

A. CRAVADOR
D. LINCHAMPS
J. PECHER

Service de Chimie Organique
Université Libre de Bruxelles
Belgique

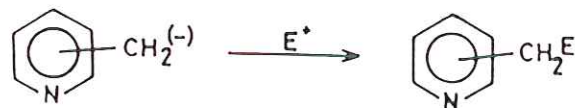


ACIDITE RELATIVE DES GROUPE METHYLE DE LA 2,4,6-COLLIDINE DANS LE SYSTEME PHENYLLITHIUM-SOLVANTS ETHERES

La position de la métallation de la 2,4,6-collidine est fonction des conditions expérimentales notamment de la nature de la base, du rapport molaire collidine-base et du solvant. Le phényllithium dans l'éther enlève spécifiquement un proton de $C_{(2)}-CH_3$ lorsque le rapport molaire collidine-phényllithium vaut 1.1. Lorsque ce rapport vaut 2:1, ou le solvant est le tétrahydrofuranne, ou la base est un amidure, le proton est enlevé principalement ou complètement de $C_{(4)}-CH_3$.

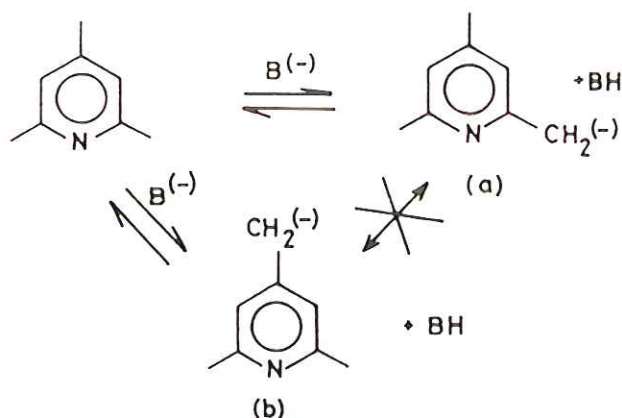
1 - INTRODUCTION

La méthode la plus utilisée dans la préparation de pyridines et de pyrazines substituées par des chaînes hydrocarbonées (substituées ou non) fait appel à la réaction du carbanion dérivé d'une méthylpyridine ou d'une méthylpyrazine avec un électrophile approprié.



Les amidures et les organolithiés (notamment le butyllithium et le phényllithium) sont les agents de métallation les plus employés pour former le carbanion souhaité. H. C. BROWN [1] et R. LEVINE [2] ont montré que même le carbanion (formé à partir d'un amidure) de la 3-picoline, qui est moins stabilisé que ceux de la 2- et 4-picoline, réagit avec des rendements acceptables pour donner des produits d'alkylation et d'acylation.

Lorsque la pyridine est polyméthylée on s'attend à priori à avoir une compétition entre les positions de métallation et par conséquent à un mélange de produits finaux. Ainsi l'abstraction d'un proton à la 2,4,6-collidine peut conduire à différents anions. Il est clair que les anions (a) et (b) ci-dessous sont isomères, peuvent participer à un équilibre acide-base, mais ne sont pas des formes limites mésomères.



Cependant E. M. KAYSER *et al.* [3] ont montré qu'il est possible de métaller la collidine de façon régiospécifique sur l'un ou l'autre des méthyle activés suivant la nature de la base employée. Les organolithiés arrachent un

proton du groupe méthyle en C₂, tandis que les amidures arrachent un proton du groupe méthyle en C₄.

L'organolithié formerait un complexe avec l'hétéroatome de la collidine. Lorsque le rapport molaire vaut 1:1 l'effet de proximité dans le complexe formé justifierait l'abstraction préférentielle du proton de C_2-CH_3 et par conséquent la régiospécificité observée en produit final (Eq. 1).

