

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

**MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE**



UNIVERSITÉ EL HADJ LAKHDAR BATNA

FACULTÉ DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE CHIMIE



MÉMOIRE DE MAGISTER EN CHIMIE

SPECIALITÉ: CHIMIE ORGANIQUE

Présentée par :

CHABANI SONIA

Thème:

Synthèse d'azidoalcools et d'amines quinoléiques

Jury :

Mr. Dibi Ammar	Prof. Université de Batna	Président
Mr. Laabassi Mohammed	Prof. Université de Batna	Rapporteur
Mr. Rahmouni Mustapha	Prof. Université de Tiaret	Examineur
Mr. Haba Hamada	M.C. Université de Batna	Examineur
M ^{lle} Harkat Hassina	M.C. Université de Batna	Examinatrice

2008-2009

Remerciements

Le travail présenté dans ce mémoire a été réalisé au Laboratoire de Chimie et Chimie de l'Environnement du Département de Chimie, Université de Batna, sous la direction du Professeur Laabassi Mohamed. Je tiens à le remercier de m'avoir accueillie au sein de cet établissement ainsi que pour la confiance qu'il m'a accordée et pour toutes les choses que j'ai pu apprendre ou comprendre à son contact. Je tiens aussi à lui témoigner toute ma gratitude pour tous les conseils, orientations et son soutien ainsi que pour sa disponibilité.

Monsieur Rahmouni Mustapha, Professeur à l'Université Ibn Khaldoune de Tiaret, m'a fait l'honneur de participer à ce jury de thèse. Je tiens à lui adresser mes remerciements pour son implication dans l'évaluation de ce travail.

Je tiens à remercier tout particulièrement Monsieur Haba Hamada, maître de conférences à l'Université Hadj Lakhdar de Batna et Mademoiselle Harkat Hassina, Maître de conférences à l'université Hadj Lakhdar de Batna, pour avoir accepté de juger ce travail. Leur présence à ce jury est un honneur et je leur en suis très reconnaissante.

Monsieur Dibi Ammar, Professeur à l'Université Hadj Lakhdar de Batna, m'a fait l'honneur de présider ce jury de thèse. Qu'il trouve ici l'expression de mes sincères remerciements.

Sans l'analyse spectrale par résonance magnétique nucléaire, un chimiste organicien ne peut mener à bien son travail. Je me permets donc de témoigner de ma profonde gratitude à monsieur le docteur Paul Mosset, de l'école nationale supérieure de chimie à Rennes, pour la réalisation des spectres RMN.

Je souhaite également adresser de chaleureux remerciements à ceux que j'ai côtoyés pendant ces trois années au laboratoire et avec qui j'ai passé des moments inoubliables : Souad, Rachid, Maria, Hakim, Rahima, Fatima, merci à vous pour vos conseils avisés et pour votre gentillesse.

Je voudrais aussi remercier Mouna et toute ma promo de magister.

Un énorme merci à Dr M.C Aberkane pour son aide.

Dédicace

A la mémoire de mon père.

A ma mère, celle à qui je dois énormément.... Aucun mot n'est assez fort pour décrire les sentiments que j'éprouve pour elle. Elle a adouci les moments, durs et stressants, qui mènent à cet instant de consécration. Merci maman

A mes frères Fouzi, Fateh, Yazid, sans eux je n'aurais pas fait mes études de chimie, ni cette thèse... En me soutenant, mais aussi de par leur confiance de tous les jours, même et, surtout, dans les moments difficiles, m'ont aidé à atteindre la fin de ce long chemin d'apprentissage et de formation qui aboutit à cette thèse. Mille fois merci pour votre patience, votre gentillesse, votre confiance et votre amour.

A ma sœur Soraya et mes belles sœurs Loubna et Achouak pour leur encouragement, sans oublié ma chère Samia pour son amour.

A mes neveux Wafik et Walid.

A mes cousins et cousines.

A mes ami(e)s.

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

Résonance Magnétique Nucléaire

Un 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.

Les positions des pics (déplacement chimique) sont données en échelle δ et exprimées en partie par millions (ppm), le TMS est utilisé comme référence interne ($\delta=0$). Les spectres sont enregistrés dans le chloroforme deutéré CDCl_3 (sauf indication contraire). Les constantes de couplage (J) sont exprimées en Hertz (Hz).

Les notations suivantes sont utilisées pour décrire la multiplicité des signaux :

s : singulet, **d** : doublet, **t** : triplet, **m** : multiplet, **dd** : doublet de doublet, **ddd** : doublet de doublet de doublet ; **ddt** : doublet de doublet triplet ; **dl** : doublet large ; **q** : quadruplet ; **Cq** : carbone quaternaire.

Spectrométrie Infra Rouge

Spectromètre type JASCO FT /IR-4100 de l'Université de Batna.

