

Etude de la métallation des pivalamido-2, -3 et -4 quinoléines

Alain Godard, Jean-Marie Jacquelin et Guy Quéguiner

*Laboratoire de Chimie Organique Fine et Hétérocyclique, IRCOF-INSA-Univ. Rouen,
BP08 76131 Mont-Saint-Aignan (France)*

(Reçu le 5 mai 1988)

Abstract

The three isomeric 2-, 3- and 4-pivalamidoquinolines react with lithiating reagents to give either metalation or nucleophilic addition products. Metalation occurs best with the 2-substituted isomer. Surprisingly the 4-pivalamidoquinoline is lithiated at C(8). A new directing group derived from the amine, the ureido substituent, directs the lithiation at C(2) of the 3-aminoquinoline derivative.

Résumé

Les trois pivalamido-2, -3 et -4 quinoléines réagissent avec des réactifs organolithiés pour donner des produits d'addition et (ou) de métallation. L'isomère substitué en position 2 est plus aisé à métaller que les deux autres isomères. La pivalamido-4 quinoline est métallée de manière inattendue sur la position 8. Un nouveau groupe directeur dérivé d'amine, le groupe uréido, permet la métallation du dérivé correspondant de l'amino-3 quinoléine sur la position 2.

Introduction

L'intérêt des pyridines et de quinoléines polysubstituées en tant que réactifs de synthèse nous a conduit il y a quelques années à rechercher des nouvelles méthodes de fonctionnalisation. Le développement de la métallation de la pyridine, puis de la quinoléine a constitué un grand progrès dans ce domaine. Il a été démontré dans les quinze dernières années que de nombreux substituants pouvaient permettre la lithiation du cycle pyridinique [1–15]. De la même manière il a été démontré que dans certaines conditions des alkoxyquinoléines [16,17], les carbamates d'hydroxyquinoléine [18] ainsi que des fluoroquinoléines pouvaient être métallées [19].

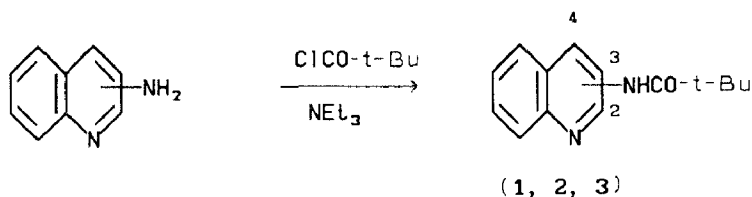
Dans une étude préliminaire nous avons démontré que la pivalamido-2 quinoléine (**1**) pouvaient être métallée dans certaines conditions [20]. Nous présentons les

résultats obtenus lors de la métallation des dérivés des amino-3 et -4 quinoléines et nous précisons ceux obtenus avec la pivalamido-2 quinoléine.

Résultats et discussion

Préparation des pivalamido-2, -3 et -4 quinoléines

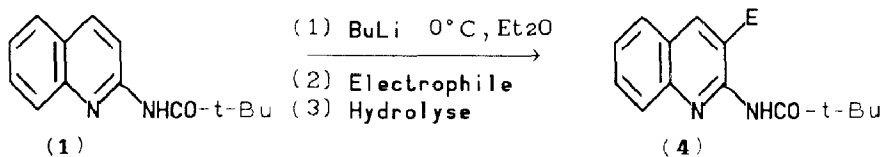
Comme les pivalamidopyridines les pivalamidoquinoléines **1**, **2** et **3** ont été obtenues par réaction du chlorure de pivaloyle sur les amines correspondantes en présence de triéthylamine [21,8].



Les rendements sont bons (91–95%). Les composés sont identifiés grâce à leurs caractéristiques spectrales et en particulier par leurs spectres de RMN ^1H . Il est intéressant de noter que les déplacements des protons H(2) et H(4) de la pivalamido-3 quinoléine **2** sont fortement dépendant de la concentration dans le deutériochloroforme. En particulier, les déplacements chimiques de ces deux protons sont confondus en solution diluée. La prise en compte de ce phénomène est indispensable pour l'identification des produits des réactions.

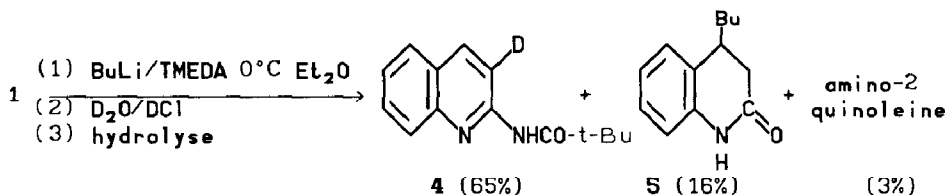
Métallation de la pivalamido-2 quinoléine

La pivalamido-2 quinoléine (**1**) réagit avec le *n*-butyllithium non complexé à 0 °C pour donner après réaction avec un électrophile un dérivé *ortho*-disubstitué **4** avec de bons rendements (Par exemple, les rendements sont de 80 et de 70% pour $\text{D}_2\text{O}/\text{DCI}$ et le benzaldéhyde utilisés comme électrophiles). Nous avons précédemment montré que la réaction est complètement régiosélective en 3 et qu'elle fournit de bons rendements [20].



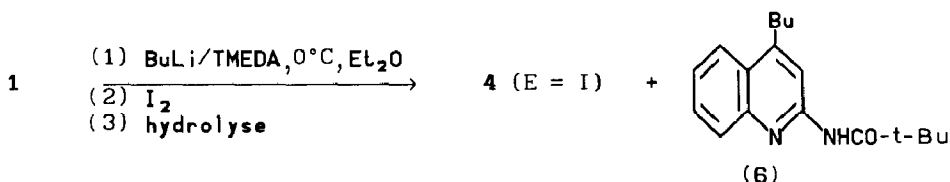
(E = D, I, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CHOH}$, SCH_3 , Et_2COH , CO_2Et , $\text{CH}_2\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)$)

L'utilisation du butyllithium complexé par la TMEDA conduit au produit de métallation **4** avec des rendements médiocres (Rendements: 65 et 31% pour les électrophiles $\text{D}_2\text{O}/\text{DCI}$ et le benzaldéhyde). Dans ces conditions, un produit secondaire **5** se forme en quantité variable. Par exemple le mélange $\text{D}_2\text{O}/\text{DCI}$ utilisé comme électrophile conduit à un mélange de 65% de deutério-3 pivalamido-2 quinoléine (**4**, E = D), de 16% de composé **5** et d'une faible quantité (3%) d' amino-2 quinoléine. La microanalyse, la masse moléculaire, les spectres de RMN ^1H et de RMN ^{13}C permettent d'attribuer la structure de la butyl-4 oxo-2 tétrahydro-1,2,3,4 quinoléine au composé **5**.



