

50376  
1981  
48  
N° d'ordre : 890

50376  
1981  
48

# THÈSE

présentée à

L'UNIVERSITÉ DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE LILLE

pour obtenir le titre de

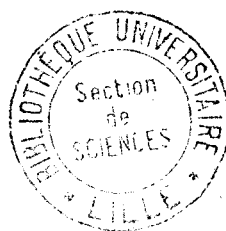
**DOCTEUR DE TROISIÈME CYCLE**

**Spécialité : Chimie Organique**

par

Lassina OUATTARA

**SYNTHÈSE ET RÉACTIVITÉ DE SELS DE  
N-ALCOXY QUINOLÉINIUM ET ISOQUINOLÉINIUM  
FONCTIONNALISÉS DANS LEUR CHAÎNE ALCOXYLE**



Soutenue le 16 avril 1981 devant la Commission d'Examen

|     |    |         |               |
|-----|----|---------|---------------|
| MM. | J. | LHOMME  | Président     |
|     | H. | SLIWA   | Rapporteur    |
|     | A. | TARTAR  | Examineur     |
|     | M. | DEBAERT | Membre Invité |

DOYENS HONORAIRES De l'Ancienne Faculté des Sciences

MM. R.DEFRETIN, H.LEFEBVRE, M.PARREAU.

PROFESSEURS HONORAIRES des Anciennes Facultés de Droit  
et Sciences Economiques, des Sciences et des Lettres

MM. ARNOULT, Mme BEAUJEU, BONTE, BROCHARD, CHAPPELON, CHAUDRON, CORDONNIER, CORSIN, DECUYPER, DEHEUVELS, DEHORS, DION, FAUVEL, FLEURY, P.GERMAIN, GLACET, GONTIER, HEIM DE BALSAC, HOCQUETTE, KAMPE DE FERIET, KOURGANOFF, LAMOTTE, LASSERRE, LELONG, Mme LELONG, LHOMME, LIEBAERT, MARTINOT-LAGARDE, MAZET, MICHEL, PEREZ, ROIG, ROSEAU, ROUELLE, SAVARD, SCHILTZ, WATERLOT, WIEMAN, ZAMANSKI.

PROFESSEUR EMERITE

M. A.LEBRUN.

ANCIENS PRESIDENTS DE L'UNIVERSITE  
DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE LILLE

MM. R.DEFRETIN, M.PARREAU, J.LOMBARD.

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE  
DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE LILLE

M. M.MIGEON.

PROFESSEURS - CLASSE EXCEPTIONNELLE

|                           |                                  |
|---------------------------|----------------------------------|
| M. DURCHON Maurice        | Biologie Expérimentale           |
| M. GABILLARD Robert       | Electronique                     |
| M. HEUBEL Joseph          | Chimie Minérale                  |
| M. MONTREUIL Jean         | Biochimie                        |
| M. PARREAU Michel         | Analyse                          |
| Mme SCHWARTZ Marie-Hélène | Géométrie                        |
| M. TRIDOT Gabriel         | Chimie Appliquée                 |
| M. VIVIER Emile           | Biologie Cellulaire              |
| M. WERTHEIMER Raymond     | Physique Atomique et Moléculaire |

PROFESSEURS - 1ère Classe

|                         |                                  |
|-------------------------|----------------------------------|
| M. BACCHUS Pierre       | Astronomie                       |
| M. BEAUFILS Jean-Pierre | Chimie Physique                  |
| M. BECART Maurice       | Physique Atomique et Moléculaire |
| M. BJAYS Pierre         | Géographie                       |
| M. BILLARD Jean         | Physique du Solide               |
| M. BONNOT Ernest        | Biologie Végétale                |

|     |                        |                                  |
|-----|------------------------|----------------------------------|
| M.  | BOUGHON Pierre         | Algèbre                          |
| M.  | BOURIQUET Robert       | Biologie Végétale                |
| M.  | CELET Paul             | Géologie Générale                |
| M.  | COEURE Gérard          | Analyse                          |
| M.  | CONSTANT Eugène        | Electronique                     |
| M.  | CORDONNIER Vincent     | Informatique                     |
| M.  | DEBOURSE Jean-Pierre   | Gestion des Entreprises          |
| M.  | DELATTRE Charles       | Géologie Générale                |
| M.  | ESCAIG Bertrand        | Physique du Solide               |
| M.  | FAURE Robert           | Mécanique                        |
| M.  | FOCT Jacques           | Génie Mécanique                  |
| M.  | FOURET René            | Physique du Solide               |
| M.  | GRANELLE Jean-Jacques  | Sciences Economiques             |
| M.  | GRUSON Laurent         | Algèbre                          |
| M.  | GUILLAUME Jean         | Microbiologie                    |
| M.  | HECTOR Joseph          | Géométrie                        |
| M.  | LABLACHE-COMBIER Alain | Chimie Organique                 |
| M.  | LACOSTE Louis          | Biologie Végétale                |
| M.  | LANSRAUX Guy           | Physique Atomique et Moléculaire |
| M.  | LAVEINE Jean-Pierre    | Paléontologie                    |
| M.  | LEHMANN Daniel         | Géométrie                        |
| Mme | LENOBLE Jacqueline     | Physique Atomique et Moléculaire |
| M.  | LHOMME Jean            | Chimie Organique Biologique      |
| M.  | LOMBARD Jacques        | Sociologie                       |
| M.  | LOUCHEUX Claude        | Chimie Physique                  |
| M.  | LUCQUIN Michel         | Chimie Physique                  |
| M.  | MAILLET Pierre         | Sciences Economiques             |
| M.  | PAQUET Jacques         | Géologie Générale                |
| M.  | POUZET Pierre          | Analyse Numérique                |
| M.  | PROUVOST Jean          | Minéralogie                      |
| M.  | SALMER Georges         | Electronique                     |
| M.  | SEGUIER Guy            | Electrotechnique                 |
| M.  | STANKIEWICZ François   | Sciences Economiques             |
| M.  | TILLIEU Jacques        | Physique Théorique               |
| M.  | VIDAL Pierre           | Automatique                      |
| M.  | ZEYTOUNIAN Radyadour   | Mécanique                        |

PROFESSEURS - 2ème Classe

|     |                      |                                  |
|-----|----------------------|----------------------------------|
| M.  | AL FAKIR Sabah       | Algèbre                          |
| M.  | ANTOINE Philippe     | Analyse                          |
| M.  | BART André           | Biologie Animale                 |
| Mme | BATTIAU Yvonne       | Géographie                       |
| M.  | BEGUIN Paul          | Mécanique                        |
| M.  | BELLET Jean          | Physique Atomique et Moléculaire |
| M.  | BKOUCHE Rudolphe     | Algèbre                          |
| M.  | BOBE Bernard         | Sciences Economiques             |
| M.  | BODARD Marcel        | Biologie Végétale                |
| M.  | BOILLY Bénoni        | Biologie Animale                 |
| M.  | BOIVIN Jean-Claude   | Chimie Minérale                  |
| M.  | BONNELLE Jean-Pierre | Catalyse                         |
| M.  | BOSCQ Denis          | Probabilités                     |
| M.  | BREZINSKI Claude     | Analyse Numérique                |
| M.  | BRIDOUX Michel       | Chimie Physique                  |
| M.  | BRUYELLE Pierre      | Géographie                       |
| M.  | CAPURON Alfred       | Biologie Animale                 |
| M.  | CARREZ Christian     | Informatique                     |
| M.  | CHAMLEY Hervé        | Géotechnique                     |
| M.  | CHAPOTON Alain       | Electronique                     |

|     |                      |   |
|-----|----------------------|---|
| M.  | COQUERY Jean-Marie   | Psychophysiologie                                   |
| Mme | CORSIN Paule         | Paléontologie                                       |
| M.  | CORTOIS Jean         | Physique Nucléaire et Corpusculaire                 |
| M.  | COUTURIER Daniel     | Chimie Organique                                    |
| M.  | CRAMPON Norbert      | Hydrogéologie et Environnement                      |
| M.  | CROSNIER Yves        | Electronique  |
| Mle | DACHARRY Monique     | Géographie  |
| M.  | DEBRABANT Pierre     | Géologie Appliquée                                  |
| M.  | DEGAUQUE Pierre      | Electronique  |
| M.  | DELORME Pierre       | Physiologie Animale                                 |
| M.  | DEMUNTER Paul        | Sociologie  |
| M.  | DE PARIS Jean-Claude | Analyse   |
| M.  | DEPREZ Gilbert       | Physique du Solide et Cristallographie              |
| M.  | DERIEUX Jean-Claude  | Microbiologie                                       |
| Mle | DESSAUX Odile        | Spectroscopie de la Réactivité Chimique             |
| M.  | DEVRAINNE Pierre     | Chimie Minérale                                     |
| M.  | DHAINAUT André       | Biologie Animale                                    |
| Mme | DHAINAUT Nicole      | Biologie Animale                                    |
| M.  | DORMARD Serge        | Sciences Economiques                                |
| M.  | DOUKHAN Jean-Claude  | Physique du Solide                                  |
| M.  | DUBOIS Henri         | Spectroscopie Hertzienne                            |
| M.  | DUBRULLE Alain       | Spectroscopie Hertzienne                            |
| M.  | DUEE Gérard          | Géologie  |
| M.  | DYMENT Arthur        | Mécanique   |
| Mme | EVRRARD Micheline    | Chimie Appliquée                                    |
| M.  | FLAMME Jean-Marie    | Technologie de Construction                         |
| M.  | FONTAINE Hubert      | Dynamique des Cristaux                              |
| M.  | FONTAINE Jacques     | Electronique, Electrotechnique, Automatique         |
| M.  | FOURNET Bernard      | Biochimie Structurale                               |
| M.  | GERVAIS Michel       | Gestion   |
| M.  | GLORIEUX Pierre      | Physique Moléculaire et Rayonnements Atmosphériques |
| M.  | GOBLOT Rémi          | Algèbre   |
| M.  | GOSSELIN Gabriel     | Sociologie  |
| M.  | GOUDMAND Pierre      | Chimie Physique                                     |
| M.  | GREVET Patrick       | Sciences Economiques                                |
| M.  | GUILBAULT Pierre     | Physiologie Animale                                 |
| M.  | HENRY Jean-Pierre    | Génie Mécanique                                     |
| M.  | HERMAN Maurice       | Physique Spatiale                                   |
| M.  | HOUDART René         | Physique Atomique et Moléculaire                    |
| M.  | JACOB Gérard         | Informatique  |
| M.  | JACOB Pierre         | Probabilités et Statistiques                        |
| M.  | JACQUILLAT Bertrand  | Gestion   |
| M.  | JOURNEL Gérard       | Spectroscopie Hertzienne                            |
| M.  | KREMBEL Jean         | Biochimie   |
| M.  | LAURENT François     | Automatique   |
| Mme | LECLERCQ Ginette     | Catalyse  |
| Mle | LEGRAND Denise       | Algèbre   |
| Mle | LEGRAND Solange      | Algèbre   |
| Mme | LEHMANN Josiane      | Analyse   |
| M.  | LEMAIRE Jean         | Spectroscopie Hertzienne                            |
| M.  | LENTACKER Firmin     | Géographie  |
| M.  | LEROY Jean-Marie     | Méthodologie  |
| M.  | LEROY Yves           | Electronique, Electrotechnique, Automatique         |
| M.  | LEVASSEUR Michel     | Sciences Economiques                                |
| M.  | LHENAFF René         | Géographie  |
| M.  | LOCQUENEUX Robert    | Physique Théorique                                  |
| M.  | LOSFELD Joseph       | Informatique  |
| M.  | LOUAGE Francis       | Electronique  |
| M.  | MACKÉ Bruno          | Physique Moléculaire et Rayonnements Atmosphériques |

|                            |   |
|----------------------------|---|
| M. MAHIEU Jean-Marie       | Physique Atomique et Moléculaire            |
| M. MAIZIERES Christian     | Automatique                                 |
| Mlle MARQUET Simone        | Probabilités                                |
| M. MESSELYN Jean           | Physique Atomique et Moléculaire            |
| M. MIGEON Michel           | Chimie Physique                             |
| M. MIGNOT Fulbert          | Analyse Numérique                           |
| M. MONTEL Marc             | Physique du Solide                          |
| M. MONTUELLE Bernard       | Biologie et Biochimie Appliquées            |
| Mme N'GUYEN VAN CHI Régine | Géographie                                  |
| M. NICOLE Jacques          | Chimie Analytique                           |
| M. NOTELET Francis         | Electronique, Electrotechnique, Automatique |
| M. PARSY Fernand           | Mécanique                                   |
| Mlle PAUPARDIN Colette     | Biologie Physiologie Végétales              |
| M. PECQUE Marcel           | Chimie Organique                            |
| M. PERROT Pierre           | Chimie Appliquée                            |
| M. PERTUZON Emile          | Physiologie Animale                         |
| M. PETIT Francis           | Chimie Organique, Minérale et Analytique    |
| M. PONSOLLE Louis          | Chimie Physique                             |
| M. PORCHET Maurice         | Biologie Animale                            |
| M. POVY Lucien             | Automatique                                 |
| M. RACZY Ladislas          | Electronique                                |
| M. RAOULT Jean-François    | Géologie Structurale                        |
| M. RICHARD Alain           | Biologie Animale                            |
| M. RIETSCH François        | Physique des Polymères                      |
| M. ROGALSKI Marc           | Analyse                                     |
| M. ROUSSEAU Jean-Paul      | Physiologie Animale                         |
| M. ROY Jean-Claude         | Psychophysiologie                           |
| M. SALAMA Pierre           | Sciences Economiques                        |
| Mme SCHWARZBACH Yvette     | Géométrie                                   |
| M. SCHAMPS Joël            | Spectroscopie Moléculaire                   |
| M. SIMON Michel            | Sociologie                                  |
| M. SLIWA Henri             | Chimie Organique                            |
| M. SOMME Jean              | Géographie                                  |
| Mlle SPIK Geneviève        | Biochimie                                   |
| M. STERBOUL François       | Informatique                                |
| M. TAILLIEZ Roger          | Génie Alimentaire                           |
| M. THERY Pierre            | Electronique, Electrotechnique, Automatique |
| M. TOULOTTE Jean-Marc      | Automatique                                 |
| M. VANDORPE Bernard        | Chimie Minérale                             |
| M. VERBERT André           | Biochimie                                   |
| M. VILETTE Michel          | Résistance des Matériaux                    |
| M. WALLART Francis         | Spectrochimie Infrarouge et Raman           |
| M. WATERLOT Michel         | Géologie Générale                           |
| M. WERNER Georges          | Informatique Fondamentale Appliquée         |
| Mme ZINN-JUSTIN Nicole     | Algèbre                                     |

Les recherches présentées dans ce mémoire ont été effectuées sous la direction de Monsieur SLIWA, Professeur à l'Université des Sciences et Techniques de LILLE ; je lui suis reconnaissant de l'aide qu'il m'a apporté tout au long de ce travail et qui m'a permis de le mener à bien.

Je tiens à exprimer ma gratitude à Monsieur le Professeur DEBAERT de la Faculté de Pharmacie pour m'avoir accueilli dans son laboratoire et pour avoir constamment suivi avec intérêt le développement de ces recherches.

Je suis très reconnaissant à Monsieur le Professeur LHOMME de m'avoir fait l'honneur de présider le Jury chargé d'examiner ce travail.

J'adresse également mes remerciements à Monsieur TARTAR pour avoir bien voulu siéger dans ce Jury et pour les conseils qu'il m'a prodigués au cours de la réalisation de ce travail.

Je remercie en outre Mesdames RICART et SAINLEGER qui ont participé à la réalisation matérielle de ce mémoire.

# S O M M A I R E

-O-O-O-O-O-O-O-

|  |      |
|--|------|
| INTRODUCTION.....  | p 1  |
| CHAPITRE I.....  | p 3  |
| Rappels Bibliographiques.....  | p 3  |
| CHAPITRE II .....  | p 27 |
| Synthèse et étude structurale des sels de N-alcoxyquinolénium et de N-alcoxyisoquinolénium porteurs d'une fonction ester ou cétone dans leur chaîne alcoyle. |      |
| 1. <i>Méthode de synthèse utilisée</i> .....   | p 27 |
| 2. <i>Conditions d'isolement des produits obtenus</i> .....  | p 29 |
| 3. <i>Etude de structure</i> .....   | p 31 |
| 4. <i>Conclusion</i> .....   | p 39 |
| CHAPITRE III.....  | p 41 |
| Réactivité des sels de N-alcoxyquinolénium et de N-alcoxyisoquinolénium vis-à-vis d'amines secondaires.  |      |
| 1. <i>Introduction</i> .....   | p 41 |
| 2. <i>Réactivité des sels porteurs d'une fonction cétone</i> .....   | p 49 |
| 3. <i>Réactivité des sels porteurs d'une fonction ester</i> .....  | p 75 |
| CHAPITRE IV.....   | p 84 |
| Etude de la réactivité des ions cyanure vis-à-vis des sels de N-alcoxyquinolénium et de N-alcoxyisoquinolénium porteurs d'une fonction ester.                |      |

1. Généralités ..... p 84

2. Réactivité des sels de *N*-alcoxyquinoléinium  
et de *N*-alcoxyisoquinoléinium à fonction ester..... p 88

3. Hydrolyse acide des cyanoquinoléine et isoquinoléine..... p 97

4. Conclusion ..... p 98

CONCLUSION..... p 100

PARTIE EXPERIMENTALE..... p 102

BIBLIOGRAPHIE..... p 125

-0-0-0-0-0-0-0-0-0-0-0-

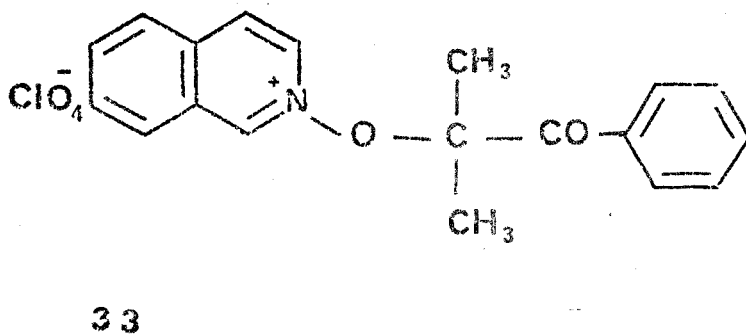
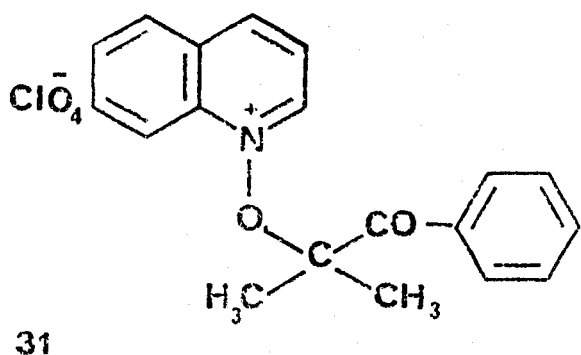
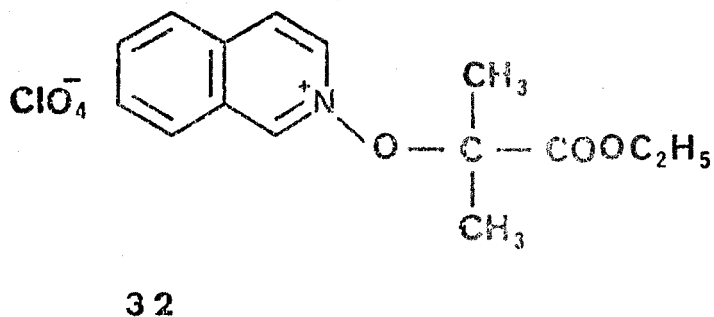
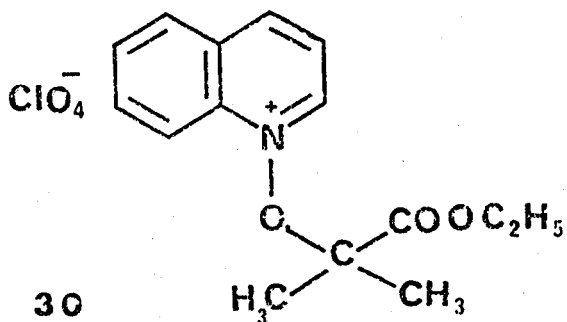


## INTRODUCTION

-----

Le présent travail s'inscrit dans le cadre de l'étude de la réactivité des dérivés O-alkylés de N-oxydes hétérocycliques.

Il a trait plus particulièrement aux sels dérivés des N-oxydes de quinoléine et d'isoquinoléine et dont la chaîne alcoyle présente une fonction ester (dérivés 30 et 32) ou cétone (dérivés 31 et 33) en  $\alpha$ .



*Notre objectif a été de réaliser la synthèse de tels dérivés et d'en étudier la réactivité vis-à-vis des amines et des ions cyanure.*

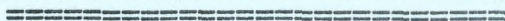
*La justification du but poursuivi apparaîtra à la suite des rappels bibliographiques que nous présentons dans une première partie.*

-0-0-0-0-0-0-0-0-0-0-0-

CHAPITRE I

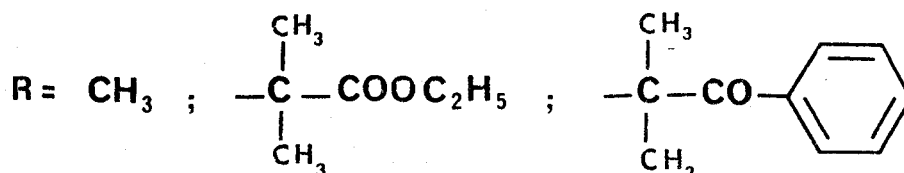
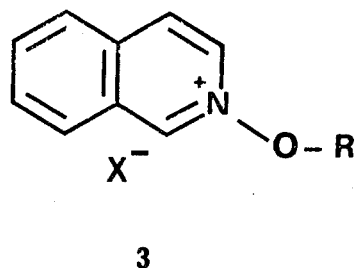
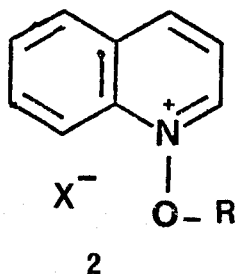
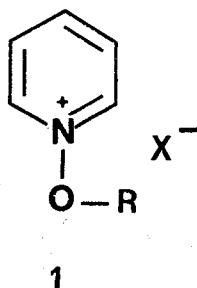


RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES



Depuis les travaux d'OCHIAI et al en 1944 (1) puis de BOEKELHEIDE et ses collaborateurs en 1957 (2), de très nombreuses études concernant la réactivité des sels de *N*-alcoypyridinium 1, vis-à-vis des nucléophiles, sont rapportées dans la littérature.

Peu d'études, par contre, ont été consacrées à la réactivité des sels de *N*-alcoxyquinoléinium 2 et de *N*-alcoxyisoquinoléinium 3.

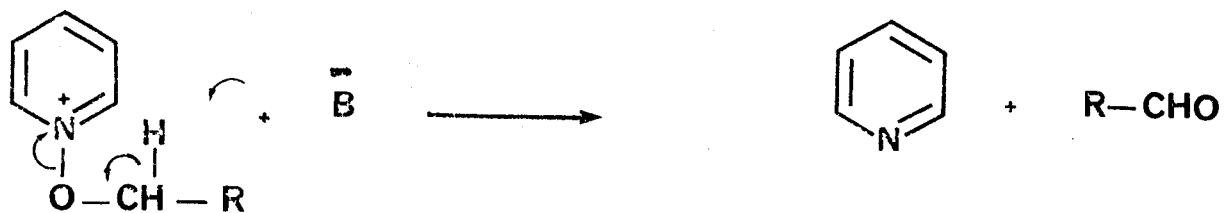


En 1965, KATRITZKY et ses collaborateurs (3) étudiant la réactivité des sels de *N*-alcoypyridinium, établissent une classification et proposent quatre catégories ou modes de réactions selon le tableau 1.

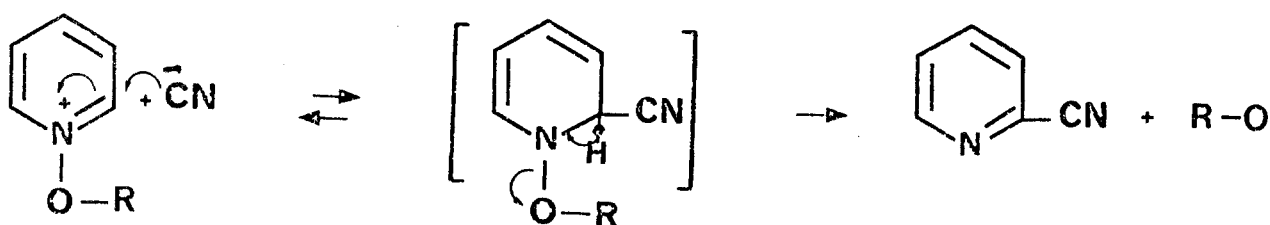
- Le mode A consiste en l'arrachement d'un proton fixé sur le carbone en  $\alpha$  avec formation de l'hétérocycle

TABLEAU 1

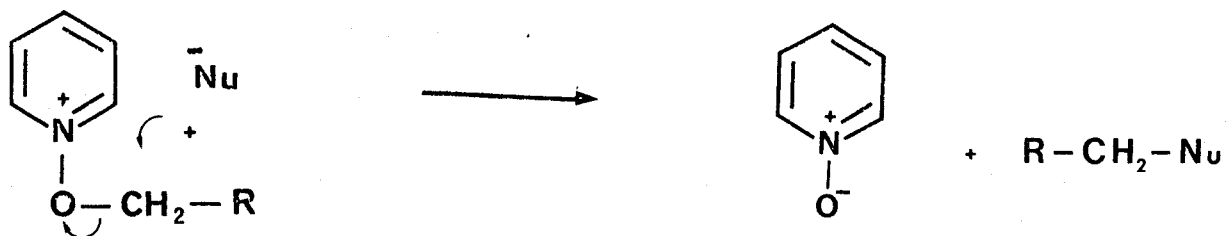
Mode A :



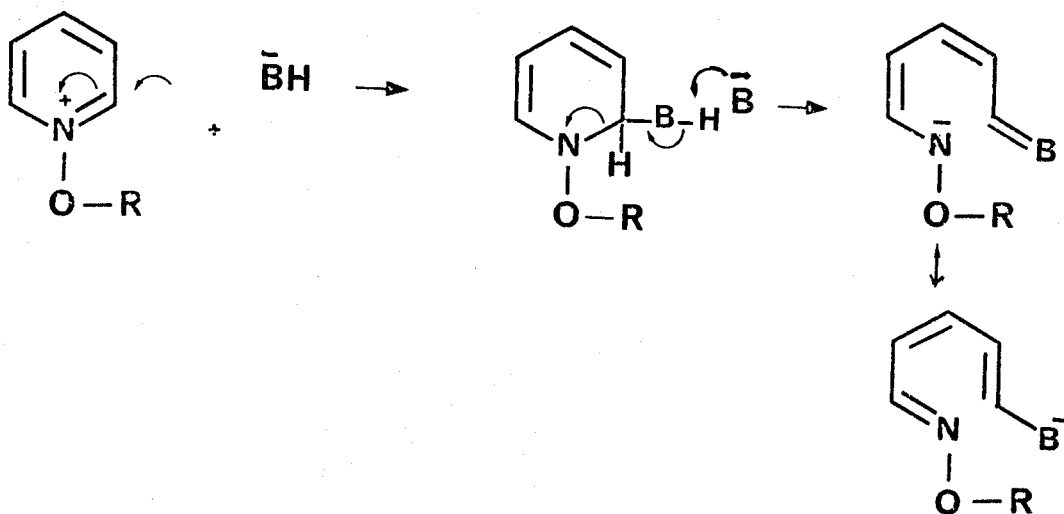
Mode B :



Mode C :



Mode D :



désoxygéné et d'un dérivé carbonylé. Il s'agit d'une réaction irréversible dans laquelle le nucléophile agit en tant que base. Ce mode de réaction permet la préparation d'aldéhydes en l'occurrence d'aldéhydes aromatiques (2), par oxydation d'un dérivé halogéné au moyen de N-oxyde de pyridine.

- Le mode B est une réaction d'addition - élimination au cours de laquelle, le nucléophile réagit, au niveau d'un atome de carbone de l'hétérocycle, effectivement comme nucléophile dans une première étape réversible, puis comme base dans une seconde étape irréversible. Ce mode qui se produit essentiellement avec les ions cyanure a été également observé avec les anions thiolates (4), les organomagnésiens et les borohydrures (5).

- Le mode C consiste en une attaque, par le nucléophile, du carbone en  $\alpha$  selon un mécanisme de substitution conduisant au N-oxyde de départ qui joue le rôle de nucléofuge. Cette réaction a lieu avec de nombreux nucléophiles tels que les anions : nitrite, iodure, thiosulfate, thiocyanate et benzènesulfinat.

- Le mode D regroupe l'ensemble des réactions qui aboutissent à l'ouverture de l'hétérocycle, le plus souvent, sous l'action d'amines secondaires voire d'anions hydroxydes.

Dans ce dernier cas la réaction d'ouverture, qui se fait de façon réversible, entre en compétition avec la décomposition selon le mode A. L'étude cinétique de l'ouverture par les ions hydroxydes, réalisée

par KATRITZKY et ses collaborateurs (3), montre qu'il s'agit d'une réaction d'ordre 2 par rapport aux ions  $\text{OH}^\ominus$ , et ce résultat s'interprète par l'intervention de ces derniers au cours de deux étapes de la réaction, à savoir :

- L'addition du nucléophile au niveau du carbone en 2 de l'hétérocycle.
- La déprotonation de l'intermédiaire hydroxydihydropyridinique résultant, suivie de l'ouverture de ce dernier.

Si l'on dispose, en ce qui concerne la réactivité des sels de *N*-alcoypyridinium vis-à-vis des nucléophiles, d'un certain nombre d'études quantitatives, par contre les données de la littérature relatives aux sels de *N*-alcoxyquinoléinium ou isoquinoléinium sont souvent qualitatives.

C'est ainsi que KATRITZKY et LUNT (3b), dans un but de généralisation des résultats obtenus en série alcoypyridinium, ont résumé l'action de certains nucléophiles sur les sels de *N*-méthoxyquinoléinium et de *N*-méthoxyisoquinoléinium (cf. formules 2 et 3 avec  $\text{R} = \text{CH}_3$ ) en rapportant uniquement le devenir de la partie hétérocyclique sans préciser la transformation subie par la chaîne alcoyle. L'analyse de ces résultats montre que le perchlorate de *N*-méthoxyquinoléinium 4 réagit essentiellement selon les modes A et C qui semblent intervenir simultanément lors de l'action des ions nitrite et thiocyanate (schéma 1) ; tandis qu'une décomposition selon le mode A, se produit seule, par action des ions azoture et benzènesulfinate (schéma 2).

On notera, par ailleurs, que l'action des ions cyanure, qui pouvait donner lieu au mode de réaction B, ainsi que celle des amines susceptibles de conduire à un produit d'ouverture, n'ont pas été étudiées par ces auteurs dans le cas de l'ion méthoxyquinoléinium.

Schéma 1

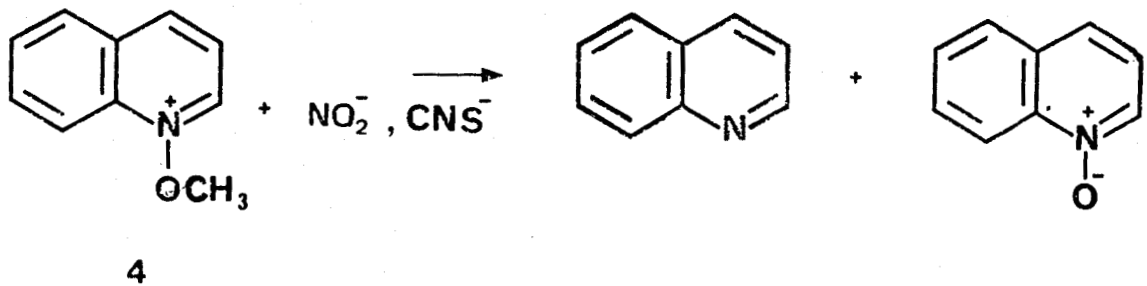


Schéma 2

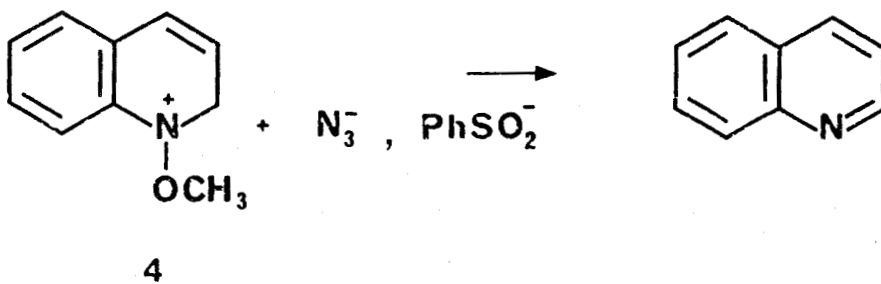


Schéma 3

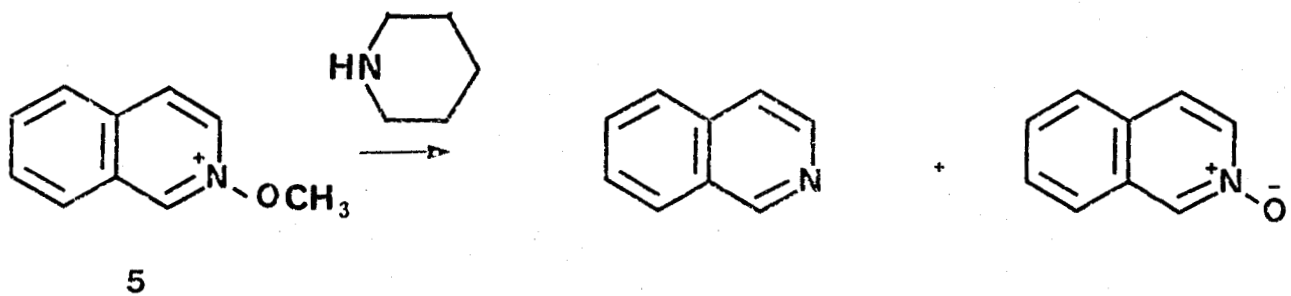
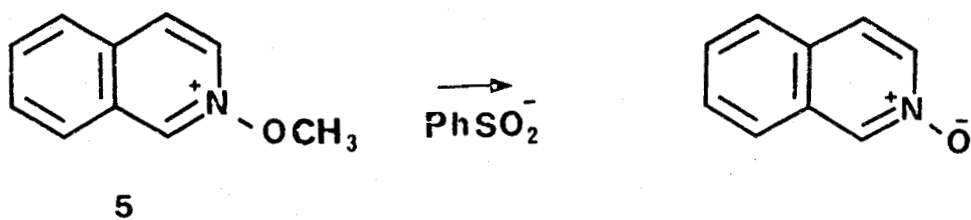
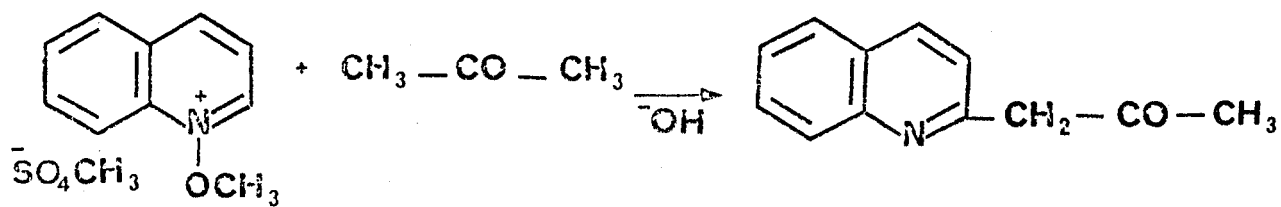
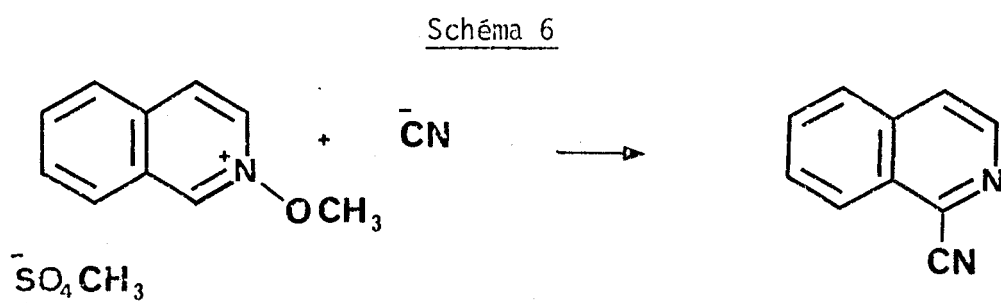
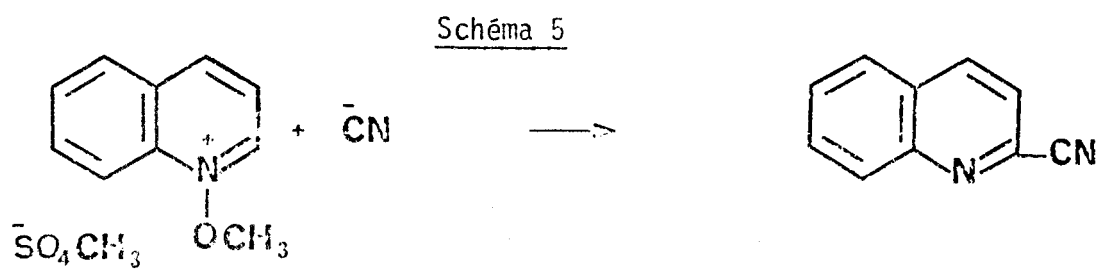


Schéma 4







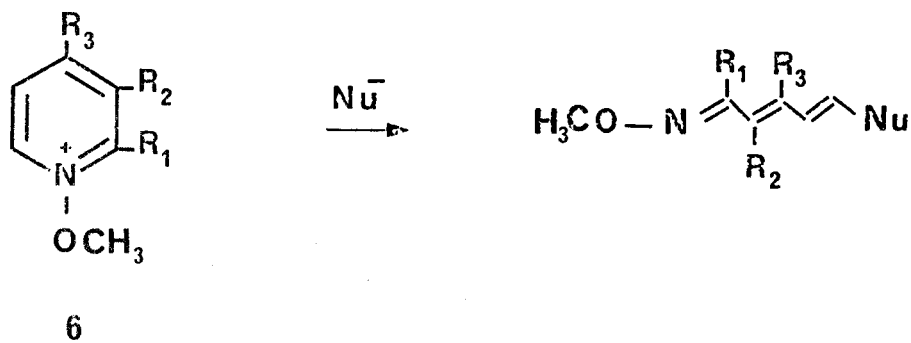
KATRITZKY et LUNT (3b) ont toutefois fait réagir la pipéridine avec le perchlorate de *N*-méthoxyisoquinoléinium 5 ; là encore la formation de l'hétérocycle désoxygéné accompagné de son *N*-oxyde, montre que la réaction procède selon les deux modes A et C (schéma 3), tandis que sous l'action de l'ion benzènesulfinate, seul intervient le mode C (schéma 4).

