

REPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UNIVERSITÉ EL HADJ-LAKHDAR BATNA
FACULTÉ DES SCIENCES
DÉPARTEMENT DES SCIENCES DE LA MATIÈRE

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR OBTENIR LE DIPLOME DE DOCTORAT EN SCIENCES

SPÉCIALITÉ : CHIMIE

Présentée par :

GUENFOUD FATIHA

THÈME

*NOUVELLES SYNTHÈSES A PARTIR
DES 2-CHLORO-3-QUINOLEINE CARBOXYALDEHYDES*

Soutenue Publiquement le : 29/06/2014

DEVANT LE JURY :

Président :	Mr: BOUZAHER.Yassine	Prof. Université de Batna
Rapporteur :	Mr: LAABASSI. Mohammed	Prof. Université de Batna
Examineur :	Mr: DIBI. Ammar	Prof. Université de Batna
	Mr: BENHAOUA Hadj	Prof. Université Es-Senia Oran
	Mr: BENALI-CHERIF. Nourredine	Prof. Université de Khenchela
	Mr: TENIOU. Abderrahmane	Prof. Université de Constantine

2013/2014

Remerciements

Je remercie Dieu pour m'avoir confié du courage, patience et volonté en cour de la préparation de ce mémoire.

Ce manuscrit est le résultat de mes travaux de recherche réalisés au sein du Laboratoire de Chimie et Chimie de l'Environnement au département de Chimie, l'Université Hadj-Lakhdar de Batna, dans le cadre d'une thèse de Doctorat ès-Sciences en Chimie.

Je tiens particulièrement à remercier, mon directeur de thèse, Monsieur Laabassi Mohammed professeur à l'université de Batna, de m'avoir donné l'opportunité de travailler sur un sujet passionnant, de m'avoir initié aux activités de recherche et de m'avoir encouragé à réaliser ce travail. Merci pour avoir su m'encadrer avec efficacité tout en me laissant l'initiative et de m'avoir permis de m'améliorer continuellement.

Mes vifs remerciements sont également adressés à Monsieur le Docteur Paul Mosset, de l'école nationale supérieure de chimie à Rennes (France), pour les discussions fructueuses, sa disponibilité à chaque besoin manifesté et la réalisation des spectres RMN.

Mes remerciements s'adressent également à monsieur le Professeur Benali Cherif Nourredine, ainsi que son étudiante Amani Direm, de l'universitaire Abbas Laghrour-Khenchela, pour leur coopération à la réalisation des RX. Je vous remerciez monsieur de m'avoir fait l'honneur de participer au jury de cette thèse.

Je tiens à remercier le Professeur Kassah Laouar Ahmed, ainsi que son équipe, de m'avoir accueilli au sein de son laboratoire au niveau du CHU-Batna pour effectuer une partie de ce travail. Je le remercie vivement pour sa collaboration.

Je remercie bien monsieur Bouzaher Yassine, Professeur à l'Université Hadj Lakhdar de Batna, pour avoir accepté de présider le Jury de ce travail.

J'aimerais également remercier vivement monsieur Teniou Abderrahmane, professeur à l'université Mentouri de Constantine, Monsieur le professeur Dibi Ammar de l'université de Batna, pour le temps qu'ils m'ont accordé pour rapporter et examiné ce travail de thèse. Sans oublier le professeur Hadj Benhaoua de l'Université Es-Senia d'Oran, pour la réalisation des spectres RMN effectués au niveau de son laboratoire et sa présence parmi les jurys.

Je remercie beaucoup Mademoiselle Djedoini Amel, Maitre de conférence à l'université de Constantine pour son amitié, ses encouragements et d'avoir présenté une partie de ce travail dans des séminaires nationaux et internationaux.

Mes vifs remerciements sont également adressés à madame Agagna Amel pour sa gentillesse envers moi et sa disponibilité à chaque besoin manifesté (IR et point de fusion).

J'adresse aussi mes remerciements aux membres du laboratoire de bactériologie de l'hôpital de N'gaous, surtout le Dr Benatba. A.Atba et Monsieur Kharffela Mohammed Tahar de m'avoir aidé à faire mes premières testes sur l'activité antibactérienne de certain produits, mille merci.

Un merci tout particulier à mes amies : Amel, Nouara, Noura, Fatima, Roufia, Najet et Sonia.

Enfin, que tous, ceux et celles qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail, qu'ils trouvent ici mes vifs remerciements.

Dédicaces

Cette thèse est dédiée:

- + A mes chers parents qui m'ont soutenu tout au long de ma vie dans les moments difficiles notamment dans mes études. Cette thèse est le fruit de tous vos sacrifices, merci pour m'avoir permis d'être ce que je suis et m'avoir donné la liberté nécessaire à mon épanouissement.*
- + A mon cher fils ABDEERAHMANE, ma vie et mon espoir, qui n'a pas cessé de m'encourager pour terminer ce travail.*
- + A ma chère sœur Karima, qui par sa compréhension, sa tendresse et ses encouragements, a soutenu sans cesse mes efforts durant la réalisation de ce travail. Cette thèse est un peu la tienne.*
- + A mes chères frères: Khalef, Abed Hamid Samir et Ali pour leur amour, leur encouragement et leur soutien moral tout au long de mon travail.*
- + A ma nièce et mes neveux: Aicha, Abdennoure, Mohammed, Ibrahimme, Mouaad, Youssef, Zakaria et Ahmed.*
- + A ma mes belles sœurs Abla, Amel et Sana pour leur encouragement et leur soutien moral durant la réalisation de ce travail.*

+ A toute ma famille, à toutes mes amies.

+ A tous ceux qui me sont chers.

Notes Techniques

L'appareillage utilisé au cours de ce travail est le suivant :

Spectrométrie de Résonance Magnétique Nucléaire : RMN

L'appareil utilisé est :

- Spectromètre haut champ à transformé de Fourier ARX 400 (400 MHz pour le ^1H , 100 MHz pour le ^{13}C) de l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Rennes.
- Appareil à transformé de Fourier BRUCKER DPX 250 (250 MHz pour le proton et 62,9 MHz pour le carbone 13 du département de chimie de l'Université Es-Senia d'Oran.
- Les déplacements chimiques δ sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (TMS) utilisé comme référence interne pour la RMN du ^1H et du ^{13}C .
- Les spectres sont enregistrés dans Chloroforme Deutééré (CDCl_3).
- Les constantes de couplage J sont exprimées en Hertz (Hz) ; pour décrire la multiplicité des signaux, les abréviations suivantes ont été utilisées :

s : singulet ; d : doublet ; dd : doublet de doublet ; ddd : doublet de doublet de doublet ; ddt : doublet de doublet triplet ; q : quadruplet ; Cq : carbone quaternaire ; m: multiplet etc...

Spectrométrie Infra Rouge :

- Spectromètre type JASCO FT /IR-4100 de l'Université de Batna
- Nos composés sont des solides, ils sont greffés sur des pastilles en KBr à l'aide d'une presse. Les fréquences d'absorption sont données en cm^{-1} .

Diffraction des rayons X :

Les mesures des intensités diffractées sont réalisées sur un diffractomètre Oxford Diffraction Xcalibur CCD. La longueur d'onde utilisée est celle du molybdène ($\lambda \text{K}\alpha=0,71073 \text{ \AA}$).

Point de fusion :

- Les points de fusion ont été déterminés à l'aide d'un banc Köfler et d'un appareil pour point de fusion à capillaire BÜCHI melting Point B-545

Chromatographie :

- Les chromatographies sur colonne ont été effectuées avec du gel de silice 60 Merck (230-400 Mesh).

- Les chromatographies analytiques (CCM) ont été effectuées avec des plaques Merck en Aluminium recouvertes de gel de silice 60 F 254 (épaisseur 0,2 mm) et ont été révélées à l'aide d'une lampe UV réglée à 254 nm.

Les solvants et Réactifs :

La plupart des solvants sont distillés avant utilisation.

- L'oxychlorure de phosphore (POCl_3), est distillé sur P_2O_5 (pentoxyde de phosphore).
- Le N,N-diméthylformamide (DMF) est conservé quelques heures sur CaCl_2 puis distillé, et conservé sur Tamis moléculaire (4 Å).
- Le Tétrahydrofurane THF et l'éther diéthylique sont distillés sur sodium en présence de benzophénone.
- Les amines (aniline, *o*-toluidine, *m*-anisidine, ...) sont en général distillées sur CaH_2 .

Les réactifs commerciaux sont utilisés, dans la majorité des cas, sans purification préalable

Abréviations utilisées

ADN	: Acide desoxyribonucleique.
AcCl	: chlorure d'acétyle
AcONa	: acétate de sodium
Ac ₂ O	: Anhydride acétique
AcOEt	: Acétate d'éthyle
Ar	: Aryle
APTSH	: Acide <i>para</i> -toluènesulfonique
ARN	: Acide ribonucléique.
ATCC	: American Type Culture Collection
°C	: Degré Celsius
CCM	: Chromatographie sur couche mince
COSY	: corrélation de signaux
CMI	: Concentration minimale d'inhibition
CAN	: Nitrate d'ammonium cérique
CSA	: acide 10-caphorsulfonique
DMF	: N, N-diméthyle formamide
DABCO	: 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane
DBU	: 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DMAP	: 4-(<i>N, N'</i> -Diméthylamino)pyridine
DMSO	: diméthylsulfoxyde
DCM	: Dichlorométhane
DCC	: 1.3-Dicyclohexylcarbodiimide
δ	: Déplacement chimique
ee	: Excès énantiomérique
Ep	: Ether de pétrole
Eq	: Équivalent
Et	: Éthyle
Et ₃ N	: triéthylamine
HMT	: Hexaméthylentetramine
3-HQD	: 3-Hydroxyquinuclidine
HSQC	: heteronuclear single quantum correlation

IR	: Infrarouge
Me	: Méthyle
MeOH	: Méthanol
NBS	: N-bromosuccinimide
POCl ₃	: Oxychlorure de phosphore
NMM	: N-Methylmorpholine
ppm	: Parties par million
PAP	: Polymer-bound 4-(N-benzyl-N-methylamino)-pyridine
PMP	: p-Methoxyphenyl
PTA	: 1,3,5-Triaza-7-phosphaadamantane
PEG	: Polyéthylèneglycol
Ph	: phényle
PPE	: l'ester polyphosphate
QD	: Quinuclidine
Rdt	: Rendement
Rf	: Rapport frontal
RMN	: Résonance Magnétique Nucléaire
SAMR	: <i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méticilline
RX	: Rayons X
T _{fus}	: Température de fusion
THF	: Tétrahydrofurane
Tamb ou T.ab	: Température ambiante.
TIPSOTf	: Triisopropylsilyl trifluorométanesulfonate
TMS	Tétramétylsilane
TMEDA	: N,N,N',N'-Tetramethylethylenediamine
TMG	: Tetramethylguanidine
TMPDA	: N,N,N',N'-Tetramethyl-1,3-propanediamine
VIH	: virus de l'immunodéficience humaine
μl	: Micro litre
Δ	: Chauffage à température de reflux

Sommaire

INTRODUCTION GENERALE	1
Bibliographie	4

Chapitre I : Rappel bibliographique sur les dérivés quinoléiques

I.1. INTRODUCTION	5
I.2. SOURCE DES QUINOLEINES	6
I.3. LES PROPRIETES BIOLOGIQUES DES DERIVES QUINOLEIQUES	7
I.3.1. Les dérivés quinoléiques anti-malariques.....	7
I.3.2. Les dérivés quinoléiques anti-inflammatoires.....	8
I.3.3. Les dérivés quinoléiques anticancéreux (Antinéoplasique).....	8
I.3.4. Les dérivés quinoléiques antibactériens.....	9
I.3.5. Les dérivés quinoléiques antifongiques.....	10
I.3.6. Les dérivés quinoléiques antiviraux.....	11
I.3.7. Les dérivés quinoléiques et les maladies Cardiovasculaire.....	11
I.3.8. Les dérivés quinoléiques et leurs effets sur le système nerveux centrale.....	12
I.3.9. D'autres propriétés.....	13
I.4. METHODES DE SYNTHESE DES QUINOLEINES	14
I.4.1. Voie d'accès aux quinoléines.....	14
I.4.1.1. A partir de l'aniline.....	14
I.4.1.2. A partir de l' <i>ortho</i> -aniline.....	17
I.4.2. Les développements récents.....	18
I.5. RESULTATS ET DISCUSSION	20
Synthèse des précurseurs de départ.....	20
I.5.1. Préparation des acétanilides.....	20
I.5.2. Préparation des dérivés de 2- chloro-3-formylquinoléines.....	22
I.5.3. Préparation des dérivés de 3-acétal-2-chloroquinoléines.....	25
I.5.4. Préparation des dérivés de 3-acétal -2-méthoxyquinoléines.....	27
I.5.5. Préparation des dérivés de 3-formyl-2-méthoxyquinoléines.....	30
I.6.CONCLUSION	32
I.7. PARTIE EXPERIMENTALE	33

Bibliographie.....	49
--------------------	----

Chapitre II : Synthèses de nouveaux dérivés cyanoquinoléines par la réaction de Baylis-Hillman

II.1. INTRODUCTION.....	53
II.2. RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE SUR LA REACTION DE BAYLIS-HILLMAN.....	54
II.2.1. Histogramme.....	54
II.2.2. Composantes et mécanisme de la réaction de Baylis-Hillman.....	55
II.2.3. Développement de la réaction de Baylis-Hillman.....	56
II.2.4. Les variantes de la réaction de Baylis-Hillman.....	58
II.2.4.1. La pression.....	59
II.2.4.2. Solvants polaires.....	59
II.2.4.3. Utilisation de triphénylphosphine et/ ou l'addition d'un co-catalyseur	60
II.2.4.4. La température	61
II.2.4.5. Influence des liaisons hydrogène	62
II.2.4.6. Influence de la phase solide.....	62
II.2.4.7. Influence des liquides ioniques.....	63
II.2.5. Les variantes asymétriques.....	63
II.2.5.1. Electrophile chiral	63
II.2.5.2. Oléfine chiral.....	64
II.2.5.3. Catalyseur chiral	64
II.2.5.4. Acide de Lewis chiral.....	65
II.2.5.5. Déracémisation.....	66
II.2.6. Application des adduits de Baylis-Hillman dans la synthèse organique.....	67
II.2.6.1. Synthèse des chromènes	67
II.2.6.2. Synthèse des lactones.....	67
II.2.6.3. Synthèse des dihydrofurons et dihydropyrroles.....	68
II.2.6.4. Synthèse des quinoléines et des quinolones.....	68
II.2.6.5. Synthèse des pyramidones.....	69
II.2.6.6. Synthèse des naphthalenes	69
II.2.6.7. Synthèse des isoxazolines.....	70
II.2.6.8. Synthèse des coumarines.....	70
II.2.6.9. Synthèse des indolizines	71
II.2.6.10. Synthèse des produits naturels.....	72

II.3. RESULTATS ET DISCUSSIONS	75
II.3.1. Synthèse de nouveaux dérivés cyanoquinoléines.....	75
II.3.2. Etude cristallographique.....	80
II.4. CONCLUSION	89
II.5. PARTIE EXPERIMENTALE	90
Bibliographie	94

Chapitre III : Approche à la synthèse des dérivés 1,4-oxazepinones quinoléines

III.1. INTRODUCTION	98
III.2. L'INTERET BIOLOGIQUE DES DERIVES 1,4-OXAZEPINONES	99
III.3. METHODES DE SYNTHESE DES DERIVES 1,4-OXAZEPINONES	106
III.4. RESULTATS ET DISCUSSIONS	114
III.4.1. Synthèse des adduits de Baylis-Hillman quinoléiques.....	114
III.4.2. L'acétylation des adduits de Baylis-Hillman quinoléiques par le chlorure d'acétyle.....	118
III.4.3. L'acétylation des adduits de Baylis-Hillman quinoléiques par l'anhydride acétique.....	121
III.4.4. L'addition d'un amino-alcool sur l'acétate de Baylis-Hillman quinoléiques.....	127
III.4.5. La réaction de saponification ou la cyclisation de l'ester.....	132
III.5. CONCLUSION	132
III.6. PARTIE EXPERIMENTALE	133
Bibliographie	147

Chapitre VI: Evaluation de l'activité antibactérienne des dérivés cyanoquinoléines

VI.1. INTRODUCTION	152
VI.2. RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE SUR LES BACTERIES ET LES ANTIBIOTIQUES	152
VI.2.1. Définition d'une bactérie.....	152
Type de bactéries.....	152
a) Les bactéries à Gram positif.....	153
b) Les bactéries à Gram négatif.....	154
VI.2.2. Définition d'un antibiotique.....	155
Mode d'action des antibiotiques.....	155
Les antibiotiques naturels et synthétiques.....	156

VI.2.3. La classe des quinolones, dérivées des quinoléines.....	157
VI.2.4. La résistance bactérienne.....	159
VI.3. ACTIVITE ANTIBACTERIENNE.....	160
Méthodes de détermination de l'activité antibactérienne.....	160
VI.3.1. Evaluation de l'activité antibactérienne par la méthode de diffusion par disque....	160
VI.4. RESULTATS ET DISCUSSIONS	162
VI.5. CONCLUSION.....	170
VI.6. PARTIE EXPERIMENTALE.....	171
Bibliographie.....	175
CONCLUSION GENERALE.....	177
Annexe I : Enregistrements Spectroscopiques.	
Annexe II : Publication	

Introduction Générale

INTRODUCTION GENERALE

La Nature est à l'origine d'un grand nombre de molécules d'intérêt majeur pour l'Homme. Ce réservoir extrêmement riche en composés organiques possédant un haut niveau de diversité structurale, mais surtout un potentiel thérapeutique important, motive la recherche de voies efficaces pour leur synthèse et pour celle de leurs analogues.

Les quinoléines sont des systèmes hétérocycliques qui constituent la structure de plusieurs produits naturels, dont beaucoup d'entre eux possèdent des propriétés physiologiques et biologiques intéressantes¹. Un grand nombre de quinoléines ont été développées pour le traitement de nombreuses maladies comme le paludisme¹, les tumeurs², et les infections bactériennes³. Les dérivés quinoléiques sont utilisés aussi comme des antagonistes des récepteurs de l'endothéline⁴, leucotriènes⁵ et fonctionnent également comme des inhibiteurs de tyrosine kinase PDGFR⁶ et la 5-lipoxygénase⁷.

Un des axes de recherche développé depuis quelques années dans notre laboratoire est consacré à la synthèse des nouveaux dérivés de la quinoléine à partir des dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléine comme le montre la figure ci-dessous (**Figure 1**). Ces derniers présentent un grand intérêt synthétique dans le domaine de la chimie organique.

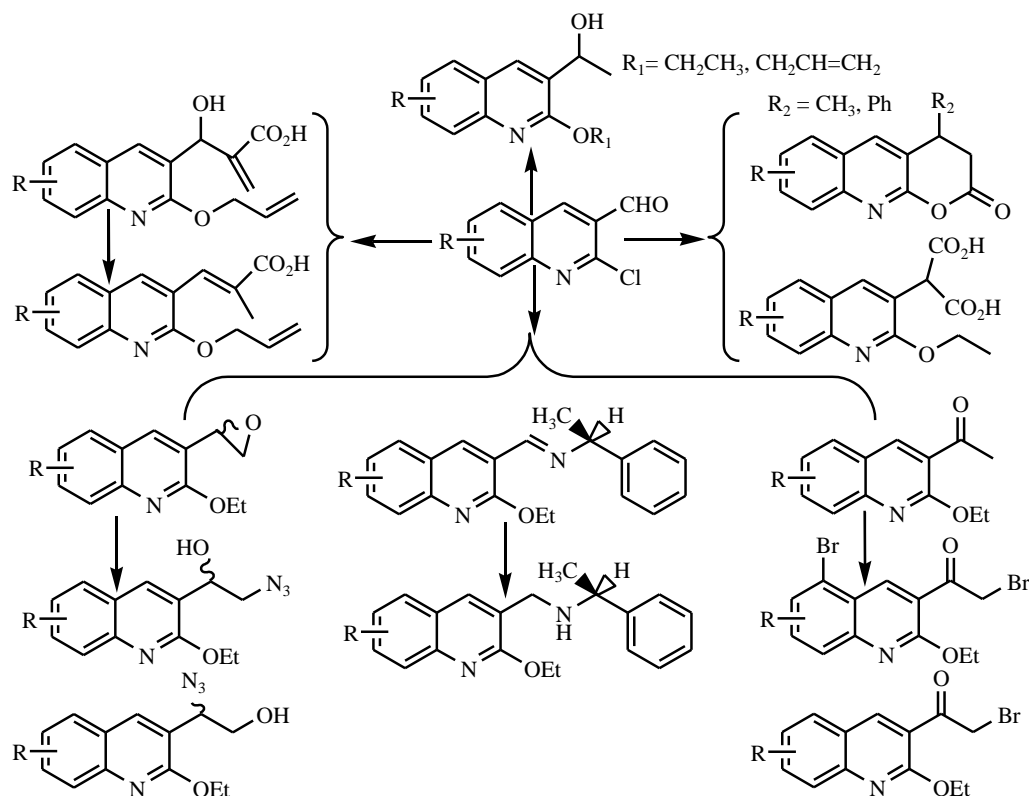


Figure 1

Le premier chapitre de cette thèse, introduira les différents intérêts thérapeutiques et quelques structures ciblées des quinoléines récemment décrites dans la littérature. Nous verrons les réactions classiques et quelques modifications modernes réalisées sur celles-ci pour la synthèse du noyau quinoléique. Nous nous sommes intéressés aux dérivés 3-formylquinoléiques substitués en position deux soit par un chlore ou par un méthoxyle comme des précurseurs de départ. Le travail réalisé est réparti en deux étapes: dans la première, nous allons décrire la préparation des dérivés de 3-formylquinoléines substitués en position deux par un chlore. La seconde, concerne la substitution du chlore par méthoxyle. La fonction aldéhyde en position 3 nous permettra, par d'autres transformations choisies, d'accéder à des dérivés de structures diverses.

L'étude que nous allons entreprendre dans la deuxième partie de cette thèse, a pour objectif principal la préparation et l'identification structurale de molécules quinoléiques originales qui seront soumises par la suite, à une évaluation de l'activité antibactérienne.

Notre stratégie consiste, à appliquer la réaction de Baylis-Hillman sur quelques dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléine afin de préparer une nouvelle série des dérivés d'adduits de Baylis-Hillman. Cette réaction est un couplage catalytique d'oléfines activées et de carbones électrophiles conduisant à des classes de molécules hautement fonctionnalisées. Parmi les adduits de Baylis-Hillman, certains possèdent des activités biologiques intéressantes et constituent également un réservoir important d'intermédiaires réactionnels précurseurs d'innombrables classes de composés aussi utiles les uns que les autres.

On débutera notre chapitre par un rappel bibliographique sur la réaction de Baylis-Hillman et l'utilité de cette réaction dans la synthèse des hétérocycles et des produits à intérêt thérapeutique. Les résultats auxquels nous sommes parvenus, seront exposés et commentés.

Le troisième chapitre portera sur l'association du noyau quinoléique avec un motif 1,4-oxazépine en partant d'un adduit de Baylis-Hillman. Ces hétérocycles à sept chaînons comportent de l'oxygène et de l'azote en position 1,4 se trouvent dans la structure de nombreux composés possédant des propriétés biologiques et pharmacologiques potentielles. Dans cette approche nous proposerons un rappel bibliographique sur l'intérêt biologique et médical de quelques dérivés 1,4-oxazépines plus les méthodes de synthèse de ce motif. Un exposé des résultats obtenus dans cette partie, clôturera le troisième chapitre.

Au vu de la propagation du phénomène de résistance et du nombre limité d'antibiotiques en cours de développement, la découverte de nouveaux agents antibactériens, est devenue plus qu'indispensable. Inscrit dans ce contexte général, le quatrième chapitre a pour objectif d'évaluer l'activité antibactérienne des dérivés cyanoquinoléines présentés en deuxième chapitre.

Bibliographie

- ¹ (a) Lutz, R. E.; Bailey, P. S.; Clark, M. T.; Codington, J. F.; Dinet, A. J.; Freek, J. A.; Harnest, G. H.; Leak, N. H.; Martin, T. A.; Rowlett, R. J.; Salisbury, J. M.; Shearer, N. H.; Smith, J. D.; Wilson, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* 68, **1946**, 1813; (b) Surrey, A. E.; Hammer, H. F. *J. Am. Chem. Soc.* 72, **1950**, 1814; (c) Burckhalter, J. H.; Brinigar, W. S.; Thompson, P. S. *J. Org. Chem.* 26, **1961**, 4070.
- ² Atwell, G. J.; Baguley, B. C.; Denny, W. A. *J. Med. Chem.* 32, **1989**, 393.
- ³ Desai, P. K.; Desai, P.; Machhi, D.; Desai, C. M.; Patel, D. *Ind J. Chem. Sect. B.* 35, **1996**, 871.
- ⁴ Cheng, X.-M.; Lee, C.; Klutchko, S.; Winters, T.; Reynolds, E. E.; Welch, K. M.; Flynn, M. A.; Doherty, A. M. *Bioorg. Med. Chem.* 6, **1996**, 2999.
- ⁵ (a) Van Inwegen, R. G.; Khandwala, A.; Gordon, R.; Sonnino, P.; Coutts, S.; Jolly, S. J. *Pharmacol. Exp. Ther.* 24, **1987**, 117. (b) Gauthier, J. Y.; Jones, T.; Champion, E.; Charette, L.; Dehaven, R.; Ford-Hutchinson, A. W.; Hoogsteen, K.; Lord, A.; Masson, P.; Piechuta, H.; Pong, S. S.; Springer, J. P.; Therien, M.; Zamboni, R.; Young, R. N. *J. Med. Chem.* 33, **1990**, 2841.
- ⁶ M.P. Maguire, K.R. Sheets, K. McVety, A.P. Spada, A. Zilberstein, *J. Med. Chem.* 37, **1994**, 2129.
- ⁷ Musser, J. H.; Chakraborty, U. R.; Sciortino, S.; Gordon, R. J.; Khandawala, A.; Neiss, E. S.; Pruss, T. P.; Van Inwegen, R.; Weinryb, I.; Coutts, S. M. *J. Med. Chem.* 30, **1987**, 96.

*Chapitre I : Rappel
bibliographique sur les dérivés
quinoléiques*

I.1. INTRODUCTION :

La quinoléïne, également nommée leucoline, 1-azanaphthalène, 1-benzazine, ou benzo [b] pyridine, est un composé organique aromatique hétérocyclique de formule chimique C_9H_7N . Elle peut être décrite schématiquement comme étant formée par la « soudure » d'une molécule de benzène et d'une molécule de pyridine. C'est une base très faible de pKa 4,85. Elle peut former un sel avec des acides et présente des réactions similaires à celles de la pyridine et le benzène. Elle montre à la fois des réactions de substitution électrophiles et nucléophiles.

La quinoléïne a été extraite pour la première fois par F. Runge en 1834 du goudron de houille. Par la suite, ce motif structural et ses dérivés ont été identifiés dans plusieurs produits naturels comme : la Quinine¹ **1.1**, la Camptothécine² **1.2**, Cusparine³ **1.3**, Fagarine⁴ **1.4** et qui présentent un potentiel thérapeutique important (figure I.1).

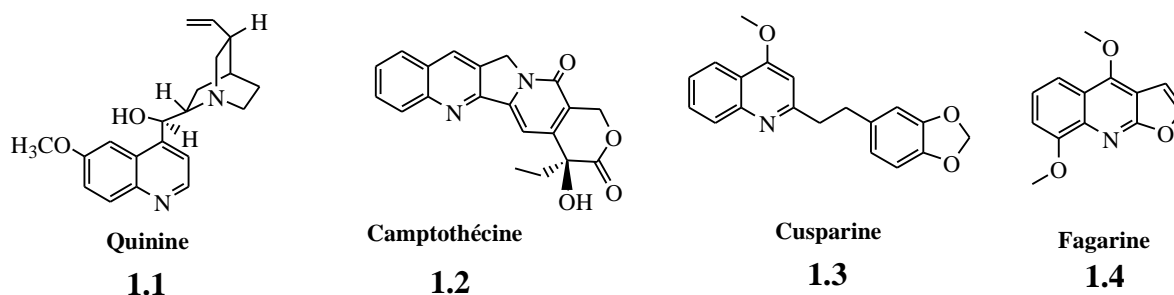


Figure I.1

L'extraction de ses ressources est toujours épuisable et parfois très coûteuse, ceci a obligé les recherches de s'orienter vers la synthèse organique pour reproduire ces molécules, ou bien de préparer des formes développées afin d'améliorer les effets désirés et atténuer au maximum les effets secondaires. Certains de ces travaux ont déjà abouti, et leurs résultats sont aujourd'hui exploités telles les quinoléïnes fluorées⁵, les macrolides quinoléïques⁶ qui agissent sur plusieurs bactéries et sur les infections respiratoires.

Dans ce premier chapitre, nous présentons un aperçu bibliographique qui portera essentiellement sur l'intérêt biologique de quelques dérivés quinoléïques synthétiques ou extraits de plantes naturelles, qui sera suivi par un exposé, non exhaustif, des méthodes les plus utilisées pour la synthèse du noyau quinoléïque. Dans la partie résultats et discussions, nous exposons d'abord les résultats auxquels nous nous sommes parvenus dans la synthèse des dérivés de 2-chloro-3-

formylquinoléine différemment substitués (Schéma I.1), que nous avons utilisés par la suite comme produits de départ pour la synthèse des nouveaux produits.

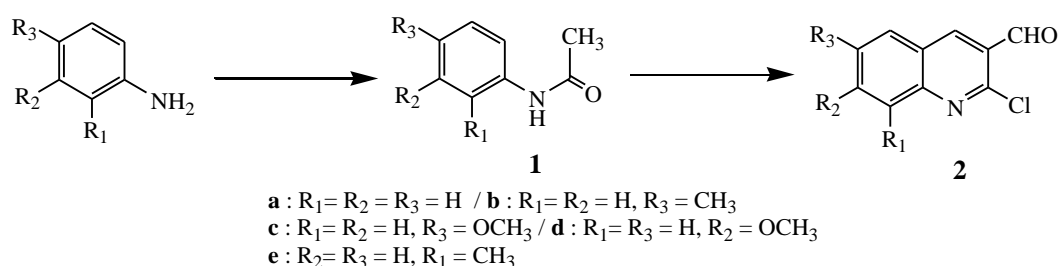


Schéma I.1

Ensuite, nous présentons les différentes étapes de préparation des dérivés de 2-méthoxy-3-formylquinoléine en passant par 3 étapes essentielles (Schéma I.2).

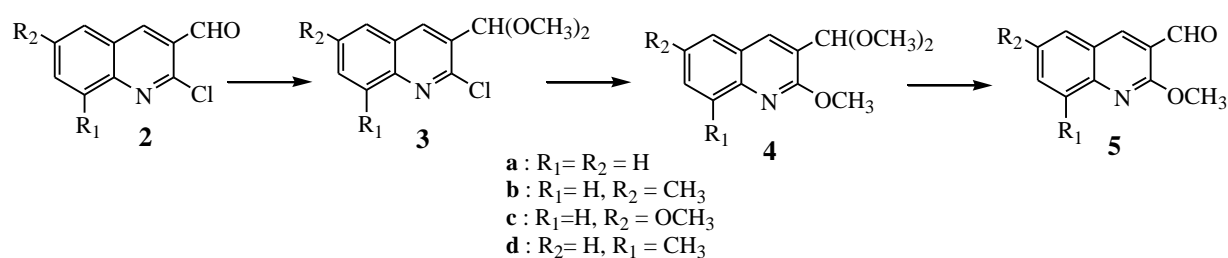


Schéma I.2

I.2. SOURCE DES QUINOLEINES :

Chaque année de nouvelles molécules contenant le noyau quinoléique sont découvertes. Elles peuvent-être d'origine végétale (Glycocitridine **1.5**), microbienne (Benzastatine **1.6**) ou animale ((+)- N_α -quinaldyl-L-arginine **1.7**) (Figure I.2). Ces quinoléines naturelles présentent des activités biologiques très diverses. Par exemple la glycocitridine, extraite des feuilles de *Glycosmis citrifolia*, s'est révélée inhibitrice des cellules leucémiques. Les benzastatines, obtenues à partir de *Streptomyces nitrosporeus* 30643, ont une faible activité contre la lipoperoxydation par rapport à la vitamine E. En revanche elles se sont révélées inhibitrices du glutamate de façon comparable à la vitamine E. Le composé (+)- N_α -quinaldyl-L-arginine, obtenu à partir de la coccinelle *Subcoccinella 24-punctata* utilisé comme répulsif pour fourmis.

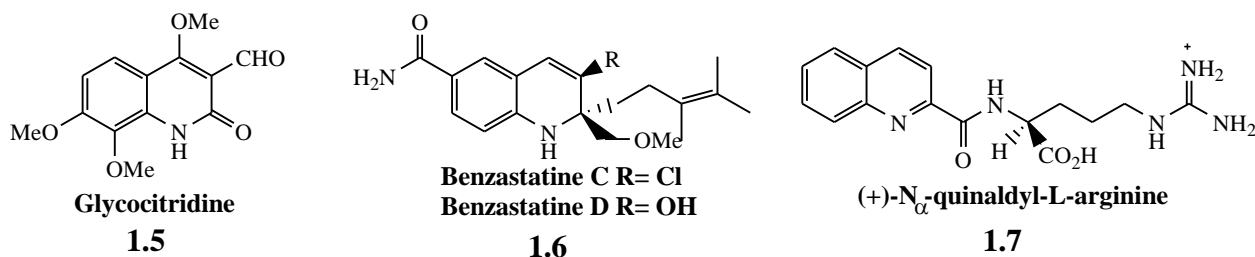


Figure I.2

I.3. LES PROPRIETES BIOLOGIQUES DES DERIVES QUINOLEIQUES :

La littérature nous a révélé que l'intérêt porté à la famille de la quinoléine résulte de leurs nombreuses activités biologiques. Les dérivés quinoléiques présentent généralement des activités : anti paludisme, analgésique, anti inflammatoire et antimitotique...etc.

I.3.1. Les dérivés quinoléiques anti-malarique :

Le paludisme (ou malaria en anglais) est une des maladies infectieuses les plus fréquentes dans le monde, chaque année entre 1 à 3 millions de personnes en meurent. *Plasmodium falciparum* est l'espèce parasitaire responsable de la mortalité liée au paludisme. Ce dernier est devenu résistant à de nombreux antipaludéens tels que la Chloroquine⁷, Méfloquine⁸ et d'autres. Les chimistes et les biologistes se sont associés pour combattre cette maladie et ils conjuguent tous leurs efforts pour trouver des molécules à la fois efficaces et économiquement accessibles aux pays en voie de développement. Pour cela Chibale⁹ et son équipe ont synthétisé des analogues de la Ferrochloroquine **1.8**, résultant de l'incorporation d'un motif ferrocénique dans le squelette de base de la chloroquine, qui présentent une bonne activité anti malarique.

Toujours dans le même axe, Modapa¹⁰ et coll. ont synthétisé et valorisé l'effet anti malarique de quelques dérivés quinoléiques **1.9** (Figure I.3). Ces composés inhibent les clones chloroquine-sensitif de *Plasmodium falciparum* avec une CMI de 0,25 mg/ml.

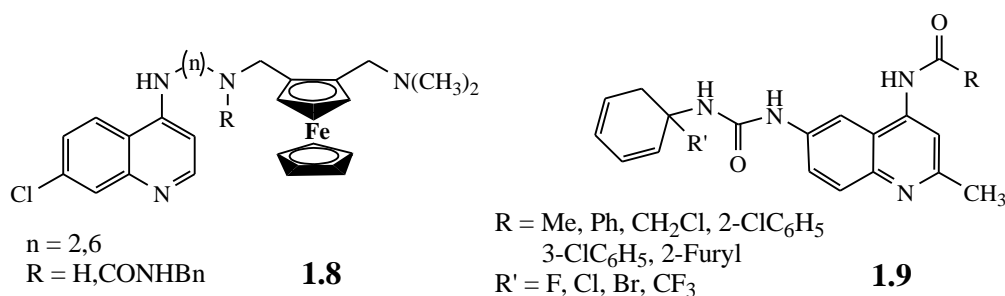


Figure I.3

I.3.2. Les dérivés quinoléiques anti inflammatoires :

Le pouvoir anti inflammatoire des dérivés quinoléiques a été mis en exergue dans de nombreux travaux¹¹. Récemment, Gilbert¹² et coll. ont pu synthétiser des amino-acétamides quinoléiques **1.10**, **1.11** (Figure I.4) qui prouvent leur efficacité dans le traitement de l'arthrose comme inhibiteurs d'Aggrécane-2.

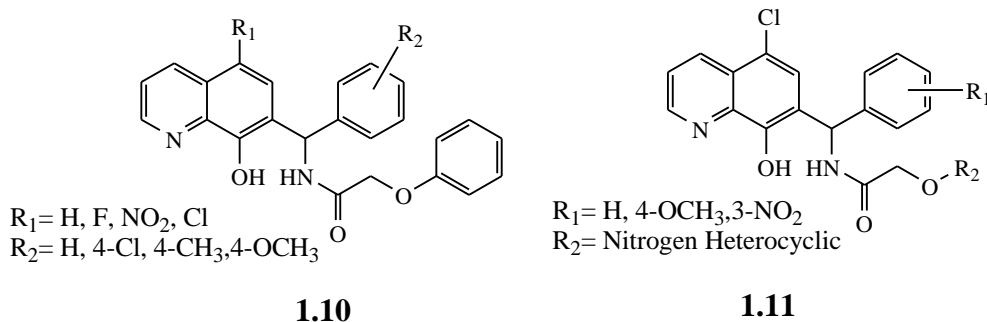


Figure I.4

I.3.3. Les dérivés quinoléiques anticancéreux (Antinéoplasique) :

Le cancer se caractérise par une croissance et une multiplication incontrôlée des cellules. Cette prolifération anarchique peut affecter la plupart des tissus de l'organisme. Il entraîne jusqu'à 6 millions de morts par an, soit 12% des décès mondiaux. La Camptothécine est isolée de la plante *Camptotheca acuminata*² qui présente des propriétés antitumorales remarquables¹³ par inhibition sélective de la topoisomérase I. Suite à des effets indésirables sévères, son développement a été arrêté en phase II lors des essais cliniques. En raison de leur intérêt pharmacologique, d'autres composés sont obtenus par hémisynthèse à partir de la camptothécine tel que L'irinotécane¹⁴ **1.12** et le topotécane¹⁵ **1.13** (Figure I.5).

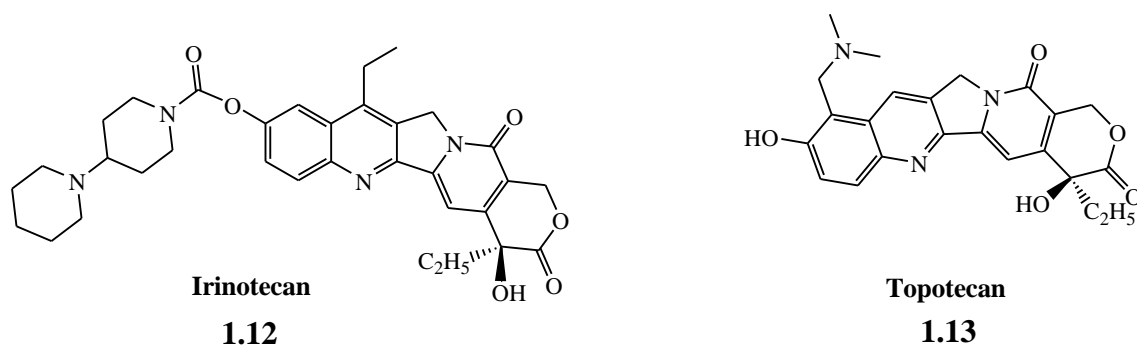


Figure I.5

De nombreux laboratoires académiques ou industriels, dans les domaines de la chimie comme dans d'autres disciplines telles que la génétique ou la biologie, travaillent donc à l'amélioration des traitements.

A titre d'exemple le groupe de Miller¹⁶ a développé quelques dérivés de 3-cyanoquinoléines **1.14** (Figure I.6), comme inhibiteurs, pour le traitement des cancers broncho-pulmonaires en ciblant les récepteurs à *l'insulin-like growth factor* (IGF-1R). Ces derniers jouent un rôle majeur dans la croissance tumorale, la survie des cellules tumorales et la résistance aux traitements.

D'autre part, une étude faite sur les quinoléines **1.15** préparées par Wang et coll.¹⁷, a montré que ces composés ont un effet inhibiteur de c-Met kinases (récepteur transmembranaire présentant des mutations dans plusieurs types de cancers notamment rénaux et pulmonaires) avec une CI_{50} inférieur à 1 nM. Tout récemment Marganakop et coll.¹⁸, à partir des dérivés de 2-chloro-3-formyl-quinoléine ont développé certains composés **1.16** qui montrent un meilleur score d'effets anticancéreux.

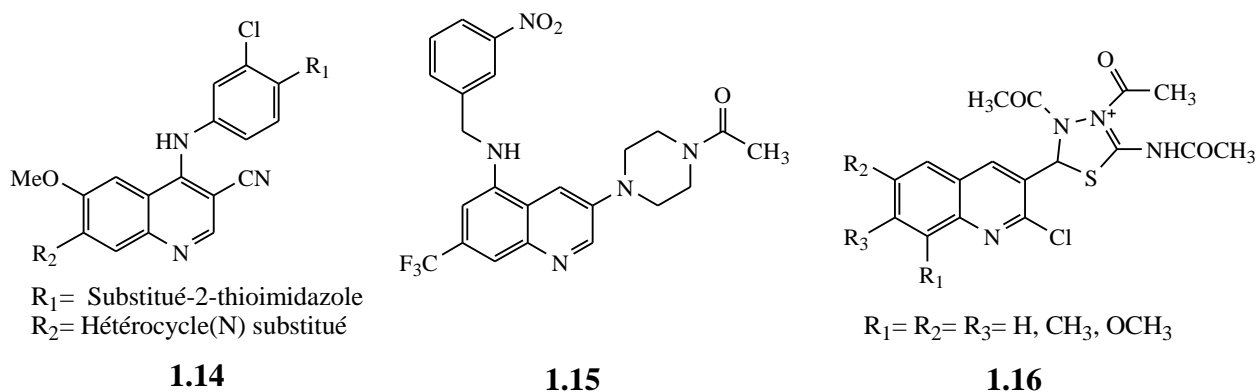


Figure I.6

I.3.4. Les dérivés quinoléiques antibactériens :

Plusieurs agents antibactériens à base de quinoléine ont été cités dans la littérature, notamment le Nibiol utilisé dans les infections urinaires¹⁹, les quinolones possédant une fonction carboxylique en position 4 tels que : la Norfloxacin²⁰ et la Lomofloxacin²¹. Cette dernière présente une excellente efficacité anti-pathogène même dans les cas où la pénicilline, les céphalosporines et les aminoglycosides restent sans action. La résistance développée par certains agents pathogènes envers les médicaments existants, nécessite la recherche d'une nouvelle classe d'agents antibactériens.

Dans ce contexte, le groupe d'Upadhayaya²² a décrit la synthèse des dérivés de 3-benzyl-6-bromo-2-méthoxyquinoléine **1.17** grâce à la technique de modélisation moléculaire. Ces composés sont dotés d'une activité contre la souche *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv. D'un autre coté, et pour vaincre l'apparition à nouveau de la tuberculose, Une série de dérivés quinoléiques **1.18** a été synthétisée par le groupe d'Eswaran²³ en utilisant la Méfloquine comme leader, prouvent son activité antituberculose (Figure I.7).

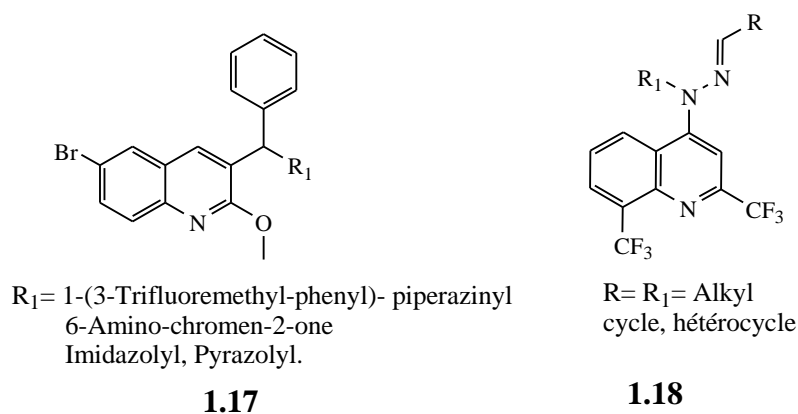


Figure I.7

I.3.5. Les dérivés quinoléiques antifongiques :

Les tétrahydroquinoléines **1.19** (Figure I.8) synthétisées par l'équipe de Gholap²⁴ ont démontré un bon degré d'inhibition contre les champignons *Candida albicans*, *Fusarium oxysporum* et *Mucor sp.* Récemment, le groupe de Kumar²⁵ a pu synthétiser certaines amines secondaires **1.20** contenant du 2-chloroquinoléine et évaluer leurs activité antifongique contre *Aspergillus Niger*, *A. flavus*, *Monascus purpureus* et *Penicillium citrinum*.

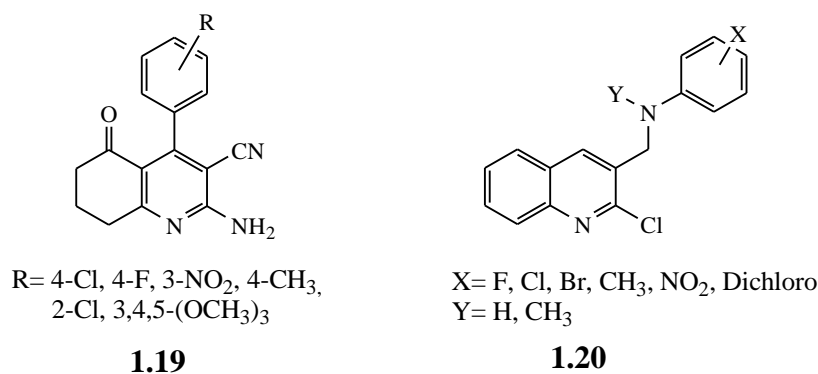


Figure I.8

I.3.6. Les dérivés quinoléiques antiviraux :

Pour se répliquer, le VIH (virus d'immunodéficience humaine) a absolument besoin de la protéine Tat et d'un élément présent sur l'ARN viral : TAR. Ces deux composés forment un complexe permettant l'intégration du génome viral dans celui de la cellule hôte, et surtout l'expression des gènes viraux.

C'est pourquoi depuis plusieurs années ce complexe Tat-TAR est la cible de nouveaux antiviraux. Comme exemple de ces antiviraux, les dérivés quinoléiques **1.21** synthétisés par le groupe de Chen²⁶ et d'autres préparés par Fakhfakh²⁷ et coll. **1.22** - **1.24** ont montré un effet inhibiteur de l'interaction Tat-TAR très important (Figure I.9).

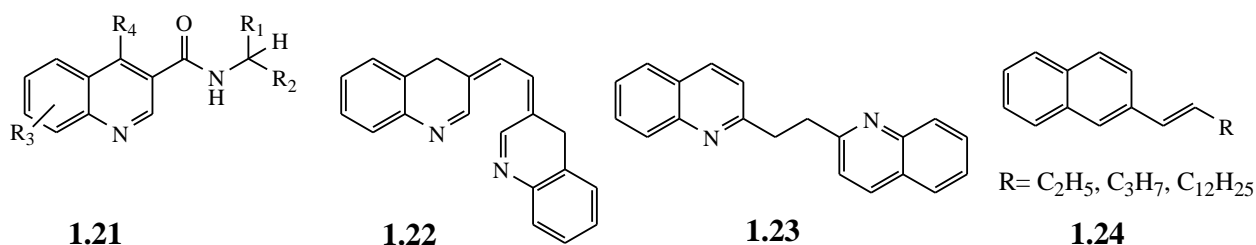


Figure I.9

I.3.7. Les dérivés quinoléiques et les maladies cardiovasculaires :

L'artériosclérose est une maladie cardiovasculaire qui touche les artères, leurs tissus deviennent plus rigide et perdent leurs élasticités, avec la formation de plaques d'athérome issu de l'excès du cholestérol. Le groupe Bernotas²⁸ a développé certaines quinoléines **1.25** qui agissent comme des agonistes des récepteurs hépatiques X (régulant le métabolisme du cholestérol et des lipides) dans le cas d'une dyslipidémie et ses agents ont également inversé la condition de l'artériosclérose. Toujours dans la même voie, Rano²⁹ et coll. ont synthétisé les tétrahydroquinoléines **1.26** qui inhibent les protéines de transfert des esters de cholestérol (Figure I.10).

Les dérivés quinoléiques **1.27**, **1.28** développés par le groupe de Ramos³⁰ ont montré leur efficacité comme inhibiteurs de plaquettes (Pour prévenir la formation des thromboses et des caillots sanguins).

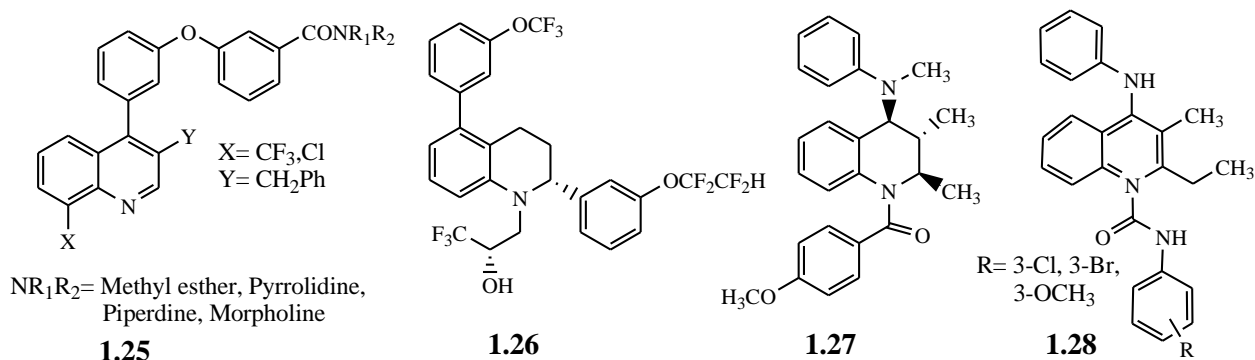


Figure I.10

I.3.8. Les dérivés quinoléiques et leurs effets sur le système nerveux centrale :

Les structures quinoléiques ont montré leurs importances dans le domaine neuropathologique. Des études réalisées sur les hydroxyquinoléines et leurs dérivés ont montré que ces composés possèdent une activité antioxydante et des propriétés chélatrices du Fer ³¹. Tel que le Quinolobactine³² **1.29**, issu de la bactérie *Pseudomonas fluorescens* ATCC 17400, et le composé de synthèse O-Trensox³³ **1.30** (Figure I.11).

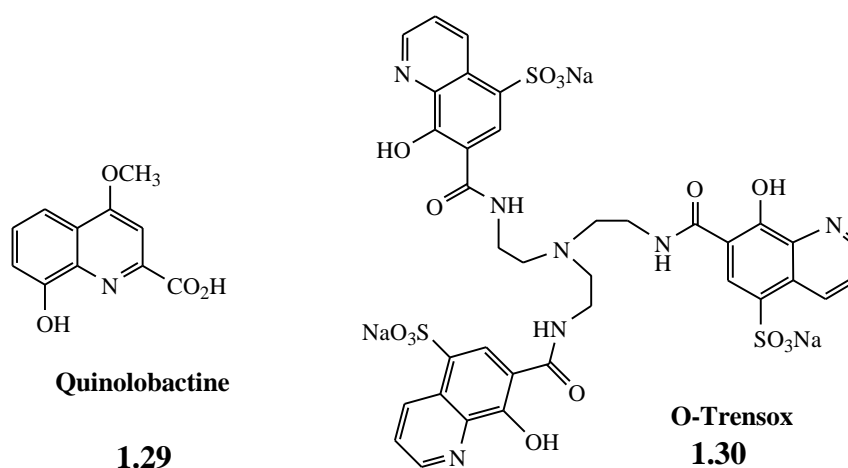


Figure I.11

Des études plus récentes ont décrit de nouveaux composés quinoléiques caractérisés par plusieurs propriétés, les composés **1.31**, **1.32** agissent comme des antagonistes des récepteurs neurokines 3 (NK₃)³⁴ et les autres dérivés **1.33**, **1.34** ont montré une affinité intéressante, agonistes sélectifs, pour les récepteurs cannabinoïdes (CB₂)³⁵ (Figure I.12).

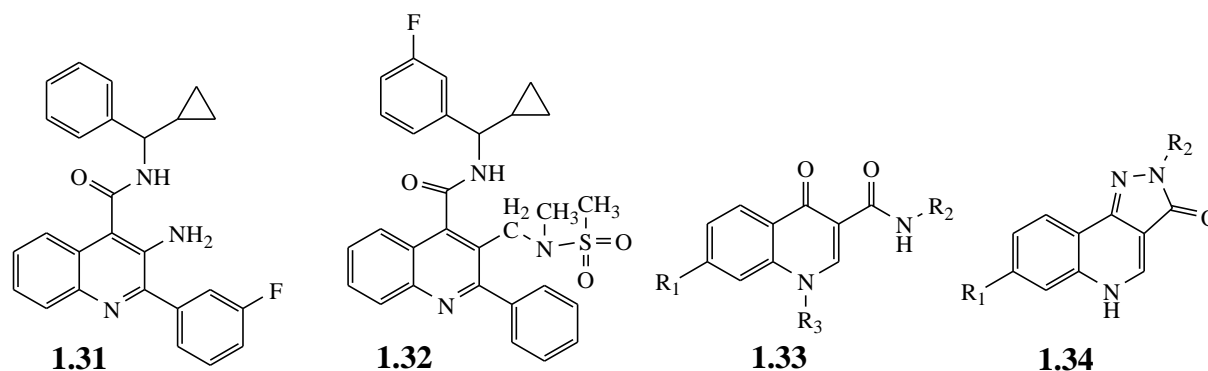


Figure I.12

Divers hybrides impliquant la tacrine et la mélatonine **1.35** ont également été décrits³⁶. Ces composés ont montré une activité comme inhibiteur de l'acétylcholinestérase (AChE) et des propriétés antioxydantes et neuroprotectives. D'autres juxtapositions **1.36** ont également présenté ces propriétés³⁷.

On trouve également dans la littérature d'autres associations comme la Tacrine et l'huperzine³⁸ **1.37** (Figure **I.13**).

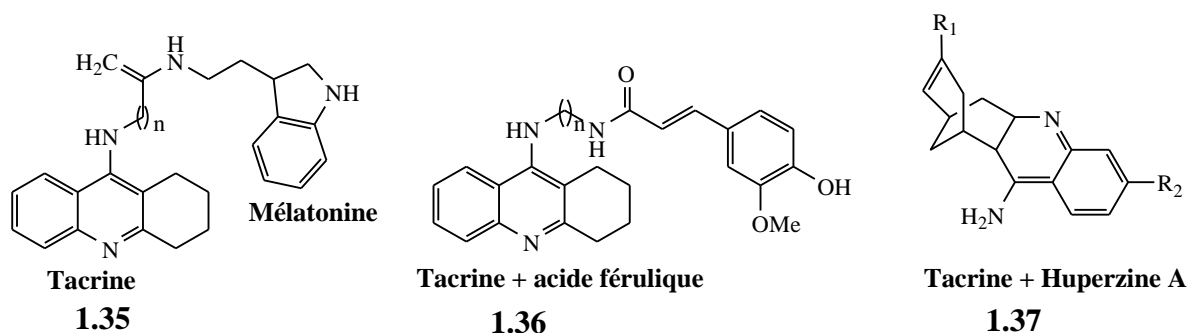


Figure I.13

I.3.9. D'Autres propriétés :

Les dérivés quinoléïques présentés ci-dessus ne présentent qu'une infime partie des quinoléïnes actives, la littérature nous a révélé plusieurs propriétés. Il ya des dérivés quinoléïques qui sont utilisés pour le traitement de l'insuffisance rénale³⁹, d'autre agissent contre la leishmaniose cutanée, viscérale et la maladie de Chagas⁴⁰. Ce sont aussi des analgésiques^{41, 36} des hyperglycémiant⁴² et Antihelminthiques⁴³..... etc.

I.4. METHODES DE SYNTHÈSE DES QUINOLÉINES :

Vu l'intérêt thérapeutique des dérivés quinoléiques, les chimistes ont pu synthétiser cet hétérocycle par plusieurs méthodes de synthèse. La première synthèse de la quinoléine a été mise en œuvre par Koeigs et coll.⁴⁴, la synthèse consiste à faire passer les vapeurs de l'éthylamine ou d'autre alkylamines sur l'acroléine. Nous allons développer à présent, les voies d'accès classiques au noyau quinoléique, ainsi que quelques développements récents.

I.4.1. Voie d'accès aux quinoléines:

Les méthodes pour accéder aux quinoléines sont diverses et nombreuses. Nous rassemblons dans cette partie que les plus représentatives. Le schéma I.3 expose la rétro synthèse du squelette quinoléique et les différentes voies de préparation.

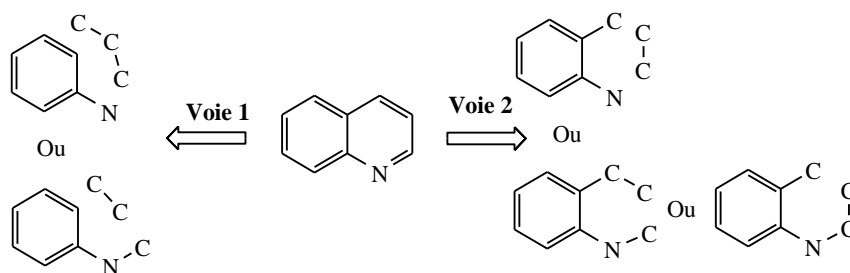


Schéma I.3 : Les voies d'accès aux quinoléines

On distingue principalement deux grandes voies de synthèse. La première implique la condensation d'une aniline et la seconde celle d'une aniline ortho-substituée.

I.4.1.1. A partir de l'aniline :

La condensation doit se faire en présence d'un ou plusieurs réactifs qui apportent les trois carbones manquant à la formation de l'hétérocycle condensé. On trouve les synthèses de Skraup, Conrad-Limpach, Combes et Doebner (Schéma I.4).

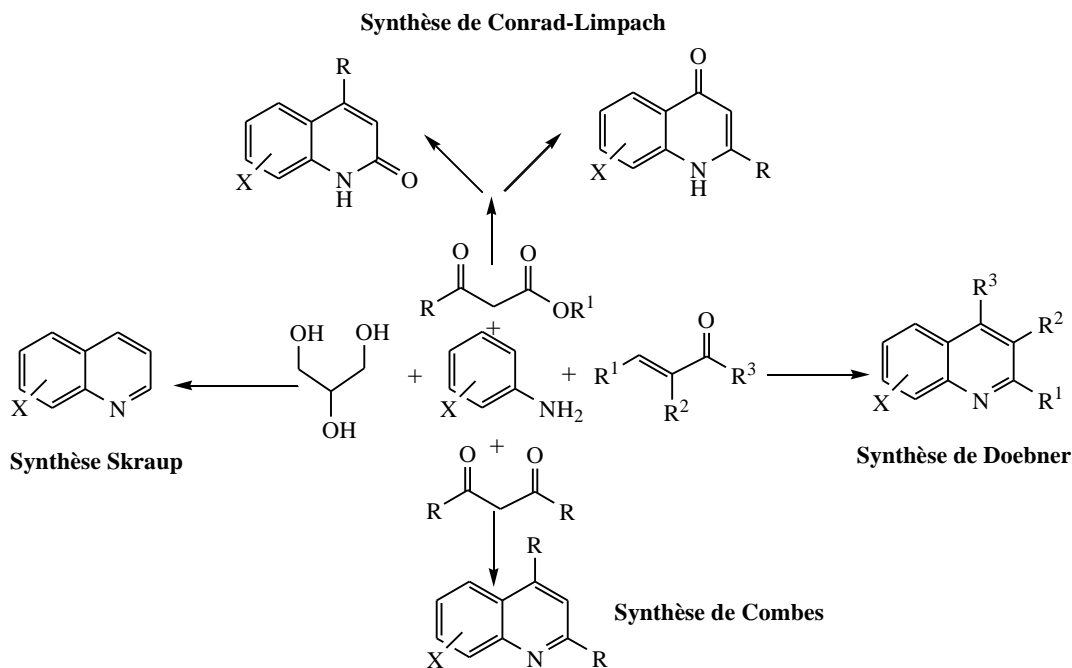


Schéma I.4: Les synthèses classiques avec les amines aromatiques primaires

Skraup et Coll.⁴⁵ ont chauffé l'aniline, le glycérol et l'acide sulfurique concentré en présence d'un oxydant doux jusqu'à 170 °C, la quinoléine est ensuite libérée en basifiant le mélange réactionnel et isolée par distillation à pression réduite.

La synthèse de Dobner-Von Miller⁴⁶ est très semblable à celle de Skraup avec quelques différences, l'absence d'un agent oxydant et le glycérol est remplacé par une cétone α,β -insaturée.

Par une autre méthode, Conrad, Limpach⁴⁷ et Knorr⁴⁸ ont préparé les 2 ou 4-quinolones, en utilisant toujours des amines aromatiques avec des β -cétoesters. A basses températures, l'amine se condense avec la cétone la plus réactive et donne l'ester anilincrotonique qui se cyclise à 250 °C en 4-quinolone (Synthèse de Conrad-Limpach). A des températures plus élevées (110-140 °C), le produit initial est l'anilide de l'acide acétoacétique issu de la condensation de l'amine avec le groupement carbonyle de l'ester, la cyclisation dans un milieu acide donne la 2-quinolone (Méthode de Knorr).

Combes⁴⁹ fait réagir l'aniline avec une 1,3-dicétone en présence d'un acide fort, le résultat est une quinoléine substituée en 2 et 4.

Depuis quelques années, diverses modifications ont été faites afin d'améliorer le rendement et la reproductibilité de ces réactions. Comme exemple pour la réaction de Skraup l'utilisation de différents modérateurs tels que l'acide borique ou l'oxyde de vanadium permettent d'augmenter les rendements de la réaction⁵⁰. Lorsque celle-ci est faite sous pression on obtient des meilleurs rendements. On réduit ainsi les quantités d'acide sulfurique utilisées et on abaisse la température⁵¹

Une variation de la réaction de Skraup a été récemment décrite. La réaction est réalisée en présence d'un éther couronne. Le temps de réaction est minimisé par l'utilisation des micro-ondes⁵² (Schéma I.5).

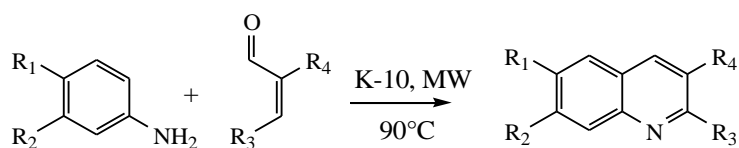


Schéma I.5

Le groupe de Wang⁵³ a prouvé que le catalyseur Perfluoro octanoate de Ytterbium [Yb(PFO)₃] est efficace pour le développement de la réaction de Doeber. Ils ont réagi, en une seule étape l'acide 2-oxo propénoïque, benzaldéhyde et l'aniline dans des conditions douces dans l'eau et des traces de catalyseur pour donner un bon rendement (Schéma I.6).

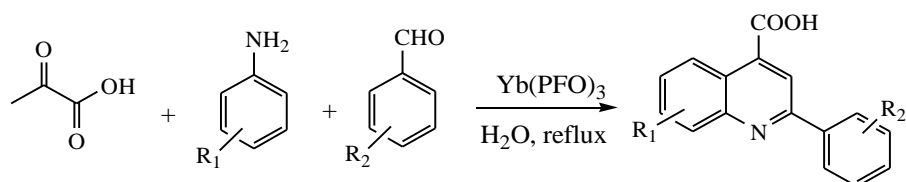


Schéma I.6

O. Meth-Cohn et B. Narine⁵⁴ ont synthétisé plusieurs dérivés des quinoléines, comme le 2-chloro-3-formylquinoléines. Ils ont chauffé les dérivés de l'acétanilide à 75°C, en présence de réactif de Vilsmeier (POCl₃/DMF) avec la proportion 7/3 (Schéma I.7).

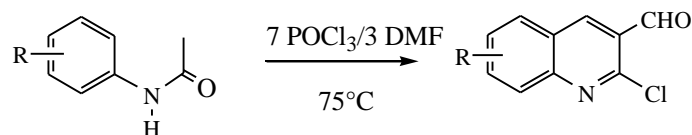


Schéma I.7

Récemment, P. Satya et R. Gupta⁵⁵ ont refait la synthèse de Meth-Cohn dans des fours à micro-ondes à 170°C et sur le gel de silice comme support solide (Schéma I.8), et ils ont obtenu les dérivés 2-chloro-3-formylquinoléines après 2,5 mn avec de bons rendements.

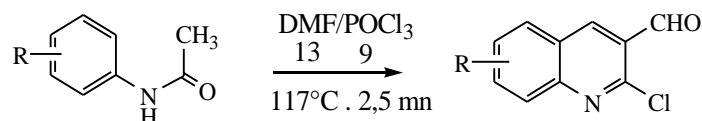


Schéma I.8

I.4.1.2. A partir de l'ortho-aniline :

L'aniline doit dans ce cas réagir avec une entité possédant les deux carbones manquants à la formation du bicycle. On trouve les synthèses de Pfitzinger, Friedländer, Niementowski et Brosche (Schéma I.9).

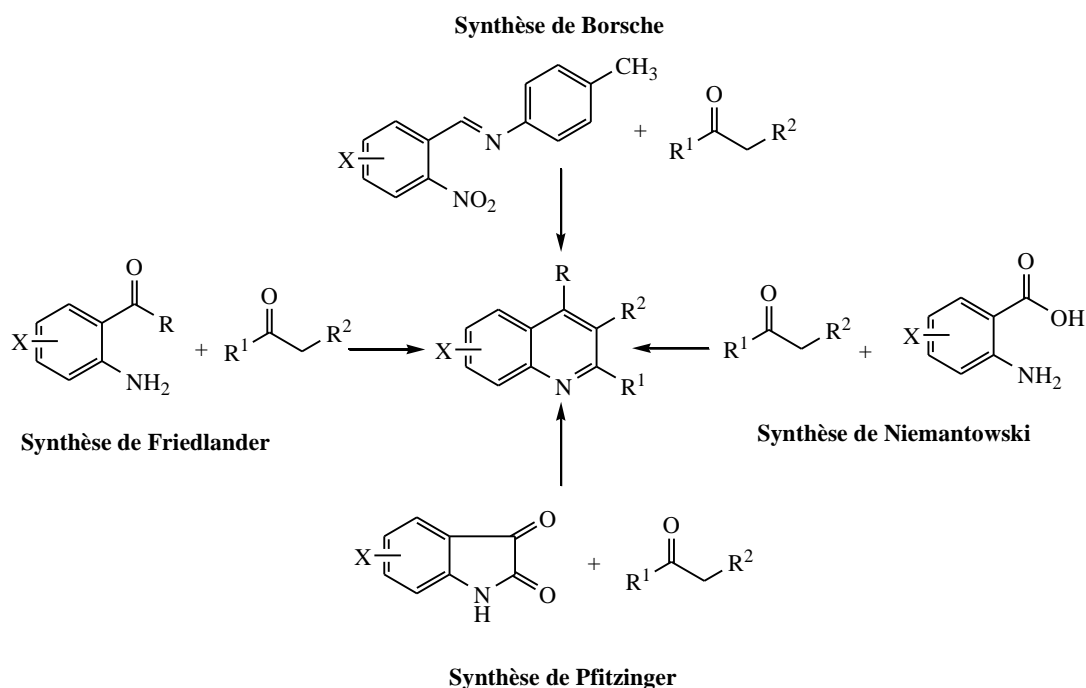


Schéma I.9: Les synthèses classiques avec les anilines ortho-substituées

La première synthèse réalisée par le chimiste allemand Paul Friedländer impliquait le 2-aminobenzaldehyde et l'éthanal⁵⁶. Cette réaction fut ensuite étendue à d'autres dérivés aldéhydiques permettant d'accéder à toutes les quinoléines substituées en 2 et 3. La réaction de Friedländer est la méthode la plus largement utilisée dans la synthèse actuelle du motif quinoléique⁵⁷. Cependant les premières méthodes employées ne sont pas avantageuses du fait de conditions drastiques, des temps de réaction longs pour de faibles rendements. Diverses variations de la méthode ont donc été appliquées. Certaines se sont orientées dans le développement de catalyseurs acides⁵⁸. D'autres développements des conditions « vertes » avec des catalyseurs d'or⁵⁹.

Les réactions de Pfitzinger⁶⁰, Niementowski⁶¹ et Brosche⁶² peuvent être considérées comme des extensions de la réaction de Friedländer. La différence entre ces réactions se trouve au niveau des réactifs. La réaction de Pfitzinger utilise une isatine, celle de Niementowski fait réagir l'acide anthranilique et la réaction de Brosche fait intervenir un nitrobenzène substitué à la position *ortho*.

I.4.2. Les développements récents :

Les méthodes présentées ci-dessus ne sont pas exhaustives, ici, sont mis en évidence deux autres méthodes innovantes et prometteuses dans la formation du noyau quinoléique. La première est une réaction « one pot » utilisant des irradiations⁶³ (Schéma I.10).

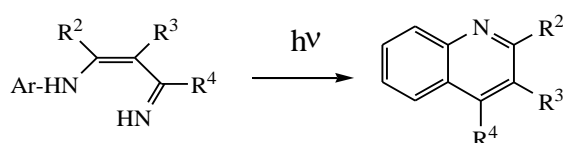


Schéma I.10

La seconde est une fermeture du cycle formant la quinoléine par métathèse⁶⁴ (Schéma I.11). La réaction de métathèse cyclisante (ring closing metatesis RCM) est une version intramoléculaire des oléfines. Elle permet de construire des cycles de 5 à 30 chaînons et tolère un grand nombre de groupements fonctionnels, ce qui en fait un outil très utilisé en synthèse organique.

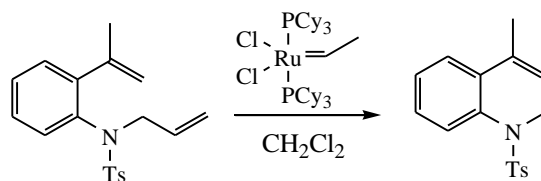


Schéma I.11

Huo et coll.⁶⁵ ont pu faire une cyclisation intramoléculaire de 1-azido-2(2-propynyl) benzène (Schéma I.12) en présence de réactifs électrophiles (Br₂, I₂, NIS, NBS, ICl) dans le nitrométhane et à température ambiante ou en présence d'un catalyseur AuCl₃/AgNTf₂ dans le THF et à température de 100°C pour donner les quinoléines correspondantes en bon rendement.

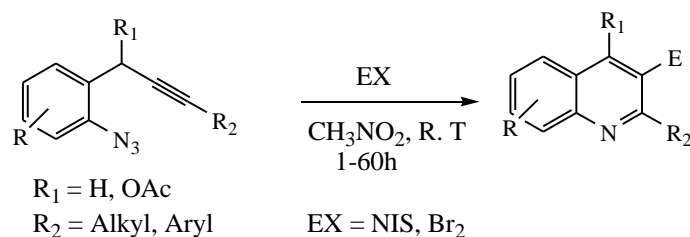


Schéma I.12

Une efficace cyclisation réductrice de composés *o*-nitrocinnamoyl a été réalisée en utilisant la 1,4-dihydropyridine Hantzsch ester diéthylique en tant qu'agent de réduction biomimétique en présence de palladium catalytique sur charbon (Schéma I.13). Cette approche a été appliquée avec succès à la synthèse des quinoléïnes substituées⁶⁶.

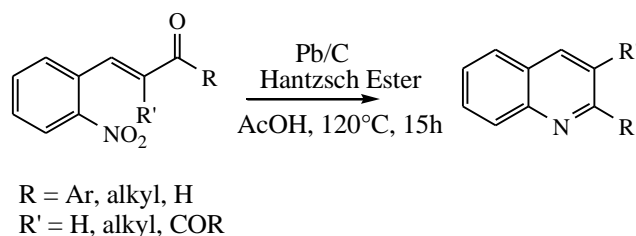


Schéma I.13

La réaction de Frieländer a été améliorée par Shen⁶⁷ en faisant réagir le 2-amino benzaldéhyde avec différentes cétones ou malononitrile dans l'eau à 70°C et sans catalyseur (Schéma I.14).

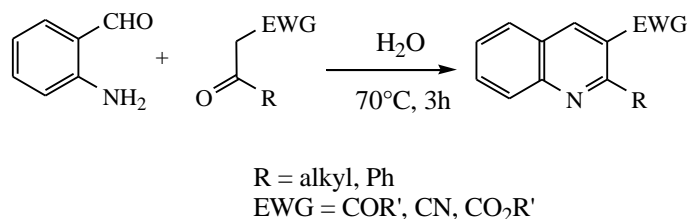


Schéma I.14

Pour notre étude, parmi ces diverses méthodes, on a choisi la méthode de Meth-Cohn pour la préparation de nos produits de départ, les 2-chloro-3-formylquinoléïnes qui présentent un grand intérêt synthétique dans le domaine de la chimie organique. A cause des deux fonctions : le chlore en position 2 et l'aldéhyde en position 3.

I.5. RESULTATS ET DISCUSSION :

Synthèses des précurseurs de départ :

Nous avons synthétisé ici, quelques dérivés 2-chloro-3-formylquinoléines, à partir des acétanilides issus de l'acétylation des dérivés de l'aniline correspondants. La méthode utilisée est celle décrite par Meth-cohn qui consiste à faire réagir les acétanilides, préalablement préparés par l'action de l'anhydride acétique sur les amines correspondantes, avec le réactif de Vilsmeier-Haak (DMF/ POCl_3) dans les proportions 2,5/7 respectivement^{68, 54}.

I.5.1. Préparation des acétanilides:

La synthèse des acétanilides est réalisée selon une méthode simple et quantitative. Il s'agit de faire réagir l'anhydride acétique (Ac_2O) et l'acétate de sodium (Ac_2ONa) en présence d' HCl avec les anilines correspondantes pour conduire aux produits bruts attendus. Ils sont purifiés par recristallisation dans un mélange éthanol eau distillée (80 / 20) avec des rendements acceptables. La réaction est représentée dans le schéma **I.15** ci-dessous et les résultats sont réunis dans le tableau **I.1**.

I.1.

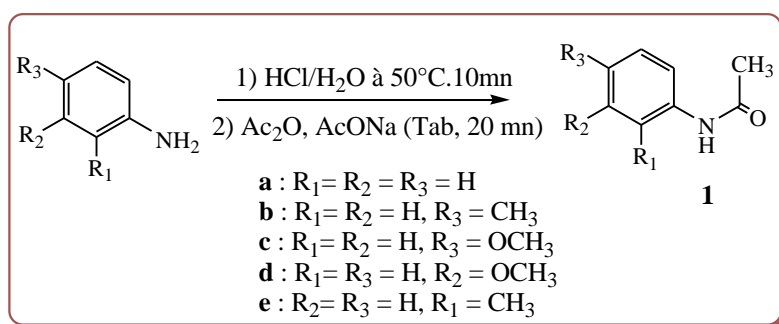


Schéma I.15

Tableau I.1 : Les propriétés physiques et les rendements des acétanilides **1a-e**

Composés	R_1	R_2	R_3	R_f^*	$\text{T}_{\text{fus}}^\circ\text{C}$	Rdt \%^{**}
1a	H	H	H	0,34	115	87
1b	H	H	CH_3	0,27	149	90
1c	H	H	OCH_3	0,34	130	77
1d	H	OCH_3	H	0,18	82	83
1e	CH_3	H	H	0,27	110	70

* : L'éluant utilisé l'éther de pétrole et l'acétate d'éthyle : 4/1).

** : Rendement calculé après purification

Le tableau I.2 rassemble les données RMN du proton, des quatre acétanilides. Le produit **1d** a été caractérisé uniquement par Infrarouge.

Tableau I.2 : Déplacements chimiques des principaux protons des acétanilides **1a-e**

Composés	Déplacements chimiques δ en ppm						
	R ₁	R ₂	R ₃	NH	CH ₃ -C=O	CH ₃	OCH ₃
1a	H	H	H	7,75	2,14	-	-
1b	H	H	CH ₃	7,80	2,20	2,29	-
1c	H	H	OCH ₃	7,74	2,20	-	3,85
1d	H	OCH ₃	H	-	-	-	-
1e	CH ₃	H	H	7,55	2,20	2,23	-

Les spectres de ces composés ont été enregistrés dans un appareil de Résonance Magnétique Nucléaire du proton de 250 MHz. Ils correspondent aux structures proposées de ces composés. On distingue dans ces spectres 3 ou 4 sortes de protons.

- Les protons aromatiques qui sont observés dans les champs faibles (zone de déblindage), sous forme de multiplet de 7,53 à 7,12 ppm pour le composé **1a**. Ces protons aromatiques sont absorbés sous forme de deux doublets, pour les composés **1e** et **1c** et sous forme de multiplet pour le composé **1b** de 7,16 à 6,76 ppm.
- Quant à l'hydrogène de la fonction amide, il apparaît sous forme d'un singulet large entre 7,80 et 7,27 ppm et ceci pour tous les acétanilides.
- Dans la zone des champs forts (zone de blindage) il y a tout d'abord le signal des protons du groupement méthoxy qui apparaît à 3,80 ppm sous forme de singulet pour le composé **1c**.
- Les groupements méthyles des acétanilides **1e** et **1b** résonnent respectivement à 2,29 et 2,23 ppm sous forme de deux singulets. Le reste des données spectroscopiques est présenté dans la partie expérimentale.

Les résultats spectroscopiques ainsi que les propriétés physiques des acétanilides préparés sont en bon accord avec les structures proposées et sont conformes à ceux décrits dans la littérature.

I.5.2. Préparation des dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléines :

Les synthèses des ces dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléines ont été effectuées à partir des acétanilides obtenus lors de l'étape précédente, en les faisant réagir avec le réactif de Vilsmeier-Haack c'est à dire le mélange du DMF fraîchement distillé avec le POCl₃ fraîchement distillé aussi dans les proportions (2,5/7) en chauffant pendant 4 heures à 75°C comme le montre le schéma I.16.

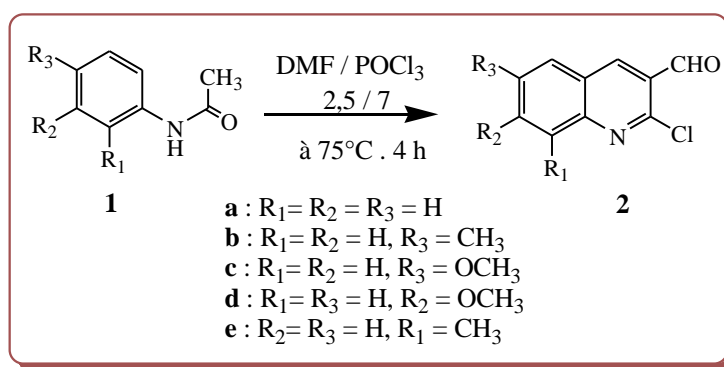


Schéma I.16

Les produits bruts obtenus sont des solides, ils sont purifiés par une recristallisation dans l'acétate d'éthyle. Les propriétés physiques des dérivés 2-chloro-3-formylquinoléines ainsi que les rendements sont rassemblés dans le tableau I.3

Tableau I.3 : Les propriétés physiques et les rendements des dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléines **2a-e**

Composés	R ₁	R ₂	R ₃	R _f *	T _{fus} °C	Rdt %**
2a	H	H	H	0,76	145	63
2b	H	H	CH ₃	0,80	126	63
2c	H	H	OCH ₃	0,68	146	50
2d	H	OCH ₃	H	0,64	193	67
2e	CH ₃	H	H	0,82	137	52

* : L'éluant utilisé l'acétate d'éthyl et l'éther de pétrole 1 / 1

** : Rendement calculé après purification

Le mécanisme de la formation des dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléines est représenté ci-dessous (Schéma I.17)

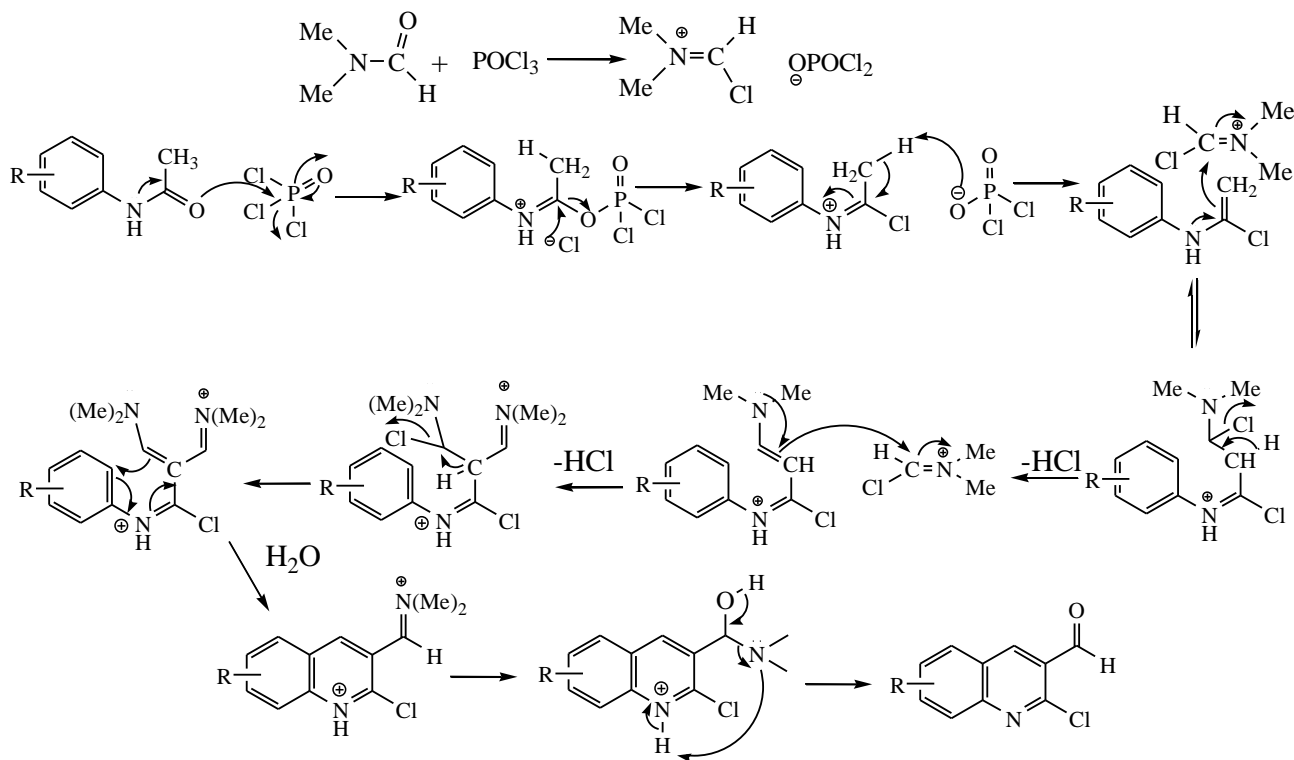


Schéma I.17

Les structures des produits ont été aisément établies par les méthodes spectroscopiques suivantes:

Spectroscopie infrarouge IR : parmi les bandes présentes dans les spectres IR des dérivés 2-chloro-3-formylquinoléine, une bande de fréquence $\nu_{CO} = [1636-1693] \text{ cm}^{-1}$ caractéristique du groupement carbonyle (aldéhyde), et une autre bande de fréquence $\nu_{CN} = [1613-1622] \text{ cm}^{-1}$ qui correspond à la fonction imine intégrée dans l'hétérocycle quinoléïque.

Spectroscopie RMN ^1H : les données fournies par cette technique sont rassemblées dans le tableau I.4.

Tableau I.4 : Déplacements chimiques des principaux protons des dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléines 2a-e

Composés	Déplacements chimiques δ en ppm						
	R ₁	R ₂	R ₃	CHO	C ₄ -H	CH ₃	OCH ₃
2a	H	H	H	10,57	8,76	-	-
2b	H	H	CH ₃	10,53	8,64	2,56	-
2c	H	H	OCH ₃	10,55	8,65	-	3,96
2d	H	OCH ₃	H	10,50	8,64	-	3,98
2e	CH ₃	H	H	10,55	8,68	2,78	-

Ces composés quinoléiques synthétisés sont caractérisés en RMN du proton par un signal singulier résonnant dans la zone des champs faibles entre 10,57 et 10,50 ppm, ce signal est caractéristique du proton de la fonction aldéhyde.

