

Préparation d'espèces organométalliques polyfonctionnelles du zinc et du magnésium

Résumé Les molécules organiques utilisées dans les recherches pharmaceutiques, agrochimiques ou de la chimie des matériaux possèdent des structures complexes comportant de nombreux groupes fonctionnels. Pour écourter autant que possible leur synthèse, il est indispensable de disposer de réactifs ayant un centre nucléophile puissant mais tolérant également une grande variété de fonctions chimiques. Parmi eux, on retrouve très souvent des composés organométalliques, qui sont des molécules comportant une liaison carbone-métal. Si la nature du métal lié au carbone est essentielle pour évaluer la réactivité de ces derniers, la toxicité et le prix du métal rentrent tout autant en ligne de compte dans le choix du métal. Ainsi, le choix des organomagnésiens et organozinciques en tant que nucléophiles est idéal. Une mise au point sur les méthodes de synthèse disponibles pour préparer ces espèces organométalliques ainsi que quelques applications plus récentes sont détaillées dans cet article.

Mots-clés Chimie organométallique, organomagnésiens, organozinciques, compatibilité de groupes fonctionnels, nucléophiles.

Abstract Preparation of polyfunctional zinc and magnesium organometallic species

Most of the pharmaceutical, agrochemical or material target compounds possess complex structures with numerous functional groups. To make their synthesis as efficient and simple as possible, it is necessary to use reagents that display powerful nucleophilic centers while tolerating as many chemical functions as possible. Among those, organometallic compounds, which are molecules with a carbon-metal bond, can be considered. While the nature of this metal is essential to assess the overall reactivity of the species, the toxicity and price are also important. Thus, organomagnesium and organozinc as nucleophiles seem to be candidates of choice. A state of the art of the available syntheses to prepare these reagents and more recent applications of those are presented in this article.

Keywords Organometallic chemistry, organomagnesium, organozinc, functional group tolerance, nucleophiles.

La plupart des molécules cibles en chimie organique fine (chimie pharmaceutique, agrochimie et chimie des matériaux) ont des structures complexes et contiennent de nombreux groupes fonctionnels. Pour écourter autant que possible leur synthèse, il faut éviter les étapes de protection et de déprotection de groupements fonctionnels, ainsi que les étapes réactionnelles d'ajustement de degré d'oxydation des dérivés carbonylés ou aminés. Pour toutes ces raisons, il est indispensable de disposer de réactifs qui possèdent un centre nucléophile puissant mais qui tolèrent également une grande variété de groupes fonctionnels. Les espèces organométalliques du zinc et du magnésium semblent être d'excellents candidats. En effet, ces deux types d'espèces peuvent être préparés en présence de nombreux groupements fonctionnels. Les liaisons C-Mg et surtout C-Zn sont relativement covalentes ; pourtant, en présence de catalyseurs de métaux de transition, ces composés organométalliques réagissent avec de nombreuses espèces électrophiles et présentent donc un grand intérêt synthétique. D'autre part, les sels de magnésium ou de zinc formés lors du traitement final de la réaction sont non toxiques et relativement faciles à recycler. Nous vous proposons dans cet article de faire une mise au point sur les méthodes générales disponibles pour préparer ces espèces

organométalliques et d'indiquer quelques applications plus récentes.

Préparation par insertion directe sur des dérivés halogénés polyfonctionnels

Insertion directe du métal sur des halogénures organiques polyfonctionnels

L'insertion de magnésium dans une liaison C-Br d'un bromure aromatique comme **1** peut être accélérée par la présence de LiCl [1] (figure 1). En effet, cette réaction hétérogène qui se fait à la surface du magnésium conduit à la formation d'un organomagnésien adsorbé à la surface du métal, ce qui a tendance à ralentir, voire stopper d'autres réactions d'insertion. L'ajout de LiCl conduit à la formation de composés bimétalliques mixtes de type RMgX·LiCl (avec R = chaîne ou cycle carboné et X = atome d'halogène) qui sont très solubles dans le THF, libérant ainsi la surface du métal et permettant de favoriser une réaction rapide [2]. Dans ces conditions, la réaction d'insertion se fait à -10 °C en l'absence de ZnCl₂ et conduit au magnésien polyfonctionnel **2** qui est stable à cette température pour quelques heures. On peut s'étonner de la compatibilité entre un ester méthylique et une liaison C-Mg.

Glossaire

Boc : *tert*-butoxycarbonyle ; Bu : butyle ; Bz : benzoyle ; *ca.* : *circa* ; cat. : catalytique ; DCM : dichlorométhane ; Et : éthyle ; E-X : électrophile ; *i*Pr : isopropyle ; Me : méthyle ; MOM : méthoxyméthyle ; Ph : phényle ; PMDTA : *N,N,N',N',N'*-pentaméthyl-diéthylène-triamine ; *s*Bu : *sec*-butyle ; TBDMS : *tert*-butyldiméthylsilyle ; *t*Bu : *tert*-butyle ; Tf : triflate ; THF : tétrahydrofurane ; TMEDA : *N,N,N',N'*-tétraméthyl-éthylène-diamine ; TMPH : 2,2,6,6-tétraméthylpiperidine.