L'obtention de ce composé peut s'expliquer par une addition nucléophile sur le sommet 4 suivie d'une hydrolyse. La formation de 5 a été observée lors de la mise en oeuvre de la métallation avec la plupart des autres électrophiles utilisés.

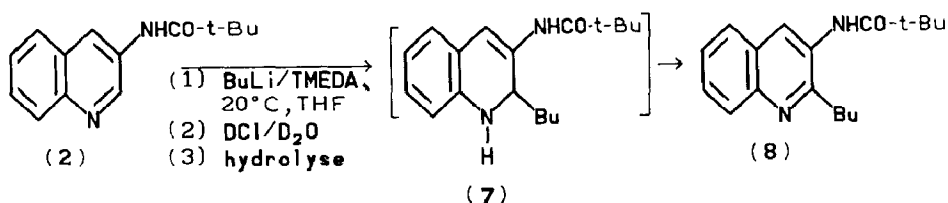
Rappelons toutefois que la formation de la butyl-4 pivalamido-2 quinoléine (6) a été mise en évidence lors de l'utilisation de l'iode comme électrophile. Comme pour le composé 5 la formation de 6 peut s'expliquer par une addition nucléophile en 4. Mais dans ce cas, le caractère oxydant de l'iode entraîne la réaromatisation.



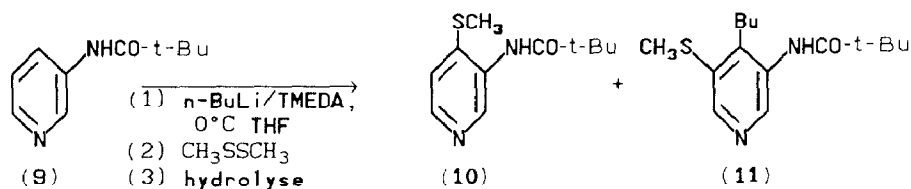
La différence de comportement de la pivalamido-2 quinoléine (1) vis à vis du butyllithium complexé et non complexé peut s'interpréter de la manière suivante: Le rapport du pouvoir nucléophile et de la basicité cinétique est plus faible pour le butyllithium tétramère que pour le butyllithium complexé, ce qui évite une addition sur le cycle pyridinique.

Réaction de dérivés de l'amino-3 quinoléine avec des réactifs organolithiés

Le butyllithium ne réagit pas avec la pivalamido-3 quinoléine (2) à une température inférieure à 0°C . Dans ce cas le réactif initial est quantitativement récupéré. Si la température est supérieure à 0°C seule la réaction d'addition nucléophile du butyllithium a lieu pour donner une dihydroquinoléine 7. Le composé 7 a été oxydé par le permanganate de potassium dans l'acétone pour donner la butyl-2 pivalamido-3 quinoléine (8). L'analyse du spectre de RMN ^{13}C du composé 8 confirme la position de l'addition. En effet, aucun signal de carbone aromatique de type C-H n'apparaît au delà de 129.3 ppm alors que les signaux des carbones C(2) des aminoquinoléines ont des déplacements supérieurs à 143.5 ppm. Un résultat similaire a été obtenu avec le t-butyllithium utilisé comme réactif.



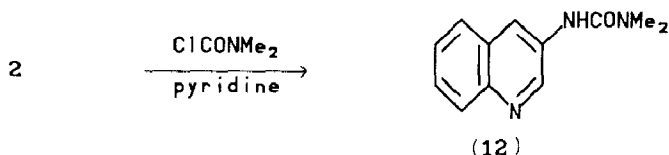
Il faut noter que Turner [8] a observé la formation d'un produit issu d'une réaction d'addition nucléophile 11 à coté du produit de métallation 10 en faisant réagir la pivalamido-3 pyridine (9) avec le butyllithium dans des conditions comparables aux nôtres. Dans ce cas la réaction d'addition a lieu sur la position 4.



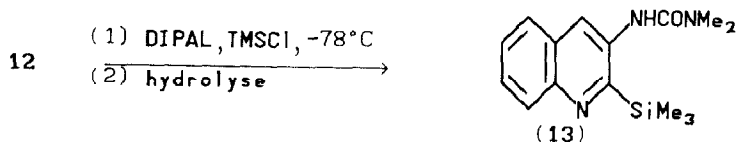
Ces résultats nous ont amenés à utiliser un réactif moins nucléophile: le diisopropyl amidure de lithium (DIPAL ou LDA) de manière à éviter les réactions concurrentes d'addition. Afin de piéger l'espèce lithiée éventuelle, au fur et à mesure de sa formation, nous avons utilisé la méthode de déplacement d'équilibre. Cette méthode consiste à introduire simultanément l'agent métallant et un électrophile non réactif vis à vis du DIPAL. C'est le cas du chlorure de triméthylsilyle (TMSCl). Cette méthode a été utilisée avec succès par nous mêmes en série pyridine [23-25] et quinoléine [18b], par Martin [26] sur des benzonitriles, par Kress [27] avec la bromo-5 pyrimidine et par Corey [6] avec des cétones et des esters. Malheureusement le substituant pivalamide n'est pas un groupe *ortho*-directeur assez puissant pour permettre la métallation dans ces conditions.

Nous nous avons alors cherché un nouveau groupe activant. Le groupe uréido NHCONMe_2 analogue du puissant groupe carbamate OCONe_2 découvert et utilisé par Snieckus pour métaller les dérivés des phénols et des hydroxypyridines [15,28]. Il s'est révélé un bon groupe *ortho*-directeur.

