

*Journal of Organometallic Chemistry*, 215 (1981) 139–150  
Elsevier Sequoia S.A., Lausanne — Printed in The Netherlands

## METALLATION REGIOSELECTIVE EN SERIE PYRIDINIQUE: SYNTHESE ORIGINALE D'AMINO-2 AROYL-3 PYRIDINES

TIMUR GÜNGÖR, FRANCIS MARSAIS et GUY QUEGUINER

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

(Reçu le 24 décembre 1980)

### Summary

Lithium diisopropylamide reacts with 2-fluoropyridine at low temperature: regioselectivity is excellent and metallation occurs without side reactions such as nucleophilic attack. 2-Fluoro-3-lithiopyridine is formed and with aldehydes it gives the corresponding fluorinated alcohols which are then selectively oxidized. Halogen substitution using amines leads to various 3-oxoalkyl- or 3-aryl-2-aminopyridines.

### Résumé

Le diisopropylamidure de lithium métalle la fluoro-2 pyridine à basse température avec une excellente régiosélectivité et permet ainsi d'éviter d'éventuelles attaques nucléophiles sur le noyau pyridinique. La fluoro-2 lithio-3 pyridine intermédiaire réagit avec divers aldéhydes pour conduire aux alcools fluorés correspondants. Après oxydation sélective de ces alcools et substitution de l'halogène par différents nucléophiles azotés, nous obtenons avec de bons rendements globaux des alcoyl-3 ou aroyl-3 amino-2 pyridines variées.

### Introduction

Dans les séries de la pyridine et de la quinoléine la métallation est une méthode puissante et originale de synthèse, que nous avons étudiée depuis quelques années [1] et qui fait l'objet actuellement de plusieurs travaux [2,3]. En effet, l'obtention de dérivés *ortho*-halogénolithiés permet d'envisager l'accès rapide à des réactifs de synthèse variés et notamment aux *ortho*-amino-cétones de la pyridine. Ce type de composé comme l'a montré Caluwe dans une mise au point récente [4], ouvre la voie à de nombreuses condensations et à la prépara-

tion de dérivés potentiellement actifs (diazepine [5], ellipticine [6] etc.).

Les lithio-3 fluoro-2 et chloro-2 pyridines sont déjà connues et préparées jusqu'alors par échange métal-halogène [7,8]. Malgré sa souplesse, cette méthode reste longue en raison de l'utilisation comme réactif initial d'un dérivé dihalogéné.

La métallation directe des monohalogénoypyridines à basse température par du n-butyllithium (LiBu) pourrait constituer une voie plus rapide. Cette réaction donne de bons résultats dans le cas de la fluoro-3 pyridine [9] mais elle s'accompagne d'une réaction d'addition concurrente dans le cas de la fluoro-2 pyridine [10,11].

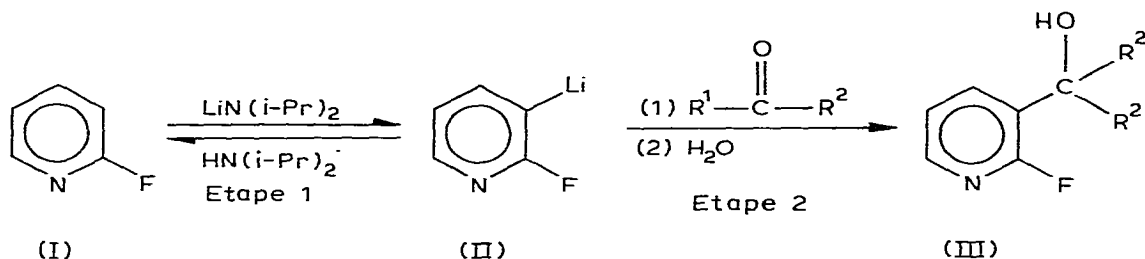
Plus récemment en utilisant des dialkylamidures de lithium beaucoup moins nucléophiles que le butyllithium, nous avons réussi à métaller sélectivement les fluoro-quinoléines et la fluoro-3 pyridine [12] en éliminant totalement la réaction d'addition.