De même, tous les dérivés de la formylquinoléine ont un signal caractéristique qui apparaît aussi dans la zone des champs faibles sous forme d'un singulier attribué au proton lié au carbone 4 H-C₄.

Les protons H-C₄ des différentes formylquinoléines résonnent dans un intervalle de (8,68 à 8,88) ppm et ceci est dû à son environnement chimique, c'est le proton aromatique du noyau quinoléique le plus déblindé. Les autres protons aromatiques de ces dérivés apparaissent entre 8,08 et 7,26 ppm dans l'échelle des déplacements chimiques.

En ce qui concerne les groupements méthyles et méthoxyles liés au noyau quinoléique, ils sortent sous forme de singulets vers la zone du champ fort à [2,56-2,78] et à [3,96-3,98] ppm

Spectroscopie RMN ¹³C : Les déplacements chimiques des principaux pics apparus dans les spectres RMN ¹³C sont rassemblés dans le tableau I.5.

Tableau I.5 : Déplacements chimiques des principaux carbones des dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléines **2a-e**

Composés	Déplacements chimiques δ en ppm					
	CHO	C ₂	C _{8a}	C ₄	C _{arom}	CH ₃ /OCH ₃
2a	189,16	150,07	149,50	140,20	133,60-126,32	-
2b	189,30	149,24	148,19	139,53	138,40-126,28	21,65
2c	189,97	147,69	145,84	138,67	129,92-106,43	55,79
2d	189,09	151,95	151,08	139,49	130,83-121,54	55,92
2e	189,49	148,98	148,74	140,41	136,99-126,05	17,81

L'examen des spectres RMN ¹³C nous a permis de distinguer un pic à [189,09-189,97] ppm, celui-là ne peut correspondre qu'au groupement formyle qui sort habituellement dans cette zone du champ faible. Les carbones de l'hétérocycle aromatique apparaissent entre 106,43 ppm et 164,21 ppm. Les carbones 2 et 8a sont les plus déblindés en vue de leur voisinage électroattracteur.

Quant aux carbones des groupements méthyles et méthoxyles (hybridés sp³), ils sortent vers le champ fort à [21,65-17,81] et à [55,79-55,92] ppm respectivement.

Les résultats spectroscopiques ainsi que les propriétés physiques des composés préparés sont en bon accord avec les structures proposées et sont conformes à ceux décrits dans la littérature^{69,54a-c}

Les recherches biologiques sur les quinoléines substituées en position 2, montrent que ces dernières possèdent diverses activités biologiques très intéressantes⁷⁰. Ainsi, nous allons présenter les différentes étapes de préparation des dérivés de 2-méthoxy-3-formylquinoléine en passant par 3 étapes essentielles (Protection de l'aldéhyde, substitution du chlore par le méthoxy et déprotection de l'aldéhyde).

I.5.3. Préparation des dérivés de 3-acétal-2-chloroquinoléines :

La substitution du chlore en position 2 de la quinoléine par le méthoxy nécessite la protection de la fonction aldéhyde sous forme d'acétal pour éviter toute attaque sur le carbonyle de cette dernière. Le réactif de choix utilisé pour cette protection est l'orthoformiate de méthyle. Cette opération a été effectuée par chauffage à reflux de l'aldéhyde quinoléique et l'orthoformiate de méthyle pendant 4 heures dans le méthanol. La réaction est catalysée par le nitrate d'ammonium comme le montre le schéma **I.18**.

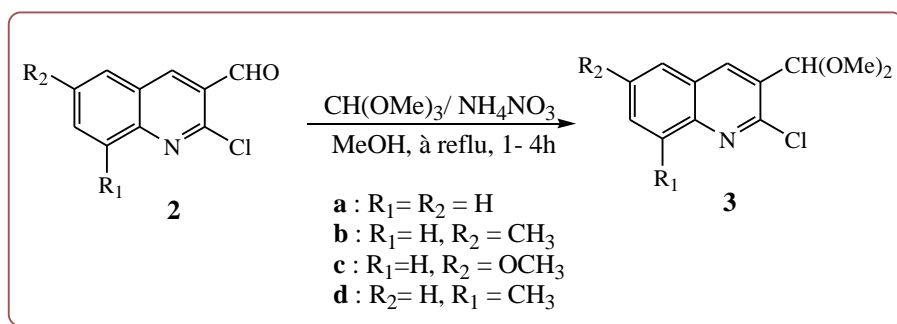


Schéma I.18

Les produits bruts obtenus sont purifiés par chromatographie sur colonne de gel de silice, en utilisant comme éluant : éther de pétrole/acétate d'éthyle (95/5). Les propriétés physiques de ces acétals sont réunies dans le tableau **I.6**.

Tableau I.6 : Propriétés physiques et les rendements des dérivés de 2-chloro-3-acétalquinoléines**3a-d**

Composés	R ₁	R ₂	R _f *	T _{fus} °C	Rdt %**
3a	H	H	0,56	60	94
3b	H	CH ₃	0,59	64	95
3c	H	OCH ₃	0,61	86	96
3d	CH ₃	H	0,57	84	91

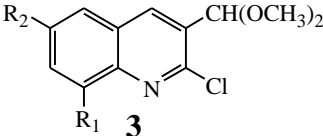
* : L'éluant utilisé l'acétate d'éthyle et l'éther de pétrole (4 / 6)

** : Rendement calculé après purification

Tous les acétals ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques usuelles dont l'infrarouge et les spectroscopies RMN ¹H, RMN ¹³C.

Les données de la RMN du proton rassemblées toutes dans le tableau **I.7** sont en bon accord avec les structures proposées des acétals préparées.

Tableau I.7 : Déplacements chimiques des principaux protons des dérivés de 2-chloro-3-acétalquinoléines **3a-d**

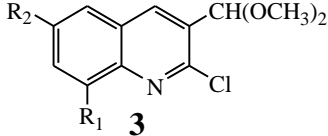
Composés	a : R ₁ = R ₂ = H b : R ₁ = H, R ₂ = CH ₃ c : R ₁ = H, R ₂ = OCH ₃ d : R ₂ = H, R ₁ = CH ₃				
					
Déplacements chimiques δ (ppm)					
	H _{aromatique}	CH(OCH ₃) ₂	CH(OCH ₃) ₂	OCH ₃	CH ₃
3a	8,42-7,58	5,73	3,45	-	-
3b	8,32-7,56	5,73	3,43	-	2,52
3c	8,31-7,11	5,70	3,44	3,93	-
3d	8,68-7,52	5,70	3,43	-	2,78

L'analyse des spectres RMN du proton des composés obtenus, montre les signaux caractéristiques attendus :

- La disparition du proton de la fonction aldéhyde et l'apparition d'un signal singulet entre 3,43 ppm et 3,45 ppm correspondant aux protons des méthyles du groupement 2(OCH₃).
- Un signal sous forme d'un doublet dans l'intervalle 5,70-5,73 ppm correspondant au proton de CH de l'acétal CH(OCH₃)₂.
- Un autre signal dans l'intervalle 8,28-8,68 ppm correspondant au proton H-4.

L'attribution des principaux signaux en RMN ^{13}C est récapitulée dans le Tableau I.8.

Tableau I.8: Déplacements chimiques des principaux carbones des dérivés de 2-chloro-3-acétalquinoléines **3a-d**

Composés	a : $R_1 = R_2 = \text{H}$ b : $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{CH}_3$ c : $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{OCH}_3$ d : $R_2 = \text{H}, R_1 = \text{CH}_3$				
	 Déplacements chimiques δ (ppm)				
	Caromatique	$\underline{\text{CH}}(\text{OCH}_3)_2$	$\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$	OCH_3	CH_3
3a	149,00-126,75	100,40	53,90	-	-
3b	148,42-126,79	100,51	53,88	-	21,59
3c	158,27-105,50	100,52	53,91	55,61	-
3d	148,88-126,05	100,51	53,88	-	17,81

L'analyse spectrale des composés préparés montre que :

- Les carbones aromatiques apparaissent dans la zone habituelle entre 105,50 ppm et 158,7 ppm, alors que les carbones tertiaire de l'acétal résonnent dans l'intervalle [100,4 - 100,52] ppm et le carbone du groupement méthoxyl lié au noyau aromatique sort vers 55,61 ppm.
- Les autres signaux situés aussi à champs fort, sont ceux des deux méthoxyles de l'acétal et les méthyles liés au noyau aromatique résonnent respectivement à 55,61, 21,00 et 17,81 ppm.

I.5.4. Préparation des dérivés de 3-acétal -2-méthoxyquinoléines :

Après la protection de la fonction aldéhyde, la méthylation se fait avec du méthylate de sodium qui est généré à partir du méthanol et du NaH comme base. L'addition du méthanol sur l'hydrure de sodium se fait à 0°C et s'ajoute goutte à goutte dans une solution de DMF. A cette dernière on ajoute une solution de la quinoléine dans le diméthyle formamide. Le mélange réactionnel est abandonné toute une nuit sous agitation dans les mêmes conditions, selon le schéma réactionnel I.19 suivant.

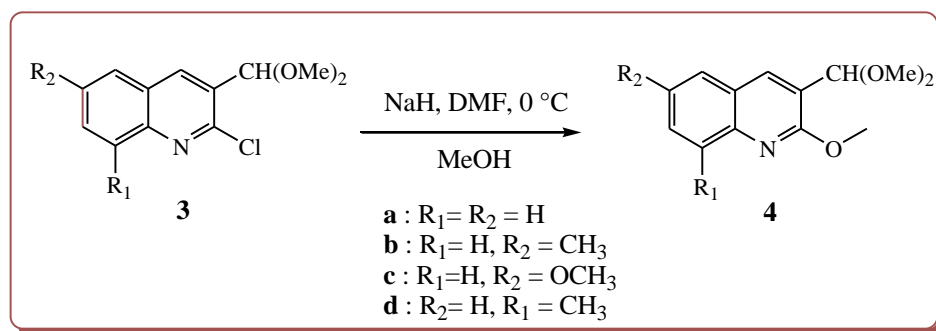


Schéma I.19

Les produits bruts obtenus sont purifiés par chromatographie sur colonne de gel de silice, en utilisant comme éluant : éther de pétrole / acétate d'éthyle (95 / 5).

Les propriétés physiques et les rendements de ces acétals sont rassemblées dans le tableau I.9.

Tableau I.9 : Propriétés physiques et les rendements des dérivés de 2-méthoxy-3-acétalquinoléines

4a-d

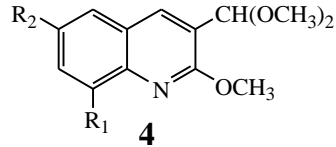
Composés	R ₁	R ₂	R _f *	T _{fus} °C	Rdt %**
4a	H	H	0,56	51	93
4b	H	CH ₃	0,58	38	94
4c	H	OCH ₃	0,50	53	93
4d	CH ₃	H	0,58	55	95

* : L'éluant utilisé l'acétate d'éthyle et l'éther de pétrole (3 / 7)

** : Rendement calculé après purification

Les données spectroscopiques RMN ¹H des différents composés obtenus sont en accord avec les structures proposées. Le tableau I.10 résume cela.

Tableau I.10 : Déplacements chimiques des principaux protons des dérivés de 2-méthoxy-3-acétalquinoléïnes **4a-d**

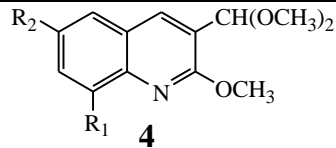
Composés	a :R ₁ = R ₂ = H b :R ₁ = H, R ₂ = CH ₃ c :R ₁ =H, R ₂ = OCH ₃ d :R ₂ = H, R ₁ = CH ₃					
	 Déplacements chimiques δ (ppm)					
	H _{arom}	CH	CH(OCH ₃) ₂	OCH ₃	CH ₃	C ₂ -OCH ₃
4a	8,23-7,43	5,71	3,42	-	-	4,14
4b	8,15-7,49	5,69	3,41	-	2,50	4,12
4c	8,15-7,10	5,69	3,41	3,90	-	4,10
4d	8,23-7,34	5,64	3,36	-	2,67	4,08

Les spectres RMN du proton des dérivés de 2-méthoxy-3-acétalquinoléïnes permettent d'observer les protons caractéristiques suivants:

- Un signal doublet dans l'intervalle 5,71-5,69 ppm correspondant au proton CH(OCH₃)₂.
- Un signal singlet entre 4,14-4,08 ppm correspondant aux protons du méthoxy OCH₃ qui vient d'être substitué en position 2.

L'attribution des principaux signaux en RMN ¹³C est récapitulée dans le Tableau **I.11**.

Tableau I.11 : Déplacements chimiques des principaux carbones des dérivés de 2-méthoxy-3-formylquinoléïnes **4a-d**

Composés	a :R ₁ = R ₂ = H b :R ₁ = H, R ₂ = CH ₃ c :R ₁ =H, R ₂ = OCH ₃ d :R ₂ = H, R ₁ = CH ₃					
	 Déplacements chimiques δ (ppm)					
	C _{arom}	CH	CH(OCH ₃) ₂	OCH ₃	CH ₃	C ₂ -OCH ₃
4a	159,87 -121,68	98,70	53,39	-	-	53,74
4b	159,44 -121,50	98,77	53,37	-	21,32	53,63
4c	158,56 -106,56	98,73	53,40	55,49	-	53,57
4d	159,81 -122,68	99,62	53,60	-	17,77	53,69

I.5.5. Préparation des dérivés de 3-formyl-2-méthoxyquinoléines :

Après la substitution du chlore par un méthoxyl on libère à nouveau la fonction aldéhyde pour obtenir l'intermédiaire nécessaire à la suite des réactions. Cette étape est réalisée par l'hydrolyse en chauffant à 70°C, dans une solution de THF et H₂O durant 3 heures en utilisant comme catalyseur l'acide *para*-toluènesulfonique, comme le montre le schéma I.20.

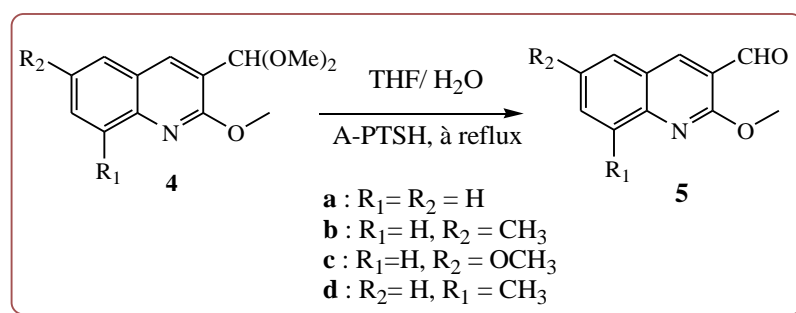


Schéma I.20

Les éthers aldéhydes quinoléines obtenus sont purifiés par chromatographie sur colonne de gel de silice, en utilisant comme éluant l'éther de pétrole / acétate d'éthyle (90/10). Le tableau I.12 rassemble quelques propriétés physiques et rendements de ces composés.

Tableau I.12 : Propriétés physiques et rendements des dérivés de 2-méthoxy-3-formylquinoléines

5a-d

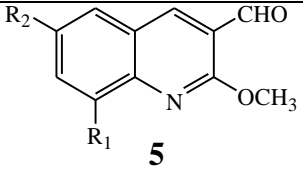
Composés	R ₁	R ₂	R _f *	T _{fus} °C	Rdt** %
5a	H	H	0,59	102	95
5b	H	CH ₃	0,60	99	98
5c	H	OCH ₃	0,63	148	99
5d	CH ₃	H	0,62	104	86

* : L'éluant utilisé l'acétate d'éthyle et l'éther de pétrole (3 / 7)

** : Rendement calculé après purification

Les structures des dérivés de 2-méthoxy-3-formylquinoléines sont confirmées par les données spectroscopiques rassemblées dans le tableau I.13.

Tableau I.13 : Déplacements chimiques des principaux protons des dérivés de 2-méthoxy-3-formylquinoléines **5a-d**

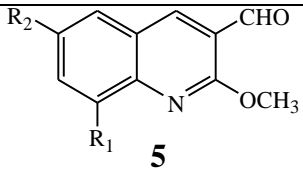
Composés	a :R ₁ = R ₂ = H b :R ₁ = H, R ₂ = CH ₃ c :R ₁ =H, R ₂ = OCH ₃ d :R ₂ = H, R ₁ = CH ₃				
	 Déplacements chimiques δ (ppm)				
	H _{arom}	CHO	OCH ₃	CH ₃	C ₂ -OCH ₃
5a	8,58 -7,46	10,47	-	-	4,19
5b	8,51 -7,59	10,47	-	2,51	4,18
5c	8,48 -7,12	10,46	3,91	-	4,15
5d	8,57 -7,35	10,48	-	2,71	4,19

Les spectres RMN ¹H permettent de reconnaître les protons caractéristiques de ces molécules :

- Un signal sous forme d'un singulet entre 10,48 et 10,46 ppm correspondant au proton de l'aldéhyde.
- Un signal singulet entre 4,19-4,15 ppm correspondant aux protons OCH₃.

L'attribution des principaux signaux en RMN ¹³C est récapitulée dans le Tableau **1.14**.

Tableau I.14 : Déplacements chimiques des principaux carbones des dérivés de 2-méthoxy-3-formylquinoléines **5a-5d**

Composés	a :R ₁ = R ₂ = H b :R ₁ = H, R ₂ = CH ₃ c :R ₁ =H, R ₂ = OCH ₃ d :R ₂ = H, R ₁ = CH ₃				
	 Déplacements chimiques δ (ppm)				
	C _{arom}	CHO	OCH ₃	CH ₃	C ₂ -OCH ₃
5a	161,21-120,04	189,33	-	-	53,84
5b	160,88-119,96	189,52	-	21,25	53,74
5c	160,10-107,23	189,58	55,60	-	53,68
5d	160,25-119,59	189,56	-	17,68	53,60

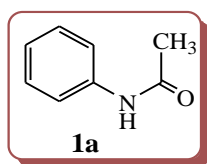
Dans le spectre RMN ^{13}C on observe l'apparition du signal correspondant au carbone de la fonction aldéhyde vers 189,58 et 189,33 ppm et la disparition de celui de l'acétal et des carbones des deux méthoxyles.

I.6. CONCLUSION :

Dans ce chapitre, nous avons donné un aperçu sur l'intérêt biologique des dérivés de la quinoléine, ainsi que les méthodes de synthèse les plus significatives décrites dans la littérature. Nous avons également préparé quelques dérivés de quinoléine carboxaldéhydes substitués en position 2 par le chlore et par le groupement méthoxyle, dans le but de les utiliser comme produits de départ dans la suite de notre travail.

I.7. PARTIE EXPERIMENTALE :❖ *Préparation des acétanilides :**Mode opératoire général*

Dans un ballon de 500 ml on place 250 ml d'eau distillée, puis on ajoute sous agitation magnétique 9,2 ml d'acide chlorhydrique 37% (0,109 moles) et 0,108 moles du dérivé de l'aniline. La solution est chauffée à 50°C pendant 10 minutes. A la température ambiante, on ajoute 0,108 moles d'anhydride acétique Ac₂O, et 0,2 moles d'acétate de sodium AcONa on maintient le mélange sous agitation pendant 20 minutes. L'acétanilide précipite (si il n'y a pas une formation de précipité, le mélange réactionnel est abandonné au réfrigérateur toute une nuit), on filtre le solide formé, puis on le recristallise dans un mélange Eau / Ethanol (80/20).

Phénylacétanilide 1a :

A partir de 10,06 g (0,108 mole) d'aniline fraîchement distillée, et suivant le mode opératoire générale, on obtient 12,72 g d'acétanilide **1a**, sous forme de cristaux blancs.

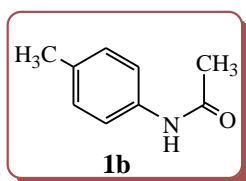
Rdt = 87 %

T_{fus} = 115°C

R_f = 0,34 (Eluant : AcOEt/Ep (1/4)).

IR (KBr; ν cm⁻¹): 3294,2 (NH); 1662,5 (C=O)

RMN ¹H (250 MHz; CDCl₃) δ ppm: 7,75 (sl, 1H, NH); 7,53 (dd, 2H, $J=8,2$ Hz, $J=1,2$ Hz); 7,33 (m, 2H); 7,12 (dd, 1H, $J=7,4$ Hz, $J=1,2$ Hz); 2,14 (s, 3H, CH₃-CO-)

4-Méthylphénylacétamide 1b :

11,55 g (0,108 mole) de 4-méthylaniline (*p*-toluidine), conduisent à la formation de 14,55 g de 4-méthylacétanilide **1b** correspond, sous forme de cristaux blancs.

Rdt = 90 %

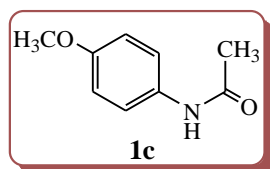
T_{fus} = 149°C

R_f = 0,27 (Eluant : AcOEt/Ep (1/4)).

IR (KBr; ν cm⁻¹): 3290,3 (NH); 1662,5 (C=O)

RMN ¹H (250 MHz; CDCl₃) δ ppm: 7,80 (sl, 1H, NH); 7,38 (d, 2H, *J*=8,3 Hz); 7,11 (d, 2H, *J*=8,4 Hz); 2,29 (s, 3H, CH₃-); 2,20 (s, 3H, CH₃-CO-).

4-Méthoxyphénylacétamide 1c :



13,28 g (0,108 mole) de 4-méthoxyaniline conduisent à 13,8 g de 4-méthoxy phényl acétamide **1c**, sous forme d'un solide blanc.

Rdt = 77 %

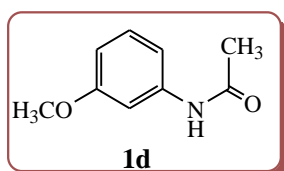
T_{fus} = 130°C

R_f = 0,34 (Eluant : AcOEt/Ep (1/4)).

IR (KBr; ν cm⁻¹): 3325 (NH); 1662 (C=O)

RMN ¹H (250 MHz; CDCl₃) δ ppm: 7,74 (s 1, 1H, NH); 7,30 (d, 2H, *J*=8,3 Hz); 7,19 (d, 2H, *J*=8,4 Hz); 3,85 (s, 3H, CH₃O-); 2,20 (s, 3H, CH₃-CO-).

3-Méthoxyphénylacétamide 1d :



A partir de 13,28 g de 3-méthoxyaniline, on obtient 14,86 g de 3-méthoxy phénylacétamide **1d**, sous forme de cristaux grisâtres.

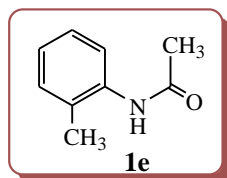
Rdt = 83 %

T_{fus} = 82°C

R_f = 0,18 (Eluant : AcOEt/Ep (1/4)).

IR (KBr; ν cm⁻¹): 3250 (NH); 1670 (C=O).

2-Méthylphénylacétamide 1e:



A partir de 11,55 g de 2-méthylaniline (*o*-toluidine), on obtient selon le mode opératoire 11,32 g de 2-méthylacétanilide **1e**, sous forme d'un solide blanc.

Rdt = 70 %

T_{fus} = 110°C

R_f = 0,27 (Eluant : AcOEt/Ep (1/4)).

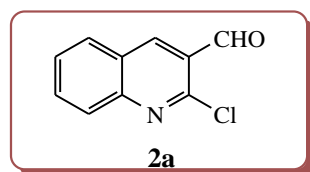
IR (KBr; ν cm⁻¹): 3290,3 (NH); 1654,8 (C=O)

RMN ¹H (250 MHz; CDCl₃) δ ppm: 7,55 (s 1, 1H, NH); 7,62 (dd, 1H, *J*=8,3 Hz, *J*=1,6 Hz); 7,28 à 7,06 (m, 3H); 2,23 (s, 3H, CH₃-); 2,20 (s, 3H, CH₃-CO-).

❖ **Synthèse des dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléines**

*Mode opératoire général*⁵⁴

Dans un bicol de 100 ml on introduit 10 ml (0,135 mole) de N, N-diméthylformamide (DMF) anhydre (2,5 éq.), on refroidit le ballon dans un bain de glaces dont la température est entre 0 et 5°C. A cette température, on ajoute goutte à goutte et sous agitation magnétique 0,374 mole (7éq.) de l'oxychlorure de phosphore (POCl₃). On abandonne le mélange à la température ambiante et sous agitation pendant 30 minutes, puis on additionne 0,054 mole (1 éq.) d'acétanilide correspondant. Le mélange est chauffé à 75°C pendant une période de 4 à 7 heures. On refroidit le ballon, puis on verse progressivement le mélange réactionnel dans un mélange d'eau glacé (200 ml) et on maintien la température entre 0-10°C pendant 30 min (réaction est très exothermique). Puis on filtre le solide obtenu, on le lave avec 100 ml d'eau distillée puis on le recristallise dans l'acétate d'éthyle.

2-Chloro-3-formylquinoléine 2a :

A partir de 7,27 g de l'acétanilide (0,054 mole), 10 ml de DMF (0,135 mole) et 34,4 ml (0,374 mole) de POCl₃, on obtient 6,5 g de 2-chloro-3-formylquinoléine **2a**, sous forme de cristaux jaunes.

Rdt = 63 %

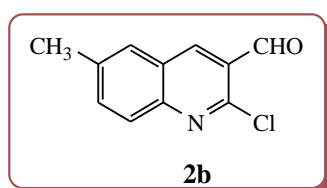
T_{fus} = 145°C

R_f = 0,76 (Eluant : AcOEt/Ep (1/1)).

IR (KBr; ν cm⁻¹): 1635,7 (CHO) ; 1612,4; 1571,9 (C=C aromatique).

RMN ¹H (250 MHz; CDCl₃) δ ppm: 10,57 (s, 1H, CHO); 8,76 (s, 1H, H-C₄); 8,08 (m, 1H); 7,99 (m, 1H); 7,90 (ddd, 1H, $J=8,5$ Hz, $J=7,0$ Hz, $J=1,5$ Hz); 7,67 (ddd, 1H, $J=8,5$ Hz, $J=7,0$ Hz, $J=1,5$ Hz).

RMN ¹³C (62,5 MHz; CDCl₃) δ ppm: 189,16 (CHO); 150,07 (C₂); 149,50 (C_{8a}); 140,20 (CH); 133,60 (CH); 129,70 (C); 128,50 (CH); 128,00 (CH); 126,40 (CH); 126,32 (C).

2-Chloro-3-formyl-3-méthylquinoléine 2b:

Suivant le mode opératoire générale, on obtient à partir de 8,05 g de 4-méthylacétanilide 7 g de 2-chloro-3-formyl-6-méthylquinoléine **2b**, sous forme de cristaux d'une couleur jaune orange.

Rdt = 63 %

T_{fus} = 126°C

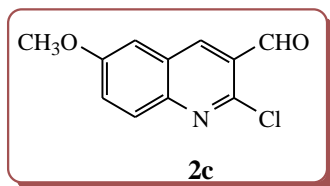
R_f = 0,80 (Eluant : AcOEt/Ep (1/1)).

IR (KBr; ν cm⁻¹): 1664,4 (CHO) ; 1620,1 (C=C aromatique).

RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ ppm: 10,53 (s, 1H, CHO); 8,64 (s l, 1H, H-C₄); 7,94 (d l, 1H, $J=8,9$ Hz, H-C₈); 7,75 à 7,67 (m, 2H, H-C₅ et H-C₇); 2,56 (s, 3H, CH₃-C₆).

RMN ^{13}C (100 MHz; CDCl_3) δ ppm: 189,30 ($\underline{\text{CHO}}$); 149,24 (Cq , C_2); 148,19 (Cq , C_{8a}); 139,53 ($\underline{\text{CH}}$, C_4); 138,40 (Cq , C_6); 135,95 ($\underline{\text{CH}}$, C_7); 128,39 ($\underline{\text{CH}}$, C_5); 128,21 ($\underline{\text{CH}}$, C_8); 126,56 (Cq , C_3 ou C_{4a}); 126,28 (Cq , C_3 ou C_{4a}) ; 21,65 ($\underline{\text{CH}_3}$, C_6).

2-Chloro-3-formyl-6-méthoxyquinoléine 2c :



On utilise 8,91 g de 4-méthoxy acétanilide, pour obtenir 5,98 g de 2-chloro-3-formyl-6-méthoxyquinoléine **2c**, sous forme de cristaux verts.

Rdt = 50 %

T_{fus} = 146°C

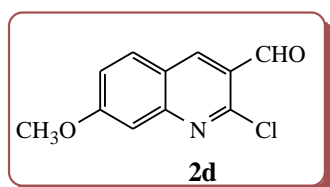
R_f = 0,67 (Eluant : AcOEt/Ep (1/1)).

IR (KBr; ν cm^{-1}): 1693,4 (CHO) ; 1622,0 ; 1558,4 ($\text{C}=\text{C}$ aromatique).

RMN ^1H (400 MHz; CDCl_3) δ ppm: 10,55 (s, 1H, CHO); 8,65 (dd, 1H, $J=0,6$ Hz, $J=0,5$ Hz, H- C_4); 7,97 (d t, 1H, $J=9,2$ Hz, $J=0,5$ Hz, H- C_8); 7,52 (dd, 1H, $J=9,2$ Hz, $J=2,8$ Hz, H- C_7); 7,20 (d l, 1H, $J=2,8$ Hz, H- C_5) ; 3,96 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-O-C}_6$).

RMN ^{13}C (100 MHz; CDCl_3) δ ppm: 189,97 (CHO); 158,81 (Cq , C_6); 147,69 (Cq , C_2); 145,84 (Cq , C_{8a}); 138,67 (CH , C_4); 129,92 (CH); 127,78 (Cq , C_3); 126,62 (CH); 126,40 (C C_{4a}); 106,43 (CH , C_5); 55,79 (OCH_3).

2-Chloro-3-formyl-7-méthoxyquinoléine 2d :



L'action du réactif de Vilsmier sur 8,91 g (0,054 mole) de dérivé 3-méthoxyacétanilide, permet d'obtenir 7,95 g de 2-chloro-3-formyl-7-méthoxyquinoléine **2d**, sous forme de cristaux d'une couleur orange.

Rdt = 67 %

$T_{\text{fus}} = 193^{\circ}\text{C}$

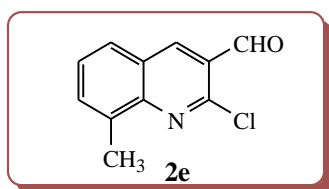
$R_f = 0,64$ (Eluant : AcOEt/Ep(1/1)).

IR (KBr; $\nu \text{ cm}^{-1}$): 1691,4 (CHO); 1620,1 (C=C aromatique).

RMN ^1H (400 MHz; CDCl_3) δ ppm: 10,50 (s, 1H, CHO); 8,64 (s l, 1H, H-C₄); 7,84 (d t, 1H, $J=9,0$ Hz, $J=0,5$ Hz, H-C₅); 7,36 (d large, 1H, $J=2,5$ Hz, H-C₈); 7,26 (dd, 1H, $J=9,0$ Hz, $J=2,5$ Hz, H-C₆); 3,98 (s, 3H, OCH₃).

RMN ^{13}C (100 MHz; CDCl_3) δ ppm: 189,09 (CHO); 164,21 (Cq, C₇); 151,95 (Cq, C₂); 151,08 (Cq, C_{8a}); 139,49 (CH, C₄); 130,83 (CH, C₅); 124,34 (Cq, C₃); 121,74 (Cq, C_{4a}); 121,54 (CH, C₆); 55,92 (OCH₃).

2-Chloro-3-formyl-8-méthylquinoléine 2e :



Partant de 8,05 g de 2-méthylacétanilide (0,054 mole), on obtient 5,73 g de 2-chloro-3-formyl-8-méthylquinoléine **2e**, sous forme de cristaux jaunes.

Rdt = 52 %

$T_{\text{fus}} = 137^{\circ}\text{C}$

$R_f = 0,82$ (Eluant : AcOEt/Ep (1/1)).

IR (KBr; $\nu \text{ cm}^{-1}$): 1683,7 (CHO).

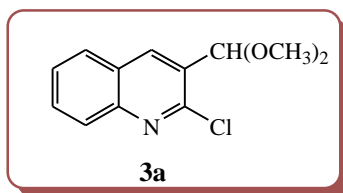
RMN ^1H (400 MHz; CDCl_3) δ ppm: 10,55 (s, 1H, CHO); 8,68 (s l, 1H, H-C₄); 7,79 (d seplet, 1H, $J=8,1$ Hz, $J=0,6$ Hz, H-C₅); 7,71 (ddq, 1H, $J=7,2$ Hz, $J=1,5$ Hz, H-C₇); 7,52 (dd, 1H, $J=8,1$ Hz, $J=7,2$ Hz, H-C₆); 2,78 (t l, 3H, $J=1,0$ Hz, CH₃-C₈).

RMN ^{13}C (100 MHz; CDCl_3) δ ppm: 189,49 (CHO); 148,98 (Cq, C₂); 148,74 (Cq, C_{8a}); 140,41 (CH, C₄); 136,99 (Cq, C₈); 133,66 (CH, C₇); 127,83 (CH, C₆); 127,56 (CH, C₅); 126,56 (Cq, C₃ ou C_{4a}); 126,05 (Cq, C₃ ou C_{4a}); 17,81 (CH₃, C₈).

❖ Synthèse des dérivés de 2-chloro-3-diméthoxyméthylquinoléines :

Mode opératoire général

Dans un ballon de 100 ml équipé d'un Barreau magnétique et d'un réfrigérant ascendant, on introduit 1 g de 2-Chloro-3-formylquinoléine (5,2 mmole) et 2,28 ml soit 4 éq. de l'ortho formiate de méthyle, en solution dans 7 ml de méthanol. La réaction est catalysée par quelques grains de nitrate d'ammonium, est chauffée à reflux sous agitation pendant 4 heures. On neutralise avec 5 ml de carbonate de sodium Na_2CO_3 (1/3 N). Le mélange réactionnel est épuisé à l'acétate d'éthyle et lavé à l'eau distillée. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de sodium Na_2SO_4 , après filtration et distillation du solvant sous vide, le produit brut de la réaction est purifié par colonne de chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant l'acétate d'éthyle et l'éther de pétrole (1/9).

2-Chloro-3-diméthoxyméthylquinoléine 3a :

A partir de 1 g de 2-chloro-3-formylquinoléine (5,2 mmole) et 2,28 ml de l'ortho formiate de méthyle en solution dans 7 ml de méthanol, on obtient 1,17 g de l'acétal **3a**, sous forme de Cristaux blancs.

Rdt = 94 %

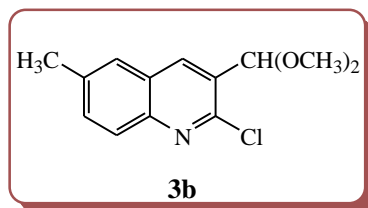
T_{fus} = 60 °C

R_f = 0,56 (Eluant : AcOEt/Ep (4/6)).

IR (KBr; ν cm^{-1}): 2825-2932 (CH).

RMN ¹H (400 MHz; CDCl_3) δ ppm: 8,42 (t, 1H, $J = 0,8$ Hz, $\underline{\text{H}}\text{-C}_4$); 8,03 (ddd, 1H, $J = 8,5$ Hz, $J = 1,1$ Hz, $J = 0,7$ Hz, $\underline{\text{H}}\text{-C}_8$); 7,87 (dd, 1H, $J = 8,1$ Hz, $J = 1,4$ Hz, $\underline{\text{H}}\text{-C}_5$); 7,75 (ddd, 1H, $J = 8,5$ Hz, $J = 6,9$ Hz, $J = 1,5$ Hz, $\underline{\text{H}}\text{-C}_7$); 7,58 (ddd, 1H, $J = 8,1$ Hz, $J = 6,9$ Hz, $J = 1,2$ Hz, $\underline{\text{H}}\text{-C}_6$); 5,73 (d, 1H, $J = 0,8$ Hz, $\underline{\text{CH}}(\text{OCH}_3)_2$); 3,45 (s, 6H, $(\text{OCH}_3)_2$).

RMN ¹³C (100 MHz; CDCl_3) δ ppm: 149,00 (C_q , C_2); 147,48 (C_q , C_{4a}); 137,28 ($\underline{\text{CH}}$, C_4); 130,90 ($\underline{\text{CH}}$, C_7); 129,25 (C_q , C_{8a}); 128,25 ($\underline{\text{CH}}$, C_8); 128,08 ($\underline{\text{CH}}$, C_5); 127,26 ($\underline{\text{CH}}$, $\underline{\text{C}}_6$); 126,75 (C_q , C_3); 100,40 ($\underline{\text{CH}}$ (OCH_3)₂); 53,90 (2C, CH (OCH_3)₂).

2-Chloro-3-diméthoxyméthyle-6-méthylquinoléine 3b :

Partant de 2 g de 2-chloro-3-formyl-6-méthylquinoléine (9,73 mmole) et de 6,36 ml (6 équ.) de l'ortho formiate de méthyle, on obtient après purification 2.33 g de l'acétal **3b**, sous forme de cristaux jaunes clairs.

Rdt = 95 %

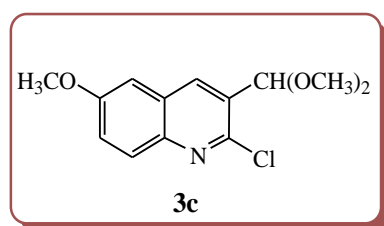
T_{fus} = 64 °C

R_f = 0,59 (Eluant : AcOEt/Ep(4/6)).

IR (KBr; ν cm⁻¹): 2829-2941 (CH).

RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ ppm: 8,32 (t, 1H, J = 1,0 Hz, H-C₄); 7,92 (d, 1H, J = 8,6 Hz, H-C₈); 7,60-7,62 (m, 1H, H-C₅); 7,56 (dd, 1H, J = 8,6 Hz, J = 1,9 Hz, H-C₇); 5,73 (dl, 1H, J = 1,0 Hz, CH(OCH₃)₂); 3,43 (s, 6H, (OCH₃)₂); 2,52 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz; CDCl₃) δ ppm: 148,42 (C_q, C₂); 146,07 (C_q, C_{8a}); 137,28 (C_q, C₃); 136,60 (CH, C₄); 133,13 (CH, C₇); 129,12 (C_q, C₆); 127,88 (CH, C₈); 126,90 (CH, C₅); 126,79 (C_q, C_{4a}); 100,51 (CH(OCH₃)₂); 53,88 (2C, CH(OCH₃)₂); 21,59(CH₃).

2-Chloro-3-diméthoxyméthyl-6-méthoxyquinoléine 3c :

2,1 g de 2-chloro-3-formyl-6-méthoxyquinoléine (9,63 mmole) et de 11,84 ml (6 équ.) de l'ortho formiate de méthyle ont été transformés selon la procédure générale en 2,43 g de l'acétal **3c**, sous forme de cristaux beiges.

Rdt = 96 %

T_{fus} = 86 °C

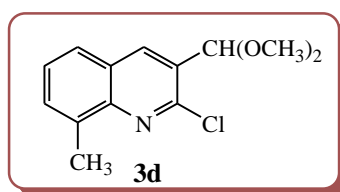
R_f = 0,61 (Eluant : AcOEt/Ep (4/6)).

IR (KBr; ν cm^{-1}): 2882-2926 (CH).

RMN ^1H (400 MHz; CDCl_3) δ ppm: 8,31 (dd, 1H, $J = 0,7$ Hz, $J = 0,4$ Hz, $\underline{\text{H}}\text{-C}_4$); 7,91 (dd, 1H, $J = 9,2$ Hz, $J = 0,6$ Hz, $\underline{\text{H}}\text{-C}_8$); 7,39 (dd, 1H, $J = 9,2$ Hz, $J = 2,8$ Hz, $\underline{\text{H}}\text{-C}_7$); 7,11 (d, 1H, $J = 2,8$ Hz, $\underline{\text{H}}\text{-C}_5$); 5,70 (d, 1H, $J = 0,7$ Hz, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}(\text{OCH}_3)_2$); 3,93 (s, 3H, OCH_3); 3,44 (s, 6H, $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$).

RMN ^{13}C (100 MHz; CDCl_3) δ ppm: 158,27 (C_q , C_6); 143,73 (C_q , C_2); 143,51 (C_q , C_{8a}); 138,67 (C_q , C_3); 136,02 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}$, C_4); 129,63 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}$, C_8); 126,61 (C_q , C_{4a}); 123,50 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}$, C_7); 105,50 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}$, C_5); 100,52 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}$ (OCH_3) $_2$); 55,61 (OCH_3); 53,91 (2C, $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$).

2-Chloro-3-diméthoxyméthyl-8-méthylquinoléine 3d :



1g de 2-chloro-3-formyl-8-méthylquinoléine (4,86 mmole) et 3,41 ml (6 éq.) de l'ortho formiate de méthyle, ont abouti à 1,11 g de l'acétal **3d**, sous forme de cristaux beiges.

Rdt = 91 %

T_{fus} = 84 °C

R_f = 0,57 (Eluant : AcOEt/Ep(4/6)).

IR (KBr; ν cm^{-1}): 2829-2932 (CH).

RMN ^1H (400 MHz; CDCl_3) δ ppm: 8,68 (sl, 1H, $\underline{\text{H}}\text{-C}_4$); 7,79 (dl, 1H, $J = 8,1$ Hz, $\underline{\text{H}}\text{-C}_5$); 7,71 (ddq, 1H, $J = 7,2$ Hz, $J = 1,5$ Hz, $J = 0,9$ Hz, $\underline{\text{H}}\text{-C}_7$); 7,52 (dd, 1H, $J = 8,1$ Hz, $J = 7,2$ Hz, $\underline{\text{H}}\text{-C}_6$); 5,70 (d, 1H, $J = 0,6$ Hz, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}(\text{OCH}_3)_2$); 3,43 (s, 6H, (OCH_3) $_2$); 2,78 (s, 3H, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$).

RMN ^{13}C (100 MHz; CDCl_3) δ ppm: 148,88 (C_q , C_2) ; 148,47 (C_q , C_{8a}); 140,41 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}$, C_4); 136,99 (C_q , C_8); 133,66 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}$, C_7); 127,83 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}$, C_6); 127,56 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}$, C_5); 126,56 (C_q , C_3 ou C_{4a}); 126,05 (C_q , C_3 ou C_{4a}); 100,51 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}$ (OCH_3) $_2$); 53,88 (2C, $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$); 17,81 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$).

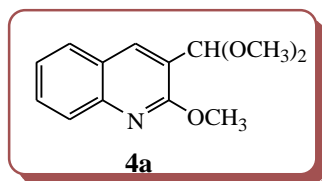
❖ Synthèse des dérivés de 3-acétale-2-méthoxyquinoléines :

Mode opératoire général

Dans un bicol de 50 ml sec, équipé d'un Barreau aimanté et d'un réfrigérant relié à une valve à huile, on introduit 500 mg (1,83 mmole) soit 8 éq. de l'hydrure de sodium NaH en suspension dans de l'huile minérale (60 %). On introduit quelques ml d'éther de pétrole anhydre de manière à couvrir la totalité de la suspension, puis on agite pendant 2 à 3 min pour dissoudre l'huile minérale

dans l'éther de pétrole et on aspire le liquide avec une pipete Pasteur munie d'un bout de coton de manière à empêcher l'aspiration de la poudre de l'hydrure de sodium. On refait la même opération 2 fois de manière à s'assurer de la dissolution totale de cette huile. Puis on laisse sécher sous courant d'argon, jusqu'à l'obtention d'une poudre fine grise, et on introduit 3 ml de DMF anhydre. Le montage réactionnel est plongé dans un bain de glace, et on additionne goutte à goutte 605 μ l (5 eq) de méthanol. Lorsque l'addition est terminée, le mélange réactionnel est abandonné pendant 10 min sous agitation à 0 °C. Après cela, on ajoute 500 mg (2,1 mmole) de quinoléine acétal en solution dans 3 ml DMF goutte à goutte. Puis la réaction est abandonnée pendant une nuit à température ambiante. On neutralise la solution avec une solution de carbonate de sodium Na_2CO_3 (5 %), et on épuise avec l'acétate d'éthyle, puis on lave à l'eau distillée à 2 reprises. Les phases organiques réunies sont séchées sur Na_2SO_4 , après filtration et évaporation du solvant sous vide. Le produit brut obtenu est purifié sur colonne de chromatographie sur gel de silice, en utilisant comme éluant l'acétate d'éthyle/éther de pétrole avec les proportions 5/95.

2-Méthoxy-3-diméthoxyméthylquinoléine 4a :



A partir de 1 g de 2-chloro-3-diméthoxyméthylquinoléine (4,21 mmole) et de 1,42 ml de méthanol anhydre en solution dans 8 ml de DMF, on obtient après purification 0,91 g du produit **4a**, sous forme de cristaux blancs.

Rdt = 93 %

T_{fus} = 51 °C

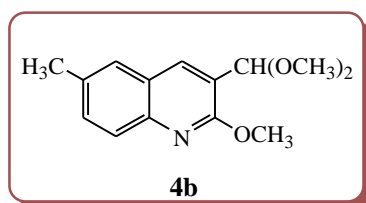
R_f = 0,56 (Eluant : AcOEt/Ep (3/7)).

IR (KBr; ν cm^{-1}): 2838-2905 (CH); 1093-1047 (C-O-C).

RMN ¹H (400 MHz; CDCl_3) δ ppm: 8,23 (s, 1H, H-C4); 7,88 (d, 1H, J = 8,4 Hz, H-C8); 7,79 (dd, 1H, J = 8,0 Hz, J = 1,2 Hz, H-C5); 7,67 (ddd, 1H, J = 8,0 Hz, J = 7,0 Hz, J = 1,5 Hz, H-C7); 7,43 (ddd, 1H, J = 8,1 Hz, J = 7,0 Hz, J = 1,2 Hz, H-C6); 5,71 (dl, 1H, J = 0,4 Hz, $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$); 4,14 (s, 3H, $\text{C}_2\text{-OCH}_3$); 3,42 (s, 6H, $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$).

RMN ^{13}C (100 MHz; CD_3COCD_3) δppm : 159,87 (C_q , C_2); 146,42 (C_q , C_{8a}); 136,46 ($\underline{\text{C}}\text{H}$, C_4); 129,75 ($\underline{\text{C}}\text{H}$, C_7); 127,99 ($\underline{\text{C}}\text{H}$, C_8); 126,92 ($\underline{\text{C}}\text{H}$, C_5); 124,73 ($\underline{\text{C}}\text{H}$, C_6); 124,18 (C_q , C_{4a}); 121,68 (C_q , C_3); 98,70 ($\underline{\text{C}}\text{H}(\text{OMe})_2$); 53,74 ($\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 53,39 ($\text{CH}(\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$).

2-Méthoxy-3-diméthoxyméthyl-6-méthylquinoléine 4b



La procédure usuelle de la substitution a été effectuée sur 1,1 g (4,37 mmole) de 2-chloro-3-diméthoxyméthyle-6-méthylquinoléine avec 2 ml de méthanol en solution dans 8 ml de DMF pour offrir après purification 1,02 g du produit **4b**, sous forme d'une poudre beige.

Rdt = 94 %

T_{fus} = 38°C

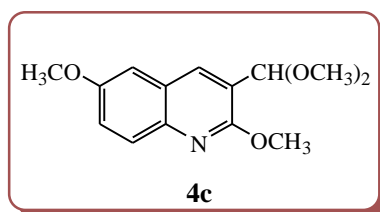
R_f = 0,58 (Eluant : AcOEt/Ep (3/7)).

IR (KBr; $\nu\text{ cm}^{-1}$): 2828-2932 (CH); 1054-1092 (C-O-C).

RMN ^1H (400 MHz; CD_3COCD_3) δppm : 8,15 (s, 1H, H- C_4); 7,77 (d, 1H, $J = 8,5\text{ Hz}$, H- C_8); 7,54 (sl, 1H, H- C_5); 7,49 (dd, 1H, $J = 8,5\text{ Hz}$, $J = 1,9\text{ Hz}$, H- C_7); 5,69 (sl, 1H, $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{OMe})_2$); 4,12 (s, 3H, $\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 3,41 (s, 6H, $\text{CH}(\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$); 2,50 (s, 3H, $\underline{\text{C}}\text{H}_3$).

RMN ^{13}C (100MHz; CDCl_3) δppm : 159,44 (C_q , C_2); 144,72 (C_q , C_{8a}); 135,84 ($\underline{\text{C}}\text{H}$, C_4); 133,73 (C_q , C_6); 131,79 ($\underline{\text{C}}\text{H}$, C_7); 127,08 ($\underline{\text{C}}\text{H}$, C_5); 126,62 ($\underline{\text{C}}\text{H}$, C_8); 124,67 (C_q , C_{4a}); 121,50 (C_q , C_3); 98,77 ($\underline{\text{C}}\text{H}(\text{OMe})_2$); 53,63 ($\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 53,37 ($\text{CH}(\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$); 21,32 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$).

2-Méthoxy-3-diméthoxyméthyl-6-méthoxyquinoléine 4c :



La procédure de la substitution a été appliquée sur le 2-chloro-3-diméthoxyméthyl-6-méthoxyquinoléine (2,01 g, 7,52 mmole) avec 7,31 ml de méthanol en solution dans 14 ml de DMF. La purification par chromatographie sur colonne offre 1,83 g du composé **4c**, sous forme d'une poudre jaune claire.

Rdt = 93 %

T_{fus} = 53°C

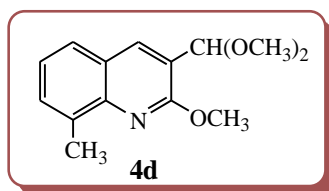
R_f = 0,5 (Eluant : AcOEt/Ep (3/7)).

IR (KBr; ν cm⁻¹): 2828-2941 (CH); 1041-1092 (C-O-C).

RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ ppm: 8,15 (s, 1H, H-C₄); 7,78 (d, 1H, $J = 9,1$ Hz, H-C₈); 7,32 (dd, 1H, $J = 9,1$ Hz, $J = 2,8$ Hz, H-C₅); 7,1 (d, 1H, $J = 2,8$ Hz, H-C₇); 5,69 (s, 1H, CH(OCH₃)₂); 4,1 (s, 3H, C₂-COH₃); 3,9 (s, 3H, OCH₃); 3,41 (s, 6H, CH(OCH₃)₂).

RMN ¹³C (100 MHz; CDCl₃) δ ppm: 158,56 (C_q, C₂); 156,15 (C_q, C₆); 141,83 (C_q, C_{8a}); 135,43 (CH, C₄); 128,22 (CH, C₈); 125,25 (C_q, C_{4a}); 121,74 (C_q, C₃); 121,41 (CH, C₇); 106,56 (CH, C₅); 98,73 (CH(OCH₃)₂); 55,49 (OCH₃); 53,40 (CH(OCH₃)₂) 53,57 (C₂-OCH₃).

2-Méthoxy-3-diméthoxyméthyl-8-méthylquinoléine 4d :



La mixture de 2-chloro-3-diméthoxyméthyl-8-méthylquinoléine (1,1 g, 4,37 mmole) et de 2 ml de méthanol en solution dans 10,5 ml de DMF a donnée, après purification 1,03 g du produit **4d**, sous forme d'une poudre jaune claire.

Rdt = 95 %

T_{fus} = 55°C

R_f = 0,58 (Eluant : AcOEt/Ep (3/7)).

IR (KBr; ν cm⁻¹): 2828-2919 (CH); 1054-1092 (C-O-C).

RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ ppm: 8,23 (dd, 1H, $J = 0,7$ Hz, $J = 0,5$ Hz, H-C₄); 7,75 (ddq, 1H, $J = 8,0$ Hz, $J = 2,1$ Hz, $J = 0,6$ Hz, H-C₅); 7,54 (ddq, 1H, $J = 7,1$ Hz, $J = 3,3$ Hz, $J = 0,9$ Hz, H-C₇); 7,34 (ddd, 1H, $J = 8,0$ Hz, $J = 7,1$ Hz, $J = 0,4$ Hz, H-C₆); 5,64 (d, 1H, $J = 0,7$ Hz, CH(OCH₃)₂); 4,08 (s, 3H, OCH₃); 3,36 (s, 6H, CH(OCH₃)₂); 2,67 (m, 3H, CH₃).

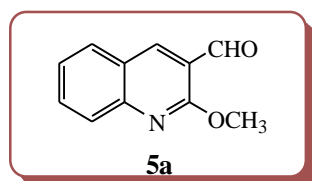
RMN ^{13}C (100 MHz; CDCl_3) δ ppm: 159,81 (C_q , C_2); 145,84 (C_q , C_{8a}); 137,38 (CH , C_4); 135,48 (C_q , C_8); 130,75 (CH , C_7); 126,81 (CH , C_5); 125,43 (C_q , C_{4a}); 124,78 (CH , C_6); 122,68 (C_q , C_3); 99,62 ($\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$); 53,69 (OCH_3); 53,60 ($\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$); 17,77 (CH_3 - C_8).

❖ Synthèse des dérivés de 3-formyl-2-méthoxyquinoléïnes :

Mode opératoire général

Dans un ballon de 100 ml équipé d'un barreau aimanté et d'un réfrigérant ascendant, on introduit 1 g de 2-méthoxy-3-diméthoxyméthylquinoléïne (0,0040 mole) en solution dans 30 ml de THF et 15 ml d'eau distillée (THF/eau : 60/40), puis on ajoute 62 mg (0,607 mmole, 0,15 éq.) de *para*-toluènesulfonique (APTH). Le mélange réactionnel est chauffé à 70°C pendant 3 heures. Après refroidissement, on épuise avec l'acétate d'éthyle et on lave avec l'eau distillée 2 fois. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de sodium, après filtration et évaporation du solvant, le produit brut obtenu est purifié par colonne de chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant l'acétate d'éthyle et l'éther de pétrole (10/90).

2-Méthoxy-3-formylquinoléïne 5a :



A partir de 0,81 g de 2-méthoxy-3-diméthoxyméthylquinoléïne et de 98,7 mg (0,15 éq.) d'acide *para*-toluènesulfonique en solution dans 22,5 ml de THF et de 10 ml d'eau distillée, on obtient après purification 0,61 g de l'aldéhyde **5a**, sous forme de Cristaux blancs.

Rdt = 95 %

T_{fus} = 102°C

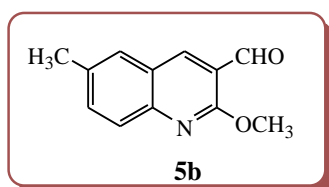
R_f = 0,59 (Eluant : AcOEt/Ep (3/7)).

IR (KBr; ν cm^{-1}): 1686 (CHO); 1617 (C=C).

RMN ^1H (400 MHz; CDCl_3) δ ppm: 10,47 (s, 1H, CHO); 8,58 (s, 1H, H-C₄); 7,88 (dd, 1H, $J = 8,2$ Hz, $J = 0,5$ Hz, H-C₈); 7,86 (dd, 1H, $J = 8,0$ Hz, $J = 1,22$ Hz, H-C₅); 7,77 (ddd, 1H, $J = 8,4$ Hz, $J = 6,9$ Hz, $J = 1,6$ Hz, H-C₇); 7,46 (ddd, 1H, $J = 8,0$ Hz, $J = 6,9$ Hz, $J = 1,2$ Hz, H-C₆); 4,19 (s, 3H, OCH_3).

RMN ^{13}C (100 MHz; CDCl_3) δ ppm: 189,33 ($\underline{\text{C}}\text{HO}$); 161,21 (C_q , C_2); 148,96 (C_q , C_{8a}); 139,99 ($\underline{\text{C}}\text{H}$, C_4); 132,56 ($\underline{\text{C}}\text{H}$, C_7); 129,74 ($\underline{\text{C}}\text{H}$, C_5); 127,29 ($\underline{\text{C}}\text{H}$, C_8); 125,03 ($\underline{\text{C}}\text{H}$, C_6); 124,38 (C_q , C_{4a}); 120,04 (C_q , C_3); 53,84 ($\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$).

2-Méthoxy-3-formyl-6-méthylquinoléine 5b :



A partir de 1 g de 2-méthoxy-3-diméthoxyméthyl-6-méthylquinoléine et de 115 mg (0,15 éq.) d'acide *para*-toluènesulfonique en solution dans 28 ml de THF et de 12,5 ml d'eau distillée. Après purification, on obtient 0,798 g de l'aldéhyde **5b**, sous forme de cristaux jaunes claires.

Rdt = 98 %

T_{fus} = 99°C

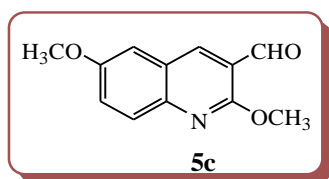
R_f = 0,60 (Eluant : AcOEt/Ep (3/7)).

IR (KBr; ν cm^{-1}): 1686 (CHO); 1602 ($\text{C}=\text{C}$).

RMN ^1H (400 MHz; CDCl_3) δ ppm: 10,47 (s, 1H, CHO); 8,51 (sl, 1H, H- C_4); 7,79 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, H- C_8); 7,61 (m, 1H, H- C_5); 7,59 (dd, 1H, $J = 8,5$ Hz, $J = 1,7$ Hz, H- C_7); 4,18 (s, 3H, $\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 2,51 (sl, 3H, $\underline{\text{C}}\text{H}_3$).

RMN ^{13}C (100 MHz; CDCl_3) δ ppm: 189,52 ($\underline{\text{C}}\text{HO}$); 160,88 (C_q , C_2); 147,40 (C_q , C_{8a}); 139,41 ($\underline{\text{C}}\text{H}$, C_4); 134,79 ($\underline{\text{C}}\text{H}$, C_7); 128,62 (C_q , C_6); 126,98 ($\underline{\text{C}}\text{H}$, C_5); 124,37 ($\underline{\text{C}}\text{H}$, C_8); 124,35 (C_q , C_{4a}); 119,96 (C_q , C_3); 53,74 ($\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 21,25 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$).

2-Méthoxy-3-formyl-6-méthoxyquinoléine 5c :



A partir de 1,3 g de 2-méthoxy-3-diméthoxyméthyl-6-méthoxyquinoléine et de 140,6 mg (0,15 éq.) d'acide *para*-toluènesulfonique en solution dans 32,07 ml de THF et de 14,25 ml d'eau distillée. Après purification, on obtient 1,06 g de l'aldéhyde **5c**, sous forme de cristaux jaunes.

Rdt = 99 %

T_{fus} = 148°C

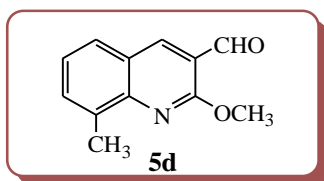
R_f = 0,63 (Eluant : AcOEt/Ep (3/7)).

IR (KBr; ν cm⁻¹): 1686 (CHO); 1601 (C=C).

RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ ppm: 10,46 (s, 1H, CHO); 8,48 (t, 1H, *J* = 0,6 Hz, H-C₄); 7,78 (dt, 1H, *J* = 9,2 Hz, *J* = 0,6 Hz, H-C₈); 7,40 (dd, 1H, *J* = 9,2 Hz, *J* = 2,9 Hz, H-C₇); 7,12 (dl, 1H, *J* = 2,8 Hz, H-C₅); 4,15 (s, 3H, C₂-OCH₃); 3,91 (s, 3H, OCH₃).

RMN ¹³C (100 MHz; CDCl₃) δ ppm: 189,58 (CHO); 160,10 (C_q, C₂); 156,61 (C_q, C₆); 144,74 (C_q, C_{8a}); 138,63 (CH, C₄); 128,58 (CH, C₈); 124,98 (C_q, C_{4a}); 124,88 (CH, C₇); 119,93 (C_q, C₃); 107,23 (CH, C₅); 55,60 (OCH₃); 53,68 (OCH₃, C₆).

2-Méthoxy-3-formyl-8-méthylquinoléine 5d :



En partant de 1 g de 2-méthoxy-3-diméthoxyméthyl-8-méthylquinoléine et de 769 mg (0,15 éq.) d'acide *para*-toluènesulfonique en solution dans 28 ml de THF et de 12,5 ml d'eau distillée. Après purification, on obtient 0,70 g d'aldéhyde **5d**, sous forme de cristaux jaunes claires.

Rdt = 86 %

T_{fus} = 104°C

R_f = 0,62 (Eluant : AcOEt/Ep (3/7)).

IR (KBr; ν cm⁻¹): 1686 (CHO); 1601 (C=C).

RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ ppm: 10,48 (s, 1H, CHO); 8,57 (d, 1H, *J* = 0,4 Hz, H-C₄); 7,70 (ddq, 1H, *J* = 8,1 Hz, *J* = 2,1 Hz, *J* = 0,6 Hz, H-C₅); 7,61 (ddq, 1H, *J* = 7,1 Hz, *J* = 2,4 Hz, *J* = 0,9 Hz, H-C₇); 7,35 (ddd, 1H, *J* = 7,5 Hz, *J* = 7,1 Hz, *J* = 0,4 Hz, H-C₆); 4,19 (s, 3H, OCH₃); 2,71 (m, 3H, CH₃).

Chapitre I : Rappel bibliographique sur les dérivés quinoléiques

RMN ^{13}C (100 MHz; CDCl_3) δ ppm: 189,56 ($\underline{\text{C}}\text{HO}$); 160,25 (C_q , C_2); 147,79 (C_q , C_{8a}); 140,38 ($\underline{\text{C}}\text{H}$, C_4); 135,54 (C_q , C_8); 132,73 (CH , C_7); 127,51 ($\underline{\text{C}}\text{H}$, C_5); 124,68 ($\underline{\text{C}}\text{H}$, C_6); 124,22 (C_q , C_{4a}); 119,59 (C_q , C_3); 53,6 ($\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 17,68 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$).

Bibliographie

- ¹ Dorvault, F. "L'Officine", 21e éd. éd. Vigot, **1982**, p. 1323.
- ² (a) M. E. Wall, M.C. Wani, C. E. Cook, K. H. Palmer, A. T. MacPhail, G. A. Sim; *J. Am. Chem. Soc.* 88, **1966**, 3888 -3890. b) Y. H. Hsiang, R. Hertzberg, S. Hecht, L. F. Liu; *J. Bio. Chem.* 260, **1985**, 14873-14878.
- ³ I. Shikura, M.; Oda, I.; Terashima, M. *Heterocycles*. 23, **1985**, 2375.
- ⁴ Narsasimmhan, N.S; Mali, R.S; *Tetrahedron*. 30, **1974**, 4153.
- ⁵ Baba, M. *Anti-microb. Agent. Chemther.* 41, **1997**, 1250. (b) H. Okamoto, *Virology*, 272, **2000**, 402.
- ⁶ Sun, Y. *J. Med. Chem.*, 43, **2000**, 1045. (b) Andrew, J.M. *J. Antimicrob. Chem. Ther.*, 45, **2000**, 1017.
- ⁷ Allinger, N. L. Canh, M. P. De jongh, D. C. Johnson, C. R. Lebel, N. A. Stevens, C. L. "Chimie Organique", éd. Mc Graw-Hill, Tome III, **1984**, p. 774.
- ⁸ (a) WHO. Sc. Gr, WHO. Tech. Rep. Ser. No. 529. 1975. b) Trenholme, G M; Williams R L, Desjardins R E & all. *Science*. 190, **1975**, 7924.
- ⁹ Chibale, K., Moss, J.R., Blackie, M., Schalkwyk, D., Smith, P.J. *Tetrahedron Lett.* 41, **2000**, 6231-6235.
- ¹⁰ Modapa, S., Tusi, Z., Sridhar, D., Kumar, A., Siddiqi, M.I., Srivastava, K., Rizvi, A., Tripathi, R., Puri, S.K., Keshava, G.B. S., Shukla, P.K., Batra, S. *Bioorg. Med. Chem.* 17, **2009**, 203-221.
- ¹¹ (a) Chen, Y., Zhao, Y., Lu, C., Tzeng, C., Wang, J.P. *Bioorg. Med. Chem.* 14, **2006**, 4373-4378. b) Baba, A., Kawamura, N., Makino, H., Ohta, Y., Taketomi, S., Sohda, T., 1996. *J. Med. Chem.* 39, **1996**, 5176-5182.
- ¹² Gilbert, A.M., Bursavich, M.G., Lombardi, S., Georgiadis, K.E., Reifenberg, E., Flannery, C., Morris, E.A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 18, **2008**, 6454-6457.
- ¹³ (a) Muggia, F.; Creaven, P. J.; Hansen, H. H. Selawry, O. S. *Cancer Chemother. Rep.* 56, **1972**, 515-521; b) Fan, Y.; Weinstein, J. N.; Kohn, K. W.; Shi, L. M.; Pommier, Y. *J. Med. Chem.* 41, **1998**, 2216-2226.
- ¹⁴ (a) Fang, F. G.; Xie, S.; Lowery, M. W. *J. Org; Chem.* 59, **1994**, 6142. b) Dallavalle, S.; Ferrari, A.; Biasotti, B.; Merlini, L.; Penco, S.; Gallo, G.; Marzi, M.; Tinti, M. O.; Martinelli, R.; Pisano, C.; Carminati, P.; Carenini, N, Beretta, G.; Perego, P., De Cesare, M., Pratesi, G.; Zunino, F. *J. Med. Chem.* 44, **2001**, 3264.
- ¹⁵ D. S. Ettinger; *Oncologist* .7, **2002**, 226-233.
- ¹⁶ Miller, L.M., Mayer, S.C., Berger, D.M., Boschelli, D.H., Boschelli, F., Di, L., Du, X., Dutia, M., Floyd, M.B., Johnson, M., Kenny, C.H., Krishnamurthy, G., Moy, F., Petusky, S., Tkach, D., Torres, N., Wu, B., Xu, W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 19, **2009**, 962-66.

- ¹⁷ Wang, Y., Ai, J., Wang, Y., Chen, Y., Wang, L., Liu, G., Geng, M., Zhang, A., *J. Med. Chem.* 54, **2011**, 2127–2142.
- ¹⁸ Marganakop, S.B., Kamble, R.R., Taj, T., Kariduraganvar, M.Y. *Med. Chem. Res.* 21, **2012**, 185–191.
- ¹⁹ F. Dorvaults *«L'officine»* XXI Eddition. Ed. Vigot, **1982**, p 346.
- ²⁰ R.C. Allen, *Annu. Rep. Med. chem.*, 22, **1984**, 117.
- ²¹ Spinorin, C. *Annu. Rev. Microbiol.* **1989**, 43, 601.
- ²² Upadhayaya, R.S., Vandavasi, J.K., Vasireddy, N.R., Sharma, V., Dixit, S.S., Chattopadhyaya, J. *Bioorg. Med. Chem.* 17, **2009**, 2830–2841.
- ²³ Eswaran, S., Adhikari, A.V., Chowdhury, I.H., Pal, N.K., Thomas, K.D. *Eur. J. Med. Chem.* 45, **2010**, 3374–3383.
- ²⁴ Gholap, A.R., Toti, K.S., Shirazi, F., Kumari, R., Bhat, M.K., Deshpande, M.V., Srinivasan, K.V. *Bioorg. Med. Chem.* 15, **2007**, 6705–6715.
- ²⁵ Kumar, S., Bawa, S., Drabu, S., Panda, B.P. *Med. Chem. Res.* 20, **2011**, 1340–1348.
- ²⁶ Chen, S., Chen, R., He, M., Pang, R., Tan, Z., Yang, M. *Bioorg. Med. Chem.* 17, **2009**, 1948–1956.
- ²⁷ Fakhfakh, M.A., Fournet, A., Prina, E., Mouscadet, J.F., Franck, X., Hocquemiller, R., Figadere, B., *Bioorg. Med. Chem.* 11, **2003**, 5013–5023.
- ²⁸ Bernotas, R.C., Singhaus, R.R., Kaufman, D.H., Ullrich, J., Fletcher, H., Quinet, E., Nambi, P., Unwalla, R., Wilhelmsson, A., Nilsson, A.G., Farnegardh, M., Wrobel, J. *Bioorg. Med. Chem.* 17, **2009**, 1663–1670.
- ²⁹ Rano, T.A., McMaster, E.S., Pelton, P.D., Yang, M., Demarest, K.T., Kuo, G.H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 19, **2009**, 2456–2460.
- ³⁰ Ramos, A.I.M., Mecom, J.S., Kiesow, T.J., Graybill, T.L., Brown, G.D., Aiyar, N.V., Davenport, E.A., Kallal, L.A., Reed, B.A. K., Li, P., Londregan, A.T., Morrow, D.M., Senadhi, S., Thalji, R.K., Zhao, S., Kurtis, C.L.B., Marino, J.P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 18, **2007**, 6222–6226.
- ³¹ Li, G-X., Liu, Z-Q., Luo, X-Y., *Eur. J. Med. Chem.* 45, **2010**, 1821–1827.
- ³² S. Matthijs, C. Baysse, N. Koedam, K. A. Tehrani, L. Verheyden, H. Budzikiewicz, M. Schaifer, B. Hoorelbeke, J-M. Meyer, H. De Greve, P. Cornelis. *Molecular Microbiology*, 52, **2004**, 371.
- ³³ Pierre, J-L., Barret, P., Serratrice, G. *Current Medicinal Chemistry*, 10, **2003**, 1077–1084.
- ³⁴ Smith, P.W., Wymana, P.A., Lovell, P., Goodacre, C., Serafinowska, H.T., Vong, A., Harrington, F., Flynn, S., Bradley, D.M., Porter, R., Coggon, S., Murkitt, G., Searle, K., Thomas, D.R., Watson, J.M., Martin, W., Wu, Z., Dawson, L.A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 19, **2009**, 837–840.

- 35 Manera, C., Cascio, M.G., Benetti, V., Allarà, M., Tuccinardi, T., Martinelli, A., Saccomanni, G., Vivoli, E., Ghelardini, C., Di Marzo, V., Ferrari, P.L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 17, **2007**, 6505-6510.
- 36 Rodriguez-Franco, M.I., Fernandez-Bachiller, M.I., Perez, C., Hernandez-Ledesma, B., Bartolomé, B. *J. Med. Chem.*, 49, **2005**, 459-462.
- 37 Fang, L., Appenroth, D., Decker, M., Kiehntopf, M., Roegler, C., Deufel, T., Fleck, C., Peng, S., Zhang, Y., Lehmann, J. *J. Med. Chem.*, 51, **2008**, 713-716.
- 38 Elsinghorst, P.W., Cieslik, J.S., Mohr, Trankle, C., Gutschow, M. *J. Med. Chem.*, 50, **2007**, 5685-5695.
- 39 Brevet N° WO 02/09712 A1.
- 40 (a) Ma, X., Zhou, W., Brun, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 19, **2009**, 986-989. b) Franck, X., Fournet, A., Prina, E., Mahieux, R., Hocquemiller, R., Figadere, B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 14, **2004**, 3635-3638.
- 41 Abadi, A.H., Hegazy, G.H., Zaher, A.A.E. *Bioorg. Med. Chem.* 13, **2005**, 5759-5765.
- 42 Edmont, D., Rocher, R., Plisson, C., Chenault, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 10, **2000**, 1831-1834.
- 43 Rossiter, S., Peron, S.J., Whitfield, P.J., Jones, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 15, **2005**, 4806-4808.
- 44 Barton D. David Ollis, W. "Comprehensive organic chemistry, the synthesis and reactions of organic compound", éd. Lst, 1^{éd.}, 4, **1979**, p. 157.
- 45 Skraup, Z.H., *Berichte*, 13, **1880**, 2086.
- 46 Doebner, O., *Ber. Dtsh. Chem. Ges.*, 14, **1881**, 2812-2817.
- 47 Conrad, M., *Berichte*, 20, **1887**.
- 48 L. Knorr, *Annalen*. **1886**, 236, 69.
- 49 Combes, A., *Bull. Chim. Soc. France*, 49, **1888**, 89.
- 50 Denmark, S.E. Venkatraman, S.; *J. Org. Chem.* 71, **2006**, 1668-1676.
- 51 BASF corporation, N.J.; *Organic Process Research & Development*, 6, **2001**, 100.
- 52 De Paolis, O., Teixeira, L., Torok, B. *Tetrahedron Letters*, 50, **2009**, 2939-2942.
- 53 L.M. Wang, L. Hu, H.J. Chen, Y.Y. Sui, W. Shen. *J. Fluorine Chem.* 130, **2009**, 406-409.
- 54 (a) O. Meth. Cohn, B. Narine, B. Tarnowski. *Tetra. Lett.* 33, **1979**, 3111-3114. (b) O. Meth. Cohn, B. Narine, B. Tarnowski. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* (**1981**).1520-30. (c) O. Meth. Cohn, D. L Taylor, *Tetrahedron Lett.* 51, **1995**. 1287. (d) O. Meth. Cohn. *Heterocycle*. 35, **1993**. 539.
- 55 P. Satya, M. Gupta, R. Gupta *Synlette*. 8, **2000**. 1115-1118.
- 56 Friedlander, P., *Berichte*, 15, **1882**, 2572.

- ⁵⁷ Marco -Contelles, J, Perez-Mayoral, E., Samadi, A, Carreiras, M. C., Soriano, E. *Chemical Reviews*, 109, **2009**, 2652-2671.
- ⁵⁸ (a) Das, B., Damodar., K. Chowdhury, Kumer, R. A. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 274, **2007**, 148-152, (b) Atechian, S., Nock, N., Norcross, R. D., Ratni, H., Thomas, A. W., Verron J. Masciadri, R. *Tetrahedron letters*, 63, **2007**, 2811-2823.
- ⁵⁹ Barbero, M., Bazzi, S., Cadamuro, S., Dughera, S. *Tetrahedron letters*, 51, **2010**, 2342-2344.
- ⁶⁰ W. Pfitzinger. *J. Prakt. Chem.* 33 (2). **1886**. 100.
- ⁶¹ R. H. Manske, *Chemistry Reviews*. 30. **1942**. 113.
- ⁶² Borsche, W.; Ried, W., *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1943**, 554, 269.
- ⁶³ Campos, P. J., Anon, E., Malo, M. C., Tan, C-Q., et Rodriguez, M.A. *Tetrahedron*. 54, **1998**, 6929-6938.
- ⁶⁴ Arisawa, M., Theeraladanon, C., Nishida, A., et Nakagawa, M. *Tetrahedron Letters*. 42, **2001**, 8029-8033.
- ⁶⁵ Z. Huo, I. D. Gridnev, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.*, 75, **2010**, 1266-1270.
- ⁶⁶ R.-G. Xing, Y.-N. Li, Q. Liu, Y.-F. Han, X. Wei, J. Li, B. Zhou, *Synthesis*. **2011**, 2066-2072.
- ⁶⁷ Q. Shen, L. Wang, J. Yu, M. Liu, J. Qiu, L. Fang, F. Guo, J. Tang. *Synthesis*.44, **2012**, 389-392.
- ⁶⁸ (a) Meth-cohn O.; Narine, B. *Tetrahedron Lett.* 23, **1978**, 2045.
- ⁶⁹ O. Meth-Cohn, S. Rhouati, B. Tartnowsky, A. Robinson, *J.Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1981**, 1957.
- ⁷⁰ A. G. Tempone, A. C. Melo Pompeu da Silva, C. A. Brandt, F. S. Martinez, S. E. Treiger Borborema, M. A. Barata da Silveira, H. F. de Andrade; *Antimicrobial agents and chemotherapy* 49, 3, **2005**, 1076–1080.

*Chapitre II: Synthèse de nouveaux
dérivés cyanoquinoléines par la
réaction de Baylis-Hillman*

II.1. INTRODUCTION :

Les dérivés cyanoquinoléines sont largement utilisés comme des insecticides¹ **2.1** et phytoprotecteurs des herbicides² **2.2**. Dans le domaine de la recherche pharmaceutique, ces dérivés, ont prouvé leur efficacité comme des antimicrobiens **2.3**, **2.4** et **2.5**, antifongiques³ **2.6**, anti-leishmania⁴ ainsi que dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde⁵ et le cancer⁶ (Figure II.1).

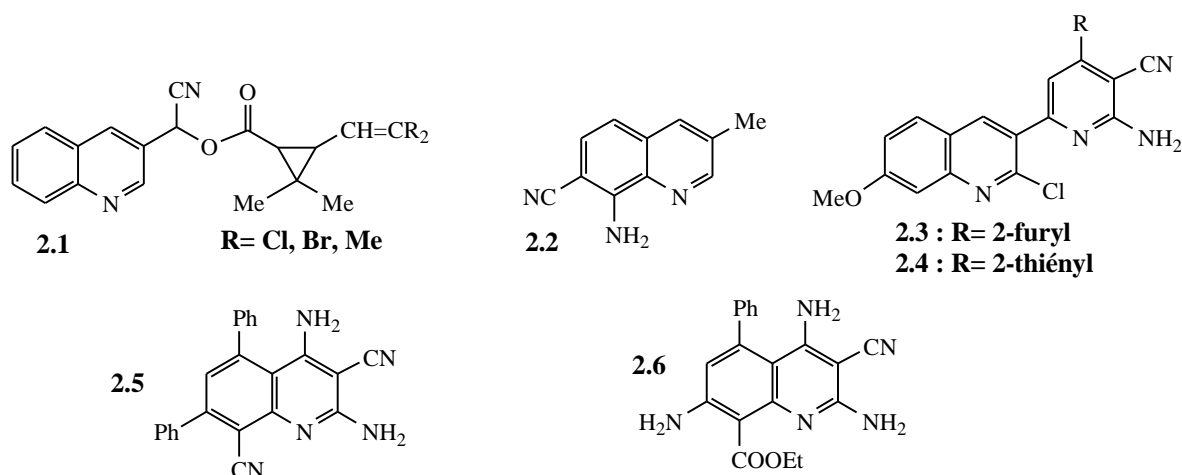


Figure. II.1

Les réactions de formation de liaisons C-C font partie des outils les plus importants en synthèse puisque ces liaisons constituent le squelette de tous les composés organiques. Pour atteindre notre but, nous avons choisi la réaction de Morita-Baylis-Hillman⁷ comme étape clef de notre synthèse, car elle permet d'obtenir, en une étape, des produits hautement fonctionnalisés dont les applications sont très variées⁸. Cette réaction, est une condensation entre un aldéhyde et le système α, β -insaturés en présence d'un catalyseur. Le plus utilisé c'est le 1,4-diaza-bicyclo[2, 2, 2]octane (DABCO).

Inspiré des travaux réalisés par l'équipe de P. Narender⁹, on a synthétisé de nouveaux adduits **6a-6e**, dont on estime qu'ils possèdent des propriétés biologiques intéressantes. Ces composés sont synthétisés en utilisant la réaction de Baylis-Hillman^{10,7b} entre les dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléines, déjà préparés par la méthode de Meth Cohn¹¹ et l'acrylonitrile en présence du DABCO comme catalyseur (Schéma II.1).

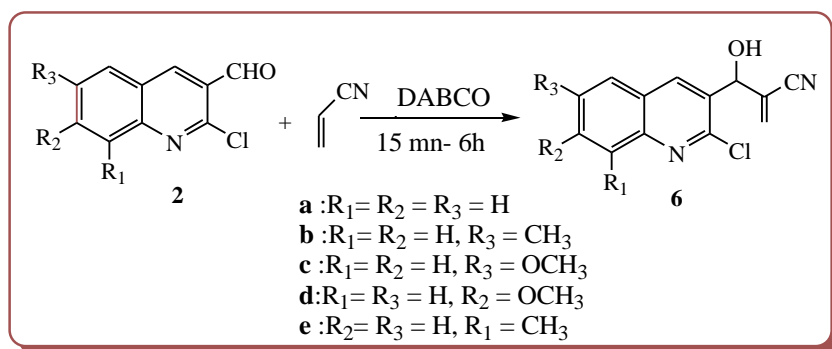


Schéma II.1

II.2. RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE SUR LA REACTION DE BAYLIS-HILLMAN :

II.2.1. Histogramme:

La réaction de Baylis-Hillman est essentiellement une réaction de condensation à trois composants qui forme la liaison C-C. Elle implique le couplage catalytique d'oléfines activées et de carbones électrophiles conduisant à des classes de molécules hautement fonctionnalisées. Cette réaction a été découverte pour la première en 1968 par le japonais Kenici Morita^{7a} qu'il a appelée « addition carbinolique ». Il a rapporté la réaction entre l'acrylate de méthyle ou l'acrylonitrile avec un aldéhyde en présence du tricyclohexylphosphine pour former ce type d'adduit. Le rendement de la réaction reste néanmoins assez faible (Schéma II.2).

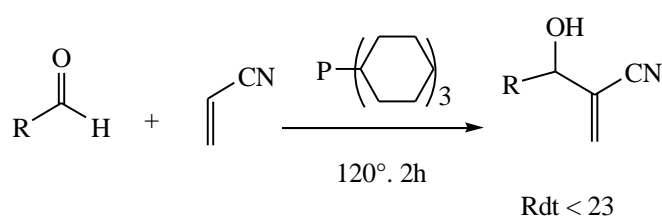


Schéma II.2

En 1972, les deux allemands Anthony Baylis et Melville Hillman^{7b} ont déposé un brevet, celui-ci décrit la réaction entre une oléfine activée d'une part (un ester, un amide, un nitrile ou une cétone α,β -insaturé) et un aldéhyde d'autre part, en remplaçant la phosphine par une amine tertiaire (comme le DABCO, l'indolizine ou encore la quinuclidine) (Schéma II.3).

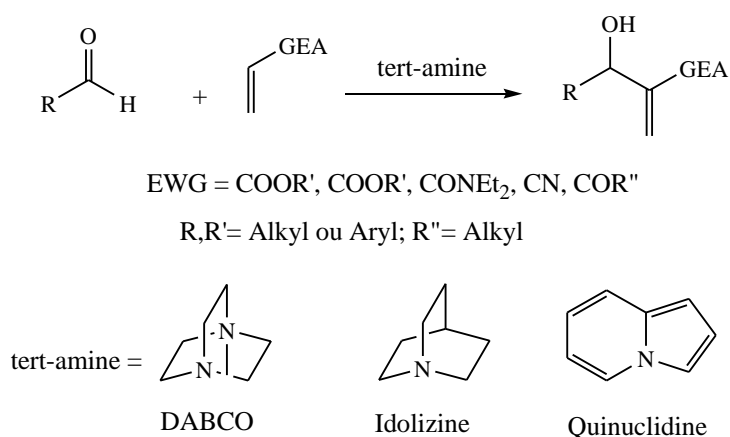


Schéma II.3

Mais ce n'est que dix années plus tard que cette réaction a réellement commencé à être utilisée en synthèse organique avec les travaux de Drewes¹² et Hoffman¹³.

II.2.2. Composantes et mécanisme de la réaction de Baylis-Hillman :

D'une façon générale, la réaction de Baylis-Hillman met en jeu 3 composantes¹⁴ : l'oléfine activée par un groupement attracteur d'électrons qui est l'accepteur de Michael, le catalyseur basique qui agit comme nucléophile ou encore donneur de Michael et le réactif électrophile (Schéma II.4).

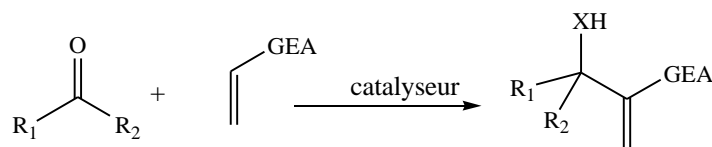


Schéma II.4

Le mécanisme global^{15,10} est une suite de réactions d'équilibre et dont l'étape déterminante est l'aldolisation avec l'attaque de l'électrophile sur l'intermédiaire. Notons toute fois qu'aucun de ces intermédiaires n'a été isolé jusqu'à présent (Schéma II.5).

