13 H: 6,45 N: 7,38

6-butyl-1,3,6-tetrahydro-2-pyridinone, 16⁹²

Rdt : 10%

Aspect : Liquide incolore

Eluant : Hexane/AcOEt (95/5)

RMN ¹H (CDCl₃) : 0,8-1,0 (m ; H-10, H-9, H-8 ; 7H) ; 1,3-1,5 (m ; H-7 ; 2H) ; 2,8-2,9 (m ; H-3 ; 2H) ; 4,2-4,3 (m ; H-1 ; 1H) ; 5,75-5,85 (m ; H-4, H-5 ; 2H).

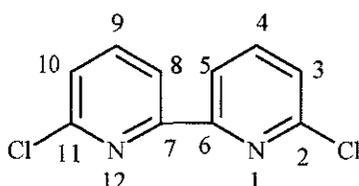
⁹² Trécourt, F. ; Marsais, F. ; Güngör, T. ; Quéguiner, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, **1990**, 9, 2409.

⁹ Newkome, G.R. ; Hager, D.C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, 100, 5567.

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 13,3 (C-10) ; 22,3 (C-9) ; 26,4 (C-8) ; 31,0 (C-7) ; 36,5 (C-3) ; 53,7 (C-6) ; 121,3 (C-4) ; 125,4 (C-5) ; 170,4 (C-2).

GC/MS (IE) m/z (%) : 152 (M^+) (10) ; 136 (52) ; 123 (34) ; 109 (22) ; 79 (100) ; 57(15).

2-chloro-6-(11-chloro-6-pyridyl)pyridine, 17¹¹⁵



Rdt : 47%

Aspect : Solide blanc

Point de fusion : 199°C-200°C (lit. 202-203°C)

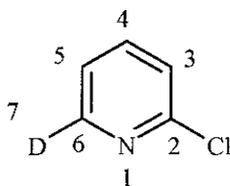
Eluant : Hexane/AcOEt (70/30)

RMN ^1H (CDCl_3) : 7,35 (d ; 8Hz ; H-3, H-10 ; 2H) ; 7,8 (t ; 8Hz ; H-4, H-9 ; 2H) ; 8,35 (d ; 7,7Hz ; H-5, H-8 ; 2H).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 119,7 (C-3, C-10) ; 124,7 (C-5, C-8) ; 139,5 (C-4, C-9) ; 150,5 (C-2, C-11) ; 155,0 (C-6, C-7).

GC/MS (IE) m/z (%) : 224 (M^+) (100) ; 189 (89) ; 112 (14) ; 76 (18) ; 51 (7).

2-chloro-[6- ^2H]pyridine, 14b



Rdt : 64%

Aspect : Huile incolore

Eluant : Hexane/AcOEt (95/5)

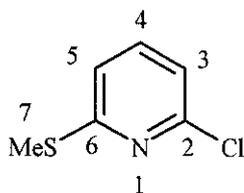
¹¹⁵ Newkome, G.R. ; Hager, D.C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 5567.

RMN ^1H (CDCl_3) : 7,22 (d ; 7,6Hz ; H-5 ; 1H) ; 7,32 (d ; 8,4Hz ; H-3 ; 1H) ; 7,65 (t ; 7,6Hz ; H-4 ; 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 122,0 (C-5) ; 124,2 (C-3) ; 138,5 (C-4) ; [148,9 ; 149,1 ; 149,4] (C-6) ; 151,2 (C-2).

GC/MS (IE) m/z (%) : 115 ($\text{M}^+ + 1$) (21) ; 114 (M^+) (69) ; 113 ($\text{M}^+ - 1$) (12) ; 79 (100) ; 53 (24) ; 51 (61).

2-chloro-6-pyridyl methyl sulfide, 14c¹⁹⁸



Rdt : 92 %

Aspect : Liquide visqueux

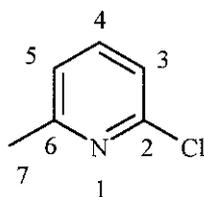
Eluant : Hexane/AcOEt (95/5)

RMN ^1H (CDCl_3) : 2,5 (s ; H-7 ; 3H) ; 6,95 (d ; 7,7Hz ; H-5 ; 1H) ; 7,05 (d ; 7,3Hz ; H-3 ; 1H) ; 7,4 (t ; 7,7Hz ; H-4 ; 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 13,1 (C-7) ; 118,7 (C-5) ; 119,4 (C-3) ; 137,8 (C-4) ; 150,6 (C-2) , 160,7 (C-6).

GC/MS (IE) m/z (%) : 160 ($\text{M}^+ + 1$) (45) ; 159 (M^+) (100) ; 158 ($\text{M}^+ - 1$) (77) ; 115 (19) ; 113 (57) ; 78 (61) ; 76 (20) ; 64 (7) ; 51 (12).

6-methyl-2-pyridyl chloride, 14d¹⁹⁹



Rdt : 70%

Aspect : Liquide incolore

¹⁹⁸ Furukawa, N. ; Ogawa, S. ; Kawai, T. ; Oae, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1984**, 1839.

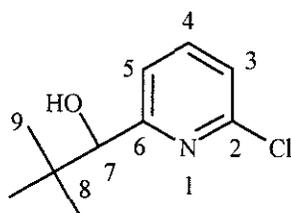
Eluant : Hexane/AcOEt (95/5)

RMN ^1H (CDCl_3) : 2,5 (s ; H-7 ; 3H) ; 7,05 (d ; 7,5Hz ; H-5 ; 1H) ; 7,10 (d ; 7,9Hz ; H-3 ; 1H) ; 7,5 (t ; 7,9Hz ; H-4 ; 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 24,0 (C-7) ; 121,1 (C-5) ; 121,7 (C-3) ; 138,8 (C-4) ; 150,6 (C-2) ; 154,8 (C-6).

GC/MS (IE) m/z (%) : 129 (M^+) (78) ; 93 (100) ; 78 (42).

7-(2-chloro-6-pyridyl)-8,8-dimethyl-7-propanol, **14e**²⁰⁰



Rdt : 90%

Aspect : Liquide incolore

Point de fusion : 92-94°C

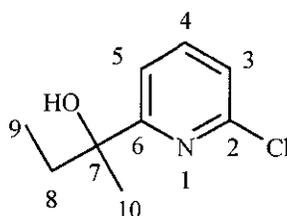
Eluant : Hexane/AcOEt (80/20)

RMN ^1H (CDCl_3) : 0,9 (s ; H-9 ; 3H) ; 3,9 (d ; 7,1Hz ; OH) ; 4,35 (d ; 7,1Hz ; H-7 ; 1H) ; 7,15 (d ; 7,7Hz ; H-5 ; 1H) ; 7,25 (d ; 7,6Hz ; H-3 ; 1H) ; 7,6 (t ; 7,7Hz ; H-4 ; 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 25,6 (C-9) ; 36,0 (C-8) ; 80,2 (C-7) ; 121 (C-5) ; 122,6 (C-3) ; 138,1 (C-4) ; 149,7 (C-2) ; 161,5 (C-6).

GC/MS (IE) m/z (%) : 200 (M^+) (1) ; 184 (M^+-16) (3) ; 151 (7) ; 142 (100) ; 114 (13) ; 78 (34).

7-(2-chloro-6-pyridyl)-7-butanol, **14f**



Rdt : 60%

¹⁹⁹ Busby, R.E. ; Iqbal, M. ; Khan, M.A. ; Parrick, J. ; Granville Shaw, C.J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1978**, 1578.

Aspect : Huile incolore

Eluant : Hexane/AcOEt (70/30)

RMN ¹H (CDCl₃) : 0,85 (t ; 7,3Hz ; H-9 ; 3H) ; 1,5 (s ; H-10 ; 3H) ; 1,85 (q ; 7,7Hz ; H-8 ; 2H) ; 4,4 (s ; OH) ; 7,2 (d ; 7,7Hz ; H-5 ; 1H) ; 7,35 (d ; 7,7Hz ; H-3 ; 1H) ; 7,75 (t ; 7,7Hz ; H-4 ; 1H).