Les composés solides sont greffés sur des pastilles en KBr et les liquides dissous dans le Nujol. Les fréquences d'absorption sont données en cm^{-1} .

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 » et n'ont pas été corrigés.

Chromatographie

- Les chromatographies analytiques sur couche mince (CCM) ont été effectuées sur des plaques (épaisseur : 0,2 mm) en aluminium recouvertes de gel de silice Merck 60 F₂₅₄. Les plaques ont été révélées par une lampe UV.
 - Les chromatographies sur colonne ont été effectuées sur du gel de silice Merck 60 (230-400 Mesh).
-

Les solvants et Réactifs

La plupart des solvants sont distillés avant utilisation.

- L'oxychlorure de phosphore (POCl_3) et le dichlorométhane (CH_2Cl_2) sont distillés sur P_2O_5 (pentoxyde de phosphore).
- Méthanol et l'Éthanol sont distillés sur Na.
- Le N, N-diméthylformamide (DMF) est distillé sur NaH.

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

Liste Des Abréviations

Ac₂O	: Anhydride acétique
AcOEt	: Acétate d'éthyle
APTSH	: Acide <i>para</i> -toluènesulfonique
AMP	: Ammoniummolybdophosphate
[bmim] PF₆	: 1-butyl-3-méthylimidazoliumhexafluorophosphate
°C	: Degré Celsius
CCM	: Chromatographie sur couche mince
CTAB	: Cetyltriméthylammoniumbromide
DMF	: N, N-diméthyle formamide
δ	: Déplacement chimique
ee	: Excès énantiomérique
Ep	: Ether de pétrole
Eq	: Équivalent
Et	: Éthyle
IR	: Infrarouge
KBH₄	: Borohydrure de Potassium
Me	: Méthyle
MeOH	: Méthanol
μl	: Micro litre
Oxone	: Potassium peroxomonosulfate
POCl₃	: Oxychlorure de phosphore
ppm	: Partie par million
Rdt	: Rendement
Rf	: Rapport frontal
RMN	: Résonance Magnétique Nucléaire
Tfus	: Température de fusion
THF	: Tétrahydrofurane
TBME	: Tertbutylméthyléther
Tamb	: Température ambiante

Table des matières

Introduction générale	01
------------------------------------	----

Chapitre I

Intérêts biologiques & Méthodes de synthèse des quinoléines

I.1 Introduction	03
I.2 Intérêts biologiques des dérivés de la quinoléine	03
I.3 Synthèse des dérivés quinoléiques	10
I.4 Conclusion	15

Chapitre II

Préparation des dérivés de 2-éthoxy-3-formylquinoléine

II.1 Introduction	16
II.2 Résultats et discussion	16
II.2.1 Préparation des dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléine	16
II.2.2 Protection de la fonction aldéhyde	17
II.2.3 La substitution nucléophile	19
II.2.4 Déprotection de la fonction aldéhyde	21
II.3 Conclusion	23
II.4 Partie expérimentale	24

Chapitre III

Époxydation de l'aldéhyde & son ouverture par NaN_3

III.1 Introduction	37
III.2 Intérêts biologiques des époxydes	38
III.3 Méthodes de synthèse des époxydes	39
III.4 Méthodes de l'ouverture de l'époxyde par l'azide	41

III.5	Résultats et discussion	43
III.5.1	Époxydation de la fonction aldéhyde	43
III.5.2	Ouverture de l'époxyde par NaN_3	45
III.6	Conclusion	48
III.7	Partie expérimentale	49

Chapitre IV

Préparation des dérivés d'amines quinoléiques

IV.1	Introduction	59
IV.2	Intérêts biologiques	59
IV.3	Méthodes de préparation des amines	61
IV.4	Résultats et discussion	62
IV.4.1	Préparation des imines	63
IV.4.2	Réduction des imines	65
IV.5	Conclusion	67
IV.6	Partie expérimentale	68
 Conclusion générale		78
Bibliographie		79
Résumé		85
Annexe		87

Introduction Générale

Introduction Générale

La nécessité de développer de nouveaux médicaments, toujours plus spécifiques et performants, répond aux besoins sans cesse croissant de l'humanité pour la prise en charge de nombreuses maladies compromettant la qualité de vie et la longévité des individus. Cette situation pousse, depuis longtemps, les chercheurs à s'intéresser à la découverte de nouvelles méthodes de synthèse, moins coûteuse, de médicaments et aussi à investir la nature. Cette dernière représente un réservoir immense de produits naturels, possédant des activités biologiques d'une diversité quasi infinie. Parmi eux, les membres de la famille des alcaloïdes isolés de l'écorce de Quinquina, dont le principe actif se résume en une activité antipaludique^[1]; les alcaloïdes furoquinoléiques isolés des Rutacées sont dotés d'une activité antileishmania^[2,3]; Les pyridoacridines tirés d'organismes marins ont des propriétés antibactériennes et antimycosiques^[4]. En y ajoute les produits semi synthétique et synthétique des dérivés de la quinoléine qui ont un large spectre d'activité biologique, à titre d'exemple, le Topotécan^[5] qui est utilisé comme traitement contre le cancer.