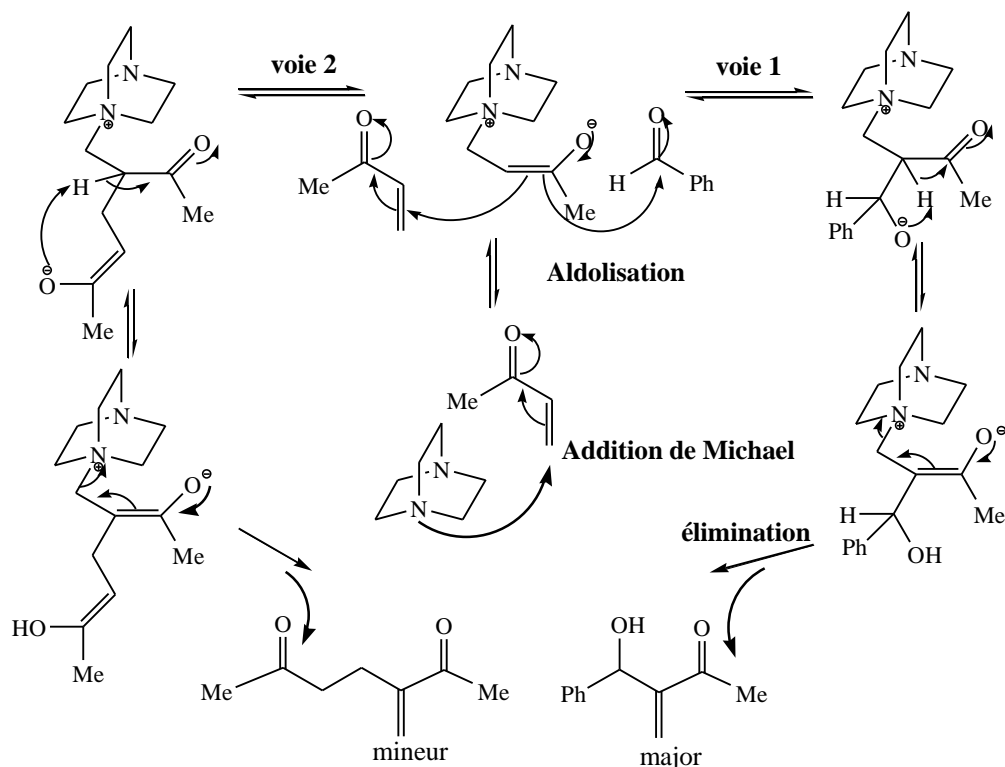


Schéma II.5

La première voie consiste en l'addition de Michael du catalyseur nucléophile DABCO sur l'oléfine active, ceci est suivi par la réaction d'aldolisation entre l'intermédiaire et l'aldéhyde conduisant au deuxième intermédiaire. Une succession de protonation et de déprotonation conduit au dernier intermédiaire qui donne le produit final et régénère le catalyseur. Dans le cas où l'oléfine est un alkyle vinyle cétone le dimère de type Michael se forme comme produit secondaire, parce que l'oléfine aussi joue le rôle d'un électrophile (deuxième voie).

II.2.3. Développement de la réaction de Baylis-Hillman:

A partir du milieu des années 1980, la réaction de Baylis-Hillman a notamment été élargie à de nouveaux électrophiles et oléfines. Ainsi, l'acrylate a pu par exemple être remplacé avec succès par des vinyles sulfone¹⁶, des vinyles sulfonate¹⁷, des vinyles phosphonates¹⁸ des nitroalcènes vinyliques¹⁹, ou encore des esters alléniques²⁰ (Schéma II.6).

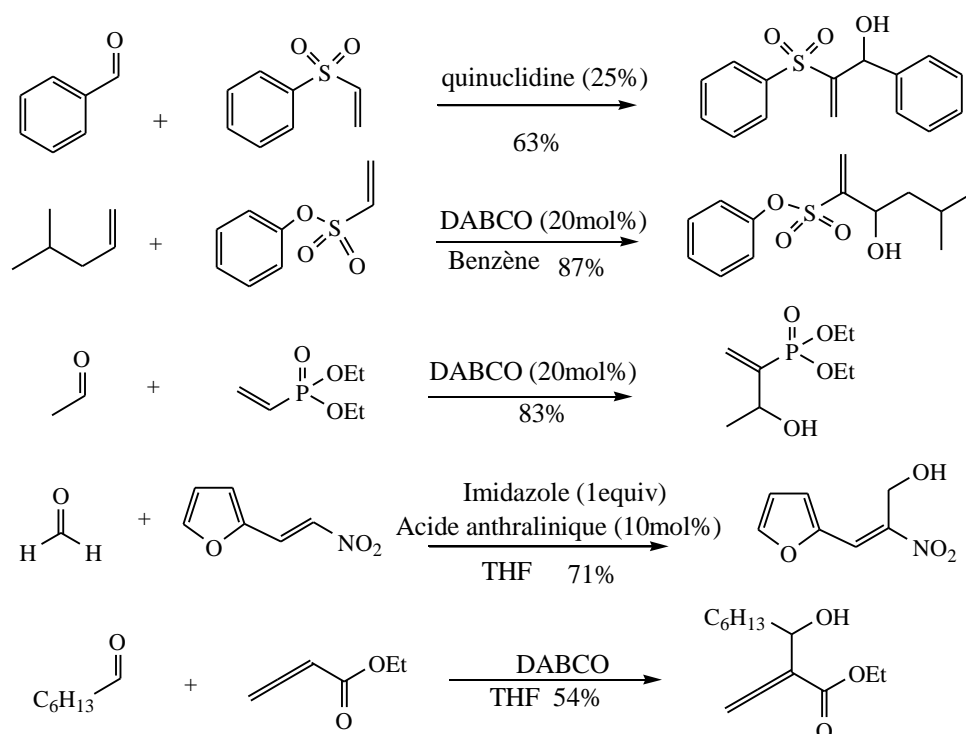


Schéma II.6 : Applications de la réaction de Baylis-Hillman à diverses oléfines

Des variations du côté du partenaire nucléophile ont également été étudiées. Ainsi, l'aldéhyde a pu être remplacé par un β -cétoester²¹, une imine²², ou encore un bromure d'allyle²³ (Schéma II.7).

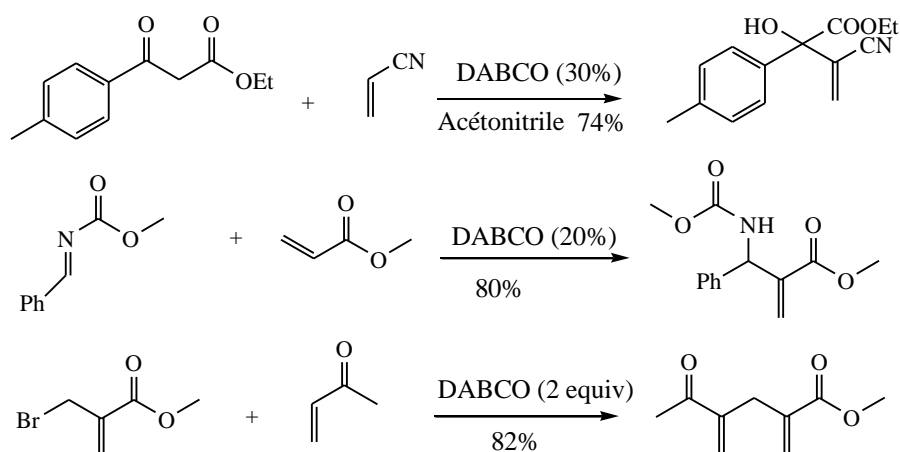


Schéma II.7 : Applications de la réaction de Baylis-Hillman à divers nucléophiles

En plus de DABCO, la réaction de Baylis-Hillman est aussi catalysée, selon le même mécanisme réactionnel, par plusieurs amines tertiaires, parmi lesquelles: quinuclidine, 3-

hydroxyquinuclidine (3-HQD), 3-quinuclidone, indolizine, DMAP, DBU²⁴, ^{14a} TMEDA, TMPDA²⁵, NMM, Urotropine (HMT)²⁶, PTA²⁷ et PAP²⁸..... (Figure II.2)

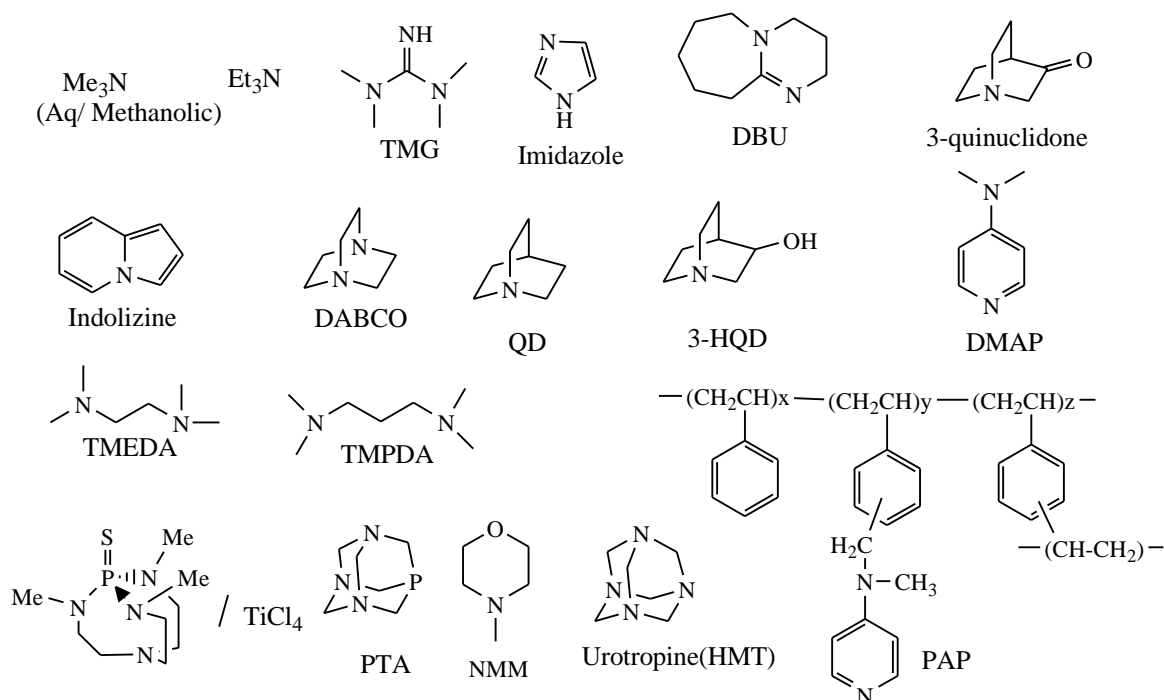


Figure II.2 : Exemple des catalyseurs utilisés dans la réaction de Baylis-Hillman

L'inconvénient majeur de la réaction de Baylis-Hillman se trouve au niveau de la cinétique, assez lente, qui fait que la réaction peut très bien durer plus d'une semaine. De nombreux efforts ont donc été tournés vers l'amélioration de cette cinétique. Un nombre important de modifications des paramètres réactionnels^{15a, 24a-b} a permis d'améliorer, pour une série de substrats, la vitesse de réaction, le rendement et le champ d'application de la réaction de Baylis-Hillman.

II.2.4. Les variantes de la réaction de Baylis-Hillman :

Dans ce qui suit, on va donner un bref aperçu sur les variantes, qui ont été étudiées durant le développement de la réaction de Baylis-Hillman afin d'améliorer sa cinétique et d'élargir son champ d'application, par le choix d'un ou deux exemples parmi les plus pertinents.

II.2.4.1. La pression :

L'influence que peut exercer la pression sur ce type de réactions représente un exemple intéressant des performances possibles de la réaction de Baylis-Hillman en fonction des facteurs de conditions réactionnelles.

En 1986, Isaacs et Hill²⁹ démontrent que l'utilisation d'une pression de 2-5 Kbar permet une accélération générale des réactions de Baylis-Hillman effectuées à pression atmosphérique avec une augmentation du rendement comme le montre le schéma II.8.

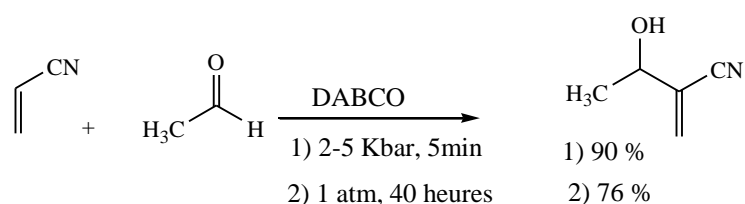


Schéma II.8

La réaction de Baylis-Hillman classique ne donne aucun résultat à partir d'énone β -substituées. Cependant, grâce à l'utilisation de pressions élevées^{30,15a}, elle a pu être efficacement réalisée sur deux dérivés crotoniques : le crotonate de méthyle et le crotononitrile, comme le montre le schéma II.9.

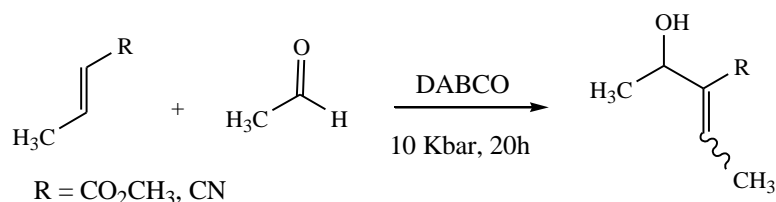


Schéma II.9

II.2.4.2. Solvants polaires :

En 2002, le groupe d'Aggarwal³¹ présente une nouvelle version de la réaction de Baylis-Hillman effectuée dans des solvants polaires tel que l'eau. La grande polarité du solvant lui permet de stabiliser l'intermédiaire zwitterionique par solvation, ce qui permet d'améliorer certaines réactions initialement peu ou pas accessibles par la méthode de Baylis-Hillman (voir l'entrée 1, 2 et 3, schéma II.10). L'accélération des réactions de Baylis-Hillman effectuées dans

l'eau donne également accès à certains adduits dérivés de la cyclohexénone (voir l'entrée 4, 5 et 6, schéma II.10).

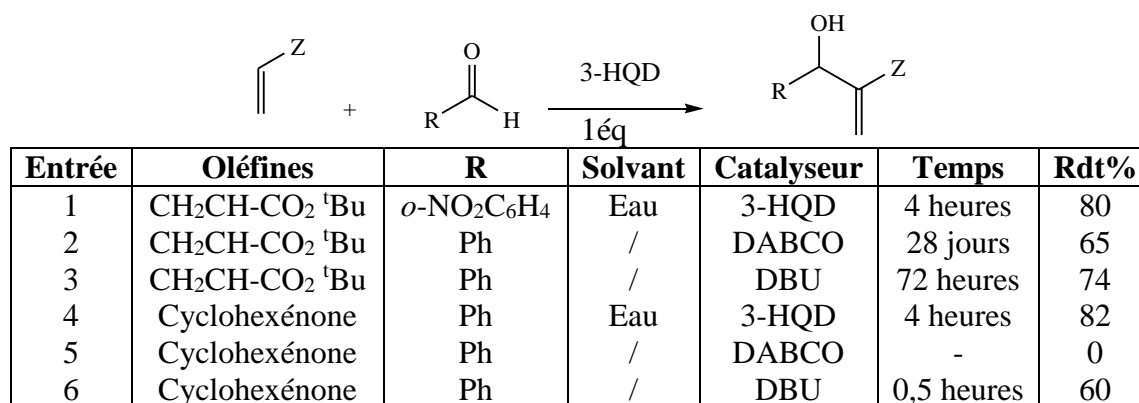
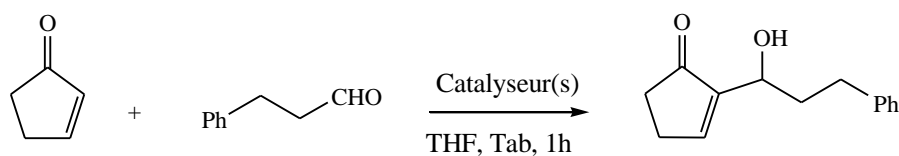


Schéma II.10

II.2.4.3. Utilisation de triphénylphosphine et/ ou l'addition d'un co-catalyseur :

Après la publication de Morita et coll.^{7a}, plusieurs travaux ont été rapportés dans la littérature utilisant divers dérivés de la phosphine (Bu₃P, Ph₃P,...) pour réaliser la réaction de Baylis-Hillman³² et généralement les meilleurs résultats sont obtenus en présence d'un alcool comme co-catalyseur.

Des études menées par le groupe de Ikegami³³ concernant l'utilisation de phosphines (Bu₃P) en tant que catalyseur, conjointement à l'addition d'un alcool dans le milieu réactionnel, ont permis le couplage de la cyclopenténone et de l'aldéhyde (Schéma II.11). Les rendements de cette variante de la réaction de Baylis-Hillman changent fortement en fonction des réactifs. Ainsi, bien que cette réaction soit applicable à la cyclohexénone, elle nécessite un à plusieurs jours et les rendements obtenus sont en général assez moyens.



Entrée	Catalyseur	Co-catalyseur	Rdt %
1	DABCO	-	0
2	Bu ₃ P	-	23
3	Bu ₃ P	Phénol (20 mol %)	100
4	Bu ₃ P	binol (10mol %)	100

Schéma II.11

Ces exemples mettent en valeur l'utilisation des phosphines par rapport au DABCO et illustrent l'amélioration supplémentaire apportée par l'ajout d'un co-catalyseur.

Il est à noter que le co-catalyseur (méthanol, autre alcool ou acide de Brønsted) joue le rôle d'un acide de Brønsted, provoquant l'activation des groupements énolate et aldéhyde, ce qui a pour conséquence une accélération de la vitesse réactionnelle par rapport aux réactions catalysées par des phosphines ou des amines seules

De même, Shi et coll.³⁴, ont utilisé avec succès la L-proline comme co-catalyseur de l'imidazole dans la réaction de Baylis-Hillman de divers aldéhydes aromatiques et méthyle vinyle cétone (Schéma II.12).

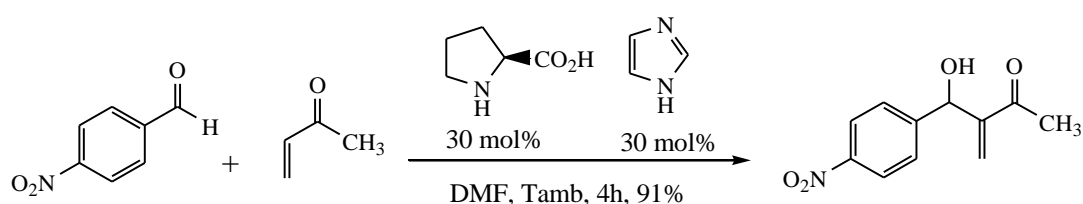


Schéma II.12

II.2.4.4. La température :

En 2010, Cantillo et Kappe³⁵ ont montré que la réaction de Baylis-Hillman est réversible. En effet, ils ont mis en réaction l'adduit de Baylis-Hillman avec du DABCO à 120 °C dans le méthanol et ils ont observé la formation de 68% de l'aldéhyde correspondant au bout d'une heure. Ils ont ensuite laissé le mélange à température ambiante pendant 24 h et ils ont alors constaté une augmentation de la quantité de produit de Baylis-Hillman, présent à 72 % (Schéma II.13). Ces observations n'ont pas seulement montré la réversibilité de cette réaction, mais également la forte dépendance entre la constante d'équilibre et la température : la formation de l'adduit de BH est favorisée à basses températures, tandis que les réactifs sont les espèces plus abondantes à températures élevées.

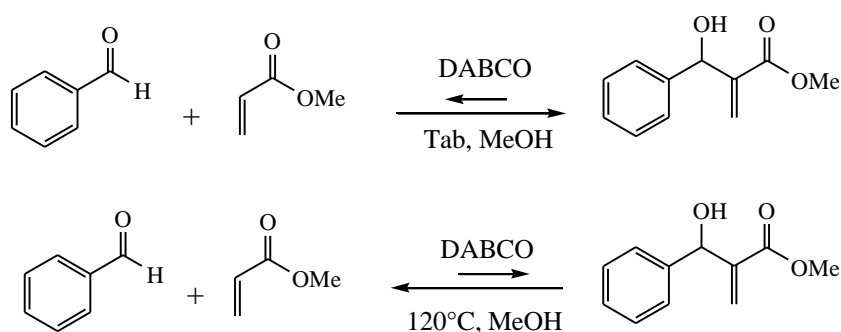


Schéma II.13

II.2.4.5. Influence des liaisons hydrogène :

Les expériences montrent que les liaisons hydrogène accélèrent les réactions par stabilisation du substrat ou activation du réactif électrophile. Ceci explique l'influence des catalyseurs basiques comme les aminoalcools ou encore l'utilisation de l'eau ou du méthanol comme solvants accélérant considérablement les réactions. Comme exemple, une étude réalisée en 2005³⁶ montre que des aldéhydes et des oléfines activées peu réactifs tels que l'hexanal et l'acrylamide, peuvent réagir et donner le produit de Baylis-Hilman avec de bons rendements, en présence de catalyseur standard (DABCO) et sous l'influence de solvants polaires aprotiques. Ces résultats s'expliquent par trois raisons : l'élimination de l'hydrolyse des fonctions ester (pour l'acrylate d'éthyle/méthyle), l'augmentation de pKa de la base de Lewis (DABCO pour cette étude) et la stabilisation du zwitterion par l'effet d'interaction charge-dipôle (Schéma II.14).

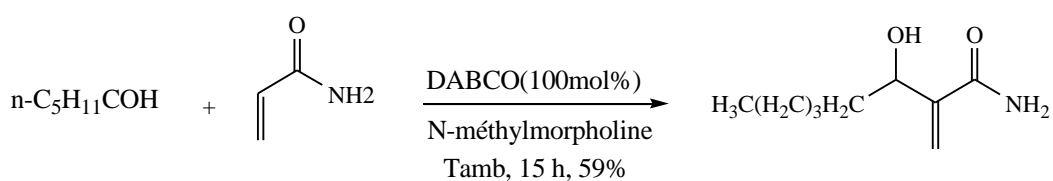


Schéma II.14

II.2.4.6. Influence de la phase solide :

Basaviah et Reddy³⁷ ont observé, une accélération de la réaction de Baylis-Hillman en phase solide. En effet, en présence de gel de silice (> 200 mesh) ou d'alumine, l'acrylate de tert-butyle, qui est classé parmi les alcènes activés les moins réactifs, réagit avec divers aldéhydes et donne de très bons rendements (81%) et une vitesse réactionnelle relativement élevée (36 heures) (Schéma II.15).

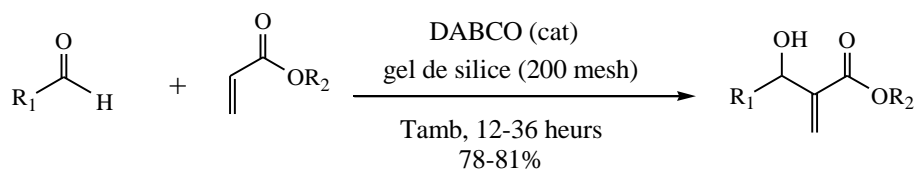


Schéma II.15

II.2.4.7. Influence des liquides ioniques :

Il a été rapporté que la préparation de l'adduit de Baylis-Hilman est favorisée en utilisant un solvant ionique³⁸. Ceci s'explique par la stabilité de l'ion zwitterion intermédiaire³⁹. En effet il a été démontré que l'utilisation de solvant ionique accélère fortement la réaction⁴⁰. Par ailleurs Aggarwal et coll.⁴¹, ont montré que l'utilisation de liquide ionique à base d'imidazolium donne un faible rendement à cause de l'addition directe de l'imidazolium déprotoné sur l'aldéhyde, par contre l'utilisation des sels de 2-méthyl-1,3-dialkylimidazole évite ce type d'addition et par conséquent améliore le rendement.

II.2.5. Les variantes asymétriques :

Le plus grand défi pour la réaction de Baylis-Hillman concerne le développement de versions asymétriques permettant de contrôler la stéréochimie du centre créé en α d'alcool. Cette réaction est une réaction tricomposante : un électrophile, une oléfine activée et un catalyseur nucléophile. Chacun de ces composants peut influencer la stéréochimie du carbone en α de l'alcool. Mais d'autres stratégies ont également été étudiées, comme l'utilisation d'acide de Lewis chiraux ou encore des déraccémisations.

II.2.5.1. Electrophile chiral :

L'utilisation d'un électrophile optiquement actif n'a pour l'instant eu que peu de succès en ce qui concerne la sélectivité de la réaction. Nous pouvons néanmoins citer l'utilisation de glyoxylates chiraux dans les conditions de Kataoka qui permet d'atteindre une excellente diastéréosélectivité⁴² (Schéma II.16)

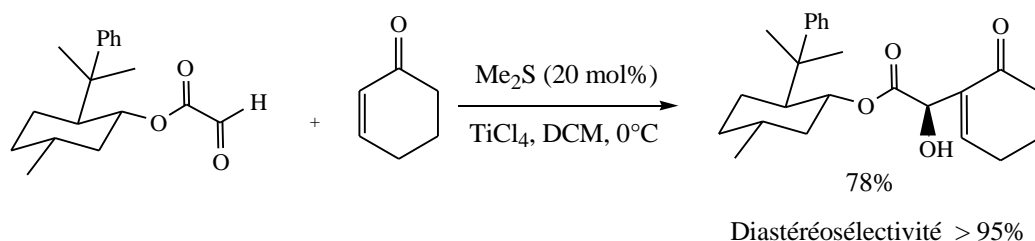


Schéma II.16

II.2.5.2. Oléfine chiral :

L'utilisation d'une oléfine a eu beaucoup plus de succès que la stratégie précédente. L'exemple le plus notable a été développé par Leahy⁴³ avec l'utilisation d'un sultame chiral dérivé du camphre. Les aldéhydes linéaires permettent alors d'obtenir de bons rendements et d'excellentes sélectivités, mais les aldéhydes aromatiques ne sont donc pas réactifs. (Schéma II.17) De plus, c'est un hémiacétal qui est obtenu, et deux équivalents d'aldéhyde sont nécessaires pour la réaction.

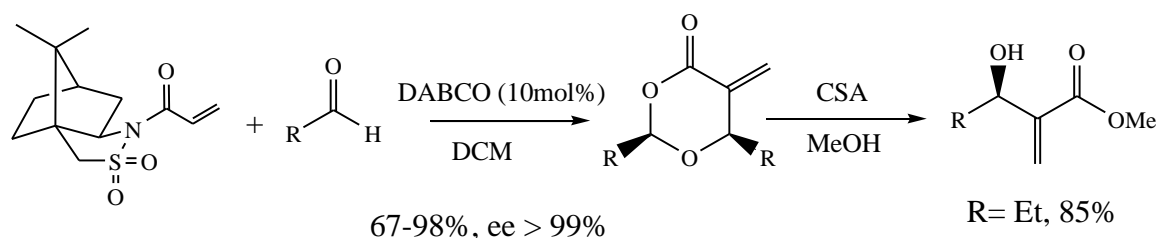


Schéma II.17

II.2.5.3. Catalyseur chiral :

La mise au point de catalyseurs chiraux représente le graal de la réaction de Baylis-Hillman asymétrique. A ce jour, plusieurs de ces catalyseurs ont été synthétisés. Mais la plupart s'est révélé être extrêmement substrat-dépendant et ne parvient pas à fournir à la fois de bons rendements et de bonnes sélectivités. Hatakeyama a ainsi développé un dérivé chiral de la quinidine qui offre une très bonne énantiosélectivité lorsqu'il est utilisé avec l'hexafluoroisopropylacrylate⁴⁴ (Schéma II.18).

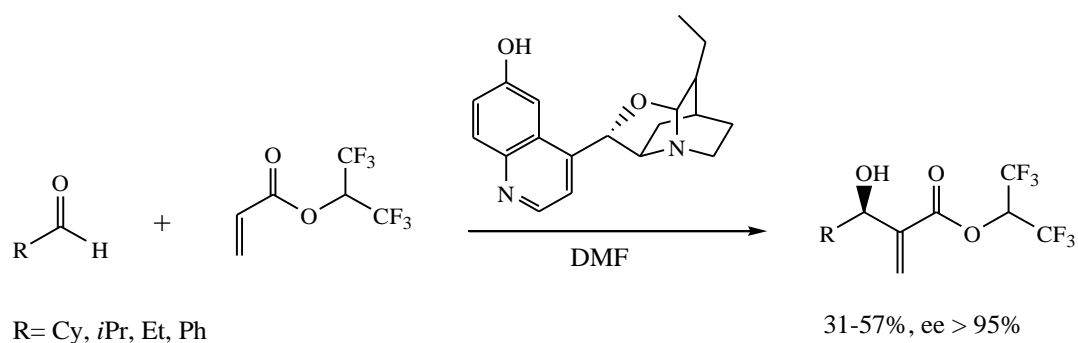


Schéma II.18

Hatakeyama a pu appliquer ce catalyseur lors de la synthèse de la (-) mycestérine E⁴⁵. D'autres types de catalyseurs ont également été mis au point. Wang a ainsi synthétisé une thiourée permettant d'atteindre de meilleurs rendements, mais avec une sélectivité plus faible⁴⁶ (Schéma II.19).

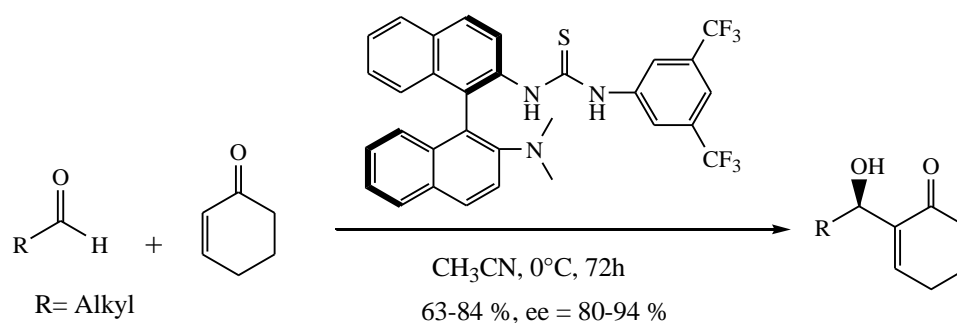


Schéma II.19

II.2.5.4. Acide de Lewis chiral :

En s'inspirant des travaux d'Aggarwal, Chen a développé des ligands chiraux pour induire une sélectivité et est parvenu à des rendements et excès énantiomériques pouvant être satisfaisants pour des aldéhydes et des acrylates encombrés⁴⁷ (Schéma II. 20).

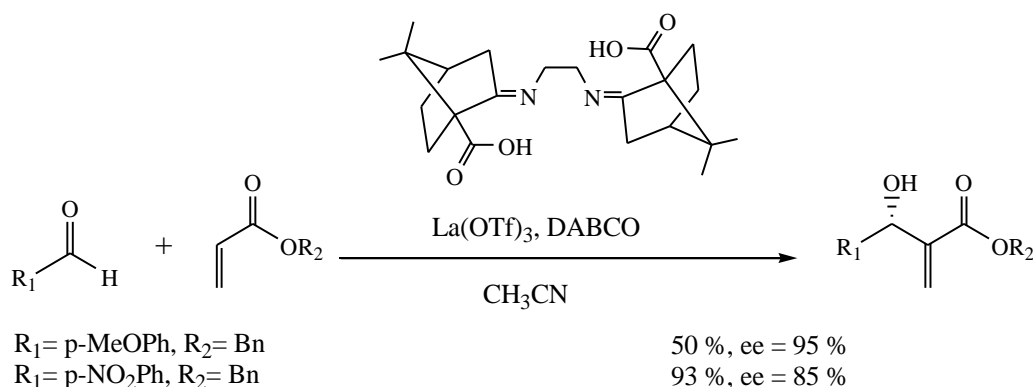


Schéma II. 20

Un autre exemple notable est l'utilisation par Schaus de dérivés chiraux de binaphtols pour des réactions de Baylis-Hillman sur des cyclohexènonnes⁴⁸. Il obtient cette fois-ci à la fois de bons rendements et de très bons excès énantiomériques.

II.2.5.5. Déracémisation :

La dernière stratégie employée pour obtenir des adduits de Baylis-Hillman asymétriques a été développée par Trost⁴⁹. Il est parvenu à obtenir un seul énantiomère à partir d'un mélange racémique en formant un complexe π -allyl asymétrique au moyen de palladium et d'un ligand chiral (Schéma II. 21).

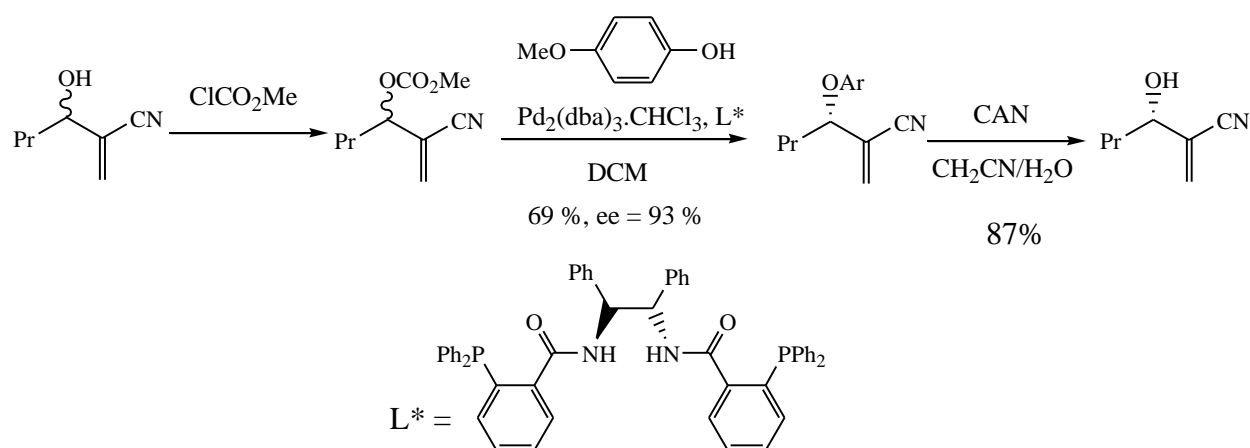


Schéma II. 21

II.2.6. Application des adduits de Baylis-Hillman dans la synthèse organique :

La présence des groupes fonctionnels dans les adduits de Baylis-Hillman joue un rôle important dans la construction et l'assemblage moléculaire. Les adduits de Baylis-Hillman obtenus par la réaction entre des électrophiles et les systèmes vinyliques activés contiennent au minimum trois groupements fonctionnels spécifiques. Qui sont. Hydroxyle (ou amino), un alcène, et un groupement attracteurs. Étant donné que ces groupes fonctionnels sont à proximité. Ils devraient, en principe, être utiles dans diverses transformations synthétiques stéréosélectives soit individuellement, soit deux à la fois ou collectivement.

Au cours des dernières années, l'application de la réaction de Baylis-Hillman a été largement étudiée et le nombre de méthodologies et de transformation organique a été développé¹⁰.

Les sections suivantes décrivent certaines applications des adduits de Baylis-Hillman dans la synthèse organique.

II.2.6.1. Synthèse des chromènes :

Kaye et Nocanda^{50,51} a décrit en une seule étape la synthèse de 2H chromènes par l'intermédiaire d'une réaction entre les alcènes activés et *o*-hydroxybenzaldéhydes catalysées par le DABCO (Schéma II.22).

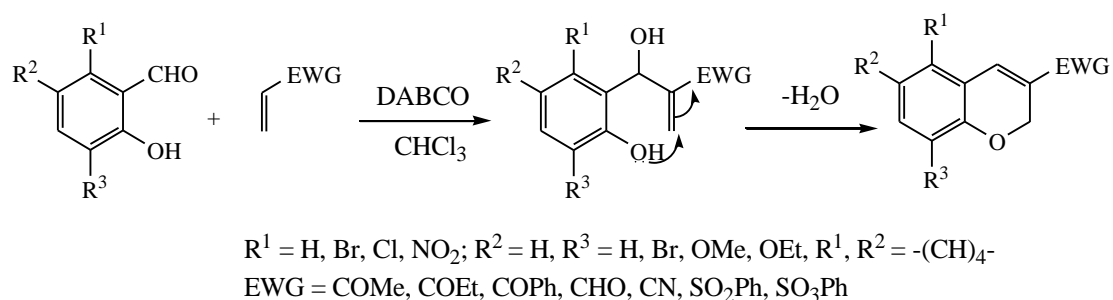


Schéma II.22

II.2.6.2. Synthèse des lactones :

Plusieurs groupes de recherche ont utilisé avec succès le dérivé bromure d'adduits de Baylis-Hillman pour la synthèse des α -méthylène- γ -butyrolactones^{15a}. Yus et coll.^{52,53} ont développé la synthèse des substitué α -méthylène- γ -lactones et α -méthylène- γ -butyrolactames par

la réaction de 2-(bromométhyl) acrylique avec les composés carbonylés et les aldimines, respectivement (Schéma II.23).

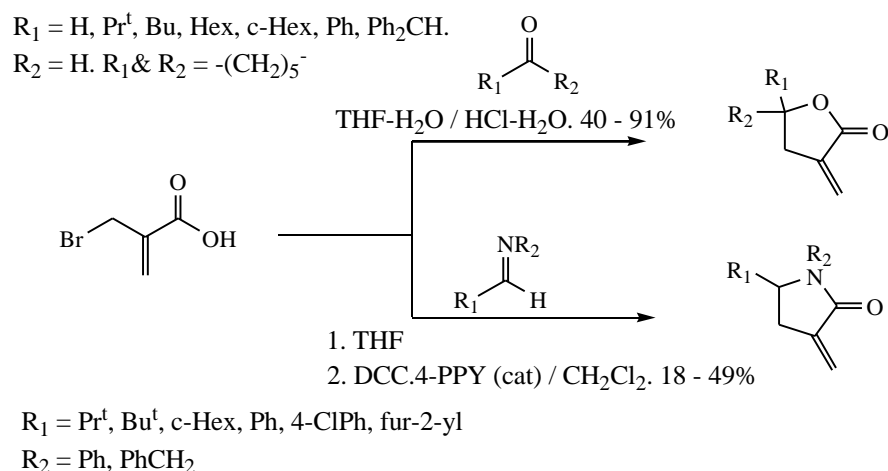


Schéma II.23

II.2.6.3. Synthèse des dihydrofurans et dihydropyrroles :

Le groupe de Kim⁵⁴, a rapporté la synthèse de 2,5-dihydrofuranes et 2,5-dihydropyrroles à partir des dérivés d'adduit de Baylis-Hillman, le l'O-allyle et N-allyliques respectivement, par la cyclisation métathèse (RCM) en utilisant le catalyseur de Grubbs (Schéma II.24).

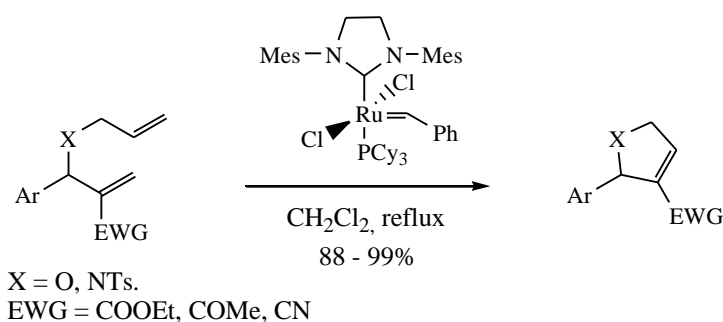


Schéma II.24

II.2.6.4. Synthèse des quinoléines et des quinolones :

La synthèse des quinoléines par l'utilisation de la réaction de Baylis-Hillman a été citée dans la littérature pour la première fois par l'équipe de Kaye⁵⁵ en 1998. Ils ont rapporté la

synthèse de dérivés de la quinoléine à partir d'adduits de Baylis-Hillman *o*-nitro- benzaldéhyde et d'acrylates d'alkyle et de vinyle / cétones par hydrogénation catalytique (Schéma II.25).

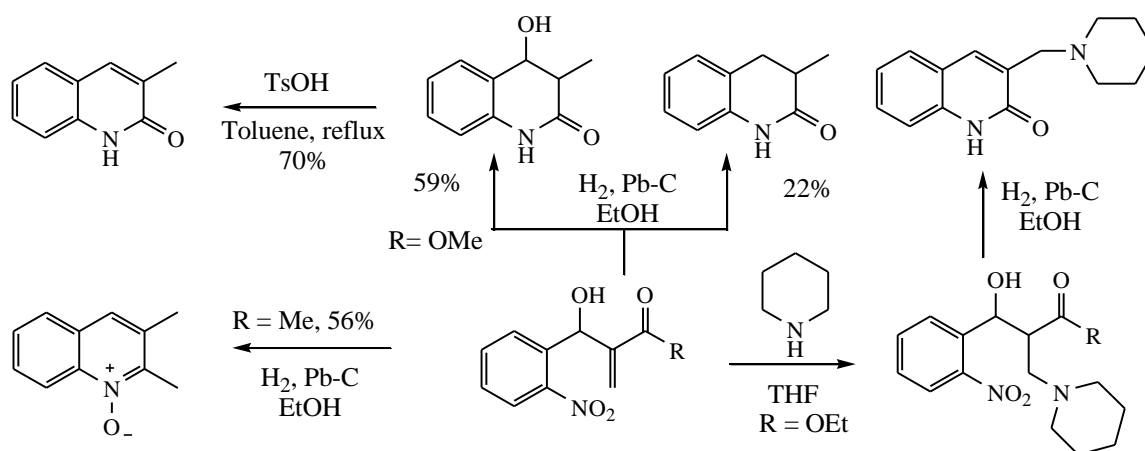


Schéma II.25

II.2.6.5. Synthèse des pyrimidones :

Basavaiah et ses collègues⁵⁶ ont réussi à synthétiser en une seule étape les pyrimidones, pour cela, ils ont fait réagir les acétates de Baylis-Hillman avec le 2-aminopyridine dans un milieu aqueux et à une température ambiante (Schéma II.26).

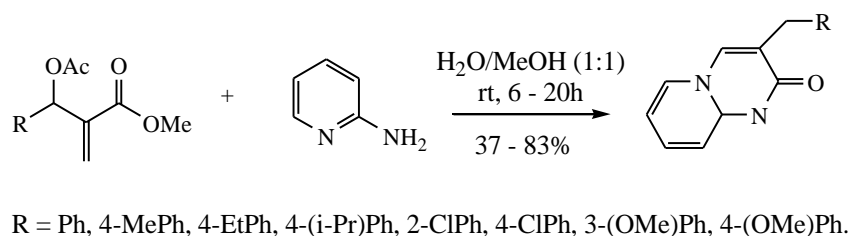


Schéma II.26

II.2.6.6. Synthèse des naphthalènes :

L'équipe de Kim⁵⁷ a réussi à synthétiser des naphthalènes par une méthode simple et efficace à partir de l'acétate d'adduits de Baylis-Hillman (Schéma II.27).

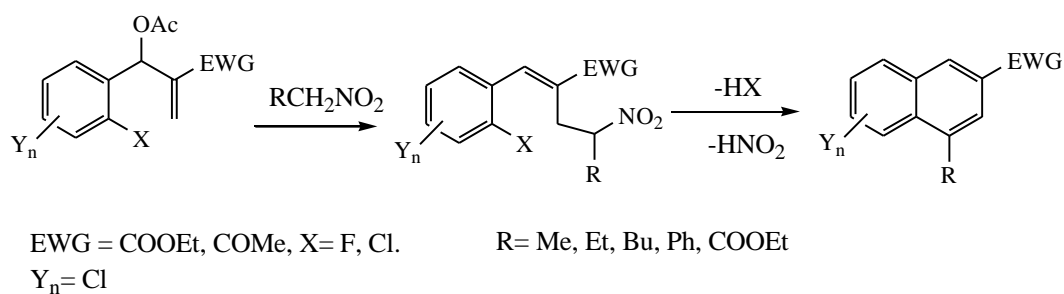


Schéma II.27

II.2.6.7. Synthèse des isoxazolines :

Fisera et coll.⁵⁸, ont rapporté la synthèse diastéréosélective des isoxazolines à partir de la réaction de cycloaddition 1,3-dopolaire d'oxyde mésitonile et les adduits de Baylis-Hillman. La vitesse de réaction est fortement accélérée sous l'irradiation micro-ondes avec un petit effet sur diastéréosélectivités. Un exemple représentatif est montré dans le (Schéma II.28).

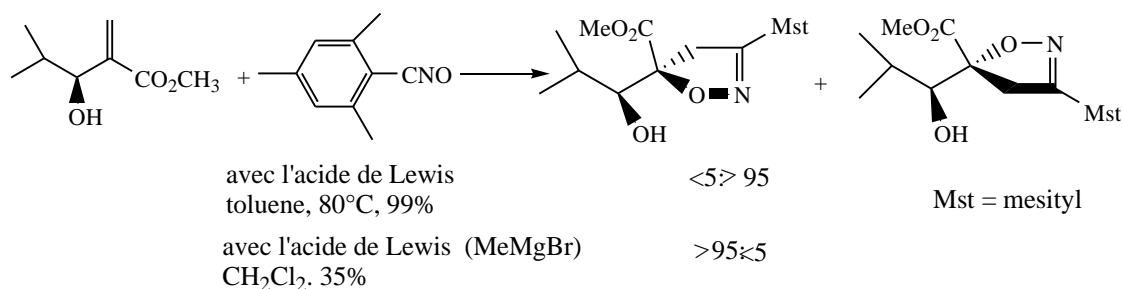


Schéma II.28

II.2.6.8. Synthèse des coumarines :

Les coumarines ont été obtenues pour la première fois par Robinson⁵⁹ mélangées avec les chromènes lorsqu'il a fait réagir le 2-hydroxybenzaldéhydes avec l'acrylate d'éthyle en présence du DABCO, tandis que Nocanda⁵¹ a réussi à accéder aux chromènes sélective, il y avait encore un besoin de contrôler la régiosélectivité de la cyclisation pour donner exclusivement les coumarines.

Musa⁶⁰ a exploré la formation des coumarines par cyclisation directe des adduits de BH. Ceci a été réalisé avec succès en faisant réagir salicylaldehydes avec acrylate de *t*-butyle en présence du DABCO pour donner les produits de BH stables et isolables. Le traitement de ces produits avec HCl dans l'acide acétique et au reflux, donne avec un rendement élevé le 3-

chlorométhylcoumarines. Par contre le traitement des adduits de Baylis-Hillman avec l'acide acétique seul et au reflux, donne un mélange des chromènes et coumarines (Schéma II.29).

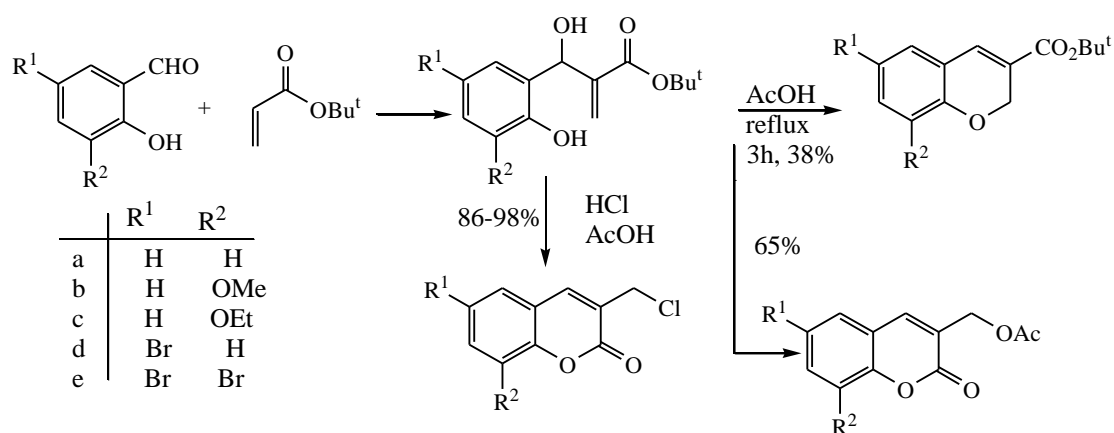


Schéma II.29

II.2.6.9. Synthèse des indolizines :

Bode⁶¹ et son équipe ont utilisé les adduits de Baylis-Hillman dans la synthèse des dérivés d'indolizines (Schéma II.30).

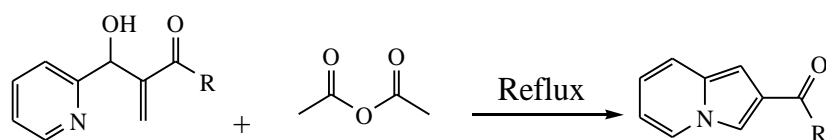


Schéma II.30

Plus tard, Basavaiah et coll.⁶² ont décrit en une seule étape, une synthèse efficace des dérivés d'indolizine en utilisant la même réaction, dans cette méthode le 2-formylpyridine a été réagi avec des variétés d'alcènes conjugués, dans l'acétonitrile et sous l'influence trifluorométhane sulfonate (TMSOTf) et en milieu basique pour donner les dérivés d'indolizines (Schéma II.31).

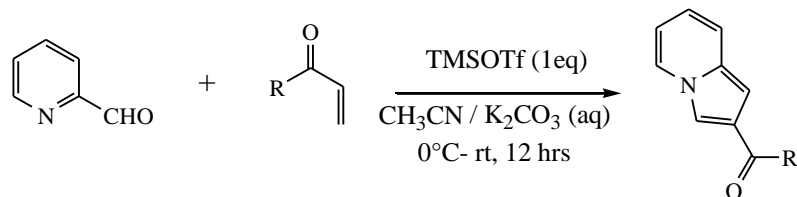


Schéma II.31

Basavaiah et Rao⁶³ ont rapporté aussi la synthèse des dérivés d'indolizine lié au chromone par la méthode de Baylis-Hillman. Le chromone réagi avec le 2-formyle pyridine dans le méthanol et triméthylamine, pour donner l'adduit de Baylis-Hillman correspondant. Si on chauffe à reflux dans l'acide acétique on obtient avec de bons rendements les dérivés d'indolizine lié au chromone (Schéma II.32).

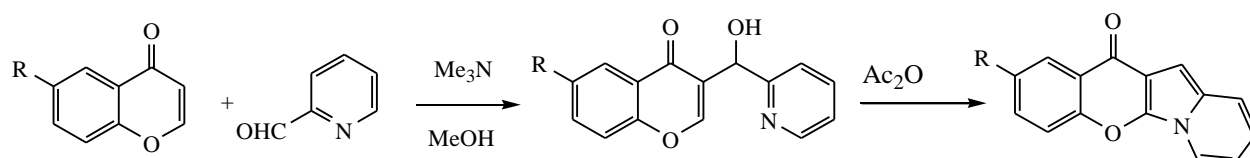


Schéma II.32

II.2.6.10. Synthèse des produits naturels :

La réaction de Baylis-Hillman est considérée également comme étape clé de la synthèse de nombreuses molécules naturelles, généralement, biologiquement actives telles que : (-)-pentenomycien, sphingofunxgin E, (-)-acaterin, β -chloramphénicol...etc.

Ogasawara et ses collègues^{64, 65} ont effectué la réaction de Baylis Hillman entre énones bicycliques chiraux (+)-ketodicyclopentadiène (KDP) et (-)-ketodicyclopentadiène (KDP) et formatin (Schéma II.33). Les adduits résultants ont été transformés en un antibiotique cyclopentanoid (-)-pentenomycien et sesquiterpène triquinane angulaire (+)-arnicenone. Respectivement.

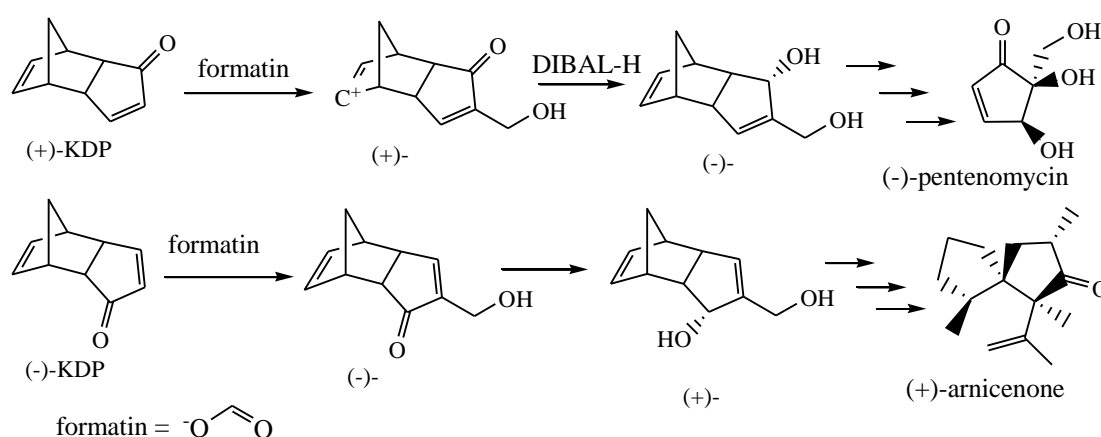


Schéma II.33

Lin et coll.⁶⁶ ont décrit avec succès la synthèse totale de Sphingofungin E, inhibiteur d'enzyme palmitoyltransferase, (Schéma II.34) en utilisant l'adduit de Baylis-Hillman comme intermédiaire clé.

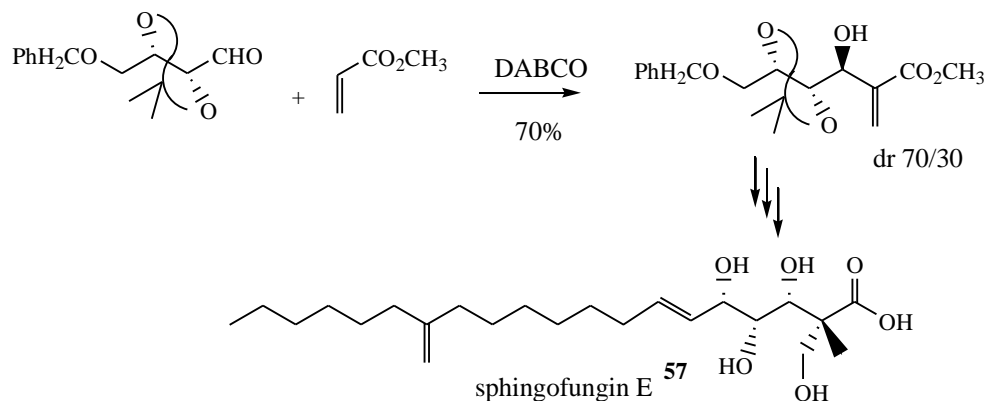


Schéma II.34

L'équipe de Sing⁶⁷ a décrit une synthèse courte et efficace de (-)-acaterin, un produit naturelle biologiquement important, par l'élaboration d'un adduit de Baylis-Hillman obtenu à partir de l'octanal et l'acrylate de méthyle (Schéma II.35).

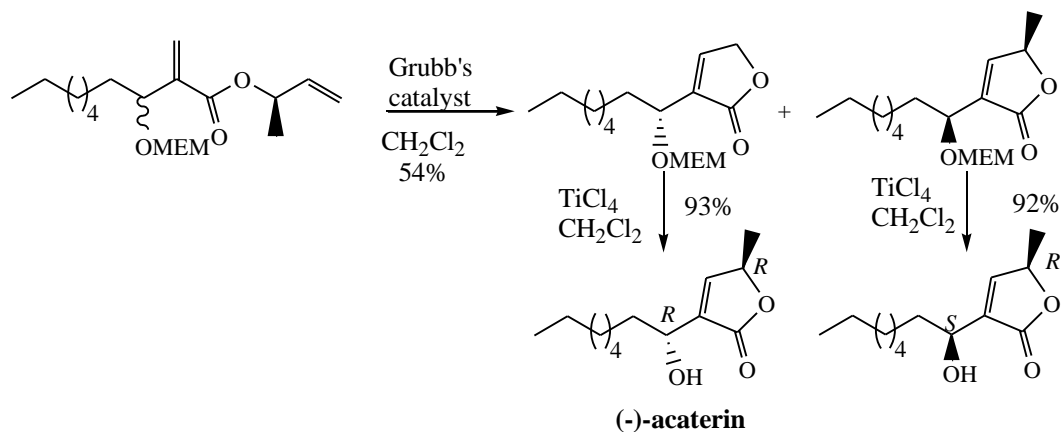


Schéma II.35

L'adduit de Baylis-Hillman, préparé à partir du pipéranal, a été transformé avec succès en oxazolidin-2-one fonctionnalisée, par Coelho et Rossi⁶⁸. Cette molécule a été ensuite convertie en dérivés de β -chloramphénicol et aminoalcool vicinal substitué (Schéma II.36).

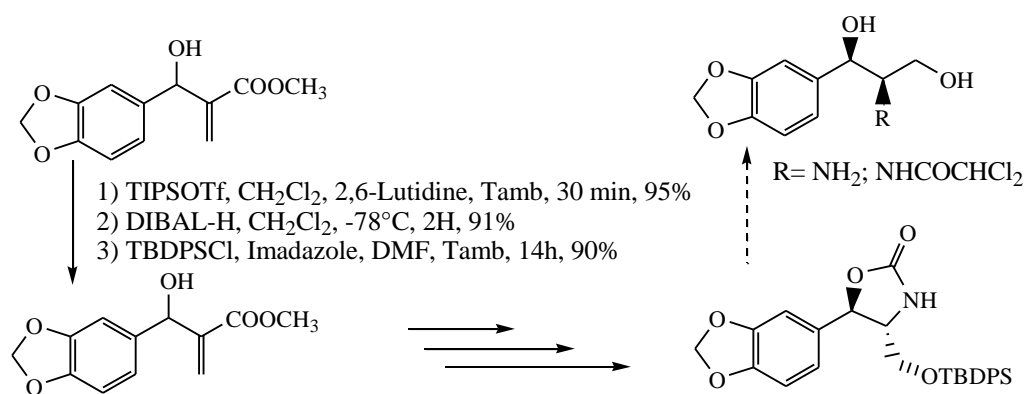


Schéma II.36

II.3. RESULTATS ET DISCUSSION :

II.3.1. Synthèse de nouveaux dérivés cyanoquinoléines :

Le but de ce travail est de préparer quelques adduits de Baylis-Hillman quinoléiques pour trois raisons :

- Premièrement, la vitesse de la réaction de Baylis-Hillman dans les travaux de P. Narender et coll.⁹ est très importante, on va appliquer les mêmes conditions sur les dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléines pour confirmer cette rapidité.
- Deuxièmement, synthétiser les nitriles quinoléiques, qui sont des nouvelles molécules non connues auparavant dans la littérature
- Troisièmement, ces composés originaux seront par la suite, sujets d'une étude biologique.

On a réalisé cette synthèse par la condensation de l'acrylate de nitrile avec les dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléine en présence de DABCO comme catalyseur comme le montre le schéma II.1. Les réactions se passent à température ambiante et durant 15 min à 6 heures suivant le mécanisme réactionnel ci-dessous (Schéma II.37):

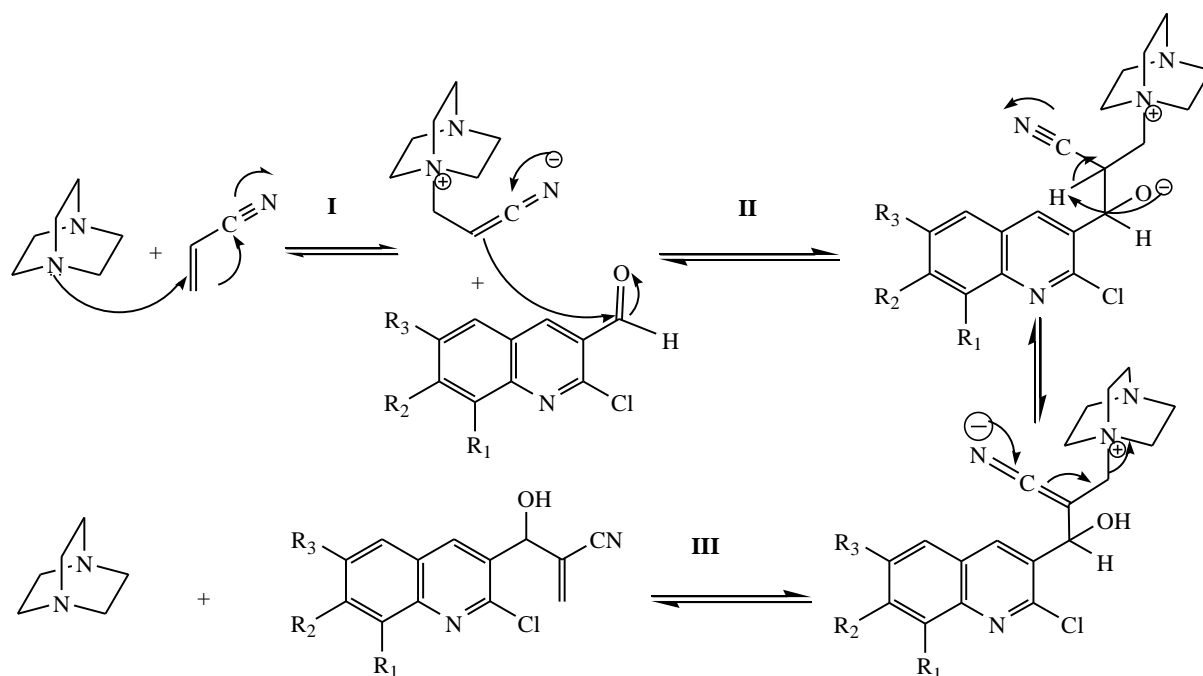


Schéma II.37

D'après le mécanisme réactionnel rapporté dans la littérature, la première étape de la transformation est donc l'addition réversible de DABCO sur l'oléfine activée jouant le rôle d'accepteur de Michaël. Il y a formation d'un zwitterion (**I**). La deuxième étape est une condensation de type aldol entre le zwitterion et le dérivé de 2-chloro-3-formylquinoléine (**II**). Cette étape est cinétiquement déterminante. La dernière étape est l'élimination du catalyseur (élimination de type Hoffmann) (**III**).

Les adduits obtenus **6a-6e**⁶⁹ sont purifiés par chromatographie sur colonne de gel de silice, en utilisant comme éluant l'acétate d'éthyle et l'éther de pétrole. Les points de fusion, les rendements et les R_f sont présentés dans le tableau **II.1** suivant :

Tableau II.1 : Les propriétés physiques des dérivés cyanoquinoléines **6a-e**

Composés	R ₁	R ₂	R ₃	Temps (min)	R _f *	T _{fus} °C	Rdt %**
6a	H	H	H	15	0,37	115	80
6b	H	H	CH ₃	15	0,41	148	89
6c	H	H	OCH ₃	45	0,61	109	71
6d	H	OCH ₃	H	360	0,44	96	74
6e	CH ₃	H	H	15	0,43	112	75

*: éluant acétate d'éthyle/ éther de pétrole (3/7).

** : Rendement calculé après purification

Tous les produits préparés ont été caractérisés par IR, RMN ¹H, RMN ¹³C plus les rayons X pour le composé **6d**.

Spectroscopie infrarouge IR :

L'adduit de Baylis-Hillman est caractérisé par une bande correspondante à la fonction alcool apparaissant entre 3494- 3162 cm⁻¹, par une autre bande caractéristique soit de l'élongation du groupement CN enregistré vers 2255- 2144 cm⁻¹ et par la bande de l'élongation de la double liaison enregistrée entre 1623- 1582 cm⁻¹.

Les spectres RMN ¹H :

Les spectres de ces composés ont été enregistrés dans un appareil de Résonance Magnétique Nucléaire du proton de 400 MHz et dans le CDCl₃. Ils correspondent aux structures

proposées de ces composés. Les résultats de l'étude des différents spectres RMN ^1H sont rassemblés dans le tableau **II.2**.

On distingue dans ces spectres 4 sortes de protons :

- Les deux protons vinyliques ($\text{C}=\underline{\text{C}}\text{H}_2$) non équivalents, apparaissent en champ moyen respectivement vers 6,17- 6,11 ppm.
- Le signal du proton de carbone tertiaire ($\text{C}\underline{\text{H}}\text{OH}$) résonne aussi en champ moyen entre 5,83 et 5,85 ppm
- Les protons aromatiques résonnent dans la zone habituelle avec des multiplicités différentes d'un produit à l'autre, sauf le proton caractéristique H_4 qui résonne sous forme d'un singulet vers 8,37- 8,50 ppm.
- Alors que les signaux des substituants du noyau quinoléique sont soit des groupements méthyle qui résonnent sous forme d'un singulet à (2,54- 2,76) ppm ou bien de groupement méthoxyle qui sort sous forme d'un singulet à 3,92- 3,94 ppm.
- Les protons de la fonction alcool apparaissent entre 3,06 et 4,13 ppm.

Les spectres RMN ^{13}C :

Les résultats de l'étude des différents spectres RMN ^{13}C sont rassemblés dans le tableau **II.3**. L'analyse spectrale des composés préparés montre que:

- Les carbones aromatiques apparaissent dans la zone habituelle entre 106,17-149,32 ppm.
- Les carbones quaternaires ($\underline{\text{C}}=\text{CH}_2$) résonnent dans l'intervalle [132,07-132,67] ppm
- Le carbone sp de la fonction nitrile résonnant dans l'intervalle [116,34-116,46] ppm.
- Le carbone tertiaire sp^3 porteur de la fonction alcool apparaît entre 70,43- 70,72 ppm.
- Les carbones éthyléniques ($\text{C}=\underline{\text{C}}\text{H}_2$) résonnent entre 124,23 et 124,46 ppm.
- Les autres signaux situés aux champs forts, sont ceux des groupements méthoxyles et méthyles liés au noyau aromatique à (55,71-55,67) ppm et à (17,80- 21,61) ppm.

Tableau II.2 : Les déplacements chimiques des protons des dérivés cyanoquinoléines **6a-e**

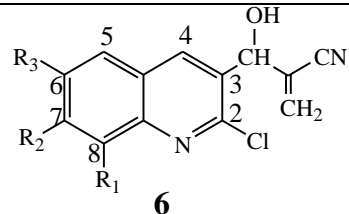
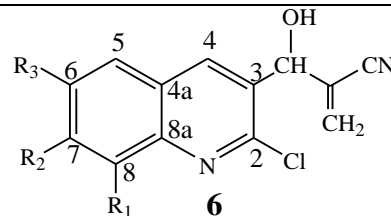
Composés	<p> a :R₁= R₂ = R₃ = H b :R₁= R₂ = H, R₃ = CH₃ c :R₁= R₂ = H, R₃ = OCH₃ d:R₁= R₃ = H, R₂ = OCH₃ e :R₂= R₃ = H, R₁ = CH₃ </p>  <p style="text-align: center;">6</p> <p style="text-align: center;">Déplacements chimiques δ (ppm)</p>										
	H ₄	H ₅	H ₆	H ₇	H ₈	OH	<u>CH</u> OH	OCH ₃	CH ₃	=CH _a	=CH _b
6a	8,50	7,86	7,58	7,76	8,00	4,13	5,85	-	-	6,15	6,11
6b	8,39	7,63	-	7,59	7,91	3,44	5,84	-	2,54	6,16	6,13
6c	8,37	7,10	-	7,40	7,89	3,61	5,84	3,92	-	6,17	6,13
6d	8,38	7,74	7,23	-	7,32	3,63	5,85	3,94	-	6,15	6,13
6e	8,40	7,70	7,47	7,60	-	3,06	5,83	-	2,76	6,15	6,14

Tableau II.3 : Les déplacements chimiques des carbones des dérivés cyanoquinoléines **6a-e**

- a** : $R_1 = R_2 = R_3 = H$
b : $R_1 = R_2 = H, R_3 = CH_3$
c : $R_1 = R_2 = H, R_3 = OCH_3$
d : $R_1 = R_3 = H, R_2 = OCH_3$
e : $R_2 = R_3 = H, R_1 = CH_3$



Déplacements chimiques δ (ppm)

	C₂	C_{8a}	C₄	C=CH₂	C₇	C₃	C₅	C₈	C₆	C_{4a}	C=CH₂	CN	CHOH	CH₃, OCH₃
6a	148,32	147,20	137,56	132,67	131,33	130,95	128,15	127,85	127,67	127,14	124,28	116,39	70,43	-
6b	147,36	145,95	136,74	132,32	133,57	130,59	126,97	127,69	137,80	127,19	124,31	116,34	70,65	21,61
6c	145,56	143,33	136,06	132,32	124,14	130,91	105,40	129,35	158,49	128,35	124,29	116,35	70,61	55,67
6d	149,32	148,68	136,94	132,07	162,16	128,16	129,09	106,17	120,85	122,37	124,46	116,46	70,55	55,71
6e	147,22	146,71	137,44	132,39	131,27	130,19	125,99	136,46	127,37	127,19	124,23	116,36	70,72	17,80

II.3.2. Etude cristallographique:

Afin de parfaire les résultats structuraux des cyano quinoléines, nous avons procédé à une diffraction par RX sur un monocristal pour la détermination structurale du composé **6d**. Il est obtenu avec un rendement de 74 %, à partir de 2-chloro-3-formyl-7-méthoxyquinoléine **2d** selon la procédure rapportée. Les monocristaux de ce composé ont été obtenus par évaporation lente dans un mélange acétate d'éthyle dichlorométhane et éther de pétrole. Les cristaux de couleur transparent, ont été soumis donc à une étude cristallographique par diffraction des RX.

Enregistrement des intensités :

La collection des données a été réalisée à 170 K à l'aide d'un diffractomètre Oxford Diffraction Xcalibur CCD sur un monocristal de dimension (0,25 x 0,18 x 0,05 mm³). La longueur d'onde utilisée est celle du molybdène Mo K α ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$). Les mesures ont été effectuées dans un domaine en θ allant de 3,60 à 31,49°. Les conditions d'enregistrement sont consignées dans le tableau **II.4**.

Tableau II.4: Conditions d'enregistrement

Conditions d'enregistrement	
Diffractomètre	Oxford diffraction Xcalibur
Température, K	170
Radiation source	fine- focus sealed Tube
Monochromateur	Graphite
Anticathode	Molybdène (Mo)
Radiation (Longueur d'onde : λ , \AA)	K α (0,71073)
Mode de balayage	ω - θ scans
Nombres de réflexions mesurées	13706
Nombres de réflexions indépendantes	4325
Réflexions avec $I > 2\sigma(I)$	2157
Rint	0.0412
Gamme de θ pour la collecte (θ_{\min} ; θ_{\max})°	3,60 ; 31,49
Limite de l'enregistrement des indices de Miller (h, k, l)	-22 \leq h \leq 24 -12 \leq k \leq 11 -27 \leq l \leq 29

Chapitre II: Synthèse de nouveaux dérivés cyanoquinoléines par la réaction de Baylis-Hillman

La détermination de l'unité élémentaire et la réduction des données ont été effectuées à l'aide d'un programme Crysalis⁷⁰.

Résolution et affinement de la structure :

La structure a été déterminée, après traitement de l'ensemble des données de diffraction du composé étudié à l'aide du logiciel Win GX⁷¹ où nous avons résolu la structure par les méthodes directes à l'aide du programme SIR2004⁷². L'affinement de l'ensemble des paramètres structuraux a été réalisé par le programme SHELXL97⁷³.

Tableau II.5 : Données cristallographiques et conditions d'affinement

Paramètres structuraux	
Formule brute	C ₁₄ H ₁₁ ClN ₂ O ₂ .H ₂ O
Masse moléculaire, g mol ⁻¹	292,71
Système cristallin	Monoclinique,
Groupe d'espace	C2/c
Paramètres de la maille à l'aide de	13706 réflexions
Dimension de la maille :	
• a, Å	17,1091 (7)
• b, Å	8,3119 (5)
• c, Å	19,7949 (6)
• β, °	101,922 (2)
Volume, Å ³	2754,3 (2)
Nombre de motif par maille Z	8
Densité calculée, D _x (Mg cm ⁻³)	1.412
Coefficient d'absorption, μ (mm ⁻¹)	0,286
F(000)	1,216
Forme	Prismatique
Couleur	Incolore
Dimension du cristal	0,25 × 0,18 × 0,05 mm
Conditions d'affinement	
Programme d'affinement	SHELXL-97
Méthode d'affinement	Moindre carré Matrice entière complète en F2
Réflexions	4335
Contraintes	0
Paramètres	182
Facteurs de réliabilité :	
Indices R [$I > 2 \sigma(I)$] (non pondéré)	0,0434
Pondéré	R _w = 0.0979
$w = 1/[\sigma^2(F_0^2) + (0.0566P)^2]$	
avec $p = (F_0^2 + 2F_c^2)/3$	
Δρ _{max} , Δρ _{min} , e Å ⁻³	0,367 ; -0,328
(Δ/σ) max	0,001
Une estimée de la variance GOF	S= 0,859

Lors de l'affinement de la structure on tient compte de l'agitation thermique anisotrope de tous les atomes non hydrogène. Les atomes d'hydrogène liés à CH₃ et OH ont été localisés à partir de cartes Fourier différenciées et affinés comme des atomes isotropes avec des contraintes de distances de Méthyle C-H = 0,96 Å et O-H = 0,82 Å [$U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1,5 U_{\text{eq}}(\text{C}, \text{O})$]. C et O étant l'atome parent auquel est lié l'atome d'hydrogène.

À l'exception des hydrogènes de l'eau et du méthylène, qui sont localisées à partir d'une synthèse de carte de Fourier différenciée et affinée. Les atomes d'hydrogènes du cycle aromatiques ont été placés géométriquement et avec C-H = 0,93 Å et leur facteur d'agitation thermique a été défini comme isotrope tel que $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1,2 U_{\text{eq}}(\text{C})$. Les atomes d'hydrogènes de l'eau (O-H_w = 0,86 Å) ont été trouvés avec le programme CALC-OH⁷⁴ et ont été affinés avec les distances des liaisons fixes et des angles.

Structure cristalline a été visualisée en utilisant ORTEP³⁷⁵ et MERCURY⁷⁶. Les analyses ont été effectuées en utilisant le programme PLATON⁷⁷, Tous ces programmes ont été utilisés via l'interface WinGX.

Description de la structure :

La résolution structurale montre que le composé **6d**, cristallise dans le système monoclinique dans le groupe d'espace C2/c, avec les paramètres de la maille : a = 17,1091 Å, b = 8,3119 Å, c = 19,7949 Å, $\beta = 101,922 (2)^\circ$ et un nombre de motifs par maille Z = 8. L'unité asymétrique contient une molécule de 3-(2-chloro-7-méthoxyquinoléin-3-yl)-3-hydroxy-2-méthylènepropanonitrile et une molécule d'eau. Figure **II.3**. Les données cristallographiques et les conditions d'affinement sont consignées dans le tableau **II.5**.

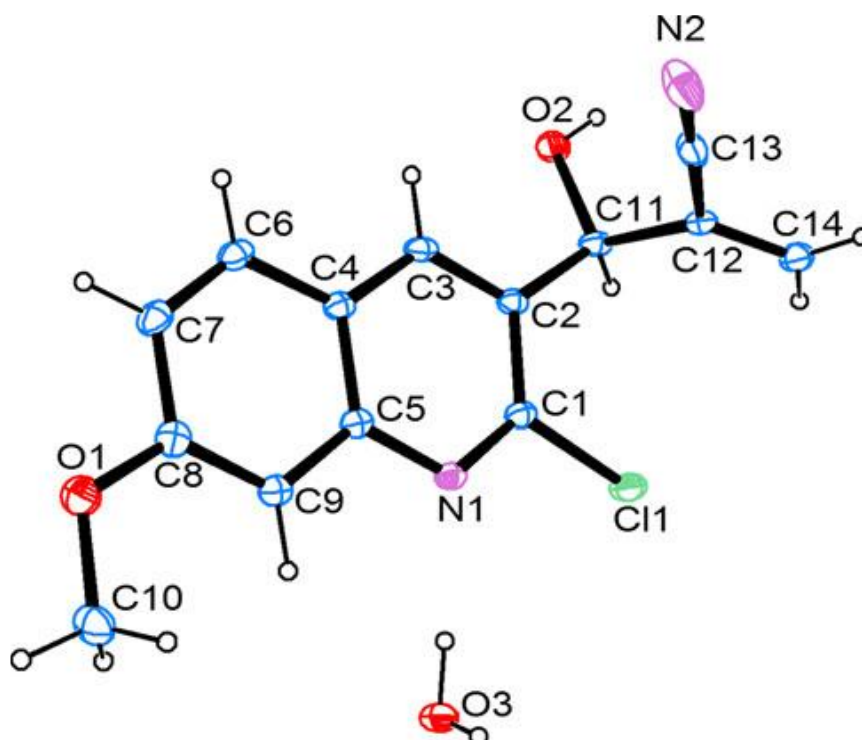


Figure II.3 : Ortep3 de l'unité asymétrique du composé **6d**. Les ellipsoïdes d'agitation thermique sont représentés à 30 % de probabilité, les atomes d'hydrogène sont présentés sous forme de sphères de rayons arbitraires.

Le noyau quinoléique (C_1-C_9/N_1) est presque plan, avec une déviation maximale de $0,0495(18)$ Å. Le fragment hydroxyméthyleacrylonitrile est lié au plan moyen de la quinoléine ($C_{11}/C_2/C_1/N_1 = -178,39(15)^\circ$). Le groupe méthoxyle est dans le plan du noyau quinoléine ($C_{10}/O_1/C_8/C_9 = 1,8(2)^\circ$).

Les distances des liaisons dans le cycle de la molécule montrent des différences significatives : La liaison N_1-C_1 ($1,3081(19)$ Å) est plus courte que la liaison N_1-C_5 ($1,3709(19)$ Å), cependant les distances C_2-C_3 ($1,373(2)$ Å), C_6-C_7 ($1,353(2)$ Å) et C_8-C_9 ($1,370(2)$ Å) sont relativement plus courtes que celles des distances du cycle aromatique C-C. Ces distances sont en accord avec les résultats observés dans des composés similaires aux dérivés de 2-chloroquinoléine⁷⁸. Les distances de liaisons interatomiques sont données dans le tableau **II.6**.

Tableau II.6: Distances interatomiques (Å) dans le composé C₁₄H₁₁ClN₂O₂.H₂O

Atomes	Distance (Å)	Atomes	Distance (Å)
C11–C1	1,7417 (17)	C9–C8	1,370 (2)
N1–C1	1,3081 (19)	C8–C7	1,407 (2)
N1–C5	1,3709 (19)	O2–C11	1,4067 (18)
C4–C6	1,416 (2)	C14–C12	1,318 (2)
C5–C4	1,420 (2)	C11–C2	1,510 (2)
C6–C7	1,353 (2)	C11–C12	1,517 (2)
C4–C3	1,399 (2)	C12–C13	1,438 (2)
C5–C9	1,402 (2)	C13–N2	1,137 (2)
C2–C3	1,373 (2)	O1–C8	1,355 (2)
C2–C1	1,410 (2)	O1–C10	1,429 (2)

Tableau II.7 : Angles de liaisons (en degrés) dans le composé C₁₄H₁₁ClN₂O₂.H₂O

Atomes	Angles (°)	Atomes	Angles (°)
C6–C7–C8	121,32 (16)	O2–C11–C2	108,64 (13)
C7–C6–C4	120,66(15)	O2–C11–C12	109,64 (13)
C3–C4–C5	117,88 (14)	C2–C11–C12	111,04 (13)
C3–C4–C9	124,39 (16)	C14–C12–C13	119,97 (16)
C4–C5–C9	120,75 (15)	C14–C12–C11	124,94 (15)
C3–C2–C1	115,29 (15)	C13–C12–C11	114,97 (14)
C3–C2–C11	122,39 (14)	N2–C13–C12	177,6 (2)
C1–C2–C11	122,31 (14)	C8–O1–C10	116,72 (13)
C8–C9–C5	119,64 (15)	N1–C1–C2	126,28 (15)
C2–C3–C4	121,74 (14)	N1–C1–C11	114,52 (13)
C9–C8–C7	119,96 (16)	C2–C1–C11	119,20 (13)
C1–N1–C5	118,01 (13)	O1–C8–C9	125,41 (15)
N1–C5–C9	118,46 (14)	O1–C8–C7	114,63 (15)
N1–C5–C4	120,78 (14)	C6–C4–C5	117,61 (15)

Tableau II.8 : Les angles de Torsion

Atomes	Angle (°)	Atomes	Angle (°)
O2-C11-C12-C14	118,11 (18)	C5-C4-C6-C7	-2,0 (2)
C2-C11-C12-C14	-122,22 (17)	C1-C2-C3-C4	-0,9 (2)
O2-C11-C12-C13	-58,03 (18)	C11-C2-C3-C4	178,63 (15)
C2-C11-C12-C13	61,64 (18)	C5-C4-C3-C2	-0,3 (2)
C14-C12-C13-N2	-135 (5)	C6-C4-C3-C2	178,79 (15)
C11-C12-C13-N2	42 (5)	C4-C5-C9-C8	-0,4 (2)
C1-N1-C5-C9	179,01 (14)	C5-N1-C1-C2	-0,1 (2)
C1-N1-C5-C4	-1,3 (2)	C5-N1-C1-C11	178,93 (11)
N1-C5-C9-C8	179,30	C3-C2-C1-N1	1,1 (2)
C4-C6-C7-C8	0,3 (2)	C11-C2-C1-N1	-178,39 (15)
N1-C5-C4-C3	1,5 (2)	C3-C2-C1-C11	-177,80 (12)
C9-C5-C4-C3	-178,84 (14)	C11-C2-C1-C11	2,7 (2)
N1-C5-C4-C6	-177,71 (14)	C10-O1-C8-C9	1,8 (2)
C6-C5-C4-C9	2,0 (2)	C10-O1-C8-C7	-178,40 (15)
O2-C11-C2-C3	15,2 (2)	C5-C9-C8-O1	-178,49 (16)
C12-C11-C2-C3	-104,75 (16)	C5-C7-C8-O7	-1,3 (2)
O2-C11-C2-C1	-165,34 (14)	C6-C7-C8-O1	-178,43 (15)
C12-C11-C2-C1	74,74 (19)	C9-C8-C7-C6	1,3 (2)
C3-C4-C6-C7	178,95 (16)		

Les distances et les angles de liaisons interatomiques sont en bon accord avec les valeurs citées dans les littératures⁷⁹. La structure cristalline du composé **6d** peut être décrite comme doubles plans parallèles dans lesquels les cycles quinoléiques et les molécules d'eau sont parallèles au plan (010). Figure **II.4**. Le même arrangement a été observé dans la structure de la 2-chloro-3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinoléine⁸⁰.

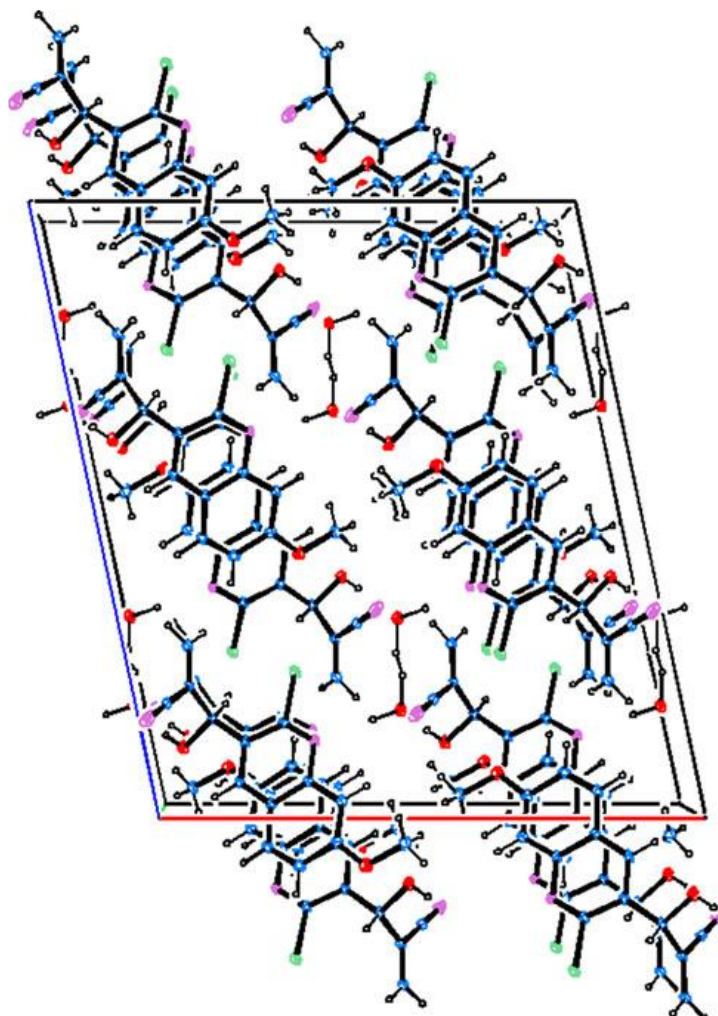


Figure II.4 : Projection de la structure du cristal sur le plan (ac)

L'empilement cristallin est stabilisé par une variété d'interactions de liaison hydrogène (Figure II.5). Chaque molécule d'eau accepte et donne une liaison hydrogène d'un autre et forme un pont avec le système de quinoléique, par l'interaction des donneurs avec les atomes de l'hydroxyle O2. Les atomes aromatique C3 et C10 participent à des liaisons hydrogènes C-H ... O et C-H ... N (Tableau 2.8).

Le composé **6d** présente une modulation de liaison Ow-H...N caractéristique du dérivé quinoléique qui a été déjà observée dans la littérature⁸¹. Par ailleurs la liaison hydrogène de l'hydroxyle O-H...O est comparable à ceux rapportée dans les structures proposées par Khan⁸².

Tableau II.8 : Les liaisons hydrogènes dans le composé **6d**.