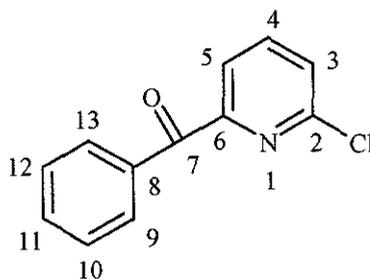
RMN ¹³C (CDCl₃) : 7,5 (C-9) ; 28,0 (C-10) ; 36,0 (C-8) ; 76,7 (C-7) ; 117,6 (C-3) ; 122,1 (C-5) ; 139,2 (C-4) ; 149,5 (C-2) ; 166,4 (C-6).

GC/MS (EI) m/z (%) : 170 (M⁺-16) (6) ; 158 (30) ; 156 (100) ; 138 (24) ; 113 (19) ; 78 (56) ; 76 (17) ; 51 (25).

Analyse élémentaire :

<i>Théorique (%) :</i>	C: 58,23	H: 6,52	N: 7,54
<i>Expérimentale (%) :</i>	C: 58,29	H: 6,84	N: 7,25

2-chloro-6-pyridyl-phenylmethanone, 14g²⁰¹



Rdt : 84%

Aspect : Solide blanc

Point de fusion : 82-85°C

Eluant : Hexane/AcOEt (75/25)

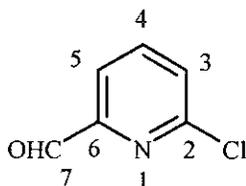
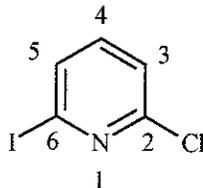
RMN ¹H (CDCl₃) : 7,4-7,5 (m ; H-5, H-10, H-12 ; 3H) ; 7,55 (dt ; 7,5 et 1,1Hz ; H-11 ; 1H) ; 7,8 (t ; 7,7Hz ; H-4 ; 1H) ; 7,9 (dd ; 7,7 et 0,9Hz ; H-3 ; 1H) ; 8,05 (d ; 7,3Hz ; H-9, H-13 ; 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 122,9 (C-5) ; 126,9 (C-10, C-12) ; 128,0 (C-9, C-13) ; 130,8 (C-3) ; 133,1 (C-11) ; 135,3 (C-8) ; 139,5 (C-4) ; 150,0 (C-2) ; 155,0 (C-6) ; 191,5 (C-7).

GC/MS (IE) m/z (%) : 217 (M⁺) (14) ; 191 (23) ; 189 (48) ; 154 (13) ; 105 (100) ; 77 (76) ; 51 (18).

²⁰⁰ Bolm, C. ; Ewald, M. ; Felder, M. ; Schlingloff, G. *Chem. Ber.*, **1992**, *125*, 1169.

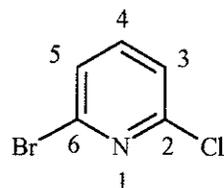
²⁰¹ Hermann, C.K.F. ; Sachdeva, Y.P. ; Wolfe, J.F. *J. Het. Chem.*, **1987**, *24*, 1061.

2-chloro-6-pyridinecarbaldehyde, 14h²⁰²**Rdt** : 22%**Aspect** : Liquide incolore**Eluant** : Hexane/AcOEt (90/10)**RMN ¹H (CDCl₃)** : 7,6 (dd ; 8 et 2,2Hz ; H-4 ; 1H) ; 7,85-7,95 (m ; H-3, H-5 ; 2H) ; 10,06 (s ; CHO ; 1H).**RMN ¹³C (CDCl₃)** : 119,9 (C-5) ; 128,8 (C-3) ; 139,7 (C-4) ; 151,9 (C-2) ; 152,7 (C-6) ; 191,6 (C-7).**GC/MS (IE) m/z (%)** : 141 (M⁺) (22) ; 112 (100) ; 78 (74) ; 51 (86).**6-iodo-2-pyridyl chloride, 14i****Rdt** : 80%**Aspect** : Solide blanc**Point de fusion** : 82-85°C**Eluant** : Hexane/AcOEt (90/10)**RMN ¹H (CDCl₃)** : 7,25 (d ; 7,3Hz ; H-5 ; 1H) ; 7,30 (t ; 8,7Hz ; H-4 ; 1H) ; 7,45 (d ; 7Hz ; H-3 ; 1H).**RMN ¹³C (CDCl₃)** : 115,5 (C-6) ; 123,5 (C-3) ; 133,6 (C-5) ; 139,5 (C-4) ; 151,0 (C-2).**GC/MS (IE) m/z (%)** : 241 (M⁺+1) (8) ; 240 (M⁺) (1) ; 239 (M⁺-1) (27) ; 127 (100) ; 114 (25) ; 112 (83) ; 76 (88) ; 75 (26) ; 51 (27).

Analyse élémentaire :	<i>Théorique (%)</i> :	C. 25,08	H: 1,26	N: 5,85
	<i>Expérimentale (%)</i> :	C: 25,16	H: 1,33	N: 5,51

²⁰² Newkome, G.R. ; Robinson, J.M. ; Sauer, J.D. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1974, 410.

6-bromo-2-pyridyl chloride, 14j²⁰³



Rdt : 70%

Aspect : Solide blanc

Point de fusion : 89-91°C (lit.⁷ 86-88°C)

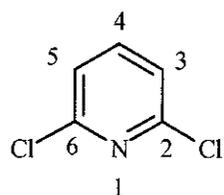
Eluant : Hexane/AcOEt (90/10)

RMN ¹H (CDCl₃) : 7,3 (d ; 7,7Hz ; H-5 ; 1H) ; 7,4 (d ; 7,6Hz ; H-3 ; 1H) ; 7,5 (t ; 7,7Hz ; H-4 ; 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 123,1 (C-3) ; 126,6 (C-5) ; 140,4 (C-4) ; 140,6 (C-6) ; 150,5 (C-2).

GC/MS (IE) m/z (%) : 192 (M⁺) (57) ; 191 (44) ; 114 (32) ; 112 (100) ; 76 (42) ; 51 (7).

2,6-dichloropyridine, 14k²⁰⁷



Rdt : 74%

Aspect : Solide blanc

Point de fusion : 92-94°C (lit.⁷ 87-89°C)

Eluant : Hexane/AcOEt (90/10)

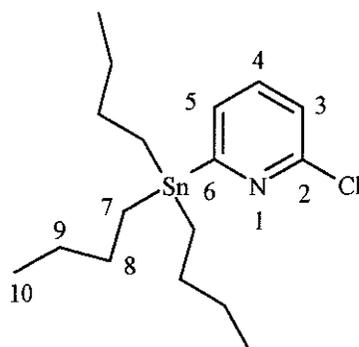
RMN ¹H (CDCl₃) : 7,3 (d ; 7,9Hz ; H-5, H-3 ; 2H) ; 7,6 (t ; 8Hz ; H-4 ; 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 122,9 (C-3, C-5) ; 140,7 (C-4) ; 150,6 (C-2, C-6).

GC/MS (IE) m/z (%) : 149 (M⁺) (20) ; 147 (53) ; 112 (67) ; 76 (100) ; 62 (63) ; 51 (77).

Tributyl(2-chloro-6-pyridyl)stannane, 14l

²⁰³ Shiao, M.J. ; Shyu, L.M. ; Tarnq, K.Y. ; Ma, Y.T. *Synth. Commun.*, **1990**, 20(19), 2971.



Rdt : 84%

Aspect : Huile incolore

Eluant : Hexane/AcOEt (95:5)

RMN ¹H (CDCl₃) : 0,85 (t ; 8Hz ; H-10 ; 9H) ; 1,10-1,15 (m ; H-9 ; 6H) ; 1,25-1,40 (m ; H-8 ; 6H) ; 1,5-1,6 (m ; H-7 ; 6H) ; 7,15 (d ; 7,7Hz ; H-5 ; 1H) ; 7,30 (d ; 7,7Hz ; H-3 ; 1H) ; 7,45 (t ; 7,8Hz ; H-4 ; 1H).

