



HAL
open science

Les pyridylsilanes : Des précurseurs réactifs pour les couplages organométalliques et la synthèse en phase solide

Philippe Pierrat

► **To cite this version:**

Philippe Pierrat. Les pyridylsilanes : Des précurseurs réactifs pour les couplages organométalliques et la synthèse en phase solide. Autre. Université Henri Poincaré - Nancy 1, 2006. Français. NNT : 2006NAN10107. tel-01754314

HAL Id: tel-01754314

<https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01754314>

Submitted on 30 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 Physico-Chimie Moléculaire SESAMES

THÈSE

présentée pour l'obtention du titre de

DOCTEUR de l'Université Henri Poincaré, Nancy-I

en Chimie et Physico-Chimie Moléculaires

par

Philippe PIERRAT

**Les pyridylsilanes :
Des précurseurs réactifs pour les couplages
organométalliques et la synthèse en phase solide.**

Soutenance le 3 octobre 2006

devant le jury suivant :

Rapporteurs : M. M. ALAMI Directeur de Recherches au CNRS, Université de Paris Sud.
M. J. MADDALUNO Directeur de Recherches au CNRS, Université de Rouen.

Examineurs : Mme G. BALME Directrice de Recherches au CNRS, Université de Lyon.
M. Y. FORT Professeur, Université de Nancy
M. Ph. GROS Directeur de Recherches au CNRS, Université de Nancy.

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

Je tiens à assurer ma profonde gratitude à Monsieur Mouad Alami,
Directeur de Recherches au CNRS à l'Université de Paris Sud,

Ainsi qu'à Monsieur Jacques Maddaluno,
Directeur de Recherches au CNRS à l'Université de Rouen,

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

Je tiens également à remercier

Madame Genevieve Balme,
Directrice de Recherches au CNRS à l'Université de Lyon,

Pour avoir accepté de juger ce travail.

Ces travaux ont été réalisés au sein du laboratoire de Synthèse Organométallique et Réactivité de l'Université Henri Poincaré de Nancy.

Je prie
le professeur Yves Fort, directeur du laboratoire de Synthèse Organométallique et Réactivité, de bien vouloir accepter l'expression de ma sincère reconnaissance pour m'avoir accueilli dans son laboratoire.

Bien sûr, mes plus grands remerciements sont attribués au Directeur de Recherche Philippe Gros pour avoir dirigé mes recherches de DEA et de thèse. Je lui suis très reconnaissant pour m'avoir fait encore plus apprécier la chimie grâce à son enthousiasme, sa disponibilité et à ses grandes connaissances.

Je tiens également à remercier vivement le Professeur Walter Bauer pour m'avoir accueilli dans son laboratoire à Erlangen et m'avoir fait profiter de ses grandes connaissances.

Je remercie également Corinne Comoy, Maître de Conférences, ainsi que le Professeur Raphaël Schneider pour m'avoir donné goût à la chimie à travers leurs enseignements ainsi que pour les discussions fructueuses que nous avons partagées au laboratoire.

Que David et Rafik trouvent ici toute ma reconnaissance pour leur amitié, leur soutien, leur aide et pour tous les bons moments passés à leur côté au laboratoire et en dehors!

Je tiens à remercier Frédo pour son aide, ses conseils et sa bonne humeur.

Je tiens également à remercier Thomas, Jeff, Christophe, Xavier ainsi que tous les camarades rencontrés pendant ces quatre années au sein du laboratoire de Synthèse Organométallique et Réactivité et qui ont su donner à ce laboratoire une ambiance chaleureuse et amicale.

Enfin que soient remerciés :

Sandrine Adach et Claude Mathieu pour leur aide ou assistance efficace.

Sommaire

Sommaire	1
INTRODUCTION GENERALE	8
Chapitre I : Réactivité de la liaison carbone-silicium	12
I.1) Introduction.	12
I.2) Propriétés chimiques des éléments silicium et carbone.....	13
I.3) Formation de la liaison carbone-silicium.....	16
I.3.a) Introduction.	16
I.3.b) Réaction entre un chlorosilane et un réactif organolithié ou organomagnésié.....	16
I.3.c) Réaction d'hydrosilylation.....	17
I.3.c.1) Généralités.	17
I.3.c.2) Hydrosilylation des alcènes et alcynes utilisant les dérivés pyridyldiméthylsilanes.....	18
I.3.c.3) Mécanisme de la réaction d'hydrosilylation.	20
I.3.d) Accès aux arylsilanes.....	22
I.4) Les Arylsilanes et leurs applications synthétiques.	26
I.4.a) L'oléfination de Peterson.....	26
I.4.b) Préparation des carbanions en alpha du silicium.	27
I.4.c) Réaction de protodésilylation.	31
I.4.d) Les arylsilanes : Réactifs organométalliques efficaces.	32
Chapitre II : Fonctionnalisation du noyau pyridinique.....	36
II.1) Fonctionnalisation par lithiation.....	36
II.1.a) Introduction.	36
II.1.b) Principaux facteurs influençant la lithiation du cycle pyridinique.	37
II.1.c) La lithiation directe.....	38
II.1.d) La lithiation en alpha.	39

II.1.e) Echange halogène-lithium.....	41
II.1.f) Ortho-métallation dirigée (DOM).	44
II.1.g) Contrôle cinétique ou thermodynamique de la lithiation.	45
II.1.h) Conclusion.	46
II.2) Fonctionnalisation de la pyridine par couplage organométallique.....	48
II.2.a) Réaction de couplage symétrique : Homocouplage.	49
II.2.b) Réaction de couplage mixte : couplage croisé.	50
II.2.b.1) Les réactions de couplage mixte de type Corriu-Kumada.	50
II.2.b.2) Les réactions de couplage mixte de type Stille.	51
II.2.b.3) Les réactions de couplage de Suzuki.	52
II.2.b.4) Les réactions de couplage de Negishi.....	53
II.2.b.5) Les réactions de couplage de Heck.	54
II.2.b.6) Les réactions de couplage de Sonogashira.	54
II.2.c) Fonctionnalisation sélective des alcènes par réactions séquentielles catalysées par des métaux de transition. Activation intramoléculaire par le groupement pyridinique.	56
Chapitre III : Etude de la réactivité des bromopyridines vis à vis des réactifs de lithiation.	61
III.1. Préparation et réactivité de bromopyridylsilanes.....	61
III.1.1) Introduction	61
III.1.2) Etude de la réactivité de la 3-bromopyridine	62
III.2) Réactivité de la 2-Chloro-3-Bromopyridine vis-à-vis du <i>t</i> -BuLi	65
III.3) Réactivité de la 2-Chloro-5-Bromopyridine vis-à-vis du <i>t</i> -BuLi	66
III.4) Bilan de l'étude de la réactivité des bromopyridines avec le <i>t</i> -BuLi.	69
III.5) Approche mécanistique.....	71
III.6) Conclusion.	72
Chapitre IV : Etude structurale des organolithiens par spectroscopie RMN.	73
IV.1) Introduction.	73
IV.1.1) Les alkylolithiens. Description générale.	74
IV.1.2) Etats d'agrégation.	74
IV.1.3) Dynamique des complexes organolithiés.....	76
IV.2) Caractérisation.....	77

IV.2.1) Introduction.	77
IV.2.2) Etude structurale par spectroscopie U.V. et Infra-Rouge.	77
IV.2.3) Etude structurale par spectroscopie Résonance Magnétique Nucléaire.	78
IV.2.3.a) Concept basique de la spectroscopie RMN.	78
IV.2.3.b) Utilisation des couplages scalaires.	80
IV.2.4) Etude structurale par les méthodes de calcul théorique.	81
IV.2.4.a) Introduction.	81
IV.2.4.b) Calculs utilisant la théorie des orbitales moléculaires.	81
IV.2.4.c) Application des méthodes de la chimie théorique.	82
IV.3) Etude RMN de la réaction d'échange brome-lithium avec les 3-bromopyridines.	82
IV.3.1) Introduction.	82
IV.3.2) Réaction de la 2-Cl-5-Br-pyridine avec le <i>n</i> -BuLi par RMN.	85
IV.3.3) Réaction de la 2-Cl-5-Br-pyridine avec le <i>t</i> -BuLi par RMN.	91
IV.3.4) Réaction de la 3-Br-pyridine avec le <i>n</i> -BuLi et le <i>t</i> -BuLi par RMN.	93
IV.3.5) Réaction du <i>para</i> -chloro-bromobenzène avec le <i>n</i> -BuLi par RMN.	96
IV.3.6) Conclusion.	97

Chapitre V : Couplage organométallique de Hiyama avec la chloro-, fluoro-, et méthoxytriméthylsilylpyridine.99

V.1) Introduction.	99
V.2) Couplage organométallique avec les organosilanes.	100
V.2.1) Les halogénosilanes.	100
V.2.2) Les siloxanes.	103
V.2.3) Les silacyclobutanes (silétanes).	107
V.2.4) Les silanols.	108
V.3) Considérations mécanistiques.	113
V.3.a) Introduction.	113
V.3.b) Interactions des sels de fluorures avec l'halogénure d'arylpalladium (II) intermédiaire.	114
V.3.c) Interactions des sels de fluorures nucléophiles avec les dérivés organosilanes.	116
V.4) Etude de la réactivité des pyridylsilanes dans les couplages de Hiyama. ...	117
V.4.1) Synthèse et réactivité de pyridyltriméthylsilanes non substitués.	118

V.4.1.a) La 2-triméthylsilanyl-pyridine.....	118
V.4.1.b) La 3-triméthylsilanylpyridine.....	119
V.4.2) Synthèse de chloropyridylsilanes.	120
V.4.2.a) Synthèse de la 2-chloro-6-triméthylsilanyl-pyridine.....	120
V.4.2.b) Synthèse de la 3-chloro-2-triméthylsilanyl-pyridine et de la 4-chloro-2-triméthylsilanyl-pyridine.	121
V.4.2.c) Synthèse de la 2-chloro-3-triméthylsilanylpyridine	122
V.4.2.d) Synthèse de la 2-chloro-5-triméthylsilanylpyridine	122
V.4.2.e) Synthèse de la 3-chloro-4-triméthylsilanyl-pyridine.....	123
V.4.3) Etude de la coupure des chloropyridylsilanes par les ions fluorures.	123
V.4.4) Conclusion.....	125
V.5) Etude de réactivité des chloropyridylsilanes en couplage de Hiyama.	126
V.5.1) Etude méthodologique.	126
V.5.2) Couplage de la 3-Cl-2-triméthylsilanyl-pyridine avec divers dérivés halogénés.....	128
V.5.3) Couplage de la 4-Cl-2-(triméthylsilyl)pyridine avec divers dérivés halogénés.....	130
V.5.4) Couplage d'autres chloro-triméthylsilanyl-pyridine.....	133
V.5.5) Approche mécanistique.	134
V.5.6) Réaction des fluoro- et méthoxy-pyridylsilanes en couplage.	136
V.5.6.a) Préparation des pyridylsilanes substitués en position C-3.	136
V.5.6.b) Préparation de la 2-fluoro-6-triméthylsilanyl-pyridine.....	137
V.5.6.c) Couplage des fluoro et méthoxy pyridylsilanes.....	138
V.6. Conclusions.	139
Chapitre VI -Synthèse en phase solide de dérivés pyridiniques fonctionnels via un espaceur silylé.	141
VI.1) La synthèse en phase solide.	141
VI.1.1) Avantages liés à la synthèse en phase solide.	141
VI.1.2) Inconvénients liés à la synthèse en phase solide.	143
VI.2) Nature des supports utilisés	144
VI.3) Nature des bras espaceurs.	147
VI.3.1) Les bras espaceurs "traceless".....	149
VI.3.2) Les bras espaceurs multifonctionnels.....	151

VI.3.3) Conclusion.....	153
VI.4) Les lithiations en phase solide.....	154
VI.5) Création de liaison C-C en phase solide par couplage organométallique. .	158
VI.5.1) Le couplage de Suzuki en phase solide.....	158
VI.5.2) Le couplage de Heck en phase solide.	160
VI.5.3) Le couplage de Stille en phase solide.....	161
VI.5.4) Conclusion.....	162
VI.6) Synthèse en phase solide de dérivés pyridiniques fonctionnels <i>via</i> un espaceur silylé.	163
VI.6.1) Introduction.....	163
VI.6.2) Immobilisation de la 2-chloropyridine par sa position 3.....	167
VI.6.2.a) Réaction de greffage.....	167
VI.6.2.b) Test de coupure de la résine.	167
VI.6.2.c) Fonctionnalisation de la résine.....	168
VI.6.3) Immobilisation de la 2-chloropyridine par la position 5.....	170
VI.6.3.a) Réaction de greffage.....	170
VI.6.3.b) Tests de coupure de la résine.....	171
VI.6.4) Immobilisation de la 2-chloro-5-bromopyridine par la position 4.	172
VI.6.4.a) Réaction de greffage.....	172
VI.6.4.b) Coupure de la résine.....	174
VI.6.4.c) Fonctionnalisation de la résine.....	174
VI.6.4.c.1) Réaction d'échange brome-lithium.....	174
VI.6.4.c.2) Réaction d'échange brome-magnésium.....	175
VI.6.4.c.3) Réaction d'ortholithiation.	176
VI.6.4.c.4) Préparation des 2-alcynylpyridines.	177
VI.6.4.c.5) Préparation des 2-aminopyridines.....	179
VI.6.4.c.6) Préparation des 2-amino-5-alcynyl-pyridines.	180
VI.6.4.c.7) Préparation des dérivés 2-5-disubstitués.	183
VI.6.5) Conclusion.....	184
CONCLUSION GENERALE.....	186
<i>-Partie expérimentale- Généralités</i>	<i>191</i>

-Partie expérimentale-	191
-Indications générales-.....	191
1. Réactifs et solvants	191
2. Analyses chromatographiques	191
3. Caractérisations des produits	192
4.-Séparation et purification des produits	193
I : Etude de la réactivité des bromopyridines vis-à-vis des réactifs de lithiation.	195
I.1.Mode opératoire d'échange brome-lithium avec la 3-bromopyridine et la 2-chloro-3-bromopyridine.....	195
I.2- Mode opératoire d'échange brome-lithium avec la 2-Cl-5-Br-pyridine.	197
I.3. Mode opératoire d'ortholithiation des bromopyridines avec le <i>t</i> -BuLi.	198
II : Etude structurale des organolithiens par spectroscopie RMN.	204
II.1) Méthode générale de préparation des lithiens issus de la réaction d'échange brome-lithium dans le tube RMN.....	204
II.2) Méthode générale de préparation des lithiens issus de la réaction d'ortholithiation en position C-4 dans le tube RMN.....	207
III : Couplage organométallique de Miyama avec la chloro-, fluoro- et méthoxy-triméthylsilanyl-pyridine.	209
III.1.Synthèse des pyridylsilanes.	209
III.1.a.Synthèse de la 2-triméthylsilanyl-pyridine (10).	209
III.1.b.Procédure générale de métallation via l'utilisation de <i>n</i> -BuLi-LiDMAE ..	210
III.1.c. Procédure générale de métallation via l'utilisation du LTMP.	213
III.1.d. Préparation de la 3-fluoro-2-triméthylsilanyl-pyridine.....	213
III.2 Préparation des produits de couplage.....	214
IV : Synthèse en phase solide de dérivés pyridiniques via un espaceur silylé.	224
I. -Préparation de la résine fonctionnelle.....	224
I.1. Synthèse du modèle immobilisé sur polystyrène en solution.	224
I.2 Immobilisation de la 2-chloro-5-bromopyridine sur support polystyrène.	225

I.2.1. Synthèse de la résine allylique.	225
I.2.2. Synthèse de la résine silane.	225
I.2.3. Synthèse de la résine fonctionnelle.	226
I.3 Procédure générale de clivage "traceless" avec le fluorure de tétrabutylammnium.	227
II. -.Modifications de la résine fonctionnelle.	227
II.1. Procédure générale d'échange brome lithium.	227
II.2. Procédure générale d'échange brome-magnésium.	229
II.3. Procédure générale d'ortholithiation avec le LDA.	230
II.4. Procédure générale de préparation des pyridines monoalcynes.	231
II.5. Procédure générale de préparation des 2-amino-3-alcynyl-pyridine.	233
II.5.1. Procédure d'amination de la résine fonctionnelle.	233
II.5.2. Couplage de Sonogashira des aminopyridines immobilisées.	235
II.6. Procédure générale de préparation des di-alcynylpyridines.	238
II.7. Procédure générale de couplage de Stille.	240
II.8. Procédure générale de couplage de Suzuki.	241

ABREVIATIONS

CCM	Chromatographie sur couche mince
CIP	Contact Ion Pair
CPG	Chromatographie en phase gazeuse
DABCO	1,4-diazabicyclo[2,2,2]octane
DFT	<i>density functional theory</i>
DIA	Diisopropylamine
DMAE	2-diméthylaminoéthanol
DMF	Diméthylformamide
éq.	Equivalent
Et ₂ O	Ether
GC-MS (IE)	Spectrométrie de masse (impact électronique)
LDA	Diisopropylamidure de lithium
LiDMAE	2-diméthylaminoéthanolate de lithium
LTMP	2,2,6,6-tétraméthylpiperidylamidure de lithium
mmole	Millimole
NMP	N-méthylpyrrolidone
Rdt	Rendement
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
SET	Single electron transfert (transfert monoélectronique)
SN _{Ar}	Substitution nucléophile aromatique
SSIP	Solvent Separated Ion Pair
t.a	Température ambiante
TBAF	Fluorure de tétrabutylammonium
t-BuOK	Tertiobutylate de potassium
THF	Tétrahydrofurane
TMAF	Fluorure de tétraméthylammonium
TMEDA	N,N,N',N'-tétraméthyléthylènediamine
U.V	Ultra-violet

SCD UNIV NANCY 1
Bibliothèque des Sciences
Bât. 11 - Jardin Botanique - CS 20017
54601 VILLERS LES NANCY CEDEX

INTRODUCTION GENERALE

Un siècle après les travaux pionniers de Kipping sur la réactivité des dérivés silylés, la chimie du silicium a connu un essor considérable notamment pour la préparation de nouveaux matériaux et le développement de nouvelles voies de synthèse.

L'accès à ces composés peut être réalisé selon 2 voies principales que sont la réaction d'hydrosilylation catalytique ou la réaction d'un dérivé organolithien ou organomagnésien avec un halogénosilane (Schéma 1). Ces deux méthodes ont été largement étudiées et exploitées notamment pour la préparation efficace d'arylsilanes élaborés.

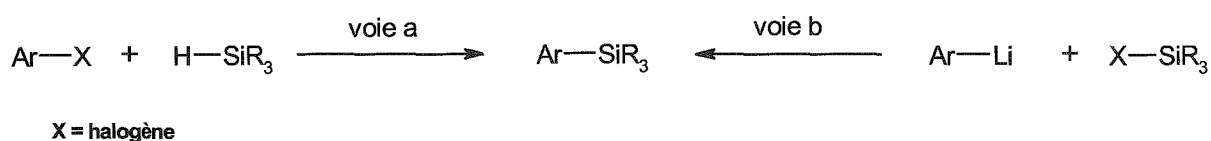


Schéma 1 : Synthèse des dérivés organosilylés.

Ces composés présentent un grand intérêt synthétique dans plusieurs domaines de la chimie organique moderne. Alors que la protection d'une fonction alcool peut se faire en présence d'un chlorosilane, la formation de liaison carbone-carbone mettant en jeu un intermédiaire silylé est très efficace. L'oléfination de Peterson permet, par exemple, la préparation d'une liaison π à partir d'une cétone et d'un composé possédant un carbanion en alpha d'un atome de silicium et constitue à ce titre une alternative intéressante à certaines réactions de Wittig.

En ce qui concerne la création de liaison C-C, le couplage organométallique catalytique représente la voie de synthèse la plus efficace et dont le champ d'application est le plus large. En plus des réactions de couplage de Suzuki-Miyaura, Stille, Negishi ou Kumada qui emploient respectivement des intermédiaires à base de bore, étain, zinc ou magnésium, le couplage de Hiyama à base de silicium connaît un essor considérable mais beaucoup plus récent, puisqu'il n'est apparu qu'au début des années 1980. L'efficacité de cette réaction de couplage réside principalement dans l'aptitude du silicium à être pentavalent. Ainsi, sous l'action d'une espèce nucléophile (le plus souvent F^-), on forme un silanion qui conduit par la suite à la rupture de la liaison Si-C. En présence d'un complexe organométallique, cette espèce peut se transmétaller pour conduire à la formation d'une liaison C-C (Schéma 2).

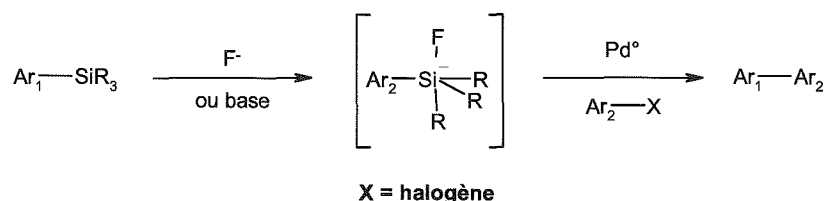
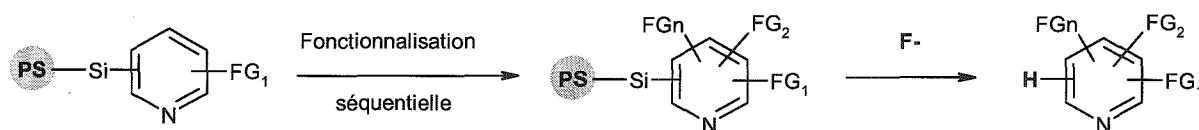


Schéma 2 : Principe général du couplage de Hiyama.

Compte tenu de l'expérience du laboratoire en terme de fonctionnalisation régiosélective du cycle pyridinique, un des objectifs de ce travail était l'immobilisation de noyaux pyridiniques en phase solide pour leur fonctionnalisation ultérieure de manière à préparer de nouvelles chimiothèques d'hétérocycles fonctionnels. Nous avons alors choisi d'utiliser un bras espaceur silylé de manière à pouvoir libérer les molécules cibles en fin de synthèse sans traces du point d'ancrage ("traceless").



Il nous est avant tout apparu fondamental d'étudier la préparation de pyridylsilanes en solution d'abord dans le but de mimer la réaction de greffage sur le support. Certaines étapes synthétiques fondamentales telles que la réaction de clivage, devaient être testées au préalable en solution pour aller vers une coupure quantitative et rapide de la liaison carbone-silicium en présence d'ions fluorures.

Ce manuscrit est structuré en 4 chapitres expérimentaux qui sont précédés de deux chapitres bibliographiques qui font le point sur l'état de l'art dans le domaine de la préparation et réactivité de la liaison C-Si et de la fonctionnalisation du noyau pyridinique respectivement. Ce mémoire inclus également une partie expérimentale relative à l'ensemble des travaux effectués.

Le premier chapitre expérimental décrit la synthèse de divers pyridylsilanes et plus précisément des bromopyridylsilanes. Ces synthèses ont été réalisées dans un premier temps par la préparation d'un lithien pyridinique suivi de la réaction avec le triméthylchlorosilane. Dans ce chapitre, différentes méthodes de lithiation sélective

seront utilisées (échange H-Li, Br-Li et ortholithiation dirigée). Au cours de cette étude, nous avons mis en évidence une nouvelle réactivité du *t*-BuLi avec les 3-bromopyridines qui conduit à une réaction d'ortholithiation en position C-4. Cette sélectivité inattendue sera décrite en détails à la fin de ce chapitre.

A la suite de cette découverte inattendue de cette réaction d'ortholithiation générée par le *t*-BuLi avec les 3-bromopyridines, nous nous sommes intéressés plus en détails au mécanisme réactionnel. Ainsi, en collaboration avec le Professeur Bauer (Allemagne), l'étude RMN à basse température de cette réaction a été réalisée. Les résultats obtenus seront présentés dans le deuxième chapitre expérimental de ce mémoire.

Ayant mis au point la synthèse de nombreux mimes pyridylsilanes en vue de leur immobilisation en phase solide, il nous restait donc à tester la réactivité de la liaison Si-C vis-à-vis des ions fluorures dans l'objectif d'obtenir une réaction de coupure quantitative. A l'issue de cette étude nous avons mis en évidence les paramètres électroniques qui gouvernent cette réaction et isolés certains candidats potentiels pour leur immobilisation en phase solide. A vu de la réactivité de ces isomères vis-à-vis des ions fluorures, ils nous est apparu intéressant de les tester pour le couplage de Hiyama. Ces travaux seront présentés dans le troisième chapitre expérimental.

Dans le quatrième et dernier chapitre expérimental, nous présenterons notamment l'immobilisation de la 2-chloro-5-bromopyridine sur polystyrène *via* un bras espaceur silylé et sa fonctionnalisation en utilisant des réactions sélectives d'échange brome-métal, des couplages organométalliques, des réactions d'ortholithiation ou encore des réactions de substitution nucléophile aromatique.

Chapitre I : Réactivité de la liaison carbone-silicium

La différence majeure entre le silicium et le carbone est leur disponibilité respective et la variété des dérivés naturellement disponibles. Le silicium n'existe pas sous forme libre dans la nature et le problème réside dans son extraction à partir de produits naturels. La nature fournit de grandes quantités de silicium sous de nombreuses formes. Cet élément est le deuxième en terme d'abondance sur la croûte terrestre qui est composé à 75% de silicium et d'oxygène. Cependant, les composés naturels à base de silicium, la silice et les silicates, contiennent essentiellement des liaisons Si-O qui sont très stables et donc difficiles à transformer pour la synthèse et l'étude de nouveaux composés du silicium.

Malgré tout, les chimistes ont su mettre au point de nombreuses méthodes de transformation des dérivés silylés naturellement disponibles, permettant de nos jours la préparation d'une grande gamme de composés silylés commerciaux.

Il est intéressant de noter que le carbone ne fait pas partie des dix premiers éléments en abondance dans la nature. Malgré tout, il est présent avec une variété très riche en terme de types de liaisons chimiques et de catégories de composés. Les sources de carbone incluent essentiellement le charbon, le pétrole et ses produits de craquage dérivés, mais aussi la constitution des êtres vivants (flore et faune). Cette grande variété de sources est en partie responsable du développement continu de la chimie organique.

I.1) Introduction.

En quoi les propriétés du carbone et du silicium et leurs composés respectifs se ressemblent-elles ? Ces différences peuvent être mineures mais elles peuvent aussi être très intéressantes pour le chimiste de synthèse. C'est pourquoi il est important de présenter les analogies avec le carbone lorsqu'elles existent mais aussi de démontrer le caractère unique de la chimie, structure et réactivité du silicium.

Les composés du silicium ont été largement utilisés en synthèse organique comme groupes protecteurs efficaces des fonctions alcools (la force de la liaison Si-O est de 95 kcal/mol).

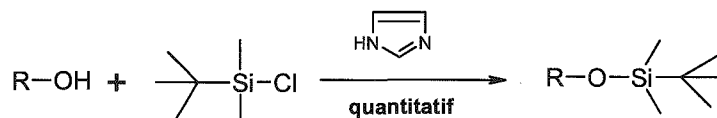


Schéma 3 : Protection d'un alcool en présence de tertibutyl-(diméthyl)-chlorosilane.

Nous verrons dans la suite de ce manuscrit qu'il existe désormais, beaucoup d'autres types d'utilisation de ces composés en chimie organique.

Le silicium est de la même famille que le carbone, il est tétravalent. C'est l'élément le plus abondant de la croûte terrestre (27,2% notamment sous forme de sable). Les composés du silicium sont connus pour leurs applications multiples dans la vie de tous les jours. Le TMS ou tétraméthylsilane (CH₃)₄Si sert de référence en RMN. Le carborundum (SiC) qui permet l'homogénéisation de l'ébullition, fut initialement trouvé dans une météorite. Les huiles de silicone sont largement connues du grand public. Ce sont des polymères poly-organosiloxaniques dont on peut faire des gommages, des résines, des graisses etc...

Aujourd'hui, la chimie inorganique et organique du silicium a un impact indéniable sur le développement des nouvelles technologies (notamment dans le domaine des puces électroniques des ordinateurs). Le premier chimiste à s'être intéressé de près à la chimie du silicium fût Kipping au début des années 1900. De nombreux chimistes ont pendant longtemps considéré la chimie du silicium comme une aberration dans la mesure où cet atome ne respectait pas les règles de l'élément carbone.

Avant de décrire plus en détails la réactivité du silicium en chimie organique, il est nécessaire de rappeler les caractéristiques de base de l'élément silicium comparées à celles du carbone.

I.2) Propriétés chimiques des éléments silicium et carbone.

Il y a deux propriétés majeures qui distinguent l'élément silicium par rapport à l'élément carbone. L'atome de silicium est, tout d'abord, 2 fois plus gros que l'atome

de carbone ce qui a pour conséquence une stabilité réduite des liaisons π engagées avec un atome de silicium mais également des barrières de rotation des liaisons formées plus faibles. De plus, le caractère électronégatif du silicium est plus faible que celui du carbone ce qui conduit à un caractère plus polaire des liaisons avec le silicium par rapport à la liaison carbone-carbone.

L'électronégativité de Pauling du silicium est à peu près similaire à celle des éléments de transition de la première ligne. On peut donc dire que la liaison carbone-silicium est presque une liaison carbone-métal à la seule différence majeure près qu'il n'y pas de rétro-coordination. En effet, cette liaison possède 12% de caractère polaire, ce qui est proche d'une liaison carbone-magnésium.

Tableau 1 : Caractéristiques générales des éléments carbone et silicium.

	Taille	Electronégativité de Pauling
Carbone	0,77 Å	2,5
Silicium	1,77 Å	1,8

Le silicium étant beaucoup plus gros que le carbone, les liaisons de type sp^3 sont plus longues que le cas de la liaison C-C (Schéma 4).

liaison C-C	1,54A
liaison C-Si	1,90A
liaison Si-Si	2,34A

Schéma 4

Le silicium diffère du carbone par la formation de liaisons multiples beaucoup moins stables que dans le cas de l'atome de carbone. De plus, le silicium est capable d'accepter plus de 4 liaisons simples conduisant néanmoins à des composés organosilylés de grande stabilité chimique. On peut par exemple citer les silatranes découverts par Corriu¹ dans lesquels le centre silylé est entouré de 4

¹ Corriu, R. J. P. ; Royo, G. ; de Saxce, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 892.

liaisons covalentes et d'une liaison dative très forte avec un atome d'azote (figure 5). Ces composés par ailleurs présentent une grande activité biologique.²

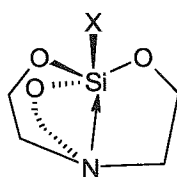


Figure 5

L'atome de carbone affiche en général un maximum de 4 liaisons sp^3 de par son caractère électronique. Cependant, dans certaines structures engageant des métaux de transition, l'élément carbone est capable de s'entourer de cinq voisins, on parle alors de carbènes.

Par contre, si les liaisons multiples sont monnaie courante dans la chimie du carbone, elles sont beaucoup plus rares dans la chimie du silicium (figure 6).

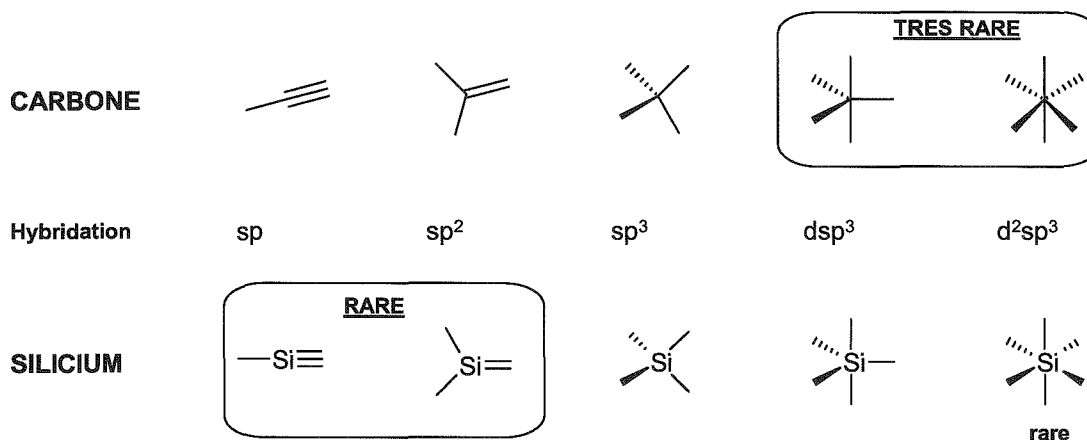


Figure 6

² Tandura, S. N. ; Voronkov, M. G. ; Alekseev, N. Y. *Curr. Top.Chem.* **1986**, 131, 99.

I.3) Formation de la liaison carbone-silicium.

I.3.a) Introduction.

Le développement de la chimie des dérivés organosilylés est à mettre directement en parallèle avec celui des réactifs organométalliques (magnésiens et lithiens). Afin de mettre en oeuvre la synthèse de dérivés silylés, le chimiste dispose d'une quantité limitée de schémas réactionnels. On discute souvent autour de deux questions majeures à savoir la formation de liaison Si-C et la transformation de groupements fonctionnels engageant un atome de silicium. Ces recherches ont caractérisé la chimie de l'élément silicium comme une méthode de choix pour de nombreuses modifications fonctionnelles sélectives et très efficaces.

La plupart des dérivés silylés commercialement disponibles portent des fonctions organiques simples et dont certaines peuvent aisément être convertis en liaison carbone silicium. Ces groupements sont le plus souvent des atomes de chlore (chlorosilanes), des groupements alkoxy (alkoxysilanes) ou encore un hydrogène (hydrosilanes). Afin de construire des composés organosilanes plus complexes, ces groupements fonctionnels ont été exploités.

I.3.b) Réaction entre un chlorosilane et un réactif organolithié ou organomagnésié.

Les réactions les plus utilisées sont les réactions des dérivés organométalliques en présence des halogénosilanes ou alcoxysilanes et la réaction d'hydrosilylation catalytique en présence d'un métal de transition (Rhodium ou Platine) entre un hydrosilane et des oléfines diversement substituées.

Ainsi la chimie des dérivés organosilanes coïncide avec ces méthodes de préparation. Néanmoins, il est primordial de savoir contrôler le nombre de groupements fonctionnels liés au silicium qui vont réagir pour la formation d'une nouvelle liaison Si-C.

La voie de synthèse la plus connue est la formation de liaison silicium-carbone par substitution nucléophile d'un réactif organométallique de type organolithien ou organomagnésien (Schéma 7).

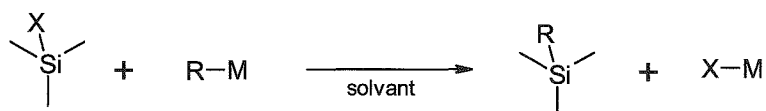


Schéma 7

I.3.c) Réaction d'hydrosilylation.

I.3.c.1) Généralités.

La réaction d'addition de radicaux libres provenant des hydrosilanes a été découverte à la fin des années 1940. Au départ, cette réaction a été induite de manière thermique, photochimique ou par la génération de radicaux libres. Cette méthode était cependant très restrictive puisqu'elle était limitée à l'utilisation de HSiCl_3 en présence d'oléfines stables et qui ne polymérisent pas.

Ce n'est qu'à la fin des années 1950 que fut réalisée la première réaction d'hydrosilylation catalysée par un métal de transition (Schéma 8).

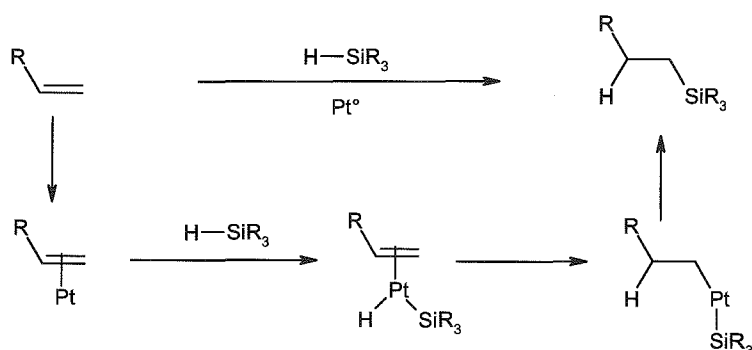
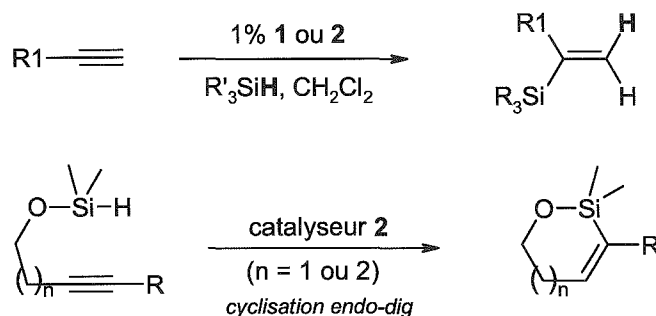


Schéma 8

Il y a quelques différences inhérentes au procédé catalysé par un métal de transition comparé au procédé thermique ou radicalaire. En effet, cette réaction conduit majoritairement à la formation de l'isomère β qui est le composé le moins substitué.

Le catalyseur d'hydrosilylation le plus commun est le catalyseur de Speier H_2PtCl_6 . Le rapport molaire entre le catalyseur et le dérivé hydrosilane est généralement de $2 \cdot 10^{-3}$ à $2 \cdot 10^{-7}$. L'avantage majeur de cette réaction est sa grande tolérance vis-à-vis de groupements fonctionnels polaires tels que $-\text{NO}_2$, RSO_3 , $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, etc, qui sont susceptibles de consommer les réactifs organométalliques nucléophiles. De nombreux complexes de métaux de transition ont été développés par la suite incluant ceux basés sur les éléments Rh, Pd, Co, Ni et Fe.

Les vinylsilanes sont également des intermédiaires très intéressants en synthèse organique. L'hydrosilylation des alcynes catalysée par un complexe de métal de transition est la méthode la plus directe pour accéder à ces composés. De nombreux métaux de transition catalyse cette réaction, et le plus souvent il y a formation de l'isomère β qui est donc le composé le moins substitué.³ Récemment, il a été rapporté que les complexes de ruthénium $[\text{Cp Ru} (\text{MeCN})_3] \text{PF}_6$ (1) et $[\text{Cp}^* \text{Ru} (\text{MeCN})_3] \text{PF}_6$ (2) permettent la formation de l'isomère le plus substitué α (Schéma 9).⁴



I.3.c.2) Hydrosilylation des alcènes et alcynes utilisant les dérivés pyridyldiméthylsilanes.

Comme nous l'avons dit précédemment, la réaction d'hydrosilylation catalysée par un métal de transition de molécules possédant une ou plusieurs liaisons

³ (a) Ojima, I. ; Li, Z. ; Zu, J. *The chemistry of Organosilicon Compounds* ; Great Britain, **1998**, 2, 1687. (b) Ojima, I. *The chemistry of Organosilicon Compounds* ; Great Britain, **1989**, 1479.

⁴ (a) Trost, B. M. ; Ball, Z. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 31. (b) Trost, B. M. ; Ball, Z. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 12726.

insaturées est une technique extrêmement intéressante pour la formation de liaison C-Si dans la mesure où cette réaction est hautement régiosélective.⁵

Ainsi, la réactivité d'un groupement hydrosilane porté par un noyau pyridinique a été étudiée par l'équipe de Yoshida, tout en prenant en compte les interactions additives liées à la stabilisation de nombreuses espèces organométalliques par l'azote de la pyridine. Dans ce contexte, l'hydrosilylation des alcènes en présence du 2-pyridyldiméthylsilane se montre très efficace en présence d'une quantité catalytique de $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$. Par comparaison, l'hydrosilylation des alcynes avec ce silane requiert l'utilisation du complexe $\text{Pt} / \text{P}(t\text{-Bu})_3$ donnant l'accès aux alcényl(2-pyridyl)silanes avec d'excellents rendements (Schéma 10).⁶

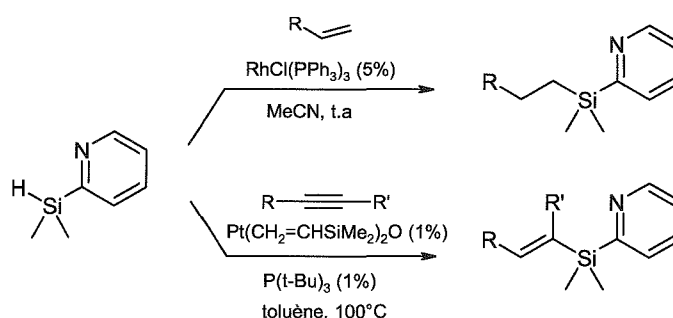


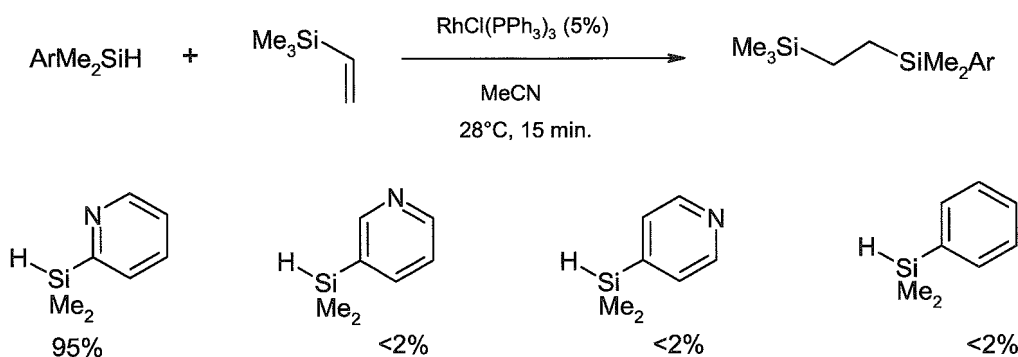
Schéma 10 : Hydrosilylation des alcènes et alcynes en utilisant le 2-(diméthyl)pyridylsilane.

Au regard de la grande réactivité du 2-pyridyldiméthylsilane dans les réactions d'hydrosilylation (particulièrement avec les alcènes), d'autres composés hydrosilanes de structure et nature électronique différentes (3-PyMe₂SiH, 4-PyMe₂SiH et le PhMe₂SiH) ont été évalués pour cette réaction.

Alors que la réaction avec le silane en position 2 est complète en 15 minutes, l'hydrosilylation des composés cités précédemment est extrêmement lente dans les mêmes conditions (Schéma 11).

⁵ Marciniec, B. *Comprehensive Handbook on Hydrosilylation* ; Pergamon Press : Oxford **1992**.

⁶ (a) Yoshida, J. ; Itami, K. ; Mitsudo, K. ; Suga, S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3403. (b) Itami, K. ; Mitsudo, K. ; Nishino, A. ; Yoshida, J. *Chem. Lett.* **2001**, 1088. (c) Itami, K. ; Mitsudo, K. ; Nishino, A. ; Yoshida, J. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 2645.



Ces résultats mettent clairement en évidence l'implication de l'azote pyridinique au sein des intermédiaires formés au cours de cette réaction. La pré-coordination de la pyridine sur le complexe de Rhodium peut par exemple faciliter l'étape d'addition oxydante du métal dans la liaison Si-H par effet de proximité. D'autre part, il est également plausible de supposer que la formation de l'intermédiaire issu de l'insertion de la double liaison dans la liaison Rh-H est fortement stabilisée dans ce cas, puisqu'il y a formation d'un intermédiaire cyclique à 6 chaînons (Schéma 12). Cette affirmation est d'autant plus vraie qu'il est supposé que cette étape est l'étape limitante dans le mécanisme d'hydrosilylation.

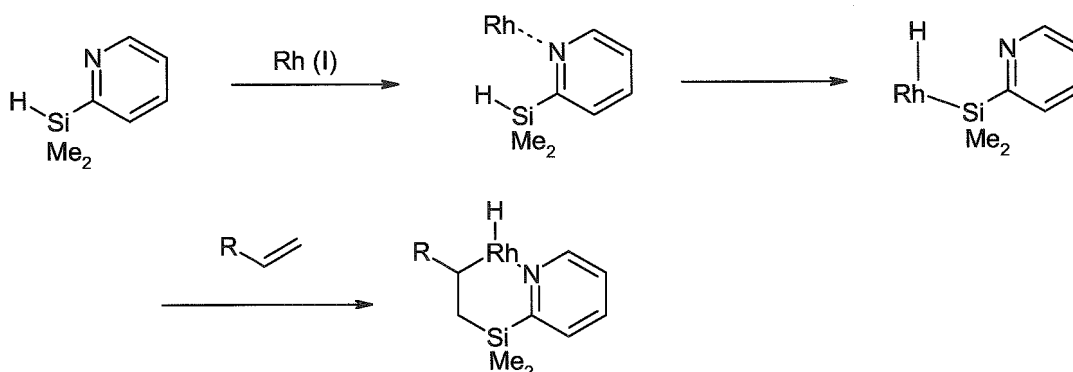


Schéma 12 : Implication de l'azote pyridinique dans le mécanisme d'hydrosilylation catalysée au Rh.

I.3.c.3) Mécanisme de la réaction d'hydrosilylation.

Deux mécanismes réactionnels ont été largement rapportés concernant cette réaction, à savoir le mécanisme de Chalk-Harrod et le mécanisme de Chalk-Harrod modifié (Schéma 13).

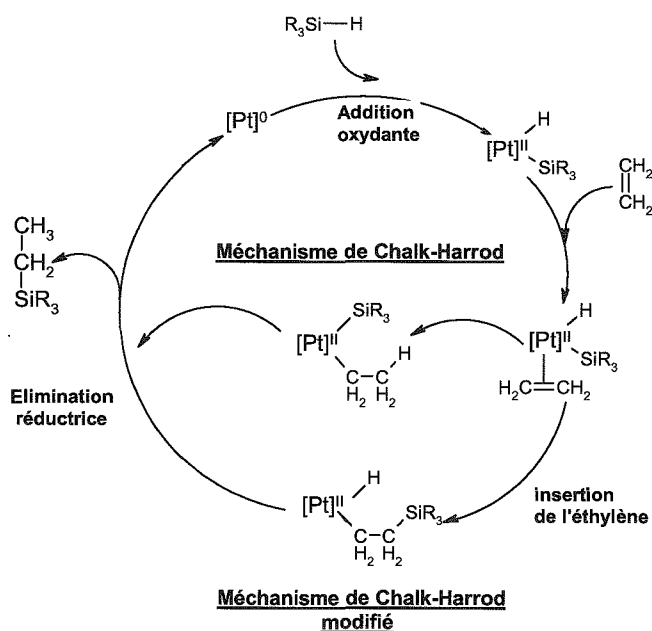


Schéma 13 : Mécanisme d'hydrosilylation suivant 2 chemins principaux.

Ces deux mécanismes commencent de la même manière via une étape commune d'addition oxydante du dérivé hydrosilylé sur le métal qui se retrouve alors au degré d'oxydation (+II). Alors suit une étape durant laquelle le composé éthylénique vient se coordiner au métal suivie de l'insertion de cette liaison double sur le métal, qui est l'étape limitante de ce mécanisme réactionnel. Ensuite, selon le mécanisme proposé par Chalk et Harrod dans un premier temps, on a une insertion directe de l'hydruure sur la fonction π . La dernière étape consiste en l'élimination réductrice de la liaison silicium-carbone de la surface du métal.

Dans le second mécanisme proposé, c'est l'insertion de la fonction silylée qui se fait dans un premier temps sur la fonction éthylénique suivie de la même manière par l'élimination réductrice libérant le composé alky- ou arylsilanes correspondant. On régénère donc à chaque cycle catalytique le métal au degré d'oxydation 0, disponible pour une nouvelle étape d'addition oxydante.

De nombreuses études théoriques au sujet de ce mécanisme d'hydrosilylation ont été rapportées⁷. A ce jour, il est très difficile de prévoir la régiosélectivité et stéréosélectivité au regard de la structure chimique des différents partenaires réactionnels, et c'est seulement les résultats expérimentaux qui vont permettre de

⁷ (a) Bode, B. M.; Day, P. N.; Gordon, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 1552. (b) Sakaki, S.; Sumimoto, M.; Fukuhara, M.; Sugimoto, M.; Fujimoto, H.; Matsuzaki, S. *Organometallics* **2002**, 21, 3788 (c) Sakaki, S.; Mizoe, N.; Sugimoto, M. *Organometallics* **1998**, 17, 2510

connaître le mécanisme réactionnel le plus approprié pour expliquer la structure des composés obtenus en fin de réaction.

I.3.d) Accès aux arylsilanes.

Les arylsilanes sont des intermédiaires de choix en synthèse organique et plus précisément en catalyse organométallique. Leur utilité a par exemple été montrée pour les couplages de Hiyama et les réactions d'hydrosilylation.

De nombreux efforts ont porté sur le développement de nouvelles méthodes de synthèse chimiosélectives de ces composés.

La méthode traditionnelle, que nous avons décrite précédemment, consiste en la réaction d'un chlorosilane avec un lithien ou un réactif de Grignard aromatique (Schéma 14, voie a).⁸

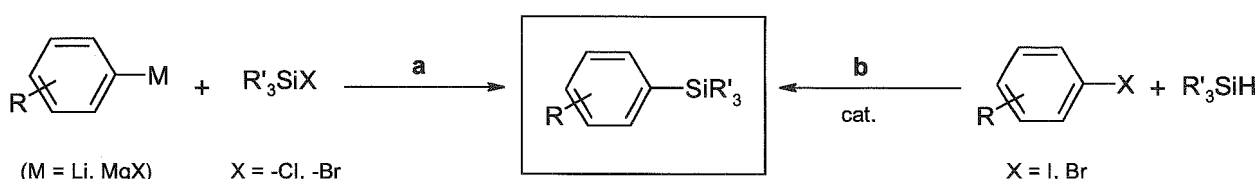


Schéma 14

Cette stratégie a, par exemple, été utilisée pour la préparation de résines polystyrène fonctionnelle portant des groupements hétéro-aryles. Ces résines ont été préparées *via* la réaction de substitution d'un lithien hétéro-aromatique préparé *in situ* par une résine chlorosilane très réactive (Schéma 15).⁹

Cette stratégie permet donc de réaliser la fonctionnalisation séquentielle de noyaux aromatiques immobilisés, puis le clivage de ces molécules cibles *via* une méthodologie "traceless", le plus souvent réalisée par des ions fluorures (TBAF).

⁸ *The chemistry of Organic Silicon Compounds*; Patai, S. ; Rappoport, Z. ; Wiley&Sons : New York, 2000.

⁹ a) Woolard, F. X. ; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 6102. b) Hu, Y. ; Gooding, O. W. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 4518.

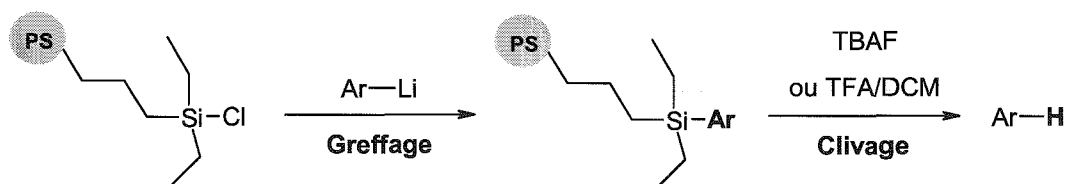


Schéma 15

Les composés hydrosilylés peuvent également être des agents de silylation des halogénures aromatiques par catalyse au palladium. Cependant, très peu d'exemples sont parus dans la littérature pour la formation de la liaison C-Si par cette méthode (Schéma 14, voie **b**).¹⁰ Ceci est essentiellement dû au caractère réducteur accru des composés hydrosilanes en présence d'une catalyse au palladium.

Par exemple, Chatgililoglu a montré que la réaction entre le 4-iodoanisole et le triéthylsilane en présence de PdCl₂ conduit quantitativement à la réduction du dérivé halogéné (Schéma 16).¹¹

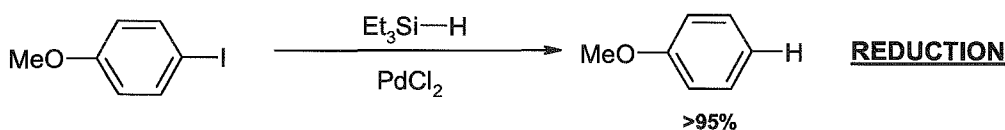


Schéma 16

Une alternative efficace à ce problème de réduction du dérivé halogéné consiste à utiliser un hydrosilane beaucoup moins réducteur tel que le triéthoxysilane qui conduit par une catalyse au palladium aux dérivés arylsilanes avec de très bons rendements (Schéma 17).¹²

¹⁰ (a) Murata, M. ; Suzuki, K. ; Masuda, Y. ; *J. Org. Chem* **1997**, 62, 8569. (b) Gu, W. ; Liu, S. ; Silvermann, R. B. *Org. Lett* **2002**, 4, 4171. (c) Denmark, S. E. ; Kallemeyn, J. M. *Org. Lett* **2003**, 5, 3483.

¹¹ (a) Boukherroub, R. ; Chatgililoglu, C. ; Manuel, G. *Organometallics* **1996**, 15, 1508. (b) Berk, S. C. ; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3751. (c) Barr, K. J. ; Berk, S. C. ; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 4323. (d) Breeden, S. W. ; Lawrence, N. J. *Synlett* **1994**, 833. (e) Keinan, E. *Pure Appl. Chem.* **1989**, 61, 1737. (f) Chatgililoglu, C. *Acc. Chem. Res.* **1992**, 25, 188. (g) Chatgililoglu, C. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1229.

¹² (a) Manoso, A. S. ; DeShong, P. ; *J. Org. Chem* **2001**, 66, 7449. (b) Murata, M. ; Ishikura, M. ; Nagata, M. ; Watanabe, S. ; Masuda, Y. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1843.

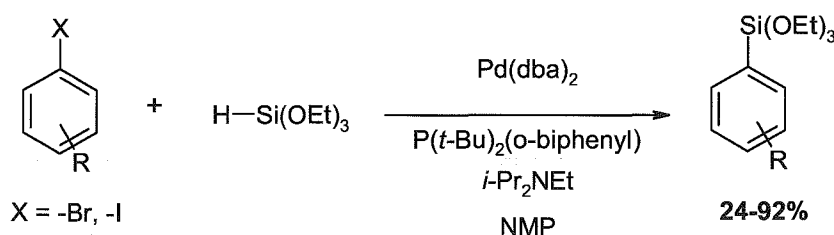


Schéma 17

Récemment, Yamanoi a montré que le transfert d'un groupement trialkylsilyl vers un dérivé halogéné aromatique est possible en présence de $\text{Pd}(t\text{-Bu}_3\text{P})_2$ et de K_3PO_4 . Ainsi la silylation d'une large gamme très riche de dérivés halogénés π -excessifs a pu être réalisée (Schéma 18).¹³

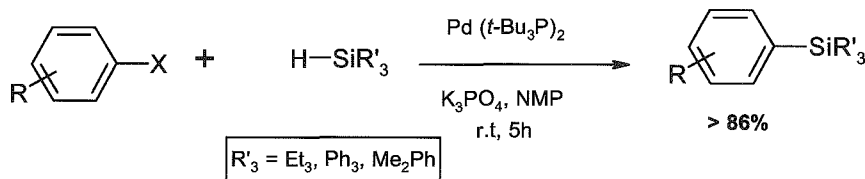


Schéma 18

Néanmoins, ces stratégies comportent une limitation majeure puisqu'elles ne sont efficaces qu'avec des dérivés halogénés riches en électrons. Dans le cas de composés π -déficients tels que le noyau pyridinique, ces conditions conduisent majoritairement à la réduction de la liaison carbone-halogène.

C'est finalement en 2006 que Alami et coll. décrivent le premier exemple de silylation efficace utilisant le triéthylsilane. Ainsi, des dérivés aromatiques bromés ou iodés π -déficients ont pu être silylés efficacement sous catalyse au dioxyde de platine en présence d'acétate de sodium. Ainsi, des composés hétéroaromatiques tels que la pyridine ou la quinoléine peuvent également être engagés dans cette réaction avec de bons rendements (Schéma 19).¹⁴

¹³ Yoshinori, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 23, 9607.

¹⁴ Hamze, A. ; Provot, O. ; Alami, M. ; Brion, J. - D. *Org. Lett* **2006**, 8, 931.

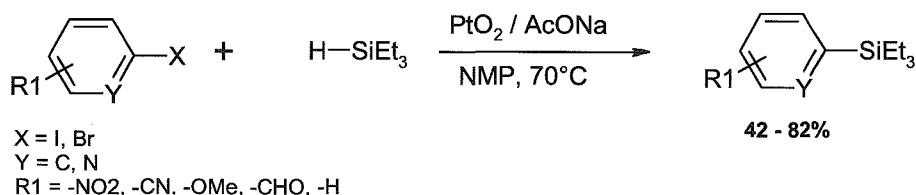


Schéma 19

Le mécanisme de cette réaction reste à approfondir malgré les efforts d'élucidation coordonnés de nombreux groupes. Le platine est tout d'abord réduit au degré d'oxydation zéro probablement par le HSiR_3 . Il est ensuite supposé que le métal utilisé subit deux additions oxydantes successives, d'abord par le silane puis par le dérivé halogéné aromatique dans un deuxième temps. Le Platine se retrouve alors au degré d'oxydation (IV). Quatre isomères de cet intermédiaire sont alors possibles dont deux seulement conduisent après élimination réductrice au produit de couplage. Alors que de nombreux facteurs gouvernent cette étape clé, il n'est pas facile de conclure à une quelconque logique mécanistique à ce niveau.

Ainsi selon la nature chimique et électronique des groupements qui entourent le métal, certains intermédiaires vont être favorisés conduisant soit au produit de couplage soit au produit de réduction du dérivé halogéné (Schéma 20).

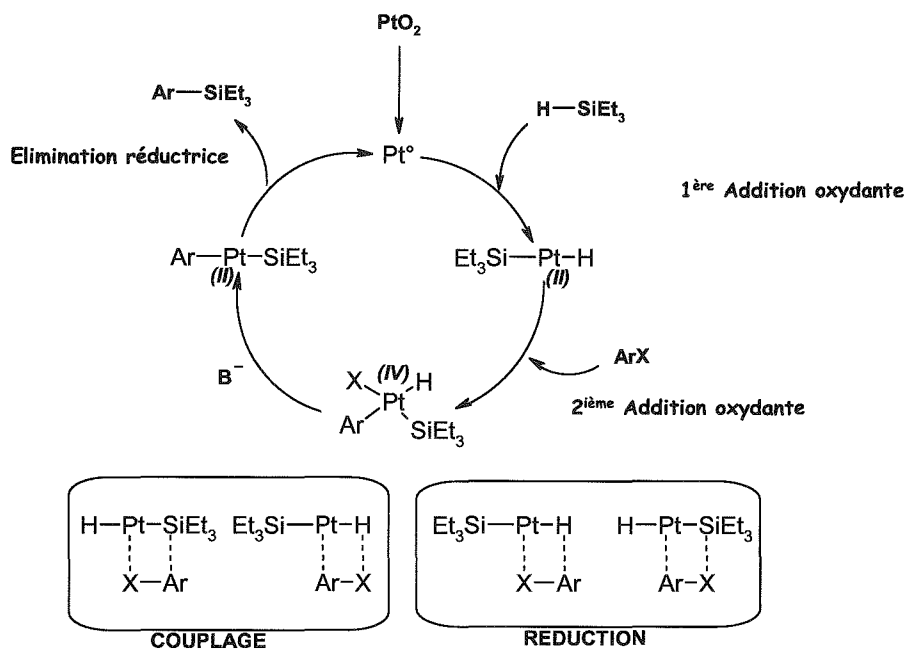


Schéma 20

I.4) Les Arylsilanes et leurs applications synthétiques.

I.4.a) L'oléfination de Peterson.

L'oléfination de Peterson¹⁵ engage l'addition d'une quantité stoechiométrique d'un carbanion en alpha d'un atome de silicium sur un dérivé carbonylé tel qu'une cétone ou un aldéhyde. Cette réaction produit alors un intermédiaire β -hydroxysilane qui se décompose rapidement par l'attaque de l'alcoolate formé sur le silicium produisant ainsi en fin de réaction un alcène et un silanoate (Schéma 21).

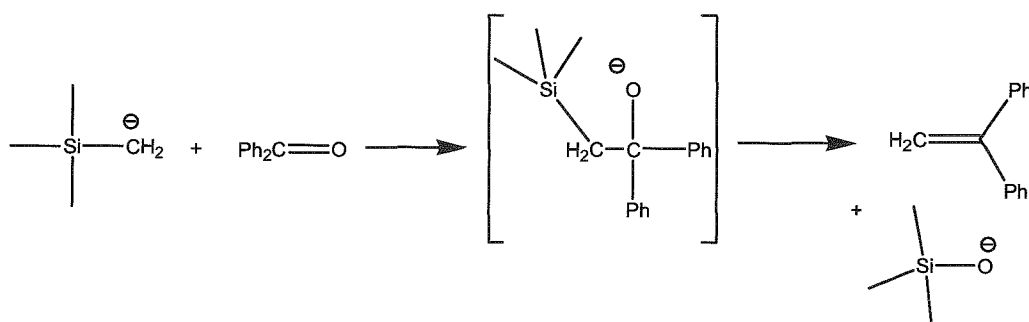


Schéma 21

La force de cette réaction réside dans la formation d'une liaison Si-O très forte. L'efficacité de cette réaction dépend également de la nature du cation associé. Les alcoolates de potassium et de sodium sont beaucoup plus réactifs dans cette réaction que les alcoolates de magnésium qui sont plus covalents. Ainsi, la réaction de Peterson est une méthode synthétique de substitution des réactions de Wittig utilisant des ylures au phosphore. Cette réaction est donc aussi citée sous le nom de réaction de Silyl-Wittig.

L'utilité synthétique de la réaction de Peterson a généré un grand enthousiasme pour le développement de la chimie de dérivés organométalliques stabilisés en alpha du silicium. Cette stabilisation réside dans la délocalisation possible de la densité électronique centrée sur une orbitale 2p du carbone vers une orbitale 3d vide du silicium (figure 22).

¹⁵ Peterson, D. J. *J. Org. Chem* **1968**, 33, 780.

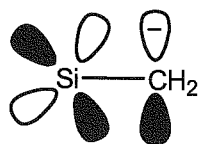


Figure 22

I.4.b) Préparation des carbanions en alpha du silicium.

Depuis son introduction en 1968 par Peterson, la préparation et la réactivité des carbanions en position alpha d'un atome de silicium est un sujet de grand intérêt en synthèse organique. Ces carbanions ont été largement utilisés pour la préparation d'oléfines,¹⁶ mais également pour réaliser des réactions d'hydroxyméthylation nucléophiles.¹⁷

Ces carbanions sont le plus souvent préparés selon 4 voies synthétiques principales :

- Préparation d'un réactif organomagnésien à partir du dérivé halogéné correspondant.
- Déprotonation par un réactif de lithiation comme le *n*-BuLi.
- Réaction d'échange X-métal (avec X = S, Sn, Si ou Se).
- Addition d'un alkylithien sur un vinylsilane.

A travers ces méthodes pour générer un carbanion en alpha du silicium, la réaction de déprotonation par un réactif de lithiation est de loin la plus efficace, puisque les α -halogénosilanes, les silanes substitués en position α par un hétéroatome et les vinylsilanes ne sont pas toujours faciles d'accès.

Il a été reconnu que la déprotonation du groupement méthyl porté par le silicium est la plus difficile à réaliser.¹⁸ Malgré la stabilisation du carbanion formé par l'atome de silicium lui-même, la présence d'hétéroatomes peut accroître cet effet de stabilisation permettant de réaliser la lithiation efficace du groupement méthyl. Hosomi a, par exemple, rapporté que l'alkoxytriméthylsilane portant un groupement

¹⁶ Ager, D. J. *Org. React.* **1990**, 38, 1.

¹⁷ Tamao, K. ; Ishida, N. ; Kumada, M. *Org. Synth.* **1990**, 69, 96.

¹⁸ Bates, T. F. ; Dandekar, S.A ; Longlet, J. J. ; Wood, K. A. ; Thomas, R. D. *J. Organomet. Chem.* **2000**, 595, 87.

diméthylamino- peut être facilement déprotonné par le *t*-BuLi pour conduire à la formation du carbanion correspondant.¹⁹

Il a été démontré que les atomes d'oxygène et d'azote sont nécessaires pour réaliser la réaction de déprotonation, ce qui indique clairement l'effet inductif apporté par l'oxygène et l'effet de coordination de l'atome d'azote. Friesen²⁰ et Quayle²¹ ont également observé des effets similaires pour la déprotonation de groupements *tert*-butyldiméthylsilanes.

Snieckus a rapporté qu'un aryltriméthylsilane portant un groupement amide en position ortho est facilement déprotoné par le LDA²² et Klumpp a montré que la déprotonation du groupement méthyl pouvait être rendue efficace de façon intramoléculaire par une amine tertiaire (Figure 23).²³

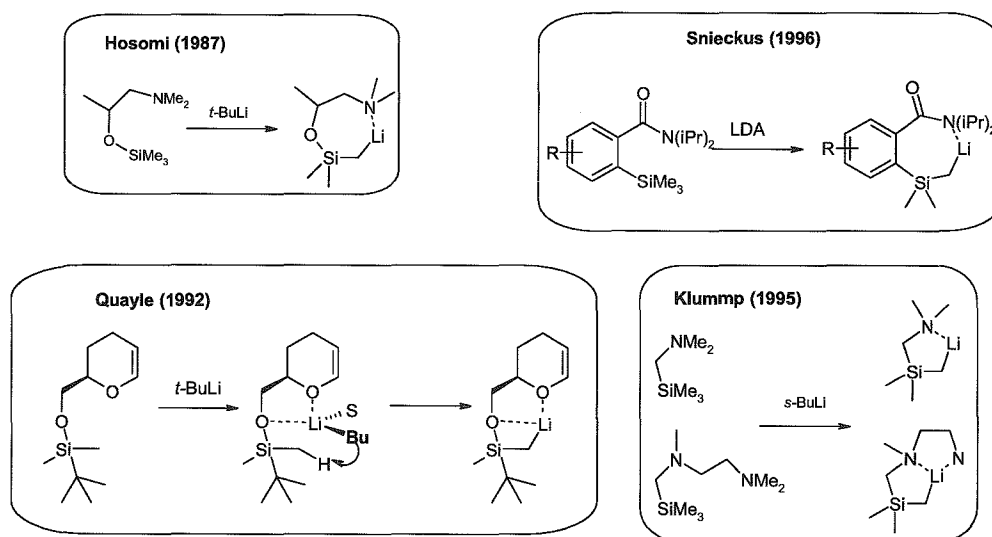


Figure 23

Dans ce contexte, l'équipe de Yoshida a découvert la déprotonation d'un des groupements méthyls portés par le 2-pyridyltriméthylsilane en envisageant la stabilisation du lithien formé par l'azote pyridinique (Schéma 24).

¹⁹ Hosomi, A. ; Kohra, S. ; Tominaga, Y. ; Shoji, M. ; Sakurai, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, 35, 1663.

²⁰ Friesen, R. W. ; Sturino, C. F. ; Daljeet, A. K. ; Kolaczewska, A. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1944.

²¹ Imanieh, H. ; Quayle, P. ; Voaden, M. ; Conway, J. ; Street, S. D. A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 543.

²² Brough, P. A. ; Fisher, S. ; Zhao, B. ; Thomas, R. C. ; Snieckus, V. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2915.

²³ Luitjes, H. ; de Kanter, F. J. J. ; Schakel, M. ; Schmitz, R. F. ; Klumpp, G. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 4179.

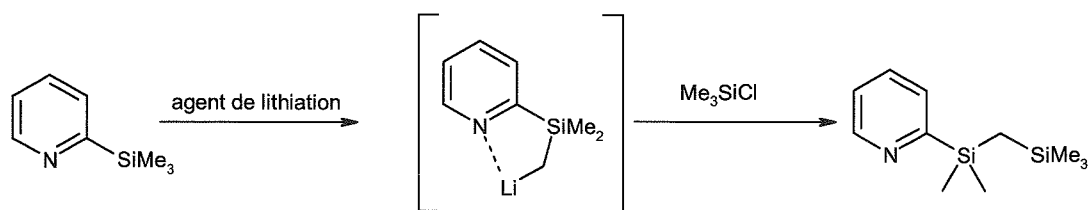
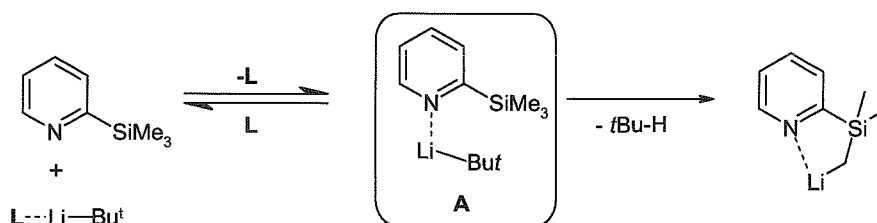


Schéma 24

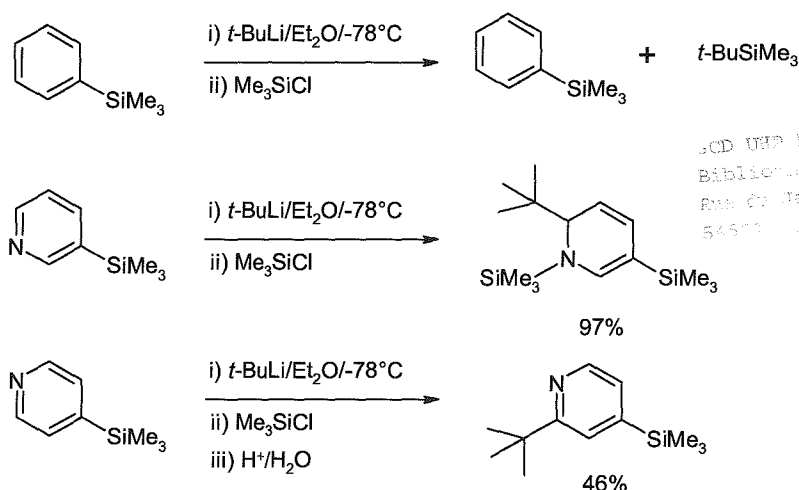
L'utilisation du *t*-BuLi conduit à la déprotonation quantitative du silane et, après condensation électrophile, à l'isolement du silane fonctionnalisé avec un rendement de 93%. La réaction est supposée transiter par le complexe de pré-lithiation par effet CIPE (**C**omplex **I**nduce **P**roximity **E**ffect)²⁴ du substrat avec le *t*-BuLi avant l'étape de lithiation proprement dite (Schéma 25). L'implication de ce complexe a été démontrée par modification de la nature du solvant utilisé ou l'ajout de complexants tels que le TMEDA. En effet, l'utilisation de THF comme solvant réactionnel ne conduit à aucune formation de produit issu de la lithiation du silane.


