

Etude de la métallation des carbamates d'hydroxy-5, -6, -7 et -8 quinoléine

Alain Godard, Yves Robin et Guy Queguiner

Laboratoire de Chimie Organique Fine et Hétérocyclique, INSA-IRCOF, BP 8 76130,
Mont-Saint-Aignan (France)

(Reçu le 4 mai 1987)

Abstract

Metalation of various *N,N*-dimethyl *O*-(quinolyl-5, -6, -7 and -8) carbamates was carried out. Two methods, accumulation (method A) and equilibrium displacement (method B) were used. Method A leads in most cases to anionic Fries rearrangement products. The isomer substituted in the 7 position is the only one which affords a substituted carbamate. Highly regioselective substitution results from using method B with isomers substituted in the positions 5, 7 and 8. This is not the case for the isomer substituted at C(6). These results are compared and discussed.

Résumé

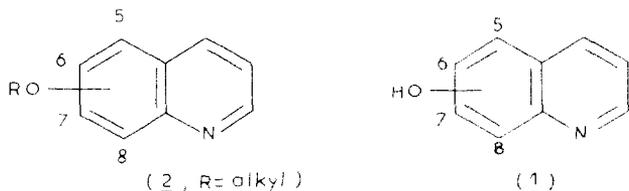
La métallation des *N,N*-diméthyl *O*-(quinolyl-5, -6, -7 et -8) carbamates a été effectuée. La méthode d'accumulation (méthode A) et la méthode de déplacement d'équilibre (méthode B) ont été utilisées. La méthode d'accumulation conduit le plus souvent au produit issu du réarrangement anionique de Fries. Seul l'isomère substitué en position 7 conduit au produit de métallation. La méthode de déplacement est très régiosélective avec les isomères substitués en 5, 7 et 8. Ça n'est pas le cas avec l'isomère substitué en 6. Ces résultats sont comparés et discutés.

Introduction

La réaction de métallation des dérivés des phénols constitue une méthode de choix pour l'accès aux phénols *ortho* substitués. On connaît en effet la souplesse d'utilisation de ces réactions ainsi que leur grande régiosélectivité. Les éthers ont pour leur part fait l'objet d'un grand nombre de publications [1,2]. Cependant le groupe méthoxy est un groupe *ortho* directeur faiblement activant. Les conditions sévères de métallation utilisées dans les séries homocycliques et hétérocycliques π -excendaires sont en général difficilement transposées en série hétérocyclique

π -déficiente en raison sans doute de la grande sensibilité de ces composés aux additions nucléophiles. Notons cependant que en série pyridinique quelques métallations ont pu être effectuées avec succès sur des sites activés [3,4,5]. Enfin, dans la série de la quinoléine seules les alkoxy-2 et dialkoxy-2,4 quinoléines ont pu être métallées [6]. Cette réaction a notamment permis Narasinhani de préparer des furo[2,3-*b*] quinoléines qui sont des produits naturels intéressants.

Ces considérations nous ont amenés à étudier l'extension de la réaction de métallation des dérivés des hydroxyquinoléines. Nous développons dans cette publication l'étude de la métallation des dérivés des hydroxy quinoléines substituées sur le cycle benzénique du système bicyclique **1**.



De manière générale la réaction de métallation peut être conduite selon deux schémas différents: Le schéma le plus couramment utilisé consiste à mettre en présence le substrat et l'agent métallant pendant un temps déterminé pour que l'espèce lithiée puisse se former, l'électrophile n'étant introduit qu'ultérieurement. Cette méthode est appelée "méthode d'accumulation" (méthode A). Dans quelques cas seule une faible quantité de dérivé lithié se forme et reste en équilibre avec le substrat de départ. L'équilibre peut être alors déplacé si l'électrophile est présent dans le milieu de manière piéger le dérivé lithié au fur et à mesure de sa formation. Cette méthode dite de "déplacement d'équilibre" (méthode B) nécessite des conditions particulières. Il faut par exemple que l'électrophile ne réagisse pas avec l'agent métallant comme c'est le cas du diisopropyl amidure de lithium (DIPAL) et du triméthylchlorosilane (TMCIS).

Cette méthode a été utilisée avec succès par Martin [7] sur les benzonitriles, par Kress [8] sur la bromo-5 pyrimidine, et dans notre laboratoire pour la métallation des bromo-2 et -3 pyridines [9,10] et de la fluoro-2 pyridine [11].

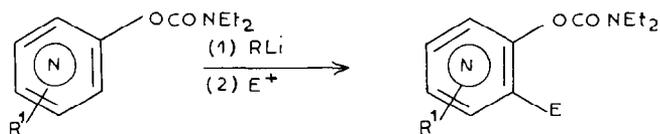
Nous nous sommes proposés d'étudier l'application de ces deux méthodes aux dérivés des hydroxy-quinoléines **1**.

Résultats et discussion

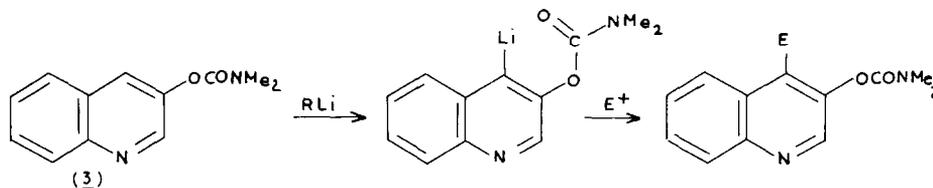
La métallation des alkoxy-quinoléines substituées sur le cycle benzénique **2** s'est révélée une méthode peu efficace. En effet l'action d'un composé organolithié sur **2** conduit, s'il y a réaction à un dérivé d'addition en position 2 sans qu'il soit possible de mettre en évidence un produit de métallation. Notons que la même réaction conduite avec des dérivés des alkoxy-quinoléines substituées en position 2 par des groupes alkyles nous a permis d'obtenir des produits de métallation. Cependant les rendements sont faibles et le domaine d'application de la réaction très restreint [12,13].