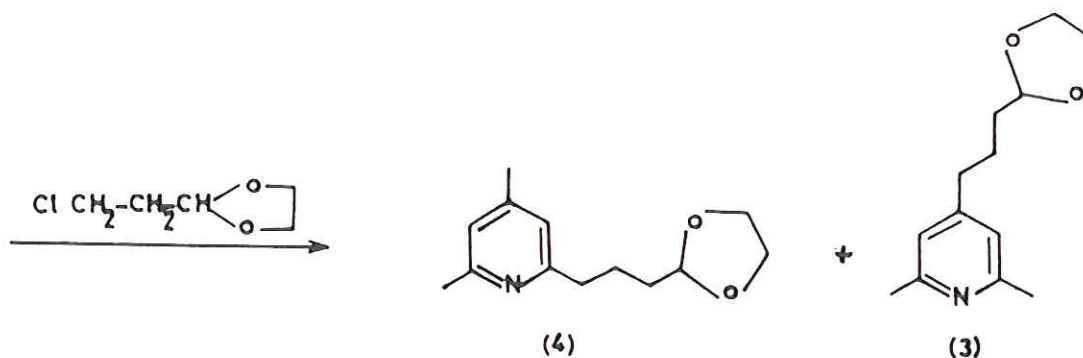
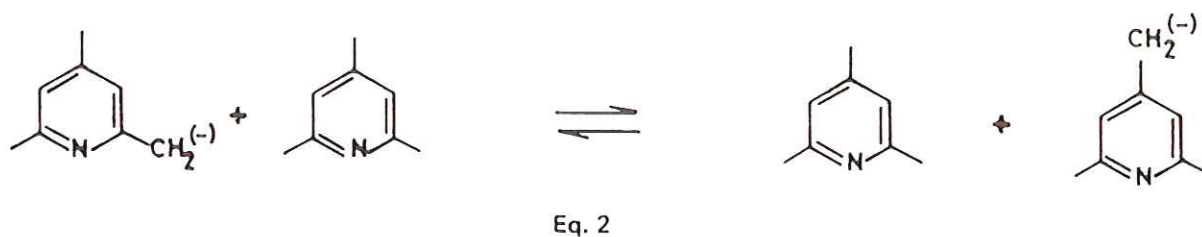
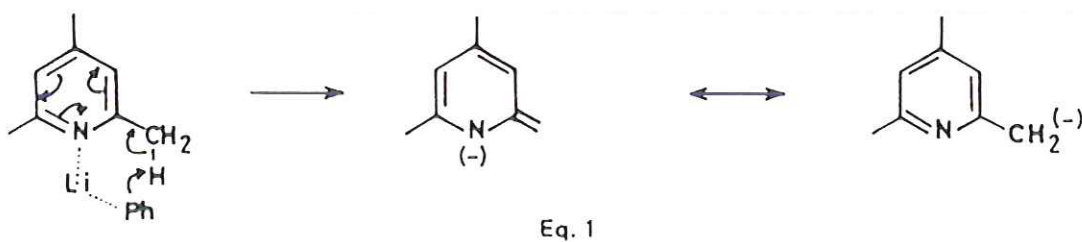
La régiospécificité de la métallation sur le méthyle en C₄ lorsque l'agent de métallation est autre qu'un organolithié ne peut trouver d'explication que dans l'acidité supérieure des protons de CH₃-C₄ par rapport à ceux de CH₃-C₂. Ceci paraît être le cas avec la 2-picoline et la 4-picoline dans les systèmes éthoxyde-éthanol soit en présence soit en absence de diméthylformamide [4].

Nous avons vérifié si c'était aussi le cas dans les systèmes organolithié-solvants éthers et montré qu'il est possible d'inverser la régiosélectivité de la métallation par l'organolithié si on choisit un solvant approprié qui empêche la complexation de l'organolithié par le dérivé pyridinique. Le rendement en produit final se trouve

de ce fait amélioré par rapport à la méthode aux ardures qui donne des résultats le plus souvent médiocres (Tableau II).

