

Henri Sliwa*, Clarisse Randria-Raharimanana et Lassina Ouattara

Laboratoire de Chimie Organique, Université des Sciences et Techniques de Lille,
Flandres-Artois, 59655 Villeneuve d'Ascq Cedex, France
Laboratoire de Chimie Organique et Chimie Thérapeutique, Faculté de Pharmacie,
01 B.P. V 34 Abidjan 01, R. de Côte d'Ivoire
Reçu le 20 juillet 1989

La synthèse des sels d' α -(quinoléine-1 oxy) et d' α -(isoquinoléine-2 oxy) isobutyrate d'éthyle est rapportée. L'étude de leur réactivité vis-à-vis des ions cyanure montre que l'encombrement de leur chaîne alcoyle n'affecte pas particulièrement la formation de cyano-2 quinoléine et cyano-1 isoquinoléine selon le mécanisme des réactions obéissant au mode B de la classification de Katritzky. Pour la première fois dans ce type de réaction, l'intermédiaire dihydroaromatique provenant de l'addition de l'ion cyanure à un sel de *N*-oxyquinoléinium a été isolé.

J. Heterocyclic Chem., **27**, 627 (1990).

Introduction.

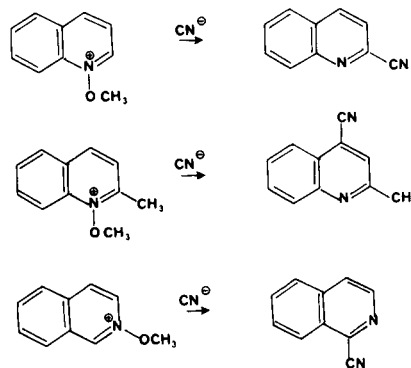
L'action des ions cyanure sur les dérivés des *N*-oxydes hétérocycliques est actuellement bien connue [1-5]. Celle-ci s'effectue en ce qui concerne les sels de *N*-alcoxyquinoléinium et isoquinoléinium selon deux types de réaction:

a) La réaction de type Reissert [1] qui a fait l'objet de nombreux travaux dont ceux de Mc Ewen et Coob [2]. Elle est réalisée généralement par action du cyanure de potassium sur les *N*-oxydes de quinoléine ou d'isoquinoléine en présence d'un chlorure d'acide, le plus souvent le chlorure de benzoyle. La réaction consiste dans la formation d'un ion acyl oxyquinoléinium ou isoquinoléinium qui réagit avec l'ion cyanure pour conduire à des dérivés dihydroquinoléiques stables. Ceux-ci peuvent être ultérieurement aromatisés pour conduire aux cyano quinoléines correspondantes. Les réactions effectuées généralement dans les conditions douces de température favoriseraient la formation de cyano-2 quinoléine ou de cyano-1 isoquinoléine.

b) La réaction selon le mode B de la classification que Katritzky et ses collaborateurs ont établie pour l'action de divers nucléophiles sur les sels de *N*-alcoxyquinoléinium [3]. Cette réaction d'addition-élimination décrite auparavant par Feely et Beavers [4] puis par Okamoto et ses collaborateurs [5] a été appliquée aux sels de *N*-méthoxyquinoléinium ou isoquinoléinium; elle conduit alors essentiellement à la cyano-2 quinoléine ou cyano-1 isoquinoléine lorsque le carbone en position 2 de la quinoléine ou en position 1 de l'isoquinoléine n'est pas substitué. Par contre avec les sels de *N*-méthoxyquinoléinium, la substitution se fait alors en position 4 de l'hétérocycle, mais plus difficilement, puisque l'on observe un rendement faible en cyano-4 quinoléine [4] (Schéma 1).

Il est à noter que dans ce type de réaction d'addition-élimination, les intermédiaires dihydroquinoléiques ou di-

Schéma 1



hydroisoquinoléiques n'avaient pas pu être isolés jusqu'alors. Aussi dans le cadre général de l'étude des sels de *N*-alcoxyquinoléinium et isoquinoléinium fonctionnalisés dans leur chaîne alcoyle que nous développons [6], nous nous sommes intéressés à l'action des ions cyanure sur les sels d' α -(quinoléine-1 oxy) et (isoquinoléine-2 oxy) isobutyrate d'éthyle (**1**) et (**2**) dans le double but d'étudier l'influence de la chaîne alcoyle sur la nature des régio-isomères et d'isoler éventuellement les intermédiaires dihydro-quinoléiques intervenant au cours du processus réactionnel selon le mode B.