Il nous est donc apparu que la métallation des éthers des hydroxyquinoléines substituées sur le cycle benzénique ne constituait pas une méthode convenable de

fonctionalisation. Nous avons donc envisagé l'utilisation de substituants différents: les carbamates. En effet Snieckus [14,15] a montré récemment que ce type de fonction jouait le rôle d'un groupe *ortho*-directeur particulièrement efficace dans les séries du benzène et de la pyridine.



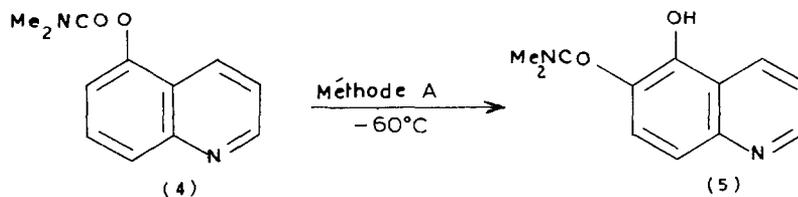
Dans la série de la quinoléine, nous avons pu métaller dans de bonnes conditions le *N,N*-diméthyl *O*-(quinolyl-3) carbamate (3) [12]. C'est pourquoi dans un premier temps nous avons utilisé des carbamates *N,N*-diméthylés pour la suite de notre étude.



Enfin pour éviter les réactions d'addition auxquelles est particulièrement sensible le cycle de la quinoléine, nous avons utilisé un agent métallant peu nucléophile le DIPAL. Rappelons que le DIPAL avait permis dans notre laboratoire à Marsais de métaller les fluoro quinoléines dans de bonnes conditions [16].

Metalation du N,N-diméthyl O-(quinolyl-5) carbamate

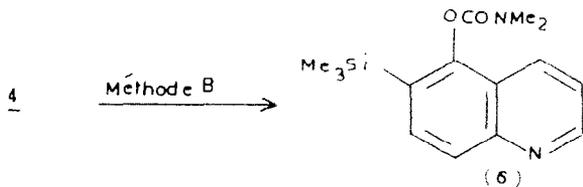
L'action du DIPAL sur le *N,N*-diméthyl *O*-(quinolyl-5) carbamate (4) à -78°C dans le THF suivi par l'addition d'un électrophile (le méthanol deutérié CH_3OD) selon la méthode d'accumulation (méthode A) ne conduit à aucune transformation. La même réaction conduite à une température supérieure à -60°C fournit la *N,N*-diméthylcarbamoyl-6 hydroxy-5 quinoléine (5). Le dérivé deutérié normalement issu de la réaction de métallation n'est pas mis en évidence. A une température de 0°C la transformation en composé 5 est complète.



Snieckus [14,15] a également noté la formation d'arylcabamoyls *ortho*-hydroxylés lors de l'étude de la métallation des carbamates benzéniques et pyridiniques. Cette réaction notée par l'auteur: réarrangement anionique de Fries, se produit dans ces séries lorsque la température est supérieure à la température de métallation (proche de la température ambiante).

Ne pouvant éviter la réaction de réarrangement dans les conditions précisées ci-dessus, il nous est apparu intéressant d'utiliser la méthode B dite par déplacement

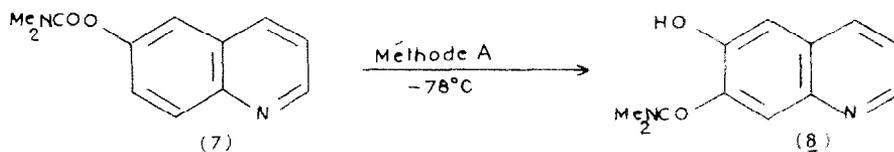
d'équilibre. L'introduction simultanée du *N,N*-diméthyl carbamate (**4**), du DIPAL (1.5 eq.) et du TMCIS (1.5 eq.) à -78°C conduit au *N,N*-diméthyl *O*-(triméthylsilyl-5 quinolyl-5) carbamate (**6**) avec un rendement de 70%.



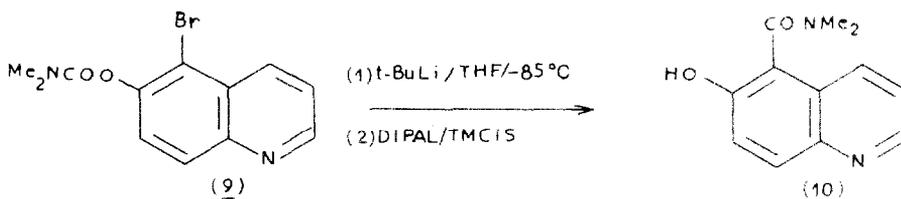
Il semble d'une part démontré que la lithiation s'effectue de manière régiosélective en position 6 (méthode A ou B). D'autre part que le dérivé lithié ne s'accumule pas. Le *N,N*-diméthyl carbamate (**4**) ne conduit donc à des quantités notables de produit substitué en 6 que dans des conditions permettant le déplacement de l'équilibre (réarrangement ou action simultanée du TMCIS et du DIPAL).