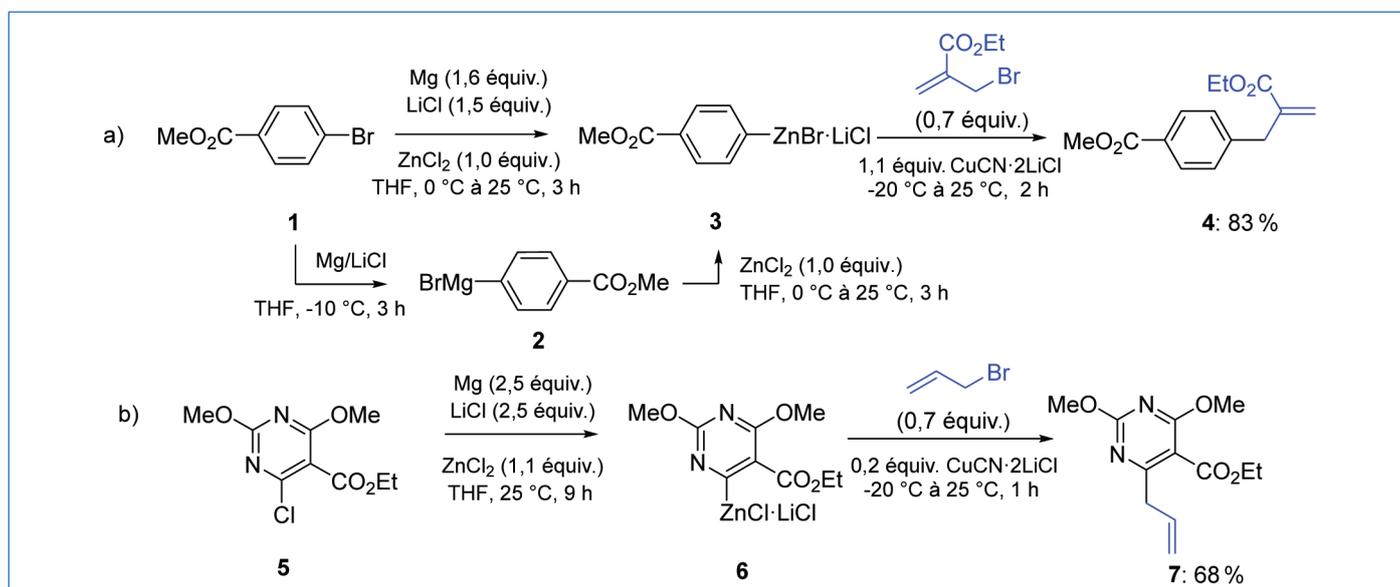


Figure 1 - Préparation d'organozinciques aromatiques et hétérocycliques par insertion directe de magnésium en présence de LiCl et ZnCl₂.

En effet, le carbone qui porte le magnésium est hybridé Csp² et stabilise bien mieux une charge négative qu'un carbone Csp³ (comparé à BuMgBr). De plus, la fonction électroattractive CO₂Me amplifie cet effet, réduisant encore davantage la réactivité de la liaison C-Mg du composé **2**. Un contrôle de la température est néanmoins nécessaire et la réaction doit impérativement être conduite à une température inférieure à 0 °C. Ce contrôle peut toutefois être évité en ajoutant ZnCl₂. Dans ce cas, le magnésien intermédiaire **2** est transmétallé in situ, conduisant au zincique **3**. Ce zincique est complexé par des sels de lithium (et de magnésium, les sels n'étant pas toujours indiqués dans les schémas par souci de simplification). Néanmoins, il faut noter que la présence de sels de magnésium et de lithium accroît considérablement la réactivité de zinciques à l'encontre d'aldéhydes et de cétones [3]. Le zincique **3** est, en revanche, indéfiniment stable sous argon à température ambiante car la liaison C-Zn est bien plus covalente que la liaison C-Mg et donc bien moins réactive. La réactivité vis-à-vis d'électrophiles peut être augmentée

en ajoutant un sel d'un métal de transition qui agit comme catalyseur. Ainsi, en présence de CuCN·2LiCl [4], l'halogénure d'arylzincique **3** est rapidement allylé pour conduire au produit **4** avec un rendement de 83 % (les rendements de produits finaux indiqués sont calculés par rapport au réactif limitant et à partir de la quantité de matière de produit isolé et pur) [5]. La présence de substituants électroattracteurs et l'emploi d'un hétérocycle pauvre en électrons comme la pyrimidine **5** permettent d'effectuer une insertion de Mg dans une liaison C-Cl conduisant après 9 h de réaction à 25 °C au zincique correspondant (**6**) qui est allylé dans les mêmes conditions que précédemment pour donner le dérivé uracile **7** avec un rendement de 68 % [5] (figure 1). D'une façon générale, l'insertion dans une liaison Csp³-X (X = Br, I) est bien plus facile. Ainsi, le dérivé iodé du tryptophane **8** réagit à 25 °C (0,5 h) avec de la poudre de zinc en présence de LiCl, produisant le zincique **9** avec un rendement de 91 % [6] (rendements d'intermédiaires métalliques calculés par titration iodométrique) [7] (figure 2).

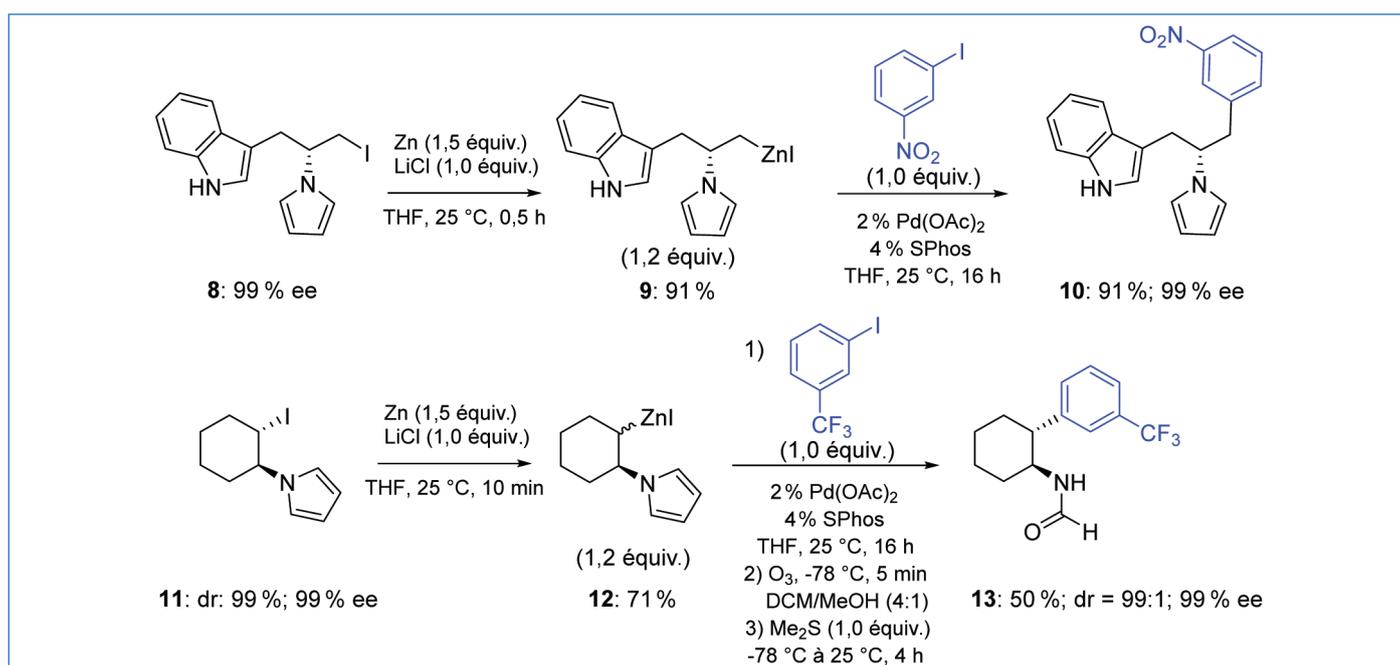


Figure 2 - Préparation d'organozinciques aliphatiques polyfonctionnels par insertion directe de zinc en présence de LiCl.