 Schéma 25 : Effet de proximité pour la déprotonation de 1 par le *t*-BuLi.

Afin de confirmer que la déprotonation du 2-pyridyltriméthylsilane est attribuée à l'effet de proximité induit par la pyridine en plus de la stabilisation apportée par l'atome de silicium en position α , l'équipe de Yoshida a étudié la réactivité du phényltriméthylsilane, du 3-pyridyltriméthylsilane ainsi que celle de l'isomère en position 4 de la pyridine où aucun effet de proximité ne peut être observé.

Dans le cas du silane en série benzénique, aucune réaction ne se produit avec le *t*-BuLi et on récupère le composé de départ. Par contre, la réaction du *t*-BuLi avec les silanes pyridiniques en position 3 et 4, conduit à l'attaque du tertio-butyllithium sur le cycle pyridinique sans observer de lithiation en alpha du silicium.

²⁴ Beak, P. ; Hunter, J. E. ; Jun, Y. M. ; Wallin, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5403.



Ainsi, le produit issu de la lithiation du silane en position 2 a été mis en réaction avec une gamme d'électrophiles variés conduisant aux composés substitués en alpha avec de très bons rendements (55-99%).²⁵

Le groupement 2-pyridylsilyl peut être transformé en fonction alcool en utilisant les conditions de Tamao.²⁶ Ainsi, par réaction d'oxydation avec H₂O₂ / KF les alcools correspondants sont obtenus avec de très bons rendements. Il est intéressant de noter que cette réaction d'oxydation se fait dans des conditions beaucoup plus douces que dans le cas du groupement PhMe₂Si-. Cette transformation en 2 étapes fournit donc une méthode efficace pour fonctionnaliser des alcools masqués, à l'aide de réactifs organolithiés (Schéma 26).

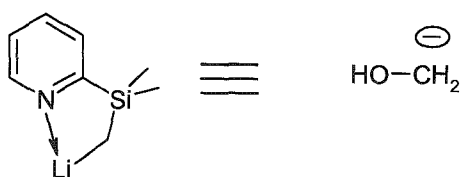


Schéma 26

Des études mécanistiques ont révélé que l'oxydation par H₂O₂ conduit dans un premier temps à la rupture de la liaison Py-Si assistée par le fluorure de potassium (KF) qui précède alors l'oxydation classique de Tamao du méthoxysilane formé intermédiairement (Schéma 27).

²⁵ Itami, K. ; Kamei, T. ; Mitsudo, K. ; Nokami, T. ; Yoshida, J. I. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 3970.

²⁶ (a) Itami, K. ; Mitsudo, K. ; Yoshida, J. I. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 8709. (b) Tamao, K. *In Advances in Silicon Chemistry*, Vol. 3 ; Larson, G. L., Ed. ; JAI Press Inc. ; Greenwich CT, **1996**, 1. (c) Jones, G. R. ; Landais, Y. *Tetrahedron* **1996**, 52, 7599.

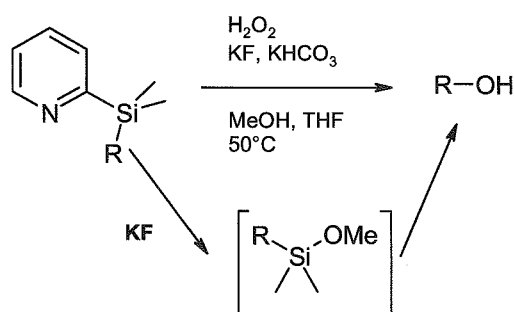


Schéma 27

I.4.c) Réaction de protodésilylation.

Le coupure électrophile d'un dérivé arylsilane conduit, en général, à la synthèse d'un composé aromatique substitué dans lequel l'électrophile occupe la position initialement occupée par le silicium (Schéma 28). Alors que les réactions classiques de substitution passent par la perte d'un hydrogène conduisant à la formation de différents isomères le plus souvent, dans ce cas aucun mélange d'isomères ne peut être obtenu.

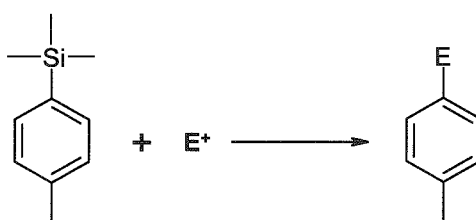


Schéma 28

Le groupe de Snieckus a récemment étudié la réactivité d'arylsilanes portant diverses fonctionnalités. Ils ont notamment montré que la présence d'un groupement directeur (DMG) en position ortho du silicium permet de réaliser diverses réactions d'*ipso* désilylation induites par une espèce électrophile.²⁷ Ainsi des réactions d'*ipso* halogénéation et nitrosation ont été réalisées dans ces conditions avec d'excellents rendements.

²⁷ Zhao, Z. ; Snieckus, V. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2523.

Ce groupe a mis également au point une réaction d'*ipso*-borodésilylation qui fournit une méthode précieuse pour la préparation de précurseurs du couplage de Suzuki avec de très bons rendements (Schéma 29). Néanmoins, ces composés borés sont stabilisés sous la forme de boronopinacولات et peuvent être engagés *in situ* dans un couplage de Suzuki donnant ainsi l'accès aux composés hétéroaryles ou biaryles.

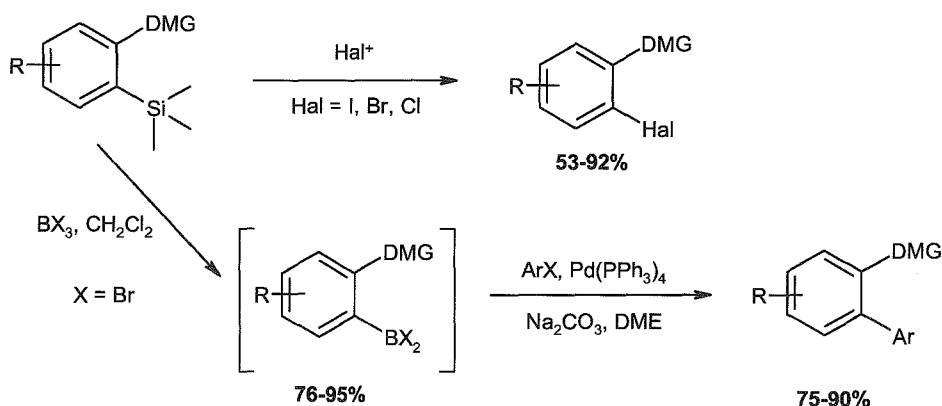


Schéma 29

I.4.d) Les arylsilanes : Réactifs organométalliques efficaces.

Comme nous l'avons précisé précédemment, la liaison carbone-silicium possède 12% de caractère ionique. Le silicium est l'entité δ^+ et le carbone l'entité δ^- . Dans un nombre limité de cas, les arylsilanes peuvent réagir avec les aldéhydes de la même manière que le ferait un réactif organométallique tel qu'un organolithien ou organomagnésien pour lesquels la polarité de la liaison peut être estimée à 25-30% et 15-20% respectivement (Schéma 30).

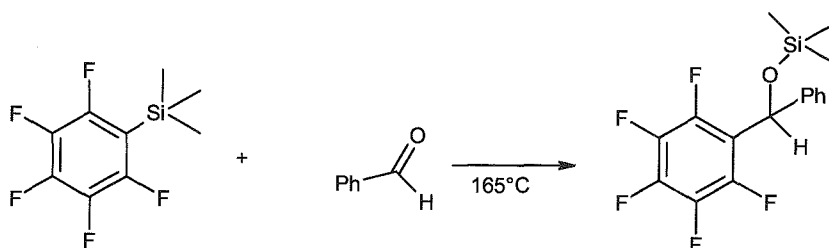


Schéma 30

Alors que le phényltriméthylsilane ne réagit pas thermiquement avec le benzaldéhyde, les arylsilanes substitués en ortho par un groupement électroattracteur réagissent avec le benzaldéhyde dans une réaction catalysée par une espèce nucléophile telle que le *t*-BuOK ou encore des sels d'anions fluorures qui réagissent par une attaque nucléophile sur l'atome de silicium (Schéma 31).

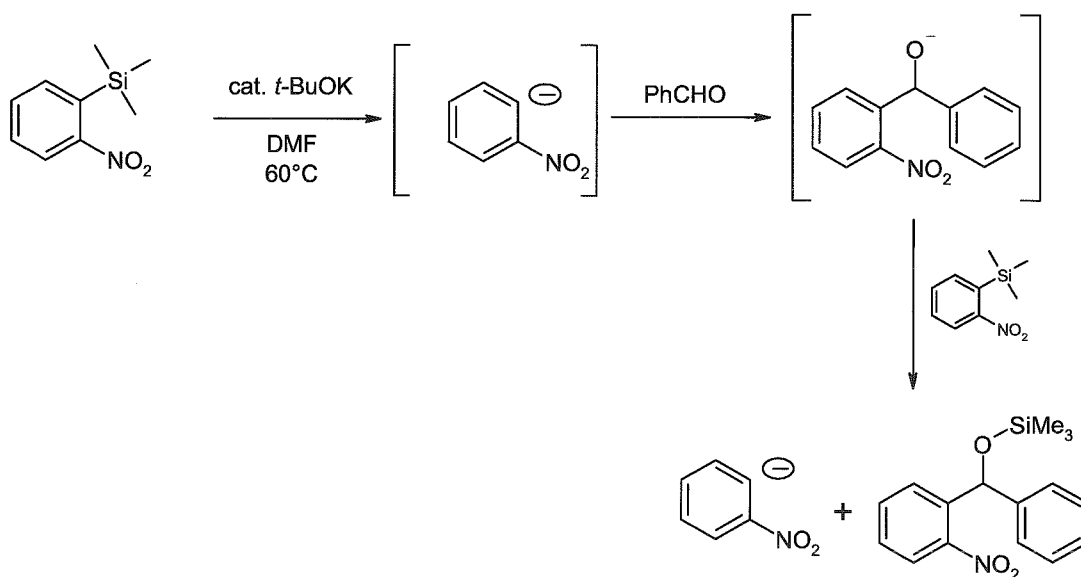


Schéma 31

Il est donc possible de favoriser la formation d'un carbanion aryle en position *ipso* d'un atome de silicium, ceci nécessitant juste une catalyse nucléophile. La capacité que possède le silicium à former des espèces pentavalentes stables est la clé de la réussite de ces réactions. La formation du silanion fragilise la liaison arylsilane la rendant ainsi nucléophile à son tour pour réagir avec des dérivés carbonylés ou une source protonique pour la formation d'une liaison C-H.

Dans l'exemple précédent, le carbanion est généré par un alcoolate de potassium qui est souvent utilisé dans la littérature. Cependant la méthode la plus commune d'activation du silicium est une activation par les ions fluorures qui conduit à la formation d'une liaison Si-F (142 kcal/mol) très stable. La formation de cette liaison constitue souvent la force motrice de bon nombre de réactions très efficaces.

La réaction des ions fluorures avec les dérivés organosilylés procède par l'attaque initiale des ions fluorures vers une orbitale 3d vide du silicium conduisant à la formation d'un silanion pentavalent qui se réarrange vers la formation d'un dérivé

fluorosilane stable et un carbanion. La stabilité de cet intermédiaire dépend essentiellement de la nature des groupements portés par le silicium.

Les réactions de nombreux dérivés organotriméthylsilanes avec les ions fluorures conduisent à la formation de TMS-F et la perte d'un groupement organique anionique. Par exemple, le 1-triméthylsilylacétylène réagit avec le fluorure de potassium pour produire le TMS-F et l'anion acétylure relativement stable²⁸ (Schéma 32).

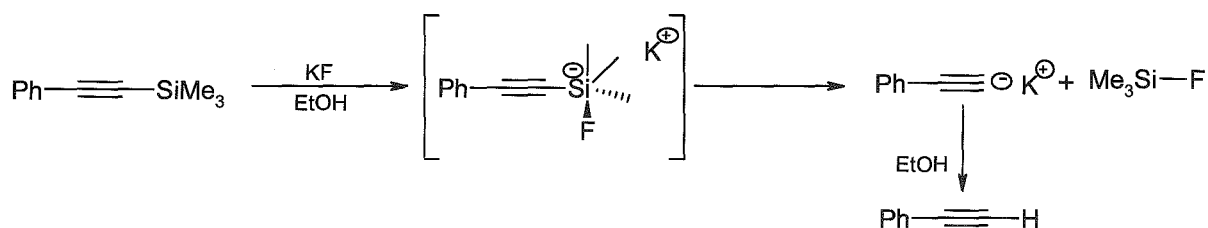


Schéma 32

Dans le milieu des années 1980, Hiyama a montré que l'activation de dérivés organosilylés par les ions fluorures accentue le caractère nucléophile des groupements alkyls portés par le silicium²⁹. Ceci est expliqué par la formation intermédiaire d'une espèce pentacoordinée comme nous l'avons évoquée précédemment (Schéma 33).

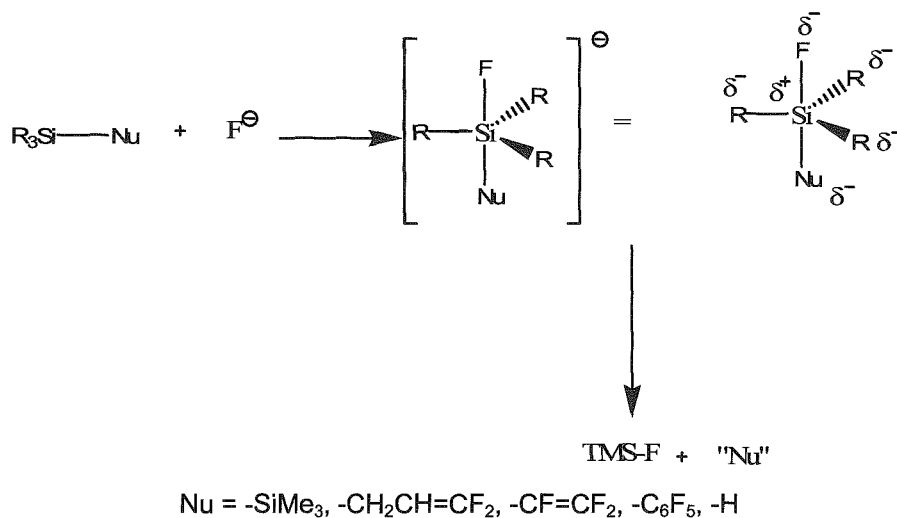


Schéma 33

²⁸ Kraihanzel, C. S ; Poist, J. E *J. Organomet. Chem* **1967**, 8, 239.

²⁹ Fujita, M. ; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 4629.

Ainsi de nombreuses réactions de couplage organométallique ont été développées avec une gamme très riche de dérivés silylés, de dérivés halogénés ou triflates et un catalyseur le plus souvent à base de Palladium (Schéma 34).

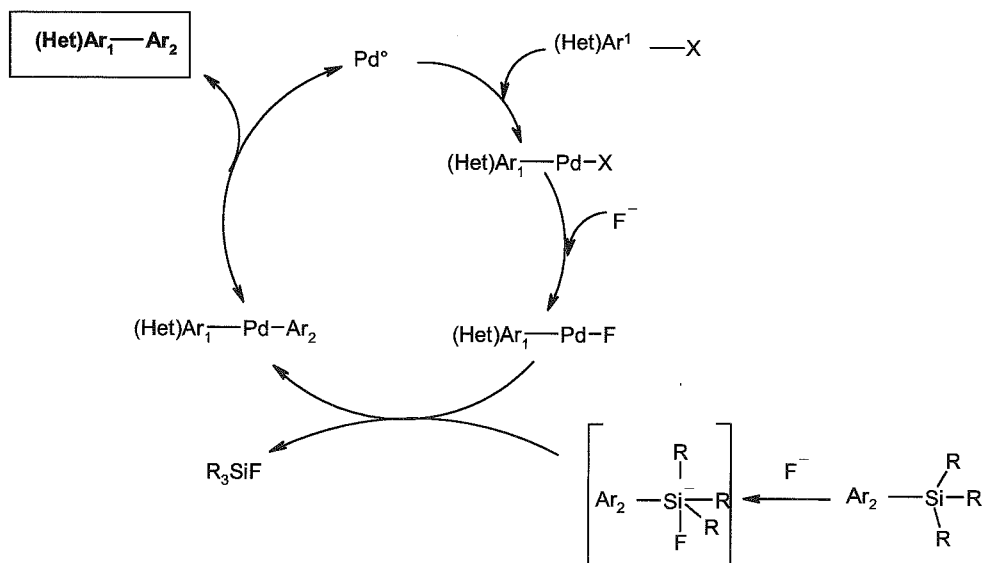


Schéma 34

Cette nouvelle méthode de couplage, fournit à l'heure actuelle une méthode de choix pour la création de nouvelles liaisons carbone-carbone et une alternative efficace aux méthodes de couplage de Suzuki mettant en jeu des réactifs organoborés pas toujours faciles d'accès et de Stille avec des dérivés organostanniques dont la toxicité reste un inconvénient majeur.

Nous développerons dans le chapitre V cette voie réactionnelle innovante et dont le champ d'action ne cesse de s'accroître.

Chapitre II : Fonctionnalisation du noyau pyridinique

II.1) Fonctionnalisation par lithiation.

II.1.a) Introduction.

Le cycle pyridinique constitue une entité importante dans la structure de nombreuses molécules possédant une activité biologique.³⁰ Dans ce contexte les efforts de différents groupes de recherche se sont concentrés sur la mise au point de méthodes régiosélectives de fonctionnalisation de ce cycle hétéro-aromatique de haute importance par une séquence de lithiation puis condensation électrophile. De part la présence d'un atome d'azote, le cycle pyridinique possède un caractère π -déficient accru comparé aux cycles benzéniques ou encore furaniques. Ainsi, la préparation des espèces lithiées correspondantes requiert le plus souvent des précautions particulières. Désormais, le chimiste de synthèse dispose de nombreuses voies synthétiques pour générer un lithien en position voulue sur le cycle pyridinique. Trois voies de lithiation principales ont fait leurs preuves pour la préparation de ces espèces carbanioniques.

- a. Echange H-Li en alpha de l'azote pyridinique.
- b. Othoméallation dirigée (DOM).
- c. Echange halogène-lithium.

Une sélectivité est très souvent liée à la mise en œuvre de paramètres réactionnels appropriés à savoir la nature de l'agent de lithiation, le solvant de

³⁰ (a) New, J. S. ; Yevich, J. P. ; Cipollina, J. A. *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 1147. (b) Koren, A. O. ; Horti, A. G. ; Mukhin, A. G. ; Gundisch, D. ; Dannals, R. F. ; London, E. D. *J. Labelled Compounds Radiopharmaceuticals* **2000**, 43, 413. (c) Brioni, J. D. ; Kim, D. J. B. ; O'Neill, A. ; Brodic, M. S. ; Decker, M. W. ; Americ, S. P. *Drug Development Research* **1997**, 40, 259.

réaction et/ou la température de lithiation. De nombreuses revues ont été consacrées à la lithiation directe des pyridines.³¹

II.1.b) Principaux facteurs influençant la lithiation du cycle pyridinique.

L'efficacité de la lithiation en série pyridinique réside essentiellement dans la présence de groupements fonctionnels et dans le choix de la base. En plus de posséder un effet directeur, certains groupements fonctionnels activent le cycle pyridinique rendant ainsi plus aisée la réaction de lithiation. Ainsi des activants forts tels que les amides ou sulfones engendrent une lithiation rapide, même à très basse température (< -78°C).

Certaines pyridines non activées, comme les alkoxy-pyridines doivent être lithiées à des températures plus élevées (> -35°C) et peuvent nécessiter des temps de réaction de plusieurs heures, ce qui accroît les possibilités de dégradation et de réactions secondaires.

Dans le cas de pyridines peu activées, une base fréquemment utilisée, le diisopropylamide de lithium (LDA), n'est pas assez basique pour déprotonner complètement le cycle pyridinique et un équilibre s'établit. Les électrophiles qui ne sont pas réactifs vis-à-vis de la base peuvent alors être ajoutés au milieu réactionnel pour permettre une conversion totale.³²

Cependant la plupart des électrophiles réagissent compétitivement avec le LDA et la lithiopyridine ce qui limite considérablement l'intérêt synthétique de la méthode. Une technique de lithiation a été décrite par Quéguiner et coll. : il s'agit d'engendrer une quantité catalytique de diisopropylamide de lithium par un excès d'alkylolithiens, ce qui permet de forcer la réaction vers une conversion totale.³³

³¹ (a) Queguiner, G. ; Marsais, F. *Adv. Hetero. Chem.* **1991**, 52, 187. (b) Mongin, F. ; Queguiner, G. *Tetrahedron* **2001**, 57, 4059. (c) Marsais, F. ; Queguiner, G. *Tetrahedron* **1983**, 39, 2009. (c) Gros, P. ; Fort, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 20, 3375.

³² Wada, A. ; Kanatomo, S. ; Nagai, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, 39, 1016.

³³ Trecourt, F. ; Mallet, M. ; Marsais, F. ; Queguiner, G. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1367.

II.1.c) La lithiation directe.

Alors que la lithiation est un moyen très efficace pour la fonctionnalisation du cycle pyridinique, certains problèmes peuvent cependant être rencontrés, contrairement au cas d'école du benzène. En effet la fonction imine présente dans le cycle pyridinique est sensible à l'attaque nucléophile des bases de type alkylithiens tels que le *n*-BuLi par exemple (Schéma 35).

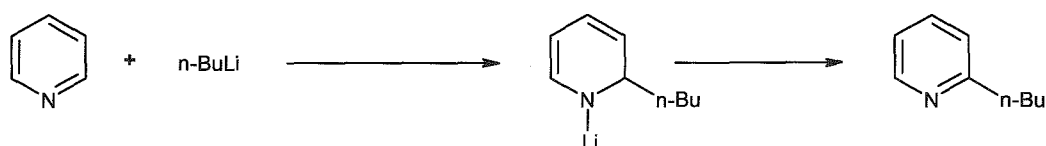


Schéma 35 : Attaque nucléophile du BuLi sur le cycle pyridinique via un mécanisme de type Chichibabin.

Cette réaction devient bien entendu minoritaire lorsque les positions alpha de la pyridine sont bloquées ou lorsqu'un groupement suffisamment ortho directeur est présent sur le cycle. Dans les autres cas, les bases encombrées non nucléophiles sont utilisées. Même si l'étape de lithiation du cycle pyridinique peut être réalisée avec succès, il faut également prendre en compte la possibilité de réactions intermoléculaires postérieures à l'étape de lithiation. En effet, lors de temps de réaction relativement long, le lithien pyridinique formé *in situ* peut alors réagir avec un autre cycle pyridinique lithié.³⁴

Le solvant et la présence de groupements fonctionnels sur le cycle pyridinique dictent le plus souvent la stabilité des lithiens pyridiniques. Il est parfois très utile d'utiliser un solvant de réaction qui permet la précipitation du lithien formé le séparant ainsi de la solution. Cependant, la base elle-même peut être entraînée par co-précipitation et l'agitation du milieu réactionnel est souvent plus difficile lorsqu'il y a précipitation du lithien dans le milieu réactionnel.

Quéguiner et Mongin ont décrit les facteurs cinétiques et thermodynamiques qui régissent la sélectivité de lithiation de la pyridine. Les différentes fonctionnalités sur le cycle pyridinique, et l'azote pyridinique lui-même, peuvent influencer le pKa

³⁴ Meyers, A. ; Pansegrau, P. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1985**, 690.

des protons voisins, se coordiner au lithium, désagréger les bases lithiées et ainsi affecter précisément la stabilité des carbanions voisins. La position alpha de l'azote pyridinique est le site cinétique de la lithiation du cycle pyridinique, probablement dû à la complexation du lithium avec l'azote. L'anion résultant, cependant, subit en cette position une répulsion électronique avec les paires libres de l'azote pyridinique et peu migrer sur la position la plus stable en C-4.

Une autre méthode de lithiation de pyridines non-activées consiste à l'utilisation d'une base encombrée telle que le 2,2,6,6-tétraméthylpipéridinure de lithium (LTMP) à basse température en excès ou encore en utilisant le mésityllithium (MesLi),³⁵ une base plus forte et nucléophile. Le mésityllithium est très peu soluble dans les solvants hydrocarbonés, il est donc préparé à basse température dans le THF et utilisé *in situ* avant qu'il ne se décompose. Le phényllithium a également été rapporté comme étant une bonne base pour la lithiation directe de la pyridine.³⁶

II.1.d) La lithiation en alpha.

La lithiation en alpha consiste à la lithiation d'un carbone voisin de l'azote pyridinique. Elle est sans doute possible grâce au caractère directeur inhérent à l'atome d'azote. L'exemple le plus simple de lithiation en alpha de l'azote pyridinique, celle de la pyridine elle-même, apparaît être l'une des moins triviales.

Alors que l'utilisation d'alkyllithiums conduit inévitablement à une attaque nucléophile au lieu d'une réaction de déprotonation, les amidures de lithium, comme le LDA, ont été utilisés. Cependant, la 2-lithiopyridine attaque rapidement une autre molécule de pyridine donnant une 2,2'-bipyridine comme produit majoritaire.³⁷

Le cycle pyridinique peut être activé en transformant la pyridine en oxide,³⁸ complexé avec du trifluorure de bore (**Tableau 2**, ligne 2) ou via une réaction avec

³⁵ (a) Comins, D. ; LaMunyon, D. *Tetrahedron. Lett.* **1988**, 29, 773. (b) Rathman, T. ; Woltermann, C. *Pharm. Chem.* **2003**, 68.

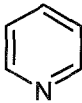
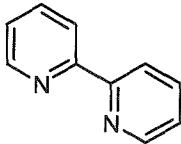
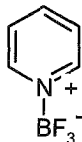
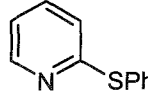
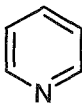
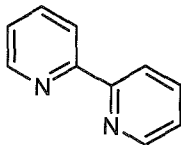
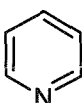
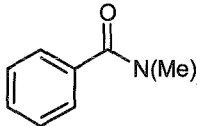
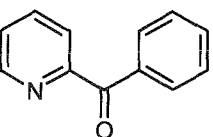
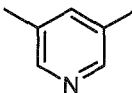
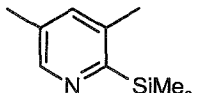
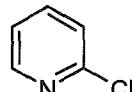
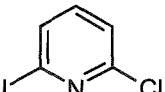
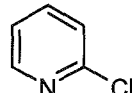
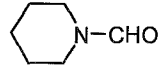
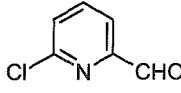
³⁶ (a) Trécourt, F. ; Gervais, B. ; Mallet, M. ; Quéguiner, G. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 1673. (b) Trécourt, F. ; Mallet, M. ; Mongin, O. ; Gervais, B. ; Quéguiner, G. *Tetrahedron* **1993**, 49, 8373.

³⁷ Meyers, A. ; Pansegrau, P. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1985**, 690.

³⁸ (a) Abramovich, R. ; Smith, E. ; Knaus, E. ; Saha, M. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 1690. (b) Abramovich, R. ; Coutts, R. ; Smith, E. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 3584. (c) Abramovich, R. ; Smith, E. **1974** *Pyridine and its derivatives*, Part 2, Wiley, New York, 1.

l'hexafluoroacétone.³⁹ Cette activation permet une lithiation en alpha même quand des groupements fortement directeurs (DMG) sont présents.

Tableau 2 : Lithiation régiosélective du cycle pyridinique.

	Pyridine	Conditions	Electrophile	Produit	Rendement	Réf
1		LDA, -78°C, THF, 2h	-		81%	33
2		LiTMP, -78°C, 15 min	PhS-SPh		87%	40
3		2 éq BuLi-LiDMAE; hexane, 0°C, 30 min	-		82%	41
4		2 éq BuLi-LiDMAE; hexane, -78°C, 1h			80%	42
5		4éq BuLi-LiDMAE; hexane, 0°C, 1h	Me ₃ SiCl		70%	43
6		3éq BuLi-LiDMAE; hexane, -78°C, 1h	I ₂		80%	44
7		TMSCH ₂ Li-LiDMAE (2/1), hexane, 0°C, 1h			81%	45

³⁹ Taylor, S. ; Lee, D. ; Martin, J. *J. Org. Chem* **1983**, 43, 4156.

⁴⁰ (a) Kessar, S. ; Singh, P. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 721. (b) Vedejs, E. ; Chen, X. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 1809.

⁴¹ Gros, P. ; Fort, Y. ; Caubère, P. *J. Chem. Soc. ; Perkin. trans.1* **1997**, 1, 3071.

⁴² Gros, P. ; Fort, Y. ; Caubère, P. *J. Chem. Soc. ; Perkin. Trans.1* **1997**, 1, 3597.

⁴³ Choppin, S. ; Gros, P. ; Fort, Y. *Org. Lett.* **2000**, 2, 803.

⁴⁴ Gros, P. ; Viney, C. ; Fort, Y. *Synlett* **2002**, 4, 1847.

⁴⁵ Doudouh, A. ; Gros, P. ; Fort, Y. Woltermann, C. *Tetrahedron*, **2006**, 62, 6166.

Durant ces 10 dernières années, notre groupe a publié de nombreux articles en rapport avec la lithiation régiosélective de la pyridine en alpha de l'azote en utilisant un réactif superbasique qui est un mélange de *n*-BuLi et de N,N-diméthylaminoéthanolate de lithium (LiDMAE) dans un rapport 1/1. L'association de ces deux espèces conduit à la formation d'un agrégat dont le rapport basicité / nucléophilie est accru permettant ainsi d'éviter toute réaction d'addition nucléophile sur le cycle pyridinique très sensible.

La lithiation en alpha de l'azote est réalisée avec ce nouveau réactif préférentiellement à une réaction d'ortholithiation (tableau 1, ligne 6). En effet, un complexe de cet agrégat avec le substrat se forme, permettant sélectivement l'arrachement du proton en alpha de l'azote pyridinique. Au terme du temps de lithiation nécessaire dans l'hexane (classiquement 1 heure), l'électrophile est additionné dans une solution de THF, ce qui permet de dissocier cet agrégat pour favoriser la réaction rapide avec le lithien (Schéma 36).

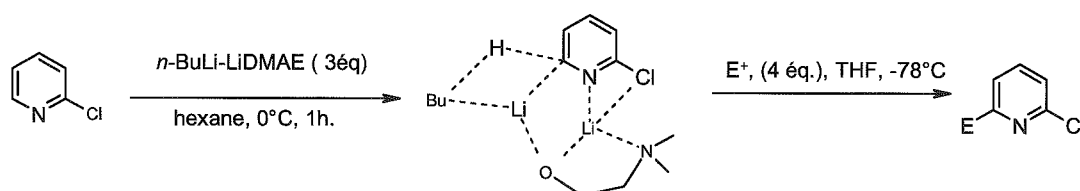


Schéma 36

Récemment, une amélioration vient d'être apportée par notre laboratoire⁴⁵ puisque les mêmes sélectivités sont obtenues avec 1 équivalent du réactif TMSCH₂Li-LiDMAE dans un rapport 2/1, qui permet de réaliser la métallation à 0°C sans attaque nucléophile et d'utiliser une quantité stoéchiométrique d'électrophile contre 4 équivalents précédemment.

II.1.e) Echange halogène-lithium.

Une méthode très efficace de fonctionnalisation du cycle pyridinique consiste à réaliser une réaction d'échange halogène lithium. Si les isomères bromés ou iodés peuvent être préparés, les lithiens correspondants peuvent alors être obtenus par

réaction avec une quantité stoechiométrique d'alkyls lithium (*n*-BuLi ou *t*-BuLi). Nous reviendrons plus loin sur le mécanisme réactionnel.

Cette réaction est très semblable à la réaction bien connue de Grignard (découverte au début du 20^{ième} siècle) puisqu'elle permet la préparation d'espèces organométalliques nucléophiles que l'on va pouvoir faire réagir avec une large gamme d'électrophiles. Ces outils de synthèse sont donc très utiles pour la fonctionnalisation de composés halogénés aliphatiques et (hétéro)-aromatiques.

Les lithiens pyridiniques ne peuvent pas être préparés par réaction directe des bromo- ou iodo-pyridines correspondantes avec du lithium métal⁴⁶ et seront donc classiquement préparés par réaction d'un alkyllithien avec l'halogéno-pyridine désirée. Nous verrons un peu plus loin que la réaction des chloropyridines avec du lithium métal conduit par contre à la formation du lithien escompté.

La réaction d'échange brome-lithium avec les mono-bromopyridines est réalisée le plus souvent par l'utilisation d'une quantité stoechiométrique de *n*- ou *t*-BuLi à basse température dans un solvant étheré (Schéma 37).⁴⁷ De nombreux articles font référence à cette réaction qui est un moyen aisé pour la préparation de pyridines polyfonctionnelles. Néanmoins, la lithiation des 4-bromopyridines est une réaction plus difficile à mettre en œuvre compte tenu du caractère instable de ces composés souvent commercialisés sous la forme de sels bromhydratés et du caractère instable des lithiens en cette position.

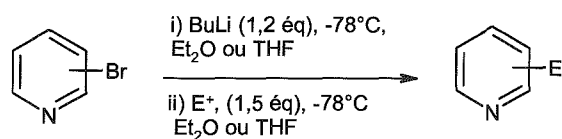


Schéma 37 : Echange brome-lithium en série pyridinique.

Lorsque plusieurs atomes d'halogènes sont en présence, le choix des conditions opératoires, en particulier le choix du solvant, dirige le plus souvent la réaction vers une mono substitution du produit de départ.

Ainsi, la lithiation sélective de la 2,5-dibromo-pyridine va se faire en position 2 dans un solvant non complexant du lithium tel que le toluène ou en position 5 par

⁴⁶ Ziegler, K. ; Zieser, H. *Chem. Ber.* **1930**, 63, 1847.

⁴⁷ Li, W. ; Nelson, D. ; Jensen, M. ; Hoerner, S. ; Dongwei, C. ; Larsen, R. ; Reider, P. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5394.

l'utilisation d'un solvant complexant du lithium tel que le diéthyléther (Schéma 38).⁴⁸ Dans le cas de l'utilisation d'un solvant non complexant, le butyllithium se trouve coordonné à l'azote de la pyridine qui dirige ainsi la substitution sélective du brome en position alpha.

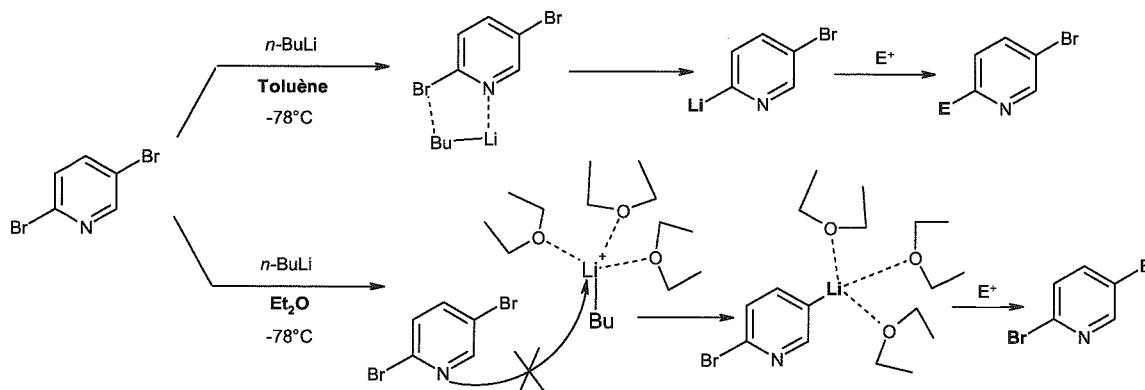


Schéma 38 : Lithiation sélective de la 2,5-dibromopyridine par échange brome-lithium dans le solvant approprié.

Dans le cas de la 2,6-dibromopyridine, la monolithiation est possible par contact très court avec une quantité stoechiométrique de *n*-BuLi dans le THF (Schéma 39).⁴⁹

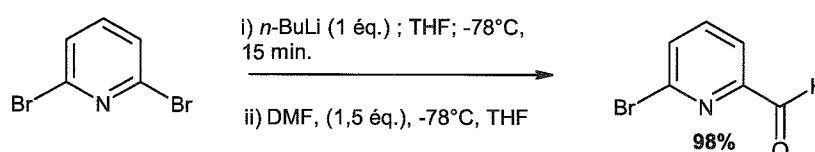


Schéma 39 : Monolithiation de la 2,6-dibromopyridine via une quantité stoechiométrique de *n*-BuLi.

Dans certains cas, des réactions d'échange halogène-lithium intramoléculaires peuvent avoir lieu par isomérisation vers un lithien pyridinique plus stable. Ce réarrangement s'appelle la danse d'halogène, et peut être un outil synthétique intéressant ou nuisible selon les cas (Schéma 40).⁵⁰

⁴⁸ (a) Wang, X. ; Rabat, P. ; Tillyer, R. ; Grabowski, E. ; Reider, P. *Tetrahedron. Lett.* **2000**, 41, 4335. (b) Bolm, C. ; Ewald, M. ; Felder, M. ; Schlingloff, G. *Chem. Ber.* **1992**, 125, 1169.

⁴⁹ Cai, D. ; Hutches, D. ; Vernhoeven, T. *Tetrahedron. Lett.* **1996**, 37, 2537.

⁵⁰ Rocca, P. ; Cochenec, C. ; Marsais, F. ; Godart, A. ; Quéguiner, G. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7832.

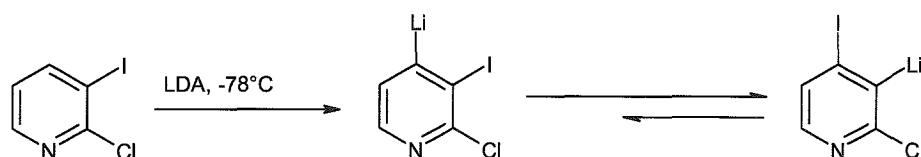
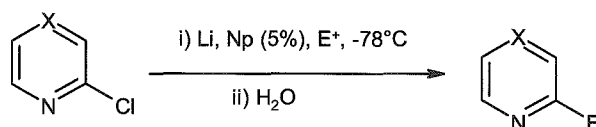


Schéma 40

Alors que la lithiation des chloropyridines via l'utilisation de réactifs alkylolithiums est très lente, Yus et coll. ont récemment étudié la réaction d'échange chlore-lithium via l'utilisation de lithium métallique. Dans ce contexte, de nombreuses méthodes ont été rapportées pour l'activation du métal telles que la solubilisation du lithium métal dans une quantité sub-stoéchiométrique de naphthalène (Np) ou de 4,4'-di-tertio-butylbiphenyl (DTBB).⁵¹

Ainsi, cette méthodologie a été appliquée avec succès à la lithiation des 2-chloro-pyridines et -pyrimidines (Schéma 41).⁵² Cette méthodologie a cependant un inconvénient majeur, à savoir que cette réaction se fait dans les conditions de Barbier, ce qui impose que l'électrophile utilisé soit compatible. Ceci limite donc le champ des fonctionnalités que l'on peut incorporer par cette méthode.



X = CH, N

E+ = *t*BuCHO, PhCHO, Et₂CHO, PhCN

Schéma 41 : Echange chlore-lithium en présence de lithium métallique et de naphthalène.

II.1.f) Ortho-métallation dirigée (DOM).

Des groupements fonctionnels peuvent être utilisés pour diriger sélectivement la lithiation du cycle pyridinique, comme dans le cas du cycle benzénique. Néanmoins la stabilité de ces groupements directeurs vis-à-vis de la base doit être considérée, et ces groupements n'induisent pas toujours une bonne sélectivité,

⁵¹ (a) Yus, M. ; Ramon, D. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 398. (b) Alonso, M. ; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6925.

⁵² Gomez, I. ; Alonso, E. ; Ramon, D. J. ; Yus, M. *Tetrahedron* **2000**, 56, 4043.

spécialement lorsqu'il y a plusieurs groupements sur le cycle. La réaction d'ortholithiation en alpha du brome ou de l'iode sur la pyridine est possible en utilisant les alkyl amidures de lithium tels que le LDA ou le LTMP sans substitution de l'halogène (échange halogène-lithium). Cependant ces réactions doivent être réalisées à basse température pour éviter la formation de pyridynes issues d'une élimination 1,2 (Schéma 42).

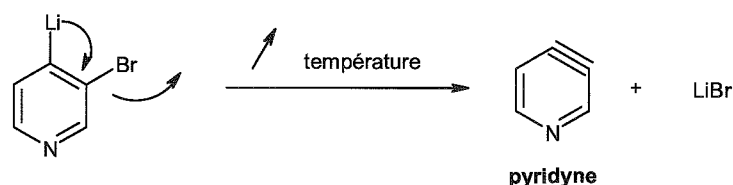


Schéma 42

Comme nous l'avons dit précédemment, l'azote du cycle pyridinique peut lui-même jouer le rôle de directeur dans la réaction de lithiation et donc affecter la sélectivité. Les différents groupements directeurs présents sur le cycle pyridinique peuvent augmenter la sélectivité de la lithiation ou être compétitifs.

II.1.g) Contrôle cinétique ou thermodynamique de la lithiation.

Les facteurs thermodynamiques et cinétiques entrent également en jeu comme le montre la lithiation de la 3-fluoropyridine (Schéma 43).

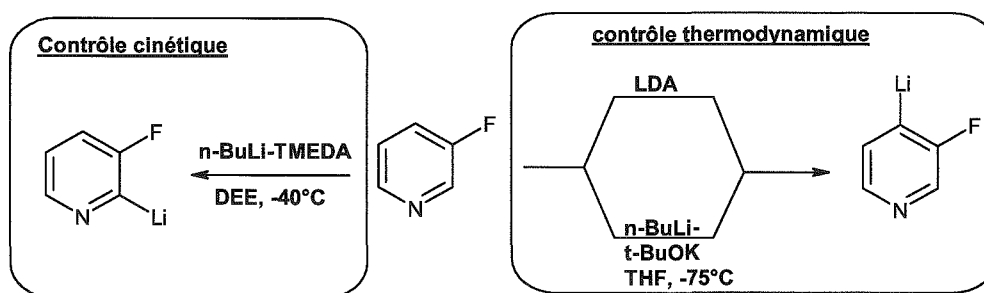
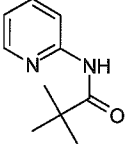
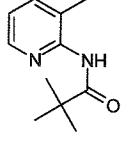
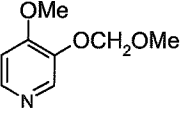
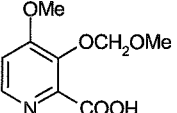
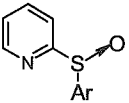
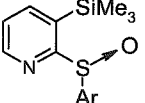
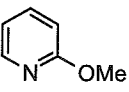
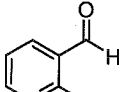


Schéma 43

Un contrôle cinétique de la réaction de lithiation est le plus souvent obtenu à basse température en utilisant une base forte telle qu'un alkylithien. Les produits thermodynamiques sont souvent obtenus par l'utilisation d'une base moins forte et encombrée telle que les alkylamidures de lithium.

Les superbases telles que le BuLi/*t*-BuOK par exemple, ne sont pas influencées de manière significative par la présence de groupements *ortho* directeur et induisent une lithiation directe de la position la plus acide (Schéma 43).⁵³

Tableau 3

	Pyridine	Conditions	Electrophile	Produit	Rendement	Réf
1		2,5éq <i>n</i> -BuLi, THF, -78°C	CH ₃ I		72%	54
2		<i>t</i> -BuLi, THF, -78°C	CO ₂		97%	55
3		1éq LDA, THF, -78°C	Me ₃ SiCl		85%	56
4		1éq MeLi, THF, 0 – 20°C	DMF		63%	56

Les résultats présentés dans le tableau 3 montrent différents exemples de métallation *ortho* dirigée sur le cycle pyridinique. Dans de nombreux cas, un amidure de lithium ou une base encombrée est utilisée pour éviter une attaque nucléophile sur la fonction imine en position alpha de l'azote pyridinique. Les exemples 1 et 2 sont des exceptions puisque les groupements portés par la pyridine dirigent la métallation vers une réaction de déprotonation au lieu de cette réaction d'addition nucléophile.

II.1.h) Conclusion.

De nombreux dérivés de la pyridine peuvent être préparés par des moyens de lithiation directe. La lithiation de cycles pyridiniques reste un véritable challenge pour

⁵³ (a) Shi, G. ; Yakagishi, S. ; Schlosser, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 50, 1129. (b) Gungor, T. ; Marsais, F. ; Quéguiner, G. *J. Organomet. Chem* **1981**, 215, 139.

⁵⁴ Turner, J. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 3401.

⁵⁵ Shimano, M. ; Shibata, T. ; Jamei, N. *Tetrahedron. Lett.* **1998**, 39, 4363.

⁵⁶ Furukawa, N. ; Shibutani, T. ; Fujihar, H. *Tetrahedron. Lett.* **1989**, 30, 7081.

les chimistes, tout particulièrement dans le cas de synthèses à grande échelle. De nombreux paramètres doivent être considérés pour la lithiation des pyridines : choix de la base, solvant, température, temps de réaction, stabilité des intermédiaires, etc. Malgré ces contraintes, de bonnes régiosélectivités peuvent être obtenues à chaque position par lithiation directe en alpha, échange halogène-lithium ou métallation *ortho* dirigée. Ces différentes méthodes de lithiation donnent au chimiste un large éventail de possibilités pour la synthèse ciblée de pyridines polyfonctionnelles.

II.2) Fonctionnalisation de la pyridine par couplage organométallique

A de rares exceptions près, le couplage croisé de deux dérivés halogénés (hétéro)-aromatiques ne peut être obtenu avec les méthodes de type Ullmann, c'est en effet la réaction symétrique qui est observée le plus fréquemment dans ce cas.⁵⁷

En revanche, le couplage mixte peut être réalisé à partir d'un réactif organométallique (à base de Magnésium, de Bore, d'Etain ou de Zinc)⁵⁸ jouant le rôle de nucléophile et de dérivés halogénés aromatiques ou hétéroaromatiques en présence d'une quantité catalytique de palladium ou parfois de nickel. Ces réactions procèdent via un cycle catalytique (Schéma 44) qui débute avec un métal de transition au degré d'oxydation (0) ou (+II) qui dans ce cas est réduit *in situ*. Ce mécanisme est divisé en trois étapes :

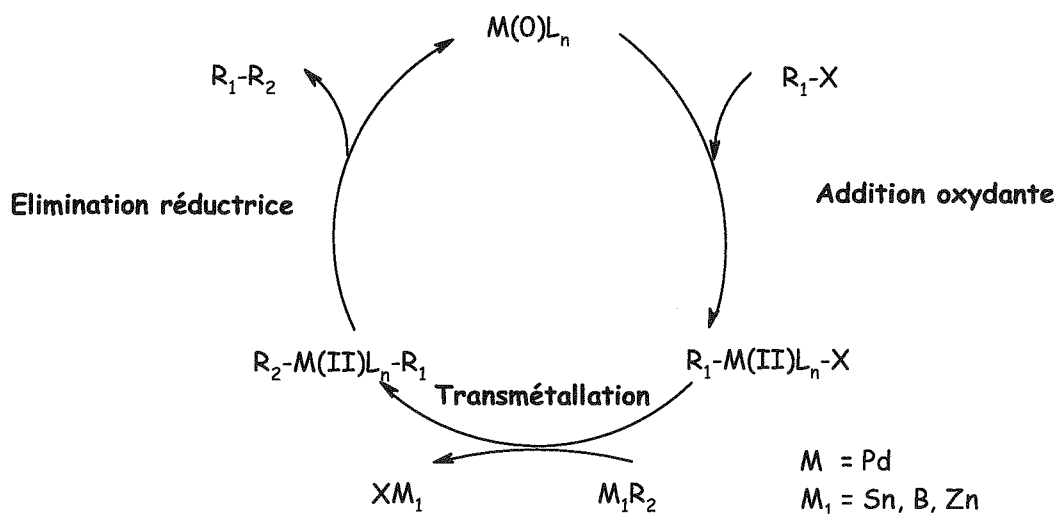
- ◆ L'addition oxydante de l'halogénure d'aryle sur le catalyseur métallique qui conduit à une insertion dans la liaison carbone-halogène R^1-X , R^1-M-X (où $M = Pd, Ni, Rh...$).

- ◆ La transmétallation au cours de laquelle on observe le passage du catalyseur d'une liaison R^2-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 au degré (0), qui est réintroduit dans le cycle catalytique.

⁵⁷ (a) Ullmann, F. *Chem. 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.

⁵⁸ Schröter, S. ; Stock, C. ; Bach, T. *Tetrahedron* **2005**, 2245.

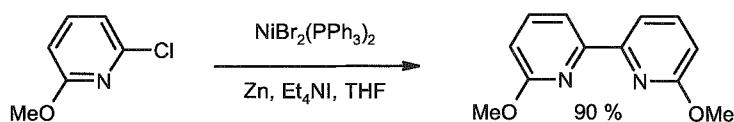


La création de liaison carbone-carbone par l'insertion d'un métal permet d'accéder à des molécules possédant des fonctionnalités difficilement réalisables par d'autres méthodes.

II.2.a) Réaction de couplage symétrique : Homocouplage.

Kumada a développé une réaction de couplage organométallique au Nickel très efficace pour la préparation de bis(hétéro)aryles symétriques.⁵⁹

Cet homocouplage peut être réalisé dans des conditions douces avec de bons rendements (Schéma 45).



Cette méthode permet la préparation efficace de bipyridines, de bipyridines substituées ainsi que des biisoquinolines.⁶⁰

Des familles de 2,2'-bipyridines ont également pu être synthétisées à partir de 2-halogénopyridines en utilisant le système catalytique NaH-*t*BuONa-Ni(0)-PPh₃

⁵⁹ Hayashi, T. ; Kumada, M. *Acc. Chem. Res.* **1982**, 15, 306.

⁶⁰ Iyoda, M. ; Otsuka, H. ; Sato, K. ; Nisato, N. ; Oda, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, 80.

développé par Brunet et Caubère.⁶¹ Les composés d'homocouplage sont obtenus avec de bons rendements à partir des dérivés bromés ou chlorés correspondants (Schéma 46).

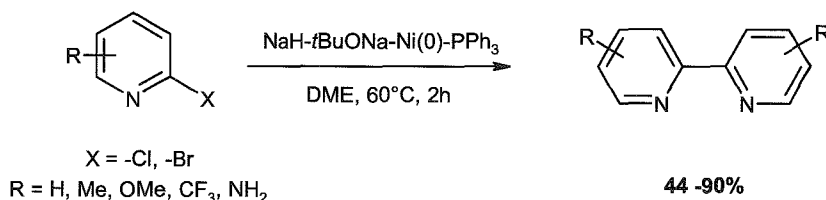


Schéma 46 : Formation de bipyridines par homocouplage au Nickel.

II.2.b) Réaction de couplage mixte : couplage croisé.

II.2.b.1) Les réactions de couplage mixte de type Corriu-Kumada.

Kumada, de son côté, a développé une méthode de couplage engageant un réactif organomagnésien en guise de partenaire organométallique.

Les premières réactions de couplages avec un composé organomagnésien ont été réalisées conjointement par Corriu et coll. et par Kumada et coll. en 1972.⁶² Cette réaction engage ainsi un réactif de Grignard et des dérivés halogénés (hétéro)aromatiques en présence d'un catalyseur au nickel ou au palladium. Dans certains cas le couplage peut être très sélectif (Schéma 47).⁶³

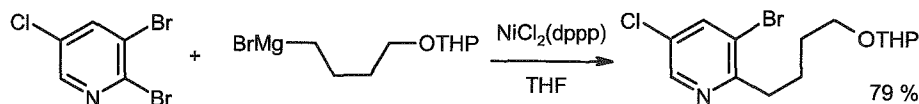


Schéma 47

⁶¹ (a) Fort, Y. ; Becker, S. ; Caubère, P. *Tetrahedron* **1994**, 50, 11893. (b) Vanderesse, R. ; Lourak, M. ; Fort, Y. ; Caubère, P. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5483.

⁶² (a) Tamao K. ; Sumitami K. ; Kumada M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 4374. (b) Corriu, R. J. P. ; Masse, J. P. *J. Chem. Soc. Chem. Com.* **1972**, 144.

⁶³ Quallich, G. J. ; Fox, D. E. ; Friedmann, R. C. ; Murtiashaw, C. W. *J. Org. Chem.* **1992**, 761.

L'inconvénient majeur de cette réaction est la faible tolérance des groupements fonctionnels compatible avec les réactifs de Grignard comme par exemple les fonctions carbonylées et les molécules possédant des fonctions acides.

II.2.b.2) Les réactions de couplage mixte de type 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.

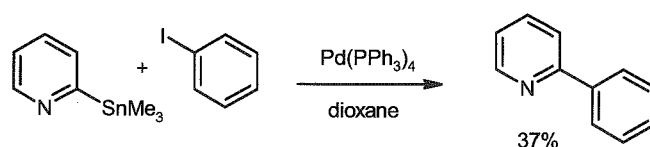


Schéma 48 : Couplage organométallique de Stille.

Initialement, c'est Migita et coll. qui ont découvert que des dérivés organostanniques pouvaient être couplés à des composés électrophiles. Stille et coll.⁶⁴ ont ensuite développé cette réaction en la rendant catalytique essentiellement avec des complexes de Pd. Cependant, cette réaction ne possède pas de conditions bien définies car elle peut être réalisée avec une grande diversité de réactifs ainsi on peut utiliser :

- ◆ divers catalyseurs palladiés : Pd (0) (Pd(PPh₃)₄, Pd₂dba₃ ...), mais aussi Pd(II) (PdCl₂(PPh₃)₂, ...)
- ◆ divers ligands à savoir triphénylphosphine, triphénylarsine...
- ◆ divers solvants comme le THF, la DMF, le toluène...
- ◆ des additifs tels que des sels de cuivre, de zinc, du LiCl...

De plus, cette réaction tolère de nombreuses fonctionnalités telles qu'un groupement aldéhyde, cétone, ester, acide, nitrile, dérivés nitré, alcool, amine, amide...

⁶⁴ Stille, J. K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 508.

Différentes méthodes de préparation d'organostanniques existent mais la plus utilisée étant la réaction d'un réactif organolithien ou d'un réactif de Grignard avec un halogénure de trialkyl-étain tel que R_3SnCl (où $R = Bu, Me$). La littérature décrit de nombreux exemples de couplages mixtes pour la formation de composés bis-aryles et de bis-hétéroaryles.

Cette réaction de couplage organométallique peut également être utilisée dans le cadre du couplage croisé de dérivés vinyliques allyliques, acétyléniques et benzyliques. Il s'agit donc d'une méthode de couplage universelle et très efficace pour la formation de liaison carbone-carbone. Cependant, la toxicité inhérente aux composés organostanniques a conduit les chimistes organiciens à développer de nouvelles méthodes de couplage tout aussi efficace à partir de dérivés organométalliques non toxiques.

SCD UNP NANCY 1
Bibliothèque des Sciences
Rue de Chaldin Botanique - CS 20100
54000 VILLERS LES NANCY CEDEX

II.2.b.3) Les réactions de couplage de Suzuki.

Cette réaction, largement employée également, met en jeu un dérivé organoboronique (acide ou ester $ArB(OR)_2$ avec $R = alkyl$ ou H) et un halogénure (ou triflate) d'aryle en présence de $Pd(0)$ en quantité catalytique et d'une base en excès ($Ba(OH)_2, Na_2CO_3, Et_3N...$).⁶⁵ La base est ici utilisée pour activer le dérivé organoboronique sous forme d'un complexe "ate" organoboronate qui est l'espèce réactive participant au couplage.

Les dérivés organoborés sont non oxydables et stables en milieu aqueux et ont notamment été utilisés pour la synthèse de biaryles dissymétriques et stériquement encombrés ainsi pour le couplage d'alkyles, vinyliques, acétyléniques et (hétéro)-aryles. De plus, on leur reconnaît une grande tolérance vis à vis d'un grand nombre de fonctionnalités importantes (aldéhydes, cétones, esters, nitriles, dérivés nitrés, alcools, amines, amides...).

Notons que l'on trouve dans la littérature peu d'exemples de couplage entre des organoboroniques des pyridiniques et des halogénures d'aryles (Schéma 49).⁶⁶

⁶⁵ Ali, N. M. ; McKillop, A. ; Mitchell, M. B. ; Rebelo, R. A. ; Wallbank, P. J. *Tetrahedron* **1992**, 8117.

⁶⁶ Bouillon, A. ; Lancelot, J. -C. ; Collot, V. ; Bovy, P. R. ; Rault, S. *Tetrahedron* **2002**, 4369.

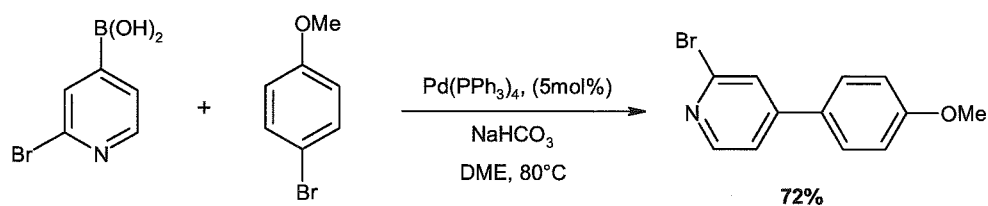


Schéma 49

En effet, il apparaît que ces composés organométalliques sont difficiles d'accès, surtout celui pour lequel le dérivé boronique est introduit en position 2 du cycle pyridinique. En effet, une fois le dérivé boronique préparé en cette position, il se décompose rapidement *via* une réaction de déborylation.

Salingue et coll. sont néanmoins récemment parvenus à stabiliser le 2-pyridylboronate formé par la N-phényldiéthanolamine.⁶⁷

II.2.b.4) Les réactions de couplage de Negishi.

Bien que les organozinciques soient connus depuis Frankland, c'est l'équipe de Negishi 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'aryles ou d'hétéroaryles) en présence d'une quantité catalytique d'un métal de transition Pd(II) ou Ni(II) en général réduit *in situ*.

Ces composés se préparent soit par une réaction de transmétallation du dérivé lithié ou du réactif de Grignard correspondant (aryles, alcényles ou alkyles) avec un sel de zinc anhydre ZnX₂ (où X = Br, Cl), soit par addition oxydante de zinc ou de zinc activé sur des substrats vinyliques ou aromatiques halogénés (Schéma 50).

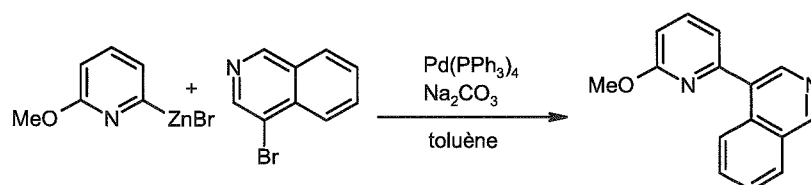


Schéma 50

⁶⁷ Hodgson, P. B. ; Salingue, F. H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 685.

Notons que les organozinciques tolèrent une grande variété de fonctions à savoir les cétones, les esters, les nitriles, les acides, avec lesquels la réaction d'addition nucléophile est très lente.

Les couplages sont particulièrement efficaces et cette méthode évite la manipulation des dérivés organostanniques connus pour leur toxicité.

II.2.b.5) Les réactions de couplage de Heck.

Cette réaction permet d'introduire directement une fonction insaturée sur un composé (hétéro)-aromatique (Schéma 51).⁶⁸

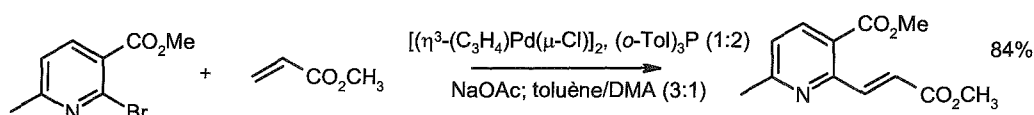


Schéma 51

L'introduction d'une double liaison permet d'obtenir aisément des composés bicycliques.⁶⁹

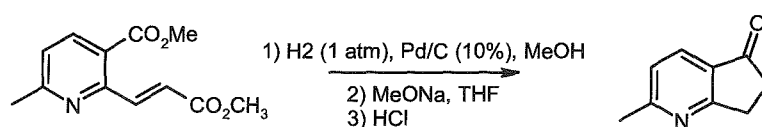


Schéma 52

II.2.b.6) Les réactions de couplage de Sonogashira.

Cette réaction⁷⁰ utilise comme intermédiaires des alcynylcuivreux obtenus par addition de cuivre au degré (+I) sur des alcynes terminaux en présence d'une base qui est le plus souvent une amine. Ces dérivés organométalliques, dont la structure

⁶⁸ Heck, R. F. *Org. React.* **1982**, 345.

⁶⁹ Robert, N. ; Hoarau, C. ; Célanire, S. ; Ribéreau, P. ; Godard, A. ; Quéguiner, G. ; Marsais, F. *Tetrahedron* **2005**, 4569.

⁷⁰ Sonogashira, K. *Metal-catalysed Cross-coupling Reaction* **1997** Wiley VCH, Weinheim, 203-229.

est pour l'instant peu définie,⁷¹ se transmétallent sur le palladium dans des conditions douces. Cette transmétallation régénère le cuivre (+I) en fin de cycle catalytique, la réaction étant à la fois catalytique en palladium et en cuivre.

Il est ainsi possible de réaliser le couplage d'alcynes avec des substrats aromatiques et vinyliques halogénés (Schéma 53),⁷² mais aussi des triflates.⁷³ Cette réaction est très utilisée pour l'élaboration de systèmes conjugués.

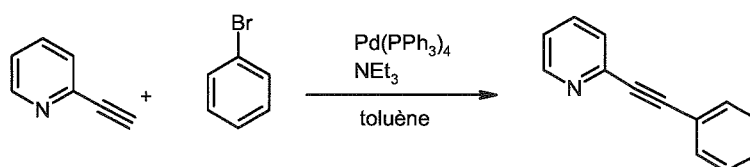


Schéma 53

L'introduction d'un acétylénique, sur des composés pyridiniques ou quinoléines, permet un accès rapide et efficace à des structures polycycliques plus élaborées (Schéma 54).⁷⁴

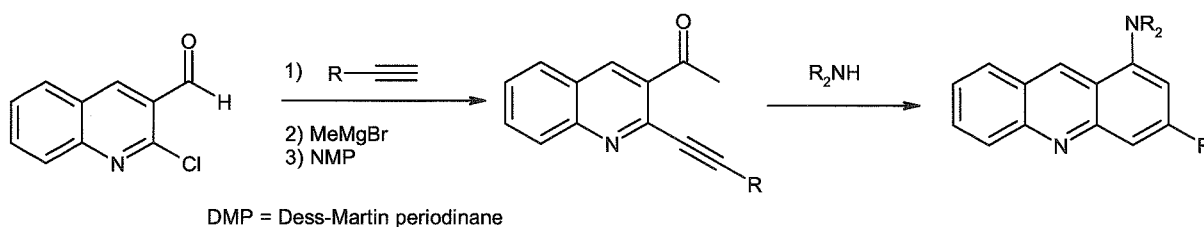


Schéma 54

⁷¹ (a) Geissler, H. *In Transition Metals for Organic Synthesis* ; Beller, M. ; Bolm, C. ; Eds. ; Wiley-VCH: Weinheim, **1998**, 158. (b) Bertus, P. ; Frécourt, F. ; Bauder, C. ; Pale, P. *New J. Chem.* **2004**, 28, 12.

⁷² Alami, M. ; Linstumelle, G. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6109.

⁷³ Bertus, B. ; Pale, P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2019.

⁷⁴ Belmont, P. ; Belhad, J. *Org. Lett.* **2005**, 1793.

II.2.c) Fonctionnalisation sélective des alcènes par réactions séquentielles catalysées par des métaux de transition. Activation intramoléculaire par le groupement pyridinique.

L'équipe de Yoshida a rapporté la préparation efficace du 2-pyridyldiméthyl (vinyl)silane, par une réaction d'hydrosilylation entre un alcène et le 2-pyridyldiméthylhydrosilane en présence d'une quantité catalytique d'un complexe de Rhodium. Il a été montré que l'efficacité de cette réaction est étroitement liée à l'activation intramoléculaire par l'azote pyridinique. Le principe général de la fonctionnalisation d'alcènes à partir du 2-pyridyldiméthyl(vinyl)silane via une catalyse au palladium et une activation intramoléculaire de l'azote pyridinique est résumé dans la Schéma 55.

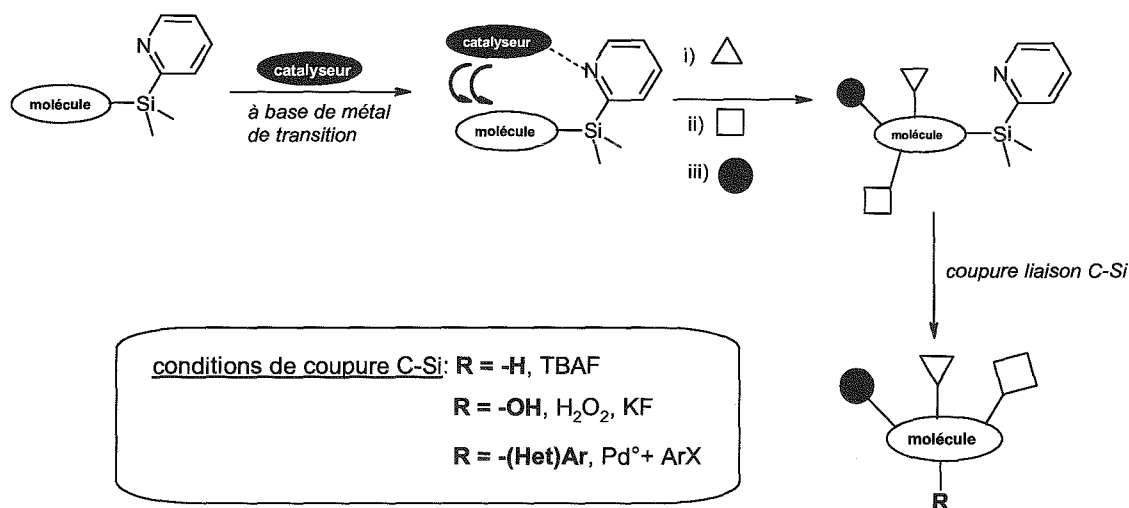


Schéma 55 : Stratégie utilisant le groupement 2-pyridyl comme groupe directeur facilement clivable en fin de synthèse.

Le concept qui a été développé par l'équipe de Yoshida consiste, à partir du 2-pyridyldiméthyl(vinyl)silane, à réaliser des réactions organométalliques variées pour la fonctionnalisation de la fonction vinylique une fois de plus en tenant compte de l'activation possible du noyau pyridinique dans ces réactions. La libération des alcènes fonctionnels se fera soit par une coupure "traceless" de la liaison C-Si via

l'utilisation de TBAF, soit par une coupure oxydante de cette liaison (H_2O_2 , KF),⁷⁵ ou alors via un couplage de type Hiyama avec un dérivé halogéné aromatique.

Cette stratégie développée par Yoshida et coll. est une approche extrêmement flexible pour la synthèse d'oléfines polyfonctionnelles. La synthèse de régio- et stéréo-isomères d'oléfines va être possible en changeant simplement l'ordre d'introduction des réactifs halogénés. De plus, la grande variété de dérivés halogénés disponibles commercialement confère à cette approche synthétique un remarquable moyen pour la préparation de chimiothèques par une voie combinatoire.

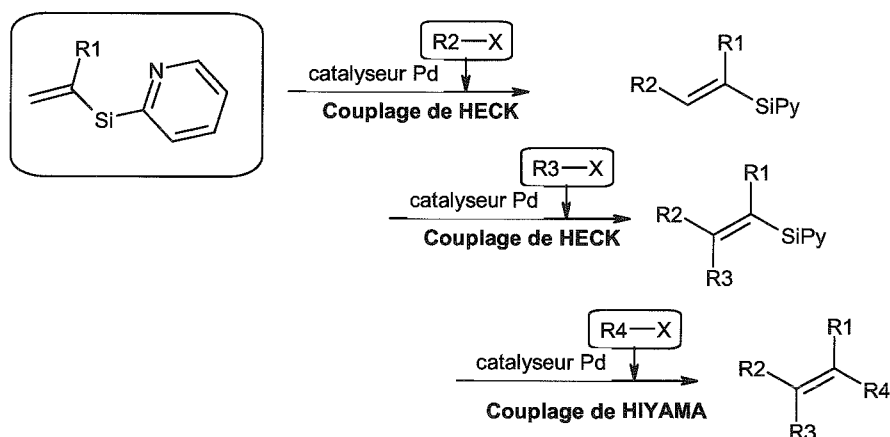


Schéma 56 : Couplage séquentielle de Heck puis clivage fonctionnalisant de Hiyama.

