

Received: June 12, 1980

SYNTHESE DE F-ALKYL-2 HYDROXY-4 QUINOLEINES

Jacques FROISSARD, Jacques GREINER, Raphaël PASTOR^{*} et Aimé CAMBON
Laboratoire de Chimie Organique du Fluor, Université de Nice
Parc Valrose, 06034 NICE CEDEX (France)

SOMMAIRE

Les F-alcynes et les F-alkynyl esters constituent des intermédiaires remarquables pour la synthèse d'hétérocycles substitués par des chaînes F-alkyles.

La condensation de ces composés avec l'aniline et ses dérivés, suivie de la cyclisation des intermédiaires formés (énamines et imines), constitue, actuellement la seule voie de synthèse qui permette d'atteindre les hydroxy-4 quinoléines substituées en 2 par une chaîne F-alkyle autre que CF_3 .

SUMMARY

F-alkynes and F-alkynyl esters are versatile intermediates for the synthesis of F-alkyl substituted heterocyclic compounds.

Condensation of these compounds with aniline and its derivatives, followed by cyclisation of intermediates obtained (enamines and imines), is in fact the only way of synthesis of hydroxy-4 quinolines substituted in position 2 by a F-alkyl chain other than CF_3 .

INTRODUCTION

Les quinoléines constituent une classe de composés hétérocycliques dont les propriétés pharmacologiques sont bien connues; leur utilisation comme antimalariens, antiinflammatoires, analgésiques, etc... révèle un large domaine d'activité thérapeutique.

En série fluorée, seules des F-méthyl quinoléines sont décrites dans la littérature. Elles sont préparées par diverses méthodes.

Par synthèse de SKRAUP[†], ou par condensation sur les dérivés du méthylidène diéthylmalonate, les F-méthyl toluidines conduisent aux quinoléines F-méthyl substituées sur le cycle benzénique (1-14).

La fluoration de groupements trihalogénométhyles par SbF_5 (5) ou de groupements acides carboxyliques par le couple SF_4/HF (15-18) a permis de préparer les quinoléines F-méthyl substituées en 2,3,4. La substitution d'halogènes par action d'iodure de F-méthyle en présence de cuivre, conduit aux mêmes composés (19,20).

Enfin, l'action de l'aniline et de ses dérivés sur le trifluoroacétate d'éthyle (synthèse de CONRAD-LIMPACH), permet d'obtenir des F-méthyl-2 hydroxy-4 quinoléines et des F-méthyl-4 hydroxy-2 quinoléines (21,22).

Nous présentons dans cet article la préparation et l'identification d'hydroxy-4 quinoléines substituées en 2 par des chaînes F-alkylées moyennes et longues et des intermédiaires de synthèse nouveaux permettant d'y accéder[‡].

CHOIX DE LA METHODE UTILISEE

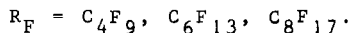
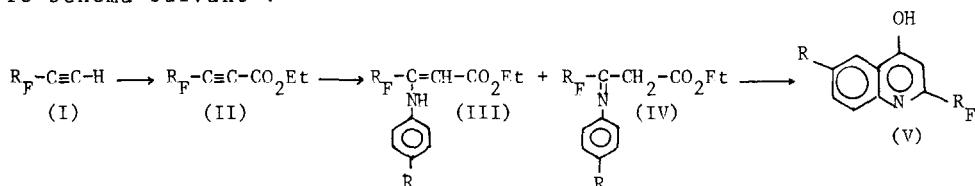
L'extension de la méthode de CONRAD-LIMPACH aux β -cétoesters à chaînes F-alkyles supérieures à CF_3 s'étant avérée inefficace nous avons mis au point une méthode de synthèse aussi générale que possible, permettant d'atteindre des F-alkyl-2 hydroxy-4 quinoléines. La première étape est la préparation d'intermédiaires adéquats, possédant une chaîne F-alkyle moyenne ou longue.

Les esters α,β acétyléniques constituent des intermédiaires précieux dans la préparation de nombreuses séries hétérocycles. Généralement, ces préparations s'effectuent en deux temps : addition nucléophile sur la triple liaison suivie d'une cyclisation. Le mode opératoire appliqué à des séries F-alkylées pouvait constituer une alternative et une variante des synthèses de SKRAUP et de CONRAD-LIMPACH étant donné la similitude des intermédiaires précyclisables.

* Ce travail entre dans le cadre de la mise au point de méthodes sélectives permettant d'accéder à des hétérocycles F-alkyl substitués (23) (Contrat D.G.R.S.T. N°76.7.0635).