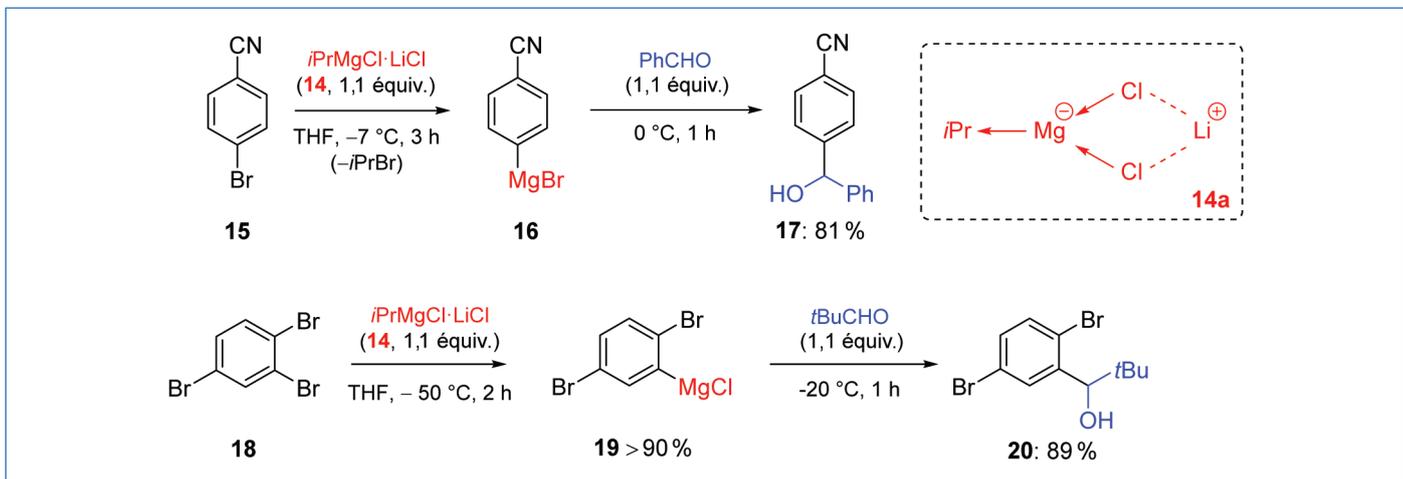


Figure 3 - L'emploi du réactif « turbo-Grignard » (**14**) pour effectuer des échanges Br/Mg sélectifs.

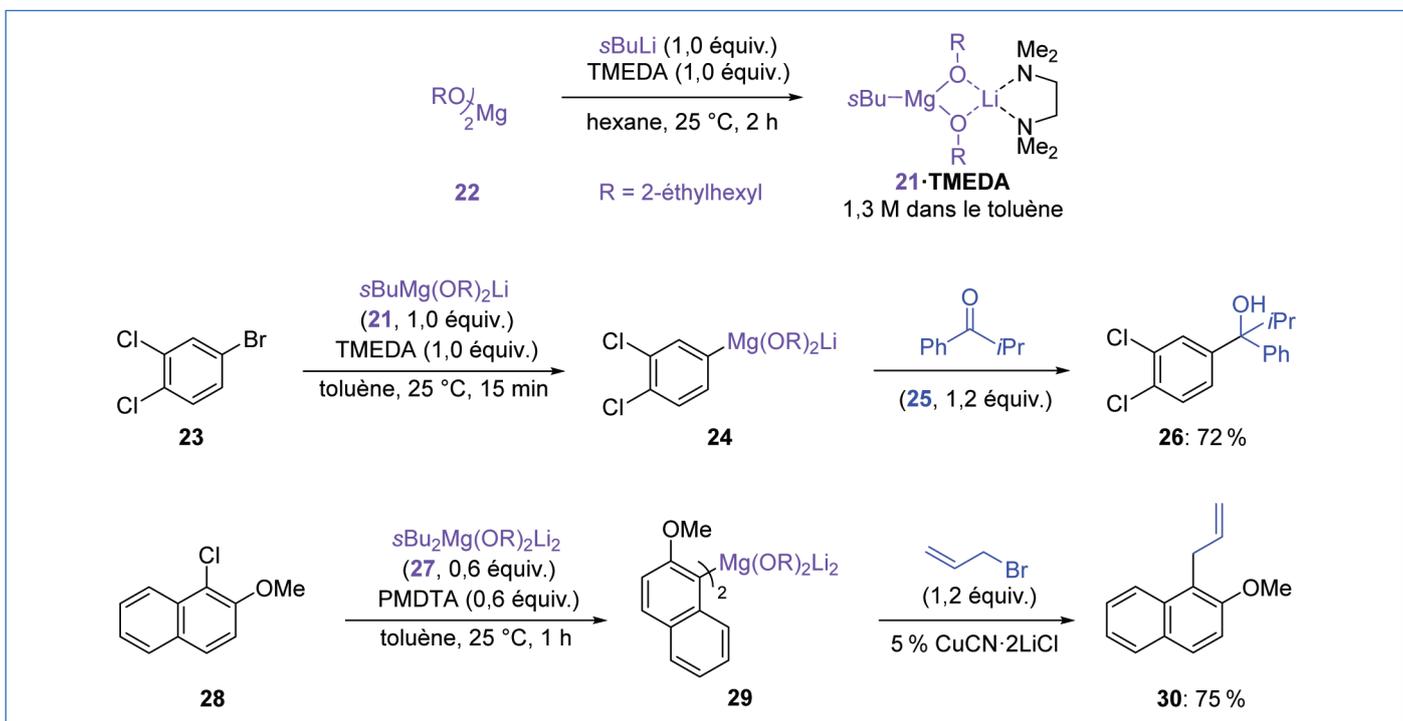


Figure 4 - Préparation de magnésiens dans le toluène en utilisant un échange Br-Mg.