Notons toutefois que des travaux antérieurs à la mise au point de KATRITZKY, ont été réalisés sur les sels d'alcoxyquinoléinium et isoquinoléinium. Il s'agit d'une part des travaux de FEELY et BEAVERS (6) relatifs à l'action des ions cyanure (schéma 5) et, d'autre part, des travaux d'OKAMOTO et ses collaborateurs (7) qui ont réalisé l'action de l'ion cyanure et de l'acétone en milieu basique, sur le méthosulfate de *N*-méthoxyquinoléinium (schéma 6). Ces réactions se produisent selon le mode B de la classification de KATRITZKY.

Depuis les travaux de KATRITZKY et ses collaborateurs la réactivité des sels de *N*-alcoxypyridinium a donné lieu à des études qui se sont orientées dans trois domaines principaux :

1/ D'une part, à partir de 1974 SCHNEKENBURGER et ses collaborateurs (8) ont plus particulièrement étudié l'accès à des composés polyéniques résultant de l'ouverture, selon le mode D, des sels de *N*-méthoxypyridinium 6 porteurs de groupements électro-attracteurs sur l'hétérocycle (schéma 7).

Schéma 7 :



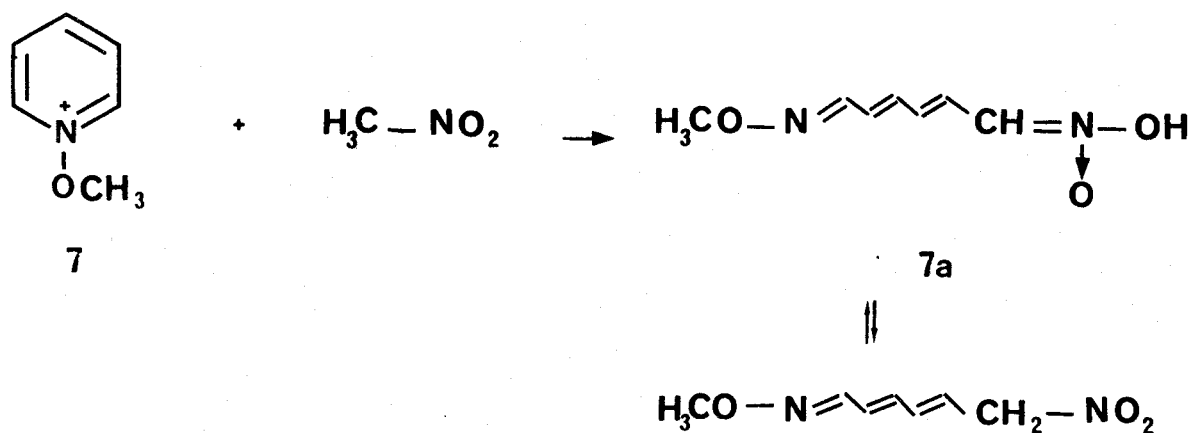
| R <sub>1</sub>     | R <sub>2</sub>                   | R <sub>3</sub>     |
|--------------------|----------------------------------|--------------------|
| CN                 | H                                | H                  |
| CO-NH <sub>2</sub> | H                                | H                  |
| H                  | CN                               | H                  |
| H                  | CO <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> | H                  |
| H                  | CO-NH <sub>2</sub>               | H                  |
| H                  | H                                | CN                 |
| H                  | H                                | CO-NH <sub>2</sub> |



2/ D'autre part des équipes japonaises ont étudié :

- L'action du nitro-méthane sur l'ion méthoxyypyridinium 7, qui consiste en une réaction d'ouverture de l'hétérocycle (9) (schéma 8).

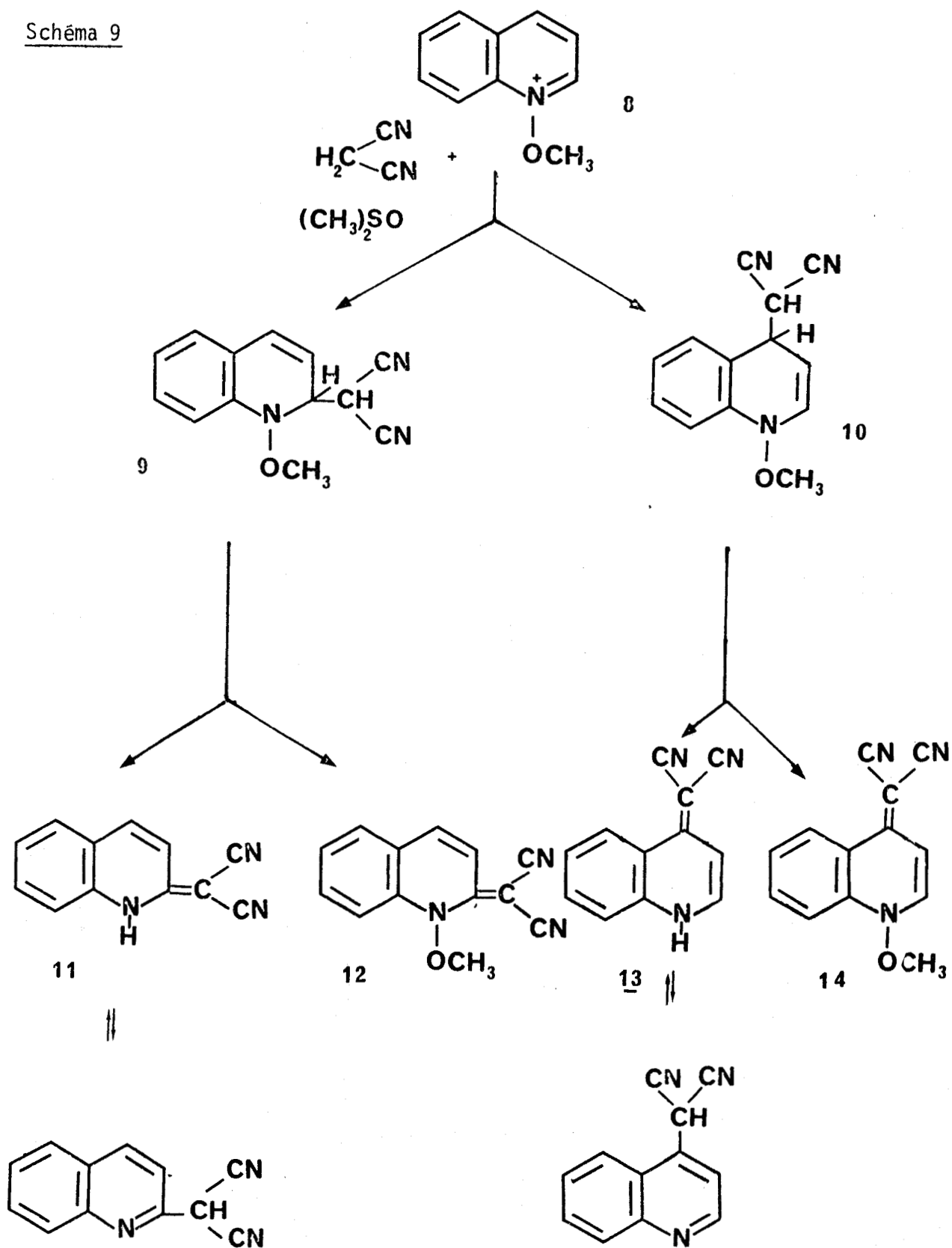
Schéma 8



- Ainsi que celle du malodinitrile avec l'ion méthoxyquinoléinium 8 au sein du diméthylsulfoxyde (10) (schéma 9). Il s'agit là d'une réaction où intervient le mode B, mais dont les intermédiaires 9 et 10 évoluent selon deux voies :

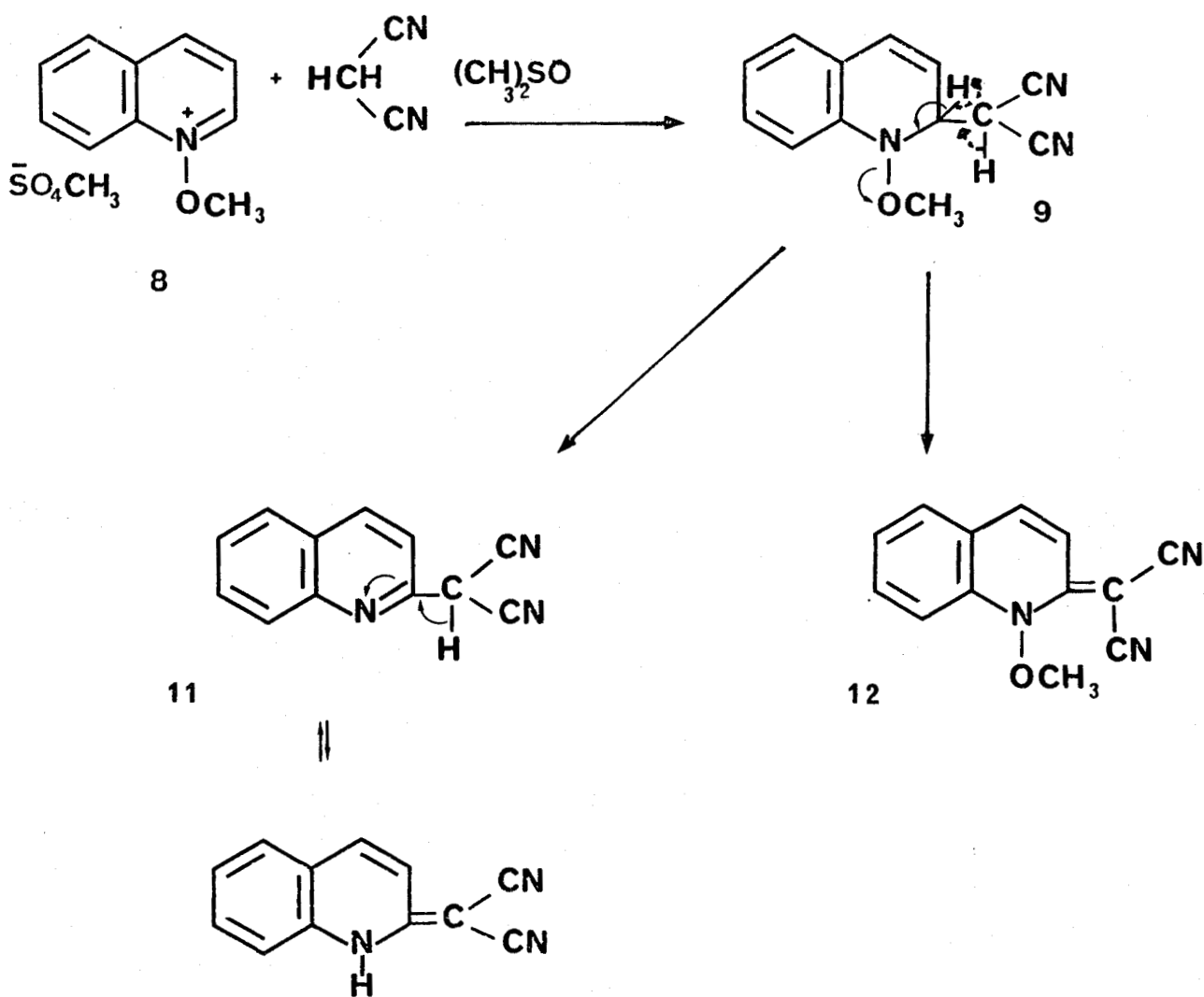
L'élimination habituelle conduisant aux dérivés déméthoxylés 11 et 13 et l'oxydation par le diméthylsulfoxyde qui fournit les produits 12 et 14

Schéma 9



comme l'indique le schéma réactionnel ci-dessous relatif à l'attaque en position 2 (schéma 10).

Schéma 10



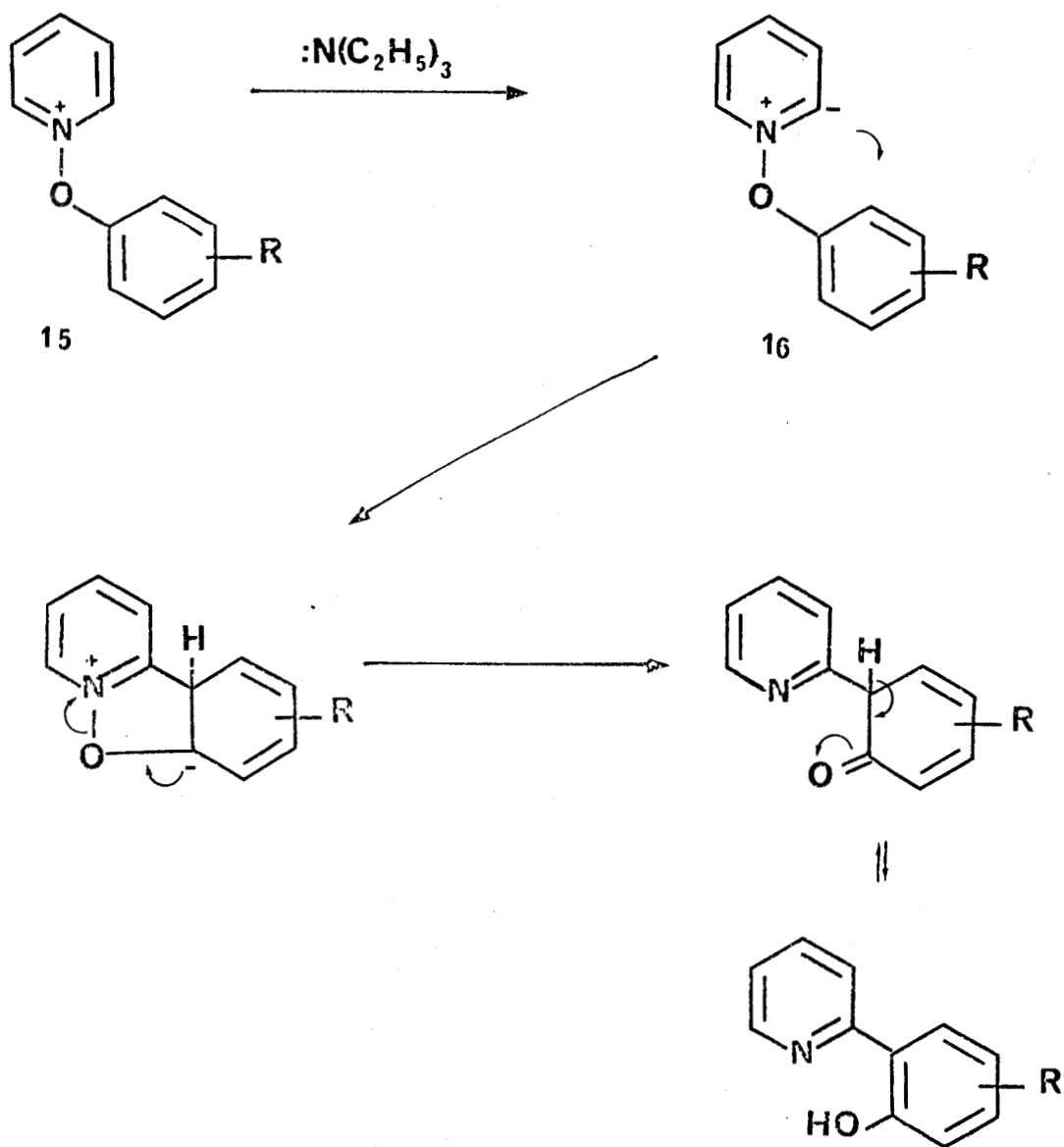
3/ Par ailleurs :

- En 1971 ABRAMOVITCH et collaborateurs (11) ont étudié la réactivité des sels d'aryloxypyridinium 15, et

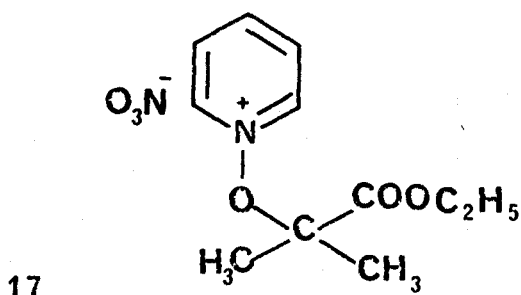


ont rapporté que ceux-ci, sous l'action d'une amine tertiaire, subissent une transposition. Cette dernière peut s'interpréter en faisant appel à un mécanisme mettant en jeu l'intervention d'un yltre 16 (schéma 11).

Schéma 11



- En 1974, Henri SLIWA et André TARTAR (12) ont entrepris l'étude des sels de *N*-alcoypyridinium fonctionnalisés dans leur chaîne alcoyle en vue d'élucider le mécanisme des réactions d'ouverture et de mettre en évidence de nouveaux modes de décomposition. Dans ce but plusieurs sels, à fonction acide ou ester avaient été préparés (13) en particulier le sel 17.

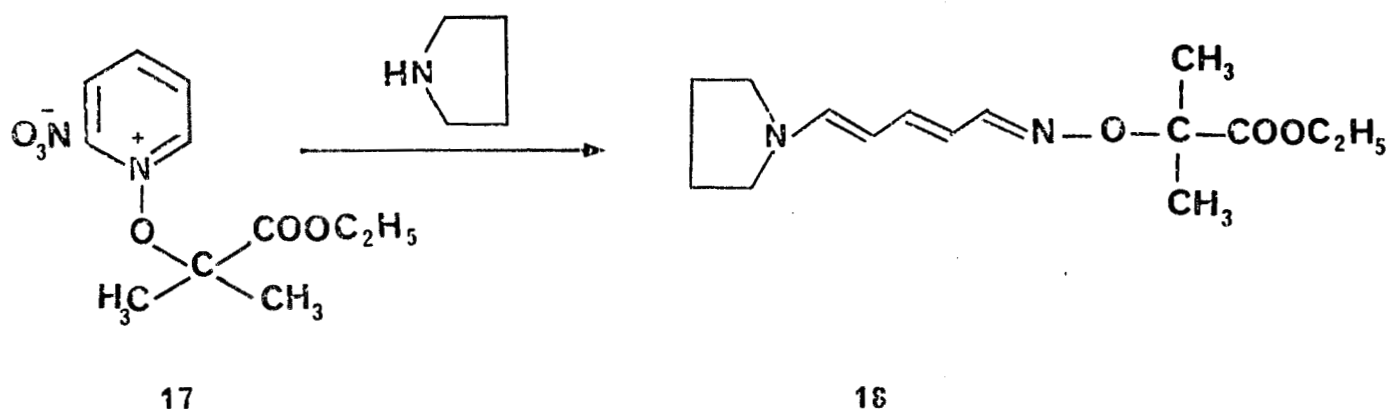


Dans ce dernier, l'absence d'hydrogène en  $\alpha$  rend impossible la réaction de décomposition selon le mode A ; de plus une substitution selon le mode C est fortement défavorisée par l'encombrement du carbone  $\alpha$  qui, étant tertiaire, ne peut réagir selon une réaction  $SN_2$ . Et la présence de la fonction ester rend difficile la formation d'un carbocation selon un processus  $SN_1$ . De sorte que le sel



17 convient tout particulièrement à l'étude de la réaction d'ouverture selon le mode D (14). Celle-ci se produit, effectivement, par action des amines secondaires en solution dans l'acétonitrile (15) (schéma 12).

Schéma 12

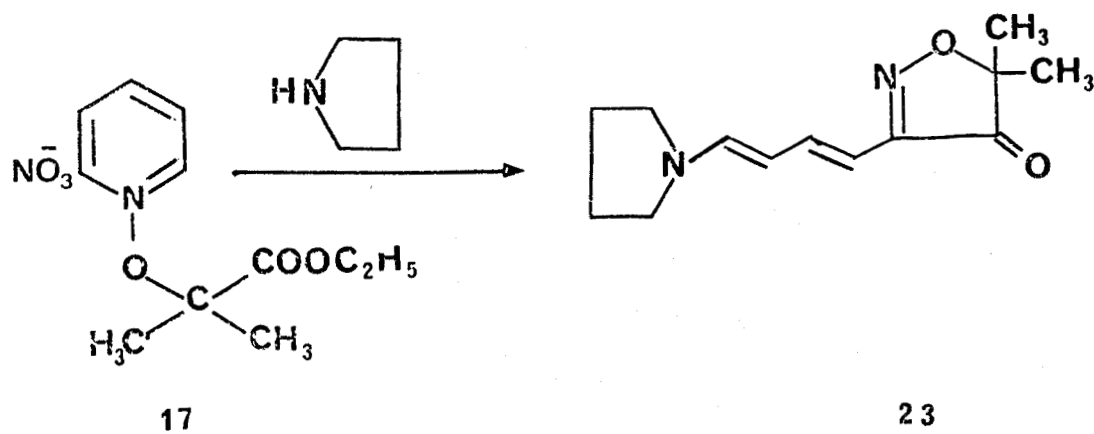


17

16

En outre les auteurs ont montré que lorsque l'action des amines est réalisée dans le méthanol, le sel 17 conduit à une  $\omega$ -amino-butadiényl-3 isoxazolone-4 (16) 23 (schéma 13).

Schéma 13



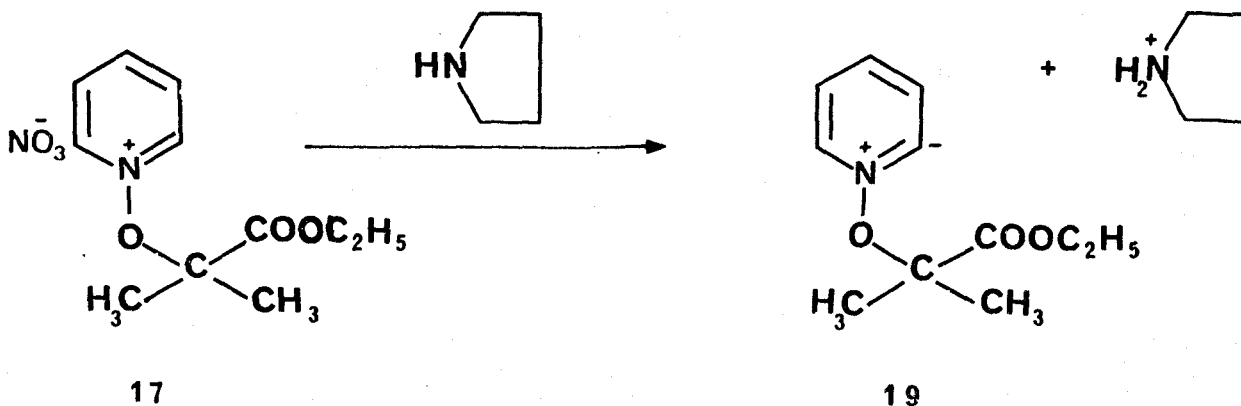
17

23

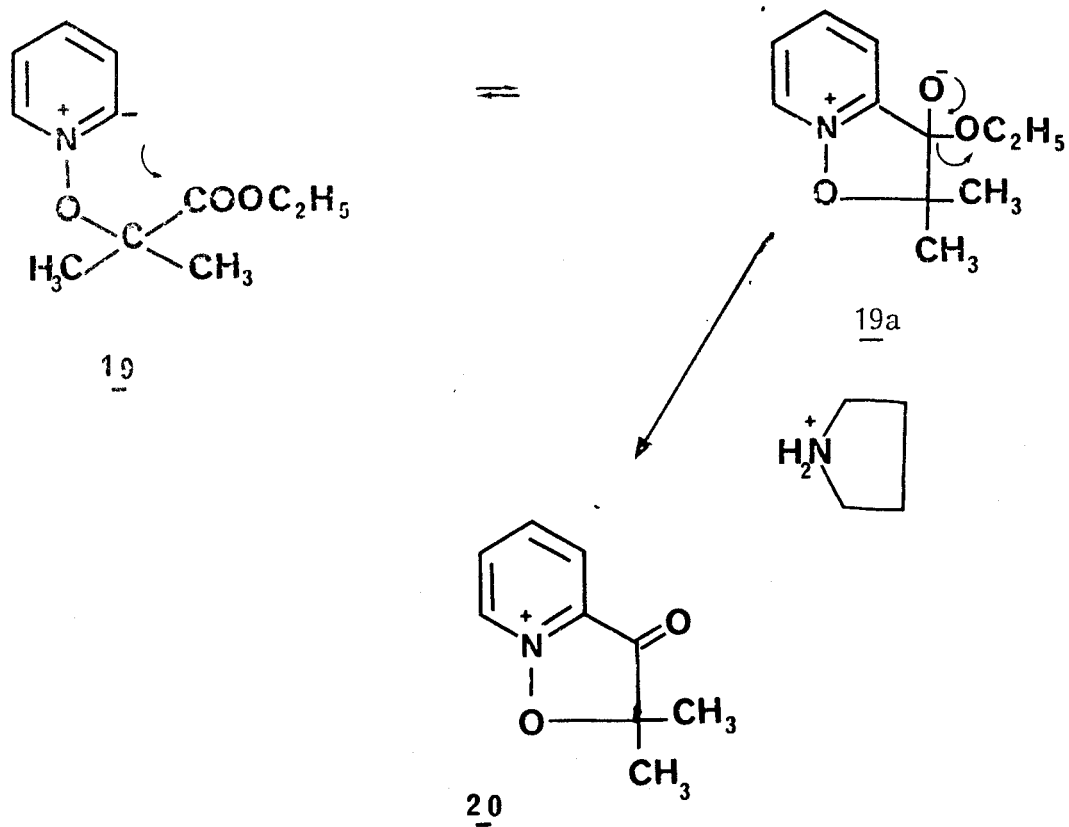
L'étude stéréochimique (17), des produits d'ouverture obtenus dans les deux cas, a montré que si l'oximino-pentadiénamine 18 et l' $\omega$ -aminobutadiényl isoxazolone 23 possèdent une structure totalement trans le dérivé primaire qui se forme initialement présente une structure trans-cis-syn qui s'isomérise ultérieurement. Ces résultats ont permis d'établir que la réaction d'ouverture des sels de N-alcoxyypyridinium, sous l'action des amines secondaires, consiste en une réaction électrocyclique affectant l'intermédiaire dihydropyridinique formé par addition de l'amine à l'ion alcoxyypyridinium (schéma 14). Cette réaction faisant intervenir six électrons, s'effectue selon un processus disrotatoire en accord avec une extension des règles de Woodward-Hoffmann en série hétérocyclique.

Pour rendre compte de la réaction observée dans le méthanol le mécanisme suivant a été proposé : (schéma 14).

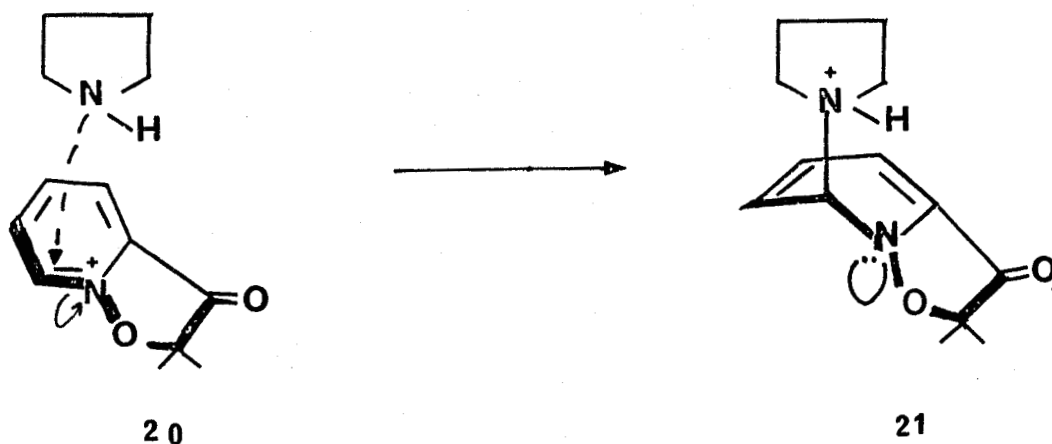
a/ Formation d'un ylure intermédiaire 19 par déprotonation au niveau de l'atome de carbone en 2 (ou en 6) de l'hétérocycle.



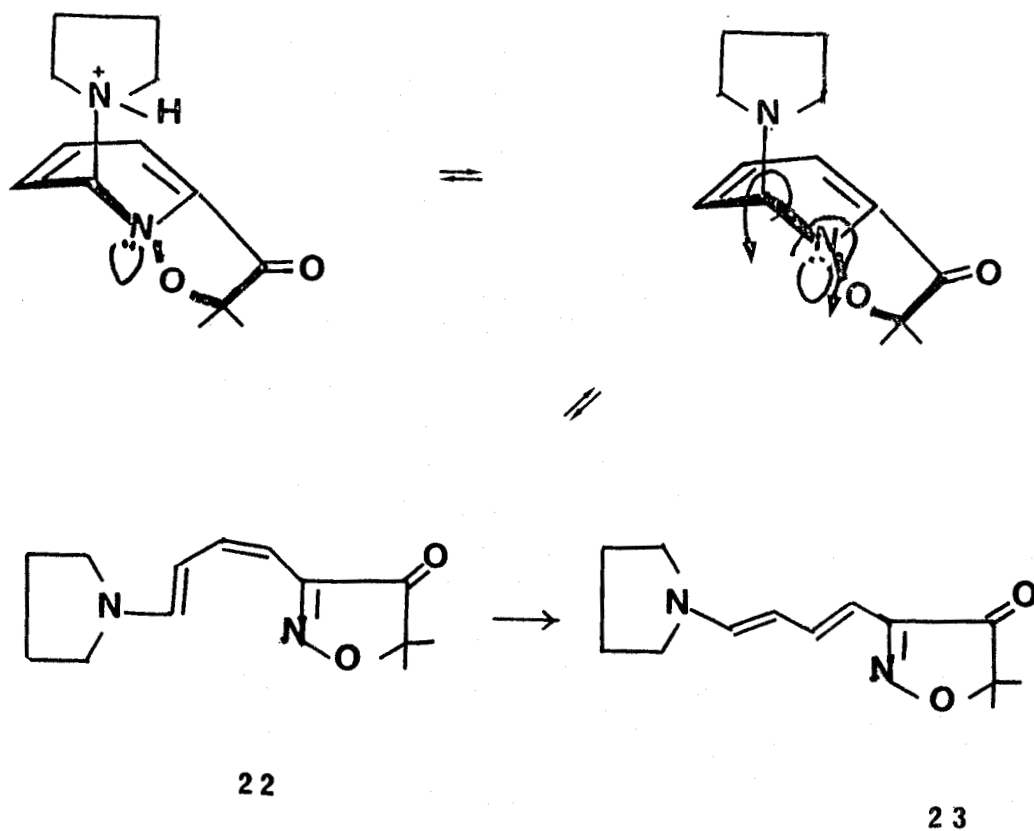
b/ Attaque de la fonction ester par l'ylure formé, conduisant à un ion isoxazolinopyridinium 20 non isolé.



c/ Addition nucléophile de l'amine sur l'ion isoxazolinopyridinium 20.



d/ Ouverture disrotatoire de l'intermédiaire dihydro-pyridinique 21 formé conduisant à un produit primaire 22 de stéréochimie trans-cis-syn s'isomérisant en une structure totalement trans thermodynamiquement plus stable 23.



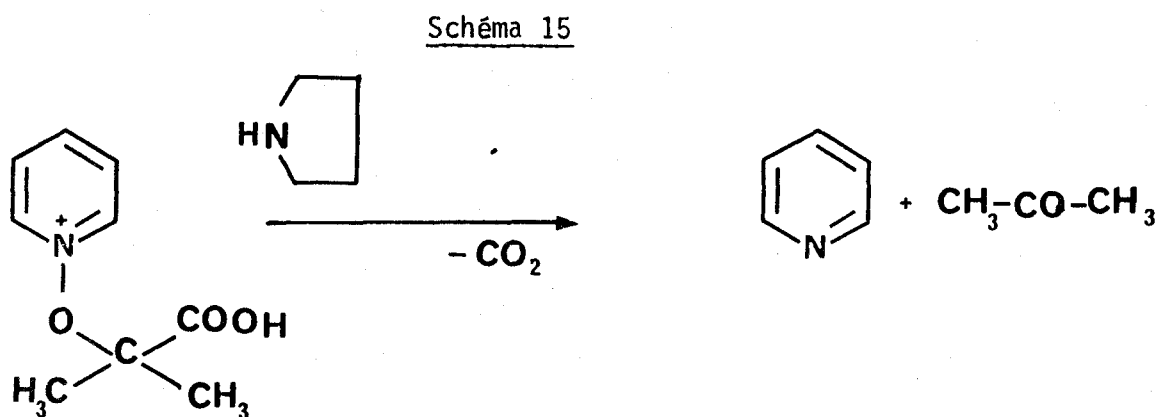
En ce qui concerne l'influence du solvant, la différence de réactivité observée en fonction de la nature de celui-ci avait été interprétée au moyen de la théorie H.S.A.B. de PEARSON. Le méthanol se comportant en acide "dur" solvate mieux la base dure que constitue l'anion  $-\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}-\text{O}^{\ominus}$  (cf. 19a) que l'ylure 19 qui possède un caractère de base molle (17) (schéma 14). Dès lors l'énergie de l'état de transition conduisant à l'isoxazolone se trouve abaissée par cette solvatisation spécifique dans le cas des solvants protiques, et ceci d'autant plus que la solvatisation est plus efficace.