** La présence d'un groupement fonctionnel (hydroxy-4) était souhaitée dans un but de synthèses ultérieures possibles.

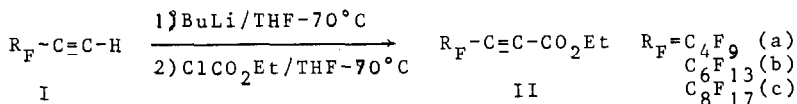
A partir des F-alcynes (I) nous avons préparé une série de F-alkynyl-2 esters (II). L'addition nucléophile de l'aniline et de ses dérivés sur ces esters, nous a permis d'atteindre les N-phénylamino-3 hydryl-2 F-alcène-2 oates d'éthyle (III) et N-phénylimino-3 dihydryl-2,2 F-alcanoates d'éthyle (IV). Enfin, ces composés soumis à cyclisation nous ont conduit aux F-alkyl-2 hydroxy-4 quino-
léines (V). Les étapes de ce chemin réactionnel sont illustrées par le schéma suivant :



Préparation des intermédiaires

a) F-alcynes (I) et F-alkynyl-2 esters (II)

A partir des iodo-1 F-alcanes* et selon la méthode préconisée par R.N.HASZELDINE (24) et A.L. HENNE (25), modifiée par M.LEBLANC et Coll. (26), nous avons préparé les F-alcynes (I). Ceux-ci par l'intermédiaire des F-acétylures de lithium préparés selon G.SANTINI (27) réagissent sur le chloroformiate d'éthyle pour conduire aux F-alkynyl-2 esters (II)** :



* Ces composés sont préparés industriellement par la Société PCUK qui nous les a fournis gracieusement.

** Les halogénures de F-alkynyl magnésium ont aussi été préparés et leurs réactivités testées. De nombreux essais de réaction sur le carbonate d'éthyle effectués dans l'éther, le THF, avec ou sans catalyseur tels que $MgBr_2$ se sont avérés peu encourageants quelles que soient les conditions de température et les temps de réaction. De faibles quantités de F-alkynyl-2 esters de l'ordre de 5% sont bien obtenues mais, elles sont généralement accompagnées de nombreux autres produits secondaires et la séparation en est très délicate.

La carbonatation de ces magnésiens par la carboglace, le gaz carbonique a aussi été tentée. L'acide F-alkynyl carboxylique est bien formé, mais il est obtenu sous forme d'hydrate et son extraction du milieu aqueux s'est avérée extrêmement difficile.

TABLEAU I

F-ALKYNYL-2 ESTERS PREPARES

Composé	R _F	R ^t	Caractéristiques	Analyses		
				C%	F%	H%
IIa	C ₄ F ₉	38%	E _b 40 = 58°C	Obt. 33,9 Calc. 34,18	54,3 54,11	1,5 1,58
IIb	C ₆ F ₁₃	40%	E _b 40 = 66°C	31,8 31,73	59,2 59,38	1,2 1,20
IIc	C ₈ F ₁₇	43%	E _b 40 = 97°C	30,4 30,23	62,7 62,60	0,92 0,97

R.M.N.

Composé	1 _H *		19 _F **			
	CH ₃ (t) ^a	CH ₂ (q) ^a	CF _{2α}	CF _{2 β,γ...}	CF _{2ω}	CF ₃
IIa	1,36	4,38	-101,1	-123,8	-125,8	-81,
IIb	1,39	4,38	-101,0	-121,8 ^b -122,8 ^b	-123,2 ^b -126,9	-81,
IIc	1,36	4,38	-101,1	-121,5 ^b	-122,6 ^c -126,9	-82,

* Solvant CDCl₃; en ppm par rapport au TMS en référence interne.

** Solvant CDCl₃; en ppm par rapport au CCl₃F en référence interne.

a J=7,1Hz ; t=triplet ; q=quadruplet ; b=2F ; c=8F.

Les produits obtenus ont été identifiés et caractérisés par spectrométrie IR, RMN du proton et du fluor (Tableau I) et spectrométrie de masse.

I.R. : Tous les composés présentent en spectrométrie infrarouge des absorptions intenses dans la région des 1720cm⁻¹ caractérisant la présence d'une fonction carbonyle conjuguée. L'augmentation de la conjugaison par rapport à un composé tel que C₃F₇-CH=CH-CO₂Et(2) provoque un effet bathochrome sur l'absorption du carbonyle qui pass ainsi de 1739 à 1720cm⁻¹.

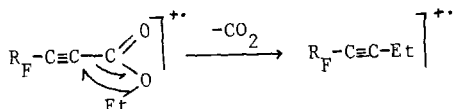
Les chaînes F-alkyles donnent naissance à des absorptions intenses entre 1300-1100cm⁻¹. L'absorption correspondant à la triple liaison est très faible et difficilement décelable; ceci se rencontre fréquemment dans les acétyléniques disubstitués (27,29).

Spectrométrie de masse : Les spectres de masse des F-alkynyl-2 esters présentent les dégradations classiques des fonctions esters (30) accompagnées de fragmentations induites par la fonction alcyne et la chaîne F-alkyle.

Le pic parent confirme la masse moléculaire du composé.

Le pic à M-45 est caractéristique de la fonction ester éthylique (M-EtO)⁺.