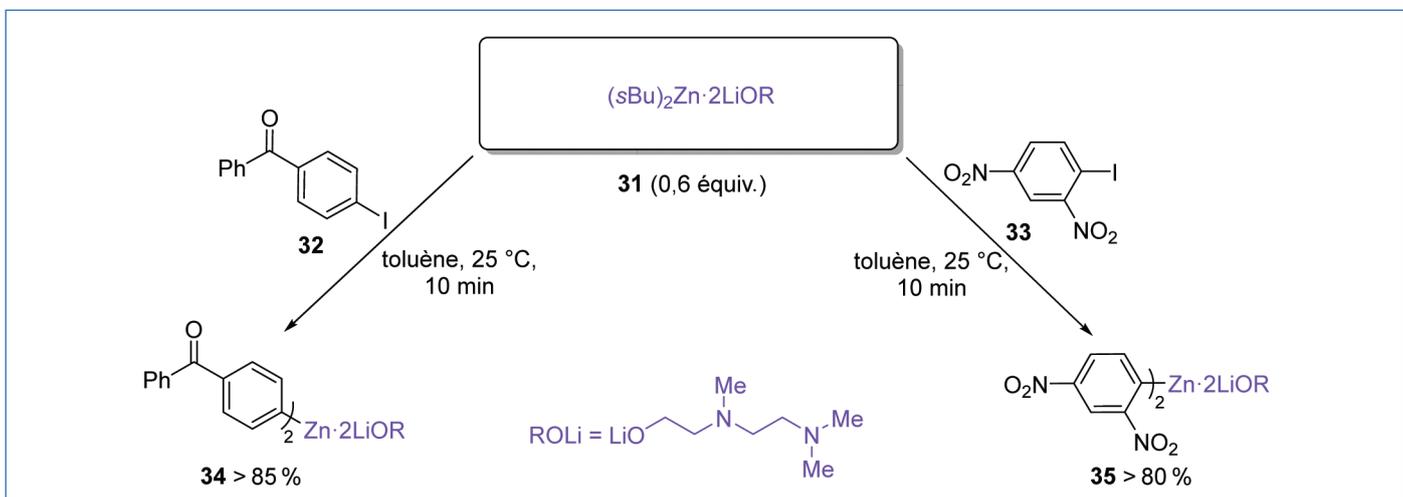


Figure 5 - Préparation des diarylzinciques **34** et **35** via un échange iode-zinc.

L'hydrogène acide (N-H) du noyau indolique est compatible avec la liaison C-Zn [8] et le réactif **9** peut être piégé par un couplage de Negishi catalysé au palladium qui fournit le dérivé indolique **10** avec un rendement de 91 %. Les iodures aliphatiques secondaires réagissent encore plus rapidement et l'iodure **11** (> 99 % *trans*) réagit avec le zinc en poudre à 25 °C en moins de 10 min. Ces réactions d'insertion d'un métal dans une liaison C-X procèdent toutes par une succession de transferts monoélectroniques [9] et passent donc par des espèces radicalaires impliquant une perte de stéréochimie pour le zincique **12**. Ceci n'est pas important si l'on effectue un couplage au palladium avec un halogénure aromatique car ces réactions sont diastéréoconvergentes [10] et conduisent uniquement au produit de couplage *trans*. Une réaction d'ozonolyse suivie d'un traitement réducteur conduit à la formamide **13** avec un rendement global de 50 % (dr = 99:1 ; 99 % ee) (figure 2).

Un « turbo-Grignard »

La méthode de préparation décrite dans le chapitre précédent est hétérogène. Ceci peut compliquer son utilisation à grande échelle. Cependant, il est possible d'éviter ce désavantage en traitant l'halogénure organique utilisé comme substrat avec une autre espèce organométallique. Cette réaction d'échange halogène-métal est très rapide lorsque l'espèce organométallique utilisée possède une liaison C-métal presque ionique. Ainsi, la réaction d'échange halogène-métal la plus étudiée est l'échange halogène-lithium [11]. L'électro-négativité du lithium étant faible, cet échange est très rapide [12]. En ce qui concerne les réactions d'échanges impliquant le magnésium [13] et surtout le zinc [14], les vitesses d'échange sont bien plus lentes et nécessitent l'emploi de réactifs possédant une réactivité exacerbée. Ainsi, le composé bimétallique mixte du magnésium et du lithium $iPrMgCl \cdot LiCl$ (**14**) est particulièrement adapté pour effectuer des réactions d'échanges I/Mg ou Br/Mg [15] (figure 3). Par exemple, le 4-bromobenzonitrile (**15**) réagit avec **14** (1,1 équiv., THF) à -7 °C pour conduire au magnésien **16** avec plus de 90 % de rendement. L'addition de benzaldéhyde fournit l'alcool correspondant **17** avec 81 % de rendement [15]. De plus, les deux ligands chlorure du réactif (**14**) rendent le groupement isopropyle très nucléophile grâce à leurs effets donneurs. Ceci permet des réactions d'échange dans des conditions douces (**14a**).

Ainsi, le 1,2,4-tribromobenzène **18** réagit régiosélectivement avec **14** pour échanger uniquement le brome en position C(2), conduisant au magnésien aromatique **19** avec un rendement de 90 %. L'addition de pivalaldéhyde donne l'alcool benzylique **20** (89 % de rendement) [15] (figure 3).

Le réactif « turbo-Grignard » **14** fait partie d'une famille de réactifs d'échanges bimétalliques à peine explorée. En effet, des magnésiens d'alkyles secondaires complexés par un alcoolate de lithium tel que **21** peuvent être obtenus par la réaction d'un alcoolate de magnésium **22** soluble dans l'hexane avec $sBuLi$. Ces réactifs permettent après échange de solvants de préparer des réactifs de Grignard dans le toluène [16] (figure 4).

Ainsi, le bromure aromatique **23** réagit à 25 °C avec **21** pour conduire au dérivé magnésien **24** qui, dans le toluène, s'additionne sur la cétone **25**, fournissant l'alcool tertiaire **26** avec 72 % de rendement. La présence d'un groupement méthoxy- en position ortho facilite la réaction d'échange halogène-métal et la base **27** ($sBu_2Mg(OR)_2Li_2$) permet

d'effectuer un échange chlore-magnésium sur le chloronaphthalène **28** pour donner le diarylmagnésien **29** qui, après alkylation avec le bromure d'allyle en présence de sels de cuivre, fournit le produit **30** avec un rendement de 75 % [16]. Cette réaction peut être étendue pour effectuer des échanges brome-magnésium très sélectifs [17]. De la même façon, il est possible de former le réactif du zinc $sBu_2Zn \cdot 2LiOR$ (R = $CH_2CH_2N(Me)CH_2CH_2NMe_2$) **31** qui réagit à température ambiante avec de nombreux iodures aromatiques fonctionnalisés comme **32** et **33**, conduisant aux diarylzinciques correspondants (**34** et **35**) avec d'excellents rendements [18] (figure 5).