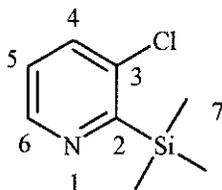
RMN ¹³C (CDCl₃) : 10,0 (C-10) ; 13,6 (C-7) ; 28,8 (C-8) ; 29,1 (C-9) ; 122,5 (C-5) ; 130,8 (C-3) ; 135,9 (C-4) ; 152,2 (C-2) ; 175,8 (C-6).

II.-Lithiation et fonctionnalisation régiosélectives de la 3-chloropyridine par la superbase *n*-BuLi-LiDMAE : préparation de 3-chloropyridines 2-substituées

Dans un tricol de 100 mL, sous atmosphère inerte (N₂), est placée une solution de 2-(diméthylamino)éthanol (0,8 mL ; 8 mmoles) dans 5mL d'hexane. Après abaissement de la température à -5°C (glace+sel) une solution de *n*-BuLi (10 mL ; 16 mmoles) est additionnée au goutte à goutte. La température ne doit en aucun cas dépasser 0°C durant toute l'addition afin d'éviter la dégradation de l'amino-alcool. A la fin de l'addition, l'agitation est poursuivie pendant 30 minutes à 0°C puis le milieu est refroidi à -60°C (acétone + azote liquide) . Une solution de 3-chloropyridine (0,306 g ; 2,67 mmoles) dans 5 mL d'hexane est alors additionnée au goutte à goutte. Très rapidement la solution prend une coloration orange. Après 1 heure d'agitation, une solution de l'électrophile approprié (10,67 mmoles) (cf tableau 24) dans 20 mL THF est introduite au goutte à goutte. A la fin de l'addition, la température est maintenue durant 30 minutes puis après retour à température ambiante

(≈1heure), l'hydrolyse est réalisée à 0°C par H₂O (20 mL). La phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane (2x20 mL). La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium et les solvants évaporés sous pression réduite. Après purification sur colonne ouverte de silice ou chromatotron, les produits **19 a-j** sont obtenus.

3-chloro-2-pyridyl(trimethyl)silane, **19a**¹²⁰



Rdt : 80%

Aspect : Huile incolore

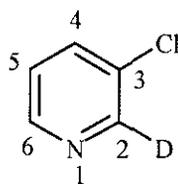
Eluant : Hexane/AcOEt (95/5)

RMN ¹H (CDCl₃) : 0,4 (s ; H-7 ; 3H) ; 7,15 (dd ; 4,8 et 8,4Hz ; H-5 ; 1H) ; 7,55 (dd ; 8,7 et 1,1Hz ; H-4 ; 1H) ; 8,65 (dd ; 4,4 et 1,1Hz ; H-6 ; 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : -1,2 (C-7) ; 123,6 (C-5) ; 135,0 (C-4) ; 139,4 (C-3) ; 147,6 (C-6) ; 165,6 (C-2).

GC/MS (IE) m/z (%) : 187 (M⁺+1) (11) ; 186 (M⁺) (4) ; 185 (M⁺-1) (13) ; 170 (92) ; 169 (100) ; 150 (13) ; 133 (38) ; 92 (40) ; 72 (28) ; 63 (38) ; 51 (12).

3-chloro-[2-²H]pyridine, **19b**



Rdt : 66%

Aspect : Huile incolore

Eluant : Hexane/AcOEt (95/5)

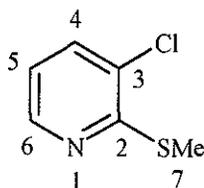
¹²⁰ Marsais, F. ; Bréant, P. ; Ginguene, A. ; Quéguiner, G. *J. Organomet. Chem.* **1981**, 216, 139.

RMN ^1H (CDCl_3) : 7,25 (dd ; 8,0 et 4,4Hz ; H-5 ; 1H) ; 7,7 (dd ; 8,0 et 1,2Hz ; H-4 ; 1H) ; 8,5 (dd ; 4,70 et 1,1Hz, H-6 ; 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 122,8 (C-5) ; 131,8 (C-3) ; 139,7 (C-4) ; 146,7 (C-6) ; [149,8 ; 150,5 ; 151,2] (C-2).

GC/MS (IE) m/z (%) : 115 ($\text{M}^+ + 1$) (21) ; 114 (M^+) (86) ; 113 ($\text{M}^+ - 1$) (9) ; 79 (100) ; 51 (20).

3-chloro-2-pyridyl methyl sulfide, 19c²⁰⁴



Rdt : 83%

Aspect : Huile incolore

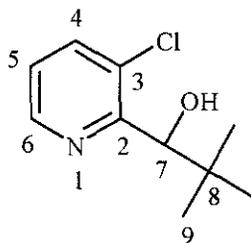
Eluant : Hexane/AcOEt (95/5)

RMN ^1H (CDCl_3) : 2,6 (s ; H-7 ; 3H) ; 6,95 (dd ; 7,8 et 4,8Hz ; H-5 ; 1H) ; 7,5 (dd ; 7,8 et 1,5Hz ; H-4 ; 1H) ; 8,35 (dd ; 4,8 et 1,5Hz ; H-6 ; 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 14,0 (C-7) ; 120,5 (C-5) ; 133,6 (C-3) ; 135,3 (C-4) ; 146,9 (C-6) ; 156,0 (C-2).

GC/MS (IE) m/z (%) : 160 ($\text{M}^+ + 1$) (45) ; 159 (M^+) (30) ; 158 ($\text{M}^+ - 1$) (74) ; 123 (100) ; 112 (63) ; 77 (60) ; 50 (58).

7-(3-chloro-2-pyridyl)-8,8-dimethyl-7-propanol, 19d

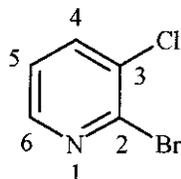


Rdt : 60%

Aspect : Solide blanc.

²⁰⁴ Testaferri, L. ; Tiecco, M ; Tingoli, M. ; Bartoli, D ; Massoli, A. *Tetrahedron*, **1982**, 41(7), 1373.

2-bromo-3-pyridyl chloride, 19h²⁰⁵:



Rdt : 47%

Aspect : solide blanc

Point de fusion : 81-83°C

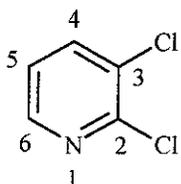
Eluant : Hexane/AcOEt (90/10)

RMN ¹H (CDCl₃) : 7,25 (dd ; 7,9 et 4,6Hz ; H-5 ; 1H) ; 7,75 (dd ; 7,9 et 1,7Hz ; H-4 ; 1H) ; 8,3 (dd ; 4,6 et 1,6Hz ; H-6 ; 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 123,3 (C-5) ; 133,2 (C-3) ; 138,0 (C-4) ; 141,6 (C-2) ; 147,4 (C-6).

GC/MS (IE) m/z (%) : (M⁺) (193) (37) ; 112 (100) ; 76 (89) ; 51 (42).

2,3-dichloropyridine, 19i²⁰⁶



Rdt : 60%

Aspect : solide blanc

Point de fusion : 77-79°C

Eluant : Hexane/AcOEt (90:10)

RMN ¹H (CDCl₃) : 7,25 (dd ; 7,9 et 4,8Hz ; H-5 ; 1H) ; 7,7 (dd ; 7,9 et 1,6Hz ; H-4 ; 1H) ; 8,3 (dd ; 4,8 et 1,6Hz ; H-6 ; 1H).

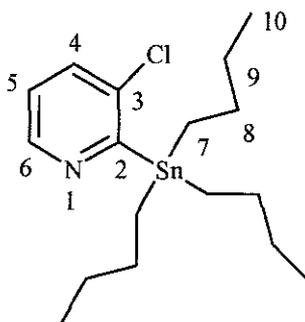
RMN ¹³C (CDCl₃) : 123,1 (C-5) ; 130,47 (C-3) ; 138,6 (C-4) ; 147,1 (C-6) ; 149,0 (C-2).

GC/MS (IE) m/z (%) : 149 (M⁺) (62) ; 147 (100) ; 114 (31) ; 112 (98) ; 85 (13) ; 76 (33) ; 51 (10).