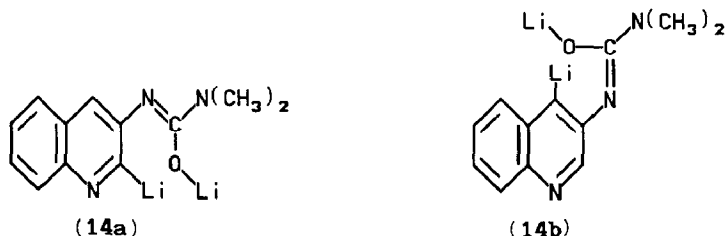
La *N,N*-diméthyluréido-3 quinoléine (12) a été obtenue avec un rendement moyen de 50% par réaction du chlorure de *N,N*-diméthylcarbamoyle avec l'amino-3 quinoléine (2) en présence de pyridine.



Le dérivé 12 réagit avec le DIPAL et le TMSCl dans les conditions de déplacement d'équilibre pour donner la triméthylsilyl-2 uréido-3 quinoléine (13) avec un rendement de 77%. La position de silylation a été confirmée par l'analyse du spectre de RMN ^{13}C de 13. Le signal correspondant à C(2) dans 12 (145.0 ppm) a disparu. La position de métallation est tout à fait inattendue. En effet, comme nous l'avons vu plus haut, la pivalamido-3 pyridine (9) réagit (dans des conditions différentes) sur le sommet 4 [8] [21] [22] et le *N,N*-diméthyl *O*-(quinolyl-3) carbamate également [18c]. Comme l'indique Gschwend [29] la faible caractère d'acide de Lewis du DIPAL fait de ce réactif une base cinétiquement plus forte que les alkyls lithiums. On observe généralement que l'équilibre de la métallation est, dans ces conditions, atteint rapidement et c'est la formation du produit thermodynamiquement le plus stable qui est observée. La métallation des pyridines et des quinoléines substituées en 3 par le DIPAL conduit ainsi habituellement au dérivé lithié substitué en 4, thermodynamiquement plus stable que le dérivé substitué en 2 [1,18a,18c,19].



Nous avons tenté d'apprécier, par une méthode de chimie quantique, la stabilité relative des deux isomères **14a** et **14b**. La Méthode de Hückel étendue, malgré ses imperfections, est apparue la plus appropriée ici. Nous avons posé comme hypothèse que les intermédiaires sont plans et de structures analogues à celles des pivalamido-quinolines. La méthode indique que l'intermédiaire **14b** serait plus stable que l'intermédiaire **14a** (14.7 kcal).

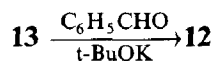


Si les hypothèses que nous avons formulées sont exactes et en ne tenant compte que des caractéristiques liées à la molécule nous n'avons pas obtenu le produit de contrôle thermodynamique de la réaction mais le produit cinétique, ce qui est inhabituel. Les conditions de la réaction (introduction simultanée du réactif et de l'électrophile) expliquent peut-être que le dérivé cinétique de la réaction **14a** soit piégé in situ au fur et à mesure de sa formation.

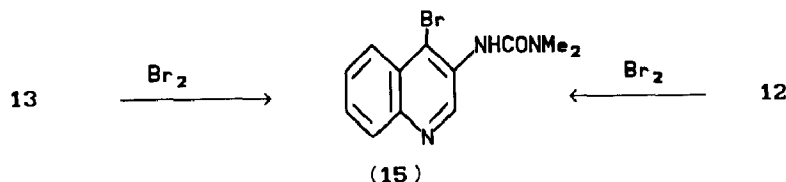
Si la méthode de déplacement d'équilibre est intéressante pour introduire des électrophiles dans le cas où la méthode d'accumulation a échoué, elle n'est pas générale du fait des caractéristiques demandées aux électrophiles. Dans le cas de la *N,N*-diméthyluréido-3 quinoléine (**12**), l'utilisation d'autres électrophiles ne conduit ni à un composé substitué en 2 ni à un composé substitué en 4. C'est pourquoi nous avons cherché à valoriser le composé **13**.

Nous avons tenté de substituer le groupe silyle par d'autres électrophiles dans les conditions utilisées par Effenberger [30,31]:

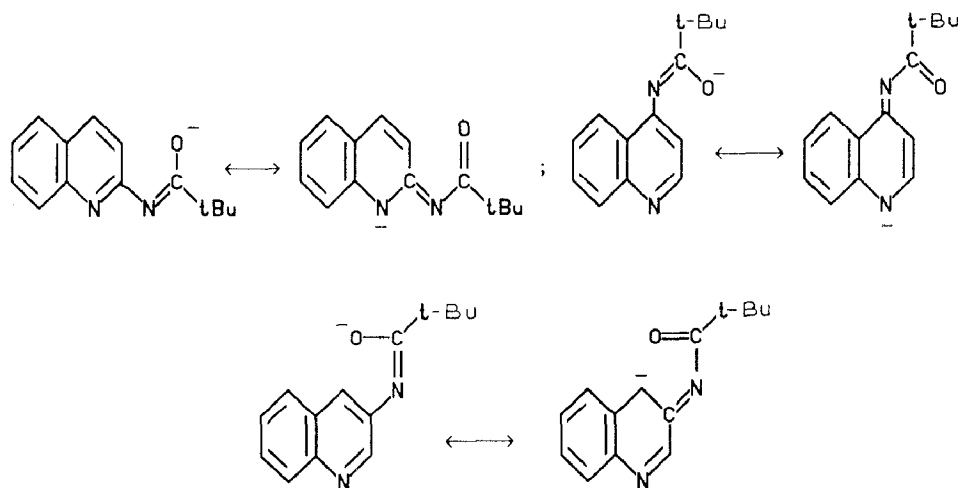
La réaction du benzaldéhyde avec le composé silylé **13** en présence de *t*-butylate de potassium ne conduit qu'au composé désilylé **12**.



La bromation du composé **13** à la température de reflux du dichlorométhane conduit à la bromo-4 diméthyluréido-3 quinoléine (**15**). Ce dernier composé est identifié sans ambiguïté par l'analyse de ses spectres de RMN ^1H et ^{13}C . De plus le dérivé **15** a été obtenu par bromation directe du composé **12**.