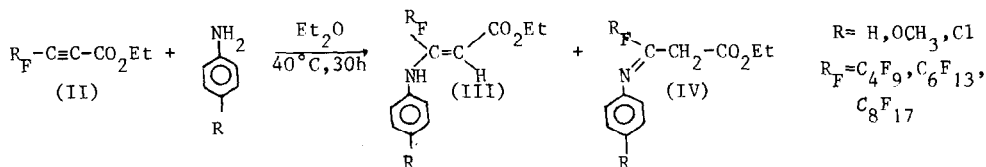
La présence de la fonction ester α-β acétylénique est indiquée par les pics de masse (M-CO₂) dus à la migration du groupement alkyle sur le centre insaturé (31).



La dégradation de la chaîne R_F donne naissance aux pics de masse m/e 69 (CF₃)⁺, 119 (C₂F₅)⁺, 169 (C₃F₇)⁺.

b) Addition d'anilines sur les F-alkynyl esters

L'aniline et ses dérivés para substitués s'additionnent dans des conditions douces sur les F-alkynyl-2 esters. La réaction, qui s'effectue en 30 heures au reflux de l'éther, conduit à un mélange de deux composés : Les N-phénylamino-3 hydryl-2 F-alcène-2 oates d'éthyle (III) et N-phénylimino-3 dihydryl-2,2 F-alcanoates d'éthyle (IV). L'imine IV est toujours le produit majoritaire (Tableau II).



Ces deux composés, énaminés (III) et imines (IV), peuvent être séparés par chromatographie en phase liquide et être stockés à l'état pur. Dans ces conditions, aucun équilibre ne s'instaure entre les deux composés.

D'autre part, la présence d'un noyau benzénique est nécessaire à la formation et à la stabilisation de l'imine: des additions réalisées avec des amines primaires (benzylamine, glycolate d'éthyle) n'ont conduit qu'à l'énamine seule (Cf. partie expérimentale).

TABLEAU II

Imines et énamines préparées

	R _F	R	R ^c	ENAMINES III		IMINES IV		Caractéristi- ques du mélan- ge	ANALYSE ELEMENTAIRE					
				% rel. Carac.		% rel. Carac.			CZ	IZ	HZ	NZ	Cl	
a	C ₄ F ₉	H	58Z	45	-	55	-	Eb _{0,7} =81°C	Obt. 43,8	42,1	2,9	3,3		
									Cal. 44,00	41,81	2,93	3,42		
b	C ₆ F ₁₃	H	63Z	25	-	75	-	Eb _{1,5} =87°C	40,2	48,2	2,4	2,6		
									40,08	48,53	2,36	2,75		
c	C ₈ F ₁₇	H	60Z	40	-	60	-	Eb _{1,3} =115°C	37,3	53,2	2,0	2,2		
									37,44	53,04	1,97	2,30		
d	C ₄ F ₉	Cl	68Z	27	-	73	-	Eb _{0,7} =105°C	40,7	38,3	2,5	3,2	7,9	
									40,59	38,56	2,48	3,16	8,6	
e	C ₆ F ₁₃	Cl	72Z	41	liq.	59	F=63°C	-	37,4	45,6	2,0	2,7	6,3	
									37,53	45,45	2,02	2,58	6,3	
f	C ₈ F ₁₇	Cl	80Z	30	liq.	70	F=80°C	-	35,2	50,3	1,8	2,3	5,3	
									35,43	50,19	1,71	2,18	5,3	
g	C ₆ F ₁₃	OMe	66Z	55	-	45	-	Eb _{0,3} =107°C	40,3	45,5	2,7	2,6		
									40,07	45,83	2,60	2,60		
h	C ₈ F ₁₇	OMe	68Z	40	F=58°C	60	F=87°C	-	37,2	50,8	2,2	2,3		
									37,56	50,55	2,19	2,19		

Identification

I.R. : Les N-phénylamino-3 hydryl-2F-alcène-2oates d'éthyl (III) sont caractérisés par des absorptions intenses à 1615cm^{-1} attribuables à la vibration d'élongation $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ conjuguée ainsi que par de faibles absorptions à 3400cm^{-1} correspondant à la vibration ν_{NH} . Les N-phénylimino-3 dihydryl-2,2 F-alcanoates d'éthyle présentent des spectres I.R. nettement différents. Les deux bandes d'absorption précédemment citées sont totalement absentes. L'absorption intense vers 166 est attribuable à la vibration d'élongation $\nu_{\text{C}=\text{N}}$.

Dans les spectres des deux séries de composés, on note encore des absorptions vers 1730cm^{-1} correspondant à l'élongation $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ des fonctions esters. La présence des chaînes R_F est vérifiée par les absorptions intenses vers $1300-1100\text{cm}^{-1}$.

R.M.N. : La R.M.N. du proton nous a été très utile pour déterminer la nature et la structure des composés obtenus.

Certains signaux sont communs aux deux séries de composés. La présence de la fonction éthylique est confirmée par des signaux à 1,2-1,3ppm (3H, triplet J=7Hz) et à 4,2ppm (2H quadruplet). Les protons benzéniques résonnent entre 6,7-7,6ppm, sous forme de massifs complexes dans le cas des composés N-phényles; la substitution en para réduit ces signaux à un système AB à 4 raies.