Nous appliquons cette méthode à la fluoro-2 pyridine et nous en précisons les différents paramètres. Nous préparons ainsi la fluoro-2 lithio-3 pyridine. Celle-ci est ensuite fonctionnalisée en 3 puis l'halogène en 2 est substitué par une amine.

## Résultats et discussion

### (1) Métallation

L'action du diisopropylamidure de lithium (DIPAL) à  $-70^{\circ}\text{C}$  sur la fluoro-2 pyridine (I) donne la fluoro-2 lithio-3 pyridine (II) que nous caractérisons ensuite par le chlorotriméthylsilane. Après hydrolyse nous obtenons uniquement la fluoro-2 triméthylsilyl-3 pyridine (IV) avec un très bon rendement de 82%. Par action de divers réactifs carbonylés sur la fluoro-2 lithio-3 pyridine (II), nous préparons plusieurs alcools fluorés selon le Schéma 1.



SCHEMA 1

$\text{R}^1 = \text{H}, \text{C}_2\text{H}_5$ ;  $\text{R}^2 = \text{alkyl ou aryl}$ .

Deux techniques différentes de métallation des halogénoypyridines ont été mises au point dans notre laboratoire: la première que nous appellerons "par accumulation de la fluoro-2 lithio-3 pyridine (II)" consiste à faire réagir pendant un temps déterminé l'agent métallant avec l'halogénoypyridine avant d'introduire l'électrophile. La deuxième méthode que nous appellerons "par déplacement de l'équilibre a été utilisée pour la métallation des monobromo-pyridines [13]. L'électrophile et l'halogénoypyridine sont introduits simultanément dans le milieu contenant l'agent métallant.

Nous testons les 2 méthodes sur la fluoro-2 pyridine (I). Cette étude comparative est résumée dans le Tableau 1.

La réaction de la pentanone-3 selon la méthode II donne un rendement très faible. L'énolisation de la pentanone-3 mise en évidence par l'action du chlorotriméthylsilane selon la méthode de House et coll. [14] est vraisemblablement responsable de ce résultat. Dans le cas du benzaldéhyde nous n'observons pas la formation de l'alcool (IIIb) mais nous mettons en évidence la présence d'alcool benzylique dans le milieu réactionnel. Il est vraisemblable que l'aldéhyde benzoïque soit dégradé dans les conditions opératoires selon une réaction de type Cannizzaro. En utilisant le chlorotriméthylsilane comme électrophile, la méthode II conduit après 1 h de réaction à  $-70^{\circ}\text{C}$  au dérivé silylé (IV) avec un rendement de 95%. La technique de métallation sans accumulation n'est donc applicable que lorsque la vitesse de réaction de l'agent métallant sur l'électrophile est inférieure à celle de la métallation de la pyridine. C'est pour cette raison que nous utilisons la méthode I pour préparer les alcools fluorés. Les essais effectués dans les solvants tels que le tétrahydrofuranne (THF) et l'éther montrent que le THF est de loin le solvant le plus adapté. Par ailleurs une étude de l'influence de la quantité de diisopropylamine (DIPA) sur le rendement en alcool (voir Tableau 2) montre que les meilleurs résultats sont obtenus avec un mélange stoechiométrique de LiBu et de DIPA.

Nous remarquons lors des 3ème et 4ème réactions, que les rendements en alcools sont supérieurs à la quantité d'amine utilisée (respectivement 20% et 60% pour 10% et 50% d'amine). Tout se passe donc comme si l'amine libérée par la métallation était recyclée sous forme d'amidure de lithium.

### (2) Synthèse des alcools fluorés

Les alcools obtenus selon le Schéma 1 sont rassemblés dans le Tableau 3. Le solvant est le tétrahydrofuranne, les temps de réaction optima sont de 4 h pour l'étape 1 et de 1 h pour l'étape 2. Nous utilisons des quantités stoechiométriques de LiBu et de DIPA.