Une « superbase »

L'emploi d'amidures bimétalliques très encombrés du lithium, du magnésium ou du zinc permet l'obtention de bases qui déprotonent efficacement de nombreux composés aromatiques ou hétérocycliques dans des conditions très douces. Contrairement aux bases lithiées qui sont très puissantes mais peu compatibles avec la plupart des groupes fonctionnels, ces bases tolèrent de nombreux groupes fonctionnels. En effet, les espèces organométalliques lithiées produites contiennent une liaison C-Li presque ionique et sont donc très réactives envers de nombreux composés électrophiles. Ainsi, la base mixte du magnésium et du lithium **36** obtenue par la réaction de la 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine (TMP-H) avec $iPrMgCl \cdot LiCl$ (**14**) possède une bonne solubilité dans le THF (1,2 M) et une bonne stabilité sous argon (figure 6) [19-21]. Elle réagit avec la cétone aromatique **37** à -20 °C pour conduire au magnésien polyfonctionnel **38** qui reste parfaitement stable à cette température en dépit de la présence d'un groupement OBoc, d'une fonction cétone et de deux fonctions ester [21]. D'ailleurs, cette base est commerciale et fait l'objet d'un procédé industriel (1 €/mL) [22].

Après acylation par le chlorure de propionyle, la dicétone aromatique polyfonctionnelle **39** est obtenue avec un rendement de 90 % [21]. $TMPMgCl \cdot LiCl$ (**36**) peut être remplacé par l'amidure de zinc correspondant $TMPZnCl \cdot LiCl$ (**40**). Ce dernier permet de préparer des hétéroarylzinciques polyfonctionnels comme **41-43** à partir des hétérocycles **44-46** [23] (figure 7). Les zinciques hétérocycliques **41-43** réagissent avec divers électrophiles en présence de catalyseurs de métaux de transition. Par exemple, un couplage de Negishi avec un iodure aromatique ou des réactions d'acylation en présence de $CuCN \cdot 2LiCl$ [4] permettent la préparation d'hétérocycles hautement fonctionnalisés comme **47-49** [23].

Récemment, nous avons montré que les oxadiazoles de type **50** peuvent être difonctionnalisés en utilisant la base $TMP_2Zn \cdot 2LiCl$ (**51**), tout d'abord par un couplage de Negishi, puis par une réaction d'amination électrophile [24] conduisant par exemple à l'oxadiazole disubstitué **52** via le dizincique **53** [25]. La réactivité et plus spécialement la régiosélectivité de ces bases peuvent être modulées par la présence d'acides de Lewis. $BF_3 \cdot OEt_2$ a souvent été utilisé [26] ; néanmoins, des acides de Lewis plus doux comme $MgCl_2$ peuvent également être employés, par exemple dans le THF, et sont plus sélectifs. Ainsi, la métallation de l'uridine protégée peut procéder soit en position C(5), soit en position C(6).

En effet, l'utilisation de $TMPMgCl \cdot LiCl$ (**14**) permet une magnésiation en position C(5) (formation de **55**), alors que la base $TMP_2Zn \cdot 2LiCl$ (**51**) en présence de sel de magnésium ($MgCl_2$) conduit à une métallation en position C(6) (formation de **56**).

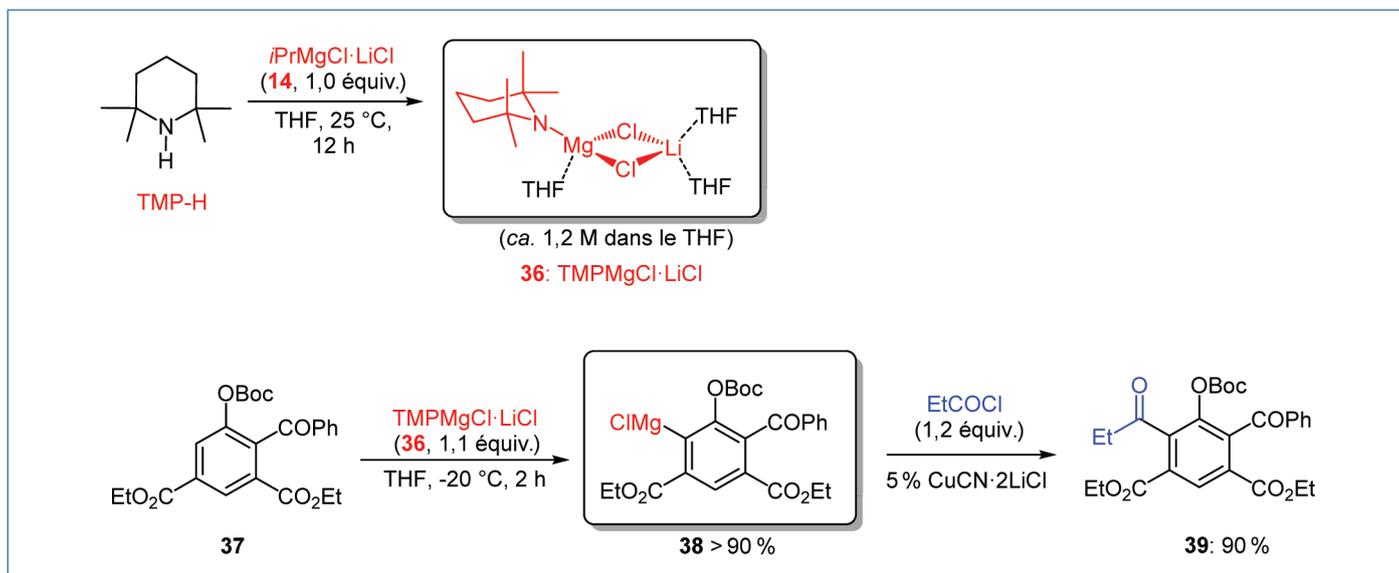


Figure 6 - Préparation de TMPMgCl·LiCl (**36**) et son utilisation pour obtenir le magnésien aromatique **38**.