Tributyl (3-chloro-2-pyridyl)stannane, 19j

²⁰⁵ Mallet, M. ; Queguiner, G. *Tetrahedron*, **1986**, 42(8), 2253.

²⁰⁶ Cava, M.P. ; Bhattacharyya, N.K. *J. Organomet. Chem.* 1958, 1287.



Rdt : 46 %

Aspect : Huile incolore

Eluant : Hexane/AcOEt (95/5)

RMN ¹H (CDCl₃) : 0,85 (t ; 7,3Hz ; H-10 ; 9H) ; 1,15-1,25 (m ; H-9 ; 6H) ; 1,25-1,35 (m ; H-8 ; 6H) ; 1,5-1,6 (m ; H-7 ; 6H) ; 7,05 (dd ; 8,3 et 4,6Hz ; H-5 ; 1H) ; 7,5 (dd ; 8,2 et 1,2Hz ; H-4 ; 1H) ; 8,6 (dd ; 4,8 et 1,3Hz ; H-6 ; 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 13,4 (C-7) ; 27,2 (C-10) ; 29,0 (C-9) ; 29,4 (C-8) ; 122,6 (C-5) ; 133,3 (C-4) ; 141,5 (C-3) ; 148,0 (C-6) ; 174,1 (C-2).

III.- Métallation et fonctionnalisation régiosélectives de la 4-chloropyridine par la superbase *n*-BuLi-LiDMAE

III.1.- Préparation de la 4-chloropyridine

Par une réaction de Sandmeyer avec la 4-aminopyridine

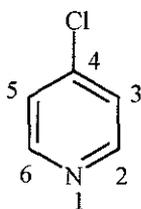
Dans un bécher, est placée une solution d'acide chlorhydrique concentré (12N) (20 mL ; 240 mmoles). La 4-amino-pyridine (3,76 g ; 40 mmoles) est alors additionnée. La température est abaissée à -5°C (glace-sel) et une solution de nitrite de sodium (2,8 g ; 40 mmoles), après dissolution complète dans l'H₂O (10 mL) est additionnée par petites portions. La température ne doit en aucun cas dépasser 0°C pendant l'addition. Après retour à température ambiante, la réaction est laissée sous agitation pendant 2 heures. La solution est alors refroidie à 0°C et le pH ajusté à 7-8 par addition de Na₂CO₃. Après extraction à l'éther, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et les solvants sont

éaporés sous pression réduite. La 4-chloropyridine est obtenue sous forme d'une huile jaune pâle (3,08 g ; 68%) et est immédiatement purgée sous azote puis stockée au réfrigérateur.

Par une neutralisation du chlorhydrate de la 4-chloropyridine

Dans un bécher est placée une solution de chlorhydrate de 4-chloropyridine (6,60 g, 44 mmoles), dans H₂O (10 mL). Le pH est ajusté à 7-8 par addition d'hydrogénocarbonate de sodium. Le milieu est alors extrait à l'éther et la phase organique séchée sur sulfate de magnésium. Les solvants sont évaporés sous pression réduite. La 4-chloropyridine (2,70 g ; 54%) est immédiatement purgée sous azote puis stockée au réfrigérateur.

4-chloropyridine



Rdt : 68%

Aspect : Liquide jaune

Eluant : Hexane/AcOEt (95/5)

RMN ¹H (CDCl₃) : 7,30 (dd ; 4,5 et 1,5Hz ; H-3, H-5 ; 2H) ; 8,50 (dd ; 4,5 et 1,5Hz ; H-2, H-6 ; 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 124,2 (C-3, C-5) ; 145,7 (C-4) ; 151,2 (C-2, C-6).

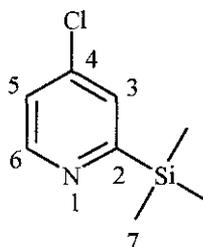
GC/MS (IE) m/z (%) : 113 (M⁺) (100) ; 79 (67) ; 51 (24).

III.2.- Préparation de 4-chloropyridines 2-substituées

Dans un tricol de 100 mL, balayé sous courant d'azote, est placée une solution de 2-(diméthylamino)éthanol (0,8 mL ; 8mmoles) dans 5mL d'hexane. Après abaissement de la température à -5°C (glace+sel) une solution de *n*-BuLi (10 mL ; 16 mmoles) est additionnée au goutte à goutte. La

température ne doit en aucun cas dépasser 0°C durant toute l'addition afin d'éviter la dégradation de l'amino-alcool. A la fin de l'addition, l'agitation est poursuivie pendant 30 minutes à 0°C puis le milieu est refroidi à -78°C. Une solution de 4-chloropyridine (0,229 g ; 2 mmoles) dans 5 mL d'hexane est alors additionnée au goutte à goutte. Très rapidement la solution prend une coloration orange. Après 1 heure d'agitation, une solution de l'électrophile approprié (10 mmoles) (cf tableau 26) dans 20 mL de THF est introduite au goutte à goutte. A la fin de l'addition, la température est maintenue durant 30 minutes puis après retour à température ambiante (\approx 1heure), l'hydrolyse est réalisée à 0°C par H₂O (20 mL). La phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane (2x20mL). La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium et les solvants évaporés sous pression réduite. Après purification sur colonne de silice ou chromatotron, les produits **24a-j** sont obtenus.

4-chloro-2-pyridyl(trimethyl)silane, 24a²⁰⁷:



Rdt : 85%

Aspect : Huile incolore

Eluant : Hexane/AcOEt (90/10)

RMN ¹H (CDCl₃) : 0,3 (s ; H-7 ; 9H) ; 7,20 (dd ; 5,5 et 2,2Hz ; H-5 ; 1H) ; 7,5 (d ; 2,2Hz ; H-3 ; 1H) ; 8,65 (d ; 5,5Hz ; H-6 ; 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : -2,0 (C-7) ; 122,8 (C-5) ; 128,7 (C-3) ; 143,0 (C-4) ; 150,9 (C-6) ; 170,4 (C-2).

GC/MS (IE) m/z (%) : 187 (M⁺+1) (33) ; 186 (M⁺) (4) ; 185 (M⁺-1) (13) ; 170 (92) ; 169 (100) ; 150 (13) ; 133 (38) ; 92 (40) ; 72 (28) ; 63 (38) ; 51 (12).

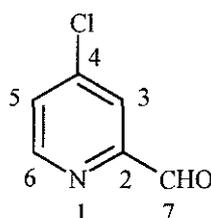
Eluant : Hexane/AcOEt (75/25)

RMN ¹H (CDCl₃) : 7,45-7,55 (m ; H-5, H-10, H-12 ; 3H) ; 7,6 (dt, 7,3 et 1,2Hz ; H-11 ; 1H) ; 8,05 (d ; 1,8Hz ; H-3 ; 1H) ; 8,1 (d ; 7,5Hz ; H-9, H-13 ; 2H) ; 8,6 (d ; 5,1Hz ; H-6 ; 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 124,9 (C-3) ; 126,2 (C-5) ; 128,1 (C-10, C-12) ; 130,8 (C-9, C-13) ; 133,09 (C-11) ; 135,6 (C-8) ; 145,3 (C-4) ; 149,3 (C-6) ; 156,1 (C-2) ; 192,2 (C-7).

GC/MS (IE) m/z (%) : 217 (M⁺) (4) ; 188 (11) ; 153 (23) ; 105 (50) ; 77 (100) ; 51 (69).

4-chloro-2-pyridinecarbaldehyde, 24f



Rdt : 24%

Aspect : Huile incolore

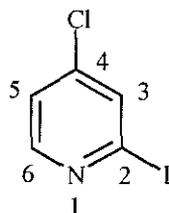
Eluant : Hexane/AcOEt (85/15)

RMN ¹H (CDCl₃) : 7,55 (dd ; 5,7 et 2,1Hz ; H-5 ; 1H) ; 7,92 (d ; 1,9Hz ; H-3 ; 1H) ; 8,73 (d ; 5,8Hz ; H-6 ; 1H) ; 10,11 (s ; H-7 ; CHO).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 122,1 (C-3) ; 131,2 (C-5) ; 144,6 (C-4) ; 153,5 (C-6) ; 156,9 (C-2) ; 192,5 (C-7).

