

Received: March 8, 1978

SYNTHESE D'ISOQUINOLEINES F-ALKYL SUBSTITUEES

Par R.PASTOR et A.CAMBON

Laboratoire de Chimie Organique du Fluor - I.M.S.P. Université
de NICE - PARC VALROSE - 06034 - NICE CEDEX

Sommaire :

Dans ce travail, nous présentons une préparation d'isoquinoléines F-alkyl substituées en 1 par des chaînes R_F telles que CF_3 , C_3F_7 , C_5F_{11} , C_7F_{15} .

Ces composés sont obtenus par déhydrogénation catalytique des F-alkyl-1 dihydro-3,4 isoquinoléines, elles-mêmes préparées par cyclodéshydratation des N-(phényl-2 éthyl) F-amides. Ces derniers composés sont obtenus à partir des N-allyl F-amides par réaction de type Friedel-Crafts.

L'ensemble de ces préparations représente 26 nouveaux produits F-alkylés.*

Summary :

In this paper we report preparation of isoquinolines F-alkyl substituted in 1 position by R_F chains such as CF_3 , C_3F_7 , C_5F_{11} , C_7F_{15} . These compounds are obtained by catalytic deshydrogenation of the F-alkyl-1 dihydro-3,4 isoquinolines which are prepared by cyclodeshydration of the N-(phenyl-2 ethyl) F-amides and N-(phenyl-2 propyl) F-amides. These last compounds are obtained from the N-allyl F-amides by Friedel-Crafts type reaction.

The preparations as a whole yield 26 new F-alkyl compounds.

* Dans les Tableaux, les produits nouveaux sont indiqués par un chiffre souligné doublement.

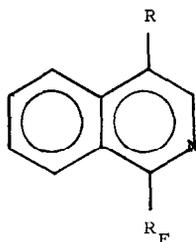
I) INTRODUCTION :

Il était intéressant de greffer une chaîne F-alkyle* sur le squelette isoquinoléine pris comme substrat afin d'évaluer les perturbations apportées par la présence d'une telle chaîne sur les propriétés physiques, chimiques et biologiques de cette structure hétérocyclique.

La littérature ne contient que peu d'exemples d'isoquinoléines F-alkyl substituées. On peut toutefois relever la préparation de F-méthyl-1 isoquinoléines (3,4) de F-méthyl-5 et de F-propyl-5 isoquinoléines (5).

Les méthodes de préparation jusque là utilisées font intervenir soit la transformation d'un groupement acide carboxylique en F-méthyle en utilisant le couple SF_4/HF (3,5), soit la substitution d'un halogène par un groupement F-méthyle ou F-propyle (3,4,5).

Dans ce travail, nous présentons une nouvelle préparation de F-alkyl-1 isoquinoléines :

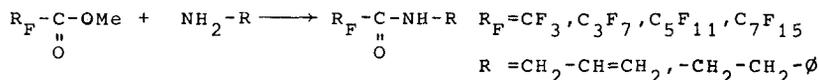


avec $R = H, Me$

$R_F = CF_3, C_3F_7, C_5F_{11}, C_7F_{15}$

II) METHODE UTILISEE :

Les intermédiaires de synthèse de chacune des préparations sont les F-amides : N-allyl F-amides et N-(phényl-2 éthyl) F-amides obtenus par action des amines correspondantes (allylamine et phénéthylamine) sur les esters méthyliques de F-acides (6).



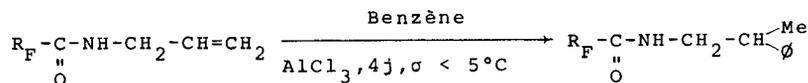
* Nous appelons chaîne F-alkyle = R_F un groupement du type C_nF_{2n+1} et nous utilisons dans ce mémoire les règles de nomenclature préconisées par J.A.YOUNG (1,2).

TABLEAU I

Amides préparés $R_F-C(=O)-NH-R$

N°	R _F	R	Rdt.	Caractéristiques Physiques	Analyse expérimentale C%, H%, F%, N%
1	CF ₃	-CH ₂ -CH=CH ₂	97%	Eb ₃₇₀ =139-140°C	Calc. C%39,21, H%3,92, F%37,25, N%9,15 Obt. 39,12,3,86,37,41, 9,18
2	C ₃ F ₇	"	91%	Eb ₁₄₀ =124-125°C	Calc. 33,20;2,37;52,57; 5,53; Obt. 32,92;2,48;52,40; 5,38
3	C ₅ F ₁₁	"	93%	Eb ₁₆₀ =143-146°C	Calc. 30,59;1,70;59,21; 3,97; Obt. 30,72;1,65;59,16; 4,02;
4	C ₇ F ₁₅	"	92%	Eb ₂₀ =118-120°C F = 40°C	Calc. 29,14;1,32;62,91; 3,09; Obt. 29,02;1,20;63,02; 3,18;
5	CF ₃	-CH ₂ -CH ₂ -ø	90%	F = 52-53°C	Calc. 55,30;4,61;26,77; 6,45; Obt. 55,45,4,48;26,32; 6,28;
6	C ₃ F ₇	"	86%	F = 52-53°C	Calc. 45,42;3,15;41,95; 4,42; Obt. 45,18;3,02;41,87; 4,51;
7	C ₅ F ₁₁	"	94%	F = 69-70°C	Calc. 40,29;2,40;50,12; 3,36; Obt. 40,14;2,25;50,38; 3,30;
8	C ₇ F ₁₅	"	92%	F = 90°C	Calc. 37,14;1,93;55,12; 2,71; Obs. 37,42;1,85;55,28; 2,82;

A partir des N-allyl F-amides, nous avons préparé les N-(phényl-2 propyl)F-amides par le procédé de COLONGE-MUKHERJI (7).