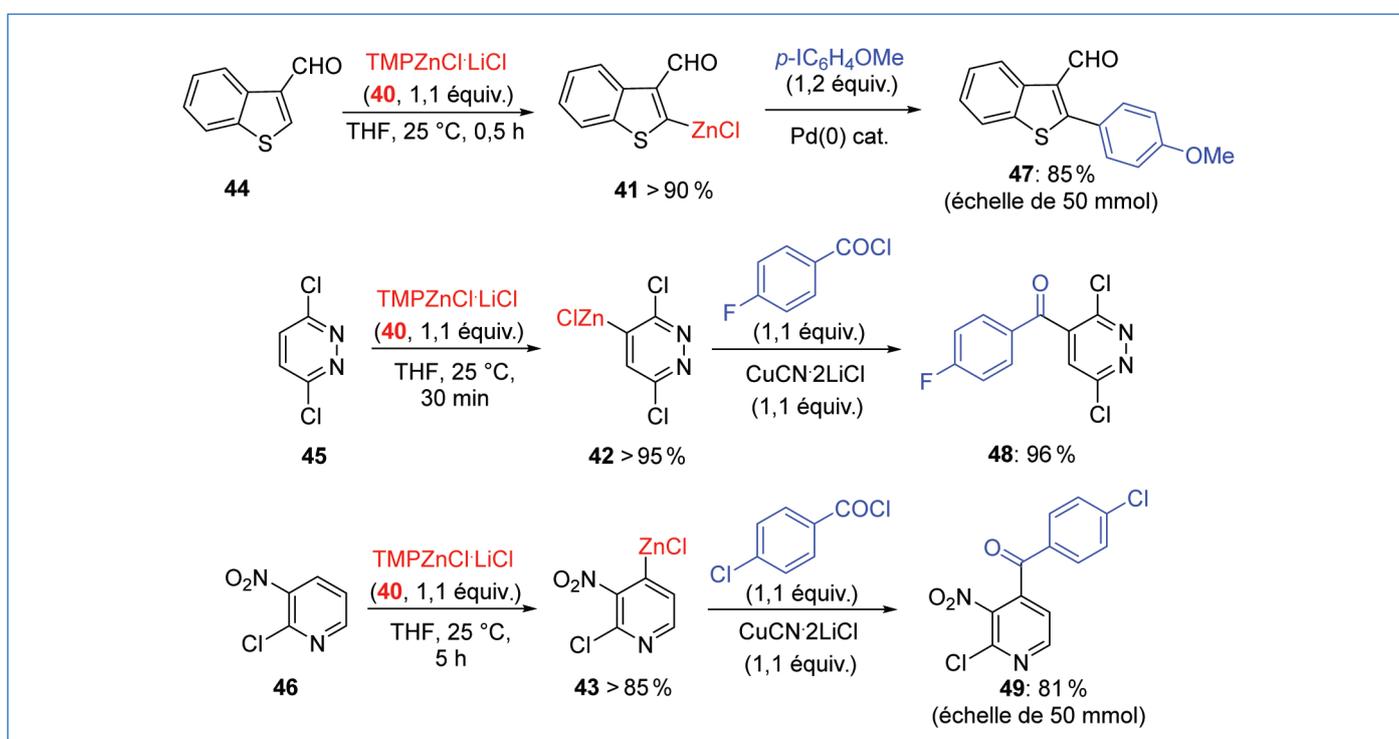


Figure 7 - Préparation de zinciques hétérocycliques par activation C-H en utilisant TMPZnCl·LiCl (**40**).

Ces deux intermédiaires organométalliques peuvent être piégés par une grande variété d'électrophiles, conduisant à des uridines fonctionnalisées de types **57** ou **58** (figure 8) [27]. La régiosélectivité et l'effet de l'acide de Lewis peuvent être facilement expliqués : la métallation de **54** par TMPMgCl·LiCl (**14**) procède d'abord par une coordination de la base magnésinée sur l'oxygène le plus dur (**59**) et ce complexe conduit au produit de métallation en position C(5) par effet de proximité [28].

Par contre, le traitement de **54** par TMP₂Zn·2LiCl (**51**) en présence de MgCl₂ conduit tout d'abord à un adduit **60**. Le chlorure de magnésium complexe l'oxygène le plus basique, de sorte que la base **51** puisse uniquement complexer un atome d'oxygène du fragment ribose de la molécule. Ceci entraîne alors, par proximité, la déprotonation en position C(6) (figure 9). Cette approche est relativement générale [29].

Perspectives

Nous avons dans cette courte mise au point résumé les principales méthodes de préparation d'espèces organométalliques hautement fonctionnalisées du zinc et du magnésium. Elles donnent accès à divers intermédiaires organométalliques de faible toxicité, faciles à manipuler et réagissant en présence de catalyseurs de métaux de transition avec de nombreux réactifs électrophiles. L'étude de ces deux types de réactifs organométalliques n'en est cependant qu'à ses débuts. En effet, étant de plus en plus utilisés, de nombreuses autres perspectives et applications devraient être développées dans un futur proche, par exemple en chimie de flux... En effet, ce type de chimie possède dans certains cas des avantages indéniables comme un meilleur contrôle des conditions expérimentales, améliorant considérablement la reproductibilité et l'efficacité de certaines synthèses organiques [30].

