

Journal of Organometallic Chemistry, 171 (1979) 273–282
© Elsevier Sequoia S.A., Lausanne — Printed in The Netherlands

NOUVELLE REACTION DE LA QUINOLEINE: METALLATION REGIOSELECTIVE DE FLUOROQUINOLEINES

FRANCIS MARSAIS, ETIENNE BOULEY et GUY QUEGUINER

Laboratoire de Chimie Organique Hétérocyclique, Institut National Supérieur de Chimie Industrielle de Rouen et Institut Scientifique de Haute-Normandie, 76130-Mont-Saint-Aignan (France)

(Reçu le 19 décembre 1978)

Summary

Butyllithium reacts with fluoroquinolines giving 1,2-addition products. This reaction leads to various fluorinated 2-butyl-1,2-dihydroquinolines which are substituted at the nitrogen atom. The addition of butyllithium is unavoidable even at low temperature and it hinders metallation reactions.

However, we have succeeded in metallating fluoroquinolines by using lithium diisopropylamide, which is as reactive but less nucleophilic as butyllithium. This reaction is highly regioselective; satisfactory yields of metallated products are obtained.

Résumé

Le butyllithium réagit sur les monofluoroquinoléines en s'additionnant sur la liaison 1,2. Cette réaction conduit à diverses butyl-2 dihydro-1,2 quinoléines fluorées et substituées sur l'azote. L'addition du butyllithium est inévitable même à basse température et elle empêche la métallation d'avoir lieu.

Nous réussissons à métaller les fluoroquinoléines en utilisant un agent métallant aussi puissant, mais moins nucléophile, le diisopropylamide de lithium. Cette réaction se fait avec de bons rendements et elle présente une excellente régiosélectivité.

Introduction

Si les réactions de métallation sont bien connues dans les séries du benzène, du thiophène, du furanne et du pyrrole, il n'en est pas de même dans les séries de la pyridine et de la quinoléine.

Dans le cas de la pyridine, seuls les dérivés tétrafluorés et tétrachlorés ont été métallés par Ager et coll. [1] et par Chambers et coll. [2,3].

Nous avons d'abord prouvé que l'échange métal—halogène entre le butyllithium et des bromo-3 pyridines, s'accompagne d'une réaction de métallation [4]. Nous avons plus particulièrement développé cette métallation dans le cas d'autres dérivés de la pyridine, halogénés ou éthoxylé [5]. Nous avons ainsi montré qu'à basse température un agent métallant puissant arrache un proton pyridinique sans provoquer les réactions d'addition couramment observées jusqu'alors [6]. Ces résultats ont par ailleurs démontré l'intérêt de la métallation en tant que méthode de synthèse par rapport à l'échange métal—halogène sur les dérivés bromés.

Dans la série de la quinoléine, seuls deux dérivés mono- et di-alkoxylés ont été métallés par Gilman et Narasimham [7,8]. Ces métallations sont cependant concurrencées par des réactions d'addition et elles ont parfois un rendement faible.

En fonction des résultats obtenus dans la série de la pyridine, nous avons voulu étudier la métallation de quinoléines monosubstituées et tout d'abord des monofluoroquinoléines. Comme nous pouvions le prévoir, nous avons constaté en premier lieu une plus grande sensibilité du cycle quinoléinique à l'addition, par rapport à la pyridine. Ceci a compliqué la réalisation des réactions de métallation. Malgré tout, une étude systématique des conditions de métallation, et en particulier l'utilisation d'un agent métallant peu nucléophile, nous a permis d'éviter cet écueil. Nous avons ainsi préparé avec succès les dérivés lithiés recherchés. Les résultats obtenus mettent en évidence une régiosélectivité remarquable de la métallation.

Résultats et discussion

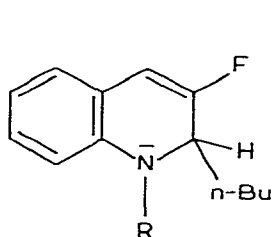
(1) Action du butyllithium

Lors de nos premiers essais de métallation de fluoroquinoléines, nous utilisons le complexe butyllithium-*N,N,N',N'*-tétraméthyldiamino-1,2 éthane (BuLi-TMEDA) dans le tétrahydrofurane (THF).

Nous pensions que cet agent métallant particulièrement actif [9] nous permettrait en opérant à basse température d'éviter les réactions d'addition.

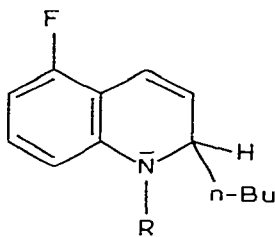
Malheureusement dans le cas des fluoro-3, -5, -6, -7 et -8 quinoléines (I, II, III, IV et V), le butyllithium s'additionne sur la liaison 1-2. Dans ces conditions après action du chlorotriméthylsilane et hydrolyse nous isolons pour chaque isomère un mélange de dérivés *N*-hydrogénés (VI à X) et *N*-silylés (XI à XV).

Nous préparons donc à partir des différentes fluoroquinoléines, les composés VI—XV.