Le couplage de Heck des vinylsilanes est connu pour conduire à des réactions secondaires le plus souvent indésirables.⁷⁶ Par exemple, le traitement d'un vinylsilane avec un dérivé aromatique iodé dans les conditions classiques du couplage de Heck, conduit à la formation quantitative de styrène issu de la rupture de la liaison C-Si.⁷⁷ L'équipe de Yoshida a montré que la réaction de couplage de Heck de vinylsilanes liés en position 2 de la pyridine est possible à l'aide du complexe $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{trifurylphosphine}$ (TFP)⁷⁸ donnant ainsi accès aux composés bi

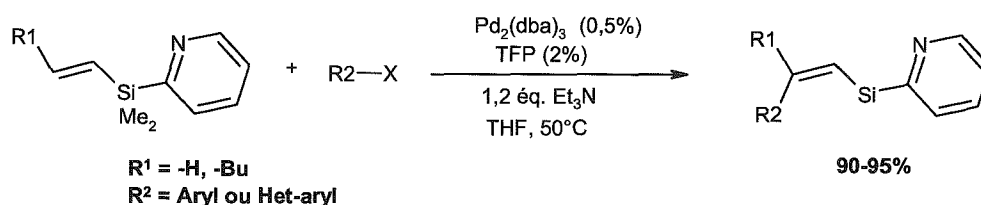
⁷⁵ (a) Flemming, I. ; Henning, R. ; Parker, D. C. ; Plaut, H. E. ; Sanderson, P. E. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 317. (b) Itami, K. ; Mitsudo, K. ; Yoshida, J. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 8709.

⁷⁶ Daves, G. D. J. ; Hallberg, A. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1433.

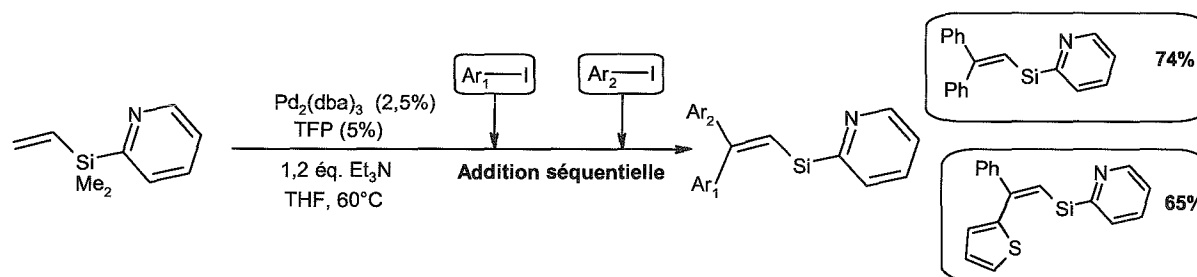
⁷⁷ (a) Hallberg, A. ; Westerlund, C. *Chem. Lett.* **1982**, 1993. (b) Karabelas, K. ; Hallberg, A. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 1773. (c) Alvisi, D. ; Blart, E. ; Bonini, B. F. ; Mazzanti, G. ; Ricci, A. ; Zani, P. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 7139.

⁷⁸ Andersen, N. G. ; Keay, B. A. *Chem. Rev.* **2001**, 101, 997.

fonctionnels avec de très bons rendements⁷⁹ sans rupture de la liaison carbone-silicium (Schéma 57).



Une double réaction de Heck séquentielle réalisée *in situ* a également été réalisée avec succès. Une fois la première réaction de couplage terminée, le deuxième dérivé halogéné est ajouté au milieu réactionnel (Schéma 58). Le mélange est ensuite chauffé à nouveau pour conduire aux composés trifonctionnels avec de très bons rendements et une grande régiosélectivité.



La fonctionnalisation de dérivés vinylsilanes liés à la pyridine en position 2 est donc possible. Yoshida et coll. se sont ensuite intéressés à la mise au point de conditions dans lesquelles un couplage de type Hiyama est possible avec le même substrat. Comme nous l'avons vu précédemment, l'utilisation du complexe $Pd_2(dba)_3/TFP$ conduit exclusivement au couplage de type Heck avec l'iodobenzène. Des catalyseurs variés ont été testés pour cette réaction et dans tous les cas, le couplage de Heck se produit. Cela est essentiellement dû au fort caractère directeur de l'azote pyridinique mais également à la faible aptitude du silicium à se transmétaller avec un métal de transition.⁸⁰ Cependant, l'ajout d'une

⁷⁹ Itami, K. ; Nokami, T. ; Ishimura, Y. ; Mitsudo, K. ; Kamei, T. ; Yoshida, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 11577.

⁸⁰ (a) Yoshida, J. ; Tamao, K. ; Takahashi, M. ; Kumada, M. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 2161. (b) Yoshida, J. ; Tamao, K. ; Yamamoto, H. ; Kakui, T. ; Uchida, T. ; Kumada, M. *Organometallics* **1982**, 1, 542.

quantité stoechiométrique de TBAF dans le milieu réactionnel conduit exclusivement au produit issu du couplage de Hiyama. Le meilleur système catalytique pour réaliser ce couplage est le complexe $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ (Schéma 59).⁸¹

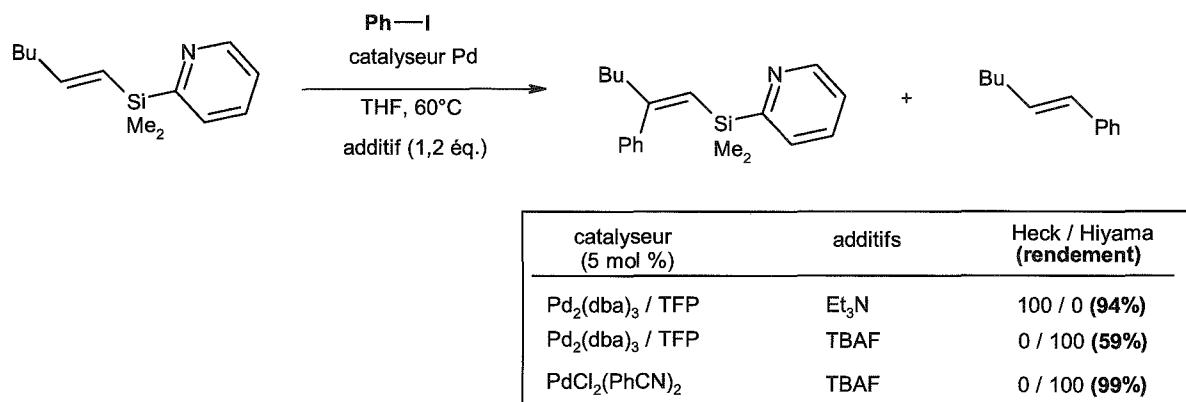


Schéma 59

Ayant mis séparément au point les conditions réactionnelles pour le couplage de Heck et celui de Hiyama des dérivés 2-pyridyldiméthyl(vinyl)silanes, l'équipe de Yoshida a réalisé une séquence réactionnelle permettant l'accès aux alcènes tri-arylés (Schéma 60).

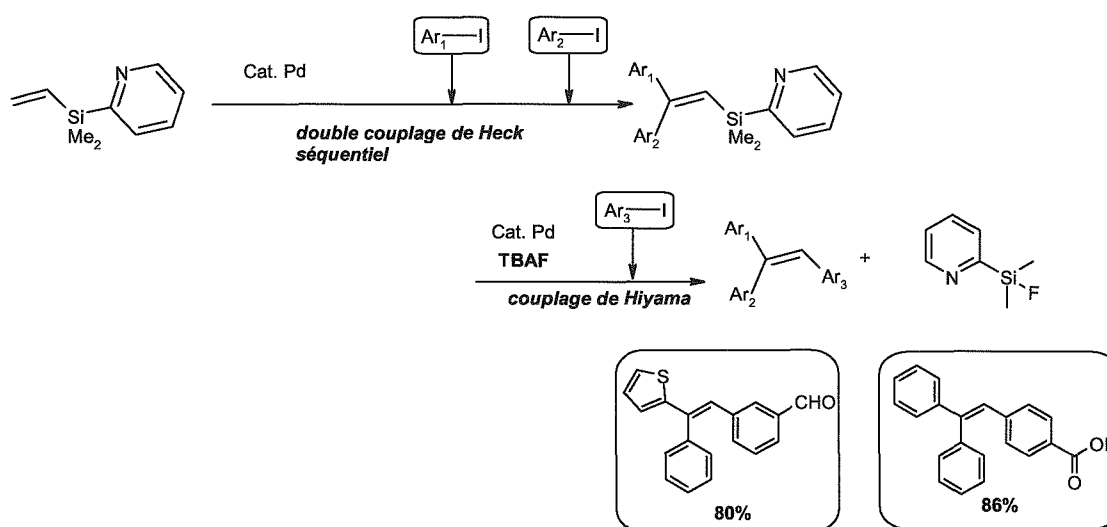


Schéma 60 : Double couplage de Heck suivi d'un couplage de Hiyama.

En conclusion, il a été montré que le 2-pyridyldiméthyl(vinyl)silane est une plateforme extrêmement polyvalente pour la synthèse stéréosélective d'oléfines

⁸¹ Itami, K. ; Nokami, T. ; Yoshida, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 5600.

polyfonctionnelles. Le couplage de Heck, le double couplage de Heck en un pot, le couplage de Hiyama et le couplage séquentiel de Heck et de Hiyama sont désormais viables dans cette stratégie. Une caractéristique remarquable concernant cette stratégie est que n'importe quel régio- et stéréoisomère peut, en principe, être préparé en changeant juste l'ordre d'introduction des dérivés halogénés aromatiques. Cette stratégie est suffisamment souple pour la préparation de chimiothèques d'oléfines pour le screening de cibles potentielles.

Chapitre III : Etude de la réactivité des bromopyridines vis à vis des réactifs de lithiation.

III.1. Préparation et réactivité de bromopyridylsilanes.

III.1.1) Introduction

Comme nous l'avons vu précédemment, les bromopyridines sont des molécules intéressantes dans la mesure où l'on peut aisément les fonctionnaliser *via* une réaction de lithiation régiosélective en différentes positions par l'utilisation du réactif de lithiation adapté. La réaction d'échange brome-lithium peut être réalisée en utilisant un réactif alkylolithien de type *n*-BuLi⁸² ou plus rarement le *t*-BuLi⁸³ alors que la réaction d'ortholithiation dirigée va être réalisée avec un alkylamidure de lithium tel que le LDA ou le LTMP. Malheureusement, dans la plupart des cas, cette dernière réaction conduit à la formation compétitive et non négligeable de produits issus d'une migration de l'atome de brome.⁸⁴

Rappelons que l'un de nos objectifs est de greffer une entité pyridinique en phase solide pour sa polyfonctionnalisation *via* un bras espaceur silylé traceless. Nous nous sommes donc intéressés, dans un premier temps, à la préparation de différents modèles pyridylsilanes solubles afin de mimer, dans un deuxième temps, l'étape clé de greffage sur polymère qui se fera *via* la réaction d'un lithien pyridinique avec une résine chlorosilane (Schéma 61).

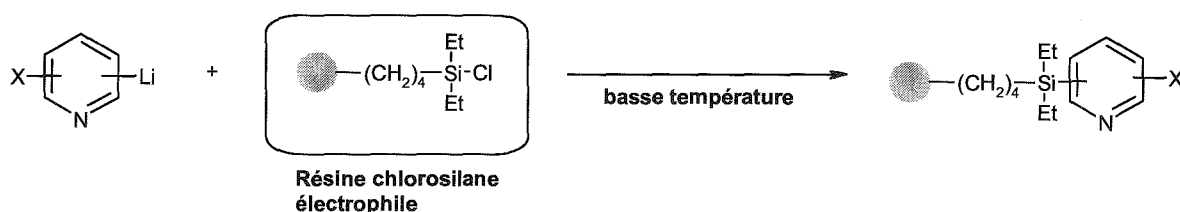


Schéma 61 : Immobilisation d'une entité pyridinique par condensation d'un lithien sur la résine A.

⁸² Gilman, H. ; Spatz, S. M. *J. Org. Chem.* **1951**, 16, 1485.

⁸³ Woolard, F. X. ; Paetsch, J. ; Ellmann, J. A. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6102.

⁸⁴ (a) Mallet, M. ; Quéguiner, G. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 38, 3035. (b) Gribble, G. W. ; Saulnier, M. G. ; *Heterocycles* **1993**, 35, 151. (c) Karig, G. ; Spencer, J. A. ; Gallagher, T. *Org.Lett.* **2001**, 3, 835.

Pour se faire, nous avons étudié la lithiation de 3-bromopyridines suivie de la condensation du triméthylchlorosilane, mime de la résine chlorosilane.

III.1.2) Etude de la réactivité de la 3-bromopyridine

Les premières expériences menées sur la 3-bromopyridine nous ont rapidement montré que les composés **2a** et **3a** peuvent être obtenus respectivement avec de bons rendements par réaction avec le LiTMP et le *n*-BuLi.

L'utilisation du *t*-BuLi en tant que réactif basique induit une lithiation sélective en position C-4 avec un rendement de 70% au lieu de conduire à la réaction attendue de substitution de l'atome de brome (Schéma 62).

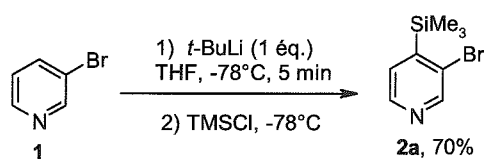


Schéma 62 : Réaction d'ortholithiation induite par le *t*-BuLi avec la 3-bromopyridine.

De plus, il y a un effet remarquable lié à l'ordre d'introduction des réactifs pour cette réaction. En effet, le composé **2a** a été obtenu exclusivement quand le *t*-BuLi est ajouté au goutte à goutte à une solution de la 3-bromopyridine en solution dans le THF, alors que l'addition inverse conduit au produit **3a** issu de la réaction classique d'échange brome-lithium avec un très bon rendement (Schéma 63).

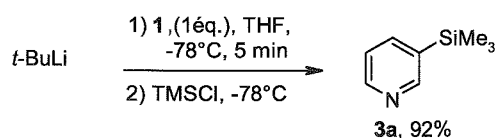


Schéma 63

Dans le cas de l'addition inverse, le produit issu de la réaction d'échange brome-lithium est obtenu avec un très bon rendement de 92%. En effet, dans ces conditions réactionnelles, la bromopyridine se retrouve face à un large excès de *t*-BuLi ce qui favorise la substitution de l'atome de brome.

Cette réactivité intrigante nous a conduit à étudier plus en détails cette réaction de lithiation, d'une part en faisant varier les différents paramètres réactionnels pour établir les conditions les plus adaptées mais également pour mieux comprendre le mécanisme réactionnel.

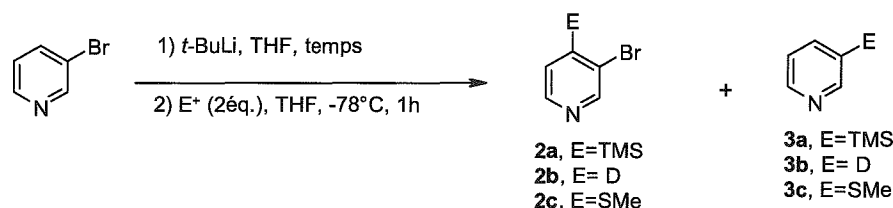


Tableau 4 : Variation des conditions réactionnelles de métallation de **1** par le *t*-BuLi ^(a)

Essai	<i>t</i> -BuLi (éq.)	Temps (min.)	Temp. (°C)	E ⁺	1 (%) ^(b)	2 (%) ^(b)	3 (%) ^(b)
1	1	5	-78	TMSCl	30	2a , 70	-
2	1	30	-78	TMSCl	31	2a , 69	-
3	1	60	-78	TMSCl	30	2a , 70	-
4	2	5	-78	TMSCl	-	2a , 78	3a , 20
5	1	5	-50	TMSCl	-	2a , 35	3a , 63
6	1	5	-78	D ₂ O	28	2b , 21 ^(c)	3b , 49 ^(c)
7	2	5	-78	D ₂ O	-	-	3b , 99 ^(c)
8	1	5	-78	DMDS	30	2c , 20	3c , 50
9	2	5	-78	DMDS	-	-	3c , 99

(a) Toutes les réactions ont été conduites sur 2 mmoles de la 3-bromopyridine. ^(b) Rendements CPG,

^(c) Rapport déterminé par RMN ¹H.

Comme on peut le voir dans le tableau 4, la nature de l'électrophile utilisé a un effet notoire sur la régiosélectivité de la réaction de métallation de ce substrat. Quand le milieu est piégé par de l'eau lourde (D₂O), ou le diméthylsulfure (DMDS), le produit d'échange brome-lithium est majoritaire (essais 6-9) alors que l'utilisation du TMSCl conduit à la formation majoritaire du produit de lithiation en position C-4.

Contrairement à la réaction d'ortholithiation qui peut être obtenue avec une quantité stœchiométrique de *t*-BuLi, la réaction d'échange brome-lithium ne peut être obtenue de façon exclusive et totale qu'avec 2 équivalents de *t*-BuLi (essais 7 et 9).

De plus, nous avons découvert qu'un temps de métallation prolongé n'induit aucun effet sur le rapport **2a/3a** formés au cours de la réaction (essais 1-3) et que par contre, l'élévation de la température de -78°C à -50°C, conduit à la formation majoritaire du produit d'échange **3a** (essai 5).

Ces différentes observations suggèrent la formation d'une espèce intermédiaire qui évoluerait ensuite vers le produit de lithiation en position C-4 quand le milieu est piégé par le TMSCl, électrophile connu pour présenter une certaine tolérance vis-à-vis des bases lithiées.⁸⁵

Nous nous sommes ensuite intéressés au rôle du proton H-4 dans le processus de lithiation. Ainsi, nous avons préparé le composé deutérié en position 4 et étudié sa réaction avec le *t*-BuLi.

Le composé deutérié **2b** est préparé par réaction de 3 équivalents de LDA à basse température avec la 3-bromopyridine, puis méthanolyse du milieu avec MeOD (Schéma 64). Le composé attendu est alors obtenu avec un rendement de 70% et une incorporation de deutérium supérieure à 98% (détermination par RMN ¹H).

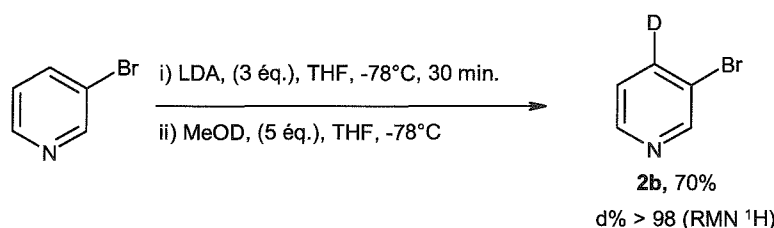


Schéma 64 : Préparation de l'isotopomère deutérié de la 3-bromopyridine

Après lithiation par le *t*-BuLi, différentes sélectivités ont été obtenues en fonction de l'électrophile utilisé (Schéma 65).

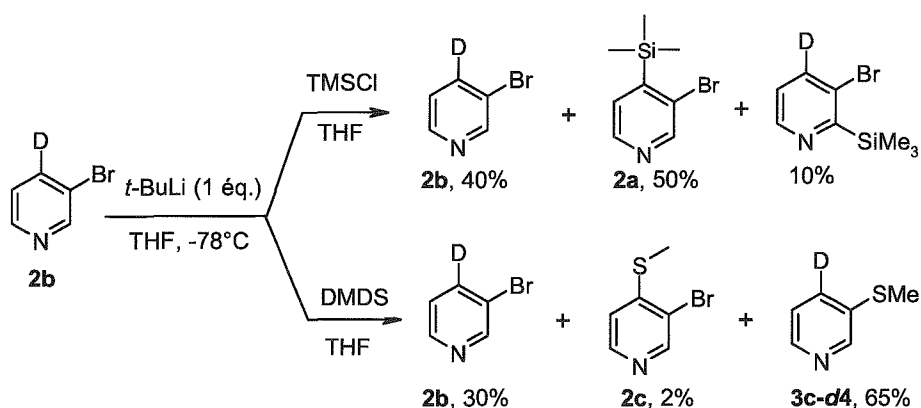


Schéma 65 : Rôle du proton H-4 dans le mécanisme réactionnel.

Ainsi, avec le TMSCl, le produit **2a** issu d'une réaction d'ortholithiation en C-4 est majoritaire (50%). Il est accompagné du produit de silylation en C-2 dont la

⁸⁵ (a) Comins, D. ; La Munyon, D. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 773. (b) Trécourt, F. ; Mallet, M. ; Marsais, F. ; Quéquiner, G. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1367.

formation est explicable par effet isotopique. Par contre, le deutérium n'a été substitué qu'à l'état de traces en présence de DMDS et la réaction conduit à la formation majoritaire du produit d'échange brome-lithium.

Ce résultat indique que le proton H-4 joue un rôle majeur dans l'évolution des espèces formées intermédiairement dans cette réaction. Nous avons alors examiné l'effet de substitution du cycle pyridinique par un groupement électro-attracteur tel que le chlore (-Cl), connu pour augmenter l'acidité des protons pyridiniques qui devrait engendrer des modifications du ratio déprotonation / échange. La réactivité de la 2-Cl-3-Br-pyridine et de la 2-Cl-5-Br-pyridine a donc été étudiée en présence de *n*-BuLi et le *t*-BuLi.

III.2) Réactivité de la 2-Chloro-3-Bromopyridine vis-à-vis du *t*-BuLi

Nous avons dans un premier temps, étudié la réaction de la 2-chloro-3-bromopyridine avec une quantité stœchiométrique de *n*-BuLi (Schéma 66). Cette réaction conduit efficacement au composé **4a** avec un très bon rendement via la réaction classique d'échange brome-lithium.

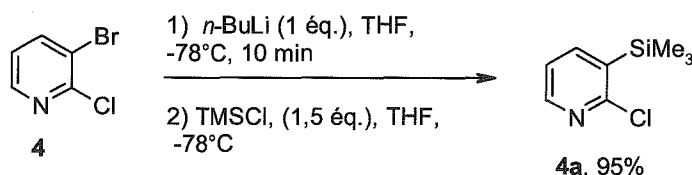


Schéma 66

La réaction d'ortholithiation en position C-4 est obtenue exclusivement avec le TMSCl comme électrophile par addition du *t*-BuLi au goutte à goutte sur le substrat. Par contre, la condensation du DMDS ou de D₂O conduit à un mélange du produit de lithiation en C-4 et de substitution en position C-3. La réactivité de ce composé est donc très similaire à celle de la 3-bromopyridine.

Avec le substrat **4**, on observe néanmoins une augmentation sensible du taux d'ortholithiation par rapport aux résultats obtenus avec la 3-bromopyridine (Schéma 67).

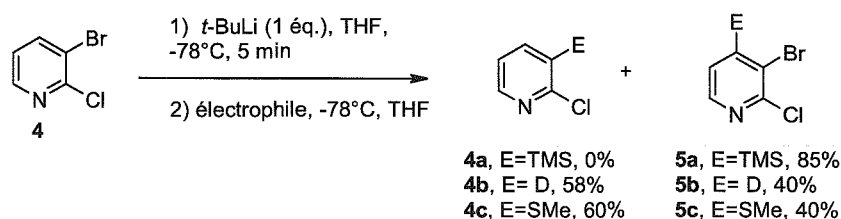


Schéma 67 : Lithiation de 4 avec le *t*-BuLi.

L'effet acidifiant de l'atome de chlore en ortho de l'atome de brome est notable puisque la conversion est à présent totale avec une quantité stœchiométrique de *t*-BuLi et que le composé silylé 5a est obtenu avec un rendement élevé de 85%.

Ceci montre une fois de plus, le rôle très important joué par le proton H-4 dans le processus de lithiation.

Si on examine maintenant l'ordre d'addition inverse, c'est-à-dire du substrat sur une solution de *t*-BuLi dans le THF (Schéma 68), on obtient exclusivement le produit issu de la réaction d'échange brome-lithium.

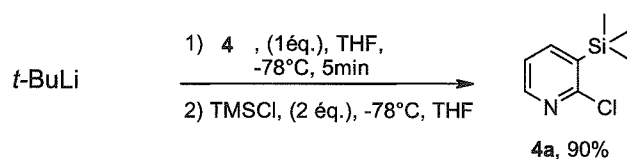


Schéma 68

III.3) Réactivité de la 2-Chloro-5-Bromopyridine vis-à-vis du *t*-BuLi

Après avoir mesuré l'effet du chlore en ortho de l'atome de brome, nous nous sommes tournés vers l'étude de la lithiation de la 3-bromopyridine portant un atome de chlore en position para (Tableau 5). Les effets électroniques dus au chlore dans cette position devraient être importants et une réaction de lithiation en position ortho de l'atome de chlore peut également être attendue.

Pour juger de cette dernière possibilité, la lithiation a d'abord été étudiée en utilisant le LiTMP qui est bien connu pour orthodiriger la lithiation en alpha du chlore

ou du brome sur les pyridines. Comme on peut le voir dans le tableau 5, le tétraméthylpipéridinure de lithium (LiTMP) conduit à la lithiation exclusive de la position C-4 (ortho du brome), ce qui est en accord avec les travaux décrits par Quéguiner⁸⁶ stipulant le caractère le plus acide du proton H-4 par rapport au proton H-3.

On observe également qu'il est nécessaire d'utiliser 3,2 équivalents de ce réactif de lithiation pour conduire à une réaction complète alors qu'une quantité stœchiométrique conduit à la formation du produit **8a** en faible quantité liée à une conversion très faible.

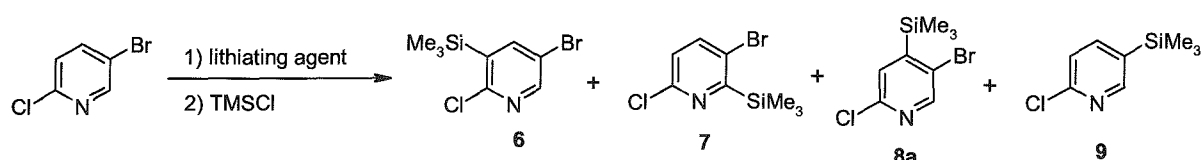


Tableau 5 : Réaction de la 2-Cl-5-Brpyridine avec des réactifs de lithiation variés

Conditions	6 %	7 %	8a %	9 %
LiTMP (3,2éq.), THF, -78°C, 2h	-	-	80	-
LiTMP (1éq.), THF, -78°C, 2h	-	-	7	-
MeLi (1,2 éq.), Et ₂ O, -78°C, 15 min.	-	-	-	85
<i>n</i> -BuLi (1,2 éq.), THF, -78°C, 30 min.	-	-	-	90
<i>t</i> -BuLi (1 éq.), THF, -78°C, 5 min.	-	-	95 ^b	-
<i>t</i> -BuLi (1 éq.), THF, -78°C, 5 min. (Addition inverse)	-	-	93	-
<i>s</i> -BuLi (1 éq.), THF, -78°C, 30 min.	-	-	90	-

^(a) Toutes les réactions ont été réalisées sur 2 mmoles de substrat et les rendements associés sont des rendements GC. ^(b) Rendement isolé de 92%.

⁸⁶ Marsais, F. ; Quéguiner, G. *Tetrahedron* **1983**, 39, 2009.

La réaction d'échange brome-lithium est réalisée avec succès sur ce substrat avec des réactifs organolithiés de petites tailles et à chaîne linéaire tels que le *n*-BuLi ou le MeLi, conduisant à la formation très rapide d'une liaison C-Li en position C-5 du cycle pyridinique (Schéma 69).

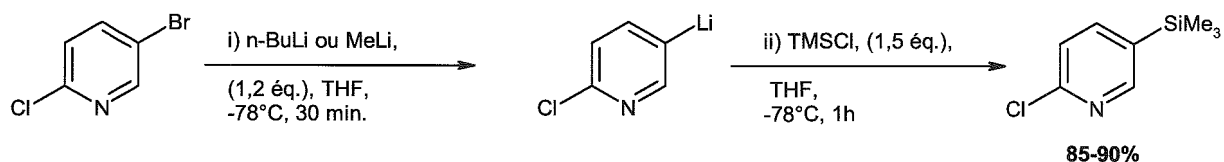


Schéma 69

Par contre, une quantité stoéchiométrique de réactifs organolithiés à chaîne ramifiée tels que le *t*-BuLi ou le *s*-BuLi, conduit à la lithiation très rapide et sélective en position 4 du cycle pyridinique.

Contrairement au substrat 1 et 4, aucun effet lié à l'ordre d'addition des réactifs n'est observé dans ce cas, ce qui laisse penser à un processus de lithiation directe. De plus, la réaction de lithiation est totalement régiosélective puisqu'aucun produit issu de la réaction d'échange brome-lithium n'est détecté, et ce, quelle que soit la nature de l'électrophile utilisé.

Une expérience de deutération a été réalisée (Schéma 70) et indique la formation quantitative du dérivé 3-bromo-6-chloro-4-lithiopyridine au cours de l'étape de lithiation.

Cette réaction est d'un grand intérêt synthétique puisque de nombreux substituants de nature chimique variée peuvent être introduits sélectivement en position C-4 du noyau pyridinique (tableau 6).

Ainsi, cette voie synthétique conduit à la formation de synthons pyridiniques élaborés qui peuvent être utilisés ultérieurement dans des réactions de couplage organométallique catalysées par des métaux de transition, de nouvelles réactions de lithiation directe ou dirigée, mais aussi des réactions de substitutions nucléophiles aromatiques.

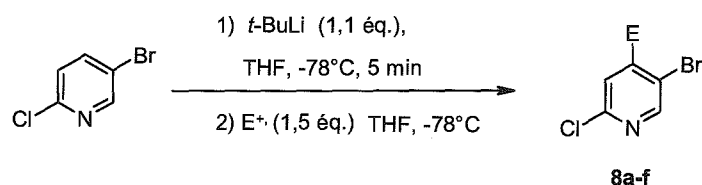

 Schéma 70 : Lithiation de la 2-Cl-5-Br-pyridine par le *t*-BuLi et condensation d'électrophiles variés.

Tableau 6 : Condensation de différents électrophiles pour la synthèse des composés 8a-f.

Entrée	Electrophile	Produit	Rendement (%) ^(a)
1	TMSCl		95
2	D ₂ O		95 (d% >98) ^(b)
3	DMDS		75
4	Bu ₃ SnCl		95
5	I ₂		65
6	MeI		40

^(a) Rendement après isolement sur colonne de gel de silice. ^(b) déterminé par RMN ¹H.

III.4) Bilan de l'étude de la réactivité des bromopyridines avec le *t*-BuLi.

Cette étude nous apporte une vision nouvelle quant à la réactivité des alkyllithiens et notamment du *t*-BuLi vis-à-vis des 3-bromopyridines. La réaction du *t*-BuLi avec les bromopyridines 1 et 4 semble conduire à la formation d'un intermédiaire qui évolue en fonction de la nature de l'électrophile utilisé. Le produit

d'ortholithiation est obtenu par piégeage *in situ* du lithien par le TMSCl (tolérant vis-à-vis des bases lithiées) alors que l'utilisation d'électrophiles non tolérants des espèces lithiées (D₂O ou DMDS) conduit majoritairement aux composés substitués en position 3. Ces variations liées exclusivement à la nature de l'électrophile utilisé sont surprenantes et il est délicat pour l'heure d'avancer une explication rationnelle à ce phénomène.

Néanmoins, la couleur verte observée pendant l'étape de lithiation laisse penser à la formation d'espèces radicalaires dans le milieu réactionnel.⁸⁷ De plus, la formation intermédiaire d'un complexe "ate" pourrait également être avancée dans notre cas,⁸⁸ puisqu'elle expliquerait le comportement inhabituel de ce lithien par rapport à ceux décrits dans la littérature. L'absence de formation de pyridine dans les milieux réactionnels nous conduit à écarter tous les mécanismes intermoléculaires entre la 3-lithiopyridine et la 3-bromopyridine qui n'a pas encore réagi (Schéma 71).

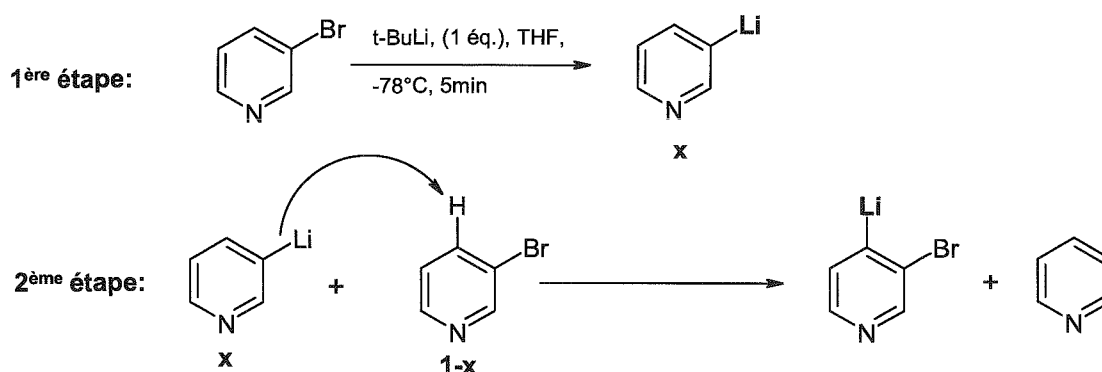


Schéma 71 : Mécanisme de réaction intermoléculaire conduisant à la formation du lithien en C-4

Dans le cas de la 2-chloro-5-bromo-pyridine, la sélectivité de la lithiation semble être principalement gouvernée par l'acidité du proton H-4 qui conduit exclusivement au produit d'ortholithiation avec le *t*-BuLi alors que le *n*-BuLi conduit à la formation du lithien de substitution en position C-3.

⁸⁷ Ashby, E. ; Pham, T. N. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1291.

⁸⁸ Jedlicka, B. ; Crabtree, R. H. *Organometallics* **1997**, 16, 6021.

III.5) Approche mécanistique.

L'ensemble des expériences menées dans le cadre de cette étude de réactivité des bromopyridines vis-à-vis du *t*-BuLi, nous conduit à proposer le mécanisme réactionnel suivant (Schéma 72).

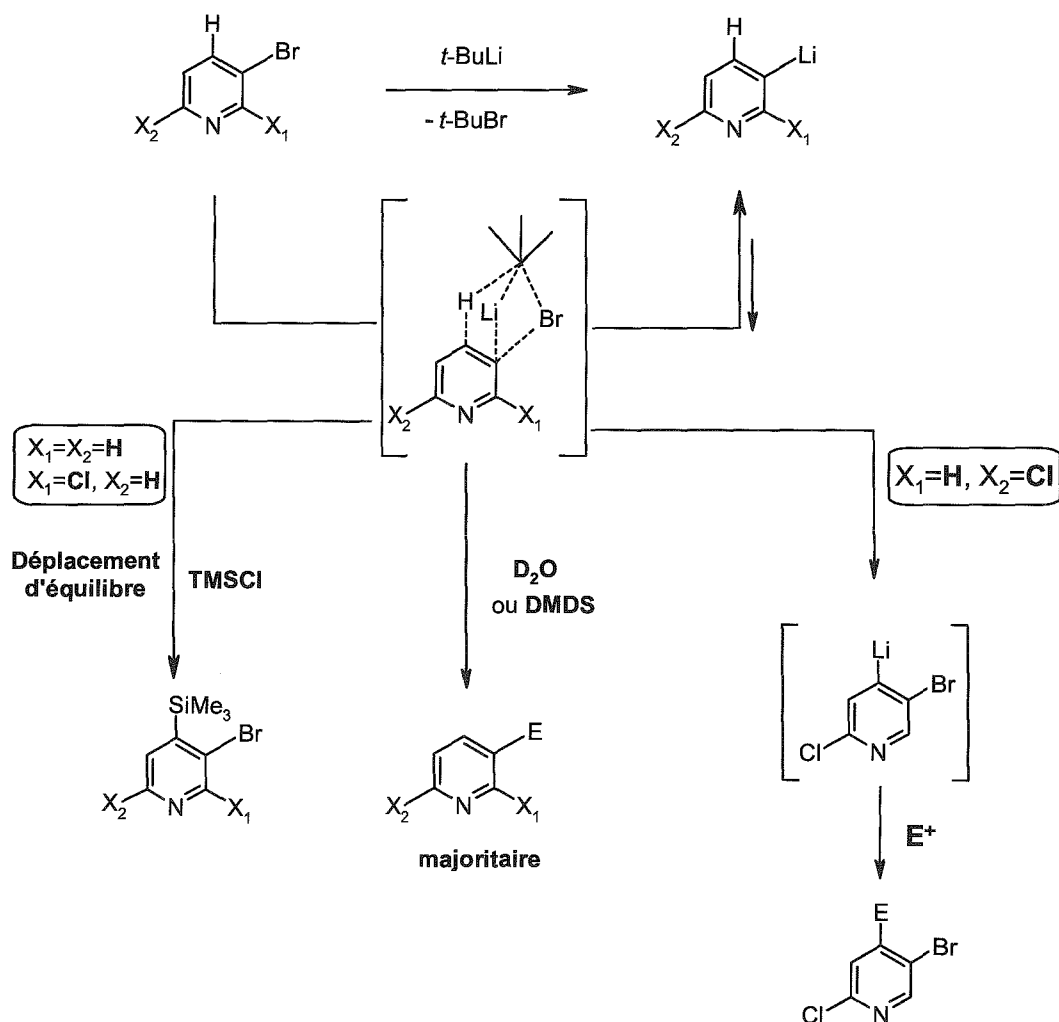


Schéma 72 : Mécanisme réactionnel probable du *t*-BuLi avec les 3-bromopyridines.

La réaction du *t*-BuLi avec la bromopyridine conduit probablement dans un premier temps à la formation d'un complexe de pré-lithiation dans lequel le *t*-BuLi est placé à proximité du proton H-4, suffisamment acide pour être arraché par la base. Ce complexe évolue donc selon la nature de l'électrophile ou conduit exclusivement au produit d'ortholithiation en position C-4 avec la 2-Cl-5-Br-pyridine.

III.6) Conclusion.

La nouvelle réactivité du *t*-BuLi avec les bromopyridines a une grande valeur synthétique puisque toutes les réactions peuvent être conduites proprement avec une quantité stœchiométrique de base. Un large excès de dialkylamide de lithium est généralement requis pour obtenir la même sélectivité et efficacité, ce qui génère ainsi une quantité importante de sous-produits dans le milieu réactionnel. Cette réaction ouvre donc de nouvelles perspectives dans le domaine de la synthèse hétérocyclique puisque la tolérance des liaisons C-Cl et C-Br peut permettre d'autres fonctionnalisations ultérieures.

Nous verrons par la suite comment nous avons mis à profit cette réaction pour l'immobilisation de noyaux pyridiniques sur phase solide et leur polyfonctionnalisation. L'utilisation d'une quantité stœchiométrique de réactifs de lithiation est ici un avantage majeur notamment pour le greffage sur phase solide. En effet, l'utilisation d'un excès de réactifs conduirait probablement à la consommation compétitive des sites réactifs du polymère et donc à une chute importante du taux de fonctionnalisation.

Concernant le mécanisme de la réaction, une étude a été menée en collaboration avec le Professeur Bauer (Erlangen), spécialiste de la RMN des espèces organolithiées et le Professeur Clark, spécialiste de modélisation moléculaire. Les résultats obtenus seront développés dans le chapitre suivant.

Chapitre IV : Etude structurale des organolithiens par spectroscopie RMN.

IV.1) Introduction.

Les composés organolithiés sont parmi les réactifs les plus fréquemment utilisés en synthèse organique et organométallique. Leur réactivité est connue pour être étroitement liée à leur structure. Aussi l'étude de ces structures a suscité l'intérêt des chimistes qui ont tenté de les élucider que ce soit à l'état solide ou en solution.

Les composés organolithiens sont le plus souvent considérés comme une espèce carbanionique associée à un cation lithium passif. Ce n'est pas du tout le cas puisque le cation a un rôle central dans la réactivité de ces complexes. L'une des caractéristiques importantes des composés organolithiés est leur capacité à former des agrégats complexes que ce soit à l'état solide,⁸⁹ en solution⁹⁰ et même en phase gazeuse.⁹¹

En présence d'une base de Lewis, par exemple une amine tertiaire ou un éther, une situation de compétition survient entre cette base de Lewis et le carbanion pour la coordination du cation lithium. Si cette base ajoutée est suffisamment forte, la solvataion résultera dans la désagrégation du complexe vers des agrégats plus petits et dans certains cas, des paires d'ions totalement dissociés par le solvant ont été observées.

Une autre manière efficace d'influencer la complexation de ces espèces consiste à ajouter des sels de lithium inorganiques de type LiX (où X = halogène) ce qui conduit à la formation d'agrégats mixtes.⁹²

Dans le but de contrôler la réactivité et la sélectivité de ces réactifs en utilisant les conditions opératoires optimales, une compréhension fondamentale des facteurs

⁸⁹ (a) Weiss, E. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 1501. (b) Boche, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 277.

⁹⁰ Wehman, E. ; Ernsting, J. M. ; Grove, D. M. ; Kotten, G. v. *J. Organomet. Chem.* **1988**, 353, 145.

⁹¹ Hartwell, G. E. ; Brown, T. L. *J. Phys. Chem.* **1988**, 92, 212.

⁹² (a) Hall, P. L. ; Gilchrist, J. H. ; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 957. (b) Thompson, A. ; Corley, E. G. ; Huntington, M. F. ; Grabowski, E. J. J. ; Remenar, J. F. ; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 2028.

gouvernant la structure des réactifs organolithiens (aggrégation et solvation) est essentielle.

IV.1.1) Les alkyllithiens. Description générale.

Au delà du terme général inhérent à la chimie des réactifs organolithiés, il existe de nombreuses sous catégories. Une distinction peut être faite entre les composés carbanioniques où la charge négative est centrée sur un atome de carbone et ceux où la charge négative est portée par un hétéroatome. On peut par exemple, prendre le cas des amidures de lithium, des alcoolates ou des énolates de lithium. Ces composés carbanioniques peuvent également être divisés en anions localisés (alkyllithiens et aryllithiens) et les carbanions où la charge négative est délocalisée (cyclopentadiényllithium et fluorényllithium).

La nature de l'interaction lithium-carbone a longtemps été controversée. Aujourd'hui, le modèle généralement accepté est celui d'une liaison essentiellement ionique. Par exemple, des études théoriques menées sur un modèle de méthyllithium en phase gazeuse ont démontrées que l'interaction lithium-carbone dans ce cas est à 88% ionique et 12% covalente.⁹³ Néanmoins, cette ionicité dans la liaison carbone-lithium est fonction de l'état d'aggrégation de l'espèce ainsi que de son environnement chimique et physique. Des travaux récents de Bickelhaupt⁹⁴ et de McKee⁹⁵ sont plus mitigés à ce propos et conduisent à considérer cette liaison avec un caractère covalent plus fort.

Cette faible contribution covalente est cependant essentielle pour l'élucidation structurale apportée par la spectroscopie RMN dans ce domaine.

IV.1.2) Etats d'aggrégation.

Les composés organolithiés sont le plus souvent présents sous la forme de paires d'ions en contact (CIP) et plus rarement sous la forme de paires d'ions dissociées par le solvant (SSIP) qui sont très réactives (Schéma 73). Concernant les

⁹³ Kaufmann, E. ; Raghavachari, K. ; Reed, A. ; Schleyer, P. v. R. *Organometallics* **1988**, *7*, 1597.

⁹⁴ Bickelhaupt, F. M. ; Hommes, N. J. R. v. E. ; Guerra, C. F. ; Baerends, E. J. *Organometallics* **1996**, *15*, 2923.

⁹⁵ Kwon, O. ; Sevin, F. ; McKee, M. L. *J. Phys. Chem. A* **2001**, *105*, 913.

structures de type CIP, on peut rencontrer différents types d'états d'agrégation tels que monomériques, dimériques, tétramériques ou hexamériques. La réactivité de ces espèces augmente parallèlement à la diminution de l'état d'agrégation.

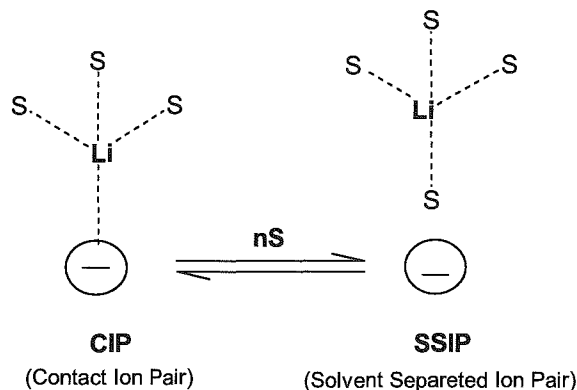


Schéma 73 : les 2 types de paires d'ions rencontrées avec des molécules de solvants ou d'atomes donneurs (S).

Le cation lithium est le plus souvent impliqué dans plus d'une interaction avec son entourage. Le nombre de coordination de ce cation peut varier de 2 à 12 selon les cas, mais il est le plus souvent égal à 4. Il est très souvent difficile de déterminer avec certitude ce nombre dû au caractère principalement électrostatique des interactions engagées.

De plus, l'état de coordination du lithium par le carbanion va être modifié par la nature du solvant réactionnel utilisé ou par l'ajout d'un ligand du lithium tel qu'une base de Lewis. Ainsi le nombre de coordination et, par conséquent, la géométrie du complexe organométallique vont être déterminés par la différence des caractères donneurs du carbanion et des ligands ainsi que par l'encombrement stérique induit respectivement. Hormis la complexation forte rencontrée avec les bases de Lewis vis-à-vis du cation Lithium, il est également possible de rencontrer des phénomènes de coordination induits par un anion aromatique (tel que le cas de l'espèce cyclopentadiényllithium) ou par un ligand hétéro-aromatique.

Comme nous l'avons dit précédemment, le nombre de coordination du lithium le plus fréquent est 4. Cela implique que dans le cas d'une structure monomérique, il reste 3 sites de coordination disponibles pour les molécules de solvants ou de ligands donneurs. Dans les structures dimériques et tétramériques, où chacun des atomes de lithium est impliqué en interaction avec deux anions, 2 ligands

supplémentaires sont nécessaires pour atteindre un état de coordination η^4 , le plus stable.

IV.1.3) Dynamique des complexes organolithiés.

Les agrégats formés par les dérivés organolithiés ne sont pas nécessairement immobiles en solution. Différents états d'agrégation sont souvent présents dans le même milieu réactionnel et sont le plus souvent en équilibre entre eux.

En effet, de nombreuses études réalisées sur le comportement de réactifs alkyl et aryllithiens montrent qu'il existe des équilibres complexes entre les différents états d'agrégation. On peut par exemple trouver un mélange d'espèces tétramères/dimères et dimères/monomères pour le *n*-BuLi et le phényllithium en solution dans le THF alors que le *t*-BuLi est exclusivement sous forme de monomère dans ce solvant.⁹⁶

De plus ces mélanges sont le plus souvent impliqués dans des échanges intra- et inter- agrégats.

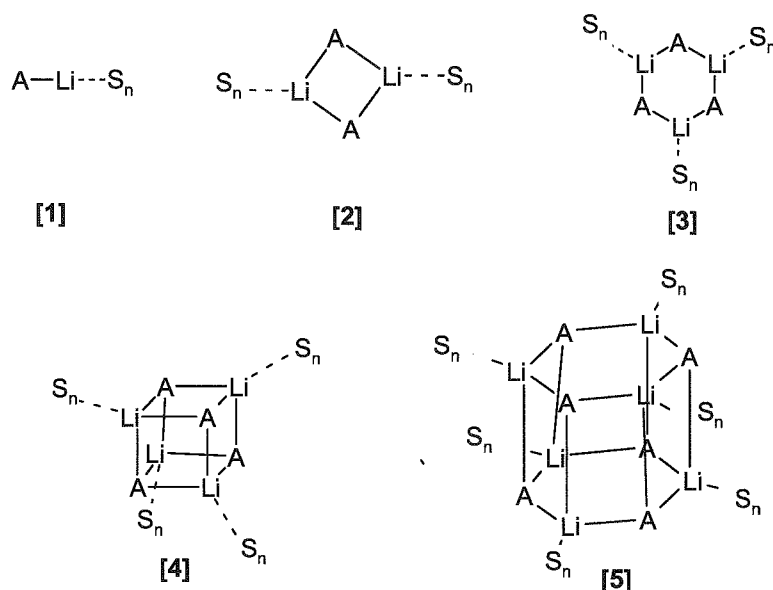


Schéma 74 : Différents agrégats rencontrés pour les complexes organolithiés. Monomère [1], dimère [2], trimère [3], tétramère [4], hexamère [5].

⁹⁶ (a) Bauer, W. ; Winchester, W. R. ; Schleyer, P. v. R. *Organometallics*, **1987**, 6, 2371. (b) Collum, D. B. *Acc. Chem. Res.* **1992**, 25, 443. (c) Seebach, D. ; Hässig, R. ; Gabriel, J. *Helv. Chim. Acta*, **1987**, 66, 308. (d) Bauer, W. ; Clark, T. ; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 970.

IV.2) Caractérisation.

IV.2.1) Introduction.

Dans les premières années de la chimie des dérivés organolithiés, les méthodes pour déterminer leurs structures étaient limitées. Ainsi, les mesures par cryoscopie, ébullioscopie et les mesures de densité ont été employées pour établir le degré d'agrégation de différents complexes en solution.⁹⁷

L'importance de la structure de ces réactifs sur la réactivité et la sélectivité a conduit au développement de nouvelles techniques pour leur caractérisation. Aujourd'hui, différentes techniques sont disponibles pour élucider la structure des complexes organolithiés aussi bien en solution qu'à l'état solide. De plus, les méthodes de calculs théoriques sont de plus en plus efficaces pour aider à la compréhension du comportement d'agrégation aussi bien que les mécanismes d'action de ces réactifs. A l'état solide, la cristallographie Rayon X est capable de fournir des informations détaillées sur la structure des complexes organolithiés, alors qu'en solution différentes méthodes spectroscopiques peuvent être utilisées.

IV.2.2) Etude structurale par spectroscopie U.V. et Infra-Rouge.

Les études structurales des réactifs organolithiés en solution ont été principalement menées en utilisant des techniques spectroscopiques telles que l'U.V., l'infrarouge (IR) et la spectroscopie RMN.

Les deux premières techniques sont basées sur le déplacement de longueur d'onde lors de l'absorption de la radiation lorsque l'état d'agrégation évolue, ou bien lorsqu'il y a un changement dans la situation de paires d'ions (CIP ou SSIP). Ces deux méthodes ont pour avantage de pouvoir détecter de très faibles concentrations en espèces lithiées et de mesurer à ces concentrations, des processus dynamiques extrêmement rapides.

⁹⁷ (a) Brown, T. L. *Acc. Chem. Res.* **1968**, 1, 23. (b) Bauer, W. ; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta*, **1984**, 67, 1972.

Cependant, le fait de travailler à faible concentration influence la taille des agrégats qui deviennent plus petits. L'utilisation de concentrations plus fortes induit des anomalies spectrales qui entravent l'élucidation des spectres obtenus.

De plus, il n'est pas toujours facile d'interpréter les résultats dans la mesure où ces méthodes requièrent une calibration méticuleuse compte tenu des faibles différences de fréquence observées entre chaque état d'agrégation pour ces espèces organolithiées. Streitwieser a toutefois utilisé avec succès la spectroscopie U.V. pour étudier l'agrégation et la réactivité des énolates de lithium.⁹⁸

IV.2.3) Etude structurale par spectroscopie Résonance Magnétique Nucléaire.

La spectroscopie RMN est l'un des plus importants développements du 20^{ème} siècle dans le domaine de l'élucidation structurale. Les premiers essais pour étudier la structure d'un complexe du lithium à travers ses propriétés magnétiques ont été publiés en 1942.⁹⁹ Depuis, le champ de la spectroscopie RMN a connu un essor considérable, aussi bien techniquement que théoriquement.

IV.2.3.a) Concept basique de la spectroscopie RMN.

Afin de déterminer la structure d'une espèce organolithiée, l'observation séparée ou simultanée des noyaux ^{13}C , ^1H , ^6Li et ^7Li , dont les caractéristiques atomiques sont présentées ci-dessous (tableau 7), apporte rapidement des renseignements structuraux très fiables qu'il faut corréler aux résultats expérimentaux pour élucider les mécanismes de lithiation suivit.

⁹⁸ Leung, S. S. W. ; Streitwieser, A. ; Kilway, K. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 10807.

⁹⁹ (a) Gorker, C. J. ; Broer, L. J. F. *Physica* **1942**, 9, 591. (b) Purcell, E. M. ; Torrey, H. C. ; Pound, T. V. *Phys. Rev.* **1946**, 69, 37.

Tableau 7 : Propriétés des principaux isotopes actifs en RMN.

Noyau	Abondance naturelle (%)	Spin	Fréquence de résonance (MHz)
^1H	99.9	1/2	500
^{13}C	1.1	1/2	125.5
^6Li	7.4	1	73.6
^7Li	92.6	3/2	194.3

Le déplacement chimique δ a été utilisé comme paramètre empirique pour caractériser la structure des composés organolithiés dans de nombreuses études. Le noyau le plus fréquemment observé pour suivre les changements de degré d'agrégation est le carbone 13, d'autant que sa gamme de déplacements chimiques est très grande ce qui réduit les problèmes liés au chevauchement de signaux.

Un exemple intéressant est la différence de déplacements chimiques du carbone *ipso* dans les complexes de phényllithium qui passe de l'état monomère à l'état de dimère. Les déplacements chimiques ont été mesurés par RMN en solution¹⁰⁰ et à l'état solide.¹⁰¹ Des calculs théoriques ont également fourni des résultats très proches des résultats expérimentaux.¹⁰²

Tableau 8 : Déplacement chimique ^{13}C du carbone *ipso* du phényllithium.

Etat d'agrégation	Monomère	Dimère	Tétramère
δ en solution	196.7	188.5	176.2
δ à l'état solide	197.5	189.1	180 (large)
δ calculé	186	183	176

Par ailleurs, les deux isotopes du lithium (^6Li et ^7Li) sont utilisés en spectroscopie RMN malgré une gamme de déplacements chimiques réduite oscillant le plus souvent entre -2 et +2 ppm. La lecture du déplacement chimique δ_{Li} fournit des informations inhérentes à l'état d'agrégation des espèces lithiées qui peuvent

¹⁰⁰ Bauer, W. ; Winchester, W. R. ; Schleyer, P. v. R. *Organometallics* **1987**, 6, 2371.

¹⁰¹ Johnels, D. ; Edlund, U. *J. Organomet. Chem.* **1990**, 393, C-35.

¹⁰² Berger, S. ; Fleischer, U. ; Geletneki, C. ; Lohrenz, J. C. W. *Chem. Ber.* **1999**, 128, 1183.

cependant être influencées par des paramètres physiques (viscosité, température et concentration). Par ailleurs, il existe des tables répertoriant les valeurs standards de déplacement chimique du lithium au sein de différentes molécules (LiClO₄, LiBr, LiCl,...) à différentes températures et dans différents solvants (H₂O, THF).¹⁰³

Cependant, si le lithium se retrouve géométriquement au dessus du plan d'un noyau aromatique négativement chargé ou d'un ligand aromatique, la gamme de déplacement chimique du lithium va être considérablement étendue vers les champs forts et pourra atteindre -8 ppm et même plus (-13 ppm) dans le cas de structures sandwich¹⁰⁴.

IV.2.3.b) Utilisation des couplages scalaires.

La détection des couplages J ¹³C-⁶Li est la méthode la plus directe pour déterminer l'état d'agrégation d'un complexe organolithié.¹⁰⁵ En solution, il y a généralement différents processus dynamiques qui s'opèrent tels que les échanges inter et intra agrégats. Les mesures vont donc se faire tant que possible à basse température (T<-50°C) pour réduire ces phénomènes.

Dans le cas où les échanges liés aux agrégats sont lents, ces méthodes ont été utilisées avec succès pour déterminer l'état d'agrégation de différents composés organolithiés. Fraenkel a mesuré une constante de couplage ⁶Li-¹³C de 3,8Hz dans le complexe TMEDA-PhLi¹⁰⁶. Cette valeur diffère de manière significative par rapport à la valeur "normale" de 17Hz et reflète la différence de l'interaction électrostatique dans la liaison carbone-lithium, qui est plus marquée dans le complexe dimérique (PhLi)₂. Les problèmes liés au chevauchement de signaux peuvent également être surmontés en utilisant des techniques à deux dimensions (2D) basées sur les couplages spin-spin. Les plus connues sont celles qui utilisent des couplages homonucléaires (COSY et COSY-DQF) et nécessitent d'observer des espèces

¹⁰³ (a) Gornitzka, H. ; Stalke, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 693. (b) Eppers, O. ; Günther, H. *Helv. Chim. Acta* **1992**, 75, 2553. (c) Reich, H. J. ; Brost, J. P. ; Dykstra, R. J. ; Green, D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 8725.

¹⁰⁴ Johnels, A. ; Boman, A. ; Edlund, U. *Magn. Reson. Chem.* **1998**, 36, S151-S156.

¹⁰⁵ (a) Bauer, W. ; Feigel, M. ; Müller, G. ; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 110, 6033. (b) Gais, H. -J. ; Vollhardt, J. ; Günther, H. ; Moskau, D. Lindler, H. J. ; Braun, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 978. (c) Bauer, W. ; Griesinger, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 10871.

¹⁰⁶ Fraenkel, G. ; Martin, K. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 5983.

Chapitre IV : Détermination de la structure des alkylolithiens par RMN.

enrichies en ^6Li . Les méthodes utilisant des couplages hétéronucléaires, que ce soit HETCOR et HMQC, peuvent être utilisées par exemple pour la détection d'éventuels couplages ^1H - ^6Li , ^{13}C - ^6Li , ^{15}N - ^6Li .

Des méthodes basées sur la magnétisation et la polarisation de transfert sont d'un intérêt majeur pour élucider la structure tridimensionnelle puisqu'elles sont basées sur des interactions dipolaires à travers l'espace. Ces méthodes vont donc refléter l'arrangement géométrique tridimensionnel des molécules. L'expérience ^1H , ^6Li -HOESY introduite par Bauer¹⁰⁷ pour les composés organolithiés a été utilisée avec succès pour déterminer la structure de composés organolithiés agrégés.

IV.2.4) Etude structurale par les méthodes de calcul théorique.

IV.2.4.a) Introduction

Le développement rapide de l'informatique ainsi que de nouveaux algorithmes très puissants a fait de la chimie théorique un moyen de choix pour l'élucidation de structures. Ces méthodes peuvent être utilisées pour étudier la structure des espèces mises en jeu lors d'une réaction chimique et également pour obtenir des données précises sur les intermédiaires formés et les états de transition. Les calculs théoriques sont normalement réservés à des molécules isolées en phase gaz alors que la plupart des réactions organiques sont conduites en phase liquide. Les méthodes théoriques ne peuvent bien entendu pas remplacer les méthodes expérimentales mais elles sont un complément précieux pour l'évaluation des résultats expérimentaux.

IV.2.4.b) Calculs utilisant la théorie des orbitales moléculaires.

Il y a un grand nombre de méthodes théoriques (*ab initio*, DFT, semi empiriques) disponibles de nos jours. Elles diffèrent principalement selon leur moyen d'aborder la résolution de l'équation de Schrödinger. Malheureusement, le système

¹⁰⁷ Bauer, W. ; Müller, G. ; Pi, R. ; Schleyer, P. v. R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 1103.

le plus grand pour lequel une solution exacte à ce jour peut être atteinte concerne l'atome d'Hélium. Ainsi dans le cas d'études de molécules, il est indispensable de faire des approximations.

IV.2.4.c) Application des méthodes de la chimie théorique.

Les méthodes citées précédemment sont fréquemment utilisées pour le calcul des structures, de force de liaisons ou interactions, des distances interatomiques et des propriétés physiques de ces complexes.¹⁰⁸ La précision des déplacements chimiques calculés est assez bonne, dans la limite de plus ou moins 5 ppm pour le ¹³C, 2ppm pour le lithium ce qui n'est pas suffisamment précis pour distinguer différents états d'agrégation.

Par exemple, Schleyer et coll. ont étudié la réaction d'orthoméallation de l'anisole en utilisant des méthodes *ab initio*.¹⁰⁹ Ils ont ainsi calculé la structure des espèces présentes en réaction et plus précisément les structures d'état de transition basées sur des complexes monomériques, dimériques et tétramériques. Les résultats indiquent que la barrière énergétique la plus faible pour cette réaction a été obtenue avec le dimère comme espèce réactive.

De nombreux autres exemples sont présents dans la littérature ce qui conduit à considérer sérieusement ces nouvelles méthodes pour l'élucidation de mécanismes réactionnels et tout particulièrement dans le domaine des réactions de lithiation qui restent encore très mystérieuse.

IV.3) Etude RMN de la réaction d'échange brome-lithium avec les 3-bromopyridines.

IV.3.1) Introduction.

La réaction d'échange halogène-lithium est incontestablement un des moyens les plus performants pour la fonctionnalisation de molécules organiques. Celle-ci met

¹⁰⁸ (a) Anders, E. ; Koch, R. ; Freunscht, P. *J. Comput. Chem.* **1989**, 10, 209. (b) Abbotto, A. ; Streitwieser, A. ; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 11255. (c) Paquette, L. A. ; Bauer, W. ; Sivik, M. R. ; Bühl, M. ; Feigel, M. ; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 8776. (d) Tacke, M. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 537.

¹⁰⁹ Hommes, N. J. R. v. E. ; Schleyer, P. v. R. *Tetrahedron* **1994**, 50, 5903.

le plus souvent en scène des dérivés bromés ou iodés de natures aliphatiques ou aromatiques en présence de réactifs organolithiés, les plus souvent représentés par la famille des réactifs alkylithiés (*n*-, *s*- ou *t*-BuLi).



Au-delà de la grande utilité de cette réaction illustrée par de nombreux exemples dans la littérature, de nombreuses questions restent posées quant au mécanisme réactionnel. Un examen de la littérature montre que trois mécanismes majeurs ont été évoqués (Schéma 75).

1. un mécanisme concerté à 4 centres.¹¹⁰
2. le transfert mono électronique (SET).¹¹¹
3. l'attaque nucléophile sur l'atome d'halogène¹¹² conduisant à la formation d'un complexe "ate" qui est la proposition la plus récente.¹¹³

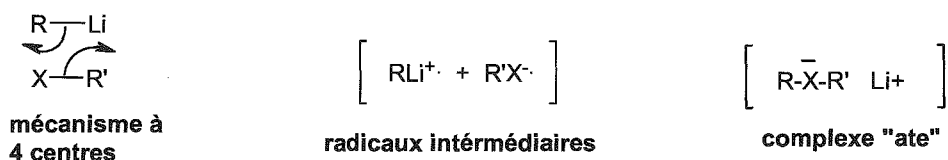


Schéma 75

L'authenticité de ce dernier mécanisme réactionnel a été concrètement révélée par l'isolement du premier complexe "ate" lors de la réaction du pentafluoriodobenzène avec le dérivé lithié correspondant. La stabilité chimique de ce complexe ainsi formé a été expliquée logiquement par le fort caractère électro-attracteur induit par le groupement pentafluorobenzène (Schéma 76).

¹¹⁰ (a) Wakefield, B. J. "The chemistry of organolithium compounds"; Pergamon Press, New York 1974. (b) Rogers, H. R. ; Houk, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 522.

¹¹¹ Bryce-Smith, D. *J. Chem. Soc.* **1956**, 1603.

¹¹² (a) Sunthankar, S.V. ; Gilman, H. *J. Org. Chem.* **1951**, 16, 8. (b) Zefirov, N. S. ; Markhon'kov, D. I. *Chem. Rev.* **1982**, 82, 615.

¹¹³ (a) Reich, H. J. ; Phillips, N. H. ; Reich, I. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 4101. (b) Farnham, W. B. ; Calabrese, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 2449. (c) Jedlicka, B. ; Crabtree, R. H. ; Siegbahn, P. E. M. *Organometallics* **1997**, 16, 6021. (d) Wiberg, K. B. ; Sklenak, S. ; Bailey, W. F. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2014.

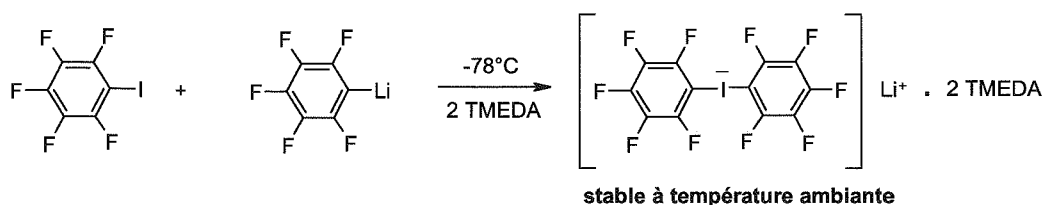


Schéma 76

En effet, aucun complexe "ate" ne peut être isolé à partir du iodobenzène et du phényllithium. Cependant, la non observation de ces derniers complexes moins stables, ne signifie pas qu'ils ne soient pas présents dans le milieu réactionnel. En effet, comme nous l'avons vu précédemment, les espèces lithiées peuvent être stabilisées de diverses manières (formation d'agrégats intermoléculaires ou stabilisation par les molécules de solvant). La possibilité d'isoler ce genre de complexe issu d'une espèce organique hautement stabilisée par le caractère électronique des groupements inhérents à sa structure reste donc très exceptionnelle.

Des études mécanistiques concernant cette même réaction d'échange halogène lithium en série pyridinique, où des effets électroattracteurs similaires pourraient être observés, n'ont pas été décrites à ce jour.

Lors de l'étude de la réactivité des 3-bromopyridines en présence de différents réactifs alkyllithiés, nous avons mis en évidence des résultats inattendus (chapitre III). En effet, alors que l'utilisation du *n*-BuLi conduit à la formation efficace du produit issu de la réaction d'échange brome-lithium, l'utilisation du *s*- ou *t*-BuLi conduit à la formation majoritaire ou exclusive du produit issu d'une réaction d'ortholithiation en position C-4 du cycle pyridinique (Schéma 77).

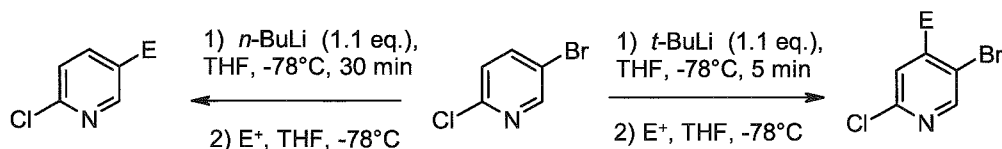


Schéma 77

Ces observations très intrigantes nous ont conduit naturellement à nous intéresser d'avantage au mécanisme réactionnel responsable de cette nouvelle sélectivité. Nous avons réalisé une étude par spectrométrie RMN à basse

température des espèces lithiées formées dans cette réaction (collaboration avec le Professeur Bauer). Notre étude a porté sur l'étude de la réaction des bromopyridines avec, d'une part le *n*-BuLi et, le *t*-BuLi d'autre part.

IV.3.2) Réaction de la 2-Cl-5-Br-pyridine avec le *n*-BuLi par RMN.

La réaction avec une quantité stœchiométrique de *n*-BuLi conduit bien à la formation d'une espèce pyridinique lithiée possédant 3 protons aromatiques pour l'entité pyridinique aux déplacements chimiques attendus et à la formation quantitative du *n*-bromobutane (Schéma 78).

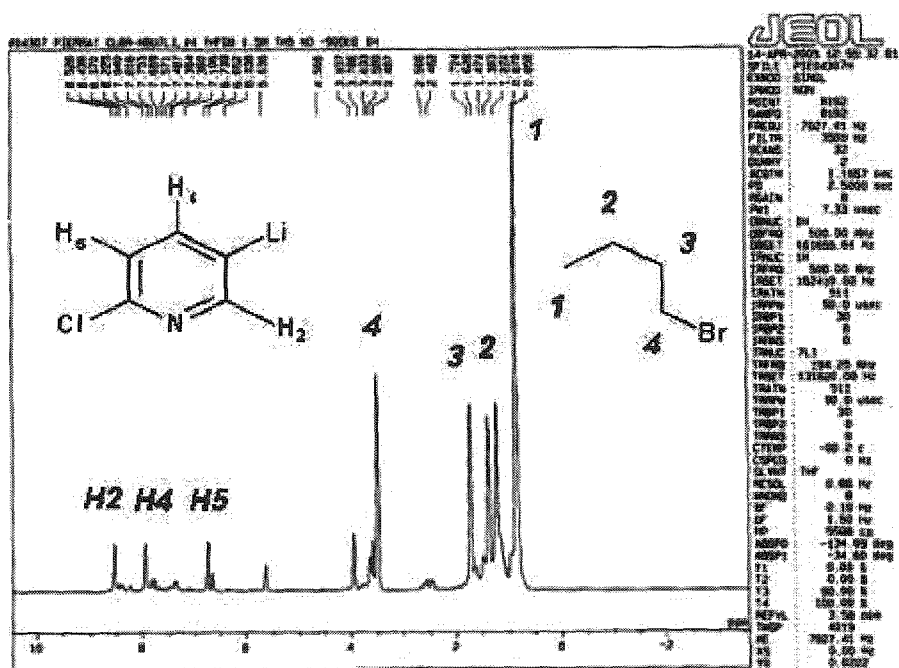


Schéma 78 : spectre RMN ^1H (2-chloro-5-bromopyridine – *n*Bu ^7Li).