Les spectres des N-phénylamino-3 hydryl-2 F-alcène-2oates d'éthyl sont caractérisés par deux types de signaux : un singulet vers 5,3-5,5ppm et un signal très large à 9,1-9,6ppm. Ces signaux correspondent respectivement aux protons éthyléniques et N-phénylamino de la fonction énamine.

Les signaux attribuables aux protons éthyléniques nous ont permis de définir la structure de ces énamines :

L'absence de couplage important entre ce proton et les fluors du groupement gemdifluorométhylène en α de la chaîne F-alkyle implique que cet éthylénique et cette chaîne ne sont pas géminés. Donc hydrogène en 2 et chaîne R_F en 3.

Le déplacement chimique relativement faible implique que ce proton est situé dans le cône de blindage du cycle benzénique donc en cis par rapport au groupement N-phénylamino. D'autre part, la largeur à mi hauteur de l'ordre de 1,5Hz caractérise un couplage allylique trans avec le $CF_{2\alpha}$ de la chaîne F-alkyle (32,33,34).

Ces composés sont donc des N-phénylamino-3 hydryl-2 F-alcène-2oates d'éthyle de configuration E résultant d'une cis addition.

Les N-phénylimino-3 dihydryl-2,2 F-alcanoates d'éthyle sont caractérisés par un signal vers 3,45ppm à allure de triplet ($J=1,5\text{Hz}$) d'intensité relative 2, correspondant à un groupement méthylénique en 2.

Dans un spectre de mélange brut, les rapports des signaux éthyléniques et méthyléniques permettent de déterminer les proportions respectives des deux composés (énamine III et imine IV).

Les caractéristiques RMN ^1H des composés sont rassemblées dans le Tableau III.

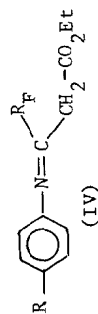
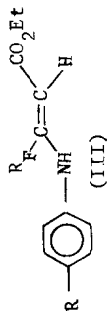
La RMN du ^{19}F confirme la présence et la nature des chaînes F-alkyles. Les spectres des deux séries de composés ne diffèrent qu'au niveau des déplacements chimiques des gemdifluorométhylènes $\alpha(CF_{2\alpha})$.

Les $CF_{2\alpha}$ des N-phénylamino-3 hydryl-2 F-alcène-2oates d'éthyle (III) résonnent vers -109ppm. Pour les N-phénylimino-3 dihydryl-2,2 F-alcanoates d'éthyle (IV) ces groupements résonnent à champ plus fort, -113 à -114ppm. Les valeurs, identiques à celles observées dans le cas des F-alkyl-2 benzodiazépines-1,5 et F-alkyl-4 benzodiazépines-1,5 ones-2 ($23_a, 35$), confirment l'enchaînement phénylimino.

Dans le spectre des mélanges la comparaison des intégrations des $CF_{2\alpha}$ permet le dosage quantitatif des deux composés énamine (III) et imine (IV). Ces résultats confirment ceux obtenus par C.P.V. et R.M.N. du proton.

TABLEAU III

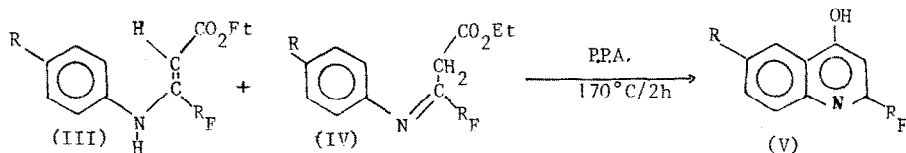
Caractéristiques RMN des Phénylamino-3 hydryl-2 F-alcènes-2 oates d'éthyle (III)
 et des N-phénylamino-3 dihydryl-2,2 F-alcanoates d'éthyle (IV)