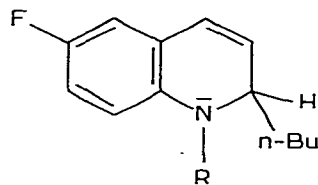
(VI, R = H, 70 %)

(XI, R = Si(CH₃)₃, 72 %)



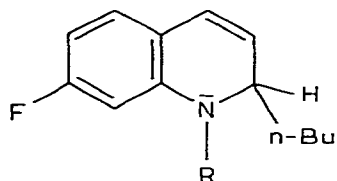
(VII, 61 %)

(XII, 45 %)



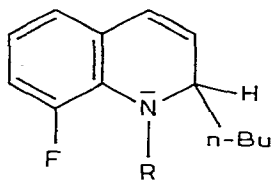
(VIII, 60 %)

(XIII, 50 %)



(IX, R = H, 56 %)

(XIV, R = Si(CH₃)₃, 17%)



(X, 76 %)

(XV, 60 %)

Le dérivé *N*-silylé se forme d'autant mieux que le solvant est plus polaire.

En effet, la butyl-2 lithio-1 dihydro-1,2 quinoléine fluorée intermédiaire est peu soluble dans l'éther éthylique. Elle ne réagit pas avec le chlorotriméthylsilane à -40°C mais elle est hydrolysée à une température plus élevée. Lorsqu'on augmente la solubilité de cet amidure en augmentant la polarité du solvant, sa réactivité à basse température est alors améliorée.

Dans le cas de la fluoro-2 quinoléine (XVI), la réaction d'addition du butyllithium est suivie d'une élimination qui conduit à la butyl-2 quinoléine [10].

Nous observons avec intérêt dans le cas des fluoro-2 et -7 quinoléines les métallations respectives des sommets 3 et 8. Les rendements observés sont faibles et l'addition reste la réaction principale. Nous parvenons cependant à en réduire l'importance par des temps de réaction plus courts ainsi que par des températures de métallation plus basses.

Il est à noter que dans des conditions identiques nous avons métallé les fluoro-pyridines avec de très bons rendements [4]. Cette plus grande réactivité de la quinoléine vis-à-vis de l'addition est due au fait que la liaison imine est plus localisée que dans la pyridine. En effet, la présence du cycle benzénique accolé augmente la densité d'électrons π entre les sommets 1 et 2. Ceci a été observé également pour le naphthalène [11].

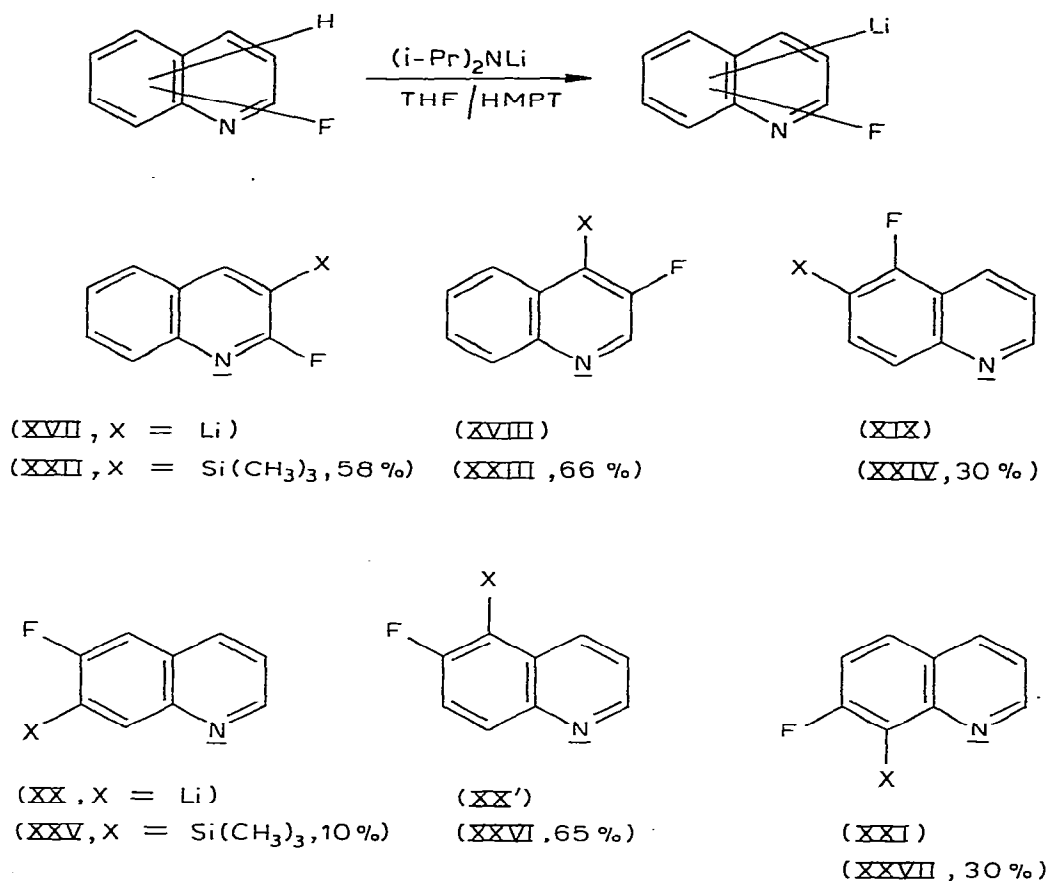
(2) Action du diisopropylamidure de lithium

Pour éviter l'addition, nous choisissons un autre agent métallant de caractère nucléophile plus faible, le diisopropylamidure de lithium [12]. Upton et coll. montrent en effet qu'un réactif de ce type peut métaller des esters aromatiques sans attaquer la fonction carbonyle [10]. Simultanément à nos travaux, Kaiser parvient à métaller le groupement alkyle de la méthyl-3 quinoléine à -78°C par le diisopropylamidure de lithium [14].