La comparaison de l'Exp. n°3 avec l'Exp. n°2 et l'Exp. n°5 avec l'Exp. n°8 (Tableau I) montre l'effet de solvant. Le passage de l'éther diéthylique au THF, les autres conditions expérimentales restant inchangées, provoque l'inversion de la régiosélectivité. Ceci peut s'expliquer par une compétition entre l'atome d'oxygène du tétrahydrofuranne et l'atome d'azote de la collidine dans la complexation de l'atome de lithium du phényllithium le premier l'emportant sur le second, formant ainsi un complexe basique stériquement encombré susceptible d'enlever seulement le proton le plus acide de la collidine soit celui du groupe méthyle en C₄.

Le tétrahydrofuranne est donc un meilleur agent complexant du phényllithium que la collidine et celle-ci est plus efficace que l'éther diéthylique. Cette situation n'est pas étonnante car l'efficacité des bases de Lewis à complexer les organolithiés est contrôlée par divers facteurs stériques plutôt que par la force de la base [5].



L'emploi d'agents complexants caractéristiques du cation Li^+ , (ex. le 12-crown-4 [6]) doit donc permettre d'améliorer encore la régiosélectivité et les rendements des réactions sur le méthyle en C_4 de la 2,4,6-collidine (et de la 2,4-lutidine).

S'il est vrai que l'effet de proximité dans le complexe collidine-organolithié est responsable de la régiospécificité de la métallation en $\text{C}_2\text{-CH}_3$, celle-ci devra être perdue si on permet à l'équilibre représenté dans l'équation (Eq. 2) de s'établir.

La formation de (3) et de (4) dans l'expérience n° 7 (Tableau I) réalisée en présence d'un excès de collidine est une manifestation de ce processus d'équilibre. Par ailleurs ce résultat suggère que l'acidité du groupe méthyle en C_4 est égale ou supérieure à celle du groupe méthyle en C_2 .

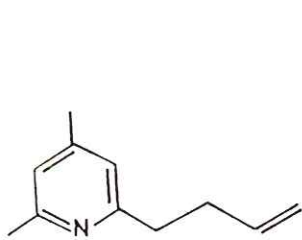
En conclusion nous avons mis en évidence l'acidité supérieure des protons du groupe méthyle en C_4 de la collidine dans les systèmes organolithié-solvants éthers en montrant qu'il est possible d'inverser la régiosélectivité de la métallation par un organolithié en contrariant la complexation de l'organolithié par la collidine, soit par le choix d'un solvant approprié, soit par l'emploi d'un excès de collidine.

L'emploi du tétrahydrofuranne comme solvant permet d'améliorer les rendements des réactions en $\text{CH}_3\text{-C}_4$ par rapport à la méthode aux amidures.

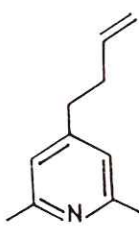
Tous les composés décrits sauf (1) sont nouveaux. Les structures attribuées sont en parfait accord avec les propriétés spectrographiques (UV, IR, NMR) et avec la fragmentation en spectrométrie de masse.

2 - CARACTERISATION PHYSIQUE

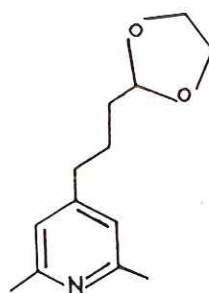
Les spectres ultra-violet ont été relevés sur un spectrophotomètre UNICAM SP 1800. Les spectres infra-rouge ont été relevés sur un spectrophotomètre PERKIN-ELMER 357. Les spectres de masse ont été relevés sur spectrographe PERKIN-ELMER HITACHI RMU 6D. Les spectres de résonance magnétique nucléaire du ^1H ont été relevés sur des spectromètres VARIAN A-60 et VARIAN T-60. Dans la description de ces spectres les signaux sont indiqués de la manière suivante: xs (singulet), xd ((doublet), xt (triplet), xm (multiplet) où x se réfère au nombre de protons indiqués par l'intégration.