Composé	R _F	R	H _z	NH	CH ₂	OCH ₂	CH ₃	Ome H arom.	CF _{2α}	CF _{2β, γ, ...}	CF _{2ω}	CF ₃
IIIa	C ₄ F ₉	H	5,45	9,23	-	4,19	1,23	- 6,7-7,6	-109,4	-122,4	-126,6	-81,5
IVa	"	"	-	-	3,45	4,19	1,25	- 6,7-7,6	-114,4	-122,4	-126,6	-81,5
IIIb	C ₆ F ₁₃	H	5,48	9,30	-	4,09	1,20	- 6,8-7,3	-109,5	-122,9	-126,5	-81,5
IVb	"	"	-	-	3,42	4,09	1,17	- 6,8-7,3	-113,9	-122,9	-126,5	-81,5
IIIc	C ₈ F ₁₇	H	5,44	9,26	-	4,17	1,26	- 6,7-7,4	-109,8	-121,8	-126,8	-81,5
IVc	"	"	-	-	3,46	4,17	1,24	- 6,7-7,4	-114,4	-122,4	-126,8	-81,5
IIId	C ₄ F ₉	Cl	5,48	9,15	-	4,17	1,29	- 6,8-7,4	-109,2	-121,7	-126,3	-81,2
IVd	"	"	-	-	3,45	4,17	1,25	- 6,8-7,4	-113,8	-121,7	-126,3	-81,2
IIIe	C ₆ F ₁₃	Cl	5,47	9,15	-	4,18	1,28	- 6,8-7,4	-108,9	-121,8	-126,1	-81,1
IVe	"	"	-	-	3,44	4,17	1,26	- 6,8-7,4	-114,1	-121,8	-126,1	-81,1
IIIff	C ₈ F ₁₇	Cl	5,48	9,15	-	4,18	1,28	- 6,7-7,4	-109,3	-121,6	-126,7	-81,3
IVf	"	"	-	-	3,44	4,18	1,26	- 6,7-7,4	-114,5	-122,5	-126,7	-81,3
IIIg	C ₆ F ₁₃	Ome	5,26	9,66	-	4,16	1,26	3,766,6-7,1	-109,4	-123,2	-126,6	-81,4
IVg	"	"	-	-	3,43	4,16	1,23	3,766,6-7,1	-113,9	-123,2	-126,6	-81,4
IIIh	C ₈ F ₁₇	Ome	5,31	9,65	-	4,21	1,31	3,816,7-7,3	-109,1	-122,5	-126,9	-81,5
IVh	"	"	-	-	3,42	4,21	1,24	3,816,7-7,3	-114,0	-122,5	-126,9	-81,5

c) F-alkyl-2 hydroxy-4 quinoléines

Les composés précédents sont cyclisés en présence d'acide polyphosphorique (P.P.A.); la réaction s'effectue à 170°C pendant deux heures.



Quelle que soit la structure du composé de départ (imine III ou énamine IV), les F-alkyl-2 hydroxy-4 quinoléines sont obtenues. La séparation préalable des deux formes est donc inutile et la cyclisation en quinoléine est effectuée sur le mélange initial.

Cette méthode nous a permis d'obtenir dans tous les cas, les F-alkyl-2 hydroxy-4 quinoléines (V) avec de bons rendements, variant de 58 à 83% suivant la substitution en para du cycle benzénique. Les caractéristiques physiques et les rendements sont rassemblés dans le Tableau IV. Ces composés, solides à haut point de fusion, ont été identifiés par spectrométrie I.R., R.M.N. du ^1H et du ^{19}F .

TABLEAU IV

F-ALKYL-2 HYDROXY-4 QUINOLEINES PREPAREES

	R_F	R	R^t	Caractéris. physiques	Analyses élémentaires				
					C%	F%	H%	N%	Cl%
Va	C_4F_9	H	62%	F = 197°C	Obt. 43,1 Calc. 42,98	47,0 47,11	1,7 1,65	3,7 3,86	
Vb	C_6F_{13}	H	60%	F = 207°C	38,6 38,88	53,5 53,55	1,3 1,30	3,2 3,02	
Vc	C_8F_{17}	H	58%	F = 227°C	36,4 36,23	57,6 57,37	1,03 1,07	2,5 2,49	
Vd	C_4F_9	Cl	83%	F = 236°C	39,0 39,25	42,8 43,02	1,2 1,26	3,3 3,52	9,2 8,93
Ve	C_6F_{13}	Cl	77%	F = 263°C	36,5 36,18	49,9 49,65	0,93 1,00	2,7 2,81	7,0 7,14
Vf	C_8F_{17}	Cl	79%	F = 278°C	33,7 34,14	54,4 54,06	0,8 0,84	2,4 2,34	6,1 5,94
Vg	C_6F_{13}	OMe	69%	F = 273°C	39,2 38,95	49,8 50,10	1,68 1,62	2,8 2,84	
Vh	C_8F_{17}	OMe	71%	F = 287°C	36,1 36,42	54,7 54,47	1,4 1,35	2,5 2,36	

I.R. : Les spectres des F-alkyl-2 hydroxy-4 quinoléines sont en accord avec ceux des F-méthyl-2 hydroxy-4 quinoléines décrits dans la littérature (21,22).

On observe : - Une absorption entre $1638-1600\text{cm}^{-1}$ correspondant à la vibration $\nu_{\text{C}=\text{N}}$.

- Des absorptions intenses entre $1560-1515\text{cm}^{-1}$ correspondant aux vibrations $\nu_{\text{C}=\text{C}}$, du système aromatique.

- Les vibrations ν_{CF} donnent lieu à des absorptions très intenses entre $1300-1100\text{cm}^{-1}$.

- ν_{OH} 3480 large, 3260 faible.

R.M.N. : La spectrométrie RMN est en accord avec la structure des composés.

^1H : Les spectres des composés V_g, V_h sont caractérisés par le signal du groupement méthoxy qui apparaît vers 4ppm.