Le diisopropylamidure de lithium est préparé à 0°C par action de la diisopropylamine sur le butyllithium dans le THF. Complexé par l'hexaméthylphosphorotriamide (HMPT) il est utilisé à -60°C .

Dans ces conditions nous parvenons à métaller les fluoro-2, -3, -5, -6 et -7 quinoléines (XVI, I, II, III et IV). Les quinolyllithiums ainsi formés, (XVII, XVIII, XIX, XX, XX' et XXI), sont caractérisés sous la forme des dérivés triméthylsilylés (XXII, XXIII, XXIV, XXV, XXVI et XXVII), par action du chlorotriméthylsilane à -60°C , puis hydrolyse de mélange réactionnel à -40°C pour éviter toute réaction secondaire, selon le Schéma 1.

SCHEME 1



Les *ortho*-fluorotriméthylsilylquinoléines sont préparées avec des rendements intéressants.

Les positions de métallation sont établies par comparaison des spectres de RMN de la fluoroquinoléine de départ et du dérivé triméthylsilylé obtenu.

Dans certains cas il est nécessaire d'étaler le spectre du produit en complexant celui-ci par le tris(2,2,6,6-tétraméthyl-3,5-heptanedionato)europium(III). Cette technique nous permet de confirmer les positions de réactions de certaines fluoroquinoléines, mais c'est surtout avec la fluoro-6 quinoléine (III) que son rôle est important.

Après métallation de la fluoro-6 quinoléine et action du chlorotriméthylsilane, nous isolons un produit silylé. Nous traçons les spectres de RMN de ce dérivé dans le tétrachlorure de carbone en présence de sel d'euporium et sans sel d'euporium.

Dans le spectre tracé sans sel d'euporium, nous trouvons à 8.1 ppm un quadruplet correspondant à un proton H(8) couplé à la fois avec un proton H(7) et avec le fluor comme ce serait le cas de la fluoro-6 triméthylsilyl-5 quinoléine (XXV). Cependant dans le massif centré à 7.3 ppm nous ne pouvons pas distinguer les pics dus au proton H(7) de ceux dus au proton H(3).

En présence de sel d'euporium par contre, outre le déblindage très important

des protons H(2) et H(8) voisins de l'azote, nous constatons que les signaux de H(3) et H(7) sont séparés et nous vérifions ainsi le couplage de H(7) avec H(8) (9 Hz) et avec le fluor (9 Hz). Nous retrouvons ainsi tous les pics des protons du dérivé XXV.

Par ailleurs, nous constatons la présence à 6.9 ppm d'un doublet d'intensité relativement faible que nous ne pouvons pas distinguer sans sel d'euprium. Ce doublet correspond à un proton H(5), couplé avec le fluor (10 Hz) appartenant à un dérivé disubstitué en 6 et 7. Il s'agit très certainement de la fluoro-6 triméthylsilyl-7 quinoléine (XXVI) qui se trouve présente à environ 20% dans le mélange des deux isomères XXV et XXVI.

Dans le cas des autres fluoroquinoléines et en particulier de la fluoro-3 et de la fluoro-7 quinoléine I et IV un seul sommet est métallé. Les positions de métallation sont schématisées à la Fig. 1.

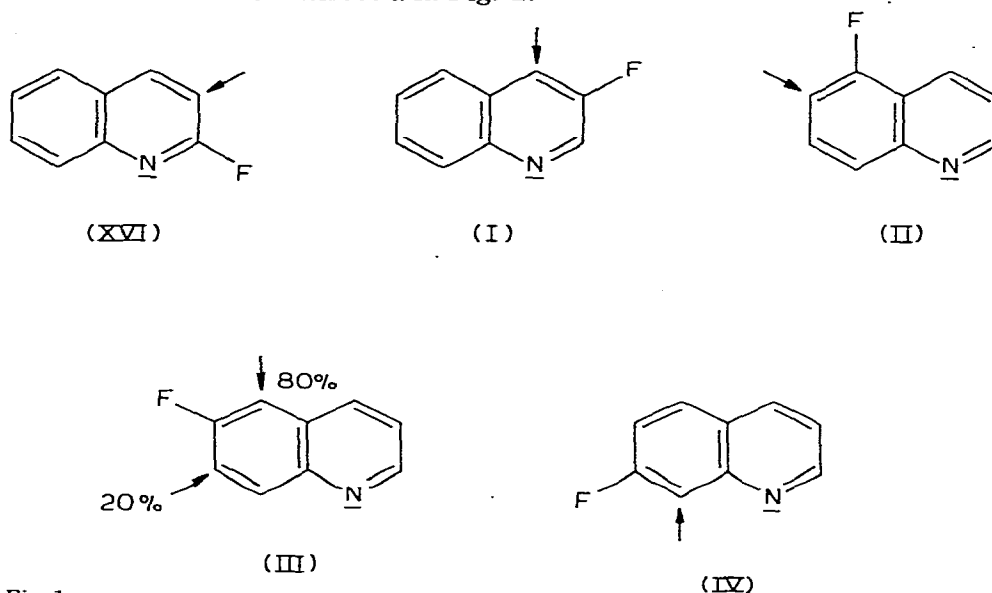


Fig. 1.