Cette observation conduit donc à écarter définitivement l'hypothèse d'un mécanisme dans lequel les espèces issues de l'échange halogène lithium et celles issues de la réaction d'ortholithiation seraient en équilibre. Il s'agit donc d'un processus de lithiation directe conduisant à la formation exclusive du lithien en position C-3 du cycle pyridinique.

Cependant, le spectre à deux dimensions $^1\text{H}, ^7\text{Li}$ -HOESY (Heteronuclear Overhauser Effect Spectroscopy) de ce mélange ne montre aucune corrélation 2D

entre le ^7Li et les protons de la zone aromatique mais uniquement avec les protons en position alpha du brome inhérents à la molécule de bromobutane et avec les protons alpha (CH_2Li) provenant du léger excès de *n*-BuLi utilisé. Ces considérations conduisent donc à suggérer la formation d'une espèce organolithiée dans laquelle le cation lithium n'est pas lié directement au cycle pyridinique mais est cependant proche dans l'espace d'une molécule de bromobutane (Schéma 79).

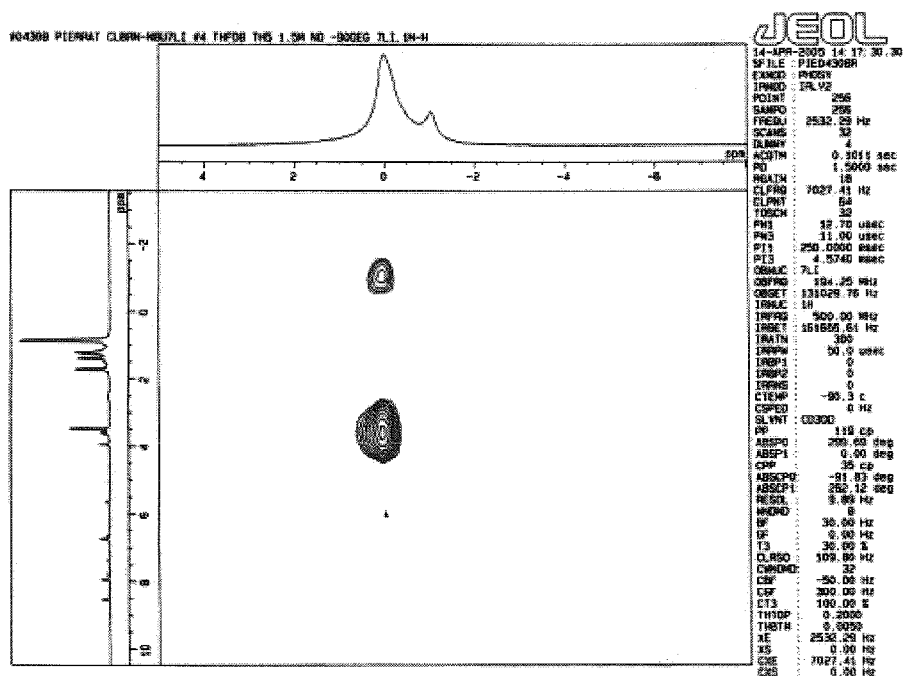


Schéma 79 : spectre ^1H , ^7Li -HOESY du mélange équimolaire (2-chloro-5-bromopyridine – *n*Bu ^7Li).

De plus, l'absence de couplage 1J (^{13}C - ^7Li) entre le carbone C-3 ($\delta = 182,1$ ppm) du cycle pyridinique et le cation lithium dans le spectre ^{13}C (Schéma 80) conforte le fait que le lithium n'est définitivement pas lié chimiquement au cycle pyridinique.

Chapitre IV : Détermination de la structure des alkyllithiens par RMN.

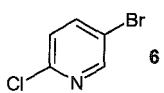
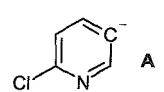
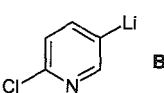
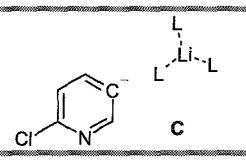
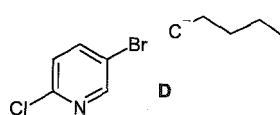
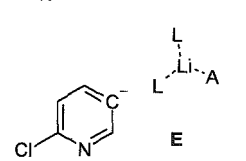
Dans le but de mieux identifier la structure intermédiaire mise en jeu dans ce cas, les énergies relatives à chaque structure potentielle ont été calculées en collaboration avec l'équipe du Professeur Clark (Université d'Erlangen-Nuremberg).

Les déplacements chimiques théoriques ^1H et ^{13}C des différentes structures potentielles ont également été calculés dans le but de les comparer avec les résultats expérimentaux. Des méthodes de type semi-empirique (PM3) et *ab initio* (DFT - B3LYP/6-31G*) ont été utilisées pour cette étude. Les différentes géométries et énergies sont obtenues par PM3 et les déplacements chimiques sont calculés par la méthode DFT à partir des structures optimisées par PM3.

Le déplacement chimique δ du carbone en position C-3 du cycle pyridinique est à observer en premier lieu puisque c'est en cette position que l'on doit enregistrer les plus fortes variations liées à l'environnement électronique.

L'énergie et les déplacements chimiques théoriques de différentes structures potentiellement présentes dans le milieu réactionnel ont donc été calculés. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau 9.

Tableau 9 : Energie et $\delta^{13}\text{C-3}$ calculés par des méthodes PM3 et DFT.

	Structures Intermédiaires	E calculée (Kcal.mol ⁻¹)	$\delta^{13}\text{C-3}$ calculé (ppm)
1	 6	-5,22	138,7
2	 A	-1,12	221,2
3	 B	-1,13	156,3
4	 C	-2,6	182,2 (182,1) ^(a)
5	 D	-5,48	202
6	 E	-(b)	-(b)

(a) Entre parenthèse on trouve la valeur $\delta^{13}\text{C-3}$ mesurée. (b) Cette structure n'a pas pu être pré-optimisée géométriquement pour effectuer les calculs.


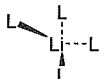
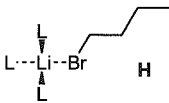
Les résultats de ces calculs mettent clairement en évidence que la formation d'une paire d'ions dissociés (**C**) est largement plus favorable que la formation du lithien pyridinique en position C-3 (**B**). Ces résultats sont en accord avec les observations expérimentales obtenues par HOESY ne conduisant à aucun couplage entre le cation lithium et les protons aromatiques du cycle pyridinique.

Expérimentalement, le $\delta^{13}\text{C-3}$ est de 182,1 ppm alors qu'on obtient 182,2 par le calcul. La structure **C** semble donc être la plus proche de la réalité. De plus l'énergie inhérente à cette structure est relativement faible ce qui favorise donc sa formation lors du processus de lithiation.

Comme le spectre HOESY du mélange réactionnel révèle également une tache croisée entre le cation Li^+ et les 2 protons alpha du bromobutane formé

quantitativement lors de la réaction, nous nous sommes ensuite intéressés au calcul d'énergie et de déplacement chimique du bromobutane libre dans un premier temps, d'une structure dans laquelle le cation Li^+ serait coordonné par 3 molécules de THF et 1 molécule de bromobutane et une structure dans laquelle le cation lithium serait coordonné par 4 molécules de THF (tableau 10). Il est intéressant de remarquer que la coordination d'un cation lithium par 4 molécules de THF est moins stable que la coordination de celui-ci par 3 molécules de THF et une molécule de bromobutane.

Tableau 10 : Energie et $\delta^{13}\text{C}-\alpha$ calculés par des méthodes PM3 et DFT.

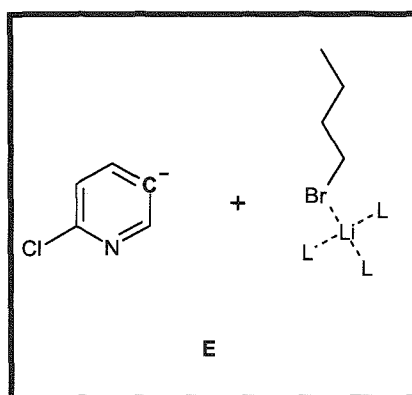
	Structures Intermédiaires	E calculée (Kcal.mol ⁻¹)	$\Delta(^{13}\text{C}-\alpha)$ calculé (ppm)
1	 F	-4,35	44,73 ^(a)
2	 G	-1,49	-
3	 H	-5,44	54,63 ^(a)

^(a) La valeur observée par RMN ¹³C pour $\delta^{13}\text{C}-\alpha$ du bromobutane est de 35,2 ppm.

La structure **H** semble donc correspondre le mieux à la structure de la sphère de coordination du cation lithium mis en jeu dans cette réaction.

On peut donc suggérer que la molécule de bromobutane formée au cours du processus de lithiation reste impliquée dans la coordination du cation lithium.

L'ensemble de ces résultats semble indiquer que la réaction d'une quantité stœchiométrique de *n*-BuLi avec la 2-chloro-5-bromopyridine conduirait à la formation d'un carbanion pyridinique et d'un cation lithium solvaté par une molécule de bromobutane et 3 molécules de THF (structure **E**). Il s'agit donc d'une paire d'ions dissociée de type SSIP.



Malheureusement cet intermédiaire n'a pas pour l'heure pu être optimisé valablement pour la réalisation de calculs d'énergie et de déplacement chimique RMN probablement à cause de sa complexité géométrique.

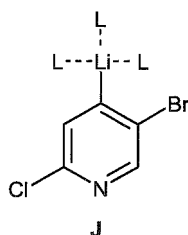
IV.3.3) Réaction de la 2-Cl-5-Br-pyridine avec le *t*-BuLi par RMN.

Nous nous sommes ensuite intéressés à l'étude du mélange réactionnel contenant la 2-Cl-5-Br-pyridine en présence d'une quantité stœchiométrique de *t*-Bu⁷Li qui conduit à la réaction d'ortholithiation en position C-4.

Dans ces conditions, on observe un mélange contenant le produit d'échange (70%) avec les mêmes déplacements chimiques que précédemment et le produit ortholithié (30%) aisément identifiables par 2 signaux uniques en RMN ¹H. Ces résultats indiquent donc que la réaction du *t*-BuLi passe par la formation de ces 2 formes lithiées. Au cours de l'étape de condensation électrophile, un retour de l'atome de brome en position C-3 est donc nécessaire pour conduire à la formation exclusive du composé issu du lithien en position C-4.

De plus, le spectre RMN ¹³C du mélange montre que le carbone C-4 du composé ortholithié est couplé avec le cation lithium. L'atome de lithium est donc lié au cycle pyridinique ce qui est confirmé par la présence d'un quartet à 216,1 ppm possédant une forte constante de couplage (¹J(¹³C, ⁷Li) = 29.7 Hz).

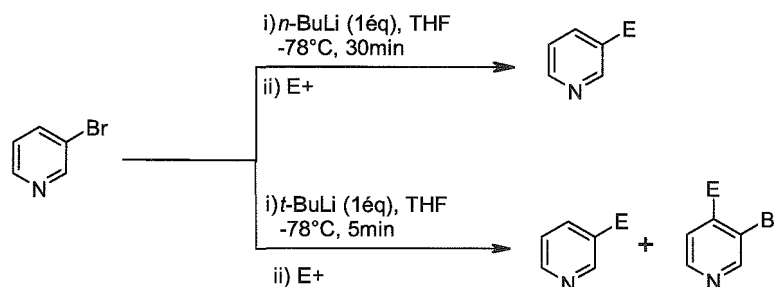
De plus ce lithien en position C-4 doit être coordonné par des molécules de THF, puisque l'incorporation de 3 molécules de THF dans les structures calculées abaisse encore le niveau d'énergie (-6,35 kcal.mol⁻¹) et donne une valeur calculée de δ C-4 (205 ppm) plus proche du déplacement chimique expérimental (216 ppm). La structure du lithien mis en jeu lors de la réaction d'ortholithiation en présence de *t*-BuLi est donc très probablement la suivante de type CIP.



IV.3.4) Réaction de la 3-Br-pyridine avec le *n*-BuLi et le *t*-BuLi par RMN.

Dans le but de mettre en évidence l'effet de l'atome de chlore en *para* sur le mécanisme réactionnel, nous nous sommes intéressés à la réaction de la 3-bromopyridine avec le *n*-Bu⁶Li et le *t*-Bu⁷Li que nous avons étudiée par RMN.

Comme nous l'avons vu précédemment, la réaction de la 3-bromopyridine avec le *n*-BuLi conduit à la réaction classique d'échange brome-lithium alors que l'utilisation du *t*-BuLi conduit à un mélange du produit d'échange et d'ortholithiation en position C-4.



Le produit d'ortholithiation est obtenu exclusivement en utilisant le TMSCl qui est un électrophile connu pour tolérer certaines espèces lithiées (Schéma 83).

Chapitre IV : Détermination de la structure des alkylolithiens par RMN.

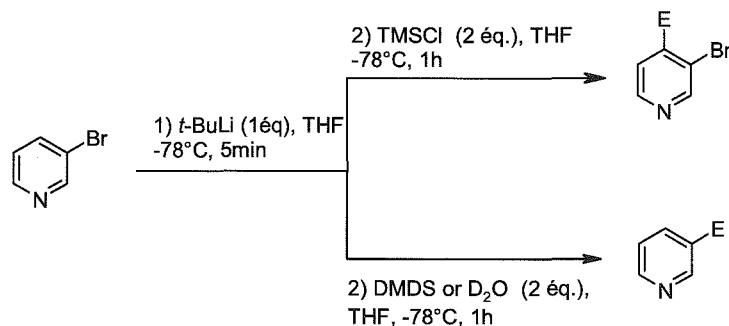


Schéma 83

Le spectre RMN à basse température d'un mélange équimolaire de *n*-Bu⁶Li avec la 3-bromopyridine montre uniquement le composé issu de l'échange bromo-lithium.

De plus, le spectre HOESY de ce mélange met en évidence une tache de corrélation entre le cation lithium et les protons aromatiques ce qui indique que dans ce cas, le lithium est fortement lié au cycle pyridinique (Schéma 84).

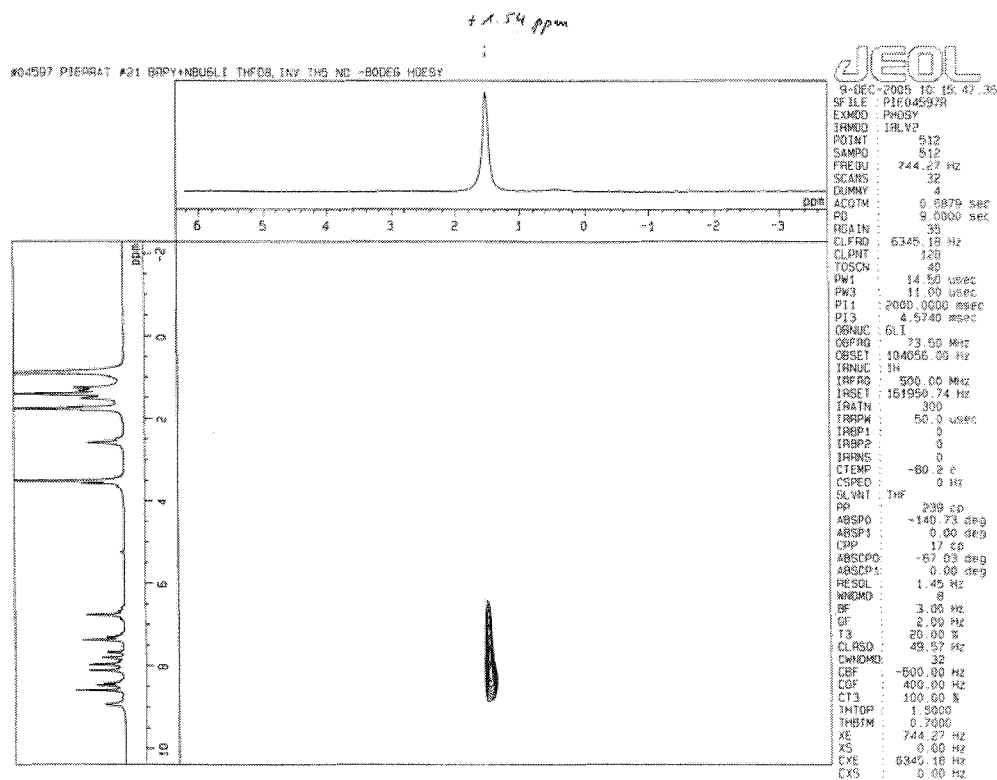


Schéma 84 : Spectre HOESY du mélange équimolaire (7 - *n*Bu⁶Li), -80°C.

La présence d'un atome de chlore en position para de l'atome de brome induit donc des modifications électroniques très importantes. En effet, il semble que les effets attracteurs additifs du cycle pyridinique lui-même et de l'atome de chlore, conduisent à la formation d'une espèce carbanionique stable dissociée par le THF, alors qu'en l'absence de cet atome de chlore, le cation lithium est fortement lié au carbanion en position C-3.

De plus, le spectre ^{13}C mesuré à -110°C nous montre clairement que le lithien issu de l'échange brome-lithium en position C-3 est sous la forme de dimère. Deux séries de pics dans la zone aromatique mettent en évidence que l'échange intermoléculaire du groupement pyridinique au sein de l'agrégat est lent à l'échelle temporelle de la RMN (Schémas 85) à cette température. Une augmentation de la température de l'échantillon à -80°C conduit effectivement au phénomène de coalescence partielle de ces pics, ce qui met clairement en avant la présence d'un échange intermoléculaire.

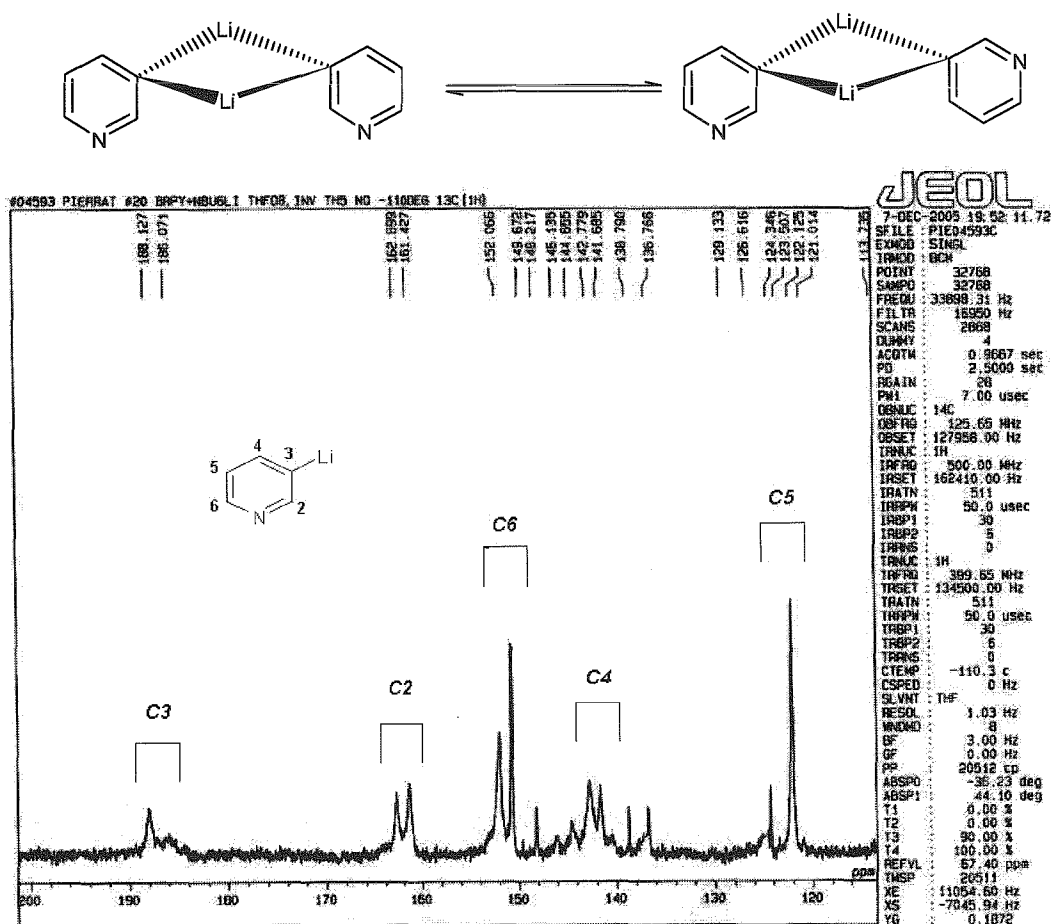


Schéma 85 : Spectre RMN ^{13}C du mélange équimolaire (7 - nBu⁶Li), -110°C .

Malheureusement, nous n'avons pas disposé de suffisamment de temps pour étudier par RMN la réaction du *t*-BuLi avec la 3-bromopyridine. Cette réaction sera bien sûr étudiée à l'avenir.

IV.3.5) Réaction du *para*-chloro-bromobenzène avec le *n*-BuLi par RMN.

Finalement, il nous semblait important d'examiner l'effet électronique du cycle pyridinique dans le mécanisme réactionnel de la 2-chloro-5-bromo-pyridine en présence de réactifs alkyllithiens. Nous avons donc observé par RMN, la lithiation du *para*-chlorobromobenzène en présence d'une quantité stoechiométrique de *n*-Bu⁶Li (Schéma 86).

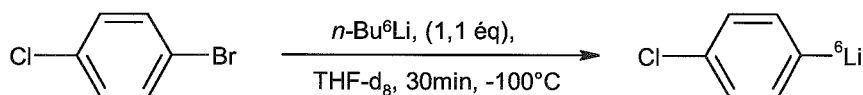


Schéma 86

Dans ce cas, comme dans le cas précédemment décrit dans la littérature du bromobenzène,¹¹⁴ le lithium est chimiquement lié au cycle aromatique. En effet, le spectre HOESY montre la corrélation forte entre le cation lithium et les protons ortho (Schéma 87).

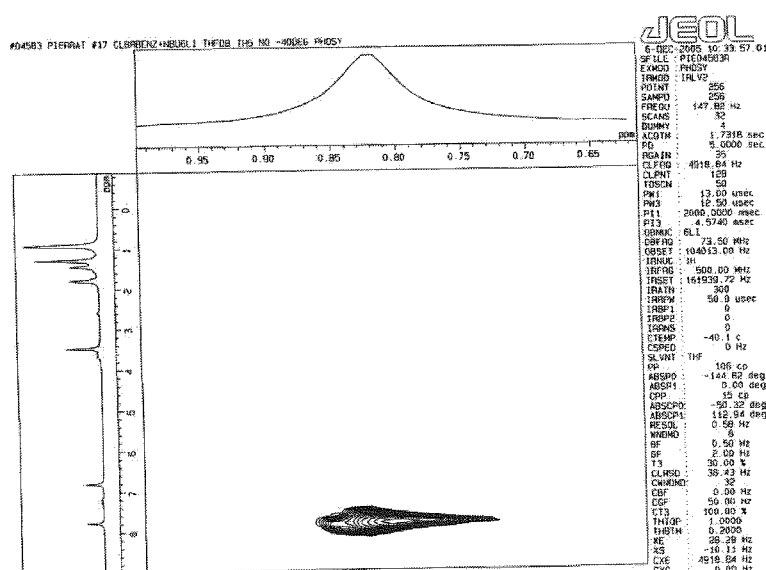


Schéma 87 : Spectre HOESY du mélange équimolaire (4-Cl-Bromobenzène – *n*Bu⁶Li), -40°C.

¹¹⁴ Reich, H. ; Green, P. ; Phillips, N. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 3444.

Ce résultat met clairement en évidence que l'effet électroattracteur du chlore ne suffit pas à expliquer la formation inattendue d'une paire d'ions dissociés dans le cas de la 2-Cl-5-Br-pyridine avec le *n*-BuLi, mais il s'agit d'un effet additif de l'atome de chlore et du cycle pyridinique qui favorise la formation de cette espèce hautement réactive.

IV.3.6) Conclusion.

Pour conclure, l'ensemble de cette étude RMN et théorique du mécanisme de lithiation des 3-bromopyridines avec le butyllithium nous apporte des résultats de haute importance en terme de compréhension des processus mis en jeu.

Alors que la réaction de la 3-bromopyridine avec le *n*-BuLi conduit à la formation d'une liaison C-Li en position C-3 du cycle pyridinique, la présence d'un atome de chlore en position *para* du brome, conduit à la formation d'une paire d'ions dissociés de type **E** (Schéma 88).

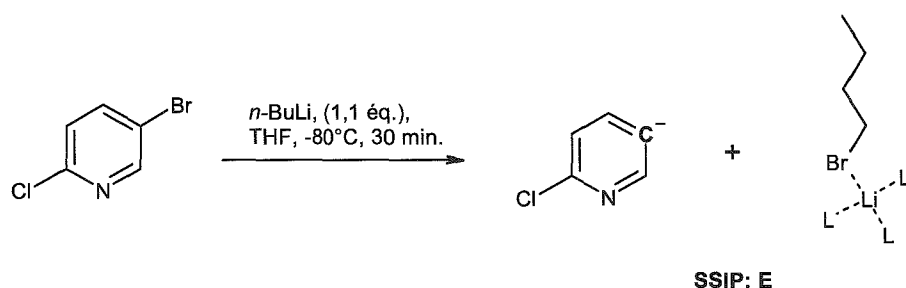


Schéma 88

Il semble donc que l'atome de chlore apporte une contribution stabilisante envers la formation d'un carbanion formé en position 3 permettant ainsi, l'observation inattendue de cette espèce lithiée. Il s'agit à notre connaissance de la première observation de la littérature concernant un carbanion pyridinique dans la réaction d'échange brome-lithium.

Nous avons d'autre part étudié la réaction d'une quantité stœchiométrique de *t*-BuLi avec la 2-chloro-5-bromopyridine, qui conduit à la formation d'un mélange constitué de l'espèce **E** (70%) et du lithien issu d'une réaction d'ortholithiation en position C-4 (30%). Cette espèce est très stable thermodynamiquement et le cation

lithium est probablement stabilisé par 3 molécules de THF formant un environnement tétraédrique de l'atome de lithium (Schéma 89).

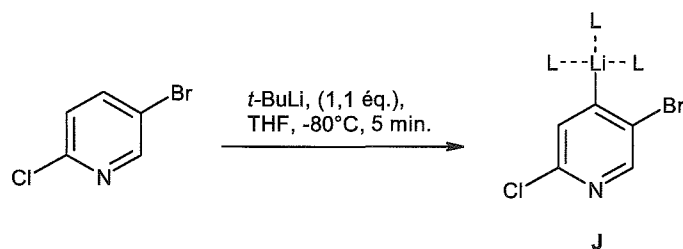


Schéma 89

Ces résultats semblent indiquer que la réaction de la 2-chloro-5-bromopyridine avec une quantité stoechiométrique de $t\text{-BuLi}$, passe par un équilibre entre 2 espèces lithiées, qui est déplacé vers la forme **J**, via un retour de l'atome de brome en position C-5.

Chapitre V : Couplage organométallique de Hiyama avec la chloro-, fluoro-, et méthoxytriméthylsilylpyridine.

V.1) Introduction

Le contrôle de la formation de liaison carbone-carbone est toujours une étape clé dans la synthèse de molécules organiques même modérément complexes. La réaction d'un complexe organométallique avec des dérivés halogénés en présence d'une quantité catalytique de Pd(0) fournit une voie efficace pour la formation de liaison C-C. Les méthodes de couplage les plus étudiées et utilisées sont la réaction de Suzuki à partir de composés organoborés,¹¹⁵ et la réaction de Stille à partir de composés organostanniques.¹¹⁶ Malgré la grande utilité synthétique de ces méthodes, elles ont des inconvénients majeurs d'un point de vue synthétique : les acides organoboroniques et les esters associés peuvent être difficiles à préparer et à purifier, et sont le plus souvent instables sous l'action de nombreuses conditions réactionnelles. Quant aux dérivés organostanniques et aux sous produits halogénés produits au cours d'une réaction de couplage, ils sont reconnus pour être d'une grande toxicité. Il est connu depuis longtemps que les dérivés organosilanes et organogermanes du même groupe 14 que les dérivés de l'étain sont généralement dépourvus de toxicité.¹¹⁷ Cependant, la faible polarisation de la liaison C-Si et C-Ge par rapport à celle de la liaison C-Sn, a conduit les chimistes à écarter pendant de nombreuses années ces précurseurs pour réaliser des couplages organométalliques. Ce n'est qu'à la fin des années 1980, que l'équipe de Hiyama a surmonté ce problème par la préparation de fluorosilanes suffisamment activés pour conduire aux produits de couplage avec de bons rendements.¹¹⁸

¹¹⁵ Miyaura, N. ; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457.

¹¹⁶ (a) Stille, J. K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 508. (b) Mitchell, T. N. *Synthesis* **1992**, 803. (c) Farina, V. *Pure Appl. Chem.* **1996**, 68, 73.

¹¹⁷ Thomas, E. J. *Science of Synthesis* **2003**, 5, 195.

¹¹⁸ Hiyama, T. *in Metal-catalysed cross-coupling reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, 421.

Cependant les fluorosilanes ne sont pas des partenaires de couplage très attractifs d'un point de vue synthétique dans la mesure où ils sont difficiles d'accès et qu'ils sont le plus souvent instables aux conditions de la chromatographie.

Différents groupes se sont donc intéressés à la préparation et l'utilisation en couplage organométallique d'espèces silylées ayant des propriétés voisines de celles des dérivés organostanniques sans les inconvénients liés à leur toxicité.

Dans la discussion qui suit, nous allons tout d'abord développer les principales avancées liées à l'utilisation des réactifs organosilylés pour leur couplage en présence d'un complexe de métal de transition et ensuite présenter quelques aspects mécanistiques de cette réaction catalytique.

V.2) Couplage organométallique avec les organosilanes.

V.2.1) Les halogénosilanes.

Dans le milieu des années 1980, le laboratoire de Hiyama a rapporté l'effet positif en terme de nucléophilie que les ions fluorures donnent à certains substituants liés à un trialkylsilane et a attribué cette activation à la formation intermédiaire d'espèces pentacoordinées (Schéma 90).¹¹⁹

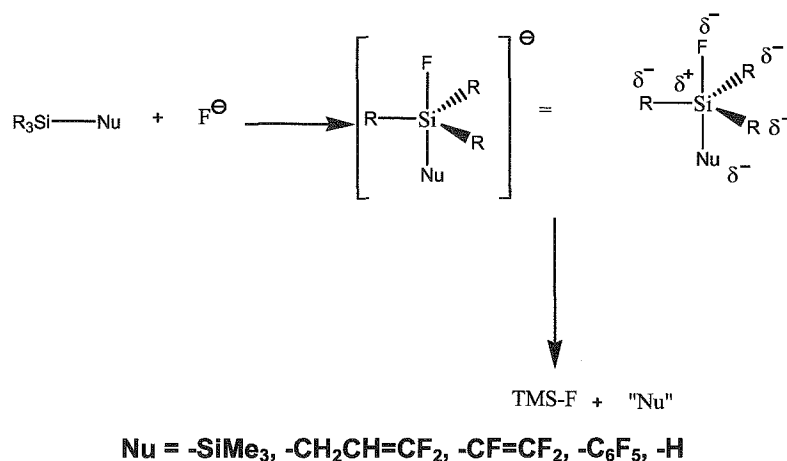


Schéma 90

¹¹⁹ Fujita, M. ; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 4629.

Chapitre V : Couplage organométallique de Hiyama en série pyridinique.

Suite aux premiers travaux de Kumada¹²⁰, Hallberg¹²¹ et Matsuda¹²² concernant le couplage de Heck d'alcénylsilanes, Hiyama a montré qu'une activation par les ions fluorures permet le couplage croisé des composés alcényl- (ou alcynyl-) triméthylsilanes avec différents dérivés halogénés aromatiques avec de bons rendements et une complète rétention de configuration. C'est le tris(diéthylamino)sulfonium difluorosilicate (TASF) qui a été utilisé dans ce cas comme source d'ions fluorures en combinaison avec le dimère de chlorure d'allylpalladium comme catalyseur (Schéma 91).¹²³

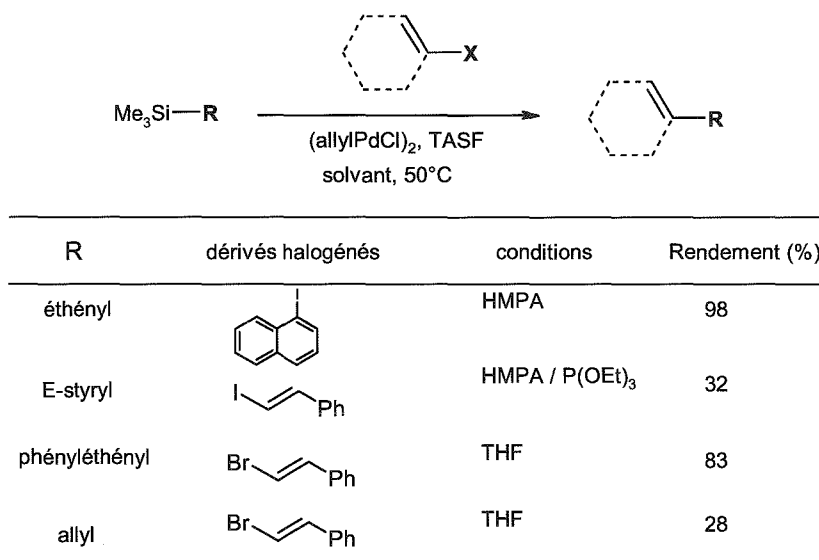


Schéma 91

Contrairement aux dérivés triméthylsilanes portant des groupements alcényls ou alcynyls, les dérivés allyliques réagissent beaucoup plus difficilement dans ces conditions. Des substituants électroattracteurs ont donc été introduits sur le silicium afin d'activer le système par l'augmentation de la polarité de la liaison Si-C et de faciliter la coordination d'un ion fluorure avec le centre silylé.

Ainsi, les mono- et difluorosilanes se sont montrés très réactifs alors que les trifluorosilanes sont inertes (Schéma 92). Hiyama a suggéré que la non réactivité des dérivés trifluorosilanes est essentiellement dûe à la formation d'espèces

¹²⁰ Yoshida, J. ; Tamao, K. ; Yamamoto, H. ; Kakui, T. ; Uchida, T. ; Kumada, M. *Organometallics* **1982**, 1, 542.

¹²¹ Hallberg, A. ; Westerlund, C. *Chem. Lett.* **1982**, 1993.

¹²² Kikukawa, K. ; Ikenaga, K. ; Wada, F. ; Matsuda, T. *Chem. Lett.* **1983**, 1337.

¹²³ Hatanaka, Y. ; Hiyama, T. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 918.

tétrafluorosilicates pentacoordinées qui sont incapables de participer à l'étape de transmétalement associée.

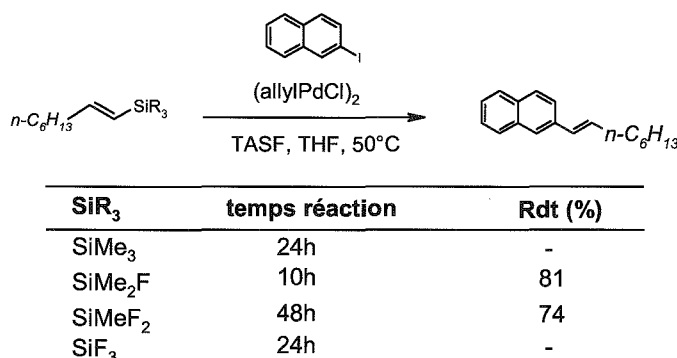


Schéma 92

Le même type de comportement a été observé avec les arylsilanes pour conduire aux composés biaryls,¹²⁴ une réaction qui peut également être conduite en présence de monoxyde de carbone pour conduire aux biarylcétones (Schéma 93).¹²⁵

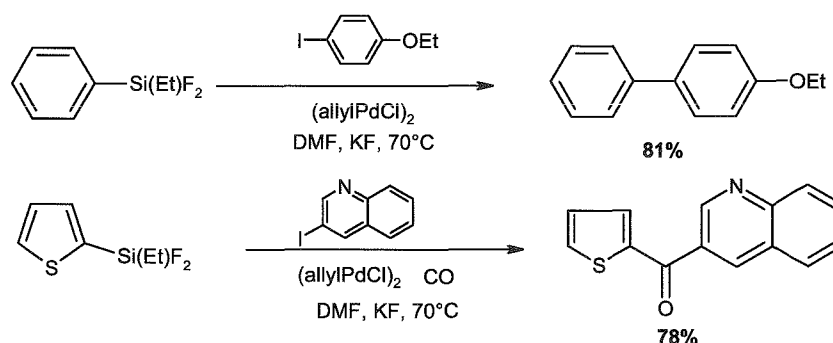


Schéma 93

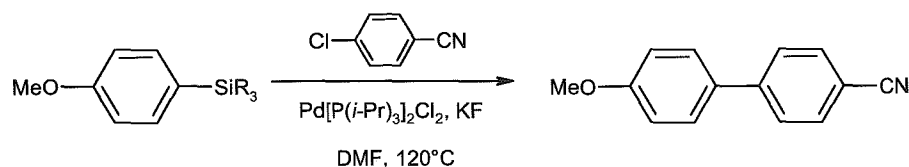
Hiyama et coll. ont également étudié la réactivité des chlorosilanes dans cette réaction de couplage organométallique.¹²⁶ Ces dérivés se sont avérés efficaces même pour le couplage de dérivés aromatiques chlorés lorsque l'on utilise la triisopropylphosphine comme co-catalyseur et KF (ou TBAF) comme source de fluorures.¹²⁷ Comme avec les analogues fluorés, les composés dialkylchlorosilanes sont les plus efficaces de leur série, cependant la non réactivité des trifluorosilanes ne s'est pas retrouvée avec leur analogue chloré (Schéma 94).

¹²⁴ Hanataka, Y. ; Fukushima, S. ; Hiyama, T. *Chem. Lett.* **1989**, 1711.

¹²⁵ Hanataka, Y. ; Hiyama, T. *Chem. Lett.* **1989**, 2049.

¹²⁶ Hatanaka, Y. ; Goda, K. ; Okahara, Y. ; Hiyama, T. *Tetrahedron* **1994**, 50, 8301.

¹²⁷ Gouda, K. ; Hagiwara, E. ; Hatanaka, Y. ; Hiyama, T. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 7232.

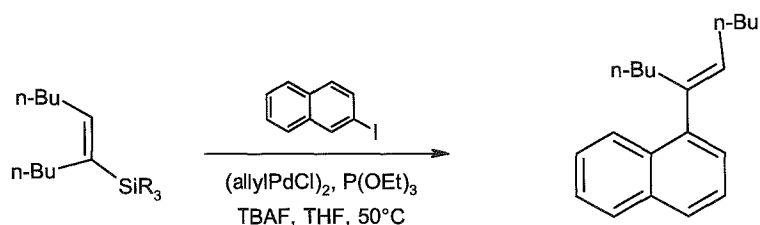


SiR ₃	Rdt (%)
SiMe ₂ Cl	93
SiEtCl ₂	95
SiCl ₃	73

Schéma 94

V.2.2) Les siloxanes.

En 1989, Tamao a découvert qu'il est possible d'engager des dérivés alcénysiloxanes dans un couplage de type Hiyama avec des dérivés halogénés iodés. Les siloxanes offrent de nombreux avantages comparés aux halogénosilanes dans la mesure où ils peuvent être synthétisés facilement en vertu de leur caractère acide de Lewis qui est beaucoup moins marqué. Les mono- et di-siloxanes affichent ainsi de très bons rendements pour le couplage de l'iodo-naphtalène en utilisant le chlorure d'allylpalladium sous forme de dimère comme catalyseur, la triéthylphosphite comme ligand et le TBAF comme source d'ions fluorures. Les trisiloxanes affichent des rendements plus faibles (Schéma 95).¹²⁸



SiR ₃	Rdt(%)
SiMe ₂ (OEt)	95
SiMe(OEt)	96
Si(OEt) ₃	54

Schéma 95

¹²⁸ Tamao, K. ; Kobayashi, K. ; Ito, Y. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 6533-6536.

Tamao a également réalisé une réaction d'hydrosilylation intramoléculaire d'un alcool propargylique suivie d'un couplage du siloxane formé pour conduire aux alcools propargyliques trisubstitués (Schéma 96).

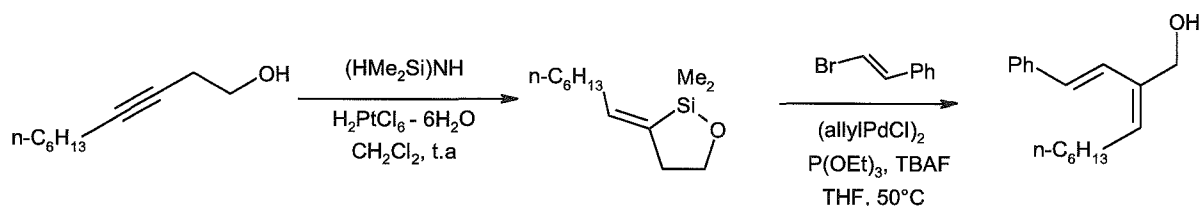


Schéma 96

Récemment, Denmark et coll. ont mis au point une séquence synthétique hautement régio- et stéréosélective donnant accès à des alcools allyliques trisubstitués.¹²⁹ La première étape consiste en une réaction d'hydrosilylation intramoléculaire dont la stéréosélectivité est contrôlée par la nature du catalyseur utilisé. Dans un deuxième temps, ces nouveaux dérivés silylés participent avec succès à une réaction de couplage organométallique conduisant aux alcools allyliques trisubstitués correspondants, avec des rendements allant de 50 à 82% (Schéma 97).

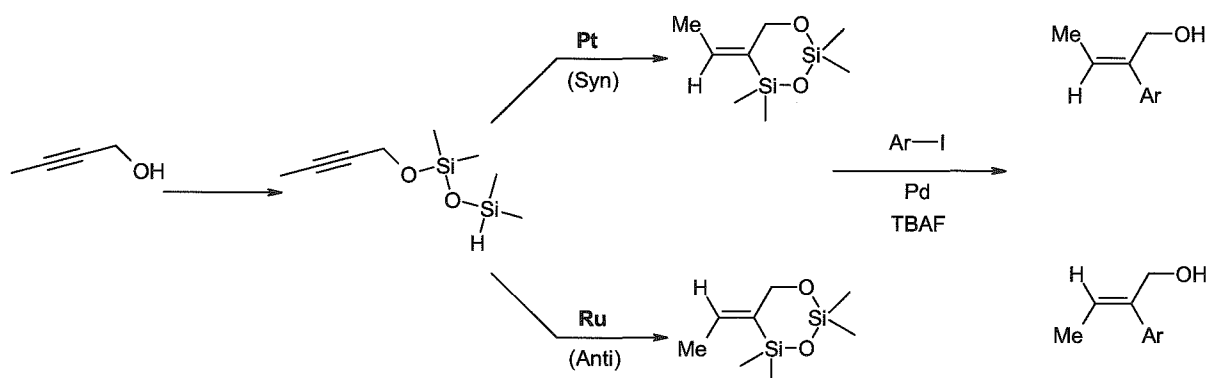


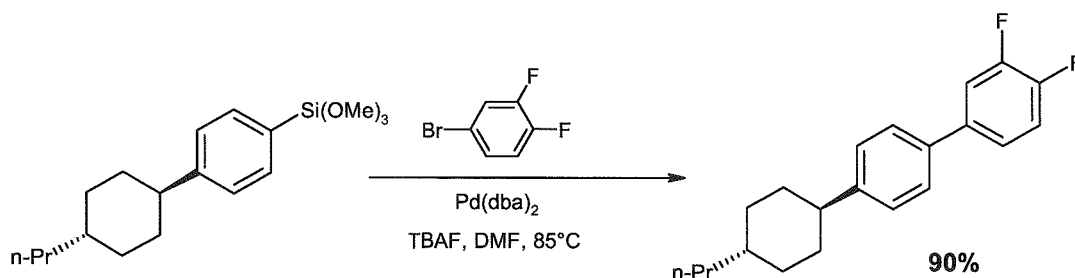
Schéma 97

Shibata a été le premier à étudier la réactivité des aryltriméthoxysilanes comme partenaires de couplage avec les dérivés aromatiques bromés pour la préparation de composés biaryls fonctionnels. La voie de synthèse du 4-(trans-4-n-propylcyclohexyl)-3'-4'-difluorobiphényl qui est utilisé comme matrice active dans les

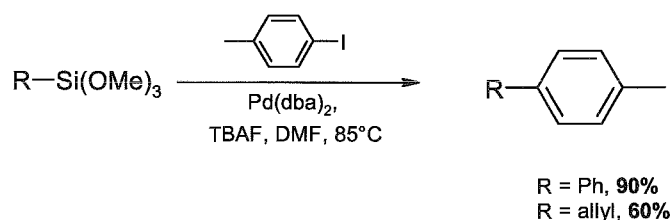
¹²⁹ Denmark, S. E. ; Pan, W. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1119.

Chapitre V : Couplage organométallique de Hiyama en série pyridinique.

appareils à cristaux liquides est représentative d'un grand nombre de composés biaryls préparés de cette manière (Schéma 98).¹³⁰



Ultérieurement, DeShong a étendu le domaine d'application de ce type de couplage en réalisant des réactions efficaces avec des dérivés halogénés portant soit des groupements électroattracteurs soit des groupements électrodonneurs (Schéma 99).¹³¹



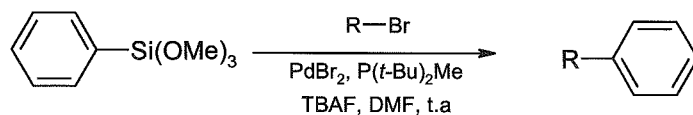
Les composés aromatiques chlorés s'avèrent également réactifs lors du couplage avec les dérivés aryltrisiloxanes. Cette réaction nécessite néanmoins l'utilisation du ligand de Buchwald (2-(dicyclohexylphosphino)biphényl) ou de carbènes dont le caractère nucléophile est accru par rapport aux autres types de ligands usuellement utilisés.¹³²

¹³⁰ Shibata, K. ; Miyazawa, K. ; Goto, Y. *Chem. Commun.* **1997**, 1309.

¹³¹ (a) Correia, R. ; DeShong, P. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7159. (b) DeShong, P. ; Handy, C. ; Mowery, M. E. *Pure Appl. Chem.* **2000**, 72, 1655. (c) Mowery, M. E. ; DeShong, P. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1684.

¹³² (a) Mowery, M. E. ; DeShong, P. *Org. Lett.* **1999**, 1, 2137. (b) Lee, H. M. ; Nolan, S. P. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2053.

Plus récemment, Fu a montré que les composés aryltrisiloxanes peuvent être alkylés efficacement avec des bromures d'alkyles en utilisant le complexe catalytique $\text{PdBr}_2 / \text{P}(t\text{-Bu})_2\text{Me}$ et le TBAF comme source d'ions fluorures (Schéma 100).¹³³



R—Br	Rdt (%)
$n\text{-C}_{12}\text{H}_{25}\text{—Br}$	98
	88
	32

Schéma 100

Au delà de la réaction d'hydrosilylation, les alcénylsiloxanes cycliques peuvent également être synthétisés la réaction de métathèse des oléfines.¹³⁴ Cette approche a été utilisée pour la synthèse de cycles de taille moyenne contenant un fonction 1,3-cis-cis diénique¹³⁵, que l'on peut retrouver par exemple dans la (+)-brasilenyne¹³⁶ qui est un composé bloquant l'assimilation des aliments chez les mammifères (Schéma 101).

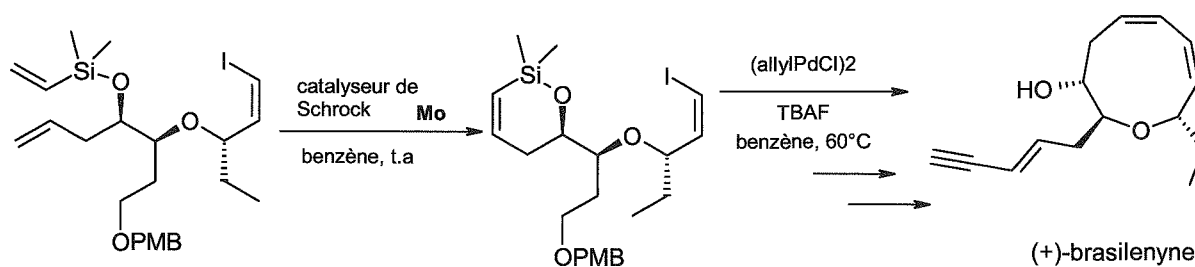


Schéma 101

¹³³ Lee, J. ; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 5616.

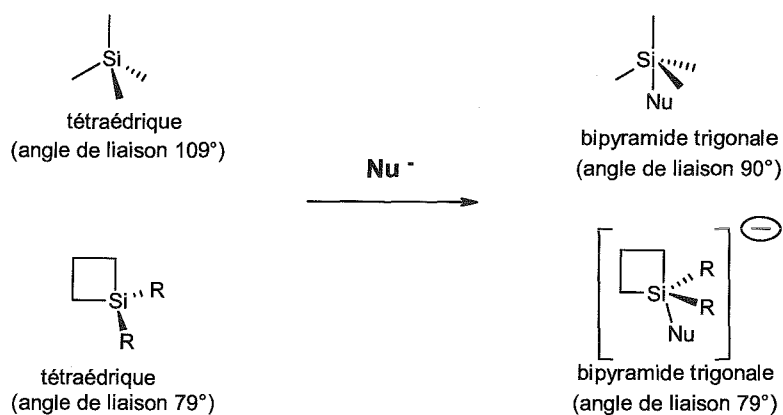
¹³⁴ Denmark, S. E. ; Yang, S.-M. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1749.

¹³⁵ Denmark, S. E. ; Yang, S.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 2102.

¹³⁶ Denmark, S. E. ; Yang, S.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 15196.

V.2.3 Les silacyclobutanes (silétanes).

Dans le milieu des années 1990, le laboratoire de Denmark a rapporté l'augmentation du caractère acide de Lewis des silacyclobutanes comparé aux simple trialkylsilanes dans des réactions d'addition aldolique de Mukaiyama.¹³⁷ Cette amélioration a son origine dans la différence de géométrie de coordination du silicium entre les espèces silylées tétracoordinées (tétraédriques) et pentacoordinées (bipyramide trigonale). Ainsi, la diminution de la contrainte stérique avec les silétanes (79° au lieu de 109°) conduit à une attaque nucléophile plus aisée sur l'atome de silicium, dû à une diminution de la gêne stérique à proximité de l'atome de silicium (Schéma 102).



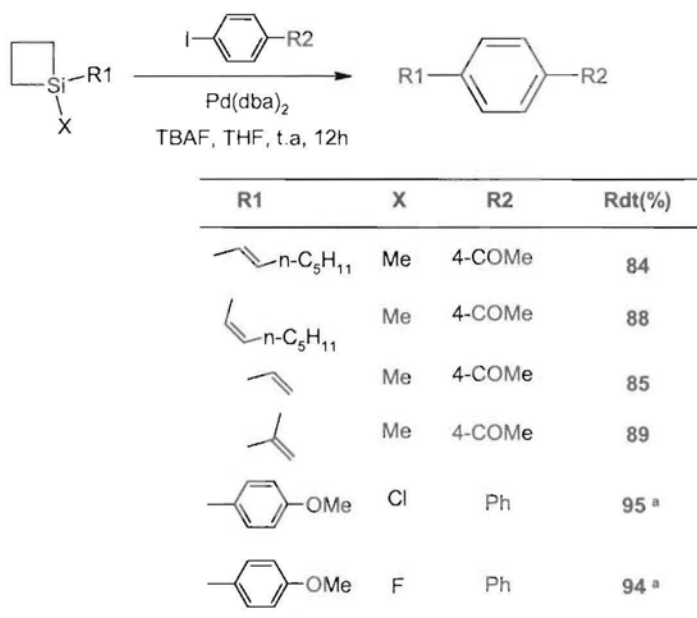
Ainsi, en 1999, dans le but d'étendre ce concept à la préparation de précurseurs efficaces pour le couplage organométallique, Denmark et coll. ont rapporté le couplage efficace des alcénysilacyclobutanes avec des dérivés aromatiques iodés.¹³⁸ Ces réactions sont très efficaces que ce soit avec les dérivés aromatiques iodés riches ou déficients en électrons et procèdent dans tous les cas avec une rétention totale de configuration au niveau de la fonction éthylénique.

Alors que les arylméthylsilacyclobutanes ne sont pas assez réactifs pour conduire à une réaction de couplage efficace, les alcényl- et aryl-

¹³⁷ (a) Denmark, S. E.; Griedel, B. D.; Coe, D. M.; Schnute, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 7026. (b) Denmark, S. E.; Sweis, R. F. *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 835.

¹³⁸ (a) Denmark, S. E.; Choi, J. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 5821. (b) Denmark, S. E.; Wang, Z. *Synthesis* **2000**, 999.

halogénosilacyclobutanes correspondants sont suffisamment activés et conduisent à la formation des composés biaryls escomptés (Schéma 103).¹³⁹



(a) ajout de P(t-Bu)₃

Schéma 103

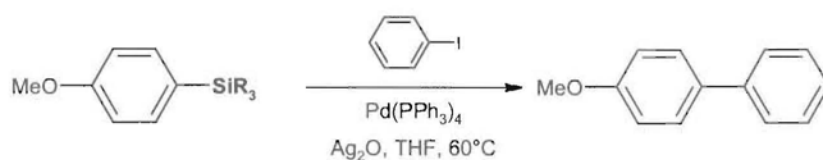
V.2.4) Les silanols.

L'utilisation des silanols comme réactifs de couplage a été démontrée pour la première fois par Hiyama en 1999, en couplant efficacement des dérivés arylmonosilanols avec des dérivés aromatiques iodés en utilisant l'oxyde d'argent Ag₂O comme activant.¹⁴⁰ Hiyama et coll. ont montré ultérieurement que les di- et trisilanols peuvent être également couplés avec de très bons rendements.¹⁴¹ Dans des études ultérieures, l'équipe de Hiyama a montré que l'oxyde d'argent est converti au cours de la réaction de couplage en iodure d'argent, ce qui indique que le sel d'argent n'est pas seulement un activant du silanol mais également de l'intermédiaire iodure d'arylpalladium (II).

¹³⁹ Denmark, S. E. ; Wu, Z. *Org. Lett.* **1999**, 1, 1495.

¹⁴⁰ Hirabayashi, K. ; Kawashima, J. ; Nishihara, Y. ; Mori, A. ; Hiyama, T. *Org. Lett.* **1999**, 1, 299.

¹⁴¹ Hirabayashi, K. ; Mori, A. ; Kawashima, J. ; Suguro, N. ; Nishihara, Y. ; Hiyama, T. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5342.



SiR ₃	temps (h)	Rdt(%)
SiMe ₂ OH	36	35
SiMe(OH) ₂	12	93
Si(OH) ₃	12	83

Schéma 104

En 2000, Denmark a mis en œuvre des réactions similaires en utilisant des alcénylmonosilanols en présence de TBAF comme activant à la place de Ag₂O (Schéma 105).¹⁴²

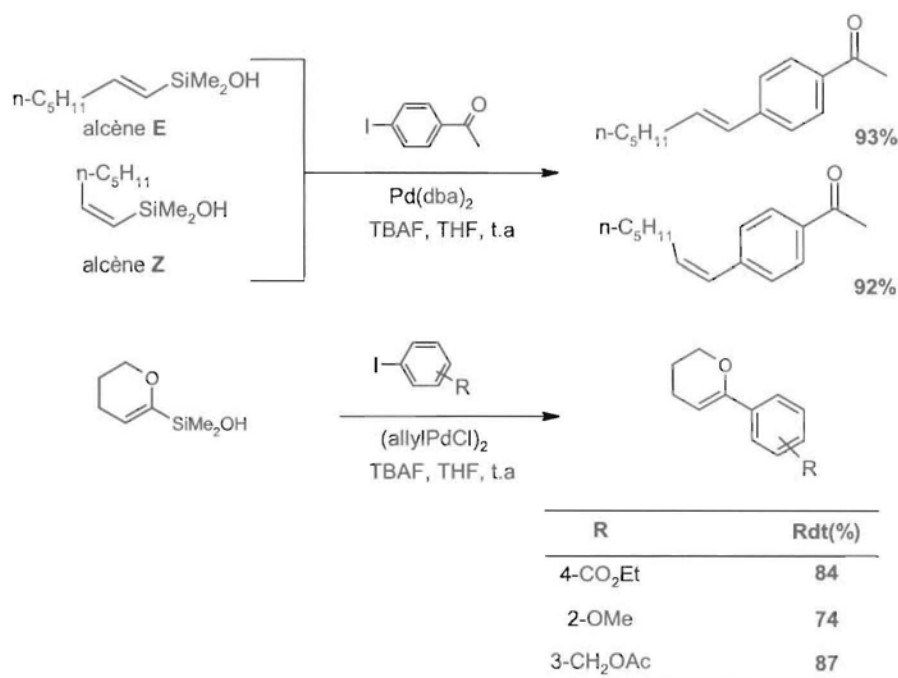


Schéma 105

Des travaux mécanistiques réalisés par Denmark ont révélés un lien commun jusqu'à présent inattendu entre les siloxanes et les silanols dans les couplages organométalliques de type Hiyama : ils réagissent tous *via* un intermédiaire commun en présence de TBAF dans le THF en présence de traces d'H₂O. Cet intermédiaire a

¹⁴² (a) Denmark, S. E. ; Wehrli, D. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 565. (b) Denmark, S. E. ; Pan, W. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 98.

été identifié par une étude RMN ^{29}Si et ^{19}F précise comme étant un adduit constitué d'un silanol formant un liaison hydrogène avec le fluorure du TBAF.¹⁴³ De plus, il a été montré que cette réaction est d'ordre 2 par rapport à la concentration de silanols mis en réaction ce qui suggère que cet intermédiaire dimérise avant le transfert du groupement alcényle sur le palladium (Schéma 106).

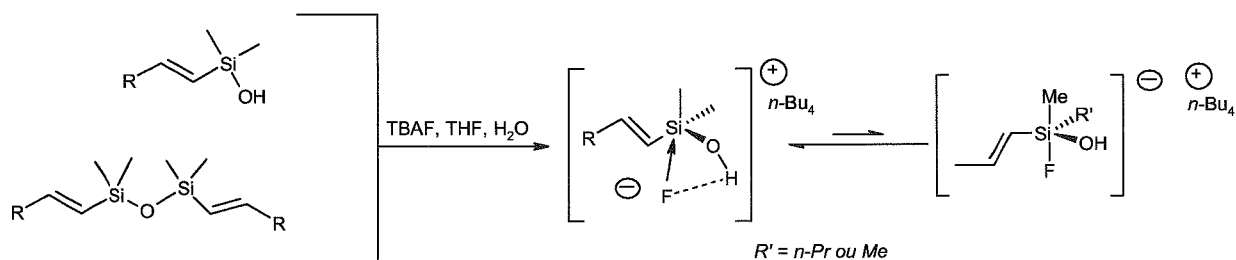


Schéma 106

A la suite de cette découverte intrigante, Denmark a cherché à mettre en œuvre le couplage des dérivés alcényle- et arylsilanols en utilisant des bases comme activants à la place des ions fluorures. L'hydrure de sodium, le triméthylsilanolate de potassium et le carbonate de césium sont tous des alternatives viables à l'utilisation des ions fluorures. Ces protocoles sont des moyens synthétiques de valeur puisqu'ils peuvent être mis en œuvre avec des molécules complexes qui sont sensibles aux ions fluorures, par exemple celles qui contiennent des éthers silylés comme groupement protecteur.

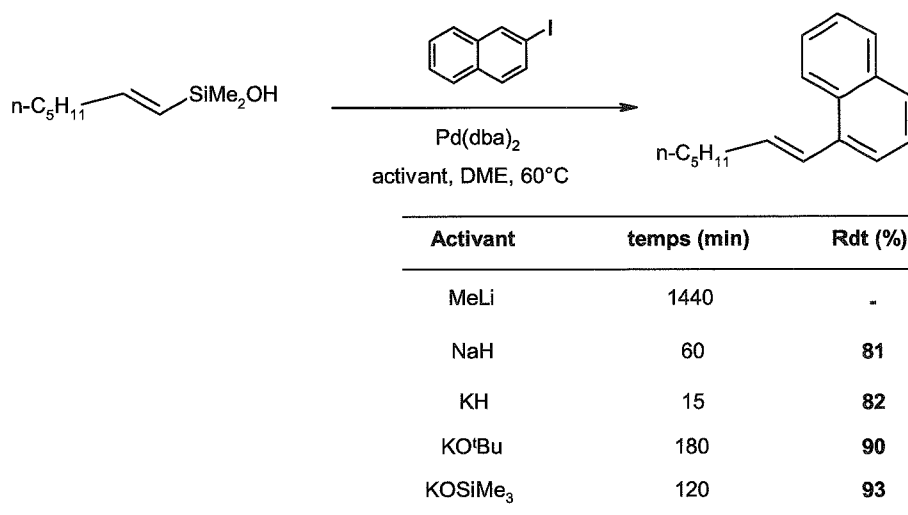


Schéma 107

¹⁴³ Denmark, S. E. ; Wehrli, D. ; Choi, J. Y. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2491.

Chapitre V : Couplage organométallique de Hiyama en série pyridinique.

Alors que les ions fluorures activent probablement les silanes en formant des espèces silylées pentavalentes, Denmark a proposé que les bases activent le dérivé silanol en formant un anion silanolate qui, en plus de former un anion hypervalent, est également capable de coordonner l'halogénure d'arylpalladium (II), rendant ainsi l'étape déterminante de transmétallation intramoléculaire (Schéma 108).

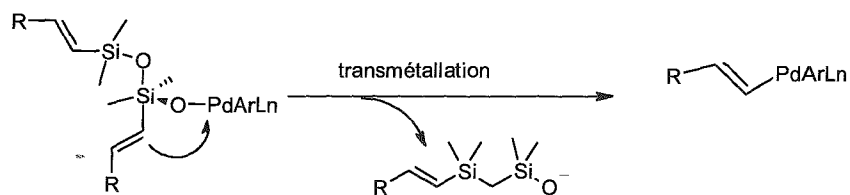


Schéma 108

Tous les résultats susmentionnés mettant en jeu des halogénosilanes, siloxanes et silanols établissent clairement que le couplage des silanes est une méthode de choix compétitive des méthodes de couplage de Stille et Suzuki. Cependant, les alcényl- ou arylsilanes substitués par des hétéroatomes sont à la fois réactifs mais également labiles et par conséquent sont difficiles à manipuler, et plus même que les acides ou esters boroniques correspondants. Ainsi, l'un des développements le plus récents et les plus significatifs dans ce contexte, réside dans la préparation de silanols masqués et stables vis-à-vis de nombreuses conditions réactionnelles. Ces composés doivent être facilement manipulables, stables en présence d'eau et résister aux conditions de la chromatographie mais doivent également être démasqués ou activés avec des conditions spécifiques pour libérer le silanol réactif désiré.

Les méthylsilacyclobutanes développés par Denmark peuvent être considérés comme le premier exemple de silanols masqués décrits pour réaliser un couplage organométallique catalytique. L'utilisation de ces composés est, cependant, limitée au transfert de groupements alcényls et la contrainte contenue dans le cycle à 4 composants leur confère une certaine instabilité. D'autres exemples de silanols masqués ont été développés ultérieurement :

1) 2-pyridylsilanes.

Comme nous l'avons signalé précédemment, Yoshida et coll. ont utilisé le diméthyl(2-pyridyl)silyl pour le couplage du groupement alcényl avec des dérivés

(hétéro)-aromatiques iodés en présence de TBAF/H₂O, probablement via une réaction sélective d'*ipso*-désilylation de la liaison avec la pyridine pour former un alcénylsilanol *in situ* (Schéma 109).

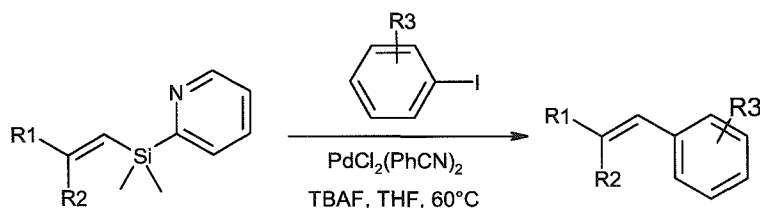


Schéma 109

2) 2-thiénylsilanes.

Hiyama a accédé aux dérivés alcényldiméthylsilanes à partir des dérivés alcényldiméthylchlorosilanes et a observé qu'ils peuvent être sélectivement activés avec TBAF/H₂O, probablement de nouveau par une réaction d'*ipso*-désilylation nucléophile de la liaison avec le noyau thiophène (Schéma 110).¹⁴⁴

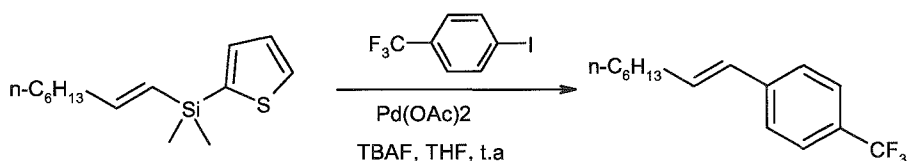


Schéma 110

3) Diméthylphénylsilanes.

Le groupement diméthylphénylsilane est le prototype de silanes stables pour l'oxydation de Fleming-Tamao.¹⁴⁵ Dans ce contexte, les dérivés alkyldiméthylphénylsilanes sont facilement préparés par une grande quantité de méthodes, ils sont stables à de nombreuses conditions réactionnelles, et l'activation de ce type de composés se fait par exemple avec TFA/KHF₂, Br₂, Hg(OAc)₂, etc...

Le groupement diméthylphényl est également apposé facilement aux espèces alcényles et Anderson a montré que ce groupe est un silanol de choix pour le couplage de groupements éthyléniques.¹⁴⁶ Une activation électrophile n'est pas applicable dans ce contexte, en effet la fonction éthylénique subirait la réaction

¹⁴⁴ Hosoi, K. ; Nosaki, K. ; Hiyama, T. *Chem. Lett.* **2002**, 138.

¹⁴⁵ (a) Tamao, K. *Adv. Silicon Chem.* **1996**, 3, 1. (b) Fleming, I. *Chemtracts : Org. Chem.* **1996**, 9, 1.

¹⁴⁶ Anderson, J. C. ; Anguille, S. ; Bailey, R. *Chem. Comm.* **2002**, 2018.

d'*ipso*-désilylation en préférence au groupement phényle. Cependant, l'activation nucléophile en utilisant le tertibutylate de potassium en présence de couronne 18-6 conduit sélectivement l'*ipso*-désilylation du cycle benzénique, libérant ainsi exclusivement l'alcénylsilanol escompté. Ces silanols se couplent efficacement avec l'iodobenzène en utilisant les conditions de Denmark (Schéma 111).

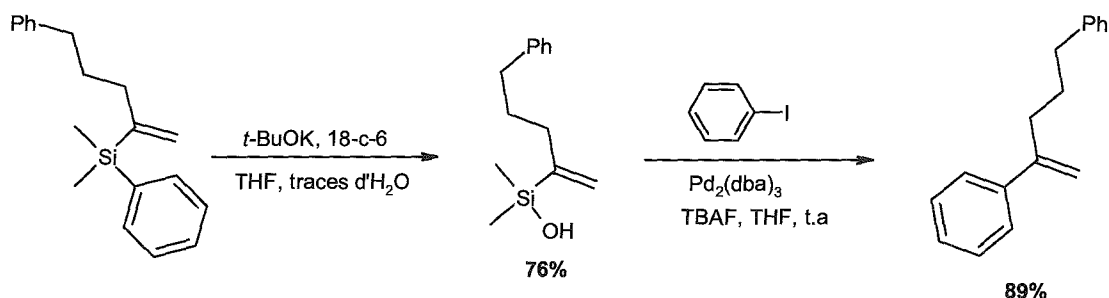


Schéma 111

V.3) Considérations mécanistiques.

V.3.a) Introduction.

La réaction des organosilanes avec différents composés halogénés insaturés, catalysée par le palladium, est généralement considérée pour procéder *via* un mécanisme similaire à celui proposé pour la réaction de Stille avec les réactifs organostannanes. Il est généralement admis que la réaction d'un dérivé aromatique halogéné avec un composé organométallique du groupe 14 procède probablement *via* un cycle catalytique à **4 étapes** :

- ✓ Addition oxydante du Pd(0) dans la liaison carbone-halogéne.
- ✓ Isomérisation *cis* vers *trans* du complexe d'halogénure d'arylpalladium (II).
- ✓ Transmétallation de l'intermédiaire halogénure d'arylpalladium par l'organométallique du groupe 14 pour générer un intermédiaire *cis* diarylpalladium (II).
- ✓ Élimination réductrice du Pd(0) avec formation simultanée de la liaison C-C.¹⁴⁷

¹⁴⁷ (a) Casado, A. L. ; Espinet, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 8978. (b) Casado, A. ; Espinet, P. ; Gallego, A. *M. J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 11771. (c) Casado, A. L. ; Espinet, P. *Organometallics* **1998**, 17, 954.