Métabolisme du N,N-diméthyl O-(quinolyl-6) carbamate

Le *N,N*-diméthyl *O*-(quinolyl-6) carbamate (**7**) traité dans les conditions de la méthode A se réarrange dès -78° pour donner la *N,N*-diméthylcarbamoyl-7 hydroxy-6 quinoléine (**8**). Aucune quantité notable de dérivé deutérié n'a été mise en évidence. Le rendement de la transposition à 0°C est de 80%.



La régiosélectivité de la réaction de réarrangement en position 7 est confirmée par l'analyse du spectre de RMN du composé **8** [17 *]. Notons de plus que l'isomère **10** de **8** a été préparé à partir du dérivé bromé correspondant [18 *].

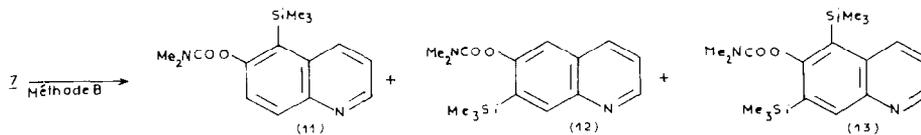


L'intérêt de la réaction de réarrangement décrite plus haut réside essentiellement dans le fait qu'elle permet d'introduire un substituant en position 7 alors que la réaction concurrente de substitution électrophile fournit un composé substitué en 6 comme c'est le cas de la bromation [18 *].

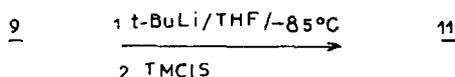
Si la réaction de réarrangement est très régiosélective il n'en est pas de même lorsqu'on le carbamate **7** est soumis aux conditions de la méthode B. En effet, dans ce

* Les numéros de référence pourvus d'un astérisque réfèrent aux notes explicatives dans la liste bibliographique.

cas trois dérivés silylés **11**, **12** et **13** sont obtenus. Ces composés sont aisément identifiés après séparation, par l'analyse des spectres de RMN ^1H . Leurs proportions sont déterminées sur les spectres des produits bruts. Les proportions relatives des trois composés (2/2/1) ne varient pas essentiellement lorsque la température est modifiée (-78 ou -95°C). L'utilisation de trois équivalents de TMSCl permet d'augmenter la proportion de composé trisubstitué **13** (1/1/1).



Notons que le dérivé **11** est obtenu avec un rendement de 90% à partir du dérivé bromé **9**.

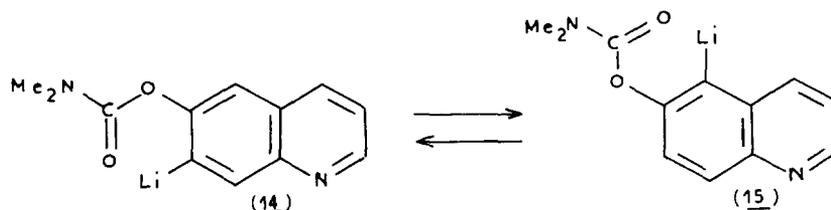


Les résultats de la méthode de déplacement B sont différents de ceux obtenus précédemment par la méthode d'accumulation. En effet si l'utilisation de la méthode A conduit à une réaction régiosélective (réarrangement en **7**), il n'en est pas de même avec la méthode B qui d'une part fournit trois dérivés silylés et qui d'autre part ne donne pas le produit de réarrangement.

Une explication globale rendant compte de ces différents résultats ne nous paraît pas évidente.

En effet l'isolement d'un composé unique **8** résultant du réarrangement anionique de Fries peut s'expliquer par la formation d'un dérivé lithié **14** mais il faut admettre l'existence de deux intermédiaires **14** et **15** pour expliquer la présence simultanée de deux dérivés silylés **11** et **12**.

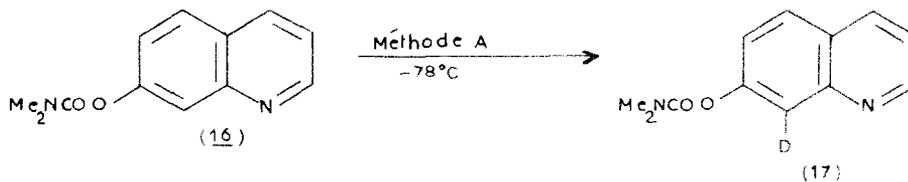
L'hypothèse de la formation d'un intermédiaire thermodynamique **15** en équilibre avec l'intermédiaire cinétique **14** [19 *] formé initialement serait satisfaisante si elle permettait d'expliquer la contradiction suivante: si le réarrangement très rapide piège l'intermédiaire **14** alors que la réaction de Me_3SiCl plus lente laisse l'équilibre s'établir, pourquoi n'isole-t-on pas de composé de réarrangement lors de la mise en oeuvre de la méthode B?



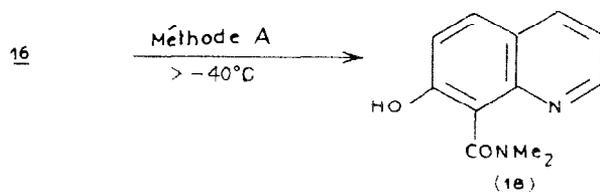
Nous pensons que dans le cas du *N,N*-diméthylcarbamate (**7**) les positions possibles des substitutions 5 et 7 ne sont pas essentiellement différentes. Dans ce cas les deux mécanismes associés aux méthodes A et B n'étant probablement pas exactement équivalents du fait des différences de mise en oeuvre, une explication globale n'est pas possible.