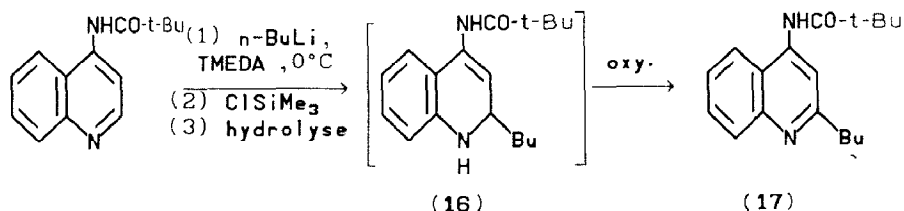
Quelque soit la méthode utilisée, il se produit une désilylation sans qu'une substitution sur le site 2 soit observée.



Réaction de la pivalamido-4-quinoléine avec des réactifs organolithiés

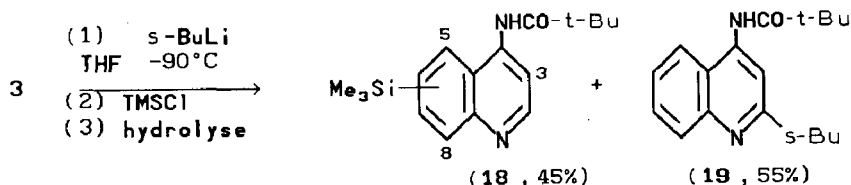
La possibilité de métallation de la pivalamido-2-quinoléine (**1**) nous a amené à penser que cette réaction était possible avec l'isomère en position 3. En effet, comme nous l'avons vu plus haut, si dans la série analogue de la pyridine, Turner a observé la formation d'un produit d'addition avec la pivalamido-3 pyridine [8]. Il n'en a pas observé avec les isomères substitués en 2 ou en 4. Cet auteur a attribué cette différence de comportement au moins grand caractère électrophile de la liaison imine 1-2 pour les isomères substitués en 2 ou en 4 que pour l'isomère substitué en 3. Les formes mésomères que Turner a utilisées pour appuyer son raisonnement, peuvent également être écrites avec les quinoléines.

Nous avons donc utilisé les mêmes conditions que celles qui avaient permis la métallation de la pivalamido-2-quinoléine (**1**) pour tenter de métaller la pivalamido-4-quinoléine (**3**). L'amide **3** traitée par le *n*-butyllithium complexé ou non par la TMEDA conduit exclusivement et quantitativement à l'adduit butylé en 2 **16**. Ce dernier est oxydé en butyl-2 pivalamido-4-quinoléine (**17**).

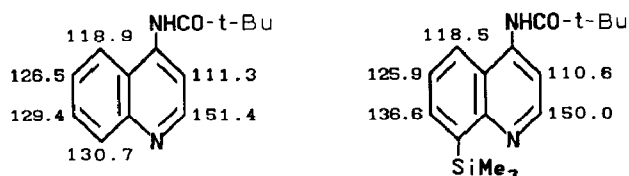


L'addition commence dès -35°C et elle n'a plus lieu à -50°C . Malheureusement à cette température aucun produit issu de la réaction de métallation n'a été observé en quantité notable.

Ces résultats nous ont conduit à utiliser le butyllithium secondaire à une basse température de -90°C . Dans ces conditions un produit de métallation **18** se forme en même temps que l'adduit sur la liaison 1-2 récupéré sous forme réaromatisé **19**.



Contrairement à notre attente, la métallation ne s'est pas produite en position 3 comme cela a été observé en série pyridinique. En effet le spectre de RMN ^1H du composé **18** indique la présence de deux doublets à 8.83 et 8.10 ppm (constante de couplage 5 Hz) attribués à H(2) et à H(3) respectivement. Afin de déterminer la position de substitution sur le cycle benzénique, nous avons comparé les spectres de RMN ^{13}C des composés **3** et **18**. L'attribution des signaux sur le spectre du produit **8** a été effectuée par comparaison avec les valeurs calculées [32]. La comparaison des spectres des composés **18** et **3** permet d'avancer l'hypothèse d'une substitution en position 8. En effet, compte-tenu de l'influence d'un groupe triméthylsilyle sur le déplacement des signaux des carbones voisins, c'est cette substitution qui paraît la plus vraisemblable.



La même substitution a été observée en utilisant le chlorure de triméthylstannyle comme électrophile.

Ce résultat peut peut-être s'expliquer de la manière suivante: l'addition sur le noyau pyridinique serait ralentie d'une part par la présence en position 4 du groupe amide limitant le caractère électrophile de la liaison 1-2 et d'autre part par la température (-90°C), mais la métallation serait induite ici par l'atome d'azote intracyclique.

Conclusion

L'étude de la métallation des pivalamidoquinoléines conduit aux conclusions suivantes. Si le groupe *ortho*-directeur pivalamido permet la métallation de dérivés du benzène et de la pyridine par le butyllithium, il n'est pas assez puissant pour permettre un échange métal hydrogène à une température assez basse pour éviter l'addition nucléophile sur la quinoléine avec les isomères substitués en position 3 ou 4. L'isomère substitué en position 2 peut être métallé car la position la plus sensible à l'addition est occupée par le groupe directeur. Dans ce cas, un large éventail d'électrophiles peut être utilisé.

Ça n'est pas le cas avec les autres isomères que nous n'avons pu métaller que dans des conditions particulières. D'une part, l'utilisation du *s*-butyllithium permet la métallation de l'isomère substitué en position 4 de manière surprenante sur C(8). D'autre part, un dérivé de l'amino-3 quinoléine, la *N,N*-diméthyluréido-3 quinoléine, peut être métallé par la technique de déplacement d'équilibre en position 2. Ce groupe est, à notre connaissance utilisé pour la première fois pour la métallation.

Partie expérimentale

(1) Méthodes d'analyse

Les spectres de RMN ^1H sont enregistrés sur un spectromètre VARIAN 360 L. Les échantillons sont, soit en solution dans CDCl_3 avec le TMS comme référence interne, soit dans le $\text{DMSO}-d_6$ avec le HMDS comme référence interne. Les abréviations suivantes sont utilisées: s, singulet; d, doublet; dd, doublet de doublet; q, quadruplet; m, multiplet; M, massif.

Les spectres de RMN ^{13}C ont été tracés sur un appareil Bruker WP80.

