

**Sels de *N*-alcoxyquinoléinium et d'isoquinoléinium porteurs
d'une fonction cétone dans leur chaîne alcoxyle:
synthèse et réactivité vis-à-vis d'amines secondaires.**

Henri Sliwa* et Lassina Ouattara

Laboratoire de Chimie Organique, Université des Sciences et Techniques de Lille, Flandres-Artois,
59655 Villeneuve d'Ascq, France

Laboratoire de Chimie Thérapeutique et Chimie Organique, Faculté de Pharmacie,
OI B.P. V 34 Abidjan 01, République de Côte d'Ivoire

Reçu le 9 Janvier 1987

Les sels d' α (quinoléine-1 oxy) et α (isoquinoléine-1 oxy) isobutyrophénone ont été préparés par action de l' α -bromoisobutyrophénone sur les *N*-oxydes hétérocycliques correspondants, en présence de perchlorate d'argent. L'action d'amines secondaires sur ces sels permet d'accéder, avec d'excellents rendements, respectivement à la benzoyl-2 quinoléine et à la benzoyl-1 isoquinoléine. Ces réactions s'interprètent par la formation d'un dérivé tricyclique isoxazolo[2,3-*a*]quinoléinium ou isoquinoléinium subissant une décomposition alcoxylogue du mode A de la classification de Katritzky.

J. Heterocyclic Chem., **24**, 1617 (1987).

Introduction.

Sous l'action des nucléophiles, les sels de *N*-alcoxyypyridinium peuvent subir différents types de décomposition que Katritzky [1,2] a classé selon les modes A, B, C et D du schéma 1. Ces décompositions s'observent également avec les sels de *N*-méthoxyquinoléinium et isoquinoléinium à l'exception notable de la réaction d'ouverture selon le mode D qui ne semble pas avoir été décrite dans ces séries [3,4].

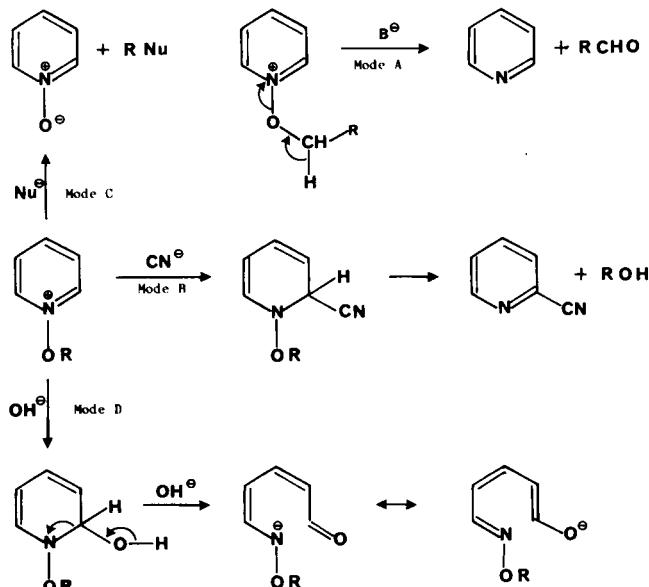


Schéma 1

Afin d'observer de nouveaux modes d'action des nucléophiles sur les dérivés *O*-alkylés de *N*-oxydes hétérocycliques, Sliwa et collaborateurs ont entrepris l'étude de sels de *N*-alcoxyypyridinium fonctionnalisés dans leurs chaîne alcoxyle par un groupe ester [5,6] ou cétone [7].

L'action des amines secondaires en milieu méthanolique sur le sel **1** à fonction ester a permis de mettre en évidence une nouvelle conversion hétérocyclique (schéma 2) procédant selon une séquence dite PARC-ANRO (Proton Abstraction, Ring Closure - Addition of a Nucleophile and Ring Opening) et conduisant à des ω -amino butadienyl-3 isoxazolinones-4 [6].