Méthylation du N,N-diméthyl O-(quinolyl-7) carbamate

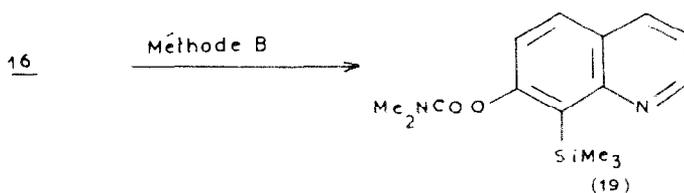
Contrairement aux deux isomères précédemment étudiés le *N,N*-diméthyl *O*-(quinolyl-7) carbamate (**16**) fournit le dérivé deutérié **17** lorsqu'il est traité par la méthode A à -78°C . A cette température, on ne note pas la formation de produit de réarrangement. Le dérivé lithié **20** s'accumule.



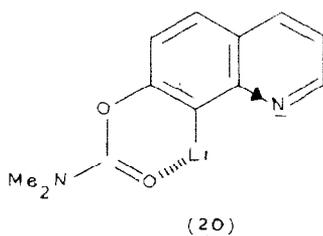
L'augmentation de la température à -40°C conduit à une réaction de réarrangement (**18**).



L'utilisation de la méthode de déplacement B conduit régiosélectivement au *N,N*-diméthyl *O*-(triméthylsilyl-8) quinolyl-7) carbamate (**19**).



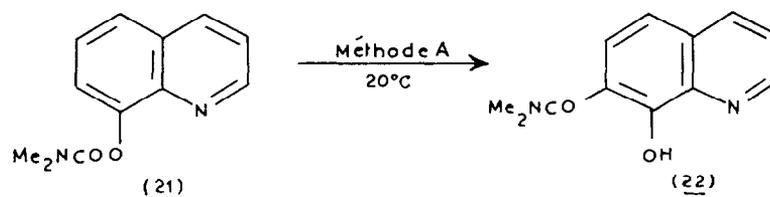
Les résultats obtenus avec cet isomère nous paraissent liés aux positions respectives du site de méthylation en 8 et du groupe *ortho*-directeur en 7. En effet, la présence en *péri* de la position 8 de l'atome d'azote cyclique a pour effet d'accroître l'acidité de l'hydrogène H(8) (**20**).



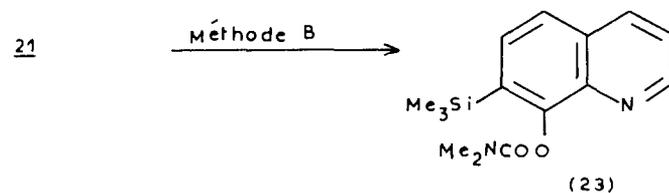
Méthylation du N,N-diméthyl O-(quinolyl-8) carbamate

Traité par la méthode d'accumulation A le carbamate **21** ne réagit pas à -78°C .

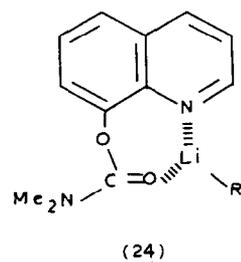
Par contre à une température plus élevée (20 °C) il conduit à la *N,N*-diméthylcarbamoyl-7 hydroxy-8 quinoléine (**22**).



Le composé **21** traité dans les conditions de la méthode de déplacement B fournit le *N,N*-diméthyl *O*-(triméthylsilyl-7 quinolyl-8) carbamate (**28**) avec un rendement de 40%.



Nous pensons que le rendement modeste de cette dernière réaction est essentiellement du à la forte complexation de l'agent métallant du fait des positions respectives de l'azote cyclique et de la fonction carbamate.



Conclusion

La métallation des éthers substitués sur le cycle benzénique de la quinoléine est rendue difficile du fait de la grande sensibilité de cet hétérocycle aux réactions d'addition nucléophile. L'utilisation d'un groupe *ortho*-directeur plus puissant que la fonction éther: la fonction carbamate permet d'envisager l'utilisation d'un réactif lithié moins nucléophile: le DIPAL.

Si la réaction d'addition nucléophile est très ralentie, l'utilisation de la méthode d'accumulation A montre que deux réactions sont en concurrence: la métallation et le réarrangement.

Dans les conditions de la méthode A la réaction de réarrangement intervient le plus souvent conduisant à une hydroxy quinoléine substituée. Cette réaction est toujours très régiosélective en *ortho*.

La métallation est possible avec l'isomère substitué en position 7 car la position 8 est ici particulièrement activée.

Nous pensons qu'il est possible de ralentir la réaction de réarrangement au profit de la métallation en encombrant l'atome d'azote de la fonction carbamate. C'est le travail que nous avons entrepris en utilisant des *N,N*-diéthyl-carbamates.

La métallation par déplacement d'équilibre B conduit à des dérivés silylés. La réaction est toujours régiosélective lorsque les positions possibles de métallation sont suffisamment différentes. Ce n'est pas le cas de l'isomère substitué en position 6. Dans ce cas nous avons obtenu plusieurs dérivés silylés. L'ambiguïté révélée entre les résultats des méthodes A et B nous invite à penser que les mécanismes intervenant lors de la mise en oeuvre de ces deux méthodes sont différents.