Des ligands phosphines sont généralement utilisés comme ligands dans ces réactions de couplage. En plus de leur rôle crucial dans la solubilisation, les ligands agissent pour accorder la réactivité électronique et stérique des différents complexes intermédiaires de palladium.

L'étape d'addition oxydante suit un mécanisme de substitution nucléophile aromatique $S_{N_{Ar}}$ avec le centre palladium qui se comporte comme un nucléophile et est favorisée par des phosphines donneuses qui augmentent la densité électronique sur le palladium.

Réciproquement, l'étape de transmétallation requiert un centre Pd(II) qui se conduise comme une espèce électrophile et le réactif organométallique comme un nucléophile. Cette étape est favorisée par des ligands π -accepteurs qui réduisent la densité électronique sur le centre métallique.

L'étape d'élimination réductrice est favorisée par l'utilisation de phosphines encombrées ce qui force le recouvrement entre les orbitales formant la liaison C-C naissante. Le choix de la phosphine en fonction de la réaction à réaliser va permettre de trouver le meilleur compromis.

Pour les dérivés organosilanes, il est clair que l'introduction d'un activant nucléophile comme les ions fluorures, est généralement essentielle. Clairement, ces additifs modulent de près la réactivité des espèces intermédiaires dans le cycle catalytique. La discussion suivante va mettre le doigt sur les interactions possibles des ions fluorures avec les intermédiaires réactifs qui participent à l'étape cinétiquement déterminante de transmétallation.

V.3.b) Interactions des sels de fluorures avec l'halogène d'arylpalladium (II) intermédiaire.

Les ions fluorures peuvent participer dans l'échange d'halogène avec l'intermédiaire initialement formé d'halogène d'arylpalladium (II) issu de l'étape d'addition oxydante. Ainsi, la plus grande électronégativité des fluorures comparée aux autres halogènes, doit conférer au complexe de fluorure d'arylpalladium un caractère électrophile accru et donc une plus grande réactivité dans l'étape déterminante de transmétallation. Cependant, il a été montré que ces complexes sont relativement inertes par rapport aux iodures, bromures ou chlorures

correspondants.¹⁴⁸ Néanmoins, les hydroxydes d'arylpalladium (II) sont connus pour être hautement réactif vis-à-vis de la transmétallation, comme dans le couplage organométallique de Suzuki avec les acides boroniques, dont sa grande réactivité est liée à la formation de complexe "ate" du bore par coordination d'ions hydroxydes au bore et rendant ainsi l'étape de transmétallation intramoléculaire.¹⁴⁹ C'est une remarque de grande importance car la plupart des sels de fluorures comme le TBAF contiennent de l'eau provenant de leur cristallisation et sont extrêmement difficile à obtenir et utiliser sous une forme anhydre.

L'échange de ligands sur le palladium des halogènes par des ions hydroxydes associés aux fluorures hydratés peut avoir lieu sous la plupart des conditions réactionnelles dans ces couplages. Cela doit conduire à une étape de transmétallation similaire à celle qui a été proposée pour le couplage de Suzuki (Schéma 112).

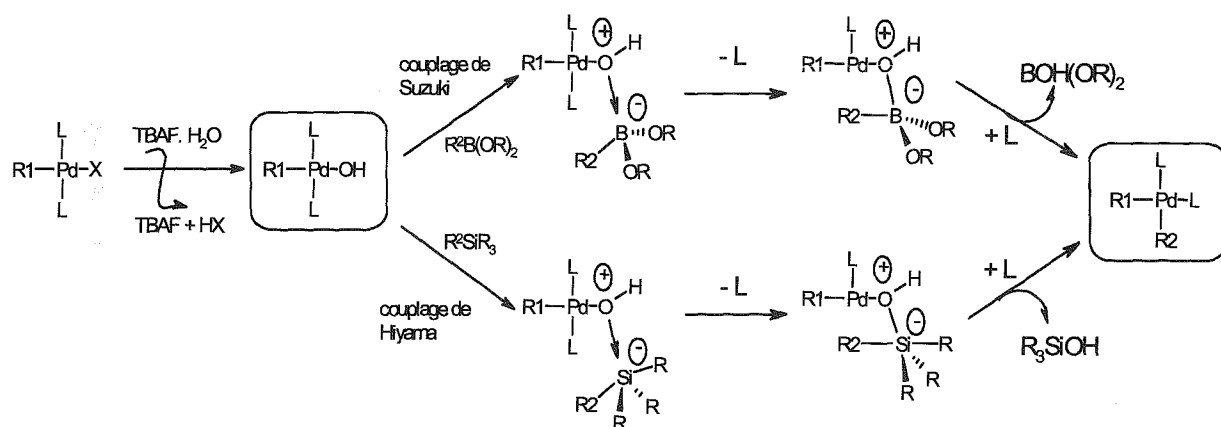
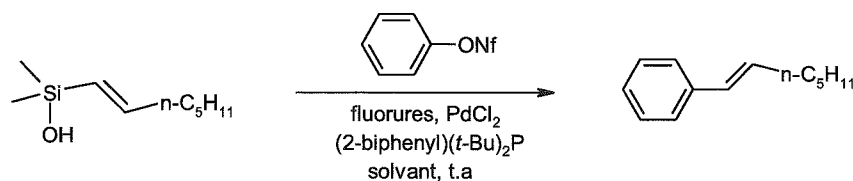


Schéma 112 : Transmétallation intramoléculaire pour les couplages de Suzuki et Hiyama.

¹⁴⁸ Grushin, V. V. *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 1007.

¹⁴⁹ (a) Miyaura, N. ; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457. (b) Matos, K. ; Soderquist, J. A. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 461.

Pour conforter cette hypothèse, Denmark a montré que la présence d'eau est cruciale comme additif dans les réactions des alcénylsilanols favorisées par les ions fluorures (Schéma 113).¹⁵⁰



fluorure	solvant	Rdt (%)
TBAF.3H ₂ O	1,4-dioxane	40
TBAF.4H ₂ O	1,4-dioxane	71
TBAF.6H ₂ O	1,4-dioxane	95
TBAF.8H ₂ O	1,4-dioxane	89
TBAF.10H ₂ O	1,4-dioxane	76
TMAF	DMF	1
TMAF.4H ₂ O	DMF	95
TMAF.6H ₂ O	DMF	99
TMAF.8H ₂ O	DMF	83

Schéma 113 : Influence de l'eau sur l'efficacité du couplage de Hiyama.

Le fluorure de tetraméthylammonium (TMAF), qui peut être obtenu rigoureusement anhydre, est totalement inefficace pour promouvoir ces réactions de couplage organométallique en l'absence de molécules d'eau. Cela a été interprété par Denmark comme étant dû à la coupure compétitive du sulfonate avec les ions fluorures pour donner le phénol correspondant en absence d'eau.

V.3.c) Interactions des sels de fluorures nucléophiles avec les dérivés organosilanes.

La coordination d'une espèce nucléophile telle que les fluorures ou hydroxydes sur le centre silylé tétraédrique d'un dérivé organosilylé conduit à la

¹⁵⁰ Denmark, S. E. ; Sweis, R. F. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3771.

formation de structures bipyramide trigonales pentavalentes. Cette coordination est favorisée si des groupements électroattracteurs sont déjà présents sur le silicium, le rendant ainsi plus électrophile.¹⁵¹ Les polyhalogénosilanes, siloxanes et silanols qui sont particulièrement efficaces pour le couplage sont clairement inscrits dans cette optique.

La coordination des fluorures est particulièrement favorisée thermodynamiquement par la formation d'une liaison Si-F extrêmement forte.¹⁵² Dans les complexes anioniques pentavalents, la charge négative est dispersée tout autour du centre métallique au lieu d'être concentrée sur le centre métallique.¹⁵³ Cette distribution de charge améliore la vitesse d'échange des ligands et il est probable que de nombreux silanes poly-hétérosubstitués qui sont efficaces dans les réactions de couplage promues par les ions fluorures (trifluoro-, trichloro- et trialkoxysilanes) réagissent via des intermédiaires pentavalents communs contenant des ligands fluorures ou hydroxydes.

La distribution des charges dans les intermédiaires pentavalents résulte dans l'augmentation de la nucléophilie des ligands et l'électrophilie du centre métallique, ce qui résulte donc dans l'augmentation de la polarisation de la liaison clé Si-C.

V.4) Etude de la réactivité des pyridylsilanes dans les couplages de Hiyama.

Comme nous venons de le voir, les réactifs organosilylés présentent de nombreux avantages comparés aux autres précurseurs organométalliques. Les réactifs organoboriques sont souvent difficiles à préparer et à manipuler, alors que les réactifs organostanniques libèrent au cours des réactions de couplage des sous produits halogénés de l'étain d'une grande toxicité.

L'absence de polarisation dans la liaison carbone-silicium nécessite l'utilisation d'espèces organosilylées activées telles que les halogénosilanes, les silanols, les siloxanes ou les silacyclobutanes. Alors que ces réactions de couplage sont particulièrement efficaces avec les dérivés aromatiques, ces espèces silylées ont été très peu étudiées en série hétérocyclique et notamment pyridinique.

¹⁵¹ Bassindale, A. R. ; Borbaruah, M. ; Glynn, S. J. ; Parker, D. J. ; Taylor, P. G. *J. Organometal. Chem.* **2000**, 606, 125.

¹⁵² Mateo, C. ; Fernandez, C. ; Cardenas, D. J. ; Echavarren, A. M. *Organometallics* **1998**, 17, 3661.

¹⁵³ Denmark, S. E. ; Wynn, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 6199.

La littérature ne décrit que 2 exemples de pyridylsilanes activés. Hiyama a introduit un groupement dichloroéthylsilane instable en position C-2 de la picoline qui nécessite d'être couplé *in situ*¹⁵⁴ alors que DeShong a préparé un dérivé biscatéchol à partir de la 2-méthoxypyridine qui peut être couplé uniquement avec les aryltriflates (Schéma 114).¹⁵⁵

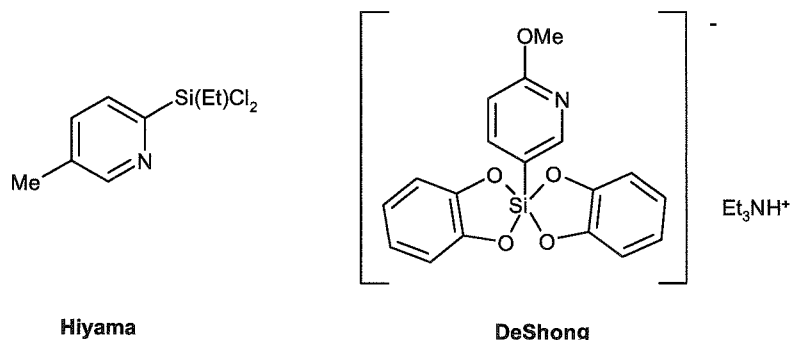


Schéma 114

Il est donc clair que le développement d'une méthodologie de couplage utilisant des pyridylsilanes stables, faciles d'accès et aisément manipulables est nécessaire. En tenant compte de l'expérience de notre laboratoire en matière de fonctionnalisation du cycle pyridinique, nous nous sommes attachés à la préparation de divers pyridyltriméthylsilanes en diverses positions et à la réactivité de ces composés en couplage de Hiyama.

V.4.1) Synthèse et réactivité de pyridyltriméthylsilanes non substitués.

V.4.1.a) La 2-triméthylsilyl-pyridine.

Nous avons dans un premier temps préparé le composé **10** par une réaction d'échange brome-lithium avec la 2-bromopyridine (Schéma 115).¹⁵⁶

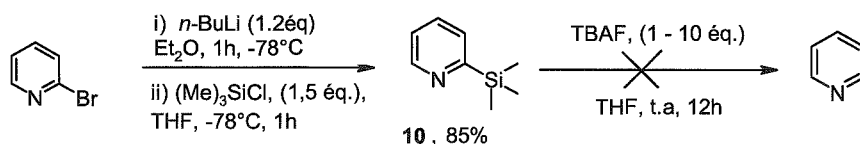


Schéma 115

¹⁵⁴ Hiyama, T. J. *Organomet. Chem.* **2002**, 653, 58.

¹⁵⁵ Seganish, W. M. ; DeShong, P. J. *Org. Chem.* **2004**, 69, 1137.

¹⁵⁶ Corey, E. J. ; Zheng, G. Z. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6151.

Dans le but d'obtenir rapidement des informations quant à la réactivité de ces pyridylsilanes synthétisés pour le couplage de Hiyama, il nous a paru primordial d'étudier la réactivité de ceux-ci dans un premier temps avec les ions fluorures. En effet, l'efficacité de ce couplage réside de façon importante dans l'efficacité de l'activation du silicium par les ions fluorures conduisant ainsi à la formation d'une espèce silylée pentavalente qui va ainsi devenir nucléophile et se transmétaller avec le palladium.

Nous avons donc étudié la réaction de coupure de la liaison C-Si avec le fluorure de tétrabutylammonium (TBAF) qui est la source de fluorure la plus communément utilisée dans ce type de couplage organométallique. Malheureusement quelles que soient les quantités de réactif utilisées, on n'observe pas la formation de pyridine dans le milieu réactionnel. Cette absence de réactivité vis-à-vis des ions fluorures nous a conduit à écarter ce modèle pour la suite de notre étude.

V.4.1.b) La 3-triméthylsilylpyridine.

Le composé attendu **3a** est obtenu aisément par une réaction d'échange brome-lithium sur la 3-bromopyridine via l'utilisation de *t*-BuLi qui s'avère être plus efficace en terme de temps de réaction que le *n*-BuLi (Schéma 116).

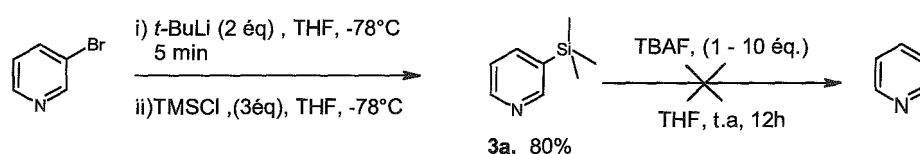


Schéma 116

Nous avons ensuite examiné la réactivité de **3a** vis-à-vis du TBAF et, là encore, aucune coupure de la liaison C-Si n'est observée, ce qui montre sans doute que cette réaction de coupure est étroitement liée à la polarisation de la liaison carbone-silicium qui est trop faible dans le cas des composés **10** et **3a**.

En se penchant sur le mécanisme de cette réaction on comprend que la formation intermédiaire d'un silicium pentavalent induisant la rupture de la liaison

carbone-silicium est très dépendante du caractère électrophile de l'hétérocycle qui la porte (Schéma 117).

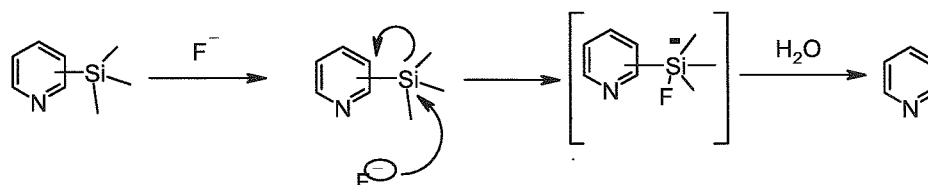


Schéma 117 : Mécanisme simplifié de la coupure de la liaison C-Si avec les ions fluorures.

D'après nos premiers essais, le caractère π -déficient du noyau pyridinique n'est apparemment pas suffisant pour activer la liaison carbone-silicium. Nous nous sommes donc tournés vers la préparation de dérivés pyridiniques portant des groupements électroattracteurs tels que les chloropyridines dont le laboratoire maîtrise la fonctionnalisation. De plus, la présence d'un atome de chlore est très intéressante pour la fonctionnalisation ultérieure du cycle pyridinique notamment par réaction de substitution nucléophile aromatique (S_NAr) ou de couplage organométallique.

V.4.2) Synthèse de chloropyridylsilanes.

V.4.2.a) Synthèse de la 2-chloro-6-triméthylsilanyl-pyridine.

Ce dérivé présente l'avantage de pouvoir être synthétisé aisément par utilisation du système superbasique n -BuLi-LiDMAE en partant soit de la 2-triméthylsilanyl-pyridine soit de la 2-chloropyridine¹⁵⁷ moyennant des rendements comparables selon la voie de synthèse choisie (Schéma 118).

¹⁵⁷ Chopin, S. ; Gros, P. ; Fort, Y. *Org. Lett.* **2000**, 2, 6, 803.

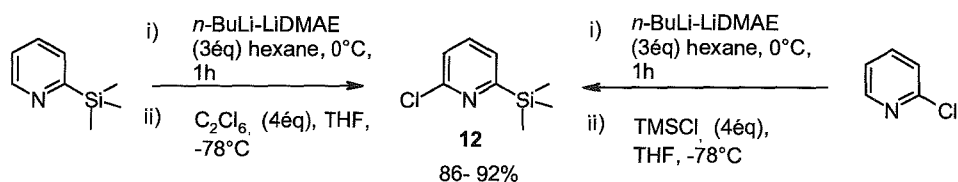


Schéma 118

V.4.2.b) Synthèse de la 3-chloro-2-triméthylsilyl-pyridine et de la 4-chloro-2-triméthylsilyl-pyridine.

Ces isomères ont été synthétisés à partir des chloropyridines via lithiation par le *n*-BuLi-LiDMAE suivie de la condensation du chlorure de triméthylsilane (TMSCl).¹⁵⁸

Dans les conditions classiques de métallation de la 3-chloropyridine, avec 3 équivalents de réactif superbasique, on obtient le dérivé silylé **13** avec un bon rendement (75%).

Quant à la lithiation de la 4-chloropyridine, elle se fait via l'utilisation d'un équivalent supplémentaire de réactif superbasique et conduit ainsi à la formation du composé **14** avec un rendement de 82%.

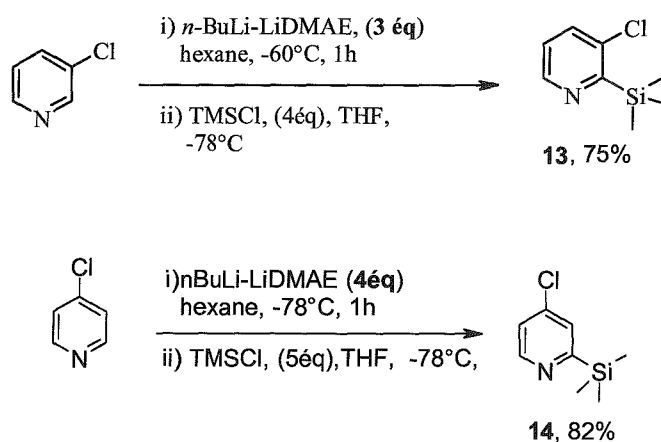


Schéma 119 : Lithiation régiosélective des chloropyridines utilisant le *n*-BuLi-LiDMAE.

¹⁵⁸ Chopin, S. ; Gros, P. ; Fort, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 603.

V.4.2.c) Synthèse de la 2-chloro-3-triméthylsilanylpyridine

Ce dérivé a été préparé avec un très bon rendement par métallation de la 2-chloropyridine avec le LiTMP¹⁵⁹ en prenant compte du caractère très orthodirecteur inhérent à l'atome de chlore qui favorise ainsi la formation d'un lithien en position C-3 du cycle pyridinique (Schéma 120).

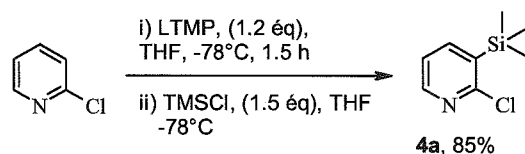


Schéma 120

V.4.2.d) Synthèse de la 2-chloro-5-triméthylsilanylpyridine

Cet isomère a été synthétisé par une réaction d'échange brome lithium entre le *n*-BuLi et la 2-chloro-5-bromopyridine commerciale suivit de la condensation du TMSCl (Schéma 121). Cette réaction d'échange brome-lithium est très efficace dans l'éther comme solvant à basse température alors qu'elle est beaucoup moins sélective dans le THF.

En effet, la réaction d'échange brome-lithium des bromopyridines dans le THF conduit parfois à des réactions de déprotonation.¹⁶⁰ Des températures extrêmement basses sont nécessaires pour limiter la formation de ce genre de sous produit.

Ainsi, le composé **9** a été obtenu avec un très bon rendement dans ces conditions réactionnelles.

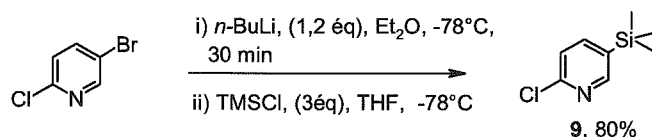


Schéma 121

¹⁵⁹ Gros, P. ; Choppin, S. ; Fort, Y. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2243.

¹⁶⁰ (a) Dongwei, C. ; Robert, D. ; Reider, P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 4285. (b) Cai, D. ; Hughes, D. ; Verhoeven, T. R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2537.

V.4.2.e) Synthèse de la 3-chloro-4-triméthylsilanyl-pyridine

Cet isomère a été synthétisé avec un très bon rendement via une réaction d'orthométtallation en position C-4 du cycle pyridinique via l'utilisation du LiTMP (Schéma 122).¹⁶¹

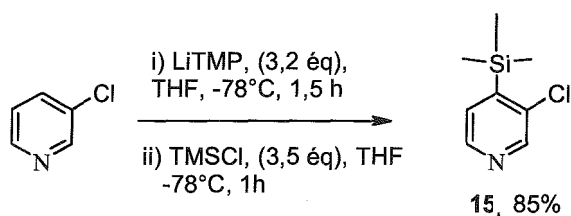


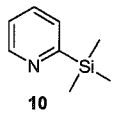
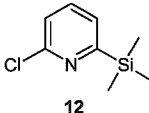
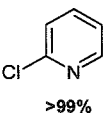
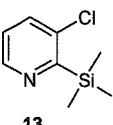
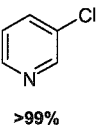
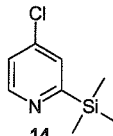
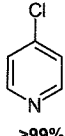
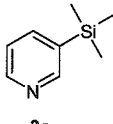
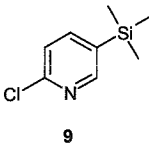
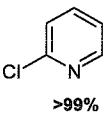
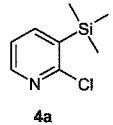
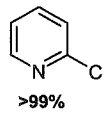
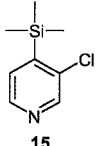
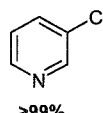
Schéma 122

V.4.3) Etude de la coupure des chloropyridylsilanes par les ions fluorures.

Nous avons ensuite examiné la réaction de coupure de ces différents chloropyridylsilanes en présence de fluorure de tétrabutylammonium (TBAF) afin de déterminer quantitativement l'activation d'un atome de chlore sur la polarisation de la liaison carbone-silicium à travers le cycle pyridinique. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau 12 ci-dessous.

¹⁶¹ Gribble, G. W.; Saulnier, M. G. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 4137.

Tableau 12 : Etude de la réaction des pyridylsilanes en présence de TBAF.

substrat	Conditions réactionnelles	Produit ^(a)
 10	TBAF, (5éq.), 12h, t.a	10 (pas de réaction)
 12	TBAF, (4éq.), 5h, t.a	 >99%
 13	TBAF, (1éq.), 5 min, t.a	 >99%
 14		 >99%
 3a	TBAF, (5éq.), 12h, t.a	3a (pas de réaction)
 9	TBAF, (1éq.), 5h ou (5éq.), 1h	 >99%
 4a	TBAF, (1éq.), 5 min, t.a	 >99%
 15	TBAF, (1éq.), 5 min, t.a	 >99%

^(a) Suivi de l'avancement réactionnel par CCM et CPG-SM.

Les résultats de ces différents tests de coupure mettent clairement en évidence l'apport de l'atome de chlore dans l'activation de la liaison C-Si par rapport à la réactivité des composés **10** et **3a** qui restent totalement inertes dans les mêmes conditions.

On observe par exemple que la réaction de coupure des dérivés **13** et **14** est quantitative avec une quantité stœchiométrique de TBAF dans un temps de réaction

extrêmement court (5 minutes) à température ambiante. Ces résultats mettent donc en évidence le caractère activant de l'atome de chlore sur la polarisation de la liaison carbone-silicium.

Toutefois, avec le silane **12**, un excès de TBAF et 5 heures de réaction sont nécessaires pour obtenir la formation quantitative de la 2-chloropyridine ce qui rend ici compte d'un caractère électrophile diminué du silicium.

On observe le même comportement avec les composés **4a** et **15** pour lesquels la réaction de coupure avec le TBAF s'avère quantitative au bout de 5 minutes ce qui met à nouveau en évidence l'effet activant de l'atome de chlore en ortho de la liaison carbone-silicium.

Le dérivé **9** a également été soumis avec succès à la réaction avec le TBAF. La réaction de coupure est cependant moins efficace que sur les dérivés portant le chlore en ortho. La réaction de coupure est quantitative avec 1 équivalent de TBAF après 5 heures de réaction. Un excès supplémentaire de réactifs (5 équivalents) permet également de convertir **9** au bout d'une heure de réaction.

V.4.4) Conclusion.

Cette étude apporte des informations très importantes concernant la réactivité des pyridyltriméthylsilanes. D'une part, l'efficacité de la coupure de la liaison C-Si par les ions fluorures est très dépendante du type, du degré de substitution et de la position des substituants sur le cycle pyridinique. L'introduction d'un atome de chlore permet de réaliser la coupure alors que les pyridylsilanes non substitués se sont avérés inertes dans les conditions testées. Ceci peut être simplement dû à l'effet électroattracteur de l'atome de chlore induisant un effet polarisant sur la liaison C-Si. Il en résulte alors un caractère électrophile accru de l'atome de silicium, beaucoup plus réactif vis-à-vis des ions fluorures.

Nous avons donc identifié plusieurs substrats potentiellement réactifs dans le couplage organométallique de Hiyama.

V.5) Etude de réactivité des chloropyridylsilanes en couplage de Hiyama.

Nous disposons donc de 6 composés isomères de position de la chloro-triméthylsilyl-pyridine (Schéma 123) susceptibles de réagir dans les couplages organométalliques de Hiyama.

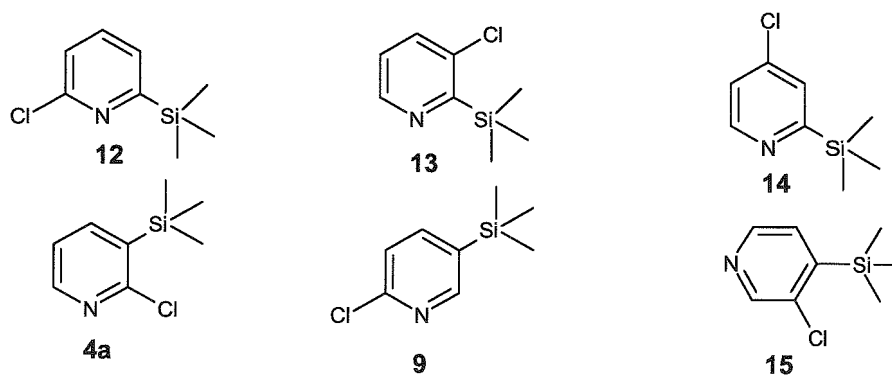


Schéma 123

V.5.1) Etude méthodologique.

Nous nous sommes dans un premier temps intéressés à la réaction entre le dérivé silylé **13** et le *para*-iodoanisole. Les premiers essais conduisent uniquement à la réaction d'homocouplage du 4-iodoanisole.

Nous avons alors examiné le rôle de l'iodure de cuivre sur la réaction. En effet, certaines réactions de Stille ou de Suzuki ont été activées par l'ajout d'une quantité stœchiométrique de ce sel.¹⁶² Un effet significatif a été observé dans notre cas puisqu'une quantité stœchiométrique de CuI conduit à la formation du produit de couplage **16a** escompté avec un rendement de 27% (essai n°4). Nous avons ensuite fait varier le ratio **13** / ArI.

¹⁶² (a) Nishihara, Y. ; Inoue, Y. ; Fujisawa, M. ; Takagi, K. *Synlett* **2005**, 15, 2309. (b) Wang, Z. ; Zhang, J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 4997.

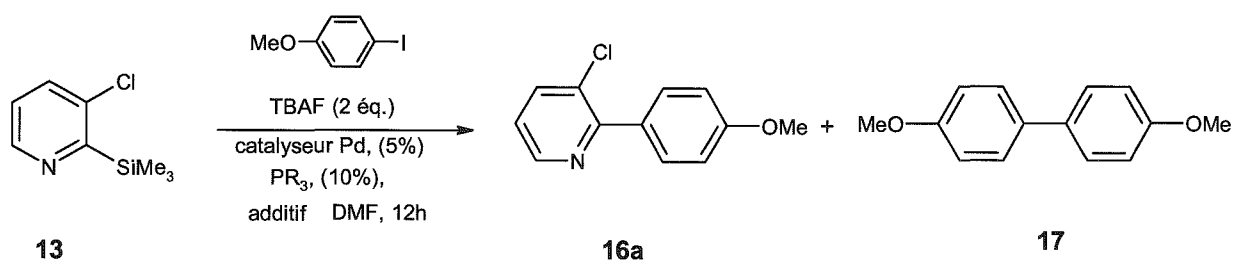


Tableau 13 : Etude des paramètres réactionnels pour la réaction de Hiyama.

n°	Arl (éq.)	catalyseur(%)	PR ₃ (%)	Additif	T°C	16a	17
1	0,8	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	PPh ₃	-	120	-	95%
2	0,8	Pd(OAc) ₂	PCy ₃	-	120	-	95%
3	0,8	Pd(OAc) ₂	PtBu ₃	-	120	-	95%
4	0,8	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	PPh ₃	CuI	120	27	-
5	0,6	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	PPh ₃	CuI	120	52	-
6	0,5	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	PPh ₃	CuI	120	80	-
7	0,5	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	PPh ₃	-	20	-	50%
8	0,5	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	PPh ₃	CuI	20	82	-

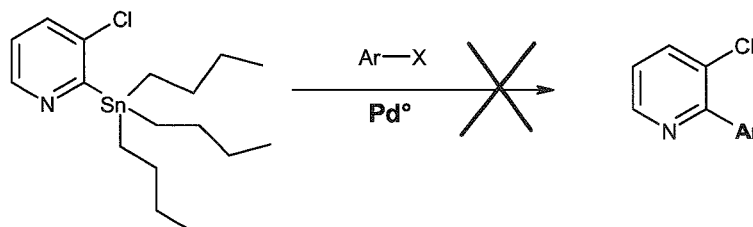
On voit très bien parmi ces résultats que la quantité de 4-iodoanisole est un paramètre clé. Le meilleur compromis en faveur du produit de couplage a été obtenu par l'utilisation de **13** et du dérivé aromatique iodé dans un rapport 1 : 0,5 produisant le composé **16** avec un rendement de 80% alors qu'un ratio 1 : 0,6 conduit à des rendements plus faibles et à la formation du produit d'homocouplage du dérivé iodé.

Nous avons également montré que cette réaction de couplage est très efficace à température ambiante, ce qui peut être un avantage considérable lors de la mise en œuvre de la réaction à plus grande échelle, notamment industrielle.

De plus, comme Hiyama et coll. l'avaient montré auparavant, nous avons également observé que 2 équivalents de TBAF sont nécessaires pour réaliser la réaction de couplage croisé.

Cette réaction de couplage est tout particulièrement intéressante puisqu'elle est beaucoup moins sensible aux effets stériques que la réaction de Stille.

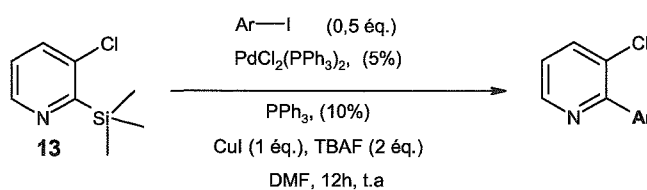
En effet, la réaction de couplage de Stille avec le dérivé organostannique correspondant ne conduit pas à la formation du produit de couplage.¹⁶³



De plus, le couplage de Suzuki nécessite la préparation de dérivés boroniques en position C-2 de la pyridine qui ne sont pas stables sous une forme réactive pour le couplage (ester boronique ou acide boronique) et il est nécessaire dans ce cas de stabiliser ces espèces boroniques en présence d'aminoalcools.¹⁶⁴

V.5.2) Couplage de la 3-Cl-2-triméthylsilanyl-pyridine avec divers dérivés halogénés.

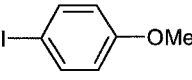
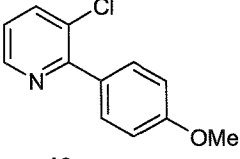
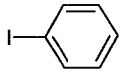
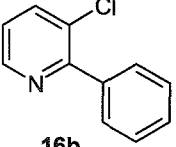
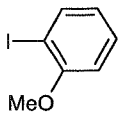
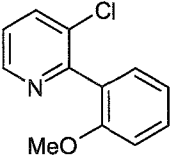
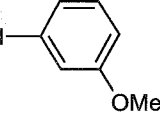
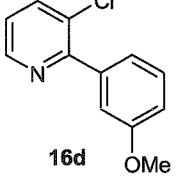
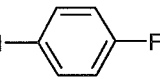
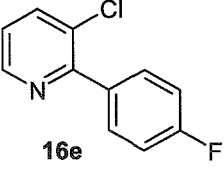
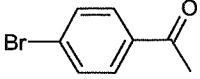
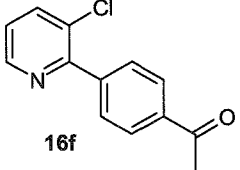
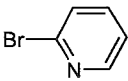
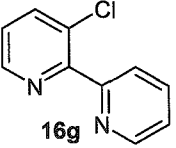
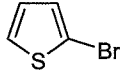
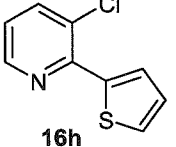
Ainsi, en utilisant les conditions de couplage mises au point précédemment à partir du composé **13**, la synthèse d'une gamme d'hétérocycles variés (**16a-g**) a pu être réalisée avec une grande efficacité.



¹⁶³ Choppin, S. Thèse Université Henri Poincaré, Nancy, 2001.

¹⁶⁴ (a) Gros, P. ; Doudouh, A. ; Fort, Y. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 6239. (b) Hodgson, P. B. ; Salingue, F. H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 685.

Tableau 14 : Préparation des composés 16a-h par couplage de Hiyama avec le pyridylsilane 13.

Ar-X (X=Br, I)	Produit	Rendement (%) ^(a)
	 16a	82
	 16b	72
	 16c	38 ^(b)
	 16d	55
	 16e	88
	 16f	80
	 16g	65
	 16h	78

(a) Rendement déterminé après purification sur colonne sur gel de silice.

(b) Température de réaction : 120°C.

Le silane **13** réagit efficacement dans tous les cas, excepté avec le 2-iodoanisole. Ce résultat peut être expliqué simplement par l'encombrement stérique induit à la fois par l'atome de chlore en ortho et le groupement méthoxy-. Une augmentation de la température jusqu'à 120°C conduit néanmoins à la formation du composé **16c** attendu avec un rendement moyen de 38%.

V.5.3) Couplage de la 4-Cl-2-(triméthylsilyl)pyridine avec divers dérivés halogénés.

Ainsi, le composé **14** a été de même que le silane **13**, mis en réaction avec différents dérivés halogénés (hétéro)-aromatiques.

Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau ci-dessous.

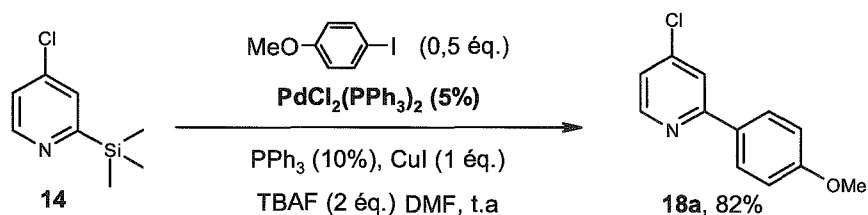
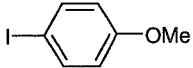
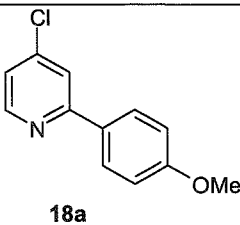
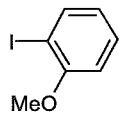
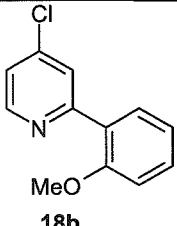
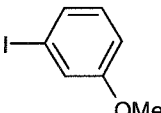
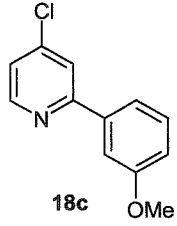

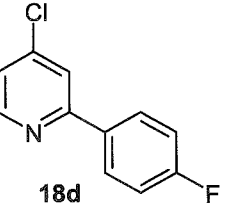
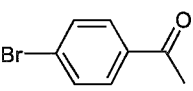
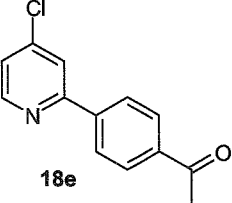
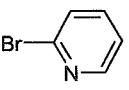
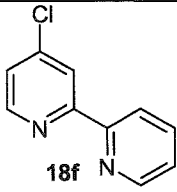
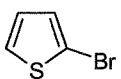
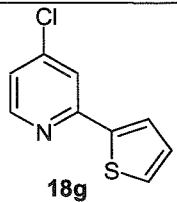


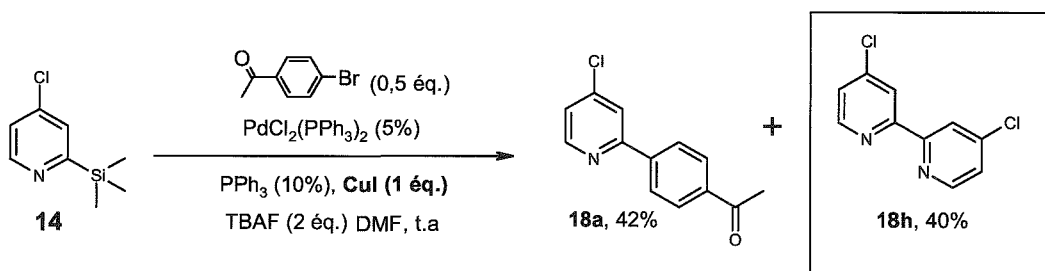
Tableau 15 : Préparation des composés 18a-h par couplage de Hiyama avec le pyridylsilane 14.

	Ar-X (X=Br, I)	Produit	Rendement (%) ^(a)
a		 18a	82
c		 18b	57
d		 18c	77
e		 18d	95
f		 18e	42^(a)
g		 18f	85
h		 18g	30^(b)

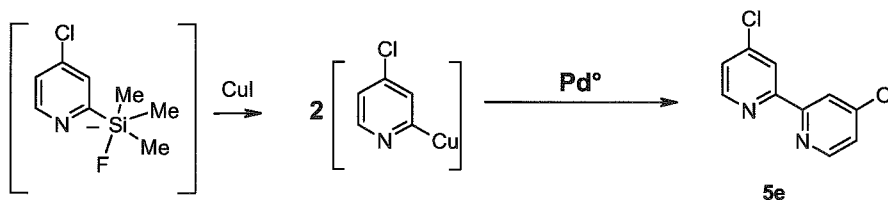
^(a) Formation de la 4,4'-dichloro-2,2'-bipyridine **18h** (40%). ^(b) Non séparable du composé d'homocouplage **18h**.

Ainsi, à température ambiante, le composé **14** conduit aux produits de couplage **18a-g** avec des rendements le plus souvent élevés.

En comparaison avec **13**, le silane **14** a une forte tendance à l'homocouplage en présence des dérivés halogénés sensibles tels que la *para*-bromo-acétophénone, énolesable en présence d'ions fluorures. En effet, on constate la formation du 4,4'-dichloro-2,2'-bipyridine **18h** en quantité notable (40% de rendement).



Ce résultat est conforté par les observations du groupe de Hiyama qui a clairement démontré que l'iodure de cuivre favorise la réaction d'homocouplage des dérivés organosilanes.¹⁶⁵ Ainsi, le CuI présent dans le milieu réactionnel peut induire cette réaction par la formation d'une espèce pyridylcuprate qui se décompose rapidement en faveur de la formation de la bipyridine correspondante.¹⁶⁶



Dans le cas du silane **13**, cette réaction est très probablement défavorisée par l'encombrement stérique généré par l'atome de chlore en position C-3 du cycle pyridinique.

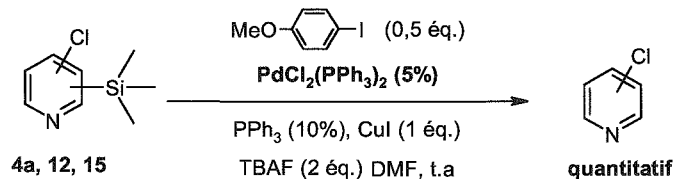
¹⁶⁵ Ikegashira, K. ; Nishihara, Y. ; Hirabayashi, K. ; Mori, A. ; Hiyama, T. *Chem. Commun.* **1997**, 1039-1040.

¹⁶⁶ Normant, J. F. *Synthesis*, **1972**, 63.

Chapitre V : Couplage organométallique de Hiyama en série pyridinique.

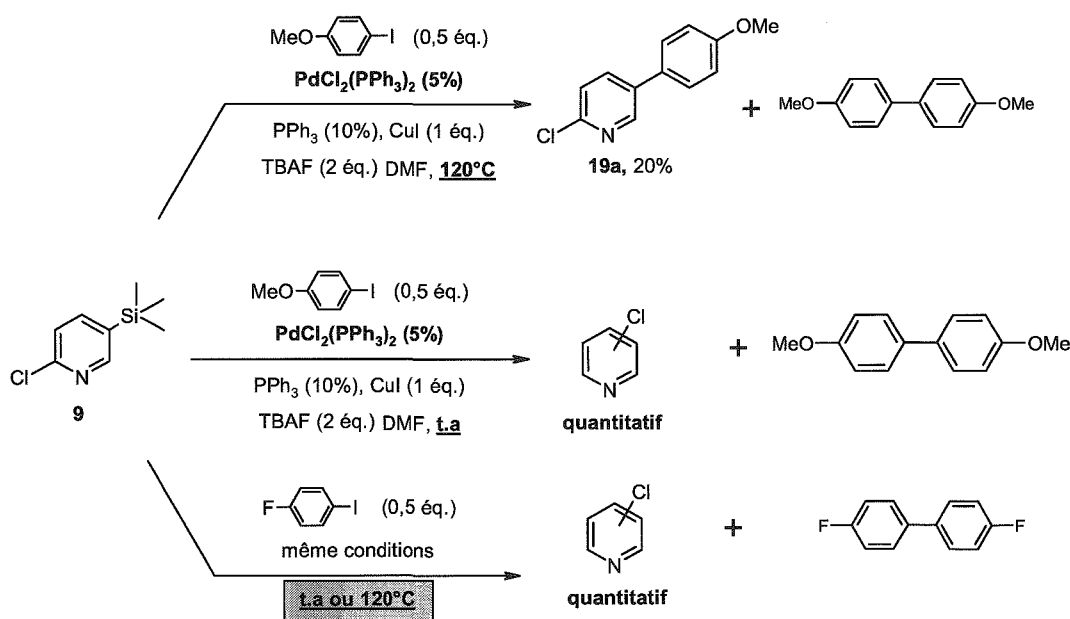
V.5.4) Couplage d'autres chloro-triméthylsilanyl-pyridine.

Dans les conditions décrites précédemment, les silanes **4a**, **9**, **12** et **15** donnent uniquement les composés pyridiniques désilylés avec formation d'une liaison C-H ce qui indique la formation dans ces cas-là de complexes "ate" non réactifs dans les conditions de couplage organométallique utilisées (Schéma 124).



Tous les essais réalisés dans le but de coupler les composés **4a**, **12** et **15** à savoir l'augmentation de température, la durée de réaction, la nature du fluorure utilisé ainsi que la quantité de système catalytique, se sont avérés sans succès.

Néanmoins, le composé **9** est susceptible de réagir très lentement pour conduire au bout de 48h de réaction à 120°C, au composé de couplage croisé avec un rendement faible (20%). La réaction de ce silane avec le 4-iodofluorobenzène conduit exclusivement à la formation du produit d'homocouplage, sans détecter aucune trace du produit de couplage croisé (CPG-SM).



V.5.5) Approche mécanistique.

Si l'on s'intéresse au mécanisme de cette réaction de couplage, les expériences précédentes mettent en évidence le rôle crucial de l'azote pyridinique dans le processus catalytique.

En effet, le couplage croisé n'est observé que dans les cas où l'azote pyridinique est présent en position α du groupement triméthylsilanyl. Ceci indique qu'il y a probablement coordination du complexe palladié par l'azote de la pyridine formant ainsi un complexe intermédiaire dans lequel les deux partenaires de couplage sont idéalement placés pour effectuer la transmétalement assistée par les ions fluorures et l'iodure de cuivre.

Le mécanisme que nous proposons ici, explique le besoin d'utiliser deux équivalents de réactifs fluorés, puisque le premier sert à une réaction d'échange d'halogène sur la sphère de coordination du palladium, alors que le second équivalent génère un complexe "ate" du dérivé organosilylé. Ce dernier, probablement suffisamment nucléophile, peut alors rapidement réagir avec l'iodure de cuivre par substitution nucléophile pour conduire à une espèce 2-pyridylcuprate plus réactive lors de la transmétalement avec le palladium (Schéma 125).

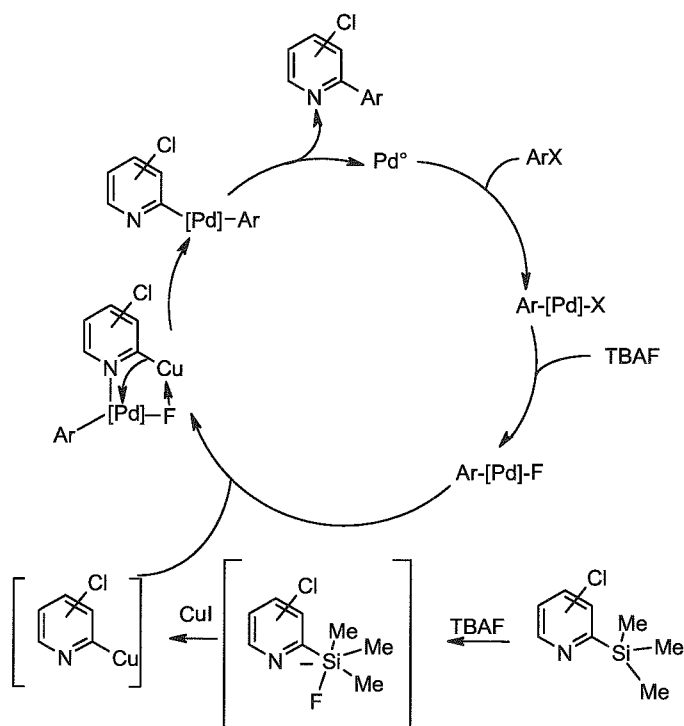


Schéma 125 : Mécanisme supposé de Hiyama avec les 2-pyridyltriméthylsilanes 4 et 6.

Comme la complexation du palladium par l'azote pyridinique doit être dépendante de l'électronégativité de ces sites, les charges présentes sur l'azote pyridinique dans les complexes "ate" ont été calculées dans le but de mieux comprendre le comportement des divers isomères dans la réaction. Ainsi, les charges de Mulliken ont été calculées en utilisant une méthode semi empirique PM3 et les résultats obtenus sont présentés dans le Schéma 126.

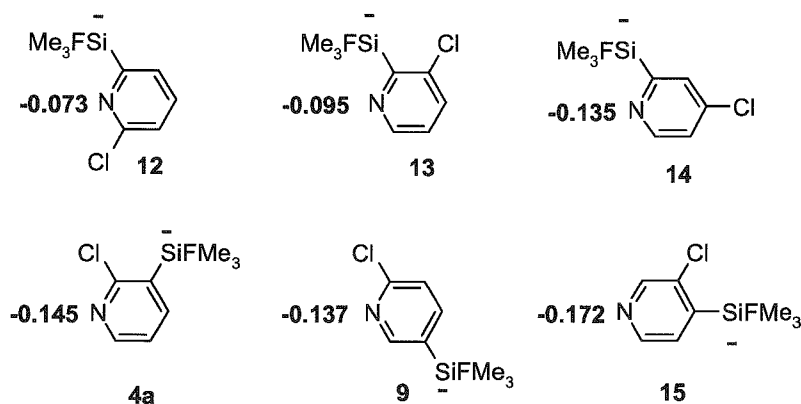


Schéma 126 : Charges calculées sur l'azote pyridinique dans les complexes "ates".

Les calculs nous apportent des informations précieuses sur les silanes **4a**, **9** et **15** qui ne sont pas réactifs dans la réaction de couplage. En effet, le caractère très électronégatif de l'azote dans ces composés, conduit probablement à une complexation plus grande avec le complexe organométallique à base de palladium.

L'absence de groupement silylé à proximité du centre métallique ne permet pas ensuite à l'étape de transmétalement de se faire correctement. L'azote dans le silane **12** a l'électronégativité la plus faible ce qui induit, probablement une coordination trop faible du palladium.

De plus, on peut suggérer un encombrement stérique de l'atome de chlore en position C-6 qui gêne la formation de l'espèce organométallique réactive coordonnée à l'azote de la pyridine. En comparaison, les silanes **13** et **14** combinent idéalement l'électronégativité de l'azote et la présence du groupement silylé en position α du cycle pyridinique.

V.5.6) Réaction des fluoro- et méthoxy-pyridylsilanes en couplage.

Finalement, nous nous sommes intéressés à la réaction de couplage organométallique avec d'autres dérivés pyridylsilanes portant des groupements électroattracteurs sur le cycle pyridinique tels que l'atome de fluor et le groupement méthoxy. Nous avons examiné l'effet de ces groupements activants sur l'efficacité de la réaction de couplage avec des dérivés aromatiques halogénés.

Le fluor présente un intérêt tout particulier dans les applications pharmacologiques. En effet, le remplacement d'un atome d'hydrogène par un atome de fluor apporte une grande électronégativité sans apporter d'effet stérique, ce qui permet de moduler les paramètres électroniques des pharmacophores sans jouer sur les interactions avec les sites biologiques.

V.5.6.a) Préparation des pyridylsilanes substitués en position C-3.

L'incorporation d'un groupement triméthylsilane en position C-2 de la 3-méthoxypyridine a été réalisé par une réaction de lithiation régiosélective utilisant le système superbasiqne *n*-BuLi-LiDMAE, à 0°C, dans l'hexane pour conduire au lithien correspondant¹⁶⁷. La 3-méthoxy-2-triméthylsilylanyl-pyridine **20** est alors obtenue après condensation du TMSCl avec un rendement de 76% (Schéma 127).

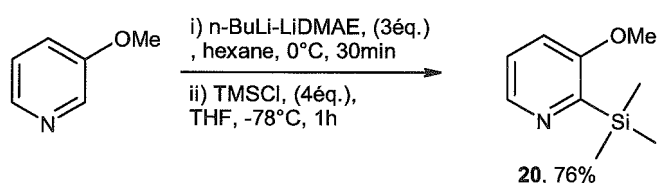


Schéma 127 : Lithiation en C-2 de la 3-méthoxypyridine.

Nous nous sommes ensuite intéressés à la préparation d'un 2-pyridylsilane portant un atome de fluor en position C-3. La réaction de la 3-fluoropyridine avec le *n*-BuLi, à -40°C dans le THF ou l'éther conduit à un mélange de 3-fluoro-4-lithio et 3-fluoro-2-lithio pyridine. La régiosélectivité de la réaction dépend principalement du solvant utilisé puisque dans l'éther, le composé 2-lithié est majoritaire alors que

¹⁶⁷ Gros, P. ; Fort, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3375.

l'intermédiaire 4-lithié est obtenu préférentiellement dans le THF. Cet effet de solvant est très largement augmenté en présence d'agents chélatants tels que le TMEDA ou le DABCO.¹⁶⁸

C'est dans ces conditions que la 3-fluoro-2-triméthylsilylpyridine **21** a pu être obtenue avec une sélectivité totale et un très bon rendement isolé (Schéma 128).¹⁶⁹

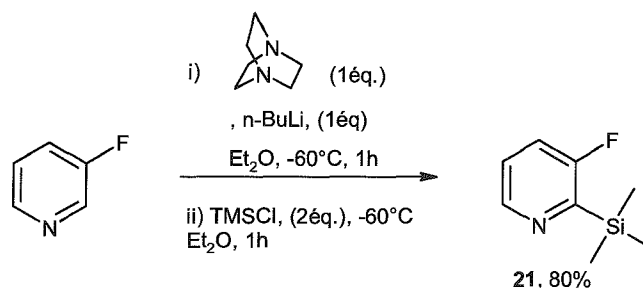


Schéma 128

V.5.6.b) Préparation de la 2-fluoro-6-triméthylsilylpyridine.

Dans le but de poursuivre nos investigations quand à la réactivité des pyridylsilanes portant divers substituants, il nous est paru intéressant d'étudier l'analogie fluoré du composé **12** qui rappelons-le n'était pas suffisamment réactif pour le couplage de Hiyama et conduisait uniquement à la réduction de la liaison carbone-silicium. En effet, on peut espérer que l'augmentation de la polarité induite par l'incorporation d'un atome de fluor permette de réaliser le couplage.

Ainsi, ce composé a été préparé par la lithiation efficace de la 2-fluoropyridine avec la super base *n*-BuLi-LiDMAE, à très basse température dans l'hexane (Schéma 129).¹⁷⁰

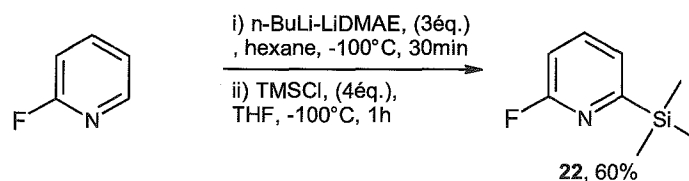


Schéma 129

¹⁶⁸ Chopin, S. *Thèse*, Nancy, U.H.P, **2001**, 86.

¹⁶⁹ Marsais, F. ; Quéguiner, G. *Tetrahedron* **1983**, 39, 12, 2009.

¹⁷⁰ Fort, Y. ; Gros, P. ; Rodriguez, A. *Tetrahedron : Asymetry* **2001**, 12, 2631.

V.5.6.c) Couplage des fluoro et méthoxy pyridylsilanes.

Ces différents isomères doivent posséder toutes les caractéristiques requises pour le couplage efficace avec des dérivés halogénés, puisque le groupement silylé est idéalement placé en position α du cycle pyridinique

Ainsi, ces composés ont été successivement testés dans la réaction de couplage pallado-catalysée avec la 4-iodoanisole comme substrat test. Les résultats obtenus sont Schématisés dans le Schéma 130.

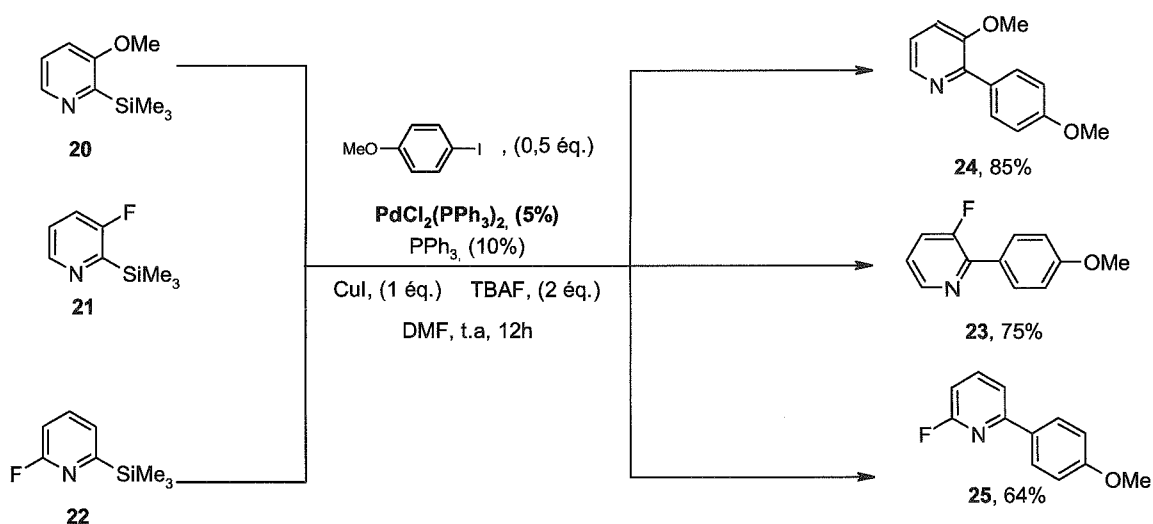


Schéma 130 : Couplage de Hiyama des méthoxy- et fluoro-pyridylsilanes catalysé par le palladium.

L'introduction d'autres groupements activants (fluor et méthoxy) sur la pyridine conduit à la formation des produits de couplage avec de bons rendements dans les conditions réactionnelles utilisées avec les substrats **13** et **14**.

Le remplacement d'un atome de chlore par un atome de fluor conduit à une activation impressionnante notamment pour la réaction de couplage du silane **22**. En effet, ce silane a été couplé avec le 4-iodoanisole avec un rendement de **64%** alors qu'il était impossible de coupler son analogue chloré **12** (Schéma 131).

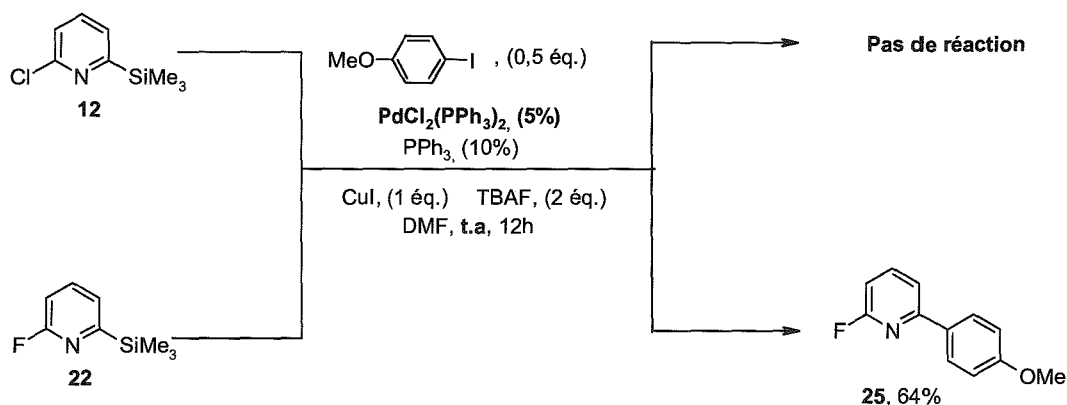


Schéma 131 : Couplage de Hiyama des pyridylsilanes 12 et 22.

De plus, en comparaison de la réaction de **13** avec le 2-iodoanisole, le composé **21** ne conduit à la formation du produit de couplage qu'à l'état de traces. Ce résultat met clairement en évidence que l'effet stérique du chlore en position C-3 des α -triméthyl-silanyl-pyridine n'est pas le facteur limitant pour la réaction de couplage. On peut donc affirmer que la gêne stérique est liée à la présence du groupement méthoxy (Schéma 132).

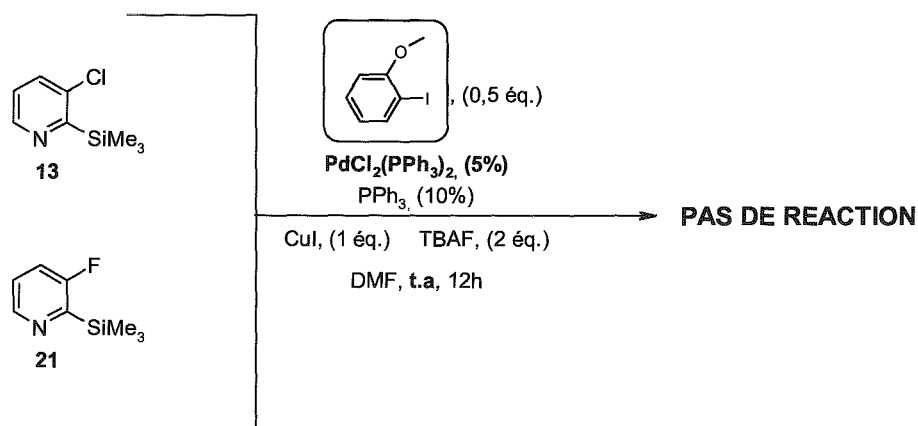


Schéma 132 : Réaction de couplage de l'*ortho*-iodoanisole avec les silanes 4 et 11.

V.6. Conclusions.

Alors que les méthodes synthétiques pour la formation de liaison carbone-carbone par couplage organométallique sont nombreuses, bon nombre d'entre elles sont inefficaces pour le couplage de dérivés organométalliques en position C-2 du cycle pyridinique. En effet, le couplage de Suzuki nécessite la préparation d'espèces

intermédiaires instables. De plus, la réaction de Stille des dérivés organostanylés en position C-2, encombrés par un substituant chloré par exemple en position C-3, avec des dérivés halogénés, ne conduit à la formation du produit de couplage croisé que sous forme de traces.

Alors que l'équipe de Hiyama avait découvert une nouvelle voie pour le couplage de dérivés pyridiniques en position C-2 via l'utilisation de dérivés silylés instables et difficilement manipulables, nous avons préparé divers pyridyltriméthylsilanes stables et faciles d'accès, qui s'avèrent être très efficaces dans des réactions de couplage palladocatalysées. Cette réaction se fait via l'utilisation de 2 équivalents de TBAF comme source de fluorures et en présence d'un équivalent d'iodure de cuivre (CuI).

Nous avons ainsi montré que l'introduction de groupements électroattracteurs tels que l'atome de chlore, fluor ou encore le groupement méthoxy, conduit à l'activation de la liaison carbone-silicium, permettant ainsi la réaction de couplage croisé. Par comparaison, la réaction de couplage des pyridyltriméthylsilanes non substitués dans les mêmes conditions est impossible.

Des études sont en cours au laboratoire dans le but de trouver une alternative à l'utilisation de TBAF dans la réaction de couplage. En effet, ce réactif conduit à la formation d'une quantité importante de tributylamine très polaire dont la séparation des produits polaires pyridiniques est parfois difficile même par chromatographie sur gel de silice.

Une approche d'activation intramoléculaire du groupement triméthylsilyl via une des entités nucléophiles (alcoolates ou énolates) a notamment retenu notre attention et est actuellement à l'étude au laboratoire (Schéma 133).

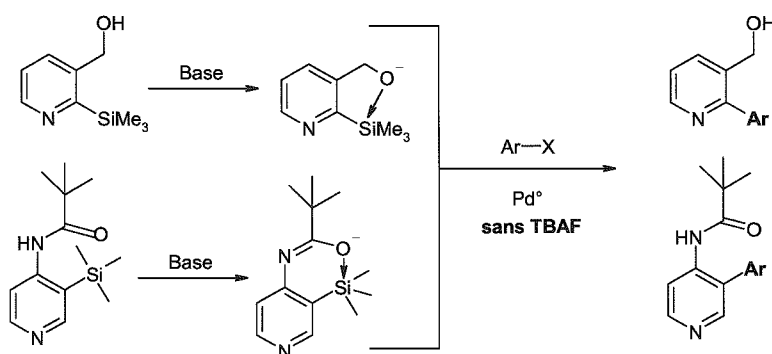


Schéma 133 : Couplage de Hiyama via une approche d'activation intramoléculaire.

Chapitre VI -Synthèse en phase solide de dérivés pyridiniques fonctionnels via un espaceur silylé.

VI.1) La synthèse en phase solide.

L'utilisation de polymères fonctionnels en chimie organique connaît un développement très important. D'une part parce que les polyméristes sont parvenus à une très bonne connaissance de la structure des polymères, et d'autre part parce que les chimistes organiciens se sont rendus compte qu'il était possible d'utiliser les groupes fonctionnels présents sur ces polymères pour obtenir des réactions analogues à celles de la chimie en solution.¹⁷¹⁻¹⁷²

La chimie sur support solide s'est développée grâce à la préparation des polypeptides et des acides désoxyribonucléiques. Il faut rappeler que c'est la synthèse totale de l'insuline, au moyen d'un support constitué de billes de polystyrène, qui a valu à Merrifield le prix Nobel en 1984. Le principe en est simple, il consiste à fixer sur un polymère un acide aminé par sa fonction carboxylique N-protégé. Une séquence successive de N-déprotection et de réactions de couplage peptidique avec un autre acide aminé permet de construire pas à pas la chaîne peptidique. Le polypeptide sera décroché du support par une hydrolyse finale.

VI.1.1) Avantages liés à la synthèse en phase solide.

La combinaison de la chimie sur phase solide et de la chimie combinatoire a permis d'obtenir une grande diversité de molécules. Ce procédé a permis d'obtenir de nouvelles chimiothèques de molécules pour l'industrie agrochimique, cosmétologique et pharmacologique. A travers ces dix dernières années, les phases initiales de recherche de nouvelles molécules biologiquement actives ont été accélérées par les avancées majeures dans le domaine de la synthèse haut débit. La difficulté majeure de ce type de méthodologie réside dans l'identification des molécules actives au travers de la grande quantité de molécules synthétisées.

¹⁷¹ Merrifield, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 2149.

¹⁷² Letsinger, R. L. ; Mahadevan, V. *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**; 3526.

Si cette méthodologie permet d'obtenir un grand nombre de molécules en un minimum de temps, la cinétique des réactions s'avère cependant souvent plus lente sur support solide ce qui est essentiellement dû à la diffusion des réactifs qui est ralentie par la matrice polymérique.

De plus, l'accessibilité des sites réactionnels immobilisés sur polymère n'est pas homogène, d'où la difficulté d'obtenir des réactions totales. Dans ce contexte, l'irradiation des milieux réactionnels par les micro-ondes est une technique de plus en plus utilisée pour accélérer certaines réactions organiques nécessitant un chauffage prolongé. L'utilisation et le développement de fours récents (four ouvert, monomode avec un contrôle précis de la température, de la puissance et de la pression) a permis de montrer qu'il était très aisé de reproduire diverses réactions organiques sur support solide dans ce type de réacteur. Une importante réduction du temps de réaction et de bons rendements ont été observés le plus souvent comparables à ceux obtenus en solution. Les premiers travaux utilisant une irradiation micro-ondes lors d'une synthèse sur support solide date de 1992¹⁷³ et depuis de nombreuses réactions ont été étudiées.

L'immobilisation de molécules sur un support confère de nombreux avantages. Un des plus évidents, est la facilité de séparation des espèces en solution du polymère par une simple filtration effectuée en fin de traitement d'une réaction chimique.

Les espèces réactives étant fixées, on va favoriser les réactions intramoléculaires telles que les cyclisations sans avoir à utiliser les méthodes de synthèse haute dilution, qui sont efficaces en solution mais qui nécessite de ce fait l'utilisation de quantité importante de solvant organique.

De plus, en fin de réaction il est possible de régénérer la résine initiale. Ceci est très important lors de l'utilisation de réactifs onéreux comme, par exemple, des auxiliaires chiraux et des complexes de métaux de transition, mais également lors de l'utilisation de molécules toxiques ou malodorantes.

¹⁷³ Yu, H. -M. ; Chen, S. -T. ; Wang, K. -T. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4781.

VI.1.2) Inconvénients liés à la synthèse en phase solide.

Toutefois quelques inconvénients liés aux propriétés physiques des polymères peuvent limiter leur utilisation ou tout du moins engager le chimiste à prendre en compte certaines limitations :

- ❖ Les réactions en solution ne sont pas toujours transposables aux réactions sur support. C'est particulièrement le cas lors de l'utilisation de réactifs très polaires dont l'approche à la surface est limitée par le caractère apolaire du support.
- ❖ La diffusion plus lente des espèces réactives à l'intérieur de la matrice polymère réduit l'accessibilité des sites aux réactifs.
- ❖ Les quantités de réactifs à engager sont souvent plus importantes qu'en phase homogène.
- ❖ Le choix du solvant réactionnel en phase hétérogène est capital et est imposé par la nature du polymère que l'on va utiliser. En effet, l'accessibilité des sites réactionnels du réseau polymérique se fait par un procédé de gonflement qui ne se fait que dans certains solvants. La règle générale est de bannir l'utilisation de solvants protiques (alcools) ou apolaires (hexane). Certaines exceptions échappent à cette règle tels que le toluène dont la polarité reste infime. Ainsi des solvants tels que le tétrahydrofurane (THF), la diméthylformamide (DMF), l'acétone seront des solvants de choix pour effectuer une réaction chimique en phase solide.

Certains de ces inconvénients ont pu être résolus. Si le choix du solvant est souvent limité, des progrès ont été obtenus en modifiant la résine, on peut incorporer des monomères possédant des fonctions oxygénées, ce qui les rend compatibles avec un plus grand nombre de solvant. On dispose également d'un ensemble de réactifs et de conditions opératoires qui permettent maintenant de réaliser des synthèses sur support solide pratiquement quantitatives. Une autre alternative est d'utiliser des résines solubles.¹⁷⁴

¹⁷⁴ Gravert, D. J. ; Janda, K. D. *Chem. Rev.* **1997**, 489.