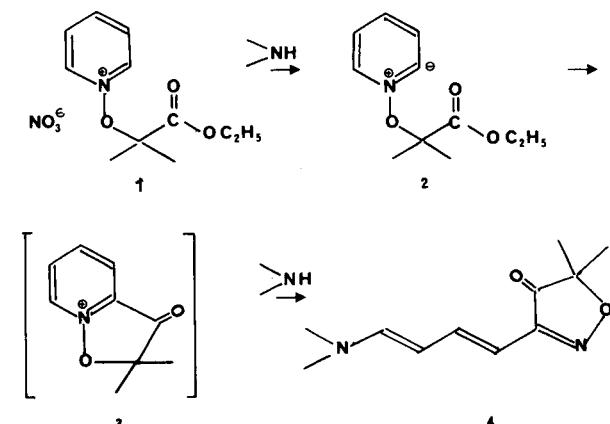


Schéma 2

L'intermédiaire bicyclique **3** ne peut être alors isolé car sa fonction cétone favorise la réaction d'ouverture selon le mode D. Par contre en partant des sels cétoniques **5** l'intermédiaire isoxazolopyridinium **6** devient isolable de sorte que l'on peut restreindre le processus PARC-ANRO de cette conversion hétérocyclique à sa première phase [7]. L'isolement de cet intermédiaire bicyclique permet également de mettre en évidence un nouveau mode de décomposition qualifié d'"alcoxylogue" du mode A (représenté en pointillés sur le schéma 3). Celui-ci entre en compétition avec la réaction d'ouverture selon le mode D, lorsque cette dernière est défavorisée par encombrement stérique,

comme dans le cas du sel **5b** dérivé du *N*-oxyde de β -picoline [7].

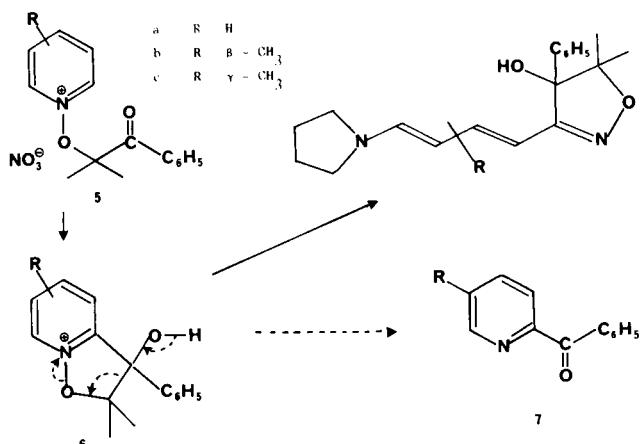


Schéma 3

Aussi nous a-t-il semblé intéressant de généraliser les résultats précédents en série quinoléine et isoquinoléine; on pouvait en effet escompter observer la décomposition alcoxylogue précédente de manière prépondérante, voire exclusive, puisque la réaction d'ouverture semble être défavorisée dans la série de ces hétérocycles bicycliques. Les transformations réalisées pourraient ainsi constituer une nouvelle voie d'accès aux dérivés acylés de la quinoléine ou de l'isoquinoléine.

Dans ce but nous avons réalisé la synthèse des sels de *N*-alcoxyquinoléinium **8** et de *N*-alcoxyisoquinoléinium **9** dont la chaîne présente une fonction cétone, et étudié leur réactivité vis-à-vis d'amines secondaires.

Réultats et Discussion.

Synthèse des sels de *N*-alcoxyquinoléinium **8** et de *N*-alcoxyisoquinoléinium **9** à carbone α tertiaire porteurs d'une fonction cétone.

Les sels de *N*-alcoxyquinoléinium ou isoquinoléinium sont généralement obtenus au cours de réactions SN2 mettant en jeu le *N*-oxyde hétérocyclique et différents halogénures, sulfates ou sulfonates d'alkyle [10]. Cette réaction se montrant très sensible aux phénomènes d'encombrement stérique ne permet pas de préparer les sels dérivés d'halogénures tertiaires. De tels dérivés peuvent néanmoins être obtenus en opérant en présence de sels d'argent (nitrate ou perchlorate) comme nous l'avions montré précédemment lors de la synthèse de divers sels de *N*-alcoxyprydinium fonctionnalisés [11]. Effectivement en faisant réagir l' α -bromoisobutyrophénone avec respectivement le *N*-oxyde de quinoléine et le *N*-oxyde d'isoquinoléine en présence d'un équivalent de perchlorate d'argent au sein de l'acetonitrile nous avons pu isoler les sels correspondants **8** et **9** avec de bons rendements. Leur structure est confirmée par l'étude spectroscopique en ir et en

rmn¹H. Par comparaison avec les spectres rmn des *N*-oxydes de quinoléine et d'isoquinoléine [12] on observe un déblindage accru pour les protons hétérocycliques en α de l'azote; cet effet résulte de la présence d'une charge positive entière sur l'atome d'azote de ces sels alors que cette charge était partiellement neutralisée par l'oxygène négatif des *N*-oxydes. Ce déblindage affecte également le proton H₈ en position péri dans le sel **8**.