L'application aux N-allyl F-amides révèle une extrême lenteur du processus. En effet, si à la température de 5°C, cette réaction ne nécessite que quelques heures en série hydrocarbonée (7,8,9) il faut 4 jours à t° ambiante pour obtenir les dérivés F-alkylés. (cf. partie expérimentale).

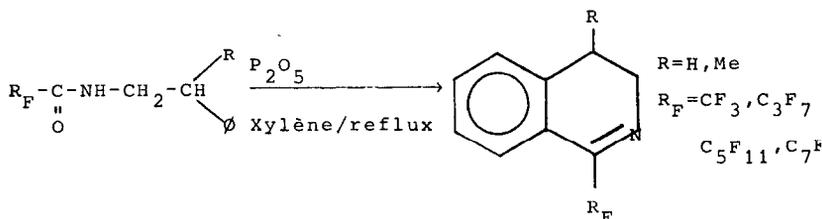
Le Tableau II rassemble les N-(phényl-2 propyl)F-amides préparés selon cette voie.

TABLEAU II

N-(phényl-2 propyl) F-amides : $R_F-C(=O)-NH-CH_2-CH\begin{matrix} \text{Me} \\ \diagup \\ \emptyset \end{matrix}$

N°	R _F	Rdt.	Caractéristiques physiques		Analyse Centésimale			
			Ob.	F.	C%	H%	F%	N%
9 =	CF ₃	71%	Eb ₄ = 74°C, F = 55-57°C		Calc. 57,14; 5,19; 24,67; 6,06; Obt. 57,33; 5,24; 24,43; 5,87;			
10 ==	C ₃ F ₇	84%	Eb ₁ = 125-126°C, F = 53°C		Calc. 47,13; 3,62; 40,18; 4,23; Obs. 47,02; 3,75; 40,33; 4,05;			
11 ==	C ₅ F ₁₁	89%	Eb ₁ = 142-144°C, F = 41°C		Calc. 41,76; 2,78; 48,49; 3,25; Obs. 41,47; 2,66; 48,71; 3,12;			
12 ==	C ₇ F ₁₅	63%	Eb ₁ = 154°C, F = 61°C		Calc. 38,42; 2,26; 53,67; 2,64; Obs. 38,63; 2,21; 53,92; 2,46;			

A partir des N-(phényl-2 éthyl) F-amides et des N-(phényl-propyl) F-amides, nous avons pu obtenir respectivement les dihydro-F-alkyl-1 isoquinoléines et les dihydro-3,4 méthyl-4 F-alkyl-1 isoquinoléines par cyclodéshydratation du type BISCHLER-NAPIERALSKI.



De nombreux essais nous ont permis de constater que, dans l'application de cette réaction aux F-amides, seule l'utilisation de l'anhydride phosphorique permettait d'obtenir la cyclodéshydratation.

En effet, les autres réactifs usuels généralement utilisés (8,9,10), POCl₃, acide polyphosphorique (P.P.A.), esters polyphosphoriques (P.P.E.) ou leurs mélanges, ne conduisent à aucun résultat satisfaisant : le taux de transformation est pratiquement nul et les amides de départ sont récupérés en leur quasi totalité.

Même dans le cas de l'anhydride phosphorique, la réaction est très lente : au minimum quatre jours de contact sont nécessaires pour atteindre un taux de transformation maximum. De plus, des quantités de P₂O₅ correspondant à dix fois la stoechiométrie sont nécessaires, alors qu'en série hydrocarbonée les temps de réaction sont habituellement de quelques heures et que les quantités de P₂O₅ sont de quatre à cinq fois la stoechiométrie.

Même dans ces conditions, la réaction n'est jamais totale et des quantités appréciables (10 à 30%) d'amide de départ sont encore présentes dans le milieu réactionnel.

TABLEAU III

F-ALKYL-1 DIHYDRO-3,4 ISOQUINOLEINES

N°	R _F	R	Rdt. *	Caractéristiques Physiques *	Analyse Centésimale			
					C%	H%	F%	N%
<u>13</u>	CF ₃	H	70,5%	Eb ₂₀ = 99-101°C	Calc. 60,30; 4,02; 28,64; 7,03			
<u>14</u>	C ₃ F ₇	H	68%	Eb ₂₀ = 119-121°C	Calc. 48,16; 2,67; 44,48; 4,68			
<u>15</u>	C ₅ F ₁₁	H	62,5%	Eb ₁₀ = 132-134°C F = 38-39°C	Calc. 42,10; 2,00; 52,38; 3,51			
<u>16</u>	C ₇ F ₁₅	H	43%	Eb ₃₅ = 162-164°C	Calc. 38,48; 1,60; 57,11; 2,80			
<u>17</u>	CF ₃	Me **	70%	Eb ₁₅ = 109-114°C	Calc. 61,97; 4,69; 26,76; 6,57			
<u>18</u>	C ₃ F ₇	Me	71,5%	Eb ₁₀ = 107-109°C	Calc. 49,84; 3,19; 42,49; 4,47			
<u>19</u>	C ₅ F ₁₁	Me	66,5%	Eb ₁ = 114°C	Calc. 43,58; 2,42; 50,60; 3,39			
<u>20</u>	C ₇ F ₁₅	Me	80%	Eb _{2,5} = 107°C	Calc. 39,77; 1,95; 55,55; 2,73			
					Obt. 39,80; 1,86; 55,72; 2,56			

* Les rendements sont ceux des produits obtenus à l'état pur. Les points d'ébullition sont ceux des fractions enrichies à plus de 95%

** Chlorhydrate F = 72,5-73,5°C
Picrate F = 120-121°C

Nous présentons dans le Tableau III les F-alkyl-1 dihydro-3,4 isoquinoléines obtenues.