En résumé, l'utilisation du diisopropylamide de lithium à -60°C nous permet de métaller avec de bons rendements les monofluoroquinoléines. L'intérêt de cette méthode réside surtout dans le fait que les dérivés lithiés ainsi formés sont stables dans les conditions de la réaction. En effet, les dialkylamides de lithium n'étaient jusqu'alors utilisés avec des composés halogénés que comme agent d'élimination—addition pour accéder à des formes benzynes ou hétéarynes [15,16].

La facilité d'accès aux quinoyllithiums par métallation rend cette réaction très utile en synthèse. L'obtention de ces organolithiens n'était possible jusqu'à présent que par échange métal—halogène sur des bromoquinoléines. Cette dernière réaction est toutefois difficile à réaliser surtout sur le cycle benzénique [17]. Dans ces conditions, l'obtention d'*ortho*-fluoroquinoyllithiums nécessiterait la synthèse d'*ortho*-bromofluoroquinoléines coûteuses et longues à préparer.

Enfin, si nous considérons les résultats comparés des métallations des fluoroquinoléines par le butyllithium et par le diisopropylamide de lithium nous

pouvons faire deux constatations: (a) le diisopropylamidure de lithium permet d'éviter totalement les réactions d'addition en -1,2. Ceci s'explique bien par son faible pouvoir nucléophile et sa forte basicité, et (b) la réaction de métallation est régiosélective et se produit en *ortho* du fluor. De plus, lorsque deux sommets peuvent réagir, la métallation touche l'un d'entre eux de façon totale ou majoritaire.

Conclusion

Nous avons réussi à mettre au point les conditions de métallation de fluoroquinoléines. Cette réaction était pratiquement inconnue sur la quinoléine et l'accès aux quinollythiums était difficile avant nos travaux.

Nous avons montré que la métallation de dérivés halogénés de la quinoléine, était possible à condition d'utiliser un agent métallant peu nucléophile, le diisopropylamidure de lithium. Dans le cas contraire avec le butyllithium, nous n'obtenons presque exclusivement que des réactions d'addition en -1,2.

Nous avons par ailleurs établi le caractère remarquablement régiosélectif de cette réaction et nous nous attacherons à expliquer ce phénomène.

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.

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 fréquences principales sont données en cm^{-1} et ne sont pas interprétées.

Les microanalyses sont obtenues sur un appareil Technicon.

E_1 = température d'ébullition sous 1 mmHg. F = température de fusion.

(2) Préparation des différents réactifs

Le THF et l'éther éthylique distillés sur LiAlH_4 sont stockés sur tamis moléculaire de 3 Å. Leur teneur en eau, estimée par la méthode de Karl Fischer, est inférieure à 0.01%.

La TMEDA, le HMPT et la diisopropylamine sont distillés sur CaH_2 et stockés sur 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.

La fluoro-2 quinoléine (XVI) est préparée à partir de la chloro-2 quinoléine [18].

La fluoro-3 quinoléine (I) et la fluoro-5 quinoléine (II) sont obtenues par réaction de Schiemann sur les amines correspondantes [19].

Les fluoro-6, -7 et -8 quinoléines (III, IV et V) sont préparées par des réactions de Skraup sur les fluoroanilines correspondantes [20,21].

(3) Action du butyllithium sur les fluoroquinoléines

On utilise un ballon tricol de 500 cm³ équipé d'une ampoule de coulée isobare, d'une agitation, d'un thermomètre au pentane et d'une garde à CaCl₂. Ce montage est balayé par de l'azote sec.

A une solution de 0.055 mol de butyllithium dans 200 cm³ de solvant anhydre on ajoute 0.055 mol de TMEDA et on maintient le mélange à -60°C pendant ½ h. La fluoroquinoléine dissoute dans 50 cm³ de solvant anhydre est introduite goutte à goutte à la température voulue, en refroidissant à l'aide d'un bain alcool/carboglance ou d'un bain éther éthylique/azote liquide.

Après ½ h de réaction on ajoute à la même température une solution de 0.055 mol de chlorotriméthylsilane dans le solvant anhydre, cette réaction durant encore ½ h.

On hydrolyse ensuite à -40°C par un mélange H₂O/THF avant d'ajouter un excès d'eau à 0°C.

La phase aqueuse est extraite par 3 fois 150 cm³ d'éther éthylique et après séchage sur MgSO₄ et évaporation des solvants, le résidu est distillé sous un vide de 1 mm de mercure.

Les produits obtenus sont éventuellement purifiés par chromatographie en phase gazeuse (SE 30 à 10% sur Chromosorb W).