GC/MS (IE) m/z (%) : 141 (12) (M⁺) ; 113 (84) ; 78 (100) ; 51 (96).

2-iodo-4-pyridyl chloride, 24g



Rdt : 70%

Aspect : Huile jaune

Eluant : Hexane/AcOEt (90/10)

Aspect : Huile jaune

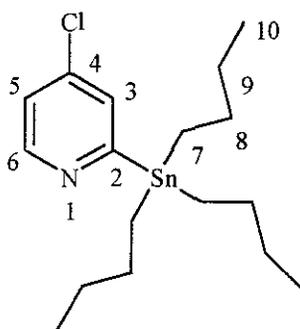
Eluant : Hexane/AcOEt (90/10)

RMN ^1H (CDCl_3) : 7,25 (dd ; 5,3 et 1,8Hz ; H-5 ; 1H) ; 7,35 (d ; 1,8Hz ; H-3 ; 1H) ; 8,3 (d ; 5,3Hz ; H-6 ; 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 122,8 (C-3) ; 124,3 (C-5) ; 145,7 (C-4) ; 150,1 (C-6) ; 152,2 (C-2).

GC/MS (IE) m/z (%) : 149 (36) (M^+) ; 147 (58) ; 114 (30) ; 112 (100) ; 85 (35) ; 76 (74) ; 62 (32) ; 51 (54).

Tributyl(3-chloro-2-pyridyl)stannane, 24j



Rdt : 50%

Aspect : Huile incolore

Eluant : Hexane

RMN ^1H (CDCl_3) : 0,85 (t ; 7,2Hz ; H-10 ; 9H) ; 1,2-1,3 (m ; H-9 ; 6H) ; 1,35-1,45 (m ; H-8 ; 6H) ; 1,5-1,6 (m ; H-7 ; 6H) ; 7,15 (dd ; 5,3 et 2,3Hz ; H-5 ; 1H) ; 7,4 (d ; 2,3Hz ; H-3 ; 1H) ; 8,6 (d ; 5,3Hz ; H-6 ; 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 12,0 (C-10) ; 13,6 (C-7) ; 27,4 (C-9) ; 29,3 (C-8) ; 124,1 (C-5) ; 130,9 (C-3) ; 141,5 (C-4) ; 146,0 (C-6) ; 169,3 (C-2).

IV. Interprétation mécanistique de la lithiation régiosélective des 2-, 3- et 4-chloropyridines induite la superbase *n*-BuLi-LiDMAE

IV.1.- Mode opératoire de préparation des alkylamidures de lithium

IV.1.1.- Mode opératoire de préparation du LTMP

Dans un tricol, sous courant d'azote, sont introduits 20 mL de THF. La température est ajustée à -50°C (acétone+N₂ liq.), le *n*-BuLi (6,4 mmoles ; 4 mL) puis la 2,2,6,6-tétraméthylpipéridylamine (6,4 mmoles ; 1,10 mL) y sont successivement introduits. Après retour de la température à 0°C , le milieu est laissé 30 minutes sous agitation puis il est porté à la température désirée.

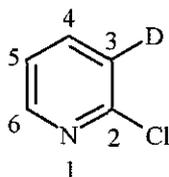
IV.1.2.- Mode opératoire de préparation du LDA

Dans un tricol, sous courant d'azote, sont introduits 20 mL de THF. La solution est placée à -70°C (acétone+N₂ liq.), le *n*-BuLi (2,2 mmoles ; 1,37 mL) puis la diisopropylamine (2,2 mmoles ; 0,309 mL) y sont successivement introduits. Après retour de la température à 0°C , le milieu est laissé 30 minutes sous agitation puis il est porté à la température désirée.

IV.2.- Lithiation et fonctionnalisation régiosélectives de la 2-chloropyridine par le LTMP : préparation du composé deutéré 15b

Après préparation du LTMP, le milieu est placé à -78°C (bain d'acétone + N₂ liquide). Une solution de 2-chloropyridine (2 mmoles ; 0,23 g) dans 5 mL de THF est additionnée au goutte à goutte. Le milieu est laissé sous agitation pendant une heure trente minutes à cette même température. Puis une solution de DCI/D₂O (7,5 N) (20 mmoles ; 2,7 mL) dans 5 mL de THF est alors additionnée au goutte à goutte. Le milieu est laissé une heure supplémentaire à cette température. L'hydrolyse sera effectuée à -78°C avec une solution acide (HCl 10%). La phase aqueuse est extraite avec 2x20 mL d'Et₂O. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et les solvants sont évaporés sous pression réduite. Après purification par distillation ($95^{\circ}\text{C}/100$ mmHg), le produit **15b** est récupéré à 56%.

2-chloro-[3-²H]pyridine, 15b



Rdt : 56%

Aspect : Huile incolore

Eluant : Hexane/AcOEt (95/5)

RMN ¹H (CDCl₃) : 7,20 (dd ; 7,4 et 4,8Hz ; H-5 ; 1H) ; 7,65 (dd ; 7,4 et 2,3Hz ; H-4 ; 1H) ; 8,8 (dd ; 4,9 et 1,7Hz ; H-6 ; 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 122,3 (C-5) ; [123,8 ; 124,1 ; 124,3] (C-3) ; 138,5 (C-4) ; 149,7 (C-6) ; 151,4 (C-2).

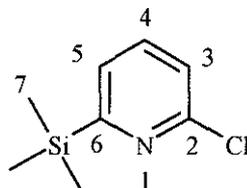
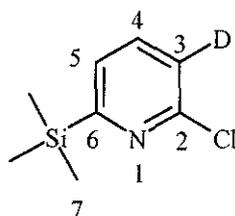
GC/MS (IE) m/z (%) : 115 (M⁺+1) (77) ; 114 (M⁺) (100) ; 113 (M⁺-1) (12) ; 79 (98) ; 52 (32).

IV.3.- Lithiation et fonctionnalisation régiosélectives de la 2-chloropyridine et de ses dérivés deutérés par le LDA

Après préparation du LDA, le milieu est placé à -78°C (bain d'acétone + N₂ liquide). Une solution du composé désiré (2 mmoles) (cf schéma 42 chapitre III paragraphe VI.2.1.) dans 5 mL de THF est additionnée au goutte à goutte. Le milieu est laissé sous agitation pendant trois heures à cette même température. Puis une solution de chlorotriméthylsilane (2,4 mmoles ; 0,31 mL) dans 5 mL de THF est alors additionnée au goutte à goutte. Le milieu est laissé une heure supplémentaire à cette température. L'hydrolyse sera effectuée à -10°C avec une solution acide (HCl 10%). La phase aqueuse est extraite avec 2x20mL d'Et₂O. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le produit brut est purifié sur chromatotron.

IV.4.- Métallation et fonctionnalisation de la 2-chloropyridine et de ses dérivés deutérés par la superbasse *n*-BuLi-LiDMAE.

Le mode opératoire est identique à celui décrit au chapitre paragraphe I en utilisant 2 mmoles du produit désiré (13, 14b et 15b) (cf schéma 43 chapitre III paragraphe VI.2.2.). Les produits **14a** et **15c** sont obtenus après purification sur chromatotron.