Resultats et Discussion.

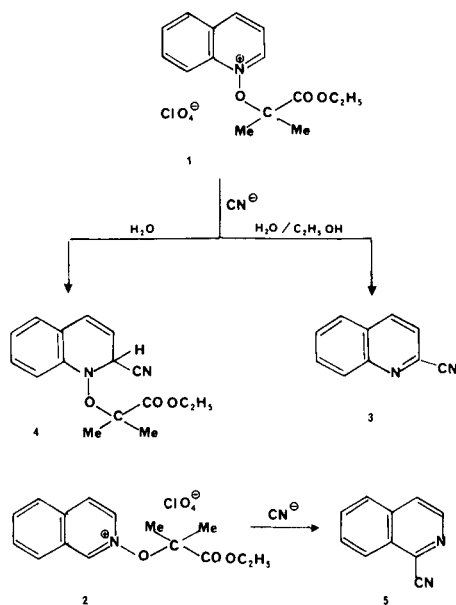
Ayant mis au point lors d'études antérieures [7] une méthode de synthèse permettant d'isoler sous forme de composés cristallisés relativement stables des sels de *N*-alcoxyquinoléinium fonctionnels, nous l'avons étendu à la préparation des sels **1** et **2** à fonction ester en faisant réagir l' α -bromo-isobutyrate d'éthyle sur les *N*-oxydes de quinoléine et d'isoquinoléine, en présence d'une quantité stoechiométrique de perchlorate (ou de nitrate) d'argent. Après 48 heures de réaction à froid dans l'acétonitrile, le

bromure d'argent est séparé puis les sels sont précipités par addition d'éther. Les rendements ainsi que les caractéristiques physiques et spectrales sont reportés dans la partie expérimentale.

L'action des ions cyanure a été réalisée entre 0° et 25° par réaction du cyanure de potassium en solution hydro-alcoolique ou aqueuse pendant 30 à 60 minutes. Les sels **1** et **2**, sous l'action des ions CN^- conduisent à de bons rendements (70 à 95%) en cyano-2 quinoléine (**3**) et cyano-1 isoquinoléine (**5**) lorsque les réactions sont effectuées en solution hydro-alcoolique durant 60 minutes avec un excès de cyanure de potassium. Ces rendements sont comparables à ceux rapportés dans la littérature [4].

En milieu aqueux, seul le sel **2** conduit au nitrile correspondant **5**; par contre le sel **1** fournit quantitativement le dérivé d'addition de structure dihydro-1,2-quinoléique **4** lorsqu'un équivalent de cyanure de potassium est utilisé durant 30 minutes à 0° (Schéma 2); ce dernier peut être recristallisé au sein du mélange éther de pétrole-hexane, mais se transforme en cyano-2 quinoléine (**3**) par chauffage de sa solution aqueuse ou hydro-alcoolique.

Schéma 2

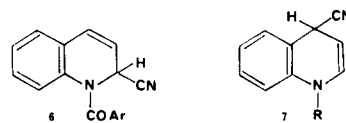


La structure des dérivés **3**, **4** et **5** obtenus s'établit aisément par l'étude spectroscopique en infrarouge ($\nu \text{C}\equiv\text{N}$ à 2235 cm^{-1} pour **3** et 2230 cm^{-1} pour **4** et **5**) et en rmn du proton. C'est ainsi que pour le dérivé **3** l'absence de signal au delà de 8,35 ppm montre la disparition du proton en α de l'azote. C'est le proton H_3 qui devient le signal le plus déblindé du fait de la proximité du groupe CN; il présente un couplage de 8 Hertz caractéristique d'un couplage J_{3-4} . De même on peut établir que le dérivé **5** est bien substitué en position-1; alors que dans l'isoquinoléine le proton H_1 résonne à 9,2 ppm, ici le signal le plus déblindé du spectre