(a) *Fluoro-2 quinoléine (XVI)*. Après réaction à -60°C dans l'éther éthylique, on isole 57% de butyl-2 quinoléine (E₁ 105°C). RMN (CDCl₃): 1.3 (m) H (C₃H₇); 2.9 (t) H (CH₂); 7.25 (d) H(3); 7.6 (m) 5 H; J (H(3)-H(4)) 8 Hz. IR (film): 3050, 2940, 2870, 1620, 1600, 1560, 1500, 1460, 1420 cm⁻¹. Analyse. Trouvé: C, 84.4; H, 7.56; N, 8.15 C₁₃H₁₅N calc.: C, 84.3; H, 7.56; N, 8.16%.

Si la réaction est effectuée dans le THF on obtient après distillation et CPG 20% de butyl-2 quinoléine et 16% de fluoro-2 triméthylsilyl-3 quinoléine (XII).

Fluoro-2 triméthylsilyl-3 quinoléine (XII). RMN (CDCl₃): 0.45 (d) H [Si(CH₃)₃]; 7.65 (m) 4 H; 8.25 (d) H(4); J (H(4)-F) 8.5 Hz. IR (film): 3070, 3020, 2970, 2910, 1620, 1600, 1570, 1500, 1460, 1420, 1390 cm⁻¹. Analyse. Trouvé: C, 65.8; N, 6.48; H, 6.49. C₁₂H₁₄FNSi calc.: C, 65.7; N, 6.38; H, 6.43%.

(b) *Fluoro-3 quinoléine (I)*. Après réaction dans l'éther éthylique à -60°C on obtient 70% de butyl-2 fluoro-3 dihydro-1,2 quinoléine (VI) (E₁ 102°C). RMN (CDCl₃): 1.25 (m) H (C₄H₉); 3.8 (s) H (N-H); 4.3 (q) H(2); 5.9 (d) H(4); 6.6 (m) 4 H; J(H(4)-F) 13 Hz; J(H(2)-CH₂) 5 Hz; J(H(2)-F) 11 Hz. IR (film): 3400, 3040, 2970, 2860, 1690, 1610, 1590, 1500 cm⁻¹. Analyse. Trouvé: C, 76.4; N, 6.45; H, 7.90. C₁₃H₁₆FN calc.: C, 76.1; N, 6.82; H, 7.85%.

En oxydant VI par KMnO₄ dans l'acétone nous obtenons la butyl-2 fluoro-3 quinoléine. RMN (CDCl₃): 1.4 (m) H (C₃H₇); 3.0 (t) H (CH₂); 7.6 (m) 4 H; 8.0 (d) H(4); J(H(4)-F) 8.5 Hz. IR (film): 3060, 2980, 2960, 2880, 1610, 1500, 1470, 1410, 1430 cm⁻¹. Analyse. Trouvé: C, 76.6; N, 6.92; H, 6.98. C₁₃H₁₄FN calc.: C, 76.8; N, 6.89; H, 6.94%.

Après réaction à -20°C dans le THF nous isolons 72% de butyl-2 fluoro-3 triméthylsilyl-1 dihydro-1,2 quinoléine (XI) (E₁ 105°C). RMN (CDCl₃): 0.25 (d) H [Si(CH₃)₃]; 1.3 (m) H (C₄H₉); 3.9 (q) H(2); 5.95 (d) H(4); 6.95 (m) 4 H; J(H(2)-CH₂) 6 Hz; J(H(2)-F) 10.5 Hz; J(H(4)-F) 11.5 Hz. IR (film): 3060, 3040, 2950, 2870, 1680, 1600, 1570, 1480, 1450 cm⁻¹. Analyse. Trouvé: C, 69.0; N, 4.97; H, 8.76. C₁₆H₂₄FNSi calc.: C, 69.3; N, 5.04; H, 8.72%.

(c) *Fluoro-5 quinoléine (II)*. Après réaction avec le butyllithium dans l'éther

éthylrique à -60°C nous obtenons 61% de butyl-2 fluoro-5 dihydro-1,2 quinoléine (VII) (E_1 105°C). RMN (CDCl_3): 1.35 (m) H (C_4H_9); 3.9 (s) H (N—H); 4.2 (q) H(2); 5.6 (q) H(3); 6.5 (m) 4 H; $J(\text{H}(2)\text{—CH}_2)$ 2 Hz; $J(\text{H}(2)\text{—H}(3))$ 4 Hz; $J(\text{H}(3)\text{—H}(4))$ 9.5 Hz. IR (film): 3400, 3040, 2950, 2870, 1650, 1630, 1580, 1480 cm^{-1} .

Le composé VII est oxydé par KMnO_4 dans l'acétone et conduit à la butyl-2 fluoro-5 quinoléine. RMN (CDCl_3): 1.4 (m) H (CH_2); 7.0 (t) H(6); 7.2 (d) H(3); 7.5 (q) H(7); 7.8 (d) H(8); 8.2 (d) H(4); $J(\text{H}(3)\text{—H}(4))$ 8.5 Hz; $J(\text{H}(7)\text{—H}(8))$ 8 Hz; $J(\text{H}(7)\text{—F})$ 5.5 Hz; $J(\text{H}(6)\text{—F})$ 8 Hz; $J(\text{H}(6)\text{—H}(7))$ 8 Hz. IR (film): 3060, 2960, 2870, 1630, 1600, 1560, 1500, 1470, 1420 cm^{-1} . Analyse. Trouvé: C, 77.3; N, 6.80; H, 7.11. $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{FN}$ calc.: C, 76.8; N, 6.89; H, 6.94%.