D-H...A	D-H(Å)	H...A(Å)	D...A(Å)	D-H...A(°)
O2-H2...O3 ⁱ	0,82	1,92	2,742 (2)	175
O3-H1w...N1	0,86	2,04	2,878 (2)	164
O3-H2w...O3 ⁱⁱ	0,87	2,34	2,9001 (19)	123
C3-H3...O2	0,93	2,38	2,720 (2)	101
C10-H10C...N2 ⁱⁱⁱ	0,96	2,51	3,423 (3)	160

Code de symétrie: (i) $-1/2 + x, -1/2 + y, z$; (ii) $1-x, y, 1/2-z$; (iii) $1/2-x, 3/2-y, -z$.

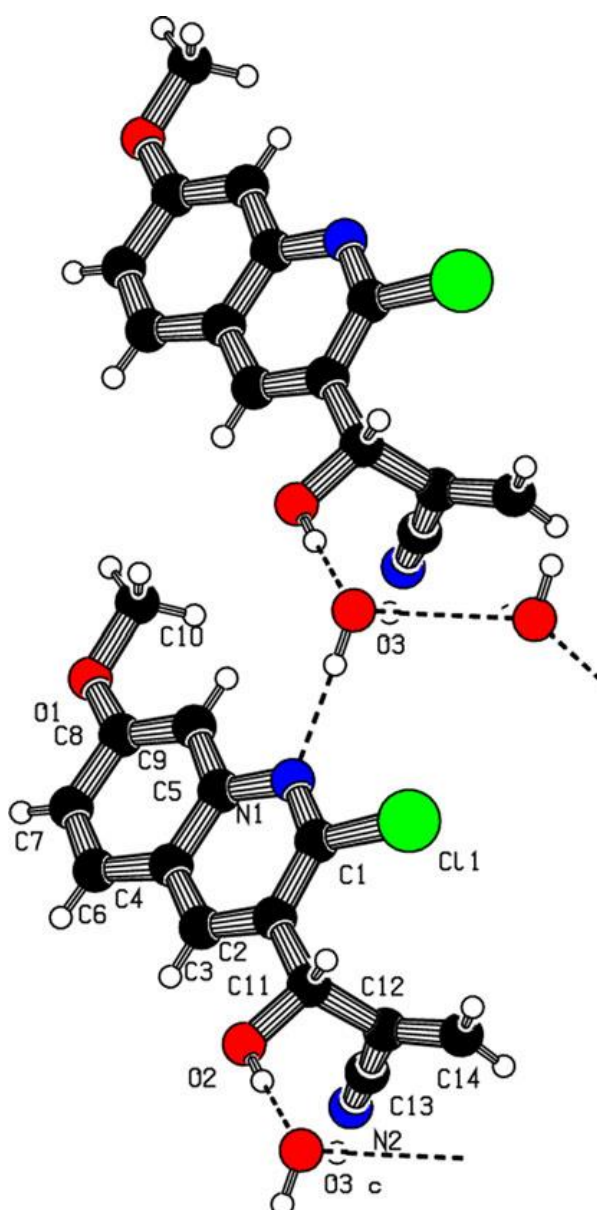


Figure II.5 : La liaison hydrogène qui assurent la cohésion structure cristalline.

La jonction intermoléculaire entre 3-(2-chloro-7-méthoxyquinoléine)-3-hydroxy-2-méthylène propanonitrile et les molécules d'eau [O2-H2...O3 et O3-H1W...N1] donne lieu à un graphe⁹¹ bidimensionnel des chaînes infinies qui traversent la direction de l'axe a ayant pour motif C₂²(8). [Le graphe des liaisons hydrogènes, peut être désigné par C : Chaîne, 8 : Nombre d'atomes formant le graphe, 2 = nombre de donneurs, 2 = nombre d'accepteurs]. (Figure II.6).

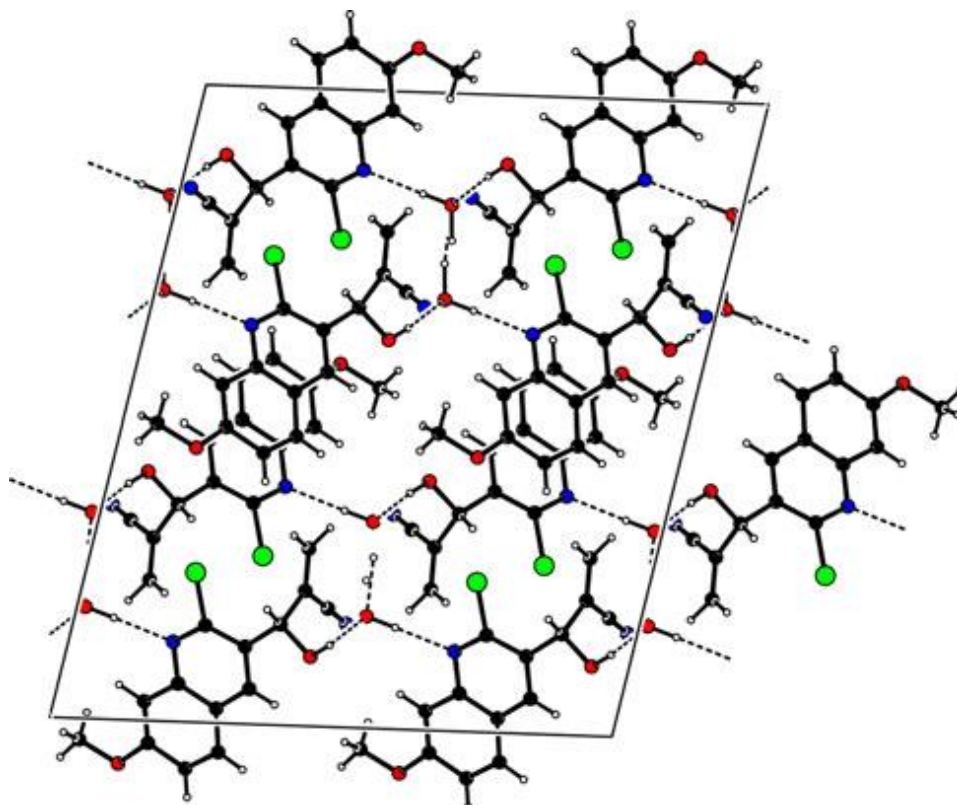


Figure II.6 : Projection selon le plan (101) visualise une infinité de chaînes formées alternativement par des liaisons hydrogènes O–H...O et O–H...N.

II.4. CONCLUSION :

Dans ce deuxième chapitre, nous avons souligné l'importance de la réaction de Baylis-Hillman dans la synthèse organique, on a cité son application dans la synthèse des produits d'intérêt pharmaceutique et thérapeutique. En pratique, et en appliquant cette réaction, nous avons préparé de nouveaux dérivés cyanoquinoléines à partir de quelques dérivés des 2-chloro-3-formylquinoléines.

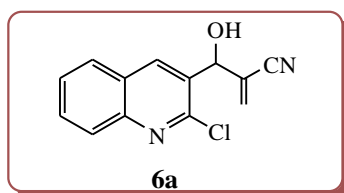
II. 5. PARTIE EXPERIMENTALE :

❖ Synthèse de nouveaux dérivés cyanoquinoléines :

Mode opératoire général

On introduit dans un ballon de 25 ml, un mélange de 2-chloro-3-formylquinoléine (2,61 mmole, 0,5 g) de DABCO (2,61 mmole; 0,292 g) et de l'acrylonitrile (2 ml; 30,40 mmole), puis on laisse la réaction à température ambiante pendant 15 min à 6 heures, il se forme un précipité. Les produits bruts obtenus sont purifiés par chromatographie sur colonnes avec un éluant l'éther de pétrole et l'acétate d'éthyle (85/15).

3-(2-chloroquinoléin-3-yl)-3-hydroxy-2-méthylènepropanonitrile 6a :



A partir de 0,5 g (2,61 mole) de 2-chloro-3-formylquinoléine et suivant le mode opératoire générale on obtient après purification 0,51 g du produit **6a**, sous forme de cristaux blancs.

Rdt = 80 %.

T_{fus} : 115°C

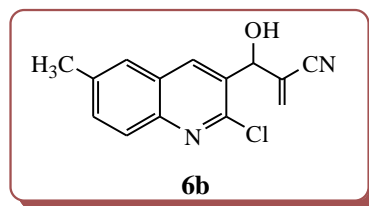
R_f = 0,37 (Acétate d'éthyle/ éther de pétrole (3/7)).

IR (KBr; ν cm⁻¹): 3191 (OH); 2235 (CN); 1613 (C=C).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,50 (t large, 1H, $J = 1,0$ Hz, H-C4); 8,00 (ddt, 1H, $J = 8,5$ Hz, $J = 1,1$ Hz, $J = 0,7$ Hz, H-C8); 7,86 (ddt, 1H, $J = 8,1$ Hz, $J = 1,4$ Hz, $J = 0,5$ Hz, H-C5); 7,76 (ddd, 1H, $J = 8,5$ Hz, $J = 7,0$ Hz, $J = 1,4$ Hz, H-C7); 7,58 (ddd, 1H, $J = 8,1$ Hz, $J = 7,0$ Hz, $J = 1,2$ Hz, H-C6); 6,15 (d, 1H, $J = 1,1$ Hz, C=CH₂, H_a); 6,11 (d, 1H, $J = 0,7$ Hz, C=CH₂, H_b); 5,85 (dq large, 1H, $J = 4,3$ Hz, $J = 0,9$ Hz, CHOH); 4,13 (d, 1H, $J = 4,3$ Hz, OH).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm: 148,32 (C_q, C₂); 147,20 (C_q, C_{8a}); 137,56 (CH, C₄); 132,45 (C=CH₂); 131,33 (CH, C₇); 130,95 (C_q, C₃); 128,15 (CH, C₅); 127,85 (CH, C₈); 127,67 (CH, C₆); 127,14 (C_q, C_{4a}); 124,28 (C_q, C=CH₂); 116,39 (C_q, CN); 70,43 (CHOH).

3-(2-chloro-6-méthylquinoléin-3-yl)-3-hydroxy-2-méthylènepropanonitrile 6b:



On utilise 0,5 g (2,43 mmole) de 2-chloro-3-formyl-6-méthylquinoléine pour obtenir après purification 0,56 g du produit **6b**, sous forme de cristaux blancs.

Rdt = 89%.

T_{fus} = 148°C.

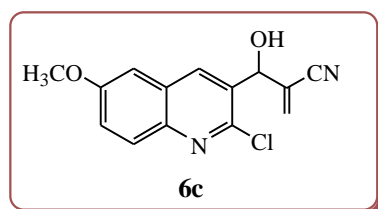
R_f = 0,41 (Acétate d'éthyle/ éther de pétrole (3/7)).

IR (KBr; ν cm⁻¹): 3494 (OH); 2223 (CN); 1582 (C=C).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,39 (t large, 1H, J = 1,0 Hz, H-C4); 7,91 (dt, 1H, J = 8,6 Hz, J = 0,9 Hz, H-C8); 7,63 (septet, 1H, J = 1,0 Hz, H-C5); 7,59 (ddd, 1H, J = 8,6 Hz, J = 1,9 Hz, J = 0,6 Hz, H-C7); 6,16 (d, 1H, J = 1,1 Hz, C=CH₂, H_a); 6,13 (d, 1H, J = 0,9 Hz, C=CH₂, H_b); 5,84 (dq, 1H, J = 4,1 Hz, J = 1,0 Hz, CHOH); 3,44 (d, 1H, J = 4,2 Hz, OH); 2,54 (d, 3H, J = 1,1 Hz, CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm: 147,36 (C_q, C2); 145,95 (C_q, C8a); 137,80 (C_q, C6); 136,74 (CH, C4); 133,57 (CH, C7); 132,32 (C=CH₂); 130,59 (C_q, C3); 127,69 (CH, C8); 127,19 (C_q, C4a); 126,97 (CH, C5); 124,31 (C_q, C=CH₂); 116,34 (C_q, CN); 70,65 (CHOH); 21,61 (CH₃).

3-(2-chloro-6-méthoxyquinoléin-3-yl)-3-hydroxy-2-méthylènepropanonitrile 6c:



A partir de 0,5 g (2,25 mmole) de 2-chloro-3-formyl-6-méthoxyquinoléine, on obtient après purification 0,44 g du produit **6c**, sous forme d'un solide beige.

Rdt =71%.

T_{fus} = 109°C.

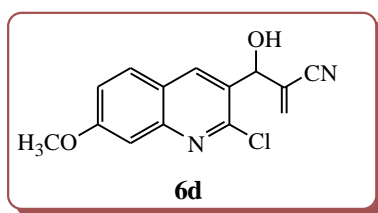
R_f = 0,61 (Acétate d'éthyle/ éther de pétrole (3/7)).

IR (KBr; ν cm⁻¹): 3162 (OH); 2144 (CN); 1623 (C=C).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,37 (t large, 1H, J = 0,9 Hz, H-C₄); 7,89 (dt, 1H, J = 9,2 Hz, J = 0,5 Hz, H-C₈); 7,40 (dd, 1H, J = 9,2 Hz, J = 2,8 Hz, H-C₇); 7,10 (d large, 1H, J = 2,8 Hz, H-C₅); 6,17 (d, 1H, J = 1,1 Hz, C=CH₂, H_a); 6,13 (d, 1H, J = 0,7 Hz, C=CH₂, H_b); 5,84 (dq, 1H, J = 4,1 Hz, J = 0,9 Hz, CHOH); 3,92 (s, 3H, OCH₃); 3,61 (d, 1H, J = 4,1 Hz, OH).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm: 158,49 (C, C₆); 145,56 (C_q, C₂); 143,33 (C_q, C_{8a}); 136,06 (CH, C₄); 132,32 (C=CH₂); 130,91 (C_q, C₃); 129,35 (CH, C₈); 128,35 (C_q, C_{4a}); 124,29 (C_q, C=CH₂); 124,14 (CH, C₇); 116,35 (C_q, CN); 105,40 (CH, C₅); 70,61 (CHOH); 55,67 (OCH₃).

3-(2-chloro-7-méthoxyquinoléin-3-yl)-3-hydroxy-2-méthylènepropanonitrile 6d:



A partir de 0,5 g (2,25 mmole) de 2-chloro-3-formyl-7-méthoxyquinoléine, on obtient après purification 0,46 g du produit **6d**, ce dernier est obtenu sous forme d'un monocristal transparent par sa recristallisation dans un mélange de dichlorométhane, acétate d'éthyle et éther de pétrole.

Rdt =74 %.

T_{fus} = 96°C

R_f = 0,44 (Acétate d'éthyle/ éther de pétrole (3/7)).

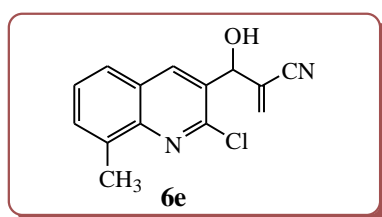
IR (KBr; ν cm⁻¹): 3468 (OH); 2255 (CN); 1594 (C=C).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,38 (t, 1H, J = 0,9 Hz, H-C₄); 7,74 (d, 1H, J = 9,0 Hz, H-C₅); 7,32 (dd, 1H, J = 2,2 Hz, J = 0,8 Hz, H-C₈); 7,23 (dd, 1H, J = 9,0 Hz, J = 2,5 Hz, H-

C₆); 6,15 (d, 1H, $J = 1,1$ Hz, C=CH₂, H_a); 6,13 (d, 1H, $J = 0,8$ Hz, C=CH₂, H_b); 5,85-5,80 (s large, 1H, CHOH); 3,94 (s, 3H, OCH₃); 3,63 (d large, 1H, $J = 2,8$ Hz, OH).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm: 162,16 (C_q, C₇); 149,32 (C_q, C₂); 148,68 (C_q, C_{8a}); 136,94 (CH, C₄); 132,07 (C=CH₂); 129,09 (CH, C₅); 128,16 (C_q, C₃); 124,46 (C_q, C=CH₂); 122,37 (C_q, C_{4a}); 120,85 (CH, C₆); 116,46 (C_q, CN); 106,17 (CH, C₈); 70,55 (CHOH); 55,71 (OCH₃).

3-(2-chloro-8-méthylquinoléin-3-yl)-3-hydroxy-2-méthylènepropanonitrile 6e:



Suivant le mode opératoire générale et à partir de 0,5 g (2,43 mmole) de 2-chloro-3-formyl-8-méthylquinoléine, on obtient 0,472 g du produit **6e**, sous forme de Cristaux blancs.

Rdt = 75 %.

T_{fus} = 112°C

R_f = 0,43 (Acétate d'éthyle/ éther de pétrole (3/7)).

IR (KBr; ν cm⁻¹): 3170 (OH); 2226 (CN); 1617 (C=C).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,40 (d, 1H, $J = 0,8$ Hz, H-C₄); 7,70 (ddt large, 1H, $J = 8,1$ Hz, $J = 1,2$ Hz, $J = 0,7$ Hz, H-C₅); 7,60 (ddq, 1H, $J = 7,1$ Hz, $J = 3,5$ Hz, $J = 1,0$ Hz, H-C₇); 7,47 (dd, 1H, $J = 8,1$ Hz, $J = 7,1$ Hz, H-C₆); 6,15 (d, 1H, $J = 1,1$ Hz, C=CH₂, H_a); 6,14 (d, 1H, $J = 0,8$ Hz, C=CH₂, H_b); 5,83 (dq, 1H, $J = 4,2$ Hz, $J = 0,9$ Hz, CHOH); 3,06 (d, 1H, $J = 4,3$ Hz, OH); 2,76 (t large, 3H, $J = 0,9$ Hz, CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm: 147,22 (C_q, C₂); 146,71 (C_q, C_{8a}); 137,44 (CH, C₄); 136,46 (C_q, C₈); 132,39 (C=CH₂); 131,27 (CH, C₇); 130,19 (C_q, C₃); 127,37 (CH, C₆); 127,19 (C_q, C_{4a}); 125,99 (CH, C₅); 124,23 (C_q, C=CH₂); 116,36 (C_q, CN); 70,72 (CHOH); 17,80(CH₃).

Bibliographie

- ¹ Balicki, Roman; Kozłowska, Margarita; Sobotka, Wiesław. Inst. Org. Chem., Pol. Acad. Sci., Warsaw, Pol. *Bull. Pol. Aca. Sci. Chem.* 34(7-8), **1986**, 281-7.
- ² Hagen, Helmut; Pfister, Juergen; Brill, Gunter; Nilz, Gerhard; Wuerzer, Bruno; Westphalen, Karl Otto. (BASF A.-G., Germany). *Ger. Offen.* **1991**, 28 pp.
- ³ Rafat M. Mohareb, Karam A. El-Sharkawy, Sherif M. Sherif ; *Acta Pharm.* 58, **2008**, 429–444.
- ⁴ H. Nakayama, J. Desrivot, C. Bories, X. Franck, B. Figade`re, R. Hocquemiller, A. Fournet, P.M. Loiseau. *Biomedicine Pharmacotherapy* 61, **2007**, 186e188
- ⁵ Yonghan Hu, Neal Green, Lori K. Gavrin, Kristin Janz, Neelu Kaila, Huan-Qiu Li, Jennifer R. Thomason, John W. Cuozzo, J. Perry Hall, Sang Hsu, Cheryl Nickerson-Nutter, Jean-Baptiste Telliez, Lih-Ling Lin and Steve Tam. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 16, **2006**, 6067–6072.
- ⁶ William Kemnitzer, Jared Kuemmerle, Songchun Jiang, Han-Zhong Zhang, Nilantha Sirisoma, Shailaja Kasibhatla, Candace Crogan- Grundy, Ben Tseng, John Drewe, Sui Xiong Cai. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 18, **2008**, 6259–6264. Saleh I. Alqasoumi, Areej M. Al-Taweel, Ahmed M. Alafeefy, Mostafa M. Hamed, Eman Noaman, Mostafa M. Ghorab. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 19, **2009**, 6939–6942
- ⁷ (a) K. Morita, Z. Suzuki, H. Hirose, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 41, **1968**, 2815. (b) Baylis, A. B.; Hillmann, M. E. D. *Chem. Abstr.* 77, **1972**, 34174q (German patent 2155113, **1972**).
- ⁸ V. Singh, S. Batra, *Tetrahedron*, 64, **2008**, 4511.
- ⁹ P. Narender, U. Srinivas, B. Gangadasu, Sukla Biswas, V. Jayathirtha Rao, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 15, **2005**, 5378–5381.
- ¹⁰ Basavaiah, D.; Jaganmohan Rao, A.; Satyanarayana, T. *Chem. Rev.* 103, **2003**, 81
- ¹¹ O. Meth. Cohn, B. Narine, B. Tarnowski. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans.* **1981**, 1520-30.
- ¹² Drewes, S. E.; Emslie, N. D. *J. Chem. Soc. Perkins Trans. 1*, **1982**, 2009.
- ¹³ Hoffmann, H. M. R.; Rabe, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*; **1983**, 22, 795.
- ¹⁴ (a) S.E. Drewes, G. H. Roos. *Tetrahedron*, 44, **1988**, 4653. (b) D. Basavaiah, V. Gowriswari ; *Tetrahedron Lett.* 27, **1986**, 2031. (c) D. Basavaiah, V. Gowriswari. *Synthetic Commun.* 17, **1987**, 587. (d) I. E. Mark, P. Giles, N. Hindley ; *Tetrahedron*, 53, **1997**, 1015.
- ¹⁵ (a) D. Basavaiah, P. D. Rao, R. S. Hyma; *Tetrahedron*, 52, **1996**, 8001. (b) Basavaiah. D, Rao. D. V, Reddy. R. J. *Chem. Soc. Rev.*, 36, **2007**, 1581–1588.
- ¹⁶ Aggarwal, V. K.; Emme, I.; Fulford, S. Y. *J. Org. Chem.* 68, **2003**, 692-700.
- ¹⁷ Wang, S.-Z.; Yamamoto, K.; Yamada, H.; Takahashi, T. *Tetrahedron*, 48, **1992**, 2333-2348.

- ¹⁸ Amri, H.; El Gaid, M. M.; Villieras, J. *Synth. Commun.* 20, **1990**, 659.
- ¹⁹ Rastogi, N.; Namboothiri, I. N. N.; Cojocar, M. *Tetrahedron Lett.* 45, **2004**, 4745-4748.
- ²⁰ Tsuboi, S.; Kuroda, H.; Takatsuka, S.; Fukava, T.; Sakai, T.; Utaka, M. *J. Org. Chem.* 58, **1993**, 5952.
- ²¹ Basavaiah, D.; Bharathi, T. K.; Gowriswari, V. V. L. *Tetrahedron Lett.* 28, **1987**, 4351-4352.
- ²² Yamamoto, K.; Takagi, M.; Tsuji, J. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 61, **1988**, 319-321.
- ²³ Basavaiah, D.; Sharada, D. S.; Kumaragurubaran, N.; Mallikarjuna Reddy, R. *J. Org. Chem.* 67, **2002**, 7135-7137.
- ²⁴ (a) E. Ciganek, *Organic Reactions*, L. A. Paquette, Ed., Wiley: New York, 51, **1997**, 201. (b) P. Langer, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 39, **2000**, 3049. (c) V.K. Aggarwal; A. Mereu, *Chem. Commun.*, **1999**, 2311. (d) F. Rezgui; M.M. El Gaid, *Tetrahedron Lett.*, 39, **1998**, 5965.
- ²⁵ K. Y. Lee, S. GowriSankar and J. N. Kim, *Tetrahedron Lett.*, 45, **2004**, 5485.
- ²⁶ P. R. Krishna, E. R. Sekhar and V. Kannan, *Synthesis*, **2004**, 857.
- ²⁷ Z. He, X. Tang, Y. Chen and Z. He, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 413.
- ²⁸ A. Corma, H. Garcia and A. Leyva, *Chem. Commun.*, **2003**, 2806.
- ²⁹ J. Hill, N. Isaacs; *Tetrahedron Lett.*, 27, **1986**, 5007.
- ³⁰ E. Van Rozendaal, B. Voss, H. Scheeren, *Tetrahedron*, 49, **1993**, 6931.
- ³¹ V.K. Aggarwal, D.K. Dean, A. Mereu, R. Williams; *J. Org. Chem.*, 67, **2002**, 510.
- ³² (a) Co. Toyo Rayon, *French Patent*, 132, **1967**, 1506; *Chem. Abstr.*, 70, **1969**, 19613u. (d) T. Imagawa; K. Uemura; Z. Nagai; M. Kawanisi, *Synth. Commun.*, 14, **1984**, 1267. (c) T. Miyakoshi; S. Saito, *Nippon Kagaku Kaishi*, **1983**, 1623; *Chem. Abstr.*, 110, **1984**, 156191g. (d) S. Bertanshaaw; M. Kahn, *Tetrahedron Lett.*, 30, **1989**, 2731. (e) F. Roth; P. Gygax; G. Frater, *Tetrahedron Lett.*, 33, **1992**, 1045.
- ³³ Y. Yamada, S. Ikegami; *Tetrahedron Lett.*, 41, **2000**, 2165.
- ³⁴ M. Shi; J.-K. Jiang; C.-Q. Li, *Tetrahedron Lett.*, 43, **2002**, 127.
- ³⁵ D. Cantillo, C. O. Kappe, *J. Org. Chem.* 75, **2010**, 8615.
- ³⁶ P.R. Krishna; A. Manjivani; E.R. Sekhqr, *Arkivoc*, **2005**, iii, 99.
- ³⁷ D. Basavaiah; R. Mallikarjuna Reddy, *Indian J. Chem.*, 40B, **2001**, 985.
- ³⁸ (a) P. Wasserscheid; W. Keim, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 39, **2000**, 3773. (b) J. Dupont; R.F. de Souza; P.A.Z. Suarez, *Chem. Rev.*, 102, **2002**, 3667.
- ³⁹ (a) J. Dupont, *J. Braz. Chem. Soc.*, 15, **2004**, 341. (b) J.N. Rosa; C.A.M. Afonso; A.G. Santos, *Tetrahedron*, 57, **2001**, 4189. (c) A. Kumar; S.S. Pawar; *J. Mol. Catal. A-Chem.*,

- 33, **2003**; 208. (d) E.J. Kim; S.Y. Ko; C.E. Song; *Helv. Chim. Acta*, 86, **2003**; 894. (e) B. Pegot; G. Vo-Thanh; D. Gori; A. Loupy, *Tetrahedron Lett.*, 45, **2004**, 6425. (f) X.L. Mi; S.Z. Luo; J.P. Cheng; *J. Org. Chem.*, 70, **2005**, 2338.
- 40 (a) J.N. Rosa; C.A.M. Afonso; A.G. Santos, *Tetrahedron*, 57, **2001**, 4189.
- 41 V.K. Aggarwal; I. Emme; A. Mereu, *Chem. Commun.*, **2002**, 1612.
- 42 Bauer, T.; Tarasiuk, *J. Tetrahedron: Asymmetry*. 12, **2001**, 1741-1745.
- 43 Brzezinski, L. J.; Rafel, S.; Leahy, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* 119, **1997**, 4317-4318.
- 44 Iwabuchi, Y.; Nakatani, M.; Yokoyama, N.; Hatakeyama, S. *J. Am. Chem. Soc.* 121, **1999**, 10219-10220.
- 45 Iwabuchi, Y.; Furukawa, M.; Esumi, T.; Hatakeyama, S. *Chem. Commun.* **2001**, 2030.
- 46 Wang, J.; Li, H.; Yu, X.; Zu, L.; Wang, W. *Org. Lett.* 7, **2005**, 4293-4296.
- 47 Chen, K-Y.; Lee, W-D.; Pan, J-F.; Chen, K. *J. Org. Chem.* 68, **2003**, 915-919.
- 48 McDougal, N. T.; Schaus, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* 125, **2003**, 12094-12095.
- 49 Trost, B. N.; Tsui, Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* 122, **2000**, 3534-3535.
- 50 Kaye, P. T. ; Nocanda, X. W. *J. Chem. Soc, Perkin Trans.1* **2000**, 1331.
- 51 Kaye, P. T. ; Nocanda, X. W. *J. Chem. Soc, Perkin Trans.1* **2002**, 1318.
- 52 Choudhury, P. K. ; Foubelo. F.; Yus. M. *Tetrahedron Lett.* 39, **1998**, 3581.
- 53 Choudhury, P. K. ; Foubelo. F.; Yus. M. *J. Org. Chem.* 64, **1999**, 3376.
- 54 Kim. J. M.; Iee. K. Y.; Iee. S.; Kim. J. N. *Tetrahedron Lett.* 45, **2004**, 2805.
- 55 FAMILONI, O. B.; Kaye, P. T.; Klaas, P. J. *Chem. Commun.* **1998**, 2563-2564.
- 56 Basavaiah, D.; Satyanarayana, T. *Tetrahedron Lett.* 43, **2002**, 4301.
- 57 Kim. J. N.; Im, Y. I.; Lee, K. Y. *Tetrahedron Lett.* 42, **2001**, 4195.
- 58 Micuch, P.; Fisera. I.; Cyraanski. M. K.; Krygowski, T. M.; Krajeik. J. *Tetrahedron.* 56, **2000**, 5465
- 59 (a) Robinson, R. S., PhD thesis, Rhodes University, **1998**.(b) Kaye, P. T. and Robinson, R, *S. Synth. Commun.* 26, **1996**, 2085.
- 60 (a) Kaye. P.T. and Musa. M. A. *Synthesis.* 18, **2002**, 2701-2706. (b) Kaye. P. T.; Musa. M. A. and Nocanda. X. W. *Synthesis.* 4, **2003**, 531-534
- 61 (a) Bode, M. L.; Kaye, P. T., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1990**, 1, 2612-2613. (b) M.L. Bode; P.T. Kaye, *J. Chem. Soc. Perkin Trans (1)*, **1993**, 1809.
- 62 Basavaiah, D.; Rao, A. J., *Chem. Commun.* **2003**, 604-605.
- 63 Basavaiah, D.; Rao, A. J., *Tetrahedron Lett.* 44, **2003**, 4365-4368.
- 64 Sugahara, T.; Ogasawara, K. *Synlett* **1999**, 419.
- 65 Iura, Y.; Sugahara, T.; Ogasawara. K. *Org. Lett.* 3,**2001**. 291.

- ⁶⁶ Wang. B.; Yu, X-m.; Lin, G-q. *Synlett* **2001**, (special issue), 904.
- ⁶⁷ Anand, V, R.; Baktharaman, S.; Singh, V, K. *Tetrahedron lett.* 43, **2002**, 5393.
- ⁶⁸ F. Coelho; R.C. Rossi, *Tetrahedron Lett.*, 43, **2002**, 2797.
- ⁶⁹ F. Guenfoud ; A. Direm ; M. Laabassi ; N. Benali-Cherif. *J Chem Crystallogr.* 42, **2012**. 10. 989-996.
- ⁷⁰ Oxford Diffraction (**2005**) Xcalibur CCD system, CrysAlis Software system, Version 1.171. Oxford Diffraction Ltd., Abington
- ⁷¹ Farrugia L J .*J Appl Crystallogr* 32, **1999**, 837–838
- ⁷² Burla MC, Caliendo R, Camalli M, Carrozzini B, Cascarano GL, De Caro L, Giacovazzo C, Polidori G, Spagna R. *J Appl Crystallogr* 38. **2005** ,381–388.
- ⁷³ Sheldrick GM (**1997**) SHELXL97. University of Gottingen, Germany.
- ⁷⁴ Nardelli M. *J Appl Crystallogr.* 32. **1999**.563–571
- ⁷⁵ Farrugia LJ. *J Appl Crystallogr.* 30. **1997**. 565
- ⁷⁶ Bruno IJ, Cole JC, Edgington PR, Kessler M, Macrae CF,McCabe P, Pearson J, Taylor R *Acta Cryst.* B58. **2002**. 389–397
- ⁷⁷ Spek AL. *J Appl Crystallogr.* 36. **2003**. 7–13
- ⁷⁸ (a) Kalkhambkar RG, Kulkarni GM, Hwang W-S, Lee C-S. *Acta Cryst* E64. **2008**. o258. (b) Benzerka S, Bouraiou A, Bouacida S, Debache A, Belfaitah A *Acta Cryst* E64. **2008** o2115–o2116
- ⁷⁹ (a) Insuasty B, Torres H, Cobo J, Lowd JN, Glidewell C *Acta Cryst* C62. **2006** o39–o4. (b) Jasinski JP, Butcher RJ, Mayekar AN, Yathirajan HS, Narayana B, Sarojini BK. *J. Mol. Struc.* 980. **2010**. 172–181. (c) Roopan SM, Khan FN, Kumar AS, Hathwar VR, Akkurt M *Acta Cryst* E66. **2010**. o1542. (d) Roopan SM, Khan FN, Kumar AS, Hathwar VR, Akkurt M. *Acta Cryst* E66. **2010**. o1543.
- ⁸⁰ Khan FN, Roopan SM, Hathwar VR, Ng SW *Acta Cryst* E66. **2010**. o201.
- ⁸¹ (a) Khan FN, Roopan SM, Kushwaha AK, Hathwar VR, Akkurt M. *Acta Cryst.* E66. **2010**. o1544. (b) Khan FN, Roopan SM, Hathwar VR, Rajesh R, Rauf MK. *Acta Cryst* E66. **2010** .o953. (c) Khan FN, Roopan M, Hathwar VR, Ng SW. *Acta Cryst.* E66. **2010**. o200.
- ⁸² Bernstein J, Davis RE, Shimoni L, Chang N-L. *Angew Chem Int Ed Engl.* 34. **1995**. 1555–1557

*Chapitre III: Approche à la synthèse
des dérivés 1,4-oxazepinones
quinoléines*

III.1. INTRODUCTION:

Les oxazépines sont des hétérocycles à sept chaînons comportant de l'azote et de l'oxygène. Il existe trois isomères possibles, le 1,2- ; 1,3- et 1,4- oxazépines. Les composés avec le motif oxazépine se distinguent par leur variété de structures et d'architecture principale d'un grand nombre de molécules naturelles possédant des activités diverses.

Les hétérocycles comportant ce système là, ont donné lieu, au cours de ces dernières années, à des recherches intenses. Ils se sont avérés actifs dans les domaines médical et pharmaceutique, notamment connus pour leurs activités antibactériennes, antitumorales¹, antivirales, anticonvulsivant², antidépresseur³, antitussifs^{4,1c} antipsychotiques^{5,2f} et neuroleptiques⁶.

Toutes ces raisons nous ont incités à étudier la réactivité des adduits de Baylis-Hillman **1** avec pour objectif la synthèse de nouveaux composés hétéro polycycliques. Dans la continuité de nos recherches orientées vers la synthèse de nouveaux composés cycliques condensés et comportant le système quinoléique avec des activités biologiques et pharmacologiques potentielles, nous reportons dans ce travail la synthèse d'une nouvelle série d'hétérocycles non décrite dans la littérature, les dérivés 1,4-oxazépinones quinoléines comme le montre le schéma **III.1**.

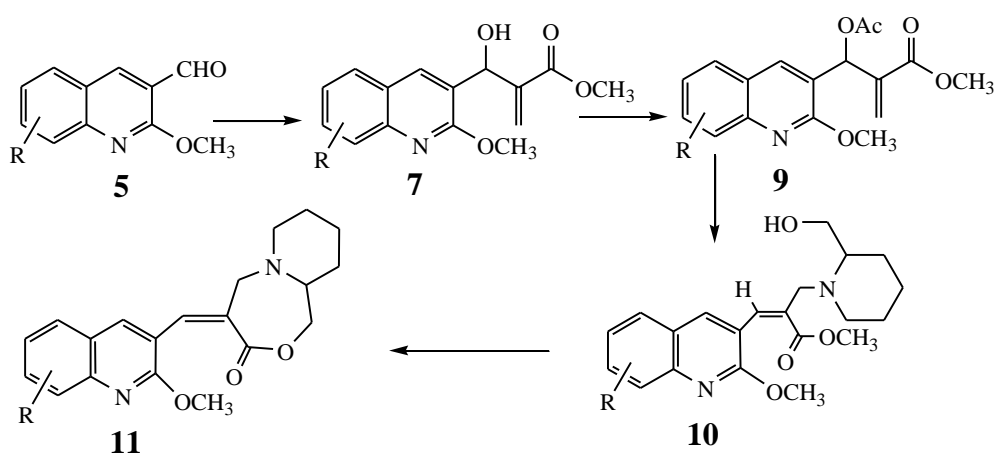


Schéma III.1

III.2. L'INTERET BIOLOGIQUE DES DERIVES 1,4-OXAZEPINONES :

La recherche bibliographique nous a révélé que L'intérêt porté sur les composés avec l'anneau 1,4-oxazépinone résulte de leurs nombreuses activités biologiques. Ce motif structural se trouve dans plusieurs composés synthétiques et naturels qui présentent une variété d'activités comme antirétroviral, anticancéreux, antihistaminique, antidépresseur et anti-inflammatoire ...etc.

À l'heure actuelle, il existe un grand nombre de médicaments qui sont actuellement en usage médical, soit contenant un anneau benzo-1,4-diazépine⁷ ou benzo-1,4-oxazépine^{8,5a}.

La loxapine⁹ (Loxapac®) **3.1** est un neuroleptique sédatif de la classe des diazépines et oxazépines utilisé dans le traitement des psychoses principalement la schizophrénie.

Nitroxazépine¹⁰ (Sintamil®) **3.2** est un antidépresseur ancien à structure tricyclique qui a été introduit pour le traitement de la dépression en 1982 (Figure **III.1**). Il est également indiqué dans le traitement de l'énurésie nocturne. Il agit comme un inhibiteur de la recapture de la sérotonine-noradrénaline.

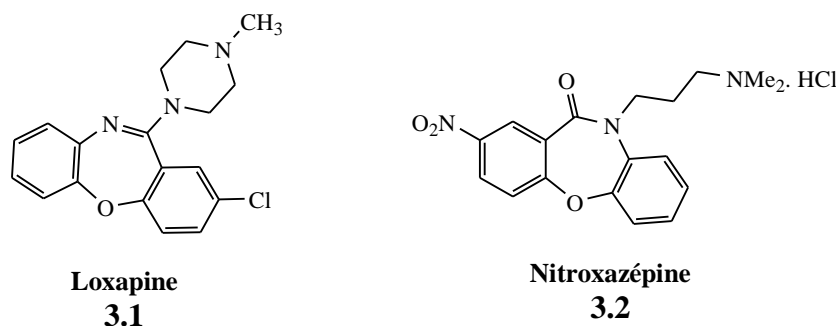


Figure III.1

La Névirapine (Viramune®) **3.3** est un médicament antirétroviral utilisé pour le traitement du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), il est toujours utilisé en association avec d'autres antiviraux. Ce médicament fait partie de la première génération des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI). Il permet de diminuer la concentration des particules virales dans le sang spécifiquement pour le VIH de type 1. Ainsi, le produit permet de contrôler l'infection par le VIH-1, mais il y a aussi des possibilités de résistance connues pour ce médicament ¹¹ (Figure **III.2**).

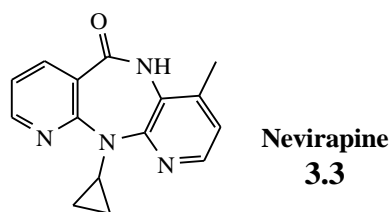


Figure III.2

Il y a d'autres antirétroviraux de première génération à structure de base, les pyrrolo-benzoxazépinone (PBO) comme exemple, voir la figure III.3 : 3.4 PBO 269, 3.5 PBO 354, 3.6 PBO 355.

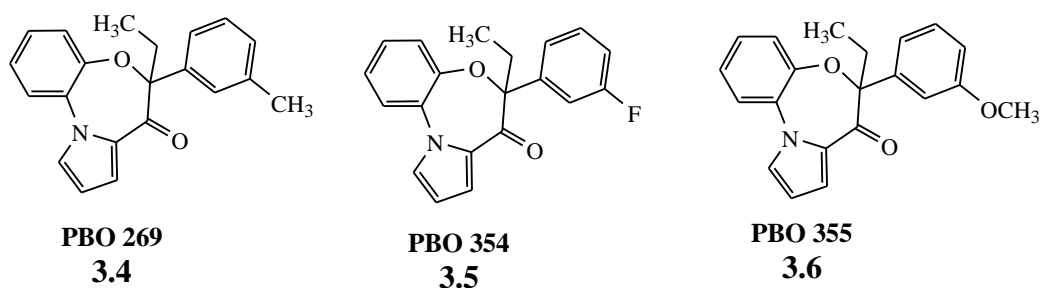


Figure III.3

Afin de développer de nouveaux PBO, avec les profils de résistances améliorées, une nouvelle classe d'INNTI basée sur la structure pyrrolobenzoxazépinone (PBO) et pyrrolopyridoxazépinone (PPO) 3.7 a été décrite par le groupe de Fattorusso¹² et celui de Butini¹³, qui est efficace contre le type sauvage RT ou porteurs de mutations de résistance aux médicaments connus (Figure III.4).

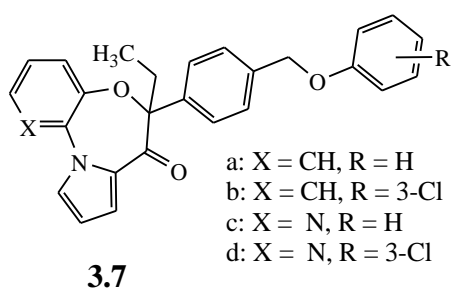


Figure III.4

Le groupe Butini¹⁴ a réalisé une autre étude plus récente sur les analogues pyrrolo-benzoxazépinone **3.8** (a-e), voir la figure III.5, inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (RT) des VIH-1. L'étude enzymologique des énantiomères **3.8** (a-e) avec le type sauvage (WT) RT et certains mutants résistant aux médicaments, a révélé un mode d'action stéréosélective et une sélectivité pour le complexe ternaire RT.

De façon inattendue (+)-**3.8c** est plus puissant vers le mutant L100I que vers le type sauvage RT, alors que (+)-**3.8d** inhibé le mutant K103N et RT de type sauvage avec une puissance comparable.

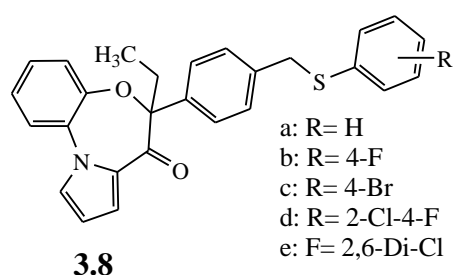


Figure III.5

Une étude *in vivo* effectuée sur le composé acide carboxylique pyrimidine-dione dibenzoxazépine¹⁵ **3.9**, (Figure III.6), a montré à la fois des activités anti-histaminiques et anti-inflammatoires. En outre, il montre une faible affinité envers le récepteur H1 et faible taux d'occupation des récepteurs H1 dans le cerveau, qui est comparable à celle de la fexofénadine, indiquant une faible occurrence d'effets secondaires. Il est donc estimé que ce composé est un candidat potentiel pour le développement d'anti-histamine de 3^{ème} génération.

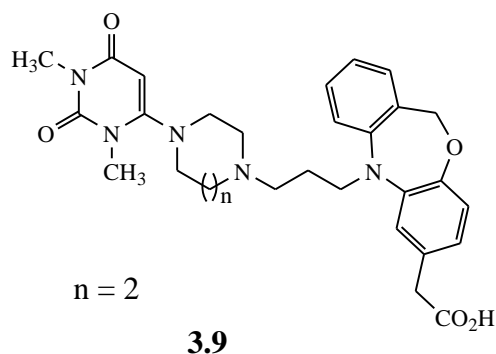


Figure III.6

La compagnie pharmaceutique Takeda a évalué l'activité biologique de certains composés à motif oxazépine (**3.10**, **3.11**), voir la figure **III.7**, dans le but de développer les agonistes du récepteur TGR5 et la mise au point des traitements innovants pour le diabète de type 2 et les maladies métaboliques. TGR5 est un récepteur des acides biliaires, impliqué dans le contrôle du métabolisme glucido-lipidique et de l'homéostasie énergétique. L'étude *in vitro* a montré que les deux composés sont les meilleurs Agonistes du récepteur TGR5. Les résultats ont été signalés dans une série de brevets¹⁶.

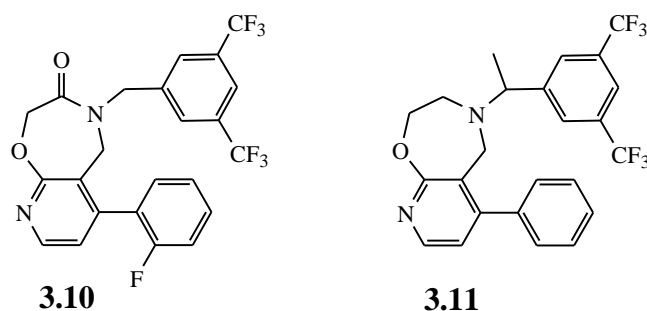


Figure III.7

Récemment, la littérature a dévoilé la pyrimido-oxazépine comme inhibiteur¹⁷ puissant de l'EGFR (récepteurs des facteurs de croissance épidermique). L'équipe de Smith¹⁸ a synthétisé de nouveaux analogues pyrimido-oxazépine (**3.12**) (Figure **III.8**), en modifiant les substituants du motif structural, qui se manifestent comme des inhibiteurs potentiels d'Aurora¹⁹ et FLT-3²⁰. Ils ont été choisis comme cibles biologiques basées sur une évaluation globale de leur pertinence clinique dans le traitement du cancer et l'amélioration parmi les inhibiteurs connus actuellement en développement.

Ces résultats préliminaires favorables à l'utilisation potentielle de pyrimido-oxazépines comme un modèle polyvalent pour développer des inhibiteurs de kinase spécifiques.

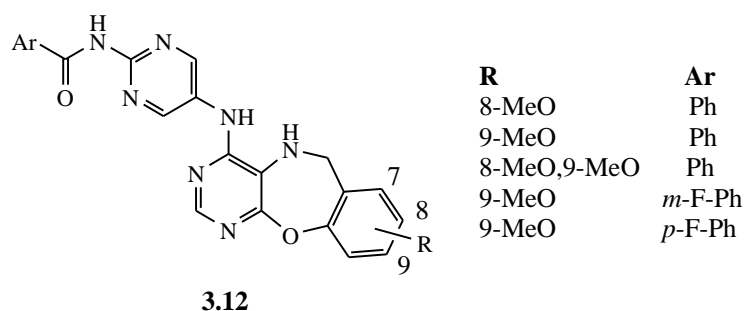


Figure III.8

Smith et coll.²¹ ont étudié la relation structure-activité d'une nouvelle série de composés tricycliques comportant un cycle oxazépine (**3.13**)²², (Figure III.9), inhibitrice de tyrosine kinase récepteurs des facteurs de croissance épidermique le EGFR²³ (epidermal growth factor receptor). Les oxazépines synthétisés montrent une capacité significative d'inhiber l'autophosphorylation de l'EGFR dans les cellules DiFi.

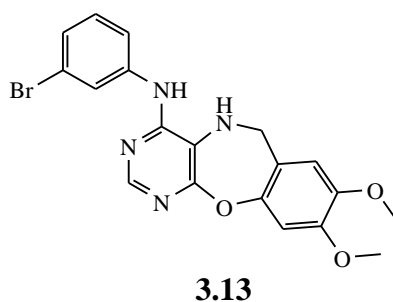


Figure III.9

Les dérivés cycliques et hétérocycles condensés au 5 (3)-oxo-1,4-oxazépine représentent des propriétés pharmaceutiques intéressantes. Ils ont été décrits comme des inhibiteurs efficaces de la protéase²⁴, inhibiteurs de GPCR non peptidergiques²⁵, des antagonistes de l'intégrine²⁶, des inhibiteurs de la squalène synthase²⁷, et des inhibiteurs de la transcriptase inverse²⁸.

Le composé (**3.14**) de la figure III.10, est un puissant inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA)²⁴, il joue un rôle clé dans les approches modernes de l'hypertension et la thérapie de la néphropathie diabétique, la protection des organes et le traitement de l'insuffisance cardiaque²⁹.

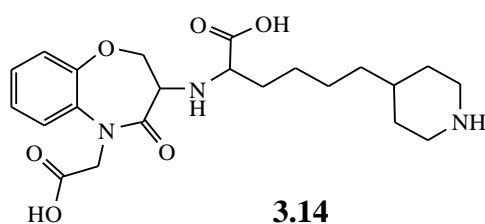
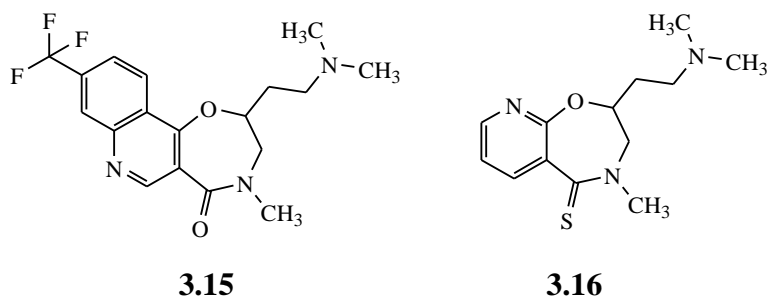
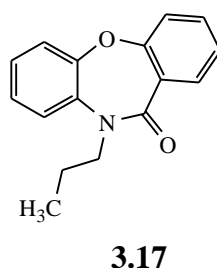


Figure III.10

Les deux produits (**3.15**) et (**3.16**) (Figure **III.11**), représentent une classe structurale prometteuse de composés possédant une activité antihistaminique H_1^{30} , qui peut être utilisée pour le traitement efficace de certaines réactions allergiques et d'affections dermatologiques³¹.

Figure **III.11**

Dibenz[b,f][1,4]oxazépin-11(10H)-one (**3.17**), de la figure **III.12**, agit comme un inhibiteur sélectif de la transcriptase inverse du virus de l'immunodéficience humaine de type-1 (VIH-1)³².

Figure **III.12**

En consultant la littérature, on constate que le motif 1,4-oxazépine est présent dans un grand nombre de produits naturels, d'origine animale ou végétale, certains présentent des activités biologiques très intéressantes

Le motif structural 1,4-oxazépine on le trouve également dans l'hémolymphe secrété au niveau des pattes de coccinelles, comme la calvine et épicalvine, dont l'amertume et la toxicité sont considérées, dans une large mesure, comme une protection vis-à-vis de prédateurs potentiels.

La synthèse des alcaloïdes comme calvine (**3.18a**) et 2-épicalvine (**3.18b**) contenant le 1,7-tétraméthylène-1,4-oxazépine-5-one (Figure **III.13**), a été récemment rapportée³³. Plus

sur, 1,4-oxazépine-5,7-diones comme (**3.19**) ont été utilisés efficacement, notamment par Tietze et al³⁴, en tant que modèles chiraux pour la synthèse stéréosélective^{35,34a-b}.

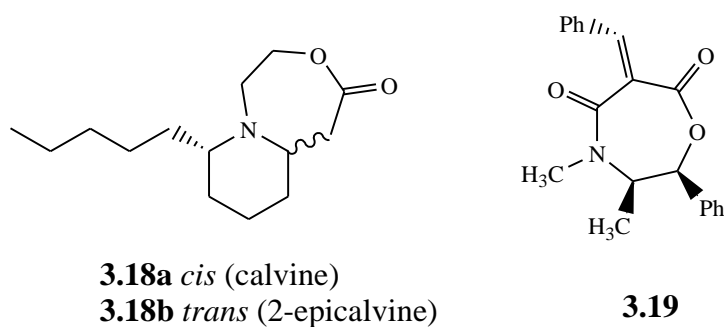


Figure III.13

Les deux dibenzo-oxazépinones³⁶ (**3.20**) ci-dessous (Figure III.14), sont isolés des feuilles d'une plante herbacée méditerranéenne la *Carex distachya*, qui présentent une activité anti-oxydantes très importante.

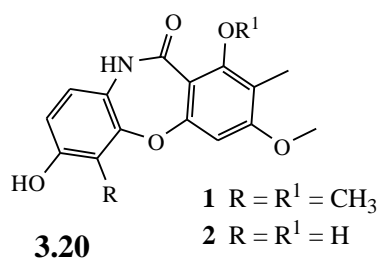


Figure III.14

III.3.METHODES DE SYNTHÈSE DES DERIVES 1,4-OXAZEPINONES:

À n'en pas douter, les dérivés 1,4-oxazépinones sont présents dans un grand nombre de produits naturels et synthétiques à intérêt biologique³⁷. L'accès à ces structures est donc primordial. Depuis de nombreuses années, la communauté scientifique s'est attelée à développer de nouvelles voies d'accès vers ces composés³⁸. Il en résulte une large variété d'approches et il nous est impossible de dresser une liste détaillée et exhaustive des différentes stratégies développées dans le cadre de leur préparation. C'est pourquoi nous avons préféré illustrer ci-dessous les méthodes les plus générales et pertinentes de constructions des dérivés 1,4-oxazépinones.

La première synthèse de 1,4-benzoxazépin-5-one a été faite par le groupe de Huckle³⁹ en 1965, suivant un traitement du chroman-4-one par l'azide de sodium en présence d'un acide et sous les conditions de la réaction de Schmidt (Schéma III.2)

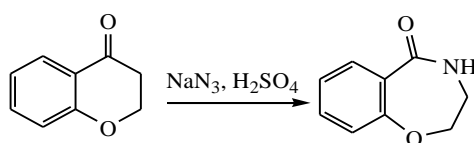


Schéma III.2

Krapcho et Turk⁴⁰ ont obtenu un brevet sur la synthèse de 2,3-dihydro-2-phényl-1,4-benzo-oxazépin-4-(5H)one par la réaction de flavanone avec de l'azide de sodium en présence d'acide acétique (Schéma III.3).

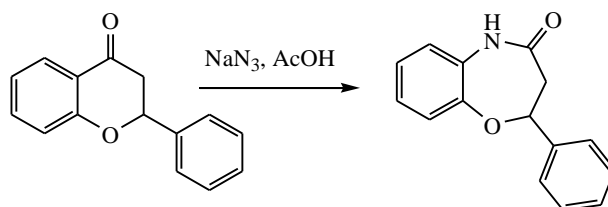


Schéma III.3

Très récemment, le groupe de Panda⁴¹ a pu combiner les deux privilèges structures chroman et oxazépinone en une seule structure (chroman S-proline oxazépinones). Cette

synthèse est courte et se passe en une seule étape, mais les rendements sont faibles ne dépassant pas 15 à 20 % (Schéma III.4).

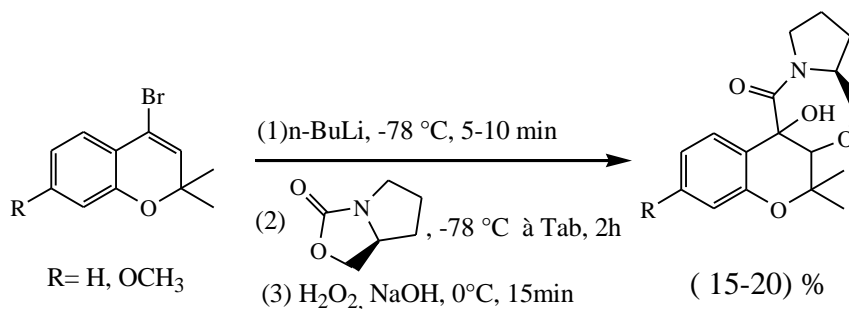


Schéma III.4

Cependant, il existe plusieurs méthodes d'obtention de ces composés à partir de matières de départ acycliques. Nour EIDin et Shawki⁴² ont préparé plusieurs 2,3-dihydro-1,5-benzo-oxazépinones et leurs dérivés N-alkylés et N-acylés comme agents psychotropes potentiels. La condensation de l'*o*-hydroxyaniline avec le chlorure 3-chloropropanoyl donne le benzanilide, suivie d'une cyclisation en présence d'une base forte pour donner le benzo-oxazépinone avec un rendement de 80% (Schéma III.5).

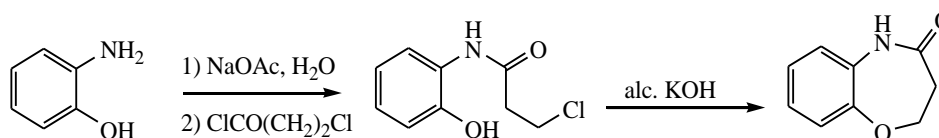


Schéma III.5

La réaction de l'aldéhyde salicylique avec l'aniline disubstituées, donne les dérivés du α -anilinoresols. Leur acétylation par le chlorure de chloroacétyle suivi d'un traitement avec une base, hydroxyde de sodium dans un milieu aqueux, permet la cyclisation de l'intermédiaire et d'aboutissement à un benzo-oxazépinone⁴³ (Schéma III.6).

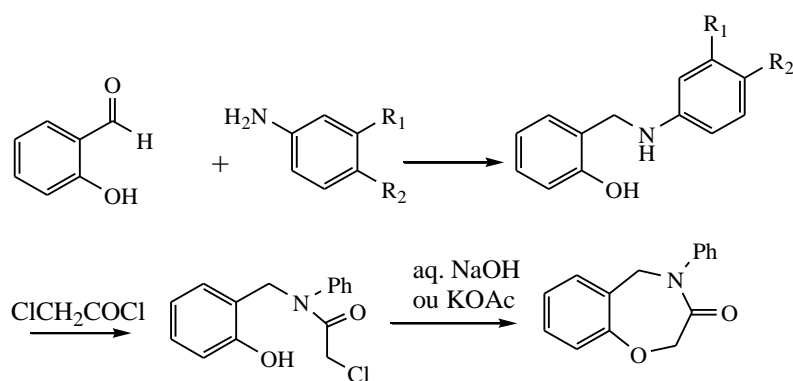


Schéma III.6

Liu et coll.⁴⁴ ont rapporté la synthèse du benzo [b] [1,4] oxazépinones en faisant réagir l'*o*-aminophénol avec les dérivés du bromoalcynes et l'isocyanide, la réaction est catalysée par le palladium (Schéma III.7).

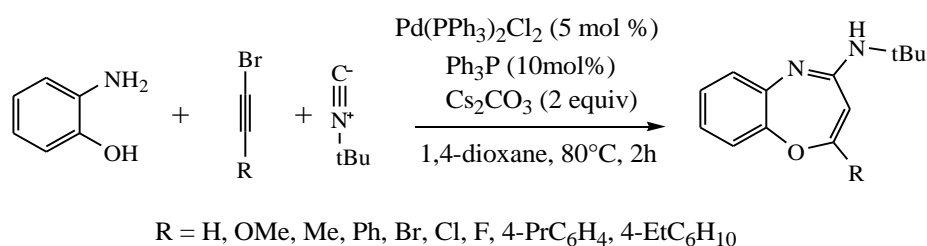


Schéma III.7

Les dérivés de 1,4-benzo-oxazépinones⁴⁵ sont obtenus par cyclisation intramoléculaire de 2-phénoxyéthane-1-amine par l'intermédiaire du chlorure d'aluminium AlCl₃, avec un rendement de 86%. Ensuite, Les substitutions nucléophiles ultérieures du groupe benzotriazolyle ont bien réussi avec les réactifs de Grignard et le triéthyle de phosphite, pour donner de nouvelles 1,4-benzo-oxazepines **A** et **B**, avec de bons rendements (Schéma III.8).

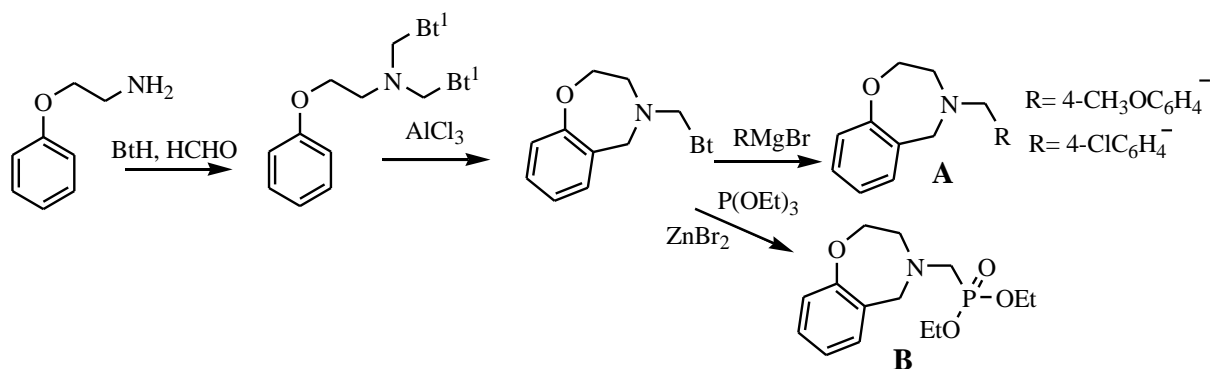


Schéma III.8

Les modifications importantes portées sur la réaction classique de Ugi à quatre composants, comprennent l'utilisation des réactifs bifonctionnels⁴⁶, ont été utilisées dans la préparation des anneaux 1,4-oxazépinones comme l'a rapporté le groupe de Zhang^{46a}. La condensation du carboxalate formylnaphtaline, réactif bifonctionnels, avec les amines et le cyclopentylisocyanide dans le méthanol à 50°C et une autre application de cette réaction conduit à de nouveaux N-substitué 3-oxonaphto [1,2-f] [1,4] oxazépinone⁴⁷ avec un rendement de 14 à 74% (Schéma III.9).

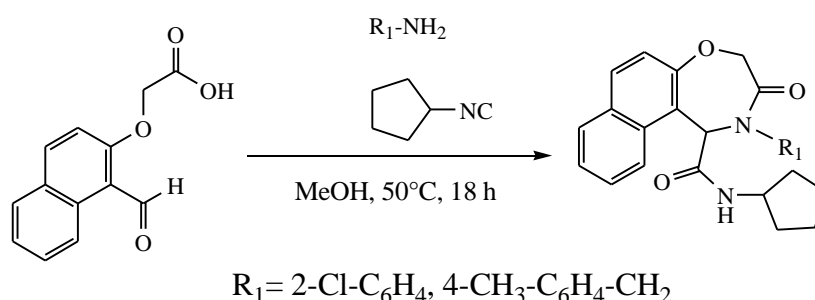


Schéma III.9

La réaction du chlorure 2,4,6-trinitrobenzoyl, préparée facilement à partir TNT, avec *o*-aminophénols donne un amide avec un rendement de 80%, qui sera par la suite cyclisé lentement afin d'obtenir le dibenzo [b, f]-1,4-oxazépinone⁴⁸ (Schéma III.10).

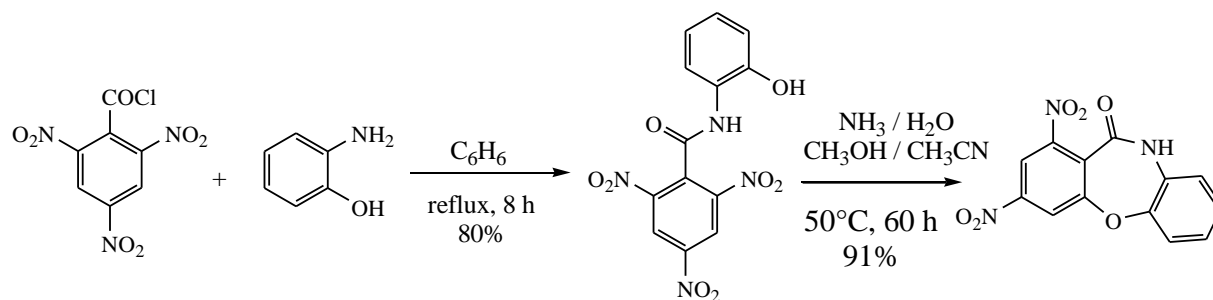


Schéma III.10

Subba Reddy et coll.⁴⁹ ont rapporté une nouvelle stratégie pour la synthèse des dérivés de N-alkyl-3-oxo-4-aryl-octahydrofuro[2,3-f][1,4]oxazépine-5-carboxamide par la réaction intramoléculaire de Ugi. Le couplage du *p*-toluidine avec 3-carboxyaldéhyde de sucre et cyclohexyle isocyanide s'est déroulé lentement dans le méthanol à 50 ° C et le sucre souhaité, le dérivé oxazépine a été obtenu avec un rendement de 82% (Schéma III.11).

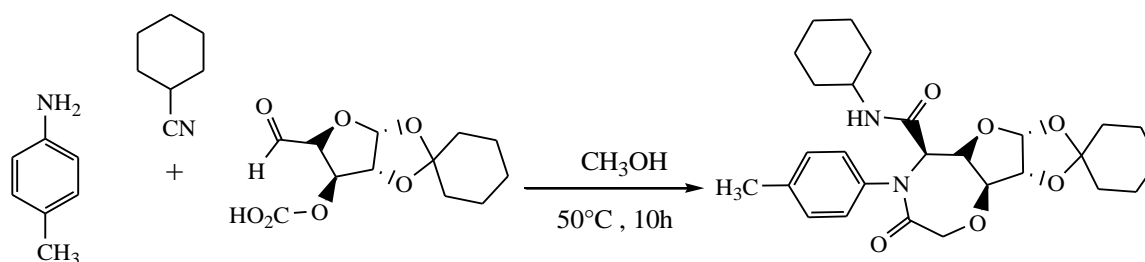


Schéma III.11

Le groupe d'Agirbas⁵⁰ a fait réagir l'aldéhyde salicylique et l'aniline pour donner une imine, qui a été réduite par la suite en utilisant le NaBH₄.

La réaction de 2-((phenylamino) méthyl)phenol, issue de la réduction, avec le chlorure de chloroacétyl donne un amide qui a été traité par une base, pour obtenir avec un bon rendement le substitué 1,4-oxazépinone correspondant. (Schéma III.12).

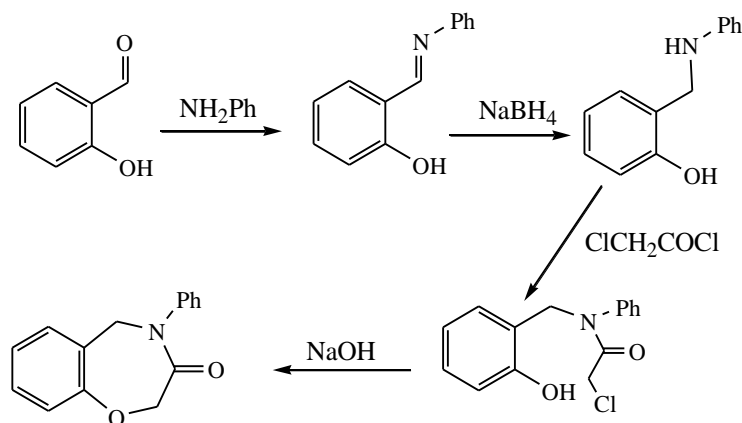


Schéma III.12

La synthèse du système hétérocyclique, oxazépinone quinoléine, a déjà été décrite dans la littérature et cela a été annoncé dans les deux exemples suivants.

Dans le premier cas, les dérivés de 3-aminométhyl-2-quinolones sont facilement acétylés par le chlorure de chloracétyle dans un mélange d'eau, dichlorométhane et hydroxyde de potassium KOH. Les produits, résultant de cette étape, ont été traités soit par l'hydrure de sodium dans la DMF ou par hydroxyde de potassium dans l'éthanol à température ambiante pour donner les dérivés 1,4-oxazépinones quinoléines⁵¹ (Schéma III.13).

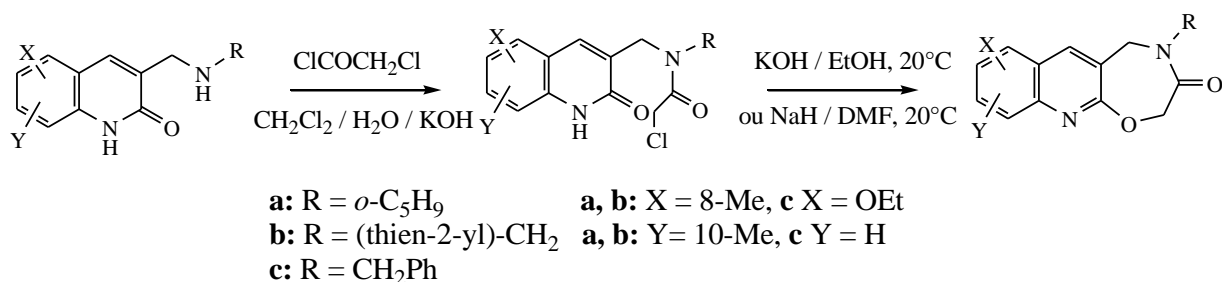


Schéma III.13

Dans le deuxième cas et plus récemment, un nouveau système hétérocyclique, quinoléines oxazépine⁵², a été synthétisé par la réaction du 5-amino-4-chloroquinolines avec le 3,5-di-tert-butyl-1,2-benzoquinone en présence de 3,5-di-tert-butylbenzène-1,2-diol et l'*o*-xylène. La cyclisation s'effectue à une température entre 135°C et 140°C et donne un rendement qui ne dépasse pas 22 % (Schéma III.14).

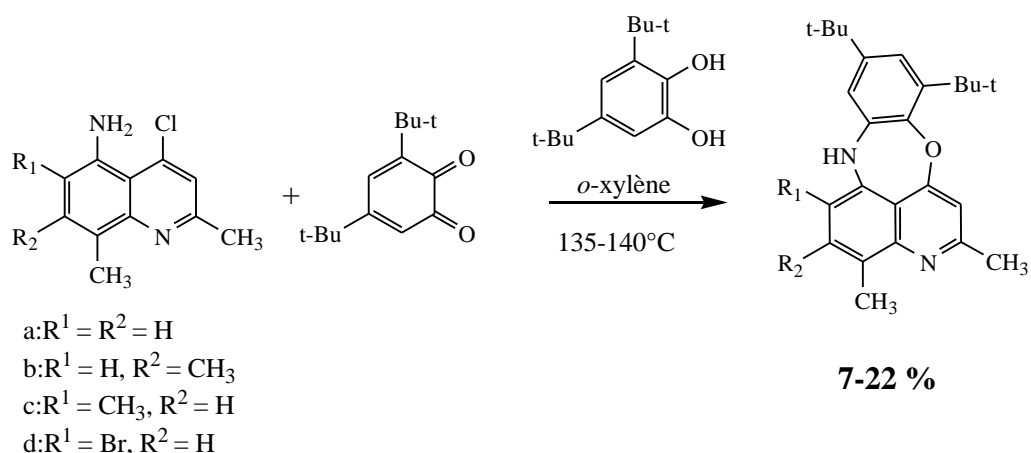


Schéma III.14

La synthèse d'oxazépinones à partir de l'adduit de Baylis-Hillman a déjà été décrite par différentes équipes. L'équipe de Reiser a travaillé sur cette synthèse et l'a aussi développée, supportée sur PEG⁵³. Leur stratégie prévoit l'acétylation de l'adduit de BH suivie d'une $\text{S}_{\text{N}}2$ avec un amino-alcool et d'une trans-estérification finale pour aboutir au produit souhaité. (Schéma III.15). En utilisant le PEG comme support, ils ont obtenu les produits finaux avec des rendements compris entre 14 % et 41 %.

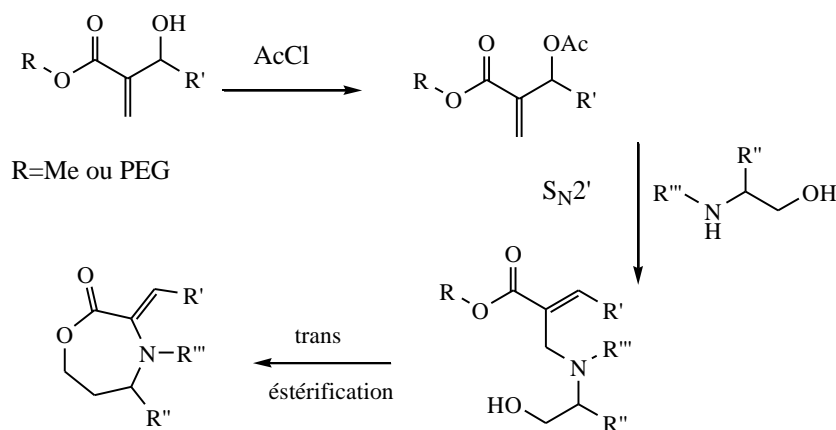


Schéma III.15

En 2009, une nouvelle synthèse de ces produits via la réaction de Baylis-Hillman a été décrite dans la littérature⁵⁴. Dans ce cas, après l'acétylation de l'adduit de Baylis-Hillman une réaction de $\text{S}_{\text{N}}2$ a été réalisée, suivie d'une addition de Michael afin d'aboutir à l'oxazépinone. (Schéma III.16). Les auteurs ont également réalisé une étude pour déterminer

la base la plus adaptée pour la réaction de saponification/cyclisation, et c'est l'hydroxyde de potassium qui a donné le meilleur résultat (84 % de rendement).

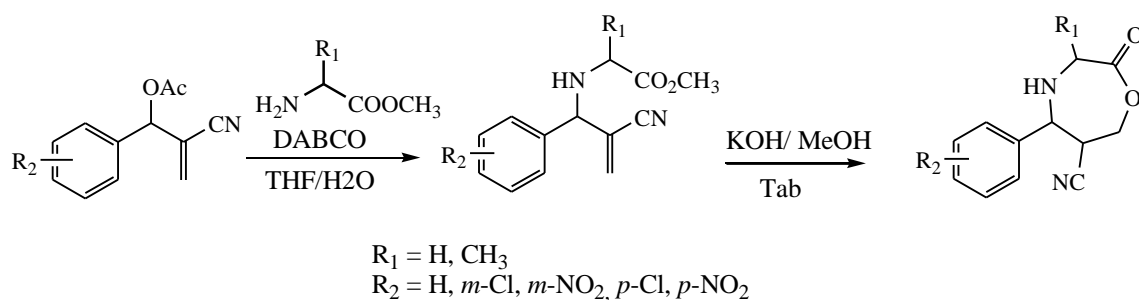


Schéma III.16

III.4. RESULTATS ET DISCUSSION :

La synthèse d'oxazépinones à partir de l'adduit de Baylis-Hillman a déjà été décrite par différentes équipes⁵³. Leur stratégie prévoit l'acétylation de l'adduit de Baylis-Hillman suivie d'une S_N2 avec un amino-alcool et d'une trans-estérification finale pour aboutir au produit souhaité.

Notre objectif dans ce chapitre, c'est d'appliquer la même stratégie pour synthétiser les dérivés 1,4-oxazépinones quinoléines en prenant comme précurseur de départ les dérivés de 2-méthoxy-3-formylquinoléines comme le montre le schéma rétrosynthétique **III.17** suivant :

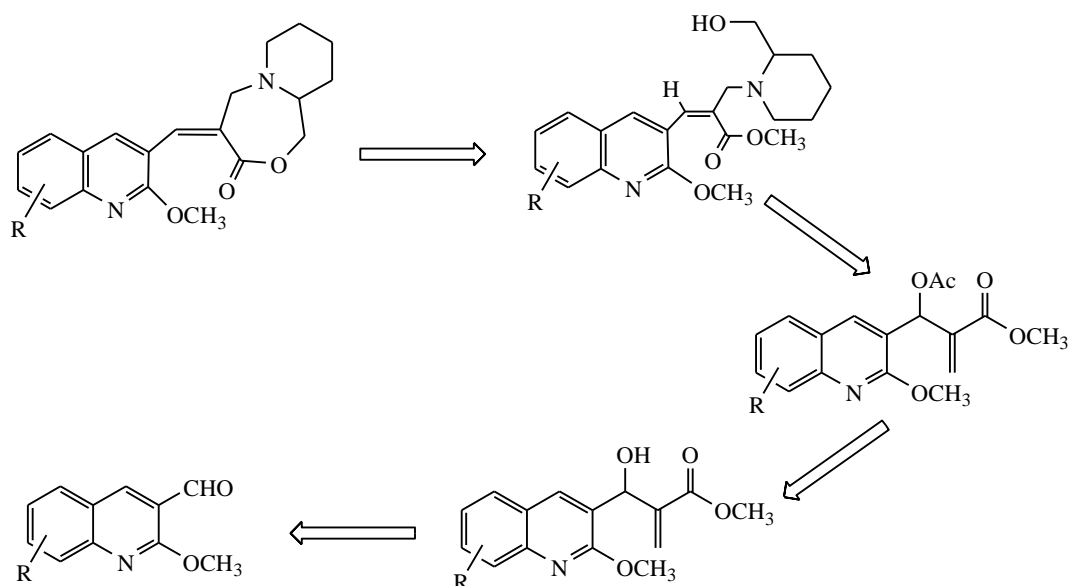


Schéma III.17

III.4.1. Synthèse des adduits de Bayllis-Hillman quinoléiques :

On a débuté notre synthèse par la condensation de l'acrylate de méthyle avec les dérivés de 2-méthoxy-3-formylquinoléines en présence de DABCO comme catalyseur et la silice SiO₂ comme support solide. La réaction s'effectue à température ambiante durant 8 à 17 jours (Schéma **III.18**).

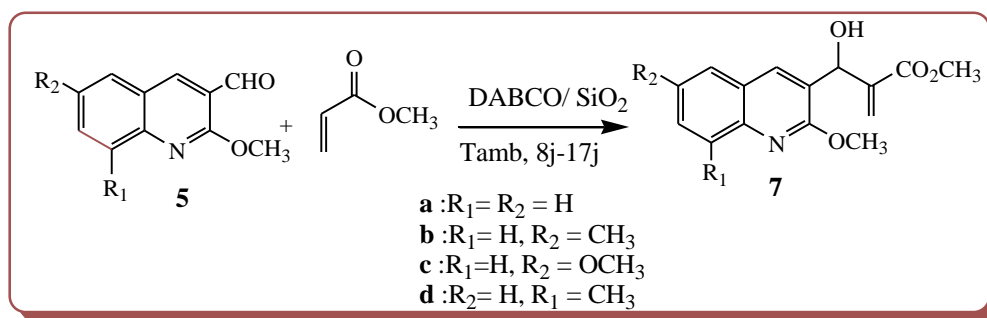


Schéma III.18

Les adduits obtenus **7a-7d** sont purifiés par chromatographie sur colonne de gel de silice, en utilisant comme éluant l'acétate d'éthyle et l'éther de pétrole. Les points de fusion, les rendements, les R_f et la durée des réactions sont présentés dans le tableau **III.1** suivant :

Tableau III.1 : Les propriétés physiques des adduits de Baylis-Hillman quinoléiques **7a-d**.

Composés	R ₁	R ₂	Temps (jours)	R _f *	T _{fus} °C	Rdt %**
7a	H	H	17	0,43	80	95
7b	H	CH ₃	15	0,40	129	90
7c	H	OCH ₃	08	0,38	90	80
7d	CH ₃	H	17	0,52	68	96

* Eluant : AcOEt/Ep (4/6)

** : Rendement calculé après purification

Tous les produits préparés ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques usuelles dont l'infrarouge IR et les spectroscopies RMN ¹H, RMN ¹³C.

Spectroscopie infrarouge IR :

Les spectres IR présentent une forte absorption entre 3391-3307 cm⁻¹ qui indique la présence de la fonction alcool, une bande dans l'intervalle 1734-1718 cm⁻¹ correspondante au carbonyle CO de la fonction ester et une bande d'élongation de la double liaison enregistrée entre 1625-1626 cm⁻¹.

Les spectres RMN ^1H :

Les données de la RMN du proton rassemblées toutes dans le tableau **III.2** sont en bon accord avec les structures proposées des composés préparés.

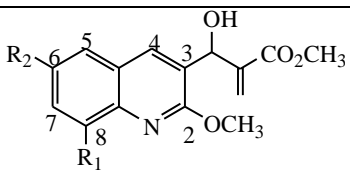
En effet, les dérivés des adduits de Baylis-Hillman obtenus sont caractérisés en RMN ^1H par la disparition du proton de la fonction aldéhyde et l'apparition de nouveaux protons caractéristiques. Deux protons vinyliques non équivalents, apparaissent en champ moyen, H_a apparaît sous forme d'un doublet dédoublé vers 6,36 ppm, par contre H_b apparaît sous forme d'un triplet dans l'intervalle 5,78-5,79 ppm.

Le proton du carbone tertiaire CHOH , résonne aussi en champ moyen entre 5,86 et 5,89 ppm, tandis que le proton de la fonction hydroxyle apparaît sous forme d'un doublet large vers 3,56 et 3,63 ppm.

Les protons aromatiques résonnent dans la zone habituelle avec des multiplicités différentes d'un produit à l'autre.

Le groupement méthyle de la fonction ester résonne sous forme d'un singulet vers 3,75 ppm. Alors que les signaux des substituants du noyau quinoléique sont soit des groupements méthyles qui résonnent sous forme d'un singulet à (2,48-2,69) ppm ou bien de groupements méthoxyles qui sortent aussi sous forme d'un singulet à 3,88- 4,09 ppm.

Tableau III.2 : Les déplacements chimiques des protons des adduits de Baylis-Hillman quinoléiques **7a-d**.

		<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <div style="margin-right: 20px;"> <p>a : $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{H}$ b : $\text{R}_1 = \text{H}, \text{R}_2 = \text{CH}_3$ c : $\text{R}_1 = \text{H}, \text{R}_2 = \text{OCH}_3$ d : $\text{R}_2 = \text{H}, \text{R}_1 = \text{CH}_3$</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>7</p> </div> </div>												
		Déplacements chimiques δ (ppm)												
		H_4	H_8	H_5	H_7	H_6	$=\text{CH}_a$	$=\text{CH}_b$	CHOH	OH	OCH_3	CH_3	C_2OCH_3	CO_2CH_3
7a		8,08	7,85	7,75	7,63	7,4	6,36	5,78	5,88	3,58	-	-	4,08	3,75
7b		7,99	7,74	7,51	7,45	-	6,35	5,78	5,87	3,56	-	2,48	4,06	3,75
7c		7,98	7,75	7,06	7,27	-	6,36	5,79	5,86	3,63	3,88	-	4,04	3,75
7d		8,05	-	7,60	7,48	7,29	6,36	5,79	5,89	3,58	-	2,69	4,09	3,75

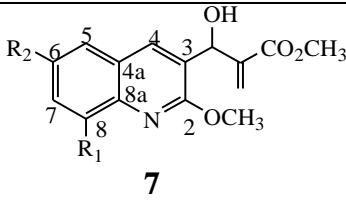
Les spectres RMN ¹³C :

Les résultats de l'étude des différents spectres RMN ¹³C sont rassemblés dans le tableau **III.3**. L'analyse spectrale des composés préparés montre l'existence d'un signal à champ magnétique faible entre 166,96 et 166,97 ppm, correspond au groupement carbonyle de la fonction ester. Dans le champ moyen on a l'apparition de deux nouveaux signaux, un vers 52,07 et 52,10 ppm correspondant au méthyle de la fonction ester, l'autre vers 68,31 - 68,39 ppm, il s'agit du carbone tertiaire sp³ porteur de la fonction alcool.

Les carbones quaternaires de la double liaison (C=CH₂) résonnent dans l'intervalle 140,43-140,50 ppm, et les carbones éthyléniques (C=CH₂) identifiés par le DEPT 135 résonnent entre 126,73-126,61 ppm.

Les carbones aromatiques apparaissent dans la zone habituelle entre 159,56 -106,43 ppm, tant dis que les groupements méthoxyles liés à ce noyau résonnent entre 53,34 et 53,57 ppm, suivis des signaux vers 21,32 et 17,66 ppm qui correspondent aux carbones sp³ du méthyle.

Tableau III.3 : Les déplacements chimiques des carbones des adduits de Baylis-Hillman quinoléiques **7a-7d**.

Composés	<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <div style="margin-right: 20px;"> <p>a :R₁= R₂ = H b :R₁= H, R₂ = CH₃ c :R₁=H, R₂ = OCH₃ d :R₂= H, R₁ = CH₃</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>7</p> </div> </div>							
	Déplacements chimiques δ (ppm)							
	Caromatique	<u>C</u> =CH ₂	C= <u>CH</u> ₂	<u>CO</u>	COO <u>CH</u> ₃	<u>CHOH</u>	C ₂ OCH ₃	CH ₃ , OCH ₃
7a	159,56 – 124,28	140,43	126,73	166,97	52,10	68,31	53,57	-
7b	159,13 – 124,93	140,49	126,61	166,96	52,08	68,39	53,48	21,32
7c	158,25 – 106,43	141,36	126,65	166,97	52,08	68,37	53,43	55,54
7d	158,52 – 123,92	140,50	126,62	166,97	52,07	68,39	53,34	17,66

III.4.2. L'acétylation des adduits de Baylis-Hillman quinoléïques par le chlorure d'acétyle:

L'acétylation de l'adduit de Baylis-Hillman est généralement décrite comme une réaction simple entre l'OH et le chlorure d'acétyle en milieu anhydre⁵⁵. Dans ce cas les adduits sont acétylés par le chlorure d'acétyle dans la pyridine.

On a réalisé notre réaction, sous l'action du chlorure d'acétyle dans le dichlorométhane, la pyridine, à une température de 0°C. Après la disparition du produit de départ, la CCM nous indique la formation d'un mélange de trois produits. On a pu séparer seulement la première tache, c'est un produit inattendu comme le montre le schéma **III.19**.