C'est dans ce contexte que nous nous sommes intéressés à la synthèse des dérivés de la quinoléine susceptibles de présenter des activités biologiques.

Notre travail s'articule autour de quatre chapitres :

- ◆ Le premier chapitre porte sur une étude bibliographique de l'activité biologique et les différentes méthodes de synthèse des dérivés de la quinoléine;
- ◆ Le deuxième chapitre concerne la synthèse des dérivés de 2-éthoxy-3-formylquinoléine. Ces composés sont obtenus par l'action du réactif de Vielsmeier (DMF/POCl₃) sur des acétanilides correspondants, suivie d'une série de réactions (protection de la fonction aldéhyde, substitution nucléophile et déprotection de l'aldéhyde);
- ◆ Le troisième chapitre concerne la synthèse des époxydes quinoléiques et leurs ouvertures par l'azide de sodium ;
- ◆ Enfin dans le quatrième chapitre on évoquera la synthèse des amines quinoléiques.

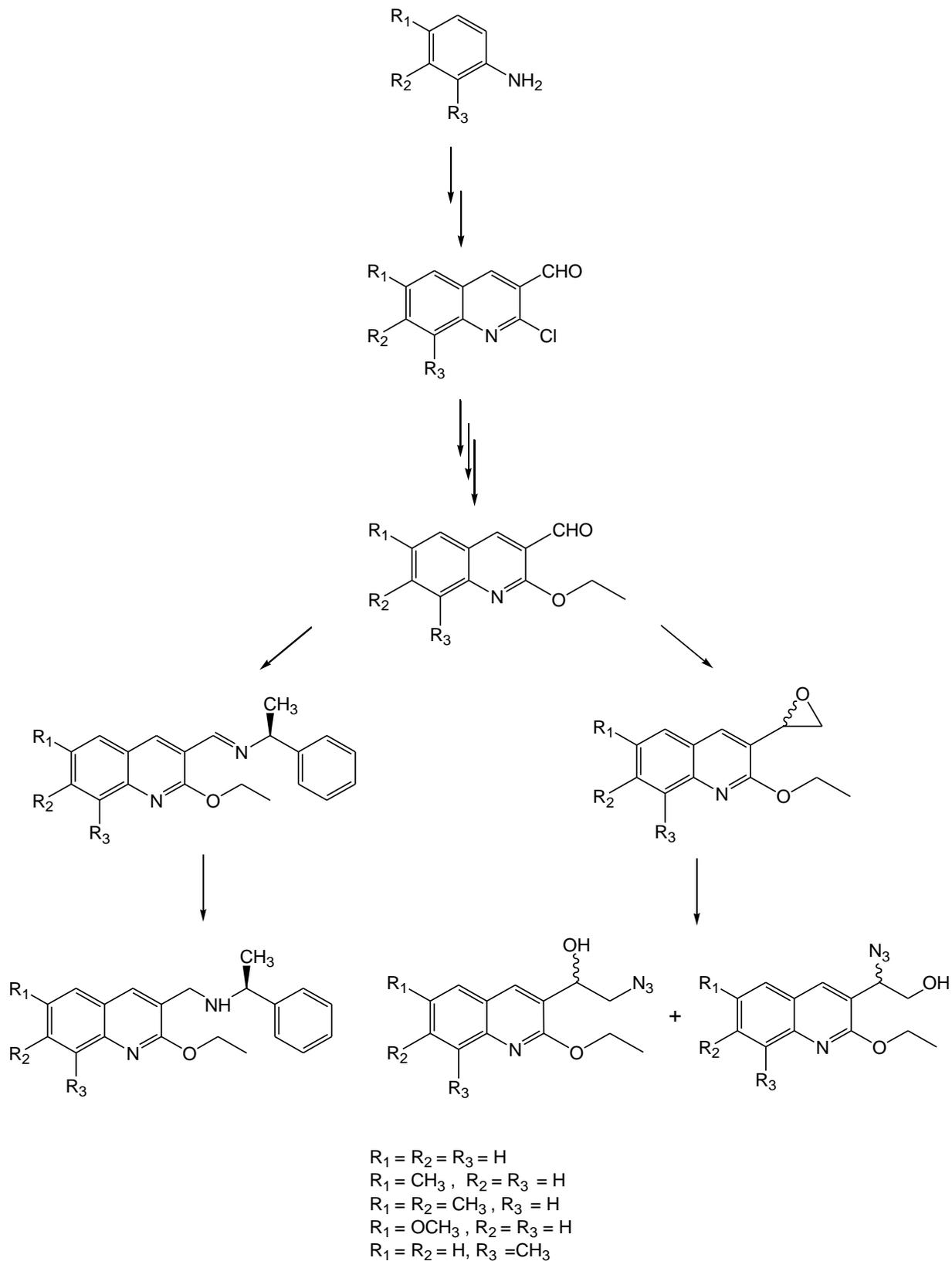


Schéma réactionnel général

Chapitre I

Intérêts Biologiques

&

Méthodes de synthèse des quinoléines

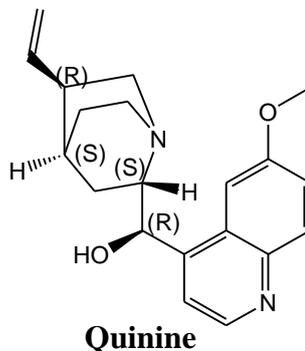
I.1 Introduction

De nos jours l'arsenal pharmaceutique moderne, en constante évolution, comprend une vaste palette de substances reconnues pour leur efficacité dans le traitement de maladies données, qui ne sont souvent autre que des dérivés de produits naturels comportant le noyau quinoléique ^[6]. La littérature nous a révélé que les dérivés de la quinoléine possèdent différentes activités biologiques telles qu'antimalarique ^[1], antileishmania ^[2,3], antibactérien ^[4], antifongique ^[7,8], anti-amibien ^[9] et antimitotique ^[10,11].

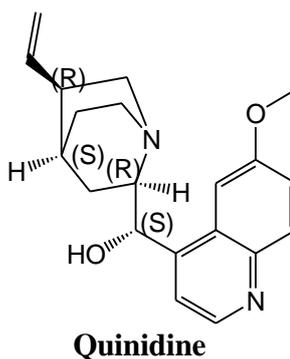
Dans ce chapitre on donnera un aperçu sur l'intérêt biologique de quelques substances à noyau quinoléique avec un rappel bibliographique sur les méthodes de synthèse du noyau quinoléine.