### (3) Synthèse des cétones fluorées

Plusieurs méthodes d'oxydation sélective des alcools secondaires sont connues:

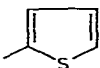
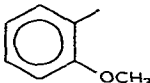
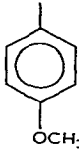
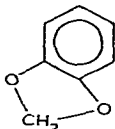
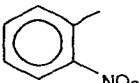
Le dioxyde de manganèse, le réactif de Fetizon [15] et l'oxydation par voie électrochimique nous ont donné des résultats médiocres ou moyens. L'anhy-

TABLEAU 1  
PROTOCOLE DE METALLATION

Méthode	Temps de l'étape 1 (h)	Temps de l'étape 2 (h)	Température de l'étape 1 et 2 ( $^{\circ}\text{C}$ )	Rendement (%)	
				Electrophile pentanone-3	Electrophile benzaldéhyde
II	0	2	$-70$	<2	0
	0	5	$-70$	<2	0
I	1	1	$-70$	35	71
	4	1	$-70$	74	81



**TABLEAU 4**  
**(FLUORO-2 PYRIDYL-3) ALKYL OU ARYL CETONES (V)**

R	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>					
Rendement (%)	84	82	81	88	82	74	69
Produit	Va	Vb	Vc	Vd	Ve	Vf	Vg
Vibration de C=O (cm <sup>-1</sup> )	1695	1570	1645	1650	1640	1645	1685

les hydrogènes du groupement CH<sub>3</sub> ( $J = 4,5$  Hz) [16].

On constate que la variation de la fréquence d'absorption en spectroscopie infrarouge du groupement carbonyle est fonction du substituant aromatique non pyridinique [B].


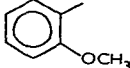
Les noyaux aromatiques pyridinique [A] et non pyridinique [B] ne pouvant être coplanaires [17] le carbonyle n'est donc conjugué qu'avec le noyau [B] : il est alors vraisemblablement dans un plan proche de celui du carbonyle.

#### (4) Synthèse des amino-2 alcoyl ou aroyl-3 pyridines

Les effets électroattracteurs du groupement carbonyle d'une part et de

(continué sur la page 146)

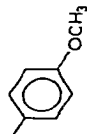
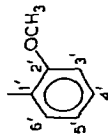
**TABLEAU 5**  
**AMINO-2 ALCOYL OU AROYL-3 PYRIDINE (VI)**

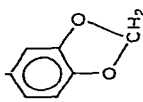
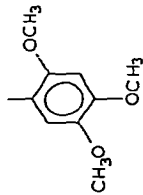
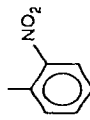


Produit	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Rendement (%)
VIa	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	90
VIb	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	90
VIc	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	90
VId	CH <sub>3</sub>	H	H	90
VIe		H	H	79
VI f		H	H	77
VIg <sup>a</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	20

<sup>a</sup> La substitution du fluor par l'aniline nécessite des conditions opératoires plus sévères (160° C en tube scellé) et le rendement n'a pas été optimisé.

TABLEAU 6  
 (FLUORO-2-PYRIDYL-3) ALKYL OU ARYL METHANOLS (III)

R	Produit	Rendement (%)	F (°C), E/p (°C/mmHg)	Résonance magnétique nucléaire <sup>1</sup> H					Analyse (calc. (trouvé) (%))			
				R	H <sub>OH</sub>	H <sub>α</sub>	H <sub>5</sub>	H <sup>4</sup> -H <sup>6</sup>	Formule	C	N	H
CH <sub>3</sub>	IIIa	93	115/13	1.5(d) J(HCH <sub>3</sub> ) 6 Hz	4.5(s)	5.1(q)	7.2(o)	8.0(m)	C <sub>7</sub> H <sub>8</sub> FNO	59.57 (59.6)	9.92 (9.86)	6.71 (7.02)
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	IIIb	95	74	7.25(m)	3.6(s)	6.05(s)	7.25(m)	8.05(m)	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> FNO	70.93 (70.59)	6.89 (6.85)	4.96 (4.90)
	IIIc	82	140/0.7	6.75(d) H <sup>5</sup> -H <sup>3</sup> ; 7.08(m) H <sup>4</sup>	4.8(s)	6.1(s)	7.08(m) J 5 Hz	7.82(m)	C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> FNOS	57.40 (57.24)	6.69 (6.60)	3.85 (4.07)
	IIId	95	106	3.72(s) CH <sub>3</sub> ; 7.05(m)	4.05(d) J 5 Hz	6.25(d)	7.05(m)	7.9(m)	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> FNO <sub>2</sub>	66.94 (66.95)	6.01 (6.01)	5.19 (5.15)
	IIIe	60	81	7.0(m); 3.75(s) CH <sub>3</sub>	3.0(s)	5.95(s)	7.0(m)	7.95(m)	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> FNO <sub>5</sub>	66.94 (67.51)	6.01 (5.90)	5.19 (5.39)