Les F-alkyl-1 et F-alkyl-1 méthyl-4 isoquinoléines sont obtenues par déshydrogénation des F-alkyl-1 dihydro-3,4 isoquinoléines correspondantes, selon la méthode préconisée par MUKHERJI et Coll. (8,9).

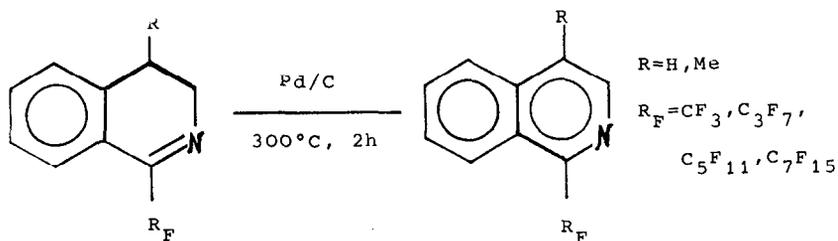
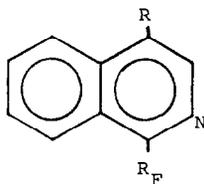


TABLEAU IV



F-alkyl-1 isoquinoléines préparées

N°	R _F	H	Rdt.	Caractéristiques	Analyse Centésimale			
					C%	H%	F%	M
<u>21</u>	CF ₃	H	45%	Liquide	Calc. 60,91;3,04;28,93;7, Obt. 60,72;3,07;28,72;7,			
<u>22</u>	C ₃ F ₇	H	57%	"	Calc. 48,48;2,02;44,78;4, Obt. 48,34;1,97;44,90;4,			
<u>23</u>	C ₅ F ₁₁	H	75%	"	Calc. 42,32;1,51;52,64;3, Obt. 42,15;1,39;52,76;3,			
<u>24</u>	C ₇ F ₁₅	H	76%	"	Calc. 38,63;1,21;57,34;2, Obt. 38,65;1,32;57,51;2,			
<u>25</u>	CF ₃	Me	50%	F = 31°C	Calc. 62,56;3,79;27,01;6, Obt. 62,72;3,81;27,16;6,			
<u>26</u>	C ₃ F ₇	Me	60%	F = 37°C	Calc. 50,16;2,57;42,76;4, Obt. 49,92;2,51;42,96;4,			
<u>27</u>	C ₅ F ₁₁	Me	71%	F = 53°C	Calc. 43,79;1,95;50,85;3, Obt. 43,96;1,93;50,67;3,			
<u>28</u>	C ₇ F ₁₅	Me	50%	F = 36,5°C	Calc. 39,92;1,56;55,77;2, Obt. 39,79;1,49;55,86;2,			

Nous avons rassemblé dans le Tableau IV les composés ainsi préparés :

PARTIE EXPERIMENTALE ET CARACTERISTIQUES DES PRODUITS :

La pureté des produits a été vérifiée par chromatographie en phase vapeur à l'aide d'un appareil Aérogaph Autoprep 700 à cathromètre équipé de colonnes S.E.30 10% Chromosorb W.H.M.D.S. 10 pieds Ucon Polar 20% MB 2000 W35/60 10 pieds et G.E.S.F. 20% 96W 35/60 10 pieds.

Les spectres de R.M.N. du proton et du fluor ont été enregistrés sur appareil J.E.O.L. JNHC 60 HL à 60MHz et 56,4MHz respectivement, les solutions étant environ 0,5 molaires. Les déplacements chimiques donnés en ppm sont mesurés par rapport au T.M.S. utilisé en référence interne (10% en volume) pour les spectres du proton et par rapport au CCl₃F utilisé en référence interne (30% en volume) pour les spectres du fluor.

Les spectres I.R. ont été enregistrés sur appareil LEITZ WETZLAR III G.

Quant aux spectres de masse, ils ont été réalisés à l'aide d'un appareil AEI MS 12 sous un impact de 70eV.

a) Préparation des amides :

A une quantité donnée d'ester méthylique de F-acide refroidie par un bain de glace, on ajoute goutte à goutte l'amine (allylamine ou phénéthylamine) en quantité légèrement supérieure à la stoechiométrie (10 à 20%). Le mélange réactionnel est laissé revenir à température ambiante, puis chauffé au reflux (60-70°C) pendant une nuit. Après refroidissement, le mélange réactionnel est distillé et l'amide recueilli.

Dans le cas des N-(phényl-2 éthyl) F-amides, le précipité obtenu après évaporation de l'amine en excès et du méthanol, est recristallisé et lavé à l'éther de pétrole.