I.2 Intérêt biologique des dérivés de la quinoléine

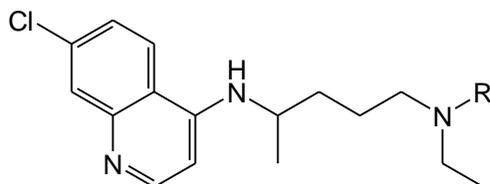
La Quinine est un alcaloïde naturel extrait de l'écorce de quinquina. Elle a été utilisée durant plus de trois siècles, jusqu'aux années 30, c'était le seul médicament efficace pour le traitement du paludisme ^[1,12]. Actuellement, elle est seulement utilisée dans le cadre du traitement du paludisme grave à *P. falciparum*, en partie à cause des effets secondaires indésirables. Elle sert aussi à augmenter le débit sanguin et à apaiser les contractions musculaires ^[13,14].



La Quinidine est un stéréoisomère de la quinine, qui elle-même est un alcaloïde extrait de l'écorce de quinquina et utilisée dans le traitement du paludisme. Cette molécule possède également des propriétés antiarythmiques ^[15] (trouble de rythme cardiaque).

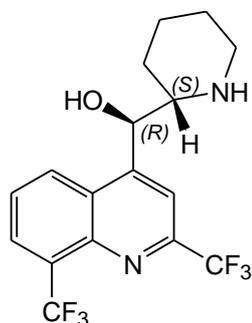


La **Chloroquine** découverte en 1940, c'est le premier antimalarique de synthèse, commercialisé sous forme de sulfate de chloroquine. En France, elle a été mise sur le marché en 1949 sous le nom de Nivaquine. Elle a, outre son effet antipaludique ^[16], une activité anti-amibiasique, en particulier au niveau des localisations hépatiques de l'amibe où elle se concentre dans le foie, en plus son dérivé le **Plaquenil** ^[17] (hydroxychloroquine) a une activité antirhumatismale, en particulier l'arthrite rhumatismale et le lupus érythémateux.



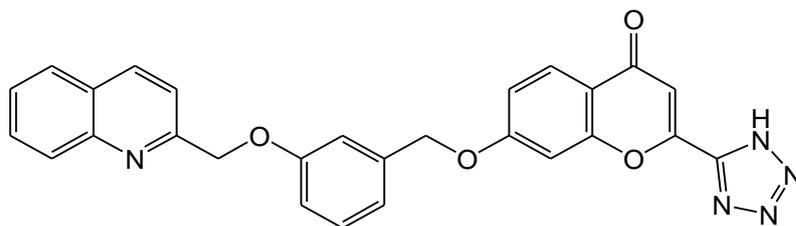
R= -CH₂CH₃ Chloroquine
R= -CH₂CH₂OH Plaquenil

La **Méfloquine** ^[18] introduite en 1971, ce dérivé fait partie de la famille des quinoléines méthanols et possède une parenté chimique avec la quinine. Elle a été pour longtemps un bon médicament pour la prophylaxie antipaludique, mais l'apparition d'une résistance à grande échelle, en plus de divers effets secondaires indésirables, a réduit considérablement son utilisation.