Le choix du support a également une importance considérable pour le succès d'une synthèse en phase solide. Le polymère doit satisfaire à un certain nombre de conditions :

- 1) être insoluble ou aisément précipitable dans le milieu réactionnel,
- 2) être inerte chimiquement vis à vis des réactifs de la synthèse,
- 3) être thermiquement et mécaniquement stable,
- 4) permettre une bonne diffusion des réactifs à travers la matrice polymérique (taux de réticulation raisonnable),
- 5) avoir une teneur acceptable en groupes fonctionnels (1-1,5 mmoles/g),
- 6) être facilement extrait en fin de réaction par simple filtration et lavages successifs.

VI.2) Nature des supports utilisés

La synthèse chimique sur support solide peut prendre différents aspects.

Dans la première catégorie, les réactifs sont immobilisés par des interactions chimiques plutôt faibles sur les matériaux, ceux-ci sont généralement des supports minéraux tel que les alumines, les silices, les argiles, etc. La récupération des produits est obtenue par une simple filtration du support.

Dans la deuxième catégorie, le substrat est lié au support par une liaison covalente. La récupération du substrat se fait par la rupture d'une liaison σ entre le produit et le support puis par une filtration. Le support est généralement soit un polymère organique soit un polymère inorganique (gel de silice). Cependant, le faible taux de fonctionnalisation de ces derniers limite leur usage en synthèse organique.

Un examen de la littérature montre que divers supports ont été parallèlement utilisés.

Les nanoparticules métalliques peuvent être associées à des composés organiques. Le greffage de nanoparticules par des molécules organiques peut permettre de conférer aux particules des propriétés superficielles spécifiques (adsorption, polarisation, biocompatibilité,...). L'interaction entre les ligands organiques et la surface des nanoparticules inorganiques ouvre la voie au

développement de nouveaux matériaux. Dans ces domaines, la partie métallique de ces nanohybrides est généralement constituée d'or¹⁷⁵ ou d'argent.¹⁷⁶

Enfin d'autres supports, plus marginaux, peuvent également être utilisés. Notamment, la cellulose, les billes de verre de porosité contrôlée, les fullerènes, etc.

Plus récemment sont apparues les lanternes,¹⁷⁷ et les plugs. Les lanternes ont une structure interne polymérique rigide sur laquelle est greffée une phase mobile. Ce sont des cylindres de taille comprise entre 5 et 17 mm et un diamètre compris entre 5 et 6 mm. Cette nouvelle technologie mène à des avantages fondamentaux significatifs par rapport aux résines. Les deux principaux sont des techniques de lavage simplifiées et l'absence d'étape de filtration.

Les polymères se présentent sous la forme de microbilles de granulométrie variable. Ce sont principalement des résines polystyrènes, polyméthacrylates, polyacrylamides ou encore polyamides. Les plus répandues sont les résines polystyrènes, qui sont obtenues par polymérisation du motif styrène.

Nous nous attacherons particulièrement dans la suite du manuscrit au support organique le plus utilisé à ce jour, **le polystyrène**.

On répartit les résines selon leurs porosités, microporeuses, macroporeuses et macroréticulées. Les premières sont obtenues par polymérisation ou copolymérisation sans solvant. Le taux de réticulation est compris entre 2% et 10%, en dessous les propriétés mécaniques sont mauvaises, au-dessus on observe une mauvaise diffusion des réactifs.

Les secondes sont obtenues par polymérisation ou copolymérisation en présence d'un solvant porogène. Ces résines perdent leur qualité de haute porosité par séchage. Le taux de réticulation est environ de 20%. La résine présente un réseau lâche qui gonfle très fortement dans les hydrocarbures. Les groupes fonctionnels fixés sont tous accessibles aux réactifs en solution, mais la diffusion est ralentie par la nature gel du polymère.

¹⁷⁵ Grabar, K. C. ; Deutsch, J. E. ; Natan, M. J. *J. Polym. Prepr.* **1995**, 69.

¹⁷⁶ Broderick, J. B. ; Natan, M. J. ; O'Halloran, T. V. ; Van Duyne, R. P. *Biochemistry* **1993**, 13771.

¹⁷⁷ Hodges, J. C. ; Harikrishnan, L. S ; Ault-Justus, S. *J. Comb. Chem.* **2000**, 80.

Chapitre VI : Synthèse en phase solide de dérivés pyridiniques fonctionnels.

Enfin, pour les dernières, le polymère est obtenu par précipitation dans le solvant qui dissout les monomères. Le taux de réticulation est supérieur à 50%, le polymère présente une structure compacte avec des pores de grand diamètre. Cependant, la diffusion du soluté ainsi que l'accessibilité des sites réactionnels sont satisfaisantes.

On peut copolymériser les résines polystyrène avec de nombreux monomères (polyéthylène glycol, divinylbenzène, éthylstyrène...). On peut les réticuler avec des molécules polyfonctionnelles (bis-(vinylbenzyl)oligoéthylèneglycole, N,N'-acryloyléthylènediamine, N,N-diméthylacrylamide, 1,4-bis(vinylphénoxy)butane, ...). Et enfin, on peut les fonctionnaliser directement à partir de monomère adéquat.

La structure chimique générale d'une résine polymérique utilisée en synthèse organique est représentée par la figure 134.

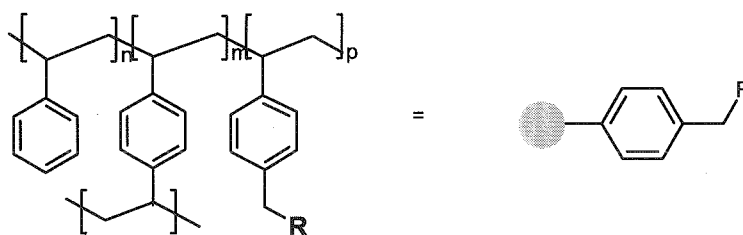


Figure 134

Les résines dites de Merrifield (R = -Cl), sont constituées par des billes de polystyrène fonctionnalisées par du *para*-chlorométhylstyrène à raison de 1 à 10% et le taux de réticulation, obtenu par addition de divinylbenzène pendant la polymérisation, peut varier de 1 à 20 % (figure 135). Cette résine est un très bon substrat pour l'immobilisation d'alcools, d'acides carboxyliques ou encore de thiols via une réaction de substitution nucléophile de la fonction benzylique classiquement réalisée dans un solvant tel que la DMF ou encore le THF.¹⁷⁸

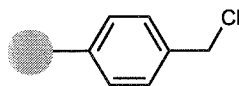


Figure 135 : Résine de type Merrifield

¹⁷⁸ (a) Stones, D. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4875. (b) Gisin, B. F. *Helv. Chim. Acta* **1973**, 56, 1476.

Chapitre VI : Synthèse en phase solide de dérivés pyridiniques fonctionnels.

D'autres résines sont disponibles telles que les résines bromées (disponibles pour réaliser des réactions de couplage organométallique ou pour générer sur le polymère des espèces organométalliques), résine de Wang (essentiellement utilisées pour l'immobilisation d'acides¹⁷⁹ ou de phenols),¹⁸⁰ les résines allyles (utilisées principalement pour générer des réactifs organostanniques¹⁸¹ ou organoboroniques¹⁸²) ou encore les résines aminées (figure 136).

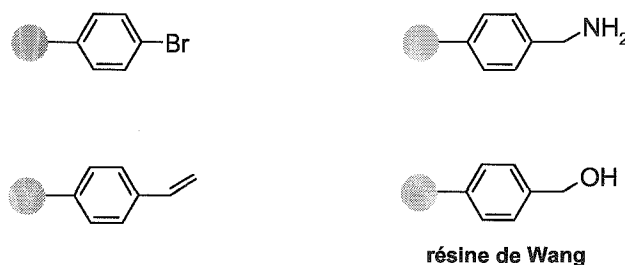


Figure 136 : Exemples de résine commercialement disponibles.

Enfin, la littérature relate de plus en plus l'utilisation des polymères solubles.¹⁸³⁻¹⁸⁴⁻¹⁸⁵⁻¹⁸⁶ Ce sont des polymères non réticulés, généralement de faible poids moléculaire. Ils cumulent les avantages de la synthèse en solution et ceux de la synthèse en phase solide. Dans un premier temps, le polymère est solubilisé dans un solvant aprotique et non aliphatique puis mis en réaction avec les différents réactifs, à la fin de la suite réactionnelle le polymère est précipité par addition d'un solvant protique (classiquement le méthanol), l'excès des réactifs et des sous-produits est éliminé par filtration.

VI.3) Nature des bras espaceurs.

Le bras espaceur ou linker est l'élément qui assure le lien entre le support et le substrat. Il doit être facilement accessible et, si possible bon marché, le linker doit permettre de réaliser le greffage du composé de départ avec un rendement élevé. Il

¹⁷⁹ Wang, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 1328.

¹⁸⁰ Richter, L. S. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 4705.

¹⁸¹ Neumann, W. P. ; Peterseim, M. *Reactive Polymers* **1993**, 20, 189.

¹⁸² (a) Gerigk, U. *Synthesis* **1990**, 448. (b) Nicolaou, K. C. *Angew Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2534.

¹⁸³ Leznoff, C. C. *Acc. Chem. Res.* **1978**, 327.

¹⁸⁴ Toy, P. H. ; Janda, K. D. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 546.

¹⁸⁵ Toy, P. H. ; Janda, K. D. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 546.

¹⁸⁶ Sherrington, D. C. *Chem. Commun.* **1998**, 2275.

doit également présenter une très bonne stabilité chimique durant toute la séquence réactionnelle.

Les systèmes les plus employés restent basés sur des enchaînements de type benzyloxy (Wang, Sasrin) ou trityl, mais il est apparu plus récemment de nouveaux linkers mettant en jeu des motifs dihydropyranes, diols, chlorosilanes... La nature du bras espaceur, peut être un simple groupe protecteur ou la source d'une nouvelle fonctionnalité. Récemment Guillier et coll. ont décrits les différents bras espaceurs les plus utilisés pour la synthèse en phase solide ainsi que les méthodes chimiques de décrochage adaptée à leur utilisation.¹⁸⁷

La libération de la molécule cible du polymère devra être réalisée dans des conditions douces et produire un minimum de sous produits pour dans le cas idéal conduire directement après l'étape de coupure, au produit attendu avec une grande pureté, ne nécessitant pas de purification ultérieure avant de faire des tests biologiques.

On peut diviser ces agents de coupure en deux catégories, une première dite "traceless"¹⁸⁸ dans laquelle la molécule obtenue après clivage ne présente plus aucune trace ou mémoire du support sur lequel elle était fixée.

Une deuxième dite "multidirectionnelle" ou "fonctionnelle" dans laquelle la molécule est fonctionnalisée au point d'ancrage. Ce type de décrochage offre l'avantage principal d'introduire une source supplémentaire de diversité lors de l'étape de coupure.

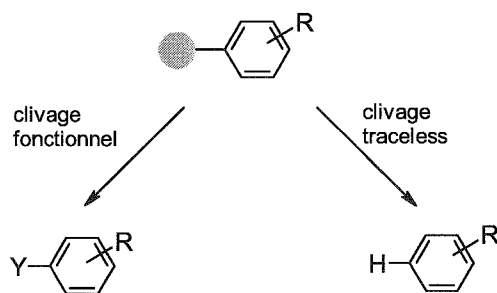


Schéma 137 : Clivage fonctionnel ou traceless

¹⁸⁷ Guillier, F. ; Orain, D. ; Bradley, M. *Chem. Rev.* **2000**, 2091.

¹⁸⁸ Blaney, P. ; Grigg, R. ; Sridharan, V. *Chem. Rev.* **2002**, 2607.

VI.3.1) Les bras espaceurs "traceless".

L'introduction d'un hydrogène aliphatique ou aromatique au cours de l'étape de coupure est la définition la plus commune inhérente aux linkers "traceless".

Ellman et coll. furent parmi les pionniers dans ce domaine en développant un bras espaceur traceless à base de silicium pour la synthèse de dérivé de la 1,4-benzodiazépine (Schéma 138).¹⁸⁹

La liaison silicium-aryle peut être coupée sélectivement en utilisant soit des conditions acides ou bien par une activation par des ions fluorures, amenant un atome d'hydrogène à la place de l'atome de silicium. Une amélioration a été apportée dans ce cas en utilisant un bras espaceur à base de germanium qui est plus chimiosélectif dans les conditions de coupure acide¹⁹⁰ mais également plus coûteux.

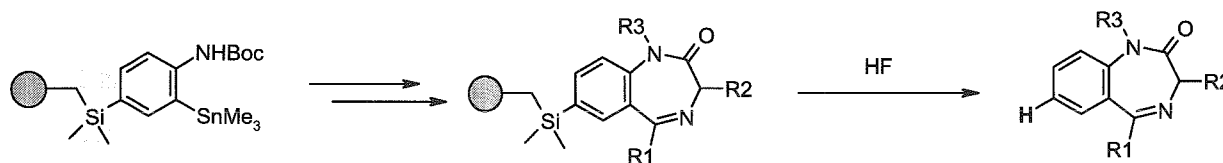


Schéma 138

Les bras espaceur soufrés sont très robustes vis-à-vis de nombreuses conditions réactionnelles et peuvent être coupés en utilisant les conditions appropriées (Schéma 139).¹⁹¹

Récemment, le greffage des isoxazolocyclobutanones sur une résine portant un groupement sulfinate, a montré la polyvalence de ces bras espaceurs. Un certain nombre de réactions chimiques vont être possibles et un clivage ultérieur traceless va être réalisé en utilisant l'iodure de samarium SmI_2 .¹⁹²

¹⁸⁹ Plunkett, M. J. ; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 6006.

¹⁹⁰ Plunkett, M. J. ; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2885.

¹⁹¹ (a) Cheng, W. C. ; Halm, C. ; Evarts, J. B. ; Olmstead, M. M. ; Kurth, M. J. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 8557. (b) Cheng, W. C. ; Olmstead, M. M. ; Kurth, M. J. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 5528.

¹⁹² Mc Allister, L., A. ; Brand, S. ; Procter, D. J. *Chem. Comm.* **2003**, 2380.

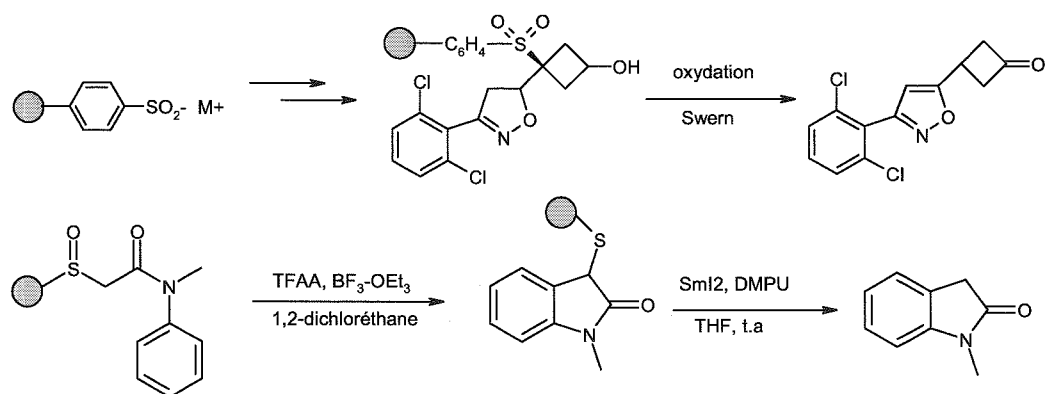


Schéma 139

La synthèse en phase solide de composés d'importance biologique utilisant un bras espaceur de type benzènesulfinate de sodium a également été rapportée par Lam et coll.¹⁹³

Les groupements triazènes ont été utilisés avec succès par Bräse et coll. comme entité traceless pour les substrats aromatiques (Schéma 140).¹⁹⁴ Ces composés sont préparés à partir de l'aniline, suivie d'une étape de diazotation et d'un couplage avec une résine aminopolystyrène.

Ces bras espaceurs peuvent être coupés d'une façon traceless en utilisant soit le trichlorosilane ou un mélange d'acide chlorhydrique dans le THF.

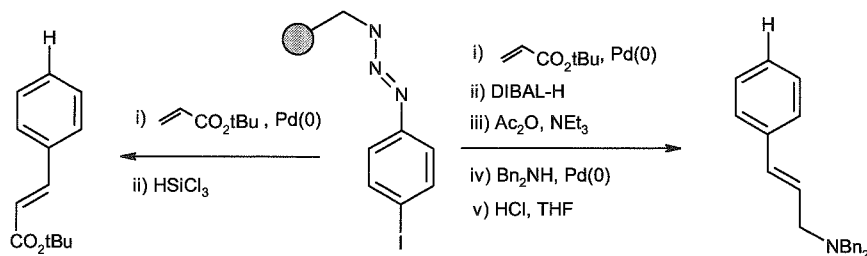


Schéma 140 : Utilisation de linker triazènes traceless.

Un nouveau bras espaceur "traceless" oxydable pour la synthèse en phase solide a été développé par Waldmann et coll. et est basé sur l'utilisation d'un groupement diazocarbonyle (Schéma 141).¹⁹⁵

¹⁹³ (a) Chen, Y. ; Lam, Y ; Lai, Y. H. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3935. (b) Chen, Y. ; Lam, Y ; Lai, Y. H. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1067.

¹⁹⁴ (a) Bräse, S. ; Dahmen, S. *Chemistry* **2000**, 6, 1899. (b) Bräse, S. *Chimica Oggi* **2000**, 18, 14.

¹⁹⁵ Stieber, F. ; Grether, U. ; Waldmann, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1073.

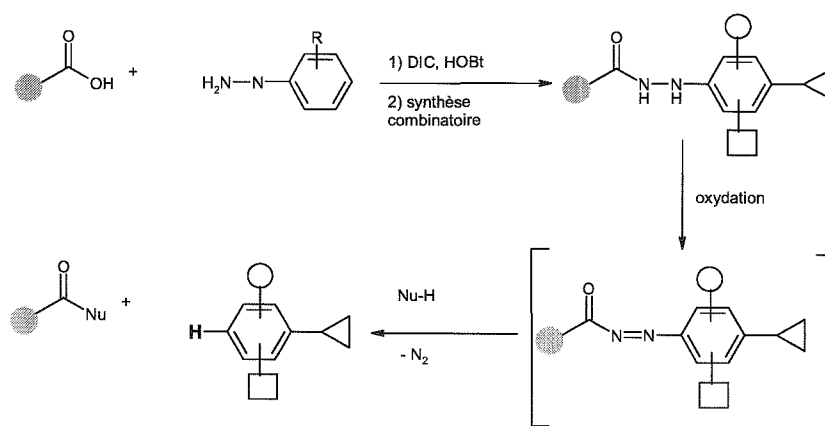


Schéma 141

Ce type de bras espaceur est préparé par réaction d'une résine carboxylique avec différentes hydrazines substituées. Ce bras espaceur est compatible avec de nombreuses conditions de réaction et peut être coupé de manière efficace par oxydation douce et addition d'une espèce électrophile.

VI.3.2) Les bras espaceurs multifonctionnels.

Alors que la coupure de type "traceless" permet un accès rapide à des molécules avec une liaison C-H à la position d'ancrage sur le polymère, ces bras espaceurs monofonctionnels fournissent un seul type de composés dans une série. En ce qui concerne les bras espaceurs multifonctionnels, des substituants variés peuvent être incorporés sur la molécule cible au point de clivage. Ce principe est particulièrement important en synthèse combinatoire car le nombre de nouvelles fonctionnalités peut augmenter de manière significative le nombre de composés produits.

Il existe un grand nombre d'espaceurs utilisés dans la littérature et nous avons choisis de présenter ici quelques exemples représentatifs. Par exemple, l'addition d'espèces nucléophiles a été largement utilisée pour le clivage multifonctionnel dans le but de créer des chimiothèques d'hétérocycles.

Dans ce contexte, l'utilisation de bras espaceurs soufrés est très séduisante quand il est placé dans une position électrophile comme en position alpha de l'azote

Chapitre VI : Synthèse en phase solide de dérivés pyridiniques fonctionnels.

pyridinique, puisque le clivage peut se faire par une réaction de substitution nucléophile aromatique avec par exemple des amines (Schéma 142).¹⁹⁶

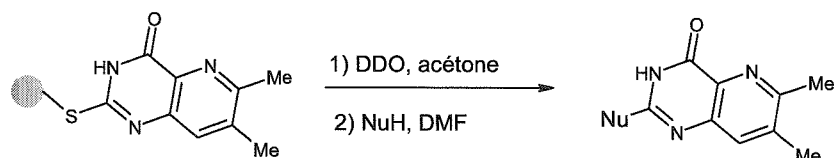


Schéma 142 : Synthèse de ptéridines en phase solide.

A titre d'exemple supplémentaire, on peut citer le cas des amides attachés à la résine qui libèrent une pyridine sous l'effet de l'acide trifluoroacétique (TFA), alors que le traitement de la même résine dans des conditions réductrices génère l'amine correspondante (Schéma 143).¹⁹⁷

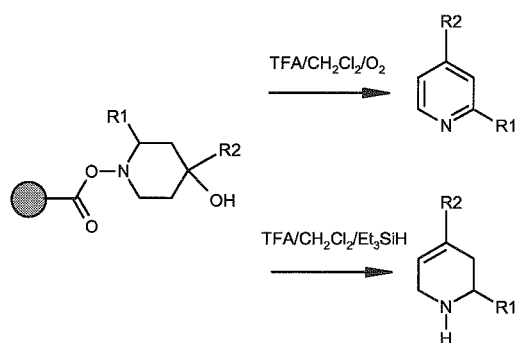


Schéma 143

Cette diversité de fonctionnalisation obtenue lors de la libération de la molécule a été utilisée à de nombreuses reprises.¹⁹⁸⁻¹⁹⁹⁻²⁰⁰⁻²⁰¹

Une approche différente, mais également très efficace, est basée sur la mise en oeuvre de réactions de cyclisation. La création d'une nouvelle liaison par voie intramoléculaire s'accompagne alors de la libération du produit. Ce type de clivage a

¹⁹⁶ Gibson, C. L. ; La Rosa, S. ; Suckling, C. J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 1267.

¹⁹⁷ Chen, C. ; Munoz, B. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 3491.

¹⁹⁸ May, P. J. ; Bradley, M. ; Harrowven, D. C. ; Pallin, D. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 1627.

¹⁹⁹ Stramiello, L. M. S. ; Estep, K. G. ; Neipp, C. E. ; Adam, M. D. ; Allen, M. P. ; Robinson, S. ; Roskamp, E. J. *J. Org. Chem.* **1998**, 5300.

²⁰⁰ Yan, B. ; Nguyen, N. ; Liu, L. ; Holland, G. ; Raju, B. *J. Comb. Chem.* **2000**, 66.

²⁰¹ Ley, S. V. ; Mynett, D. M. ; Koot, W. - *J. Synlett* **1995**, 1017.

trouvé de nombreuses applications, principalement lors de la préparation d'hétérocycles par formation d'une liaison carbone-hétéroatome (Schéma 144).²⁰²

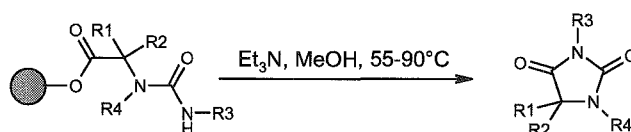


Schéma 144

Plus récemment, la réaction de métathèse a été développée en phase solide avec succès pour accéder à des composés cycliques par création d'une liaison carbone-carbone (Schéma 145).²⁰³

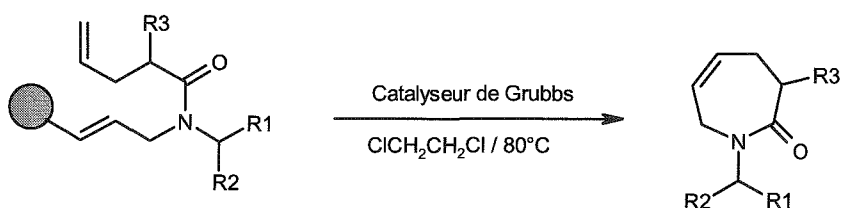


Schéma 145 : Réaction de coupure via une cyclisation par métathèse.

VI.3.3) Conclusion.

Les 30 dernières années de recherche dans le domaine de nouvelles molécules actives ont été largement influencées par la synthèse en phase solide et notamment par la disponibilité d'un nombre croissant de bras espaceurs de natures différentes, qui ont permis de réaliser de nombreuses modifications fonctionnelles en phase solide. Parmi celles-ci, l'utilisation d'un bras espaceur traceless fournit une méthode efficace d'accès aux molécules possédant une liaison hydrocarbonée, alors que l'utilisation de bras espaceurs multifonctionnels permet de préparer des molécules avec un nombre maximum de points de diversité.

De nombreuses réactions de la chimie organique en solution ont pu être transposées efficacement à la phase solide. Les réactions de lithiation et de couplage organométallique, notamment, ont été largement utilisées.

²⁰² Dressman, B. A. ; Spangle, L. A. ; Kaldor, S. W. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 937.

²⁰³ Piscopio, A. D. ; Miller, J. F. ; Koch K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 2667.

VI.4) Les lithiations en phase solide.

Les réactifs organométalliques sont d'un grand intérêt pour réaliser des réactions de lithiation en phase solide. Les plus utilisés sont les réactifs organolithiens et organomagnésiens.²⁰⁴ Ces composés organométalliques sont utilisés sur les supports uniquement comme intermédiaires synthétiques.

La lithiation d'un dérivé supporté n'est possible que dans la mesure où le site à déprotonner est plus acide que les protons du polystyrène.

On peut répertorier les réactions de lithiation dans deux groupes distincts, celui dont la lithiation est effectuée sur le polymère pour la fonctionnalisation d'un site réactionnel,²⁰⁵ généralement le bras espaceur, et celui dont la lithiation est réalisée sur le substrat greffé au préalable.

Les premiers travaux rapporte la mise en œuvre d'une réaction d'échange brome-lithium sur une résine porteuse de bromobenzène, par addition du *n*-BuLi dans le toluène, puis piégeage par un électrophile approprié (Schéma 146). Une variété importante de fonctionnalités (acide carboxylique, thiol, acide boronique, aldéhyde, alcool, ...) ont ainsi été introduites sur le polymère, disponibles pour des fonctionnalisations ultérieures.²⁰⁶

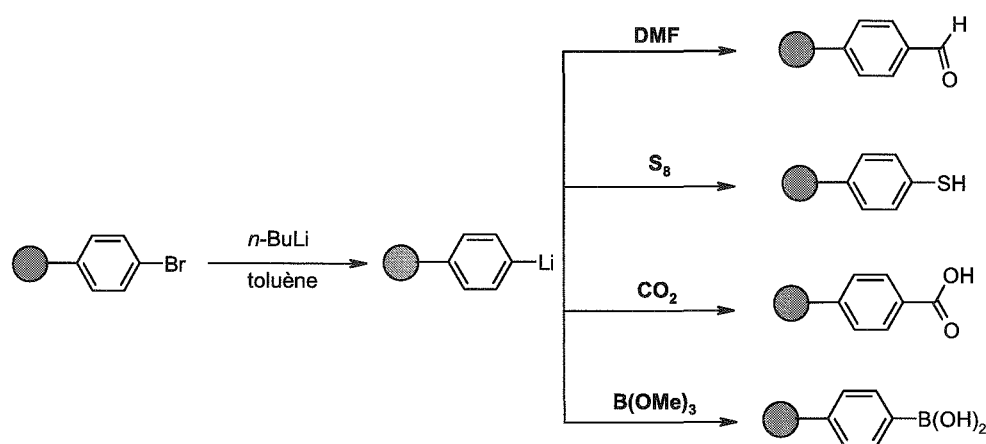


Schéma 146

²⁰⁴ Reginato, G. ; Taddei, M. *Il Farmaco* **2002**, 373.

²⁰⁵ Yus, M. ; Gomez, C. ; Candela, P. *Tetrahedron* **2003**, 1909.

²⁰⁶ (a) Farrall, M. J. ; Frechet, J. M. *J. Org. Chem.* **1976**, 3877. (b) Weinshenker, N. M. ; Crosby, G. A. ; Wong, J. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 1966.

Le groupe de Begtrup a mis au point une stratégie consistant dans un premier temps en une réaction d'ortholithiation dirigée par le bras espaceur amide sur le noyau aromatique conduisant donc à la formation d'un lithien qui est ensuite mis en réaction avec diverses cétones.²⁰⁷ Après condensation, le chauffage de la résine dans le toluène conduit, par cyclisation clivante, à la préparation de chimiothèques de phtalides (Schéma 147) qui sont d'excellents produits chimiothérapeutiques.

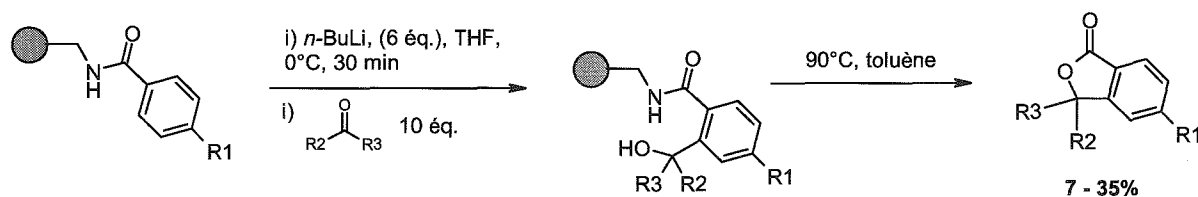


Schéma 147 : Préparation de chimiothèques de phtalides en phase solide.

Récemment, le groupe de Snieckus a décrit une réaction d'ortholithiation en phase solide très efficace sur un dérivé aryle-carbamate immobilisé.²⁰⁸ Cette réaction hautement régiosélective est réalisée avec le *s*-BuLi et conduit après hydrolyse acide, aux composés fonctionnels avec de bons rendements (Schéma 148).

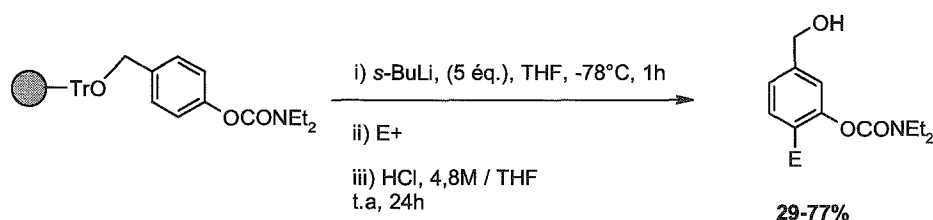


Schéma 148 : Réaction d'ortholithiation en phase solide.

Par exemple, la lithiation directe en position α de l'oxygène du noyau furane et du thiophène a été transposée avec succès sur une résine polystyrène par Ganesan (Schéma 149).²⁰⁹

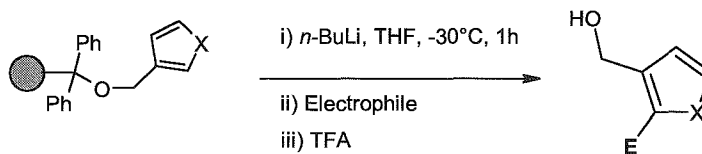


Schéma 149

²⁰⁷ Garibay, P. ; Vedso, P. ; Begtrup, M. ; Jensen, T. *J. Comb. Chem.* **2001**, 3, 332.

²⁰⁸ Milburn, C. ; Milburn, R. R. ; Snieckus, V. *Org. Lett.* **2005**, 7, 629.

²⁰⁹ Li Z., Ganesan A. *Synlett.* **1998**, 405.

Quelques exemples de lithiation d'hétérocycles azotés ont été rapportés dans la littérature par Begtrup et coll. avec l'imidazole (Schéma 150).²¹⁰

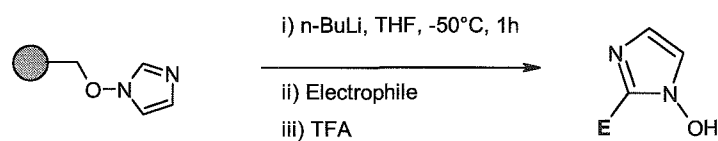


Schéma 150

Comme on peut le voir, toutes ces réactions portent sur des hétérocycles riches en électrons peu sensibles aux additions nucléophiles par les réactifs alkylolithiens. Les hétérocycles déficients en électrons ont été beaucoup moins étudiés, probablement en raison d'un manque de méthodologies sélectives et efficaces pour immobiliser et libérer ces hétérocycles sensibles.

Comme nous l'avons montré précédemment, le laboratoire développe depuis quelques années de nouveaux réactifs de lithiation sélective d'hétérocycles. En particulier il a été découvert que l'association entre *n*-BuLi et un aminoalcoolate de lithium permet d'obtenir une superbases à fort rapport basicité / nucléophilie²¹¹ capable de métalliser le cycle pyridinique (système π -déficient) sans addition nucléophile. Il a de plus été montré que ce réactif induit une lithiation régiosélective en alpha de l'azote pyridinique via la formation d'un agrégat avec le substrat.

Cette nouvelle superbases a été récemment utilisée avec succès pour la métallation régiosélective en position 6 de la 2-pyridylpipérazine supportée sur polystyrène (Schéma 151).²¹²

²¹⁰ Havez, S. ; Begtrup, M. ; Vedso, P. ; Andersen, K. ; Ruhland, T. *J. Org. Chem.* **1998**, 7418.

²¹¹ Gros, P. ; Fort, Y. ; Quéguiner, G. ; Caubère, P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4797.

²¹² Gros, P. ; Louérat, F. ; Fort, Y. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1759.

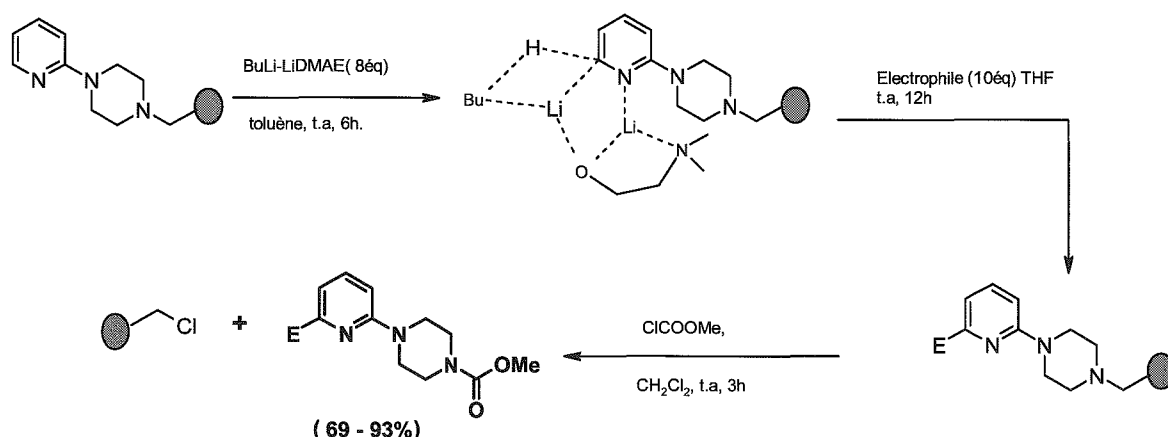


Schéma 151 : Lithiation régiosélective de groupement pyridylpipérazine supportée.

Dans cet exemple, le bras espaceur utilisé est dit fonctionnel dans la mesure où après décrochage du polystyrène, la pyridylpipérazine initiale est libérée sous forme d'un carbamate.

La fonctionnalisation d'isoquinoléines²¹³ diversement substituées en position C1 a été réalisée avec succès avec l'utilisation du LDA très peu nucléophile de part son encombrement stérique et suffisamment basique pour conduire aux composés fonctionnels avec de très bons rendements après coupure (Schéma 152).²¹⁴

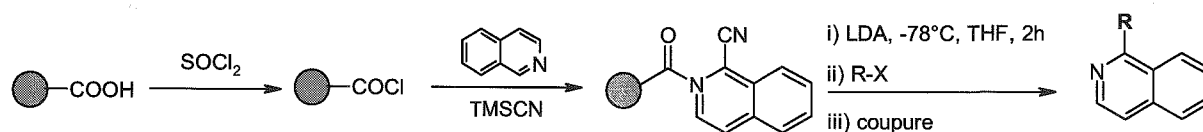


Schéma 152 : Lithiation régiosélective d'isoquinoléines en phase solide.

Des dérivés dithianes ont été traités par du *n*-BuLi afin d'introduire des chaînes alkyles, ce qui conduit après coupure aux cétones correspondantes (Schéma 153).²¹⁵

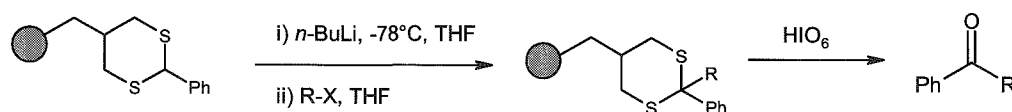


Schéma 153 : Fonctionnalisation de cétone masquée en phase solide.

²¹³ Lorsbach, B. A. ; Bagdanoff, J. T. ; Miller, R. B. ; Kurth, M. J. *J. Org. Chem.* **1998**, 2244.

²¹⁴ Lorsbach, B. A. ; Miller, R. B. ; Kurth, M. J. *J. Org. Chem.* **1996**, 8716.

²¹⁵ Bertini, V. ; Lucchesini, M. ; Poggi, M. ; Munno, A. D. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 9263.

Ainsi, nous venons de constater que les réactions de lithiation de composés immobilisés en phase solide est possible par la combinaison d'un bras espaceur tolérant, d'un solvant réactionnel permettant l'approche efficace de l'espèce organométallique à la surface du polymère et de température réactionnelle appropriée.

La fonctionnalisation de noyaux pyridiniques en phase solide ne reste que trop peu développée en comparaison du grand intérêt porté à cette famille de composés.

VI.5) Création de liaison C-C en phase solide par couplage organométallique.

Les réactions de couplage catalysées par les métaux de transition sont des méthodes efficaces et fiables pour l'introduction de nouvelles liaisons carbone-carbone sur des molécules attachées à un support solide. Ainsi, de récents développements ont été réalisés par l'utilisation des trois méthodes les plus courantes, la réaction de Suzuki, la réaction de Heck et la réaction de Stille, dans le domaine de la synthèse organique en phase solide conduisant à l'élaboration de bibliothèques de petites molécules organiques.

Ellman et Plunkett ont décrit le seul exemple dans la littérature pour la préparation de bibliothèques en phase solide qui utilise la réaction de Stille conduisant à la synthèse de plusieurs centaines de dérivés de la 1,4-benzodiazépine.²¹⁶

VI.5.1) Le couplage de Suzuki en phase solide.

Les réactions de couplage de Suzuki catalysées par le palladium sont des méthodes puissantes pour la formation de liaisons C-C.²¹⁷ D'excellents rendements sont généralement obtenus à des températures modérées (60 - 80°C). Il était donc d'un grand intérêt de transposer cette réaction en phase solide.

²¹⁶ Plunkett, M. J. ; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 3306.

²¹⁷ (a) Miyaura, N. ; Yanagi, T. ; Suzuki, A. *Synth. Commun.* **1981**, 11, 513. (b) Suzuki, A. *Pure Appl. Chem.* **1985**, 57, 1749. (c) Sato, M. ; Miyaura, N. ; Suzuki, A. *Chem. Lett.* **1989**, 1405.

La réaction de couplage de Suzuki a d'abord été utilisée en phase solide pour la préparation de composés biaryls. Ainsi, dans les travaux rapportés par Frenette et Friesen,²¹⁸ le couplage croisé entre un dérivé acide arylboronique et un dérivé bromure d'aryle immobilisé a été réalisé (Schéma 154).

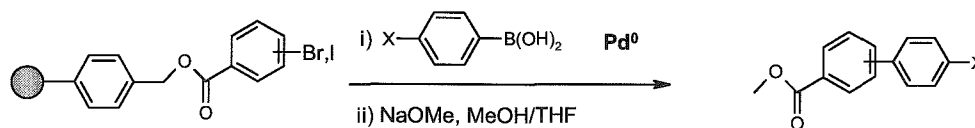


Schéma 154

Les composés biaryliques préparés par cette méthode ont été libérés du support par une simple réaction de trans-estérification.

Han et coll. ont également préparés des composés biaryliques par une réaction de Suzuki en utilisant dans ce cas un bras espaceur silylé, qui permet le décrochage fonctionnalisant par *ipso* substitution des composés de couplage croisés.²¹⁹ Ainsi, selon la nature de l'électrophile utilisé, une fonctionnalité supplémentaire va pouvoir être introduite lors de l'étape de clivage (Schéma 155).

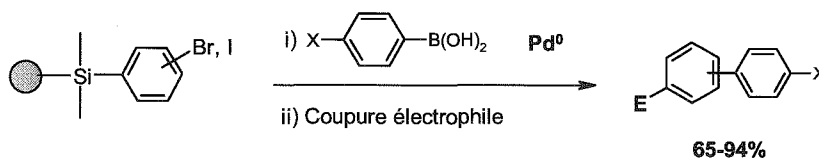


Schéma 155

Il a également été montré qu'il est possible de préparer un dérivé boronique réactif en phase solide et de le faire réagir avec un partenaire halogéné aromatique. Ainsi, Piettre et Baltzer ont préparé un dérivé arylboronique en phase solide par couplage entre le iodobenzène immobilisé et un diborane en présence de palladium (Schéma 156). Le composé boronique formé est ensuite mis en réaction pallado-catalysée avec un dérivé aromatique halogéné.²²⁰

²¹⁸ Frenette, R. ; Friesen, R. W. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 9177.

²¹⁹ Han, Y. ; Walker, S. D. ; Young, R. N. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2703.

²²⁰ Piettre, S. R. ; Baltzer, S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1197.

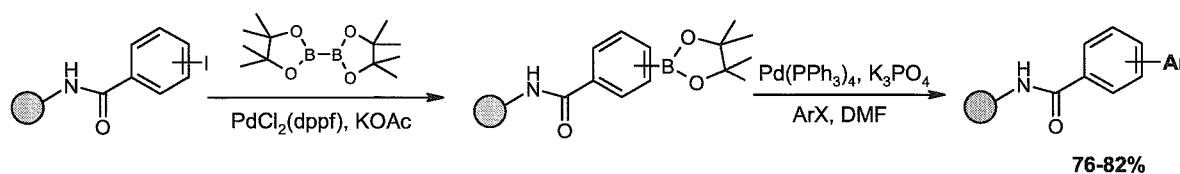


Schéma 156

On trouve de nombreux exemples dans la littérature mettant en évidence l'efficacité de la réaction de Suzuki-Miyaura pour la synthèse de composés bi-aryls, (hétéro)-aryl-aryl ou encore bis-(hétéro)-aryls en phase solide. Cependant, cette méthode de couplage est délicate à utiliser pour la création de liaison C-C en position C-2 du noyau pyridinique dans la mesure où les acides boroniques correspondants sont très peu stables et se dégradent rapidement par une réaction de protodéborylation. C'est dans ce contexte que Gros et coll. ont préparé une source stable de ces réactifs en phase solide, stabilisés par un groupement aminodiol (Schéma 157). L'azaborocane obtenu a ensuite été engagé avec succès dans un couplage de Suzuki pallado-clivant.²²¹

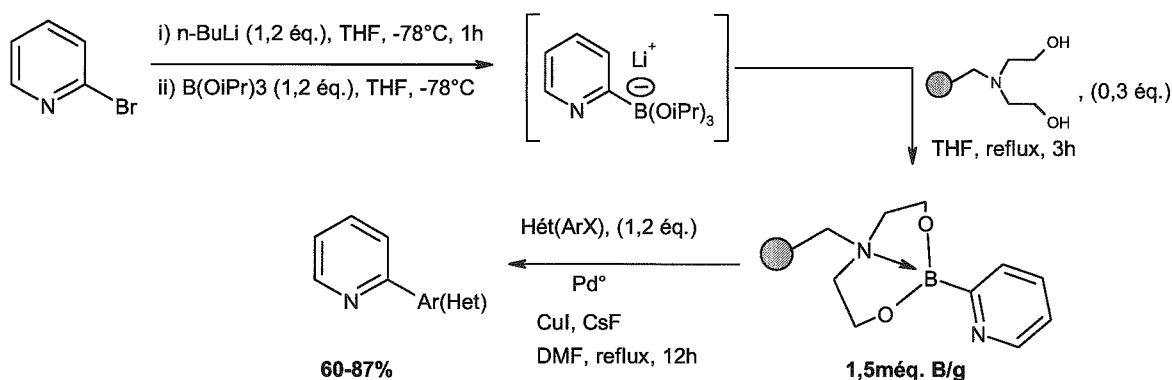


Schéma 157 : Couplage de Suzuki-Miyaura mettant en jeu un 2-pyridylboronate immobilisé.

VI.5.2) Le couplage de Heck en phase solide.

La réaction de Heck est également un outil synthétique très important pour la préparation d'oléfines substituées en partant d'une fonction vinylique et d'un dérivé

²²¹ Gros, P. ; Doudouh, A. ; Fort, Y. ; *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 33, 6239-6241.

aryl ou alkyl halogéné. Ce procédé a été adapté à la synthèse en phase solide de différents types de molécules (Schéma 158).

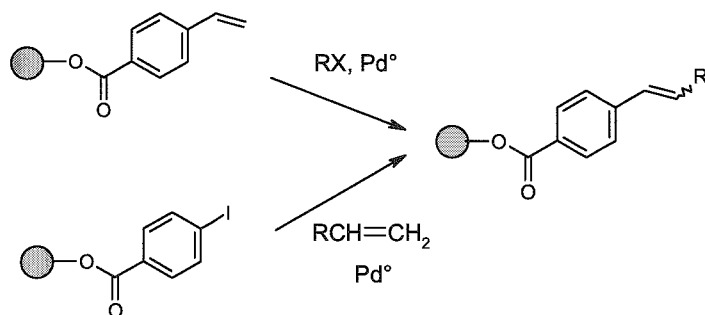


Schéma 158 : Schéma résumé d'un couplage de Heck en phase solide.

La synthèse de benzodiazépine fonctionnelle a été réalisée en phase solide via une réaction de cyclisation intramoléculaire²²² qui s'avère être très efficace à la fois dans ce cas très précis (Schéma 159) mais également dans bon nombre de publications récentes.

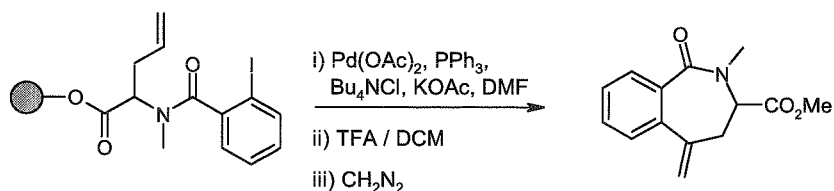


Schéma 159 : Synthèse de benzodiazépines en phase solide.

VI.5.3) Le couplage de Stille en phase solide.

Le palladium permet également de réaliser des réactions de substitution ou d'addition catalytiques de composés organostanylés avec des dérivés halogénés (Schéma 160). De nombreuses applications ont été développées en phase solide pour la formation de liaison C-C par cette méthode qui conduit le plus souvent à d'excellents rendements.

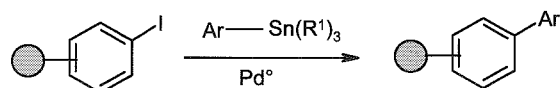


Schéma 160

²²² Bolton, G. L. ; Hodges, J. C. *J. Comb. Chem.* **1999**, 1, 130.

Ellman et coll. ont démontré à travers plusieurs articles combien le couplage de Stille est efficace pour la préparation de chimiothèques de petites molécules.²²³ Ce groupe a particulièrement développé une méthode très efficace pour la préparation de dérivés variés de la benzodiazépine via une étape clé de synthèse utilisant le couplage de Stille. Récemment de nouveaux bras espaceurs de nature "traceless" ont été préparés et exploités pour la synthèse en phase solide.²²⁴

Néanmoins, cette méthodologie présente un inconvénient majeur à savoir qu'elle libère au cours de la réaction de couplage des sous-produits dérivés de l'étain qui sont très toxiques et très stables. Kuhn et Newman ont pour cela étudié la réaction de couplage de Stille utilisant une résine polystyrène fonctionnalisée par des réactifs organostanylés.²²⁵ Ce travail a démontré que les sous-produits de l'étain peuvent être facilement séparés par filtration et que la molécule cible est dépourvue de traces d'étain toxique.

Ils ont donc immobilisé des composés organostanniques qui se retrouvent tout aussi réactifs vis-à-vis du palladium qu'en solution tout en faisant abstraction de leur toxicité.

VI.5.4) Conclusion.

Les réactions de formation de liaison C-C en phase solide sont nécessaires pour le développement et la découverte de nouvelles molécules. Dans ce contexte, les méthodes de couplage de Stille, Suzuki et Heck sont très efficaces pour la synthèse combinatoire et parallèle puisqu'elles sont tout aussi efficaces en solution qu'en phase solide.

²²³ (a) Plunkett, M. J. ; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 3306. (b) Bunin, B. A. ; Plunkett, M. J. ; Ellman, J. A. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1994**, 91, 4708. (c) Plunkett, M. J. ; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **1995** 60, 6006.

²²⁴ Plunkett, M. J. ; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **1997** 62, 2885.

²²⁵ Kuhn, H. ; Neumann, W. P. *Synlett.* **1994**, 123.

VI.6) Synthèse en phase solide de dérivés pyridiniques fonctionnels *via* un espaceur silylé.

VI.6.1) Introduction.

Les pyridines fonctionnelles sont des composés importants mis en jeu dans de nombreux domaines d'application. Alors que de nombreuses chimiothèques ont été préparées en solution,²²⁶ seulement quelques exemples ont été rapportés en phase solide,²²⁷ ce qui est essentiellement dû au manque de méthodes sélectives pour le greffage et le décrochage "traceless" des entités pyridiniques qui sont le plus souvent sensibles à ces conditions.

C'est dans ce contexte que nous nous sommes intéressés au greffage sélectif d'un noyau pyridinique sur polystyrène, qui nous apporte par la suite de grandes possibilités en terme de fonctionnalisation *via* les différentes méthodes de la chimie organométallique (lithiation régiosélective et couplage organométallique).

Un examen de la littérature montre que les espaceurs "traceless" à base de silicium développés par Ellman²²⁸ et Veber²²⁹ présentent un grand intérêt synthétique. En effet, la liaison silicium-carbone est aisément coupée (substitution *ipso*) par l'acide trifluoroacétique (TFA) dans le cas de composés aromatiques riches en électrons alors que les noyaux pauvres en électrons (ex : pyridine, quinoléine) peuvent être libérés par réaction avec le fluorure de tétrabutylammonium (TBAF).

Les réactions de coupure sont donc très simples à mettre en œuvre ce qui est très recherché pour la synthèse combinatoire. De plus, la liaison C-Si est stable vis-à-vis des organolithiens ce qui doit permettre de réaliser des réactions de métallation avec tolérance de l'espaceur. La grande affinité du silicium pour les ions fluorures

²²⁶ (a) Bagley, M. C. ; Dale, J. W. ; Ohnesorge, M. ; Xiong, X. ; Bower, J. *J. Comb. Chem.* **2003**, *5*, 41-44. (b) Fujimori, T. ; Wirsching, P. ; Janda, K. D. *J. Comb. Chem.* **2003**, *5*, 625-631. (c) Martinez-Teipel, B. ; Teixido, J. ; Pascual, R. ; Mora, M. ; Pujola, J. ; Fujimoto, T. ; Borrell, J. I. ; Michelotti, E. L. *J. Comb. Chem.* **2005**, *7*, 436-448.

²²⁷ (a) Katritzky, A. R. ; Chassaing, C. ; Barrow, S. J. ; Zhang, Z. ; Vvedensky, V. ; Forood, B. *J. Comb. Chem.* **2002**, *4*, 249-250. (b) Gros, P. ; Louërat, F. ; Fort, Y. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1759-1761. (c) Louërat, F. ; Gros, P. ; Fort, Y. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5613-5616.

²²⁸ Plunkett, M. J. ; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6006-6007.

²²⁹ Chenera, B. ; Finkelstein, J. A. ; Veber, D. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11999-12000.

devait nous permettre un dérochage "traceless" hautement sélectif pour la libération en solution des molécules pyridiniques après fonctionnalisation.

Nous avons donc entrepris d'étudier la lithiation de dérivés pyridiniques en phase solide en utilisant la stratégie de l'espaceur "traceless" afin de préparer des dérivés polyfonctionnels pyridiniques par synthèse parallèle ou combinatoire. La stratégie envisagée est représentée par le Schéma suivant (Schéma 161).

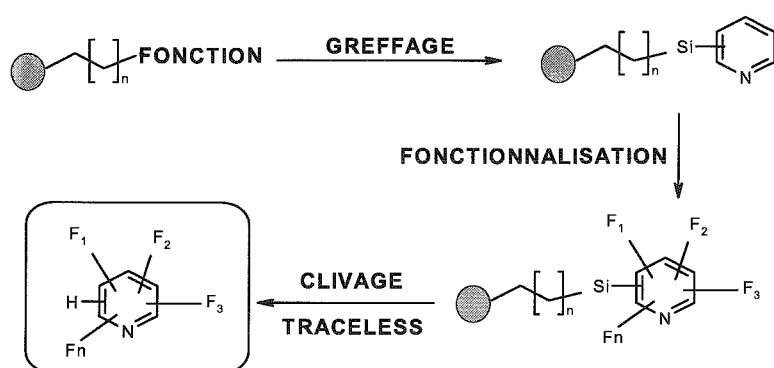


Schéma 161

Comme on peut aisément le remarquer dans la littérature, la chimie en solution est rarement adaptable directement en phase solide. La réalisation de ce projet posait alors un certain nombre de problèmes de réactivité et de sélectivité. C'est dans ce contexte que nous avons choisi d'étudier successivement deux aspects essentiels :

- La voie de synthèse à adopter pour le greffage de noyaux pyridiniques sur le polystyrène via un espaceur silylé.
- L'étude de la réactivité en solution de modèles pyridiniques silylés pour connaître :
 - La stabilité des points d'ancrage vis-à-vis de notre réactif.
 - La possibilité de fonctionnalisation régiosélective.
 - L'efficacité de la réaction de coupure de la liaison C-Si.

Une fois ces points résolus, la lithiation fonctionnalisante *via* un espaceur "traceless" devrait pouvoir être réalisée sans problèmes majeurs.

Ainsi la résine chlorosilane a été préparée en utilisant la méthodologie décrite par Porco et Hu²³⁰ (Schéma 162).

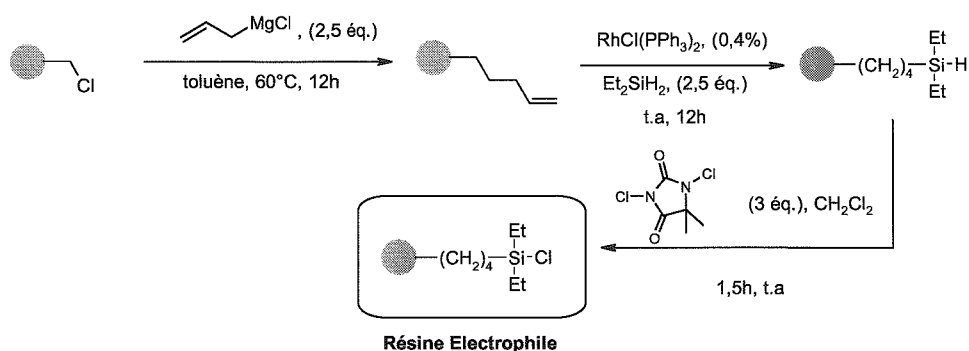


Schéma 162

La réaction de la résine de Merrifield commerciale avec le chlorure d'allylmagnésium suivie d'une réaction d'hydrosilylation catalytique avec le diéthylsilane et finalement l'étape de chloration de la liaison Si-H formée conduit efficacement à la préparation de la résine chlorosilane avec un très bon rendement.

Ainsi, pour la préparation d'une entité pyridinique immobilisée sur phase solide, nous avons à préparer de façon sélective un lithien pyridinique, pour réagir avec les fonctions chlorosilanes de la résine (Schéma 163).



Schéma 163 : Stratégie de greffage d'une entité pyridinique sur polymère.

Il faut noter que la préparation du lithien pyridinique doit se faire *via* l'utilisation d'une quantité stœchiométrique de réactifs de lithiation pour éviter toute consommation de la résine chlorosilane par le réactif de lithiation présent en excès dans le milieu réactionnel. Ainsi, la réaction d'échange brome-lithium est tout à fait adaptée puisqu'elle met le plus souvent en jeu 1 équivalent de *n*-BuLi ou de *t*-BuLi.

Il est également important de rappeler que la résine synthétisée doit pouvoir être coupée sélectivement et efficacement, dans des conditions douces, pour

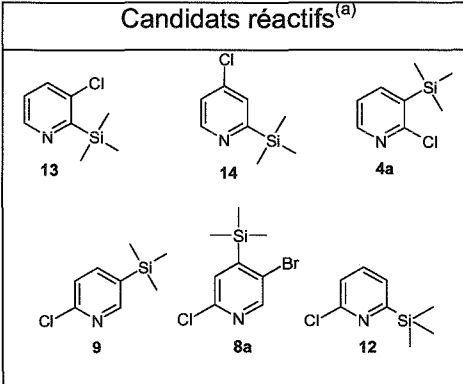
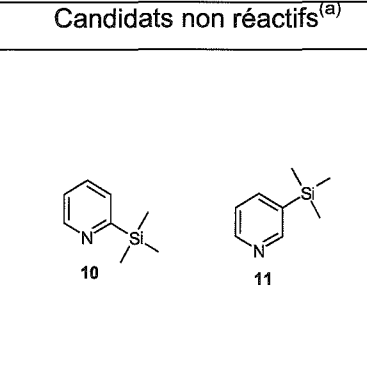
²³⁰ Hu, Y. ; Porco, J. A. ; Labadie, J. W. ; Gooding, O. W. ; Trost, B. M. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4518-4521.

permettre l'analyse intermédiaire des produits formés et la libération en fin de séquence réactionnelle des molécules cibles.

Ainsi, l'étude menée au chapitre V concernant la réaction de coupure de différents modèles pyridylsilanes nous apporte des informations d'un grand intérêt.

En effet, nous avons découvert que les pyridylsilanes non fonctionnels sont inertes vis-à-vis des ions fluorures quelles que soient les conditions réactionnelles utilisées alors que l'incorporation d'un atome de chlore sur le cycle pyridinique permet, dans la majeure partie des cas, une activation de la liaison carbone-silicium et le plus souvent une réaction de coupure très efficace réalisée avec une quantité raisonnable de TBAF. Les principaux résultats sont présentés dans le tableau 16.

Tableau 16 : Réactivité de différents pyridylsilanes en présence de TBAF.

Candidats réactifs ^(a)	Candidats non réactifs ^(a)
	

^(a) Suivi de l'avancement réactionnel par CCM et CPG-SM.

Ces résultats mettent en évidence que les chloropyridylsilanes **4a**, **9**, **13** et **14** ainsi que le composé **8a** sont des candidats potentiels pour leur immobilisation en phase solide via un bras espaceur silylé "traceless" dans la mesure où la réaction de coupure de la liaison carbone-silicium se fait efficacement, conduisant à la formation quantitative des chloropyridines correspondantes. De plus, ces composés présentent des sites acides disponibles en position alpha de l'azote pyridinique susceptibles d'être métallés.

VI.6.2) Immobilisation de la 2-chloropyridine par sa position 3.

VI.6.2.a) Réaction de greffage.

Ainsi, la lithiation de la 2-chloro-3-bromopyridine a été réalisée par réaction avec une quantité stœchiométrique de *n*-BuLi à basse température dans le THF. Le lithien formé en position 3 du cycle pyridinique est ensuite piégé par la résine chlorosilane conduisant à la formation de la résine **B** (Schéma 164) avec un bon rendement.

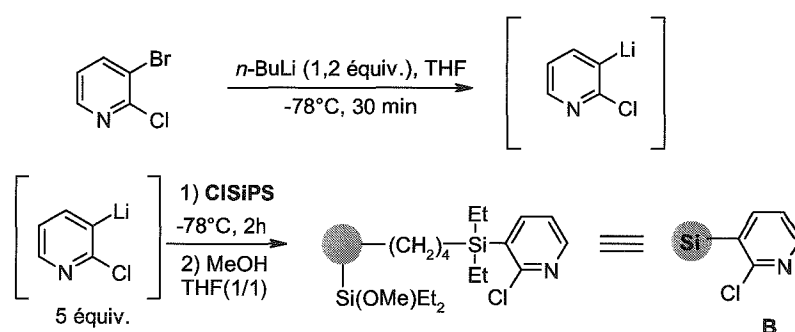


Schéma 164

L'analyse élémentaire de la résine ainsi formée (%N) indique un taux de fonctionnalisation de la résine polystyrène de 1,41 mmoles / g (70% de rendement sur 4 étapes de synthèse). La méthode de greffage est donc efficace.

VI.6.2.b) Test de coupure de la résine.

Dans un premier temps, nous avons étudié la réaction de coupure de la résine **B** avec le TBAF dans différentes conditions réactionnelles. La détermination du rendement de cette étape élémentaire a été réalisée par chromatographie en phase gaz (CPG) avec utilisation d'étalon interne (décane). Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau 17.

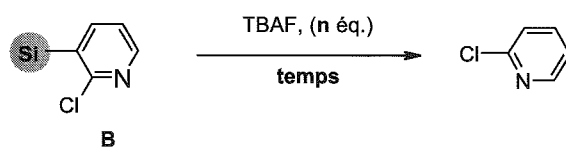


Tableau 17 : Clivage de la 2-chloropyridine en présence de TBAF.

Conditions	Rendement clivage (%) ^(a)
1 éq., 1h, THF, t.a	5
3 éq., 3h, THF, t.a	40
10 éq., 24h, THF, t.a	54

^(a) Détermination du rendement par CPG avec utilisation d'étalon interne (décane).

Cette étude nous montre que la réaction de coupure de ce modèle en phase solide est beaucoup plus lente qu'en solution. Néanmoins, 10 équivalents de TBAF permettent de libérer la chloropyridine avec un rendement de 54% en 24 heures. Ces conditions de coupure, même si elles ne permettent pas le décrochage quantitatif du substrat, devraient nous permettre d'analyser les produits formés après chaque étape de fonctionnalisation.

VI.6.2.c) Fonctionnalisation de la résine.

Nous nous sommes donc tournés vers la fonctionnalisation de la résine **B**. En tenant compte de l'expérience de notre laboratoire en terme de fonctionnalisation régiosélective des chloropyridines utilisant le *n*-BuLi-LiDMAE, nous nous sommes concentrés sur la fonctionnalisation de la position en α de l'azote pyridinique disponible et avons utilisé différents systèmes basiques (Schéma 165).

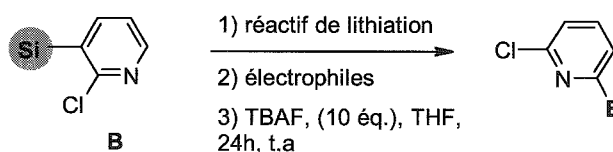

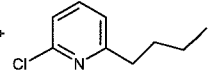
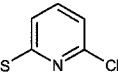
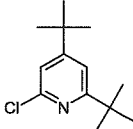

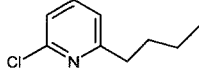

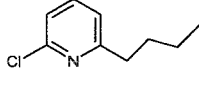


Schéma 165

La préparation de dérivés pyridiniques 2,6-disubstitués est en effet d'un grand intérêt pour la préparation notamment de ligands des métaux de transition

(bipyridines et terpyridines). Les résultats et sélectivités obtenus sont résumés dans le tableau suivant.

Tableau 18 : Tests de métallation de la résine fonctionnelle B.

entrée	Conditions	Produits formés ^(a)	
1	1) <i>n</i> -BuLi, (8 éq.), THF, 0°C, 5h 2) DMDS, (10 éq.), THF, -78°C, 12h	 30%	 70% +  TRACES
2	1) <i>t</i> -BuLi, (3 éq.), THF, -78°C, 2h 2) DMDS, (5 éq.), THF, -78°C, 12h		
3	1) <i>n</i> -BuLi-LiDMAE, (7éq.), toluène, 0°C, 5h 2) DMDS, (8éq.), THF, 0°C, 12h	 30%	 70%
4	1) résine B + DMAE, (8 éq.), toluène, -78°C, 1h 2) <i>n</i> -BuLi, (16 éq.), THF, -78°C, 5h 3) DMDS, (10 éq.), THF, -78°C, 12h	 24%	 76%

^(a) Analyse GCMS du brut réactionnel après coupure.

Il apparaît donc à travers ces différents essais de métallation, que la lithiation sélective de la résine B est inefficace. Alors que la lithiation en solution de la 2-chloropyridine en position C-6 est réalisée aisément via l'utilisation de 3 équivalents de *n*-BuLi-LiDMAE, l'utilisation de divers réactifs de lithiation conduit majoritairement à l'attaque nucléophile du butyllithium sur les positions C-6 et C-4 les plus électrophiles. Le produit issu de la lithiation en position C-6 n'est obtenu que sous forme de traces (entrée 1).

L'utilisation du système superbasique *n*-BuLi-LiDMAE, qui est très efficace en solution, conduit ici à une réaction d'addition nucléophile du *n*-BuLi sur le cycle pyridinique. Il semble donc que le réactif issu de l'association du *n*-BuLi et LiDMAE, dont le rapport basicité / nucléophilie est augmenté par rapport au *n*-BuLi lui-même, se désagrège à l'approche du polymère. Le caractère encombrant de la matrice polymère semble induire ce phénomène qui ne se produit pas en phase homogène.

L'introduction dans un premier temps du DMAE en présence de la résine (entrée 4), suivie de l'addition de 2 équivalents de *n*-BuLi, conduit au même résultat ce qui indique clairement une non compatibilité de milieu entre la résine polystyrène fonctionnelle et le réactif superbasique.

Au vu de ces résultats négatifs, nous nous sommes tournés vers l'immobilisation du modèle 9.

VI.6.3) Immobilisation de la 2-chloropyridine par la position 5.

VI.6.3.a) Réaction de greffage.

La lithiation de la 2-chloro-5-bromopyridine a été réalisée par réaction avec une quantité stœchiométrique de *n*-BuLi à basse température dans l'éther. Le lithien formé en position C-5 du noyau pyridinique est ensuite piégé par la résine chlorosilane **A** conduisant à la formation de la résine fonctionnelle **C** (Schéma 166).

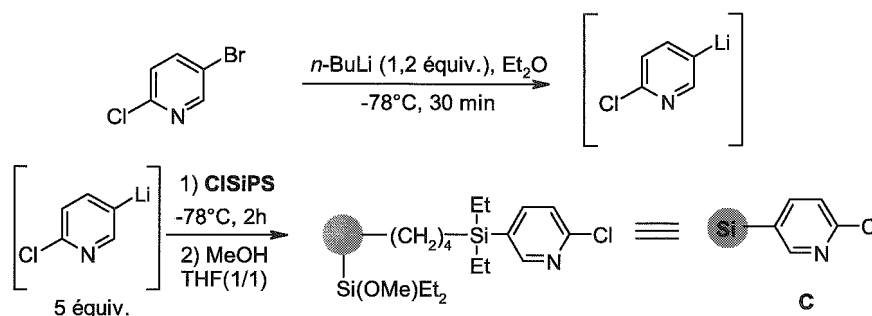


Schéma 166

L'analyse élémentaire de la résine **C** ainsi formée (%N) indique un taux de fonctionnalisation de la résine polystyrène de 1,42 mmoles/g soit un rendement de 70% sur 4 étapes de synthèse à partir de la résine chlorométhylée commerciale.

Chapitre VI : Synthèse en phase solide de dérivés pyridiniques fonctionnels.

VI.6.3.b) Tests de coupure de la résine.

Nous avons, dans un premier temps, étudié la réaction de clivage de la résine **C** sous différentes conditions. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau 19.

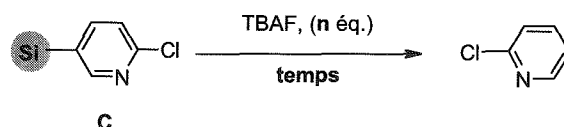


Tableau 19 : Tests de coupure de la résine **C** en présence de quantités variables de TBAF.

	Conditions	Rendement (%) ^(a)
1	TBAF, (2 \u00e9q.), THF, 1h, t.a	5
2	TBAF, (7 \u00e9q.), THF, 6h, t.a	21
3	TBAF, (15 \u00e9q.), THF, 24h, t.a	33

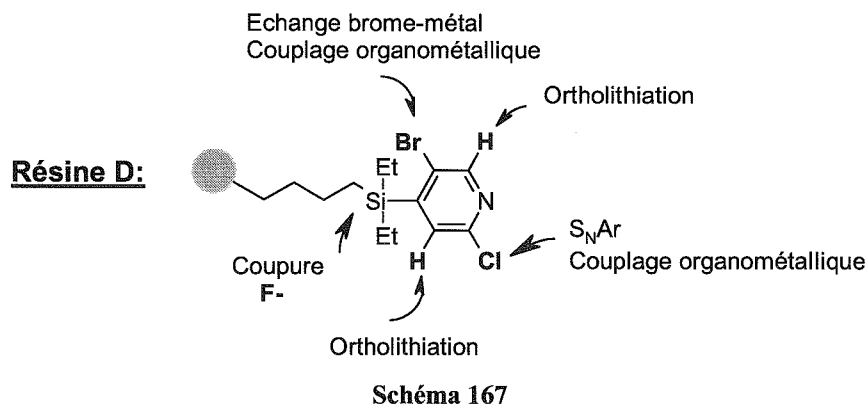
^(a) D\u00e9termination du rendement par CPG avec utilisation d'\u00e9talon interne (d\u00e9cane).