Cette interprétation avait été étayée par une étude de l'action de la pyrrolidine sur le sel 17 dans différents solvants (18).

- Ainsi l'intervention d'un ylure produit selon le mode E d'ABRAMOVITCH, a permis aux auteurs d'observer, du fait de l'interaction avec la chaîne alcoyle, une conversion hétérocyclique nouvelle procédant selon une séquence dite PARC-ANRO : (Proton Abstraction, Ring Closure-Addition of a Nucleophile and Ring Opening).

Henri SLIWA et André TARTAR ont également étudié la réactivité des sels porteurs d'une fonction acide :

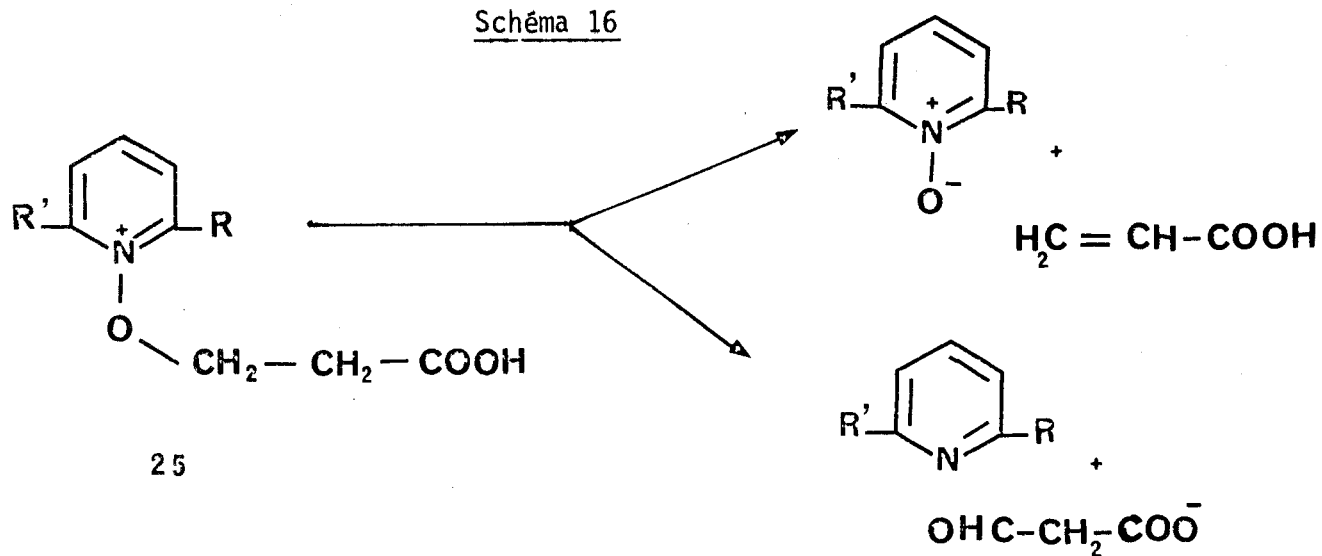
- Les sels porteurs d'une fonction acide en  $\alpha$ , comme le sel 24, donnent lieu à une décomposition carboxylogue du mode A au cours de laquelle est observée une réaction de fragmentation (schéma 15).



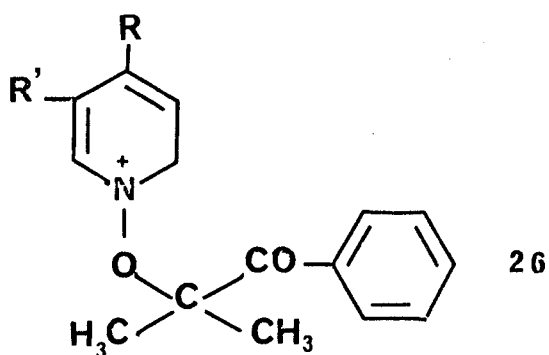
24

- Les sels 25 porteurs d'une fonction acide en  $\beta$  ont permis, de leur côté, de mettre en évidence un nouveau mode de décomposition basique des sels de *N*-alcoypyridinium (mode *F*) consistant en une élimination au cours de laquelle le *N*-oxyde joue le rôle de nucléofuge (19). Cette réaction entre en compétition avec la décomposition classique selon le mode *A* conduisant à un dérivé carbonylé et à une pyridine dans le cas des sels substitués par des groupes méthyle en position 2 ou 6 (20) (schéma 16). Dans ce dernier cas, l'intervention d'une anhydrobase (formée par déprotonation d'un groupe méthyle) favorise la décomposition selon le mode *A* qui s'effectue alors selon un processus intramoléculaire.

Schéma 16



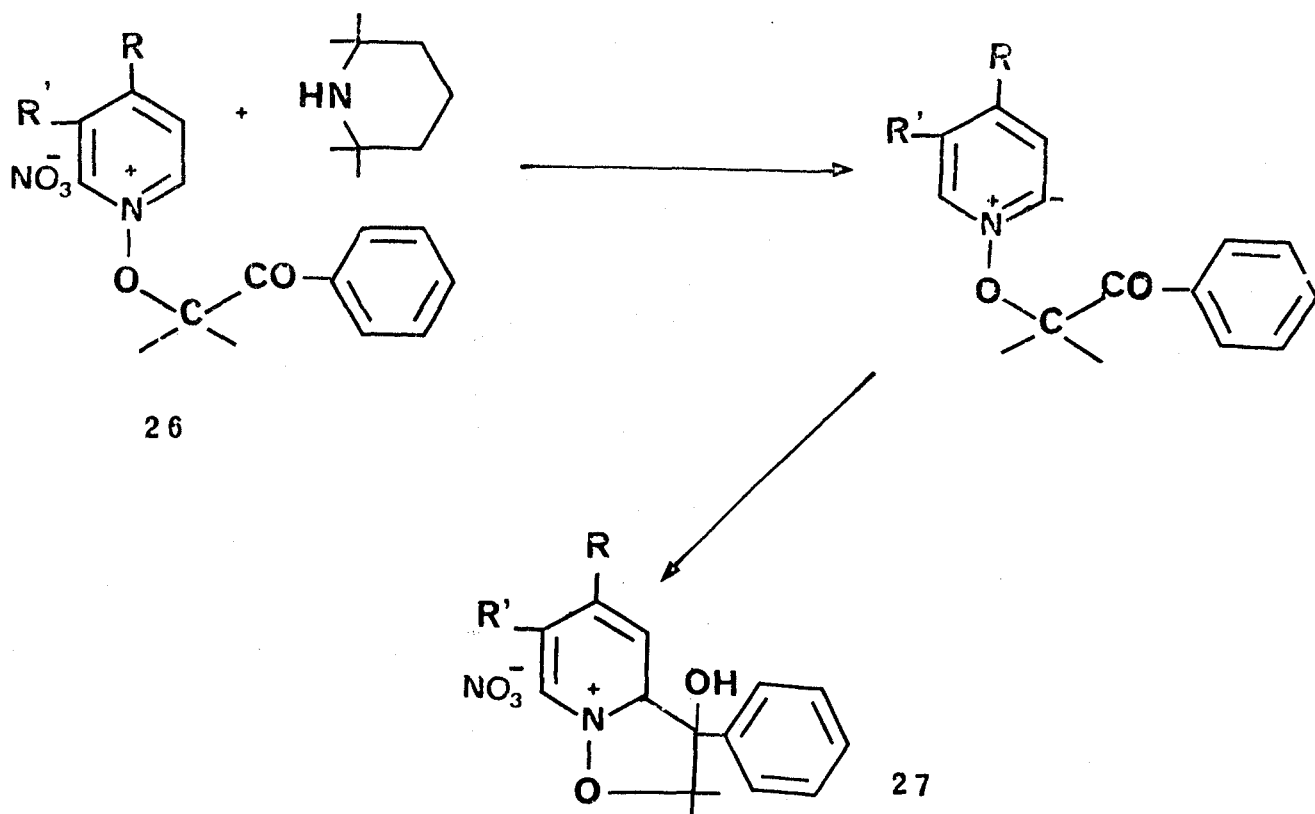
En 1979 dans le but de confirmer l'intervention d'un ion isoxazolinopyridinium intermédiaire lors de l'action des amines en milieu méthanolique, Henri SLIWA et Clarisse RAHARIMANANA (21) ont étudié la réactivité des sels porteurs d'une fonction cétone dans leur chaîne alcoyle 26.



$\text{R}=\text{H}$   $\text{R}'=\text{H}$  26a ;  $\text{R}=\text{CH}_3$   $\text{R}'=\text{H}$  26b ;  $\text{R}=\text{H}$   $\text{R}'=\text{CH}_3$  26c

L'action des amines sur ceux-ci a permis effectivement d'isoler les intermédiaires bicycliques isoxazolinopyridinium 27a, 27b et 27c correspondants à fonction alcool, Ces derniers pouvant être obtenus avec d'excellents rendements en utilisant soit une amine encombrée telle que la tétraméthyl-2,2,6,6 pipéridine, soit la pyrrolidine en quantité catalytique (schéma 17).

Schéma 17



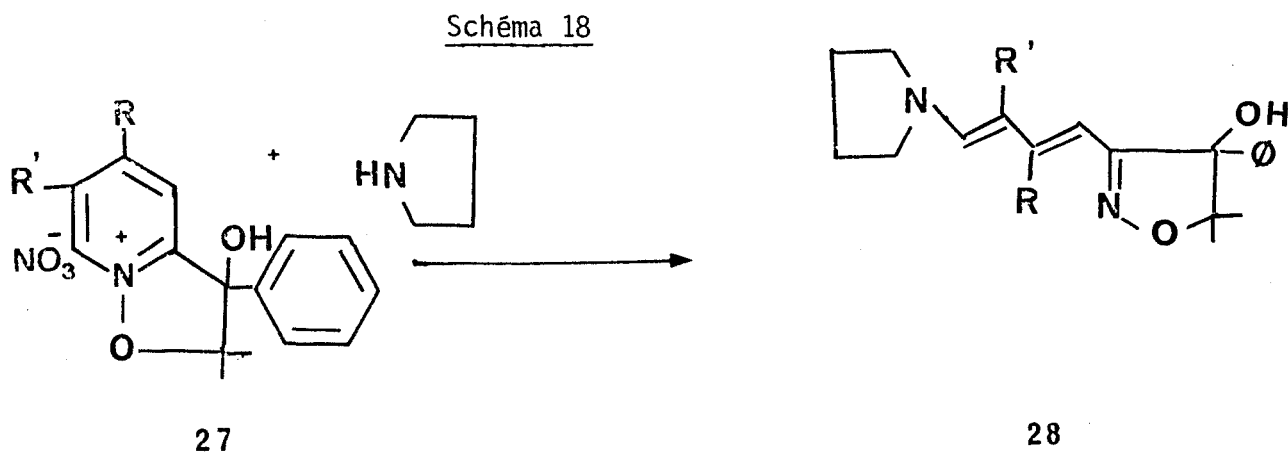
On notera que ces ions de type alcoxypyridinium bicyclique sont moins sensibles à la réaction d'ouverture que ceux formés au départ des sels à fonction ester. Ces derniers possédaient en effet une fonction cétone qui activait le cycle pyridinique vis-à-vis d'une attaque nucléophile.

Le remplacement de cette fonction cétone par une fonction alcool beaucoup moins activante, ainsi que la substitution de



l'hétérocycle par des groupes méthyle, ont permis ainsi l'isolement des ions bicycliques isoxazolinopyridinium 27a, 27b et 27c, ce qui confirme le mécanisme de type PARC-ANRO précédemment exposé.

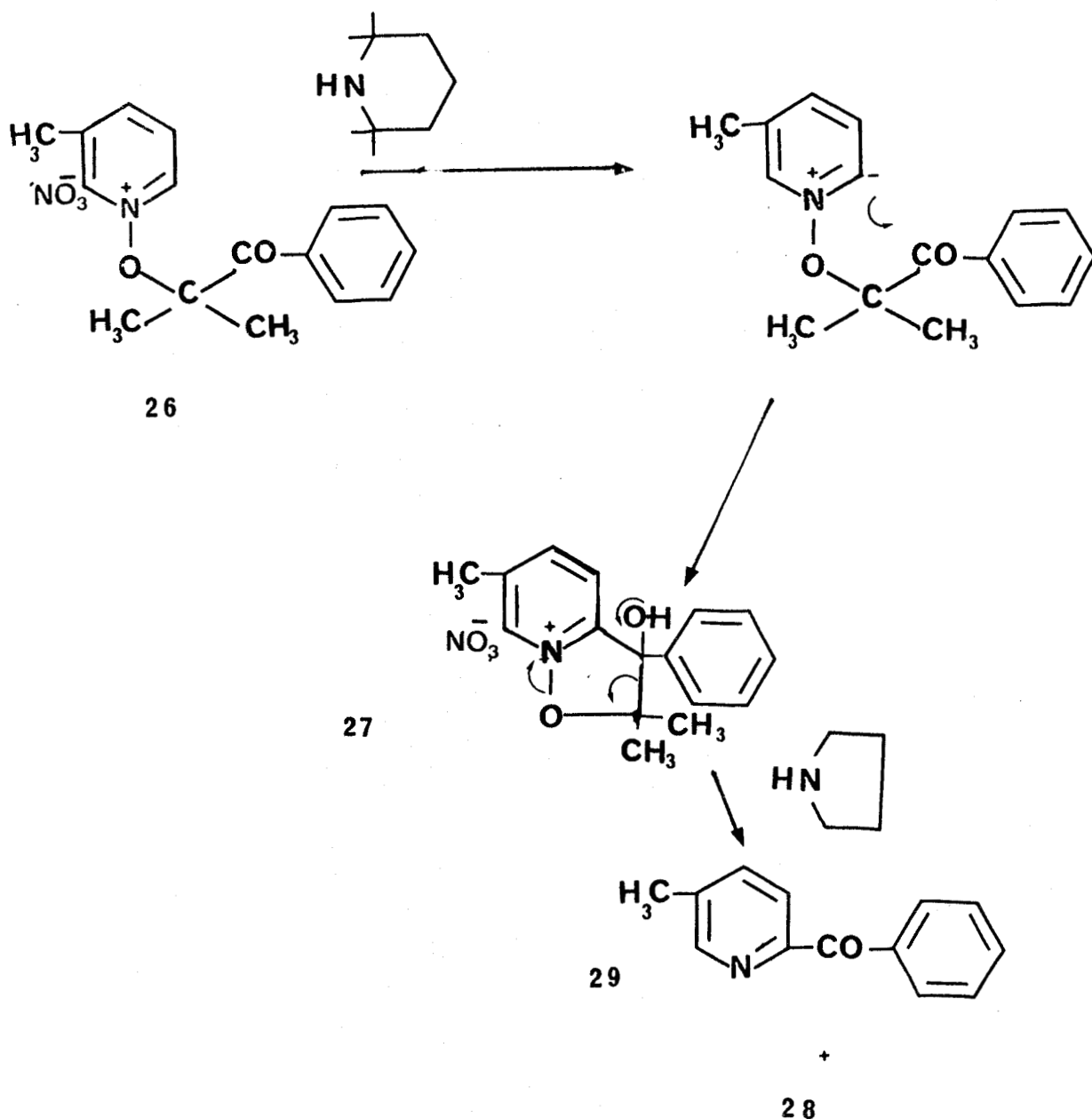
L'ouverture subséquente de ces ions bicycliques, sous l'action d'une amine secondaire utilisée en excès, conduit effectivement à des phényl-3 isoxazolinols-3 28 porteurs en -4 d'une chaîne  $\omega$ -aminobutadiényle substituée ou non par un groupe méthyle (schéma 18).



Dans le cas des dérivés substitués par un groupe méthyle, les structures obtenues peuvent être considérées comme résultant de la condensation de deux motifs isopréniques fonctionnalisés ; l'ensemble de cette conversion hétérocyclique peut ainsi constituer une nouvelle approche de la synthèse des terpénoïdes.

Par ailleurs, ces intermédiaires bicycliques isoxazolinopyridinium, ont permis d'observer, en compétition avec la réaction d'ouverture, un mode nouveau de décomposition désignée décomposition "alcoylogue" du mode A conduisant dans le cas du dérivé de la  $\beta$ -picoline 26C à une benzoyl-2 méthyl-5 pyridine 29 (schéma 19).

Schéma 19



*Aussi, dans le cadre du présent travail, il nous a semblé intéressant de vérifier la généralisation de ces mécanismes réactionnels en série quinoléine et isoquinoléine, les transformations effectuées pouvant constituer de nouvelles voies d'accès à des dérivés de ces hétérocycles.*

*Pour atteindre cet objectif nous avons :*

- 1/ - Réalisé la synthèse de sels de N-alcoxy-quinoléinium et de N-alcoxyisoquinoléinium à chaîne alcoyle porteuse d'une fonction cétone ou ester ;
- 2/ - étudié la réactivité de ces sels d'une part vis-à-vis des amines secondaires et d'autre part vis-à-vis des ions cyanure.

-0-0-0-0-0-0-0-0-0-0-

## CHAPITRE II

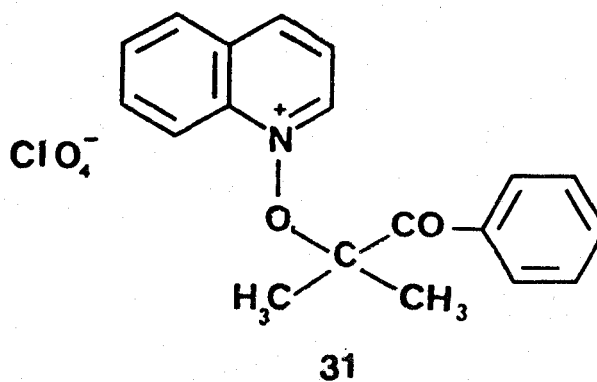
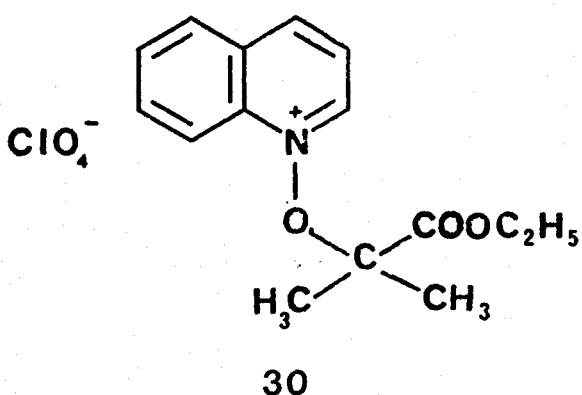
---

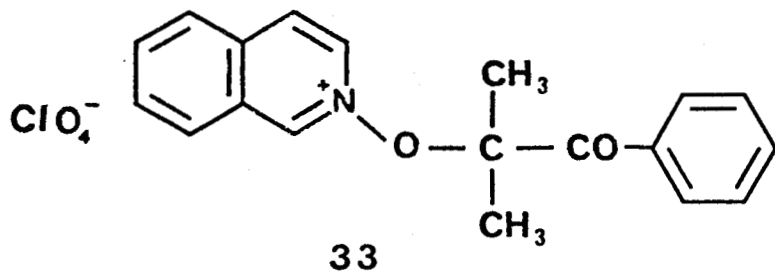
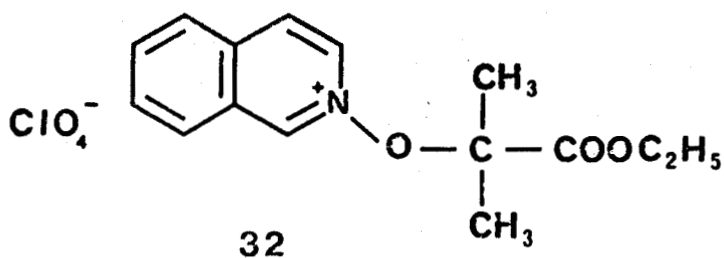
SYNTHESE ET ETUDE STRUCTURALE DES SELS DE  
N-ALCOXYQUINOLEINIUM ET DE N-ALCOXYISOQUINOLEINIUM  
PORTEURS D'UNE FONCTION ESTER OU CETONE  
DANS LEUR CHAINE ALCOXYLE

---

# I. MÉTHODE DE SYNTHÈSE UTILISÉE.

Parmi les méthodes de synthèse de dérivés O-alkylés de N-oxydes hétérocycliques rapportées dans la littérature, nous avons utilisé, pour la préparation des sels de N-alcoxyquinoléinium 30 et 31 et de N-alcoxyisoquinoléinium 32 et 33 dont nous nous sommes proposé l'étude, la méthode que Henri SLIWA et André TARTAR (13) avaient précédemment mis au point pour la synthèse des sels de N-alcoxypyridinium porteurs d'une fonction acide ou ester dans leur chaîne alcoyle.





*Celle-ci consiste en une attaque du N-oxyde hétérocyclique par le dérivé bromé correspondant, en présence de sels d'argent (perchlorate ou nitrate d'argent) dans l'acétonitrile (schéma 20).*

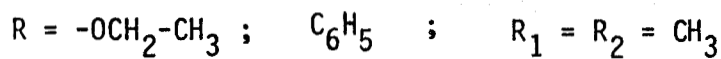
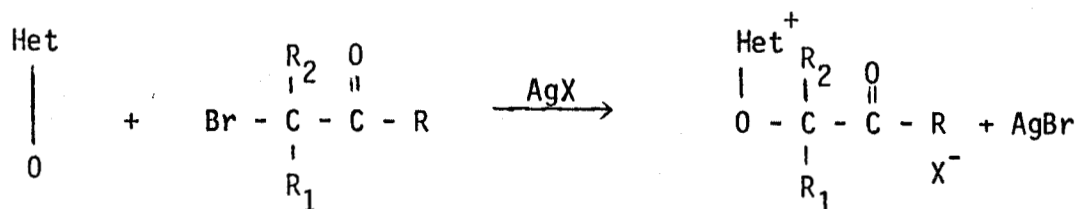


Schéma 20

La méthode a été retenue pour les raisons suivantes :

- Elle permet d'isoler les sels sous forme de perchlorate (ou de nitrate) et non pas sous forme de bromure ; l'ion perchlorate (ou nitrate) étant moins basique et moins nucléophile que l'ion bromure, on évite ainsi une décomposition selon le mode C (et éventuellement selon le mode A, si le sel obtenu présente un hydrogène en  $\alpha$ ).

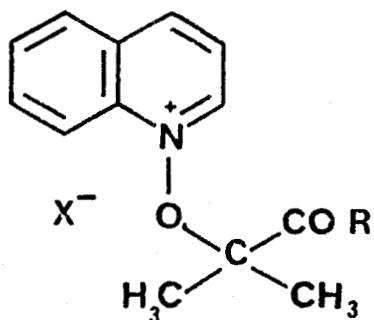
- Elle conduit effectivement aux sels dérivés d'halogénures tertiaires qui ne peuvent être obtenus directement par une réaction de type  $SN_2$  du N-oxyde avec le dérivé halogéné par suite de l'encombrement stérique de ce dernier. Par contre en présence de sel d'argent, le mécanisme devient de type  $SN_1$ , et l'ion  $Ag^{\oplus}$ , acide mou selon la classification de PEARSON, assiste de façon efficace le départ du nucléophile mou que constitue l'ion bromure.

- Elle utilise l'acétonitrile comme solvant car, d'une part celui-ci permet d'opérer en milieu homogène en dissolvant les différents réactifs, et d'autre part, sa forte polarité favorise la formation d'espèces ioniques.

## 2. CONDITIONS D'ISOLEMENT DES PRODUITS OBTENUS.

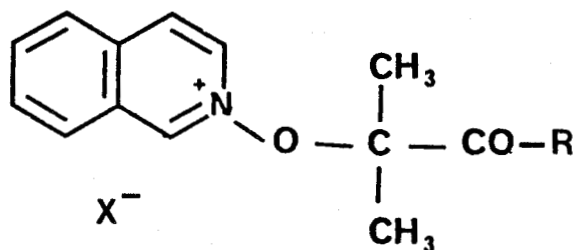
Les N-oxydes de quinoléine ou d'isoquinoléine et les dérivés halogénés maintenus sous agitation dans de l'acétonitrile et en présence de perchlorate d'argent (ou nitrate d'argent), ont permis

Tableau B : Sels de N-alcoxyquinoléinium



| Ref. | R                                  | X   | Durée de la réaction | Rdt % | F°C   |
|------|------------------------------------|---|----------------------|-------|-------|
| 30   | -OCH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> | C <sub>10</sub> <sub>4</sub> <sup>θ</sup> | 48 heures            | 85    | 165-6 |
|      |                                    | NO <sub>3</sub> <sup>θ</sup>              | " "                  | 40    | 134-5 |
| 31   | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>      | C <sub>10</sub> <sub>4</sub> <sup>θ</sup> | 7 jours              | 75    | huile |
|      |                                    | NO <sub>3</sub> <sup>θ</sup>              | 7 jours              | 30    | huile |

Tableau C : Sels de N-alcoxyisoquinoléinium



| Ref. | R                                 | X   | Durée de la réaction | Rdt % | F°C     |
|------|-----------------------------------|---|----------------------|-------|---------|
| 32   | -OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | C <sub>10</sub> <sub>4</sub> <sup>θ</sup> | 48 heures            | 80    | 97-8    |
|      |                                   | NO <sub>3</sub> <sup>θ</sup>              | " "                  | 60    | 119-120 |
| 33   | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>     | C <sub>10</sub> <sub>4</sub> <sup>θ</sup> | 3 jours              | 95    | 129-30  |
|      |                                   | NO <sub>3</sub> <sup>θ</sup>              | " "                  | 30    | 135-6   |



d'isoler, après un temps prolongé variant de 2 à 7 jours, les sels correspondants.

Ces derniers ont été précipités par addition de petites quantités d'éther à la solution d'acétonitrile réduite au tiers de son volume initial, puis refroidie à 0°C, après séparation de l'halogénure d'argent formé.

Leurs meilleurs rendements ont été obtenus lorsque le perchlorate d'argent était utilisé. (Tableau B et C.)

### 3. ETUDE DE STRUCTURE.

Les structures des différents sels de *N*-alcoxyquinoléinium et de *N*-alcoxyisoquinoléinium que nous avons préparé, ont été étudiées d'une part en spectrométrie de résonance magnétique nucléaire et, d'autre part, en spectrométrie infra-rouge.

#### 3. 1. SPECTROMETRIE DE RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE (RMN).

Les spectres de résonance magnétique nucléaire ont été enregistrés à partir d'une solution dans le DMSO des sels isolés, la référence interne étant le TMS.

### 3.1 - 1 LES SELS DERIVES DU N-OXYDE DE LA QUINOLEINE.

Leurs caractéristiques sont rassemblées dans le tableau D.

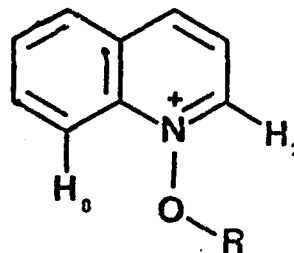
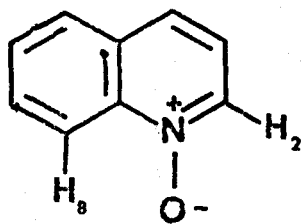
Par comparaison aux résultats rapportés par K. TORI et ses collaborateurs (22) concernant les valeurs des déplacements chimiques et des constantes de couplage des protons des N-oxydes de quinoléine et d'isoquinoléine, l'étude des spectres permettant de caractériser les différents sels appelle l'analyse suivante.

#### A/ LES PROTONS DE L'HETEROCYCLE.

Ils résonnent d'une façon générale entre 7,80 ppm et 9,70 ppm.

Par comparaison avec le spectre de R.M.N. du N-oxyde de quinoléine 22, on remarque d'une part un plus fort déblindage, des protons  $H_2$  et  $H_8$  dans les sels 30 et 31 étudiés, et d'autre part une inversion dans les déplacements relatifs de ces protons, puisque d'après les valeurs des couplages observés, on est conduit à attribuer le signal le plus déblindé au proton  $H_2$ .

Ces particularités s'interprètent en remarquant que la charge positive de l'azote est plus importante dans les sels d'alcoxyquinoléinium 30 et 31 que dans le N-oxyde de quinoléine où elle est partiellement neutralisée par l'oxygène négatif. Il en résulte un effet déblindant plus accusé au niveau du proton  $H_2$ , tandis que l'effet de champ de l'oxygène sur le proton  $H_8$  en position péri, s'affaiblit par suite de la disparition de sa charge négative (Figure 1).



. Charge  $\ominus$  de l'azote partiellement neutralisée par la charge négative de l'oxygène.

. Charge  $\ominus$  entière sur l'azote.  
. Oxygène non chargé

$$\delta H_8 > \delta H_2$$

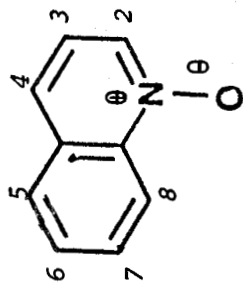
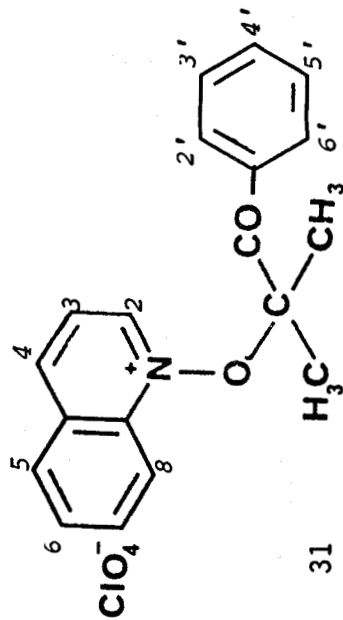
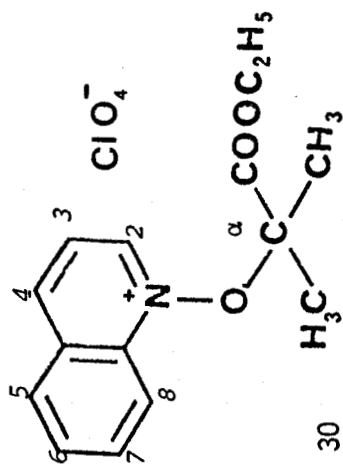
$$\delta H_2 > \delta H_8$$

Figure 1

b/ LES PROTONS DE LA CHAÎNE ALCOXYLE.

- Les deux groupements méthyles portés par le carbone en  $\alpha$  de l'oxygène sont magnétiquement équivalents et donnent lieu à un singulet unique qui présente pour les deux sels étudiés un déplacement chimique voisin.

- Les protons de la fonction ester apparaissent sous forme d'un signal dont la multiplicité est conforme aux structures envisagées.



## ATTRIBUTIONS

## HETEROCYCLE

|                            | (ppm)     | couplage (Hertz)                                     |            | Multiplicité nbre de spectrale protons |    | Multiplicité nbre de spectrale protons |   |  |
|----------------------------|-----------|--|------------|--|----|--|---|--|
| $H_2$                      | 9,70      | $J_{2,3} = 6 \text{ Hz}$<br>$J_{2,4} = 1 \text{ Hz}$ | (d) élargi | 1                                      | 1  | 8,57                                   | $J_{2,3} = 6 \text{ Hz}$<br>$J_{2,4} = 1,7$ |  |
| $H_8$                      | 9,30      | $J_{7,8} = 8 \text{ Hz}$                             | d          | 1                                      | 1  | 8,75                                   | $J_{7,8} = 9,5$                             |  |
| autres protons aromatiques | 8,15-8,55 |  | m          | 5                                      | 10 | 7,80-8,40                              |   |  |
| <b>CHAÎNE ALCOXYLE</b>     |           |  |            |  |    |  |   |  |
| $H_3C-C(=O)-$              | 1,75      |  | s          | 6                                      | 6  | 1,85                                   |   |  |
| $CH_3-$                    | 1,20      | $J_{7,3}$  | t          | 3                                      | 3  | (s)                                    |   |  |
| $-CH_2-$                   | 4,20      | $J_{7,3}$  | q          | 2                                      | 2  |  |   |  |

Les signaux des protons du groupe phényle ( $H_2, H_3, H_4, H_5$  et  $H_6$ ) se superposent à ceux de la quinoléine et apparaissent dans le massif compris entre 7,80 et 8,40 ppm.

- Quant aux protons du substituant phényle dans le sel 31 à fonction cétone, leur signal se superpose à celui des protons de l'hétérocycle.

### 3.1-2 LES SELS DERIVES DU N-OXYDE D'ISOQUINOLEINE.

Leurs caractéristiques sont rassemblés dans le tableau E.

Les données de la littérature permettent l'analyse suivante :

#### a/ LES PROTONS DE L'HETEROCYCLE.

Ils résonnent tous entre 10,45 ppm et 8 ppm.

- On observe là encore, en dehors d'un multiplet complexe entre 8 ppm et 8,65 ppm, deux signaux différenciés résonnant à champ plus faible. Il s'agit des protons  $H_1$  et  $H_3$  soumis à l'effet déblindant de l'azote du cycle chargé positivement, ainsi qu'à l'effet de champ de l'atome d'oxygène.

- Les valeurs des couplages observés conduisent à attribuer le signal le plus déblindé au proton  $H_1$  ; celui-ci se présente sous forme d'un doublet du fait de son couplage avec  $H_3$  ( $J_{1,3} \simeq 2$  Hertz).

Quant au proton  $H_3$ , il donne lieu à un doublet dédoublé car, au couplage précédent, se superpose un couplage avec  $H_4$  ( $J_{3,4} \simeq 7$  Hertz).

Ces valeurs des couplages sont voisines de celles rapportées par la littérature dans le cas du N-oxyde d'isoquinoléine (22).

- Les déplacements chimiques observés, pour les protons  $H_1$  et  $H_3$  des sels 32 et 33 étudiés, sont plus importants que dans le cas du N-oxyde d'isoquinoléine. En effet l'azote de ces sels présente une charge positive entière qui n'est pas atténuée par une charge négative sur l'atome d'oxygène.

- On remarquera que l'accroissement du déblindage qui en résulte se répercute de manière plus intense sur  $H_1$  que sur  $H_3$ .

b/ LES PROTONS DE LA CHAÎNE ALCOXYLE.

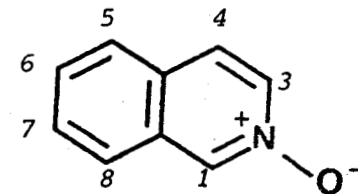
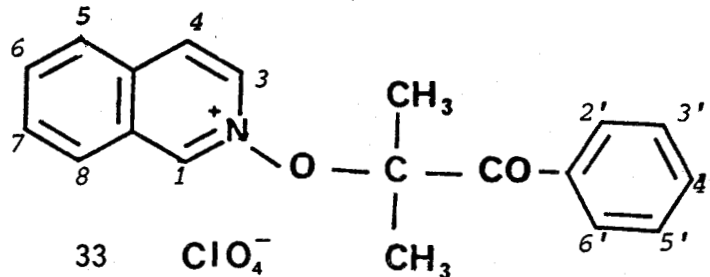
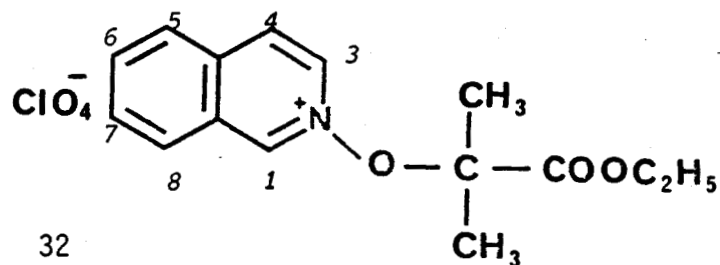
Leurs déplacements chimiques sont voisins de ceux des sels 30 et 31 précédents et apparaissent sous forme de signaux dont les multiplicités sont conformes aux structures envisagées.

Tableau E

Paramètres de résonance magnétique nucléaire des sels dérivés du N-oxyde d'isoquinoléine

(dans D.M.S.O. ; référence interne T.M.S.)