2-chloro-6-pyridyl(trimethyl)silane, 14a**Rdt** : 98%**Aspect** : Huile jaune**Eluant** : Hexane/AcOEt (95/5)**RMN ¹H (CDCl₃)** : 0,3 (s ; H-7 ; 3H) ; 7,2 (d ; 8Hz ; H-5 ; 1H) ; 7,4 (d ; 7,2Hz ; H-3 ; 1H) ; 7,52 (t ; 8Hz ; H-4 ; 1H).**RMN ¹³C (CDCl₃)** : -1,7 (C-7) ; 123,3 (C-3) ; 127,1 (C-5) ; 136,6 (C-4) ; 152,0 (C-2) ; 170,1 (C-6).**GC/MS (IE) m/z (%)** : 187 (M⁺+1) (5) ; 186 (M⁺) (9) ; 185 (M⁺-1) (16) ; 150 (64) ; 112 (8) ; 95 (21) ; 93 (61) ; 78 (22) ; 72 (44) ; 65 (31) ; 51 (15).**Analyse élémentaire** : *Théorique (%)* : C: 51,74 H: 6,51 N: 7,54 *Expérimentale (%)* : C: 52,13 H: 6,45 N: 7,38**2-chloro-[3-²H]-6-pyridyl(triméthyl)silane, 15c****Rdt** : 43%**Aspect** : Huile jaune**Eluant** : Hexane/AcOEt (95/5)**RMN ¹H (CDCl₃)** : 0,3 (s ; H-7 ; 9H) ; 7,40 (d ; 7Hz ; H-5 ; 1H) ; 7,55 (d ; 7Hz ; H-4 ; 1H).**RMN ¹³C (CDCl₃)** : -1,9 (C-7) ; [122,8 ; 122,9 ; 123,0] (C-3) ; 127,3 (C-5) ; 136,7 (C-4) ; 151,3 (C-2) ; 170,2 (C-6).**GC/MS (IE) m/z (%)** : 188 (M⁺+1) (11) ; 187 (M⁺) (20) ; 186 (M⁺-1) (31) ; 171 (100) ; 151 (44) ; 93 (59) ; 72 (44) ; 63 (19).

V.- Préparation de bishétérocycles chlorés

V.1.- Préparation de bishétérocycles à partir de la 2-chloropyridine

V.1.1.- Mode opératoire à partir de l'organostannique 14I isolé

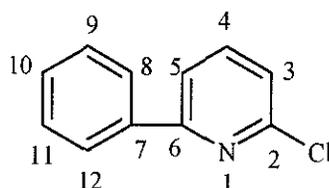
Dans un tricol de 100 mL, sous courant d'azote, sont placés l'halogénure d'(hét)aryle (1,32 mmoles) (cf tableau 27 et 28), l'organostannique **14I** (440 mg ; 1,1 mmoles) et Pd(PPh₃)₄ (5 mol. %) (n mmole) (cf tableau 27 et 28) dans 20 mL du solvant aromatique approprié (cf tableau 27 et 28). Le mélange est alors porté au reflux pendant douze heures. La réaction est suivie par chromatographie sur couche mince (disparition du produit de départ). Après retour à température ambiante, la solution est traitée par une solution de KF saturée (25 mL) et agitée énergiquement pendant deux heures. La phase organique est extraite avec de l'éther et du dichlorométhane (2x20 mL). Après lavage à H₂O (25 mL), la phase organique est extraite et séchée sur sulfate de magnésium. Les solvants sont alors évaporés sous pression réduite et les produits **25-28** sont obtenus après purification sur colonne ouverte de silice ou sur chromatotron

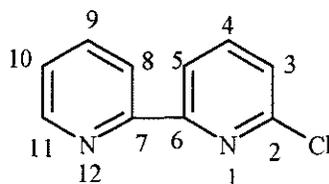
V.1.2.- Mode opératoire à partir de l'organostannique 14I sans isolement intermédiaire

Après préparation de l'organostannique **14I** (2,25 mmoles) selon le mode opératoire décrit au paragraphe I. et retour à température ambiante, le xylène (20 mL) est additionné (cf tableau 29). Le mélange Hexane-THF est alors évaporé sous pression réduite puis Pd(PPh₃)₄ (0,130 g ; 0,113 mmole) et l'halogénure d'aryle ou d'(hét)aryle (8,96 mmoles) sont additionnés au goutte à goutte. Le milieu réactionnel est ensuite porté au reflux pendant douze heures. La réaction est suivie par chromatographie sur couche mince (disparition du produit de départ). Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel est versé dans une solution de KF saturée (25 mL). L'ensemble est agité énergiquement pendant deux heures. La phase aqueuse est extraite avec de l'éther puis du dichlorométhane (2x20 mL). Après un lavage à H₂O (25 mL), la phase organique est extraite et séchée sur sulfate de magnésium. Les solvants sont évaporés sous pression réduite et les produits **25-27** sont obtenus après purification sur colonne ouverte de silice ou sur chromatotron.

V.1.3.- Mode opératoire à partir de l'organozincique 14m

Dans un tricol de 100 mL, sous courant d'azote, est préparée à -78°C la 6-lithio-2-chloropyridine, comme décrit au paragraphe I.. Une solution de ZnBr_2 préalablement séché (80°C /30 mmHg ; 12 heures) (2,34 g ; 10,64 mmoles) dans 20 mL de THF est additionnée au goutte à goutte. A la fin de l'addition, l'agitation est poursuivie pendant trente minutes à -60°C . Après retour à température ambiante (≈ 1 heure), un mélange biphasique est obtenu. Au milieu réactionnel est alors additionné 20 mL de solvant aromatique approprié (cf tableau 30) puis le mélange Hexane-THF est évaporé sous pression réduite. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,154 g ; 0,133 mmole) et l'halogénure d'aryle ou d'(hét)aryle (10,68 mmoles) sont additionnés, le milieu est porté au reflux pendant douze heures. La réaction est suivie par chromatographie sur couche mince (disparition du produit de départ). Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel est alors versé dans une solution de NH_4Cl saturée (25 mL) et l'ensemble est laissé sous vive agitation pendant deux heures. La phase organique est extraite avec de l'éther puis du dichlorométhane (20 mL). Après un lavage à H_2O (25 mL), elle est extraite et séchée sur sulfate de magnésium. Les solvants sont évaporés sous pression réduite et les produits **25-27** sont obtenus après purification sur colonne ouverte de silice ou sur chromatotron.

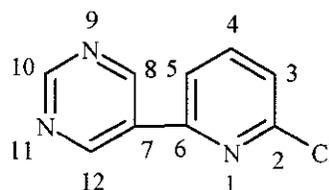
2-chloro-6-phenylpyridine, 25²⁰⁹**Rdt** : 60%**Aspect** : Solide blanc**Point de fusion** : $143-145^{\circ}\text{C}$. (litt. $140-142^{\circ}\text{C}$)**Eluant** : Hexane/AcOEt (90/10)**RMN ^1H (CDCl_3)** : 7,2 (d ; 7,7Hz ; H-3 ; 1H) ; 7,4 (m ; H-4, H-9, H-11 ; 3H) ; 7,65 (d ; 7,7Hz ; H-5 ; 1H) ; 7,75 (dt ; 8 et 1,3Hz ; H-10 ; 1H) ; 7,95 (dd ; 6,6 et 1,5Hz ; H-8, H-12 ; 2H).**RMN ^{13}C (CDCl_3)** : 118,6 (C-3) ; 122,4 (C-5) ; 126,9 (C-8, C-12) ; 128,7 (C-9, C-11) ; 129,5 (C-10) ; 137,6 (C-7) ; 139,2 (C-4) ; 151,2 (C-2) ; 158,0 (C-6).**GC/MS (IE) m/z (%)** : 191 (M^+) (33) ; 189 (100) ; 154 (51) ; 127 (24) ; 77 (12) ; 63 (15) ; 51 (6).²⁰⁹ Balicki, R. ; Kaczmarek, L. ; Malinowski, M. *Synth. Commun.*, **1989**, 897.

2-chloro-7-(6-pyridyl)pyridine, 26¹⁸¹**Rdt** : 69%**Aspect** : Solide blanc**Point de fusion** : 56°C-61°C (litt.¹⁸¹ 64°C)**Eluant** : Hexane/AcOEt (70/30)

RMN ¹H (CDCl₃) : 7,32 (dt ; 6,9 et 0,7Hz ; H-10 ; 1H) ; 7,34 (dd ; 7,7 et 1,1Hz ; H-3 ; 1H) ; 7,78 (t ; 7,7Hz ; H-4 ; 1H) ; 7,82 (dt ; 7,7 et 1,1Hz ; H-9 ; 1H) ; 8,35 (d ; 8Hz ; H-5 ; 1H) ; 8,40 (d ; 8Hz ; H-8 ; 1H) ; 8,75 (d ; 7Hz ; H-11 ; 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 119,2 (C-10) ; 121,3 (C-5) ; 124,3 (C-3, C-8) ; 128,9 (C-4) ; 139,4 (C-9) ; 149,2 (C-11) ; 150,1 (C-2) ; 154,4 (C-6) ; 157,8 (C-7).