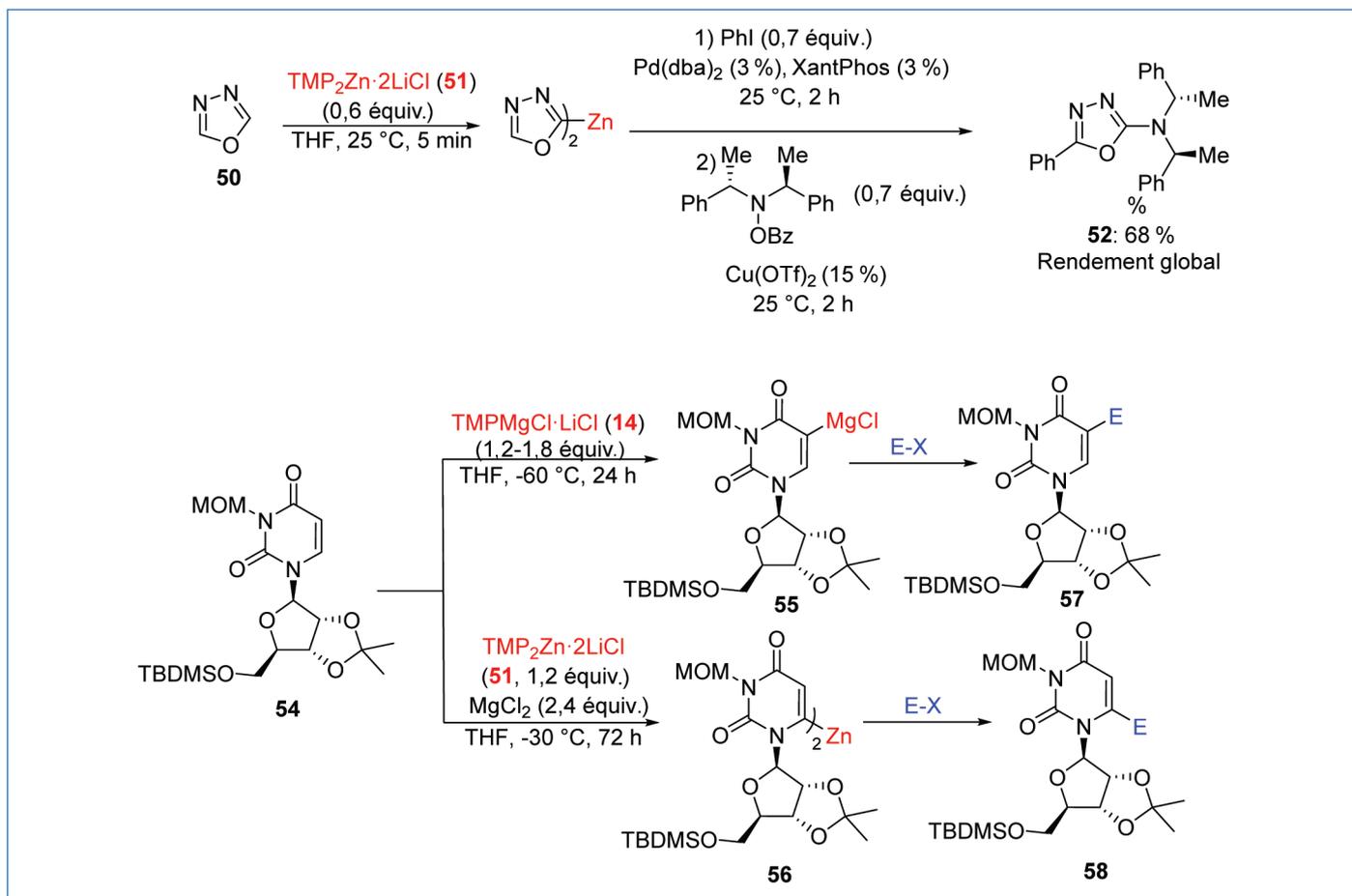


Figure 8 - Métallation d'hétérocycles divers et influence de la présence d'acides de Lewis comme $MgCl_2$.

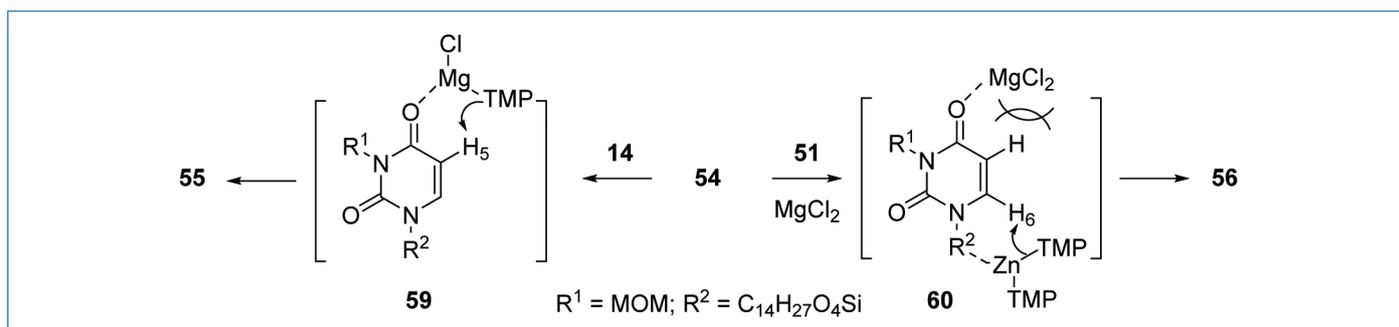


Figure 9 - Régiosélectivité de la métallation avec $TMPMgCl \cdot LiCl$ (14) ou $TMP_2Zn \cdot 2LiCl$ (51) en présence de $MgCl_2$.

[1] Krasovskiy A., Malakhov V., Gavryushin A., Knochel P., Efficient synthesis of functionalized organozinc compounds by the direct insertion of zinc into organic iodides and bromides, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, p. 6040.

[2] Feng C., Cunningham D.W., Easter Q.T., Blum S.A., Role of LiCl in generating soluble organozinc reagents, *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, 138, p. 11156.

[3] Metzger A., Bernhardt S., Manolikakes G., Knochel P., $MgCl_2$ -accelerated addition of functionalized organozinc reagents to aldehydes, ketones, and carbon dioxide, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, 49, p. 4665.

[4] Knochel P., Yeh M.C.P., Berk S.C., Talbert J., Synthesis and reactivity toward acyl chlorides and enones of the new highly functionalized copper reagents $Ru(CN)Zn$, *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, p. 2390.

[5] Pillar F.M., Metzger A., Schade M.A., Haag B.A., Gavryushin A., Knochel P., Preparation of polyfunctional arylmagnesium, arylzinc, and benzylic zinc reagents by using magnesium in the presence of LiCl, *Chem. Eur. J.*, **2009**, 15, p. 7192.

[6] Leroux M., Huang W.-Y., Lemke Y., Koller T., Karaghiosoff K., Knochel P., Pyrrole protected β -aminoalkylzinc reagents for the enantioselective synthesis of amino-derivatives, *Chem. Eur. J.*, mars **2020**, just accepted, doi: 10.1002/chem.202000870.

[7] Krasovskiy A., Knochel P., Convenient titration method for organometallic zinc, magnesium, and lanthanide reagents, *Synthesis*, **2006**, 5, p. 890.

[8] Manolikakes G., Hernandez C.M., Schade M.A., Metzger A., Knochel P., Palladium- and nickel-catalyzed cross-couplings of unsaturated halides bearing relatively acidic protons with organozinc reagents, *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, p. 8422.

[9] Sämann C., Schade M.A., Yamada S., Knochel P., Functionalized alkenylzinc reagents bearing carbonyl groups: preparation by direct metal insertion and reaction with electrophiles, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, 52, p. 9495.

[10] Thaler T., Haag B., Gavryushin A., Schober K., Hartmann E., Gschwind R.M., Zipse H., Mayer P., Knochel P., Highly diastereoselective Csp^3-Csp^2 Negishi cross-coupling with 1,2-, 1,3- and 1,4-substituted cycloalkylzinc compounds, *Nature Chem.*, **2010**, 2, p. 125.