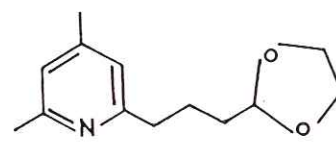
(1)



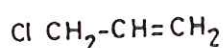
(2)



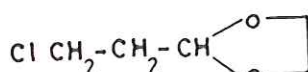
(3)



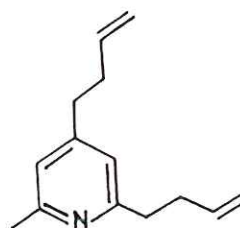
(4)



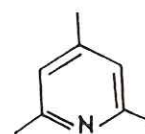
(6)



(5)



(7)



(8)

Tableau I
Alkylations la 2,4,6-collidine effectuées avec le phényllithium

Exp.	Collidine (quant. molaire relative)	PhLi (quant. molaire relative)	nature	RX (quant. molaire relative)	Solvant	Lithiation Temp	Lithiation Temps	Alkylation Temp.	Alkylation Temps	Produit (rendement)
1	1	1	(6)	1	éther	25 °	4 h	0 °	2 h	(1) (62 $\frac{2}{5}$)
2	1	1	(6)	1	THF	0 °	5 h	-5 °	1,5 h	(2) (61 $\frac{2}{5}$) - (1) (2 $\frac{2}{5}$)
3	1	1	(6)	1	éther	0 °	5 h	-5 °	1,5 h	(1) (62 $\frac{2}{5}$)
4	2	2	(6)	1	éther	25 °	4 h	0 °	2 h	(1) (62 $\frac{2}{5}$)
5	1	1	(5)	1	éther	25 °	4 h	35 °	4 h	(4) (51 $\frac{2}{5}$)
6	2	2	(5)	1	éther	25 °	4 h	35 °	4 h	(4) (86 $\frac{2}{5}$)
7	4	2	(5)	1	éther	25 °	4 h	35 °	4 h	(4)ca (42 $\frac{2}{5}$) - (3)ca (42 $\frac{2}{5}$)
8	1	1	(5)	1	THF	0 °	5 h	-5 °	2,5 h	(3) (3 $\frac{2}{5}$)
								25 °	9 h	(4) (14 $\frac{2}{5}$)

4-(but-3-ényl)-2,6-diméthylpyridine (2)

UV MeOH λ_{\max} 266 nm (log ϵ = 3.44)

IR film ν_{\max} 3080, 2920, 1640, 1610, 1570, 995, 915, 850 cm^{-1}

SM m/e 162 (12), 161 (89), 160 (22), 147 (5), 146 (39), 133 (9), 121 (22), 120 (100), 105 (11), 91 (9), 79 (15), 78 (8), 77 (34), 65 (6), 53 (7), 51 (6).

RMN δ^{CDCl_3} 6.75 (2s; ArH), 6.15-5.45 (1m; $-\text{CH} = \text{CH}_2$), 5.20-4.80 (2m; $-\text{CH} = \text{CH}_2$), 2.8-2.1 (4m; $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 2.5 (6s; C_2-CH_3 et C_6-CH_3).

IR film ν_{\max} 2950 (ép.), 2870, 1600, 1570, 14 (ép.), 1400, 1370, 1220, 1030 (ép.), 920, 840, 730 cm^{-1} .

SM m/e 221 (6), 220 (7), 175 (10), 148 (2), 122 (14), 121 (100), 106 (9), 79 (1), 77 (12), 73 (42), 45 (14).

RMN δ^{CDCl_3} 6.74 (2s; Ar-H 2H résonant accidentellement à la même fréquence), 4.82 ($-\text{O}-\text{CH}-\text{O}-$), 3.77 (4m, $-\text{CH}_2-\text{O}-$), 2.70 (2t; ArCH_2-), 2.40 (3s; C_6-CH_3), 2.16 (3s; C_4-CH_3), 1.75 (4m; $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH} <$).