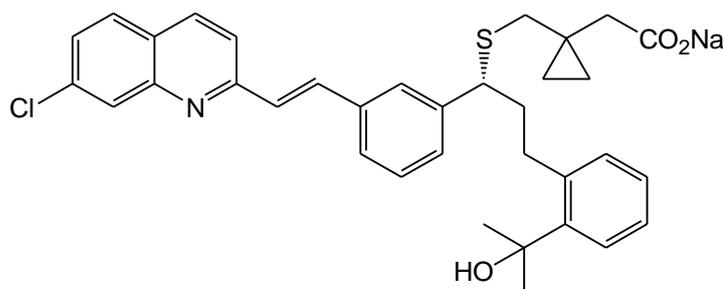


Méfloquine

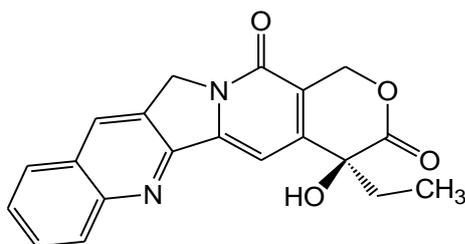
L'activité des quinoléines ne se limite pas au traitement du paludisme. Elles sont également utilisées dans le traitement de l'asthme. Les quinoléines **RG 12553** et **MK-476 (Montelukast)** ^[19] sont reconnues comme antagonistes efficaces du récepteur *CysLT₁* (cystéinyl leucotriène 1).



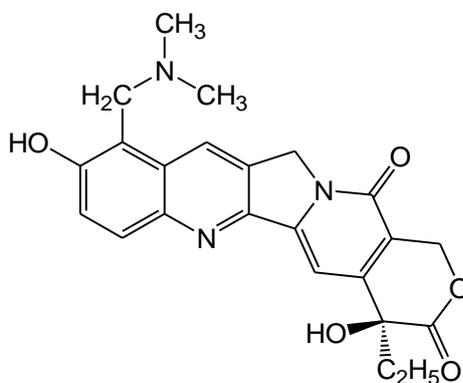
RG12553

**MK-476**

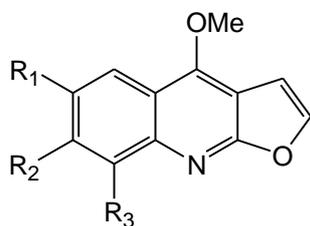
La Camptothécine (CPT) est un composé pentacyclique initialement isolé de la plante *Camptotheca acuminata* ^[20]. La découverte de cet alcaloïde a suscité un très grand intérêt au sein de la communauté scientifique, en raison de ses propriétés antitumorales et anti-leucémiques remarquables ^[21]. De plus, il agit selon un mécanisme d'action original ^[22] par inhibition sélective de la *topoisomérase I*, une enzyme essentielle impliquée dans les processus vitaux de la cellule tels que la réplication, la recombinaison, la transcription et la réparation de l'ADN.

**Camptothécine**

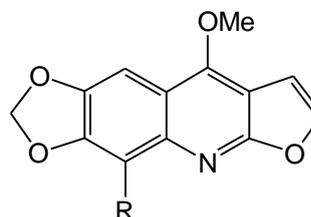
Le Topotécan (TPT) est un dérivé de la camptothécine. Il est commercialisé sous le nom d'**Hycamtin**. Il est utilisé dans le traitement du cancer de l'ovaire ^[5] et son indication dans le cancer du poumon à petites cellules s'affirme ^[23].

**Topotecan**

Les alcaloïdes furoquinoléiques ^[24] (**Skimmianine**, **Kokusagine**, **Maculine** et **Flindersiamine**) isolés des Rutacées ont montré que ce sont des molécules bioactives, elles ont des effets contre *Leishmania spp* et *Plasmodium falciparum* ^[2,3].