III f		95	77	5.95(s) CH <sub>2</sub> ; 6.75(d)	2.7(s)	5.95(s)	7.1(m)	7.95(m)	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> FNO <sub>3</sub>	68.16 (62.71)	5.67 (6.09)	4.08 (4.13)
III e		76	71	3.75(3s) OCH <sub>3</sub> ; 6.55(s) H <sup>3</sup> ; 6.90(s) H <sup>5</sup>	3.55(s)	6.25(s)	7.2(o)	8(m)	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> FNO <sub>4</sub>	61.43 (60.92)	4.78 (4.34)	5.50 (5.59)
III h		79	<50	7.85(m)	3.35(s)	6.6(s)	7.2(m)	7.85(m)	C <sub>12</sub> H <sub>9</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	58.07 (57.92)	11.29 (10.85)	3.66 (4.04)
III a		43	100	7.4(m)	6.2(d) J 5 Hz	6.1(d) J 5 Hz	7.4(m)	7.8(g), H <sup>4</sup> 8.05(m) H <sup>6</sup>	C <sub>12</sub> H <sub>9</sub> FCINO	60.65 (60.71)	5.89 (5.79)	3.82 (3.90)
III b		74	57	0.75(t) 2 X (CH <sub>3</sub> ) 1.95(sextuplet) 2 X (CH <sub>2</sub> )	2.75(s)	Néant	7.2(o)	8.1(m)	C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> NOF	65.55 (64.29)	7.64 (7.72)	7.70 (7.64)

<sup>a</sup> Solvant RMN <sup>1</sup>H = DMSO, <sup>b</sup> C'est un alcool tertiaire qui résulte de la réaction de la pentanone-3.

l'azote d'autre part permettent de substituer aisément le fluor par un réactif nucléophile, en particulier par des amines diversement substituées.

Nous obtenons ainsi les dérivés *ortho*-aminocarbonylés correspondants qui sont répertoriés dans le Tableau 5.

Certaines des amino-cétones décrites ci-dessus sont déjà connues mais les synthèses sont longues (5 à 6 étapes à partir des diacides de la pyridine) et parfois peu sélectives [18–21]. Par ailleurs le manque de souplesse des méthodes ne permet pas l'obtention de substituants variés au niveau du carbonyle et de l'azote.

## Conclusion

Nous avons mis au point une méthode de métallation régiosélective de la fluoro-2 pyridine qui permet de développer une synthèse rapide d'(amino-2 pyridyl-3) cétones. Nous pouvons faire varier très facilement les substituants du carbonyle et de l'azote grâce à la souplesse de cette technique. De façon plus générale notre méthode permet la fonctionnalisation en *ortho* de dérivés monohalogénés de la pyridine. Les halogènes mobiles en -2 et en -4 peuvent ensuite être substitués par des nucléophiles variés.

## Partie expérimentale

### (1) Méthodes d'analyse

Les spectres de RMN sont enregistrés sur un spectrographe de 60 MHz en solution dans le deutériochloroforme. Les déplacements chimiques sont donnés en ppm, la référence interne étant le tétraméthylsilane. Les abréviations suivantes sont utilisées: s, singulet; d, doublet; t, triplet; q, quadruplet; m, massif; o, octuplet.

Les spectres IR sont tracés sur un spectrographe Perkin—Elmer R12 soit en film liquide sur un monocristal de NaCl, soit en pastille de KBr.