Le proton H_3 aisé à localiser, donne naissance à un singulier légèrement élargi (hauteur à mi hauteur 2,4Hz) qui apparaît vers 7,2

Pour les composés non substitués en 6 ($V_{a,b,c}$), les protons aromatiques $\text{H}_{5,6,7,8}$ résonnent entre 7,6-8,4ppm sous forme d'un mas complexe de type ABCD. La présence d'un substituant en 6 (composés $V_{d,e,f,g,h}$) réduit ce système en un système à 3 spins de type ABC de l'interprétation au premier ordre peut être réalisée.

La R.M.N. du ^{19}F confirme la présence et la nature des chaînes F-alkyles

La présence d'un substituant en 6 n'est d'aucun effet significatif sur les déplacements chimiques des groupements fluorés.

Nous avons rassemblé dans le Tableau V les caractéristiques R.M.N. des divers composés préparés.

PARTIE EXPERIMENTALE

La pureté des produits a été vérifiée par chromatographie en phase vapeur, à l'aide d'un appareil GIRDEL - Série 3000 à ionisation de flamme, équipé des colonnes SE-30 10% chromosorb HMDS80/10 et Carbowax 20M 10% ,1,5m.

Les points de fusion ont été mesurés sur appareil Buchi-Tottoli et sont donnés non corrigés.

Les spectres de R.M.N. du proton et du fluor ont été enregistrés sur un appareil BRUCKER - W.H.90 à transformée de Fourier, respectivement à 90MHz et 84,67MHz pour le proton et le fluor, pulse

TABLEAU V

Caractéristiques R.M.N. des F-alkyl-2 hydroxy-4 quinoléines

Composé	F _F	R ₆	H ₅	H ₇	H ₈	Me	CF _{2α}	CF _{2β}	CF _{2ω}	CF ₃
Va	C ₄ F ₉	H	7,41	7,7 à 8,4			-112,5	-121,8	-124,9	-80,1
Vb	C ₆ F ₁₃	H	7,21	"			-112,4	-121,2	-125,6	-80,2
Vc	C ₈ F ₁₇	H	7,22	"			-112,3	-121,0	-125,2	-80,0
Vd	C ₄ F ₉	Cl	7,25	8,28	7,95	8,1	-112,7	-121,9	-124,9	-80,2
Ve	C ₆ F ₁₃	Cl	7,21	8,3	7,93	8,02	-112,4	-121,0	-125,3	-79,9
Vf	C ₈ F ₁₇	Cl	7,22	8,25	7,8	7,96	-111,6	-119,1	-124,3	-81,0
Vg	C ₆ F ₁₃	OMe	7,18	7,63	7,42	7,87	4,00	-121,1	-125,5	-80,1
Vh	C ₈ F ₁₇	OMe	7,21	7,61	7,56	8,02	4,05	-121,1	-125,6	-80,6

de $2\mu\text{s}$, (pulse $90^\circ = 24\mu\text{s}$) . Ces déplacements chimiques, donnés en ppm, sont mesurés par rapport au TMS en référence interne pour les spectres du proton et par rapport au CCl_3F utilisé en référence interne (1% en volume) pour les spectres du fluor.

Les spectres I.R. ont été enregistrés sur un appareil LEITZ-WETZLAR IIIG.

Les spectres de masse ont été réalisés sur un appareil V.G. 70 F.

F-alkynyl-2 esters (II) : $\text{R}_\text{F}\text{C}\equiv\text{C}-\text{CO}_2\text{Et}$

Dans un erlen rodé de 100cc. équipé d'une agitation magnétique d'un réfrigérant, d'une ampoule à brome à pression compensée et maintenue sous atmosphère d'azote sec, on introduit 0,025 mole de F-alcyne que l'on dilue dans 40cc de THF rigoureusement anhydre. La solution est refroidie à -70°C . 11,8cc de BuLi à 15% dans l'hexane sont ajoutés goutte à goutte. Le mélange est rechauffé jusqu'à -30°C et cette température est maintenue une demi-heure. On refroidit à nouveau à -70°C et l'on ajoute lentement 2cc de chloroformiate d'éthyle. Le mélange réactionnel est maintenu à -60°C pendant une heure sous agitation, puis laissé revenir à température ambiante.

Après hydrolyse, la phase organique est recueillie par décantation et la phase aqueuse extraite plusieurs fois à l'éther.

Les phases organiques sont réunies et séchées sur sulfate de sodium. Les solvants sont chassés sous vide et le résidu est rectifié par distillation.

La pureté des F-alkynyl esters est vérifiée par chromatographie en phase vapeur.

Addition d'anilines

Dans un ballon rodé de 50cc, équipé d'un réfrigérant, d'une ampoule à brome et d'une agitation magnétique, on introduit le F-alkynyl-2 ester en solution dans l'éther éthylique. L'aniline (ou la p.chloro aniline ou l'anisidine) solubilisée dans l'éther est ajoutée goutte à goutte stoechiométriquement. Le mélange est porté au reflux et maintenu à cette température sous agitation pendant 30 heures. L'éther est chassé sous vide et le résidu purifié par distillation sous vide. Les proportions d'imine IV et de énamine III constituant le mélange généralement liquide jaune, sont déterminées par C.P.V. et vérifiée par RMN du proton et du fluor.