Les caractéristiques physiques des produits obtenus ainsi que les rendements sont rassemblés dans le Tableau I. Nous présentons dans les Tableaux V et VI, les caractéristiques R.M.N. des divers composés.

b) Préparation des N-(phényl-2 propyl)F-amides :

Dans un erlen de 250ml., muni d'un réfrigérant, d'une ampoule à brome et équipé d'une agitation magnétique, on place 14g d'AlCl₃. La température est maintenue inférieure à 5°C par un bain de glace, on introduit alors 50ml de benzène, puis en agitant on ajoute goutte à goutte 0,05M de N-allyl-F-amide. Le mélange est laissé revenir lentement à température ambiante, puis abandonné sous agitation pendant 4 jours*. Il est alors hydrolysé par 250ml d'acide chlorhydrique à 20%. La phase organique est décantée et la phase aqueuse extraite plusieurs fois à l'éther. Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur Na₂SO₄. Les solvants sont chassés. Le résidu solide obtenu est distillé et fractionné sous vide.

I.R. :

 $\nu_{C=O}^{**} = 1725 (F)$ dans les amides $R_F-C-NH-R$ (2 à 12),
 $\nu_{NH} 3450 \text{ à } 3425 (m), 3380-3350 (f)$
 $\nu_{C=CH} 3080 (f), 3050 (f)$
 $\nu_{(C=C)} \text{ ou } \phi 1640-1600 (f), \nu_{CF} 1300-1100 (tF)$.

* Lorsque la réaction n'est pas totale (durée < à 4 jours), des quantités notables de N-(chloro-2 propyl)F-amides sont détectées en chromatographie, elles accompagnent le reliquat de N-allyl F-amides et se forment vraisemblablement au moment de l'hydrolyse du chlorure d'aluminium.

C'est ainsi que nous avons pu mettre en évidence la N-(chloro-2 propyl)F-butynamide :

 $Eb_{140} = 129-130^\circ C$ et N(chloro-2 propyl) F-octanamide $Eb_1 = 120-122^\circ C$

R.M.N. ¹H \underline{CH}_3 1,62, (d, J=6,8Hz), \underline{CH}_2 , 3,7ppm (allure de q J=6,8Hz).

\underline{CH} 4,1ppm(m), \underline{NH} , 7,7ppm (s,l).

19_F id. à celui de 10 et 12

I.R. $\nu_{NH} 3420 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{CH} 2900-2850$, $\nu_{C=O} 1725$, $\nu_{CF} 1300-1100$ tF

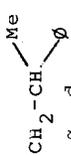
Masse M^+ / e 289 et M^+ / e 291, m/e 254 ($M^+ - Cl$) (28%), m/e 253 ($M^+ - HCl$) 27%
(6%) (2%)

** $\nu_{C=O}$ dans R_F-C-NH_2 $1750-1710 \text{ cm}^{-1}$ (12).

TABLEAU V

Caractéristiques R.M.N. ^1H DES F-AMIDES $\text{R}_F\text{-C-NH-R}$
 O

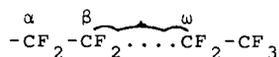
Composés	R_F	R.	NH	$\text{CH}_{2\alpha}$	$\text{CH}_{2\beta}$	CH_C	CH_D	CH_3	ϕ
<u>1</u>	CF_3	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ α c b	8,05(l) * allure t J = 5Hz	3,94(t) J=5,5Hz	5,2(t) J=3,8Hz J=13Hz	5,5-6,2(m)	/	/	/
<u>2</u>	C_3F_7	"	8,0(l) * allure t J = 5Hz	3,95(t) J=5Hz	5,2(mq) J=4Hz J=14Hz	5,45-6,2(m)	/	/	/
<u>3</u>	C_5F_{11}	"	7,7(l)	3,93(d) J=4,5Hz	4,92- 5,32(mq) J=4Hz J=13Hz	5,62-6,08(m)	/	/	/
<u>4</u>	C_7F_{15}	"	7,06(l) * allure t J=5Hz	3,95(t) J=5,6Hz	4,9-5,2 (m)	5,4-6,1(m)	/	/	/
<u>5</u>	CF_3	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\phi$ α b	7,15 masqué par ϕ	3,5 q=2t J=7Hz	2,78(t) J=7Hz	/	/	/	7,15(s)

<u>6</u>	C ₃ F ₇	"	7,13 masqué par ϕ	3,51 $q=2t$ J=7Hz	2,78(t) J=7Hz	/	/	/	7,13(s)
<u>7</u>	C ₅ F ₁₁	"	6,66(1) allure t* J=6Hz	3,52 $q=2t$ J=6-7Hz	2,8(t) J=7Hz	/	/	/	7,16(s)
<u>8</u>	C ₇ F ₁₅	"	6,33(1)	3,58 $q=2t$ J=7Hz	2,83(t) J=7Hz	/	/	/	7,16(s)
<u>9</u>	CF ₃		7,16 masqué par ϕ	3,2-3,6 (m)	/	/	2,96(mq) J=7Hz	1,27(d) J=7Hz	7,16(s)
<u>10</u>	C ₃ F ₇	"	6,83(1)	3,2-3,7 (m)	/	/	2,96(mq) J=7Hz	1,27(d) J=7Hz	7,16(s)
<u>11</u>	C ₅ F ₁₁	"	7,09(1)	3,2-3,7 (m)	/	/	3(mq) J=6,8Hz	1,3(d) J=6,8Hz	7,25(s)
<u>12</u>	C ₇ F ₁₅	"	6,77(1)	3,2-3,7 (m)	/	/	2,96(mq) J=7Hz	1,28(d) J=7Hz	7,16(s)

Solvant CCl₄ - Concentration environ 0,5m/l - Déplacements chimiques en ppm par rapport au T.M.S. en référence interne - s=singulet, d=doublet, t=triplet, m=multiplet, mq=multiplet à allure de quadruplet, l=large. * Dans les deux séries de composés N-allyl F-amide et N-(phényl-2-éthyl)F-amide, les protons méthyléniques α de la fonction amide présentent un signal dédoublé par le couplage avec le proton porté par l'azote. Ce couplage de l'ordre de 4,5 à 7Hz peut-être vérifié sur le signal du proton porté par l'atome d'azote. La littérature signale (11) de tels couplages en série hydrocarbonées.