ATTRIBUTIONS



| HETEROCYCLE  | $\delta$ (ppm) | Couplage (Hertz)       | Multiplicité spectrale | Nbre de protons | $\delta$ (ppm) | Couplage (Hertz)       | Multiplicité spectrale | Nbre de protons | $\delta$ (ppm) | Couplage               |
|--|----------------|------------------------|------------------------|-----------------|----------------|------------------------|------------------------|-----------------|----------------|------------------------|
|  | -----          |                        |                        |                 |                |                        |                        |                 |                |                        |
| $H_1$  | 10,30          | $J_{1,3} \approx 2$ Hz | d                      | 1               | 10,45          | $J_{1,3} \approx 2$ Hz | d                      | 1               | 8,77           | $J_{1,3} \approx 1,7$  |
| $H_3$  | 8,90           | $J_{3,4} = 6$ Hz       | d,d                    | 1               | 9              | $J_{3,4} = 7$ Hz       | d,d                    | 1               | 8,14           | $J_{3,4} \approx 7$ Hz |
| autres protons aromatiques   | 8-8,65         |                        | m                      | 5               | 8-8,80         | -                      | m                      | 7               |                |                        |
| <b>CHAINE ALCOXYLE</b>   |                |                        |                        |                 |                |                        |                        |                 |                |                        |
| Protons aromatiques (groupe phényle) $H_{3'}$ , $H_{5'}$ et $H_{6'}$ |                |                        |                        |                 | 7,50-7,80      | -                      | massif                 | 3               |                |                        |
|  | 1,75           | -                      | s                      | 6               | 1,85           | -                      | s                      | 6               |                |                        |
| $H_3C-$  | 1,25           | $J \approx 7,3$        | t                      | 3               |                |                        |                        |                 |                |                        |
| $-O-CH_2-$   | 4,25           | $J \approx 7,3$        | q                      | 2               |                |                        |                        |                 |                |                        |

La présence du carbonyle en  $\alpha$  du substituant phényle dans le sel 33, en déblindant les protons  $H_2'$  et  $H_6'$  permet d'observer les protons  $H_3'$ ,  $H_4'$  et  $H_5'$  au sein d'un massif distinct des autres protons aromatiques.

### 3. 2. - SPECTROMETRIE INFRA-ROUGE.

- En infra-rouge la partie hétérocyclique des sels étudiés, se caractérise :

- d'une part par les vibrations  $\nu_{CH}$  aromatiques situées entre  $3040$  et  $3125\text{ cm}^{-1}$ .
- d'autre part par les vibrations  $\nu_{C=C}$  et  $\nu_{C=N}$  de l'hétérocycle qui donnent lieu aux bandes d'absorption suivantes :

-  $1620\text{ cm}^{-1}$  30 ;  $1625\text{ cm}^{-1}$  31  
 $1635\text{ cm}^{-1}$  32 ;  $1630\text{ cm}^{-1}$  33 .

-  $1590\text{ cm}^{-1}$  30 et 31 ;  $1600\text{ cm}^{-1}$  32  
 $1595\text{ cm}^{-1}$  33 .

-  $1580\text{ cm}^{-1}$  32 et 33 ;  $1585\text{ cm}^{-1}$  .

-  $1520\text{ cm}^{-1}$  30 et 31 .



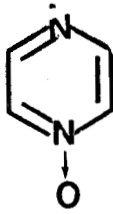
- La présence dans la chaîne alcoyle de la fonction ester se traduit par une absorption à  $1740\text{ cm}^{-1}$  (30) et  $1730\text{ cm}^{-1}$  (32); celle de la fonction cétone conjuguée avec un groupe phényle, apparaît à  $1690\text{ cm}^{-1}$  dans les deux dérivés 31 et 33.

- Enfin l'ion perchlorate se décèle par la large bande d'absorption à laquelle il donne naissance à  $1090\text{ cm}^{-1}$  et qui est remplacée par une bande située à  $1360\text{ cm}^{-1}$  dans les nitrates correspondants.

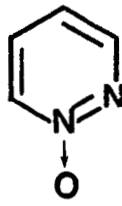
#### 4. CONCLUSION.

La méthode de préparation des sels de *N*-alcoypyridinium, par action d'halogénures encombrés avec le *N*-oxyde de pyridine en présence de sels d'argent au sein de l'acétonitrile, a pu être étendue avec succès en série quinoléine et isoquinoléine. Les perchlorates correspondants s'isolent avec de bons rendements, s'avèrent stables et peu hygroscopiques. Leur étude spectrographique en I.R. et en R.M.N. confirme leur structure.

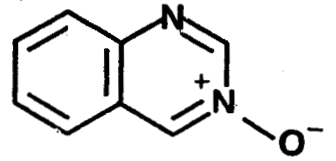
A titre de remarque, signalons qu'une tentative d'extension de cette méthode de préparation, aux mono-oxydes de pyrazine, pyridazine et quinazoline (Figure 2), n'a pu aboutir; l'insolubilité, des sels d'argent dérivés de ces *N*-oxydes, est vraisemblablement à l'origine de cet échec.



N-oxyde de pyrazine



N-oxyde de pyridazine



N-oxyde de quinazoline

Figure 2.

-0-0-0-0-0-0-0-0-0-0-0-0-



CHAPITRE III

REACTIVITE DES SELS DE N-ALCOXYQUINOLEINIUM

ET DE N-ALCOXYISOQUINOLEINIUM

VIS-A-VIS D'AMINES SECONDAIRES

=====

## 1. INTRODUCTION.

-----

Les rappels bibliographiques, exposés au chapitre précédent, montrent que la seule étude de l'action d'amines sur un sel de *N*-alcoxyquinoléinium ou isoquinoléinium est celle qui a été rapportée par KATRITZKY et collaborateurs (3b) à propos de la réaction de la pipéridine avec le tosylate de *N*-méthoxyisoquinoléinium. Les auteurs indiquent que la réaction se produit selon les modes A et C comme le montre l'obtention d'isoquinoléine et de son *N*-oxyde sans que soit indiquée l'importance relative de ces deux modes.

La réaction d'ouverture selon le mode D, qui se produit avec les sels de *N*-alcoxypyridinium, ne s'observe donc pas dans le cas de ce sel d'isoquinoléinium ; les auteurs interprètent cette différence en remarquant qu'une telle ouverture entraînerait une perte d'aromaticité au niveau du cycle benzénique adjacent dans l'intermédiaire de type ortho-méthylène quinone 34 résultant de cette ouverture (schéma 21). Il en serait de même en série quinoléine (schéma 22).

Une réaction selon le mode E faisant intervenir un ylure peut alors être envisagée, d'autant plus qu'un tel mode de réaction ne souffrirait pas d'une compétition avec la réaction d'ouverture. L'attaque par cet ylure de la fonction cétone ou ester portée par la chaîne alcoyle permet alors d'entrevoir la formation de systèmes

Schéma 21.

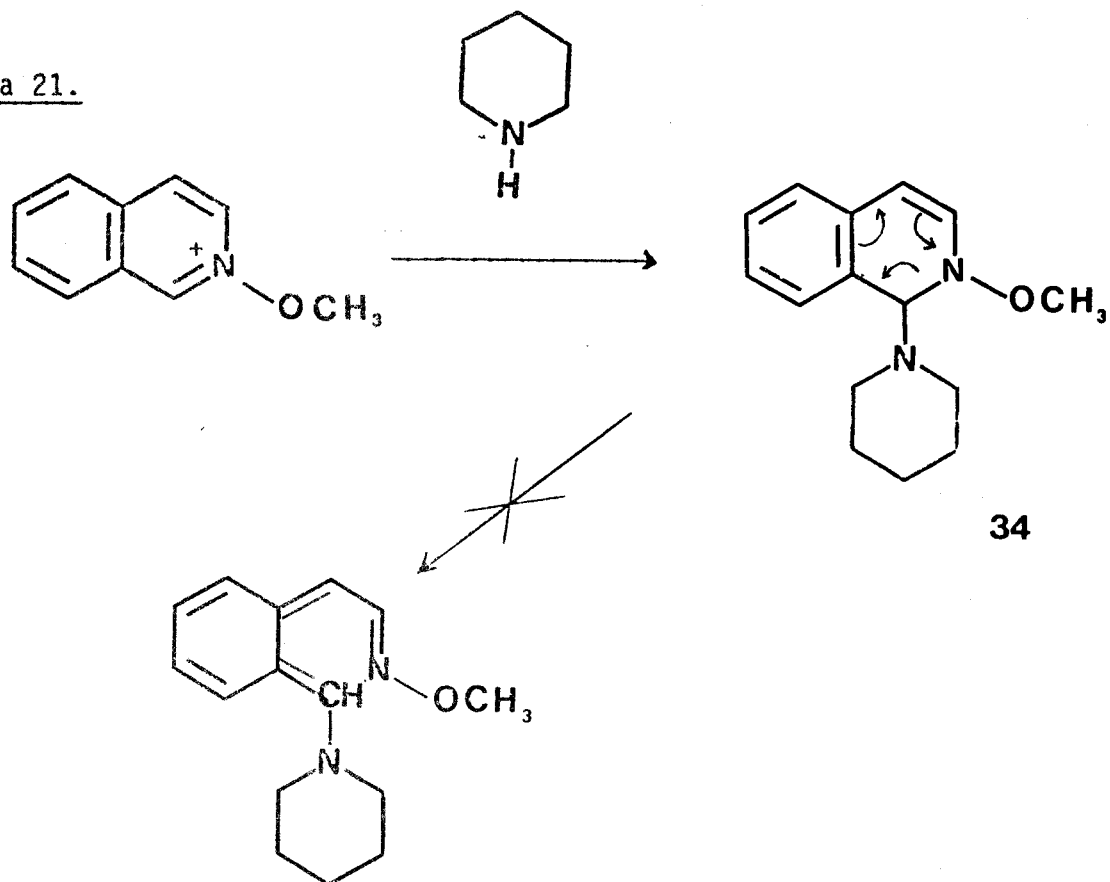
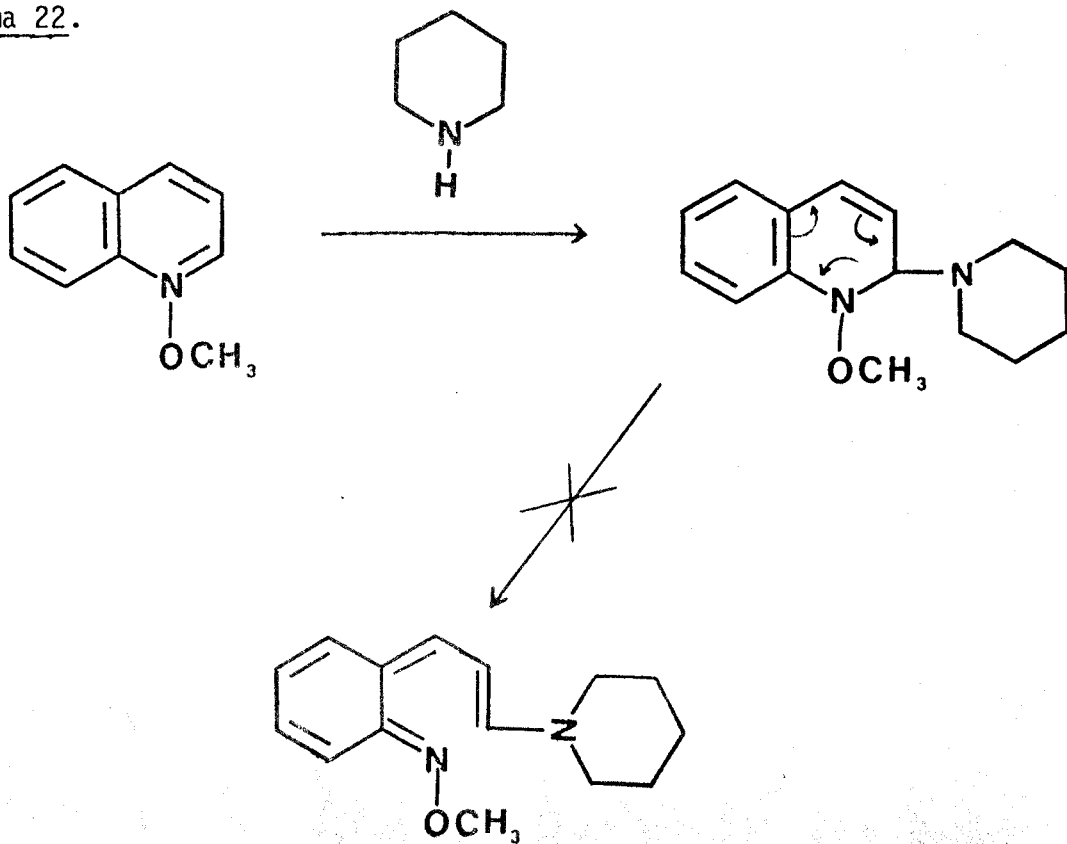
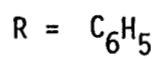
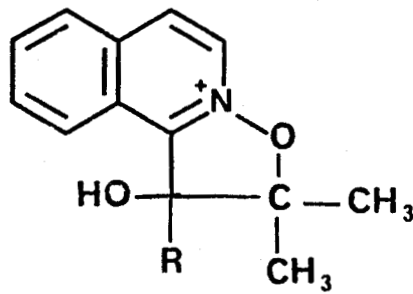
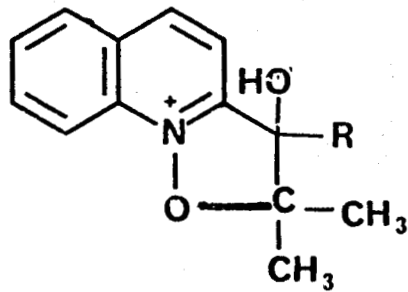


Schéma 22.



BIS  
LILLE

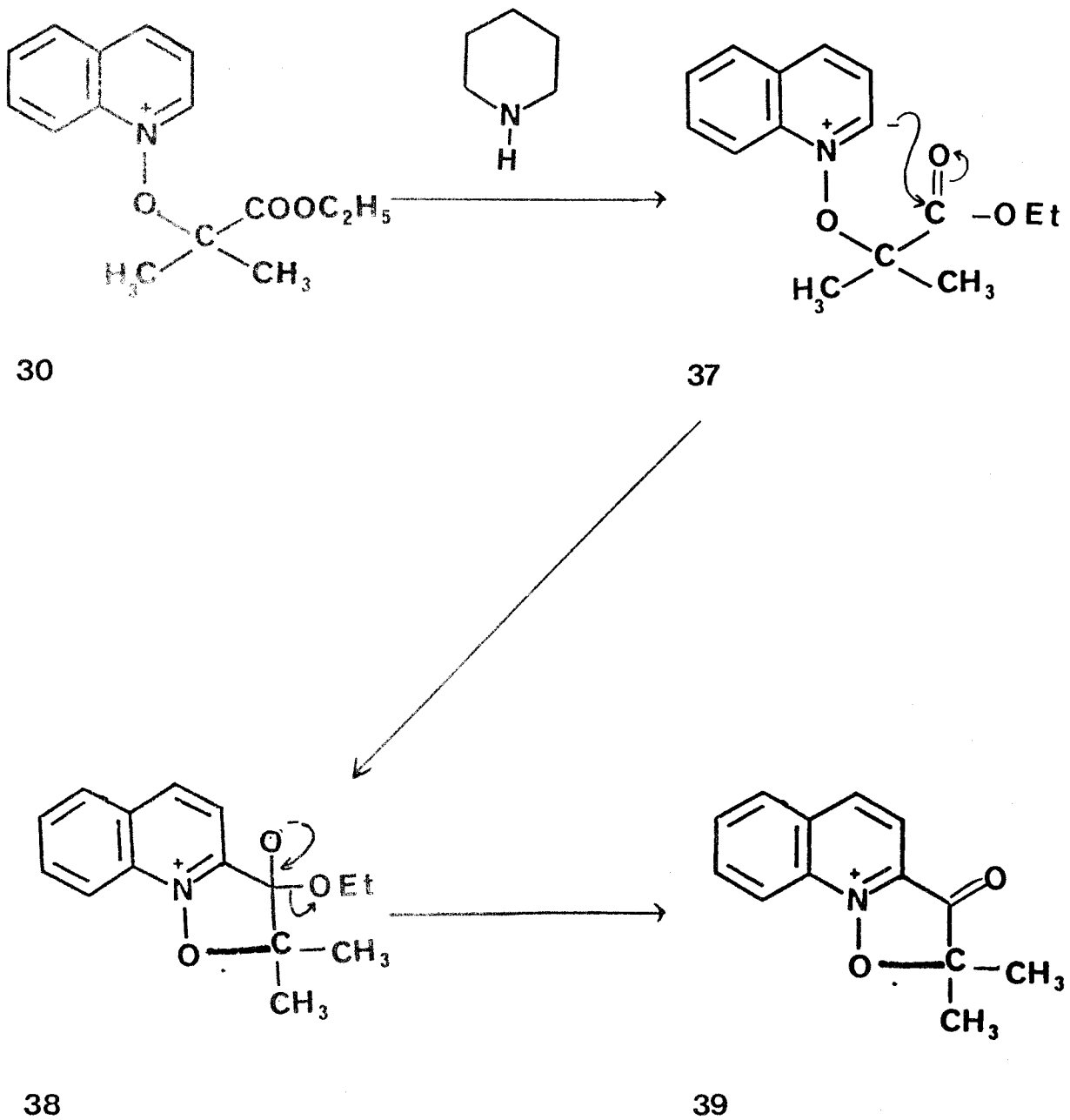
tricycliques de type oxazolinoquinoléinium 35 ou oxazolinoisoquinoléinium 36 éventuellement isolables.



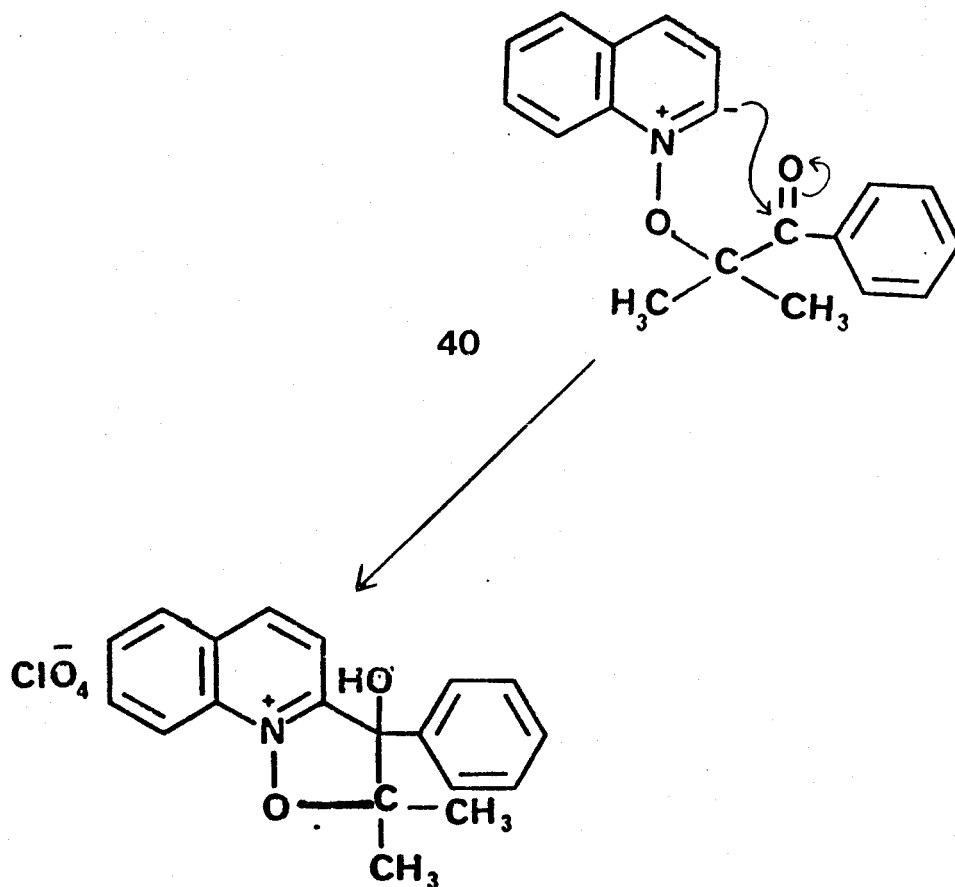
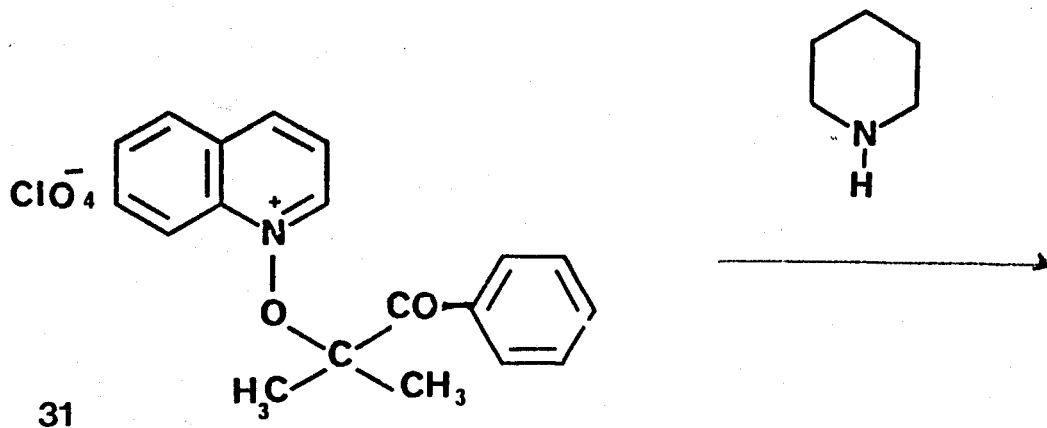
Le schéma suivant retrace ces possibilités dans le cas des sels dérivés de la quinoléine.

Schéma 23 :

. Cas des sels à fonction ester



. Cas des sels à fonction cétone





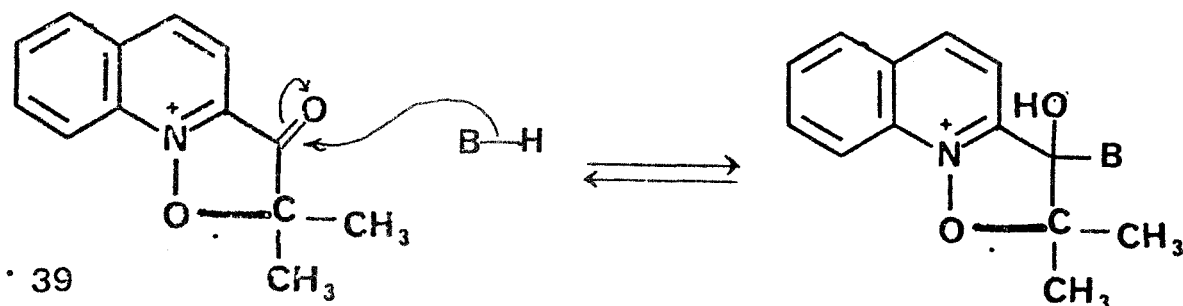
Dans le but d'isoler ces intermédiaires tricycliques, il convient donc d'éviter l'action ultérieure de l'amine mise en jeu. L'utilisation en quantité catalytique du réactif nucléophile ou mieux celle d'une amine encombrée telle la tétraméthyl-2,2,6,6 pipéridine au sein du méthanol, précédemment rapportée par Henri SLIWA et Clarisse RAHARIMANANA (21) dans le cas des sels de N-alcoxyquinolinium, nous a semblé particulièrement adaptée à l'isolement éventuel de ces intermédiaires tricycliques (cf. schéma 23).

A partir de ces derniers, il était possible d'entrevoir :

- Soit une réaction d'ouverture selon le mode D pour les sels isoxazolinoquinolinium (ou isoxazolinoisoquinolinium) à fonction cétone en supposant que le groupe carbonyle de ces derniers, active suffisamment le cycle envers une attaque nucléophile.

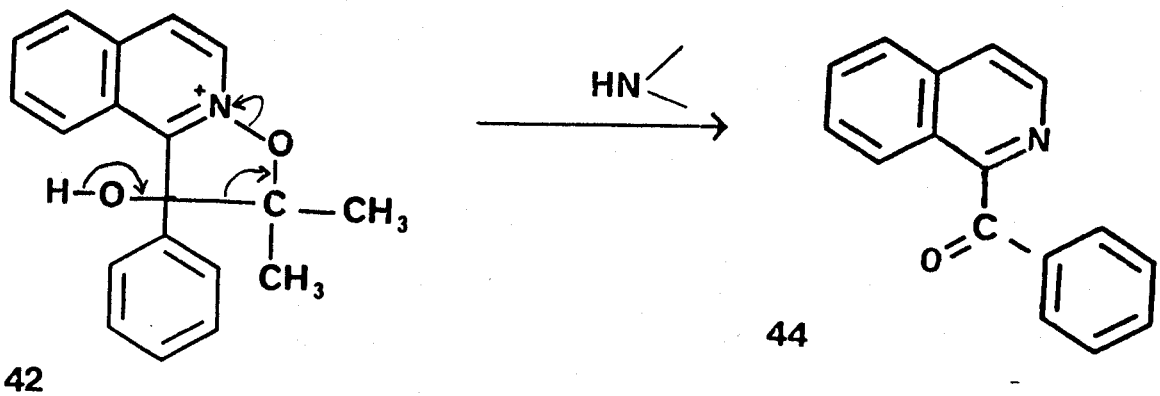
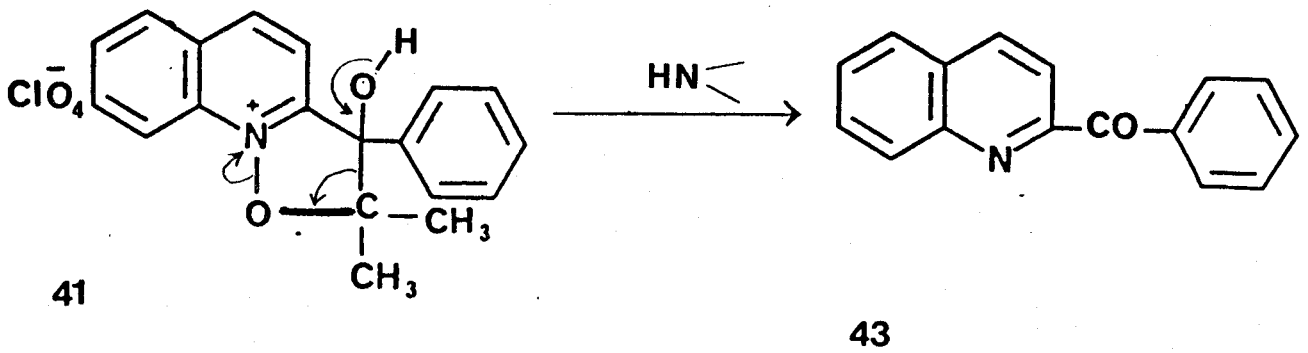
- Soit un nouveau mode de décomposition résultant d'une attaque de la fonction cétone par les nucléophiles présents.

Schéma 24.



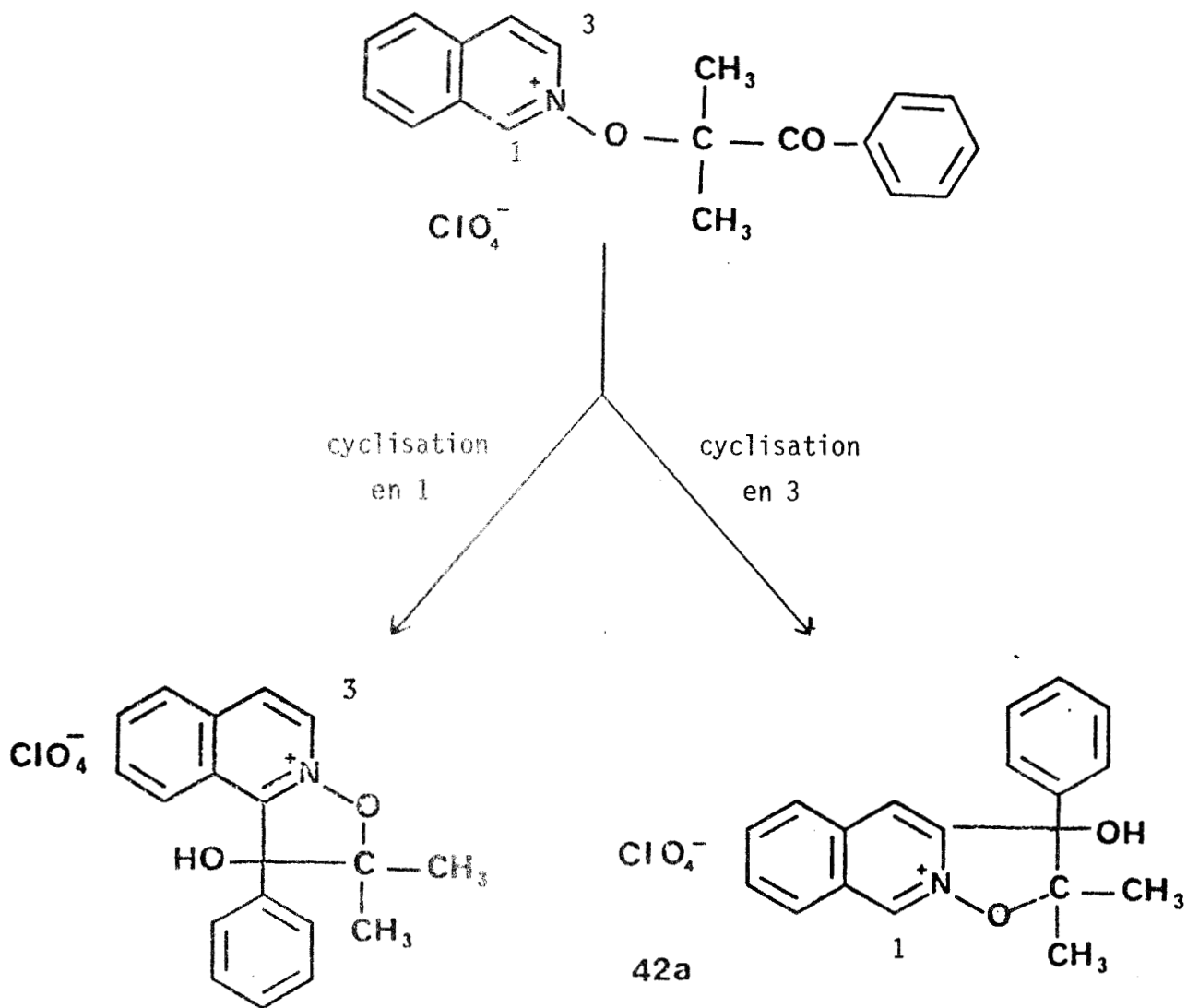
- Soit l'accès aux dérivés de décomposition alcoxylogue du mode A à partir des sels tricycliques à fonction alcool 41 et 42.

Schéma 25.



REMARQUE :

Si la formation d'un intermédiaire isoxazolinoquinoléinium peut être envisagée de manière univoque, on notera que dans le cas des dérivés de l'isoquinoléine, il existe deux possibilités de formation d'ylures conduisant à des régioisomères 42 et 42a comme le montre le schéma ci-après :



42

Aussi avons-nous entrepris dans la présente partie de notre travail, d'une part l'action de la tétraméthyl-2,2,6,6 pipéridine sur les sels 30, 31, 32 et 33 précédemment préparés et d'autre part, l'action d'une amine moins encombrée telle la pipéridine, sur les intermédiaires tricycliques lorsque ceux-ci ont été isolés.

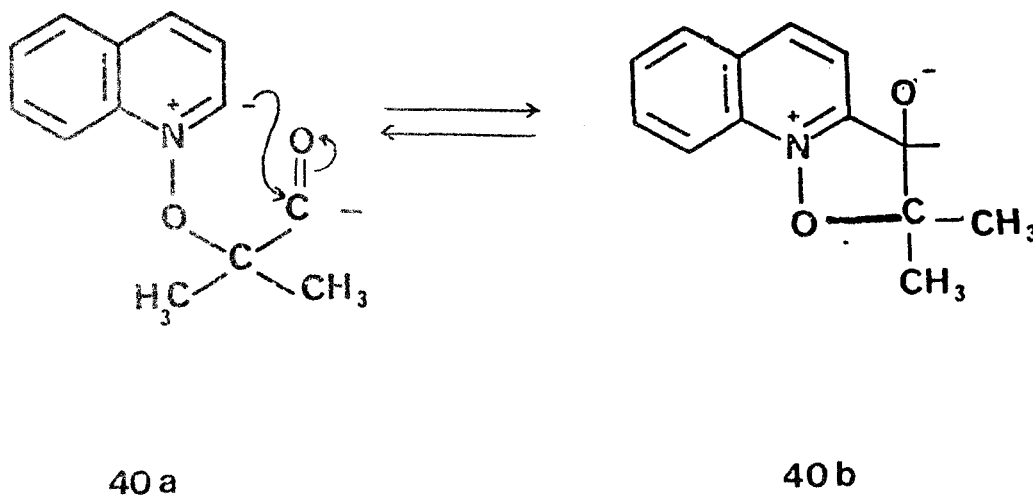
## 2. RÉACTIVITE DES SELS PORTEURS D'UNE FONCTION CÉTONE.

### 2. 1. ACTION DE LA TETRAMETHYL-2,2,6,6 PIPERIDINE AVEC LES SELS 31 et 33.

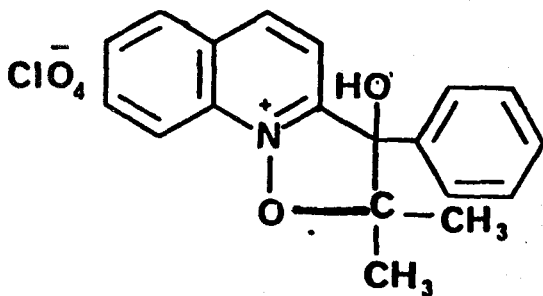
L'encombrement important au voisinage de l'azote que présente la tétraméthyl-2,2,6,6 pipéridine n'affecte pas sa basicité qui reste élevée ; par contre son comportement nucléophile est nettement défavorisée par la gêne stérique qui en résulte. De ce fait, cette amine nous a paru être le réactif de choix pour créer un ylure au départ des sels étudiés. De plus, afin d'observer l'évolution de cet ylure vers la formation d'un sel tricyclique de type isoxazolinoquinoléinium ou isoquinoléinium, (schéma 26) il convenait d'opérer dans un solvant protique comme le méthanol. En vertu de la théorie H.S.A.B. de PEARSON, ce solvant, agissant en acide dur, abaissera l'énergie d'activation de cette réaction en assurant une solvation

spécifique de l'intermédiaire 40b formé par attaque de l'ylure au niveau du carbonyle ; celui-ci constitue, en effet, une base plus dure que l'ylure puisque la charge négative est alors portée par l'oxygène.

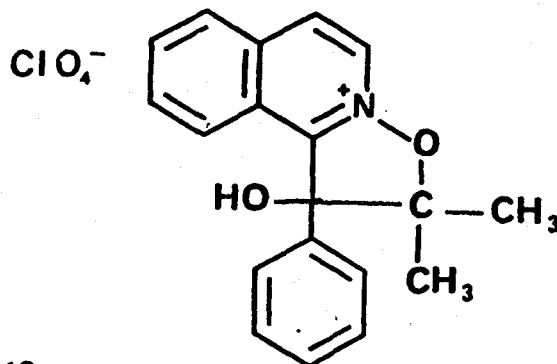
Schéma 26.



Nous avons donc soumis les sels 31 et 33 porteurs d'une fonction cétone et dérivés respectivement des *N*-oxydes de quinoléine et d'isoquinoléine, à l'action de la tétraméthylpipéridine au sein du méthanol. Cette réaction nous a permis d'isoler les dérivés tricycliques attendus 41 et 42.