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

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

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

(2) Préparation des pivalamido-2, -3 et -4 quinoléines (**1**, **2**, et **3**)

A une solution de 8 g (0.056 mole) d'aminoquinoléine dans 200 ml d'éther ou de THF anhydre on ajoute 8.5 ml de triéthylamine distillée (0.061 mole) et goutte à goutte 6.9 ml de chlorure de pivaloyle (0.061 mole) en solution dans 50 ml d'éther. Après 2 h de réaction à température ambiante 100 ml d'une solution saturée de carbonate de sodium sont ajoutés. Après décantation, extraction et séchage des phases organiques, un produit brut est obtenu qui est purifié par chromatographie sur silice (éluant chloroforme)

Pivalamido-2 quinoléine (**1**). Rendement 91%. F 57–58°C. IR: $\nu(\text{C=O})$ 1690 cm^{-1} . RMN $^1\text{H}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$: 1.33(s, t-Bu); 8.17(d, H(4)); 8.45(d, H(3)); 7.2–8.0(M, H(5), H(6), H(7) et H(8)); 8.55(pic large, NH). J_{3-4} 9 Hz. Analyse: Trouvé: C, 73.45; N, 12.00; H, 7.11. $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ calc.: C, 73.66; N, 12.27; H, 7.06%.

Pivalamido-3 quinoléine (**2**). Rendement: 95%. F 168°C. IR: $\nu(\text{C=O})$ 1655 cm^{-1} . RMN $^1\text{H}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$: (solution saturée): 1.53(s, t-Bu); 8.93(d, H(2)); 8.72(d, H(4)); 7.6(M, H(5), H(6) et H(7)); 8.05(m, H(8)); 8.45(s, NH). (Solution saturée diluée quatre fois): 1.5(s, t-Bu); 8.9(s, H(2) et H(4)); 7.8(M, H(5) à H(8), NH). Analyse: Trouvé: C, 73.30; N, 12.1; H, 7.0. $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ calc.: C, 73.66; N, 12.27; H, 7.06%.

Pivalamido-4 quinoléine (**3**). Rendement: 95%. F 125°C. IR $\nu(\text{C=O})$: 1670 cm^{-1} . RMN $^1\text{H}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$: (solution saturée): 1.3(s, t-Bu); 8.75(d, H(2)); 8.15(d, H(3)); 7.6(M, H(5), H(6) et H(7)); 8.05(m, H(8)); 8.45(pic large, NH); J_{2-3} 5 Hz. Analyse: Trouvé: C, 73.5; N, 11.9; H, 7.1. $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ calc.: C, 73.66; N, 12.27; H, 7.06%.

(3) Métallation de la pivalamido-2 quinoléine (par le complexe *n*-butyllithium/TMEDA)

Phase A. Une solution de 1 g de pivalamido-2 quinoléine (4.4 mmol) de 1.7 ml de TMEDA (11 mmol) dans 50 ml d'éther anhydre est refroidie à -70°C . Une solution de *n*-butyllithium (6.9 ml d'une solution 1.6 M dans l'hexane (11 mmol)) dans 25 ml d'éther est introduite goutte à goutte. Le mélange réactionnel est ensuite porté à 0°C pendant 2 h puis à nouveau refroidi à -70°C .

Phase B. L'électrophile est alors introduit. Il réagit pendant un temps donné à une température qui varie selon le cas.

Phase C. L'hydrolyse est effectuée par introduction de 20 ml d'eau à -20°C . Après décantation, les phases organiques sont réunies, séchées et évaporées sous vide. La TMEDA est ensuite éliminée par entraînement à la vapeur.

Electrophile: $\text{D}_2\text{O}/\text{DCI}$. Phase B. 1 ml d'une solution d'un mélange 1/1 d'acide chlorhydrique deutérié et d'eau lourde dans 2 ml de THF est introduite. Le mélange est ensuite agité pendant 1 h à -70°C . Le produit brut après le traitement de la phase C est constitué de 1 g d'une huile jaune. Ce produit est purifié par chromatographie liquide sur une colonne de silice. L'éluant utilisé est l'hexane progressivement enrichi en acétate d'éthyle. On obtient environ 3% d'amino-2 quinoléine, la butyl-4 oxo-2 tétrahydro-1,2,3,4 quinoléine (**5**). Rendement: 16%. F 96°C . IR $\nu(\text{C}=\text{O})$: 1690 cm^{-1} . RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 0.7–2(M, n-Bu); 2.55–3.2(M, $\text{CH}-\text{CH}_2$); 6.8–7.5(M, H(5), H(6), H(7) et H(8)); 9.8(s, NH). RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ ppm): 13.8(CH_3); 22.5, 22.8, 33.7, 36.0($4 \times \text{CH}_2$); 115.8, 122.9, 127.4, 127.8(C(5) à C(8)); 172 (CO). Masse molaire: 203 g. Analyse: Trouvé: C, 76.60; N, 6.92; H, 8.30. $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}$ calc.: C, 76.84; N, 6.89; H, 8.37%.

Deutério-3 pivalamido-2 quinoléine (**4** R = D). Rendement: 50%. RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1.33(s, t-Bu); 7.5(M, H(5), H(6), H(7) et H(8)); 8.12(s, H(4)); 8.3(pic large, NH).

Electrophile. I_2 . Phase B: 2.7 g d'iode (11.4 mmol) sont introduits sous forme solide. Le mélange réactionnel est ensuite agité pendant 1 h à -50°C puis 1 h à 0°C . 1 g de produit brut est obtenu après le traitement de la phase C. Il est purifié par chromatographie liquide sur une colonne de silice. L'éluant est l'hexane progressivement enrichi en acétate d'éthyle. On obtient:

Iodo-3 pivalamido-2 quinoléine (**4** R = I). Rendement: 24%. F $153\text{--}154^{\circ}\text{C}$. IR $\nu(\text{C}=\text{O})$: 1685 cm^{-1} . RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1.4(s, t-Bu); 7.9(M, H(5), H(6), H(7)); 8.0(m, H(8)); 8.6(s, H(4)); 8.3(pic large, NH). Analyse: Trouvé: C, 47.51; N, 7.75; H, 4.21. $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{OI}$ calc.: C, 47.48; N, 7.91; H, 4.27%.