est un doublet situé à 8,66 ppm: il correspond au proton H_3 comme le confirme son couplage de 6 Hertz avec H_4 . Quant à l'adduit dihydroaromatique **4** il se caractérise par la présence simultanée en infrarouge de l'absorption de la fonction nitrile et de la fonction ester ($\nu \text{C}=\text{O}$ à 1740 cm^{-1}). En rmn on observe la non équivalence des deux groupes méthyle de la chaîne alcoyle, devenus diastérotopiques du fait de l'introduction du groupe cyano en -2. La disparition de l'aromaticité au niveau du cycle azoté se traduit par un blindage des protons 3 et 4 qui présentent des déplacements conformes à leur nature éthylénique. Quant au proton en -2 il présente un signal fortement déblindé (4,2 ppm) pour un proton lié à un carbone saturé; ceci est dû à l'effet déblindant du groupe cyano qui s'ajoute à celui de l'azote hétérocyclique. L'analyse des différents résultats montre que les sels d' α -(quinoléine-1 oxy) et d' α -(isoquinoléine-2 oxy) isobutyrate d'éthyle (**1**) et (**2**) réagissent aisément avec les ions cyanure, l'encombrement de la chaîne alcoyle à fonction ester n'affectant pas particulièrement la réactivité de ces sels comparativement aux ions *N*-méthoxyquinoléinium ou isoquinoléinium. Un résultat semblable avait été observé lors de l'étude des ions cyanure sur les différents sels de *N*-alcoypyridinium présentant une fonction ester dans leur chaîne alcoyle [8]. Toutefois le fait d'opérer à 0° nous a permis d'isoler à partir du sel **1** dérivé du *N*-oxyde de quinoléine, l'intermédiaire de type dihydropyridinique qui apparaît dans cette réaction et qui résulte de l'addition de l'ion cyanure au niveau du carbone 2 de l'hétérocycle.

On remarquera que si la stabilité des acyl-1 cyano-2 dihydro-1,2 quinoléines **6** ou des cyano-4 alkyl-1 dihydro-1,4 quinoléines **7**, (Schéma 3) permet leur isolement respectivement dans la réaction de Reissert [1] et de Kauffman [9], par contre, de tels adduits n'avaient pu jusqu'alors être isolés dans les réactions s'effectuant selon le mode B de la classification de Katritzky, Notre travail comble ainsi cette lacune en apportant une preuve supplémentaire à l'interprétation de cette réaction selon un mécanisme d'addition-élimination.

Schéma 3



PARTIE EXPERIMENTALE

Les matières premières utilisées (*N*-oxydes de quinoléine ou d'isoquinoléine et l' α -bromo isobutyrate d'éthyle) sont des produits commerciaux. Les points de fusion déterminés par la méthode du capillaire ne sont pas corrigés. Les analyses élémentaires ont donné des résultats conformes aux normes exigées. Les spectres infrarouge ont été enregistrés sur un appareil Beckman Acculab 4 à partir de pastilles de bromure de potassium et ceux

de rmn sur un appareil Jeol C 60 HL à partir de solution dans le DMSO- d_6 pour les sels ou de solution dans le deutériochloroforme dans les autres cas, la référence interne étant le tétraméthylsilane.

Synthèse des sels de *N*-alcoxyquinoléinium **1** et de *N*-alcoxyisoquinoléinium **2** porteurs d'une fonction ester dans leur chaîne alcoyle.

Méthode générale.

On met en solution dans l'acétonitrile 4,35 g (0,030 mole) de *N*-oxyde de quinoléine ou d'isoquinoléine et 6,20 g (0,030 mole) de perchlorate d'argent (ou 4,25 g de nitrate d'argent). L'ensemble est refroidi à 0°, et 5,90 g (0,30 mole) d' α -bromoisobutyrate d'éthyle dissous dans 10 ml d'acétonitrile sont ajoutés goutte à goutte sous agitation. Après 48 heures de réaction à la température ambiante, le bromure d'argent formé est séparé et lavé au méthanol. L'addition d'éther au filtrat (éventuellement réduit au tiers de son volume initial) provoque la précipitation du sel de quinoléinium **1** ou d'isoquinoléinium **2**.

Perchlorate d' α -(quinoléine-1 oxy) isobutyrate d'éthyle (**1**).