Action des amines secondaires.

On remarquera que l'absence d'hydrogène en α dans la chaîne alcoxyde des sels **8** et **9** rend impossible une décomposition selon le mode A; de plus une substitution selon le mode C est fortement défavorisée par l'encombrement du carbone α tertiaire. On peut donc prévoir que l'action des amines sur les sels **8** et **9** se déroulera essentiellement selon la séquence PARC précédemment décrite pour conduire à des systèmes tricycliques de type isoxazolo quinolinium ou isoquinolinium.

Quant à la possibilité d'une ouverture compétitive selon le mode D on peut envisager de restreindre son importance éventuelle en utilisant une amine encombrée et en opérant dans un solvant protique comme le méthanol. Nos études antérieures [5,6] ont montré que ce solvant favorise alors la cyclisation intramoléculaire de l'ylure au détriment de la réaction d'ouverture compétitive, ce dont on peut rendre compte au moyen de la théorie H.S.A.B. de Pearson [13].

En effet en traitant les sels **8** et **9** par un équivalent de tétraméthyl-2,2,6,6 pipéridine au sein du méthanol on obtient quantitativement le perchlorate de diméthyl-2,2 hydroxy-3 phényl-3 dihydro-2,3 isoxazolo[2,3-a]quinolinium **10** et le perchlorate de diméthyl-2,2 hydroxy-3 phényl-3 dihydro-2,3 isoxazolo[2,3-a]isoquinolinium **11**. La structure de ces dérivés tricycliques est confirmée par l'étude spectroscopique. On observe notamment en ir la disparition de l'absorption due au groupe carbonyle et la présence d'une bande d'absorption ν OH lié située respectivement à 3460 et 3380 cm⁻¹. En rmn du proton, on constate que les 2 groupes méthyle, qui étaient équivalents dans les sels **8** et **9**, deviennent diastéréotropiques par suite de la cyclisation et donnent lieu de ce fait à deux signaux distincts. L'obtention d'un dérivé tricyclique est également confirmée par la disparition du signal du proton en α de l'azote (H₂ dans **8** et H₁ dans **9**) ce qui établit le site de la cyclisation. On constate donc une régiosélectivité pour la cyclisation du sel **9** dérivé de l'isoquinoléine qui, a priori, pouvait conduire à deux composés tricycliques différents. Le fait d'obtenir uniquement l'isomère **11** traduit la plus grande facilité de formation de l'ylure par déprotonation en -1 plutôt qu'en -3; ce résultat est en accord avec les données de la littérature relatives à la deutérialion en milieu basique qui est connue pour affecter sélectivement le *N*-oxyde d'isoquinoléine en posi-

tion - 1 [14].

Afin d'observer la fragmentation des dérivés tricycliques précédents selon une décomposition alcoxylogue du mode A, les composés **10** et **11** ont été soumis à l'action de la pipéridine au sein du méthanol. Après 12 heures d'agitation à température ambiante on peut isoler, avec des rendements quantitatifs, respectivement la benzoyl-2 quinoléine **12** et la benzoyl-1 isoquinoléine **13** (schéma 4). Ces dérivés ont été caractérisés par l'identité de leur point de fusion avec ceux décrits dans la littérature [15,16] ainsi que par leur étude spectroscopique en ir (ν C=O doublement conjugué à 1670 cm^{-1}) et en rmn¹H (cf. partie expérimentale).