Ces r\u00e9sultats nous montrent que la r\u00e9action de coupure avec la r\u00e9sine **C** est tr\u00e8s difficile et ne permet le d\u00e9crochage des esp\u00e8ces immobilis\u00e9es qu'avec un tr\u00e8s faible rendement incompatible avec toute \u00e9tude ult\u00e9rieure.

Il est donc clairement apparu qu'une activation suppl\u00e9mentaire \u00e9tait n\u00e9cessaire pour favoriser la r\u00e9action de clivage. Nous avons alors pens\u00e9 que l'incorporation de brome sur le noyau pyridinique pourrait \u00eatre la solution. De plus, ceci offrait un site suppl\u00e9mentaire de fonctionnalisation.

Nous avons alors choisi de r\u00e9aliser l'immobilisation s\u00e9lective de la 2-chloro-5-bromo-pyridine qui apporte de vastes possibilit\u00e9s de fonctionnalisation en diverses positions, comme par exemple la formation de liaison C-Li par r\u00e9action d'\u00e9change halog\u00e8ne-lithium ou ortholithiation, la formation de liaison C-C par couplage organom\u00e9tallique catalytique ou bien encore la formation de liaison C-N par r\u00e9action de substitution nucl\u00e9ophile aromatique (Sch\u00e9ma 167).²³¹

²³¹ (a) Tilley J. F. ; Zawoiski, S. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 386-387. (b) Belfrekh, N. ; Dietrich-Buchecker, C. ; Sauvage, J. -P. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2779-2781. (c) Barry, P. R. ; Wang, C. ; Batsanov, A. S. ; Bryce, M. R. ; Tarbit, B. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 7541-7543. (d) Ji, J. ; Li, T. ; Bunnelle, W. H. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4611-4614. (e) Vasconcelos, U. B. ; Dalmolin, E. ; Merlo, A. A. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1027-1030. (f) Heckmann, G. ; Bach, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1199-1201.



De plus les liaisons C-Cl en position 2 et C-Br en position 5 du noyau pyridinique devraient présenter des réactivités différentes vis-à-vis d'entités nucléophiles ou de complexes de métaux de transition d'où la possibilité de créer des pyridines disymétriques.

Nous avons donc décidé d'étudier la réactivité de ce type de composé immobilisé pour la préparation sélective de chimiothèques de pyridines diversement fonctionnalisées.

VI.6.4) Immobilisation de la 2-chloro-5-bromopyridine par la position 4.

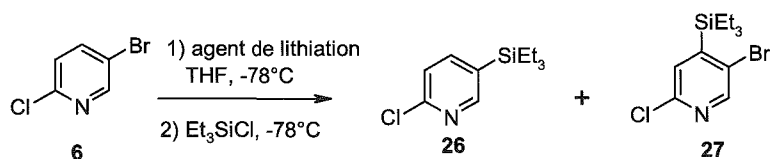
Nous nous sommes dans un premier temps concentrés sur la mise au point d'une méthode de greffage efficace de la 2-chloro-5-bromopyridine sur polystyrène.

VI.6.4.a) Réaction de greffage.

Nous devons avant tout préparer la 4-lithio-5-bromo-2-chloropyridine sélectivement pour introduire la résine silylée en position 4. Comme nous l'avons montré au chapitre III, la déprotonation de cette position peut être réalisée de façon très régiosélective en utilisant un réactif alkylolithié encombré (*t*-BuLi ou *s*-BuLi).

Dans le but de mimer au mieux la réaction de greffage avec la résine chlorosilane, nous avons préparé le lithien en position 4 par l'utilisation de divers réactifs d'ortholithiation de ce substrat que nous avons piégé par la suite avec le

triéthylchlorosilane, qui est plus encombré que le TMSCl utilisé comme réactif de silylation au chapitre III.



Agent de lithiation (éq.)	t (min)	2a (%)	3 (%)
LTMP (3,2)	60	-	80
<i>n</i> -BuLi (1,2)	30	90	-
<i>s</i> -BuLi (1)	30	-	75
<i>t</i> -BuLi (1)	5	-	78 (95% CPG)

Tableau 20

Ainsi, 3,2 équivalents de LTMP sont nécessaires pour la lithiation en position 4 (la plus acide). Ce constat nous a amené à écarter ce réactif de lithiation pour la préparation de la résine **D** pour éviter la consommation de la résine chlorosilane.

En comparaison, le *t*-BuLi permet la silylation en C-4 dans des conditions stoechiométriques et pendant un temps de réaction très court. Nous avons donc considéré cette méthode comme étant la plus adaptée pour l'immobilisation de notre substrat, écartant ainsi toute consommation compétitive des groupements chlorosilanes (Schéma 168).

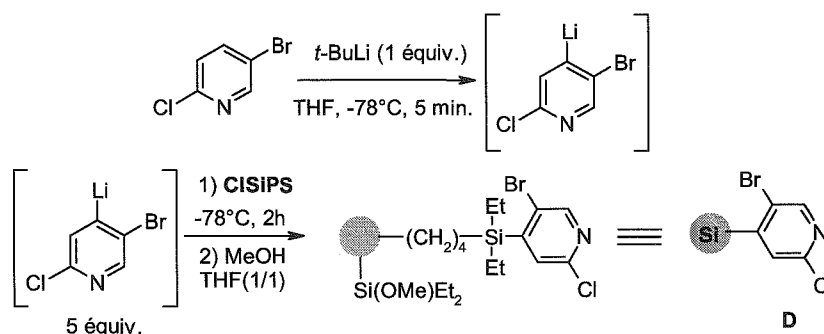


Schéma 168

La lithiation sélective de la 2-chloro-5-bromopyridine a donc été réalisée par réaction avec une quantité stoechiométrique de *t*-BuLi à basse température. Le lithien en position 4 du noyau pyridinique est ensuite piégé par la résine chlorosilane conduisant à la formation de la résine **D**. Les groupements chlorosilanes résiduels

sur la résine sont finalement consommés par méthanolyse. L'analyse du taux d'azote de la résine ainsi formée indique un taux de fonctionnalisation de 1,4 mmoles/g (70% de rendement sur 4 étapes de synthèse).

VI.6.4.b) Coupure de la résine.

Le traitement de la résine **D** avec 3 équivalents de TBAF conduit au décrochage quantitatif de la 2-chloro-5-bromo-pyridine en 12 heures de réaction (Schéma 169).

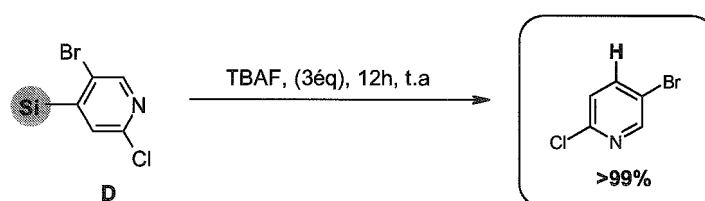


Schéma 169

L'incorporation du brome sur le cycle pyridinique permet donc bien l'activation de la liaison carbone-silicium et donc sa coupure efficace par les ions fluorures.

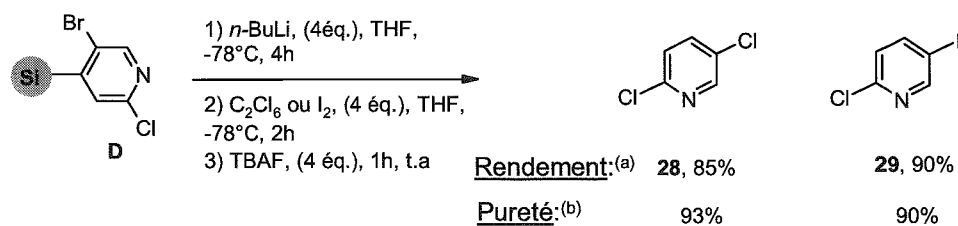
VI.6.4.c) Fonctionnalisation de la résine.

Nous nous sommes ensuite tournés vers l'étude de la réactivité du substrat immobilisé. Nous avons étudié, dans un premier temps, la réaction de la résine **D** avec les réactifs lithiés et magnésiés les plus courants. Notre attention s'est donc portée vers des réactions d'échange brome-métal et d'ortholithiation.

VI.6.4.c.1) Réaction d'échange brome-lithium.

La réaction d'échange brome-lithium a ainsi pu être réalisée par l'utilisation de 4 équivalents de *n*-BuLi par rapport au taux de fonctionnalisation du support (1,4 mmol N /g). Cette réaction sélective conduit à la formation de composés pyridiniques 2,5-disubstitués de grande pureté avec de très bons rendements (Schéma 170).

Schéma 170 : Réaction d'échange brome-lithium avec la résine D.



^a Rendements isolés après purification par chromatographie sur colonne.

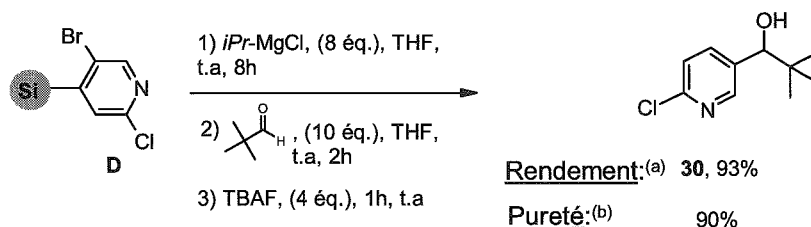
^b Puretés déterminées par analyse CPG après clivage réalisé avec 4 équivalents de TBAF et filtration sur gel de silice.

VI.6.4.c.2) Réaction d'échange brome-magnésium.

La préparation du pyridylalcool **30** se fait le plus souvent via une réaction de condensation d'un réactif organomagnésien sur un dérivé carbonyle correspondant.

C'est pourquoi nous avons réalisé une réaction d'échange brome-magnésium sur la résine **D** initiale en utilisant 8 équivalents de chlorure d'isopropylmagnésium. Le magnésien pyridinique a ensuite été mis en réaction avec le pivalaldéhyde pour former le composé **30** escompté avec un très bon rendement isolé (Schéma 171).

Schéma 171 : Réaction d'échange brome-magnésium avec la résine D.



^a Rendements isolés après purification par chromatographie sur colonne.

^b Puretés déterminées par analyse CPG après clivage réalisé avec 4 équivalents de TBAF et filtration sur gel de silice.

Cette réaction d'échange brome-magnésium est très efficace dans des conditions non cryogéniques pour la préparation de pyridylcarbinols, mais nécessite néanmoins l'utilisation d'un excès d'*i*PrMgCl (8 équivalents) alors qu'une quantité stœchiométrique de ce réactif est suffisante en solution. La réaction d'échange

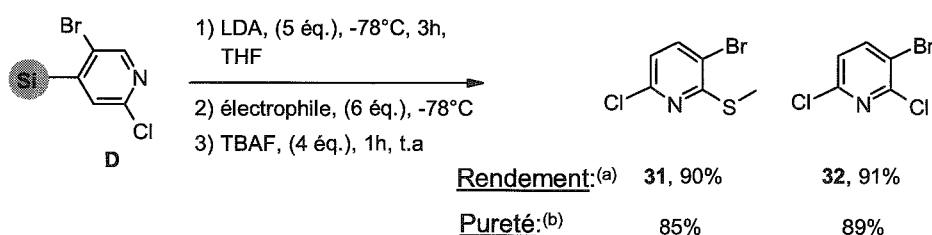
brome-magnésium apparaît donc ici plus consommatrice en réactif de métallation et en électrophile que la réaction précédemment décrite d'échange brome-lithium.

La nécessité d'utiliser un excès de réactifs peut être attribué classiquement à la diffusion ralentie de ces réactifs polaires au sein de la matrice polymérique apolaire.

VI.6.4.c.3) Réaction d'ortholithiation.

La réaction d'ortholithiation a été réalisée en utilisant comme base lithiée le LDA. La lithiation a lieu sélectivement en α de l'azote pyridinique. Aucune métallation en ortho du chlore n'est observée. Après condensation d'électrophiles et décrochage, les dérivés 2,3,6-trisubstitués de la pyridine sont obtenus avec de bons rendements (Schéma 172).

Schéma 172 : Réaction d'ortholithiation du LDA avec la résine D.



^a Rendements isolés après purification par chromatographie sur colonne.

^b Puretés déterminées par analyse CPG après clivage réalisé avec 4 équivalents de TBAF et filtration sur gel de silice.

Nous nous sommes par la suite intéressés à la fonctionnalisation de la position acide résiduelle c'est-à-dire le proton H-3 en exploitant le caractère *ortho* directeur de l'atome de chlore. Ainsi, nous avons répété la séquence réactionnelle précédente directement sur la résine portant le dérivé **31** avant coupure.

La résine obtenue a donc été mise en réaction avec du LDA ou avec un alkylamidure plus basique, le LTMP. Malheureusement, après condensation du diméthylsulfure et coupure, le produit tétrasubstitué attendu n'a été détecté par CPG/SM que sous forme de trace avec comme produit majoritaire **31** (Schéma 173).

Chapitre VI : Synthèse en phase solide de dérivés pyridiniques fonctionnels.

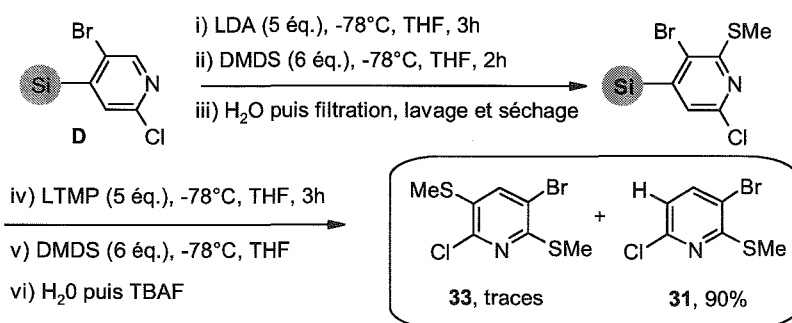
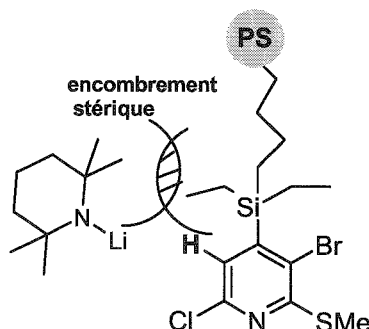


Schéma 173

Pour tenter de mieux comprendre cette absence de réactivité, nous avons réalisé un test de deutération avec du méthanol deutérié (MeOD) comme électrophile. Aucune incorporation de deutérium sur la molécule n'a été détectée par RMN ¹H ce qui indique clairement l'absence de réaction de métallation.

Une explication à ce phénomène pourrait être la gêne stérique engendrée par le bras espaceur silylé lié à la pyridine en position α du site réactionnel envisagé et qui empêcherait ainsi l'approche des réactifs de lithiation eux-mêmes encombrés.

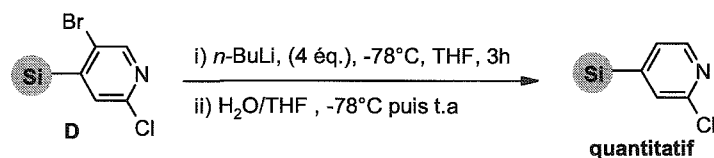


VI.6.4.c.4) Préparation des 2-alcynylpyridines.

Nous nous sommes ensuite intéressés à la réactivité de la liaison C-Cl et dans ce contexte, nous avons cherché à mettre au point une stratégie de synthèse efficace, à partir de la résine **D**, pour la préparation de composés pyridiniques comportant une fonction alcyne en position 2.

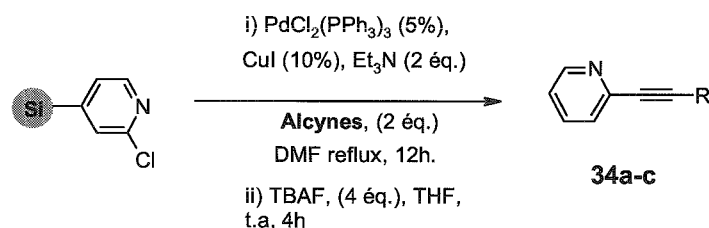
La liaison C-Br qui était indispensable lors de l'étape de greffage devait être réduite. La réaction avec le *n*-BuLi dans les conditions décrites précédemment suivie

d'une hydrolyse conduit après décrochage intermédiaire à formation quantitative de la 2-chloropyridine.



La résine ainsi formée a été mise en réaction avec une variété d'alcynes vrais pour réaliser un couplage de Sonogashira. La réaction se fait quantitativement et conduit aux composés attendus **34a-c** avec de bons rendements en utilisant 2 équivalents d'alcynes par rapport au taux de fonctionnalisation initial de la résine **D** (Schéma 174).

Schéma 174 : Préparation des 2-alcynylpyridines par couplage de Sonogashira.



Alcynes	Produit	Rendement (%) ^(a)	Pureté (%) ^(b)
		74	96
		96	99
		78	96

^a Rendements isolés après purification par chromatographie sur colonne.

^b Puretés déterminées par analyse CPG après clivage réalisé avec 4 équivalents de TBAF et filtration sur gel de silice.

VI.6.4.c.5) Préparation des 2-aminopyridines.

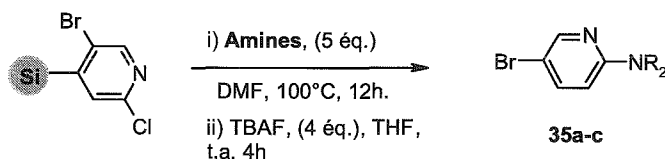
Dû au large domaine d'application inhérents à la chimie des 2-aminopyridines, et particulièrement dans le domaine pharmaceutique, les différentes possibilités de réaction de notre substrat immobilisé **D** avec des amines ont été exploitées.

La liaison C-Cl s'est montrée suffisamment électrophile pour réagir sélectivement avec différentes amines sans fonctionnalisation de la liaison C-Br et sans nécessiter une activation par un complexe de métal de transition (Ni ou Pd).

Ainsi, la résine **D** a été simplement mise en réaction dans la DMF en présence d'un excès de l'amine appropriée.

Après dércochage au TBAF, les aminopyridines correspondantes **35a-c** sont obtenues avec d'excellents rendements (Schéma 175).

Schéma 175 : Réaction S_NAr de la résine **D** avec diverses amines.



Amines	Produit	Rendement (%) ^(a)	Pureté (%) ^(b)
	 35a	97	83
	 35b	82	92
	 35c	87	78

^a Rendements isolés après purification par chromatographie sur colonne.

^b Puretés déterminées par analyse CPG après clivage réalisé avec 4 équivalents de TBAF et filtration sur gel de silice.

Il est très intéressant de noter que la réaction avec la benzylamine conduit à la formation inattendue de la 2-diméthylamino-pyridine au lieu de l'introduction du groupement benzylamino en position 2 du cycle pyridinique.

Ce résultat peut être expliqué par une première réaction entre la benzylamine et la DMF qui conduit à la formation *in situ* de la diméthylamine. La benzylamine réagit beaucoup plus vite en solution avec le DMF qu'avec la liaison carbone-chlore immobilisée sur le polymère (Schéma 176).²³²

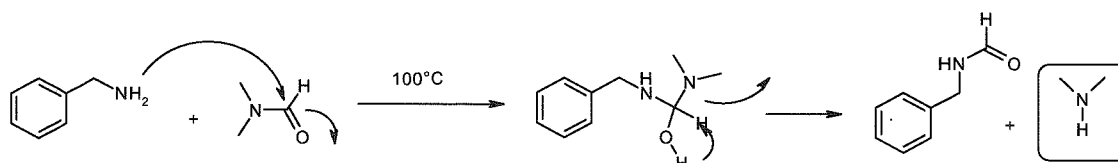


Schéma 176 : Réaction entre la benzylamine et la DMF conduisant à la formation de la diméthylamine.

VI.6.4.c.6) Préparation des 2-amino-5-alcynyl-pyridines.

La liaison C-Br disponible dans les résines **35a-c**, a été ensuite engagée dans des réactions de couplage organométallique de Sonogashira pour la préparation de chromophores potentiels.²³³ Cette réaction a d'abord été réalisée dans des conditions de catalyse au Palladium classiques à savoir dans la DMF et en présence de triéthylamine comme base. Malheureusement dans ces conditions réactionnelles, aucun composé de couplage croisé n'est observé et le dérivé bromé est obtenu quantitativement (Schéma 177).

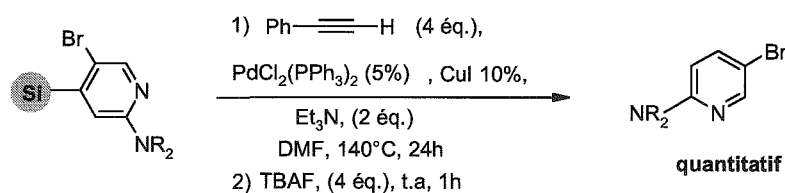


Schéma 177

On pouvait ici soupçonner une coordination du palladium au niveau de l'azote pyridinique et de l'amine en position 2, empêchant ainsi toute addition oxydante au niveau de la liaison C-Br (Schéma 178).

²³² La diméthylamination de la 2-chloropyridine a été décrite avec la DMF en présence de diéthanolamine : Cho, Y. H. ; Park, J. C. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8331-8334.

²³³ Grosche, P. ; Holtzel, A. ; Walk, T. B. ; Trautwein, A. W. ; Jung, G. *Synthesis* **1999**, 11, 1961-1970.

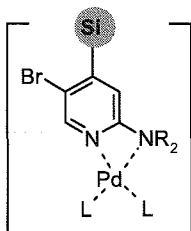


Schéma 178 : Coordination du palladium par les 2-aminopyridines supportées.

La réaction a donc été tentée dans la pipéridine jouant alors le rôle de solvant et de base dans le but d'éviter cette complexation compétitive. Dans ces conditions, les aminoalcylnylpyridines sont obtenues avec de bons rendements.

Ce bon résultat nous informe également de la possibilité d'utiliser une amine secondaire comme solvant "gonflant" pour la conduite d'une réaction sur support solide (Schéma 179).

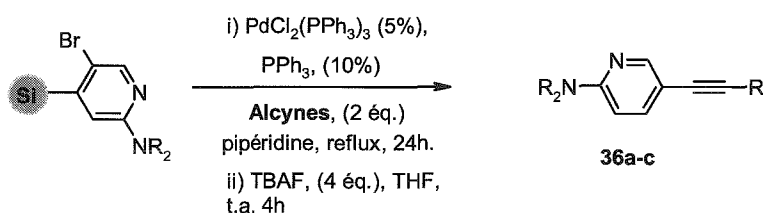


Schéma 179

Aminopyridines	Alcyne	Produit	Rendement (%) ^(a)	Pureté (%) ^(b)
			89	78
			77	82
			74	81

^a Rendements isolés après purification par chromatographie sur colonne.

^b Puretés déterminées par analyse CPG après clivage réalisé avec 4 équivalents de TBAF et filtration sur gel de silice.

Nous avons ensuite exploré la réactivité des liaisons C-Cl et C-Br dans des couplages croisés de Sonogashira, Suzuki ou Stille.

Dans ce contexte nous avons étudié la réaction de la résine **D** dans le couplage de Sonogashira avec le phénylacétylène. Différentes conditions réactionnelles ont été testées, à savoir la nature et quantité de catalyseur utilisé, le solvant réactionnel, ainsi que la quantité de phénylacétylène. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau 21.

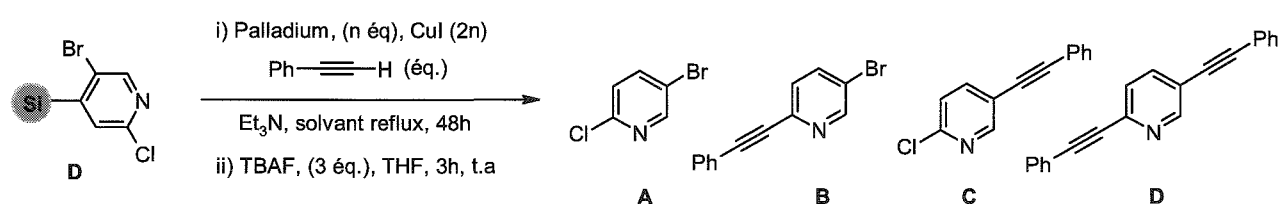


Tableau 21 : Réaction de Sonogashira avec la résine **D** utilisant diverses conditions réactionnelles.

	catalyseur	$\text{Ph}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ n éq.	solvant	A (%) ^(a)	B (%) ^(a)	C (%) ^(a)	D (%) ^(a)
1	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, (5%)	1,5	THF	50	15	25	10
2	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, (5%)	1,5	THF	80	8	5	7
3	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, (5%)	3	THF	40	15	35	10
4	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, (10%)	3	DMF	-	50	30	20
5	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, (10%)	5	DMF	-	-	-	>99

^(a) Ratio déterminé par analyse CPG-SM du brut réactionnel après coupure.

Les premiers essais ont mis en évidence une réactivité très proche des sites chlorés et bromés dans les réactions pallado-catalysées. Quelles que soient les conditions utilisées pour réaliser la mono fonctionnalisation de la résine **D** dans le THF, une quantité significative de produit bis substitué (7 - 20%) a été obtenue en mélange avec les deux isomères mono fonctionnalisés en position C-2 et C-5 et le produit de départ non fonctionnalisé.

La liaison C-Br est plus réactive que la liaison C-Cl dans les réactions organiques pallado-catalysées. Cependant, la présence de cette dernière en position α du cycle pyridinique conduit à une réactivité similaire.

5 équivalents de dérivés acétyléniques au reflux de la DMF permettent la formation exclusive du composé 2-5-disubstitué (entrée 5).

VI.6.4.c.7) Préparation des dérivés 2-5-disubstitués.

Nous nous sommes donc tournés vers la préparation en une seule étape, des produits bis fonctionnels en utilisant un excès du partenaire de couplage (5 équivalents). Dans ces conditions, les deux liaisons carbone halogène ont été substituées quantitativement, conduisant aux produits désirés avec de très bons rendements après clivage du support (Schéma 180).

Les réactions de couplage de Stille, Suzuki, ou encore Sonogashira conduisent aux composés escomptés avec des rendements similaires. On peut noter par exemple la préparation de la terpyridine **11** avec un bon rendement.

Cette voie de synthèse permet donc l'accès efficace aux pyridines symétriques potentiellement intéressantes dans le domaine de l'optique non linéaire.

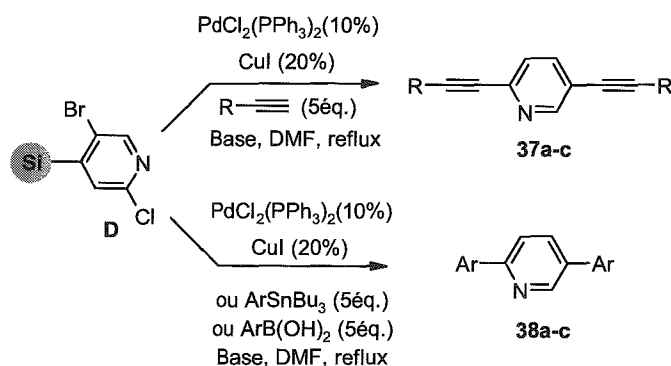
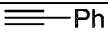
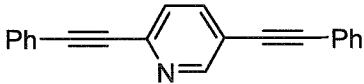
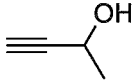
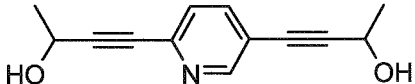
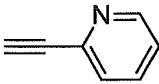
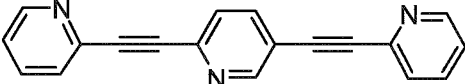
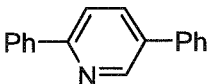
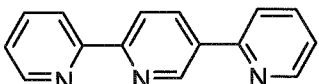
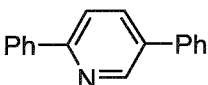
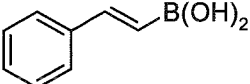
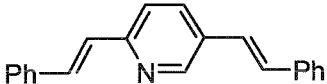


Schéma 180

Chapitre VI : Synthèse en phase solide de dérivés pyridiniques fonctionnels.

Réactifs	Produit		Pureté après clivage ^(b)	Rendement isolé ^(a)
		37a	91	65
		37b	87	76
		37c	88	71
PhSnBu ₃		38a	91	82
2-PyrSnBu ₃		38b	87	76
PhB(OH) ₂		38a	88	64
		38c	89	69

^a Rendements isolés après purification par chromatographie sur colonne.

^b Puretés déterminées par analyse CPG après clivage réalisé avec 4 équivalents de TBAF et filtration sur gel de silice.

VI.6.5) Conclusion.

Nous avons montré que la 2-chloro-5-bromopyridine immobilisée *via* un bras espaceur silylé en position 4 sur une résine de type Merrifield est un réactif de choix pour la préparation de composés pyridiniques hautement fonctionnels.

La préparation de la résine fonctionnelle a été réalisée efficacement en 4 étapes de synthèse avec un rendement global de 70%. L'ultime étape de greffage se fait *via* une réaction originale d'ortholithiation en position C-4, induite par l'utilisation d'une quantité stœchiométrique de *t*-BuLi.

De plus, la libération des dérivés pyridiniques se fait dans des conditions douces, de manière "traceless" par l'utilisation des ions fluorures (TBAF).

Nous avons donc préparé une gamme de dérivés pyridiniques tels que des synthons polyhalogénés et des chromophores potentiellement actifs dans le domaine

Chapitre VI : Synthèse en phase solide de dérivés pyridiniques fonctionnels.

de l'optique non linéaire. Les réactifs organométalliques peuvent être considérés comme des outils puissants pour la fonctionnalisation de noyaux pyridiniques en phase solide. Leur utilisation conduit à des composés à haute valeur ajoutée avec de bons rendements et surtout des puretés chimiques importantes.

Prenant en compte la demande grandissante en pyridines polyfonctionnelles, de nombreux travaux restent encore à mettre en œuvre dans ce domaine pour la préparation de chimiothèques.

CONCLUSION GENERALE

Au cours de ce mémoire, nous avons étudié la réactivité des dérivés silylés en série pyridinique. Nous avons synthétisé divers pyridyltriméthylsilanes portant des groupements variés tels que le chlore, le brome ou encore le fluor et le groupement méthoxy sur le cycle pyridinique. Ces différents composés ont été synthétisés efficacement et avec de très bons rendements via des réactions de lithiation sélective du cycle pyridinique, suivie de la condensation du chlorure de triméthylsilane.

A l'issue de la préparation de ces isomères, nous avons découvert une nouvelle réaction d'ortholithiation sélective engendrée par l'utilisation d'une quantité stoechiométrique de *t*-BuLi avec la 2-chloro-5-bromopyridine. En effet, dans ces conditions, on observe la substitution quantitative de l'hydrogène en position C-4 au lieu de la réaction bien connue d'échange brome-lithium classiquement rencontrée avec les alkylithiens.

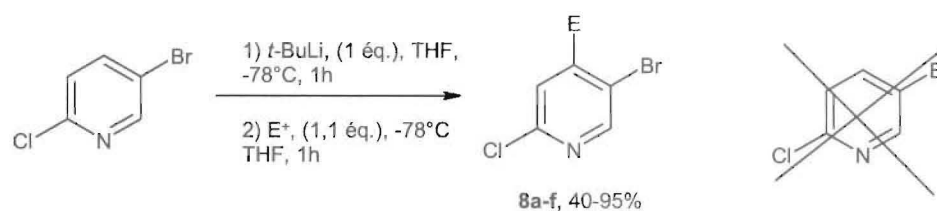


Schéma 181 : Réaction d'ortholithiation en position C-4 du cycle pyridinique induite par le *t*-BuLi.

Cette découverte inattendue, nous a conduits à étudier plus en détails cette réaction et notamment son mécanisme réactionnel. Pour se faire, nous avons réalisé une étude par RMN à basse température de ce mélange réactionnel. Ainsi, par l'observation des spectres protons, carbone, lithium et corrélation proton-lithium, nous avons mis en évidence la formation d'un lithien en position C-4 du cycle pyridinique en présence de *t*-BuLi. L'utilisation du *n*-BuLi avec ce même substrat conduit à la formation d'une paire d'ions dissociée mettant en jeu, d'une part un carbanion pyridinique en position C-3 issu de la réaction d'échange brome-lithium et le cation lithium qui semble être coordonné par 2 molécules de THF et une molécule de bromobutane. Ces observations RMN ont pu être confortées par le calcul du niveau énergétique de ces différentes structures et par le calcul des déplacements chimiques ^1H et ^{13}C . Il s'agit ici de la première mise en évidence d'un carbanion pyridinique.

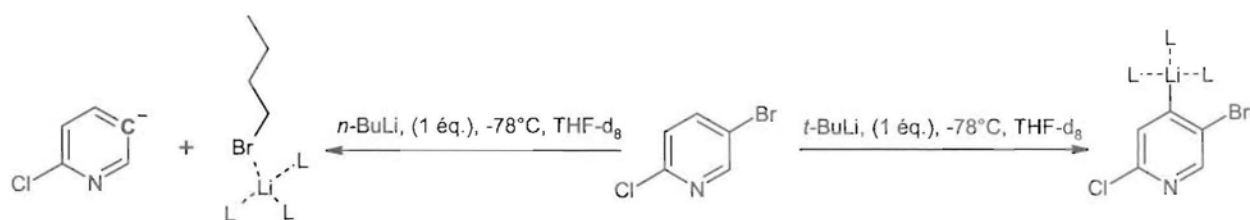


Schéma 182

Les pyridyltriméthylsilanes ont été soumis à la réaction avec les ions fluorures dans le but de tester la réactivité de la liaison carbone-silicium. En effet, le fait de connaître la réactivité de cette liaison pouvait nous permettre, d'une part d'envisager un couplage de Hiyama avec ces composés et d'autre part d'envisager l'immobilisation de ces modèles solubles sur phase solide puisque les conditions de clivage sont bien identifiées.

Il est apparu que l'efficacité de cette réaction est étroitement liée à la polarité de la liaison carbone-silicium. En effet, alors que les pyridylsilanes non-substitués sont inertes vis-à-vis des ions fluorures, l'introduction d'un atome de chlore ou d'un atome de brome conduit à la polarisation de cette liaison. La réaction de coupure est alors rendue possible avec une quantité stoechiométrique de TBAF.

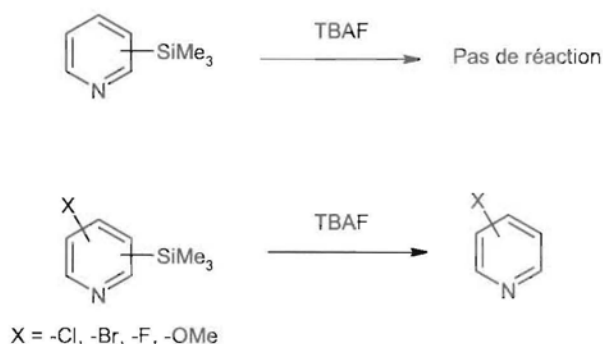


Schéma 183

La réactivité de certains isomères en présence de TBAF les rendaient particulièrement intéressants pour réaliser le couplage de Hiyama. Aussi, nous avons démontré que certains isomères possédant le groupement triméthylsilanes en position C-2 du cycle pyridinique sont efficaces pour le couplage pallado-catalysé avec divers dérivés halogénés (hétéro)-aromatiques.

Cette réaction nécessite l'utilisation d'une quantité stoechiométrique d'iodure de cuivre, ce qui laisse penser à un mécanisme réactionnel dans lequel un cuprate est formé intermédiairement.

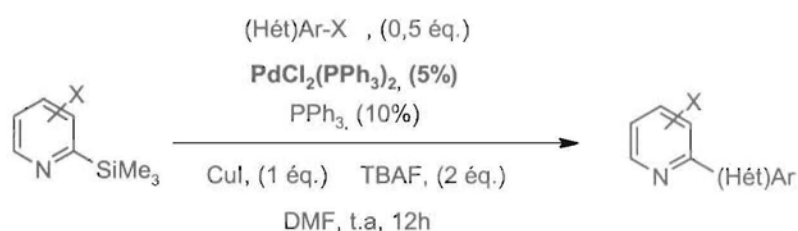


Schéma 184 : Réaction de couplage de Hiyama réalisé avec des chloro, fluoro et méthoxy-2-triméthylsilylanyl-pyridines.

Nous avons donc mis au point une réaction de couplage efficace mettant en jeu des composés silylés facilement préparés, stables et aisément manipulables. La réaction de couplage se fait dans des conditions réactionnelles douces pour conduire aux composés attendus avec de bons rendements.

Dans le dernier chapitre de ce manuscrit, nous avons décrit l'immobilisation de la 2-chloro-5-bromopyridine sur polystyrène en utilisant la réaction d'ortholithiation étudiée au chapitre III suivie de la condensation de la résine chlorosilane. Cette réaction de greffage est très efficace puisqu'elle ne met en jeu qu'une quantité stoechiométrique de *t*-BuLi ce qui permet d'éviter toute consommation compétitive des fonctions chlorosilanes sur le polymère. Différentes réactions organométalliques ont été réalisées efficacement pour conduire à des chimiothèques de composés à application potentielles multiples notamment dans les domaines pharmaceutiques et de l'optique non linéaire.

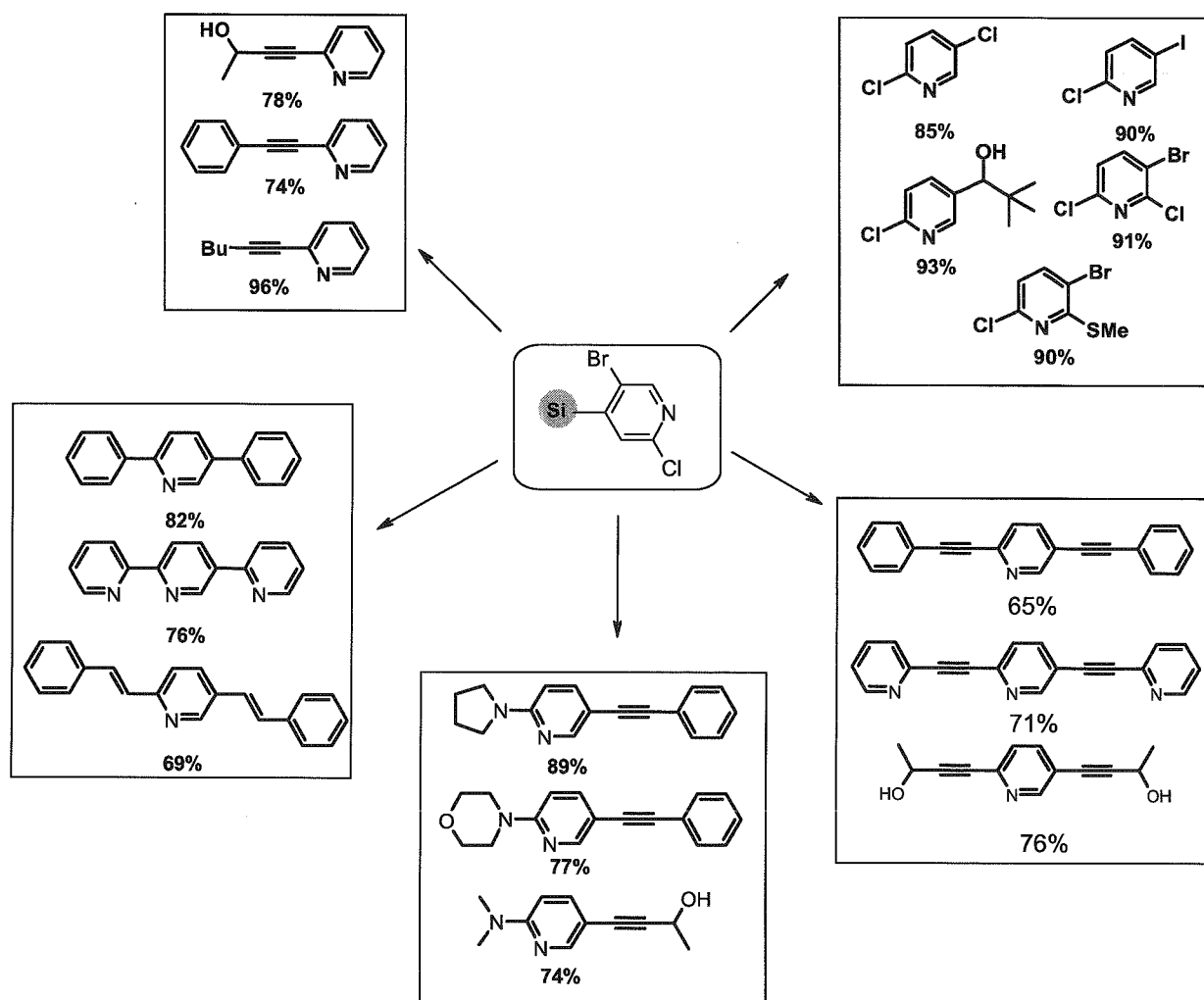


Schéma 185

-Partie expérimentale- Généralités

-Partie expérimentale-

-Indications générales-

1. Réactifs et solvants

Nous avons utilisés des solutions commerciales de *n*-BuLi (1,6 ou 2,5 M dans l'hexane), *t*-BuLi (1,7 M dans le pentane).

Les catalyseurs de palladium PdCl₂(PPh₃)₂, de Rhodium RhCl(PPh₃)₃ ainsi que les réactifs organomagnésiens utilisés sont commerciaux.

Les alcools, amino-alcools, amines (DIA, TMPH, ...) ainsi que de nombreux électrophiles utilisés sont commerciaux.

Les solvants utilisés comme le THF, Et₂O, toluène et l'hexane sont fraîchement distillés et conservés sur fil de sodium. Le dichlorométhane et la DMF sont distillés puis conservé sur tamis moléculaire. Le THF d-8 utilisé pour l'élucidation mécanistique par RMN est commercial à 99,5%. Cette solution est séchée avec un alliage sodium-plomb.

2. Analyses chromatographiques

Le suivi des réactions a été réalisé qualitativement par chromatographie sur couche mince (CCM) et par suivi infrarouge dans le cadre de la préparation de résines polystyrène.

3. Caractérisations des produits

- Point de fusion :

Ils sont exprimés en degré Celsius (°C) et on été mesurés sur un appareil Totoli.

- Infra-rouge (IR) :

Les spectres d'absorption ont été enregistrés sur un spectrophotomètre et les nombres d'ondes sont donnés en cm^{-1} .

-Résonance magnétique nucléaire (RMN) :

Les spectres RMN ^1H et ^{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) sont donnés en partie par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (TMS) pris comme référence interne. Les constantes de couplage (J) sont exprimés 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.

L'étude mécanistique de la réaction des bromopyridines avec les alkylthiens a été réalisée par RMN basse température au sein de l'institut de chimie organique d'Erlangen sur un appareil JEOL 500.

-Spectrométrie de masse (SM) :

Les spectres de masse ont été enregistrés au laboratoire sur un spectromètre HEWLETT PACKARD 5890 Series II (GC) et 5971 (MS), équipé d'un détecteur à impact électronique (IE).

- Les analyses élémentaires ont été effectuées au service central d'analyses du CNRS.

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 μ m)) avec des mélanges d'éluants Hexane/AOEt dans des proportions variables.
- par chromatographie éclair ou flash (MERCK-KIESELGEL Si 60 (40-60 μ m)) avec des mélanges d'éluants Hexane/AcOEt dans des proportions variables.
- Par distillation fractionnée sur un four à boules.
- Par recristallisation.

Partie expérimentale.

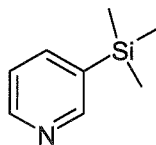
-Partie expérimentale-

I : Etude de la réactivité des bromopyridines vis-à-vis des réactifs de lithiation.

I.1. Mode opératoire d'échange brome-lithium avec la 3-bromopyridine et la 2-chloro-3-bromopyridine.

Dans un tricol de 100 mL, purgé sous azote, 10 mL de THF sont refroidis à -78°C puis 4 mmoles (2,6 mL) de *t*-BuLi y sont ajoutés. Une solution de 3-bromopyridine (2 mmoles soit 316 mg) dans 5 mL de THF est ensuite ajoutée au goutte à goutte pour obtenir une solution orangée qui est laissée sous agitation pendant 5 min. Une solution de l'électrophile approprié (6 mmoles) dans 10 mL de THF est alors additionnée au milieu réactionnel. La température est portée à 0°C puis le milieu est hydrolysé avec 20 mL d'eau. La phase organique est extraite avec 3 x 20 mL d'Et₂O, séchée sur MgSO₄ puis évaporée sous pression réduite. Après purification sur gel de silice nous obtenons le produit désiré.

3-triméthylsilanyl-pyridine (3a).²³⁴



Rendement: 80%

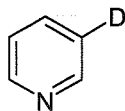
Aspect : huile incolore

Eluant : Hexane/AcOEt (90 :10)

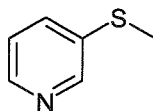
RMN ¹H (CDCl₃) : δ= 0,44 (s ; 9H) ; 7,22 (dd ; *J*= 6,7 Hz et 4,5 Hz ; 1H) ; 7,40 (d ; *J*= 6,2 Hz ; 1H) ; 8,2 (d ; *J*= 4,5 Hz ; 1H) ; 8,64 (s ; 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ= -1,75 ; 121,4 ; 123,4 ; 135,9 ; 138,2 ; 147,6.

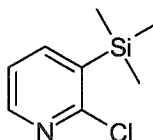
²³⁴ Babin, P. ; Benneteau, B. ; Theurig, M. ; Dunogues, J. J. *Organomet. Chem.* **1993**, 446, 135.

3-deutério-pyridine (3b).²³⁵**Rendement :** 99%**Aspect :** liquide incolore**Eluant :** Hexane/AcOEt (90 :10)

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 7,26 (dd ; J = 7,5 et 4,5 Hz ; 1H) ; 7,66 (dd ; J = 7 et 2 Hz ; 1H) ; 8,57 (s ; 1H) ; 7,59 (dd ; J = 4,8 et 1,8 Hz ; 1H).

3-méthylsulfanyl-pyridine (3c).²³⁶**Rendement:** 99%**Aspect :** huile jaune**Eluant :** Hexane/AcOEt (90 :10)

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 2,51 (s, 3H) ; 7,23 (dd ; J = 8 et 4,8 Hz ; 1H) ; 7,58 (m ; 1H) ; 8,38 (d ; J = 4,8 Hz ; 1H) ; 8,51 (d ; J = 2,4 Hz, 1H).

2-chloro-3-triméthylsilanyl-pyridine (4a).²³⁷**Rendement:** 90%**Aspect :** huile jaune**Eluant :** Hexane/AcOEt (90 :10)

²³⁵ Sorensen, G. O. ; Tang-Pedersen, A. ; Pedersen, E. J. *J. Mol. Struct.* **1983**, 101, 263.

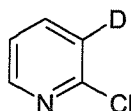
²³⁶ Jacob, P. ; Shulgin, A. T. *Synth. Comm.* **1981**, 11, 957.

²³⁷ Gribble, G. W. ; Saulnier, M. G. *Heterocycles* **1993**, 35, 151.

RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 0,32 (s ; 9H) ; 7,21 (dd ; J = 3,9 Hz et 8,2Hz ; 1H) ; 7,76 (d ; J = 8,2 Hz ; 1H) ; 8,35 (d ; J = 3,9 Hz ; 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = -1,33 ; 121,83 ; 135,25 ; 144,93 ; 153,21.

2-chloro-3-deutério -pyridine (4b).²³⁸



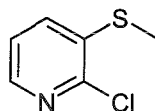
Rendement: 58%

Aspect : liquide incolore

Eluant : Hexane/AcOEt (80 :20)

RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 7,20 (dd ; J = 7 et 4,5 Hz ; 1H) ; 7,67 (dd ; J = 7 et 2 Hz ; 1H) ; 8,37 (dd ; J = 4,5 et 2 Hz ; 1H).

2-chloro-3-méthylsulfanyl-pyridine (4c).²³⁹



Rendement : 60%

Aspect : liquide jaune

Eluant : Hexane/AcOEt (80 :20)

RMN ^1H (CDCl_3) : 2,5 (s ; 3H) ; 7,3 (m ; 2H) ; 8,05 (dd ; J = 5 et 2 Hz, 1H).

I.2- Mode opératoire d'échange brome-lithium avec la 2-Cl-5-Br-pyridine.

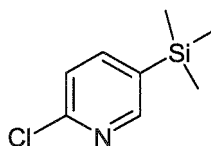
Dans un tricol de 100mL, purgé sous azote, une solution de 2-chloro-5-bromo-pyridine (2 mmoles soit 388 mg) dans 10mL de THF anhydre est introduite. Cette solution est refroidie à -78°C avant que le *n*-BuLi (2,2 mmoles soit 1,4 mL) lui soit additionné au goutte à goutte. La solution orangée est laissée sous agitation pendant 30 min à cette température avant de couler une solution de TMSCl (6 mmoles soit

²³⁸ Trecourt, F. ; Marsais, F. ; Guengoer, T. ; Queguiner, G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1990**, 9, 2409.

²³⁹ Dunn, A. D. ; Norrie, R. *J. Prakt. Chem.* **1993**, 335, 269.

652 mg) dans 5mL de THF. La température est portée ensuite à 0°C en 1 heure puis le milieu réactionnel est hydrolysé avec 20mL d'H₂O. La phase organique est extraite avec 3x20mL d'Et₂O, séchée sur MgSO₄ puis évaporée sous pression réduite. Après purification sur gel de silice nous obtenons le produit désiré **9**.

2-chloro-5-triméthylsilanylpyridine (**9**).



Rendement: 80%

Aspect : huile incolore

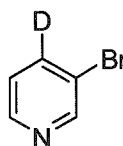
RMN ¹H (CDCl₃) : δ= 0,28 (s ; 9H) ; 7,27 (d ; J= 7,8 Hz ; 1H) ; 7,70 (d ; J= 7,8 Hz ; 1H) ; 8.42 (s ; 1H).

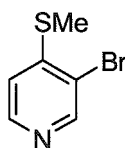
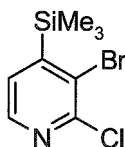
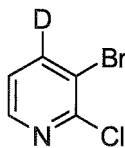
RMN ¹³C (CDCl₃) : δ= -3,0; 123,45; 133,62; 139,88; 157,08; 161,21.

GCMS (IE) m/z (%) : 186 [M⁺+1] (2,6%), 185 [M⁺] (13,6%), 172 (37%), 170 (100%), 113 (0,22%), 78 (2,8%), 73 (4%), 51(1,9%).

I.3. Mode opératoire d'ortholithiation des bromopyridines avec le *t*-BuLi.

Dans un tricol de 100 mL, sous courant d'azote, est placée une solution de 2-chloro-5-bromopyridine (2 mmoles) dans 6 mL de THF. L'ensemble est refroidi à -78°C (ether + azote liquide) et une solution de *t*-BuLi (2 mmoles ; 1,7M dans le pentane) est ajoutée lentement à cette température. A la fin de l'addition, la solution brune est maintenue à -78°C pendant 5 minutes et une solution de l'électrophile approprié (3 mmoles) dans 4 mL de THF est alors additionnée au goutte à goutte. Le milieu réactionnel est ensuite porté à température ambiante en 1 heure. L'hydrolyse est ensuite réalisée à 0°C avec 10 mL d'H₂O. La phase aqueuse est extraite avec 2 x 20 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 sont obtenus.

3-bromo-4-triméthylsilanyl-pyridine (2a).²⁴⁰**Rendement:** 70%**Aspect :** huile jaune**Eluant :** Hexane/AcOEt (90 :10)**RMN ¹H (CDCl₃) :** δ=0,28 (s; 9H); 7,21 (d; J= 4,8 Hz; 1H); 8,31 (d; J= 4,8Hz; 1H); 8,48 (s; 1H).**RMN ¹³C (CDCl₃) :** δ=-3,4; 128,7; 130,5; 146,7; 151,2; 151,8.**GCMS (IE) m/z (%) :** 231 (23) [M⁺]; 229 (21); 216 (100); 214 (88); 134 (47); 107 (51); 73 (38).**3-bromo-4-deutério-pyridine (2b).**²⁴¹**Rendement:** 23%**Aspect:** huile incolore**Eluant :** Hexane/AcOEt (90 :10)**RMN ¹H (CDCl₃) :** δ=7,2 (d; J= 5 Hz; 1H); 8,52 (d; J= 5Hz); 8,68 (s; 1H).**RMN ¹³C (CDCl₃) :** δ= 120,6; 124,6; 138,1; 138,4; 138,7; 147,7; 150,8.**GCMS (IE) m/z (%) :** 161 (86); 160 (74) [M⁺+1]; 158 (76) [M⁺-1]; 79 (100); 53 (7,6); 52 (67); 51 (46).²⁴⁰ Effenberger, F. ; Daub, W. *Chem. Ber.* **1991**, 124, 2119.²⁴¹ Obika, S. ; Nishiyama, T. ; Tatematsu, S. ; Miyashita, K. ; Imanishi, T. *Tetrahedron* **1997**, 53, 3073.

3-bromo-4-méthylsulfanyl-pyridine (2c).²³⁹**Rendement** : 20%**Aspect** : huile jaune**Eluant** : Hexane/AcOEt (80 :20)**RMN ¹H (CDCl₃)** : δ= 2,32 (s ; 3H) ; 7,19 (d ; J= 4,5 Hz ; 1H) ; 8,2 (d ; J= 4,5 Hz ; 1H) ; 8,64 (s ; 1H).**RMN ¹³C (CDCl₃)** : δ= 18,4 ; 119,3 ; 125,4 ; 146,6 ; 150,2 ; 151,1.**GCMS (IE) m/z (%)** : 205 (100) [M⁺] ; 203 (98) ; 172 (16) ; 82 (34) ; 51 (8,5).**3-bromo-2-chloro-4-triméthylsilanyl-pyridine (5a).****Rendement** : 85%**Aspect** : huile jaune**Eluant** : Hexane/AcOEt (90 :10)**RMN ¹H (CDCl₃)** : δ=0,43 (s, 9H) ; 7,22 (d; J= 4,4 Hz; 1H); 8,28 (d; J= 4,4Hz; 1H).**RMN ¹³C (CDCl₃)** : δ= 2,4; 123,2; 129,4; 146,7; 150,1; 152,6.**GCMS (IE) m/z (%)** : 264 (12,8) [M⁺]; 263 (14) [M⁺-1]; 249 (60); 248 (100); 157 (13); 106 (34); 73 (9,5).**3-bromo-2-chloro-4-deutério-pyridine (5b).**

Rendement : 40%

Aspect : solide blanc

Eluant : Hexane/AcOEt (70 :30)

RMN ¹H (CDCl₃) : δ=7,23 (d; J= 5 Hz; 1H); 8,52 (d; J= 5 Hz; 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ= 118,6; 123; 136,6; 137,2; 138,4; 149,7; 151,6.

GCMS (IE) m/z (%) : 194 (17) [M⁺]; 193 (95) [M⁺-1]; 192 (100); 159 (31); 158 (12); 77 (22).

3-bromo-2-chloro-4-méthylsulfanyl-pyridine (5c).



Rendement : 40%

Aspect : huile incolore

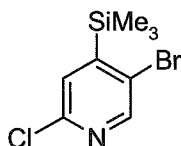
Eluant : Hexane/AcOEt (80 :20)

RMN ¹H (CDCl₃) : δ= 2,71 (s; 3H); 7,32 (d; J= 4 Hz; 1H); 8,47 (d; 4 Hz; 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ= 19,5; 118,7; 122,8; 150,8; 161,7; 156,4.

GCMS (IE) m/z (%) : 241 (34); 239 (100) [M⁺]; 237 (82); 206 (15); 158 (11); 79 (14).

5-bromo-2-chloro-4-triméthylsilanyl-pyridine (8a).



Rendement : 95%

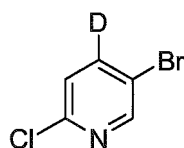
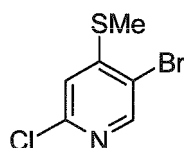
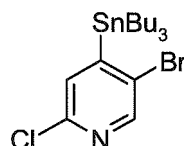
Aspect : huile jaune

Eluant : Hexane/AcOEt (90 :10)

RMN ¹H (CDCl₃) : δ=0,42 (s; 9H); 7,32 (s; 1H); 8,41 (s; 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ=-1,37; 122,7; 126,5; 130,7; 150,9; 154,7.

GCMS (IE) m/z (%) : 265 (22) [M⁺]; 250 (100); 248 (74); 159 (28); 106 (24); 73 (19).

5-bromo-2-chloro-4-deutério-pyridine (8b).**Rendement** : 95%**Aspect** : solide blanc**Eluant** : Hexane/AcOEt (90 :10)**RMN ¹H (CDCl₃)** : δ =7,25 (s; 1H); 8,47 (s; 1H).**RMN ¹³C (CDCl₃)** : δ =120,5; 125,7; 137; 138,1; 138,8; 146,7; 150,9.**GCMS (IE) m/z (%)** : 194 (14) [M⁺]; 193 (83) [M⁺-1]; 192 (100); 158 (28); 157 (32); 76 (18).**5-bromo-2-chloro-4-méthylsulfanyl-pyridine (8c).****Rendement** : 75%**Aspect** : huile jaune**Eluant** : Hexane/AcOEt (90 :10)**RMN ¹H (CDCl₃)** : δ = 2,5 (s; 3H); 6,9 (s; 1H); 8,3 (s; 1H).**RMN ¹³C (CDCl₃)** : δ = 14,84; 117,7; 118,8; 149,8; 150,4; 154,4.**GCMS (IE) m/z (%)** : 241 (28); 239 (100) [M⁺]; 237 (74); 206 (18); 143 (19); 81 (16).**5-bromo-2-chloro-4-tributylstannanyl-pyridine (8d).****Rendement** : 95%

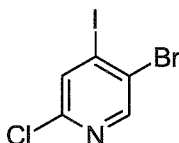
Aspect : huile incolore

Eluant : Hexane/AcOEt (90 :10)

RMN ¹H (CDCl₃) : δ=0,8-1,64 (m; 27H); 7,24 (s; 1H); 8,34 (s; 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ= 13,68; 17,5; 26,9; 27,9; 129,7; 132,8; 149,4; 149,6; 161,7.

5-bromo-2-chloro-4-iodo-pyridine (8e).



Rendement : 65%

Aspect : solide jaune

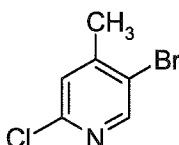
Eluant : Hexane/AcOEt (90 :10)

RMN ¹H (DMSO d₆) : δ=8,16 (s; 1H); 8,58 (s; 1H).

RMN ¹³C (DMSO d₆) : 115,2; 125,8; 132,7; 146,8; 148.

GCMS (IE) m/z (%) : 318 (73) [M⁺+1]; 317 (100) [M⁺]; 190 (11); 127 (9,6); 75 (1,3).

5-bromo-2-chloro-4-méthyl-pyridine (8f).



Rendement : 40%

Aspect : huile brune

Eluant : Hexane/AcOEt (90 :10)

RMN ¹H (CDCl₃) : δ=2,35 (s; 3H); 7,17 (s; 1H); 8,3 (s; 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 23,3; 122,4; 127; 144; 148,4; 148,8.

GCMS (IE) m/z (%) : 207 (100)[M⁺]; 206 (99) [M⁺-1]; 170 (19); 90 (22); 63 (17).

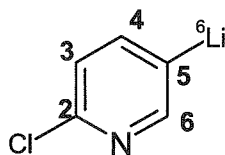
II : Etude structurale des organolithiens par spectroscopie RMN.

Toutes les manipulations ont été réalisées dans des tubes RMN préalablement séchés sous flamme et sous vide. Les réactifs utilisés sont disponibles commercialement et ont été utilisés sans purification. Le THF-d₈ est séché et conservé en présence de l'alliage Na/Pb. Le *n*-Bu⁶Li dans l'hexane est préparé selon le mode opératoire décrit par Schleyer²⁴².

II.1) Méthode générale de préparation des lithiens issus de la réaction d'échange brome-lithium dans le tube RMN.

Le *n*-Bu⁶Li (0,6 mL, 1,2 M dans l'hexane) est introduit dans un tube de 5 mm de diamètre équipé d'un septum et mis sous atmosphère inerte d'argon. Le solvant est évaporé sous pression réduite pour obtenir une huile jaune de *n*-BuLi (46mg, 0,72 mmoles). L'échantillon est ensuite refroidi à -100°C par l'ajout d'azote liquide dans un bain d'éthanol, dilué avec 0,2 mL de THF-d₈ et la quantité correspondante de dérivé hétéro-aromatique bromé (0,65mmoles) dans 0,4 mL de THF-d₈ est ajoutée doucement au goutte à goutte à cette température. Après 5 minutes, la réaction de métallation est complète et le tube RMN est introduit rapidement dans l'appareil RMN dont la sonde est refroidie à -100°C.

2-chloro-5-lithio-pyridine.



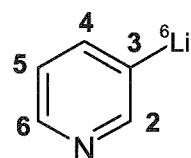
¹H NMR (500 MHz, THF-d₈, -100°C): 6,73 (H5), 7,94 (H4), 8,52 (H2).

²⁴² W. Bauer, T. Clark, P. v. R. Schleyer *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 970.

^{13}C NMR (125 MHz, THF-d₈, -100°C): 121,5 (C3), 146,6 (C2), 154,1 (C4), 161,4 (C6), 182,1 (C3-Li, s, pas de couplage $^1J(^{13}\text{C}, ^7\text{Li})$).

HOESY ($^6\text{Li-H}$): pic croisé entre ^6Li et le H α du bromobutane. Pas de tache croisée entre les protons pyridiniques et le ^6Li .

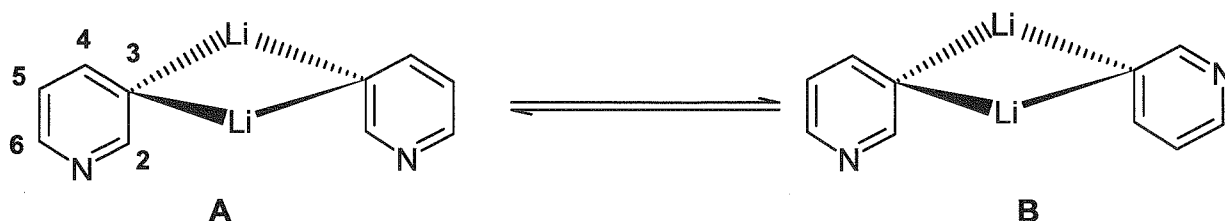
3-lithio-pyridine.



^1H NMR (500 MHz, THF-d₈, -80°C): 6,76 (H5), 7,9 (H4), 8,11 (H2), 8,9 (H6, large).

^{13}C NMR (125 MHz, THF-d₈, -100°C): 121 (C5), 141,7 (C4, large), 152 (C6, s), 161,4 (C6, large), 188,1 (C3, large).

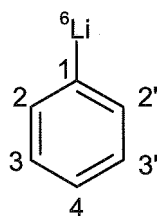
^{13}C NMR (125 MHz, THF-d₈, -110°C): Apparition de 2 agrégats **A** et **B** par coalescence.



A: 121 (C₅), 141,7 (C₄, s), 152 (C₆, s), 161,4 (C₂, s), 188,1 (C₃, s).

B: 121 (C₅), 142,8 (C₄, s), 152 (C₆, s), 162,9 (C₂, s), 188,1 (C₃, s).

HOESY ($^6\text{Li-H}$): Tache croisée entre le ^6Li et les protons H2 et H4 du cycle pyridinique.

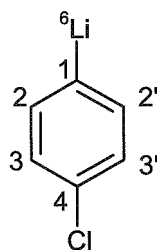
Phényllithium.

Mélange du monomère et du dimère qui s'échange lentement à l'échelle du temps de mesure de la RMN à -110°C .

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, THF- d_8 , -100°C): 6,77 (H4), 6,86 (H3 et H3'), 7,93 (H2 et H2').

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, THF- d_8 , -100°C): 123,05 (para dimère), 124,76 (méta dimère), 144,54 (ortho dimère), 188,54 (ipso dimère), 196,27 (ipso monomère).

HOESY ($^6\text{Li-H}$): Tache croisée entre le ^6Li et H2, H2'.

4-chloro-phényllithium.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, THF- d_8 , -40°C): 6,8 (H₃ et H_{3'}), 7,8 (H₂ et H_{2'}).

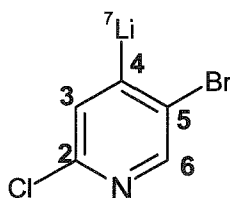
$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, THF- d_8 , -40°C): 124,25 (méta + para), 145,01 (ortho), 188,8 (C1, large).

HOESY ($^6\text{Li-H}$): pic de corrélation entre le ^6Li et H₂, H_{2'}.

II.2) Méthode générale de préparation des lithiens issus de la réaction d'ortholithiation en position C-4 dans le tube RMN.

Le $t\text{-Bu}^7\text{Li}$ (0,3 mL, 1,5 M dans le pentane) est introduit dans un tube RMN de 5 mm de diamètre, sous argon et fermé avec un septum. Le solvant est évaporé sous pression réduite pour obtenir un solide blanc de $t\text{-BuLi}$ (29 mg, 0,45 mmoles). L'échantillon est alors refroidit à -100°C et 0,2 mL de THF- d_8 sont ajoutés doucement. Ensuite, la quantité correspondante de bromopyridines (0,41 mmoles) dans 0,4 mL de THF- d_8 est ajoutée doucement au goutte à goutte à cette température. Après 5 minutes, la réaction de métallation est complète et le tube RMN est introduit rapidement dans l'appareil RMN dont la sonde est refroidie à -100°C pour réaliser les différentes expériences.

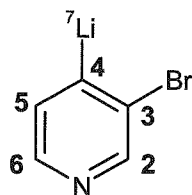
5-bromo-2-chloro-4-lithio-pyridine.



$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, THF- d_8 , -100°C): δ 7,36 (H3, s, 1H), 7,76 (H6, s, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, THF- d_8 , -100°C): δ 138,1 (C5), 142,2 (C3), 144,7 (C2), 147,9 (C6), 216,1 quartet 1:1:1:1 (C4-Li, $^1J(^{13}\text{C}, ^7\text{Li}) = 29.7$ Hz).

3-bromo-4-lithio-pyridine.



^1H NMR (500 MHz, THF- d_8 , -100°C): 7,42 (H5), 8,07 (H6), 8,58 (H2).

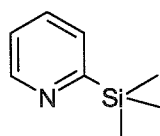
^{13}C NMR (125 MHz, THF- d_8 , -100°C): 126,5 (C5), 139,6 (C3), 145,9 (C2), 149,2 (C6), 212,8 (C4-Li, large, pas de couplage C4-Li $^1J(^{13}\text{C}, ^7\text{Li})$).

III : Couplage organométallique de Hiyama avec la chloro-, fluoro- et méthoxy-triméthylsilanyl-pyridine.

III.1.Synthèse des pyridylsilanes.

III.1.a.Synthèse de la 2-triméthylsilanyl-pyridine (10).²⁴³

Dans un tricol de 100 mL, purgé sous azote, munit d'une ampoule à additionner, d'un thermomètre à froid, une solution de 2-bromopyridine (10 mmol soit 1.58 g) est introduite dans 20 mL d'éther anhydre. La solution est refroidie à -78°C et le *n*-BuLi (12 mmoles soit 7.5 mL) est additionnée au goutte à goutte. Après 1 heure d'agitation à cette température, la solution de pyridyllithium a une couleur rouge très intense. Cette solution est transférée via une canule à une solution de triméthylchlorosilane (15 mmoles soit 1.62 g) dans 20mL d'Et₂O refroidie à -78°C . La température est portée à 25°C en 1 heure et l'hydrolyse du milieu réactionnel est réalisée avec 30 mL d'H₂O à 0°C . La phase organique est extraite à l'Et₂O, séchée sur MgSO₄, évaporée sous pression réduite. Le produit obtenu est purifié sur colonne de gel de silice.



Rendement : 85%

Aspect : liquide jaune

Eluant : Hexane/AcOEt (70 :30)

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 0,32 (s ; 9H) ; 7,24 (ddd ; *J* = 7,5 ; 4,8 et 1,5 Hz ; 1H) ; 7,40 (dt ; *J* = 7,8 et 1,5 Hz ; 1H) ; 7,62 (td ; *J* = 7,5 et 1,5 Hz ; 1H) ; 8,77 (ddd ; *J* = 4,8 ; 1,5 et 1,2 Hz ; 1H).

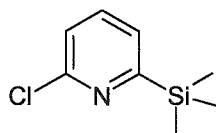
RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = -1.8 ; 123.3 ; 129.4 ; 134.1 ; 150.2 ; 164.5.

²⁴³ Verbeek, J. ; Brandsma, L. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 3857.

III.1.b.Procédure générale de métallation via l'utilisation de *n*-BuLi-LiDMAE

Dans un tricol de 100 mL, une solution DMAE (8 mmoles soit 0,82 mL) dans 5 mL de solvant est portée à -5°C avec un bain de glace +sel. On ajoute le *n*-BuLi (16 mmoles soit 10 mL) au goutte à goutte de manière à ce que la température n'excède pas 0°C. Une fois l'addition terminée, la solution est laissée 30 min sous agitation avant de couler une solution du substrat (2,67 mmoles) dans 5 mL de solvant à la température souhaitée. Le milieu devient rapidement de couleur orange. Après 1 heure à cette température, une solution de l'électrophile considéré (10,6 mmoles) dans 20 mL de THF est ajoutée au milieu réactionnel. Le milieu est hydrolysé après 1 heure de réaction avec 20 mL d'H₂O. La phase organique est extraite à l'Et₂O, séchée sur MgSO₄, puis évaporée sous pression réduite. Les produits attendus sont purifiés par chromatographie sur gel de silice.