41



42

## 2. 1 - 1 CONDITIONS GENERALES D'OBTENTION DES INTERMEDIAIRES 41 et 42.

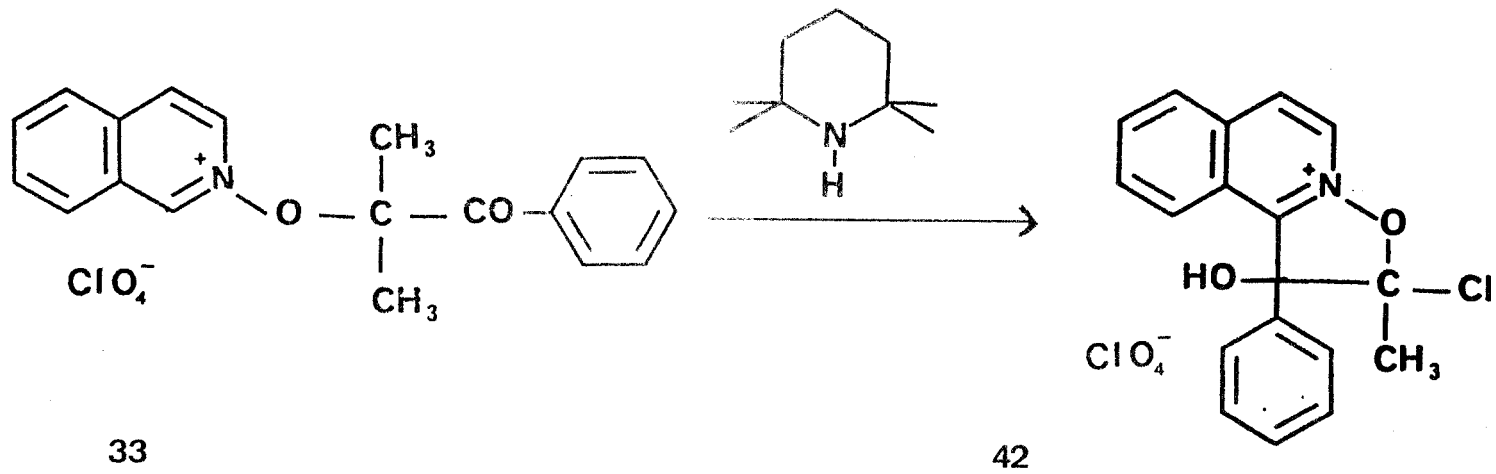
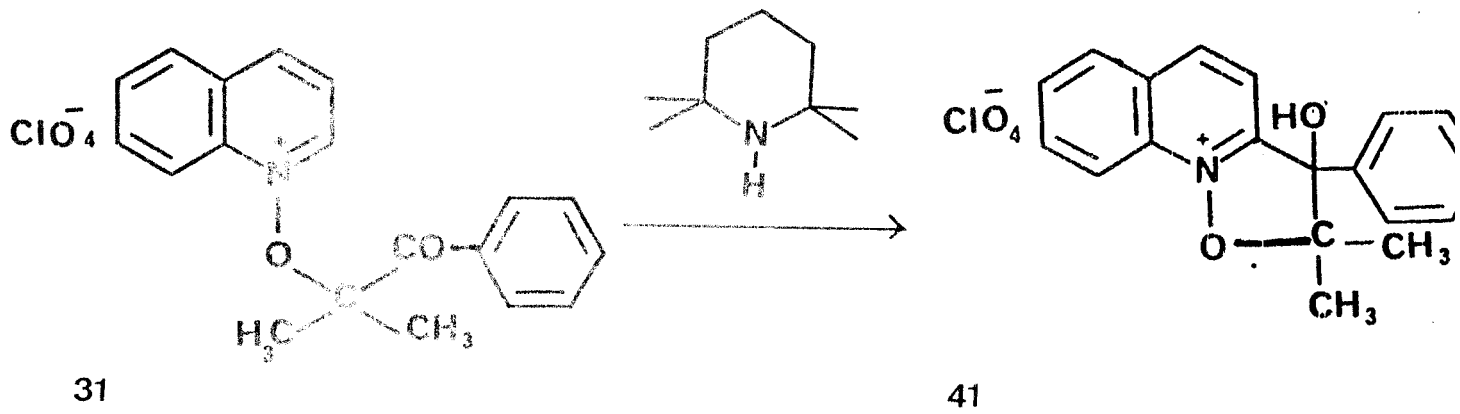
En traitant d'une façon générale à la température ambiante les sels 31 et 33 par un équivalent de tétraméthyl-2,2,6,6 pipéridine, nous obtenons quantitativement, après un temps de réaction variant entre 6 et 24 heures, les produits respectivement attendus.

L'évaporation des solvants de réaction, suivie d'une purification des résidus obtenus, permet d'identifier :

- le perchlorate du diméthyl-2,2 hydroxy-3 phényl-3 dihydro-2,3 isoxazolo |2,3-a| quinoxaléinium 41 lorsque le sel 31 est utilisé.
- le perchlorate de diméthyl-2,2 hydroxy-3 phényl-3 dihydro-2,3 isoxazolo |2,3-a| iso-

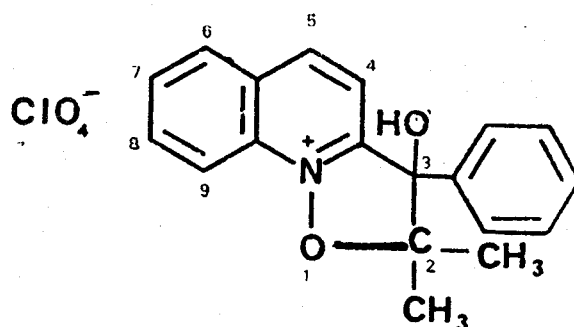
quinoléinium lorsque le sel 33 est traité (schéma 27).

Schéma 27.



2. 1 - 2 ETUDE DES STRUCTURES.

a/ LE PERCHLORATE DE DIMETHYL-2,2 HYDROXY-3  
PHENYL-3 DIHYDRO-2,3 ISOXAZOLO [2,3-a]  
QUINOLEINIUM.



41

Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire  
 (dans D.M.S.O. - Référence interne T.M.S.)

| Dept. Chimique<br>(ppm) | Nbre de<br>protons | Multiplicité<br>spectrale | Attribution   |
|-------------------------|--------------------|---------------------------|---|
| 9,35                    | 1                  | d                         | H <sub>9</sub> ; J <sub>8,9</sub> = 8,5 Hertz   |
| 7,95-8,75               | 6                  | m                         | H <sub>4</sub> , H <sub>5</sub> , H <sub>6</sub> , H <sub>7</sub> , H <sub>8</sub> et OH                        |
| 7,50                    | 5                  | s                         | H <sub>2</sub> ', H <sub>3</sub> ', H <sub>4</sub> ', H <sub>5</sub> ' et H <sub>6</sub> '<br>du groupe phényle |
| 1,80                    | 3                  | s                         | CH <sub>3</sub> sur le carbone 2 en<br>cis du OH  |
| 1,20                    | 3                  | s                         | CH <sub>3</sub> sur le carbone 2 en<br>cis du phényle   |



L'analyse des données de R.M.N. permet de conclure que l'on est en présence d'un ion oxyquinoléinium d'après la valeur relativement importante du déplacement chimique des protons hétérocycliques ( $7,95 < \delta < 9,35$ ). Parmi ceux-ci, l'un d'eux se détache sous forme d'un doublet fortement déblindé : les valeurs de son déplacement chimique ( $\delta = 9,35$  ppm) et de son couplage ( $J = 8,5$  Hertz) montrent qu'il s'agit du proton benzénique en position péri par rapport à l'atome d'oxygène lié à l'azote positif (à comparer avec les valeurs  $\delta = 9,40$  ppm et  $J = 8$  Hertz observées dans le sel de départ).

Comparativement à ce dernier, on observe la disparition du signal du proton hétérocyclique en  $\alpha$  de l'azote qui résonnait à 9,55 ppm ; ceci confirme que la cyclisation s'est bien faite sur cette position. De plus on constate une non équivalence des deux groupes méthyle qui présentent une différence de déplacement chimique importante ; celle-ci est due à l'existence d'un carbone asymétrique en  $\alpha$  (23) lequel résulte précisément de la cyclisation au niveau du carbonyle de la chaîne alcoyle.

On peut alors rendre compte du blindage relatif de l'un des groupes méthyle situé en position cis par rapport au phényle (24a) tandis que le groupe méthyle en cis de l'hydroxyle se trouve déblindé par l'effet de champ de ce dernier (24b).

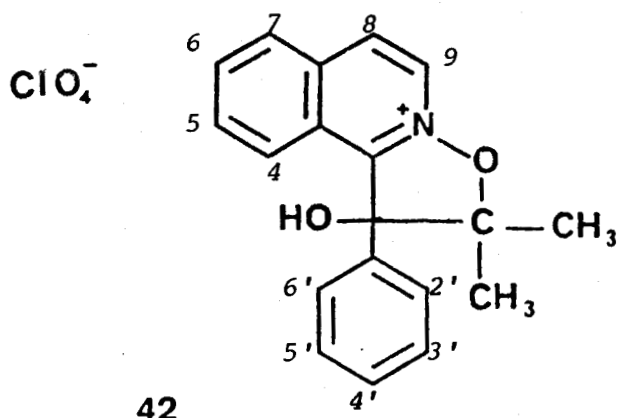
Enfin signalons le déplacement chimique important du proton de la fonction alcool qui peut s'interpréter par la formation d'un chélate mettant en jeu soit l'oxygène, soit l'azote positif de l'ion isoxazolinoquinoléinium.

Ceci est confirmé par l'étude infra-rouge qui montre :

- Une absorption  $\nu_{OH}$  lié à  $3460\text{ cm}^{-1}$  et la disparition de l'absorption due au carbonyle du sel de départ.

- Les bandes d'absorption des cycles aromatiques situées à :  $1630\text{ cm}^{-1}$ ,  $1590\text{ cm}^{-1}$  et  $1530\text{ cm}^{-1}$ , ainsi que celle de l'ion perchlorate à  $1090\text{ cm}^{-1}$ .

b/ LE PERCHLORATE DU DIMETHYL-2,2 HYDROXY-3  
PHENYL-3 DIHYDRO-2,3 ISOXAZOLO |2,3-a|  
ISOQUINOLEINIUM.



Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire  
(D.M.S.O. - référence interne T.M.S.)

| Dépt Chimique<br>(ppm) | Nbre de<br>protons | Multiplicité<br>spectrale | Attribution  |
|------------------------|--------------------|---------------------------|--|
| 9,20                   | 1                  | (d)                       | H <sub>9</sub> ; J <sub>9,8</sub> = 6,5 Hertz  |
| 8,90                   | 1                  | (d)                       | H <sub>4</sub> ; J <sub>4,5</sub> = 7,5 Hertz  |
| 7,9 - 8,6              | 5                  | m                         | H <sub>5</sub> , H <sub>6</sub> , H <sub>7</sub> , H <sub>8</sub> de la<br>quinoléine<br>H de la fonction alcool |
| 7,55                   | 5                  | (s)                       | H <sub>2'</sub> , H <sub>3'</sub> , H <sub>4'</sub> , H <sub>5'</sub> et H <sub>6'</sub><br>du groupe phényle    |
| 1,72                   | 3                  | (s)                       | H <sub>3</sub> C - du carbone 2 en cis<br>du OH  |
| 1,20                   | 3                  | (s)                       | H <sub>3</sub> C - du carbone 2 en cis<br>du phényle.  |

L'étude en R.M.N. permet d'établir que la cyclisation s'est effectuée sur le sommet 1 de l'isoquinoléine et non pas sur le sommet 3. On observe en effet la disparition du signal correspondant au proton  $H_1$  du sel de départ qui était situé à 10,45 ppm ; par contre le proton  $H_3$  qui résonnait à 9 ppm se retrouve ici en position 9 avec un déplacement chimique de 9,2 ppm. Quant au signal observé sous forme de doublet à 8,9 ppm, il convient de l'attribuer au proton  $H_4$  qui est alors déblindé dans ce dérivé tricyclique, par la proximité spatiale du groupe OH porté par le carbone 3 (24b).

L'asymétrie de ce carbone 3, entraîne une non-équivalence des groupes méthyle portés par le carbone 2 (23), le méthyle en position cis par rapport au groupe OH étant déblindé (24b), alors que le méthyle en cis du phényl subit un effet de blindage de la part de ce dernier (24a).

Comme dans l'exemple précédent, on observe un déplacement important du signal du proton de l'hydroxyle du fait de son engagement dans une liaison hydrogène intramoléculaire.

Cette interprétation est confirmée par l'étude infra-rouge qui montre :

- Une bande d'absorption  $\nu$  OH lié, située à  $3380 \text{ cm}^{-1}$
- Une série de bandes dues aux cycles aromatiques à 1630, 1600 et  $1570 \text{ cm}^{-1}$ .
- Une large bande d'absorption centrée sur  $1100 \text{ cm}^{-1}$  traduisant la présence de l'ion perchlorate.

## 2. 2 ACTION DE LA PIPERIDINE SUR LES SELS TRICYCLIQUES 41 et 42.

*Les dérivés tricycliques précédemment obtenus possèdent une structure d'ions alcoxy-pyridinium pouvant difficilement donner lieu à une réaction d'ouverture selon le mode D par action d'une amine secondaire. On notera, en effet, que dans le sel tricyclique dérivé du N-oxyde de quinoléine, les positions en  $\alpha$  de l'azote sont substituées et rendent de ce fait une attaque nucléophile de l'amine peu probable.*

*Quant au dérivé du N-oxyde d'isoquinoléine, bien que la position -9 en  $\alpha$  de l'azote ne soit pas substituée, le dérivé tricyclique correspondant ne présente pas d'activation particulière par rapport à l'ion méthoxyisoquinoléinium, qui nous l'avons vu, ne subit pas d'ouverture dans ces conditions, mais réagit uniquement selon les modes A et C.*

*Dans le cas de nos dérivés tricycliques, on remarquera que ces deux modes deviennent, impossible pour le premier (absence d'hydrogène en  $\alpha$  dans la partie alcoyle) et difficile pour le second (du fait de l'encombrement stérique du groupe gem-diméthyle).*

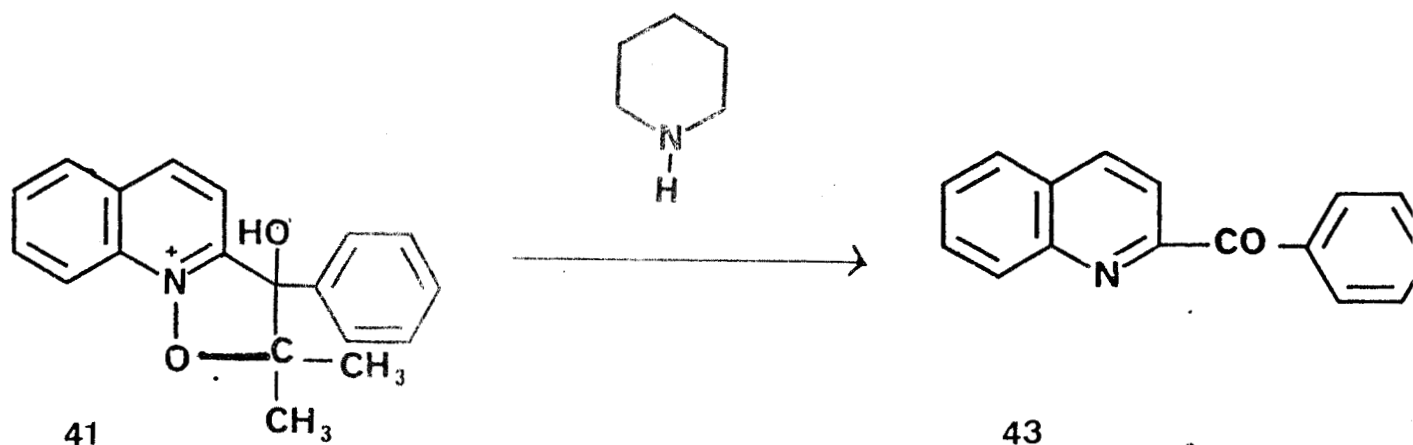
*Dès lors, on pouvait penser que ces deux dérivés allaient réagir essentiellement selon une décomposition alcoylogue du mode A, lorsqu'on allait les soumettre à l'action d'une amine.*

*Afin d'observer cette réaction, nous avons fait réagir la pipéridine en solution dans le méthanol sur les deux sels 41 et 42*

2.2. - 1 REACTION DE LA PIPERIDINE AVEC LE PERCHLORATE DE DIMETHYL-2,2 HYDROXY-3 PHENYL-3 DIHYDRO-2,3 ISOXAZOLO 2,3-a QUINOLEINIUM 41.

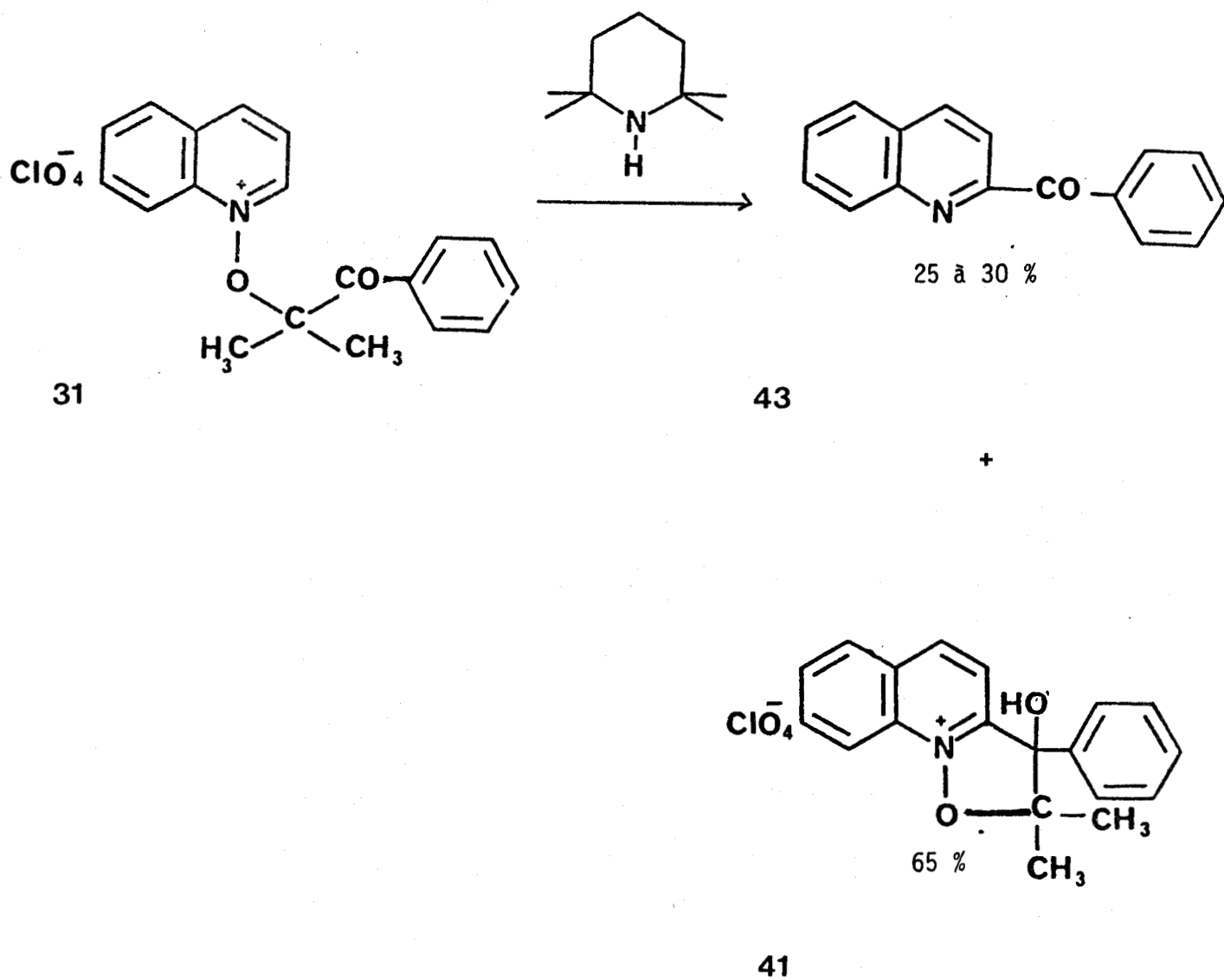
A/ CONDITIONS D'OBTENTION DU PRODUIT DE LA REACTION.

L'action de deux équivalents de pipéridine sur le sel 41, nous a permis d'obtenir après 12 heures d'agitation à la température ambiante et au sein du méthanol, le produit de décomposition 43 (schéma 27).



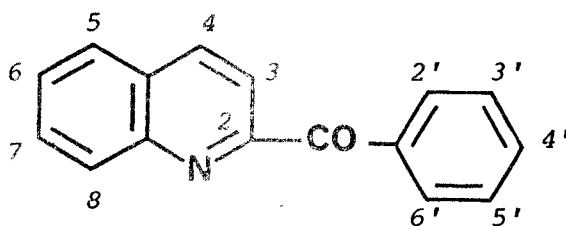
Le milieu réactionnel, après évaporation du solvant, est traité à l'eau afin d'éliminer le sel de pipéridinium formé ; l'extraction à l'éther suivie de recristallisation dans l'éthanol ou l'hexane conduit à la benzoyl-2 quinoléine 43 avec un rendement de 95 %.

Signalons par ailleurs que la benzoyl-2 quinoléine 43, a pu être également isolée lors du traitement prolongé du sel 31 par un équivalent de tétraméthyl-2,2,6,6 pipéridine. C'est ainsi qu'après 72 heures de réaction, nous avons obtenu avec un rendement de 30 %, le dérivé 43 qui est alors accompagné de l'intermédiaire tricyclique 41 isolé avec un rendement de 65 %.



B/ ETUDE STRUCTURALE DU PRODUIT ISOLE.

Benzoyl-2 quinoléine 43.



43

Le structure de la benzoyl-2 quinoléine a été établie :

a/ PAR L'ANALYSE CENTESIMALE ET PAR SON POINT  
DE FUSION : F = 111°C (littérature (25) : F=110-111°

b/ PAR LA SPECTROMETRIE DE RESONANCE MAGNETIQUE  
NUCLEAIRE (dans  $CDCl_3$ , référence interne T.M.S.).

L'étude en R.M.N. ne montrant qu'un massif indifférencié entre 7,2 et 8,4 ppm, permet difficilement de confirmer cette structure. Toutefois par comparaison avec le spectre de la quinoléine, on observe la disparition du signal du proton  $H_2$  à 8,85 ppm en forme de doublet dédoublé. Ceci permet de conclure

à une substitution en position 2. Par comparaison avec le spectre du dérivé tricyclique 41, on observe de plus la disparition des groupes méthyle résultant de la perte du fragment acétone.

c/ PAR LA SPECTROMETRIE INFRA-ROUGE (pastille de KBr).

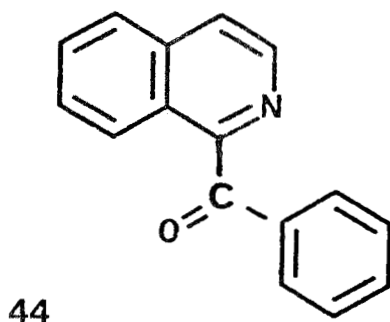
En I.R., une absorption intense à  $1670\text{ cm}^{-1}$  confirme la présence d'un groupe carbonyle conjugué à la fois avec l'hétérocycle et le groupe phényle.

2.2 - 2 REACTION DE LA PIPERIDINE AVEC LE PERCHLORATE DE DIMETHYL-2,2 HYDROXY-3 PHENYL-3 DIHYDRO-2,3 ISOXAZOLO [2,3-a] ISOQUINOLEINIUM 42.

A/ CONDITIONS D'OBTENTION DU PRODUIT DE REACTION.

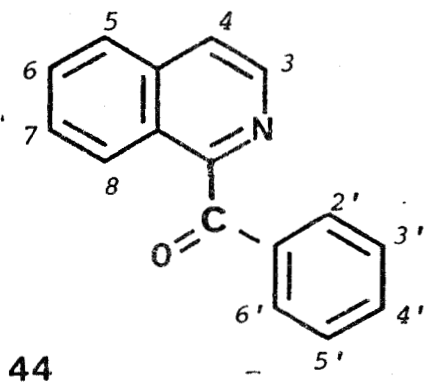
Soumis à l'action de la pipéridine dans les conditions expérimentales identiques à celles utilisées dans le cas du sel 41, le sel 42 a conduit avec un rendement de 98 % au produit de décomposition 44 correspondant à savoir la benzoyl-1 isoquinoléine.





Afin d'observer comme dans le cas précédent la formation de ce produit de décomposition lors de l'action de la tétraméthyl-2,2,6,6 pipéridine sur le sel de départ 33 à fonction cétone, nous avons entrepris divers essais de cette réaction avec des durées allant de 12 à 72 heures. Mais nous n'avons pu isoler, même partiellement, le produit de décomposition 44 ; on récupère dans tous les cas, quantitativement, le dérivé tricyclique 42.

B/ ETUDE DE STRUCTURE DU PRODUIT ISOLE  
BENZOYL-1 ISOQUINOLEINE 44.



La structure a été établie également :

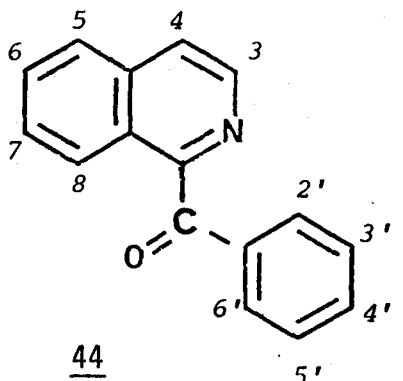
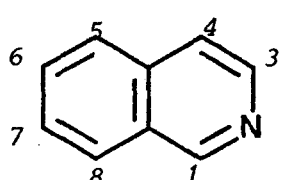
- d'une part par l'analyse centésimale et par son point de fusion

$F = 78 - 79^{\circ}\text{C}$

Littérature (26)  $F = 78^{\circ}\text{C}$ .

- d'autre part par la spectrométrie de résonance magnétique nucléaire et la spectrométrie infra-rouge.

a/ SPECTROMETRIE DE RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE  
(dans  $\text{CDCl}_3$  ; référence interne T.M.S.).

| $\delta$ (ppm)   | $\delta \text{ H}_1$ | $\delta \text{ H}_3$                  | $\delta$ (autres protons aromatiques) |
|--|----------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| Produit  |                      |                                       |                                       |
|  <p><u>44</u></p> | -                    | 8,55 (d)<br>$J_{3,4} \approx 6$ Hertz | 7,35 - 8,25<br>(massif)               |
|                   | 9,26 (s)             | 8,52 (d)<br>$J_{3,4} \approx 6$ Hertz | 7,4 - 8,2<br>(massif)                 |
| <u>isoquinoléine</u>   |                      |                                       |                                       |

L'étude de R.M.N. permet dans le cas présent de dénombrer les protons aromatiques dans la mesure où on observe un signal sous forme de doublet à 8,55 ppm se détachant d'un massif complexe qui s'intègre pour dix protons.

La comparaison avec le spectre de l'isoquinoléine qui présente un singulet pour  $H_1$  à 9,26 ppm et un doublet pour  $H_3$  à 8,52 ppm, conduit à attribuer le doublet observé à 8,55 ppm au proton  $H_3$  du composé 44. Le dédoublement du signal correspond au couplage avec le proton  $H_4$  ; la valeur de la constante de couplage, voisine de 6 Hertz, étant sensiblement la même que pour l'isoquinoléine.

On peut ainsi conclure à une substitution en position 1 de l'isoquinoléine.

Par comparaison avec le spectre du dérivé tricyclique 42, on observe, là encore, la disparition des groupes méthyle résultant de la perte du fragment acétone.

b/ SPECTROMETRIE INFRA-ROUGE (pastille de KBr).

En infra-rouge, une absorption intense à  $1670\text{ cm}^{-1}$  confirme la présence d'un groupe carbonyle conjugué à la fois avec l'hétérocycle et le groupe phényle.

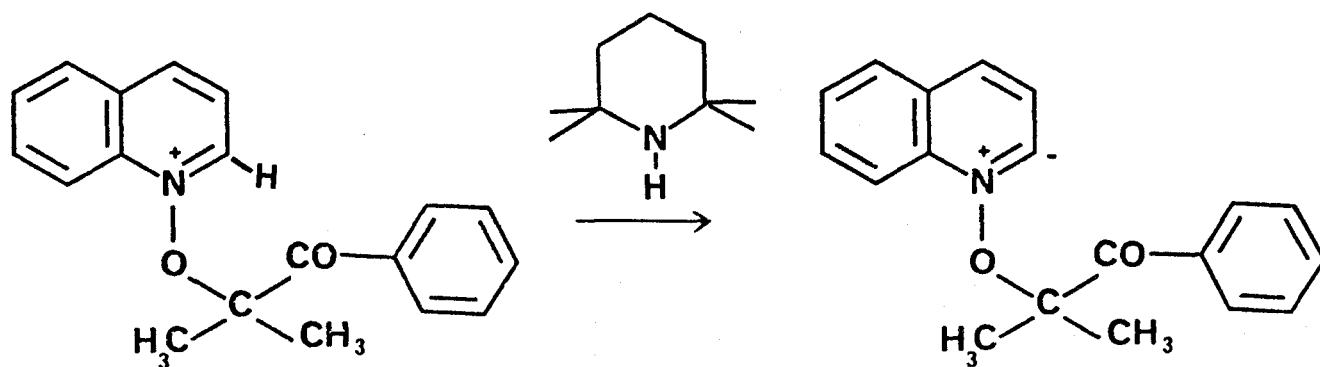
### 2.3 INTERPRETATION DES REACTIONS OBSERVEES ET DES RESULTATS OBTENUS.

L'obtention des produits précédemment décrits peut s'expliquer par les schémas ci-après en prenant l'exemple du perchlorate d' $\alpha$ (quinoléine 1-oxy)isobutyrophénone 31 comme sel de départ.

#### A/ OBTENTION DE L'INTERMEDIAIRE TRICYCLIQUE 41 (schéma 28).

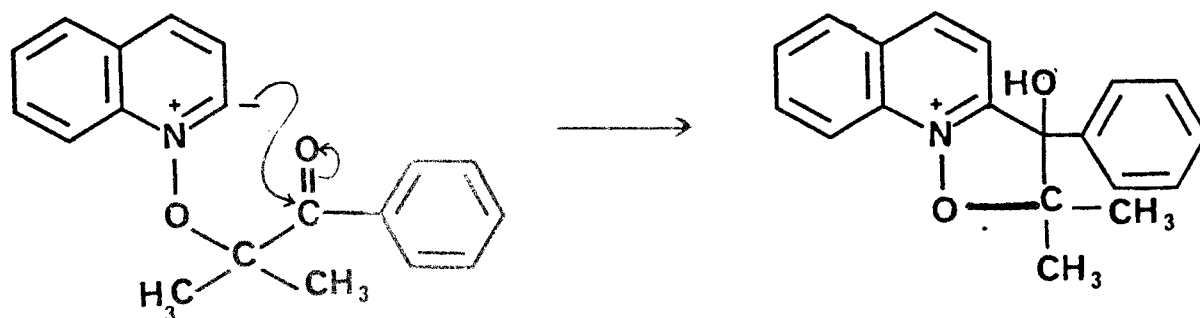
Le mécanisme de la réaction peut être interprété de la façon suivante :

- a) Formation d'un yluire sous l'action de la tétraméthyl-2,2,6,6 pipéridine.

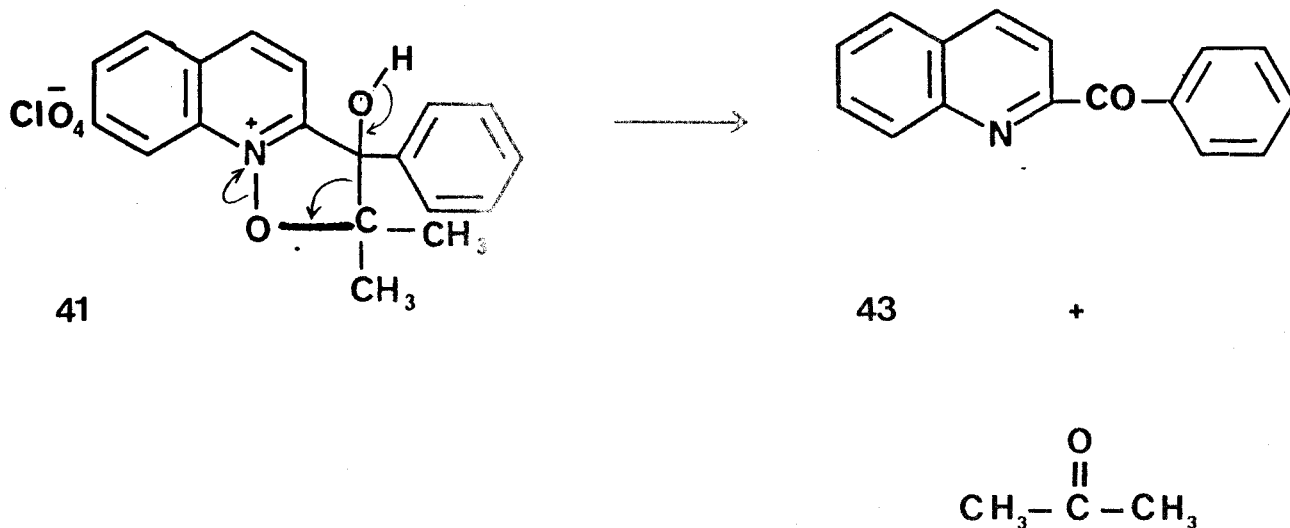


31

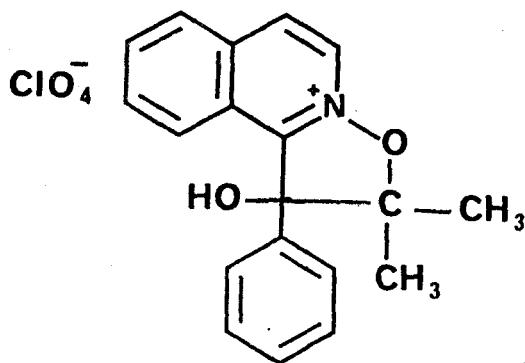
β) L'ylure formé attaque ensuite la fonction carbonyle pour donner l'ion isoxazolinoquinoléinium, la cyclisation se faisant de façon univoque en α de l'azote de la quinoléine.



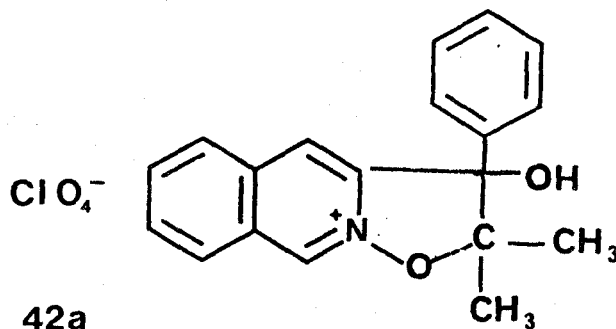
B/ DECOMPOSITION ALCOXYLOGUE DU MODE A par la pipéridine de l'ion isoxazolinoquinoléinium conduisant à la benzoyl-2 quinoléine 43 (schéma 29).



En ce qui concerne l'interprétation des résultats obtenus avec le perchlorate d' (isoquinoléine-1 oxy) isobutyrophénone 33, nous remarquerons que, si l'hypothèse de la formation de deux composés régio-isomères tricycliques isoxazolinoisoquinoléiniums 42 et 42a pouvait être proposée au cours de l'action du réactif nucléophile, expérimentalement seul le produit de cyclisation 42 est isolé.

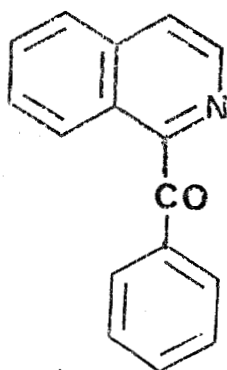


42



42a

Ce résultat est confirmé d'une part par l'étude structurale du composé tricyclique isolé et, d'autre part, par la structure du produit 44 de décomposition alcoxylogue de celui-ci sous l'action de la pipéridine.