Butyl-4 pivalamido-2 quinoléine (**6**). Rendement 34%. Produit huileux. IR $\nu(\text{C}=\text{O})$: 1690 cm^{-1} . RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1.33(s, t-Bu); 0.7–1.5(M, $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2$); 3.0 (t, CH_2-Ar); 7.6(M, H(5), H(6), H(7) et H(8)); 8.33(s, H(3)); 7.8(pic large, NH). Analyse: Trouvé: C, 75.9; N, 8.35, H, 9.8. $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$ calc.: C, 76.02; N, 8.50; H, 9.85%.

(4) Réactions de composés organolithiés avec des dérivés de l'amino-3 quinoléine

Réaction de la pivalamido-3 quinoléine avec le butyllithium. A une solution refroidie à -70°C de 1 g de pivalamido-3 quinoléine (4.4 mmol) dans 50 ml de THF on ajoute successivement 1.7 ml de TMEDA (11 mmol) et 6.9 ml d'une solution de n-butyllithium 1.6 M dans l'hexane. La solution est ensuite agitée pendant 4 h à 20°C puis refroidie à nouveau à -70°C . Le réactif électrophile constitué d'un mélange 1/1 de $\text{D}_2\text{O}/\text{DCI}$ est introduit à cette température. Après 30 min d'agitation l'hydrolyse est effectuée à -30°C par introduction d'une solution saturée de chlorure d'ammonium. Le traitement habituel fournit 1.25 g de produit brut constitué de butyl-2 pivalamido-3 dihydro-1,2 quinoléine caractérisée par le spectre de RMN ^1H (Rendement: 100%). Le produit brut est oxydé par le permanganate de potassium de la manière suivante:

L'huile brute obtenue précédemment est dissoute dans 20 ml d'acétone. Une solution saturée de permanganate de potassium dans l'acétone est introduite goutte à goutte jusqu'à persistance d'une coloration violette. Le bioxyde de manganèse est

ensuite filtré et le filtrat évaporé. On obtient 900 mg de produit réaromatisé. Il est purifié par chromatographie sur silice (éluant: éther).

Butyl-2 pivalamido-3 quinoléine (8). Rendement: 72% F 110.5 °C IR $\nu(\text{C=O})$: 1650 cm^{-1} . RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1.33(s, t-Bu); 1.25–2(m, $(\text{CH}_2)_2$); 3.0(t, CH_2); 7.4–7.95(m, H(5), H(6), H(7), et NH); 8.08(m, H(8)); 8.8(s, H(4)). RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ ppm): 13.0(t-Bu); 22.6, 30.1, 30.5(Bu); 125.9, 126.5, 127.1, 128.1, 129.3 (C(4) à C(8)). Analyse: Trouvé: C, 75.75; N, 9.6; H, 8.6. $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$ calc.: C, 76.06; N, 9.86; H, 8.45%.

Réaction de la pivalamido-3 quinoléine avec le t-butyllithium. A une solution de 1 g de pivalamido-3 quinoléine refroidie à -78°C on ajoute goutte à goutte 11.65 ml d'une solution 1.3 M de t-butyllithium dans le pentane (15.1 mmol). La température est maintenue 2 h à -78°C . Après addition de l'électrophile, le mode opératoire décrit pour l'action du butyllithium est utilisé. L'adduit brut est oxydé par le permanganate de potassium. On obtient 700 mg de t-butyl-2 pivalamido-3 quinoléine. Rendement: 56.2%. F 197 °C. IR $\nu(\text{C=O})$: 1650 cm^{-1} . RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1.4(s, CO-t-Bu); 1.57(s, t-Bu); 7.35–8.15(M, H(5) à H(8) et NH); 8.75(s, H(4)). RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ ppm): 27.4 et 29.3(2 $\times$ t-Bu); 126.1, 126.7, 128.0, 128.9, 129.6(C(4) à C(8)). Analyse: Trouvé: C, 75.8; N, 9.8; H, 8.5. $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$ calc.: C, 76.06; N, 9.86; H, 8.45%.

N,N-Diméthyluréido-3 quinoléine (12). A une solution de 5.3 g d'amino-3 quinoléine (38 mmol) dans 25 ml de pyridine, on ajoute 4.2 ml de chlorure de N,N-diméthylcarbamoyle (46 mmol) et le mélange est chauffé pendant 3 h à 110°C . Après refroidissement et addition de 20 ml d'eau le mélange est extrait par le chloroforme. Le produit brut obtenu après évaporation est purifié par filtration de sa solution dans le chloroforme sur alumine. Rendement 50%. F 162 °C. IR: $\nu(\text{C=O})$ 1660 cm^{-1} . RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm) (solution saturée): 2.9(s, NMe_2); 7.0–7.8(M, H(5), H(6) et H(7)); 8.0(M, H(8) et NH); 8.25(s, H(4)); 8.8(s, H(2)). (Solution saturée diluée 5 fois): 3.0(s, NMe_2); 7.0(pic large, NH); 7.3–7.9 (M, H(5), H(6) et H(7)); 8.1(m, H(8)); 8.5(d, H(4)); 8.8(d, H(2)); J_{2-4} 3 Hz. RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ ppm): 36.1(CH_3); 123.2, 126.6, 127.2, 128.3, 133.2(C(4), C(5), C(6), C(7) et C(8)); 145.0(C(2)); 155.8(CO). Analyse: Trouvé: C, 66.90; N, 19.25; H, 6.00. $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$ calc.: C, 66.97; N, 19.53; H, 6.04%.

Triméthylsilyl-2 N,N-diméthyluréido-3 quinoléine (13). A une solution de DIPAL (10.1 mmol) dans 30 ml de THF anhydre refroidie à -78°C , on ajoute lentement une solution de 1 g de N,N-diméthyluréido-3 quinoléine (4.65 mmol) et de 1.1 g de chlorotriméthylsilane (10.2 mmol) dans 20 ml de THF. Le mélange est agité pendant 3 h à -78°C puis 1 h à 0°C . Le mélange est ensuite hydrolysé par 20 ml d'eau. Après le traitement habituel le produit brut obtenu (1.3 g) est purifié par chromatographie liquide sur une colonne d'alumine (éluant: chloroforme). Rendement 77%. F 170 °C. IR: $\nu(\text{C=O})$ 1650 cm^{-1} . RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 0.45(s, SiMe_3); 3.05(s, NMe_2); 6.6(pic large, NH); 7.3–7.85(M, H(5), H(6) et H(7)); 8.0(m, H(8)); 8.45(s, H(4)). RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ ppm): $-0.9(\text{SiMe}_3)$; 36.3(NMe_2); 123.8, 126.5, 127.1, 127.1, 129.3(C(4), C(5), C(6), C(7) et C(8)); 155.8(CO). Analyse: Trouvé: C, 62.55; N, 14.3; H, 7.2. $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{OSi}$ calc.: C, 62.72; N, 14.63; H, 7.32%.