Les microanalyses sont obtenues sur un appareil Technicon.

Les points de fusion sont mesurés sur un banc de Kofler et ne sont pas corrigés.

*E* = température d'ébullition. *F* = température de fusion.

### (2) Préparation des différents réactifs

Le THF distillé sur  $\text{LiAlH}_4$  est stocké sur tamis moléculaire de 3 Å. Sa teneur en eau estimée par la méthode de Karl Fischer est inférieure à 0.01%.

La diisopropylamine est distillée sur  $\text{CaH}_2$  et stockée sur  $\text{CaH}_2$ .

Le butyllithium utilisé est d'origine commerciale et se présente sous forme d'une solution 1.6 M dans l'hexane, il est manipulé sous atmosphère inerte, au moyen d'une seringue à travers des septums.

Les réactifs sont systématiquement purifiés avant les réactions.


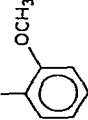
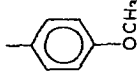
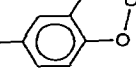
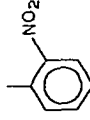
### (3) Procédure générale de métallation de la fluoro-2 pyridine

Dans un ballon muni d'une agitation mécanique et contenant 250 cm<sup>3</sup> de THF anhydre on ajoute sous atmosphère d'azote sec 0.055 mole de butyllithi-




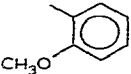

TABLEAU 7

(FLUORO-2-PYRIDYL-3) ALKYL OU ARYL CETONES (V) <sup>a</sup>

R	Produit	Rendement (%)	F (°C), E/p (°C), mmHg	Résonance magnétique nucléaire <sup>1</sup> H					Vibration Analyse (calc. (trouvé) (%))			
				R	H <sup>5</sup>	H <sup>4</sup>	H <sup>6</sup>	$\nu(\text{C=O})$ (cm <sup>-1</sup> )	Formule	C	N	H
CH <sub>3</sub>	V <sub>a</sub> <sup>a</sup>	84	85/10	2,63(d) J (FOH <sub>3</sub> ) 4.5 Hz	7,3(o)	8,2(q)	8,35(m)	1695	C <sub>6</sub> H <sub>7</sub> FNO	60,43 (60,28)	10,07 (10,04)	4,36 (4,44)
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	V <sub>b</sub>	82	135/3	7,5(m) 3 H 7,9(m) 2 H	7,5(m)	8,15(q)	8,45(o)	1670	C <sub>12</sub> H <sub>8</sub> FNO	71,64 (71,61)	6,96 (6,84)	4,01 (4,04)
	V <sub>c</sub> <sup>b</sup>	81	58	7,15(q) H <sup>4</sup> ; 7,45(m) H <sup>3</sup> 7,82(q) H <sup>5</sup>	7,45(m)	8,15(q)	8,4(o)	1645	C <sub>10</sub> H <sub>6</sub> FNOS	57,96 (57,42)	6,76 (7,06)	2,92 (2,96)
	V <sub>d</sub>	88	<50	3,65(s) CH <sub>3</sub> ; 7,3(m)	7,3(m)	8,2(m)	8,2(m)	1650	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> FNO <sub>2</sub>	67,53 (67,51)	6,05 (5,95)	4,36 (4,39)
	V <sub>e</sub> <sup>c</sup>	82	85	7(m) H <sup>3</sup> -H <sup>5</sup> 7,85(m) H <sup>2</sup> -H <sup>6</sup>	7,35(o)	8,1(q)	8,4(o)	1640	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> FNO <sub>2</sub>	67,53 (66,94)	6,05 (5,98)	4,36 (4,51)
	V <sub>f</sub>	74	130/1.7	6,05(s) CH <sub>2</sub> ; 6,87(d) et 7,35(m) R	7,35(m)	8,1(q)	8,4(o)	1645	C <sub>13</sub> H <sub>8</sub> FNO <sub>3</sub>	63,68 (63,46)	5,71 (5,92)	3,29 (3,66)
	V <sub>g</sub>	69	<50	7,5(m) 3 H; 8,35(m)	7,5(m)	8,35(m)	8,35(m)	1685	C <sub>12</sub> H <sub>7</sub> FNO <sub>3</sub>	58,54 (58,48)	11,38 (11,36)	2,87 (2,83)