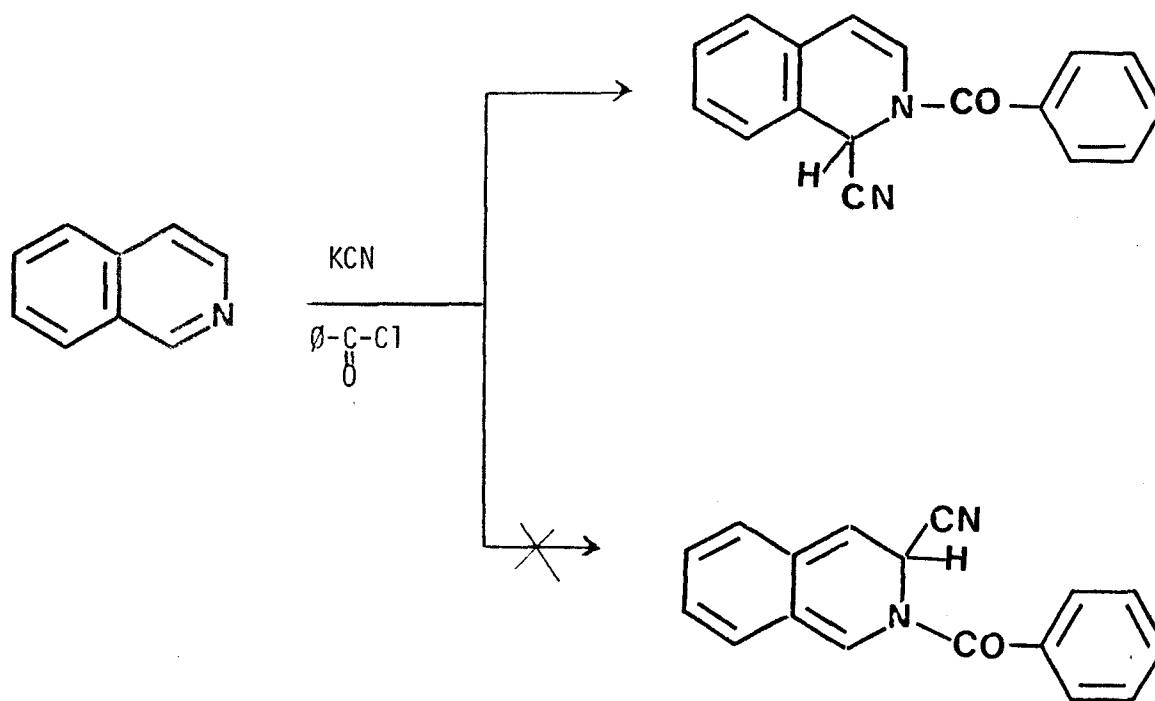


44

La régiospécificité de cette réaction n'est pas sans rappeler celle qui s'observe dans la réaction de REISSERT (27). Lorsqu'on soumet l'isoquinoléine à l'action du cyanure de potassium et du chlorure de benzoyle, on obtient en effet uniquement la cyano-1 benzoyl-2

dihydro-1,2 isoquinoléine (schéma 30).

Schéma 30.



Cette régiosélectivité a pu être interprétée au moyen de la théorie de HÜCKEL ; des calculs d'énergie d'orbitales moléculaires montrent en effet que l'on obtient le système dihydroaromatique le plus stable (28).

Toutefois, on notera que la réaction de REISSERT est une réaction d'addition à un ion quinoléinium ou isoquinoléinium, qui s'apparente, de ce fait, au premier stade du mode B de réaction des sels d'alcoypyridinium. Par contre, l'action des amines que nous avons étudiée, débute par la formation d'un ylure ; il s'agit donc d'un processus totalement différent, et, pour lequel on ne peut généraliser les



résultats théoriques précédents.

Une meilleure comparaison est fournie par la réaction d'échange hydrogène-deutérium effectuée en milieu basique sur le N-oxyde d'isoquinoléine, qui fait également intervenir la formation d'un ylure intermédiaire.

Les résultats de la littérature (29) montrent que cette deutérioration se fait sélectivement sur la position 1 de l'isoquinoléine.

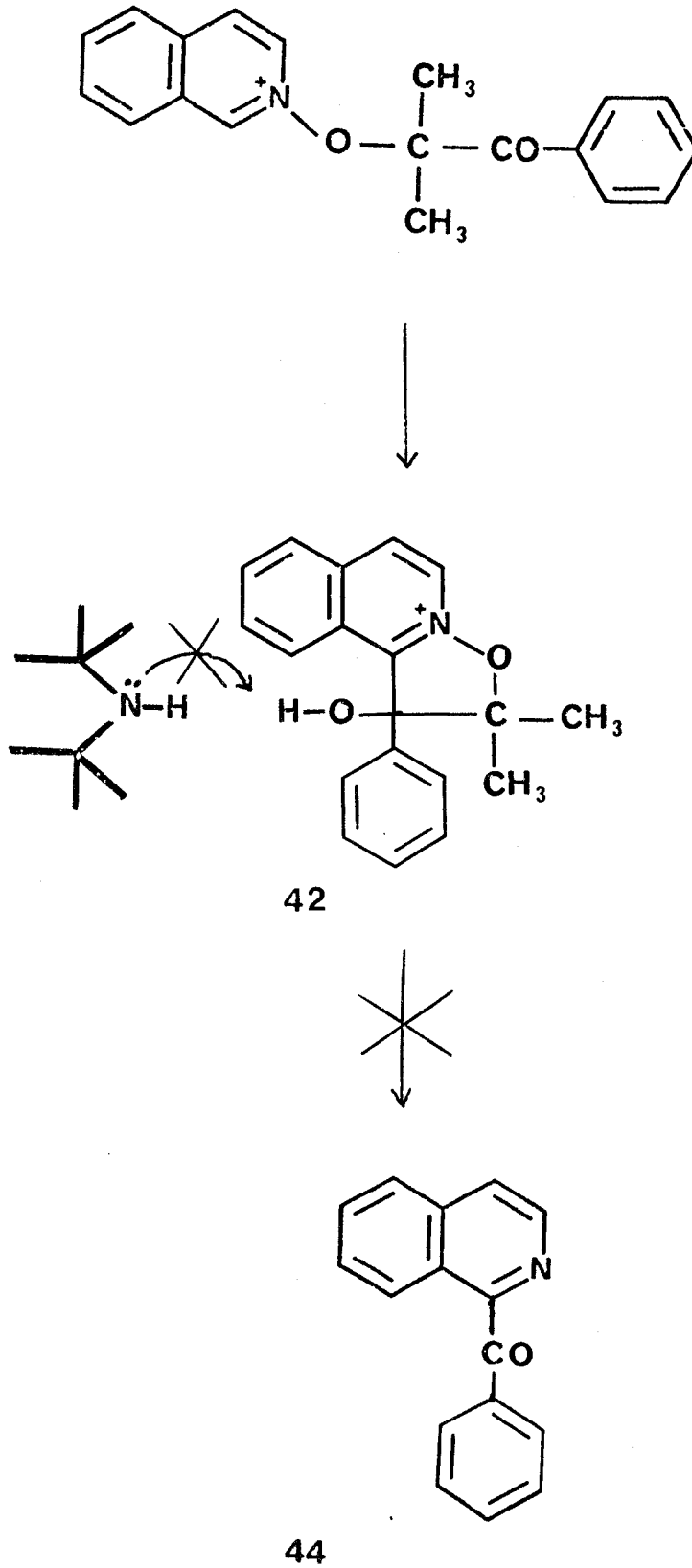
Nos résultats sont, ainsi, en accord avec cette plus grande réactivité du sommet -1 de l'isoquinoléine comparativement à la position -3.

Un autre point à discuter, concerne la différence de comportement des dérivés tricycliques 41 et 42 vis-à-vis d'une action prolongée de la tétraméthyl-2,2,6,6 pipéridine. Seul le sel issu de la quinoléine subit à la longue, la transformation en dérivé benzoylé. On peut rendre compte de cette différence, en remarquant que dans le sel issu de l'isoquinoléine, la fonction alcool est beaucoup moins accessible pour subir la déprotonation, initiant la fragmentation, au moyen de cette amine encombrée (schéma 31).

#### 2. 4. CONCLUSION

Les résultats que nous avons obtenus par action d'amines secondaires (essentiellement la tétraméthyl-2,2,6,6 pipéridine et la pipéridine) sur les sels à fonction cétone étudiés sont résumés dans les tableaux G et H suivants :

Schéma 31.



- Cas du sel 31 dérivé de la quinoléine.

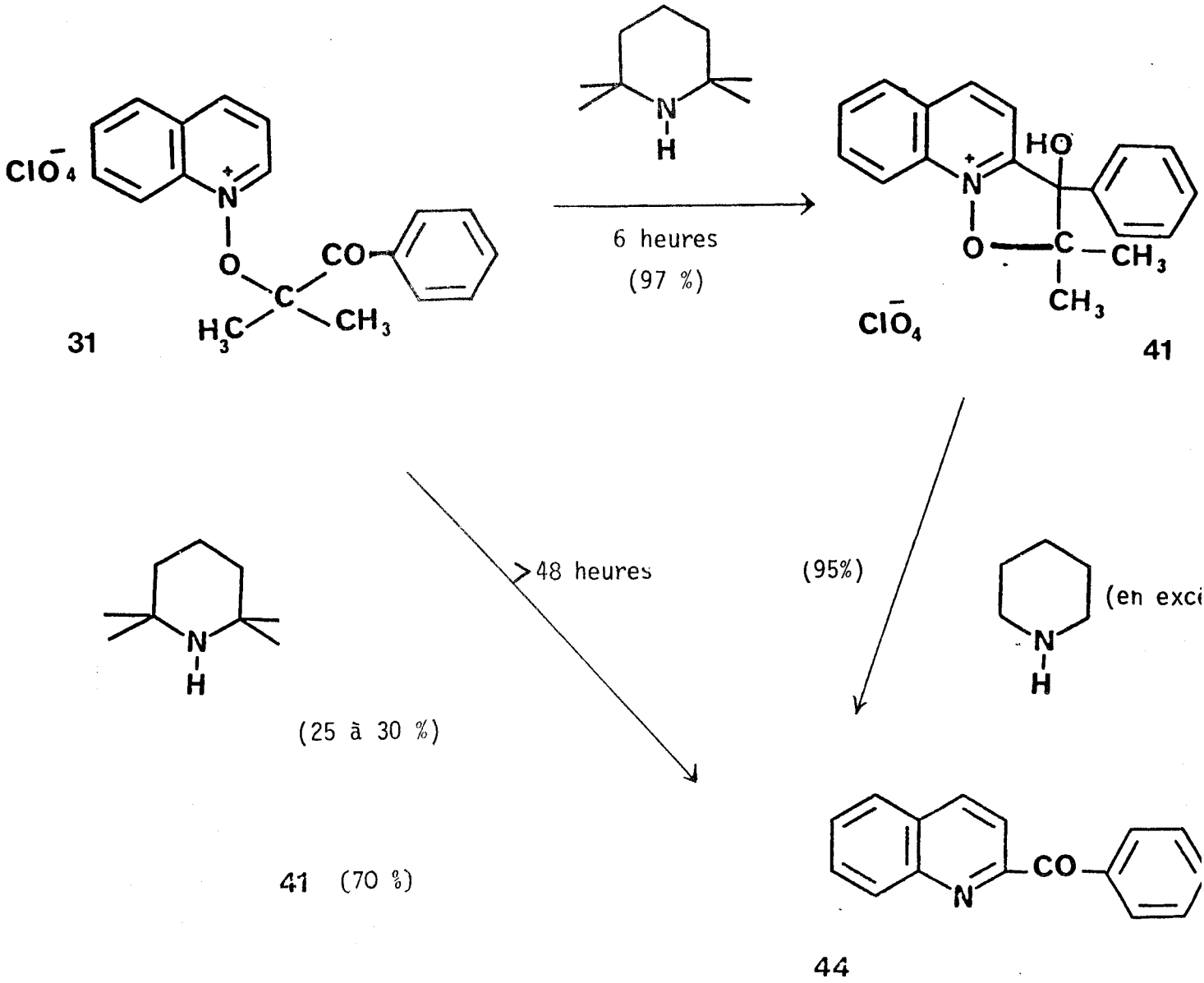


Tableau G.



- Cas du sel 33 dérivé de l'isoguinoléine.

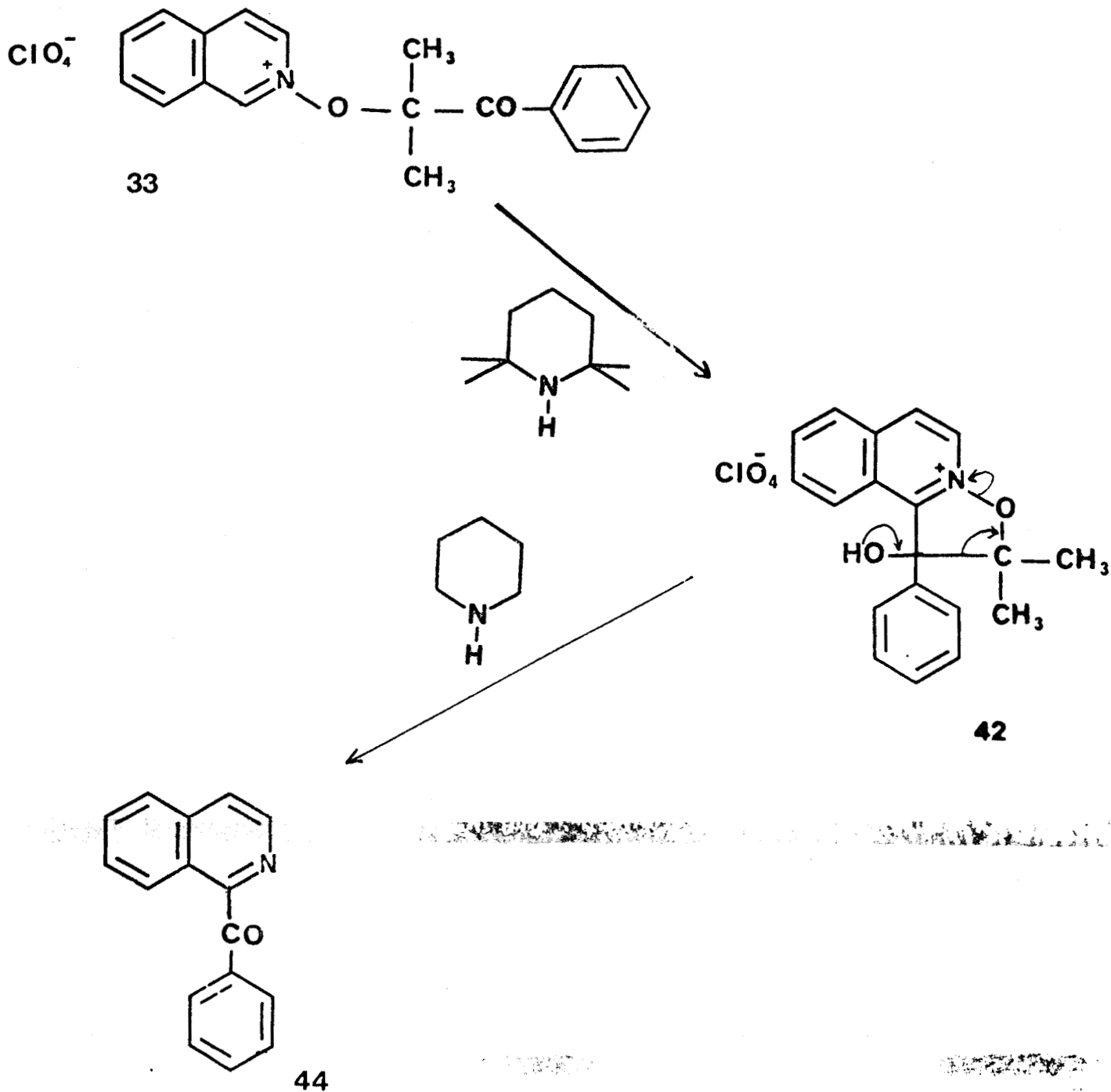


Tableau H.



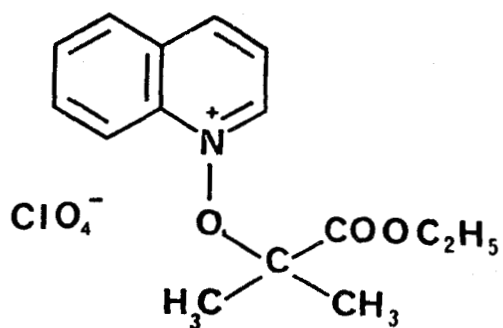
En conclusion, les résultats que nous avons obtenus montrent que :

- D'une part, l'on peut généraliser, à la série de la quinoléine et de l'isoquinoléine, la première étape du processus PARC-ANKO de conversion hétérocyclique observée avec les sels de *N*-alcoypyridinium fonctionnalisés. On obtient, en effet, les sels tricycliques résultant de la cyclisation intramoléculaire d'un ylure ; ce qui correspond bien à la première phase de ce processus (Proton Abstraction Ring Closure).

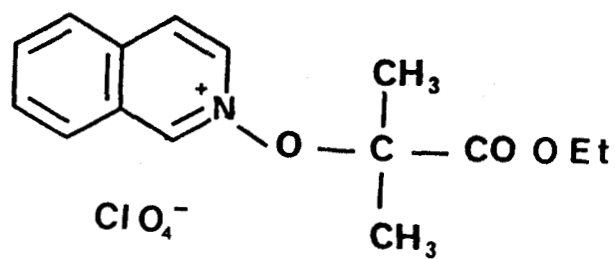
- D'autre part, du fait que la seconde phase de cette conversion hétérocyclique (Addition of a Nucleophile Ring Opening) ne se produit pas, les intermédiaires tricycliques précédents subissent, uniquement, une décomposition alcoxylogue du mode A qui devient ainsi quantitative en l'absence de réaction concurrente. L'ensemble de ces deux réactions successives peut constituer une voie d'accès originale aux benzoyl-2 quinoléine et benzoyl-1 isoquinoléine, éventuellement généralisable à d'autres dérivés acylés de ces hétérocycles.

### 3. RÉACTIVITÉ DES SELS PORTEURS D'UNE FONCTION ESTER.

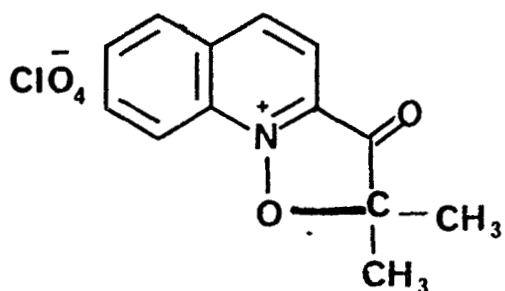
Il apparaissait intéressant, compte tenu des résultats obtenus précédemment avec les sels à fonction cétone, d'étendre notre étude à la réactivité des sels 30 et 32 porteurs d'une fonction ester dans leur chaîne alcoyle, dans le but d'isoler éventuellement les intermédiaires tricycliques 45 et 46 correspondants ou leur produit de décomposition subséquente, si ces derniers s'avéraient instables.



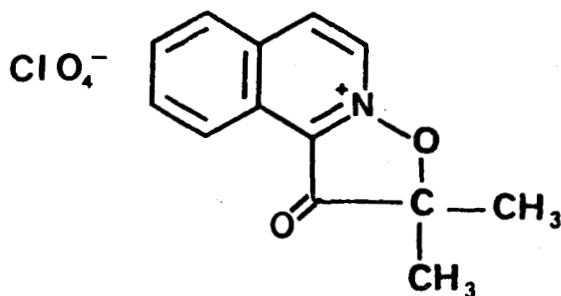
30



32



45



46

Nous avons effectué différents essais en utilisant comme réactifs nucléophiles des amines secondaires telles que la pyrrolidine, la morpholine et la pipéridine. Ces réactions nous ont conduit à des mélanges complexes à partir desquels nous n'avons pu isoler de produits définis. Aussi avons-nous choisi d'opérer avec la tétraméthyl-2,2,6,6 pipéridine, espérant observer une réaction univoque.

### 3. 1. ACTION DE LA TETRAMETHYL-2,2,6,6 PIPERIDINE AVEC LES SELS 30 et 32.

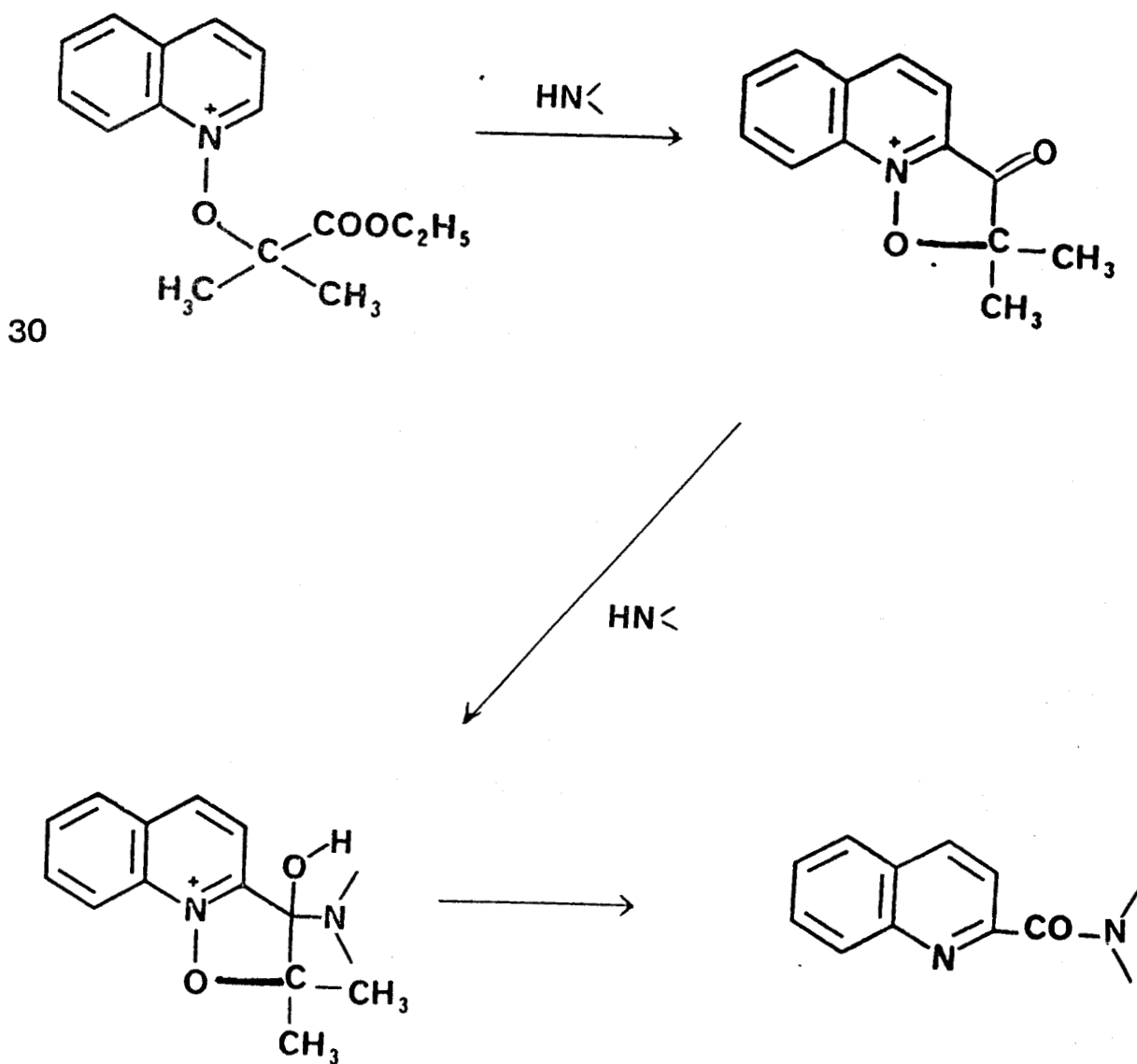
Afin d'éviter une éventuelle attaque, par le nucléophile, du groupement carbonylé dans les intermédiaires 43 et 46, voire de la fonction ester des composés 30 et 32 susceptible de conduire aux produits d'aminolyse (schéma 32) comme l'ont montré Henri SLIWA et Clarisse RAHARIMANANA dans le cas des sels de N-alcoxy pyridinium, nous avons traité les sels 30 et 32 avec un équivalent de tétraméthyl-2,2,6,6 pipéridine dans les conditions expérimentales identiques à celles utilisées pour les sels à fonction cétone.

### 3. 2. CONDITIONS DE PURIFICATION DES PRODUITS DE LA REACTION ; ISOLEMENT DES ACIDES QUINOLEINE-2 CARBOXYLIQUE ET ISOQUINOLEINE-1 CARBOXYLIQUE.

L'action de la tétraméthyl-2,2,6,6 pipéridine sur les sels 30 et 32, a été conduite pendant 48 heures au sein du méthanol. La solution méthanolique est alors évaporée et le résidu, repris à l'éther, est lavé à l'eau pour éliminer le perchlorate de

Schéma 32.

Cas du sel 30.

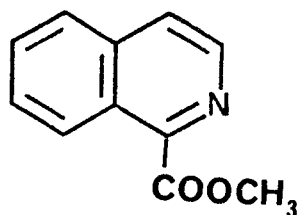




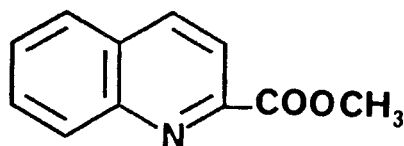
tétraméthylpipéridinium. Le traitement de la phase étherée conduit dans les deux cas, à une huile correspondant à un mélange au sein duquel ont pu être identifiés, par l'étude R.M.N. et I.R., les esters méthyliques 47 et 48 dérivant respectivement des acides quinoléine-2 carboxylique 49 et isoquinoléine-1 carboxylique 50.

Compte tenu des rendements relativement faibles observés, nous avons jugé plus commode de purifier ces mélanges après les avoir saponifiés de manière à obtenir à l'état cristallisé les acides correspondants.

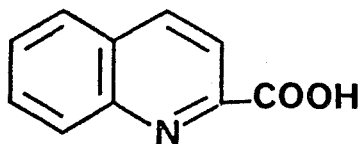
Nous avons pu ainsi isoler avec des rendements respectifs de 35 % et 30 % les acides quinoléine-2 carboxylique 49 et isoquinoléine-1 carboxylique 50.



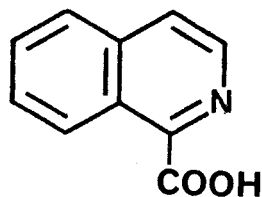
48



47



49



50

### 3. 3. ETABLISSEMENT DES STRUCTURES DES PRODUITS ISOLÉS.

La structure de ces acides dont les points de fusion ( $F \approx 156-7^\circ\text{C}$  49 ;  $F = 164^\circ$  50) sont en accord avec ceux donnés par la littérature (30) et qui présentent une analyse centésimale conforme à leur formule, a été établie par l'analyse spectroscopique en R.M.N. et I.R.

Les spectres enregistrés (voire partie expérimentale) sont comparables à ceux donnés par les catalogues de spectres ALDRICH pour ces deux acides.

Quant aux esters méthyliques 47 et 48 dérivés de ces deux acides, ils ont pu être caractérisés :

- en I.R. par la bande d'absorption  $\nu_{\text{C=O}}$  de la fonction ester, située à  $1740\text{ cm}^{-1}$ .

- en R.M.N. par la présence du singulet dû au groupe  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$  situé respectivement à 3,5 ppm 47 et 3,7 ppm 48, s'ajoutant à l'ensemble des protons aromatiques qui donnent lieu à un massif complexe.

### 3. 4. INTERPRETATION DE LA REACTION OBSERVÉE.

Pour rendre compte de la formation des esters méthyliques des acides quinoléine-2 carboxylique et isoquinoléine-1 carboxylique, on est amené à postuler le passage par un intermédiaire

tricyclique, respectivement 51 et 52. Cet intermédiaire provient, tout comme dans la réaction des sels 31 et 33 à fonction cétone, de la cyclisation d'un ylure formé initialement par déprotonation sous l'action de la tétraméthylpipéridine (schéma 33).

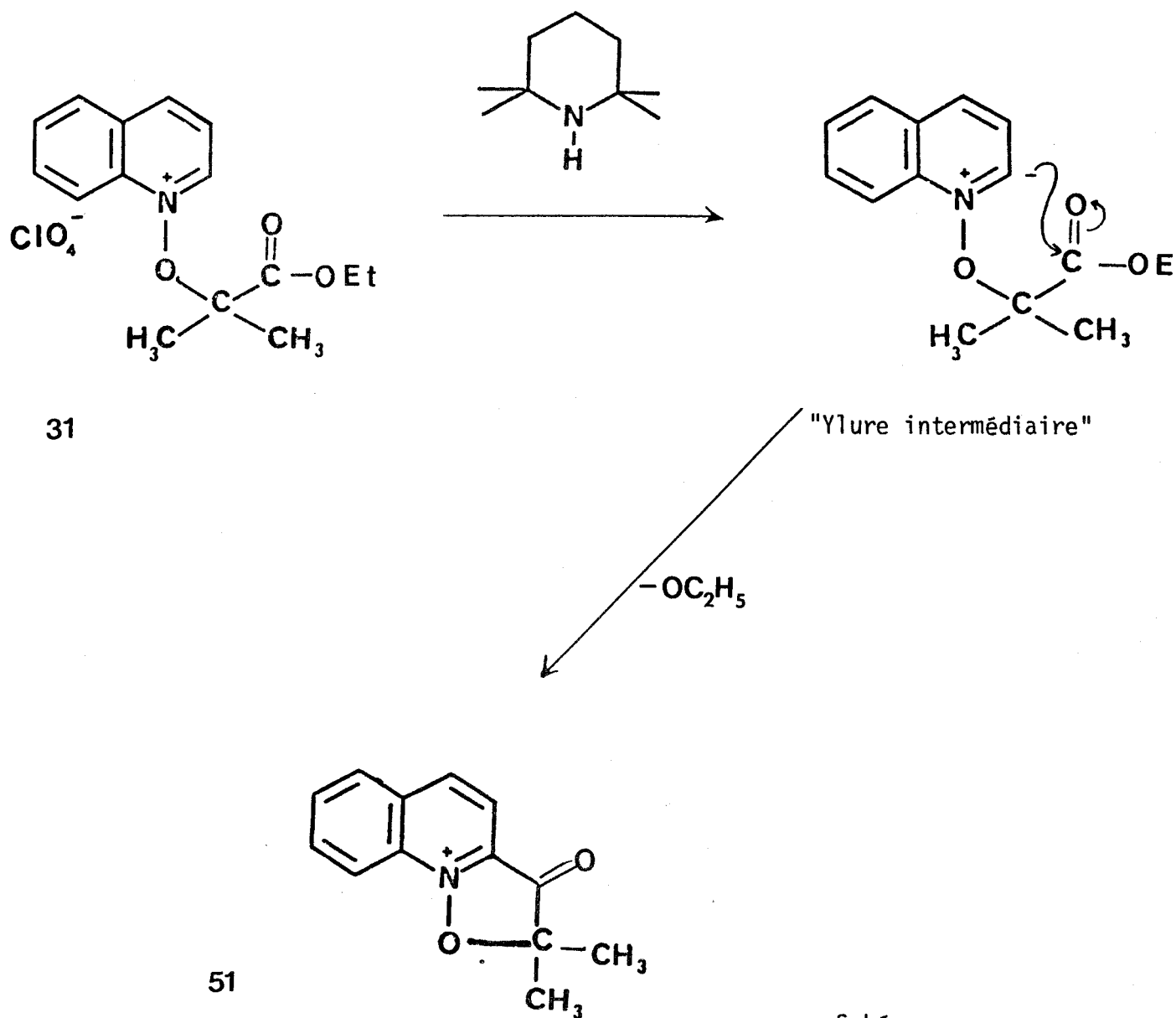


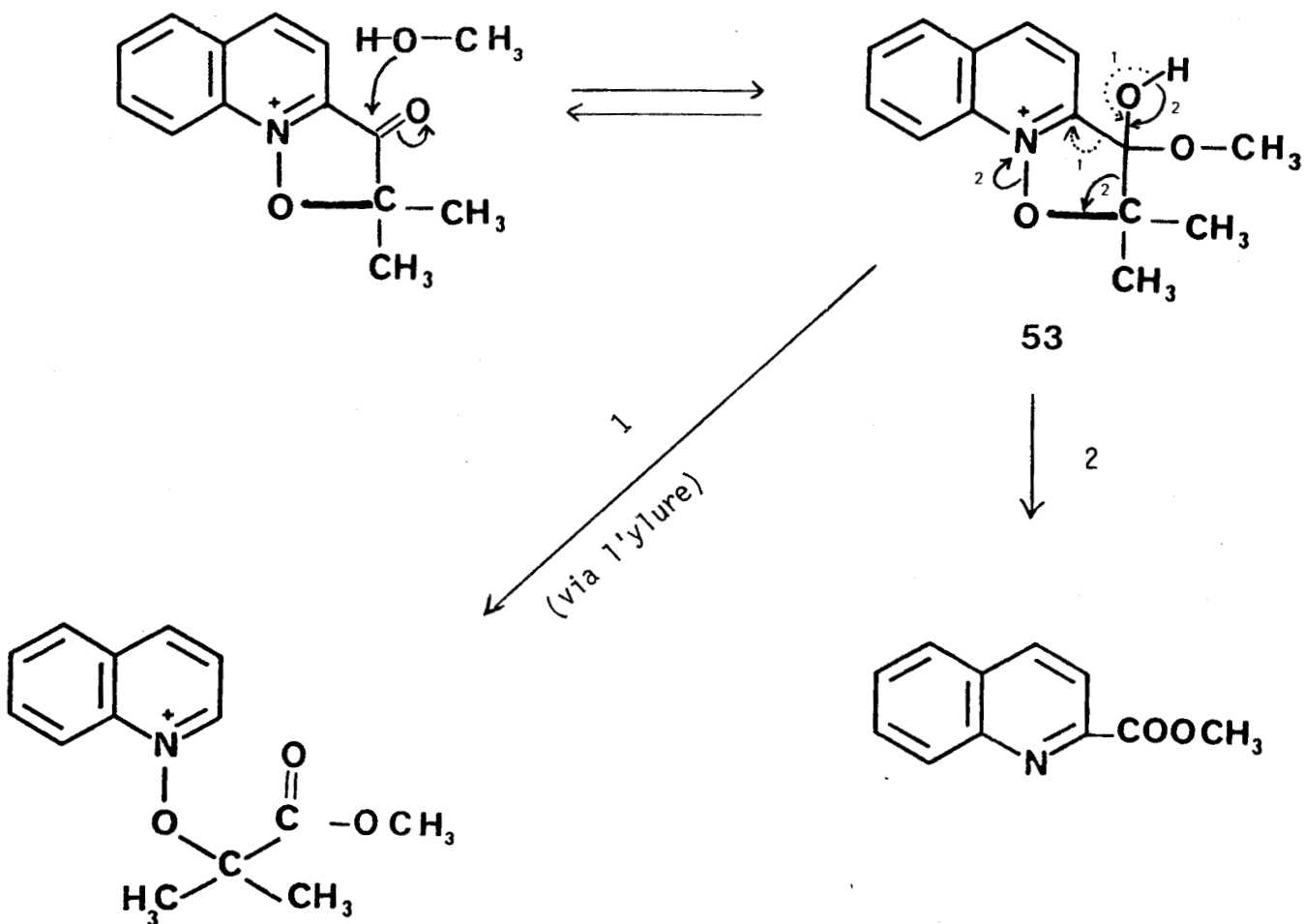
Schéma .

Mais, ici les intermédiaires isoxazolinoquinoléinium ou isoquinoléinium ne sont pas isolables, car la présence de la fonction cétone, les rend plus réactifs. Celle-ci peut, en effet, subir l'attaque nucléophile du méthanol pour conduire à un hémiacétal 53.