Ce sel est obtenu avec un rendement de 85%, F (acétone) = 165-166°; ir (bromure de potassium): ν cm^{-1} 1740 (C=O), 1080 (C10 $_4^-$); rmn (DMSO- d_6): δ ppm 1,20 (triplet, 3H, CH $_3$), 1,75 (singulet, 6H, (CH $_2$) $_2$), 4,20 (quadruplet, 2H, CH $_2$ -O), 8,15-8,55 (m, 5H, H aromatiques), 9,30 (doublet, 1H, H $_8$, J $_{7,8}$ = 8 Hz), 9,70 (doublet, 1H, H $_2$, J $_{2,3}$ = 6 Hz).

Anal. Calculé pour C $_{15}$ H $_{18}$ NO $_7$ Cl: C, 50,07; H, 5,04; N, 3,89. Trouvé: C, 49,83; H, 5,20; N, 3,97.

Nitrate d' α -(quinoléine-1 oxy) isobutyrate déthylo.

Ce sel est obtenu avec un rendement de 40%, F (acétone) = 134-135°; ir (bromure de potassium): ν cm^{-1} 1740 (C=O), 1360 (NO $_3^-$).

Anal. Calculé pour C $_{15}$ H $_{18}$ N $_2$ O $_6$: C, 55,89; H, 5,58; N, 8,69. Trouvé: C, 55,85; H, 5,62; N, 8,62.

Perchlorate d' α -(isoquinoléine-2 oxy) isobutyrate d'éthyle (**2**).

Ce sel est obtenu avec un rendement de 80%, F (éthanol) = 97-98°; ir (bromure de potassium): ν cm^{-1} 1730 (C=O), 1090 (C10 $_4^-$); rmn (DMSO- d_6): δ ppm 1,25 (triplet, 3H, CH $_3$), 1,75 (singulet, 6H, (CH $_2$) $_2$), 4,25 (quadruplet, 2H, CH $_2$ -O), 8-8,65 (massif, 5H, H aromatiques), 8,90 (doublet dédoublé, 1H, H $_3$, J $_{3,4}$ = 6 Hz), 10,30 (doublet, 1H, H $_1$, J $_{1,3}$ = 2 Hz).

Anal. Calculé pour C $_{15}$ H $_{18}$ NO $_7$ Cl: C, 50,07; H, 5,04; N, 3,89. Trouvé: C, 50,28; H, 5,03; N, 3,89.

Réaction des ions cyanures avec les sels **1** et **2**.

Réaction en milieu hydroalcoolique.

On place en solution dans 20 ml d'un mélange éthanol-eau (1/1) 1,80 g (0,010 mole) de sel **1** ou **2**. La solution est agitée à une température comprise entre 0° et 5°. Puis 1,30 g (0,020 mole) de cyanure de potassium dans 5 ml d'eau sont ajoutés. La réaction se produit très rapidement et on observe la formation de cyano-quinoléine (ou isoquinoléine) qui relargue. Après une heure de contact à température ambiante, le milieu réactionnel est extrait 3 fois par 10 ml de chloroforme. Les extraits chloroformiques sont réunis et séchés sur sulfate de sodium anhydre. L'évaporation du solvant conduit à un résidu qui est recristallisé dans le méthanol pour la cyano-2 quinoléine (**3**) et dans l'hexane pour la cyano-1 isoquinoléine (**5**).

Cyano-2 quinoléine (**3**).

Ce composé est obtenu avec un rendement de 70%, F (méthanol) = 93-94°, litt [4] = 93°; ir (bromure de potassium): ν cm^{-1} 2235 (C \equiv N); rmn (deutériochloroforme): δ ppm 7,60-8,35 (massif, 5H, H aromatiques), 8,35 (doublet, 1H, H $_3$, J $_{3,4}$ = 8 Hz).

Anal. Calculé pour C $_{10}$ H $_{16}$ N $_2$: C, 77,90; H, 3,92; N, 18,17. Trouvé: C, 77,68; H, 3,65; N, 17,99.

Cyano-1 isoquinoléine (**5**).

Ce composé est obtenu avec un rendement de 95%, F (hexane) = 87-88°, litt [10] = 88-89°; ir (bromure de potassium): ν cm^{-1} 2230 (C \equiv N); rmn (deutériochloroforme): δ ppm 7,85 (massif, 4H, H aromatiques), 8,30 (doublet dédoublé, 1H, H $_8$), 8,66 (doublet, 1H, H $_3$, J $_{3,4}$ = 6 Hz).