Enfin l'étude que nous avons entreprise nous a permis de synthétiser plusieurs hydroxy quinoléines ou dérivés substitués de manière régiosélective en *ortho* soit par une fonction carbonée soit par un groupe triméthysilyl. Ces deux groupes sont susceptibles d'être transformés soit par des méthodes classiques soit par *ipso*-substitution [20] ouvrant la voie à des synthèses intéressantes.

Partie expérimentale

(1) Méthodes d'analyse

Les spectres de RMN sont enregistrés sur un spectromètre VARIAN 360 L. Les échantillons sont, soit en solution dans CDCl_3 avec le TMS comme référence interne, soit dans le $\text{DMSO}-d_6$ avec l'HMDS comme référence interne. Les abréviations suivantes sont utilisées: s, singulet; d, doublet; dd, doublet de doublet; q, quadruplet; m, multiplet; M, massif.

Les constantes de couplage observées pour les protons H(2), H(3) et H(4) sont respectivement de $J_{2,3}$ 4.5 Hz, $J_{2,4}$ 2 Hz et $J_{3,4}$ 8.5–9 Hz.

Les spectres infrarouges sont enregistrés sur un spectrophotomètre Beckman Acculab TM2 soit liquide en film soit solide dispersé dans du KBr.

Les microanalyses sont réalisées sur un appareil Carlo Erba CHNOS 1106.

Les points de fusion sont mesurés sur un banc de Kofler et ne sont pas corrigés.

(2) Préparation des *N,N*-diméthyl *O*-quinolyl carbamates

Un mélange de 30 ml de pyridine anhydre, de 7.3 g (0.05 mole) d'hydroxy-quinoline et de 6.5 g (0.06 mole) de chlorure de *N,N*-diméthyl carbamoyle est chauffé pendant 12 h à une température comprise entre 100 et 110°C. Après hydrolyse avec 30 ml d'eau la solution est extraite par CH_2Cl_2 . La pyridine restant dans le produit brut après évaporation du solvant est éliminée par entraînement azéotropique avec le toluène. Le *N,N*-diméthyl *O*-quinolyl carbamate est purifié par filtration sur alumine neutre (éluant CH_2Cl_2) et recristallisation dans l'hexane.

N,N-diméthyl *O*-(quinolyl-5) carbamate (4). Rendement 88%. F 102°C. IR: $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1715 cm^{-1} . RMN (CDCl_3 , δ , ppm): 8.90 (dd, H(2)); 7.33 (dd, H(3)); 8.25 (dd, H(4)); 7.35 (dd, H(6)); 7.65 (dd, H(7)); 8.0 (dd, H(8)); 3.05 et 3.2 (2s, CH_3). $J_{6,7}$ 7.5 Hz; $J_{7,8}$ 8 Hz. Analyse: Trouvé: C, 66.5; N, 12.72; H, 5.67. $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ calc.: C, 66.65; N, 12.95; H, 5.59%.

N,N-Diméthyl *O*-(quinolyl-6) carbamate (7): Rendement 85%. F 76°C. IR: $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1710 cm^{-1} . RMN (CDCl_3 , δ , ppm): 8.90 (dd, H(2)); 8.3 (dd, H(4)); 8.1 (d, H(8)); 7.3–7.8 (M, H(7), H(5) et H(3)); 3.0 et 2.9 (2s, CH_3). $J_{7,8}$ 9 Hz. Analyse: Trouvé: C, 66.54; N, 12.62; H, 5.3. $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ calc.: C, 66.65; N, 12.95; H, 5.59%.

N,N-Diméthyl *O*-(quinolyl-7) carbamate (**16**): Rendement 65%. F 69°C. IR: $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1725 cm^{-1} . RMN (DMSO, δ , ppm): 8.9 (dd, H(2)); 8.35 (dd, H(4)); 8.00 (d, H(6)); 7.8 (d, H(8)); 7.4 (d, H(5)); 7.4 (dd, H(3)); 3.05 et 2.9 (2s, CH_3). $J_{5,6}$ 8.5 Hz. Analyse: Trouvé: C, 66.6; N, 12.8; H, 5.45. $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ calc.: C, 66.65; N, 12.95; H, 5.59%.

N,N-Diméthyl *O*-(quinolyl-8) carbamate (**21**): Rendement 83%. F 80°C. IR: $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1725 cm^{-1} . RMN (CDCl_3 , δ , ppm): 8.9 (dd, H(2)); 8.05 (dd, H(4)); 7.7–7.4 (M, H(5), H(6) et H(7)); 7.3 (dd, H(3)); 3.25 et 3.05 (2s, CH_3). Analyse: Trouvé: C, 66.5; N, 12.83; H, 5.82. $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ calc.: C, 66.65; N, 12.95; H, 5.59%.

N,N-Diméthyl *O*-(bromo-5 quinolyl-6) carbamate (**9**): Rendement 88%. F 71°C. IR: $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1725–1715 cm^{-1} . RMN (CDCl_3 , δ , ppm): 8.8 (dd, H(2)); 8.4 (dd, H(4)); 8.03 (d, H(8)); 7.53 (d, H(7)); 7.3 (dd, H(3)); 3.1 et 2.95 (2s, CH_3). $J_{7,8}$ 9 Hz. Analyse: Trouvé: C, 48.9; N, 9.22; H, 3.58. $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2\text{Br}$ calc.: C, 48.83; N, 9.49; H, 3.76%.

(3) Metallation des *N,N*-diméthyl *O*-quinolyl carbamates

(a) Méthode d'accumulation (méthode A)

Préparation du DIPAL: Dans un ballon contenant du THF refroidi à -50°C on introduit successivement des quantités équimolaires de *n*-butyllithium et de diisopropylamine. Le mélange est ensuite maintenu à 0°C pendant 30 minutes.