Si la réaction est effectuée dans le THF à -60°C , on isole 5% de butyl-2 fluoro-5 quinoléine, 5% de butyl-2 fluoro-5 dihydro-1,2 quinoléine (VII) et 45% de butyl-2 fluoro-5 triméthylsilyl-1 dihydro-1,2 quinoléine (XII). RMN (CDCl_3): 0.25 (d) H [$\text{Si}(\text{CH}_3)_3$]; 1.25 (m) H (C_4H_9); 3.9 (t) H(2); 6.0 (q) H(3); 6.8 (m) 4 H; $J(\text{H}(2)\text{—H}(3))$ 6 Hz; $J(\text{H}(2)\text{—CH}_2)$ 6 Hz; $J(\text{H}(3)\text{—H}(4))$ 9.5 Hz. IR (film): 3040, 2940, 2870, 1630, 1610, 1560, 1460 cm^{-1} .

(d) *Fluoro-6 quinoléine (III)*. Après réaction dans l'éther éthylique à -60°C on isole 60% de butyl-2 fluoro-6 dihydro-1,2 quinoléine (VIII) (E_1 107°C). RMN (CDCl_3): 1.35 (m); H (C_4H_9); 3.6 (s) H (N—H); 4.1 (q) H(2); 5.5 (q) H(4); 6.5 (m) 4 H; $J(\text{H}(2)\text{—H}(3))$ 3.5 Hz; $J(\text{H}(2)\text{—CH}_2)$ 1.5 Hz; $J(\text{H}(4)\text{—H}(3))$ 9 Hz. IR (film): 3400, 3040, 2960, 2940, 2860, 1640, 1600, 1590, 1500 cm^{-1} .

L'oxydation de VIII par KMnO_4 dans l'acétone fournit la butyl-2 fluoro-6 quinoléine. RMN (CDCl_3): 1.1 (m) H (C_3H_7); 3.0 (t) (CH_2); 7.5 (m) 5 H. IR (film): 3060, 2960, 2940, 2880, 1630, 1610, 1570, 1500, 1470 cm^{-1} . Analyse. Trouvé C, 77.2; N, 6.77; H, 7.01. $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{FN}$ calcd.: C, 76.8; N, 6.89; H, 6.94%.

Si la réaction est effectuée dans le THF à -20°C on isole 5% de butyl-2 fluoro-6 quinoléine, 20% de butyl-2 fluoro-6 dihydro-1,2 quinoléine (VIII) et 50% de butyl-2 fluoro-6 triméthylsilyl-1 dihydro-1,2 quinoléine (XIII) (E_1 115°C).

Butyl-2 fluoro-6 triméthylsilyl-1 dihydro-1,2 quinoléine (XIII). RMN (CDCl_3): 0.25 (d) H [$\text{Si}(\text{CH}_3)_3$]; 1.2 (m) H (C_4H_9); 3.7 (q) H(2); 5.9 (q) H(3); 6.3 (d) H(4); 6.7 (m) 3 H; $J(\text{H}(2)\text{—H}(3))$ 5.5 Hz; $J(\text{H}(3)\text{—H}(4))$ 9.5 Hz. $J(\text{H}(2)\text{—CH}_2)$ 6 Hz. IR (film): 3040, 2960, 2920, 2860, 1600, 1570, 1480 cm^{-1} .

(e) *Fluoro-7 quinoléine (IV)*. Après réaction à -60°C dans l'éther éthylique nous obtenons 56% de butyl-2 fluoro-7 dihydro-1,2 quinoléine (IX) (E_1 105°C). RMN (CDCl_3): 1.2 (m) H (C_4H_9); 3.9 (s) H (N—H); 4.25 (d) H(2); 5.5 (q) H(3); 6.5 (m) 4 H; $J(\text{H}(2)\text{—H}(3))$ 4 Hz; $J(\text{H}(3)\text{—H}(4))$ 9.5 Hz. IR (film): 3400, 3040, 2970, 2870, 1650, 1600, 1320 cm^{-1} .

L'oxydation de IX par KMnO_4 dans l'acétone fournit la butyl-2 fluoro-7 quinoléine. RMN (CDCl_3): 1.4 (m) H (C_3H_7); 3.0 (t) H (CH_2); 7.5 (m) 5 H. IR (film): 3040, 2940, 2860, 1640, 1610, 1530, 1480, 1440 cm^{-1} . Analyse. Trouvé: C, 76.7; N, 6.82; H, 7.08. $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{FN}$ calc.: C, 76.8; N, 6.89; H, 6.94%.

Si la réaction est effectuée à -60°C dans le THF on isole 6% de butyl-2 fluoro-7 quinoléine, 17% de butyl-2 fluoro-7 dihydro-1,2 quinoléine (IX), 17% de butyl-2 fluoro-7 triméthylsilyl-1, dihydro-1,2 quinoléine (XIV) et 17% de fluoro-7 triméthylsilyl-8 quinoléine (XXVII).