TABLEAU VI

CARACTERISTIQUES R.M.N. ^{19}F DES AMIDES : $\text{R}_\text{F}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-\text{R}$



Composés	R_F	R	CF_2^α	CF_2^β	CF_2^ω	CF_3
<u>1</u>	CF_3	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	/	/	/	-75,5 (s)
<u>2</u>	C_3F_7	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	-121,6 (q)	/	-127,9 (s)	-81,6 (t)
<u>3</u>	C_5F_{11}	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	-120,6 (m)	-123,5 (m) (4F)	-127,9 (m)	-81,7 (m)
<u>4</u>	C_7F_{15}	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	-119,8 (m)	-122,1-122,6 (m) (8F)	-126,8 (m)	-81,7 (m)
<u>5</u>	CF_3	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\emptyset$	/	/	/	-75,7 (s)
<u>6</u>	C_3F_7	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\emptyset$	-121,3 (q)	/	-127,7 (s)	-81,6 (t)
<u>7</u>	C_5F_{11}	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\emptyset$	-120,6 (m)	-123,4 (m) (4F)	-127,1	-81,8 (m)
<u>8</u>	C_7F_{15}	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\emptyset$	-120,6 (m)	-122,9-123,6 (8F)	-127,3	-81,7 (m)
<u>9</u>	CF_3	$-\text{CH}_2-\text{CH} \begin{array}{l} \nearrow \text{Me} \\ \searrow \emptyset \end{array}$	/	/	/	-75,6 (s)
<u>10</u>	C_3F_7	$-\text{CH}_2-\text{CH} \begin{array}{l} \nearrow \text{Me} \\ \searrow \emptyset \end{array}$	-121,5 (q)	/	-127,7 (s)	-81,6 (t)
<u>11</u>	C_5F_{11}	$-\text{CH}_2-\text{CH} \begin{array}{l} \nearrow \text{Me} \\ \searrow \emptyset \end{array}$	-120,5 (m)	-123,5 (m) (4F)	-127,5 (m)	-81,8 (m)
<u>12</u>	C_7F_{15}	$-\text{CH}_2-\text{CH} \begin{array}{l} \nearrow \text{Me} \\ \searrow \emptyset \end{array}$	-120,6 (m)	-122,6-123,3 (8F)	-127,0 (m)	-81,7 (m)

En ppm par rapport au CCl_3F (référence interne).

c) Préparation des F-alkyl-1 dihydro-3,4 isoquinoléines :

Dans un erlen de 250ml équipé d'une fourche, d'une ampoule à brome, d'un réfrigérant surmonté d'une garde à CaCl_2 et muni d'une agitation magnétique, on place 16g de P_2O_5 que l'on recouvre de 100ml de xylène anhydre. Une solution de 0,02M de N-(phényl-2 éthyl) F-amide ou de N-(phényl-2 propyl) F-amide dans 50cc de xylène est ajoutée goutte à goutte en agitant. Le mélange est chauffé au reflux (140°C) pendant 24h. On ajoute ensuite à intervalles de 24h, 3 fois 16g de P_2O_5 , la température et l'agitation étant maintenues. Après un délai supplémentaire de 24h. au reflux, le mélange réactionnel est laissé revenir à température ambiante et hydrolysé par 250ml d'eau. La solution laiteuse obtenue est amenée à pH10 par une solution de soude à 40%. La phase organique est séparée par décantation et la phase aqueuse est extraite plusieurs fois à l'éther. Les phases organiques mélangées sont séchées sur sulfate de sodium, puis les solvants sont chassés sous vide. Le résidu est distillé et fractionné sous vide. La pureté des produits ainsi obtenus est vérifiée par chromatographie en phase vapeur. Dans le cas de fractions trop impures (pureté < 95%) le distillat est dissous dans le minimum de CCl_4 et filtré sur alumine neutre (Type Merck, module 3) éluant CCl_4 . On obtient ainsi les F-alkyl-1 dihydro-3,4 isoquinoléines avec une pureté supérieure à 98%.

- Les essais de séparation par formation de chlorhydrate se sont avérés impossibles; seule la F-méthyl-1 méthyl-4 dihydro-3,4 isoquinoléine réagit avec l'acide chlorhydrique. Rappelons à ce sujet la difficulté, voire l'impossibilité d'obtention de chlorhydrates et de picrates dans le cas des F-méthyl pipéridines (13,14), F-méthyl-2 quinoléines (15) et fluoro-1 isoquinoléines (16). La fraction impure est dissoute dans le minimum d'éther (50ml. pour 4,9g environ) et l'on fait barbotter un courant d'HCl gazeux sec. Le chlorhydrate de F-méthyl-1 dihydro-3,4 isoquinoléine précipite sous forme de fins cristaux blancs. Il est essoré et séché sous vide ($F=72,5 - 73,5^\circ\text{C}$). Il est ensuite placé en suspension dans 75ml. d'eau et l'on ajoute 100cc d'une solution de soude à 30%. La phase aqueuse est extraite par deux fois 100ml. d'éther. Ces extraits étherés sont séchés sur Na_2SO_4 et l'éther chassé. On obtient ainsi la F-méthyl-1 méthyl-4 dihydro-3,4 isoquinoléine avec un taux de pureté supérieur à 99%.