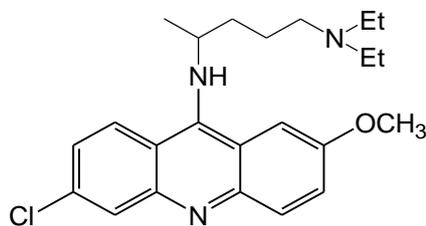


Skimmianine : $R_1 = H, R_2 = R_3 = OCH_3$
Kokusagine : $R_1 = R_2 = OCH_3, R_3 = H$

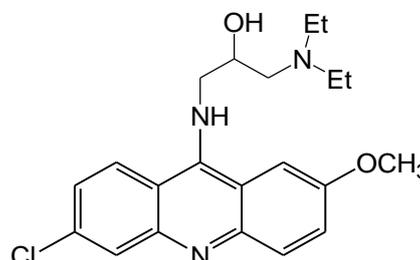


Maculine : $R = H$
Flindersiamine : $R = OCH_3$

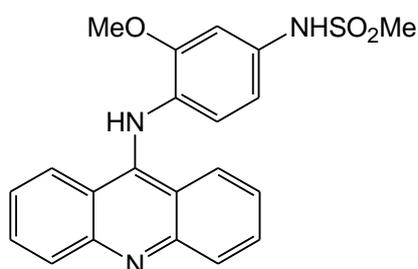
Les hétérocycles acridines sont connus depuis le 19^{ème} siècle comme agents de teinture et de pigments ^[25]. Leurs propriétés antibactériennes et antimalariques n'ont été développées qu'au moment de la 1^{ère} guerre mondiale ^[26]. Ce n'est que plus tard que leurs propriétés anticancéreuses ont été étudiées, notamment l'activité inhibitrice des *topoisomérases* et des *téломérases* ^[26]. Ce sont des structures très recherchées et certains dérivés sont utilisés en thérapie antiparasitaire (**Quinacrine**, **Acranile**) ^[26,27] et anticancéreuse (**Amsacrine** (**AMSIDINE®**), **Lédacrine**) ^[28].



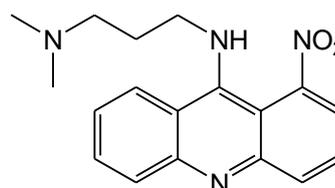
Quinacrine



Acranile

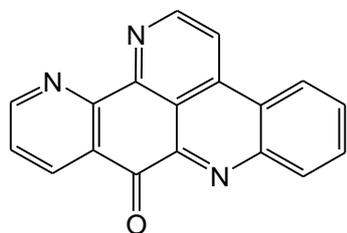
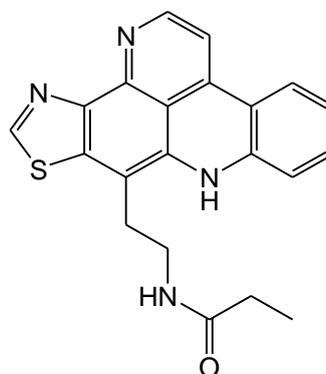


Amsacrine (m-AMSA)

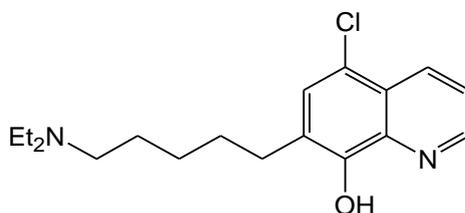


Lédacrine

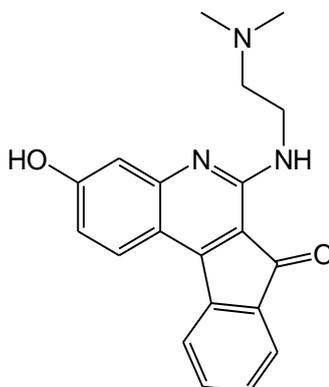
Les pyridoacridines tel que **Ascididimine** ^[29] (isolé des Tuniciers (*Didemnum* sp.)), **Kuanoiamine C** ^[30] (isolé de l'éponge) sont des produits naturels hétérocycliques extraits d'organismes marins ^[31]. Ils ont des activités biologiques saisissantes, ils manifestent des effets cytotoxiques puissants contre des souches cellulaires leucémiques et ont des propriétés antibactériennes et antimycosiques ^[4].

**Ascididimine****Kuanoiamine C**

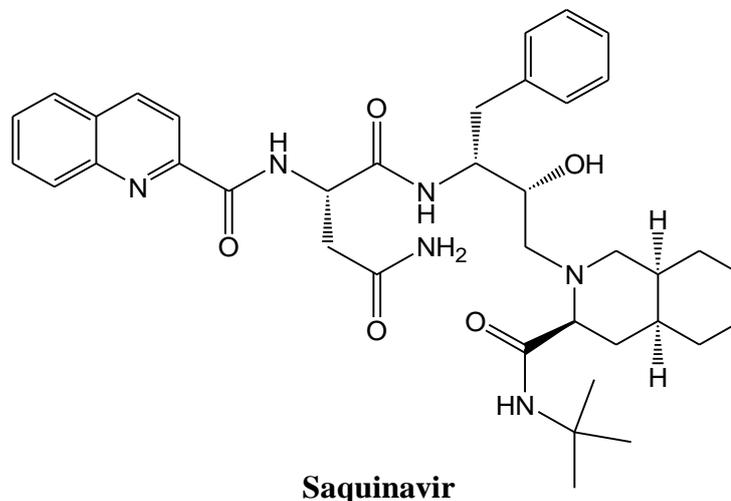
La Clamoxyquine est un médicament antidiarrhéique et anti-amibien ^[32]. Il a été utilisé dans la médecine vétérinaire pour traiter le Saumon de l'infection avec le parasite *myxozoan*, *Myxobolus cerebralis*.