[11] Clayden J., *Organolithiums: Selectivity for Synthesis*, Pergamon, **2002**.

[12] Benischke A.D., Anthore-Dalio L., Berionni G., Knochel P., Preparation of functionalized diaryl- and diheteroaryl lanthanum reagents by fast halogen-lanthanum exchange, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, 56, p. 16390.

[13] Boymond L., Rottländer M., Cahiez G., Knochel P., Preparation of highly functionalized Grignard reagents by an iodine-magnesium exchange reaction and its application in solid-phase synthesis, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, 37, p. 1701.

[14] Kneisel F.F., Dochnahl M., Knochel P., Nucleophilic catalysis of the iodine-zinc exchange reaction: preparation of highly functionalized diaryl zinc compounds, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, 43, p. 1017.

- [15] Krasovskiy A., Knochel P., A LiCl-mediated Br/Mg exchange reaction for the preparation of functionalized aryl- and heteroarylmagnesium compounds from organic bromides, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, p. 3333.
- [16] Ziegler D.S., Karaghiosoff K., Knochel P., Generation of aryl and heteroaryl magnesium reagents in toluene by Br/Mg or Cl/Mg exchange, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2018**, *57*, p. 6701.
- [17] Desaintjean A., Knochel P., manuscrit en préparation.
- [18] Balkenhohl M., Ziegler D.S., Desaintjean A., Bole L.J., Kennedy A.R., Hevia E., Knochel P., Preparation of polyfunctional arylzinc organometallics in toluene by halogen/zinc exchange reactions, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2019**, *58*, p. 12898.
- [19] Krasovskiy A., Krasovskaya V., Knochel P., Mixed Mg/Li amides of the type $R_2NMgCl\cdot LiCl$ as highly efficient bases for the regioselective generation of functionalized aryl and heteroaryl magnesium compounds, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, p. 2958.
- [20] García-Álvarez P., Graham D.V., Hevia E., Kennedy A.R., Klett J., Mulvey R.E., O'Hara C.T., Weatherstone S., Unmasking representative structures of TMP-active Hauser and turbo-Hauser bases, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, p. 8079.
- [21] Lin W., Baron O., Knochel P., Highly functionalized benzene syntheses by directed mono or multiple magnesiations with $TMPMgCl\cdot LiCl$, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, p. 5673.
- [22] Prix affiché sur le site sigmaaldrich.com, consulté en avril 2020 ; Knochel P., Krasovskiy A., Krasovskaya V., Preparation and use of magnesium amides, Brevet WO 2007082911 A1 20070726, **2007**.
- [23] Bresser T., Monzon G., Mosrin M., Knochel P., Scaleable preparation of sensitive functionalized aromatics and heteroaromatics via directed metalation using $TMPZnCl\cdot LiCl$, *Org. Process Res. Dev.*, **2010**, *14*, p. 1299 ; Wunderlich S., Knochel P., Efficient mono- and bis-functionalization of 3,6-dichloropyridazine using $(TMP)_2Zn\cdot 2MgCl_2\cdot 2LiCl$, *Chem. Commun.*, **2008**, p. 6387 ; Mosrin M., Knochel P., $TMPZnCl\cdot LiCl$: a new active selective base for the directed zincation of sensitive aromatics and heteroaromatics, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, p. 1837.
- [24] McDonald S.L., Hendrick C.E., Wang Q., Copper-catalyzed electrophilic amination of heteroarenes and arenes by C-H zincation, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, p. 4667 ; Berman A.M., Johnson J.S., Copper-catalyzed electrophilic amination of diorganozinc reagents, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, p. 5680.
- [25] Schwärzer K., Tüllmann C.P., Graßl S., Górski B., Brocklehurst C.E., Knochel P., Functionalization of 1,3,4-oxadiazoles and 1,2,4-triazoles via selective zincation or magnesiation using 2,2,6,6-tetramethylpiperidyl bases, *Org. Lett.*, **2020**, *22*, p. 1899.
- [26] Jaric M., Haag B.A., Unsinn A., Karaghiosoff K., Knochel P., Highly selective metalations of pyridines and related heterocycles using new frustrated Lewis pairs or TMP-zinc and TMP-magnesium bases with $BF_3\cdot OEt_2$, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, p. 5451.
- [27] Klier L., Aranzamendi E., Ziegler D.S., Nickel J., Karaghiosoff K., Carell T., Knochel P., Lewis acid triggered regioselective magnesiation and zincation of uracils, uridines, and cytidines, *Org. Lett.*, **2016**, *18*, p. 1068.
- [28] Whisler M.C., MacNeil S., Snieckus V., Beak P., Beyond thermodynamic acidity: a perspective on the complex-induced proximity effect (CIPE) in deprotonation reactions, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, p. 2206.
- [29] Klier L., Bresser T., Nigst T.A., Karaghiosoff K., Knochel P., Lewis acid-triggered selective zincation of chromones, quinolones, and thiochromones: application to the preparation of natural flavones and isoflavones, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, p. 13584.
- [30] Ley S.V., Chen Y., Fitzpatrick D.E., May O., A new world for chemical synthesis?, *Chimia*, **2019**, *73*, p. 792.

Dr. Ing. **Fanny DANTON**, MSc. Ing. **Clémence HAMZE**, MSc. Ing. **Alexandre DESAINTJEAN** et Prof. Dr. **Paul KNOCHEL***, Department of Chemistry, Ludwig-Maximilians-Universität, Munich (Allemagne).

Paul Knochel a reçu le Prix franco-allemand de la Société Chimique de France en 2018.

*paul.knochel@cup.uni-muenchen.de



P. Knochel



L'Union des professeurs de physique et de chimie

Une association d'enseignants au service des enseignants

Tous les **Bup** de 1907 à ce jour
en téléchargement gratuit pour toute adhésion et abonnement

Publication numérique mensuelle
avec impression papier trimestrielle



Consultation du **Bup** en ligne
par articles et par numéro avec BupDoc

- ◆ Pour tous : 1907 → 2014
- ◆ Pour les abonnés : 2015 → 2019



Un congrès organisé chaque année
par une académie différente



Le site : <http://www.udppc.asso.fr>

Espace Labo
Textes statutaires et documents
Gestion du laboratoire...

Espace Collège
Programmes
Liens intéressants

Espace Lycée
Enquêtes
Programmes...

Documents thématiques
Autour de la classification périodique
Métrologie...

Siège social et courrier : 42 rue Saint-Jacques - 75005 PARIS
Tél. : 01 40 46 83 80 - Fax : 01 46 34 76 61 - secretariat.national@udppc.asso.fr