Fluoro-7 triméthylsilyl-8 quinoléine (XXVII) (F 56°C). RMN (CDCl_3): 0.5 (q) H [$\text{Si}(\text{CH}_3)_3$]; 7.2 (t) H(5); 7.25 (q) H(3); 7.7 (q) H(5); 8.05 (q) H(4); 8.75

(q) H(2); $J(\text{H}(2)\text{—H}(3))$ 4.5 Hz; $J(\text{H}(3)\text{—H}(4))$ 3.5 Hz; $J(\text{H}(5)\text{—H}(6))$ 9 Hz; $J(\text{H}(5)\text{—F})$ 6 Hz; $J(\text{H}(6)\text{—F})$ 9 Hz; $J(\text{H}(2)\text{—H}(4))$ 2 Hz. IR (film): 3060, 3040, 2960, 2930, 1600, 1580, 1490, 1420 cm^{-1} . Analyse. Trouvé: C, 65.8; N, 6.41; H, 6.52. $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{FNSi}$ calc.: C, 65.7; N, 6.38; H, 6.43%.

Le dérivé XIV n'est pas isolé et ne peut qu'être détecté dans le mélange.

(f) *Fluoro-8 quinoléine (V)*. Après réaction à -60°C dans l'éther éthylique nous isolons 76% de butyl-2 fluoro-8 dihydro-1,2 quinoléine (X) (E_1 107°C). RMN (CDCl_3): 1.4 (m) H (C_4H_9); 4.1 (q) H(2); 3.85 (s) H (N—H); 5.4 (q) H(3); 6.5 (m) 4 H; $J(\text{H}(2)\text{—H}(3))$ 3.5 Hz; $J(\text{H}(2)\text{—CH}_2)$ 1.5 Hz; $J(\text{H}(3)\text{—H}(4))$ 9.5 Hz. IR (film): 3400, 3040, 2950, 2920, 2860, 1640, 1620, 1500 cm^{-1} . Analyse. Trouvé: C, 76.3; N, 6.86; H, 7.94. $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{FN}$ calc.: C, 76.1; N, 6.82; H, 7.85%.

Par oxydation de X nous obtenons la butyl-2 fluoro-8 quinoléine. RMN (CDCl_3): 1.4 (m) H (C_3H_7); 3.0 (t) H (CH_2); 7.5 (m) 4 H; 8.1 (q) H₄; $J(\text{H}(4)\text{—H}(3))$ 8.5 Hz; $J(\text{H}(4)\text{—F})$ 1 Hz.

En opérant à -60°C dans le THF nous obtenons 60% de butyl-2 fluoro-8 triméthylsilyl-1 dihydro-1,2 quinoléine (XV) (E_1 122°C). RMN (CDCl_3): 0.25 (d) H [$\text{Si}(\text{CH}_3)_3$]; 1.25 (m) H (C_4H_9); 3.8 (d) H(2); 5.9 (q) H(3); 6.3 (q) H(4); 6.8 (m) 3 H; $J(\text{H}(2)\text{—H}(3))$ 5.5 Hz; $J(\text{H}(3)\text{—H}(4))$ 9.5 Hz; $J(\text{H}(4)\text{—F})$ 1.5 Hz. IR (film): 3040, 2950, 2860, 1610, 1460, 1380 cm^{-1} . Analyse. Trouvé: C, 69.3; N, 5.09; H, 8.88. $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{FNSi}$ calc.: C, 69.3; N, 5.05; H, 8.72%.

(4) Action du diisopropylamide de lithium sur les fluoroquinoléines

On utilise le même montage que précédemment dans lequel on introduit 200 cm^3 de THF anhydre et 0.055 mol de butyllithium. En maintenant la température à 0°C on verse alors 0.055 mol de diisopropylamine et on laisse réagir 1 h à 0°C . Après avoir refroidi à -60°C , on ajoute 0.055 mol de HMPT et la température est maintenue $\frac{1}{2}$ h à -60°C . Après addition de 0.025 mol de fluoroquinoléine, le mélange est maintenu 1 h à -60°C avant d'ajouter 0.055 mol de chlorotriméthylsilane en solution dans 50 cm^3 de THF anhydre. Après $\frac{1}{2}$ h de réaction à -60°C le mélange est hydrolysé à -40°C par un mélange $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$. A 0°C on ajoute un excès d'eau avant de décantier, d'extraire et de sécher. Après évaporation des solvants, le résidu est distillé sous un vide de 1 mm de mercure et les produits obtenus sont éventuellement purifiés par chromatographie en phase gazeuse (SE 30 à 10% sur Chromosorb W).

(a) *Fluoro-2 quinoléine (XVI)*. On isole 58% de fluoro-2 triméthylsilyl-3 quinoléine (XXII) (E_1 98°C , F 56°C) (Voir 3-a).

(b) *Fluoro-3 quinoléine (I)*. On isole 66% de fluoro-3 triméthylsilyl-4 quinoléine (XXIII) (E_1 87°C). RMN (CDCl_3): 0.5 (d) H [$\text{Si}(\text{CH}_3)_3$]; 7.65 (m) 2 H; 8.1 (m) 2 H; 8.7 (s) H(2). IR (film): 3040, 2960, 2900, 1560, 1500, 1450, 1420 cm^{-1} . Analyse. Trouvé C, 65.7; N, 6.70; H, 6.36. $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{FNSi}$ calc.: C, 65.7; N, 6.38; H, 6.43%.