Les caractéristiques physiques des produits obtenus, ainsi que les rendements sont rassemblés dans le Tableau III. Nous présentons dans les Tableaux VII, VIII et IX, les caractéristiques spectroscopiques des divers composés.

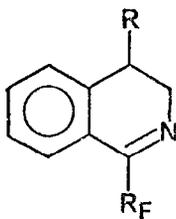


TABLEAU VII

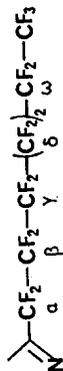
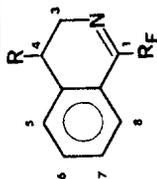
I. R. BANDES CARACTERISTIQUES DES
F-ALKYL-1 DIHYDRO-3,4 ISOQUINOLEINES (en cm^{-1}).

N°	R _F	R	$\nu_{\text{C=CH}}$	ν_{CH}	* $\nu_{\text{C=N}}$	$\nu_{\text{C=C}}$	ν_{cycle}	ν_{CF}
<u>13</u>	CF ₃	H	3080 f 3030 f	2950 m 2980 f 2850 f	1640 m	1600 f 1570 f	1450 f 1370 m 1440 f 1340 m 1425 f 1320 m 1290 f	1250-1100 F
<u>14</u>	C ₃ F ₇	H	3050 f 3010 f	2940 m 2880 f 2820 f	1635 m 1620 m	1600 f 1570 f	1450 f 1350 m 1435 f 1340 m 1425 f 1320 m 1290 m	1250-1100 F
<u>15</u>	C ₅ F ₁₁	H	3050 f 3010 f	2940 m 2890 f 2830 f	1635 m 1620 m	1600 f 1570 f	1450 f 1355 m 1440 f 1345 m 1425 f 1320 f 1290 m	1250-1100 F
<u>16</u>	C ₇ F ₁₅	H	3050 f 3010 f	2950 m 2890 f 2830 f	1635 m 1620 m	1590 f 1570 f	1450 f 1360 m 1440 f 1345 m 1425 f 1320 f	1300-1100 F
<u>17</u>	CF ₃	Me	3070 f 3030 f	2950 m 2940 m 2890 f 2830 f	1635 m	1600 f 1570 f	1450 m 1370 m 1440 m 1360 m 1430 f 1340 m 1320 f	1250-1100 F
<u>18</u>	C ₃ F ₇	Me	3080 f 3030 f	2960 m 2940 m 2860 f 2830 f	1635 m 1620 m	1590 f 1570 f	1455 m 1375 m 1445 m 1360 m 1435 f 1345 m 1320 f	1300-1100 F
<u>19</u>	C ₅ F ₁₁	Me	3080 f 3020 f	2960 m 2950 m 2870 f 2830 f	1635 m 1625 m	1600 f 1570 f	1455 m 1375 f 1445 m 1350 m 1440 f 1340 m 1335 f	1300-1100 F
<u>20</u>	C ₇ F ₁₅	Me	3080 f 3020 f	2960 m 2940 m 2860 f 2830 f	1635 m 1625 m	1600 f 1570 f	1455 m 1375 m 1445 m 1365 m 1435 f 1350 m 1330 f	1300-1100 F

* $\nu_{\text{C=N}}=1630\text{cm}^{-1}$ dans la méthyl-1 isoquinoléine (17,18)

Intensités : f=faible, m=moyenne, F=Forté.

TABLEAU VIII CARACTERISTIQUES R.M.N. DES F-ALKYL-1 DIHYDRO-3,4 ISOQUINOLEINES.



N°	F _F	¹ H				¹⁹ F					
		R	H ₃	H ₄	Me	H _{5,6;7,8}	CF ₂ β	CF ₂ γ	CF ₂ δ	CF ₂ ω	CF ₃
13	CF ₃	H	3,6-4 (m)2H	2,4-2,8 (m)2H	/	7,2-7,8 (m) 4H	/	/	/		-68,4 (s)
14	C ₃ F ₇	H	3,6-4 (m)2H	2,4-2,8 (m)2H	/	7,2-7,8 (m) 4H	-110,5 (m)	/	/	-124,9 (s)	-80,9 (q)
15	C ₅ F ₁₁	H	3,6-4 (m)2H	2,4-2,8 (m)2H	/	7,2-7,8 (m) 4H	-109,8 (m)	-120,6 (m)-121,8 (m)	/	-127,1 (m)	-81,8 (m)
16	C ₇ F ₁₅	H	3,6-4 (m)2H	2,4-2,8 (m)2H	/	7,2-7,8 (m) 4H	-109,6 (m)	(-120,9+121,4) (m)4F	-123,5 (m) 4F	-127,8 (m)	-81,9 (m)
17	CF ₃	Me	3,3-4,1 (m)2H	2,5-3 (ms)1H	1,21 dJ=6,8Hz	7,3-7,6 (m) 4H	/	/	/	/	-68,2 (s)
18	C ₃ F ₇	Me	3,3-4,1 (m)2H	2,5-3 (ms)1H	1,22 dJ=6,8Hz	7,3-7,6 (m) 4H	-109,3 (m)	/	/	-123,5 (s)	-79,8 (q)
19	C ₅ F ₁₁	Me	3,3-4,1 (m)2H	2,5-3 (ms)1H	1,24 dJ=6,8Hz	7,2-7,6 (m) 4H	-109,4 (m)	-120,7 (m)-121,7 (m)	/	-127,3 (m)	-81,8 (m)
20	C ₇ F ₁₅	Me	3,3-4,1 (m)2H	2,5-3 (ms)1H	1,23 dJ=6,8Hz	7,2-7,6 (m) 4H	-109,3 (m)	(120,6+121,1) (m)4F	-123,5 (m) 4F	-127,4 (m)	-81,8 (m)