<sup>a</sup> Pour toutes les cétones fluorées les constantes de couplage du noyau pyridinique sont de l'ordre de: J(H<sup>5</sup>-F) 2 Hz; J(H<sup>6</sup>-F) 1 Hz; J(C<sup>5</sup>-H<sup>6</sup>) 5 Hz; J(H<sup>4</sup>-H<sup>5</sup>) 8 Hz; J(H<sup>6</sup>-H<sup>4</sup>) 2 Hz; J(H<sup>3</sup>-H<sup>5</sup>) 1 Hz; J(H<sup>4</sup>-H<sup>3</sup>) 4 Hz; J(H<sup>5</sup>-H<sup>4</sup>) 5 Hz; <sup>c</sup> J(H<sup>2</sup>-H<sup>3</sup>) 8,5 Hz.

TABLEAU 8  
AMINO-2 ALCOYL OU AROYL-3 PYRIDINES (VI)

R	Produit	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Rendement (%)	F (°C)	Résonance magnétique nucléaire <sup>1</sup> H	
						R; R <sup>1</sup> ; R <sup>2</sup>	H <sup>5</sup>
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	VIa <sup>a</sup>	H	H	90	147	7.5(m) R; 7.15(s) NH <sub>2</sub>	6.55(q)
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	VIb	H	CH <sub>3</sub>	90	70	3.1(d) CH <sub>3</sub> ; J 5 Hz 7.4(m) R; 8.8(s) NH	6.45(q)
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	VIc	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	90	95	2.9(s) R <sup>1</sup> -R <sup>2</sup> 7.55(m) R	6.65(q)
CH <sub>3</sub>	VI d	H	H	90	136	2.55(s) R 6.9(s) NH <sub>2</sub>	6.65(q)
	VIe <sup>b</sup>	H	H	79	57	6.65(s) NH <sub>2</sub> ; 7.15(q) H <sup>4</sup> 7.55(q) H <sup>3</sup> ; 7.65(q) H <sup>5</sup>	6.65(q)
	VI f	H	H	77	160	3.75(s) CH <sub>3</sub> ; 7.1(m) R	6.5(q)
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	VIg <sup>c</sup>	H		20		7.5(m) R <sup>2</sup> ; 10.9(s) NH	6.65(q)

<sup>a</sup> Les constantes de couplage des protons pyridiniques sont de l'ordre de:  $J(H^4-H^5)$  8 Hz;  $J(H^5-H^6)$  5 Hz;  $J(H^6-H^4)$  2 Hz. <sup>b</sup>  $J(H^3-H^4)$  4 Hz;  $J(H^3-H^5) = J(H^4-H^5) = 5$  Hz. <sup>c</sup> Dans un tube, on met 2 g de benzoyl-3 fluoro-2 pyridine et un excès d'aniline distillée. Le tube est scellé et mis en bain d'huile à 160°C pendant 12 h. Le produit est difficilement purifiable. Sa température de fusion et sa micro-analyse ne sont pas déterminées correctement.

um et 0.055 mole de diisopropylamine dans 50 cm<sup>3</sup> de THF. La température est maintenue à 0°C pendant 1 h puis l'ensemble est refroidi à -70°C. On introduit alors 0.05 mole de fluoro-2 pyridine (I) dans 50 cm<sup>3</sup> de THF. On maintient la température à -70°C. Au bout de 4 h, 0.05 mole de chlorotriméthylsilane dans 50 cm<sup>3</sup> de THF est ajouté. L'ensemble est maintenu à -70°C pendant une heure après quoi on hydrolyse à froid par un mélange eau/THF. Après décantation, extraction au chloroforme, séchage sur MgSO<sub>4</sub> et évaporation du solvant on récupère la fluoro-2 triméthylsilyl-3 pyridine (IV) que l'on purifie par distillation sous vide (82%) (*E* 83°C/15 mmHg). RMN (CDCl<sub>3</sub>); 0.33 (s) H [Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]; 7.14 (o) H (5); 7.83 (o) H (4); 8.19 (o) H (6);  $J(H(4)-H(5))$  7 Hz;  $J(H(5)-H(6))$  5 Hz;  $J(H(4)-H(6))$  2 Hz;  $J(H(4)-F)$  8 Hz;  $J(H(5)-F)$  3 Hz;  $J(H(6)-F)$  0.5 Hz. Analyse. Trouvé: C, 56.80; N, 8.28; H, 7.10. C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>NFSi calc.: C, 56.76; N, 8.27; H, 7.15%.