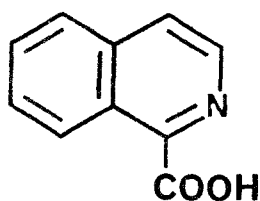
Ce dernier peut :

- Soit redonner l'ylure puis l'ester méthylique correspondant au produit de départ (le bilan est alors une transestérification) ;

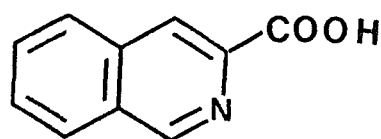
- soit évoluer selon un processus de fragmentation alcoxylogue du mode A (schéma 34).



On notera que la réaction du sel dérivé de l'isoquinoléine, s'avère là encore régiospécifique dans la mesure où elle ne conduit qu'à l'acide isoquinoléine-1 carboxylique 50 et non pas à son régioisomère, l'acide isoquinoléine-3 carboxylique 50a.



50



50a

L'interprétation de ce résultat expérimental est la même que celle avancée dans la série du sel à fonction cétone.

### 3. 5. CONCLUSION.

L'étude de la réactivité des sels à fonction ester 30 et 32 vis-à-vis de la tétraméthyl-2,2,6,6 pipéridine au sein du méthanol, nous a conduit à l'isolement des acides quinoléine-2 carboxylique et isoquinoléine-1 carboxylique dont les esters méthyliques sont formés au cours de cette réaction avec des rendements modérés. La formation de ces esters peut s'interpréter en admettant la formation d'un

*intermédiaire tricyclique à fonction cétone non isolable du fait de sa transformation plausible en hémiacétal ; ce dernier subirait alors une décomposition selon un mode alcoxylogue du mode A.*

-0-0-0-0-0-0-0-0-0-

CHAPITRE IV

-----

ETUDE DE LA REACTIVITE DES IONS CYANURE

VIS-A-VIS DES SELS DE N-ALCOXYQUINOLEINIUM

ET DE N-ALCOXYISOQUINOLEINIUM PORTEURS D'UNE FONCTION ESTER

-----

## 1 - GÉNÉRALITÉS.

L'action des ions cyanure sur les dérivés de N-oxydes hétérocycliques est actuellement bien connue. Celle-ci s'effectue selon deux types de réactions :

a/ La réaction des sels de N-alcoxy-pyridinium qui conduit à des pyridines substituées en position 2 ou 4 par un groupe nitrile. Cette réaction a été décrite simultanément en 1959 par FEELY et BEAVERS (6) et OKAMOTO et TANI (7a) qui ont postulé la formation, au cours de celle-ci, d'intermédiaires réactionnels possédant une structure dihydropyridinique 54 et 55 (schéma 35).

D'une façon générale, les réactions sont conduites à température ambiante dans des solvants polaires et protiques (eau, alcool) et pendant un temps relativement court (15 à 60 minutes)



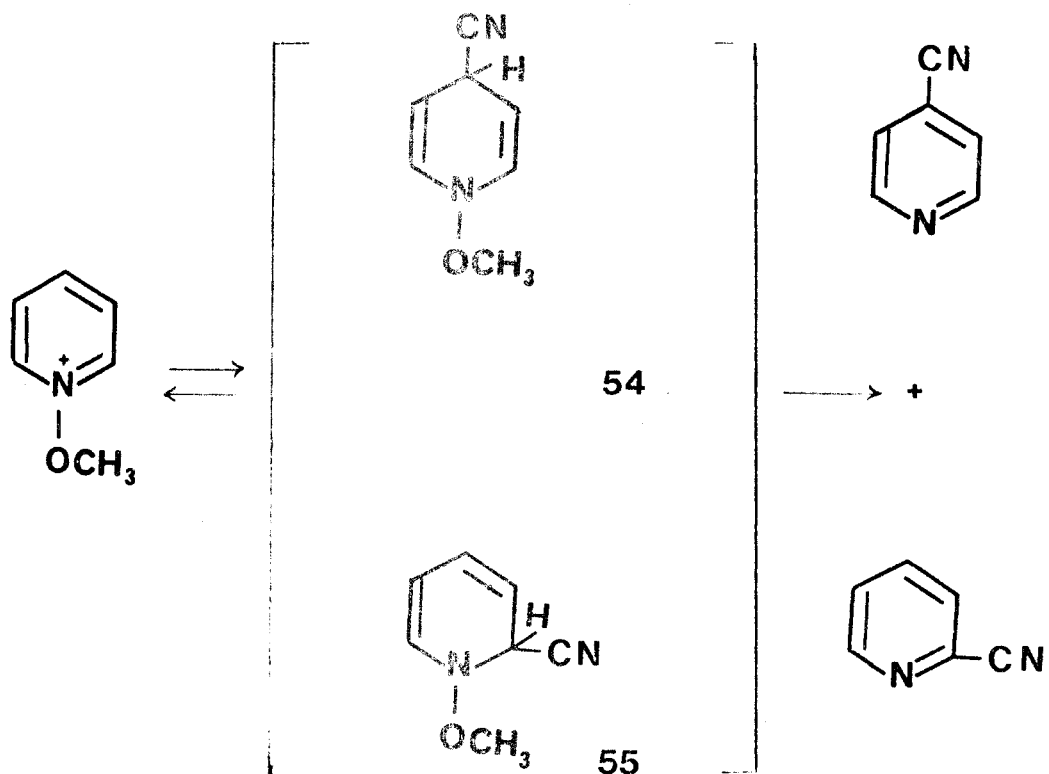


Schéma 35.

b/ La réaction de type REISSERT (31) qui a fait l'objet de nombreux travaux dont ceux de Mc EWEN et COBB en 1955 (32) ; 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 (schéma 36).

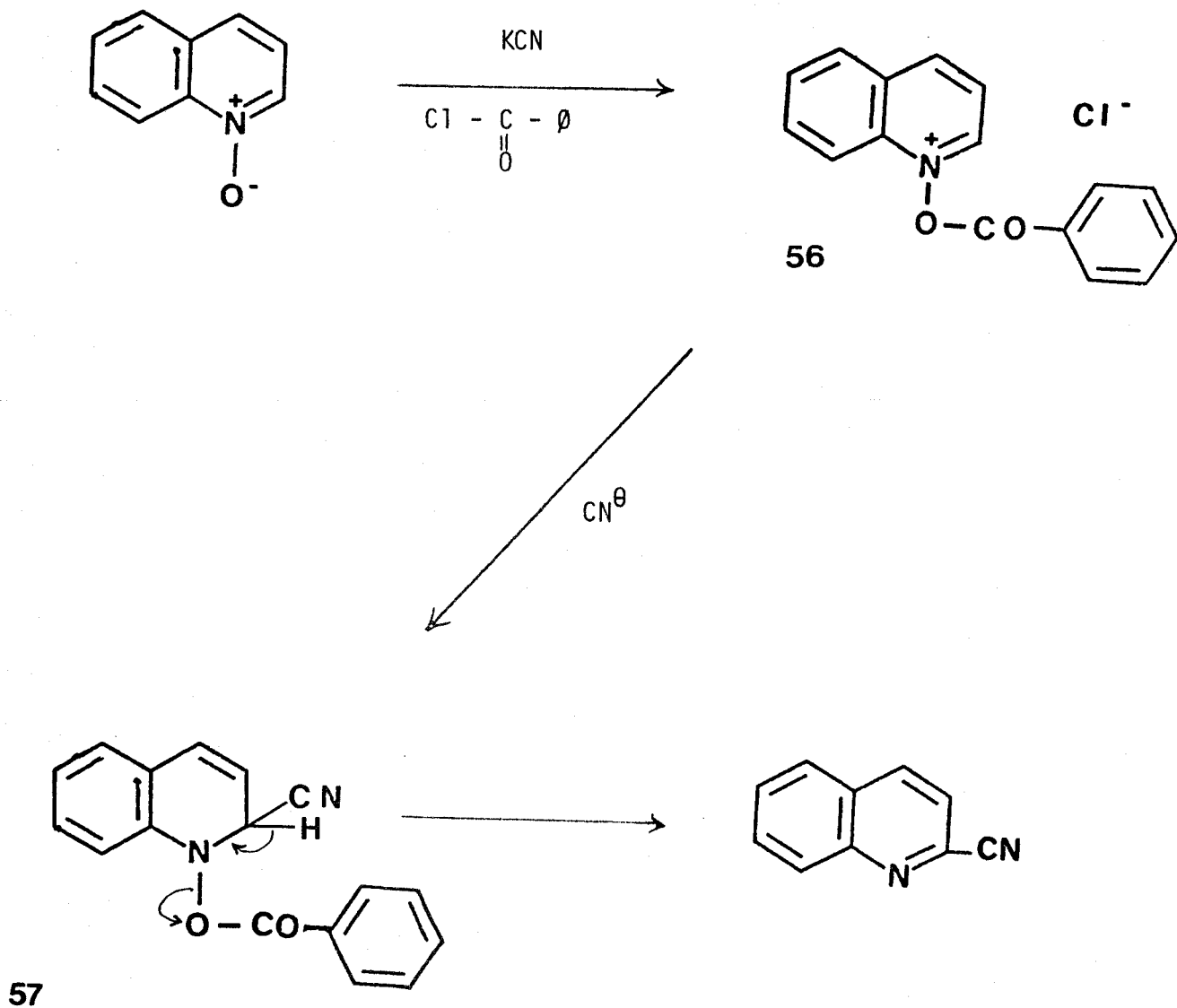


Schéma 36.

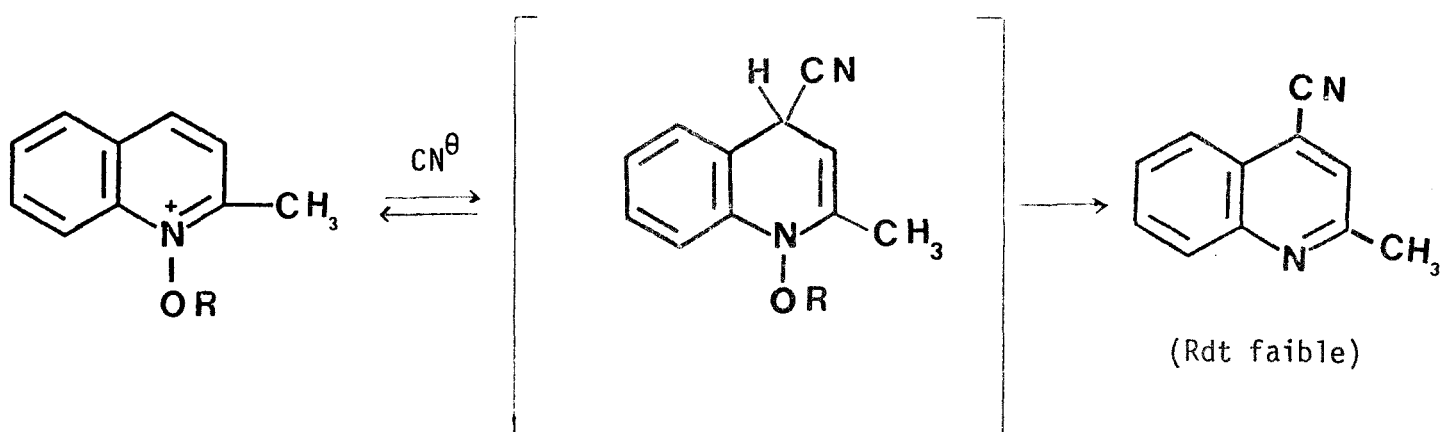


La réaction consiste dans la formation d'un ion acyl oxyquinoléinium 56 qui réagit, comme dans le cas des sels de *N*-alcoxy-pyridinium avec l'ion cyanure pour conduire à des dérivés dihydroquinoléiques stables 57. Ceux-ci peuvent être ultérieurement aromatisés pour conduire aux cyano-quinoléines correspondantes.

Les réactions effectuées généralement dans des conditions douces de température, favoriseraient la formation de cyano-2 quinoléine et cyano-1 isoquinoléine.

FEELY et BEAVERS (6) au cours de leurs études de la réactivité des sels de *N*-alcoxypyridinium vis-à-vis des ions cyanure, ont étendu leurs résultats aux sels de *N*-alcoxyquinoléinium. Les auteurs ont rapporté que dans la série de la quinoléine, l'action des ions cyanure sur l'ion *N*-méthoxyquinoléinium, conduit essentiellement à la cyano-2 quinoléine lorsque le carbone en position 2 n'est pas substitué.

Par contre, avec les sels de *N*-méthoxyquinaldinium 58, la substitution se fait alors en position 4 de l'hétérocycle, mais plus difficilement, puisque l'on observe un faible rendement en cyano-4 quinaldine (schéma 37).



## 2. RÉACTIVITÉ DES SELS DE N-ALCOXYQUINOLÉINIUM ET DE N-ALCOXYISOQUINOLÉINIUM A FONCTION ESTER.

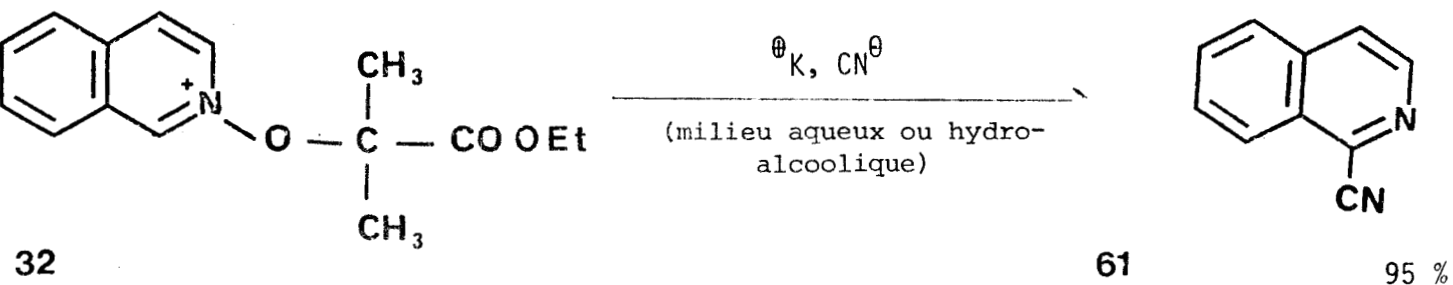
Dans le but de mettre en évidence, l'influence que peuvent avoir les différents groupes alcoyles et éventuellement d'isoler les intermédiaires dihydroquinoléiques intervenant au cours du processus réactionnel, nous avons pour notre part, entrepris l'étude de la réaction des sels 30 et 32 avec les ions cyanure. Celle-ci a été réalisée entre 0 et 25°C par action du cyanure de potassium en solution hydro-alcoolique ou aqueuse pendant 30 à 60 minutes.

### 2.1. CONDITIONS D'ISOLEMENT DES PRODUITS DE REACTION.

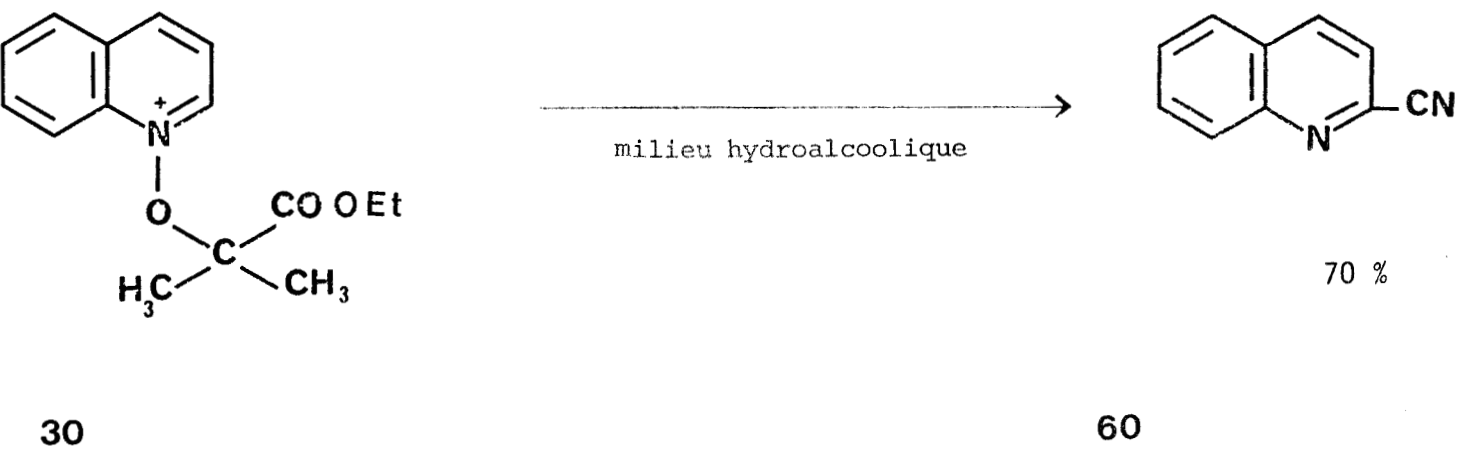
Les sels utilisés réagissent, tous, aisément avec les ions cyanure.

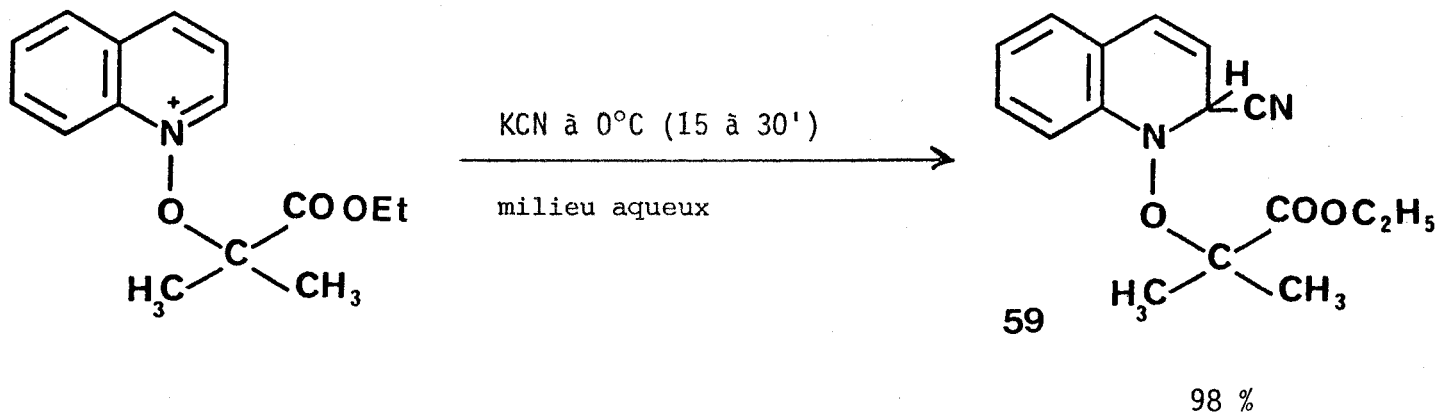
a/ Ils conduisent à de bons rendements (70 à 95 %) en cyano-2 quinoléine et cyano-1 isoquinoléine lorsque les réactions sont effectuées en solution hydro-alcoolique durant une heure avec un excès de cyanure de potassium. Ces rendements sont comparables à ceux rapportés dans la littérature (6), pour l'action des ions cyanure sur l'ion N-méthoxyquinoléinium (Rdt = 93 %) ou isoquinoléinium (Rdt = 95 %).

b/ En milieu aqueux, seul le sel 32 conduit au nitrile correspondant 61 (schéma 38).

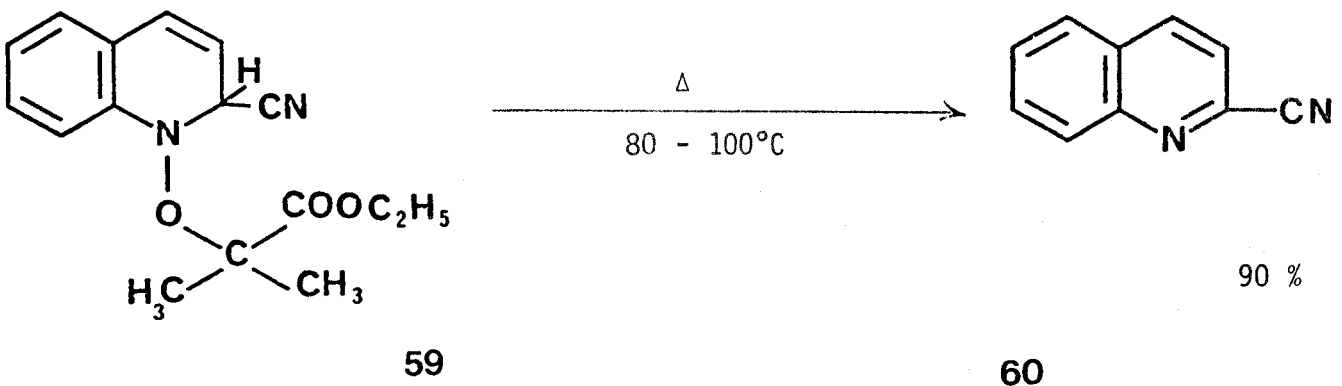


Par contre le sel 30 fournit quantitativement le dérivé d'addition de structure dihydro-1,2 quinoléique 59 lorsque un équivalent de cyanure de potassium est utilisé durant une demi-heure à 0°C (schéma 39).



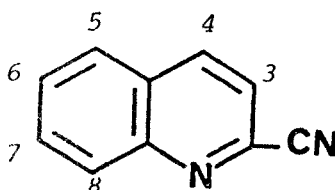


*Ce dernier peut être recristallisé au sein du mélange éther de pétrole-hexane, mais se transforme en cyano-2 quinoléine par chauffage de sa solution aqueuse ou lors d'essais de recristallisation dans le méthanol.*



## 2.2. ETUDE STRUCTURALE DES PRODUITS ISOLES.

- Cyano-2 quinoléine 60.



Sa structure a été établie :

a/ d'une part par l'analyse centésimale (cf. partie expérimentale) et par son point de fusion.

$F = 93-94^{\circ}\text{C}$

Littérature :  $F = 93^{\circ}\text{C}$  (6).

b/ d'autre part par l'analyse de ses spectres de R.M.N. et I.R.

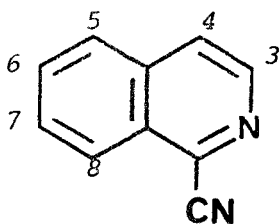
L'étude R.M.N. montre un massif complexe entre 7,6 et 8,35 ppm d'où émerge un doublet situé à champ faible. Par comparaison avec le spectre du sel 30 de départ, on notera la disparition des signaux des protons de la chaîne alcoyle, ainsi que celle du signal du proton  $\text{H}_2$ . Ce qui confirme une substitution en  $\alpha$  de l'azote hétérocyclique par l'ion cyanure, suivie d'une désalcoxylation.

Par ailleurs une comparaison avec les spectres de la quinoléine, permet d'attribuer au proton  $H_3$ , le signal le plus déblindé du massif ( $\delta = 8,35$  ppm ;  $J_{3,4} = 8$  Hertz) sous forme d'un doublet. Ce proton, qui présentait un déplacement chimique de 7,1 ppm dans la quinoléine, subit un déblindage intense du fait de l'anisotropie créée par le groupe nitrile.

- L'analyse du spectre I.R., confirme les résultats précédents et montre :

- Une bande d'absorption VCN du groupe nitrile à  $2235\text{ cm}^{-1}$ .
- La disparition de la bande ester qui se situait vers  $1740\text{ cm}^{-1}$  dans le produit de départ 30 ainsi que celle de l'ion perchlorate à  $1090\text{ cm}^{-1}$ .

- Cyano-1 isoquinoléine 61.





- Sa structure a été établie selon les mêmes critères que précédemment :

a/  $F = 87-88^{\circ}C$

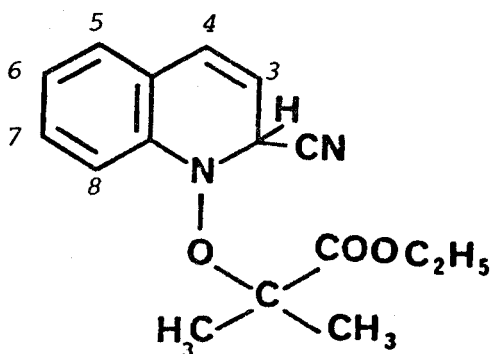
Littérature  $F = 88-89^{\circ}C$  (33).

b/ L'étude en R.M.N. montre un doublet à 8,66 ppm ( $J = 6$  Hertz) et deux massifs indifférenciés ; l'un à 8,3 ppm correspondant à un proton, l'autre à 7,85 ppm s'intégrant pour quatre protons. Par comparaison avec le spectre de l'isoquinoléine, dont le proton  $H_3$  présente un déplacement chimique de 8,52 ppm et une constante de couplage  $J_{3-4} = 6$  Hertz, on peut attribuer le doublet le plus déblindé au proton  $H_3$ . Par ailleurs, on observe la disparition du signal du proton  $H_1$  qui résonnait dans l'isoquinoléine à 9,2 ppm sous forme d'un singulet. Ceci permet de conclure à une substitution en position 1.

Par comparaison avec le spectre du sel de départ 33, on remarquera la disparition des signaux des protons de la chaîne alcoyle résultant d'une désalcoxylation. Quant au massif situé à 8,3 ppm, qui présente l'allure d'un double doublet élargi, il peut être attribué au proton benzénique  $H_8$  qui subit l'effet déblindant du substituant nitrile (CN) en position péri.

En I.R. une absorption à  $2230\text{ cm}^{-1}$  caractéristique de la vibration  $\nu_{CN}$  du groupe nitrile et la disparition de l'absorption  $\nu_{C=O}$  à  $1740\text{ cm}^{-1}$  de la fonction ester dans le sel de départ, confirment les résultats découlant de l'étude R.M.N.

$\alpha$ -(cyano-2 dihydro-1,2 quinoléine-1 oxy)  
isobutyrate d'éthyle. 59.



A/ SPECTROMETRIE DE RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE

(dans  $\text{CDCl}_3$  ; référence interne T.M.S.).

| Dept Chimique (ppm) | Nbre de protons | Multiplicité spectrale | Attributions  |
|---------------------|-----------------|------------------------|---|
| 7,30                | 2               | massif                 | $\text{H}_8$ et vraisemblablement $\text{H}_5$  |
| 7                   | 2               | massif                 | $\text{H}_6$ et $\text{H}_7$  |
| 6,7                 | 1               | d                      | $\text{H}_4$ ; $J_{3,4} = 9$ Hertz  |
| 5,9                 | 1               | d,d                    | $\text{H}_3$ $\left\{ \begin{array}{l} J_{3,4} = 9 \text{ Hertz} \\ J_{3,2} = 6 \text{ Hertz} \end{array} \right.$                                |
| 5,4                 | 1               | d                      | $\text{H}_2$ ; $J_{2,3} = 6$ Hertz  |
| 4,2                 | 2               | q                      | $\text{CH}_2$ de la fonction ester<br>$J = 7,3$ Hertz   |
| { 1,6               | 3               | s                      | } $\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{H}_3\text{C} \end{array}$ de la chaîne<br>alcoyle<br>non équivalents |
| { 1,5               | 3               | s                      |   |
| 1,25                | 3               | t                      | $\text{CH}_3$ de la fonction ester<br>$J = 7,3$ Hertz   |

L'étude du spectre R.M.N. montre qu'il s'agit d'une structure dihydroquinoléinique résultant d'une réaction d'addition de l'ion cyanure sur le sel de départ 30 non désalcoxylé.

a/ LES PROTONS DE LA CHAÎNE ALCOXYLE.

. Les protons de la fonction ester, apparaissent sous forme de signaux dont les multiplicités sont conformes aux structures envisagées.

. Les protons des deux groupes méthyles, portés par le carbone en  $\alpha$  de l'oxygène, résonnent sous forme de deux singulets distincts, traduisant une non-équivalence magnétique dont l'origine réside dans la proximité spatiale du carbone 2 asymétriquement substitué (23).

b/ LES PROTONS DE L'HÉTÉROCYCLE DIHYDROQUINOLEINE.

On notera la présence de deux massifs : l'un à 7,3 ppm et l'autre à 7 ppm dont les valeurs des déplacements chimiques correspondent à celles des protons aromatiques ( $H_5$ ,  $H_8$  et  $H_6$ ,  $H_7$ ). On peut supposer que les protons  $H_5$  et  $H_8$  sont les plus déblindés du fait de l'influence respectivement de l'atome d'azote et de la double liaison exocyclique.

Entre 5,4 et 6,7 ppm apparaissent :

. D'une part les signaux des protons éthyléniques

respectivement sous forme d'un doublet et d'un doublet dédoublé ; les couplages observés permettent une attribution univoque :

$H_4$  à 6,7 ppm ( $J_{4,3} = 9$  Hertz).

$H_3$  à 5,9 ppm ( $J_{3,4} = 9$  Hertz ;  $J_{3,2} = 6$  Hertz).

. D'autre part le signal d'un proton allylique fortement déblindé qui apparait sous forme d'un doublet à  $\delta = 5,4$  ppm ( $J = 6$  Hertz). Il s'agit du proton  $H_2$  dont le déblindage est dû à la présence du groupe nitrile voisin.

#### B/ SPECTROMETRE INFRA-ROUGE (pastille de KBr).

L'analyse du spectre I.R., vient confirmer les résultats de l'étude R.M.N. et permet d'observer entre autres :

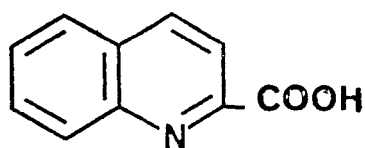
. La bande d'absorption intense  $\nu_{C=O}$  de la fonction ester à  $1740\text{ cm}^{-1}$ .

. Celle du groupe nitrile  $\nu_{C\equiv N}$  à  $2240\text{ cm}^{-1}$ .

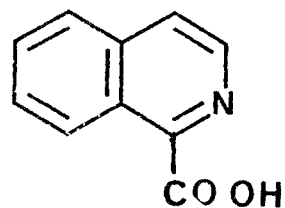
### 3. HYDROLYSE ACIDE DES CYANOQUINOLEINE ET ISOQUINOLEINE.

Afin de vérifier les caractéristiques physicochimiques des acides quinoléine-2 carboxylique 49 et isoquinoléine-1 carboxylique 50 précédemment obtenus à partir des produits de décomposition des sels 30 et 32 lors de l'action de la tétraméthyl-2,2,6,6 pipéridine sur ceux-ci nous avons soumis à l'hydrolyse acide, respectivement la cyano-2 quinoléine 60 et la cyano-1 isoquinoléine 61.

Dans les conditions classiques utilisant un acide minéral, en l'occurrence, l'acide sulfurique 10N, la réaction nous a permis d'identifier respectivement les acides 49 et 50 dont les caractéristiques spectrales s'avèrent identiques à celles rapportées au chapitre 3.



49



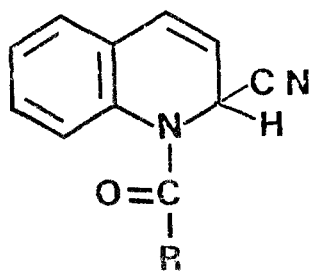
50

#### 4. CONCLUSION.

L'action des ions cyanure que nous avons réalisée sur les sels 30 et 32 à fonction ester, nous montre que l'encombrement de la chaîne alcoyle n'affecte pas particulièrement la réactivité de ces sels comparativement aux ions *N*-méthoxyquinoléinium et isoquinoléinium. Un résultat semblable avait été observé, par H. SLIWA et A. TARTAR (34), lors de l'étude des ions cyanure sur différents sels de *N*-alcoypyridinium présentant une fonction ester dans leur chaîne alcoyle.

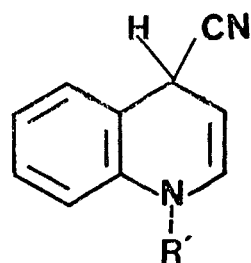
L'originalité de notre travail réside dans le fait que nous avons pu effectivement isoler, dans le cas du sel 30 dérivé du *N*-oxyde de quinoléine, l'intermédiaire de type dihydropyridinique qui apparait dans cette réaction et qui résulte de l'addition de l'ion cyanure au niveau du carbone-2 de l'hétérocycle.

On remarquera que si la stabilité des alcyl-1 cyano-2 dihydro-1,2 quinoléines 62 ou des cyano-4 alkyl-1 dihydro-1,4 quinoléines 63 permet leur isolement respectivement dans la réaction de REISSERT (31) et de KAUFMANN (35), 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, par action des ions cyanures sur les sels de *N*-alcoypyridinium, quinoléinium ou isoquinoléinium.



62

R = aryl



63

R' = alkyl

*Notre travail comble cette lacune dans ce domaine, en apportant une preuve supplémentaire à l'interprétation de cette réaction selon un mécanisme d'addition-élimination.*



-0-0-0-0-0-0-0-0-0-0-

## CONCLUSION

Au cours de ce travail nous avons réalisé la synthèse de sels de *N*-alcoxyquinoléinium et isoquinoléinium fonctionnalisés présentant une fonction ester ou cétone dans leur chaîne alcoyle. Ceux-ci ont été préparés avec de bons rendements en condensant les *N*-oxydes hétérocycliques avec le bromoisobutyrate d'éthyle ou la bromoacétophénone en présence de nitrate ou de perchlorate d'argent au sein de l'acétonitrile.

La réactivité de ces sels a été étudiée vis-à-vis de l'action des amines secondaires et des ions cyanure

L'action d'une amine encombrée comme la tétraméthyl-2,2,6,6 pipéridine a permis d'isoler, dans le cas des sels à fonction cétone, des sels de dihydro isoxazolo [2,3-*a*] quinoléinium ou isoquinoléinium avec des rendements quantitatifs. La formation de ces sels correspond à la première étape du processus PARC-ANRO d'une nouvelle conversion hétérocyclique mise en évidence au cours de travaux antérieurs réalisés sur des sels de *N*-alcoxypyridinium. Mais à 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 alcoylogue du mode A conduisant quantitativement à la benzoyl-2 quinoléine ou à la benzoyl-1 isoquinoléine.



. En ce qui concerne les sels à fonction ester les intermédiaires tricycliques précédents ne sont pas isolables ; leur réaction avec le méthanol utilisé comme solvant est suivi, là encore, d'une décomposition alcoxylogue du mode A qui conduit aux esters méthyliques des acides quinaldique et isoquinoléine-1 carboxylique.

. L'action des ions cyanure réalisée sur les sels à fonction ester conduit par une réaction d'addition-élimination selon le mode B aux cyano-2 quinoléine et cyano-1 isoquinoléine. Dans le cas du sel dérivé du N-oxyde de quinoléine l'intermédiaire dihydroaromatique provenant de l'addition de l'ion cyanure a pu, pour la première fois dans ce type de réaction, être isolé. Ce résultat confirme l'intervention de tels intermédiaires dans le mécanisme des réactions obéissant au mode B de la classification de KATRITZKY.

-0-0-0-0-0-0-0-0-0-0-0-

PARTIE EXPERIMENTALE

-0-0-0-0-0-0-0-0-0-0-

## GENERALITES

---

*Plutôt que de décrire individuellement chaque réaction nous nous sommes efforcés dans le présent chapitre relatif à la partie expérimentale, de faire figurer un mode opératoire général pour chaque type de réaction (en précisant par ailleurs les éventuelles modifications requises dans certains cas particuliers).*

- Les matières premières utilisées (les N-oxydes de quinoléine ou d'isoquinoléine et les dérivés bromés à savoir : l'  $\alpha$ -bromoisobutyrate d'éthyle ou l' $\alpha$ -bromoisobutyrophénone) sont des produits commerciaux des laboratoires ALDRICH.

- Les spectres I.R. ont été enregistrés sur un spectrographe BECKMAN I.R. à partir de pastilles de KBr.

- Les spectre R.M.N. ont été réalisés pour la plupart d'entre eux, dans le laboratoire de Chimie Physique de la Faculté de Pharmacie (Service du Professeur FEBVAY) sur un spectrographe JEOL C 60 HL à partir de solutions dans le D.M.S.O. pour les sels ou de solutions dans  $CDCl_3$  dans les autres cas, la référence interne étant le T.M.S.

- Les points de fusion ont été déterminés en tube capillaire et ne sont pas corrigés.