GC/MS (IE) m/z (%) : 241 (M⁺+1) (8) ; 240 (M⁺) (1) ; 239 (M⁺-1) (27) ; 127 (100) ; 114 (25) ; 112 (83) ; 76 (88) ; 75 (26) ; 51 (27).

7-(6-chloro-2-pyridyl)pyrimidine, 27**Rdt** : 80%**Aspect** : Solide blanc**Point de fusion** : 140-142°C**Eluant** : Hexane/AcOEt (70/30)

RMN ¹H (CDCl₃) : 7,4 (d ; 7,9Hz ; H-3 ; 1H) ; 7,7 (d ; 7,7Hz ; H-5 ; 1H) ; 7,85 (t ; 7,9Hz ; H-4 ; 1H) ; 9,25 (s ; H-10 ; 1H) ; 9,3 (s ; H-8, H-12 ; 2H).

¹⁸¹ Field, J.S.; Haines, R.J.; Parry, C.J.; Sookraj, S.H. *S.Afr.J.Chem.*, **1993**, 46(3/4), 70.

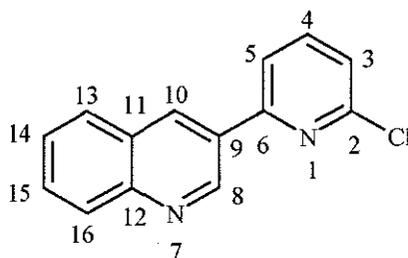
RMN ^{13}C (CDCl_3) : 118,8 (C-3) ; 123,2 (C-5) ; 131,0 (C-7) ; 139,8 (C-4) ; 152,6 (C-2) ; 155,2 (C-6) ; 159,0 (C-8, C-12) ; 163,1 (C-10).

GC/MS (EI) m/z (%) : 192 ($\text{M}^+ + 1$) (16) ; 191 (M^+) (80) ; 190 ($\text{M}^+ - 1$) (24) ; 164 (83) ; 113 (100) ; 102 (70) ; 76 (59) ; 75 (78) ; 52 (43) ; 51 (97).

Spectrométrie de Masse Haute Résolution : Théorique : 191,0250

Expérimentale : 191,0253

9-(2-chloro-6-pyridyl)quinoline, 28



Rdt : 64%

Aspect : Solide blanc

Point de fusion : 161-162°C

Eluant : Hexane/AcOEt (60/40)

RMN ^1H (CDCl_3) : 7,35 (d ; 7Hz ; H-3 ; 1H) ; 7,6 (t ; 7,3Hz ; H-4 ; 1H) ; 7,75 (m ; H-5, H-14, H-15 ; 3H) ; 7,9 (d ; 8Hz ; H-13 ; 1H) ; 8,15 (d ; 8,4Hz ; H-16 ; 1H) ; 8,8 (d ; 1,5 Hz ; H-10 ; 1H) ; 9,5 (d ; 1,7Hz ; H-8 ; 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 118,7 (C-3) ; 123,3 (C-5) ; 127,6 (C-9) ; 128,4 (C-14) ; 128,6 (C-15) ; 129,2 (C-13) ; 130,2 (C-11) ; 130,3 (C-10) ; 134,3 (C-16) ; 139,5 (C-4) ; 148,4 (C-8) ; 148,7 (C-12) ; 151,8 (C-2) ; 155,4 (C-6).

GC/MS (IE) m/z (%) : 242 ($\text{M}^+ + 1$) (30) ; 241 (M^+) (23) ; 240 ($\text{M}^+ - 1$) (100) ; 205 (45) ; 177 (19) ; 151 (20) ; 102 (41) ; 76 (48) ; 75 (59) ; 63 (32) ; 51 (62).

Spectrométrie de Masse Haute Résolution : *Théorique* : 240,0454

Expérimentale : 240,0455

V.2.- Essais de préparation de bishétérocycles à partir de la 3-chloropyridine

V.2.1.- Mode opératoire à partir de l'organostannique 19j isolé

Les modes opératoires de couplage sont identiques à ceux décrit au paragraphe IV.1.1. en utilisant 1,1 mmoles de l'organostannique 19j.

V.2.1.- Mode opératoire à partir de l'organozincique 19k isolé

Les modes opératoires de couplage sont identiques à ceux décrit au paragraphe IV.1.3. en utilisant 2,5 mmoles de l'organozincique 19k.

V.3.-Préparation de bishétérocycles à partir de la 4-chloropyridine

V.1.1.- Mode opératoire à partir de l'organostannique 24j isolé

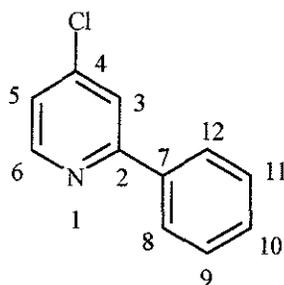
Les modes opératoires de couplage sont identiques à ceux décrit au paragraphe IV.1.1. en utilisant 1,1 mmoles de l'organostannique 24j.

V.2.2.- Mode opératoire à partir de l'organostannique 24j sans isolement intermédiaire

Le mode opératoire est identique à celui décrit au paragraphe IV.1.2. en utilisant 1,7 mmole de l'organostannique 24j.

V.2.3.- Mode opératoire à partir de l'organozincique 24k

Le mode opératoire est identique à celui décrit au paragraphe IV.1.3. en utilisant 2 mmoles de la 2-lithio-4-chloropyridine.

4-chloro-2-phenylpyridine, 29**Rdt** : 60%**Aspect** : Solide blanc.**Poit de fusion** : 52°C-53°C**Eluant** : Hexane/AcOEt (90/10)

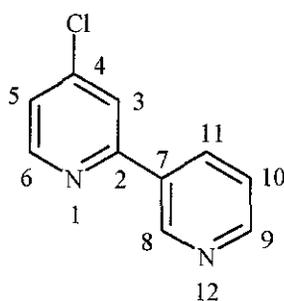
RMN ¹H (CDCl₃) : 7,2 (dd ; 5,3 et 1,8Hz ; H-5 ; 1H) ; 7,45 (m ; H-9, H-10, H-11 ; 3H) ; 7,7 (d ; 1,8Hz ; H-3 ; 1H) ; 7,95 (dd ; 4,9 et 1,8Hz ; H-8, H-12 ; 2H) ; 8,55 (d ; 5,3Hz ; H-6 ; 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 120,8 (C-5) ; 122,2 (C-3) ; 127,0 (C-8, C-12) ; 128,8 (C-10) ; 129,5 (C-9, C-11) ; 138,1 (C-7) ; 144,7 (C-4) ; 150,5 (C-6) ; 159,0 (C-2).

GC/MS (IE) m/z (%) : 190 (M⁺+1) (33) ; 189 (M⁺) (100) ; 154 (63) ; 127 (26) ; 77 (16).

Spectrométrie de Masse Haute Résolution : *Théorique* : 189,0345

Expérimentale : 189,0341

4-chloro-2-(7-pyridyl)pyridine, 30 ¹⁴¹**Rdt** : 54%**Aspect** : Solide blanc**Point de fusion** : 86°C-87°C (litt.¹⁴¹ 84°C)**Eluant** : Hexane/AcOEt (80/20)

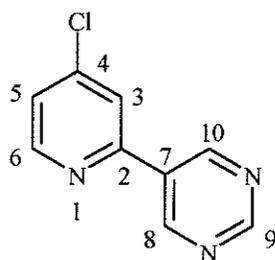
¹⁴¹ Cook, M.J. ; Lewis, A. P. ; McAuliffe, G.S.G. ; Skarda, V. ; Thomson, A.J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans II*, **1984**, 1293.