Méallation: A la solution de DIPAL préparée précédemment (0.005 mole dans 30 ml de THF), on ajoute 9.73 g (0.0045 mole) de *N,N*-diméthyl *O*-quinolyl carbamate en solution dans 8 ml de THF une température T_1 . Après avoir laissé sous agitation pendant t_2 minutes à une température T_2 , l'électrophile est introduit. Le mélange réactionnel est laissé t_3 minutes à une température T_3 puis 10 ml d'eau sont ajoutés. Le pH est ajusté à 6 par addition d'HCl 10%. Le produit brut est extrait par 3×25 ml de dichlorométhane.

(b) Méthode de déplacement d'équilibre (méthode B)

Dans un ballon contenant 50 ml de THF anhydre et 0.007 mole de DIPAL préparé selon la méthode décrite plus haut pour la méthode A refroidi à -78°C , on introduit 0.76 g (0.007 mole) de triméthylchlorosilane. Après 15 min 0.86 g (0.004 mole) de *N,N*-diméthyl *O*-quinolyl carbamate en solution dans 10 ml de THF sont ajoutés. Après 3 h à -78°C le mélange est hydrolysé par 10 ml d'eau. Le produit brut de la réaction est extrait par 3×25 ml de dichlorométhane.

N,N-Diméthylcarbamoyl-6 hydroxy-5 quinoléine (**5**). Obtenu par la méthode A à partir du composé **4**. ($T_1 -78^\circ\text{C}$; $T_2 -78-0^\circ\text{C}$ (t_2 30 min); $T_3 20^\circ\text{C}$ (t_3 10 min)). Electrophile CH_3OD (10 équiv.). Rendement 100%. F 200°C dec. IR: $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1630 cm^{-1} . RMN (CDCl_3 , δ , ppm): 8.9 (dd, H(2)); 8.63 (dd, H(4)); 7.55 (s, H(7) et H(8)); 7.4 (dd, H(3)); 3.15 (s, CH_3). Analyse: Trouvé: C, 66.4; N, 12.89; H, 5.46. $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ calc.: C, 66.65; N, 12.95; H, 5.59%.

N,N-Diméthyl *O*-(triméthylsilyl-6) quinolyl-5) carbamate (**6**). Obtenu par la méthode B à partir du composé **4**. Purifié par chromatographie sur silice (éluant Et_2O). Rendement 70%. F 68°C . IR: $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1725 cm^{-1} . RMN (CDCl_3 , δ , ppm): 8.95 (dd, H(2)); 7.35 (dd, H(3)); 8.10 (dd, H(4)); 7.80 (d, H(7)); 8.10 (d, H(8)); 3.20 et 3.00 (s, N-CH_3); 0.38 (s, Si-CH_3). $J_{7,8}$ 8.5 Hz. Analyse: Trouvé: C, 62.20; N, 9.60; H, 7.17. $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}$ calc.: C, 62.46; N, 9.71; H, 6.98%.

N,N-Diméthylcarbamoyl-7 hydroxy-6 quinoléine (**8**). Obtenu par la méthode A à partir du composé **7**. ($T_1 = T_2 = T_3 -78^\circ\text{C}$; t_2 4h; t_3 30 min ou $T_1 = T_2 = T_3 0^\circ\text{C}$; t_3 30 min. Electrophile: CH_3OD). Purification par précipitation dans l'éther. Rendement: 75%. F 210°C dec. IR: $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1630 cm^{-1} . RMN (DMSO, δ , ppm): 8.68 (dd, H(2)); 8.10 (dd, H(4)); 7.75(s, H(8)); 7.25 (s, H(5)); 7.35 (dd, H(3)); 3.05 et 2.85 (s, CH_3). Analyse: Trouvé: C, 66.23; N, 12.62; H, 5.77. $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ calc.: C, 66.65; N, 12.95; H, 5.59%.

N,N-Diméthylcarbamoyl-5 hydroxy-6 quinoléine (**10**). A une solution de 0.5 g de *N,N*-diméthyl *O*-(bromo-5 quinolyl-6) carbamate (0.0017 mole) dans 20 ml de THF maintenue à -85°C est ajouté 2.83 ml d'une solution 1.2 M de *t*-butyllithium dans le pentane (0.0034 mole). Après 5 min de réaction 0.02 g de diisopropylamine (0.002 mole) sont ajoutés, puis l'agitation est prolongée pendant 4 h à -85°C . Le mélange réactionnel est alors traité par 0.0034 mole de triméthylchlorosilane, puis hydrolysé et extrait par CH_2Cl_2 .

La *N,N*-diméthylcarbamoyl-5 hydroxy-6 quinoléine **10** est obtenue par chromatographie sur silice, (éluant: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 1/1) avec un rendement de 40% (le reste du produit brut est constitué essentiellement de **7**). F $110-115^\circ\text{C}$. RMN (CDCl_3 , δ , ppm) 8.66 (dd, H(2)); 8.03 (dd, H(4)); 7.86 (d, H(8)); 7.38 (dd, H(3)); 7.30 (d, H(7)); 2.96 (s, CH_3); $J_{7,8}$ 8.5 Hz. Analyse: Trouvé: C, 61.1; N, 11.66; H, 6.03. $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ calc.: C, 61.79; N, 12.0; H, 5.61%.