**Clamoxyquine**

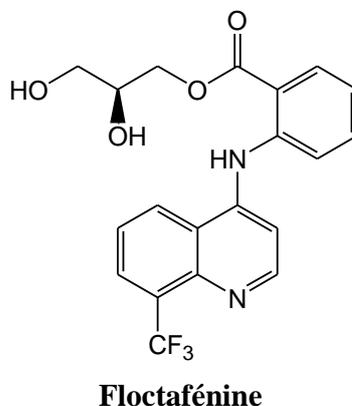
Le TAS-103 ^[33] montre des activités antitumorales excellentes contre une vaste gamme de tumeurs humaines.

**TAS-103**

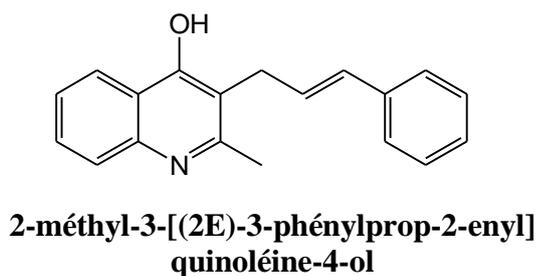
Le Saquinavir ^[34-37] est un agent antirétroviral (anti-VIH) appartenant à la classe de médicaments appelés inhibiteurs de la protéase. Il est utilisé en association avec d'autres médicaments dans le traitement de l'infection par le VIH (virus d'immunodéficience humaine).



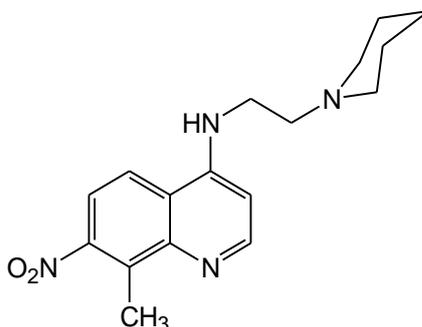
La Floctafénine ^[38] (**Idarac**[®]) fait partie des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Elle a pour principal inconvénient le risque allergique. Ce médicament est prescrit dans le traitement à court terme des douleurs légères et modérées. Il agit en inhibant la production des substances chimiques qui contribuent à la douleur et à l'inflammation.



Le 2-méthyl-3-[(2E)-3-phénylprop-2-enyl]quinoléine-4-ol ^[39] présente une activité antileishmania.

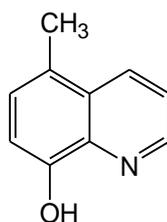


Le **7-nitro-8-méthyl-4-[2'-(piperidine)éthyl]-aminoquinoléine** ^[40] est une alkyle aminoquinoléine de synthèse qui a montré une activité inhibitrice de la pompe d'efflux bactérienne AcrAB-TolC du *Enterobacter aerogenes* EA27.



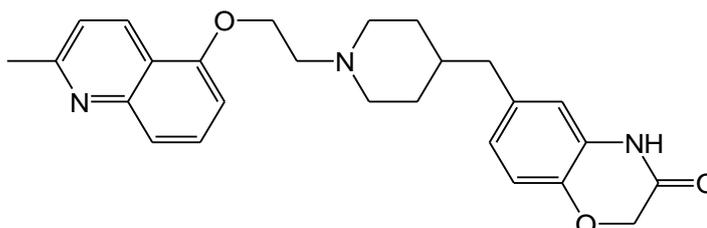
7-nitro-8-méthyl-4-[2'-(piperidine)éthyl]-aminoquinoléine

Le **Tiliquinol** ^[41] (**INTETRIX**[®]) est un anti-amibien de contact, l'action amœbicide de contact s'exerce sur les trophozoïtes d'*Entamoeba histolytica* forme minuta et forme kystique.



Tiliquinol

SB-649915 ^[42] (6-[(1-{2-[(2-méthylquinoléine-5-yl)oxy]éthyl}piperidine-4-yl)méthyl]-4H-1,4-benzoxazine-3-one) est un antagoniste efficace d'autorécepteur SSRI sérotonine (inhibiteurs sélectifs de reprise de sérotonine). C'est le premier composé dans sa classe qui représente un potentiel de fournir une action d'antidépresseur anxiolytique plus rapide, par rapport aux thérapies courantes.