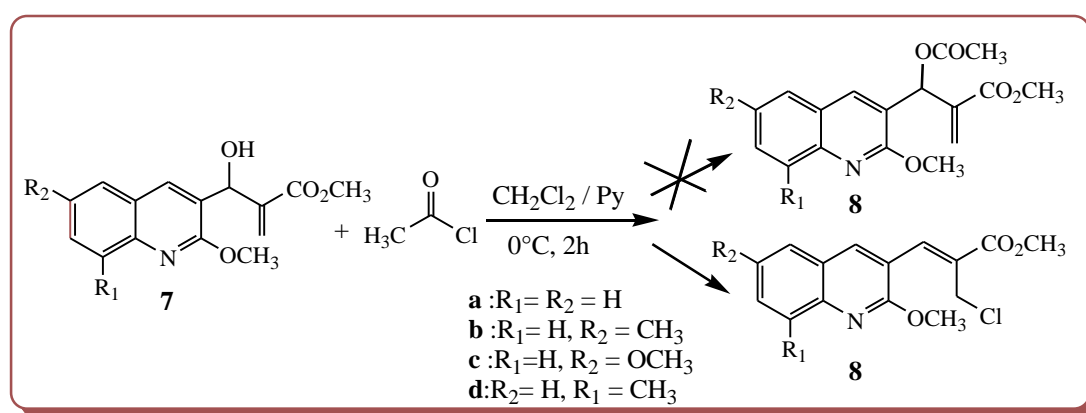


Schéma III.19

Ce produit chloré proviendrait, d'une réaction de substitution nucléophile S_N d'un anion chlorure sur l'acétate de l'adduit de Baylis-Hillman, comme c'est indiqué dans le mécanisme (Schéma **III.20**). L'anion chlorure provient, soit du chlorure d'acétyle, utilisé pour l'acétylation, soit de l'HCl, utilisé dans l'étape de dépouillement.

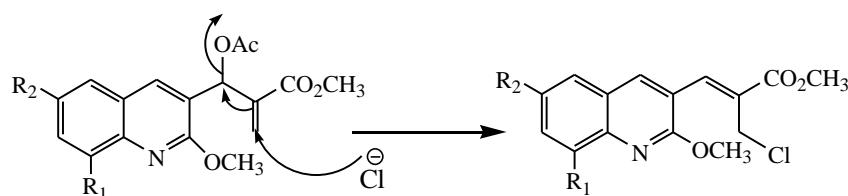


Schéma III.20

Les composés chlorés obtenus **8a-8d** sont purifiés par chromatographie sur colonne de gel de silice, en utilisant comme éluant l'acétate d'éthyle et l'éther de pétrole. Les points de fusion, les rendements et les R_f sont présentés dans le tableau **III.4** suivant :

Tableau III.4 : Les propriétés physiques et les rendements des composés Chlorés **8a-d**:

Composés	R ₁	R ₂	R _f *	T _{fus} °C	Rdt %**
8a	H	H	0,56	105	30
8b	H	CH ₃	0,60	119	39
8c	H	OCH ₃	0,58	-	55
8d	CH ₃	H	0,62	105	24

* Eluant : AcOEt/Ep (4/6)

** : Rendement calculé après purification

L'analyse spectrale en IR, RMN ¹H, RMN ¹³C ainsi que l'utilisation des techniques de la RMN bidimensionnelle (2D) à champ fort (HSQC, COSY), nous ont permis d'établir, sans aucune ambiguïté, la structure des composés **8a-d**.

Spectroscopie infrarouge IR :

Les spectres IR indiquent la disparition de la bande caractéristique de la fonction alcool dans les composés chlorés. On a une bande qui sort vers 1707-1727 cm⁻¹ qui est caractéristique du groupement carbonyle (C=O) de la fonction ester. D'autres bandes enregistrées vers 1601-1633 cm⁻¹ sont attribuées aux doubles liaisons C=C.

Les spectres RMN ¹H :

Les résultats de l'étude des différents spectres RMN ¹H sont rassemblés dans le tableau **III.5**. Les spectres de produits font apparaître deux nouveaux signaux, un signal dans la zone déblindé vers 8,04 ppm correspond au proton oléfinique en position α par rapport au noyau quinoléique, un autre dans la zone blindée vers 4,47- 4,48 ppm qui correspond aux deux protons méthyléniques liés au chlore.

Le groupement méthyle de la fonction ester résonne toujours sous forme d'un singulet vers 3,90- 3,91 ppm et les protons aromatiques résonnent aussi dans la zone habituelle avec des multiplicités différentes d'un produit à l'autre, sauf le proton caractéristique H₄ plus déblindé, résonne sous forme d'un doublet vers 8,28- 8,37 ppm.

Les substituants du noyau quinoléïque sont, soit des groupements méthyles qui résonnent sous forme d'un singulet à 2,27-2,5 ppm ou bien des groupements méthoxyles qui se trouvent sous forme d'un singulet à 3,92 et à 4,08 ppm.

Tableau III.5 : Les déplacements chimiques des protons des composés chloré **8a-d**:

<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <div style="margin-right: 20px;"> <p>a : R₁ = R₂ = H b : R₁ = H, R₂ = CH₃ c : R₁ = H, R₂ = OCH₃ d : R₂ = H, R₁ = CH₃</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>8</p> </div> </div>											
Déplacements chimiques δ (ppm)											
	H₄	H₈	H₅	H₇	H₆	C₃=CH	CH₂Cl	OCH₃	CH₃	C₂OCH₃	CO₂CH₃
8a	8,37	7,87	7,82	7,70	7,45	8,04	4,47	-	-	4,11	3,91
8b	8,29	7,76	7,58	7,52	-	8,04	4,47	-	2,50	4,09	3,90
8c	8,28	7,76	7,32	7,05	-	8,04	4,48	3,92	-	4,08	3,91
8d	8,34	-	7,66	7,55	7,34	8,06	4,47	-	2,70	4,11	3,91

Les spectres RMN ¹³C :

L'attribution des principaux signaux en RMN ¹³C est récapitulée dans le Tableau III.6. L'analyse spectrale des composés préparés montre l'existence d'un signal à champ magnétique faible entre 166,30-166,36 ppm correspondant au groupement carbonyle de la fonction ester.

Les autres carbones aromatiques apparaissent dans la zone habituelle entre 159,75 et 106,58 ppm, on trouve aussi dans cette zone un carbone tertiaire oléfinique qui résonne à 138,50 et 138,29 ppm et un autre quaternaire (C=CH) en position α de la fonction ester qui résonne dans l'intervalle 129,75-129,97 ppm.

Des signaux situés à champs forts, sont ceux des groupements méthyles liés au noyau aromatique à 21,27 et à 17,60 ppm. De même, le groupement méthoxyle, donne deux signaux à 55,56 et à 53,94-53,71 ppm, plus le signal du méthyle de la fonction ester qui résonne vers 52,59-52,56 ppm.

Le carbone méthyléniques apparait dans la zone blindé dans l'intervalle de 39,35-39,22 ppm.

Tableau III.6 : Les déplacements chimiques des principaux carbones des composés chloré

8a-d

Déplacements chimiques δ (ppm)								
Composés	Caromatique	CH=C	C=CH	CO	CO ₂ CH ₃	Cl-CH ₂	C ₂ OCH ₃	CH ₃ , OCH ₃
8a	159,75-119,24	129,97	138,29	166,30	52,59	39,22	53,94	-
8b	159,32-119,07	129,75	138,50	166,34	52,56	39,29	53,83	21,27
8c	158,47-106,58	129,80	138,48	166,32	52,57	39,35	53,78	55,65
8d	158,75-118,64	129,80	138,41	166,36	52,57	39,35	53,71	17,60

III.4.3. L'acétylation des adduits de Baylis-Hillman quinoléïques par l'anhydride acétique:

Nous avons donc testé dans un premier temps les conditions classiques de réaction, AcCl, pyridine, dans le dichlorométhane à température 0°C. Après 2 heures de réactions, un mélange de produits a été obtenu avec un produit inattendu.

Un autre test a été effectué en utilisant cette fois ci un autre agent d'acétylation, l'anhydride acétique Ac₂O avec la Et₃N et DMAP. On manipule à 0°C, la réaction a été suivie par la TLC, elle ne dépasse pas 30 min, mais toujours un mélange de produits a été obtenu Schéma III.21.

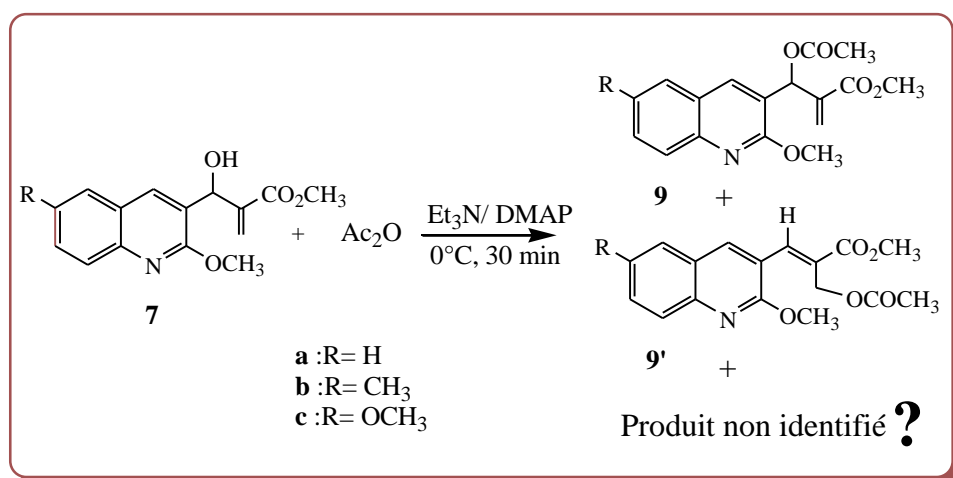


Schéma III.21

Le produit de départ a complètement réagi et nous obtenons trois produits : l'acétate **9**, son isomère **9'** le produit attendu et un produit non identifié.

D'après le mécanisme proposé, on remarque que la formation de l'acétate de Baylis-Hillman **9** précède celle de l'isomère **9'**. Il est probable que l'acétate qui reste dans le milieu réactionnel, suite à la formation de **9**, attaque la double liaison via une réaction de Michael et donne le produit transposé **9'** (Schéma III.22).

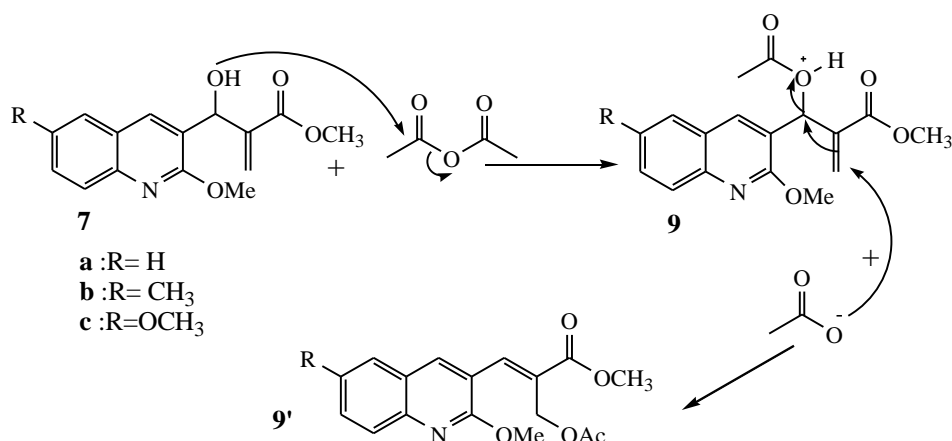


Schéma III.22

Les composés obtenus **9-9'** (**a-c**) sont purifiés par chromatographie sur colonne de gel de silice, en utilisant comme éluant l'acétate d'éthyle et l'éther de pétrole avec les proportions (5/95) ensuite (10/90). Les points de fusion, les rendements et les R_f sont présentés dans le tableau III.7 suivant :

Tableau III.7 : Les propriétés physiques et les rendements des dérivés d'acétates de Baylis-Hillman **9a-c** et de son isomères **9'a-c**

Composés	R	R _f *	T _{fus} °C	Rdt %**
9a	H	0,64	90	40
9b	CH ₃	0,57	-	36
9c	OCH ₃	0,55	112	45
9'a	H	0,77	85	23
9'b	CH ₃	0,59	-	18
9'c	OCH ₃	0,56	127	21

* : Eluant Acétate d'éthyle et l'éther de pétrole (4/6)

** : Rendement calculé après purification

L'analyse spectrale en IR, RMN ^1H , RMN ^{13}C ainsi que l'utilisation des techniques de la RMN bidimensionnelle (2D) à champ fort (HSQC, COSY) nous ont permis d'établir, sans aucune ambiguïté, la structure des composés **9** et **9'**.

Spectroscopie infrarouge IR :

Les spectres IR indiquent la disparition de la bande caractéristique de la fonction alcool. Les acétates de Baylis-Hillman **9** sont caractérisés par la présence de deux bandes successives correspondants aux deux groupements carbonyles (C=O) de la fonction ester et de l'acétate, une vers $1757\text{-}1711\text{cm}^{-1}$ et l'autre entre $1718\text{-}1700\text{cm}^{-1}$.

Les isomères d'acétates de Baylis-Hillman **9'** sont caractérisés eux aussi par la présence de deux bandes successives correspondants aux deux groupements carbonyle (C=O) de la fonction ester et de l'acétate, une vers $1778\text{-}1739\text{cm}^{-1}$ et l'autre entre $1696\text{-}1640\text{cm}^{-1}$.

Les spectres RMN ^1H :

Les données de la RMN du proton de produits **9** et **9'** sont rassemblées toutes dans le tableau **III.8**. Les spectres RMN ^1H de produits **9** et **9'**, font apparaître des signaux de protons aromatiques qui résonnent dans la zone habituelle entre 7,02-7,93 ppm avec différentes multiplicités.

Les substituants du noyau quinoléique méthyle et méthoxyle, ainsi que le méthyle du groupe ester, résonnent sous forme de singulets avec les mêmes déplacements chimiques que ceux des produits de départ (l'adduit de Baylis-Hillman quinoléique).

L'apparition d'un singulet dans le champ fort entre 2,10 et 2,17 ppm correspond aux protons du groupement méthyle de l'acétate.

Pour les produits 9 :

On a la disparition du doublet (d) du proton de la fonction alcool qui résonne vers 3,63-3,56 ppm avec une constante de couplage 6 Hz.

Les deux protons vinyliques ne sont pas équivalents, l'un résonne sous forme d'un doublet dédoublet entre 6,50 et 6,47 ppm et l'autre résonne aussi, sous forme d'un doublet dédoublet entre 5,76 et 5,73 ppm.

Le proton du carbone tertiaire, qui porte l'acétyle, résonne dans une zone plus déblindée entre 7,07 et 7,01 ppm.

Pour les composés transposés 9' :

On a l'apparition dans la zone déblindée entre 8,15-8,11 ppm, un signal qui correspond au proton H₄. Le proton oléfinique résonne vers 7,93 et 7,89 ppm.

Dans le champ moyen les deux protons méthyliques liés à l'acétate sont équivalents et résonnent sous forme d'un singulet vers 4,96 et 5,00 ppm.

Les spectres RMN ^{13}C :

Les résultats de l'étude des différents spectres RMN ^{13}C sont rassemblés dans le tableau **III.9**. Les spectres RMN ^{13}C des produits **9** et **9'** sont caractérisés par la présence des signaux suivants :

L'apparition de deux signaux dans la zone déblindée vers 170,60 et 165,84 ppm correspond aux carbones du carbonyle de la fonction ester et celui de la fonction acétate.

On trouve aussi, dans le champ fort, un nouveau signal vers 21,00 ppm correspond au carbone du groupement méthyle sp^3 lié au carbonyle de l'acétate, ainsi que les deux méthyles l'un de l'ester et l'autre est un substituant du noyau quinoléique en position 6.

Pour les produits 9 :

Dans la zone des carbones aromatiques, les carbones quaternaires de la double liaison ($\text{C}=\text{CH}_2$) résonnent dans l'intervalle 138,29- 138,19 ppm, et les carbones éthyléniques ($\text{C}=\text{CH}_2$) identifiés par le DEPT 135 résonnent entre 127,93 et 127,87 ppm.

Les isomères **9'** se différencient par les carbones quaternaires ($\text{C}=\text{}$) et les carbones tertiaires ($\text{CH}=\text{}$) de la double liaison, résonnent respectivement vers 140,11-139,88 ppm et 128,38-128,21 ppm, ainsi que le carbone méthylique lié à l'acétyle se trouve dans le champ moyen vers 59,55-59,49 ppm.

Tableau III.8 : Les déplacements chimiques de protons des acétates **9 a-c** et leurs isomères **9'a-c**.

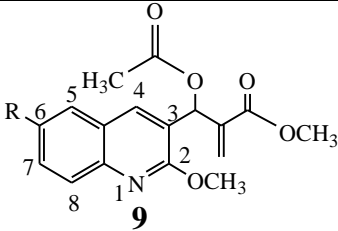
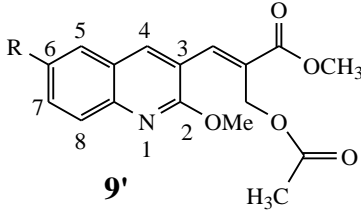
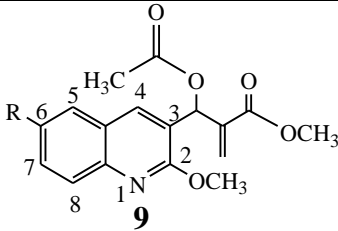
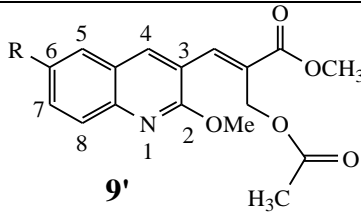
Composés	 <p>a :R= H b :R= CH₃ c :R=OCH₃</p> <p>9</p>									
	Déplacements chimiques δ (ppm)									
	H _{aromatiques}	H ₄	CHOC ₂ H ₃	=CH ₂ (H _a)	=CH ₂ (H _b)	C ₂ OCH ₃	C ₆ OCH ₃	CO ₂ CH ₃	COCH ₃	
9a	7,85-7,40	7,93	7,07	6,49	5,75	4,08	-	3,74	2,15	
9b	7,73-7,46	7,85	7,01	6,47	5,73	4,06	2,47	3,74	2,14	
9c	7,78- 7,07	7,87	7,03	6,50	5,76	4,06	3,90	3,76	2,17	
Composés	 <p>a :R= H b :R= CH₃ c :R=OCH₃</p> <p>9'</p>									
	Déplacements chimiques δ (ppm)									
	H _{aromatiques}	H ₄	CH=	-CH ₂ OCOCH ₃	C ₂ OCH ₃	C ₆ OCH ₃	CO ₂ CH ₃	COCH ₃	CH ₃	
9'a	7,88-7,46	8,15	7,93	4,99	4,12	-	3,90	2,10	-	
9'b	7,5-7,44	8,11	7,90	4,96	4,09	-	3,87	2,13	2,49	
9'c	7,8-7,02	8,11	7,89	5,00	4,10	3,93	3,89	2,13	-	

Tableau III.9 : Les déplacements chimiques des principaux carbones des acétates **9 a-c** et leurs isomères **9'a-c**.

Composés	<div style="text-align: center;">  <p>a :R= H b :R= CH₃ c :R=OCH₃</p> <p>9</p> <p>Déplacements chimiques δ (ppm)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Caromatique</th> <th>CH₂=C</th> <th>=CH₂</th> <th>CH</th> <th>CO</th> <th>COO</th> <th>OCH₃</th> <th>CO₂CH₃</th> <th>C₂OCH₃</th> <th>COCH₃</th> <th>CH₃</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>9a</td> <td>159,60-122,32</td> <td>138,19</td> <td>127,93</td> <td>68,12</td> <td>169,35</td> <td>165,48</td> <td>-</td> <td>52,15</td> <td>53,74</td> <td>20,98</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>9b</td> <td>159,18-122,14</td> <td>138,29</td> <td>127,87</td> <td>68,19</td> <td>169,36</td> <td>165,52</td> <td>-</td> <td>52,15</td> <td>53,65</td> <td>21,00</td> <td>21,29</td> </tr> <tr> <td>9c</td> <td>158,31-106,29</td> <td>138,23</td> <td>127,93</td> <td>68,21</td> <td>169,37</td> <td>165,51</td> <td>55,53</td> <td>52,17</td> <td>53,61</td> <td>21,02</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> </div>												Caromatique	CH ₂ =C	=CH ₂	CH	CO	COO	OCH ₃	CO ₂ CH ₃	C ₂ OCH ₃	COCH ₃	CH ₃	9a	159,60-122,32	138,19	127,93	68,12	169,35	165,48	-	52,15	53,74	20,98	-	9b	159,18-122,14	138,29	127,87	68,19	169,36	165,52	-	52,15	53,65	21,00	21,29	9c	158,31-106,29	138,23	127,93	68,21	169,37	165,51	55,53	52,17	53,61	21,02	-
Caromatique	CH ₂ =C	=CH ₂	CH	CO	COO	OCH ₃	CO ₂ CH ₃	C ₂ OCH ₃	COCH ₃	CH ₃																																																	
9a	159,60-122,32	138,19	127,93	68,12	169,35	165,48	-	52,15	53,74	20,98	-																																																
9b	159,18-122,14	138,29	127,87	68,19	169,36	165,52	-	52,15	53,65	21,00	21,29																																																
9c	158,31-106,29	138,23	127,93	68,21	169,37	165,51	55,53	52,17	53,61	21,02	-																																																
Composés	<div style="text-align: center;">  <p>a :R= H b :R= CH₃ c :R=OCH₃</p> <p>9'</p> <p>Déplacements chimiques δ (ppm)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Caromatique</th> <th>CH=C</th> <th>CH=C</th> <th>OCH₂</th> <th>COCH₃</th> <th>COCH₃</th> <th>COO</th> <th>CO₂CH₃</th> <th>C₂OCH₃</th> <th>CH₃,</th> <th>C₆OCH₃</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>9'a</td> <td>159,31-119,12</td> <td>140,10</td> <td>128,21</td> <td>59,54</td> <td>170,57</td> <td>21,29</td> <td>166,91</td> <td>52,39</td> <td>53,81</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>9'b</td> <td>159,32-119,13</td> <td>140,11</td> <td>128,22</td> <td>59,55</td> <td>170,58</td> <td>21,00</td> <td>166,92</td> <td>52,39</td> <td>53,81</td> <td>21,29</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>9'c</td> <td>158,46-106,56</td> <td>139,88</td> <td>128,38</td> <td>59,49</td> <td>170,60</td> <td>20,99</td> <td>166,88</td> <td>52,39</td> <td>53,76</td> <td>-</td> <td>55,61</td> </tr> </tbody> </table> </div>												Caromatique	CH=C	CH=C	OCH ₂	COCH ₃	COCH ₃	COO	CO ₂ CH ₃	C ₂ OCH ₃	CH ₃ ,	C ₆ OCH ₃	9'a	159,31-119,12	140,10	128,21	59,54	170,57	21,29	166,91	52,39	53,81	-	-	9'b	159,32-119,13	140,11	128,22	59,55	170,58	21,00	166,92	52,39	53,81	21,29	-	9'c	158,46-106,56	139,88	128,38	59,49	170,60	20,99	166,88	52,39	53,76	-	55,61
Caromatique	CH=C	CH=C	OCH ₂	COCH ₃	COCH ₃	COO	CO ₂ CH ₃	C ₂ OCH ₃	CH ₃ ,	C ₆ OCH ₃																																																	
9'a	159,31-119,12	140,10	128,21	59,54	170,57	21,29	166,91	52,39	53,81	-	-																																																
9'b	159,32-119,13	140,11	128,22	59,55	170,58	21,00	166,92	52,39	53,81	21,29	-																																																
9'c	158,46-106,56	139,88	128,38	59,49	170,60	20,99	166,88	52,39	53,76	-	55,61																																																
9a	159,60-122,32	138,19	127,93	68,12	169,35	165,48	-	52,15	53,74	20,98	-																																																
9b	159,18-122,14	138,29	127,87	68,19	169,36	165,52	-	52,15	53,65	21,00	21,29																																																
9c	158,31-106,29	138,23	127,93	68,21	169,37	165,51	55,53	52,17	53,61	21,02	-																																																
9'a	159,31-119,12	140,10	128,21	59,54	170,57	21,29	166,91	52,39	53,81	-	-																																																
9'b	159,32-119,13	140,11	128,22	59,55	170,58	21,00	166,92	52,39	53,81	21,29	-																																																
9'c	158,46-106,56	139,88	128,38	59,49	170,60	20,99	166,88	52,39	53,76	-	55,61																																																

III.4.4. L'addition d'un amino-alcool sur l'acétate de Baylis-Hillman quinoléiques:

L'étape suivante, d'après notre stratégie est une addition de Michael sur la double liaison de l'acétate de Baylis-Hillman en utilisant l'amino-alcool en tant que nucléophile comme le montre le schéma III.23.

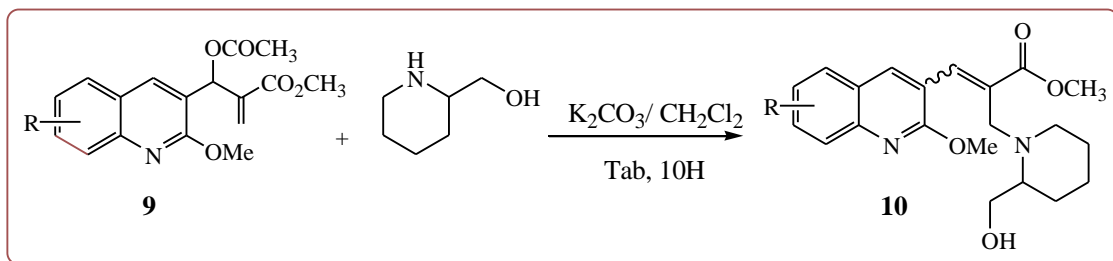


Schéma III.23

En pratique nous avons effectué l'addition de l'amino-alcool en premier temps sur les composés chlorés (le produit **8d**), ensuite sur l'acétate de Baylis-Hillman (le produit **9a**) et on arrive toujours aux mêmes produits **10** (Schéma III.24). Les deux réactions se passent dans le dichlorométhane CH₂Cl₂ en présence de K₂CO₃ à une température ambiante et avec agitation toute une nuit. La TLC nous révèle la présence de trois taches, dont deux sont inséparables.

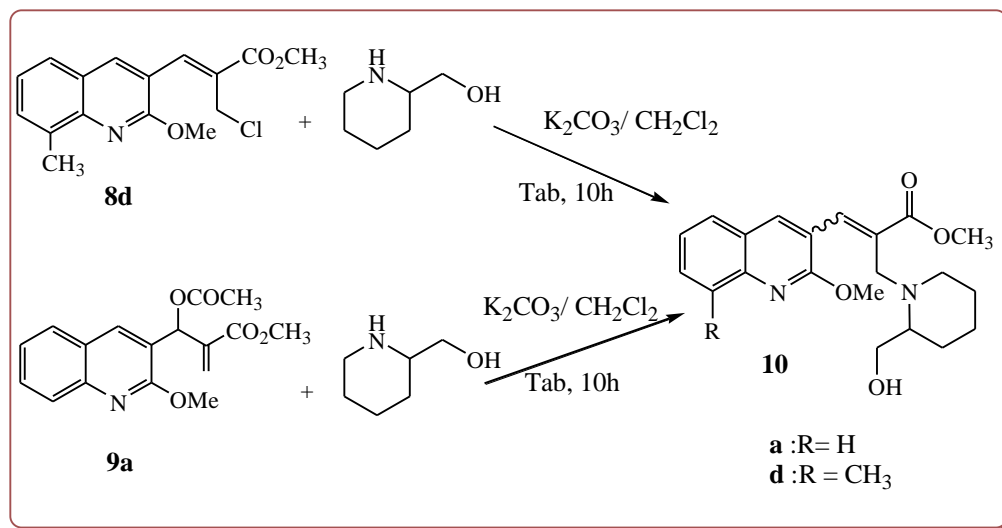


Schéma III.24

Les composés obtenus **10 (a-d)** sont purifiés par chromatographie sur colonne de gel de silice, en utilisant comme éluant l'acétate d'éthyle et l'éther de pétrole (15/85). Les points de fusion, les rendements et les R_f sont regroupés dans le tableau **III.10**.

Tableau III.10 : Les propriétés physiques et les rendements des composés **10a** et **10d**

Composés	R ₁	R ₂	R _f *	T _{fus} °C	Rdt %**
10a	H	H	0,47	146	54
10d	CH ₃	H	0,51	60	52

* Eluant acétate d'éthyle et l'éther de pétrole (1/1)

** : Rendement calculé après purification

Dans ce cas on a effectué deux réactions de substitution nucléophile. Le mécanisme de formation des composés **10a** et **10d** est représenté dans le schéma **III.25** ci-dessous.

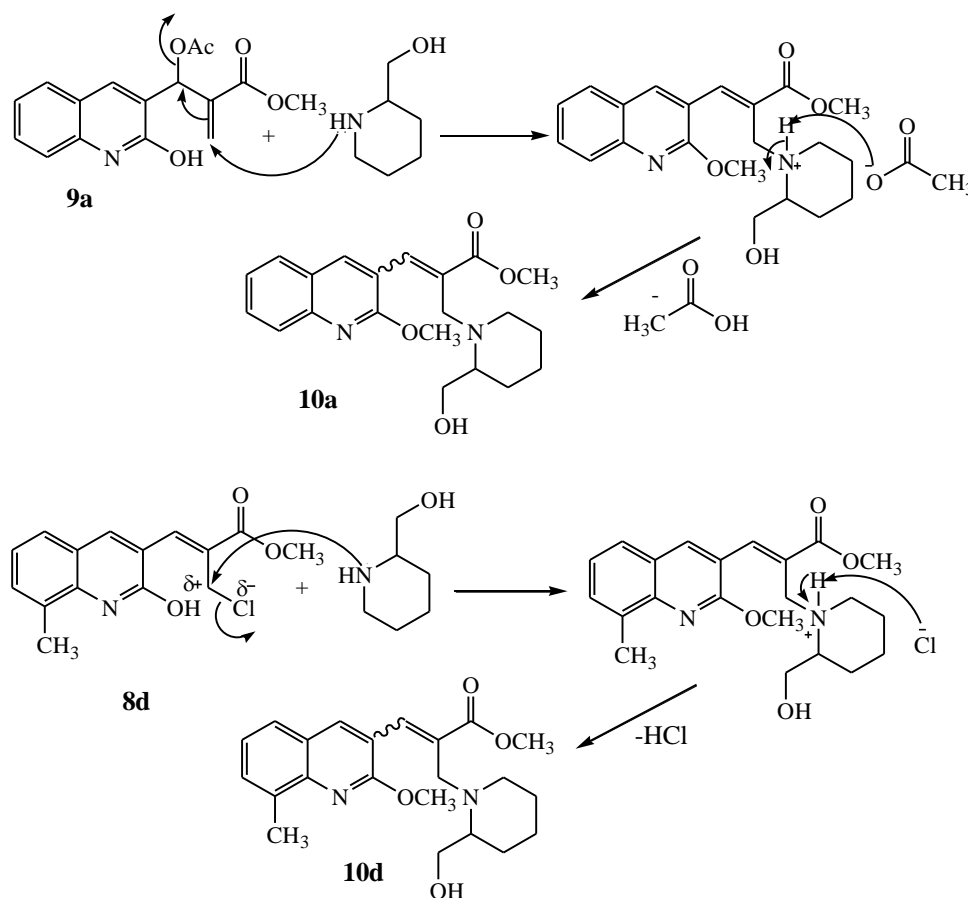


Schéma III.25

La structure des composés **10** a été établie sans ambiguïté suite à l'analyse des spectres IR, RMN ^1H , RMN ^{13}C et aux résultats obtenus par les méthodes spectroscopiques bidimensionnelles (HSQC et COSY). Les données spectrales RMN du proton et du carbone sont rassemblées dans le tableau **III.11**.

Spectroscopie infrarouge IR :

Les spectres IR présentent une forte absorption entre $3469\text{-}3393\text{ cm}^{-1}$ qui indique la présence de la fonction alcool, une bande dans l'intervalle $1733\text{-}1718\text{ cm}^{-1}$ correspondante au carbonyle CO de la fonction ester. Ainsi la bande de l'élongation de la double liaison est enregistrée entre $1621\text{-}1621\text{ cm}^{-1}$.

Les spectres RMN ^1H :

Les résultats de l'étude des différents spectres RMN ^1H sont rassemblés dans le tableau **III.11**. Les spectres RMN ^1H des composés **10a** et **10d** présentent, un signal dans la zone du champ faible entre $8,06\text{-}7,99\text{ ppm}$ correspond à H_4 , le plus déblindé des protons aromatiques. Vers $7,93\text{-}7,89\text{ ppm}$ on trouve le proton oléfinique H_{10} . La région entre $7,86\text{-}7,33\text{ ppm}$ correspondant aux protons aromatiques H_5 H_6 H_7 et H_8 .

L'analyse par RMN ^1H montre l'apparition dans la zone blindée des nouveaux signaux caractéristique des protons de l'amino-alcool (pipéridin-2-yl-méthanol) présents, dans les composés **10**.

On observe la présence d'un singulet à $3,61$ et à $4,46\text{ ppm}$, que l'on attribue au proton de la fonction alcool.

Tous les déplacements chimiques de protons de groupements CH_2 ne sont pas équivalents, leur identification a été confirmée par la corrélation Carbone proton (HSQC).

Le proton H_a (CH_2)**7'** résonne vers $3,98$ et $4,00\text{ ppm}$ sous forme d'un doublet dédoublé avec les constantes de couplage $J = 11,9 ; 3,8\text{ Hz}$, le H_b (CH_2)**7'** résonne aussi sous forme d'un doublet dédoublé entre $3,48\text{-}3,43\text{ ppm}$ et avec constantes de couplage $J = 11,8 ; 3,7\text{ Hz}$.

Le déplacement chimique de proton H_a (CH_2)**8'** apparait sous forme d'un doublet triplet dans l'intervalle $3,96\text{-}3,89\text{ ppm}$ $J = 11,3 ; 3,2\text{ Hz}$ par contre H_b (CH_2)**8'** sort sous forme d'un doublet doublet dédoublé dans l'intervalle $2,94\text{-}3,22\text{ ppm}$ avec constantes de couplage $J = 12,8\text{ Hz}$, $J = 11,3\text{ Hz}$, $J = 3,6\text{ Hz}$.

Le reste des données spectroscopiques du cycle pipéridine sont présentés dans la partie expérimentale.

Les spectres RMN ¹³C :

Les résultats de l'étude des différents spectres RMN ¹³C sont rassemblés dans le tableau **III.11**. Les spectres RMN¹³C des produits **10a** et **10d** nous a permis d'observer, l'apparition d'un carbone tertiaire oléfinique **C10'** vers 138,81 et 138,94 ppm et le carbone quaternaire **C9'** de la double liaison vers 131,40 et 135,27 ppm.

Les carbones du noyau aromatique et ses substituants, ainsi que les carbones de l'ester résonnent toujours dans leurs zones habituelles.

Dans la zone du champ moyen, apparaissent des carbones caractéristiques du substrat pipéridin-2-yl-méthanol. Le carbone tertiaire lié à l'atome d'azote **C2'** résonne entre 62,40 et 62,18 ppm identifier par le DEPT 90.

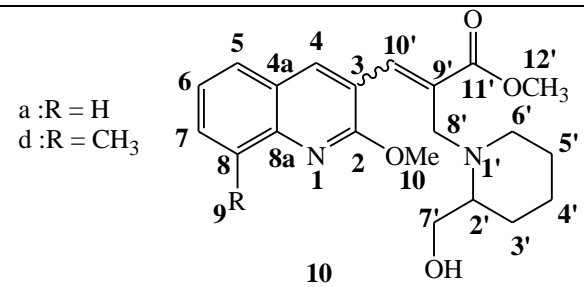
Pour les carbones du groupement CH₂ le plus déblindé est celui lié à l'atome d'oxygène de la fonction alcool **C7'**, il sort vers 62,45 et 62,72 ppm,

Le groupement CH₂ lié à l'azote et à la double liaison **C8'** résonne entre 47,43- 48,09 ppm, par contre le **C6'** lié seulement à l'azote sort vers 50,82- 51,00 ppm les autres groupements CH₂ (**C3'**, **C5'**, **C4'**) sortent respectivement entre [27,06-27,62], [23,76-24,41] et [23,43-23,78] ppm.

Le spectre du composé **10d** issu du produit chloré **8d**, montre la disparition du pic de méthylène CH₂ lié au Chlore qui résonne à 39,35 ppm.

Le spectre RMN ¹³C du produit **10a** montre, la disparition des deux pics caractéristiques de l'acétate, l'un dans la zone déblindé vers 170,00 ppm qui correspond au carbonyle de la fonction ester et l'autre dans la zone blindé caractéristique du méthyle de l'acétate qui résonne vers 21,00 ppm.

Tableau III.11 : Les déplacements chimiques des protons et des principaux carbones des produits **10a** et **10b** :

Composés	 <p>a :R = H d :R = CH₃</p> <p style="text-align: center;">10</p> <p style="text-align: center;">Déplacements chimiques δ (ppm) RMN ¹H</p>																			
	H4	H5	H6	H7	H8	H9	H10	H2'	H3'	H4'	H5'	H6'	H7'	H8'	H10'	H12'	OH			
10a	8,06	7,78	7,43	7,67	7,86	-	4,10	2,42	1,66-1,22			3,37	1,99	3,98	3,48	3,96	2,94	7,93	3,87	4,46
10d	7,99	7,61	7,33	7,52	-	2,71	4,11	2,22	1,67-1,20			2,89	1,86	4,00	3,43	3,89	3,22	7,89	3,87	3,61
Composés	<p style="text-align: center;">Déplacements chimiques δ (ppm) RMN ¹³C</p>																			
	Caromatiques			C9	C10	C2'	C3'	C4'	C5'	C6'	C7'	C8'	C9'	C10'	C11'	C12'				
10a	159,60-119,24			-	53,90	62,40	27,06	23,43	23,79	50,82	62,45	47,43	131,40	138,81	168,36	52,52				
10d	158,84-119,51			17,63	53,65	62,18	27,62	23,78	24,41	51,00	62,72	48,09	135,27	138,94	169,61	52,39				

III.4.5. La réaction de saponification ou la cyclisation de l'ester :

Après l'addition d'un amino-alcool et suivant notre stratégie, seule l'étape de cyclisation restait à réaliser pour pouvoir aboutir au produit final l'oxazépine quinoléique. On a réalisé notre réaction à reflux avec l'acide *p*-toluenesulfonique dans le toluène durant 24 heures (Schéma.III.26).

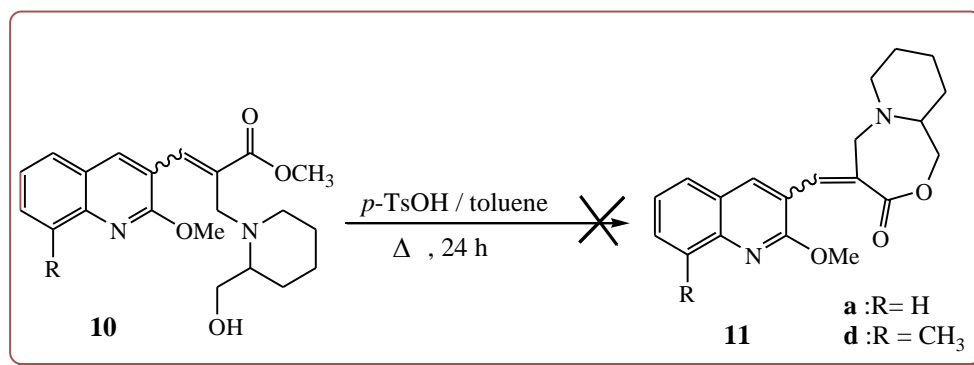


Schéma.III.26

Nous avons tenté cette réaction à plusieurs reprises mais on a eu des produits indésirables et non pas le produit de cyclisation.

III.5. CONCLUSION:

En conclusion de ce chapitre, nous avons présenté un aperçu bibliographique sur l'importance des dérivés 1,4-oxazépinones dans le domaine médicinal et thérapeutique, ainsi que les différentes méthodes de synthèse les plus significatives rapportées dans la littérature.

Nous avons sélectionné dans ce cas la méthode qui utilise les adduits de Baylis-Hillman comme produit de départ, ensuite l'acétylation des adduits de Baylis-Hillman, une réaction de substitution nucléophile S_N2 a été réalisée, suivie d'une addition de Michael afin d'aboutir à l'oxazépinone par une réaction d'estérification.

En pratique, nous avons trouvé que l'acétylation des adduits de Baylis-Hillman par le chlorure d'acétyle nous donne les produits chlorés inattendus non connus auparavant, par contre l'acétylation par l'anhydride acétique donne deux isomères de l'acétate.

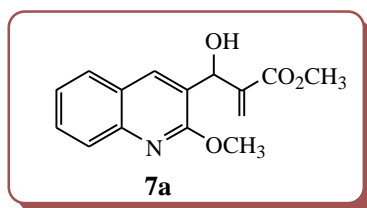
Après l'addition d'aminoalcool, on n'a pas pu synthétiser les 1,4-oxazépinones quinoléines.

III.6. PARTIE EXPERIMENTALE :

❖ Synthèse des adduits de Bayllis-Hillman quinoléiques :

Mode opératoire général

Dans un ballon de 50 ml, on introduit 350 mg de silice, 22 mg (0,2 mmole ; 0,15 éq.) de DABCO, 7 ml (77,7 mmole ; 58,8 éq.) d'acrylate de méthyle et 300 mg (1,32 mmole) d'aldéhyde substitué ou non. Le mélange réactionnel est abandonné sous agitation magnétique à température ambiante pendant 8 à 17 jours. Lorsque la réaction est terminée (confirmé par la CCM), le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice, en utilisant un mélange acétate d'éthyle hexane (20/80).

3-hydroxy-3-(2-méthoxyquinoléin-3-yl)-2-méthylènepranoate de méthyle 7a :

En partant de 0,3g (1,60 mmole) de 2-méthoxy-3-formylquinoléine **5a** de 11 ml d'acrylate de méthyle et suivant le mode opératoire générale on obtient 0,41g du composé **7a**, sous forme d'une poudre blanche.

Rdt = 95%

T_{fus} = 80°C

R_f = 0,43 (Eluant: AcOEt/ Ep (4/6)).

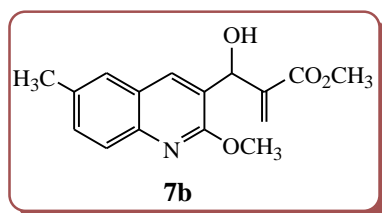
IR (KBr; ν cm⁻¹): 3307 (OH), 1724 (COO), 1625,7 (C=C).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 8,08 (sl, 1H, H-C₄); 7,85 (dd, 1H, $J = 8,4$ Hz, $J = 1,3$ Hz, H-C₈); 7,75 (dd, 1H, $J = 8,0$ Hz, $J = 1,5$ Hz, H-C₅); 7,63 (ddd, 1H, $J = 8,6$ Hz, $J = 7,0$ Hz, $J = 1,5$ Hz, H-C₇); 7,4 (ddd, 1H, $J = 8,1$ Hz, $J = 7,0$ Hz, $J = 1,2$ Hz, H-C₆); 6,36 (dd, 1H, $J = 0,9$ Hz, $J = 0,7$ Hz, =CH₂, H_a); 5,89 (dl, 1H, $J = 5,4$ Hz, CHOH); 5,78 (t, 1H, $J = 1,1$ Hz, =CH₂, H_b); 4,08 (s, 3H, C₂OCH₃); 3,75 (s, 3H, CO₂CH₃); 3,58 (dd, 1H, $J = 6,1$ Hz, $J = 1,2$ Hz OH).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm: 166,97 (CO); 159,56 (C_q, C₂); 145,97 (C_q, C_{8a}); 140,43 (C=CH₂); 135,92 (CH, C₄); 129,50 (CH, C₇); 127,77 (CH, C₈); 126,86 (CH, C₅); 126,73

(C=CH₂); 125,2 (C_q, C₃); 125,12 (C_q, C_{4a}); 124,28 (CH, C₆); 68,31 (CHOH); 53,57 (C₂OCH₃); 52,10 (CO₂CH₃).

3-hydroxy-3-(2-méthoxy-6-méthylquinoléin-3-yl)-2-méthylènepranoate de méthyle 7b :



On condense 0,3g (1,49 mmole) de 2-méthoxy-3-formyl-6-méthylquinoléine **5b** avec 10 ml de l'acrylate de méthyle on obtient après purification 0,38g du produit **7b**, sous forme de cristaux blancs.

Rdt = 90%

T_{fus} = 129°C

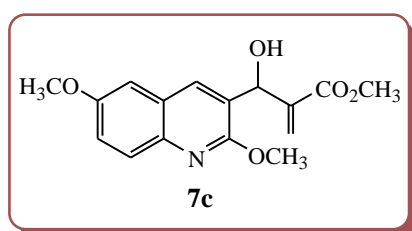
R_f = 0,40 (Eluant: AcOEt/ Ep (4/6)).

IR (KBr; ν cm⁻¹): 3391 (OH), 1726 (COO), 1626 (C=C).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 7,99 (s, 1H, H-C₄); 7,74 (d, 1H, J = 8,5 Hz, H-C₈); 7,51 (dl, J = 1,3 Hz, 1H, H-C₅); 7,45 (dd, 1H, J = 8,5 Hz, J = 2,0 Hz, H-C₇); 6,35 (dd, 1H, J = 0,9 Hz, J = 0,6 Hz, C=CH₂, H_a); 5,87 (dl, 1H, J = 5,2 Hz, CHOH); 5,78 (t, 1H, J = 1,2 Hz, C=CH₂, H_b); 4,06 (s, 3H, C₂OCH₃); 3,75 (s, 3H, CO₂CH₃); 3,56 (dl, 1H, J = 6,0 Hz, OH); 2,48 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm : 166,96 (CO); 159,13 (C_q, C₂); 144,25 (C_q, C_{8a}); 140,49 (C=CH₂); 135,44 (CH, C₄); 133,86 (C_q, C₆); 131,53 (CH, C₇); 126,90 (CH, C₅); 126,61 (C=CH₂); 126,56 (CH, C₈); 125,14 (C_q, C₃); 124,93 (C_q, C_{4a}); 68,39 (CHOH); 53,48 (C₂-OCH₃); 52,08 (CO₂CH₃); 21,32 (CH₃).

3-hydroxy-3-(2,6-diméthoxyquinoléin-3-yl)-2-méthylènepranoate de méthyle 7c:



A partir de 0,476g de 2-méthoxy-3-formyl-6-méthoxyquinoléine **5c** (2,19 mmole) et de 12 ml de l'acrylate de méthyle on obtient 0,53g du produit **7c**, sous forme d'une poudre blanche.

Rdt = 80%

T_{fus} = 90°C

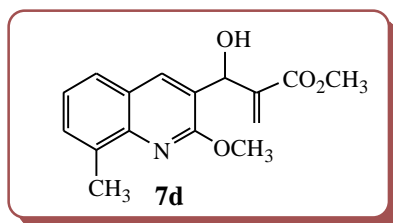
R_f = 0,38 (Eluant: AcOEt/ Ep (4/6)).

IR (KBr; ν cm^{-1}): 3376 (OH), 1718 (COO), 1625 (C=C).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 7,98 (dd, 1H, $J = 1,1$ Hz, $J = 0,8$ Hz, H-C₄); 7,75 (dd, 1H, $J = 9,1$ Hz, $J = 0,6$ Hz, H-C₈); 7,27 (dd, 1H, $J = 9,1$ Hz, $J = 2,9$ Hz, H-C₇); 7,06 (d, 1H, $J = 2,8$ Hz, H-C₅); 6,36 (dd, 1H, $J = 1,0$ Hz, $J = 0,6$ Hz, =CH₂, H_a); 5,86 (dl, 1H, $J = 4,9$ Hz, CHOH); 5,79 (t, 1H, $J = 1,1$ Hz, =CH₂, H_b); 4,04 (s, 3H, C₂OCH₃); 3,88 (s, 3H, OCH₃); 3,75 (s, 3H, CO₂CH₃); 3,63 (d, 1H, $J = 6,1$ Hz, OH).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm : 166,97 (CO); 158,25 (C_q, C₆); 156,26 (C_q, C₂); 141,36 (C_q, C_{8a}); 140,47 (C=CH₂); 135,05 (CH, C₄); 128,16 (CH, C₅); 126,65 (C=CH₂); 125,76 (C_q, C₃); 125,21 (C_q, C_{4a}); 121,20 (CH, C₈); 106,43 (CH, C₇); 68,37 (CHOH); 55,54 (C₆-OCH₃); 53,43 (C₂-OCH₃); 52,08 (CO₂CH₃).

3-hydroxy-3-(2-méthoxy-8-méthylquinoléin-3-yl)-2-méthylènepropanoate de méthyle 7d:



La condensation de 0,3g de 2-méthoxy-3-formyl-8-méthylquinoléine **5d** (1,49 mmole) et 12 ml d'acrylate de méthyle suivant la procédure générale nous donne 0,41g du produit **7d**, sous forme d'une poudre blanche.

Rdt = 96%

T_{fus} = 68°C

R_f = 0,52 (Eluant: AcOEt/ Ep (4/6)).

IR (KBr; ν cm^{-1}): 3376 (OH), 1734 (COO), 1625 (C=C).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 8,05 (dl, 1H, $J = 0,8$ Hz, H-C₄); 7,60 (ddl, 1H, $J = 8,0$ Hz, $J = 0,9$ Hz, H-C₅); 7,48 (ddd, 1H, $J = 7,1$ Hz, $J = 1,5$ Hz, $J = 0,9$ Hz, H-C₇); 7,29 (dd, 1H, $J = 8,0$

Hz, $J = 7,2$ Hz, H-C₆); 6,36 (dd, 1H, $J = 0,9$ Hz, $J = 0,7$ Hz, =CH₂, H_a); 5,89 (dl, 1H, $J = 5,8$ Hz, CHOH); 5,79 (t, 1H, $J = 1,2$ Hz, =CH₂, H_b); 4,09 (s, 3H, C₂-OCH₃); 3,75 (s, 3H, CO₂CH₃); 3,58 (dl, 1H, $J = 6,3$ Hz, OH); 2,69 (s, 3H, CH₃).

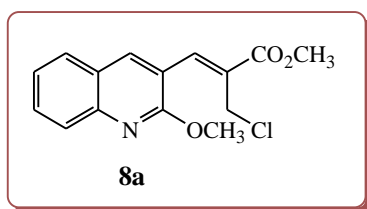
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm : 166,97 (CO); 158,52 (C_q, C₂); 144,73 (C_q, C_{8a}); 140,50 (C=CH₂); 136,20 (CH, C₄); 135,02 (C_q, C₈); 129,67 (CH, C₇); 126,62 (C=CH₂); 125,57 (CH, C₅); 124,97 (C_q, C₃); 124,50 (C_q, C_{4a}); 123,92 (CH, C₆); 68,39 (CHOH); 53,34 (C₂OCH₃); 52,07 (CO₂CH₃); 17,66 (CH₃).

❖ L'acétylation des adduits de Baylis-Hillman quinoléïques par le chlorure d'acétyle :

Mode opératoire général

Dans un ballon de 50 ml, on introduit 0,4g (1 éq. ; 1,32 mmol) de l'adduit de Baylis-Hillman **7a-d**, 9,5 ml de CH₂Cl₂ et 0,381 ml (3,56 éq.) de pyridine. Cette mixture est refroidie dans un bain de glace à 0°C. Par la suite à l'aide d'une seringue, 0,228 ml de chlorure d'acétyle AcCl (2,44 éq.) est ajoutée goutte à goutte durant 2 minutes. Le mélange est laissé sous agitation magnétique pendant 2 heures (la réaction est suivie par CCM jusqu'à disparition de produit de départ). Le mélange est ensuite acidifié lentement avec 9,5 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique (1N). La couche aqueuse est extraite deux fois avec l'acétate d'éthyle (10 ml). Les couches organiques combinées seront lavées deux fois avec une solution saturée de NaHCO₃ (10 ml) et séchées sur le sulfate de sodium Na₂SO₄ puis concentrées sous vide. Le résidu obtenu est ensuite purifié sur une colonne de gel de silice en utilisant l'acétate d'éthyle et l'hexane (10/90) comme éluant.

2-Chlorométhyl-3-(2-méthoxyquinoléin-3-yl)prop-2-èn-1-oate de méthyle 8a :



En partant de 0,3g (1,1 mmole) de 3-(2-méthoxyquinoléine)-3-hydroxy-2-méthylène propanoate de méthyle **7a** et 0,1902 ml (2,44 éq.) de chlorure d'acétyle on obtient 0,1798g du produit **8a**, sous forme de cristaux blancs.

Rdt = 30 %

$T_{\text{fus}} = 105\text{ °C}$

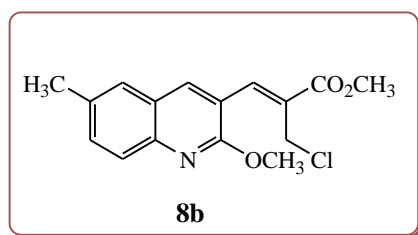
$R_f = 0,56$ (Eluant: AcOEt/Ep (4/6)).

IR (KBr; $\nu\text{ cm}^{-1}$): 1714 (CO), 1601 (C=C), 774 (CH₂Cl).

RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ ppm: 8,37 (s, 1H, H-C₄); 8,04 (d, 1H, $J = 1,0\text{ Hz}$, CH=); 7,87 (dd, 1H, $J = 8,4\text{ Hz}$, $J = 1,3\text{ Hz}$, H-C₈); 7,82 (dd, 1H, $J = 8,0\text{ Hz}$, $J = 1,4\text{ Hz}$, H-C₅); 7,70 (ddd, 1H, $J = 8,4\text{ Hz}$, $J = 7,0\text{ Hz}$, $J = 1,5\text{ Hz}$, H-C₇); 7,45 (ddd, 1H, $J = 8,1\text{ Hz}$, $J = 7,0\text{ Hz}$, $J = 1,2\text{ Hz}$, H-C₆); 4,47 (s, 2H, CH₂Cl); 4,11 (s, 3H, C₂-OCH₃); 3,91 (s, 3H, CO-OCH₃).

RMN ¹³C (100 MHz; CDCl₃) δ ppm: 166,30 (C_q, CO); 159,75 (C_q, C₂); 146,87 (C_q, C_{8a}); 138,70 (CH, C₄); 138,29 (=CH); 130,79(CH, C₇); 129,97 (C_q, =C); 128,42 (CH, C₅); 127,06(CH, C₈); 124,71 (CH, C₆); 124,67 (C_q, C₃); 119,24 (C_q, C_{4a}); 53,94 (C₂-OCH₃); 52,59 (CO₂CH₃); 39,22 (CH₂Cl).

2-Chlorométhyl-3-(2-méthoxy-6-méthylquinoléin-3-yl)prop-2-èn-1-oate de méthyle 8b :



A partir de 0,3g (1,0452 mmole) de 3-(2-méthoxy-6-méthylquinoléine)-3-hydroxy-2-méthylènepropanoate de méthyle **7b** et 0,181 ml (2,44 éq.) de chlorure d'acétyle on obtient 0,125 g du composé **8b**, sous forme de cristaux beiges.

Rdt = 39 %

$T_{\text{fus}} = 119\text{ °C}$.

$R_f = 0,60$ (Eluant: AcOEt/Ep (4/6)).

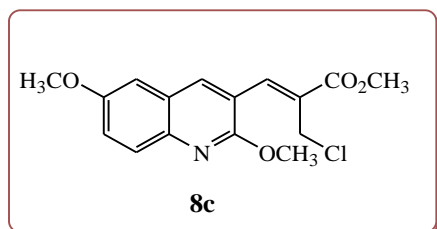
IR (KBr; $\nu\text{ cm}^{-1}$): 1726 (CO), 1633 et 1610 (C=C), 828 (CH₂Cl).

RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ ppm: 8,29 (d, 1H, $J = 1,1\text{ Hz}$, H-C₄); 8,04 (dd, 1H, $J = 1,0\text{ Hz}$, $J = 0,4\text{ Hz}$, CH=); 7,76 (dd, 1H, $J = 8,5\text{ Hz}$, $J = 1,0\text{ Hz}$, H-C₈); 7,58 (sept, 1H, $J = 0,4\text{ Hz}$, H-C₅); 7,52 (ddd, 1H, $J = 8,5\text{ Hz}$, $J = 2,0\text{ Hz}$, $J = 0,5\text{ Hz}$, H-C₇); 4,47 (s, 2H, CH₂Cl); 4,09 (s, 3H, C₂-OCH₃); 3,90 (s, 3H, CO-OCH₃); 2,50 (cinq, 3H, $J = 0,4\text{ Hz}$, C₆-CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz; CDCl₃) δ ppm: 166,34(C_q, CO); 159,32(C_q, C₂); 145,20(C_q, C_{8a}); 138,50 (=CH); 138,20(CH, C₄); 134,39(C_q, C₆); 132,87(CH, C₇); 129,75(C_q,=C); 127,49 (CH, C₅);

126,74(CH, C₈); 124,61 (C_q, C_{4a}); 119,07 (C_q, C₃); 53,83 (C₂-OCH₃); 52,56 (CO₂CH₃); 39,29 (CH₂); 21,27 (C₆-CH₃).

2-Chlorométhyl-3-(2,6-diméthoxyquinoléin-3-yl)prop-2-èn-1-oate de méthyle 8c :



A partir de 0,4g de 3-(2-méthoxy-6-méthoxyquinoléine)-3-hydroxy-2-méthylène propanoate de méthyle **7c** (1,3201 mmol) et de 0,2286 ml (2,44 équ.) chlorure d'acétyle on obtient 0,2368 g du produit **8c**, sous forme de cristaux jaune clairs.

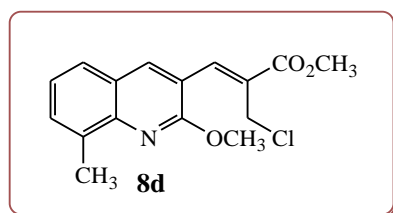
Rdt = 55 %

R_f = 0,58 (Eluant: AcOEt/Ep (4/6)).

RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δppm: 8,28 (d, 1H, *J* = 1,0 Hz, H-C₄); 8,04 (dd, 1H, *J* = 1,1 Hz, *J* = 0,5 Hz, CH=); 7,76 (dt, 1H, *J* = 9,1 Hz, *J* = 1,2 Hz, *J* = 0,6 Hz, H-C₈); 7,32 (dd, 1H, *J* = 9,1 Hz, *J* = 2,8 Hz, H-C₇); 7,05 (d, 1H, *J* = 2,8 Hz, H-C₅); 4,48 (s, 2H, CH₂Cl); 4,08 (s, 3H, C₂-OCH₃); 3,92 (s, 3H, C₆-OCH₃); 3,91 (s, 3H, CO-OCH₃).

RMN ¹³C (100 MHz; CDCl₃) δppm: 166,32 (C_q, CO); 158,47 (C_q, C₂); 156,51 (C_q, C₆); 142,40 (C_q, C_{8a}); 138,48(=CH-C₃); 137,60 (CH, C₄); 129,80 (C_q, =C); 128,39 (CH, C₈); 125,24 (C_q, C₃); 122,76 (CH, C₇); 119,23 (C_q, C_{4a}); 106,58 (CH, C₅); 55,65 (C₆-OCH₃); 53,78 (C₂-OCH₃); 52,57 (CO₂CH₃); 39,35 (CH₂).

2-Chlorométhyl-3-(2-méthoxy-7-méthylquinoléin-3-yl)prop-2-èn-1-oate de méthyle 8d :



Partant de 0,3 g (1,0452 mmol) de 3-(2-Méthoxy-8-méthylquinoléine)-3-hydroxy-2-méthylènepranoate de méthyle **7d** plus 0,181 ml (2,44 éq.) chlorure d'acétyle on obtient après purification 0,1346 g du composé **8d**, sous forme de cristaux blancs.

Rdt = 24 %

T_{fus} = 105°C.

R_f = 0,62 (Eluant: AcOEt/Ep (4/6)).

IR (KBr; ν cm⁻¹): 1707 (COO), 1607 (C=C), 763 (CH₂Cl).

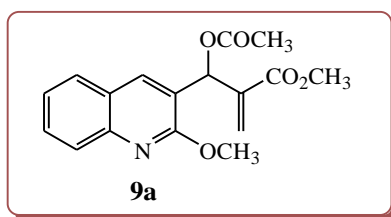
RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ ppm: 8,34 (d, 1H, J = 1,0 Hz, H-C₄); 8,06 (d, 1H, J = 0,8 Hz, CH=); 7,66 (dd, 1H, J = 8,0 Hz, J = 0,7 Hz, H-C₅); 7,55 (ddd, 1H, J = 7,1Hz, J = 1,4Hz, J = 0,9 Hz, H-C₇); 7,34 (dd, 1H, J = 7,9 Hz, J = 7,3 Hz, H-C₆); 4,47 (s, 2H, CH₂Cl); 4,11 (s, 3H, C₂-OCH₃); 3,91(s, 3H, CO-OCH₃); 2,70(s, 3H, C₈-CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz; CDCl₃) δ ppm: 166,36 (C_q, CO); 158,75 (C_q, C₂); 145,64 (C_q, C_{8a}); 138,99(CH, C₄); 138,41(=CH-C₃); 135,27 (C_q, C₈); 130,96 (CH, C₇); 129,80 (C_q, =C); 126,23 (CH, C₅); 124,46 (C_q, C₃); 124,34 (CH, C₆); 118,64 (C_q, C_{4a}); 53,71 (C₂-OCH₃); 52,57 (CO₂CH₃); 39,35 (CH₂); 17,60 (C₈-CH₃).

❖ **L'acétylation des adduits de Baylis-Hillman quinoléiques par l'anhydride acétique :**

Mode opératoire général

A une solution du produit de Baylis-Hillman **7a-d** (0,5g, 1,83 mmole) dans le dichlorométhane CH₂Cl₂ anhydre (55 ml) on ajoute la triéthylamine Et₃N (0,308 ml; 1,2 mmol) et le DMAP comme catalyseur. Sous agitation modérée, on refroidit la mixture dans un bain de glace dont la température est entre 0 et 5 °C. A cette température, on ajoute une solution d'anhydride acétique Ac₂O (0,173 ml) et de dichlorométhane CH₂Cl₂ (9 ml), le mélange est abandonné sous agitation pendant 20 à 30 minutes (la réaction est suivie par CCM jusqu'à disparition du produit de départ). Le solvant et la triéthylamine sont éliminés sous pression réduite. Le résidu obtenu est ensuite purifié sur une colonne de gel de silice en utilisant comme éluant un mélange d'acétate d'éthyle et l'hexane (10/90).

3-Acéthoxy-3-(2-méthoxyquinoléin-3-yl)-2-méthylènepréanoate de méthyle 9a:

A partir de 0,5 mg (1,84 mmol) de l'adduit de Baylis-Hillman **7a** et 0,3 ml l'anhydride acétique, on obtient après purification 0,213 g du composé **9a** sous forme de Cristaux blancs.

Rdt = 40 %

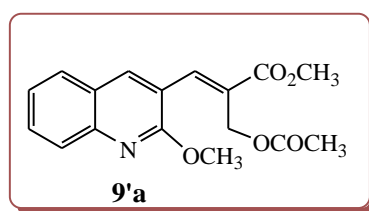
T_{fus} = 90°C

R_f = 0,64 (Eluant : AcOEt/Ep (4/6)).

IR (KBr; ν cm⁻¹): 3400, 2953, 1711 (COO), 1700 (COO).

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,93 (td, 1H, $J = 0,8$ Hz, $J = 0,3$ Hz, H-C₄); 7,85 (ddd, 1H, $J = 8,4$ Hz, $J = 1,9$ Hz, $J = 0,7$ Hz, H-C₈); 7,72 (ddt, 1H, $J = 8,0$ Hz, $J = 1,5$ Hz, $J = 0,5$ Hz, H-C₅); 7,64 (ddd, 1H, $J = 8,5$ Hz, $J = 7,0$ Hz, $J = 1,5$ Hz, H-C₇); 7,40 (ddd, 1H, $J = 8,1$ Hz, $J = 7,0$ Hz, $J = 1,2$ Hz, H-C₆); 7,04 (t, 1H, $J = 0,7$ Hz, $\underline{\text{CHOAc}}$); 6,49 (dd, 1H, $J = 1,3$ Hz, $J = 0,7$ Hz, = $\underline{\text{CH}}_2$, H_a); 5,75 (dd, 1H, $J = 1,3$ Hz, $J = 0,8$, Hz, = $\underline{\text{CH}}_2$, H_b); 4,08 (s, 3H, C₂-OCH₃); 3,74 (s, 3H, CO₂CH₃); 2,15 (s, 3H, COCH₃).

RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm: 169,35 (=C- $\underline{\text{CO}}$); 165,48 ($\underline{\text{CO}}$); 159,60 (C_q, C₂); 146,33 (C_q, C_{8a}); 138,20 ($\underline{\text{C}}=\underline{\text{CH}}_2$); 136,21 ($\underline{\text{CH}}$, C₄); 129,80 ($\underline{\text{CH}}$, C₇); 127,94 (C= $\underline{\text{CH}}_2$); 127,65 ($\underline{\text{CH}}$, C₅); 126,94 ($\underline{\text{CH}}$, C₈); 124,79 (C_q, C_{4a}); 124,25 ($\underline{\text{CH}}$, C₆); 122,32 (C_q, C₃); 68,12 (AcO $\underline{\text{CH}}$); 53,74 (C₂ O $\underline{\text{CH}}_3$); 52,15 (CO₂ $\underline{\text{CH}}_3$); 20,98 (CO $\underline{\text{CH}}_3$).

2-Acéthoxyméthyl-3-(2-méthoxyquinoléin-3-yl)prop-2-èn-1-oate de méthyle 9'a:

On obtient 0,122 g du composé **9'a** sous forme d'une poudre beige

Rdt = 23 %

$T_{\text{fus}} = 85^{\circ}\text{C}$

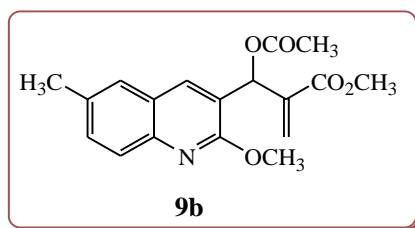
$R_f = 0,77$ (Eluant : AcOEt/Ep (4/6)).

IR (KBr; ν cm^{-1}): 3414, 2953, 1739 (COO), 1696 (COO).

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8,15 (d, 1H, $J = 0,9$ Hz, H-C₄); 7,93 (sl, 1H, $\underline{\text{CH}}=$); 7,88 (d, 1H, $J = 0,9$ Hz, H-C₈); 7,78 (dd, 1H, $J = 8,4$ Hz, $J = 2,0$ Hz, H-C₅); 7,52 (dd, 1H, $J = 2,0$ Hz, $J = 0,5$ Hz, H-C₇); 7,46 (ddd, 1H, $J = 8,1$ Hz, $J = 7,0$ Hz, $J = 1,2$ Hz, H-C₆); 4,99 (s, 2H, $\underline{\text{OCH}}_2$); 4,12 (s, 3H, $\text{C}_2\text{-OCH}_3$); 3,90 (s, 3H, CO_2CH_3); 2,10 (s, 3H, COCH_3).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, CDCl_3) δ ppm: 170,57 ($\underline{\text{CO}}$); 166,91 ($\underline{\text{CO}}_2\text{CH}_3$); 159,31 (C_q); 145,24 (C_q); 140,10 ($\underline{\text{CH}}=\text{C}$); 138,13 ($\underline{\text{CH}}$, C_4); 134,31 (C_q); 132,73 ($\underline{\text{CH}}$, C_7); 132,73 ($\underline{\text{CH}}$, C_5); 128,21 (C_q); 126,65 ($\underline{\text{CH}}$, C_8); 124,51 (C_q); 119,12 (C_q); 59,54 ($\underline{\text{CH}}_2$); 53,81 ($\text{C}_2\text{-OCH}_3$); 52,39 ($\text{CO}_2\underline{\text{CH}}_3$); 21,29 (CO-CH_3).

3-Acéthoxy-3-(2-méthoxyl-6-méthylquinoléin-3-yl)-2-méthylènepropanoate de méthyle 9b:



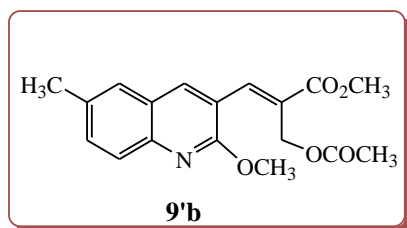
Partant de 0,5 g (1,74 mmol) de l'adduit de Baylis-Hillman **7b** et 0,181 ml anhydride acétique on obtient après purification 0,191 g du composé **9b** sous forme de cristaux blancs.

Rdt = 36 %

$R_f = 0,57$ (Eluant : AcOEt/Ep (4/6)).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,85 (s, 1H, H-C₄); 7,73 (dd, 1H, $J = 1,6$ Hz, $J = 0,4$ Hz, H-C₈); 7,49 (dd, 1H, $J = 1,6$ Hz, $J = 1,0$ Hz, H-C₇); 7,46 (dd, 1H, $J = 2,0$ Hz, $J = 0,4$ Hz, H-C₅); 7,01 (t, 1H, $J = 0,6$ Hz, $\underline{\text{CHOAc}}$); 6,47 (t, 1H, $J = 0,7$ Hz, $=\underline{\text{CH}}_2$, H_a); 5,73 (dd, 1H, $J = 1,3$ Hz, $J = 0,9$ Hz, $=\underline{\text{CH}}_2$, H_b); 4,06 (s, 3H, $\text{C}_2\text{-OCH}_3$); 3,74 (s, 3H, CO_2CH_3); 2,47 (s, 3H, $\text{C}_6\text{-CH}_3$); 2,14 (s, 3H, COCH_3).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm: 169,36 ($\underline{\text{COCH}}_3$); 165,52 ($\underline{\text{CO}}_2\text{CH}_3$); 159,18 (C_q); 144,64 (C_q); 138,29 (C_q); 135,71 ($\underline{\text{CH}}$, C_4); 133,85 (C_q); 127,87 ($\text{C}=\underline{\text{CH}}_2$); 127,20 ($\underline{\text{CH}}$, C_5); 126,8 ($\underline{\text{CH}}$, C_7); 126,64 ($\underline{\text{CH}}$, C_8); 124,75 (C_q); 122,14 (C_q); 68,19 ($\underline{\text{CHOAc}}$); 53,65 ($\text{C}_2\text{-OCH}_3$); 52,15 ($\text{CO}_2\underline{\text{CH}}_3$); 21,29 ($\text{C}_6\text{-CH}_3$); 21,00 (COCH_3).

2-Acéthoxyméthyl-3-(2-méthoxyl-6-méthylquinoléin-3-yl)prop-2-èn-1-oate de méthyle 9'b:

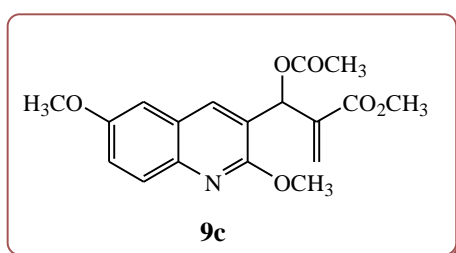
On obtient aussi 0,095g de l'isomère **9'b**.

Rdt = 18 %

R_f = 0,59 (Eluant : AcOEt/Ep (4/6)).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δppm: 8,11 (sl, 1H, H-C₄); 7,90 (d, 1H, *J* = 0,9 Hz, CH=); 7,75 (dd, 1H, *J* = 0,4Hz, *J* = 0,9 Hz, H-C₈); 7,50 (dd, 1H, *J* = 8,4 Hz, *J* = 2,0 Hz, H-C₇); 7,44 (dd, 1H, *J* = 2,0 Hz, *J* = 0,5Hz, H-C₅); 4,96 (s, 2H, OCH₂); 4,09 (s, 3H, C₂-OCH₃); 3,87 (s, 3H, CO₂CH₃); 2,49 (s, 3H, C₆-CH₃); 2,13 (s, 3H, COCH₃).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δppm: 170,58 (CO); 166,92 (CO₂CH₃); 159,32 (C_q); 145,24(C_q); 140,11 (CH=C); 138,14 (CH, C₄); 134,33 (C_q); 132,73 (CH, C₇); 131,83 (CH, C₅); 128,22(C_q); 126,78 (CH, C₈); 1245,2 (C_q); 119,13 (C_q); 59,55 (CH₂); 53,81 (C₂-OCH₃); 52,39 (CO₂CH₃); 21,29 (C₆-CH₃); 21,00 (CO-CH₃).

3-Acéthoxy-3-(2,6-diméthoxyquinoléin-3-yl)-2-méthylènepropanoate de méthyle 9c:

A partir de 0,5 g (1,65 mmol) de l'adduit de Baylis-Hillman **7c** et de 0,181 ml d'anhydride acétique, on obtient après purification 0,238 g du composé **9c** sous forme de cristaux beiges.

Rdt = 45%

T_{fus} = 112°C

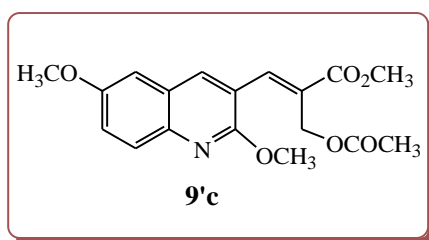
R_f = 0,55 (Eluant : AcOEt/Ep (4/6)).

IR (KBr; ν cm^{-1}): 2951, 1757(COO), 1718(COO).

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,87 (s, 1H, H-C₄); 7,78 (d, 1H, $J = 9,1$ Hz, H-C₈); 7,31 (dd, 1H, $J = 9,1\text{Hz}$, $J = 2,8$ Hz, H-C₇); 7,07 (d, 1H, $J = 2,8$ Hz, H-C₅); 7,03 (s, 1H, CHOAc); 6,50 (sl, 1H, $=\text{CH}_2$, H_a); 5,76 (t, 1H, $J = 1,0$ Hz, $=\text{CH}_2$, H_b); 4,06 (s, 3H, C₂-OCH₃); 3,90(s, 3H, C₆-OCH₃); 3,76 (s, 3H, CO₂CH₃); 2,17 (s, 3H, COCH₃).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, CDCl_3) δ ppm: 169,37 (COO); 165,51 (COCH_3); 158,31 (C_q, C₆); 156,22(C_q, C₂); 141,76 (C_q, C_{8a}); 138,23 ($\text{C}=\text{CH}_2$); 135,31 (CH , C₄); 128,26 (CH , C₅); 127,93 ($\text{C}=\text{CH}_2$); 125,34 (CH , C₈); 122,36 (CH , C₇); 121,52 (C_q, C_{4a}); 106,29 (C_q, C₃); 68,21 (CHOAc); 55,53 (C₆-OCH₃); 53,61 (C₂-OCH₃); 52,17 (CO₂CH₃); 21,02 (COCH₃).

2-Acéthoxyméthyl-3-(2,6-diméthoxyquinoléin-3-yl)prop-2-èn-1-oate de méthyle 9a:



On obtient aussi 0,111g de l'isomère **9'c** sous forme d'une poudre jaune.

Rdt = 21%

T_{fus} = 127°C

R_f = 0,56 (Eluant : AcOEt/Ep (4/6)).

IR (KBr; ν cm^{-1}): 2959; 1778(COO); 1640; 1610(C=C).

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8,11 (dl, 1H, $J = 0,5$ Hz, H-C₄); 7,89 (sl, 1H, $=\text{CH}$); 7,78 (d, 1H, $J = 9,1\text{Hz}$, H-C₈); 7,35 (dd, 1H, $J = 9,1\text{Hz}$, $J = 2,8$ Hz, H-C₇); 7,02 (d, 1H, $J = 2,8$ Hz, H-C₅); 5,00 (s, 2H, OCH₂); 4,10 (s, 3H, C₂-OCH₃); 3,93 (s, 3H, C₆-OCH₃); 3,89 (s, 3H, CO₂CH₃); 2,13 (s, 3H, COCH₃).

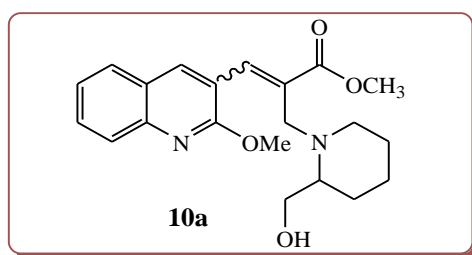
RMN ^{13}C (62.6 MHz, CDCl_3) δ ppm: 170,60 (CO_2CH_3); 166,88 (CO); 158,46 (C_q, C₆); 156,45(C_q, C₂); 142,40 (C_q, C_{8a}); 139,88 ($\text{CH}=\text{C}$); 137,52 (CH , C₄); 128,42 (CH , C₅); 128,38 ($\text{C}=\text{CH}$); 125,11 (CH , C₈); 122,38 (CH , C₇); 119,31 (C_q, C_{4a}); 106,56 (C_q, C₃); 59,49 (CHOAc); 55,61 (C₆OCH₃); 53,76 (C₂OCH₃); 52,39 (CO₂CH₃); 20,99 (COCH₃).

❖ L'addition d'un aminoalcool sur acétates de Baylis-Hillman quinoléiques:

Mode opératoire général

A une solution d'acétyle de Baylis-Hillman **9** (127 mg, 0,385 mmole, 1 éq.) et d'un aminoalcool (44,4 mg, 0,386 mmole, 1 éq.) dans CH₂Cl₂ (4 ml), est additionné un K₂CO₃ (94,2 mg, 0,772 mmole, 2 éq.). Le mélange est agité pendant 24 heures à température ambiante jusqu'à la disparition du produit de départ. La réaction est ensuite traitée par l'addition de 6 ml d'eau. La phase organique est lavée par une solution de chlorure de sodium NaCl (6 ml), puis séchée sur du sulfate de sodium anhydre Na₂SO₄. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu obtenu est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant comme éluant un mélange d'acétate d'éthyle et l'hexane (15/90).

2-(2-Hydroxyméthyl-piperidin-1-ylméthyl)-3-(2-méthoxy-quinoléin-3-yl)prop-2-èn-1-oate de méthyle 10a:



Suivant le mode opératoire générale et à partir de 0,1 g (0,032 mmole) d'acétate **9a**, on obtient 0,063 g du produit **10a**, sous forme de Cristaux jaunes.

Rdt = 54%

T_{fus} = 142°C

R_f = 0,47 (Eluant ; AcOEt/Ep (1/1))

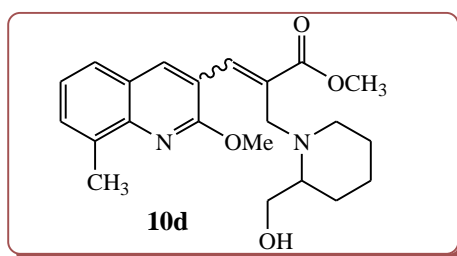
IR (KBr; ν cm⁻¹): 3393(OH); 1723 (COO); 1621 (C=C).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,06 (s, 1H, H-C₄); 7,93 (s, 1H, CH=); 7,86 (dd, 1H, J = 8,4 Hz, J = 1,3 Hz, H-C₈); 7,78 (dd, 1H, J = 8,0 Hz, J = 1,3 Hz, H-C₅); 7,67 (ddd, 1H, J = 8,4 Hz, J = 7,0 Hz, J = 1,5 Hz, H-C₇); 7,43 (ddd, 1H, J = 8,1 Hz, J = 7,0 Hz, J = 1,2 Hz, H-C₆); 4,46 (s, 1H, OH); 4,10 (s, 3H, C₂-OCH₃); 3,98 (dd, 1H, J = 11,9 Hz, J = 3,8 Hz, CH₂-OH, H_a); 3,96 (dd, 1H, J = 12,9 Hz, J = 1,0 Hz, =C-CH₂-N, H_a); 3,87 (s, 3H, CO₂CH₃); 3,48 (dd, 1H, J = 11,8 Hz, J = 3,7 Hz, CH₂-OH, H_b); 3,37 (d, 1H, J = 12,9 Hz, =C-CH₂-N, H_b); 2,94 (dt, 1H, J = 11,3 Hz, J = 3,2 Hz, N-CH₂, H_a); 2,42 (dd, 1H, J = 11,0 Hz, J = 3,6 Hz, N-CH-CH₂); 1,99 (ddd, 1H, J = 12,8 Hz, J = 11,3 Hz, J = 3,6 Hz, N-CH₂, H_b); 1,66 (m, 1H, (-CH₂-CH), H_a); 1,63 (m, 1H, (CHCH₂CH₂, H_a

); 1,53 (m, 1H, (-CH₂-CH, H_b); 1,40 (m, 1H, NCH₂CH₂, H_a); 1,32 (m, 1H, NCH₂CH₂, H_b); 1,22 (m, 1H, (CHCH₂CH₂, H_b).

RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃) δppm: 168,36 (C=O); 159,75 (C_q, C₂); 146,54 (C_q, C_{8a}); 138,81 (CH, C₄); 137,97 (CH=C); 131,40 (CH=C); 130,32 (CH, C₇); 127,94 (CH, C₅); 127,00 (CH, C₈); 124,59 (C_q, C_{4a}); 124,55 (CH, C₆); 119,80 (C_q, C₃); 62,45 (CH₂OH); 62,40 (NCHCH₂); 53,90 (C₂-OCH₃); 52,52 (CO₂CH₃); 50,82 (CH₂-CH₂N); 47,43(=C-CH₂N); 27,06 (-CH₂-CH); 23,79 (N-CH₂-CH₂); 23,43 (CH₂-CH₂-CH₂).

2-(2-Hydroxyméthyl-piperidin-1-ylméthyl)-3-(2-méthoxy-8-méthylquinoléïn-3-yl)prop-2-èn-1-oate de méthyle 10d:



Suivant le mode opératoire générale et à partir de 0,13 g (0,425 mmole) du composé chloré **8d**, on obtient 0,084 g du produit **10d**, sous forme de Cristaux beiges.

Rdt = 52%

T_{fus} = 60°C

R_f = 0,51 (Eluant ; AcOEt/Ep (1/1))

IR (KBr; ν cm⁻¹): 3469 (OH); 1718 (COO); 1607(C=C).

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃) δppm: 7,99 (sl, 1H, H-C₄); 7,89 (d, 1H, J = 1,0 Hz, CH₌); 7,61 (dd, 1H, J = 7,9 Hz, J = 0,9 Hz, H-C₅); 7,52 (dq, 1H, J = 7,1 Hz, J = 0,9 Hz, H-C₇); 7,33 (dd, 1H, J = 7,9 Hz, J = 7,3 Hz, H-C₆); 4,11 (s, 3H, C₂-OCH₃); 4,00 (dd, 1H, J = 11,6 Hz, J = 3,7 Hz, CH₂-OH, H_a); 3,89 (dd, 1H, J = 11,7 Hz, J = 2,4 Hz, CH₂N, H_a); 3,87 (s, 3H, CO₂CH₃); 3,61 (s, 1H, OH); 3,43 (dd, 1H, J = 11,9 Hz, J = 3,3 Hz, CH₂-OH, H_b); 3,22 (d, 1H, J = 12,9 Hz, CH₂-N, H_b); 2,89 (dt, 1H, J = 12,1 Hz, J = 4,0 Hz, =C-CH₂N, H_a); 2,71 (s, 3H, C₈-CH₃); 2,22 (m, 1H, NCH); 1,86 (t, H, J = 11,60 Hz, =C-CH₂-N, H_b); 1,67 (m, 1H, (CHCH₂), H_a); 1,65 (m, 1H, (CHCH₂CH₂), H_a); 1,50 (m, 1H, (CHCH₂), H_b); 1,40 (m, 1H, (NCH₂CH₂), H_a); 1,28 (m, 1H, (NCH₂CH₂), H_b); 1,20 (m, 1H, (CHCH₂CH₂), H_b).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm: 169,61 ($\underline{\text{C}}\text{O}$); 158,84 (C_q , C_2); 145,25 (C_q , C_{8a}); 138,94 ($\underline{\text{C}}\text{H}$, C_4); 136,87($\underline{\text{H}}\underline{\text{C}}=\underline{\text{C}}$); 135,27 (C_q , $\underline{\text{H}}\underline{\text{C}}=\underline{\text{C}}$); 130,35 ($\underline{\text{C}}\text{H}$, C_7); 125,60 ($\underline{\text{C}}\text{H}$, C_5); 124,32 (C_q , C_{4a}); 124,14 ($\underline{\text{C}}\text{H}$, C_6); 119,51 (C_q , C_3); 62,72 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OH}$); 62,18 ($\text{N}\underline{\text{C}}\text{H}$); 53,65 ($\text{C}_2\text{-O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 52,39 ($\text{CO}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 51,00 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{N}$); 48,09 ($=\text{C}-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{N}$); 27,62 ($\text{CH}-\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 24,41 ($\text{NCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 23,78 ($\text{CHCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 17,63 ($\text{C}_8-\underline{\text{C}}\text{H}_3$).