2-chloro-6-triméthylsilanyl-pyridine (12).¹⁵⁷



Obtenu par métallation de la 2-chloropyridine à -78°C dans l'hexane puis condensation de TMSCl.

Rendement : 90%

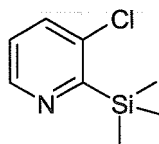
Aspect : Huile jaune

Eluant : Hexane/AcOEt (90 :10)

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 0,32 (s ; 9H) ; 7,1 (d ; J = 7,8 Hz ; 1H) ; 7,40 (d ; J = 7,2 Hz ; 1H) ; 7,52 (dd ; J = 7,8 Hz et J = 7,2 Hz ; 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = -1,61 ; 123,54 ; 127,41 ; 136,90 ; 152,18 ; 170,36.

GCMS (IE) m/z (%) : 186 (M⁺+1) (9,4%), 185 (M⁺) (17%), 184 (M⁺-1) (22%), 170 (100%), 150 (57%), 93 (60%), 78 (14,5%), 73 (34%), 51(9,5%).

3-chloro-2-triméthylsilanyl-pyridine (13).¹⁵⁸

Obtenu par métallation de la 3-chloropyridine à -60°C dans l'hexane puis condensation de TMSCl.

Rendement : 75%

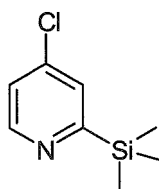
Aspect : Huile jaune

Eluant : Hexane/AcOEt (90 :10)

RMN ^1H (CDCl_3) : $\delta = 0,35$ (s ; 9H) ; 7,19 (dd ; $J = 7,7$ et 3,8 Hz ; 1H) ; 7,51 (d ; $J = 7,7$ Hz ; 1H) ; 8,68 (d ; $J = 3,8$ Hz ; 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : $\delta = -0,36$; 125,16 ; 138,03 ; 138,06 ; 151,27 ; 167,89.

GCMS (IE) m/z (%) : 186 ($\text{M}^+ + 1$) (2,1%), 185 (M^+) (13%), 184 ($\text{M}^+ - 1$) (37%), 170 (100%), 134 (25%), 93 (22%), 79 (4,7%), 73 (9,7%), 51(4%).

4-chloro-2-triméthylsilanyl-pyridine (14).¹⁵⁸

Obtenu par métallation de la 4-chloropyridine à -78°C dans l'hexane puis condensation de TMSCl.

Rendement : 82%

Aspect : Huile incolore

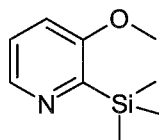
Eluant : Hexane/AcOEt (90 :10)

RMN ^1H (CDCl_3) : $\delta = 0,32$ (s ; 9H) ; 7,20 (dd ; $J = 5,5$ et 2,2 Hz ; 1H) ; 7,5 (d ; $J = 2,2$ Hz ; 1H) ; 8,65 (d ; $J = 5,5$ Hz ; 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : $\delta = -1,98$; 122,90 ; 128,7 ; 143,0 ; 150,9 ; 170,40.

GCMS (IE) m/z (%) : 186 ($M^+ + 1$) (19%), 185 (M^+) (32%), 184 ($M^+ - 1$) (44%), 170 (100%), 142 (5,4%), 113 (3,4%), 78 (2,5%), 73 (17%), 51 (5%).

3-méthoxy-2-triméthylsilanyl-pyridine (20).¹⁶⁷



Obtenu par métallation de la 3-méthoxypyridine à 0°C dans l'hexane pendant 30 minutes puis condensation de TMSCl dans le THF à -78°C.

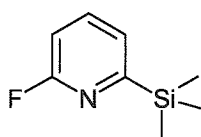
Rendement : 76%

Aspect : Huile jaune

Eluant : Hexane/AcOEt (90 :10)

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 0,2 (s ; 9H) ; 3,66 (s ; 3H) ; 6,9 (d ; J = 9 Hz ; 1H) ; 7,01 (dd ; J = 9 et 4Hz ; 1H) ; 8,23 (d ; J = 4Hz ; 1H).

2-fluoro-6-triméthylsilanyl-pyridine (22).¹⁷⁰



Obtenu par métallation de la 2-fluoropyridine à -100°C dans l'hexane pendant 30 minutes puis condensation de TMSCl dans le THF à -100°C.

Rendement : 60%

Aspect : liquide incolore

Eluant : Hexane/AcOEt (90 :10)

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 0,17 (s ; 9H) ; 6,64 (d ; J = 7 Hz ; 1H) ; 7,24 (d, J = 6,8 Hz ; 1H) ; 7,58 (dd ; J = 7 et 6,8 Hz ; 1H).

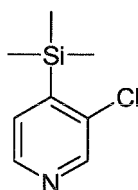
RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = -1,1 ; 104,4 ; 110,2 ; 127,3 ; 140,1 ; 166,9.

GCMS (IE) m/z (%) : 170 ($M^+ + 1$) (2%), 169 (M^+) (16%), 155 (13%), 154 (100%); 77 (39%); 51 (4%).

III.1.c. Procédure générale de métallation via l'utilisation du LTMP.

Dans un tricol de 100mL, purgé sous azote, une solution de *n*-BuLi est additionnée au goutte à goutte à une solution de TMP dans 10mL de THF et ceci à -30°C. La solution jaune ainsi obtenue est laissée sous agitation à 0°C pendant 30min puis est refroidie à -78°C avant d'ajouter au goutte à goutte une solution du substrat considéré dans 10mL de THF. On attend 1,5h à cette température avant de couler une solution de l'électrophile dans 10mL de THF. L'hydrolyse est réalisée à 0°C avec 50mL d'une solution aqueuse 10% d'HCl. Après extraction à l'éther, séchage sur MgSO₄, évaporation sous pression réduite puis purification sur colonne de silice, on obtient le produit attendu.

3-chloro-4-triméthylsilanyl-pyridine (15).¹⁶¹



Rendement : 85%

Aspect : huile jaune

Eluant : Hexane/AcOEt (90 :10)

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 0,21 (s ; 9H) ; 7,16 (d ; J = 4 Hz ; 1H) ; 8,27 (d, J = 3,8 Hz, 1H) ; 8,34 (s ; 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = -1,9 ; 126,4 ; 132,4 ; 145,8 ; 147,2 ; 148,4.

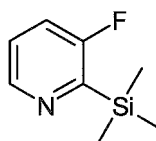
GCMS (IE) m/z (%) : 186 (M⁺+1) (10%), 185 (M⁺) (31%), 172 (34%); 170 (100%); 143 (24%); 127 (4%).

III.1.d. Préparation de la 3-fluoro-2-triméthylsilanyl-pyridine.

Dans un tricol de 100mL, purgé sous azote, une solution de *n*-BuLi (5 mmoles) est additionnée au goutte à goutte à une solution de DABCO (5 mmoles) dans 25mL d'Et₂O anhydre à -60°C. La solution obtenue est laissée sous agitation à -20°C pendant 1h. Une solution de 3-fluoropyridine (5 mmoles) dans 5mL d'Et₂O est

ensuite additionnée au milieu réactionnel au goutte à goutte à -60°C . On attend 1h à cette température avant de couler une solution de TMSCl (10 mmoles) dans 5 mL d' Et_2O . Le milieu est laissé sous agitation pendant 2 heures à cette température. L'hydrolyse est réalisée à 0°C avec 50 mL d' H_2O . Après extraction à l'éther, séchage sur MgSO_4 , évaporation sous pression réduite puis purification sur colonne de silice, on obtient le produit attendu.

3-chloro-4-triméthylsilanyl-pyridine (21).¹⁶⁸



Rendement : 80%

Aspect : liquide incolore

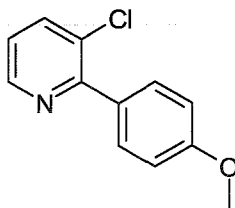
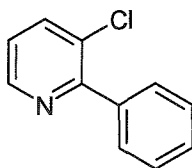
Eluant : Hexane/AcOEt (90 :10)

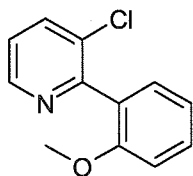
RMN ^1H (CDCl_3) : $\delta = 0,38$ (s ; 9H) ; 7,2-7,3 (m ; 2H) ; 8,59 (ddd ; J = 5 ; 2,6 et 1,6 Hz ; 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : $\delta = -1,7$; 121 ; 124,1 ; 146,4 ; 155,2 ; 165,2.

III.2 Préparation des produits de couplage.

Un mélange de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (35 mg; 0,05 mmole), PPh_3 (26 mg; 0,1 mmole) et CuI (188 mg; 1 mmole) dans 5 mL de DMF est agité sous azote. Le dérivé halogéné souhaité (188 mg; 1 mmole), la chloropyridine-triméthylsilane (185 mg; 1 mmole) et le TBAF (2 mL; 2 mmoles) sont ensuite ajoutés au milieu réactionnel par seringue et le mélange devient rapidement foncé. Après 12 heures de réaction, le milieu est filtré sur célite et lavé successivement avec NH_4OH , H_2O , THF et Et_2O . La phase aqueuse est ensuite extraite à l' Et_2O . Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO_4 et les solvants évaporés sous pression réduite. Après purification par chromatographie solide-liquide sur colonne ouverte de silice, les produits correspondants sont obtenus.

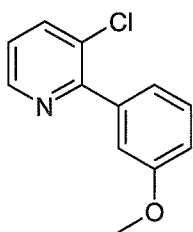
3-chloro-2-(4-méthoxy-phényl)-pyridine (16a).²⁴⁴**Rendement** : 80%**Aspect** : solide blanc**Eluant** : Hexane/AcOEt (90 :10)**RMN ¹H (CDCl₃)** : δ = 3,86 (s; 1H); 7,0 (d; J = 7 Hz; 2H); 7,18 (dd; J = 8 et 5 Hz; 1H); 7,72 (d; J = 7 Hz; 2H); 7,77 (d; J = 8 Hz; 1H); 8,57 (d; J = 5 Hz; 1H).**RMN ¹³C (CDCl₃)** : δ = 55,7; 113,8; 122,9; 130,3; 131,1; 138,5; 147,9; 156,1; 156,5; 161,8.**GCMS (IE) m/z (%)** : 221 (34); 219 [M⁺] (100); 184 (35); 141 (39); 114 (7,7); 76 (2,8); 51 (3).**3-chloro-2-phényl-pyridine (16b).**²⁴⁵**Rendement** : 71%**Aspect** : huile incolore**Eluant** : Hexane/AcOEt (90 :10)**RMN ¹H (CDCl₃)** : δ = 7,22 (dd; J = 8 et 3 Hz; 1H); 7,47 (m; 3H); 7,72 (d; J = 7 Hz; 2H); 7,80 (d; J = 8 Hz; 1H); 8,6 (d; J = 3 Hz; 1H).**RMN ¹³C (CDCl₃)** : δ = 123,4; 128,4; 129,2; 129,7; 130,6; 138,5; 138,6; 148,0; 157,0.**GCMS (IE) m/z (%)** : 191 (13); 189 [M⁺] (48); 154 (100); 144 (16); 127 (19); 77 (9,5); 51 (5).²⁴⁴ Simbovsky, N. M. ; Ermann, M. ; Roberts, S. M. ; Parry, D. M. ; Baxter, A. D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **2002**, 16, 1847.²⁴⁵ Lamire, A. ; Grenon, M. ; Povrashraf, M. ; Andre, B. *Org. Lett.* **2004**, 20, 3517.

3-chloro-2-(2-méthoxy-phényl)-pyridine (16c).**Rendement** : 38%**Aspect** : solide blanc**Eluant** : Hexane/AcOEt (70 :30)

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 3,79 (s; 3H); 6,90 (d; J = 8 Hz; 1H); 7,08 (t; J = 7,4 Hz; 1H); 7,2 (m; 1H); 7,3 (d; J = 8 Hz; 1H); 7,4 (t; J = 9 Hz; 1H); 7,77 (d; J = 8 Hz; 1H); 8,58 (d; J = 4,5 Hz; 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 47; 115,3; 115,6; 123,6; 130,5; 131,7; 131,8; 134,62; 134,68; 138,6; 148,04; 155,9; 162,2; 164,7.

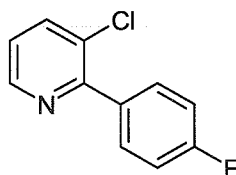
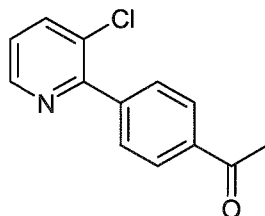
GCMS (IE) m/z (%) : 219 [M⁺] (16); 218 [M⁺-1] (15); 184 (100); 169 (5,6); 154 (44); 140 (10); 144 (10); 77 (7,3); 51 (4,7).

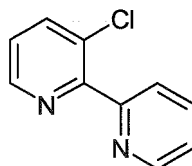
3-chloro-2-(3-méthoxy-phényl)-pyridine (16d).**Rendement** : 55%**Aspect** : solide blanc**Eluant** : Hexane/AcOEt (70 :30)

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 3,86 (s; 3H); 6,98 (d; J = 7 Hz; 1H); 7,26 (m; 2H); 7,30 (d; J = 8 Hz; 1H); 7,80 (d; J = 7 Hz; 1H); 8,58 (d; J = 3,5 Hz; 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 55,7; 115,0; 115,28; 122,2; 123,5; 129,5; 138,5; 139,9; 146,3; 147,9; 159,7.

GCMS (IE) m/z (%) : 220 [M⁺+1] (40); 219 [M⁺] (75); 218 [M⁺-1] (100); 189 (34); 154 (35); 127 (8,6); 88 (3,4); 74 (3,6); 51 (5,7).

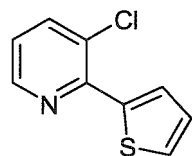
3-chloro-2-(4-fluoro-phényl)-pyridine (16e).**Rendement** : 88%**Aspect** : solide blanc**Eluant** : Hexane/AcOEt (90 :10)**RMN ¹H (CDCl₃)** : δ = 7,15 (t; J = 9 Hz; 2H); 7,22 (dd; J = 8 et 4 Hz; 1H); 7,73 (t; J = 9 Hz; 2H); 7,79 (d; J = 8 Hz; 1H); 8,58 (d; J = 4 Hz; 1H).**RMN ¹³C (CDCl₃)** : δ = 115,4; 123,5; 130,5; 131,7; 134,62; 138,6; 148,0; 155,9; 162,2; 164,7.**GCMS (IE) m/z (%)** : 209 (34); 207 [M⁺] (62); 172 (100); 152 (5,6); 145 (19); 125 (6,8); 103 (2); 86 (9); 51 (6,9).**1-[4-(3-chloro-pyridin-2-yl)-phényl]-éthanone (16f).****Rendement** : 80%**Aspect** : solide blanc**Eluant** : Hexane/AcOEt (70 :30)**RMN ¹H (CDCl₃)** : δ = 2,58 (s; 3H); 7,20 (dd; J = 4,7 et 8 Hz; 1H); 7,76 (d; J = 8,5 Hz; 3H); 7,90 (d; J = 8,5 Hz; 1H); 8,54 (d; J = 6 Hz; 1H).**RMN ¹³C (CDCl₃)** : δ = 27,83; 124,75; 129,10; 130,74; 131,35; 138,0; 139,32; 143,64; 148,81; 156,42; 198,86.**GCMS (IE) m/z (%)** : 231 [M⁺] (35); 218 (32); 217 (13); 216 (100); 188 (46); 153 (33); 126 (22); 125 (13); 76 (19); 51 (19).

3-chloro-[2,2']-bipyridinyl (16g).**Rendement** : 65%**Aspect** : pâte blanche**Eluant** : AcOEt 100%

RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 7,18 - 7,30 (m; 2H); 7,70 - 7,77 (m; 3H); 8,54 (d; J = 4,3 Hz; 1H); 8,66 (d; J = 3,5 Hz; 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = 124,48; 125,18; 125,53; 133,02; 137,88; 139,46; 148,62; 150,34; 156,04; 157,08.

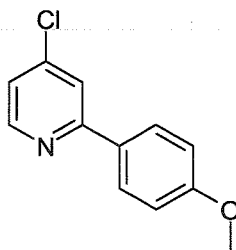
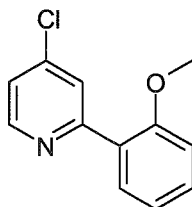
GCMS (IE) m/z (%) : 193 (2,3); 192 [$\text{M}^+ + 2$] (19); 190 [M^+] (60); 162 (10); 155 (100); 128 (19); 112 (4,5); 78 (24); 51 (37).

3-chloro-2-thiophén-2-yl-pyridine (16h).**Rendement** : 78%**Aspect** : huile jaune**Eluant** : Hexane/AcOEt (90 :10)

RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 7,09 (dd; J = 4,5 et 8 Hz; 1H); 7,14 (dd; J = 4 et 6 Hz; 1H); 7,46 (d; J = 5,2 Hz; 1H); 7,73 (dd; J = 1,4 et 8 Hz; 1H); 8,09 (d; J = 3,8 Hz; 1H); 8,49 (dd; J = 3,8 et 1,4 Hz; 1H).

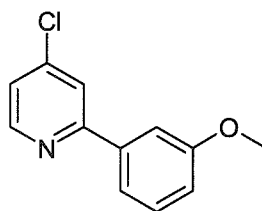
RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = 122,61; 128,29; 128,33; 129,18; 129,45; 139,21; 142,74; 147,66; 149,78.

GCMS (IE) m/z (%) : 196 [$\text{M}^+ + 1$] (14); 195 [M^+] (100); 194 [$\text{M}^+ - 1$] (9,3); 162 (8,5); 151 (12); 116 (14); 89 (14); 76 (9,2); 51 (16).

4-chloro-2-(4-méthoxy-phényl)-pyridine (18a).²⁴⁶**Rendement :** 87%**Aspect :** solide blanc**Eluant :** Hexane/AcOEt (90 :10)**RMN ¹H (CDCl₃) :** δ = 3,86 (s; 3H); 6,98 (d; J = 8,8 Hz; 2H); 7,16 (dd; J = 5,3 et 1,8 Hz; 1H); 7,66 (d; J = 1,8 Hz; 1H); 7,92 (d; J = 8,8 Hz; 2H); 8,52 (d; J = 5,3 Hz; 1H).**RMN ¹³C (CDCl₃) :** δ = 55,80; 114,64; 120,43; 121,98; 128,73; 131,12; 145,02; 150,78; 159,06; 161,35.**GCMS (IE) m/z (%) :** 221 (33); 220 [M⁺+1] (33); 219 [M⁺] (100); 204 (26); 141 (42); 113 (9,2); 87 (4,3); 63 (6,7); 51 (4,4).**4-chloro-2-(2-méthoxy-phényl)-pyridine (18b).****Rendement :** 57%**Aspect :** solide blanc**Eluant :** Hexane/AcOEt (90 :10)**RMN ¹H (CDCl₃) :** δ = 3,81 (s; 3H); 6,92 (d; J = 8 Hz; 1H); 7,01 (d; J = 7,5 Hz; 1H); 7,13 (dd; J = 5 et 2 Hz; 1H); 7,29 (dt; J = 7,5 et 1,8 Hz; 1H); 7,71 (dd; J = 7,5 et 1,8 Hz; 1H); 7,82 (d; J = 1,5 Hz; 1H); 8,50 (d; J = 5 Hz; 1H).**RMN ¹³C (CDCl₃) :** δ = 56,65; 112,39; 122,12; 122,98; 126,37; 128,76; 131,61; 132,18; 151,12; 157,97; 158,47.²⁴⁶ Gilman, E. *Can. J. Chem.* **1953**, 457, 466.

GCMS (IE) m/z (%) : 220 [M⁺+2] (38); 219 [M⁺+1] (73); 218 [M⁺] (92); 154 (100); 141 (21); 114 (97); 77 (36); 51 (32).

4-chloro-2-(3-méthoxy-phényl)-pyridine (18c).²⁴⁷



Rendement : 77%

Aspect : solide blanc

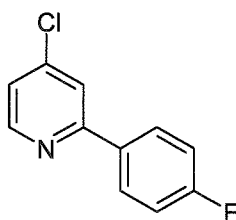
Eluent : Hexane/AcOEt (90 :10)

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 3,82 (s; 3H); 6,90 (dd; J = 8,1 et 2,2 Hz; 1H); 7,16 (dd; J = 5,3 et 1,8 Hz; 1H); 7,28 (t; J = 8,1 Hz; 1H); 7,43 (s; 1H); 7,49 (d; J = 1,8 Hz; 1H); 8,50 (d; J = 5,3 Hz; 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 56,44; 113,09; 116,79; 120,36; 122,05; 123,48; 130,91; 140,62; 145,77; 151,47; 159,82; 161,17.

GCMS (IE) m/z (%) : 221 [M⁺+2] (41); 220 [M⁺+1] (72); 219 [M⁺] (100); 190 (47); 189 (51); 188 (38); 154 (34); 141 (34); 114 (17); 113 (13); 78 (3,7); 63 (21); 51 (19).

4-chloro-2-(4-fluoro-phényl)-pyridine (18d).



Rendement : 95%

Aspect : solide blanc

Eluent : Hexane/AcOEt (90 :10)

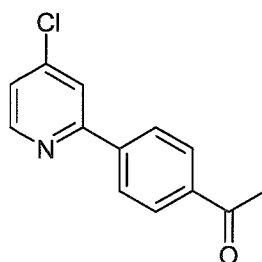
RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 7,13 (t; J = 8,7 Hz; 2H); 7,22 (dd; J = 5,3 et 1,8 Hz; 1H); 7,67 (d; J = 1,8 Hz; 1H); 7,94 (dd; J = 9,9 et 5,3 Hz; 2H); 8,55 (d; J = 5,3 Hz; 1H).

²⁴⁷ Honma, Y. ; Oda, K. ; Hashiyama, T. ; Hanamoto, K. ; Nakai, H. *J. Med. Chem.* **1983**, 26, 1499.

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = 116,36; 120,94; 122,65; 129,24; 134,69; 145,24; 150,91; 158,34; 163,02; 165,50.

GCMS (IE) m/z (%) : 208 [$\text{M}^+ + 1$] (17); 207 [M^+] (100); 206 [$\text{M}^+ - 1$] (14); 173 (11); 172 (90); 145 (42); 125 (18); 86 (19); 75 (18); 51 (21).

1-[4-(4-chloro-pyridin-2-yl)-phényl]-éthanone (18e).



Rendement : 42%

Aspect : solide jaune

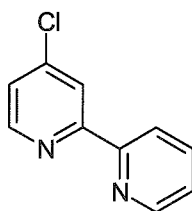
Eluant : Hexane/AcOEt (80 :20)

RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 2,58 (s; 3H); 7,21 (dd; J = 5,2 et 1,8 Hz; 1H); 7,70 (d; J = 1,8 Hz; 1H); 7,99 (s; 4H); 8,53 (d; J = 5,2 Hz; 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = 27,84; 122,42; 124,14; 128,19; 129,92; 138,65; 143,27; 146,03; 151,77; 158,62; 198,75.

GCMS (IE) m/z (%) : 232 [$\text{M}^+ + 1$] (4,1); 231 [M^+] (29); 216 (100); 188 (40); 153 (29); 126 (20); 76 (12); 51 (10).

4-Chloro-[2,2']-bipyridinyl (18f).²⁴⁸



Rendement : 85%

Aspect : solide blanc

Eluant : Hexane/AcOEt (90 :10)

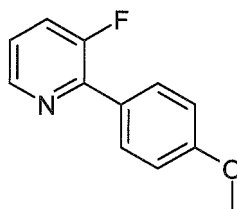
²⁴⁸ Moran, D. B. ; Morton, G. O. ; Albright, J. D. *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, 23, 1071.

RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 7,20 – 7,28 (m; 2H); 7,69 (dt; J = 8 et 1,8 Hz; 1H); 8,29 (d; J = 8 Hz; 1H); 8,37 (d; J = 2 Hz; 1H); 8,46 (d; J = 5 Hz); 8,58 (d; J = 5 Hz; 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = 122,36; 122,51; 124,91; 125,32; 138,07; 146,25; 150,28; 151,01; 155,86; 158,67.

GCMS (IE) m/z (%) : 192 [$\text{M}^+ + 2$] (32); 191 [$\text{M}^+ + 1$] (17); 190 [M^+] (100); 155 (80); 128 (39); 112 (8,8); 78 (40); 51 (45).

3-fluoro-2-(4-méthoxy-phényl)-pyridine (23).



Rendement : 75%

Aspect : solide blanc

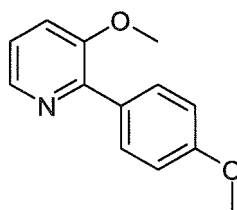
Eluant : Hexane/AcOEt (90:10)

RMN ^1H (CDCl_3) : 3,81 (s; 3H); 6,95 (d; J = 9 Hz ; 2H); 7,18 -7,26 (m; 1H); 7,46 (dd; J = 7 et 5 Hz; 1H); 7,96 (d; J = 9 Hz; 2H); 8,49 (d; J = 5 Hz; 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = 55,34; 113,87; 122,68; 122,72; 123,84; 124,05; 127,89; 127,95; 130,14; 130,20; 145,20; 145,25; 156,01; 158,59; 160,43.

GCMS (IE) m/z (%) : 204 [$\text{M}^+ + 1$] (13); 203 [M^+] (100); 188 (31); 160 (66); 134 (10); 106 (13); 63 (12); 51 (6,5).

3-méthoxy-2-(4-méthoxy-phényl)-pyridine (24).



Rendement : 85%

Aspect : huile jaune

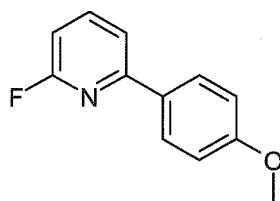
Eluant : Hexane/AcOEt (80:20)

RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 3,85 (s; 6H); 6,97 (d; J = 8 Hz; 2H); 7,17 (dd; J = 8 et 4,5 Hz; 1H); 7,25 (d; J = 4,5 Hz; 1H); 7,90 (d; J = 8 Hz; 2H); 8,28 (d; J = 4,5 Hz; 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = 55,7; 55,8; 113,8; 118,7; 122,7; 131,1; 141,6; 148,2; 153,7; 160,1.

GCMS (IE) m/z (%) : 215 [M^+] (91); 214 [M^+-1] (100); 200 (14); 172 (26); 142 (21); 129 (16); 102 (16); 63 (19); 51 (13).

2-fluoro-6-(4-méthoxy-phényl)-pyridine (25).



Rendement : 64%

Aspect : solide jaune

Eluant : Hexane/AcOEt (90:10)

RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 3,86 (s; 3H); 6,80 (dd; J = 9 et 2,5 Hz; 1H); 7,00 (d; J = 9 Hz; 2H); 7,55 (dd; J = 8 et 2,5 Hz; 1H); 7,80 (dd; J = 8 et 9 Hz; 1H); 7,99 (d; J = 9 Hz; 2H).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = 56,42; 107,38; 108,12; 115,19; 117,43; 117,51; 129,33; 131,18; 142,65; 162,06; 166,78; 170,78.

GCMS (IE) m/z (%) : 204 [M^++1] (13); 203 [M^+] (100); 188 (27); 160 (70); 134 (17); 107 (9,4); 76 (7,1); 51 (5,7).

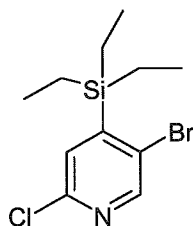
IV : Synthèse en phase solide de dérivés pyridiniques via un espaceur silylé.

I. -Préparation de la résine fonctionnelle.

I.1. Synthèse du modèle immobilisé sur polystyrène en solution.

Dans un tricol de 100 mL, sous courant d'azote, est placée une solution de 2-chloro-5-bromopyridine (2 mmoles) dans 6 mL de THF. L'ensemble est refroidi à -78°C (ether + azote liquide) et une solution de *t*-BuLi (2mmoles ; 1,7M dans le pentane) est ajoutée lentement à cette température. A la fin de l'addition, la solution brune est maintenue à -78°C pendant 5 minutes et une solution de triéthylchlorosilane (3 mmoles, 0,55 mL) dans 4 mL de THF. Après une heure à cette température, le milieu réactionnel est porté à température ambiante. L'hydrolyse est réalisée ensuite à 0°C avec 10 mL d' H_2O . La phase aqueuse est extraite avec 2x20 mL d' Et_2O . La phase organique est séchée sur MgSO_4 et le solvant évaporé sous pression réduite. Après purification par chromatographie solide-liquide sur colonne de silice, le produit attendu est obtenu.

5-bromo-2-chloro-4-(triéthyl-silanyl)-pyridine (27).



Rendement : 78%

Aspect : huile incolore

Eluant : Hexane/AcOEt (90 :10)

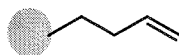
RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 0,96 (bs; 15 H); 7,28 (s; 1H); 8,42 (s; 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = 2,4; 6,9; 126,3; 131,4; 149,8; 150,7; 150,2.

GCMS (IE) m/z (%) : 278 (24,5); 276 (20,1); 250 (20); 248 (16); 224 (19,4); 222 (69); 220 (55,6); 168 (13,1); 140 (22,9); 109 (49); 104 (100); 77 (77,8); 63 (61); 53 (34).

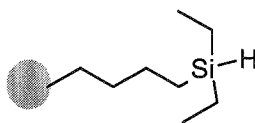
I.2 Immobilisation de la 2-chloro-5-bromopyridine sur support polystyrène.

I.2.1. Synthèse de la résine allylique.



Dans un tricol de 250 mL, purgé sous azote, la résine chlorométhylée commerciale (20 mmoles soit 10 g) est mise à gonfler dans 200mL de toluène anhydre. Le bromure d'allylmagnésium (50 mmoles ; 25 mL ; 2,0 M dans le THF) lui est ajouté lentement, au goutte à goutte, via une seringue. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 30 minutes et est ensuite porté à 65°C pendant 48h. La résine est filtrée sur fritté, lavée avec 3 x 50mL de THF avant d'être remise en réaction avec une solution d'HCl 1N (35 mL) dans 100 mL de toluène. Le milieu est porté à 45°C pendant 12h de manière à détruire le MgBr₂ formé au cours de la réaction. La résine est filtrée sur fritté puis lavée successivement par 2 x 30mL de THF, 2 x 30 ml de MeOH, 2 x 30 mL de THF et 2 x 30 mL d'éther. Après séchage sous vide pendant 12 heures, la résine allylique blanche (9,8g) est obtenue. Disparition en IR de la bande C-Cl à 1260 cm⁻¹ et apparition de la bande CH₂=CH₂ à 1639 cm⁻¹.

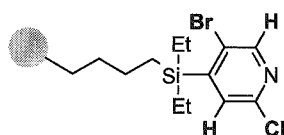
I.2.2. Synthèse de la résine silane.



La résine allylique (20 mmoles, 10 g) est placée dans un tricol de 250 mL. Le réacteur est purgé sous azote pendant 20 minutes. On ajoute ensuite 200 mL de toluène anhydre. Après 5 minutes sous agitation, on ajoute successivement 74 mg

de $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ (0.4 mol%) et le diéthylsilane (50 mmoles soit 6,4 mL) via une seringue dans le milieu réactionnel. Après 5 heures d'agitation on filtre la résine sur fritté et la lave avec du toluène (3 x 20 mL) et avec le THF (3 x 20 mL). La résine silane est séchée sous pression réduite et on obtient 10,6 g d'une résine blanche. Disparition en IR de la bande $\text{CH}_2=\text{CH}_2$ à 1639 cm^{-1} et apparition de la bande Si-H à 2100 cm^{-1} et de la bande Si-C à 1229 cm^{-1} .

I.2.3. Synthèse de la résine fonctionnelle.



Dans un tricol de 250 ml, purgé sous azote, on introduit la résine silane (20 mmoles soit 10 g) à laquelle on ajoute une solution de 1,3-dichloro-5,5-diméthylhydantoïne (60 mmoles soit 12 g) dans 200 ml de dichlorométhane anhydre (note : la concentration de l'hydantoïne soit 0.3M est très importante pour que la réaction de chloration se fasse de manière quantitative). Après 1,5 heures de réaction, on filtre sous azote la résine qui est lavée successivement avec du CH_2Cl_2 anhydre (3 x 50 mL) et du THF anhydre (3 x 50 ml). La résine est ensuite mise immédiatement en suspension dans 200 mL de THF anhydre et refroidie à -78°C . Une solution de 2-chloro-5-bromo-4-lithiopyridine (préparée en additionnant au goutte à goutte 1,1 équivalent de *t*-BuLi (1,7M in pentane ; 58,8 mL) à une solution de 2-chloro-5-bromopyridine dans 500 mL de THF anhydre à -78°C) est ensuite transférée via une canule en téflon. Après 3 heures à -78°C , le milieu réactionnel est porté à température ambiante pendant 12 heures. Le milieu réactionnel est ensuite hydrolysé doucement à 0°C avec 200 mL de MeOH. La résine obtenue est ensuite lavée successivement avec 3 x 200 mL de THF, 3 x 200 mL de THF/ H_2O (1:1), 3 x 200 mL de THF, 3 x 200 mL de dichlorométhane et 3 x 200 mL d'éther. La résine est ensuite séchée sous pression réduite pendant 12 heures pour donner 13,85 g d'une résine brune contenant la pyridine.

Analyse élémentaire: C, 74.06; H, 7.42; N, 1.96 (1.4 mmoles N /g, 70%).

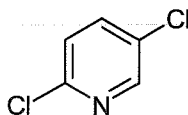
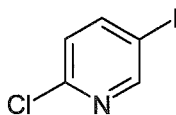
I.3 Procédure générale de clivage "traceless" avec le fluorure de tétrabutylammnium.

La résine **D** (750 mg, 1 mmole) est placée dans un réacteur de 10 mL équipé d'une agitation magnétique. Le TBAF (4 mmoles, 4 mL d'une solution 1M dans le THF) est ensuite additionné au goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité pendant 1 heure et 10 mL d'H₂O sont ensuite ajoutés. La résine est ensuite filtrée et lavée successivement avec (2 x 10 mL) d' H₂O, (2 x 10 mL) de THF et (2 x 10 mL) d'éther. Le filtrat est ensuite extrait à l'Et₂O, les phases organiques sont réunies et séchées sur MgSO₄ et les solvants évaporés sous pression réduite. Après purification par chromatographie sur colonne de silice, les produits correspondants sont obtenus.

II. -.Modifications de la résine fonctionnelle.

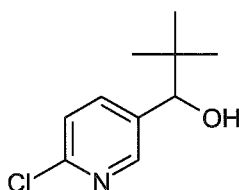
II.1. Procédure générale d'échange brome lithium.

La résine **D** (750 mg; 1 mmole) est mise en suspension dans 10 mL de THF anhydre, sous courant continu d'azote. Le milieu réactionnel est ensuite refroidit à -78°C et on ajoute au goutte à goutte à cette température le *n*-BuLi (1,6 mL ; 2,5M dans l'hexane ; 4 mmoles). Après 3 heures à cette température, le milieu est traité avec une solution de l'électrophile approprié (4 mmoles) dans 10 mL de THF. Le milieu réactionnel est ensuite porté à température ambiante durant la nuit et est ensuite hydrolysé à 0°C avec 10 mL d'H₂O. La résine est filtrée, lavée successivement avec (2 x 10mL) d' H₂O, (2 x 10mL) de THF et (2 x 10mL) d'Et₂O et finalement séchée sous pression réduite pendant 12 heures. Après la procédure générale de clivage et de traitement décrits précédemment, les produits sont obtenus.

2,5-dichloro-pyridine (28).²⁴⁹**Rendement** : 85%**Aspect** : solide blanc**Eluant** : Hexane/AcOEt (90 :10)**Tf (°C)** : 59**RMN ¹H (CDCl₃)** : δ = 7,29 (dd ; J = 8 et 0,7 Hz ; 1H) ; 7,63 (dd ; J = 8 et 2,5 Hz ; 1H) ; 8,35 (d ; J = 0,7 Hz ; 1H).**RMN ¹³C (CDCl₃)** : δ = 125,1 ; 132 ; 138,4 ; 148,40 ; 148,42 ; 151,7.**GCMS (IE) m/z (%)** : 149 [M⁺+1] (64) ; 147 [M⁺-1] (100) ; 112 (77) ; 85 (13) ; 76 (35) ; 51 (9,8).**2-chloro-5-iodo-pyridine (29).**²⁵⁰**Rendement** : 90%**Aspect** : solide jaune**Eluant** : Hexane/AcOEt (90 :10)**Tf (°C)** : 97**RMN ¹H (CDCl₃)** : δ = 7,14 (dd ; J = 8,5 et 0,7 Hz ; 1H) ; 7,9 (dd ; J = 9 et 2 Hz ; 1H) ; 8,6 (d ; J = 0,7 Hz ; 1H).**RMN ¹³C (CDCl₃)** : δ = 90,7 ; 126,1 ; 146,7 ; 150,9 ; 155,6.**GCMS (IE) m/z (%)** : 240 [M⁺+1] (5,3) ; 239 [M⁺] (100) ; 127 (19) ; 112 (75) ; 85 (37) ; 76 (53).²⁴⁹ Kuwayama, T.; Inoue, S.; Asanuma, G.; Shiono, M., Kuraray Co., Ltd., Japan., *PCT Int. Appl.* WO19980319 A1, **1998**, Chem. Abstr. 128:230248.²⁵⁰ Bouillon, A.; Lancelot, J.-C.; Rault, S. *Tetrahedron*, **2002**, 58, 2885-2890.

II.2. Procédure générale d'échange brome-magnésium.

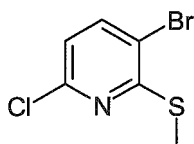
La résine **D** (750 mg ; 1 mmole) est mise en suspension dans 5 mL de THF anhydre, sous atmosphère inerte d'azote. Cette solution est refroidie à 0°C et 4 mL d'*i*-PrMgCl (solution 2 M dans le THF, 8 mmoles) sont ajoutés au goutte à goutte. Le milieu réactionnel est ensuite porté à température ambiante pendant 6 heures, porté à 0°C et traité avec *t*-BuCHO (860 mg, 10 mmoles). Le milieu est laissé 12 heures sous agitation à température ambiante avant d'être hydrolysé à 0°C avec 10 mL d'H₂O. La résine est filtrée, lavée successivement avec (2 x 10mL) d' H₂O, (2 x 10mL) de THF et (2 x 10mL) d'Et₂O et finalement séchée sous pression réduite pendant 12 heures. Après la procédure générale de clivage et de traitement décrits précédemment, le produit est obtenu.

1-(6-Chloro-pyridin-3-yl)-2,2-diméthyl-propan-1-ol (30).²⁵¹**Rendement** : 93%**Aspect** : solide blanc**Eluant** : Hexane/AcOEt (80 :20)**Tf (°C)** : 125**RMN ¹H (CDCl₃)** : δ= 0,91 (s ; 9H) ; 4,43 (s ; 1H) ; 7,28 (d ; J = 8 Hz ; 1H) ; 7,66 (dd ; J = 8 et 2,4 Hz ; 1H) ; 8,25 (d ; J= 2,4 Hz ; 1H).**RMN ¹³C (CDCl₃)** : δ= 25,5 ; 35,6 ; 79,2 ; 123,3 ; 136,4 ; 137,9 ; 148,7 ; 152,2.**GCMS (IE) m/z (%)** : 184 (1,5) ; 145 (30) ; 144 (19) ; 143 (100) ; 142 (44) ; 78 (19) ; 57 (31).²⁵¹ Bolm, C.; Ewald, M.; Felden, M.; Schlingloff, G. *Chem. Ber.* **1992**, 125, 1169.

II.3. Procédure générale d'ortholithiation avec le LDA.

Une solution de diisopropylamine (0,84 mL ; 6 mmoles) dans 40 mL de THF anhydre est refroidie à -40°C et 2,4 mL de *n*-BuLi (2,5M dans l'hexane ; 6 mmoles) sont additionnés au goutte à goutte sous atmosphère inerte d'azote. Le milieu réactionnel est ensuite porté à 0°C , agité pendant 30 min, puis refroidit à -78°C . La résine **D** (750 mg ; 1 mmole) est alors additionné au milieu réactionnel via une ampoule à solide. La solution noire est alors agitée à cette température pendant 3 heures et ensuite traitée par une solution de l'électrophile approprié (8 mmoles) dans 10 mL de THF. Le milieu réactionnel est ensuite porté à température ambiante pendant 12 heures. L'hydrolyse se fait à 0°C avec 40 mL d' H_2O . La résine est filtrée, lavée successivement avec (2 x 10mL) d' H_2O , (2 x 10mL) de THF et (2 x 10mL) d' Et_2O et finalement séchée sous pression réduite pendant 12 heures. Après la procédure générale de clivage et de traitement décrits précédemment, les produits sont obtenus.

3-bromo-6-chloro-2-méthylsulfanyl-pyridine (31).



Rendement : 90%

Aspect : solide blanc

Eluant : Hexane/AcOEt (95 :5)

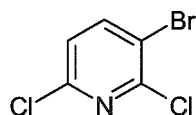
RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 2,56 (s ; 3H) ; 6,9 (d ; J = 8,2 Hz ; 1H) ; 7,62 (d ; J = 8,2 Hz ; 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = 14,8 ; 117,2 ; 120,0 ; 141,2 ; 149,6 ; 158,5.

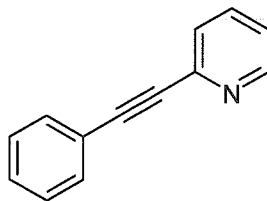
GCMS (IE) m/z (%) : 239 [M^+] (42) ; 237 (31) ; 160 (32) ; 158 (100) ; 112 (17) ; 64 (10).

Analyse élémentaire théorique: C: 26,47 ; H: 0,89 ; N: 6,17.

Analyse élémentaire trouvée: C: 26,52 ; H: 0,91 ; N: 6,13.

3-bromo-2,6-dichloro-pyridine (32).**Rendement** : 85%**Aspect** : solide blanc**Eluant** : Hexane/AcOEt (90 :10)**RMN ¹H (CDCl₃)** : δ = 7,30 (d ; J = 8 Hz ; 1H) ; 7,94 (d ; J = 8 Hz ; 1H).**RMN ¹³C (CDCl₃)** : δ = 118,9 ; 126,3 ; 143,3 ; 150,1 ; 155,7.**GCMS (IE) m/z (%)** : 382 (33) ; 380 (11) ; 303 (100) ; 301 (60) ; 222 (23) ; 151 (9) ; 75 (14).**Analyse élémentaire théorique**: C: 30,21 ; H: 2,11 ; N: 5,87 ; S : 13,44.**Analyse élémentaire trouvée**: C: 29,8 ; H: 2,09 ; N: 5,78 ; S: 13,41.**II.4. Procédure générale de préparation des pyridines monoalcyne.**

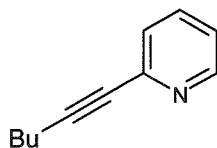
L'échange brome-lithium est réalisée sur la résine **D** comme décrit précédemment mis à part que l'H₂O est utilisé comme électrophile dans ce cas. Après les étapes classiques de filtration, lavage et séchage sous pression réduite, la résine obtenue est soumise à un couplage de Sonogashira comme suit. Un mélange de PdCl₂(PPh₃)₂ (35 mg; 0,05 mmole), CuI (19 mg ; 0,1 mmole) et 2 mL de Et₃N dans 10 mL de DMF est agité sous atmosphère inerte d'azote. La résine (1 mmole) et l'alcyne correspondant sont ensuite ajoutés au milieu réactionnel, qui est porté à reflux pendant 24 heures. Le milieu réactionnel est ensuite refroidit à température ambiante et la résine est filtrée, lavée successivement avec (2 x 10 mL) de NH₄OH, (2 x 10mL) d' H₂O, (2 x 10mL) de THF et (2 x 10mL) d'Et₂O et finalement séchée sous pression réduite pendant 12 heures. Après la procédure générale de clivage et de traitement décrits précédemment, les produits sont obtenus.

2-Phényléthyynyl-pyridine (34a).²⁵²**Rendement :** 74%**Aspect :** solide jaune**Eluant :** Hexane/AcOEt (80 :20)

RMN ¹H (CDCl₃) : δ= 7,24 (dd; J = 7 et 6 Hz; 1H); 7,37-7,38 (m; 3H); 7,53 (d; J = 8Hz; 1H); 7,61 (dd; J = 6 et 2 Hz; 2H); 7,68 (td; J = 7,5 et 2 Hz; 1H); 8,62 (d; J = 6 Hz; 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ= 88,9; 89,6; 122,6; 123,1; 127,6; 128,7; 129,3; 132,4; 136,6; 143,7; 150,4.

GCMS (IE) m/z (%) : 180 [M⁺+1] (12); 179 [M⁺] (100); 178 [M⁺-1] (34); 151 (10); 76 (17).

2-Hex-1-ynyl-pyridine (34b).²⁵³**Rendement :** 96%**Aspect :** huile jaune**Eluant :** Hexane/AcOEt (70 :30)

RMN ¹H (CDCl₃) : δ= 0,88 (t; J = 7,2 Hz; 3H); 1,40-1,59 (m; 4H); 2,38 (t; J = 6,9 Hz; 2H); 7,14 (dd; J = 7,8 et 5 Hz; 1H); 7,34 (d; J = 7,8 Hz; 1H); 7,57 (td; J = 7,8 et 5 Hz; 1H); 8,51 (d; J = 7 Hz; 1H).

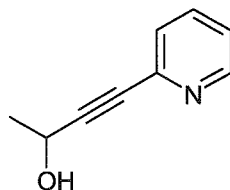
RMN ¹³C (CDCl₃) : δ= 12,6; 18,1; 21,1; 29,5; 79,6; 89,9; 121,3; 125,8; 135,0; 143,0; 148,8.

²⁵² Lautens, M.; Yoshida, M. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 762-769.

²⁵³ Novak, Z.; Szabo, A.; Repasi, J.; Kotschy, A. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 3327-3329.

GCMS (IE) m/z (%) : 159 [M⁺] (30); 158 [M⁺-1] (38); 144 (35); 130 (100); 117 (88); 89 (39); 78 (20); 51 (17).

4-Pyridin-2-yl-but-3-yn-2-ol (34c).²⁵⁴



Rendement : 78%

Aspect : huile jaune

Eluant : 100% AcOEt

RMN ¹H (CDCl₃) : δ= 1,57 (d; J = 6,6 Hz; 3H); 4,83 (q; J = 6,5 Hz; 1H); 5,53 (s; 1H); 7,18 (dd; J = 6,8 et 5 Hz; 1H); 7,37 (d; J = 7,8 Hz; 1H); 7,61 (dd; J = 7,8 et 6,8 Hz; 1H); 8,52 (d; J = 5 Hz; 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ= 23,7; 57,6; 82,0; 92,3; 112,7; 122,6; 126,8; 136,1; 142,5; 149,2.

II.5. Procédure générale de préparation des 2-amino-3-alcynyl-pyridine.

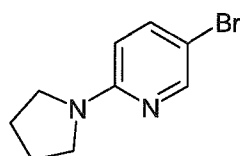
II.5.1. Procédure d'amination de la résine fonctionnelle.

La résine **D** est mise en suspension dans 10 mL de DMF et l'amine correspondante est ensuite ajoutée au milieu réactionnel qui est ensuite porté au reflux pendant 24 heures. Après refroidissement; la résine est filtrée, lavée successivement avec (2 x 10mL) d' H₂O, (2 x 10mL) de THF et (2 x 10mL) d'Et₂O et finalement séchée sous pression réduite pendant 12 heures. Après la procédure

²⁵⁴ Schubert, T.; Hummel, W.; Kula, M.-R.; Muller, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 4181-4187.

générale de clivage et de traitement décrits précédemment, les aminopyridines correspondantes sont obtenues.

5-bromo-2-pyrrolidine-1-yl-pyridine (35a).²⁵⁵



Rendement : 97%

Aspect : solide blanc

Eluant : hexane/ AcOEt (90 : 10)

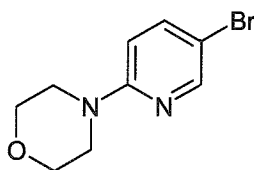
Tf (°C) : 71

RMN ¹H (CDCl₃) : δ= 2,00 (t; J = 6,4 Hz; 4H); 3,40 (t; J = 6,4 Hz; 4H); 6,25 (d; J = 9 Hz; 1H); 7,47 (dd; J = 9 et 2,4 Hz; 1H); 8,15 (d; J = 2,4 Hz; 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ= 25,9; 47,2; 105,8; 108,2; 139,5; 148,9; 156,1.

GCMS (IE) m/z (%) : 228 [M⁺+1] (38); 227 [M⁺] (13); 226 [M⁺-1] (39); 199 (97); 197 (100); 158 (19); 118 (11); 78 (33); 70 (64); 51 (18).

5-bromo-2-morpholine-1-yl-pyridine (35b).²⁵⁶



Rendement : 82%

Aspect : solide jaune

Eluant : hexane/ AcOEt (80 : 20)

Tf (°C) : 77

²⁵⁵ Takayanagi, M.; Sagi, K.; Nakagawa, T.; Yamanashi, M.; Kayahara, T.; Takehana, S. Ajinomoto Co., Inc., Japan, *PCT Int. Appl.* WO 19980723, **1998**, *Chem. Abstr.* 129:161414.

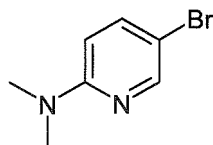
²⁵⁶ Ji, J.; Li, T.; Bunnelle, W.H. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4611-4614.

RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 3,46 (t; J = 5 Hz; 4H); 3,81 (t; J = 5 Hz; 4H); 6,53 (d; J = 9,1 Hz; 1H); 7,56 (dd; J = 9 et 2,4 Hz; 1H); 8,21 (d; J = 2,3 Hz; 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = 45,9; 66,9; 108,61; 108,64; 140,2; 148,9; 159,4.

GCMS (IE) m/z (%) : 244 [$\text{M}^+ + 1$] (35); 243 [M^+] (28); 242 [$\text{M}^+ - 1$] (37); 213 (51); 211 (50); 185 (45); 158 (97); 157 (100); 78 (63); 51 (22).

5-bromo-2-(diméthyl-amino)-pyridine (35c).²⁵⁷



Rendement : 87%

Aspect : solide jaune

Eluant : hexane/ AcOEt (90 : 10)

Tf ($^{\circ}\text{C}$) : 39

RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 3,04 (s; 6H); 6,38 (d; J = 9,1 Hz; 1H); 7,46 (dd; J = 9,1 et 2,1 Hz; 1H); 8,15 (d; J = 2,1 Hz; 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = 37,6; 105,4; 106,6; 138,8; 147,8; 157,3.

GCMS (IE) m/z (%) : 202 [M^+] (54); 201 [$\text{M}^+ - 1$] (11); 187 (63); 185 (66); 173 (96); 171 (100); 158 (41); 119 (11); 78 (71); 51 (42).

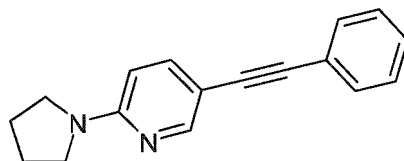
II.5.2. Couplage de Sonogashira des aminopyridines immobilisées.

Un mélange de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (35 mg ; 0,05 mmole) et de CuI (18 mg ; 0,1 mmole) dans 10 mL de pipéridine comme solvant est agité sous atmosphère inerte d'azote. La résine portant l'aminopyridine (1 mmole) et l'alcyne correspondant sont alors ajoutés au milieu réactionnel, qui est ensuite porté au reflux pendant 24 heures. Le milieu réactionnel est ensuite refroidi à température ambiante et la résine est filtrée, lavée successivement avec (2 x 10 mL) de NH_4OH , (2 x 10 mL) d' H_2O , (2 x 10 mL) de THF et (2 x 10 mL) d' Et_2O et finalement séchée sous pression réduite

²⁵⁷ Paudler, W.W.; Jovanovic, M.V. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 1064-1069.

pendant 12 heures. Après la procédure générale de clivage et de traitement décrits précédemment, les produits sont obtenus.

5-phenyléthynyl-2-pyrrolidine-1-yl-pyridine (36a).



Rendement : 89%

Aspect : solide jaune

Eluant : hexane/ AcOEt (50 : 50)

Tf (°C) : 125

RMN ¹H (CDCl₃) : δ= 2,0 (t; J = 2,9 Hz; 4H); 3,50 (t; J = 3 Hz; 4H); 6,35 (d; J = 8,8 Hz; 1H); 7,31-7,34 (m; 3H); 7,50 (d; J = 6,5 Hz; 2H); 7,56 (dd; J = 9 et 2,1 Hz; 1H); 8,34 (d; J = 2 Hz; 1H).

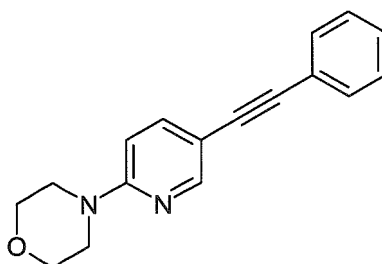
RMN ¹³C (CDCl₃) : δ= 25,5; 46,9; 87,7; 88,4; 106,3; 123,6; 127,8; 128,3; 131,3; 139,8; 150,9.

GCMS (IE) m/z (%) : 249 [M⁺+1] (11); 248 [M⁺] (74); 220 (20); 219 (100); 179 (15); 124 (5,9); 109 (13); 91 (15,7); 70 (19,3).

Analyse élémentaire théorique: C: 82,21 ; H: 6,49 ; N: 11,28.

Analyse élémentaire trouvée: C: 81,72 ; H: 6,24 ; N: 11,34.

5-phenyléthynyl-2-morpholine-1-yl-pyridine (36b).



Rendement : 77%

Aspect : solide jaune

Eluant : hexane/ AcOEt (70 : 30)

Tf (°C) : 135

RMN ¹H (CDCl₃) : δ= 3,53 (t; J = 5 Hz; 4H); 3,78 (t; J = 5 Hz; 4H); 6,54 (d; J = 9 Hz; 1H); 7,28- 7,30 (m; 3H); 7,45-7,48 (m; 2H); 7,57 (dd; J = 9 et 2,2 Hz; 1H); 8,34 (d; J = 2,2 Hz; 1H).

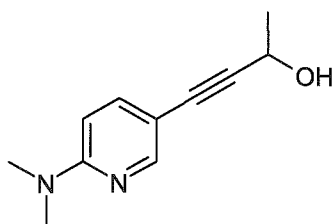
RMN ¹³C (CDCl₃) : δ= 44,9; 66,3; 86,9; 89,7; 105,6; 108,9; 123,1; 127,7; 128,1; 131,1; 139,8; 150,9; 157,8.

GCMS (IE) m/z (%) : 264 [M⁺] (100); 233 (57); 219 (42); 207 (48); 179 (87); 152 (22); 89 (31); 76 (32).

Analyse élémentaire théorique: C: 77,25 ; H: 6,10 ; N: 10,06.

Analyse élémentaire trouvée: C: 75,79 ; H: 6,23 ; N: 10,15.

2-(diméthylamino)-pyridine-3-yl-but-2-yn-3-ol (36c).



Rendement : 74%

Aspect : solide brun

Eluant : hexane/ AcOEt (70 : 30)

Tf (°C) : 108

RMN ¹H (CDCl₃) : δ= 1,53 (d; J = 6,8 Hz; 3H); 3,08 (s; 6H); 4,74 (q; J = 6,8 Hz; 1H); 6,42 (d; J = 9 Hz; 1H); 7,43 (dd; J = 8,9 et 2,2 Hz; 1H); 8,28 (d; J = 2,2 Hz; 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ= 24,3; 37,9; 58,2; 81,3; 91,6; 104,9; 106,3; 139,6; 150,8; 162,4.

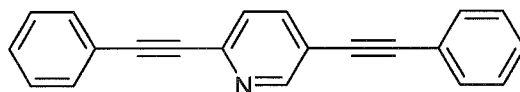
Analyse élémentaire théorique: C: 69,45 ; H: 7,42 ; N: 14,72.

Analyse élémentaire trouvée: C: 68,15 ; H: 7,12 ; N: 13,95.

II.6. Procédure générale de préparation des di-alcynylpyridines.

Un mélange de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (70 mg ; 0,1mmole), CuI (38 mg ; 0,2 mmole) et 4 mL de Et_3N dans 10 mL de DMF est agité sous atmosphère inerte d'azote. La résine **D** (750mg, 1 mmole) et l'alcyne approprié (5 mmoles) sont ajoutés successivement au milieu réactionnel qui est ensuite porté à reflux pendant 24 heures. Le milieu réactionnel est ensuite refroidit à température ambiante et la résine est filtrée, lavée successivement avec (2 x 10 mL) de NH_4OH , (2 x 10mL) d' H_2O , (2 x 10mL) de THF et (2 x 10mL) d' Et_2O et finalement séchée sous pression réduite pendant 12 heures. Après la procédure générale de clivage et de traitement décrits précédemment, les produits sont obtenus.

2,5-Diphényl-éthynyl-pyridine (37a).



Rendement : 65%

Aspect : solide jaune

Eluant : hexane/ AcOEt (90 : 10)

Tf (°C) : 157

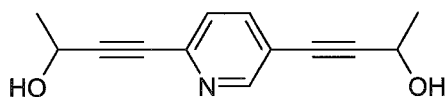
RMN ^1H (CDCl_3) : 7,36-7,40 (m; 6H); 7,5-7,63 (m; 5H); 7,79 (dd; J = 8 et 2 Hz; 1H); 8,76 (d; J = 2 Hz; 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = 87,0; 89,5; 92,2; 95,3; 120,4; 123,4; 127,4; 129,4; 129,5; 130; 130,2; 132,7; 133,1; 139,4; 142,9; 153,4.

GCMS (IE) m/z (%) : 280 [M^++1] (24); 279 [M^+] (100); 250 (5,2); 126 (17); 76 (2,2).

Analyse élémentaire théorique: C: 90,30 ; H: 4,69 ; N: 5,01.

Analyse élémentaire trouvée: C: 89,29 ; H: 4,63 ; N: 4,77.

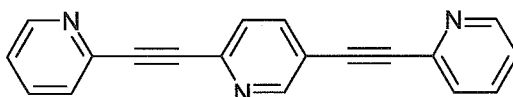
4-[6-(3-Hydroxy-but-1-ynyl)-pyridin-3-yl]-but-3-yn-2-ol (37b).**Rendement** : 76%**Aspect** : solide jaune**Eluant** : 100% AcOEt

RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 1,55 (d; J = 6,9 Hz; 3H); 1,57 (d; J = 6,5 Hz; 3H); 4,77 (q; J = 6,5 Hz; 2H); 7,35 (d; J = 8 Hz; 1H); 7,65 (dd; J = 8 et 1,5 Hz; 1H); 8,6 (d; J = 1,5 Hz; 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = 24,3; 24,5; 58,8; 59,0; 80,6; 83,1; 93,8; 96,8; 119,6; 126,6; 139,2; 141,8; 152,6.

Analyse élémentaire théorique: C: 72,54 ; H: 6,09 ; N: 6,51 ; O: 14,87.

Analyse élémentaire trouvée: C: 72,96 ; H: 5,84 ; N: 6,42; O: 14,78.

2,5-bispyridine-ethynyl-pyridine (37c).**Rendement** : 71%**Aspect** : solide jaune**Eluant** : hexane/ AcOEt (90 : 10)**Tf ($^{\circ}\text{C}$)** : 182

RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 7,31 (m; 2H); 7,57 (d; J = 7,8 Hz; 1H); 7,62-7,65 (m; 2H); 7,71-7,75 (m; 2H); 7,88 (dd; J = 8 et 1,8 Hz; 1H); 8,66 (d; J = 4,3 Hz; 2H); 8,85 (d; J = 1,8 Hz; 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = 88,7; 92,6; 93,4; 95,0; 123,6; 123,8; 127,6; 128,1; 136,6; 139,2; 150,44; 150,47; 153,1.

GCMS (IE) m/z (%) : 284 (100); 283 [$M^+ + 2$] (40); 207 (15); 152 (50); 141 (32); 102 (22); 77 (58); 51 (36).

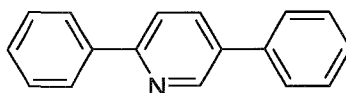
Analyse élémentaire théorique: C: 88,12 ; H: 3,94 ; N: 14,94.

Analyse élémentaire trouvée: C: 81,32 ; H: 4,01 ; N: 14,76.

II.7. Procédure générale de couplage de Stille.

Un mélange de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (70 mg ; 0,1 mmole) et de CuI (38 mg ; 0,2 mmole) dans 10 mL de DMF sont agités sous atmosphère inerte d'azote. La résine **D** (750mg, 1 mmole) et le dérivé organostannique approprié (5 mmoles) sont ajoutés successivement au milieu réactionnel qui est ensuite porté à reflux pendant 24 heures. Le milieu réactionnel est ensuite refroidit à température ambiante et la résine est filtrée, lavée successivement avec (2 x 10 mL) de NH_4OH , (2 x 10mL) d' H_2O , (2 x 10mL) de THF et (2 x 10mL) d' Et_2O et finalement séchée sous pression réduite pendant 12 heures. Après la procédure générale de clivage et de traitement décrits précédemment, les produits sont obtenus.

2,5-diphényl-pyridine (38a).²⁵⁸



Rendement : 82%

Aspect : solide jaune

Eluant : hexane/ AcOEt (80 : 20)

Tf (°C) : 173

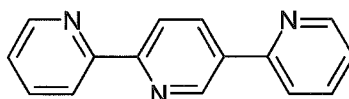
RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 8,94 (d; J = 2,3 Hz; 1H); 8,04 (d; J = 7,0 Hz; 2H); 7,95 (dd; J = 8,3 et 2,3 Hz; 1H); 7,80 (d; J = 8,3 Hz; 1H); 7,63 (d; J = 7,7 Hz; 2H); 7,52–7,38 (m; 6H).

²⁵⁸ Berthiol, F. ; Kondolff, I. ; Doucet, H. ; Santelli, M. *J. Organomet. Chem.* **2004**, 689, 17, 2786-2798.

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = 121,4; 127,9; 128,0; 129,1; 129,8; 130,0; 130,2; 136,2; 142,7; 143,9; 149,2; 154,23.

GCMS (IE) m/z (%) : 232 [$\text{M}^+ + 1$] (17); 231 [M^+] (100); 230 [$\text{M}^+ - 1$] (41); 202 (8); 102 (12); 76 (5); 51 (4).

[2, 2'; 5', 2'']-Terpyridine (38b).²⁵⁹



Rendement : 76%

Aspect : solide jaune

Eluant : hexane/ AcOEt (50 : 50)

Tf ($^{\circ}\text{C}$) : 156

RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 7,28-7,34 (m; 2H); 7,81-7,85 (m; 3H); 8,46-8,54 (m; 3H); 8,72 (d; J = 2,2 Hz; 1H); 8,76 (d; J = 2,2 Hz; 1H); 9,28 (d; J = 1 Hz; 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = 121,0; 121,3; 121,7; 123,2; 124,2; 135,0; 135,6; 137,3; 148,0; 149,6; 150,5; 155,0; 156,1; 156,6.

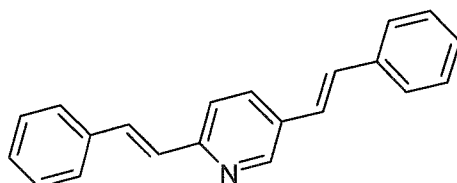
II.8. Procédure générale de couplage de Suzuki.

Un mélange de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (70 mg ; 0,1 mmole), CuI (38 mg ; 0,2 mmole) et K_2CO_3 (1,3 g ; 10 mmoles) dans 10 mL de DMF sont agités sous atmosphère inerte d'azote. La résine **D** (750mg, 1 mmole) et le dérivé organoborique approprié (5 mmoles) sont ajoutés successivement au milieu réactionnel qui est ensuite porté à reflux pendant 24 heures. Le milieu réactionnel est ensuite refroidit à température ambiante et la résine est filtrée, lavée successivement avec (2 x 10 mL) de NH_4OH ,

²⁵⁹ Yanagida, S. ; Ogata, T. ; Kuwana, Y. ; Wada, Y. ; Murakoshi, K. ; Ishida, A. ; Takamuku, S. ; Kusaba, M. ; Nakashima, N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1996**, 9, 1963-1969.

(2 x 10mL) d' H₂O, (2 x 10mL) de THF et (2 x 10mL) d'Et²O et finalement séchée sous pression réduite pendant 12 heures. Après la procédure générale de clivage et de traitement décrits précédemment, les produits sont obtenus.

2,5-Bis-((E)-styryl)-pyridine (38c).²⁶⁰



Rendement : 69%

Aspect : solide jaune

Eluant : hexane/ AcOEt (90 : 10)

Tf (°C) : 202

RMN ¹H (CDCl₃) : δ= 7,07 (d; J = 6,4 Hz; 2H); 7,17-7,35 (m; 8H); 7,49 (d; J = 10,8 Hz; 4H); 7,53 (d; J = 6,4 Hz; 1H); 7,76 (dd; J = 8 et 2,2 Hz; 1H); 8,64 (d; J = 2,5 Hz; 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ= 122,2; 125,0; 126,8; 127,3; 127,8; 128,3; 128,6; 128,9; 129,01; 129,06; 130,4; 131,6; 132,8; 133,2; 136,9; 148,8; 154,7.

GCMS (IE) m/z (%) : 284 [M⁺+1] (7,6); 283 [M⁺] (44); 282 [M⁺-1] (100); 239 (1); 77 (4).

²⁶⁰ Marri, E.; Pannacci, D. ; Galiazzo, G. ; Mazzucato, U. ; Spalletti, A *J. Phys. Chem. A* **2003**, 107, 11231-11238.

Monsieur **PIERRAT Philippe**

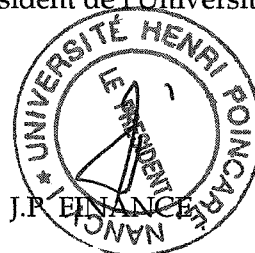
DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

en **CHIMIE & PHYSICO-CHIMIE MOLECULAIRES**

VU, APPROUVÉ ET PERMIS D'IMPRIMER *11°/249*

Nancy, le *30/10/06*

Le Président de l'Université





■ Résumé

L'objectif de ce travail de thèse consistait à la préparation de pyridylsilanes pour leur utilisation d'une part, en couplage organométallique de type Hiyama et, d'autre part, pour leur immobilisation en phase solide. La synthèse de pyridylsilanes stables a été réalisée via des réactions de métallation régiosélective du cycle pyridinique. Nous avons alors découvert une nouvelle réactivité du *t*-BuLi vis-à-vis des 3-bromopyridines: une quantité stoechiométrique de ce réactif permet une réaction d'ortholithiation sélective en position C-4. Dans le but de mieux comprendre cette sélectivité particulière, nous avons réalisé une étude RMN à basse température du mélange de la 2-chloro-5-bromopyridine avec le *n*-BuLi ou le *t*-BuLi. Cette étude nous a permis de mettre en évidence la formation d'un carbanion pyridinique lors du processus d'échange brome-lithium, espèce encore jamais observée en série pyridinique à notre connaissance. Certaines chloro-(triméthylsilyl)-pyridines se sont montrées très réactives dans le couplage organométallique de Hiyama, conduisant aux produits de couplage avec de très bons rendements et dans des conditions très douces. Nous avons également réalisé l'immobilisation de la 2-chloro-5-bromopyridine en phase solide via un bras espaceur silylé en position C-4 en utilisant la réaction d'ortholithiation décrite précédemment. Des modifications fonctionnelles ont ensuite été réalisées sur ce substrat immobilisé par des réactions de métallation et couplages organométalliques.

■ Mots clés

Métallation, ortholithiation, fonctionnalisation du cycle pyridinique, couplage organométallique, synthèse en phase solide.

■ Abstract

The aim of this work was to study the reactivity of pyridylsilanes in organometallic cross-couplings and their use as scaffolds for heterocyclic synthesis on solid phase. Pyridylsilanes syntheses have been achieved by regioselective metallation reactions of the pyridine ring. An unprecedented *t*-BuLi reactivity toward bromopyridines has been discovered since a stoichiometric amount of this base led to the clean ortholithiation on the C-4 position. In order to examine the mechanism of this new selectivity, we have performed low-temperature NMR measurements on mixtures of *n*-BuLi or *t*-BuLi with 2-chloro-5-bromopyridine. We have demonstrated for the first time the formation of a pyridinic carbanion during a bromine-lithium exchange. The incorporation of chloro-, fluoro- or methoxy substituents on the pyridine ring of pyridyl-trimethylsilanes allowed to perform efficient Hiyama cross-couplings with various (het)aryl halides. The reactions proceeded smoothly at room-temperature leading to the corresponding functional bis(het)aryl in fair to excellent yields. 2-Chloro-5-bromo-pyridine has been immobilized on a Merrifield resin via the selective introduction of a traceless silicon linker at the C-4 position using our new *t*-BuLi induced ortholithiation reaction. A useful heterocyclic scaffold was thus obtained and submitted successfully to selective reactions with polar and transition organometallic reagents opening a new access to pyridine-based libraries of synthons and chromophores.

■ Keywords

Metallation, ortholithiation, pyridine ring functionalisation, organometallic cross-coupling, solid phase organic synthesis.