RMN ¹H (CDCl₃) : 7,3 (dd ; 7,4 et 1,5Hz ; H-5 ; 1H) ; 7,35 (dt ; 9,5 et 1,1Hz ; H-10 ; 1H) ; 7,8 (dt ; 7,8 et 1,1Hz ; H-9 ; 1H) ; 8,4 (d ; 1,2Hz ; H-8 ; 1H) ; 8,45 (d ; 1,5Hz ; H-3 ; 1H) ; 8,55 (d ; 5,2Hz ; H-11 ; 1H) ; 8,7 (d ; 4,2Hz ; H-6 ; 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 119,0 (C-5) ; 121,6 (C-7) ; 123,4 (C-10) ; 124,3 (C-3) ; 135,1 (C-9) ; 143,9 (C-4) ; 148,48 (C-11) ; 151,5 (C-6) ; 153,3 (C-2) ; 155,6 (C-7).

GC/MS (IE) m/z (%) : 190 (M⁺) (48) ; 155 (54) ; 78 (53) ; 76 (41) ; 51 (100).

7-(4-chloro-2-pyridyl)pyrimidine, 31



Rdt : 65%

Aspect : Solide blanc

Point de fusion : 111-113°C

Eluant : Hexane/AcOEt (60/40)

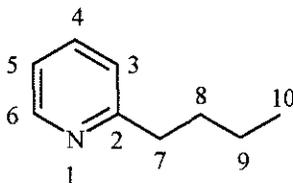
RMN ¹H (CDCl₃) : 7,4 (dd ; 5,2 et 1,6Hz ; H-5 ; 1H) ; 7,8 (d ; 1,6Hz ; H-3 ; 1H) ; 8,6 (d ; 5,2Hz ; H-6 ; 1H) ; 9,3 (s ; H-9 ; 1H) ; 9,35 (s ; H-8, H-10 ; 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 121,0 (C-5) ; 123,8 (C-3) ; 132,1 (C-7) ; 145,3 (C-4) ; 151,2 (C-6) ; 153,4 (C-2) ; 155,1 (C-8, C-10) ; 159,0 (C-9).

GC/MS (IE) m/z (%) : 191 (5) (M⁺) ; 190 (70) ; 164 (54) ; 115 (32) ; 113 (100) ; 75 (51) ; 51 (50).

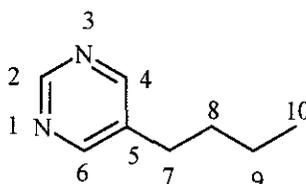
Spectrométrie de Masse Haute Résolution : *Théorique* : 191,0250

Expérimentale : 191,0250

Produits de couplage secondaires**2-Butylpyridine, 32²¹⁰****Aspect :** Liquide incolore**Eluant :** Hexane/AcOEt (80/20)

RMN ¹H (CDCl₃) : 0,95 (t ; 7,2Hz ; H-10 ; 1H) ; 1,3-1,4 (m ; H-9 ; 1H) ; 1,55-1,65 (m ; H-8 ; 1H) ; 2,6 (t ; 7,6Hz ; H-7 ; 1H) ; 7,2 (dt ; 6,8 et 1,9Hz ; H-5 ; 1H) ; 7,3 (d ; 8Hz ; H-3 ; 1H) ; 7,65 (dt ; 7,6 et 2Hz ; H-4 ; 1H) ; 9,35 (d ; 3,6Hz ; H-6 ; 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 13,6 (C-10) ; 20,8 (C-9) ; 32,5 (C-7) ; 33,0 (C-8) ; 122,1 (C-5) ; 124,3 (C-3) ; 138,6 (C-4) ; 149,7 (C-6) ; 151,4 (C-2).

5-Butylpyrimidine, 33²¹¹**Aspect :** Liquide incolore**Eluant :** Hexane/AcOEt (70/30)

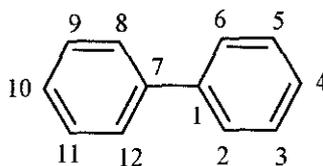
RMN ¹H (CDCl₃) : 0,95 (t ; 7,1Hz ; H-10 ; 1H) ; 1,35-1,45 (m ; H-9 ; 1H) ; 1,60-1,70 (m ; H-8 ; 1H) ; 2,5 (t ; 7,6Hz ; H-7 ; 1H) ; 8,6 (s ; H-4, H-6 ; 2H) ; 9,05 (s ; H-2 ; 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 13,4 (C-10) ; 21,8 (C-8) ; 29,7 (C-7) ; 32,4 (C-9) ; 135,1 (C-5) ; 156,3 (C-2, C-4, C-6).

²¹⁰ Tamao, K. ; Kodama, S. ; Nakajima, I. ; Kumada, M ; Minato, A. ; Suzuki, K. *Tetrahedron*, **1982**, 38 (22), 3347.

²¹¹ Breitmaier, E. *Angew. Chem.*, **1971**, 8, 287.

Biphényle, 34²¹²



Aspect : Solide blanc

Point de fusion : 70°C (Litt. : 69-70°C)

Eluant : Hexane

RMN ¹H (CDCl₃) : 7,25-7,35 (m ; H-4, H-10 ; 2H) ; 7,4-7,5 (m ; H-3, H-5, H-9, H-11 ; 4H) ; 7,8-7,9 (m ; H-2, H-6, H-8, H-12 ; 4H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 127,1 (C-2, C-6, C-8, C-12) ; 127,2 (C-4, C-10) ; 128,7 (C-3, C-5, C-9, C-11) ; 141,2 (C-1, C-7).

Les caractéristiques et les données spectrales de la 2,2'-bipyridine²¹³ et la 5,5'-bipyrimidine²³⁶ sont identiques aux produits commerciaux.

²¹² Chao, C.S. ; Cheng, C.H. ; Chang, C.T. *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 4904.

²¹³ Fort, Y. ; Becker, S. ; Caubère, P. *Tetrahedron*, **1994**, *50*(4), 11893.

Résumé

Le travail présenté dans ce mémoire a montré l'efficacité, la sélectivité ainsi que le potentiel synthétique de nouvelles superbases unimétalliques lithiées et sodées dans des réactions de métallation.

La première partie est consacrée à la métallation de l'allylphénylsulfure par des superbases unimétalliques sodées et lithiées. Il a en particulier été montré que l'activation de NaNH_2 par un amino-alcoolate de sodium permet d'obtenir une nouvelle réaction de bisfonctionnalisation directe du substrat. Cette réaction originale donne un accès aisé à des cétones dissymétriques.

La recherche d'une explication au phénomène d'activation a montré que l'amidure de sodium pouvait également être activé par une espèce non anionique, le DME.

L'utilisation de superbases unimétalliques lithiées, $n\text{-BuLi-ROLi}$, conduit à des systèmes d'efficacité et de sélectivité comparables à celles des systèmes bimétalliques de type LiCKOR ou les systèmes de type Base/Activant tel que $n\text{-BuLi/DABCO}$.

Dans une seconde partie, il a été montré que le système unimétallique lithié $n\text{-BuLi-diméthylaminoéthylate}$ de lithium noté $n\text{-BuLi-LiDMAE}$ permet d'accéder à une métallation-fonctionnalisation chimio- et régiosélective en ortho de l'azote des chloropyridines. La méthodologie développée permet un accès original à des précurseurs de molécules polyhétérocycliques à activité biologique potentielle, d'agents chélatants et de ligands de métaux de transition.

Des calculs théoriques et des expériences réalisés sur des espèces deutérées ont ensuite montré que le site initial de déprotonation des 2-, 3- et 4-chloropyridines est probablement le site situé en alpha de l'azote pyridinique et ceci quel que soit le système basique utilisé. Par ailleurs, la formation d'agrégats au voisinage de cet azote pyridinique peut être rendue responsable de la stabilité particulière des lithiens issue des 2-, 3- et 4-chloropyridines en présence du système $n\text{-BuLi-LiDMAE}$.

Il a enfin été montré que les méthodes de métallation sélective par $n\text{-BuLi-LiDMAE}$, couplées à des réactions pallado-catalysées de type Negishi et Stille permettent un accès original et très efficace à des composés polyhétérocycliques refonctionnalisables.

Mots clés

- Superbases Unimétalliques
- Amino-alcools
- Bisfonctionnalisation
- Lithiation régiosélective
- Mécanismes de lithiation
- Couplage dissymétrique