Bibliographie

- ¹ (a) Liao, Y.; Venhuis, B. J.; Rodenhuis, N.; Timmerman, W.; Wikstrom, H.; Meire, E.; Bartoszyk, G. D.; Bottcher, H.; Seyfried, C. A.; Sundell, S. *J. Med. Chem.* 42, **1999**, 2235; (b) Toshiyuki, H.; Tokuhiko, I., Hisao, Y. *G. O.* 2,014,223, **1969**; *Chem. Abstr.* 73, **1970**, 12069.; (c) Standridge, R. T. U.S. 4,125,538, **1978**; *Chem. Abstr.* 90, **1979**, 72246r.; (d) James, G. L.; Goldstein, J. L.; Brown, M. S.; Rawson, T. E.; Somers, T. C.; McDowell, R. S.; Crowley, C. W.; Lucas, B. K.; Levinson, A. D.; Marsters, J. C., Jr. *Science.* 260, **1993**, 1937; (e) Díaz-Gavilán, M.; Rodríguez- Serrano, F.; Gómez-Vidal, J. A.; Marchal, J. A.; Aránega, A.; Gallo, M. Á.; Espinosa, A.; Campos, J. M. *Tetrahedron.* 60, **2004**, 11547.
- ² (a) E. Perucca, *Br. J. Clin. Pharmacol.* 42 **1996** 531–543. (b) K. Nagarajan, J. David, G.A. Bhat, *Indian J. Chem.* 24B, **1985**, 840–844. (c) K.M. Youssef, M.M. Said, *Egypt. J. Pharm. Sci.* 37, **1996**, 45–55. (d) J.A. Diaz, E. Montero, S. Vega, V. Darias, M.L. Tello, S.S. Abdallah, *Arch. Pharm.* 327, **1994**, 157–161. (e) G.D. Sarro, A. Chimirri, A.D. Sarro, R. Gitto, S. Grasso, M. Zappala, *Eur. J. Med. Chem.* 30. **1995**. 925–929. (f) Bajaj, K., Srivastava, V.K., Lata, S., Chandra, R., Kumar, A. *Indian J. Chem.* 42B, **2003**, 1723–1728.
- ³ J.A. Diaz, S. Vega, M.A. Exposito, C.C.S. Mateo, V. Darias, *Arch. Pharm.* 329, **1996**, 352–360.
- ⁴ (a) G. L. Grunewald, V. H. Dahanukar, P. Ching and K. R. Criscione, *J. Med. Chem.*, 39, **1996**, 3539; 2. (b) H. Toshiyuki, I. Takuhiko and Y. Hisao, *Ger. Offen.* 2 014 223, **1970** (*Chem. Abstr.*, 73, **1970**, 120697h).
- ⁵ (a) J.F.F. Liegeois, F.A. Rogister, J. Bruhwylter, J. Damas, T.P. Nguyen, M.O. Inarejos, E.M.G. Chleide, M.G.A. Mercier, J.E. Delarge, *J. Med. Chem.* 37, **1994**, 519–525. (b) Bajaj, K., Srivastava, V.K., Kumar, A., *Indian J. Chem.* 43B, **2004**. 157–161. (c) Kaur, H., Kumar, S., Saxena, K.K., Kumar, A., *Org. Chem. An Indian J.* **2009**. 5 (4), 367–379.
- ⁶ K. Bajaj, V.K. Srivastava, A. Kumar, *Indian J. Chem.* 42B, **2003**, 1149–1155.
- ⁷ (a) Sternbach, L. H. ; Kaiser, S. ; Reeder, E. *J. Am Chem. Soc.* **1960**, 82, 475. (b) Sternbach, L. H.; Reeder, E. *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 1111. (c) Sternbach, L. H.; Reeder, E.; Keller, O.; Metlesics, W. *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 4488. (d) Sternbach, L. H.; Reeder, E. *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 4936. (e) Sternbach, L. H.; Reeder, E.; Archer, G. A. *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 2456. (f) Sternbach, L. H.; Fryer, R. I.; Keller, O.; Metlesics, W.; Sach, G.; Steiger, N. *J. Med. Chem.* **1963**, 6, 261. (g) Haefely, W.; Kyburz, E.; Gerecke, M.; Mohler, H. *Adv. Drug. Res.* **1985**, 14, 165.
- ⁸ (a) Ninomiya, I.; Naito, T.; Jilien, R. M. *Drogen und Psychopharmaka*; Spektrum Akad. Verlag: Heidelberg, **1997**. (b) Masuoka, Y.; Asako, T.; Goto, G.; Noguchi, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, 34, 140.

- ⁹ (a) Schmtz, J. Kunzle, F. Hunziker, F. Gauch, R. *Helv. Chim. Acta.* 50, **1967**, 245. (b) Steiner, G. Franke, A. Hadicke, E. *J. Med. Chem.* 29, **1986**, 1877-1888.
- ¹⁰ K. Nagarajan, J. David, C. Kaul, R. Maller, R. Rao and R. Grewal, *Indian J. Physiol. Pharmacol.*, 19, **1975**, 39 (*Chem. Abstr.*, 83, **1975**, 172257u).
- ¹¹ Maga, G.; Spadari, S. *Curr. Drug Metab.* 3, **2002**, 73.
- ¹² Fattorusso, C.; Gemma, S.; Butini, S.; Huleatt, P.; Catalanotti, B.; Persico, M.; De Angelis, M.; Fiorini, I.; Nacci, V.; Ramunno, A.; Rodriguez, M.; Greco, G.; Novellino, E.; Bergamini, A.; Marini, S.; Coletta, M.; Maga, G.; Spadari, S.; Campiani, G. *J. Med. Chem.* 48, **2005**, 7153.
- ¹³ Butini, S.; Brindisi, M.; Cosconati, S.; Marinelli, L.; Borrelli, G.; Coccone, S. S.; Ramunno, A.; Campiani, G.; Novellino, E.; Zanolli, S.; Samuele, A.; Giorgi, G.; Bergamini, A.; Di Mattia, M.; Lalli, S.; Galletti, B.; Gemma, S.; Maga, G. *J. Med. Chem.* 52, **2009**, 1224.
- ¹⁴ (a) Butini, S.; Gemma, S.; Brindisi, M.; Borrelli, G.; Fiorini, I.; Samuele, A.; Karytinis, A.; Facchini M.; Lossani, A.; Zanolli, S.; Campiani, G.; Novellino, E.; Focher, F.; Maga, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 21 **2011**, 3935–3938. (b) Maga, G.; Ramunno, A.; Nacci, V.; Locatelli, G. A.; Spadari, S.; Fiorini, I.; Baldanti, F.; Paolucci, S.; Zavattoni, M.; Bergamini, A.; Galletti, B.; Muck, S.; Hubscher, U.; Giorgi, G.; Guiso, G.; Caccia, S.; Campiani, G. *J. Biol. Chem.* 276, **2001**, 44653.
- ¹⁵ Kubota, K.; Kurebayashi, H.; Miyachi, H.; Tobe, M.; Onishi, M.; Isobe, Y. *Bioorg. Med. Chem.* 19, **2011**, 3005-3021.
- ¹⁶ (a) F. Ito, N. Hard, H. Kobayashi, N. Kanzaki, *Receptor Agonist*. JP 2006/063064, **2006**. (b) F. Ito, T. Tawaraishi, M. Hirohashi, H. Matsumoto, *Fused Ring Compound*. JP 2006/ 056881, **2006**. (c) F. Itoh, S. Hinuma, N. Kanzaki, Y. Kawamata, T. Tawaraishi, Y. Ishichi, M. Hirohashi, *Receptor Agonists*. US 7534783, **2009**. (d) M. Maruyama, *Therapeutic Agent for Irritable Bowel Syndrome*. WO 2010/ 016552, **2010**.
- ¹⁷ Smith, II, L. M.; Hadari, Y. PCT Int. Appl WO2005009384, **2005**; *Chem. Abstr.* 142, 172179.
- ¹⁸ Pan, W.; Liu, H.; Xu, Y.-J.; Chen, X.; Kim, K. H.; Milligan, D. L.; Columbus, J.; Hadari, Y. R.; Kussie, P.; Wong, W. C.; Labelle, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 15, **2005**, 5474–5477.
- ¹⁹ (a) Carmena, M.; Earnshaw, W. C. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 4, **2003**, 842; (b) Mahadevan, D.; Bearss, D. J.; Vankayalapati, H. *Curr. Med. Chem. Anti-Cancer Agents.* , 3, **2003**. 25; (c) Keen, N.; Taylor, S. *Nat. Rev. Cancer*, 4, **2004**, 927.
- ²⁰ (a) Sawyers, C. L. *Cancer Cell.* 1, **2002**, 413; (b) Brown, P.; Small, D. *Eur. J. Cancer* **2004**, 707; (c) Levis, M.; Small, D. *Curr. Pharm. Des.* 10, **2004**, 1183.
- ²¹ Smith, L, II.; Wong, W. , C.; Kiselyov, A. S.; Burdzovic-Wizemann, S.; Mao, Y.; Xu, Y.; Duncton, M, A. J.; Kim, K.; Piatnitski, E. L.; Doody, J. F.; Wang, Y.; Rosler, R. L.; Milligan, D.

- L.; Columbus, J.; Balagtas, C.; Lee, S.P.; Konovalov, A.; Hadari, Y. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 16, **2006**, 5102–5106.
- ²² (a) Smith, L. M., II; Hadari, Y. PCT. Int. Appl. 20055009384, *Chem. Abstr.* 142, **2005**, 172179; (b) Smith, L., II; Piatnitski, E. L.; Kiselyov, A. S.; Ouyang, X.; Chen, X.; Burdzovic-Wizemann, S.; Xu, Y.; Wang, Y.; Rosler, R. L.; Patel, S. N.; Chiang, H. H.; Milligan, D. L.; Columbus, J.; Wong, W. C.; Doody, J. F.; Hadari, Y. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 16, **2006**, 1643.
- ²³ (a) Rewcastle, G. W.; Denny, W. A.; Bridges, A. J.; Zhou, H.; Cody, D. R.; McMichael, A.; Fry, D. W. *J. Med. Chem.* 38, **1995**, 3482; (b) Rewcastle, G. W.; Palmer, B. D.; Bridges, A. J.; Hollis Showalter, H. D.; Sun, L.; Nelson, J.; McMichael, A.; Kraker, A. J.; Fry, D. W.; Denny, W. A. *J. Med. Chem.* 39, **1996**, 918.
- ²⁴ (a) Robl, J. A.; Simpkins, L. M.; Asaad, M. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 10, **2000**, 257–260; (b) Lauffer, D. J.; Mullican, M. D.; Wannamaker, M. W.; Robidoux, A. L. C.; Livingston, D. J.; Golec, J. M. C.; Nyce, P. L. US 6350741; *Chem. Abstr.* 129, **2002**, 054607d; (c) Rosamond, J.; Becker, C.; Woods, J., Dembofsky, B.; Kang, J.; Ohnmacht, C.; Simpson, T.; Shenvi, A. B.; Jacobs, R. WO 0431154, **2004**.
- ²⁵ (a) Bu'hlmyer, P.; Furet, P. US 5610153; *Chem. Abstr.* 122, **1995**, 214113a; (b) Nagel, A. A. WO 9401421; *Chem. Abstr.* 125, **1996**, 115153u; (c) Murakami, Y.; Hara, H.; Okada, T.; Hashizume, H.; Kii, M. *J. Med. Chem.* 42, **1999**, 2621–2632.
- ²⁶ Fukui, H.; Ikegami, S.; Watanuki, M.; Maruyama, T.; Sumita, Y.; Inoguchi, K. WO 0155121, **2001**.
- ²⁷ (a) Yukimasa, H.; Tozawa, R.; Kori, M.; Kitano, K. US 5726306; *Chem. Abstr.* 120, **1994**, 164246g; (b) Gante, J.; Juraszyk, H.; Raddatz, P.; Wurziger, H.; Melzer, G; Bernotat-Danielowski, S. US 6028090; *Chem. Abstr.* **1995**, 123, 198781e; US 5723480; *Chem. Abstr.* **1995**, 123, 198781e; (c) Hellberg, M.; Graff, G; Gamache, D. A.; Nixon, J. C.; Garner, W. H. EP 0799219; *Chem. Abstr.* **1996**, 125, 167788z; (d) Hamanaka, E. S.; Hawkins, J. M.; Hayward, C. M. US 5770594; *Chem. Abstr.* **1996**, 125, 168038s; (e) Gadwood, R. C.; Kamdar, B. V. EP 1019385, *Der. Abstr.* **1997**, C1997, 212522; (f) Taylor, E. C.; Shih, C.; Lee, K.; Gossett, L. S. WO 9741115; *Chem. Abstr.* **1998**, 128, 003888t.
- ²⁸ Rodgers, J. D.; Cocuzza, A. J. US 6140320; *Chem. Abstr.* **1998**, 130, 237598s.
- ²⁹ Sica, D. A. *J. Clin. Hypertens.* 7, **2005**, 8–11.
- ³⁰ (a) Cale, A. D., Jr.; Gero, T. W.; Walker, K. R.; Lo, Y. S.; Welstead, W. J., Jr.; Jaques, L. W.; Johnson, A. F.; Leonard, C. A.; Nolan, J. C.; Johnson, D. N. *J. Med. Chem.* 32, **1989**, 2178–2199; (b) Cale, A. D., Jr. US 4592866; *Chem. Abstr.* **1984**, 101, 130726f; (c) Kaya, T.; Watanabe, W.; Inaba, T. WO 03024941; *Der. Abstr.* **2003**, C 2003, 313340

- ³¹ (a) Hansen, J.; Klimek, L.; Hormann, K. *Drugs Aging*. **2005**, *22*, 289–296; (b) Gaudy-Marqueste, C.; Grob, J. J.; Richard, M. A. *Ann. Dermatol. Venerol.* *132*, **2005**, 439–449.
- ³² (a) Klunder, J. M.; Hargrave, K. D.; West, M.; Cullen, E.; Pal, K.; Behnke, M. L.; Kapadia, S. R.; McNeil, D. W.; Wu, J. C.; Chow, G. C. *J. Med. Chem.* *35*, **1992**, 1887–1897; (b) Aiello, F.; Brizzi, A.; Garofalo, A.; Grande, F.; Ragno, G.; Dayam, R.; Neamati, N. *Bioorg. Med. Chem.* *15*, **2004**, 4459–4466.
- ³³ (a) Braekman, J-C.; Chalier, A.; Daloze, D.; Heilporn, S.; Pasteels, J.; Plasman, V.; Wang, S. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1749. (b) Laurent, P.; Braekman, J-C.; Daloze, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2057.
- ³⁴ (a) Tietze, L. F.; Brand, S.; Pfeiffer, T. *Angew. Chem., Int. Ed. Eng.* *24*, **1985**, 784. (b) Cheucci, G.; Saba, A. *Tetrahedron:Asymmetry* *8*, **1997**, 699.
- ³⁵ (a) Mukaiyama, T.; Takeda, T.; Osaki, M. *Chem. Lett.* **1977**, 1165. [b34a](#). (c) Tietze, L. F.; Brand, S.; Pfeiffer, T.; Antel, J.; Harms, K.; Sheldrick, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* *109*, **1987**, 921. [34b](#).
- ³⁶ Fiorentino, A.; D'Abrosca, B.; Pacifico, S.; Cefarelli, G.; Uzzo, P.; Monaco, P. *Bioorg. Med. Chem.* *17*, **2007**, 636–639.
- ³⁷ (a) Serrano-Wu, M. H.; Laurent, D. R. S.; Chen, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* *12*, **2002**, 2757; (b) Matyus, P.; Varga, I.; Zara, E.; Mezei, A.; Behr, A.; Simay, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* *7*, **1997**, 2857; (c) Hallinan, E. A.; Hagen, T. J.; Tsymbalov, S.; Stapelfeld, A.; Savage, M. A. *Bioorg. Med. Chem.* *9*, (1), **2001**, 1–6.
- ³⁸ (a) Allaway, C. L.; Daly, M.; Nieuwenhuyzen, M.; Saunders, G. C. *J. Fluorine Chem.* *115*, **2002**, 91; (b) Chelucci, G.; Saba, A.; Valenti, R.; Bacchi, A. *Tetrahedron: Asymmetry*, *11*, **2000**, 3449; (c) Ouyang, X.; Tamayo, N.; Kiselyov, A. S. *Tetrahedron*, *55*, **1999**, 2827.
- ³⁹ D. Huckle, LM. Lockhart, and M. Wright, *J. Chem. Soc.*, **1965**, 1137.
- ⁴⁰ J. Krapcho and C.F. Turk, *U.S. Pat.* 3309361 (**1967**). [CA 68:P2930f]
- ⁴¹ Singh, R.; Parai, M. K.; Mondal, S.; Panda, G. *Synthetic Communications*, *43*, **2013** 253–259.
- ⁴² (a) H.M. Nour EI Din; H.D. Atteya Shawki, *Bull. Pac. Pharm., Cairo Univ.*, *9*(1), **1970**, 245. (b) H.M. Nour EI Din; H. D. Atteya Shawki, *Bull. Pac. Pharm., Cairo Univ.*, *9*(1), **1970**, 253.
- ⁴³ M.K. Raja, K. Rajeshwar, and C. Sudhakar, *Acta Cienc. Indica, [Ser.] Chem.*, *10*(4), **1984**, 267.
- ⁴⁴ B. Liu, Y. Li, M. Yin, W. Wu, H. Jiang. *Chem. Commun.* *48*, **2012**, 11446–11448.
- ⁴⁵ A. R. Katritzky, Y.-J. Xu, H.-Y. He. **2002**, 593–598.
- ⁴⁶ (a) Zhang, J.; Jacobson, A.; Rusche, J. R.; Herlihy, W. J. *Org. Chem.* *64*, **1999**, 1074–1076; (b) Lee, D.; Sello, J. K.; Schreiber, S. L. *Org. Lett.* *2*, **2000**, 709–712; (c) Ley, S. V.; Taylor, S. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* *12*, **2002**, 1813–1816; (d) Marcaccini, S.; Pepino, R.; Torroba, T.;

- Miguel, D.; Garcia-Valverde, M. *Tetrahedron Lett.* 43, **2002**, 8591–8593; (e) Marcaccini, D.; Miguel, T.; Torroba, M.; Garcia-Valverde, M. *J. Org. Chem.* 68, **2003**, 3315–3318.
- ⁴⁷ A. P. Ilyin.; V. Z. Parchinski.; J. N. Peregudova.; A. S. Trifilenkov.; E. B. Poutsykina.; S. E. Tkachenko.; D. V. Kravchenko.; A. V. Ivachtchenko. *Tetrahedron Letters*, 47, **2006**, 2649–2653.
- ⁴⁸ N. B. Chernysheva, A. V. Samet, V. N. Marshalkin, V. A. Polukeev, V. V. Semenov. *Mendeleev Commun.*, 11(3), **2001**, 109-110
- ⁴⁹ B.V. Subba Reddy, Nilanjan Majumder, T. Prabhakar Rao, B. Sridhar. *Tetrahedron Letters*. 53, **2012**, 2273–2276.
- ⁵⁰ H. Agirbas, S. Sagdinc. F. Kandemirli. B. Kemal. *J. Molecular Structure*. 892, **2008**, 132-139.
- ⁵¹ R. V. Kombarov; M. A. Yurovskaya. *Chemistry of heterocyclic Compounds*, 38. **2002**. 9.
- ⁵² Duong Nghia Bang, Komissarov, V.N., Sayapin, Yu.A., Tkachev, V.V., Shilov, G.V., Aldoshin, S.M., and Minkin, V.I., *Russ. J. Org. Chem.*, 45, **2009**, 442.
- ⁵³ (a) R. Racker, K. Doring, O. Reiser, *J. Org. Chem.* 65, **2000**, 6932. (b) D. Nilov, R. Racker, O. Reiser, *Synthesis* 15, **2002**, 2232.
- ⁵⁴ L. D. S. Yadav, V. P. Srivastava, R. Patel, *Tetrahedron Lett.* 50, **2009**, 1423.
- ⁵⁵ (a) V. Singh, S. Batra, *Tetrahedron*. **2008**, 64, 4511. (b) R. Racker, K. Doring, O. Reiser, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6932.

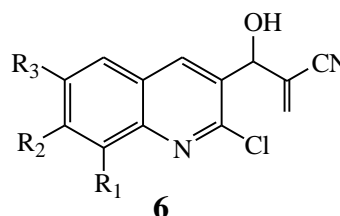
*Chapitre VI: Evaluation de l'activité
antibactérienne des dérivés
cyanoquinoléines*

VI.1. INTRODUCTION :

La recherche bibliographique, relative au premier chapitre, concernant l'intérêt biologique des dérivés quinoléiques, a révélé, que cette classe de produits, présente un grand intérêt dans le domaine médical et pharmaceutique, elle constitue la structure de base de plusieurs médicaments, comme les anticancéreux (La Camptothécine¹, Le Topotécan²), anti malariques (La Quinine³, La Chloroquine⁴), Antiviraux (Le Saquinavir⁵), et les antibactériens (le Nibiol⁶, la Norfloxacin⁷) ...

Aussi, au vu de la propagation du phénomène de résistance et du nombre limité d'antibiotiques en cours de développement, la découverte de nouveaux agents antibactériens, est devenue plus qu'indispensable. Ceci nous a amené à nous pencher sur l'évaluation de l'activité antibactérienne des dérivés cyanoquinoléines préparés au deuxième chapitre (Figure VI.1).

- a :R₁= R₂ = R₃ = H
- b :R₁= R₂ = H, R₃ = CH₃
- c :R₁= R₂ = H, R₃ = OCH₃
- d:R₁= R₃ = H, R₂ = OCH₃
- e :R₂= R₃ = H, R₁ = CH₃

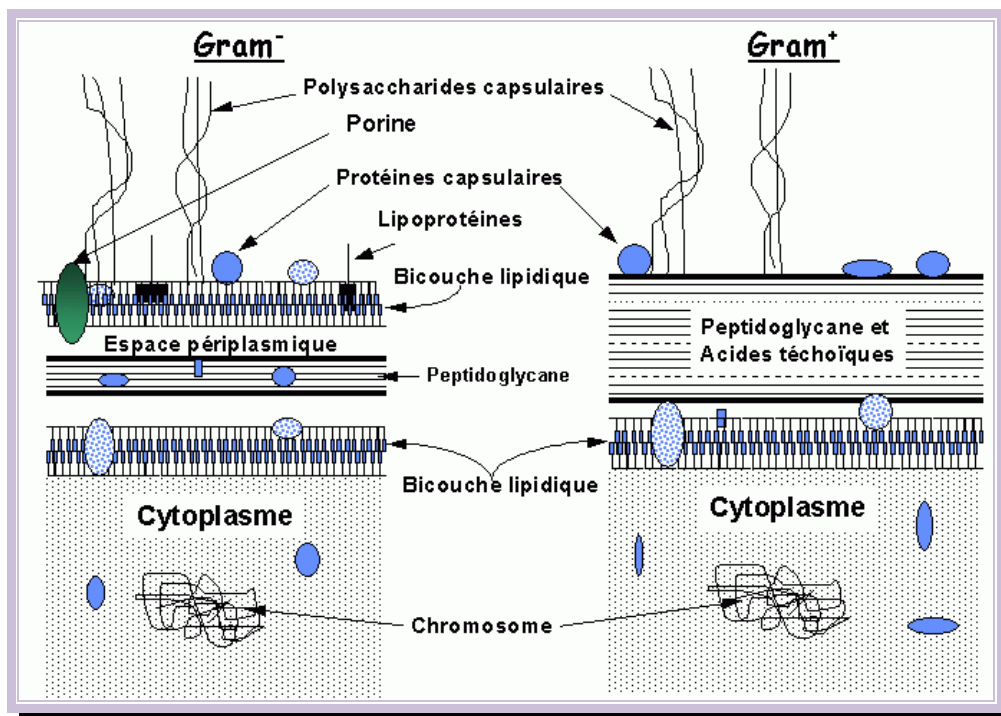
**Figure VI.1****VI.2. RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE SUR LES BACTERIES ET LES ANTIBIOTIQUES :****VI.2.1. Définition d'une bactérie**

Les bactéries sont des organismes vivants unicellulaires procaryotes, caractérisés par une absence de noyau et d'organites. La plupart des bactéries possèdent une paroi glucidique, le peptidoglycane.

Il existe cependant de nombreuses espèces pathogènes à l'origine de beaucoup de maladies infectieuses⁸ comme le choléra, la syphilis, la tuberculose...

Types de bactéries :

Les bactéries peuvent être divisées en deux groupes (Gram positif et Gram négatif) basés sur la différence de la structure et de la composition chimique de la paroi cellulaire (Figure VI.2).

Figure VI.2 : Structure de la paroi bactérienne ⁹

a) Les bactéries à Gram positif :

Staphylococcus aureus :

Les *Staphylocoques* sont des cocci à Gram positif qui tendent à se grouper en amas irrégulier à la façon d'une grappe de raisin. C'est un germe aérobie-anaérobie facultatif¹⁰ qui possède une coagulase, ce qui le distingue de la plupart des autres espèces de *Staphylocoques*. Les *Staphylocoques* peuvent provoquer des abcès locaux. Ils font partie des bactéries pathogènes les plus résistantes et sont difficiles à éliminer de l'environnement humain. Ils sont à l'origine de nombreuses infections nosocomiales¹¹.

Streptococcus :

Ces bactéries poussent en chainettes de cocci analogues à des colliers de perles, elles ont un métabolisme anaérobie, mais peuvent se cultiver en présence de l'air. Leur culture nécessite habituellement des milieux riches (gélose au sang).

Les principaux streptocoques pathogènes sont α -hémolytiques, le plus important chez l'homme, est le groupe A. Les *Streptocoques* de ce groupe sont responsables d'angines, et

d'autres infections sévères. Ces infections peuvent être à l'origine de complications importantes, telles que le rhumatisme articulaire aigu.

b) Les bactéries à Gram négatif :***Pseudomonas aeruginosa :***

Le genre *Pseudomonas* est fait de bacilles mobiles aérobies stricts, se cultive facilement sur les milieux usuels. Cette espèce se caractérise par la pigmentation bleu-vert de ses colonies. Ce germe est considéré comme germe-type des infections hospitalières ou nosocomiales¹².

Entérobactéries :

Elles constituent une famille de bactéries très importante comportant de nombreux genres subdivisés eux-mêmes en espèces. Ce sont des bacilles à Gram négatif dont la plupart sont mobiles, grâce à des flagelles. Ils se cultivent facilement sur les milieux usuels et sont aéroanaérobies facultatifs. Les espèces les plus fréquemment rencontrées en pathologie humaine sont *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Shigella* et *Yersinia*. Les autres bactéries de la famille des entérobactéries se comportent généralement comme des bactéries opportunistes souvent impliquées dans les infections nosocomiales, en particulier urinaires. Parmi elles, on peut mentionner les genres *Proteus*, *Klebsiella*, *Entérobacter*, *Serratia*, *Providencia*, *Morganella*, *Citrobacter*. La plupart de ces bactéries produisent des β -lactamases et sont résistantes à de nombreux antibiotiques¹⁰.

Escherichia coli :

C'est l'espèce dominante de la flore aérobie du tube digestif. Elle peut devenir pathogène si les défenses de l'hôte se trouvent affaiblies ou si elle acquiert des facteurs de virulence particuliers¹³.

Klebsiella pneumoniae :

Klebsiella pneumoniae est un bacille à Gram-négatif, fréquemment rencontré en pathologie humaine. Il cause des infections nosocomiales, il peut aussi être à l'origine des infections communautaires, surtout chez les patients présentant des facteurs de comorbidité telle la bronchite chronique, la cirrhose hépatique, et le diabète sucré¹⁴.

VI.2.2. Définition d'un antibiotique :

Les antibiotiques sont, par définition, « des produits microbiens, ou leurs dérivés, capables de tuer les micro-organismes sensibles ou d'inhiber leur croissance¹⁵ ». Leur action étant spécifique et dirigée contre les micro-organismes, ils ne sont pas toxiques pour les cellules eucaryotes. Plus un antibiotique agit sur des espèces bactériennes différentes, plus son spectre d'action est large.

L'action des antibiotiques peut s'exercer sur des structures ou des mécanismes essentiels à la croissance ou à la survie des bactéries. Ainsi, ceux qui inhibent ou empêchent la croissance bactérienne sont qualifiés de «bactériostatiques» alors que ceux qui tuent les bactéries sont dits «bactéricides».

Mode d'action des antibiotiques :

Les cibles des antibiotiques sont impliquées dans les fonctions physiologiques ou métaboliques de la bactérie (Figure VI.3)¹⁶. Chaque famille d'antibiotiques regroupe un nombre de molécules très variable, ayant une structure de base identique.

Certaines molécules altèrent la structure des bactéries en inhibant la formation de leur paroi: cas des β-lactamines, des glycopeptides et de la fosfomycine, qui bloquent différentes étapes de la voie de synthèse du peptidoglycane; ou en désorganisant leurs membranes (cas des polymyxines). D'autres, comme les aminoglycosides, les tétracyclines, les phénicoles, les macrolides, les lincosamides et les streptogramines, qui se fixent sur le ribosome bactérien inhibant différentes étapes de la synthèse protéique.

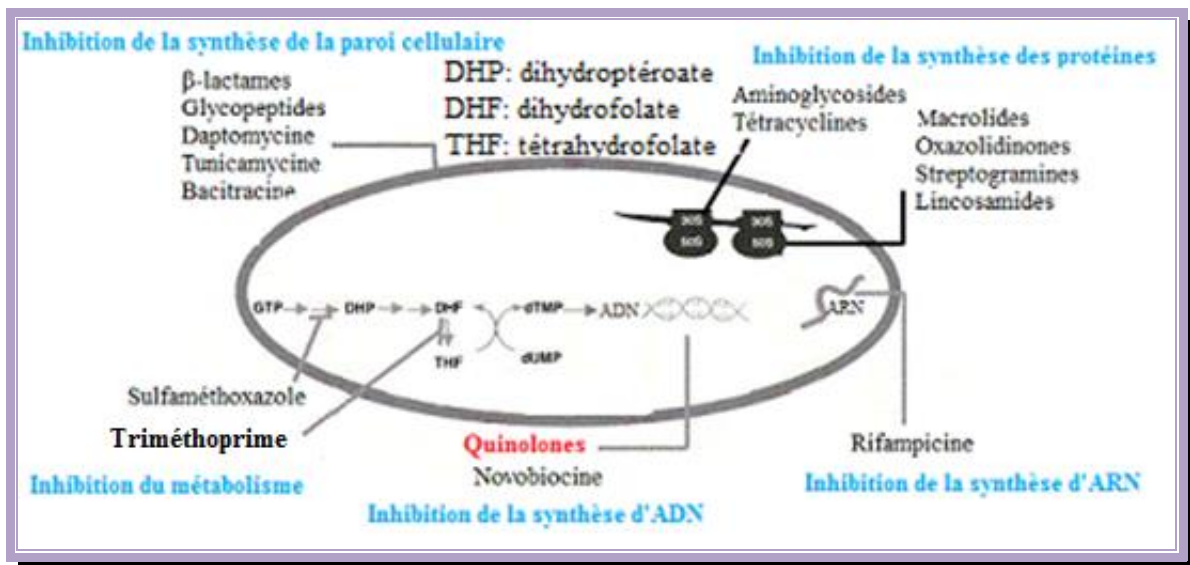


Figure VI.3 : Mode d'action des antibiotiques

La synthèse des acides nucléiques (ADN et ARN) peut aussi être perturbée par les antibiotiques: cas des sulfamides, du triméthoprime, des quinolones, des rifamycines et des nitro-imidazoles.

Les antibiotiques naturels et synthétiques :

Les antibiotiques sont majoritairement représentés par des molécules d'origine naturelle et leurs dérivés. Ils peuvent aussi être d'origine synthétique ou semi-synthétique^{17, 16}. Les antibiotiques synthétiques sont obtenus, soit à partir de dérivés totalement artificiels, soit en recréant des substances initialement extraites de microorganismes. Les antibiotiques semi-synthétiques sont issus de la modification, en laboratoire, de substances produites par des micro-organismes.

Les antibiotiques sont groupés par familles ou classes en fonction de leurs propriétés structurales. Pratiquement toutes les classes d'antibiotiques ont été découvertes à un « âge d'or », qui s'est étendu de 1936 à 1962 (Figure VI.4).

La pénicilline, premier antibiotique à large spectre, isolé des champignons du genre *Penicillium* sp, marque le début de première antibiotique. Elle appartient à la classe des β-lactames. Sa découverte a ouvert la voie à l'identification de nombreuses autres classes d'antibiotiques d'origine naturelle, incluant les phénylpropanoïdes, les tétracyclines, les aminoglycosides, les macrolides, les glycopeptides, les streptogramines et les β-lactames de deuxième génération. Une troisième génération de β-lactames a été commercialisée à la fin des années 1970, les carbapénèmes

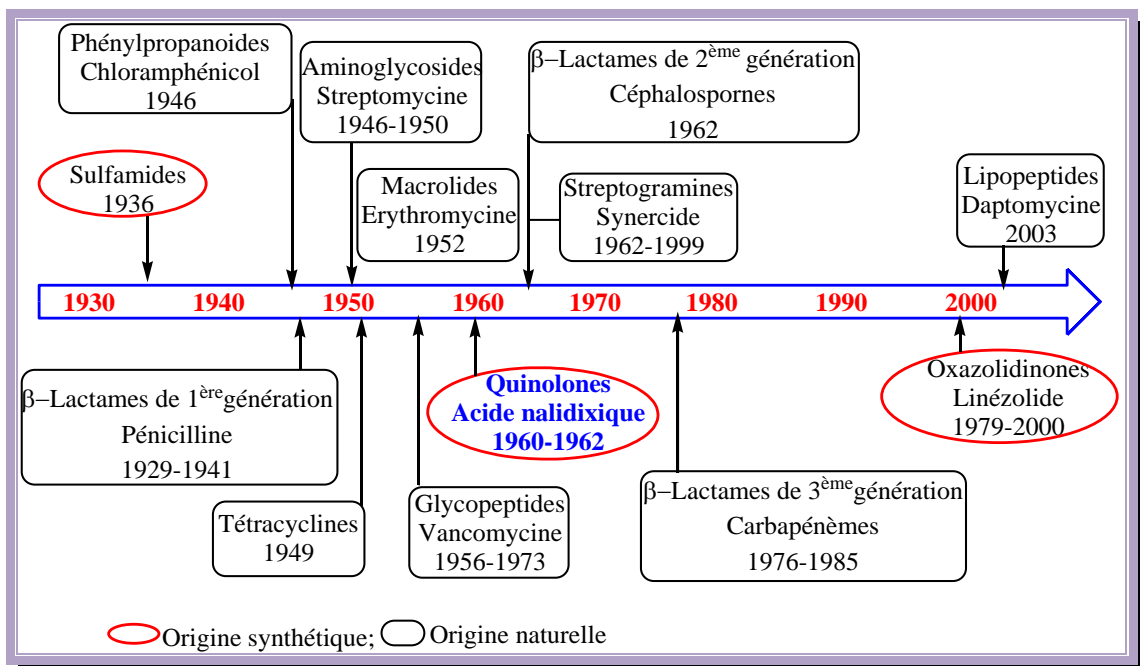


Figure.VI.4 : Découverte et premières utilisations cliniques des principaux antibiotiques

Il existe seulement trois classes d'antibiotiques synthétiques. La première classe est représentée par les sulfamides, qui sont aussi les premiers antibiotiques à avoir été utilisés cliniquement¹⁸. La seconde classe, les quinolones (ou fluoroquinolones), a été découverte lors de la synthèse de la chloroquine, un anti-paludéen¹⁶, en 1962. Les oxazolidinones représentent la troisième classe d'antibiotiques synthétiques. Découverte en 1979, celle-ci a conduit au développement et à la commercialisation du linézolide en 1999. Avec les lipopeptides cycliques (daptomycine), les oxazolidinones constituent l'une des rares classes d'antibiotiques mise sur le marché au cours de ces dix dernières années.

VI.2.3. La classe des quinolones, dérivées quinoléiques :

Les plus importantes structures des acides quinoléiques, sont les quinolones et les fluoroquinolones. En effet, en 1958 les chercheurs se sont aperçus de l'activité bactéricide d'un produit secondaire, 7-chloroquinoléine¹⁹, obtenu lors de la synthèse de la chloroquine (Figure VI.5).

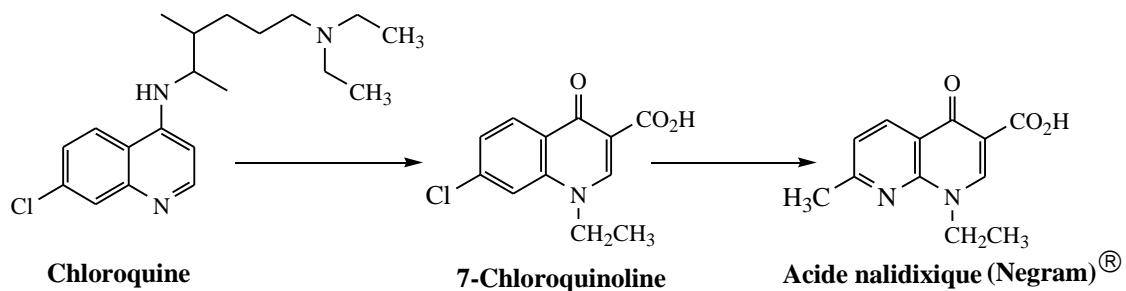


Figure VI.5

Les quinolones ont été introduites en thérapeutique comme des antibiotiques, dès 1965 sous le nom de Negram[®] ou acide nalidixique découvert en 1962 par Leshner, indiqué pour le traitement des infections du tractus urinaire à bacilles à Gram (-)²⁰. Urotrate[®] ou acide oxolinique²¹ (Figure VI.6), qui dérive de l'acide Nalidixique, a un effet antibactérien sur quelques souches bactériennes telles que : *Escherichia coli*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Citrobacter*...etc. Les deux antibiotiques appartiennent à la première génération des quinolones.

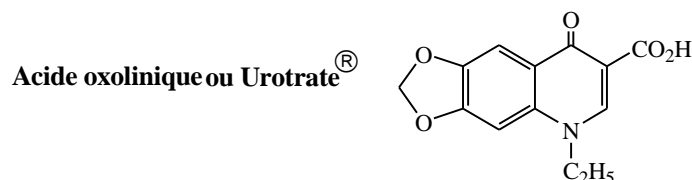


Figure VI.6

Des modifications structurales ont permis d'améliorer le spectre antibactérien et les propriétés pharmacocinétiques des quinolones de la première génération. La principale modification repose sur la substitution d'un atome de fluor en position 6 sur le noyau quinoléine. Les molécules obtenues, les fluoroquinolones deuxième génération des quinolones, ont une meilleure pénétration au travers de la paroi bactérienne ce qui permet d'élargir leur spectre vers les bactéries à Gram positif. La Norfloxacin²² préparée en 1986, la Ciprofloxacine²³ en 1987, l'Ofloxacine²⁴ et la Pefloxacine²⁵ en 1992 (Figure VI.7), sont indiquées dans le traitement des infections dues à des bacilles à Gram négatif aérobies (entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*) ou dues à certains cocci à Gram positif (*staphylocoques*), quelque soit la localisation de l'infection (osseuses, méningées, cérébrales, pulmonaires, urinaires, des tissus mous...) ²⁶.

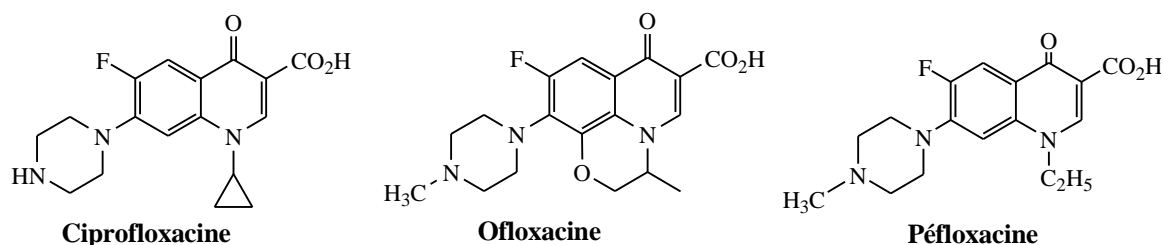


Figure VI.7

La Sparfloxacine et la Lévofloxacine²⁷ (troisième génération, Figure VI.8) mises au point aux Etats Unis en 1996, ont une activité contre une plus grande gamme de bactéries à Gram (+) (*Pneumocoques*, CMI de 0,25-0,5 mg/l). Elles exercent également une bonne activité sur les *Streptocoques* (*S. Pneumoniae*, *S. Viridams*, *S. Pyrogenes*) y compris les souches résistantes à la pénicilline²⁸. Elles sont indiquées dans le traitement de la sinusite aiguë et les exacerbations aiguës des bronchites chroniques²⁹

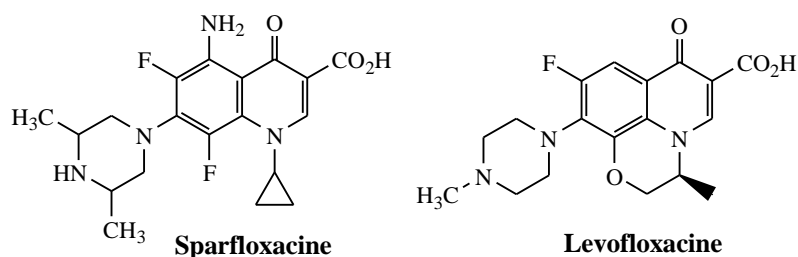


Figure VI.8

La Gatifloxacin et la Moxifloxacin (Figure VI.9), sont des acides quinoléiques fluorés de la quatrième génération. Elles sont très efficaces par rapport aux autres agents, car elles inhibent les deux enzymes cibles : l'ADN gyrase^{25b} et la topoisomérase (II, IV), ainsi que leur activité contre la *Mycobacterium tuberculosis* (Traitement de la tuberculose résistante)^{30, 25b}.

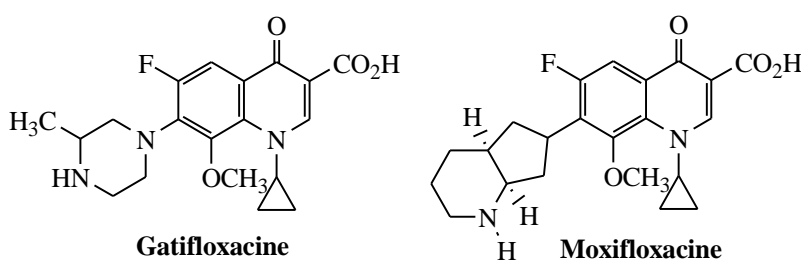


Figure VI.9

VI.2.4. La résistance bactérienne :

Le recours à des médicaments antimicrobiens comme les antibiotiques pour traiter les maladies infectieuses constitue un point marquant dans l'histoire de la médecine. Mais en raison de l'usage généralisé de ces types de médicaments, plusieurs souches de grandes familles de bactéries pathogènes sont devenues résistantes à un ou plusieurs antibiotiques. De fait, la prolifération de ces microorganismes résistants pose un grave problème de santé à l'échelle mondiale, un problème dont les conséquences pourraient bien s'avérer irréversibles³⁴.

VI.3. ACTIVITE ANTIBACTERIENNE :**Méthodes de détermination de l'activité antibactérienne :**

L'examen des données bibliographiques fait apparaître la diversité des méthodologies utilisées pour mettre en évidence l'activité antibactérienne d'un produit. Le choix de la méthode est conditionné par l'insolubilité des produits à tester dans les milieux aqueux, leur volatilité, et la nécessité de les tester à de faibles concentrations.

- Méthode de disques ou méthode par diffusion en milieu gélosé³⁵ (en bactériologie médicale appelée antibiogramme).
- Méthode de diffusion en puits. Proposée par COOPER et WOODMAN en 1946. Elle assure une diffusion radiale du produit à tester en donnant une zone d'inhibition claire facilement mesurable³⁶
- Méthode de dilution. Les produits à tester peuvent également être directement mélangés en concentration connue au milieu de culture, qu'il soit solide ou liquide. Le milieu est ensuite inoculé à un taux déterminé de microorganismes, après incubation, on note la présence ou l'absence de culture. La lecture peut-être visuelle ou à l'aide d'un spectrophotomètre³⁷.

VI.3.1. Evaluation de l'activité antibactérienne par la méthode de diffusion par disque :

Cette méthode permet d'évaluer l'activité antibactérienne d'un produit. Bien qu'elle soit reconnue comme fiable et reproductible, elle est surtout utilisée en étape préliminaire à des études plus approfondies, car elle permet d'accéder à des résultats essentiellement qualitatifs. La technique utilisée est une modification de la méthode de Hayes et Markovic³⁸. Elle consiste à déposer un disque stérile, imbibé par le produit à tester, sur un tapis bactérien au tout début de sa croissance et de mesurer la zone où les bactéries n'ont pas pu se développer. Le diamètre d'inhibition, qui traduit l'activité antibactérienne du produit testé, est ainsi déterminé (Figure **VI.10**).

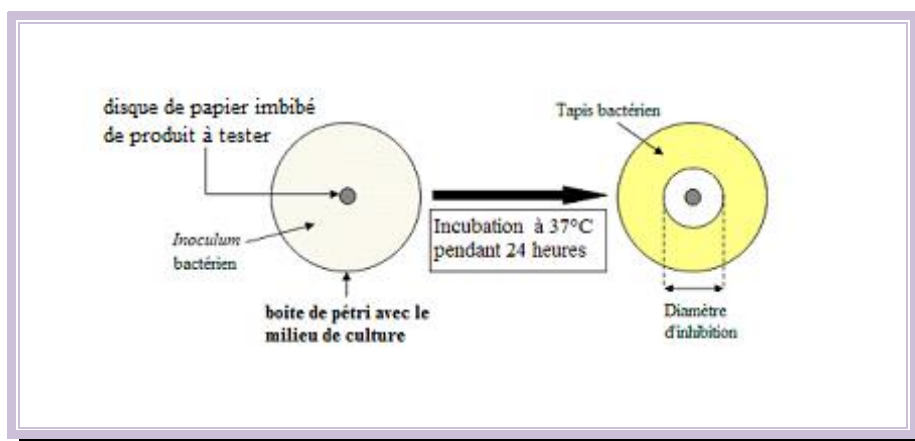


Figure VI.10: Principe de la méthode de diffusion par disque

VI.4. RESULTATS ET DISCUSSIONS :

Nous avons étudié *in vitro* le pouvoir antibactérien des dérivés cyanoquinoléines **6a-6e** par la méthode de diffusion des disques sur un milieu gélosé solide.

L'activité antibactérienne de nos produits est estimée en termes de diamètre de la zone d'inhibition autour des disques contenant les produits à tester, vis-à-vis les douze souches bactériennes obtenues au laboratoire de bactériologie du CHU de Batna. Parmi ces douze souches, certaines sont de référence et d'autres sont isolées chez des patients présentant une infection bactérienne.

- Deux souches de *Staphylococcus aureus* (une souche de référence ATCC 25923 et une souche clinique isolée au laboratoire de bactériologie résistante à la méticilline SAMR)
- Une souche *Staphylococcus à coagulase négative* SCN résistante à la méticilline SCNMR)
- Deux souches d'*Escherichia coli* (souche de référence ATCC 25922 et une souche clinique, bas niveau de résistance, isolée au laboratoire de bactériologie)
- Une souche de *Pseudomonas aeruginosa* (souche de référence ATCC 27853)
- Six souches cliniques isolées au laboratoire de bactériologie comme: *Enterobacter spp*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter spp*, *Proteus mirabilis*, *Streptococcus spp*, *Enterococcus spp*.

Après 24 heures d'incubation à une température adéquate de 37°C, les résultats de diamètres des zones d'inhibition des souches à Gram négatif sont illustrés dans le tableau **VI.2** et celle des souches à Gram positif sont rassemblés dans le tableau **VI.3**. Les résultats nous révèlent, que les produits testés n'ont aucun effet sur les souches à Gram négatif quelque soit la concentration utilisée, comme le montre la figure **VI.11**, Par contre les souches à Gram positif, apparait sensible vis-à-vis des cyanoquinoléines testés comme c'est indiqué dans le tableau **VI.2**

Les souches étudiées à Gram négatif possèdent un potentiel de résistance très élevé contre l'action antibactérienne des cinq produits **6a-6e**. Cette résistance est due à la différence de structures de la paroi cellulaire entre les deux types de bactéries. La paroi cellulaire des bactéries à Gram positives est constituée par une seule couche alors que la paroi cellulaire des Gram négatives à une structure multicouche liée par une membrane cellulaire externe³⁹ (Figure **VI.2**).

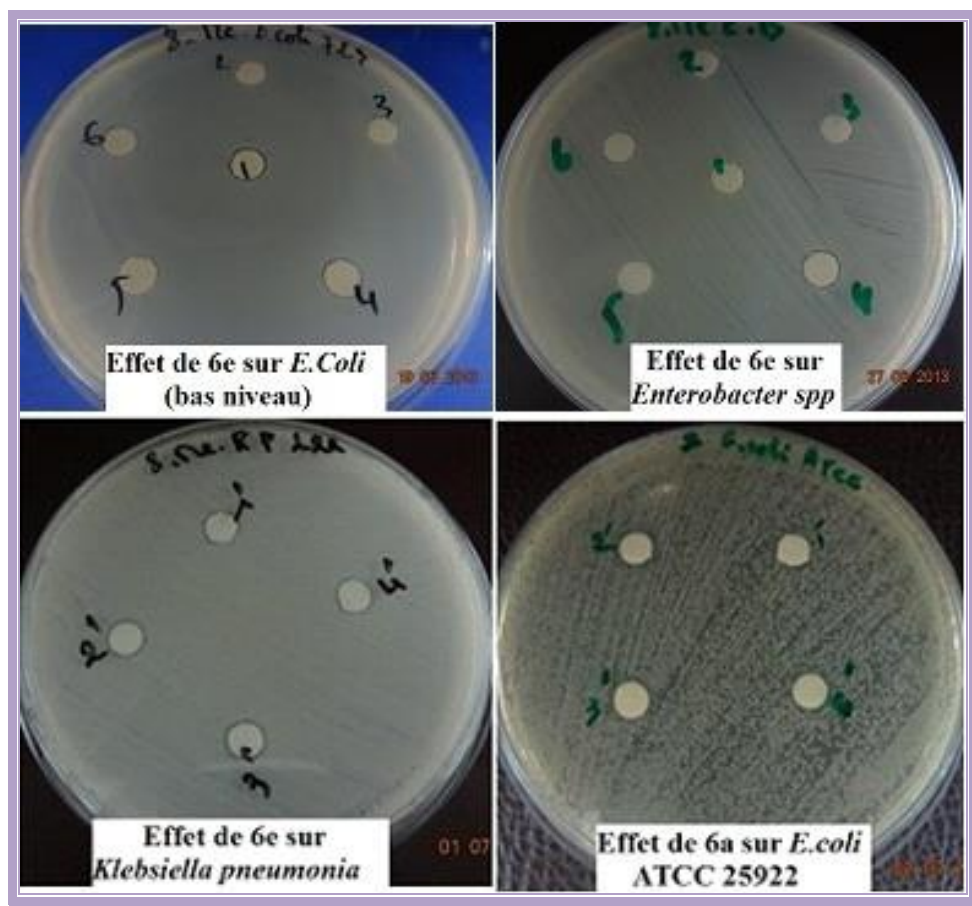


Figure VI.11: Photos montrant l'effet des dérivés cyanoquinoléines **6e** et **6a** sur : *E. coli* (Bas niveau), *Enterobacter spp*, *Klebsiella.p* et *E. coli* ATCC 25922

Tableau VI.2 : Diamètres (mm) des zones d'inhibitions des Produits **6a-e** sur les souches à Gram négatif :

Produits et Témoins	Les souches bactériennes à Gram - et les zones d'inhibitions en mm*						
	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>Klebsiella</i> <i>pneumoniae</i>	<i>Escherichia</i> <i>coli</i>	<i>Enterobacter</i> <i>spp</i>	<i>Proteus</i> <i>mirabilis</i>	<i>Acinetobacter</i> <i>spp</i>
[mg/ml]	4-1	4-1	4-1	4-1	4-1	4-1	4-1
6a	7	<6	<6	<6	7	<6	<6
6b	<6	<6	7	<6	<6	<6	<6
6c	<6	<6	7	<6	<6	7	<6
6d	<6	<6	7	<6	<6	<6	<6
6e	<6	<6	7	7	7	<6	<6
DMSO							
NA	28		20	29	24	<6	<6
OFX	32	19	20	28	27	21	<7
CIP	37	33	Nd	34	Nd	Nd	Nd

* : les diamètres des disques (6mm) sont inclus dans les mesures des diamètres de la zone d'inhibition

Nd : non déterminé

Le tableau VI.3 reporte les valeurs des diamètres en mm des zones d'inhibition atteintes par la méthode de diffusion sur gélose avec les différentes souches à Gram positif. Dans le même tableau on a écarté les faibles concentrations qui ne donnent aucune inhibition et aussi celle qui suit et donne le même effet. On a sélectionné donc les concentrations suivantes : 4 mg/ml ; 3 mg/ml ; 2 mg/ml et 1 mg/ml comme l'indique le tableau VI.3.

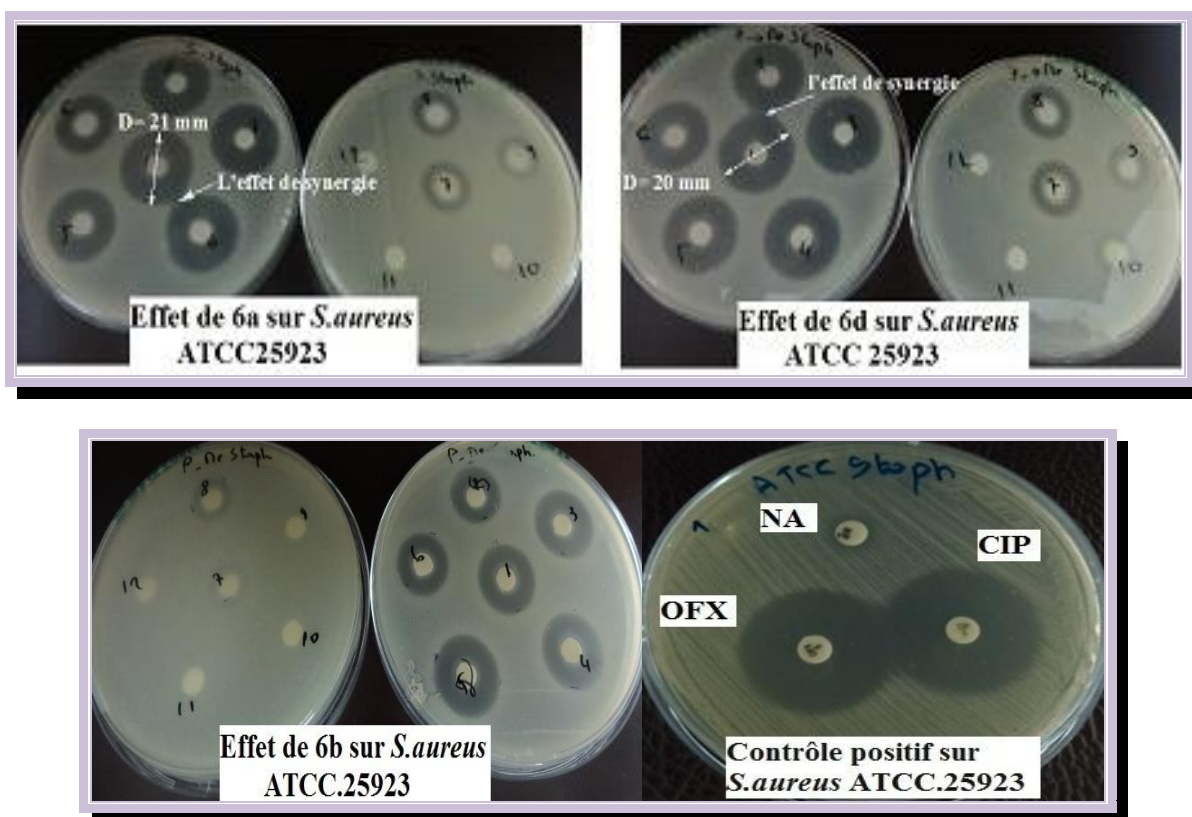


Figure VI.12: Photos représentatives des zones d'inhibition de *S.aureus* ATCC.25923 par les dérivés cyanoquinoléines avec les témoins

La figure VI.12 montre clairement la diminution du diamètre des zones d'inhibition, correspondant à une diminution de la concentration du produit appliqué (1 : 4 mg/ml, 2 : 3,5mg/ml, 3 : 3 mg/ml, 4 : 2,5mg/ml, 5 : 2 mg/ml, 6 : 1,5 mg/ml, 7 : 1 mg/ml, 8 : 0,75 mg/ml, 9 : 0,5mg/ml, 10 : 0,25 mg/ml, 11 : 0,125 mg/ml, 12 : 0,062 mg/ml).

La souche de référence *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 est sensible aux cinq produits testé **6a-6e** (figure VI.12). Les deux produits **6a** et **6d** montrent, avec la concentration 4 mg/ml, un effet inhibiteur (21 et 20 mm) meilleur que celui de l'antibiotique

acide nalidixique (NA), ce dernier a une résistance naturelle avec cette souche. Mais cet effet est faible si on le compare avec l'effet donné par l'ofloxacine (26 mm) sur la même souche. Le diamètre d'inhibition diminue respectivement en allant du composé **6b**, **6e** à **6c** comme c'est indiqué dans le tableau **VI.3** et confirmé par la figure **VI.12**.

La souche *Staphylococcus à coagulase négative* résistante à la méticilline est sensible elle aussi aux produits testés. Le composé **6a** a montré une activité importante contre cette souche avec un diamètre de 22 mm et l'apparition de l'effet de synergie entre les différentes concentrations, voir la figure **VI.13**. Le **6a** a donné le meilleur diamètre par rapport aux composés **6d** et **6e** (18 mm) mais il reste loin des diamètres donnés par les témoins Ciprofloxacine (CIP) et Ofloxacine (OFX).

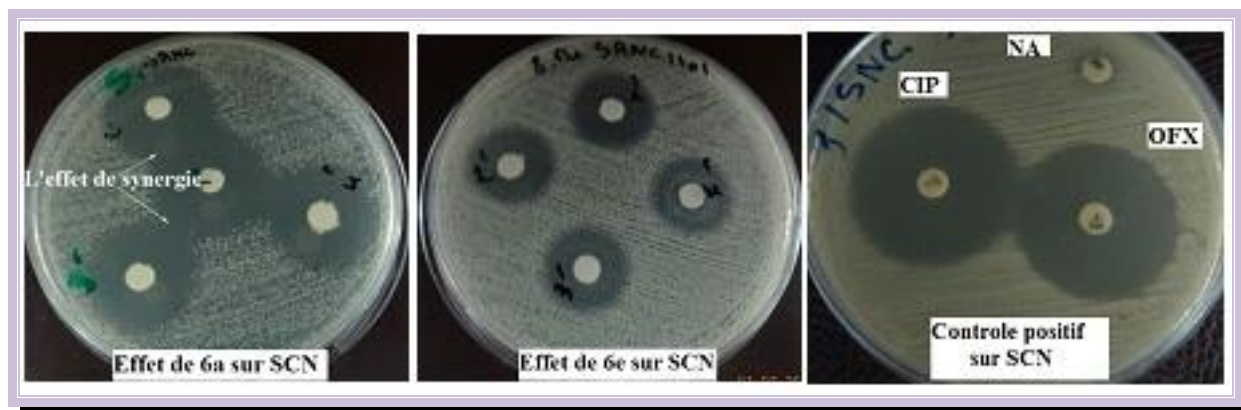


Figure VI.13: Photos représentatives des zones d'inhibition de *Staphylococcus à coagulase négatif* SCNMR par les dérivés cyanoquinoléines **6a** et **6e** avec les témoins.

Tableau VI.3 : Diamètres (mm) des zones d'inhibition des Produits **6a-e** sur les souches à Gram positif:

Produits et Témoins [mg/ml]	Les souches bactériennes à Gram + et les zones d'inhibitions en mm*																			
	<i>Staphylococcus Aureus</i> ATCC. 25923				<i>Staphylococcus à coagulase</i> négatif SCN MR				<i>Staphylococcus Aureus</i> SAMR				<i>Streptococcus spp</i>				<i>Enterococcus spp</i>			
	4	3	2	1	4	3	2	1	4	3	2	1	4	3	2	1	4	3	2	1
6a	21	20	17	14	22	20	19	16	20	19	17	16	23	22	21	16	8	8	8	8
6b	17	16	16	12	15	15	14	13	13	12	12	09	20	19	19	16	10	9	8	8
6c	14	12	12	10	14	13	13	11	13	12	10	09	16	15	14	12	10	9	9	9
6d	20	19	18	16	18	17	15	15	21	15	14	13	19	18	17	16	10	10	9	9
6e	15	15	14	11	18	16	14	13	17	15	14	12	21	20	19	15	8	8	8	8
DMSO	<6				<6				<6				<6				<6			
NA																				
OFX	26				30				17				35				16			
CIP	29				32				Nd				Nd				25			

* les diamètres des disques (6mm) sont inclus dans les mesures des diamètres de la zone d'inhibition

Nd : non déterminé

D'après les résultats du control positif, sur les bactéries *S.aureus* ATCC 25923 et *S.aureus* clinique SAMR qui sont de la même espèce, On observe que les deux souches réagissent différemment aux témoins testés (OFX) ce qui montre le caractère mutagène de ces souches qui leur permet d'acquérir la résistance aux antibiotiques.

Les composés **6a** et **6d** ont montré une activité importante contre la souche *Staphylococcus aureus* résistante à la méticilline SAMR avec un diamètre d'inhibition respectivement 20 et 21 mm. Le composé **6e** inhibe la croissance de SAMR d'un diamètre de 17 mm identique à celui d'Ofloxacin. La souche SAMR, comme cela est indiqué dans la figure **VI.14**, est résistante a l'antibiotique l'Ofloxacin, par contre elle est plus sensible aux deux produits **6a** et **6d**.

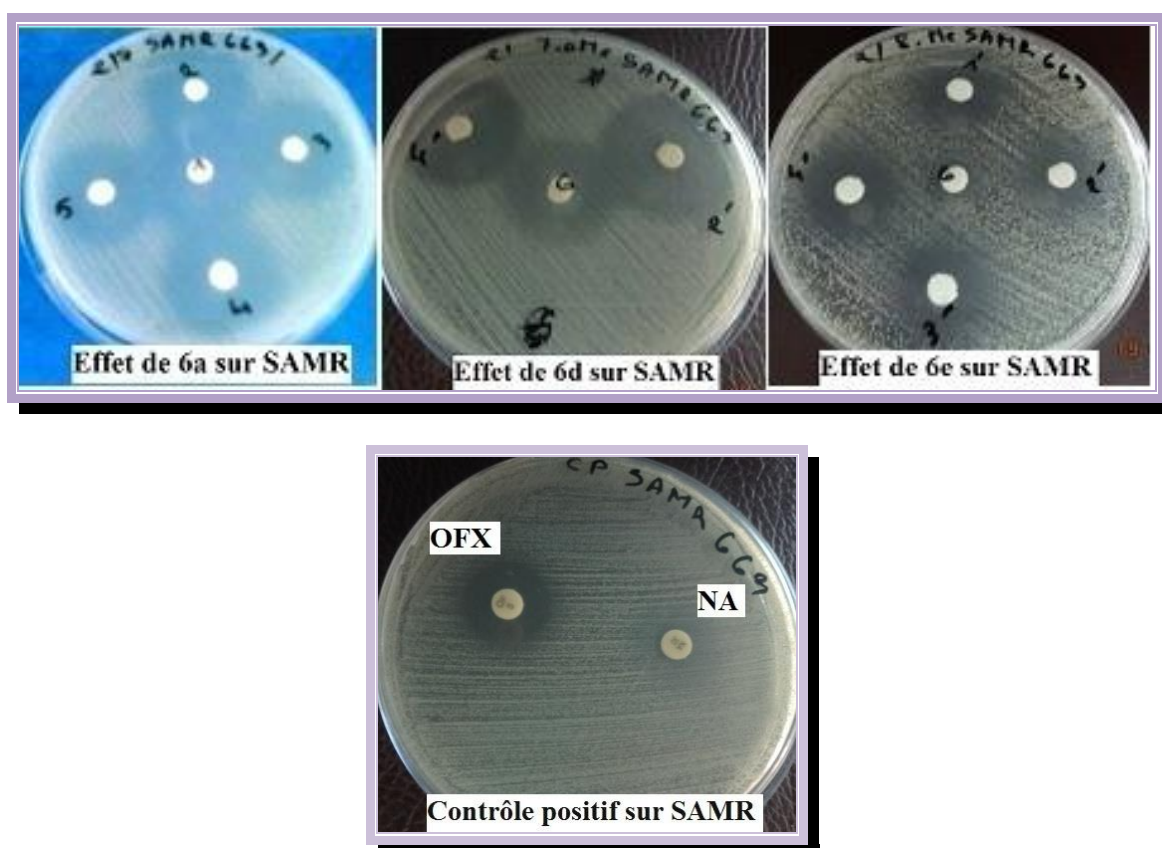


Figure VI.14: Photos représentatives des zones d'inhibition de *Staphylococcus aureus* SAMR par les dérivés cyanoquinoléines **6a**, **6d** et **6e** avec le témoin (CP)

La souche *Sterptocoque* spp s'est révélée elle aussi sensible vis-à-vis des produits testés. Le produit **6a** donne un effet inhibiteur avec un diamètre de 23 mm. Les effets inhibition augmentent considérablement avec la concentration des produits voir la figure **VI.15**.

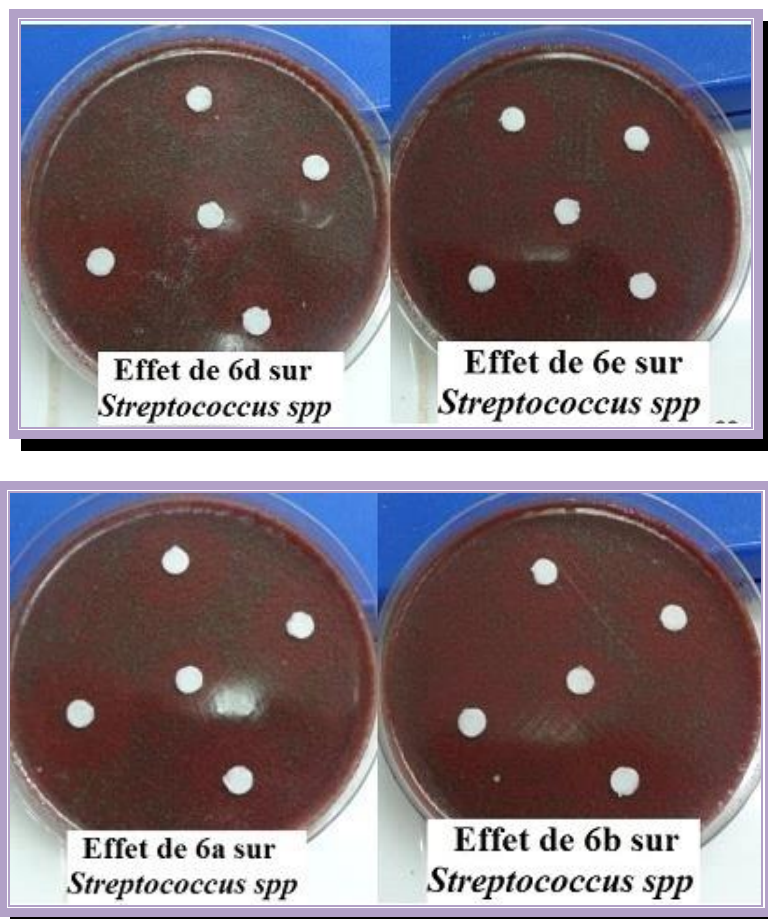


Figure.VI.15: Photos représentatives des zones d'inhibition de *Streptococcus spp* par les dérivés cyanoquinoléines **6a**, **6d** et **6e** avec le témoin (CP):

La souche *Entérocooccus spp* s'est révélée plus résistante aux produits **6a-6e**, les diamètres d'inhibition ne dépassent pas 10 mm

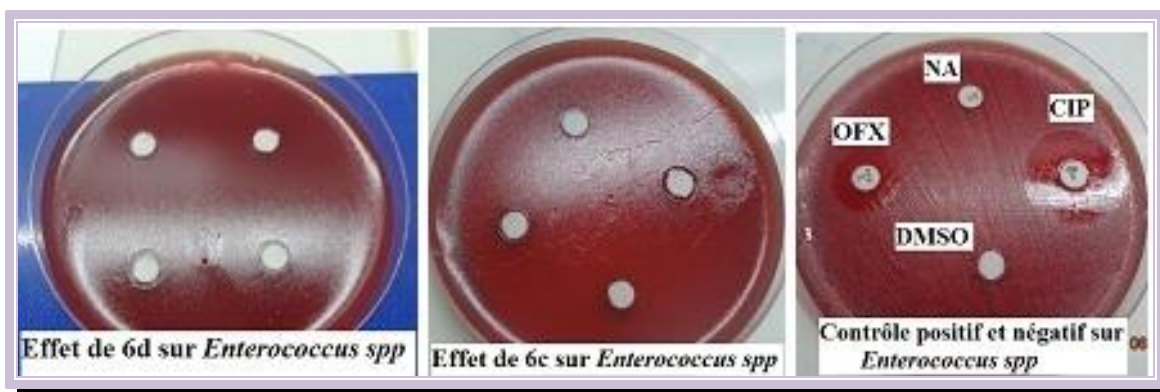


Figure VI.16: Photos montrant l'effet des cyanoquinoléines **6d** et **6c** sur *Enterococcus spp* et celle de témoin (CP/CN):

Les résultats de la diffusion sur gélose ont montré que parmi les cinq produits testés, le composé **6c** substitué en position six par un méthoxyle, est caractérisé par une faible activité antibactérienne par rapport aux autres produits. En revanche le composé **6d**, substitué lui aussi par un méthoxyle en position sept, a révélé une activité antibactérienne intéressante. Cela fait apparaître la relation structure-activité.

VI.5. CONCLUSION :

Le travail réalisé dans cette partie de notre étude a pour objectif de déterminer l'activité antibactérienne des dérivés cyanoquinoléines synthétisés dans le deuxième chapitre de cette thèse. Cette activité a été évaluée sur des souches de référence et d'autres germes très pathogènes et résistants aux antibiotiques tels que : les souches type SAMR et SCNMR par la méthode de diffusion en milieu solide. Les composés testés ont témoigné une activité antibactérienne intéressante sur la plupart des souches testées, à l'exception des souches à Gram négatif. Parmi les cinq produits testés, le composé **6a** a donné les meilleurs résultats de l'activité antibactérienne.

VI.6. PARTIE EXPERIMENTALE :

VI.5.1. Matériels utilisés pour l'évaluation de l'activité antibactérienne :

1- Produits à tester:

Les produits à tester dans cette évaluation sont les dérivés cyanoquinoléines **6a-e**, préparés dans le deuxième chapitre.

2- Souches bactériennes et milieux de culture:

Les tests de l'activité antibactérienne ont été réalisés en deux étapes au niveau du Laboratoire de Bactériologie de l'hôpital de N'gaous initialement pour les tests préliminaires, puis au niveau du Laboratoire de Bactériologie – CHU de Batna.

Les bactéries utilisées dans ce travail sont:

- Des souches de référence suivantes: *E. coli* ATCC 25922 – *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 – *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, fournies par l'Institut Pasteur d'Alger.

Des bactéries isolées à partir de prélèvements de malades:

- (*Escherichia coli* (Penicillase bas niveau de résistance), *Enterobacter spp*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter spp*, *Proteus mirabilis*, *Streptococcus spp*, *Enterococcus spp*, *Staphylococcus coagulase négative* SCN, *Staphylococcus aureus* SAMR)

Les souches sont conservées à 5°C dans des tubes stériles contenant 10 ml de milieu de culture inclinée (gélose nutritive).

A partir des souches identifiées, faire des repiquages dans des tubes de gélose de conservation en pique centrale. Les tubes sont ensuite conservés dans le réfrigérateur à $6 \pm 1^\circ\text{C}$.

Pour assurer la survie des bactéries, plusieurs milieux de culture ont été utilisés

- Gélose de conservation : elle est utilisée pour la conservation des souches.
- Gélose nutritive : c'est un milieu d'isolement et d'entretien des souches bactériennes
- Gélose au sang frais et cuit (Gélose chocolat) c'est un milieu sélectif pour les espèces exigeantes telles les *Enterococcus spp* et *Streptococcus spp*.
- Gélose Mueller– Hinton, utilisée pour les tests de sensibilité aux agents antibactériens.

On a utilisé aussi les milieux liquides :

- L'eau distillée stérile : pour la préparation de l'inoculum
- Le DMSO : pour dissoudre nos produits et pour le contrôle négatif.

On a utilisé aussi des antibiotiques comme référence pour le contrôle positif: l'acide nalidixique (NA), Ofloxacin (OFX) et la Ciprofloxacine (CIP). Le choix des antibiotiques a

été fait en fonction de la disponibilité et de leur appartenance à la classe des quinolones dérivées de la quinoléine. C'est le même cas pour les produits à tester, des dérivés cyanoquinoléines.

3- Préparation des disques :

Les disques sont fabriqués à partir de papier Watman n° 3 (ou autre type de papier buvard), avec un diamètre de 6 mn. Ensuite ils sont mis dans un tube à essai (ou plus si nécessaire) et stérilisés à l'autoclave à une température de 120°C durant 20 mn. Une fois les géloses Mueller-Hinton sontensemencées, les disques imbibés de 10µl de chaque produit sont disposés sur la surface de la gélose à l'aide d'une pince stérilisée au bec bunsen.

VI.4.2. Méthode utilisée pour l'évaluation de l'activité antibactérienne :

La méthode de diffusion des Disques:

L'évaluation de l'activité antibactérienne d'un produit par la technique de diffusion des disques, est simple et pas coûteuse, et la plus utilisée en routine dans les laboratoires de bactériologie pour les tests de sensibilité aux antibiotiques. La seule différence c'est le remplacement des antibiotiques par les produits à tester.

- **Préparation des dilutions:**

Après la pesée du produit dans des tubes à hémolyse stériles, on le dissout dans un volume de DMSO afin de préparer la solution-mère. On Procède aux dilutions semi-logarithmiques de raison 2 (de demi en demi), toujours dans le même solvant, jusqu'à la concentration finale de 0,062 mg/ml comme c'est indiqué dans le tableau.VI.11.

Tableau.VI.11 : Préparation de la gamme des concentrations utilisées dans les tests

Tube	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
[mg/ml]	4	3,5	3	2,5	2	1,2	1	0,75	0,5	0,25	0,125	0,062

- **Préparation des milieux de culture :**

La gélose appropriée (Gélose nutritive, Gélose au sang, Mueller-Hinton) stérile prête à l'usage a été coulée dans des boites de pétri stériles de 90 mm de diamètre. L'épaisseur de la

gélose est de 4 mm répartie uniformément dans les boîtes. Ces dernières doivent être séchées 30 min à une température de 37°C avant leur emploi.

- **Repiquage des espèces bactériennes :**

Les différentes espèces bactériennes ont été repiquées par la méthode des stries, puis incubées à 37 °C afin d'obtenir des colonies isolées qui vont servir à la préparation de l'inoculum.

- **Préparation de l'inoculum⁴⁰ :**

A partir d'une culture pure et jeune des bactéries à tester sur milieu d'isolement approprié (ayant au maximum 24h), on racle à l'aide d'une anse de platine ou d'une pipette pasteur scellée 3 à 5 colonies bien isolées et identiques. Dans le cas de *Streptococcus* spp, on utilise un écouvillon pour prélever plus facilement les colonies bactériennes. On décharge l'anse, la pipette pasteur ou l'écouvillon dans 5 ml d'eau distillée stérile, on agite au vortex pendant quelques secondes. On homogénéise bien la suspension bactérienne, son opacité doit être équivalente à 0,5 Mc Farland, on ajuste l'inoculum soit en ajoutant de la culture s'il est trop faible ou l'eau physiologique stérile, s'il est trop fort.

- **Ensemencement :**

Il doit se faire en moins de 15 min après la préparation de l'inoculum. Nous avons utilisé deux techniques d'ensemencement, par inondation ou par écouvillonnage.

1^{ère} technique : L'ensemencement du milieu s'est fait par inondation (flottage), Les boîtes sont agitées avec un mouvement en forme de huit afin d'avoir des colonies isolées et l'excès de l'inoculum est éliminé après 2 à 3 min par aspiration avec une seringue stérile. Cette méthode donne des colonies justes confluentes. Ce qui est une des conditions de la bonne réalisation de l'antibiogramme.

2^{ème} technique : On Trempe l'écouvillon stérile dans l'inoculum on l'essore en le pressant fermement et en le tournant contre la paroi interne du tube, afin de décharger au maximum. On frotte l'écouvillon sur la totalité de la surface gélosée sèche, de haut en bas, en stries serrées. On répète l'opération 2 fois, en tournant la boîte de 60° à chaque fois, sans oublier de faire pivoter l'écouvillon sur lui-même. On fini l'ensemencement en passant l'écouvillon sur la périphérie de la gélose. Dans le cas ou l'on ensemence plusieurs boites de Pétri, il faut recharger l'écouvillon a chaque fois.

- **Dépôt de disques :**

Pour chaque produit, à l'aide d'une micropipette et en allant de la plus faible concentration à la concentration la plus élevée on dépose 10 µl à la surface de chaque disque stérile, celui-ci va absorber progressivement le produit. Puis on le dépose à l'aide d'une pince stérile sur la gélose inoculée au préalable. Il est préférable de ne pas mettre plus de 6 disques sur une boîte de 90 mm pour les bactéries exigeantes (*Enterococcus spp* et *Streptococcus sp.*) pas plus de 4 disques par boîte. On presse chaque disque à l'aide de pinces bactériologiques stériles et on ne doit pas déplacer les disques après application.

Les boîtes de pétri sont ensuite fermées et laissées diffuser au réfrigérateur pendant 1 heure. Enfin on incube à 37°C pendant 24 heures, et dans une atmosphère contenant 5% de CO₂ pour les bactéries exigeantes (*Enterococcus spp* et *Streptococcus sp.*).

Dans les boîtes de contrôle, on dépose un disque trempé dans le DMSO, comme témoin négatif et deux ou trois disques d'antibiotiques (NA, OFX, CIP) comme témoin positif. L'expérience est répétée deux à trois fois pour chaque produit et pour chaque espèce bactérienne.

- **Lecture :**

La lecture se fait par la mesure du diamètre de la zone d'inhibition autour de chaque disque à l'aide d'un pied de coulisse ou une règle en (mm). Les résultats sont exprimés par le diamètre de la zone d'inhibition.

Bibliographie

- ¹ (a) M. E. Wall, M.C. Wani, C. E. Cook, K. H. Palmer, A. T. MacPhail, G. A. Sim; *J. Am. Chem. Soc.* 88, **1966**, 3888-3890. (b) Y. H. Hsiang, R. Hertzberg, S. Hecht, L. F. Liu; *J. Bio.Chem.* 260, **1985**, 14873-14878.
- ² (a) W. J. Slichenmeyer, D. D. Von Hoff; *J. Clin. Phar*, 30,**1990**, 770-788. (b) D. S. Ettinger; *Oncologist*,7, **2002**, 226-233.
- ³ Dorvault, F. "*L'Officine*", 21e éd. éd. Vigot, **1982**, p. 1323.
- ⁴ Allinger, N. L. Canh, M. P. De jongh, D. C. Johnson, C. R. Lebel, N. A. Stevens, C. L. "*Chimie Organique*", éd. Mc Graw-Hill, Tome III, **1984**, p. 774.
- ⁵ (a) N. A. Roberts, J. A. Martin, D. Kinchington, A. V. Broadhurst, J. C. Craig, I. B. Duncan, S. A. Galpin, B. K. Handa, J. Kay, A. Krohn, R. W. Lambert, J. H. Merrett, J. S. Mills, K. E. B. Parkes, S. Redshaw, A. J. Ritchie, D.L. Taylor, G. J. Thomas, P. J. Machin; *Science* 248(4953), **1990**, 358-361. (b) J. C. Craig, I. B. Duncan, D. Hockley, C. Grief, N. A. Roberts, J. S. Mills; *Antiviral Research* 16(4), **1991**, 295-305. (c) Y. Ohta, I. Shinkai; *Bio, Med, Chem*, 5(3),**1997**, 465-466. (d) I. Poizot Martin; *Médecine et maladies infectieuses*, 37, **2007**, 767-772. (e) S. Schück, H. Allain; *La Revue du Praticien*, 47, **1997**, 555-569.
- ⁶ F. Dorvaults «*L'officine*» XXI Eddition. Ed. Vigot, **1982**, p 346.
- ⁷ R.C. Allen, *Annu. Rep. Med. chem.*, **1984**, 22, 117.
- ⁸ Nauciel, C., *Bactériologie médicale*, Masson .Ed. Paris. **2000**. p 276.
- ⁹ Corvec, S., *UFR de médecine*, Nantes. **2009**. P 32.
- ¹⁰ Avril, J.L.; Dabernat, H.; Denis, F.; Monteil, H., *Bactériologie clinique*, **2000**, 3^{ème} Ed. Ellipses, Paris. p 602.
- ¹¹ Schaechter.; Medoff.; Eisenstein., *Microbiologie et pathologie infectieuse*, **1999**, 2.Ed.de Boeck, Paris
- ¹² Leclerc H, Gaillard J-L, Simonet M. *Microbiologie générale, la bactérie et le monde bactérien*. Doin Editeurs, Paris. **1995**.
- ¹³ Mainil, J., *Ann .Méd. Vét*, **2003**, 147, 105-126
- ¹⁴ Méric de Bellefon, L.; Legrand, J.-C.; Codden, T.; Carlier, E.; Vanhaeverbeek, M., *Rev. Méd Brux*, **2007**, 28, 460-463.
- ¹⁵ Prescott LM, Harley JP, Klein DA. *Microbiologie*. De Boeck ed. **1995**. p 1014
- ¹⁶ Singh SB, Barrett JF. *Bio, Chem. Phar*. **2006**. 71. 1006-1015
- ¹⁷ Newman DJ, Cragg GM, Snader KM. *J. Nat. Prod*. **2003**. 66. 1022-1037.
- ¹⁸ Laub GR Discovery of the sulfa drugs. *South Med. J*. **1986** 79: 782
- ¹⁹ G. Lescher, E. Froelich, M. Gruet, H. Bailey, R. Brundage, *J. Med. Chem.***1962**, 5, 1063.
- ²⁰ R. Mannhold, *Drugs. Future*, **1986**, 11, 89.