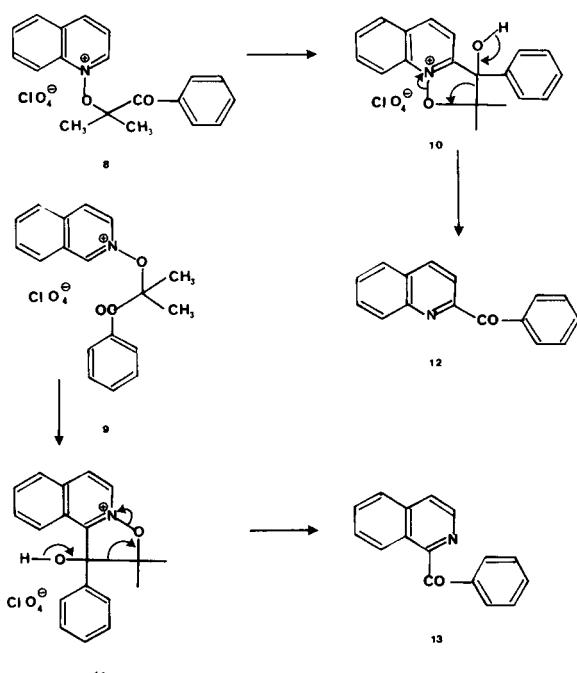


Schéma 4

Conclusion.

Les résultats obtenus au cours de ce travail, montrent que l'on peut généraliser aux séries quinoléine et isoquinoléine la première étape du processus PARC-ANRO de conversion hétérocyclique mis en évidence au cours de travaux antérieurs réalisés sur les sels de *N*-alcoxyypyridinium fonctionnalisés. En effet l'action d'une amine encombrée comme la tétraméthyl-2,2,6,6 pipéridine sur les sels de *N*-alcoxyquinoléinium ou de *N*-alcoxyisoquinoléinium porteurs d'une fonction cétone dans leur chaîne alcoxylique, a permis d'isoler des sels de dihydro isoxazolo[2,3-*a*]quinoléinium ou isoquinoléinium résultant de la cyclisation intramoléculaire d'un ylure, ce qui correspond bien à la première phase de ce processus. A l'encontre des résultats précédents, ces sels tricycliques ne subissent pas de réaction d'ouverture subséquente lorsqu'ils sont traités par la

pipéridine, mais donnent lieu à une décomposition alcoxylogue du mode A de Katritzky qui devient ainsi quantitative et conduit avec d'excellents rendements à la benzoyl-2 quinoléine ou la benzoyl-1 isoquinoléine.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les matières premières utilisées (les *N*-oxydes de quinoléine ou d'isoquinoléine et l'α-bromoisobutyrophénone) sont des produits commerciaux. Les points de fusion déterminés par la méthode du capillaire ne sont pas corrigés. Les analyses élémentaires ont été réalisées par le Service Central de Microanalyse du CNRS. Les spectres ir ont été enregistrés sur un appareil Beckman Acculab 4 à partir de pastilles de bromure de potassium. Ceux de rmn¹H sur un appareil Jeol C 60HL à partir des solutions dans le DMSO-d₆ pour les sels ou de solution dans le deutériochloroforme dans les autres cas, la référence étant le tétraméthylsilane.

1. Synthèse des sels de *N*-alcoxyquinoléinium **8** et de *N*-alcoxyisoquinoléinium **9** porteurs d'une fonction cétone au niveau d'un carbone α teriaire.

Méthode générale.

A une solution de 4,35 g (0,030 mole) de *N*-oxyde de quinoléine ou d'isoquinoléine et de 6,20 g (0,030 mole) de perchlorate d'argent dans l'acétonitrile, refroidie vers 0°, on ajoute goutte à goutte, sous agitation, 6,80 g (0,030 mole) d'α-bromoisobutyrophénone dissous dans 10 ml d'acétonitrile. Après une durée de réaction à température ambiante, variant entre 3 et 7 jours, le bromure d'argent formé est séparé et lavé au méthanol. L'addition d'éther au filtrat réduit au tiers de son volume initial provoque la précipitation du sel de quinoléinium **8** ou d'isoquinoléinium **9**.

Perchlorate d'α (quinoléine-1 oxy) isobutyrophénone **8**.

Ce sel est isolé après 7 jours de réaction avec un rendement de 75% sous forme d'une huile hygroscopique; ir (bromure de potassium): ν cm⁻¹ 1690 (C=O), 1090 (ClO₄⁻); rmn (DMSO-d₆): δ ppm 1,85 (singulets, 6H, (CH₃)₂), 7,8-8,4 (massif, 10H, H aromatiques), 9,40 (doublet, 1H, H₈, J₇₋₈ = 8 Hz), 9,55 (doublet, 1H, H₂, J_{2,3} = 6 Hz).