- Les analyses élémentaires ont été effectuées par le Service Central de Microanalyses du C.N.R.S.

1. PRÉPARATION DES SELS DE N-ALCOXYQUINOLEINIUM  
ET DE N-ALCOXYISOQUINOLÉINIUM.

METHODE GENERALE DE PREPARATION

0,03 mole de N-oxyde de quinoléine (4,35 g) ou d'isoquinoléine et 0,03 mole de perchlorate d'argent (6,20 g) (ou de nitrate), sont mis en solution dans l'acétonitrile. L'ensemble est refroidi vers 0°C, et 0,03 mole de dérivé bromé | $\alpha$ -bromoisobutyrate d'éthyle (5,90 g) ou  $\alpha$ -bromoisobutyrophénone (6,80 g) | dissous dans 10 ml d'acétonitrile est ajouté goutte à goutte sous agitation.

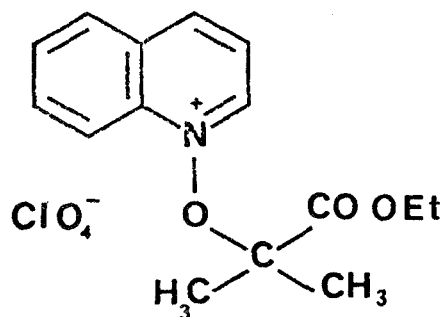
Après une durée de réaction à la température ambiante, variant suivant le sel de départ (cf. tableaux B et C), le bromure d'argent formé est séparé par filtration et lavé au méthanol.

L'addition d'éther au filtrat (éventuellement réduit au 1/3 de son volume initial) provoque la précipitation du sel de quinoléinium ou d'isoquinoléinium qui est isolé par filtration et recristallisé.

REMARQUE : Les sels 30 dérivés du N-oxyde de quinoléine et de l' $\alpha$ -bromoisobutyrophénone, sont repris plusieurs fois au méthanol après évaporation de l'acétonitrile pour bien éliminer le sel d'argent.

a/ SELS PORTANT UNE FONCTION ESTER OU CETONE DANS LEURS  
CHAINE ALCOXYLE ET DERIVANT DE LA QUINOLEINE.

PERCHLORATE D' $\alpha$ (QUINOLEINE-1 OXY) ISOBUTYRATE D'ETHYLE 30.



Rendement = 85 %.

Recristallisation : acétone.

F = 165 - 166°C.

R.M.N. (voir partie théorique).

I.R. :  $\nu_{C=O}$  : 1740 cm<sup>-1</sup>.

$\nu(\text{ClO}_4^\ominus)$  : 1080 cm<sup>-1</sup>

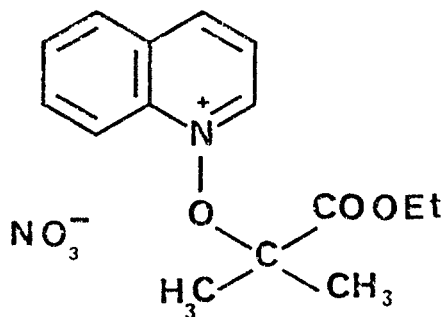
Analyse Elémentaire : C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>7</sub> PM = 359,76

|       | C     | H    | N    |
|-------|-------|------|------|
| Calc. | 50,07 | 5,04 | 3,89 |
| Tr.   | 49,83 | 5,20 | 3,97 |

Dosage de Cl<sup>-</sup> :

Calc. 9,85 ; Tr. 9,99

NITRATE d' $\alpha$ (QUINOLEINE-1 OXY) ISOBUTYRATE D'ETHYLE 30a .



Rendement = 40 %.

Recristallisation : acétone - acétonitrile (1/1)  
ou acétone.

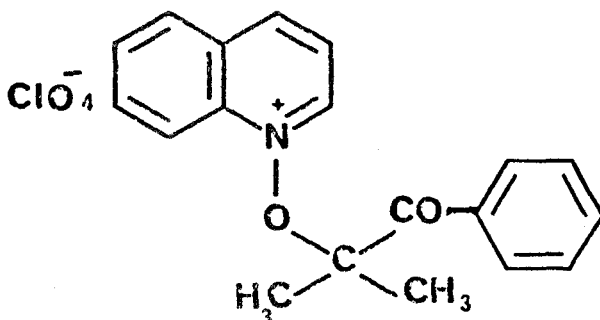
F = 134-135°C.

I.R. :  $\nu_{C=O}$  vers 1740  $\text{cm}^{-1}$  ;  $\nu(\text{NO}_3^\ominus)$  vers 1360  $\text{cm}^{-1}$ .

Analyse Élémentaire : C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>      PM = 322,31.

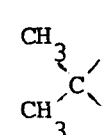
|       | C     | H    | N    |
|-------|-------|------|------|
| Calc. | 55,89 | 5,58 | 8,69 |
| Tr.   | 55,85 | 5,62 | 8,62 |

PERCHLORATE D'  $\alpha$ (QUINOLEINE-1 OXY) ISOBUTYROPHENONE 31.



Rendement = 75 % (huile).

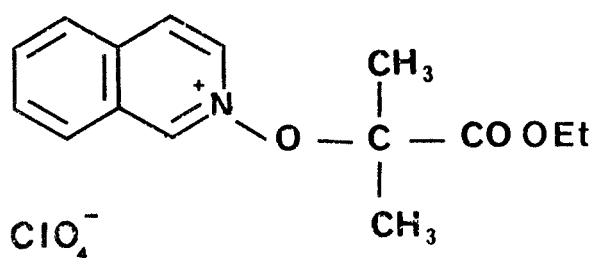
R.M.N. dans le D.M.S.O. ; Référence interne T.M.S.

| Dept. Chimique<br>(ppm) | nbre de protons | Multiplicité<br>spectrale | Attribution   |
|-------------------------|-----------------|---------------------------|---|
| 9,55                    | 1               | (d)                       | H <sub>2</sub> ; J <sub>2,3</sub> = 6 Hertz   |
| 9,4                     | 1               | (d)                       | H <sub>8</sub> ; J <sub>7,8</sub> = 8 Hertz   |
| 8,15-8,5                | 10              | (m)                       | Autres protons aromatiques  |
| 1,85                    | 6               | s                         | <br>du carbone<br>en $\alpha$ de l'oxygène |

I.R. :  $\nu(\text{C=O})$  1690  $\text{cm}^{-1}$  ;  $\nu(\text{ClO}_4^-)$  vers 1090  $\text{cm}^{-1}$

b/ SELS PORTANT UNE FONCTION ESTER OU CETONE DANS  
LEUR CHAINE ALCOXYLE ET DERIVANT DE L'ISOQUINOLEINE.

PERCHLORATE d' $\alpha$ (ISOQUINOLEINE-2 OXY) ISOBUTYRATE  
D'ETHYLE 32.



Rendement = 80 %.

Recristallisation : éthanol absolu.

F = 97-98°C.

R.M.N (cf. partie théorique).

I.R. :  $\nu_{\text{C=O}}$  vers  $1730 \text{ cm}^{-1}$  ;  
 $\nu(\text{ClO}_4^-)$  vers  $1090 \text{ cm}^{-1}$ .

Analyse élémentaire  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{ClNO}_7$  PM = 359,76.

|       | C     | H    | N     |
|-------|-------|------|-------|
| Calc. | 50,07 | 5,04 | 3,89  |
| Tr.   | 50,28 | 5,03 | 3,89. |

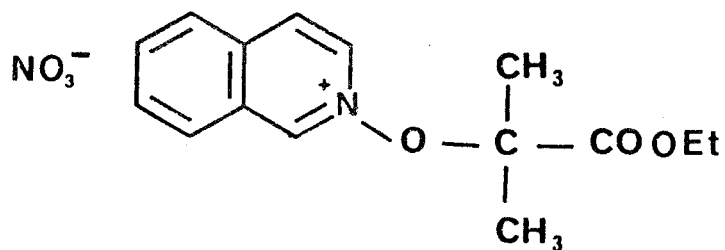
Dosage de  $\text{Cl}^\ominus$

Calc. 9,85

Tr. 9,81



NITRATE D' $\alpha$ -(ISOQUINOLEINE-2 OXY) ISOBUTYRATE D'ETHYLE 32a .



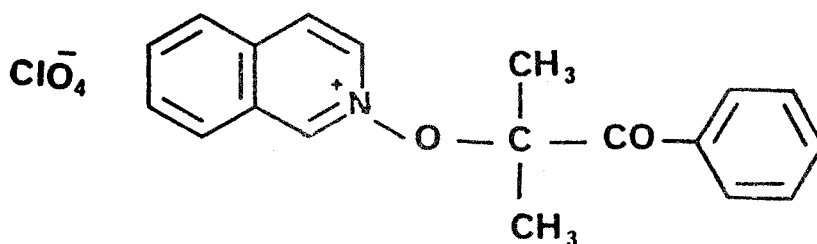
Rendement = 60 %.

Recristallisation : acétone.

F = 119-120°C.

I.R. :  $\nu_{\text{C=O}}$  vers  $1730 \text{ cm}^{-1}$   
 $\nu(\text{NO}_3^-)$  vers  $1360 \text{ cm}^{-1}$ .

PERCHLORATE D' $\alpha$ -(ISOQUINOLEINE-2 OXY) ISOBUTYROPHENONE 33.



Rendement = 95 %.

Recristallisation : éthanol absolu (ou éthanol - acétone :10/1)

F = 129-130°C.

I.R. :  $\nu_{C=O}$  vers  $1690\text{ cm}^{-1}$   
 $\nu(\text{ClO}_4^\ominus)$  vers  $1090\text{ cm}^{-1}$

R.M.N. (cf. partie théorique).

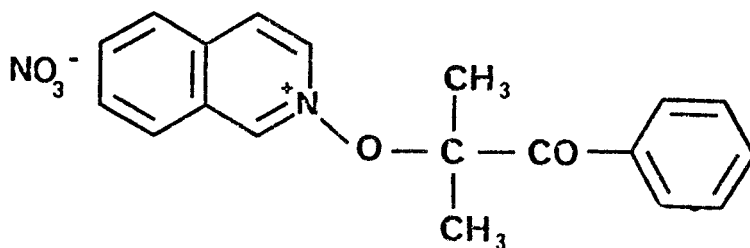
Analyse élémentaire :  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClNO}_6$  PM = 391,80

|       | C     | H    | N    |
|-------|-------|------|------|
| Calc. | 58,24 | 4,63 | 3,57 |
| Tr.   | 58,30 | 4,57 | 3,53 |

Dosage de  $\text{Cl}^\ominus$  :

|       |       |
|-------|-------|
| Calc. | 9,04  |
| Tr.   | 8,96. |

NITRATE D' $\alpha$ -(ISOQUINOLEINE-2 OXY) ISOBUTYROPHENONE 33a.



Rendement = 30 %.

Recristallisation : acétate d'éthyle - acétonitrile (3/1).

F = 135-136°C.

I.R. :  $\nu_{C=O}$  vers  $1690\text{ cm}^{-1}$   
 $\nu(\text{NO}_3^-)$  vers  $1360\text{ cm}^{-1}$ .

Analyse élémentaire :  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$  PM = 354,36.

| Calc. | C     | H    | N     |
|-------|-------|------|-------|
| Calc. | 64,40 | 5,12 | 7,90  |
| Tr.   | 64,60 | 5,31 | 7,61. |

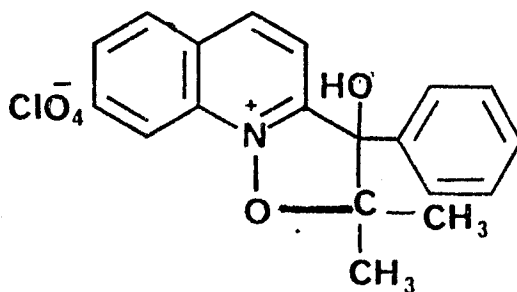
2. PRÉPARATION DES PRODUITS DE RÉACTION DE LA TÉTRAMÉTHYL-2,2,  
6,6 PIPÉRIDINE AVEC LES SELS PORTEURS D'UNE FONCTION CÉTONE  
EN  $\alpha$  31 ET 33.

2.1. PRÉPARATION DES INTERMÉDIAIRES 41 et 42.

MÉTHODE GÉNÉRALE DE PRÉPARATION

A une solution de 0,005 mole de perchlorate d' $\alpha$ -(quino-  
léine-1 oxy)isobutyrophénone 31 ou d' $\alpha$ -(isoquinoléine-2 oxy) isobutyro-  
phénone 33 (2 g) dans 100 ml de méthanol, est ajoutée goutte à goutte  
sous agitation 0,005 mole de tétraméthyl-2,2,6,6 pipéridine (0,70 g)  
dans le même solvant. Après 24 heures de contact à la température  
ambiante, le solvant est évaporé sous vide. Le résidu obtenu, trituré  
dans un mélange éther-éthanol 5/1 permet de séparer le sel attendu qui  
est essoré, lavé à l'éther puis recristallisé.

PERCHLORATE DE DIMETHYL-2,2 HYDROXY-3 PHENYL-3  
DIHYDRO-2,3 ISOXAZOLO|2,3- $\alpha$ |QUINOLEINIUM 41.



Rendement = 97 %.

Recristallisation : éthanol.

F = 203-204°C.

R.M.N. (voir partie théorique).

I.R.  $\nu_{OH}$  lié vers  $3460\text{ cm}^{-1}$   
 $\nu(\text{ClO}_4^\ominus)$  vers  $1090\text{ cm}^{-1}$ .

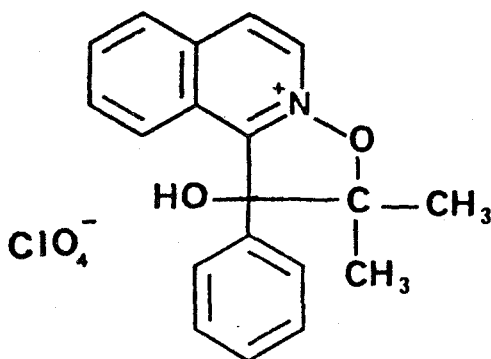
Analyse élémentaire :  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClNO}_6$  PM = 391,80.

|       | C     | H    | N    | O     |
|-------|-------|------|------|-------|
| Calc. | 58,24 | 4,63 | 3,57 | 24,50 |
| Tr.   | 58,16 | 5,24 | 3,30 | 24,64 |

Dosage de  $\text{Cl}^\ominus$

|       |      |
|-------|------|
| Calc. | 9,04 |
| Tr.   | 8,90 |

PERCHLORATE DE DIMETHYL-2,2 HYDROXY-3 PHENYL-DIHYDRO-2,3  
ISOXAZOLO[2,3-a]ISOQUINOLEINIUM 42.



Rendement = 99 %.

Recristallisation : éthanol.

$F = 228-230^{\circ}\text{C}$ .

R.M.N. (cf. partie théorique).

I.R.:  $\nu_{\text{OH}}$  lié vers  $3380\text{ cm}^{-1}$   
 $\nu(\text{ClO}_4^{\ominus})$  vers  $1100\text{ cm}^{-1}$ .

Analyse élémentaire :  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClNO}_6$  PM : 391,80.

|       | C     | H    | N     |
|-------|-------|------|-------|
| Calc. | 58,24 | 4,63 | 3,57  |
| Tr.   | 58,03 | 4,60 | 3,41. |

2.2. ACTION PROLONGEE DE LA TETRAMETHYL-2,2,6,6  
PIPERIDINE SUR LE SEL 31.

A 0,005 mole du sel 31 dans 20 ml de méthanol, est ajoutée goutte à goutte 10 ml d'une solution méthanolique de tétraméthyl-2,2,6,6 pipéridine (0,005 mole). Après 72 heures d'agitation à la température ambiante, on évapore le solvant de la réaction et le résidu obtenu, est traité par un mélange éther-éthanol. Ce qui permet d'isoler, 1,25 g de produit 41 (65%) qui est recristallisé de l'éthanol absolu (F = 203-204°C).

L'évaporation des solvants de filtration et de recristallisation, donne lieu à un second jet qui, traité par 10 ml d'eau, permet d'isoler 0,35 g de benzoyl-2 quinoléine 43 (Rendement 30 %).

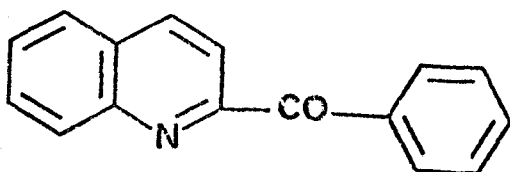
3. PRÉPARATION DES PRODUITS DE RÉACTION DE LA PIPÉRIDINE  
SUR LES SELS 41 ET 42.

3.1. PREPARATION DE LA BENZOYL-2 QUINOLEINE 43.

0,005 mole (2 g) de perchlorate de diméthyl-2,2 hydroxy-3 dihydro-2,3 isoxazolo[2,3-a]quinoléinium 41 est mise en solution dans 80 ml de méthanol. Au mélange réactionnel maintenu à la température ambiante, on ajoute sous agitation 0,01 mole (0,8 g) de pipéridine dissous dans 10 ml de méthanol. L'évaporation du solvant, après 72 heures

d'agitation, laisse un résidu qui traité par de l'eau, permet d'isoler le produit attendu qu'on sèche, puis recristallise de l'hexane.

BENZOYL-2 QUINOLEINE 43.



Rendement = 95 %.

Recristallisation : hexane.

F = 111°C ; Littérature : F = 110-111°C.

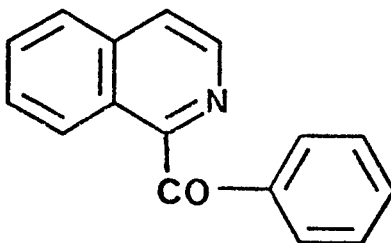
R.M.N. (cf. voir partie théorique).

I.R. :  $\nu_{C=O}$  vers  $1670 \text{ cm}^{-1}$ .

Analyse élémentaire : C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>NO      PM = 233,27.

|       | C     | H    | N    | O     |
|-------|-------|------|------|-------|
| Calc. | 82,38 | 4,75 | 6,00 | 6,85  |
| Tr.   | 82,14 | 4,75 | 5,90 | 6,95. |

### 3.2. PREPARATIONS DE LA BENZOYL-1 ISOQUINOLEINE 44.



0,01 mole (11 g) de perchlorate de diméthyl-2,2 hydroxy-3 dihydro-2,3 isoxazolo |2,3-a| isoquinoléinium 42 est mise en solution dans 40 ml de méthanol. On ajoute à cette solution, maintenue à la température ambiante, 0,02 mole (1,6 g) de pipéridine dans 10 ml de méthanol. La réaction est maintenue sous agitation pendant 72 heures.

Après évaporation du méthanol et addition de 50 ml d'eau, on isole la benzoyl-1 isoquinoléine attendue que l'on recristallise de l'éther de pétrole.

Rendement = 98 %.

Recristallisation : éther de pétrole.

F = 78-79°C ; Littérature = 78°C (26).

R.M.N. (voir partie théorique).

I.R. :  $\nu_{C=O}$  vers  $1670\text{ cm}^{-1}$ .

Analyse élémentaire :  $C_{16}H_{11}NO$  PM = 233,27.

|       | C     | H    | N    | O    |
|-------|-------|------|------|------|
| Calc. | 82,38 | 4,75 | 6,00 | 6,85 |
| Tr.   | 81,34 | 4,75 | 6,16 | -    |



4. PRODUITS DE LA RÉACTION DE LA TÉTRAMETHYL-2,2,6,6  
PIPÉRIDINE AVEC LES SELS 30 ET 32 - PRÉPARATION  
DES ACIDES QUINOLÉINE-2 CARBOXYLIQUE ET ISOQUINOLÉINE-1  
CARBOXYLIQUE.

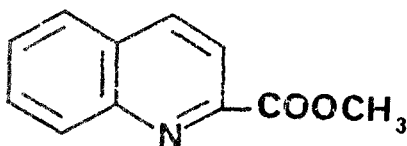
4.1. DECOMPOSITION ALCALINE DES SELS 30 et 32  
AU SEIN DU METHANOL.

A une solution de 0,01 mole (3,60 g) du sel 30 ou 32 dans le méthanol, est ajoutée goutte à goutte sous agitation 0,01 mole (1,40 g) de tétraméthyl-2,2,6,6 pipéridine dans 5 ml de méthanol.

L'agitation est maintenue à la température ambiante pendant 4 à 5 jours.

Après l'évaporation du solvant, le produit réactionnel est repris par 100 ml d'eau pour dissoudre le perchlorate de tétraméthyl pipéridinium ; puis on extrait à l'éther. Le traitement de la phase étherée conduit à une huile (1 g à partir du sel 30, 0,80 g à partir du sel 32), correspondant dans les deux cas à un mélange au sein duquel sont identifiés les esters méthyliques 47 et 48 dérivant respectivement des acides quinoléine-2 carboxylique 49 et isoquinoléine-1 carboxylique 50.

a/ QUINOLEINE-2 CARBOXYLATE DE METHYLE 47.



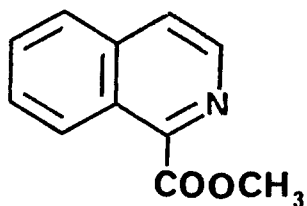
R.M.N. : (dans  $\text{CDCl}_3$  ; référence interne T.M.S.).

à 3,5 ppm : 3H (s)  $\text{CH}_3$  de la fonction ester méthylique

entre 7-8,6 ppm : un massif complexe de protons aromatiques.

I.R. :  $\nu(\text{C=O})$  vers  $1740 \text{ cm}^{-1}$ .

b/ ISOQUINOLEINE-1 CARBOXYLATE DE METHYLE 48.



R.M.N. : (dans  $\text{CDCl}_3$  ; référence interne T.M.S.).

à 3,7 ppm : 3H (s),  $\text{CH}_3$  de la fonction ester méthylique

entre 7,35-8,65 ppm : un ensemble de protons aromatiques donnant lieu à un massif complexe.

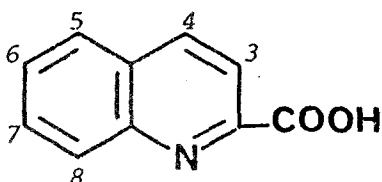
I.R. :  $\nu(\text{C=O})$  vers  $1740 \text{ cm}^{-1}$ .

#### 4.2. PREPARATION DES ACIDES 49 et 50.

L'huile obtenue précédemment lors de la décomposition des sels 30 et 32, est traitée pendant 2 heures à reflux, par une quantité calculée d'hydroxyde de sodium (0,01 mole ; 0,40 g) en solution aqueuse à 20 %.

Le mélange réactionnel refroidi, est ensuite acidifié jusqu'à obtention d'un pH, de la solution, compris entre 4 et 4,5. Le précipité qui se forme, est essoré, lavé plusieurs fois à l'eau, séché puis recristallisé.

##### a/ ACIDE QUINOLEINE-2 CARBOXYLIQUE 49.



R.M.N.:(dans  $\text{CDCl}_3$  ; référence interne T.M.S.).

à 8,75 ppm : 1 H ; un pic aplati : proton du groupe acide carboxylique.

entre 7,6 - 8,4 ppm ; 6 H ; un massif complexe ; Protons de l'hétérocycle dont  $\text{H}_3$  à 8,30 ppm  
 $J_{3,4} = 6$  Hertz.

Rendement = 35 %.

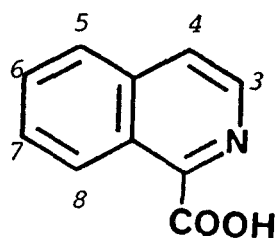
Recristallisation : benzène.

F = 156-157°C ; Littérature = 157°C (30).

Analyse élémentaire :  $C_{10}H_7NO_2$  PM = 173,17.

|       | C     | H    | N    |
|-------|-------|------|------|
| Calc. | 69,35 | 4,07 | 8,08 |
| Tr.   | 69,43 | 3,91 | 7,96 |

b/ ACIDE ISOQUINOLEINE-1 CARBOXYLIQUE. 50.



Rendement = 30 %.

Recristallisation : benzène.

F = 163-164°C ; Littérature F = 162°C (30).

R.M.N. : (dans  $CDCl_3$  ; référence interne T.M.S).

à 9,6 ppm ; 1 H ; un pic aplati : proton du groupe acide  
carboxylique.

à 8,55 ppm ; 1 H ; (d) ;  $H_3$   $J_{3,4} = 7,5$  Hertz  
entre 7,6-8 ppm ; 5 H , (m) ; autres protons de l'hétérocycle.

Analyse élémentaire :  $C_{10}H_7NO_2$  PM = 173,17

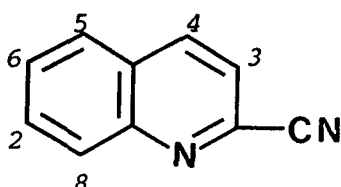
|       | C     | H    | N     |
|-------|-------|------|-------|
| Calc. | 69,95 | 4,07 | 8,08  |
| tr.   | 70,04 | 4,02 | 8,05. |

## 5. PRÉPARATION DES PRODUITS DE RÉACTION DES IONS CYANURES AVEC LES SELS 30 ET 32.

### 5.1. REACTION EN MILIEU HYDRO-ALCOOLIQUE

0,01 mole (1,80 g) de sel 30 ou 32 est mis en solution dans 20 ml d'un mélange éthanol-eau (1/1). Le tout est placé sous agitation à une température comprise entre 0 et 5°C. Puis 0,02 mole (1,30 g) de cyanure de potassium dans 5 ml d'eau, est ajoutée goutte à goutte. La réaction se produit très rapidement et on observe la formation des cyanoquinoléines qui relarguent. Après une heure de contact à la 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. L'évaporation du solvant conduit, dans les deux cas, à partir des sels 30 et 32, respectivement à la cyano-2 quinoléine 60 et à la cyano-1 isoquinoléine 61 que l'on recristallise.

a/ CYANO-2 QUINOLEINE 60.



Rendement = 70 %.

Recristallisation : méthanol.

F = 93-94°C ; Littérature = 93°C ( 6 ).

R.M.N. : (dans  $\text{CDCl}_3$  ; référence interne).

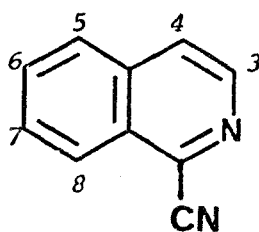
à 8,35 ppm ; 1H (d) ;  $H_3$   $J_{3,4} = 8$  Hertz  
entre 8,35-7,6 ppm ; 5 H , (m) ; autres protons de  
l'hétérocycle.

I.R. : (pastille de KBr)  $\nu(\text{C}\equiv\text{N})$  vers  $2235 \text{ cm}^{-1}$ .

Analyse élémentaire :  $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{N}_2$  PM = 154,17.

|       | C     | H    | N     |
|-------|-------|------|-------|
| Calc. | 77,90 | 3,92 | 18,17 |
| Tr.   | 77,68 | 3,65 | 17,99 |

b/ CYANO-1 ISOQUINOLEINE 61.



Rendement = 95 %.

Recristallisation : hexane.

F = 87-88°C ; Littérature = 88-89°C (33).

R.M.N. : (dans  $\text{CDCl}_3$  ; référence interne T.M.S.).

à 8,66 ppm ; 1 H ; (d) ;  $\text{H}_3$  ;  $J_{3,4} = 6$  Hertz.

à 8,3 ppm ; 1 H ; d,d élargi ;  $\text{H}_8$

à 7,85 ppm ; 4 H ; m ; autres protons aromatiques.

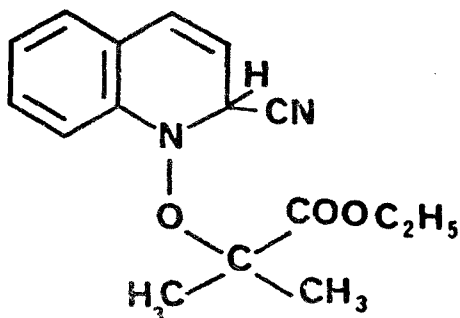
I.R. : (pastille de KBr)  $\nu(\text{C} \equiv \text{N})$  vers  $2230 \text{ cm}^{-1}$ .

Analyse élémentaire :  $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{N}_2$  PM = 154,17.

|       | C     | H    | N     |
|-------|-------|------|-------|
| Calc. | 77,90 | 3,92 | 18,17 |
| Tr.   | 77,47 | 3,85 | 18,09 |

## 5.2. REACTION EN MILIEU AQUEUX.

a/ PREPARATION DE L' $\alpha$ -(CYANO-2 DIHYDRO-1,2 QUINOLEINE-1 OXY) ISOBUTYRATE D'ETHYLE 59.



A une suspension aqueuse de 1,80 g (0,01 mole) de perchlorate d' $\alpha$ -(quinoléine-1 oxy)isobutyrate d'éthyle 30, préalablement refroidie vers 0°C, est ajouté goutte à goutte sous agitation, 0,65 g (0,01 mole) de cyanure de potassium dans 5 ml d'eau. La réaction se produit rapidement et on observe une dissolution du sel de départ suivie d'apparition immédiate d'un précipité.

Après 15 à 30 minutes de contact, le précipité obtenu, est essoré, lavé à l'eau puis séché au dessiccateur. La recristallisation d'un mélange éther de pétrole-hexane permet de purifier le produit attendu.

Rendement = 98 %.

Recristallisation : éther de pétrole-hexane (1/1).

F = 83-84°C.

R.M.N. (voir partie théorique).

I.R. : (pastille KBr)  $\nu(\text{C=O})$  vers 1740  $\text{cm}^{-1}$   
 $\nu(\text{C}\equiv\text{N})$  vers 2240  $\text{cm}^{-1}$

Analyse élémentaire :  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$  ; PM = 286,33.

|       | C     | H    | N    |
|-------|-------|------|------|
| Calc. | 67,11 | 6,33 | 9,78 |
| Tr.   | 66,85 | 6,45 | 9,59 |

b/ AROMATISATION DU COMPOSE 59

0,005 mole de 59 mis en suspension dans 5 ml d'eau (ou dissous dans un mélange eau-alcool) est chauffé à reflux pendant une heure jusqu'à dissolution totale. Le mélange réactionnel refroidi est extrait par du chloroforme (ou de l'éther). L'évaporation du solvant



permet d'obtenir 0,6 g de cyano-2 quinoléine (rendement = 90 %) dont les caractéristiques sont identiques à celles du produit obtenu précédemment en solution hydroalcoolique.

-0-0-0-0-0-0-0-0-0-0-

- BIBLIOGRAPHIE -

1. E. OCHIAI, M. KATADA et T. NAITO, *J. Pharm. Soc. Japan*, 64, 210 (1944) ; *C.A.* 45, 5154 (1954).
2. W.E. FEELY, W.L. LEHN et V. BOEKELHEIDE, *J. Org. Chem.*, 22, 1135 (1957).
3. a) R. EISENTHAL et A.R. KATRITZKY, *Tetrahedron*, 21, 2205 (1965).  
b) A.R. KATRITZKY et E. LUNT, *Tetrahedron*, 25, 4291 (1969).
4. a) L. BAUER et L.A. GARDELLA, *J. Org. Chem.*, 28, 1320 (1963).  
b) L. BAUER et T.E. DICKERHOFE, *J. Org. Chem.*, 29, 2183 (1964).  
c) L. BAUER et A.L. HIRSCH, *J. Org. Chem.*, 31, 1210 (1966).
5. a) O. CERVINKA, *Coll. Czech. Chem. Commun.* 27, 567 (1962).  
b) O. CERVINKA, A. FABRYOVA et L. MATOUCHOVA, 28, 535 (1963).
6. W.E. FEELY et E.M. BEAVERS, *J. Am. Chem. Soc.*, 81, 4004 (1959).
7. a) T. OKAMOTO et H. TANI, *Chem. Pharm. Bull.*, 7, 130, 925 (1959).  
b) T. OKAMOTO et H. TAKAYAMA, *Chem. Pharm. Bull.*, 11, 514 (1963).
8. a) J. SCHNEKENBURGER, D. HEBER et E. HEBER-BRUNSCHWEIGER, *Liebigs Ann. Chem.* 1799 (1976) ; *Tetrahedron*, 33, 457 (1977) ; *Arch. Pharm.* 311, 433 (1978).  
b) J. SCHNEKENBURGER et D. HEBER, *Chem. Ber.*, 107, 3408 (1974) ; *Arch. Pharm.*, 309, 592 (1976).
9. H. TAKAYAMA, *Chem. Pharm. Bull.*, 26, 2575 (1978).
10. H. TAKAYAMA et T. OKAMOTO, *Chem. Pharm. Bull.*, 26, 2435 (1978).
11. R.A. ABRAMOVITCH, S. KATO et G.M. SINGER, *J. Am. Chem. Soc.*, 93, 3074 (1971).
12. A. TARTAR, "Synthèse et réactivité de sels de N-alcoxyppyridinium porteurs d'une fonction acide ou ester dans leur chaîne alcoyle". Thèse de Doctorat d'Etat n° 352, 19 Juin 1976, Université des Sciences et Techniques de Lille.
13. H. SLIWA et A. TARTAR, *J. Org. Chem.* 41, 160 (1976).

14. H. SLIWA et A. TARTAR, *J. Heterocyclic. Chem.*, 14, 631 (1977).
15. H. SLIWA et A. TARTAR, *Tetrahedron Letters*, 4717 (1976).
16. H. SLIWA et A. TARTAR, *Tetrahedron Letters*, 311 (1977).
17. J. SEYDEN-PENNE, *Bull. Soc. Chim. France*, 3871 (1968).
18. H. SLIWA et A. TARTAR, *Tetrahedron*, 341 (1979).
19. H. SLIWA et A. TARTAR, *Tetrahedron Letters*, 1315 (1976).
20. H. SLIWA et A. TARTAR, *Tetrahedron*, 33, 3111 (1977).
21. C. RAHARIMANANA, "Etude exploratoire d'une nouvelle approche de la synthèse de terpénoïdes par conversion hétérocyclique de sels de N-alcoxy pyridinium fonctionnalisés." Thèse de Docteur-Ingénieur n° 241, 19 Décembre 1979, Université des Sciences et Techniques de Lille.
22. K. TORI, M. OGATA, H. KANO, *Chem. Pharm. Bull.*, 11, 681 (1963).
23. M. MARTIN et G. MARTIN, *Bull. Soc. Chim. France*, 2117 (1966).
24. L.M. JACKMAN et S. STERNHELL dans "Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry" 2<sup>nd</sup> Edition, Pergamon Press Oxford 1969.  
24a : p. 95  
24b : p. 71.
25. a) H.V. KAMATH, K.S. NARGUND et S.N. KULKARNI, *Indian J. Chem.* 16B, 903 (1978).  
b) A. KAUFMANN, P. DANDLIKER et H. BURHARD, *Ber.* 46, 2929 (1913).
26. V. BOEKELHEIDE et J. WEINSTOCK, *J. Am. Chem. Soc.*, 74, 660 (1952).
27. F.D. POPP et W. BLOUNT, *J. Org. Chem.* 26, 4930 (1961).
28. Y. HAMADA, K.I. MORISHITA et M. HIROTA, *Chem. Pharm. Bull.* 26, 350 (1978).
29. a) Y. KAWAZOE et M. OHNISHI, *Chem. Pharm. Bull.*, 15, 826 (1967).  
b) Y. KAWAZOE, M. OHNISHI et Y. YOSHIOKA, *Chem. Pharm. Bull.*, 15, 1225 (1967).

30. a) B. JAIN, B. JYER et P. GUHA, *J. Indian Chem. Soc. Ind.*,  
8, 59 (1946).  
b) A. REISSERT, *Ber.*, 38, 3426 (1905).
31. A. REISSERT, *Ber.*, 38, 3426 (1905).
32. W.E. Mc. EWEY et R.L. COBB, *Chem. Rev.*, 55, 511 (1955).
33. J.J. PADBURY et H.G. LINDWALL, *J. Am. Chem. Soc.*, 67, 1268 (1945).
34. H. SLIWA et A. TARTAR, *J. Heterocyclic Chem.*, 15, 145 (1978).
35. A. KAUFMANN, *Ber.*, 42, 3776 (1906) ; 44, 2058 (1911).

-0-0-0-0-0-0-0-0-0-0-0-0-