- ²¹ (a) Kaminsky, D; Meltzer, R. I. *J. Med. Chem.* **1968**, 11, 160. (b) P. R. Mac Guirk, M. R. Jefson, D. D. Mann, N. C. Elliot, P. Chang, *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 611.
- ²² U. B. Schaad, M. A. Salam, Y. Aujard, *Pediatr. Infect. Dis. J.* **1995**, 14, 1
- ²³ Grohe, K; Heitzer, H. *Liebigs Ann. Chim* **1987**. 29.
- ²⁴ Egawa, H; Miyamoto, T; Matsumoto, *J. Chem. Pharm. Bull.* **1986**, 34, 4098
- ²⁵ (a) Koga, H; Murayama, S; Suzue, S; Irikura, T. *H. Med. Chem.* **1980**, 23 1538. (b) P. Allain, «*Les médicaments*», 3^{ème} Ed., CDM edition, France, Novembre **2000**. (c) D. Gendrel, F. Moulin, *Paediatrics Drugs*, 3, **2001**, 365.
- ²⁶ D. Gendrel, *Med. Trop*, **2002**, 62, 185.
- ²⁷ R. C. Allen, *Annu. Rep. Med. Chem.* **1984**, 22, 117.
- ²⁸ C. S Pinorin, *Annu. Rev. Microbiol.* **1989**, 43, 601. 18) L. Langtry, *Levofloxacin Drugs*, **1998**, 56, 490.
- ²⁹ E. D. Cheriq, *Mol Pharmacol.* **2000**, 57, 833.
- ³⁰ (a) C. Culey, L. M. Klutman, B. Edwards, *Am. J. Health Sys. Pharm.* **2001**, 58, 379
- ³¹ Mehrotra, M., Dougherty, J., Poppe, C. *Recherche sur les politiques de santé (Canada)*. **2003**. 6. 6-10.
- ³² GUERIN-FAUBLEE, V. ; CARRET, G. Journées Nationales GTV-INRA, **1999**. 5-12.
- ³³ EYMARD, S. Thèse de Doctorat en Génie des procédés. Nante. France. **2003**.
- ³⁴ ROBERT-DEMUET, S. Antibiotiques et antibiogrammes. **1995**. 131-137.
- ³⁵ Hayes AJ, Markovic B. *Food Chem Toxicol.* **2002**. 40. 535-543.
- ³⁶ Ali Shtayeh M-S., Yagmour R-M-R., Faidi Y-R., Salem K., Al Nuri M-a. *J. Ethno, Pha*, 60, **1998**, 265-271
- ³⁷ Rahal K, et un groupe de collaborateurs Standardisation de l'antibiogramme a l'échelle nationale (médecine humaine et vétérinaire) 6^{ème} Ed **2011**. p25-26

Conclusion Générale

CONCLUSION GENERALE

Le travail présenté dans ce mémoire, entre dans le cadre d'un axe de recherche développé dans notre laboratoire, est consacré à la synthèse et l'évaluation biologique de nouveaux composés quinoléiques.

Les dérivés quinoléiques, naturels ou synthétiques, présentent des propriétés biologiques intéressantes et variées. Pour cela, la préparation de nouveaux produits à noyau quinoléique, tient une place importante en synthèse organique. En effet, plusieurs méthodes de préparations de ces dérivés ont été rapportées dans la littérature.

La première partie de ce manuscrit, a été consacrée à la synthèse des produits de départ, il s'agit des dérivés de 2-chloro-3-formyl quinoléines, suivant la méthode de Meth-Cohn. Ensuite ces composés ont été soumis à une série de réactions, afin de substituer le chlore en position deux par un méthoxy, pour aboutir aux dérivés de 2-méthoxy-3-formylquinoléines.

Dans la seconde partie de cette thèse, et dans le but d'obtenir des produits hautement fonctionnalisés, nous avons préparé une nouvelle série des dérivés de 3-(2-chloro quinoléine)-3-hydroxy-2-méthylènepropanonitrile, en appliquant la condensation de Baylis-Hillman de l'acrylonitrile sur quelques dérivés de la 2-chloro-3-formylquinoléine. Les réactions s'effectuent avec des rendements globalement excellents.

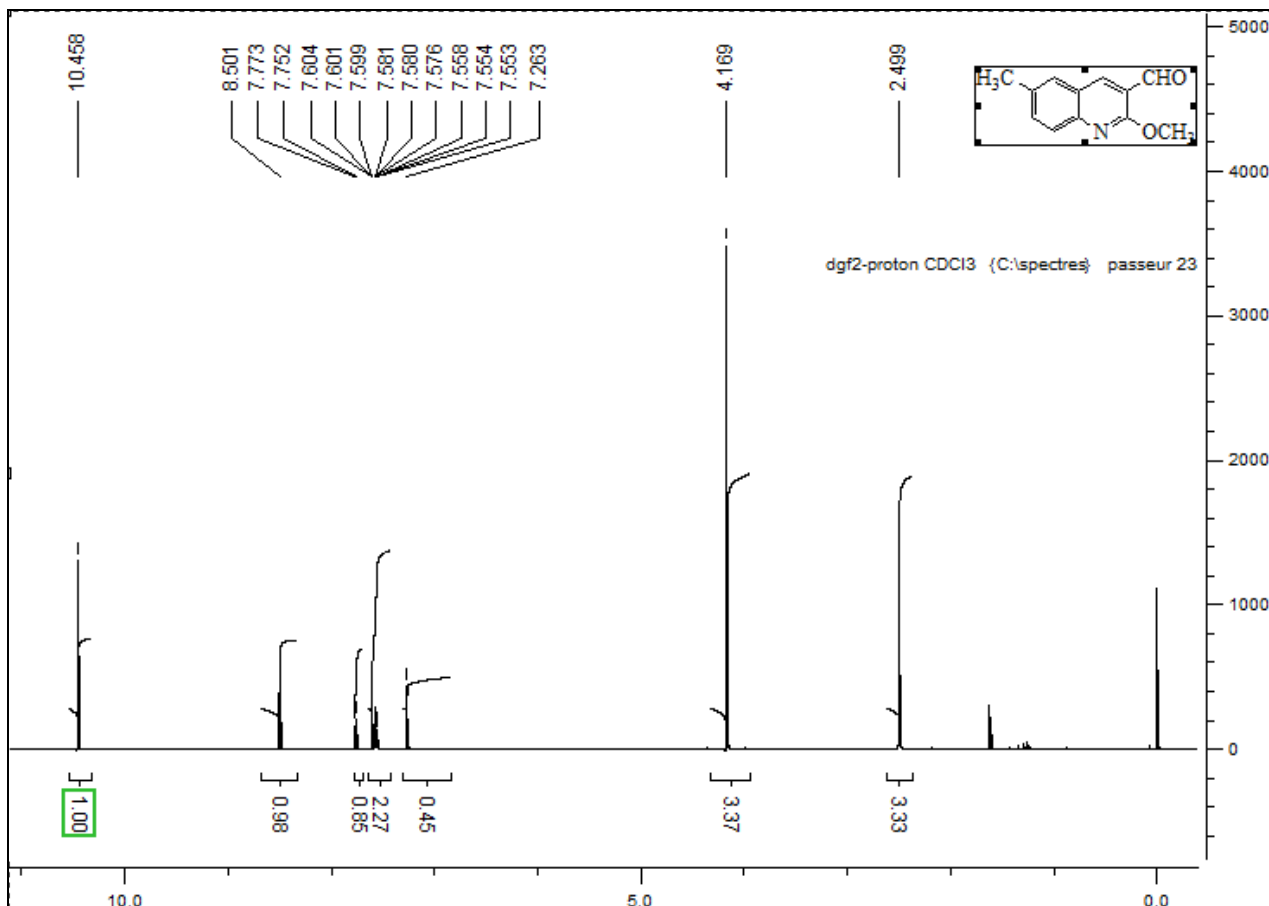
Vu le grand intérêt thérapeutique présenté par les hétérocycles oxazépines, le troisième chapitre a été consacré à une approche de synthèse de cette classe combinée aux dérivés quinoléiques. Notre stratégie a débuté par l'application de la réaction de Baylis-Hillman, une deuxième fois, mais cette fois-ci sur les dérivés de 2-méthoxy-3-formylquinoléines. Ensuite l'acétylation des adduits de Baylis-Hillman par le chlorure d'acétyle nous a permis d'obtenir de nouveaux produits chlorés inattendus. Par contre l'acétylation avec l'anhydride acétique nous a donné deux produits, l'acétate de Baylis-Hillman et son isomère issu d'une transposition. La réaction de substitution nucléophile SN2 avec un amino-alcool a été appliquée avec succès soit sur le composé chloré (**8d**) soit sur l'acétate de Baylis-Hillman (**9a**), et donne le même intermédiaire de cyclisation dans les deux cas. Malheureusement, la dernière étape de cette stratégie a échoué, et la réaction de saponification ou de cyclisation ne nous a pas permis d'aboutir aux produits souhaités.

Les structures de tous les composés préparés ont été élucidées par les méthodes spectroscopiques usuelles (IR, RMN ¹H, RMN ¹³C), par l'utilisation de techniques et autres

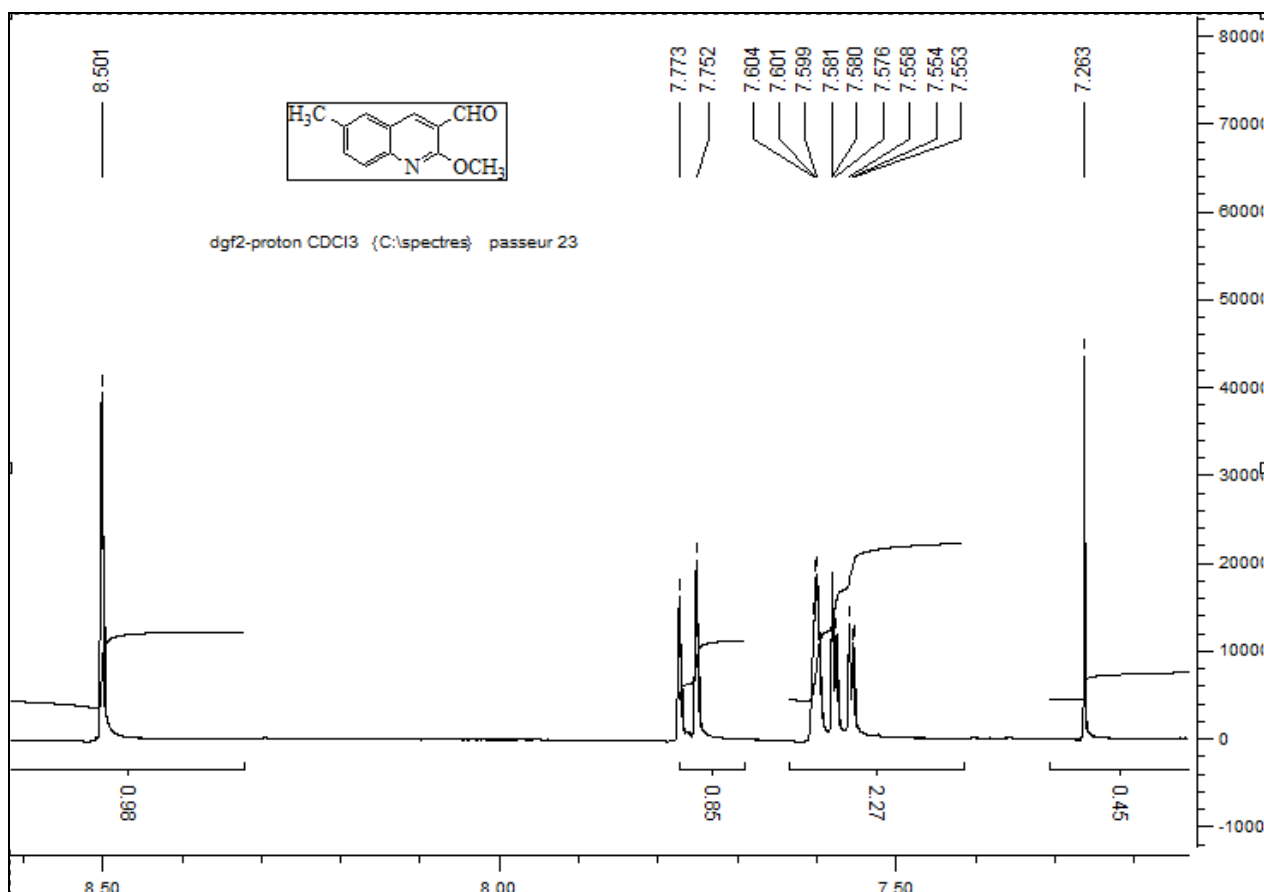
méthodes d'analyse complémentaires tel que : HSQC, COSY ; et la diffraction des Rayons X pour le composé (**6d**)

A fin d'aboutir à l'objectif de cette thèse, une évaluation antibactérienne a été faite dans le quatrième chapitre sur les dérivés cyanoquinoléines, produits synthétisés dans le deuxième chapitre. Cette évaluation a été faite par la méthode de diffusion en milieu solide, sur des souches de références et des souches cliniques isolées des malades. Les composés testés ont témoigné une activité antibactérienne intéressante sur la plupart des souches utilisées dans ce test, à l'exception des souches à Gram négatif. Le composé **6a** a donné les meilleurs résultats de l'activité antibactérienne.

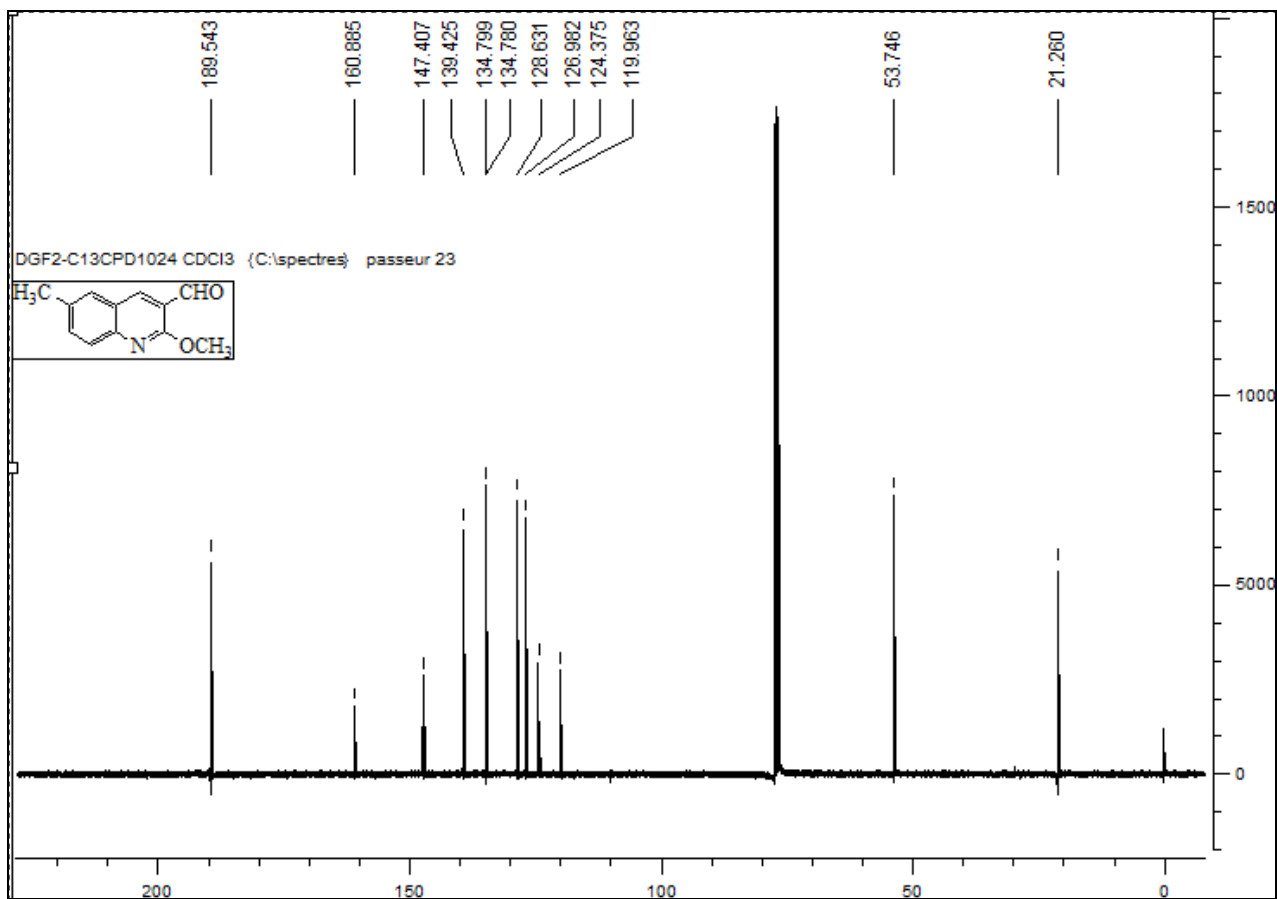
Annexe I



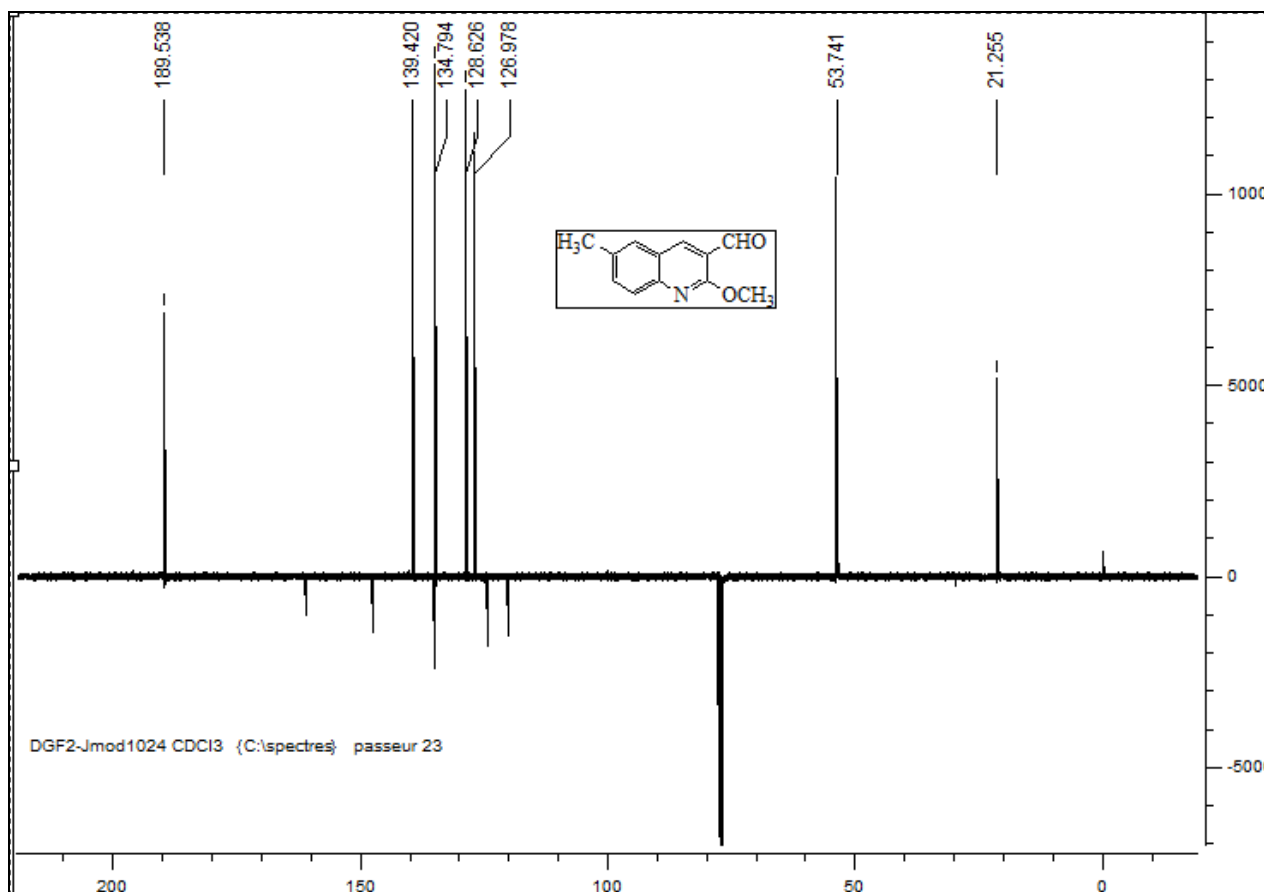
Spectre RMN ^1H du composé 5b



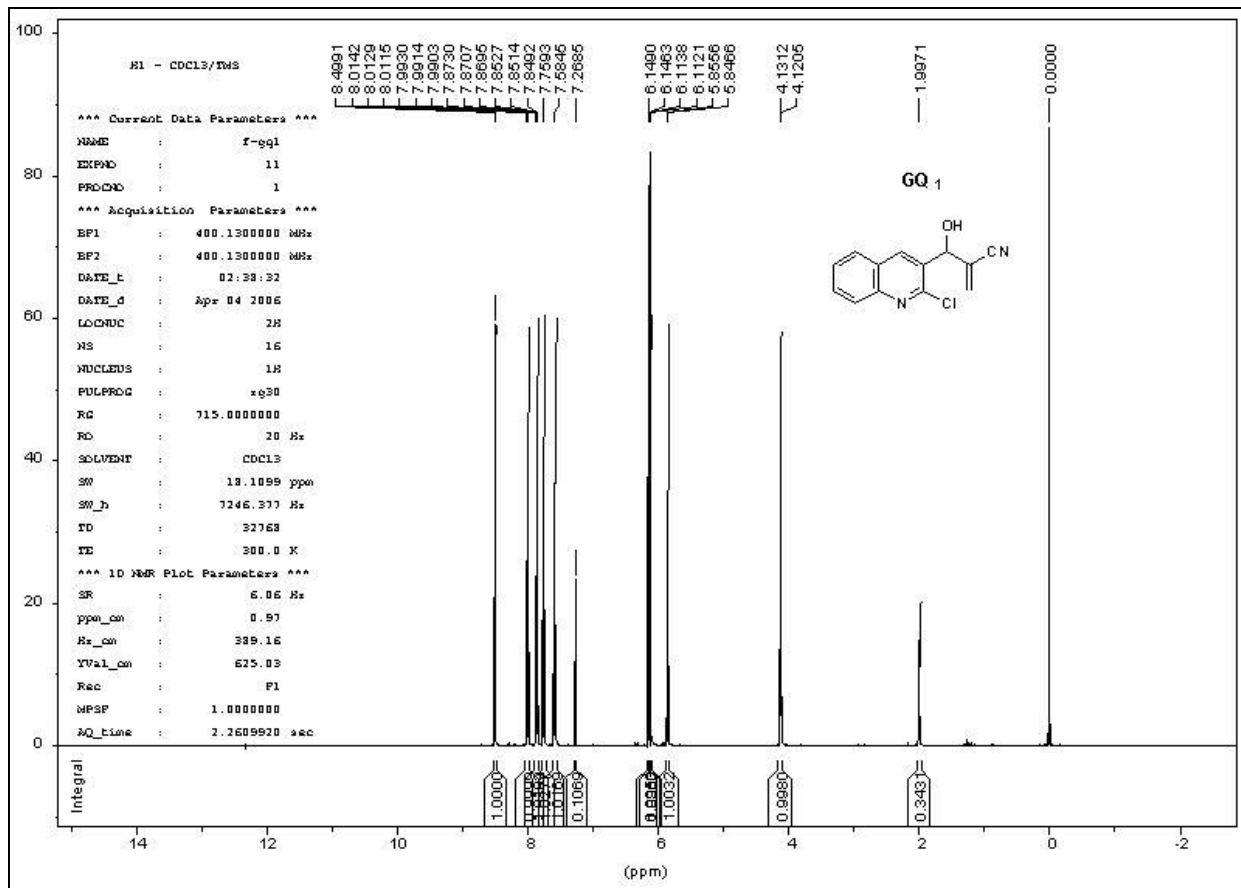
Spectre RMN ^1H du composé 5b



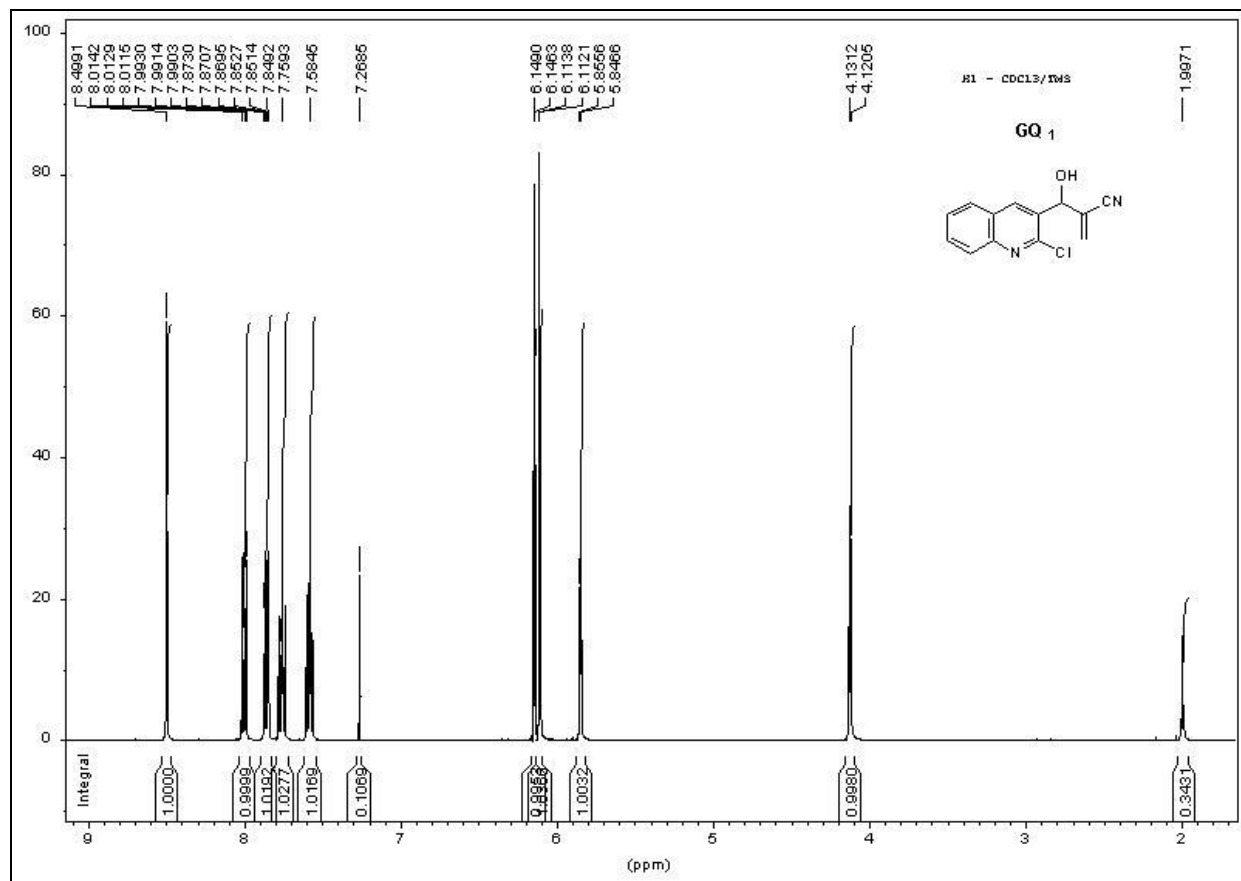
Spectre RMN ¹³C du composé 5b



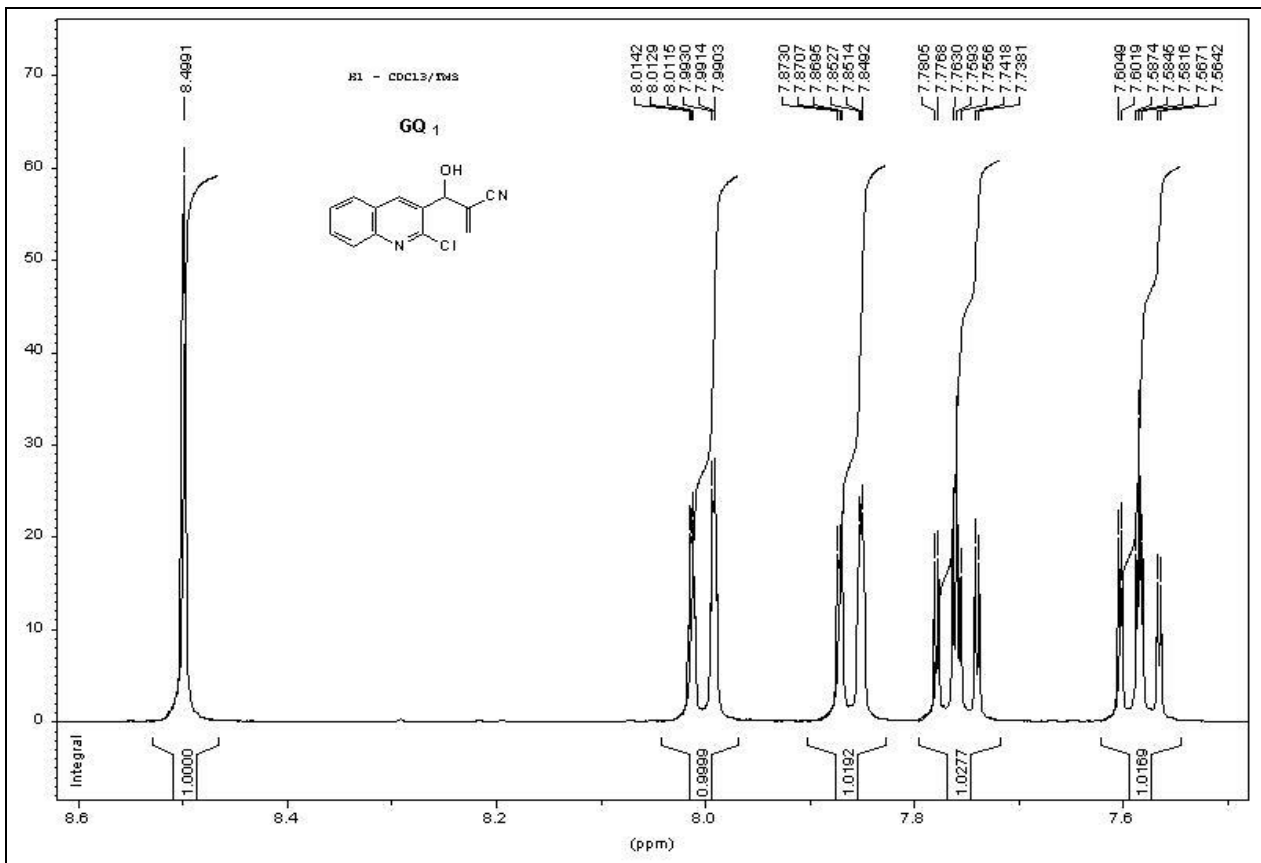
Spectre RMN ¹³C du composé 5b



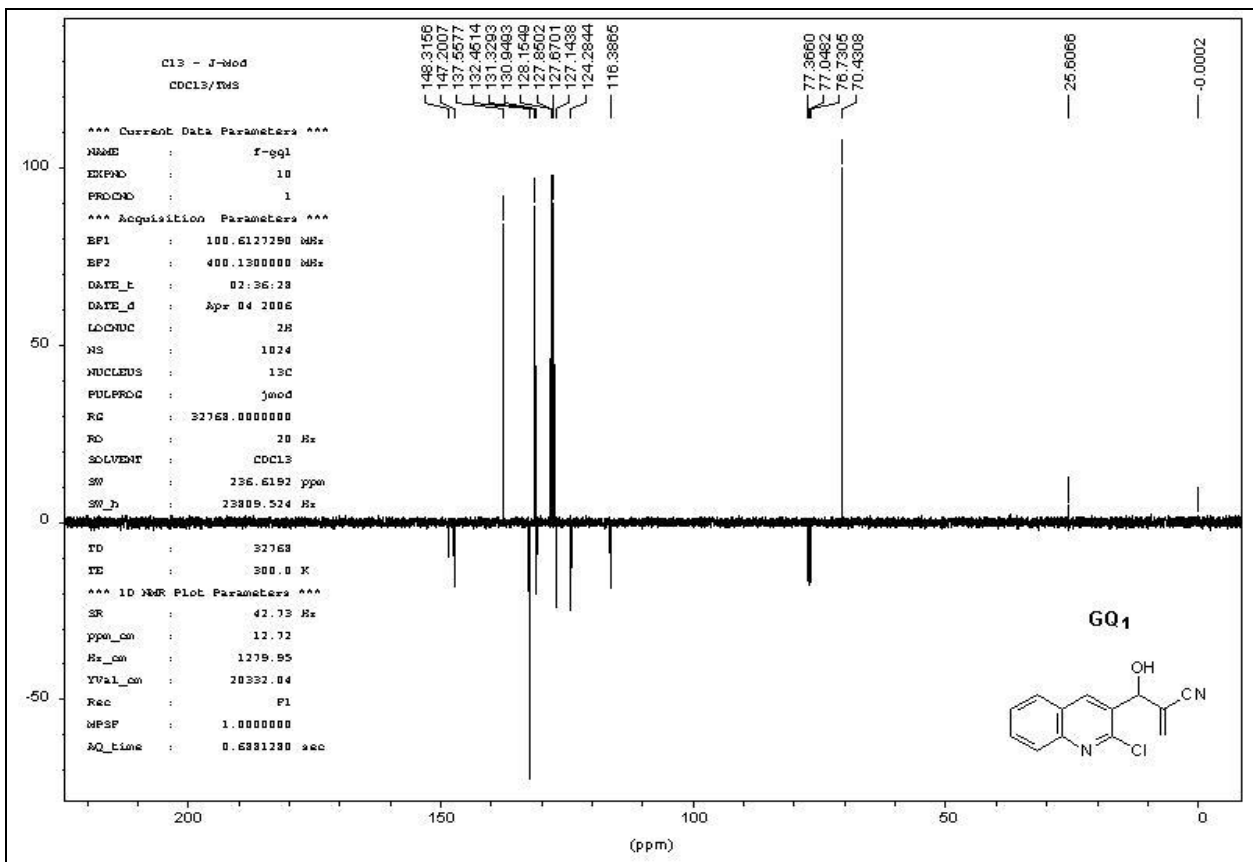
Spectre RMN ¹H du composé 6a



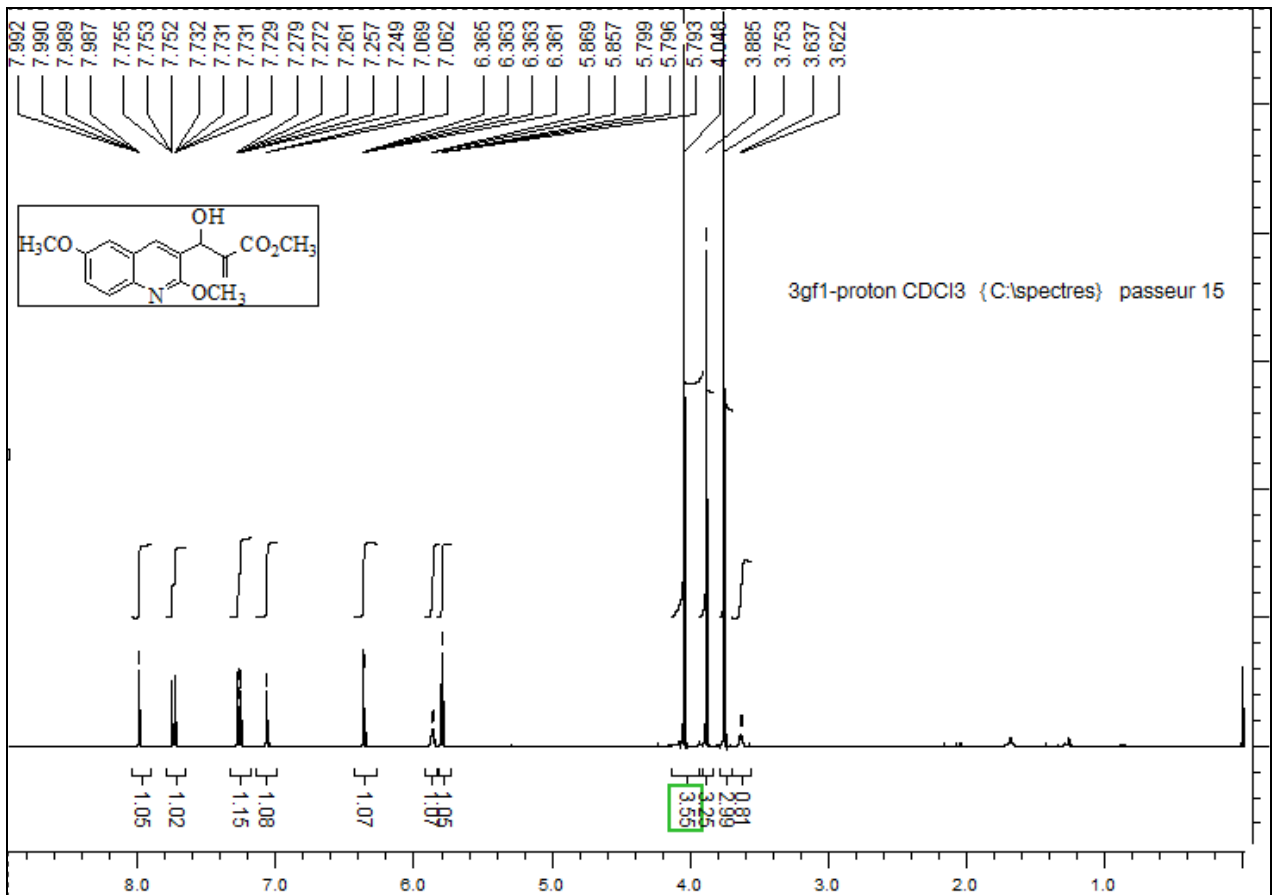
Spectre RMN ¹H du composé 6a



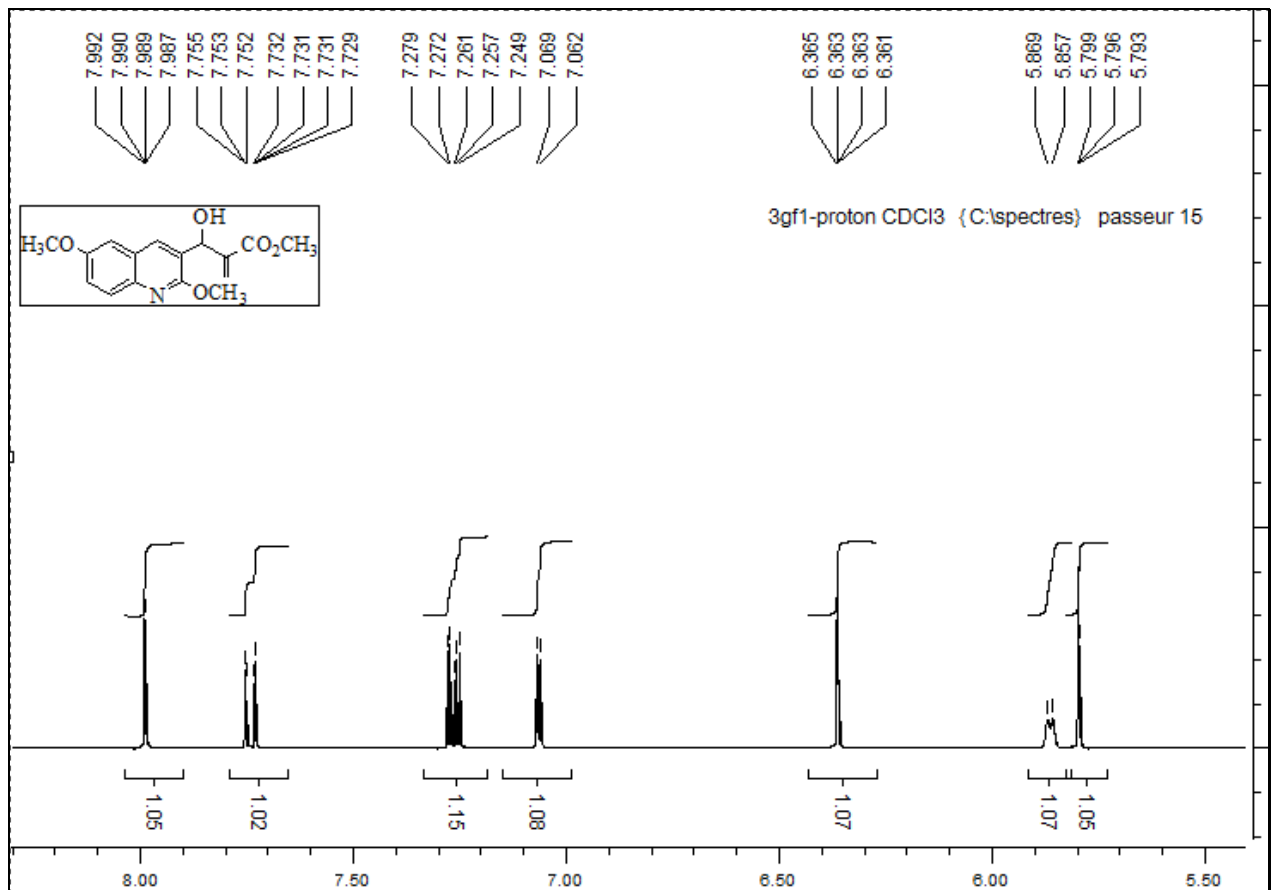
Spectre RMN ^1H du composé **6a**



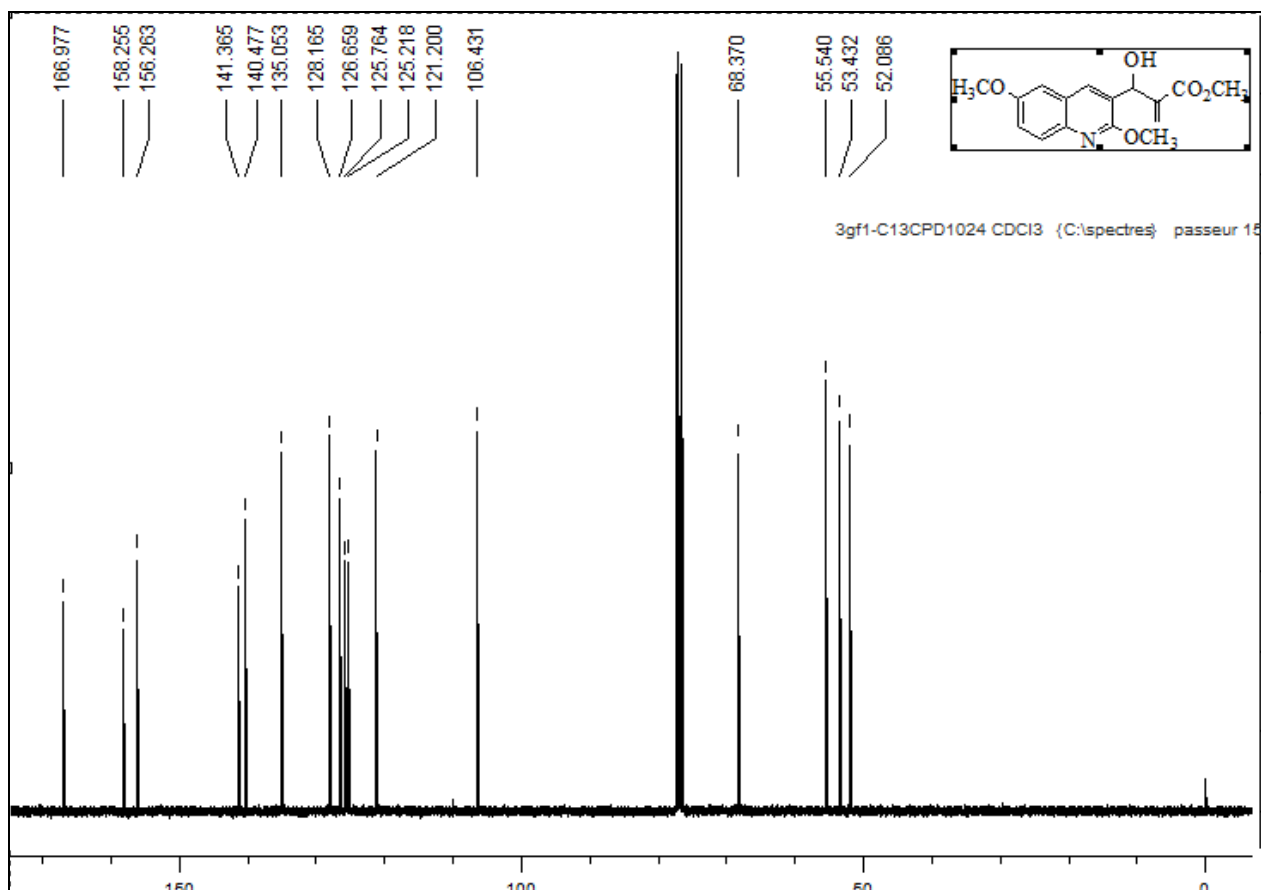
Spectre RMN ^{13}C du composé **6a**



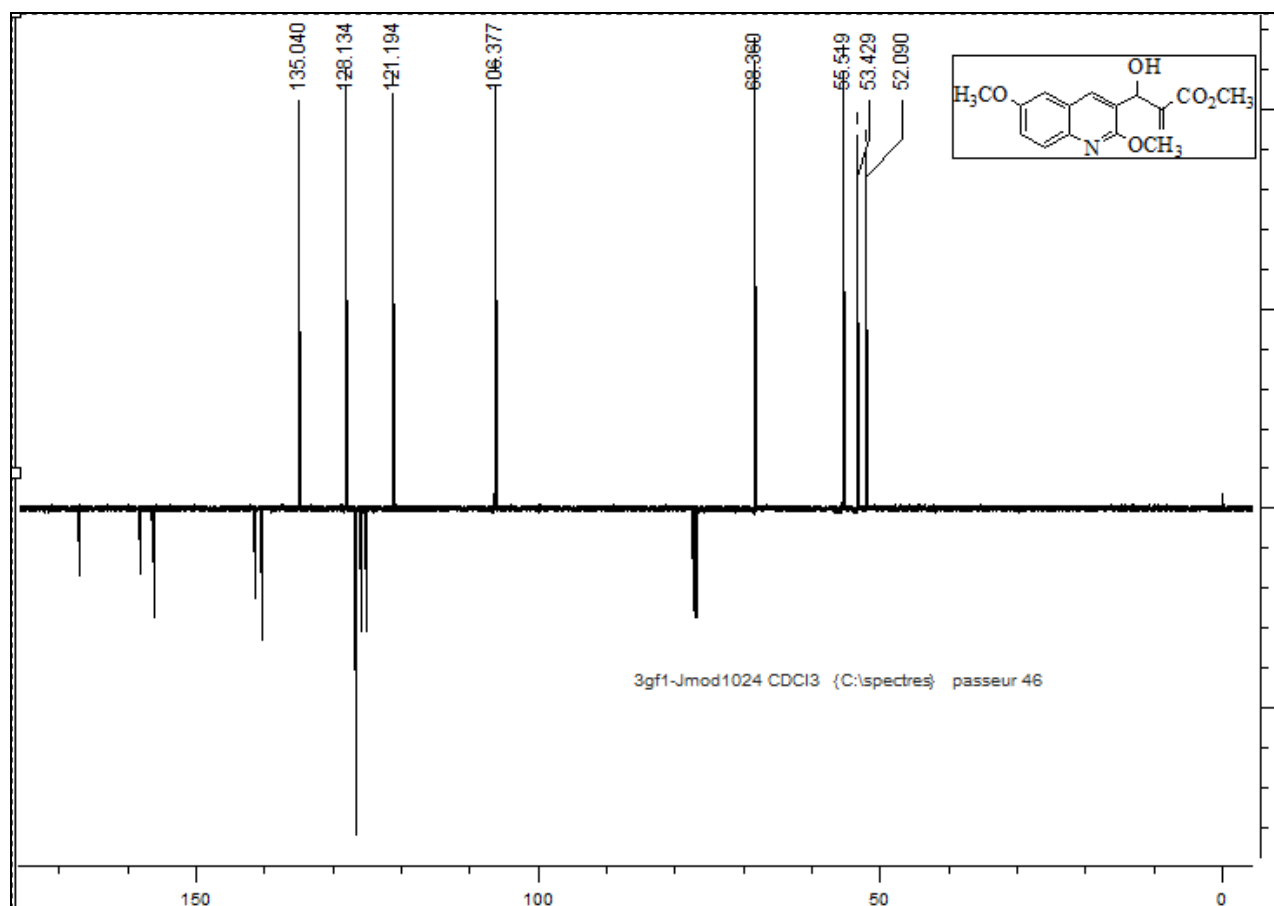
Spectre RMN ^1H du composé 7c



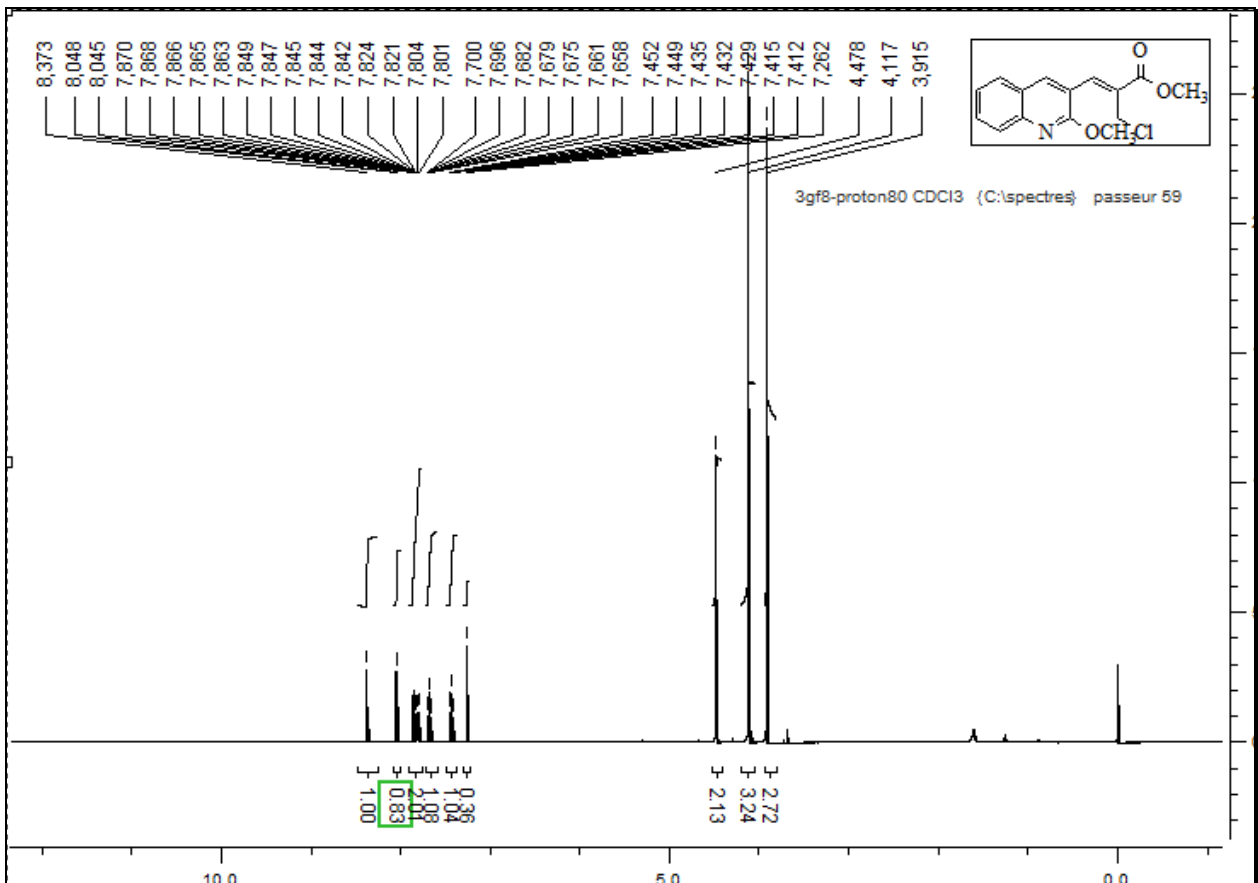
Spectre RMN ^1H du composé 7c



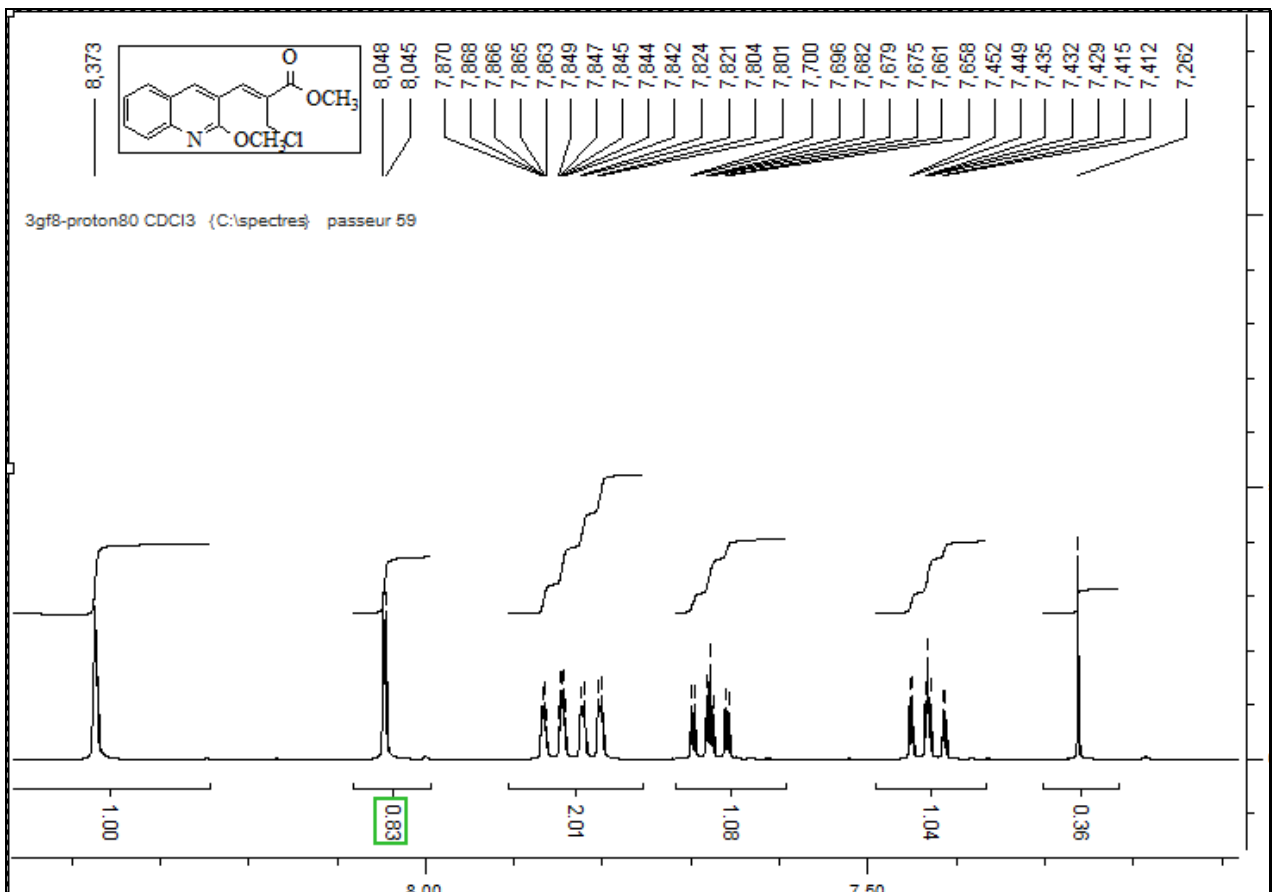
Spectre RMN ¹³C du composé 7c



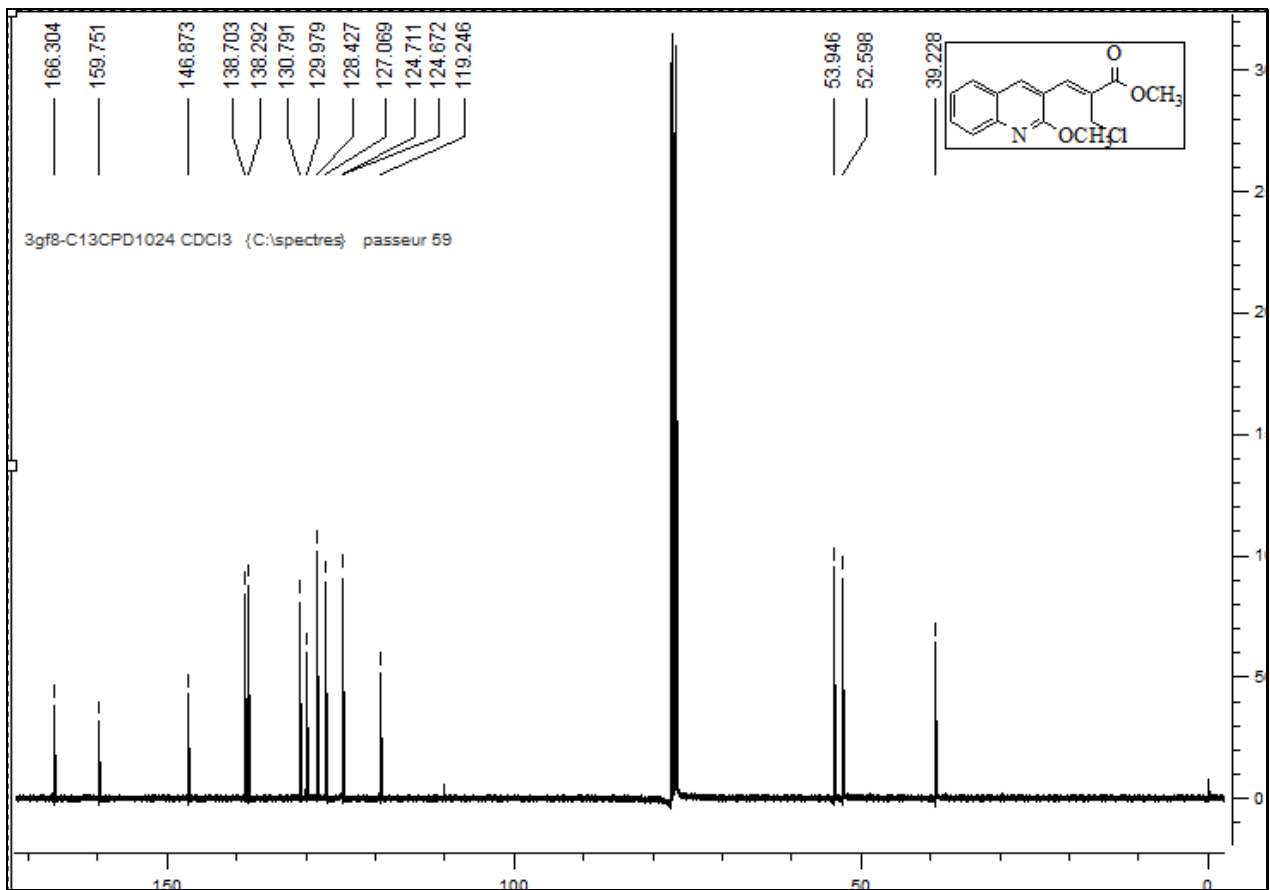
Spectre RMN ¹³C du composé 7c



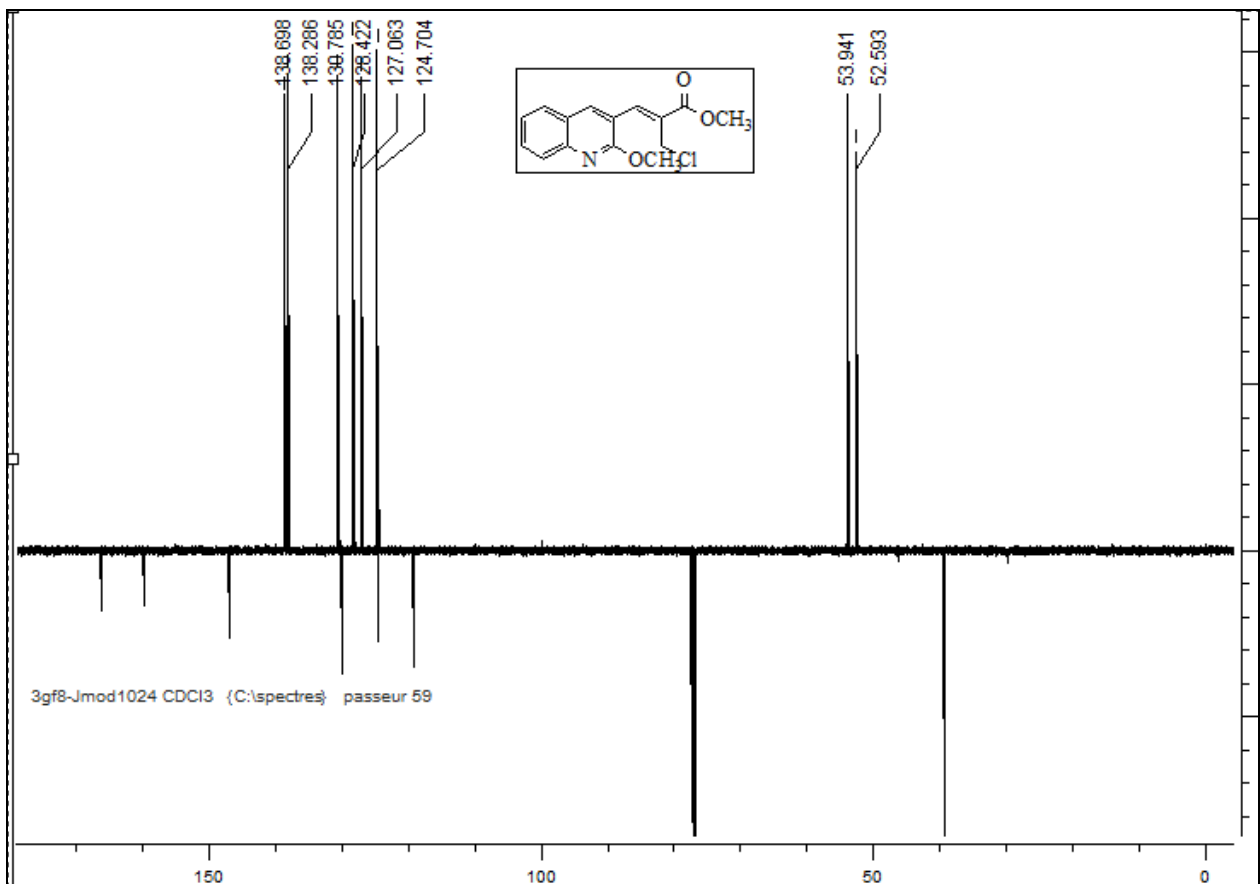
Spectre RMN ^1H du composé 8a



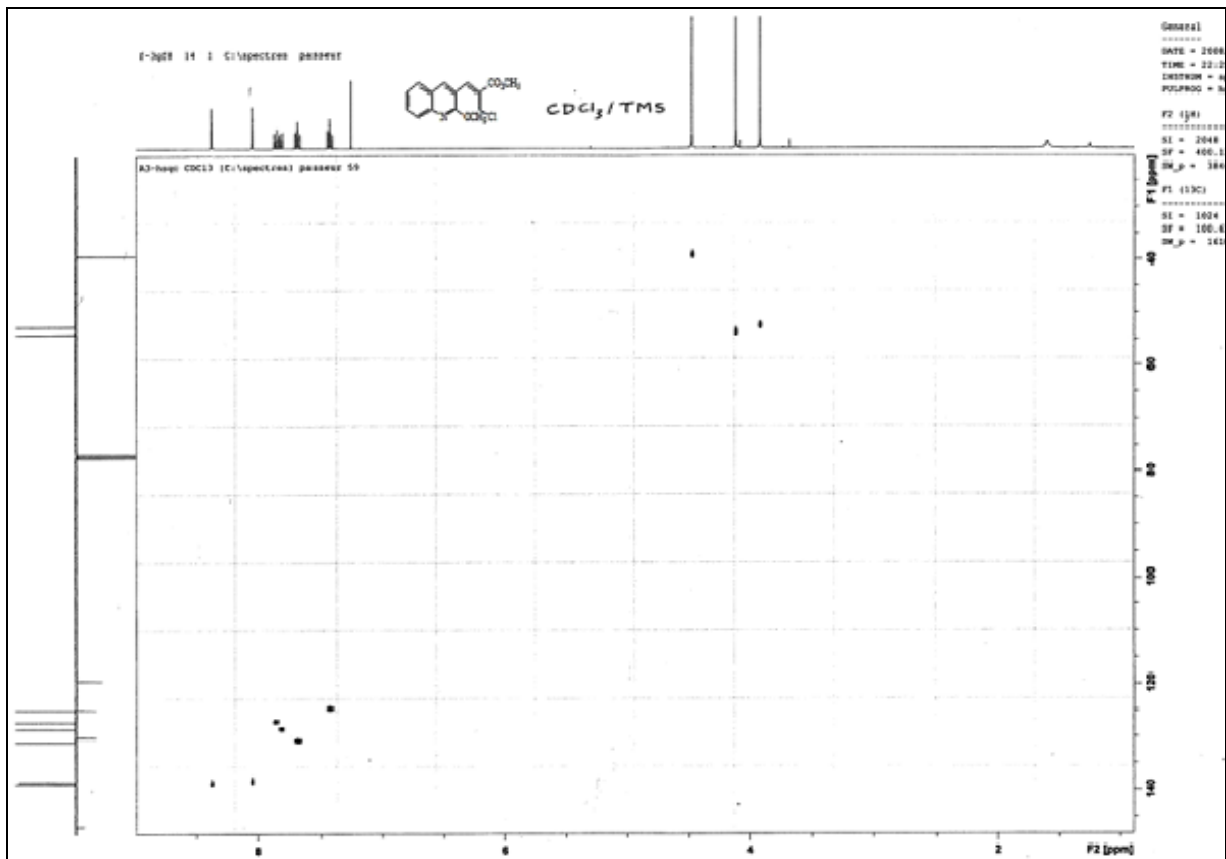
Spectre RMN ^1H du composé 8a



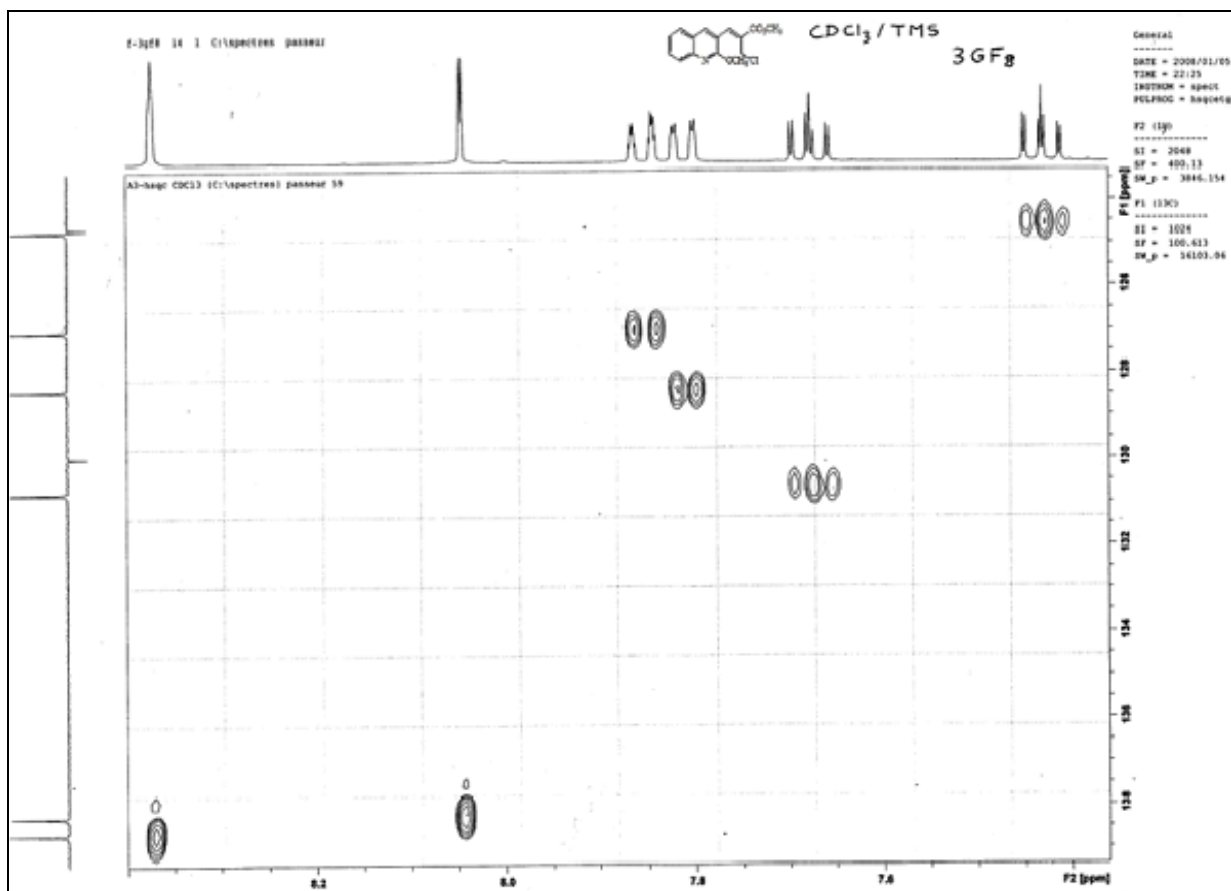
Spectre RMN ^{13}C du composé 8a



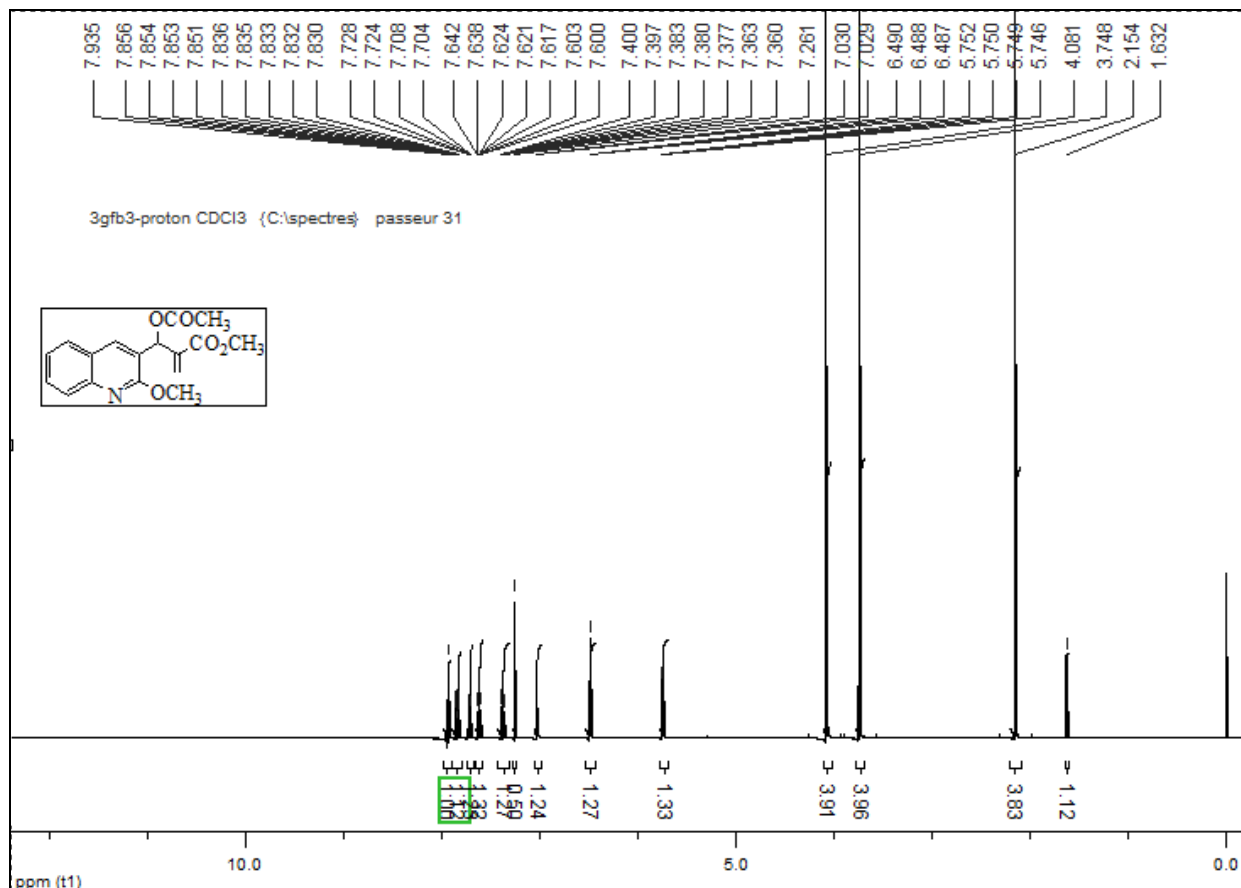
Spectre RMN ^{13}C du composé 8a



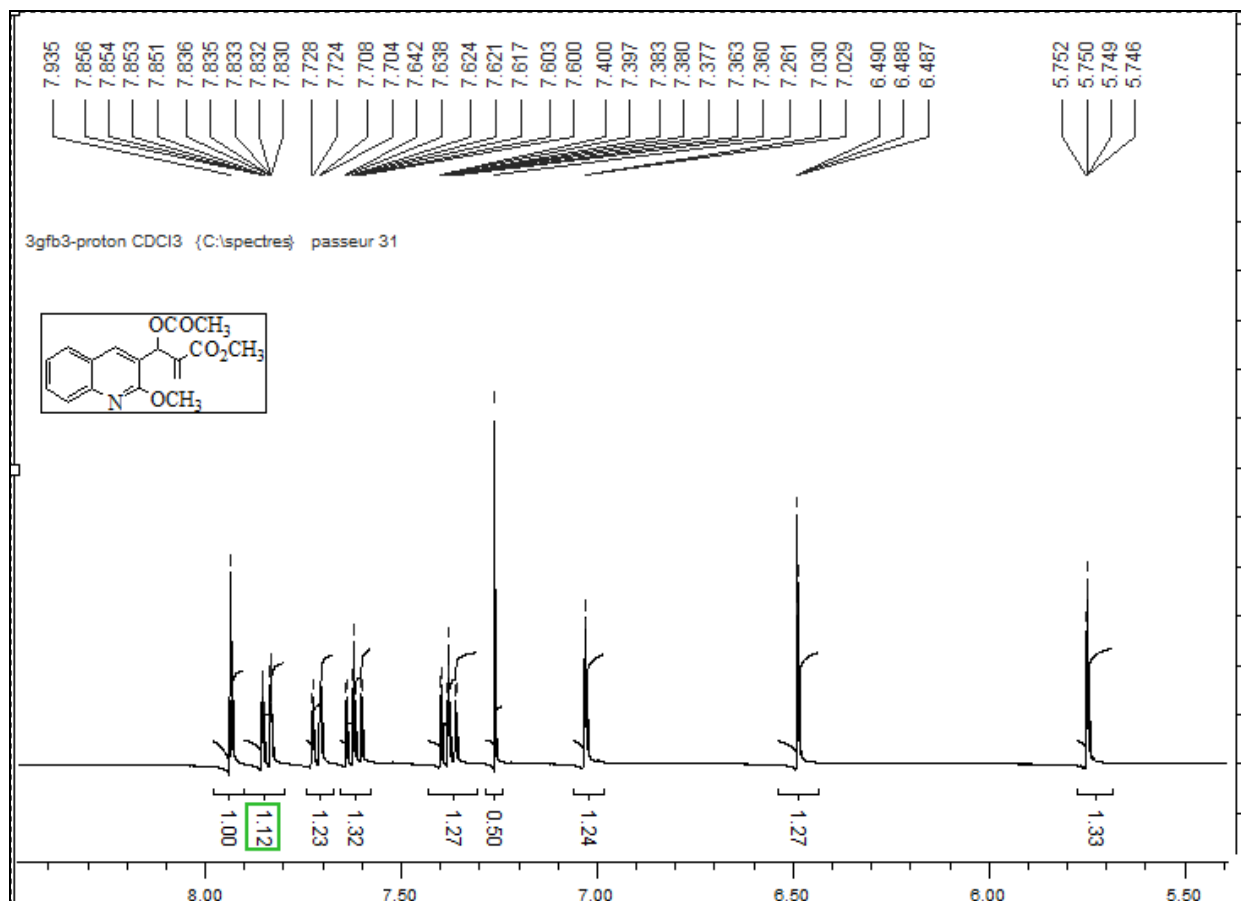
Spectre HSQC (Corrélation ¹H/ ¹³C RMN) du composé 8a



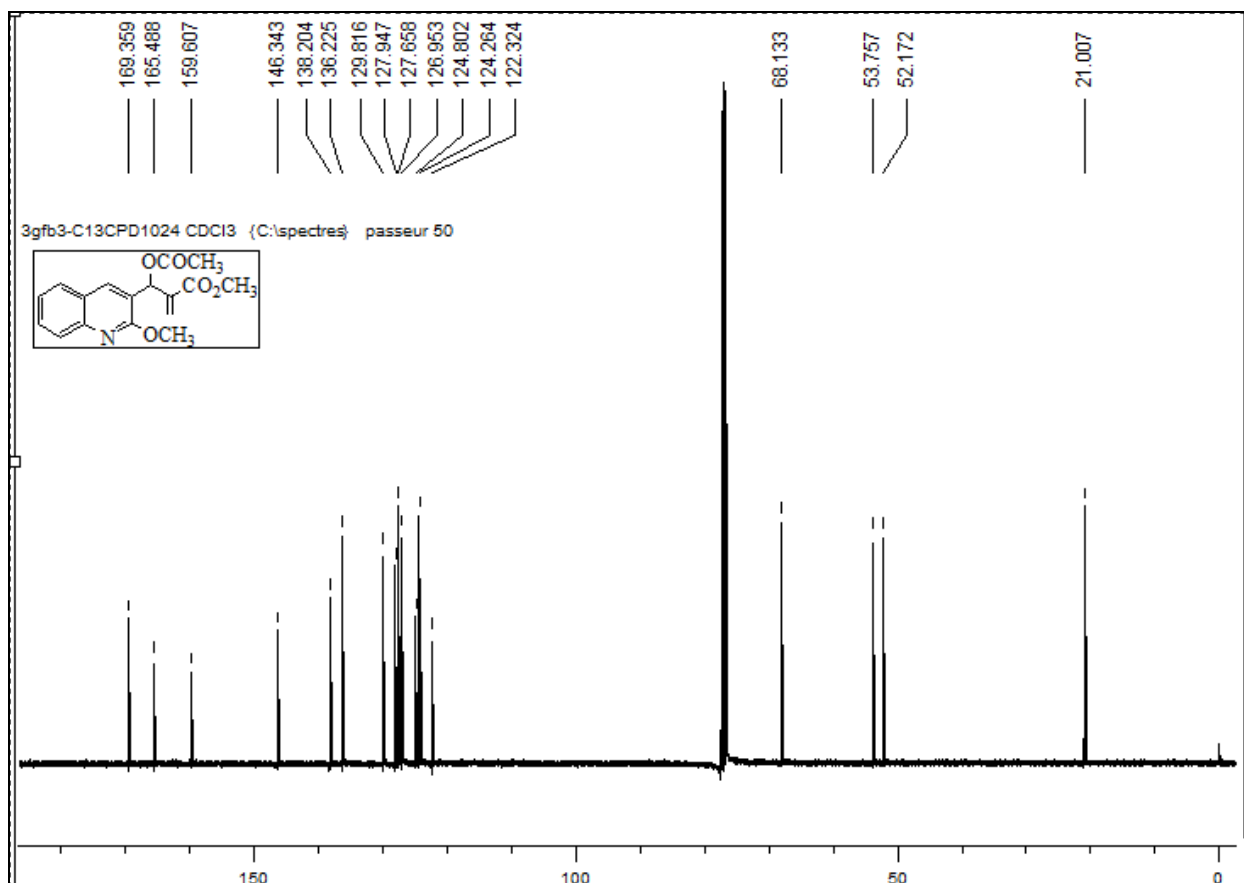
Spectre HSQC (Corrélation ¹H/ ¹³C RMN) du composé 8a