#### (4) Oxydation des alcools en cétones

(a) Oxydation par le bioxyde de manganèse à température ambiante. On met dans un Erlenmeyer 2 g d'alcool purifié, en solution dans 100 cm<sup>3</sup> de THF anhydre contenant 10 g de bioxyde de manganèse (MnO<sub>2</sub>). Le récipient bouché est muni d'une garde de CaCl<sub>2</sub>. L'agitation est maintenue pendant 48 h. On filtre sur de l'amiante cardée. La poudre de MnO<sub>2</sub> est lavée plusieurs fois avec du THF. Après évaporation du solvant le produit brut obtenu est purifié par

		Vibration Analyse (calc. (trouvé) (%))					
H <sup>6</sup>		$\nu(\text{C=O})$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	$\nu(\text{N-H})$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	Formule	C	N	H
7.7(q)	8.2(q)	1640	3400	$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$	72.71 (72.4)	14.13 (14.16)	5.08 (5.13)
7.7(q)	8.3(q)	1625	3330	$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$	73.57 (72.9)	13.20 (11.3)	5.70 (5.67)
7.88(q)	8.3(q)	1655		$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$	74.31 (74.6)	13.38 (13.80)	6.24 (6.31)
8(q)	8.25(q)	1640	3400	$\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_2\text{O}$	61.75 (61.6)	20.58 (20.3)	5.92 (5.72)
8.07(q)	8.25(q)	1620	3420	$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{OS}$	58.81 (58.80)	13.72 (13.59)	3.95 (3.89)
7.5(a)	8.15(q)	1630	3400	$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$	68.41 (68.40)	12.27 (12.25)	5.3 (5.25)
7.5(m)	8.35(q)	1620	3400	$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$			

distillation. Les rendements sont moyens et varient de 30 à 40%.

(b) *Oxydation par  $\text{MnO}_2$  à la température d'ébullition du THF.* Le même mode opératoire qu'en (a) est appliqué à une solution d'alcool à oxyder et de  $\text{MnO}_2$  portée au reflux du THF dans un ballon muni d'un réfrigérant et d'un agitateur. Les rendements sont moyens et varient de 45 à 55%.

(c) *Oxydation par  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  sur célite.* Le carbonate d'argent sur célite est préparé selon la méthode classique connue [15]. On met en présence 1 mmole d'alcool et 8 à 15 mmoles de  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  sur célite en suspension dans environ 60  $\text{cm}^3$  de solvant anhydre (toluène, benzène . . .).

On distille azéotropiquement 20  $\text{cm}^3$  de solvant pour achever le séchage des réactifs et de l'appareillage puis on laisse au reflux jusqu'à disparition complète de l'alcool.

On filtre le solide, on lave avec le solvant et on évapore. La purification de la cétone obtenue est réalisée par distillation sous vide.

Nous avons utilisé exclusivement le toluène comme solvant. Les rendements sont restés moyens variant de 30 à 40%.

(d) *Oxydation électrochimique.* On utilise un montage à 3 électrodes dont celle de travail est une électrode tournante soit de platine soit de carbone. Le solvant utilisé est l'acétonitrile. La solution d'électrolyte support  $10^{-1} M$  est préparée soit avec du perchlorate de sodium soit avec du *para*-toluène sulfonate de tétraéthylammonium. Afin de déterminer son domaine d'électroactivité on

explore l'échelle des potentiels de 0.4 à 2 V par rapport à une électrode de référence Ag/AgCl dans l'acétonitrile. Le mur d'oxydation apparaît à partir de 1.2–1.3 V. L'addition d'alcool ne fait apparaître aucune vague anodique. L'addition d'une faible quantité de pyridine qui peut jouer le rôle d'accepteur de proton n'apporte aucune modification.