N,N-Diméthyl *O*-(triméthylsilyl-5 quinolyl-6) carbamate (**11**), *N,N*-diméthyl *O*-(triméthylsilyl-7 quinolyl-6) carbamate (**12**), *N,N*-diméthyl *O*-di(triméthylsilyl)-5,7 quinolyl-6) carbamate (**13**). Le mélange de ces trois composés est obtenu par traitement du *N,N*-diméthyl *O*-(quinolyl-6) carbamate (**7**) selon le mode opératoire de la méthode B. Ils sont séparés par chromatographie sur silice (éluant: éther).

11: Huile incolore. IR: $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1725 cm^{-1} . RMN (CDCl_3 , δ , ppm): 8.80 (dd, H(2)); 7.32 (dd, H(3)); 8.50 (dd, H(4)); 7.30 (d, H(7)); 8.10 (d, H(8)) 3.07 et 2.95 (2s, $\text{CH}_3\text{-N}$); 0.39 (s, $\text{CH}_3\text{-Si}$). $J_{7,8}$ 9 Hz. Analyse: Trouvé: C, 62.50; N, 9.55; H, 7.04%. $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}$ calc.: C, 62.46; N, 9.71; H, 6.98%.

12: Solide blanc. F 74°C . IR: $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1715 cm^{-1} . RMN (CDCl_3 , δ , ppm): 8.90 (dd, H(2)); 7.30 (dd, H(3)); 8.07 (dd, H(4)); 7.55 (s, H(5)); 8.30 (s, H(8)); 3.15 et 3.05 (2s, $\text{CH}_3\text{-N}$); 0.42 (s, $\text{CH}_3\text{-Si}$). Analyse: Trouvé: C, 62.2; N, 9.59; H, 7.05. $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}$ calc.: C, 62.46; N, 9.71; H, 6.98%.

13: Solide blanc. F $154-155^\circ\text{C}$. IR: $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1715 cm^{-1} . RMN (CDCl_3 , δ , ppm): 8.85 (dd, H(2)); 7.40 (dd, H(3)); 8.55 (dd, H(4)); 8.30 (s, H(8)); 3.15 et 3.05 (2s, $\text{CH}_3\text{-N}$); 0.42 (s, $\text{CH}_3\text{-Si}$). Analyse: Trouvé: C, 59.72; N, 7.74; H, 7.85. $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}_2$ calc.: C, 59.95; N, 7.76; H, 7.82%.

Préparation du *N,N*-diméthyl *O*-(triméthylsilyl-5 quinolyl-6) carbamate (**11**) à partir du dérivé bromé **9**. A une solution de 0.5 g de *N,N*-diméthyl *O*-(bromo-5 quinolyl-6) carbamate (**9**) (0.0017 mole) dans 20 ml de THF maintenue à -85°C est ajouté 2.83 ml d'une solution 1.2 M de *t*-butyllithium dans le pentane et (0.0034 mole) de $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$. Après 1 h de réaction le mélange réactionnel est hydrolysé par 10 ml d'eau, neutralisé par HCl puis extrait par 3×25 ml de CH_2Cl_2 . Le dérivé silylé **11** est obtenu avec un rendement de 90%.

N,N-Diméthyl *O*-(deutério-8 quinolyl-7) carbamate (**17**). Obtenu par la méthode A à partir du composé **16** ($T_1 = T_2 = T_3 -78^\circ\text{C}$; t_2 2h; t_3 30 min). Electrophile CH_3OD . L'analyse du spectre de RMN du produit brut (bilan massique 100%)

indique la présence de 60% de **17**. RMN (DMSO, δ , ppm): 8.90 (dd, H(2)); 8.35 (dd, H(4)); 8.00 (d, H(6)); 7.40 (d, H(5)); 7.40 (dd, H(3)); 3.05 et 2.90 (2s, CH₃); $J_{5,6}$ 8.5 Hz.

N,N-Diméthylcarbamoyl-8 hydroxy-7 quinoléine (**18**). Obtenu par la méthode A à partir du composé **16** ($T_1 -78^\circ\text{C}$; $T_2 = T_3 -40^\circ\text{C}$; t_2 4 h; t_3 30 min). Rendement 60%. $F > 250^\circ\text{C}$. IR: $\nu(\text{C=O})$ 1605 cm^{-1} . RMN (DMSO, δ , ppm): 8.80 (dd, H(2)); 8.20 (dd, H(4)); 7.65 (d, H(6)); 7.3 (d, H(5)); 7.3 (dd, H(3)); 3.05 et 2.70 (2s, CH₃). $J_{5,6}$ 8.5 Hz. Analyse: Trouvé: C, 66.58; N, 12.84; H, 5.47. C₁₂H₁₂N₂O₂ calc.: C, 66.65; N, 12.95; H, 5.59%.

N,N-Diméthyl *O*-(triméthylsilyl-8 quinolyl-7) carbamate (**19**). Obtenu par la méthode B à partir du composé **16**. Purifié par chromatographie sur silice (éluant: éther). Rendement 90%. F 95 $^\circ\text{C}$. IR: $\nu(\text{C=O})$ 1710 cm^{-1} . RMN (CDCl₃, δ , ppm): 8.80 (dd, H(2)); 7.20 (dd, H(3)); 8.02 (dd, H(4)); 7.20 (d, H(5)); 7.75 (d, H(6)); 3.10 et 3.00 (2s, CH₃-N); 0.50 (s, CH₃-Si). $J_{5,6}$ 9 Hz. Analyse: Trouvé: C, 62.26; N, 9.49; H, 6.99. C₁₅H₂₀N₂O₂Si calc.: C, 62.46; N, 9.71; H, 6.98%.