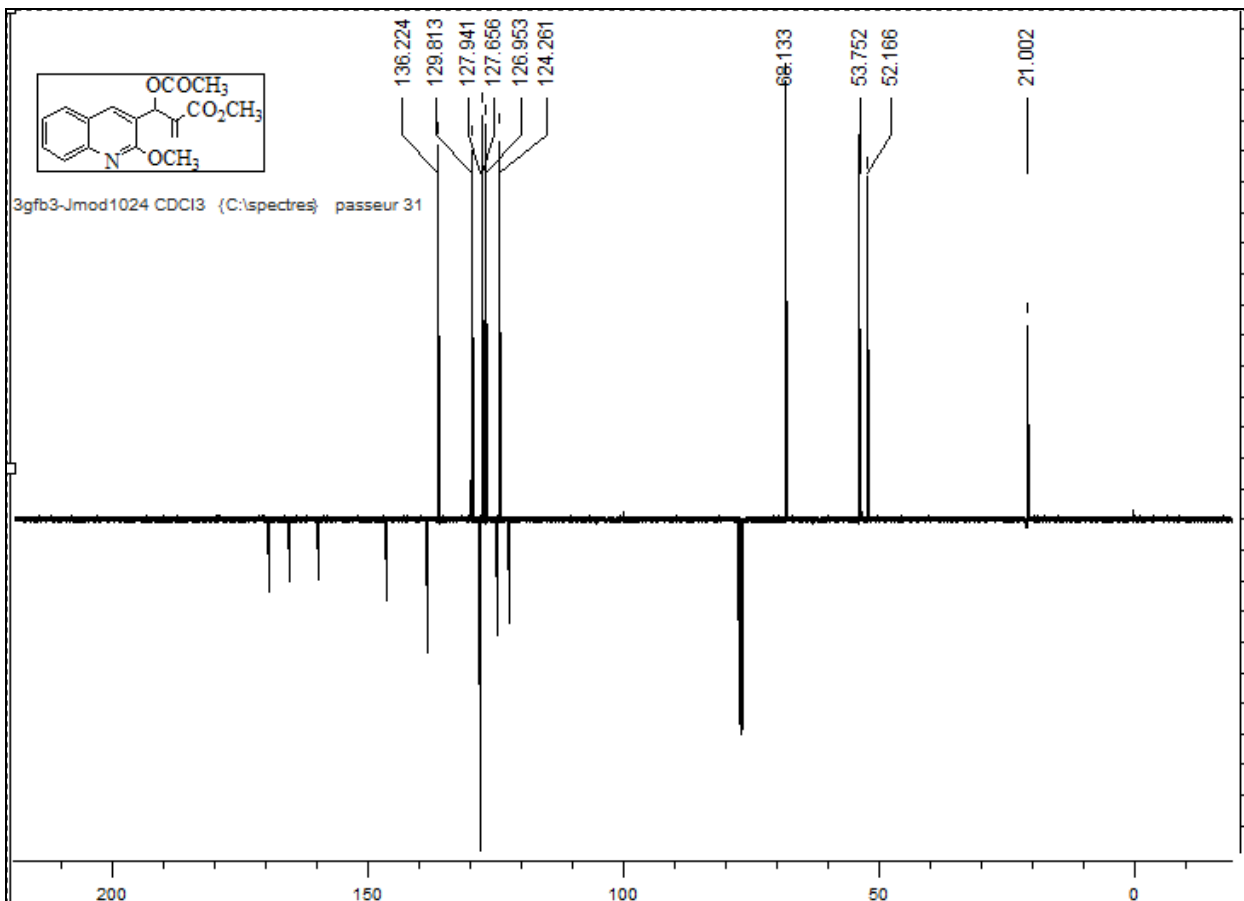
Spectre RMN ¹H du composé 9a



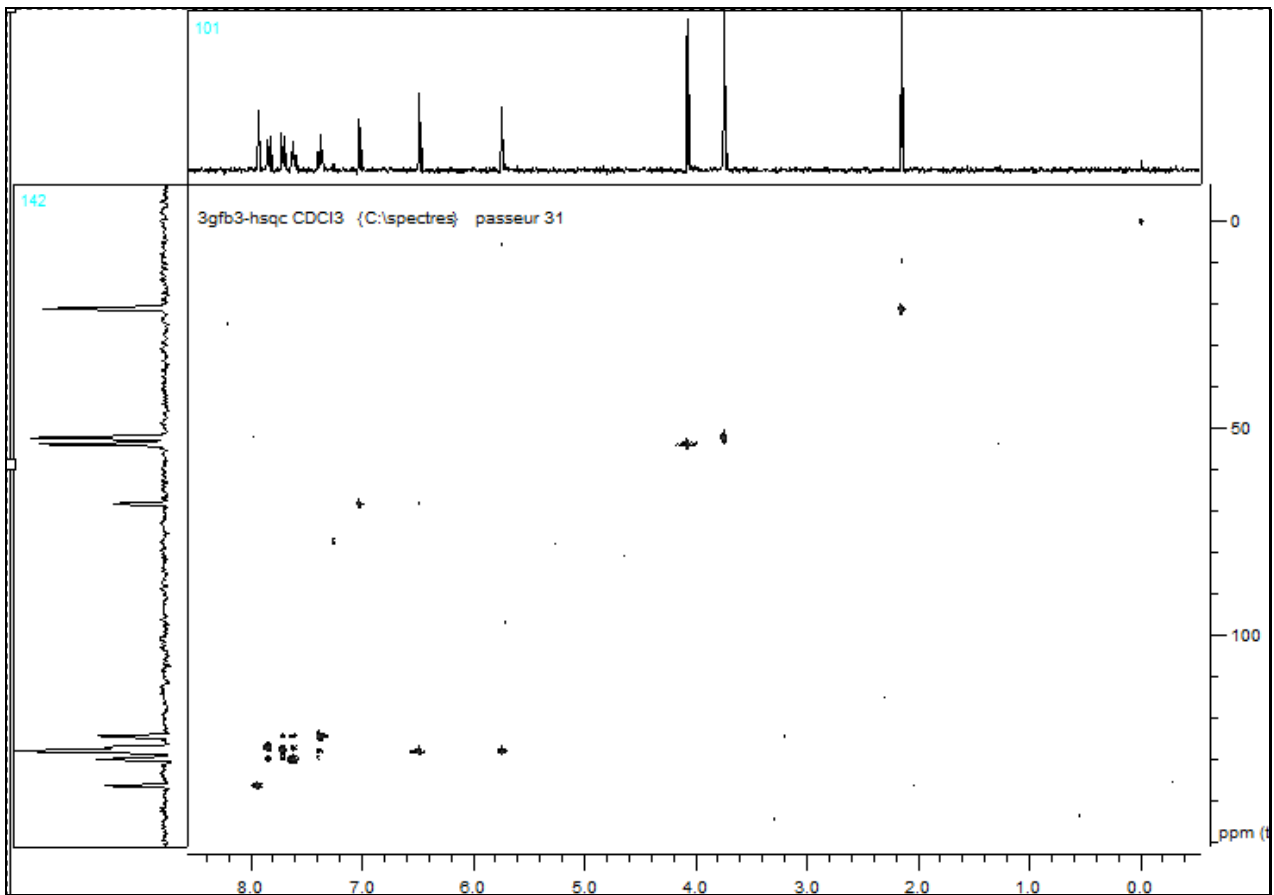
Spectre RMN ¹H du composé 9a



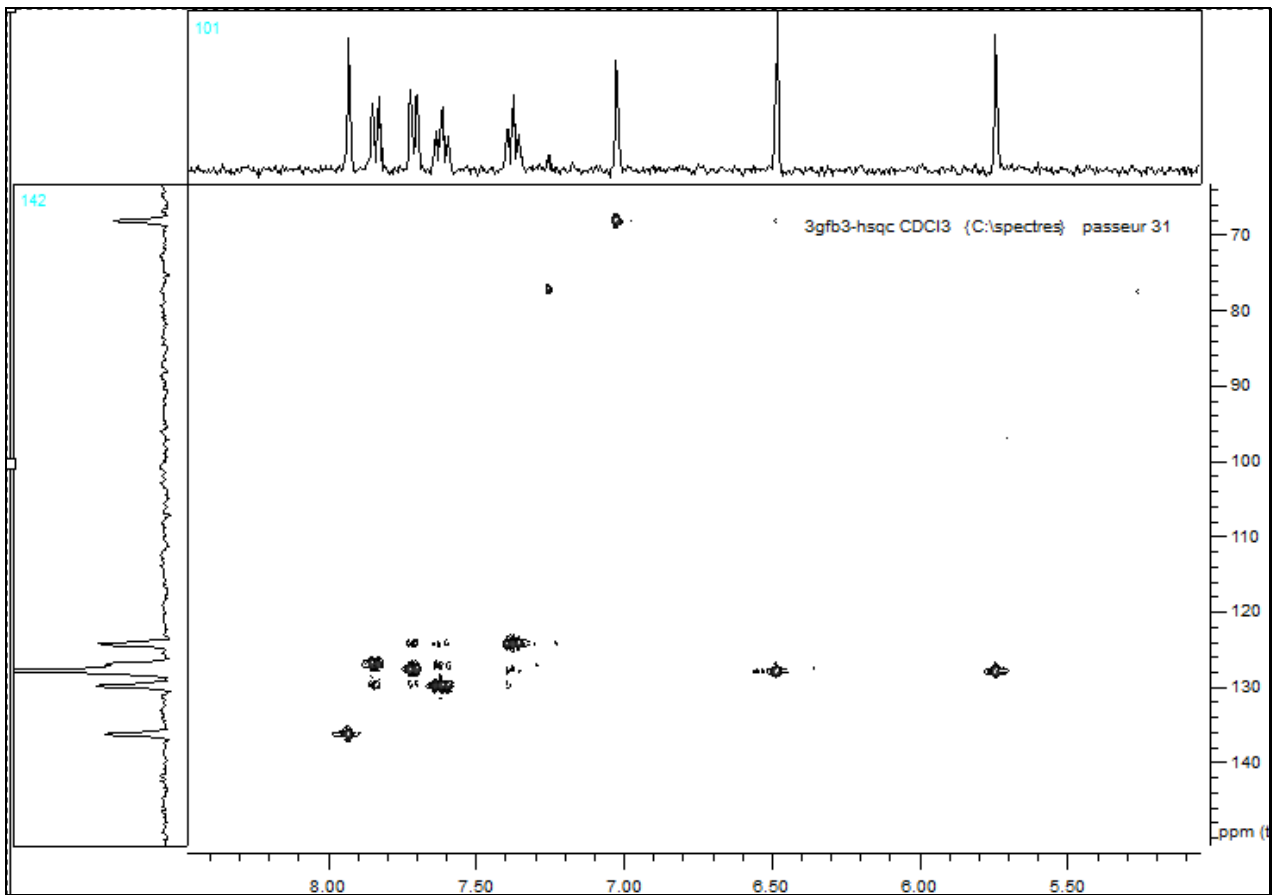
Spectre RMN ^{13}C du composé 9a



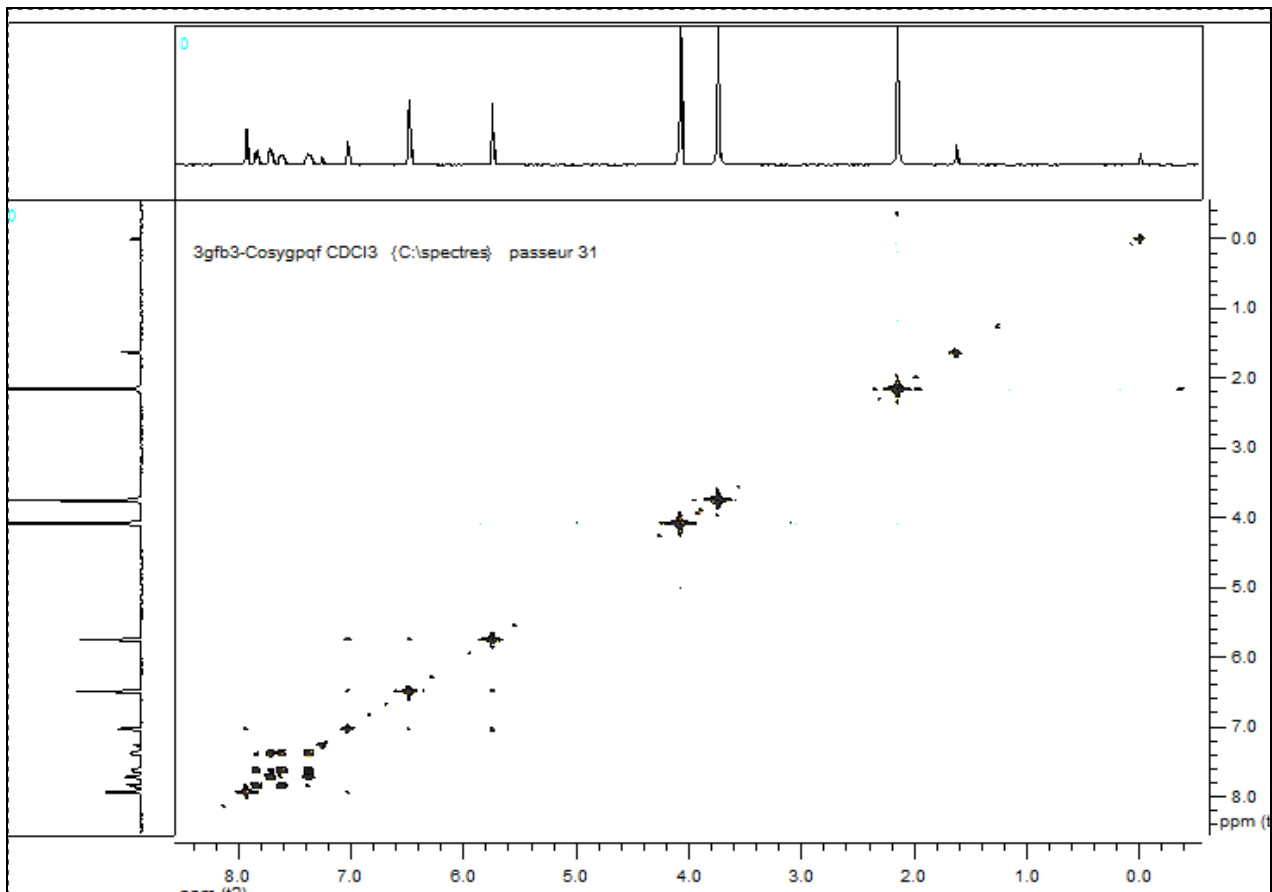
Spectre RMN ^{13}C du composé 9a



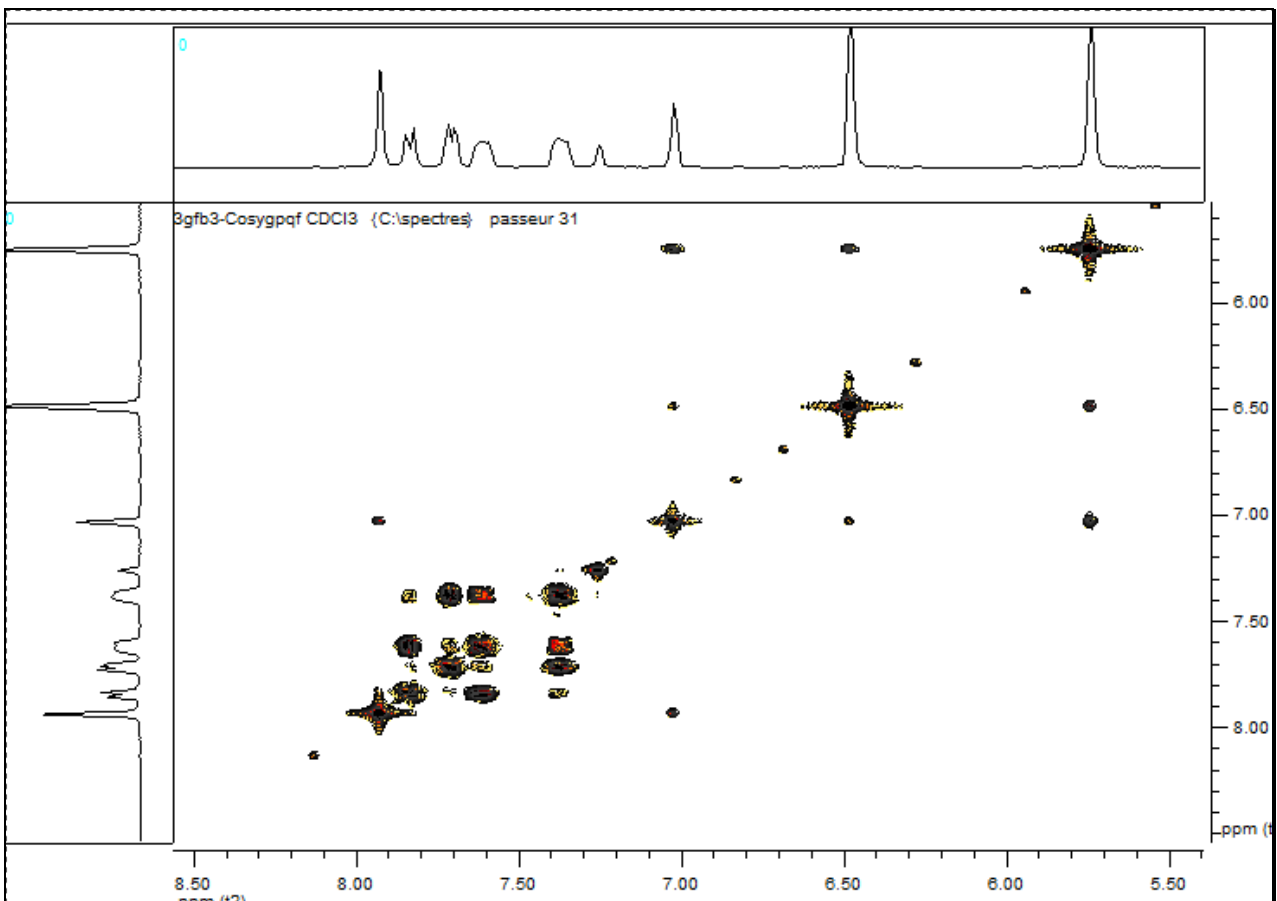
Spectre HSQC (Corrélation $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ RMN) du composé 9a



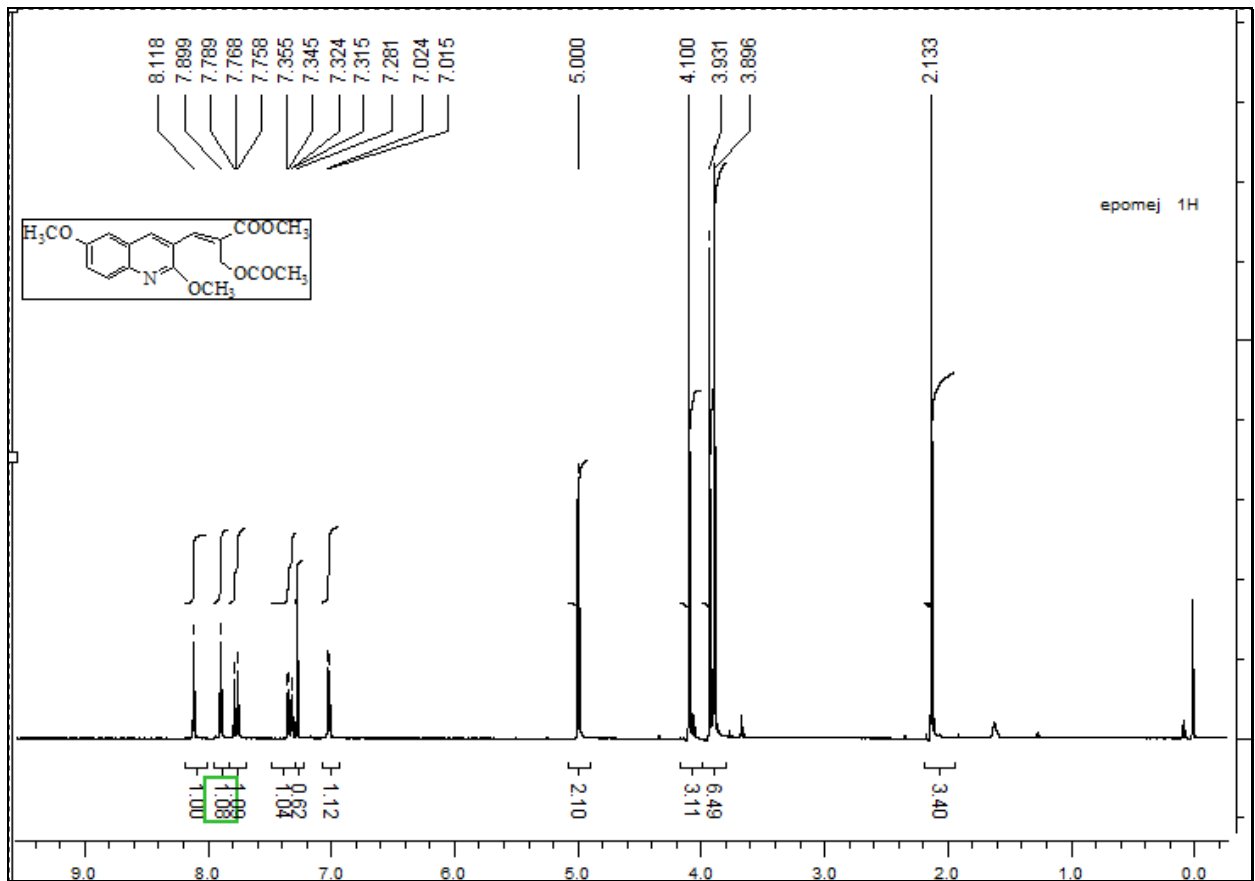
Spectre HSQC (Corrélation $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ RMN) du composé 9a



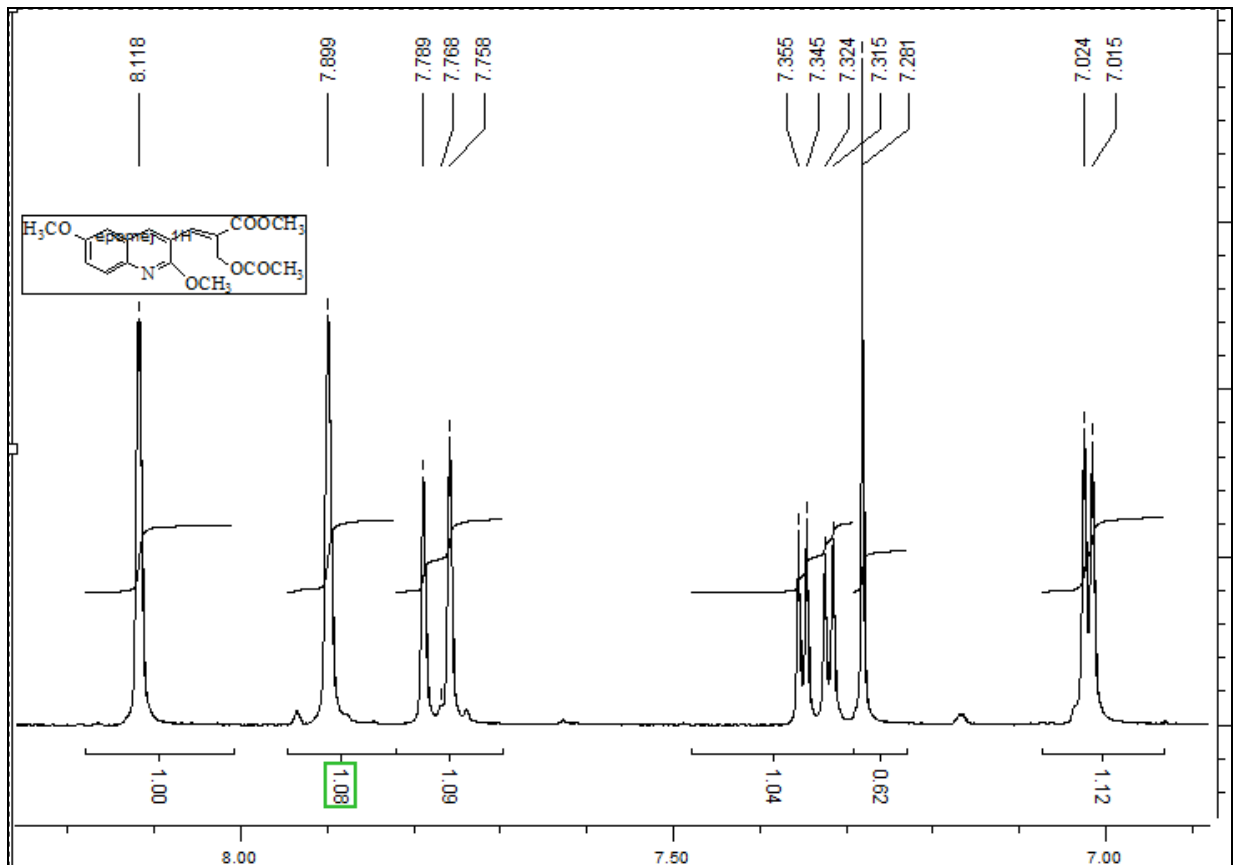
Spectre COSY (Corrélation $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ RMN) du composé 9a



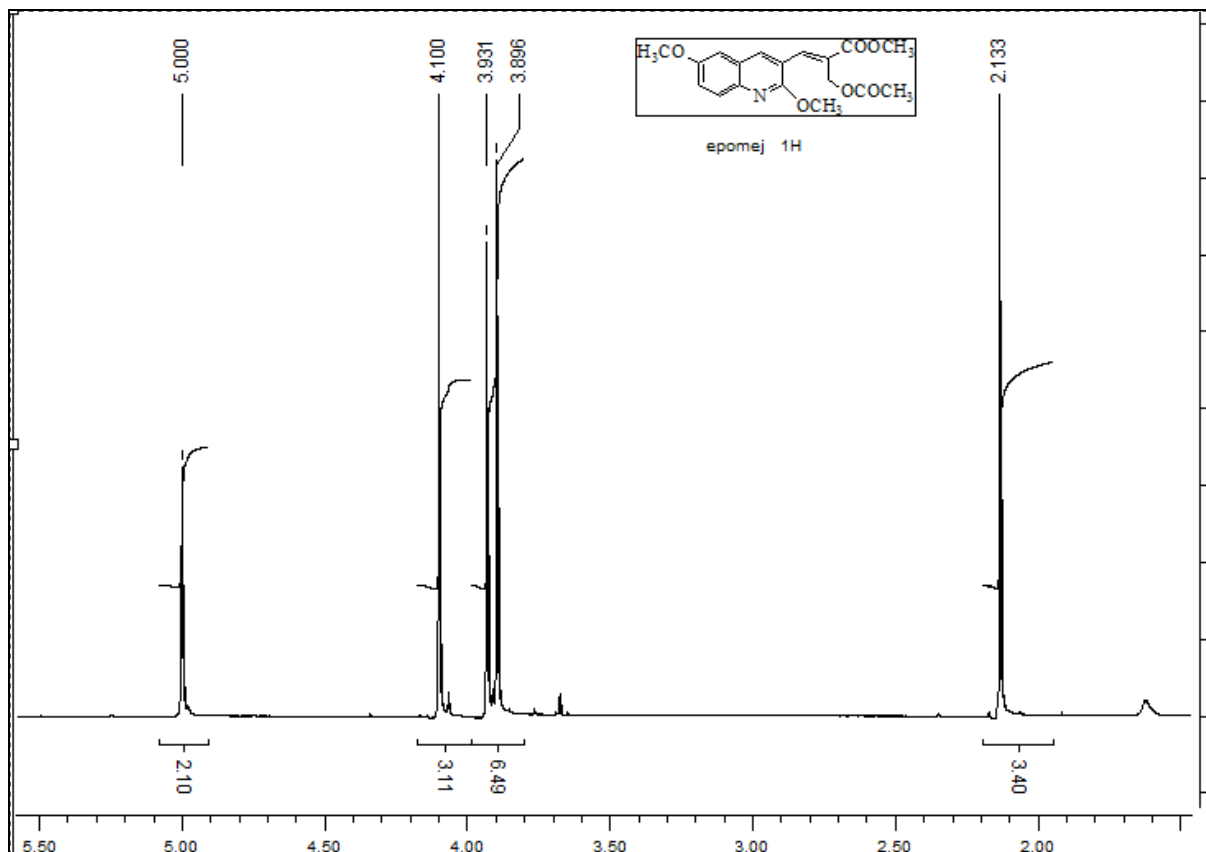
Spectre COSY (Corrélation $^1\text{H}/^1\text{H}$ RMN) du composé 9a



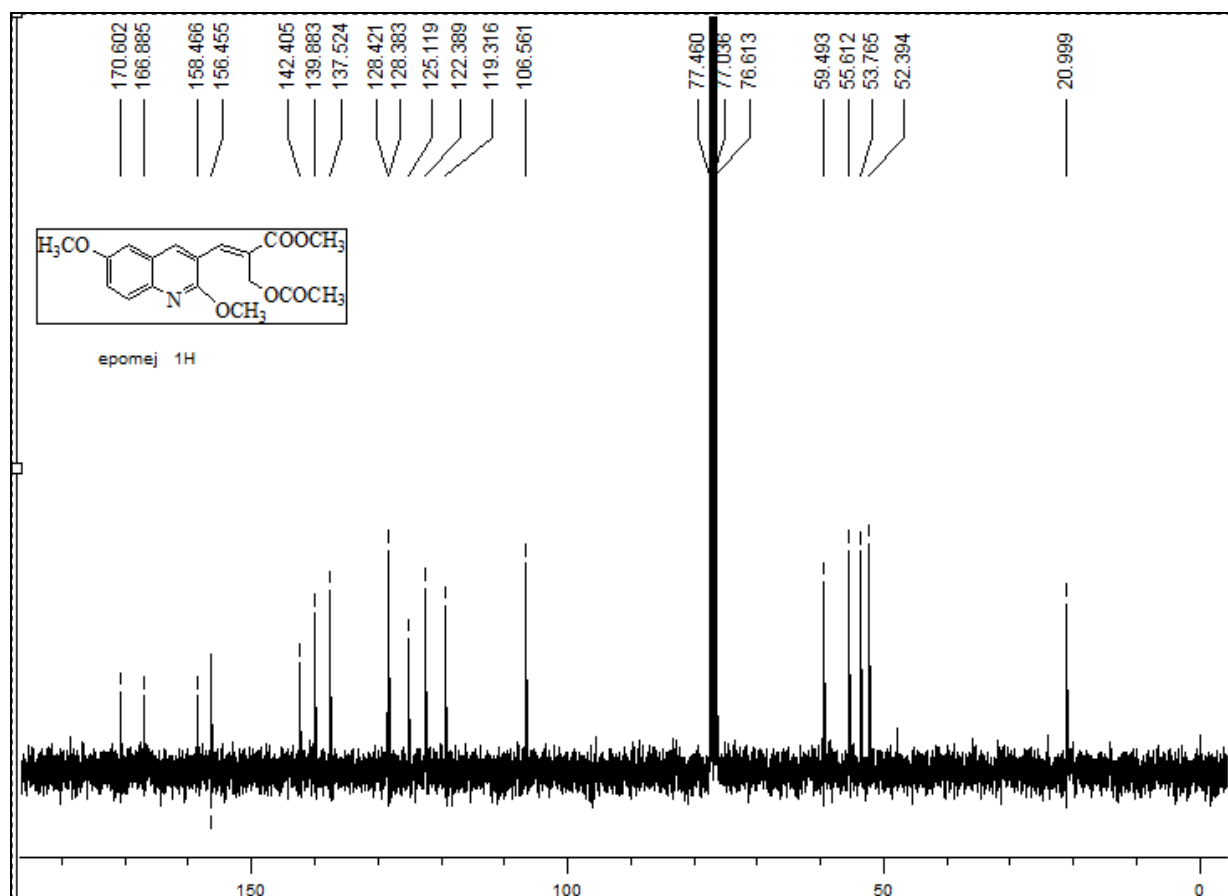
Spectre RMN ^1H du composé 9c



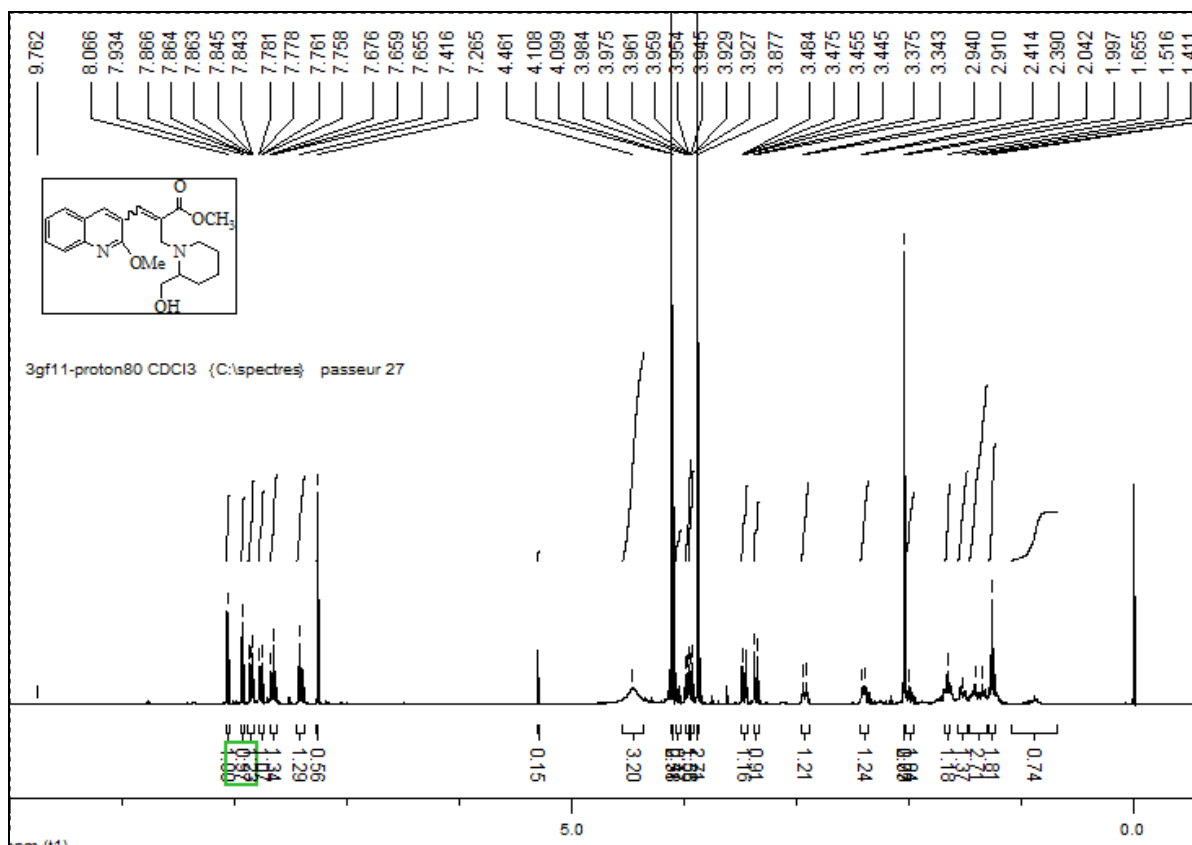
Spectre RMN ^1H du composé 9c



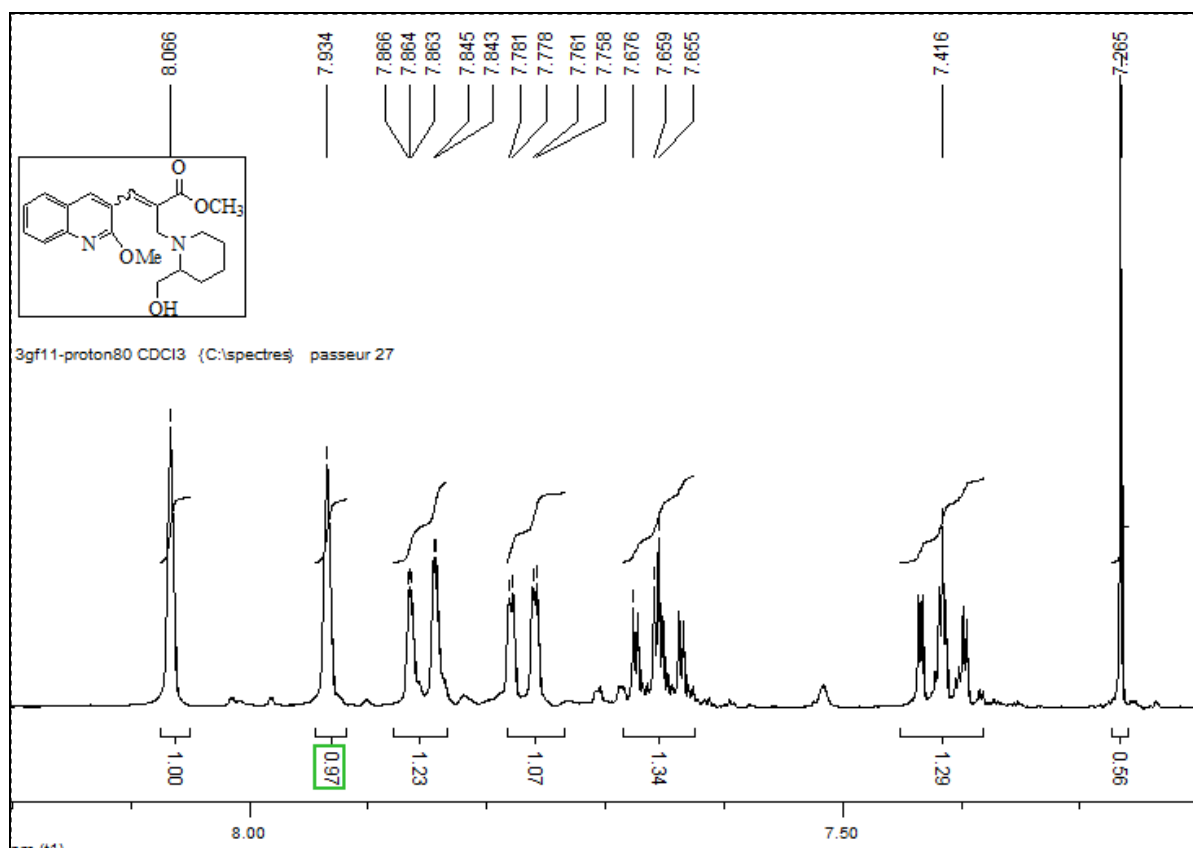
Spectre RMN ¹H du composé 9'c



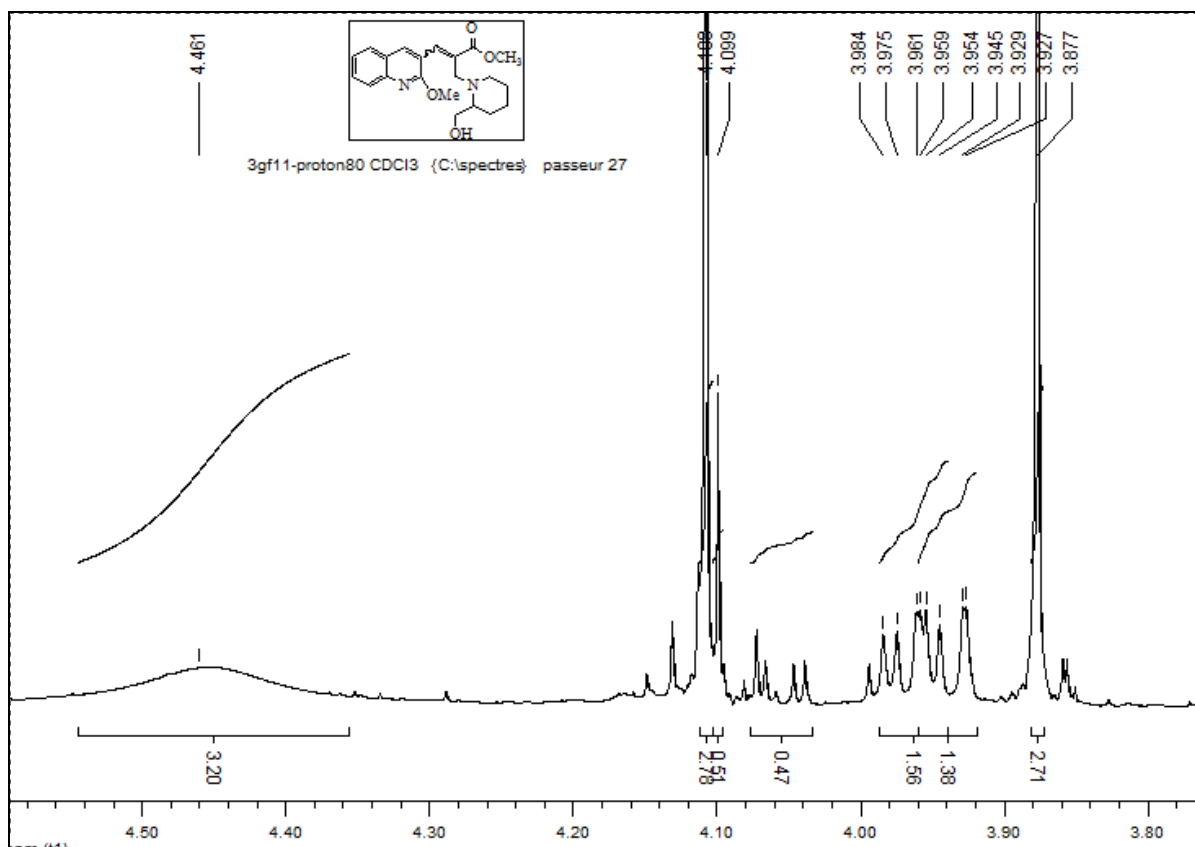
Spectre RMN ¹³C du composé 9'c



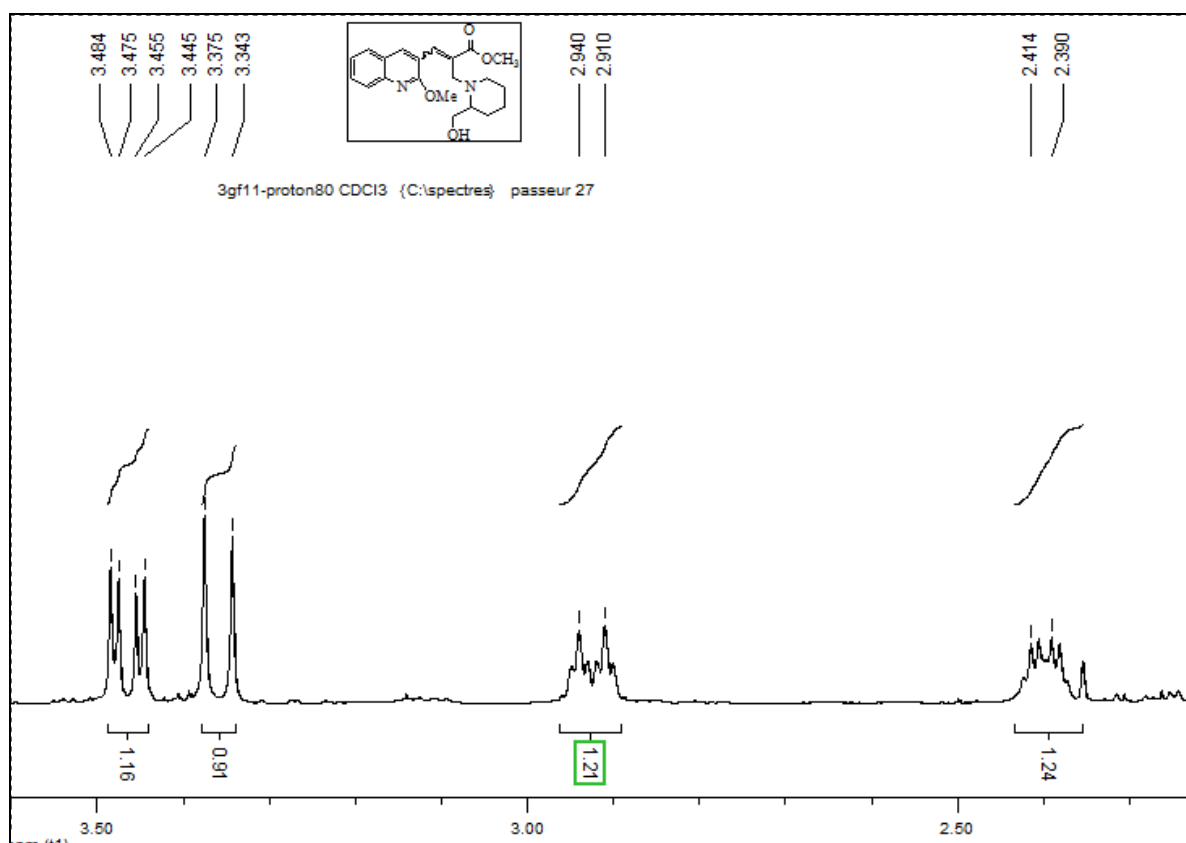
Spectre RMN ^1H du composé 10a



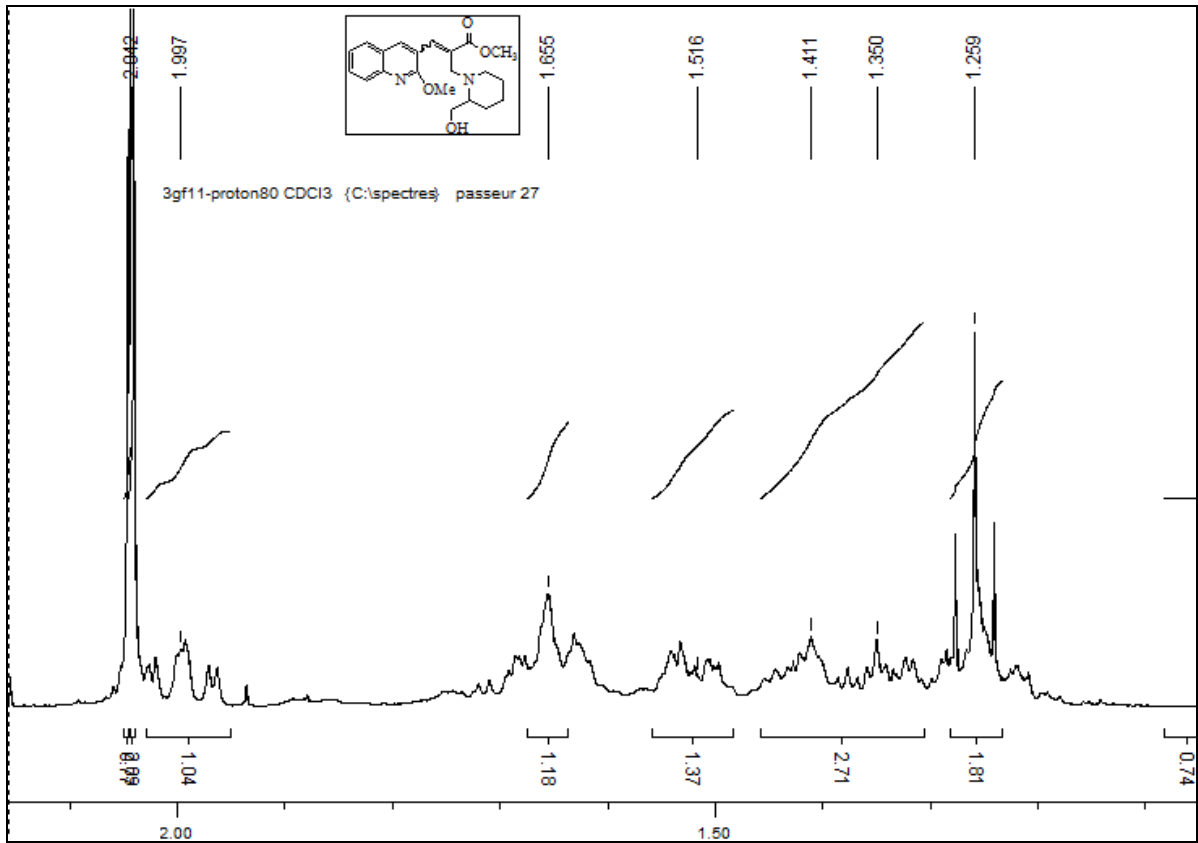
Spectre RMN ^1H du composé 10a



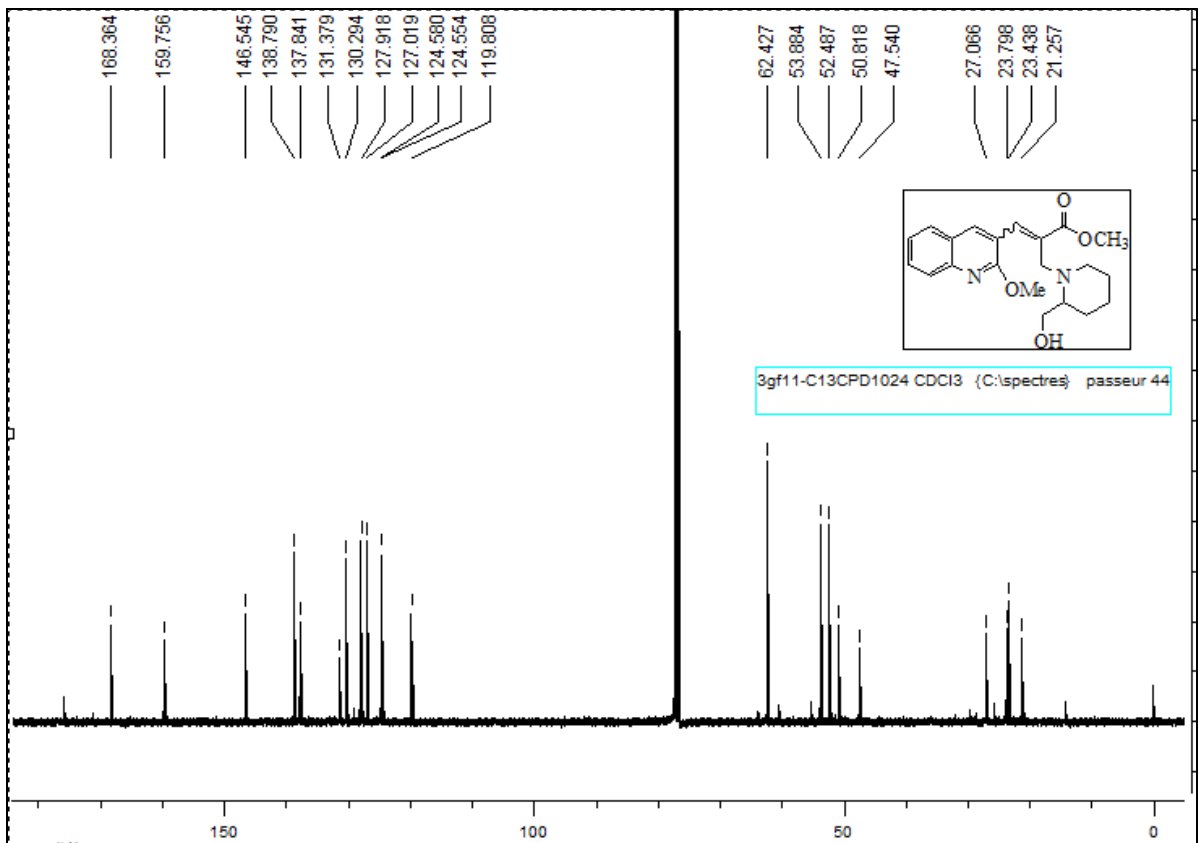
Spectre RMN ^1H du composé 10a



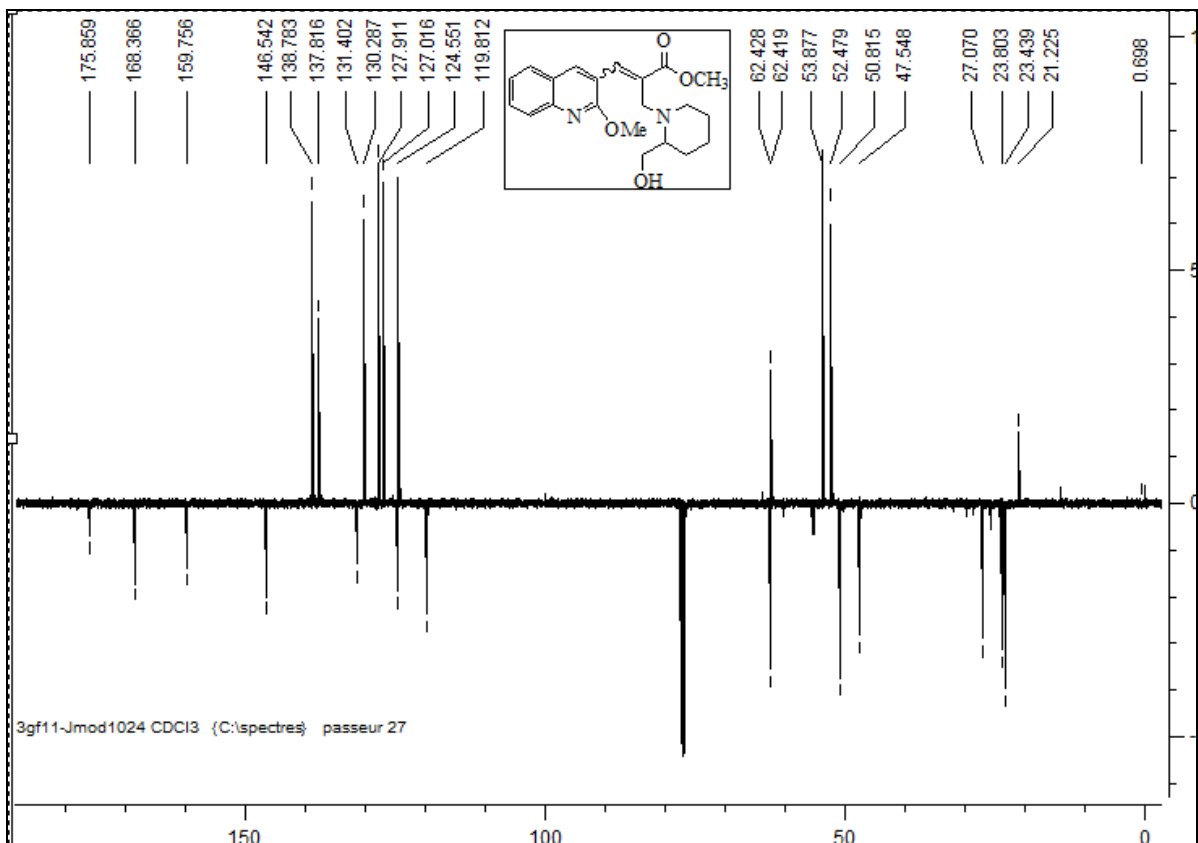
Spectre RMN ^1H du composé 10a



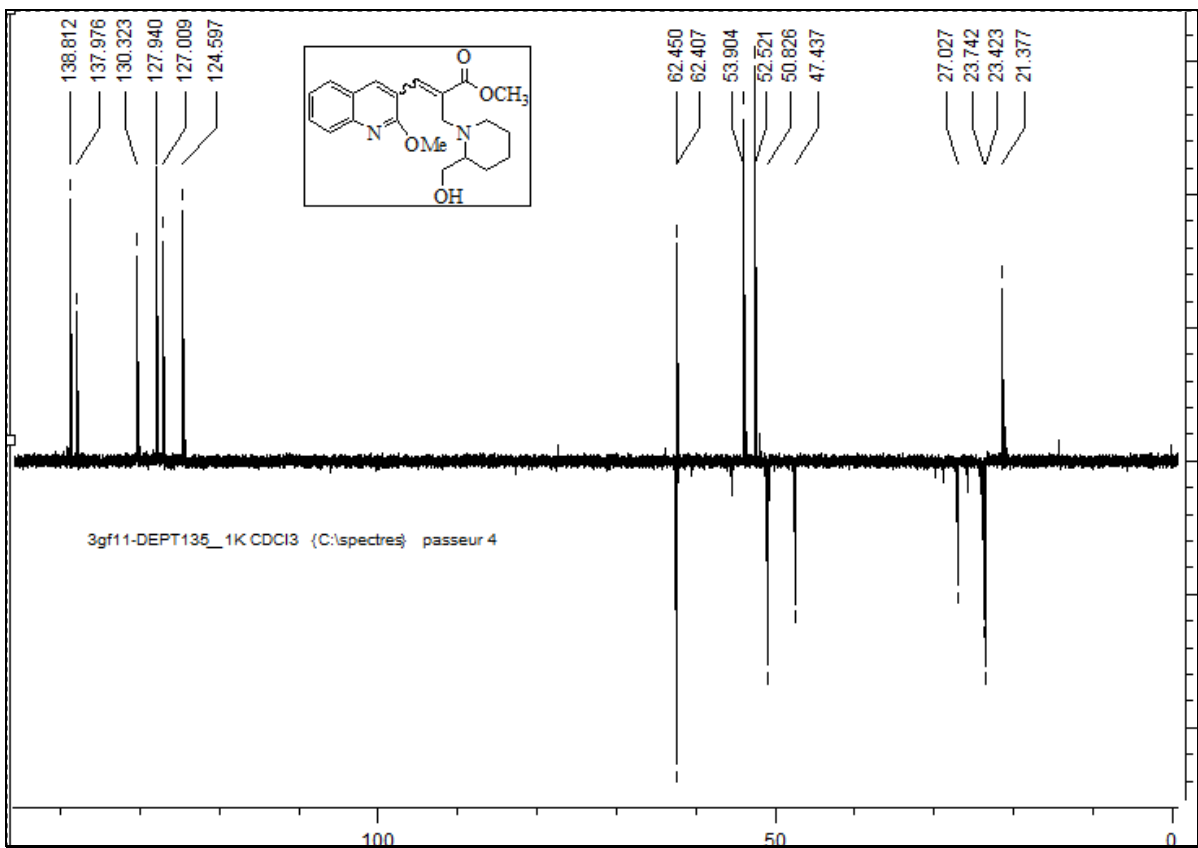
Spectre RMN ^1H du composé 10a



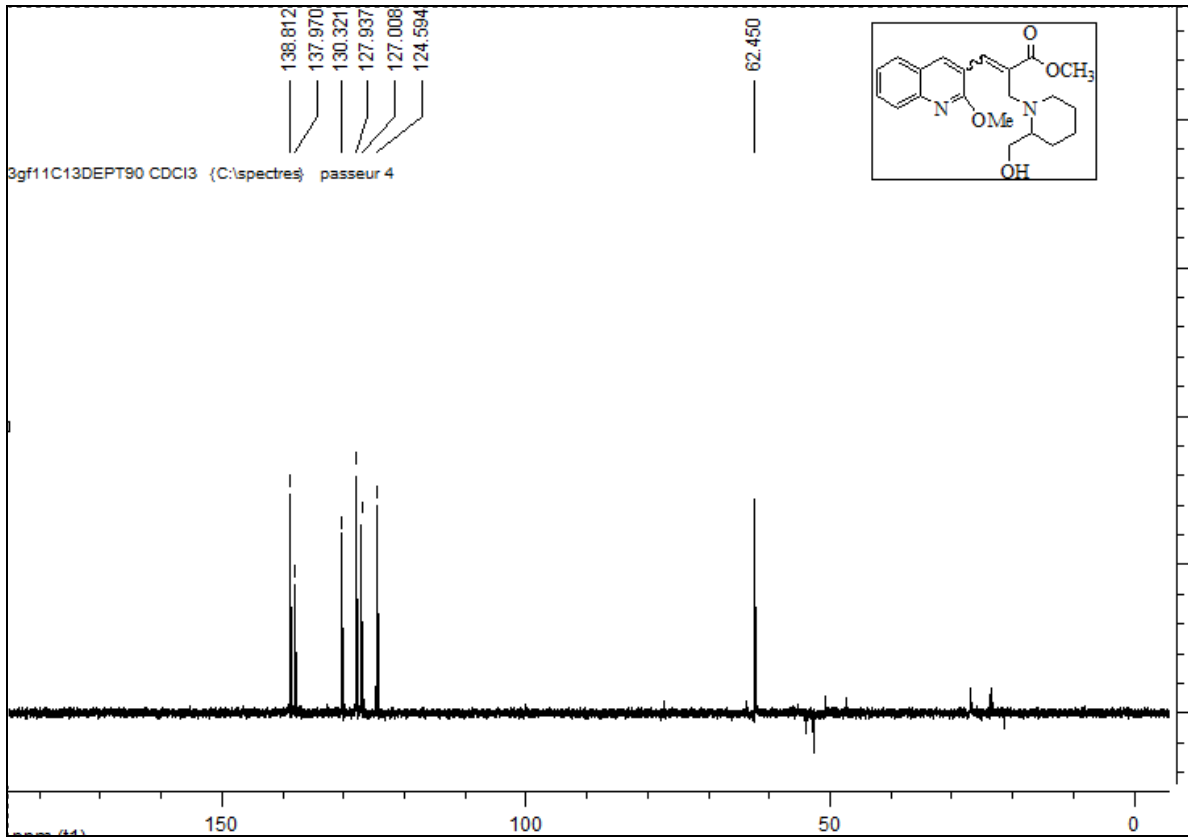
Spectre RMN ^{13}C du composé 10a



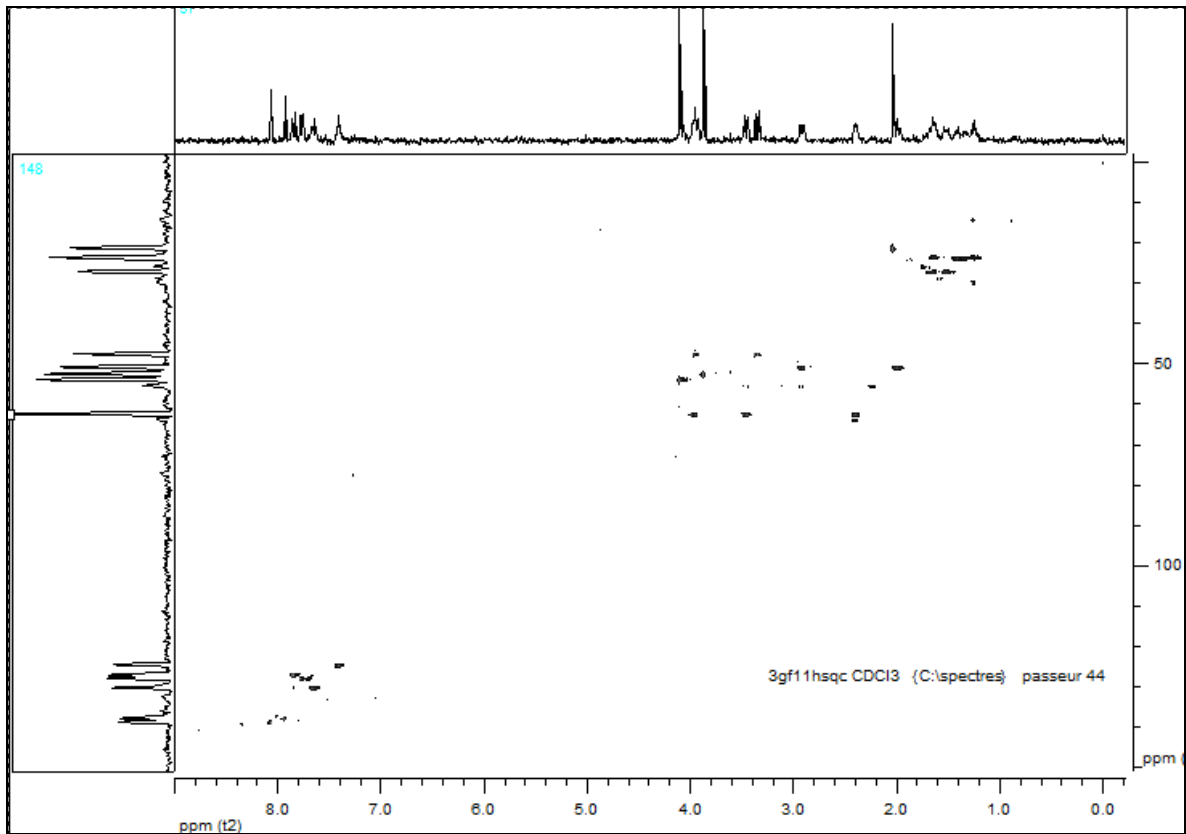
Spectre RMN ^{13}C du composé 10a



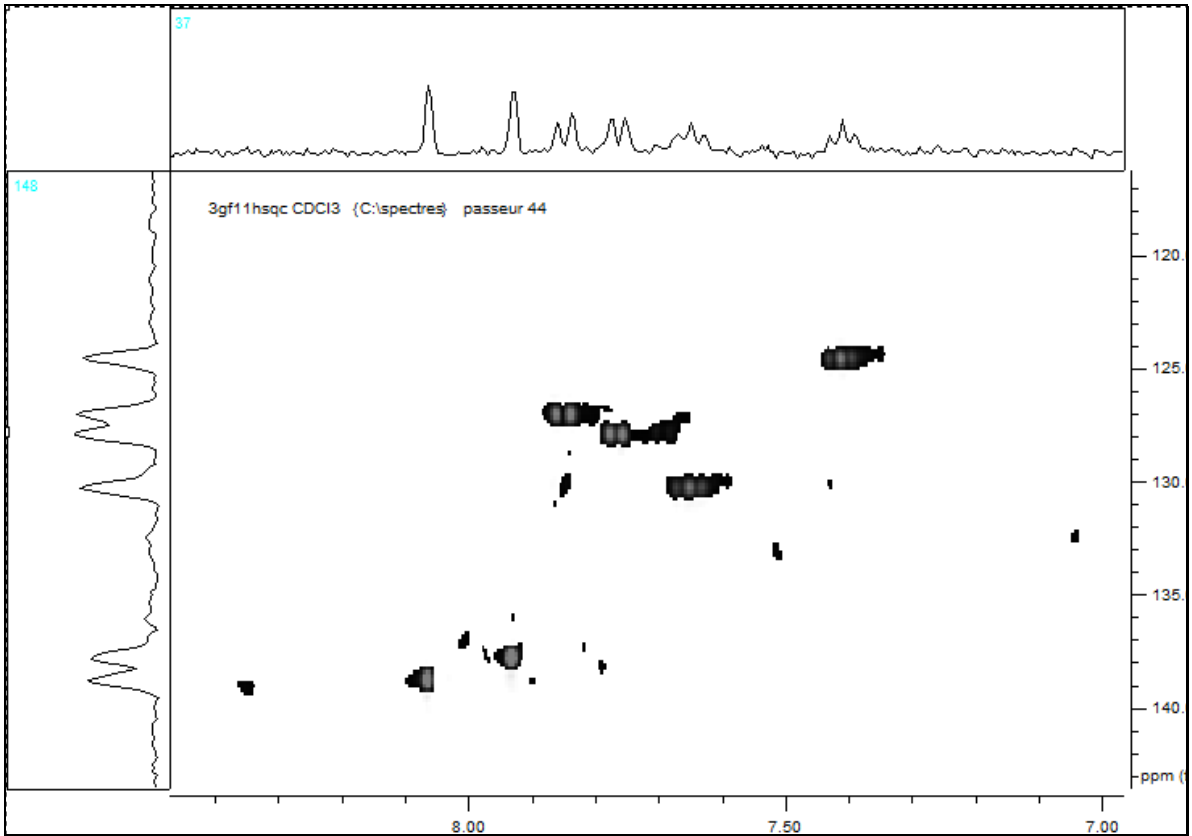
Spectre RMN ^{13}C du composé 10a



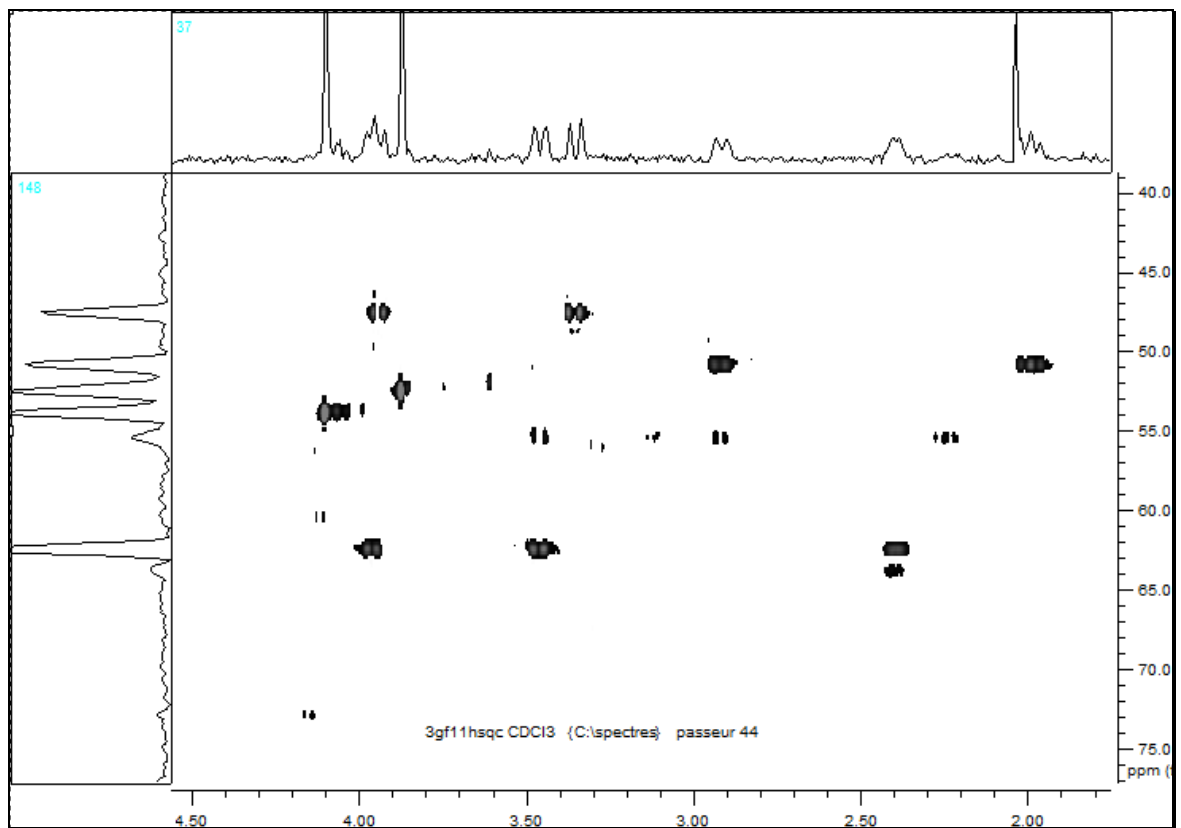
Spectre RMN ^{13}C du composé 10a



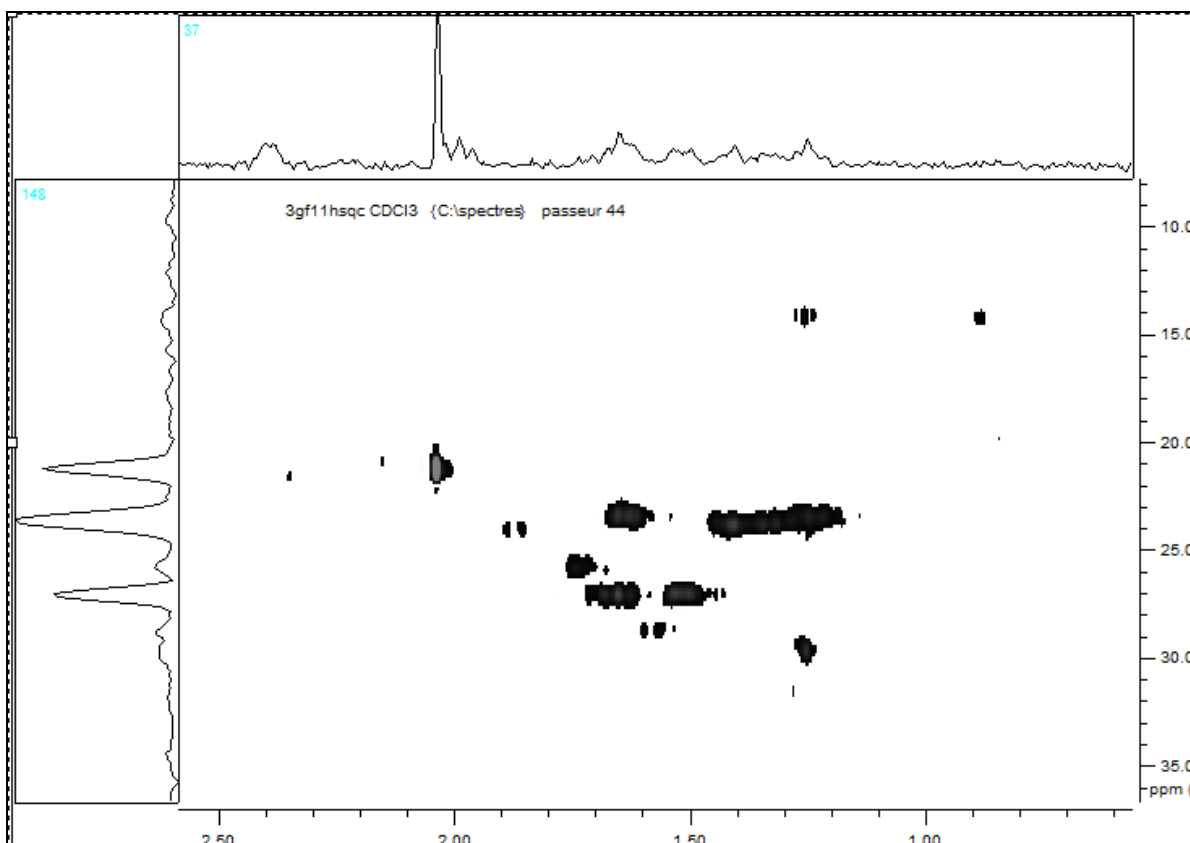
Spectre HSQC (Corrélation $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ RMN) du composé 10a



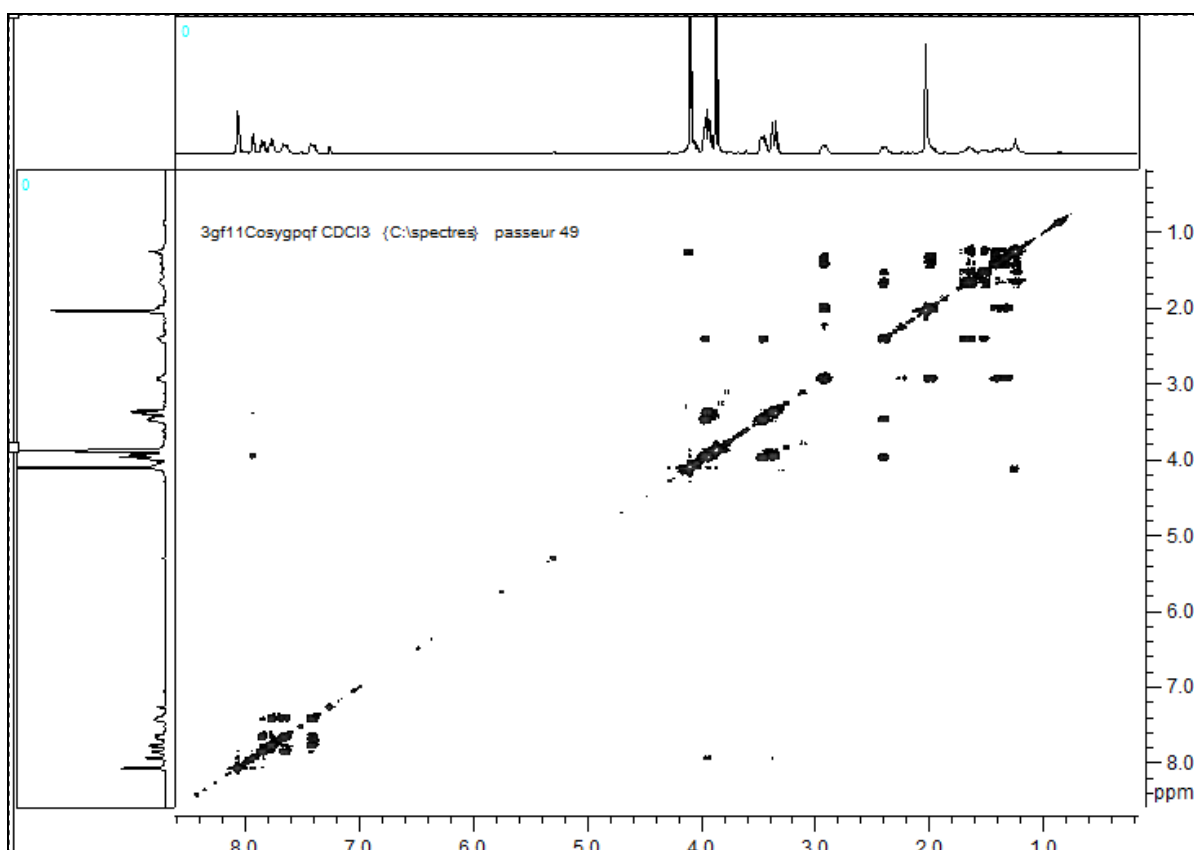
Spectre HSQC (Corrélation $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ RMN) du composé 10a



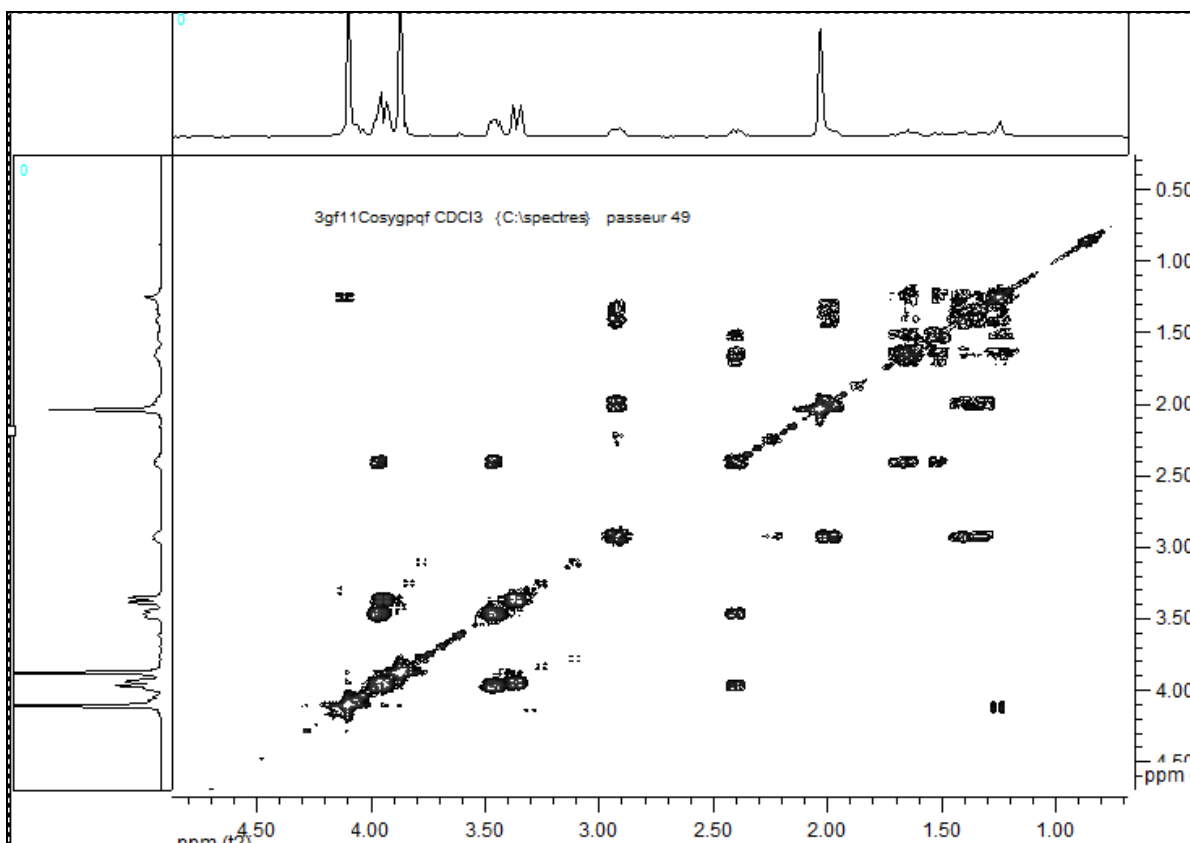
Spectre HSQC (Corrélation $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ RMN) du composé 10a



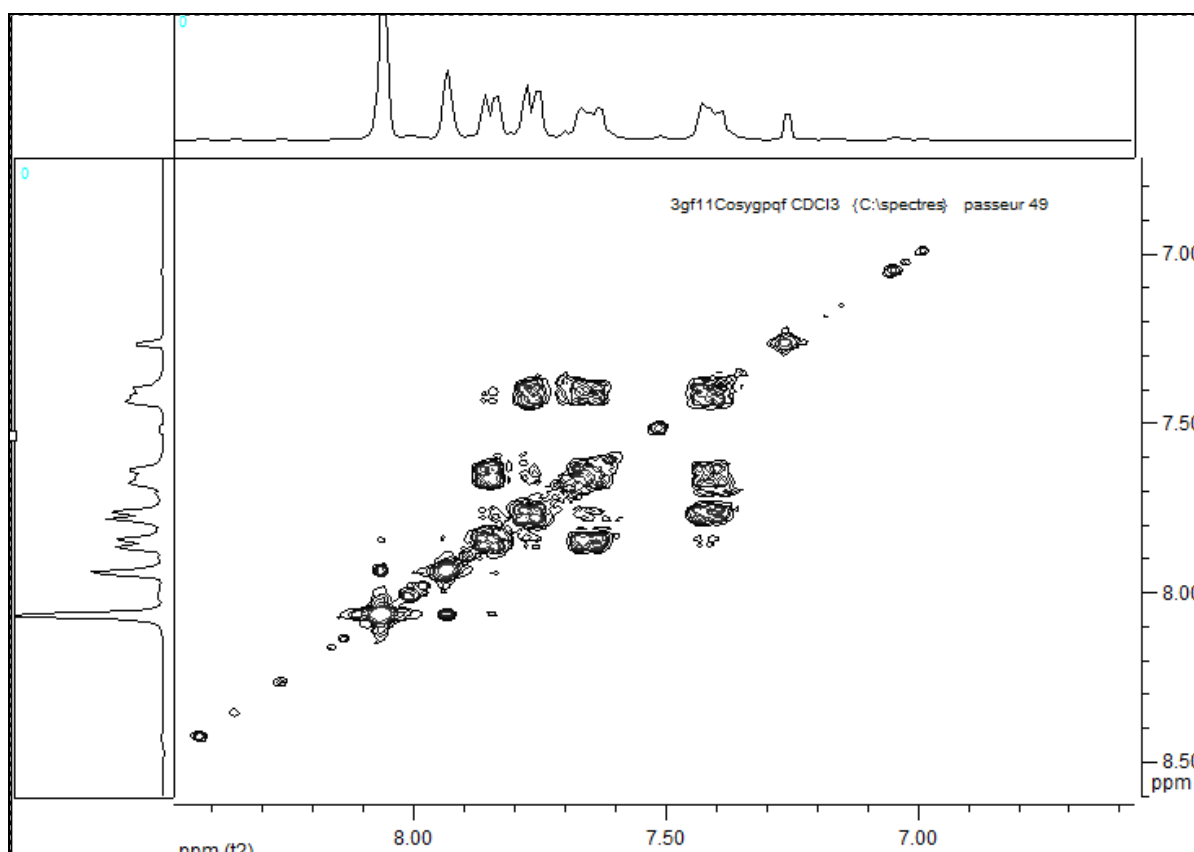
Spectre HSQC (Corrélation $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ RMN) du composé 10a



Spectre COSY (Corrélation $^1\text{H}/^1\text{H}$ RMN) du composé 10a



Spectre COSY (Corrélation $^1\text{H}/^1\text{H}$ RMN) du composé 10a



Spectre COSY (Corrélation $^1\text{H}/^1\text{H}$ RMN) du composé 10a

Résumé

L'essentiel de ce travail repose sur la synthèse de nouvelles molécules quinoléiques susceptibles de présenter des activités biologiques.

Dans la première partie, nous avons décrit la synthèse des dérivés 2-chloro-3-formylquinoléines selon la méthode de Meth-Cohn, suivie par la transformation des ces composés aux dérivés 2-méthoxy-3-formylquinoléines, par la substitution du chlore avec un groupement méthoxyl en position deux.

Dans la deuxième partie, nous avons préparé une nouvelle série des dérivés quinoléiques, 3-(2-chloroquinoléine)-3-hydroxy-2 méthylène propanonitrile par l'application de la réaction de Baylis-Hillman sur les dérivés 2 chloro-3-formylquinoléines. Les produits sont obtenus avec de bons à excellents rendements.

Dans le troisième chapitre, Nous avons rapporté une nouvelle approche à la synthèse des dérivés oxazépinones quinoléiques à partir des adduits de Baylis-Hillman. Nous avons appliqué, une deuxième fois, la réaction de Baylis-Hillman sur les dérivés 2-méthoxy-3-formylquinoléines afin de préparer les adduits de Baylis-Hillman. Ces derniers sont soumis à une série de réactions afin d'accéder aux dérivés oxazépinones quinoléiques (acétylation des adduits de Baylis-Hillman, substitution nucléophile par un amino-alcool et cyclisation). Malheureusement, la réaction de cyclisation ne nous a pas permis d'aboutir aux produits souhaités.

Enfin, nous avons exploré en quatrième partie, l'étude de l'activité antibactérienne des dérivés 3-(2-chloro quinoléine)-3-hydroxy-2 méthylène propanonitrile qui ont été synthétisés en deuxième chapitre. Nous avons réalisé cette évaluation par la méthode de diffusion des disques. Les résultats ont montré que les dérivés 3-(2-chloroquinoléine)-3-hydroxy-2 méthylène propanonitrile ont un bon pouvoir antibactérien vis-à-vis les bactéries testés à Gram-positive et aucun pouvoir antibactérien n'a été constaté vis-à-vis les souches à Gram-négative utilisées dans ce test.

Mots clés : Quinoléine, Meth-Cohn, Baylis-Hillman, oxazépinones, activité antibactérienne.

Abstract

The objective of this work is the synthesis of new quinoline molecules which could have some biological activities.

In the first part, we have described the synthesis of 2-chloro-3-formylquinoline derivatives, by using the Meth-Cohn reaction which is followed by the reaction of transformation of these compounds into 2-methoxy-3-formylquinoline derivatives by the substitution of the chlorine with a methoxyl group at the position two.

In the second part, we have prepared a new series of quinoline derivatives, 3-(2-chloroquinoline)-3-hydroxy-2-methylenepropanenitrile by using the reaction of Baylis-Hillman with 2-chloro-3-formylquinoline derivatives. The products are obtained in good to excellent yields.

In the third chapter, we have reported a new approach to the synthesis of oxazolines quinoline derivatives from Baylis-Hillman adducts. We have applied for a second time, the Baylis-Hillman reaction on 2-methoxy-3-formylquinoline derivatives in order to obtain Baylis-Hillman adducts. These compounds have been submitted again into a series of reactions in order to access to oxazepines quinoline derivatives (the acetylation of the Baylis-Hillman adducts, the nucleophile substitution with an amino-alcohol and cyclization). Unfortunately the reaction of cyclization has not allowed us to achieve the desired products.

Finally, we have explored in fourth part, the study of the antibacterial activity of the 3-(2-chloroquinoline)-3-hydroxy-2-methylene propanonitrile products synthesized in the second chapter. This assessment is made by using the disk diffusion method. The results showed that the 3-(2'-chloroquinoline)-3-hydroxy-2-methylenepropanonitril derivatives present a good antibacterial effectiveness against the strains tested Gram-positive and no antibacterial potency was observed against the strains Gram-negative used in the test.

Keywords: Quinoline, Meth-Cohn, Baylis-Hillman, oxazepinones, antibacterial activity.

الملخص:

يهدف هذا العمل الى اصطناع جزيئات كينولينية جديدة، بإمكانها اظهار فعالية بيولوجية. في الجزء الاول من هذا البحث تطرقنا الى اصطناع مشتقات 2-كلورو-3 فرميل كينولين حسب طريقة مت كوهن، ثم تحويلها الى مشتقات 2-متوكسي-3-فورميل كينولين، و ذلك باستبدال الكلور في الموضوع 2 بالمسـ تبادل المتوكسي.

في الجزء الثاني قمنا بتحضير مجموعة جديدة من المشتقات الكينولينية 3-2-كلوروكينولين - 3 هيدروكسي-2 ميتلان بروبانو نتريل بمردود جيد، وذلك بتطبيق تفاعل بيليس هيلمن على المشتقات 2-كلورو-3-فورميل كينولين.

في الجزء الثالث قمنا بسرد طريقة جديدة لاصطناع مشتقات اكسزبينون الكينولينية، ابتداء من نواتج بيليس هيلمن. هذه المرة قمنا بتطبيق للمرة الثانية تفاعل بيليس هيلمن على مشتقات 2-ميتوكسي-3-فورميل كينولين، بهدف تحضير نواتج بيليس هيلمن. هذه الاخيرة تم اخضاعها لسلسلة من التفاعلات بهدف الوصول الى مشتقات اوكسزبينون كينوليدي

اسيلة نواتج بيليس هيلمن، استبدال نكليوفيلي كحول اميني، ثم التحليق. لسوء الحظ عدم حدوث تفاعل التحليق في اخر مرحلة، لم يمكننا من الوصول الى المركبات المرغوبة.

اخيرا في الجزء الرابع قمنا بدراسة النشاط المضاد للبكتيريا للمشتقات 3-2-كلورو كينولين -3 هيدروكسي-2 ميتلان بروبانو نتريل، التي تم تحضيرها في الفصل الثاني. هذا التقييم تم باستعمال طريقة الاقراص، او الانتشار. بينت النتائج ان المشتقات 3-2-كلورو كينولين -3 هيدروكسي-2 ميتلان بروبانو نتريل لها قدرة جيدة ضد البكتيريا ايجابية الجرام المدروسة، و لم يلاحظ لديها اية قدرة ضد البكتيريا سلبية الجرام المسـ تعملة في هـ اذا الاختبار.

مفاتيح اللفظ : كينولين- مت كوهن- بيليس هيلمن- اكسازبينون- النشاط المضاد للبكتيريا.