Perchlorate d'α (isoquinoléine-2 oxy) isobutyrophénone **9**.

Ce sel est isolé après 3 jours de réaction avec un rendement de 95%; F (éthanol) = 129-130°; ir (bromure de potassium): ν cm⁻¹ 1960 (C=O), 1090 (ClO₄⁻); rmn (DMSO-d₆): δ ppm 1,85 (singulets, 6H (CH₃)₂), 7,5-7,8 (massif, 3H, H₃H₄H₅), 8,8-8,8 (multiplet, 7H), 9,0 (doublet dédoublé, 1H, H₃, J_{3,4} = 7 Hz), 10,45 (doublet, 1H, H₁, J_{1,3} = 2 Hz).

Anal. Calculé pour C₁₉H₁₈ClNO₆: C, 58,2; H, 4,6; N, 3,6. Trouvé: C, 58,3; H, 4,6; N, 3,5.

2. Préparation des sels tricycliques **10** et **11** par action de la tétraméthyl-2,2,6,6 pipéridine sur les sels **8** et **9**.

Méthode générale.

A une solution de 2 g (0,05 mole) de perchlorate d'α (quinoléine-1 oxy) isobutyrophénone **8** ou d'α (isoquinoléine-2 oxy) isobutyrophénone **9** dans 100 ml de méthanol, on ajoute goutte à goutte, sous agitation, une solution de 0,70 g (0,005 mole) de tétraméthyl-2,2,6,6 pipéridine dans 10 ml de méthanol. Après 24 heures de contact à la température ambiante, le solvant est évaporé sous vide. Le résidu obtenu trittré dans un mélange éther-éthanol (5:1) permet de séparer le sel attendu.

Perchlorate de diméthyl-2,2 hydroxy-3 phényl-3 dihydro-2,3 isoxazolo-[2,3-*a*]quinoléine **10**.

Il est obtenu avec un rendement de 97%, F (éthanol) = 203-204°; ir (bromure de potassium): ν cm⁻¹ 3460 (OH), 1090 (ClO₄⁻); rmn (DMSO-d₆): δ ppm 1,20 (singulets, 3H, CH₃), 1,80 (singulets, 3H, CH₃), 7,50 (singulets, 5H, phényle), 7,95-8,75 (multiplets, 6H, quinoléine et OH), 9,35 (doublets, 1H, H₉, J_{8,9} = 8,5 Hz).

Anal. Calculé pour C₁₉H₁₈ClNO₆: C, 58,2; H, 4,6; N, 3,6. Trouvé: C, 58,2; H, 5,0; N, 3,3.

Perchlorate de diméthyl-2,2 hydroxy-3 phénol-3 dihydro-2,3 isoxazolo-[2,3-*a*]isoquinoléine **11**.

Il est obtenu avec un rendement de 99%, F (éthanol) = 228-230; ir (bromure de potassium): ν cm⁻¹ 3380 (OH), 1090 (ClO₄); rmn (DMSO-d₆): δ ppm 1,20 (singulet, 3H, CH₃), 1,72 (singulet, 3H, CH₃), 7,55 (singulet, 5H, phényle), 7,9-8,6 (massif, 5H, H₅, H₆, H₇, H₈, OH), 8,90 (doublet, 1H, H₄, J_{4,5} = 7,5 Hz), 9,20 (doublet, 1H, H₉, J_{8,9} = 6,5 Hz).

Anal. Calculé pour C₁₉H₁₈ClNO₆: C, 58,2; H, 4,6; N, 3,6. Trouvé: C, 58,0; H, 4,6; N, 3,4.

3. Action de la pipéridine sur les sels **10** et **11**.

Benzoyl-2 quinoléine (**12**).

Deux g (0,005 mole) de sel **10** sont mis en solution dans 80 ml de méthanol. Au mélange réactionnel maintenu à la température ambiante, est ajouté 0,8 g (0,010 mole) de pipéridine dissous dans 10 ml de méthanol. Après 12 heures d'agitation l'évaporation du solvant laisse un résidu qui traité par l'eau, permet d'isoler le composé **12** avec un rendement de 95%, F (hexane) = 111°, littérature [15] F = 110-111°; ir (bromure de potassium): ν cm⁻¹ 1670 (C=O); rmn (deutériochloroforme): δ ppm 7,20-8,40 (massif, H aromatiques).