Anal. Calculé pour C $_{10}$ H $_6$ N $_2$: C, 77,90; H, 3,92; N, 18,17. Trouvé: C, 77,67; H, 3,85; N, 18,09.

Réaction en milieu aqueux: Préparation de l' α -(cyano-2 dihydro-1,2 quinoléine-1 oxy) isobutyrate d'éthyle (**4**).

A une suspension de 1,80 g (0,010 mole) de perchlorate d' α -(quinoléine-1 oxy) isobutyrate d'éthyle **1** dans 20 ml d'eau préalablement refroidie vers 0°, est ajoutée goutte à goutte sous agitation une solution de 0,65 g (0,010 mole) de cyanure de potassium dans 5 ml d'eau. La réaction se produit rapidement et on observe la dissolution du sel **1** suivie de l'apparition d'un précipité. Après 15 à 30 minutes de contact à 0°, le précipité est essoré, lavé à l'eau puis séché sous vide. La recristallisation d'un mélange éther de pétrole-hexane permet d'isoler le dérivé **4**. Ce composé est isolé avec un rendement de 98%, F (éther de pétrole-hexane 1/1) = 83-84°; ir (bromure de potassium): ν cm^{-1} 2240 (C \equiv N), 1740 (C=O); rmn (deutériochloroforme) δ ppm 1,25 (triplet, 3H, CH $_3$, J = 7,3 Hz), 1,5 (singulet, 3H, CH $_3$), 1,6 (singulet, 3H, CH $_3$), 4,2 (quadruplet, 2H, CH $_2$ -O), 5,4 (doublet, 1H, H $_2$, J $_{2,3}$ = 6 Hz), 5,9 (doublet dédoublé, 1H, H $_3$, J $_{2,3}$ = 6 Hz, J $_{3,4}$ 9 Hz), 6,7 (doublet, 1H, H $_4$, J $_{3,4}$ = 9 Hz), 7 (massif, 2H, H $_6$ et H $_7$), 7,30 (massif, 2H, H $_5$ et H $_8$).

Aromatisation du dérivé **4** en cyano-2 quinoléine (**3**).

Une suspension de 1,43 g (0,050 mole) du dérivé **4** dans 5 ml d'eau est chauffée à reflux jusqu'à dissolution totale. La solution refroidie est extraite au chloroforme. L'évaporation du solvant suivie de recristallisation du résidu dans le méthanol permet d'obtenir 0,60 g de cyano-2 quinoléine (**3**) soit un rendement de 90%.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] A. Reissert, *Ber.*, **38**, 3426 (1905).
- [2] W. E. Mc Ewey et R. L. Cobb, *Chem. Rev.*, **55**, 511, (1955).
- [3] R. Eisenthal et A. R. Katritzky, *Tetrahedron*, **21**, 2205 (1965).
- [4] W. E. Feely et E. M. Beavers, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 4004 (1959).
- [5] T. Okamoto et H. Tani, *Chem. Pharm. Bull.*, **7**, 130, 925 (1959).
- [6] H. Sliwa et L. Ouattara, *J. Heterocyclic Chem.*, **24**, 1617 (1987).
- [7] H. Sliwa et A. Tartar, *J. Org. Chem.*, **14**, 160, (1976).
- [8] H. Sliwa et A. Tartar, *J. Heterocyclic Chem.*, **15**, 145 (1978).
- [9] A. Kaufmann, *Ber.*, **42**, 3776 (1906); *ibid.*, **44**, 2058 (1911).
- [10] J. J. Padbury et H. G. Lindwall, *J. Am. Chem. Soc.*, **67**, 1268 (1945).

English Summary.

Reaction of ethyl α -bromoisobutyrate on quinoline 1-oxide and isoquinoline 2-oxide in the presence of silver perchlorate leads to the corresponding *N*-alkoxyl salts **1** and **2**. On treatment with potassium cyanide, these salts are converted into 2-cyanoquinoline and 1-cyanoiso-

quinoline according to mode B of the Katritzky's classification concerning the reaction of nucleophiles on *N*-alkoxypridinium salts. When the reaction of cyanide ions were performed on salt **1** at 0° in aqueous solution the dihydro aromatic adduct **4** was isolated. This result confirms the addition-elimination mechanism of the reaction studied.