4-[3-(1,3-dioxolanne-2-yl) propyl]-2,6-diméthylpyridine (3)

IR film ν_{\max} 2950 (ép.), 2870, 1600, 1560, 1410, 1220, 1130, 1020, 970, 930, 910, 850, 750, 730 cm^{-1}

SM m/e 221 (10), 220 (13), 159 (18), 134 (24), 133 (30), 121 (100), 114 (10), 99 (13), 86 (24), 84 (27), 83 (11), 79 (12), 78 (60), 77 (28), 73 (54), 44 (58).

RMN δ^{CDCl_3} 6.74 (2s; ArH), 4.83 (1t; $-\text{O}-\text{CH}-\text{O}-$), 3.83 (4m; $-\text{CH}_2-\text{O}-$), 2.7-2.35 (8m; d'où émerge 2.42 (6s; C_2-CH_3) et C_6-CH_3) plus Ar CH_2], 1.68 (4m; $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH} <$).

2-[3-(1,3-dioxolanne-2-yl) propyl]-4,6-diméthylpyridine (4)

2,4-di(but-3-ényl)-6-méthylpyridine (7)

UV MeOH λ_{\max} 266 nm (log ϵ = 3.44)

IR film ν_{\max} 3080, 2980, 2920, 1640, 1605, 1570, 995, 915, 855 cm^{-1} .

SM m/e 202 (7), 201 (38), 186 (7), 161 (1), 160 (82), 159 (22), 158 (100), 146 (1), 145 (31), 144 (17), 134 (6), 121 (1), 120 (10), 117 (9), 91 (19), 78 (1), 77 (19).

RMN δ^{CDCl_3} 6.75 (2s; Ar-H, 2 protons, résonant accidentellement à la même fréquence), 6.00-5.25 (2m; protons vinyliques), 5.2-4.75 (4m; protons vinyliques), 2.85-2.10 (11m d'où ressort 2.5 (protons méthyliques)).

Tableau II
Alkylations de la 2,4,6-collidine effectuées avec des amidures

Exp.	Collidine quantité	Base		RX		Solvant	Temp.	Produit et rendement		
		nature	quantité	nature	quantité					
9	0.041 M	NaNH ₂	0.043 M	(6)	0.041 M	NH ₃ / 50 ml éther/ 10 ml	-35 °	(2) 39 %	(7) 17 %	(8) 27 %
10	0.041 M	KNH ₂	0.041 M	(6)	0.041 M	NH ₃ / 130 ml éther/ 20 ml	-35 °	(2) 36 %	(8) 28 %	
11	0.041 M	NaNH ₂	0.043 M	(5)	0.041 M	NH ₃ / 50 ml éther/ 20 ml	-35 °	(3) 25 %		

Reçu 11 Avril 1978

REFERENCES

- [1] BROWN, H. C. and MURPHEY, W. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 3308 (1951).
- [2] RAYNOLDS, S. and LEVINE, R., *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 472 (1960).
- [3] KAISER, E. M., BARTLING, G. J., THOMAS, W. R., NICHOLS, S. B. and NASH, D. R., *J. Org. Chem.*, **38**, 71 (1973).
- [4] ZATSEPINA, N. N., KIROVA, A. V. and TUPITSYN, I. F., *Reakts. Spasobnost Org. Soedin*, (URSS), **5**, 70 (1968), cf. C. A. **69**, 76469 e (1968).
- [5] SETTLE, F. A., HAGGERTY, M. and EASTHAM, J. F., *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 2076 (1964).
- [6] CHRISTENSEN, J. J., HILL, J. O. and IZATT, R. M., *Science*, **174**, 459 (1971).

ABSTRACT

The location of the carbon metal bond in metalated collidines is a function of experimental conditions, specifically the nature of the base used to abstract a proton, the molar ratio collidine-base and the solvent. Phenyllithium in ether removes regiospecifically a proton from C₍₂₎-CH₃ in collidine when the molar ratio is 1:1. When the molar ratio collidine-phenyllithium is 2:1, or the solvent is tetrahydrofuran, or the base is alkali amide, the proton is abstracted chiefly or completely from C₍₄₎-CH₃.