Anal. Calculé pour C₁₆H₁₁NO : C, 82,4; H, 4,8; N, 6,0. Trouvé: C, 82,1; H, 4,8; N, 5,9.

Benzoyl-1 isoquinoléine (**13**).

On dissout 3,92 g (0,01 mole) du sel **11** dans 40 ml de méthanol. Au mélange réactionnel maintenu à la température ambiante on ajoute 1,6 g (0,2 mole) de pipéridine dans 10 ml de méthanol. Après 12 heures d'agitation, l'évaporation du solvant laisse un résidu qui traité par 50 ml d'eau permet d'isoler le composé **13** avec un rendement de 98%, F (éther de pétrole), 78-79°, littérature [16], F = 78°; ir (bromure de potassium): ν cm⁻¹ 1670 (C=O); rmn (deutériochloroforme): δ ppm: 7,35-8,25 (multiplet, 10H, H aromatiques), 8,55 (doublet, 1H, H₃, J_{3,4} = 6 Hz).

Anal. Calculé pour C₁₆H₁₁NO: C, 82,4; H, 4,8; N, 6,0. Trouvé: C, 82,3; H, 4,8; N, 6,2.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- [1] R. Eisenthal et A. R. Katritzky, *Tetrahedron*, **21**, 2205 (1965).

[2] A. R. Katritzky et J. M. Lagowski, "Chemistry of the Heterocyclic N-oxides", Academic Press, New York, NY, 1971, p 303 et références citées.

[3] A. R. Katritzky et E. Lunt, *Tetrahedron*, **25**, 4291 (1969).

[4] W. E. Feely et E. M. Beavers, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 4004 (1958).

[5] H. Sliwa et A. Tartar, *Tetrahedron Letters*, 311 (1977).

[6] H. Sliwa et A. Tartar, *Tetrahedron*, **35**, 341 (1979).

[7] H. Sliwa et C. Raharimanana, *Tetrahedron Letters*, 349 (1986).

[8] La déprotonation par action des bases sur les sels de *N*-alkoxy-pyridinium a été décrite par Abramovitch [9] comme un cinquième mode de réaction des nucléophiles sur ces sels (mode E).

[9] R. A. Abramovitch, "Pyridine and its Derivatives", in "The Chemistry of Heterocyclic Compounds", John Wiley and Sons, New York, 1974, Vol **14**, p 81.

[10] A. R. Katritzky et J. M. Lagowski, "Chemistry of the Heterocyclic N-Oxides", Academic Press, New York, NY, 1971, p 155.

[11] H. Sliwa et A. Tartar, *J. Org. Chem.*, **41**, 160 (1976).

[12] K. Tori, M. Ogata et H. Kano, *Chem. Pharm. Bull.*, **11**, 681 (1963).

[13] J. Seyden-Penne, *Bull. Soc. Chim. France*, 3871 (1968).

[14] Y. Kawazoe et M. Ohnishi, *Chem. Pharm. Bull.*, **15**, 826 (1967).

[15] H. V. Kamath, K. S. Nargund et S. N. Kulkarni, *Indian J. Chem.*, **16B**, 903 (1978); A. Kaufmann, P. Dandliker et H. Burhard, *Ber.*, **46**, 2929 (1913).

[16] V. Boekelheide et J. Weinstock, *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 660 (1952).

English Summary.

Reaction of α -bromoisobutyrophenone on quinoline 1-oxide and isoquinoline 2-oxide in the presence of silver perchlorate leads to *N*-alkoxy-quinolinium and isoquinolinium salts bearing a keto group in their alkoxy chain. On treatment with secondary amines these salts are quantitatively converted to 2-benzoylquinoline and 1-benzoylisoquinoline. This conversion results from a decomposition analogous to the Katritzky mode A of the intermediate isoxazolo[2,3-*a*]quinolinium or isoquinolinium salts which are first formed by a Proton Abstraction Ring Closure sequence. These tricyclic intermediates have been isolated when 2,2,6,6-tetramethylpiperidine was used.