(c) *Fluoro-5 quinoléine (II)*. Nous obtenons 30% de fluoro-5 triméthylsilyl-6 quinoléine (XXIV) (E_1 96°C). RMN (CDCl_3): 0.45 (d) H [$\text{Si}(\text{CH}_3)_3$]; 7.35 (q) H(3); 7.1 (q) H(7); 7.9 (d) H(8); 8.3 (q) H(4); 8.8 (q) H(2); $J(\text{H}(2)\text{—H}(3))$ 4 Hz; $J(\text{H}(3)\text{—H}(4))$ 8.5 Hz; $J(\text{H}(2)\text{—H}(4))$ 2 Hz; $J(\text{H}(7)\text{—H}(8))$ 8.5 Hz; $J(\text{H}(7)\text{—F})$ 5.5 Hz. IR (film): 3070, 3040, 2960, 2900, 1620, 1590, 1570, 1490, 1450 cm^{-1} . Analyse. Trouvé; C, 65.6; N, 6.32; H, 6.43. $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{FNSi}$ calc.: C, 65.7; N 6.38; H, 6.43%.

(d) *Fluoro-6 quinoléine (III)*. Nous isolons 65% de fluoro-6 triméthylsilyl-5 quinoléine (XXV) ainsi que 10% de fluoro-6 triméthylsilyl-7 quinoléine (XXVI). Seul le dérivé (XXV) a pu être analysé (E_1 , 92°C). RMN ($CDCl_3$): 0.5 (d) H [$Si(CH_3)_3$]; 7.35 (t) H(7); 7.75 (q) H(3); 8.0 (q) H(8); 8.4 (q) H(4); 8.85 (q) H(2); $J(H(2)-H(3))$ 4 Hz; $J(H(3)-H(4))$ 8.5 Hz; $J(H(2)-H(4))$ 1.5 Hz; $J(H(7)-H(8))$ 9 Hz; $J(H(7)-F)$ 9 Hz; $J(H(8)-F)$ 5.5 Hz.

(e) *Fluoro-7 quinoléine (IV)*. Nous isolons 30% de fluoro-7 triméthylsilyl-8 quinoléine (XXVII) (E_1 , 97°C, F 55°C) (Voir 3-e).

Bibliographie

- 1 E. Ager, G.E. Chivers et H. Suschitzky, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, (1972) 505.
- 2 R.D. Chambers, F.G. Drakesmith et W.K.R. Musgrave, *J. Chem. Soc.*, (1965) 5045.
- 3 R.D. Chambers, C.A. Heaton et W.K.R. Musgrave, *J. Chem. Soc. C*, (1969) 1700.
- 4 M. Mallet, F. Marsais, G. Quéguiner et P. Pastour, *C.R. Acad. Sci. Paris, Ser. C*, 275 (1972) 1439.
- 5 F. Marsais, M. Mallet, G. Quéguiner et P. Pastour, *C.R. Acad. Sci. Paris, Ser. C*, 275 (1972) 1535.
- 6 K. Ziegler et H. Zeiser, *Chem. Ber.*, 63 (1930) 1847.
- 7 H. Gilman et J.A. Beel, *J. Amer. Chem. Soc.*, 73 (1951) 32.
- 8 N.S. Narasimham, M.V. Paradkar et R.H. Alurkar, *Tetrahedron*, 6 (1971) 1351.
- 9 A.W. Langer, *Trans. N.Y. Acad. Sci.*, 28 (1965) 741.
- 10 K. Ziegler et H. Zeiser, *Annalen*, 485 (1931) 174.
- 11 J. Metzger, *C.R. Acad. Sci. Paris*, 228 (1949) 320.
- 12 R.A. Olofson et C.M. Dougherty, *J. Amer. Chem. Soc.*, 95 (1973) 582.
- 13 C.J. Upton et P. Beak, *J. Org. Chem.*, 40 (1975) 1094.
- 14 E.M. Kaiser et J.D. Petty, *J. Org. Chem.*, 41 (1976) 716.
- 15 J. Sauer, R. Huisgen et A. Hauser, *Chem. Ber.*, 91 (1958) 1461.
- 16 Th. Kauffmann, H. Fischer, R. Nürnberg et R. Wirthwein, *Ann.*, 731 (1970) 22.
- 17 J.B. Wommack, T.G. Barbee, D.J. Thoenness, M.A. McDonald et D.E. Pearson, *J. Heterocyclic Chem.*, (1969) 243.
- 18 J. Hamer, W.J. Link, A. Jurgevich et T.L. Vigo, *Rec. Trav. Chim.*, 81 (1962) 1058.
- 19 A. Roe et G.F. Hawkins, *J. Amer. Chem. Soc.*, 71 (1949) 1785.
- 20 A. Sveinbyornsson, H.L. Bradlow, S. Oae et C.A. Vanderwerf, *J. Org. Chem.*, 16 (1951) 1450.
- 21 J. Mirek, *Roczn. Chem.*, 34 (1960) 1599.