Spectres enregistrés en solution dans le CCl₄ (concentration 0,5m). Déplacements chimiques :

¹H par rapport au TMS - référence interne ¹⁹F par rapport au CCl₃ - référence interne - m=massif,

mq = massif à allure de quadruplet, ms = massif à allure de sextuplet, s = singulet

TABLEAUX

SPECTRES DE MASSE DES F-ALKYL-1 DIHYDRO-3,4 ISOQUINOLEINES:

principaux fragments.

N°	R _F	R	M ⁺	[M-F] ⁺	[M-R _F] ⁺	[M-R _F] ⁺	CF ₃ ⁺ =6
13	CF ₃	H	<u>199</u> 100%	180 7%	180 7%	130 7%	3,5%
14	C ₃ F ₇	H	299 70%	280 7%	<u>180</u> 100%	130 13%	4%
15	C ₅ F ₁₁	H	399 40%	380 11%	<u>180</u> 100%	130 12%	13%
16	C ₇ F ₁₅	H	499 45%	480 11%	<u>180</u> 100%	130 9%	6%
17	CF ₃	Me	<u>213</u> 100%	194 4,5%	194 4,5%	144 15%	/
18	C ₃ F ₇	Me	313 80%	294 8%	<u>194</u> 100%	144 8%	3%
19	C ₅ F ₁₁	Me	413 50%	394 4%	<u>194</u> 100%	144 6%	10%
20	C ₇ F ₁₅	Me	513 24%	494 1%	<u>194</u> 100%	144 6%	23%

d) Préparation des F-alkyl-1 isoquinoléines :

Dans un tube d'environ 75ml, on place 0,01M de F-alkyl-1 dihydro-3,4 isoquinoléine et environ 1,2g de palladium/charbon à 10% en palladium. Le tube est purgé plusieurs fois au gaz carbonique. Il est scellé et placé à l'étuve à 300°C pendant 2 h. Après refroidissement, la masse charbonneuse est extraite plusieurs fois à l'éther (200ml. environ). Les extraits sont séchés sur sulfate de sodium et l'éther est chassé. Le résidu est repris par environ 50ml de tétrachlorure de carbone et filtré sur alumine neutre Type Merck module 3. Les F-alkyl-1 isoquinoléines sont obtenues après évaporation du filtrat.

Nous donnons Tableau IV, les rendements des composés ainsi préparés et nous avons rassemblé Tableaux X, XI, XII, les caractéristiques spectroscopiques des divers composés.

TABLEAU X

PRINCIPALES BANDES D'ABSORPTION DANS LES F-ALKYL-1 ISOQUINOLEINES.

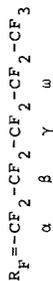
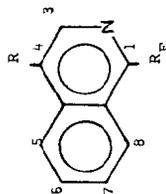


<u>21</u>	<u>22</u>	<u>23</u>	<u>24</u>	<u>25</u>	<u>26</u>	<u>27</u>	<u>28</u> *	Litt.
CF ₃	C ₃ F ₇	C ₅ F ₁₁	C ₇ F ₁₅	CF ₃	C ₃ F ₇	C ₅ F ₁₁	C ₇ F ₁₅	(17-18)
3070f	3050f	3050f	3050f	3050f 3000f	3050f 3000f	3050f 3000f	3050f 3000f	
				2990f	2980 2960 2930 2860	f id.	id.	
1620f	1620f	1620f	1620f	1620f	1620f	1620f	1620f	1625
1585f	1580f	1575f	1580f	1580f	1580f	1580f	1580f	1586
1495f	1495f	1495f	1495f	1500f	1505f	1505f	1505f	1555 1497
1455f	1455f	1450f	1450f	1440f	1450f 1440f	1450f 1440f	1450f 1440f	1460 1431
1400m	1380f	1380f	1380f	1400m 1380f	1405f 1380f	1405f 1380f	1405f 1380f	1381
1360m 1335f	1340 1335 F	1350 1345 F	1360 1350 F	1355m 1335f	1345 F 1335 1330f	1355 m 1350 1330	1360m 1350m	1376
1300f	1285m	1285m	1330m 1310f	1310	1320f 1300f	1320 1300	1310	1273 1252
ν _{C-F} 1000- 1300 TF								
1070f 1020f	1065f 1025f 1010f	1025f 1010f	1070 1030 1015	1030f 1010f	1030m 1000m	1030m 1010m	1035m 1020 1015 m	1034 1013
985F	990F 950	960	965	960	980	985m 945	990m 950m	970 944

Solvant CCl₄ - Concentration 0,02M/l - f=faible, m=moyen, F=Fort.