N,N-Diméthyl carbamoyl-7 hydroxy-8 quinoléine (**22**). Obtenu par la méthode A à partir du composé **21**. ($T_1 -78^\circ\text{C}$, T_2 70–20 $^\circ\text{C}$, T_3 20 $^\circ\text{C}$; t_2 1 h 30 min). Ce composé n'a malheureusement pas pu être obtenu analytiquement pur. RMN (CDCl₃, δ , ppm): 8.80 (dd, H(2)); 8.15 (dd, H(4)); 7.3–7.5 (M, H(3), H(6), H(7)); 3.13 (s, CH₃).

N,N-Diméthyl *O*-(triméthylsilyl-7 quinolyl-8) carbamate (**23**). Obtenu par la méthode B à partir du composé **21**. Rendement 40%. F 92 $^\circ\text{C}$ IR: $\nu(\text{C=O})$ 1725 cm^{-1} . RMN (CDCl₃, δ , ppm): 8.70 (dd, H(2)); 7.05 (dd, H(3)); 7.90 (dd, H(4)); 7.45 (s, H(5) et H(6)); 3.25 et 3.05 (2s, CH₃-N); 0.41 (s, CH₃Si). Analyse: Trouvé: C, 62.60; N, 9.44; H, 6.66. C₁₅H₂₀N₂O₂Si calc.: C, 62.46; N, 9.71; H, 6.98%.

Remerciements

Nous remercions la Société La Quinoléine pour l'aide financière qu'elle a apportée à l'élaboration du travail dans le cadre duquel se situe cette publication.

Bibliographie et notes

- (a) H.W. Gschwend et H.R. Rodriguez, *Organic Reactions*, 26 (1966) 1; (b) B.H. Graybill et D.A. Shirley, *J. Org. Chem.*, 31 (1966) 1221; (c) D.A. Shirley et C.F. Cheng, *J. Organomet. Chem.*, 20 (1969) 251.
- G.A. Kraus et J.O. Pezzanite, *J. Org. Chem.*, 44 (1979) 2480.
- F. Marsais, G. Le Nard et G. Queguiner, *Synthesis*, (1982) 235.
- M.R. Winkle et R.C. Ronald, *J. Org. Chem.*, 47 (1982) 2101.
- R.C. Ronald et M.R. Winkle, *Tetrahedron*, 39 (1983) 2031.
- (a) H. Gilman et J.A. Beel, *J. Am. Chem. Soc.*, 73 (1951) 32; (b) N.S. Narasinhham et M.V. Paradkar, *Chem. Ind.*, (1967) 831; (c) N.S. Narasinhham et R.H. Alurkar, *ibid.*, (1968) 515; (d) N.S. Narasinhham, M.V. Paradkar et R.H. Alurkar, *Tetrahedron*, 27 (1971) 1351; (e) N.S. Narasinhham et R.S. Mali, *ibid.*, 30 (1974) 4153; (f) A.C. Ranade, R.S. Mali, R.M. Gidwani et H.R. Deshpande, *Chem. and Ind.*, (1977) 310. (g) N.S. Narasinhham et S.P. Bhagwat, *Synthesis*, (1979) 903.
- (a) T.D. Krizan et J.C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.*, 105 (1983) 6155; (b) S.L. Taylor, D.Y. Lee et J.C. Martin, *J. Org. Chem.*, 48 (1983) 4156.
- T.J. Kress, *J. Org. Chem.*, 44 (1979) 2080.
- M. Mallet et G. Queguiner, *Tetrahedron*, 38 (1982) 3035.
- F. Marsais, B. Laperdrix, T. Güngör, M. Mallet et G. Queguiner, *J. Chem. Res. (S)*, (1982) 278.
- T. Güngör, F. Marsais et G. Queguiner, *J. Organomet. Chem.*, 215 (1981) 139.

- 12 Y. Robin. Thèse soutenue à l'Université de Rouen (France), 1986
- 13 D. Lefèbvre. Mémoire soutenu au CNAM de Rouen (France), 1983.
- 14 M.P. Sibi et V. Snieckus, *J. Org. Chem.*, 48 (1983) 1936.
- 15 M.A.J. Miah et V. Snieckus, *J. Org. Chem.*, 50 (1985) 5436.
- 16 F. Marsais, E. Bouley et G. Queguiner, *J. Organomet. Chem.*, 171 (1979) 273.
- 17 Le spectre de RMN ^1H du composé **8** comporte notamment deux signaux apparaissant sous forme singulet à 7.25 et 7.75 ppm. Ces signaux sont attribués aux protons H(5) et H(8).
- 18 (a) A. Claus et H. Howitz, *J. Prakt. Chem.*, 152 (1891) 433. (b) La structure du composé issu de la bromation de l'hydroxy-6 quinoléine est identifiée sans ambiguïté par l'analyse de son spectre de RMN ^1H . RMN (CDCl_3 , δ ppm): 8.71 (dd, H(2)); 8.5 (dd, H(4)); 7.65 (dd, H(3)); 8.05 (d, H(8)); 7.7 (d, H(7)). $J_{7,8}$ 9 Hz.
- 19 Le calcul des énergies des formes lithiées **14** et **15** a été effectué par la méthode de Hückel étendu. Une différence d'énergie de l'ordre de 6.77 Kcal en faveur de la forme **15** a été déterminée.
- 20 F. Effenberger, W. Spielger, *Angew. Chem. Internat. Ed.*, 20 (1981) 265