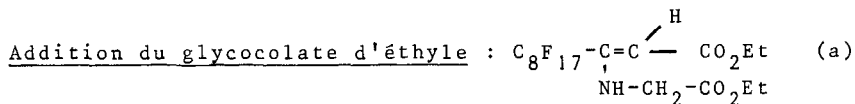
Les constituants des mélanges d, e, g, c'est-à-dire respectivement les composés III_d et IV_d, III_e et IV_e, III_g et IV_g, sont séparés par chromatographie en phase liquide, support alumine, éluant CCl₄. Ces composés sont retrouvés inchangés après 6 semaines de stockage à l'état pur.

F-alkyl-2 hydroxy-4 quinoléines

Dans un ballon rôdé de 100cc équipé d'un réfrigérant et d'une agitation magnétique, on introduit 0,007 mole du mélange de N-phényl amino-3 hydryl-2 F-alcène-2 oate d'éthyle (III) et de N-phénylimino-3 dihydryl-2,2 F-alcanoate d'éthyle (IV) ainsi que 6g (10 à 20 fois le poids d'amine) d'acide polyphosphorique à 84% en P₂O₅.

Le mélange est chauffé 2 heures à 170°C. Après refroidissement le mélange réactionnel est traité par environ 75cc d'eau. Après neutralisation par de la soude 2N la solution est extraite à l'éther. Les phases étherées sont lavées à l'eau, séchées sur sulfate de sodium, puis le solvant est chassé. Le produit brut (solide blanc) est alors recristallisé dans l'éthanol.

Dans le cas du F-alkyl-2 hydroxy-4 méthoxy-6 quinoléine, le précipité formé après hydrolyse est essoré, puis recristallisé dans l'éthanol.



Dans un ballon de 25cc, contenant 1,12g (2,18mM) de F-undécyne-2 oate d'éthyle et 10cc de méthanol, on ajoute (2,2mM) de chlorhydrate de glycolate d'éthyle et 0,18g d'acétate de sodium. Ce mélange mis sous agitation est chauffé au reflux du méthanol pendant 20mn. Après refroidissement dans un bain de glace, un précipité blanc se forme. Il est essoré et recristallisé dans l'éthanol. On obtient ainsi 0,72g d'un solide cristallin blanc (Rt.=54%) F=61°C, dont les caractéristiques correspondent à l'énamine (a).

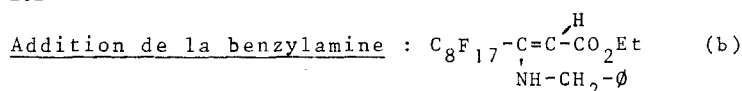
Analyse : Obt. C% 32,8 , F% 52,4 , H% 2,3 , N% 2,2
 Cal. 32,96 , 52,18 , 2,26 , 2,26

I.R. : 3650f, 2900m, 2840m, 1730m, 1660m, 1610-1465, 1450; 1300-1100 TF

R.M.N. ¹H : 1,29 tJ=7,1 3H(CH₃); 3,02d.d. J=7,25 2H (CH₂); 3,15 qJ=7,1;

3,21q J=7,1 (CH₂O, CH₂O); 5,17 s 1H (C=C^H);

7,25 t.1 J=7,25 1H (NH).



Dans un ballon de 50cc contenant 3g (5,8mM) de F-undécyne oate d'éthyle dilué dans 200cc d'éther, on ajoute goutte à goutte 0 (5,8mM) de benzylamine dans 10cc d'éther. Pendant l'addition, on constate la formation d'abondantes fumées blanches et la température augmente. L'addition terminée, le mélange réactionnel est porté au refl de l'éther pendant une nuit. Après refroidissement, on constate la formation d'un précipité cristallin. Il est essoré et recristallisé dans l'éthanol. F=64°C. On obtient ainsi 2,5g (Rt=69%) de fines aigu les légèrement jaunies, dont les caractéristiques correspondent au N-benzylamino-3 hydryl-2 F-undécène-2 oate d'éthyle (b).