Bromo-4 N,N-diméthyluréido-3 quinoléine (15). A partir de 13: A une solution de 8 g de N,N-diméthyluréido-3 quinoléine (12) (37.2 mmol) dans 25 ml de dichlorométhane on ajoute 12 g de brome (75 mol). Le mélange est chauffé à reflux pendant 12 h puis 20 ml d'une solution saturée de thiosulfate de sodium sont ajoutés

et le mélange neutralisé par la soude. Le traitement habituel conduit à 11 g de produit brut qui sont purifiés par chromatographie sur silice (éluant: éther/chloroforme 1/1) pour donner 5.3 g du composé **15** (Rendement 48%).

A partir de **12**: Le mode opératoire est identique au précédent en utilisant comme réactif la diméthyluréido-3 quinoléine (**12**). (Rendement: 61%). F 140–141°C. IR: $\nu(\text{C=O})$ 1650 cm^{-1} . RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 3.0 (s, NMe_2); 7.0(pic large, NH); 7.4(m, H(6) et H(7)); 7.9(m, H(5) et H(8)); 9.5(s, H(2)). RMN ^{13}C (CDCl_3): 36.1(NMe_2); 145.4(C(2)); 123, 125.6, 127.5, 129.3 (C(5) à C(8)); 154.5(C=O). Analyse: Trouvé: C, 49.5; N, 14.5; H, 4.4. $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{OBr}$ calc.: C, 48.97; N, 14.14; H, 4.04%.

(5) Réaction de composés organolithiés avec la pivalamido-4 quinoléine

Réaction avec le butyllithium. A une solution de 0.4 g de pivalamido-4 quinoléine (2.2 mmol) dans 50 ml de THF ou d'éther on ajoute 2.74 ml d'une solution de butyllithium 1.6 M dans l'hexane (4.4 mmol) (ou un mélange de 2.74 ml de la solution de butyllithium et 0.75 ml de TMEDA). Le mélange est agité pendant un temps t à une température θ puis refroidi à -78°C . L'électrophile est introduit. Il réagit pendant 1 h. Après hydrolyse par 20 ml d'eau, décantation et extraction par le chloroforme le mélange est entraîné à la vapeur pour éliminer la TMEDA si nécessaire.

Pour $\theta -50^\circ\text{C}$ pendant t 1.5 h la pivalamido-4 quinoléine est récupérée quantitativement.

Pour $\theta 0^\circ\text{C}$ pendant t 1.25 h la butyl-2 pivalamido-4 dihydro-1,2 quinoléine (**16**) est récupérée quantitativement. Ce produit brut est oxydé par le permanganate de potassium pour donner la butyl-2 pivalamido-4 quinoléine (**17**). Ce composé est purifié par chromatographie sur silice. F 119°C. IR $\nu(\text{C=O})$: 1680 cm^{-1} . RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 0.7–2(m, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2$); 1.4(s, t-Bu); 2.95(t, CH_2); 7.3–7.85(m, H(5), H(6), H(7)); 7.85(m, H(8), NH); 8.2(s, H(3)). Analyse: Trouvé: C, 75.9; N, 9.7; H, 8.6. $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$ calc.: C, 76.06; N, 9.86; H, 8.45%.

Réaction avec le s-butyllithium. A une solution de 0.5 g de pivalamido-4 quinoléine (2.2 mmol) dans 50 ml de THF refroidie à -90°C , on ajoute goutte à goutte par siphonnage par l'intermédiaire d'une aiguille réfrigérée, une solution préalablement refroidie de butyllithium secondaire (3.5 ml d'une solution 1.3 M dans l'hexane (4.4 mmol) en solution dans 10 ml de THF). Après réaction pendant 1 h à -90°C on ajoute l'électrophile. Le mélange est agité pendant un temps t à une température θ . Le mélange est ensuite hydrolysé par addition de 20 ml d'eau à -20°C . Après décantation, extraction avec CHCl_3 , séchage sur MgSO_4 et évaporation, l'huile brute est purifiée par chromatographie sur silice.

Electrophile = chlorotriméthylsilane. Le chlorotriméthylsilane (1 ml, 7.8 ml) est ajouté -90°C . Après réaction le mélange est remonté à 0°C en 3 h. Après le traitement décrit précédemment on obtient 45% de triméthylsilyl-8 pivalamido-4 quinoléine (**18**) et 55% de l'adduit butylé qui est oxydé à l'air en s-butyl-2 pivalamido quinoléine (**19**) (Proportions déterminées par analyse du spectre de RMN ^1H du produit brut). Les composés sont séparés par chromatographie liquide sur silice.

Triméthylsilyl-8 pivalamido-4 quinoléine (**18**): Une masse de 210 mg de composé **18** a été obtenu (Rendement 16%). F 123°C. IR $\nu(\text{C=O})$: 1650 cm^{-1} . RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 0.4(s, Me_3Si); 1.4(s, t-Bu); 7.25–7.9(M, H(5), H(6) et H(7)); 8.1(d, H(3) et

NH); 8.83(d, H(2)). RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ ppm): 27.4(Me_3Si); 110.6(C(3)); 118.5(C(5)); 125.9(C(6)); 136.6(C(7)); 150.0(C(2)). Analyse: Trouvé: C, 69.0; N, 9.0; H, 7.6. $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{OSi}$ calc.: C, 69.23; N, 8.97; H, 7.69%.

s-Butyl-2 pivalamido-4 quinoléine (**19**): Une masse de 200 mg du composé **19** a été obtenue après oxydation par le permanganate de potassium. (Rendement 16%). F 118°C . IR $\nu(\text{C}=\text{O})$: 1675 cm^{-1} . RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 0.83(t, CH_3); 1.2(d, CH_3); 1.36(s, t-Bu); 1.2–2(m, CH_2); 2.9(m, CH); 7.3–7.8(M, H(5), H(6) et H(7)); 7.93–8.2(M, H(8) et NH); 8.2(s, H(3)). RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ ppm): 11.0(t-Bu); 19.85 CH_3); 29.6(CH_2); 44.6(CH); 109.3(C(3)); 118.2(C(5)); 125.5(C(6)); 128.9(C(7)); 130.2(C(8)). Analyse: Trouvé: C, 76.1; N, 9.55; H, 8.3. $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$ calc.: C, 76.01; N, 9.85; H, 8.51%.