(e) *Oxydation par CrO<sub>3</sub> anhydre.* Dans un ballon muni d'un agitateur et d'une garde de CaCl<sub>2</sub> on introduit 150 ml d'acétone R.P. et 0.05 mole d'alcool à oxyder. La solution est refroidie à l'aide d'un bain de carboglace après quoi on ajoute 0.1 mole de CrO<sub>3</sub> rigoureusement anhydre. Au bout de 3 h on verse 100 cm<sup>3</sup> d'alcool isopropylique. Le pH de la solution est ensuite ramené à 7–8 par du bicarbonate de sodium aqueux. Après filtration, décantation, extraction par du chloroforme, on lave par de l'eau les phases organiques réunies. On sèche sur MgSO<sub>4</sub> et la filtration suivie de l'évaporation du solvant fournit la cétone correspondante. La purification se fait par distillation ou recristallisation.

### (5) *Substitution du fluor par une amine*

*Mode opératoire général.* On porte à ébullition pendant une nuit un mélange de cétone fluorée et d'amine en excès en solution aqueuse (NH<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> ...). La solution est ensuite refroidie. Des cristaux jaunes de produit de substitution peuvent apparaître. Filtrer. Sinon extraire par un solvant, l'amino-cétone est récupérée sous forme de cristaux.

## Bibliographie

- 1 F. Marsais, M. Mallet, G. Queguiner et P. Pastour, C.R. Acad. Sci. Ser. C, 275 (1972) 1535.
- 2 M. Watanabe et V. Snieckus, J. Amer. Chem. Soc., 102 (1980) 1457.
- 3 A.I. Meyers et R.A. Gabel, Tetrahedron Lett., 3 (1978) 227.
- 4 P. Caluwe, Tetrahedron, 36 (1980) 2399.
- 5 G.A. Archer et L.H. Sternbach, Chem. Rev., 68 (1968) 747.
- 6 F. Nivolliers, A. Godard et G. Queguiner, Tetrahedron Lett., 21 (1980) 4485.
- 7 J.D. Cook et B.J. Wakefield, J. Chem. Soc., (1969) 1973.
- 8 M. Mallet, F. Marsais, G. Queguiner et P. Pastour, C.R. Acad. Sci. Ser. C, 275 (1972) 1439.
- 9 F. Marsais, Thèse de Docteur-Ingénieur, A.O. 11047, Rouen, 1975.
- 10 F. Marsais, T. Güngör et G. Queguiner, Communication orale aux journées de la Société Chimique de France à Bordeaux (septembre 1980).
- 11 F. Marsais, T. Güngör et G. Queguiner, J. Org. Chem., publication en cours.
- 12 F. Marsais, E. Bouley et G. Queguiner, J. Organometal. Chem., 171 (1979) 273 et communication par poster au Congrès de Chimie Hétérocyclique de Louvain (juillet 1979).
- 13 M. Mallet et G. Queguiner, Tetrahedron, publication en cours.
- 14 H.O. House, L.J. Czuba, M. Gall et M.D. Olmstead, J. Org. Chem., 34 (1969) 2324.
- 15 M. Fetizon et M. Golfier, C.R. Acad. Sci. Ser. C, 267 (1968) 900.
- 16 W. Adcock, D.G. Matthews et S.Q.A. Rizvi, Aust. J. Chem., 24 (1971) 1829.
- 17 C. Andrieu et Y. Mollier, Bull. Soc. Chim. Fr., (1969) 831.
- 18 R. Littell et D.S. Allen Jr. J. Med. Chem., 8 (1965) 722.
- 19 W.C. Lothrop et P.A. Goodwin, J. Amer. Chem. Soc., 65 (1943) 363.
- 20 L.H. Sternbach et coll. J. Org. Chem., 27 (1962) 3781.
- 21 Brevet autrichien No. 272351 (juillet 1969).