TABLEAU XI

 DEPLACEMENTS CHIMIQUES DANS LES F-ALKYL-1 ISOQUINOLINES



N°	R _F	R	H ₃	H ₈	H ₄ , H ₅ , H ₆ , H ₇	Me ₄	CF ₂ α	CF ₂ β	CF ₂ γ	CF ₂ ω	CF ₃
21	CF ₃	H	8,40	8,15	entre 7,8 et 7,3	-	-	-	-	-	-63,8
22	C ₃ F ₇	H	8,454	8,26	entre 7,8 et 7,3	-	-106,80	-	-	-125,40	-80,50
23	C ₅ F ₁₁	H	8,466	8,26	entre 7,8 et 7,4	-	-105,6	-120,2	-121,8	-126,4	-81,4
24	C ₇ F ₁₅	H	8,51	8,31	entre 7,9 et 7,5	-	-106,0	-120,7 (4F)	-122,9 (4F)	-127,0	-81,9
25	CF ₃	Me	8,34	8,25	entre 8 et 7,5	2,58	-	-	-	-	-63,0
26	C ₃ F ₇	Me	8,36	8,26	entre 8 et 7,5	2,64	-103,7	-	-	-122,2	-78,6
27	C ₅ F ₁₁	Me	8,36	8,26	entre 8 et 7,5	2,64	-104,6	-121,3	-122,6	-127,5	-81,9
28	C ₇ F ₁₅	Me	8,36	8,25	entre 8 et 7,5	2,63	-104,6	-121,1 (4F)	-123,7 (4F)	-127,6	-82,0
	H	H	8,45	7,86 7,85	7,50; 7,61; 7,57; 7,49 (18-19) 7,69; 7,56; 7,48 (20)						
	Me	H	8,291	8,02	7,36; 7,68; 7,54 _B ; 7,47 (20)						

- En ppm par rapport au TMS en référence interne pour les spectres du ¹H
 par rapport au CCl₃F en référence interne pour les spectres du ¹⁹F

TABLEAU XII

SPECTRES DE MASSE DES F-ALKYL-1 ISOQUINOLEINES. PRINCIPAUX FRAGMENTS.

N°	R _F	R	M ⁺	M-F	M-R _f '	M-R _f	M/e=101	M/e=115
<u>21</u>	CF ₃	H	<u>197</u> 100%	178 4,9%	178 4,9%	128 80%	16%	
<u>22</u>	C ₃ F ₇	H	297 50%	278 8%	<u>178</u> 100%	128 65%	15%	
<u>23</u>	C ₅ F ₁₁	H	397 25%	378 8%	<u>178</u> 100%	128 45%	7%	
<u>24</u>	C ₇ F ₁₅	H	497 15%	478 4,5%	<u>178</u> 100%	128 45%	4%	
<u>25</u>	CF ₃	Me	<u>211</u> 100%	192 7%	192 7%	142 20%		20%
<u>26</u>	C ₃ F ₇	Me	311 60%	292 8%	<u>192</u> 100%	142 19%		12%
<u>27</u>	C ₅ F ₁₁	Me	411 40%	392 12%	<u>192</u> 100%	142 15%		8%
<u>28</u>	C ₇ F ₁₅	Me	511 20%	492 10%	<u>192</u> 100%	142 13%		6%

BIBLIOGRAPHIE

- 1 J.A.YOUNG, J.Chem.Doc., 14, 98 (1974)
- 2 J.A.YOUNG, J.Fluorine Chem., 6, 571 (1975)
- 3 Y.KOBAYASHI, I.KUMADAKI, S.SATO, N.HARA, E.CHIKAMI, Chem.Pharm. Bull., 18, 2334 (1970)
- 4 Y.KOBAYASHI, I.KUMADAKI, Tetrahedron Lett., 4095 (1969)
- 5 F.A.FRENCH, E.J.BLANZ, J.R.DO AMARAL, D.A.FRENCH, J.Med.Chem., 13, 1117 (1970)
- 6 M.M.JOUILLE, J.Amer.Chem.Soc., 77, 6622 (1955)
- 7 L.R.C.BARCLAY, FRIEDEL-CRAFT and Related Reactions, Vol.II, Part.III, G.OLAH, Intersciences, N.York, (1964) p.785
- 8 S.M.MUKHERJI, S.C.GUPTA, Indian J.Chem., 8, 868 (1970)
- 9 S.M.MUKHERJI, S.C.GUPTA, R.P.GANDHI, Indian J.Chem., 8, 872 (1970)
- 10 W.M.WHALEY, J.R.GOVINDACHARI, Org.Reactions, 6, 74 (1951)
- 11 F.MATHIS, Monographie de Chimie Organique, Structure et Propriété Moléculaire, Tome VII, Masson, Paris (1970), p.667
- 12 R.N.HASZELDINE, Nature, 168, 1028 (1951)
- 13 E.T.Mc BEE, H.B.HASS, E.M.HODNETT, Ind.Eng.Chem., 39, 389 (1947)
- 14 J.M.S.JARVIE, W.E.FITZGERALD, G.J.JANZ, J.Amer.Chem.Soc., 78, 978 (1956)

- 15 M.S.RAASH, J.Org.Chem., 27, 1406 (1962)
- 16 A.ROE, H.HAWKINS, J.Amer.Chem.Soc., 71, 1785 (1949)
- 17 A.R.KATRIZKY, P.J.TAYLOR, Physical Methods in Heterocyclic Chemistry
IV, KATRITZKY, Academic Press, New-York (1971) p.385,388,392.
- 18 S.W.WAIT, J.C.Mc. NERMEY, J.Mol.Spectr.,34, 56 (1970)
- 19 P.T.BLACK, R.D.BROWN, H.C.HEFFERNAN, Austral.J.Chem.,19,1287(19
- 20 F.BALKAU, M.L.HEFFERNAN, Austral.J. Chem. 24,23II,(1971).