Electrophile = chlorotriméthylstannate. L'action du chlorotriméthylstannate (1.5 g, 7.5 mmol) utilisé dans les mêmes conditions de température et de temps que le chlorotriméthylsilane, conduit après chromatographie sur silice (éluant: éther progressivement enrichi en méthanol). On obtient: la triméthylstannyl-8 pivalamido-4 quinoléine. Rendement 8%. F 133°C . IR $\nu(\text{C}=\text{O})$: 1675 cm^{-1} . RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 0.04(s, SnMe_3); 1.45(s, t-Bu); 7.3–7.8(m, H(6) et H(7)); 7.9(m, H(5)); 8.25(d, H(3) et NH); 8.8(d, H(2)). Analyse: Trouvé: C, 52.00; N, 7.05; H, 6.2. $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{OSn}$ calc.: C, 52.21; N, 7.17; H, 6.14% et 220 mg de s-butyl-2 pivalamido-4 quinoléine et 250 mg de pivalamido-4 quinoléine.

Bibliographie et notes

- 1 F. Marsais et G. Quéguiner, *Tetrahedron*, 39 (1983) 2009 et réf. incluses.
- 2 P. Bréant, F. Marsais et G. Queguiner, *Synthesis*, 10 (1983) 822.
- 3 M. Mallet et G. Queguiner, *Tetrahedron*, 41 (1985) 3433 et 42 (1986) 2253.
- 4 F. Marsais, A. Cronnier, F. Trécourt et G. Queguiner, *J. Org. Chem.*, sous presse.
- 5 R.C. Ronald et M.R. Winkle, *Tetrahedron*, 39 (1983) 2031.
- 6 E.J. Corey, S.G. Pyne et A.I. Schafer, *Tetrahedron Lett.*, 24 (1983) 3291.
- 7 S.L. Taylor, D.Y. Lee et J.C. Martin, *J. Org. Chem.*, 48 (1983) 4156.
- 8 J. A. Turner, *J. Org. Chem.*, 48 (1983) 3401.
- 9 M. Iwao, T. Kuraishi, *Tetrahedron Lett.*, 24 (1983) 2649.
- 10 T.R. Kelly, A. Echavarren, N.S. Chandrakumar et Y. Kösal, *Tetrahedron Lett.*, 25 (1984) 2127.
- 11 A. Wada, S. Kanatomo et S. Nagai, *Chem. Pharm. Bull. Tokyo*, (1985) 33.
- 12 J. Epszajn, A. Bieniek et M.W. Plotka, *J. Chem. Res. Miniprint* (1986) 442.
- 13 J. Epszajn, J.Z. Brzezinski et A.J. Jozwiaz, *J. Chem. Res. Miniprint*, (1986) 401.
- 14 E.W. Thomas, *J. Org. Chem.*, 51 (1986) 2184.
- 15 M.A.J. Miah et V. Snieckus, *J. Org. Chem.*, 50 (1985) 5436.
- 16 H. Gilman et J.A. Beel, *J. Am. Chem. Soc.*, 73 (1951) 43.
- 17 (a) N.S. Narasimhan, M.V. Paradkar et R.H. Alurkar, *Tetrahedron*, 27 (1971) 1351; (b) N.S. Narasimhan et R.S. Mali, *Tetrahedron*, 30 (1974) 4153.
- 18 (a) Y. Robin, A. Godard et G. Queguiner, *J. Heterocyclic Chem.*, 24 (1987) 1487; (b) A. Godard, Y. Robin et G. Queguiner, *J. Organomet. Chem.*, 336 (1987) 1; (c) J.M. Jacquelin, Y. Robin, A. Godard et G. Queguiner, *Can. J. Chem.*, sous presse.
- 19 F. Marsais, E. Bouley et G. Queguiner, *J. Organomet. Chem.*, 171 (1979) 273.
- 20 J.M. Jacquelin, F. Marsais, A. Godard et G. Queguiner, *Synthesis*, 8 (1986) 670.
- 21 T. Güngör, F. Marsais et G. Queguiner, *Synthesis*, (1982) 499.
- 22 L. Estel, F. Linard, F. Marsais, A. Godard et G. Queguiner, *J. Heterocyclic Chem.*, soumis.
- 23 T. Güngör, F. Marsais et G. Queguiner, *J. Organomet. Chem.*, 215 (1981) 139.
- 24 M. Mallet et G. Quéguiner, *Tetrahedron*, 35 (1982) 3035.
- 25 F. Marsais, B. Laperdrix, T. Güngör, M. Mallet et G. Quéguiner, *J. Chem. Res. Miniprint*, (1982) 2863.
- 26 T.D. Krizan et J.C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.*, 105 (1983) 6155.

- 27 T.J. Kress et J. Org. Chem., 44 (1979) 2080.
- 28 M.P. Sibi et V. Snieckus, J. Org. Chem., 48 (1983) 1936.
- 29 H.W. Gschwend et R. Rodriguez, Organic Reactions, 26 (1979) 1.
- 30 (a) F. Effenberger et W. Spiegler, Chem. Ber., 118 (1985) 3872; (b) F. Effenberger et W. Spiegler, ibid., 118 (1985) 3900.
- 31 F. Effenberger, A. Krebs, J. Org. Chem., 49 (1984) 4687.
- 32 (a) A.M. Kook et S.L. Smith, Org. Magn. Reson., 22 (1984) 730; (b) P. Granger et M. Maugras, ibid., 7 (1975) 598; (c) E. Breitmaier et W. Voelter, ¹³C NMR Spectroscopy. Methods and Applications, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstrasse, 1973.