Analyse : Obt. C% 38,3 , F% 52,1 , H% 2,3 , N% 2,1
Cal. 38,52 , 51,85, 2,25, 2,2

I.R. : 3250f, 3180f, 3050,3010f, 1680m, 1620m, 1300-1100 TF

R.M.N. 1H : 1,26 t J=7,1 3H (CH₃); 4,13q J=7,1 2H (CH₂O); 4,76 d,1 J=2H CH₂, 5,12s 1H (C=CH), 7,31 s1 5H (Ø) 8,65 t1 J=6Hz 1H (N)

BIBLIOGRAPHIE

- 1 H.GILMAN, D.BLUME, J.Amer Chem.Soc., 65,2467(1943)
- 2 H.GILMAN, L.TOLMAN, F.YOEMAN, L.A.WOODS, D.A.SHIRLEY, S.AVAKIAN J.Amer.Chem.Soc., 68,426(1946)
- 3 H.R.SNYDER, R.E.JONES, J.Amer.Chem.Soc., 68,1253(1946)
- 4 H.R.SNYDER, H.E.FREIER, P.KOVACIC, E.M.Van HEYNINGEN, J.Amer. Chem.Soc., 69,371(1947)
- 5 J.B.DICKEY, J.G.MacNALLY, Brevet U.S. 2432393(1947), Chem. Abst., 42,2441(1948)
- 6 E.POUTERMAN, A.GIRARDET, Experientia, 3,28(1947)
- 7 E.POUTERMAN, A.GIRARDET, Helv.Chim.Acta., 30, 107(1947)
- 8 J.B.DICKEY, J.G.MacNALLY, Brevet U.S. 2442345(1948), Chem. Abst., 42,9186(1948)
- 9 P.M. MAGGINNITY, C.A.GAULIN, J.Amer.Chem.Soc., 73,3579(1951)
- 10 A.MOORADIAN, C.M.SUTER, J.Amer.Chem.Soc., 71,3507(1949)
- 11 C.C.PRICE, R.M.ROBERTS, H.F.HERBRANDSON, Brevet Brit. 627297(1947) Chem.Abst., 44,2572b(1950)
- 12 R.BELCHER, M.STACEY, A.SYKES, T.C.TATLOW, J.Chem.Soc., 3846(1954)
- 13 M.R.PETIT, J.C.TATLOW, J.Chem.Soc., 3852(1954)

- 14 ROUSSEL-UCLAF, Brevet Français N° 7731(1970), Chem.Abst,77, 114267n(1972)
- 15 M.S.RAASCH, J.Org.Chem.,27,1406(1962)
- 16 Y.KOBAYASHI, I.KUMADAKI, S.TAGUCHI, Chem.Pharm.Bull.,17,2335 (1969)
- 17 Y.KOBAYASHI, I.KUMADAKI, S.TAGUCHI, Y.HANZAWA, Tetrahedron Letters, 45,3903(1970)
- 18 Y. KOBAYASHI, I.KUMADAKI, S.TAGUCHI, Chem.Pharm.Bull.,14,624 (1971)
- 19 Y. KOBAYASHI, I.KUMADAKI, Tetrahedron Letters,4095(1969)
- 20 Y. KOBAYASHI, I.KUMADAKI, J.SATO, N.HARA, E.CHIKAMI, Chem. Pharm.Bull.,18,2334(1970)
- 21 G.S.BAJWA,M.M.JOUILLE, J.Heterocycl.Chem.,9,1403(1972)
- 22 A.S.DEY, M.M.JOUILLE, J.Heterocycl.Chem.,113(1965)
- 23 a) C.MASSYN,R.PASTOR et A.CAMBON, Bull.Soc.Chim.,5-6,975(1973)
b) C.MASSYN, A.CAMBON, J.Fluorine Chem.,5,67(1975)
c) R.E. PASTOR, C.A. GIOVANNONI et A. CAMBON, Eur.J.Med.Chem., Chimica therapeut.,9(2),175(1974)
d) R.E. PASTOR et A. CAMBON, J.Fluorine Chem.,13,279(1979)
e) J.L. PEGLION, R.E. PASTOR, A. CAMBON, Bull.Soc.Chim.France (sous presse)
- 24 R.N. HASZELDINE, K. LEEDHAM, J.Chem.Soc.,3483(1952)
- 25 A.L. HENNE, M. NAGER, J.Amer.Chem.Soc.,73,1042(1951)
- 26 M. LEBLANC, G. SANTINI, F. JEANNEAUX et J.G. RIESS, J. Fluorine Chem.,7,525(1976)
- 27 G. SANTINI, Thèse d'Etat, Nice (1976)
- 28 R. FILLER, J.Amer.Chem.Soc.,76,1736(1954)
- 29 H.G. VIEHE, Chemistry of Acetylenes, M. DEKKER, New York, 1969, p. 252
- 30 H. BUDZIKIEWICZ, C. DJERASSI, D.H. WILLIAMS, Mass Spectrometry of Organic Compounds, Holden-Day,Inc., London, 1967, p.174
- 31 J.H. BOWIE, D.H. WILLIAMS, P. MADSEN, G. SCHROLL, S.O. LAWESSON, Tetrahedron,23,305(1967)
- 32 D.J. BURTON, J.Amer.Chem.Soc., 5042 (1966)
- 33 W.R. CULLEN, W.R. LEEDER, Inorg.Chem.,5,1004 (1966)
- 34 F. CAMPS, J. COLL, A. MESSEGUER, A. ROCCA, Tetrahedron Letters, 10, 791 (1976)
- 35 R.E. PASTOR, Thèse d'Etat, Nice (1977)