SB-649915

I.3 Synthèse des dérivés quinoléiques

Le développement de nouvelles méthodologies de synthèse et la préparation des molécules à usages thérapeutiques constituent un objectif majeur et une préoccupation permanente pour de nombreux chercheurs, parmi les méthodes utilisées pour accéder aux quinoléines, on peut distinguer deux grandes voies de synthèse :

La première voie se base sur la condensation d'une aniline avec un ou plusieurs réactifs comportant les trois carbones nécessaires à la construction du bicyclic. On trouve les synthèses suivantes :

◆ **La synthèse de Skraup** ^[43] (1880) consiste à faire réagir de l'aniline, de l'acide sulfurique, du glycérol et un oxydant doux, à une température supérieure à 100 °C.

Le glycérol, chauffé avec l'acide sulfurique, se déshydrate en acroléine, en présence d'aniline, l'acroléine s'additionne sur elle et produit 1,2-dihydroquinoléine qui s'oxyde facilement en quinoléine par un oxydant doux comme le nitrobenzène;

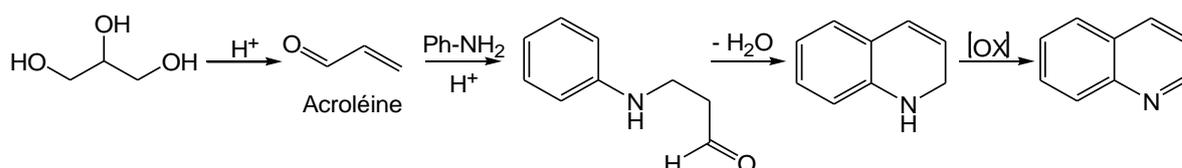


Schéma I-1

◆ Dans le cas de **la synthèse de Doebner et Muller** ^[44, 45], on trouve qu'elle est similaire à celle de skraup, la seule différence c'est que les aldéhydes ou cétones α, β -insaturée sont directement mis en réaction avec l'aniline;

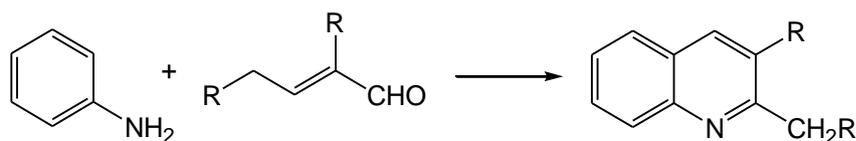


Schéma I-2

◆ **La synthèse de Combes** ^[46] consiste à faire condenser les β -dicétones ou les aldéhydes β -cétonique avec les arylamines, par chauffage à 100°C, pour former des β -aminoènonnes. En présence d'un acide fort, elles sont *o*-protonées ce qui permet une substitution électrophile du cycle aromatiques pour donner les dérivés 2, 4-dialkylquinoléines.

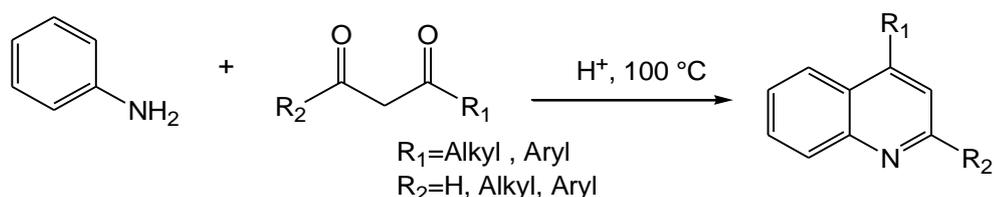


Schéma I-3

La deuxième voie c'est une condensation d'une aniline *ortho*-substituée avec une autre unité qui apporte les deux carbones manquant à la construction du bicyclic. On trouve les synthèses citées ci-dessous :

- ◆ **Synthèse de Friedlander** ^[47,48] c'est une condensation d'*o*-aminobenzaldéhyde avec les aldéhydes ou les cétones pour préparer les quinoléines substituées;

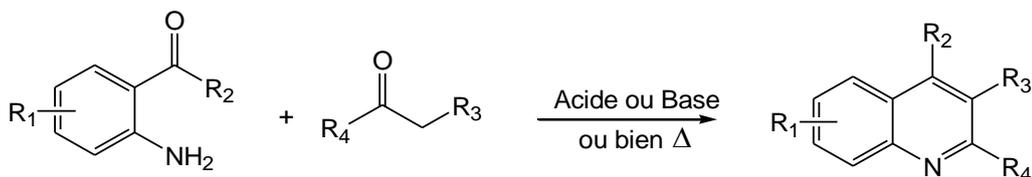


Schéma I-4

- ◆ **Synthèse de Pfitzinger** ^[49] en 1886 Pfitzinger a modifié la synthèse de Friedlander afin de synthétiser les acides quinoléiques. Cette modification se base sur l'utilisation de l'isatin qui est beaucoup plus stable que les intermédiaires *o*-aminoaryl;

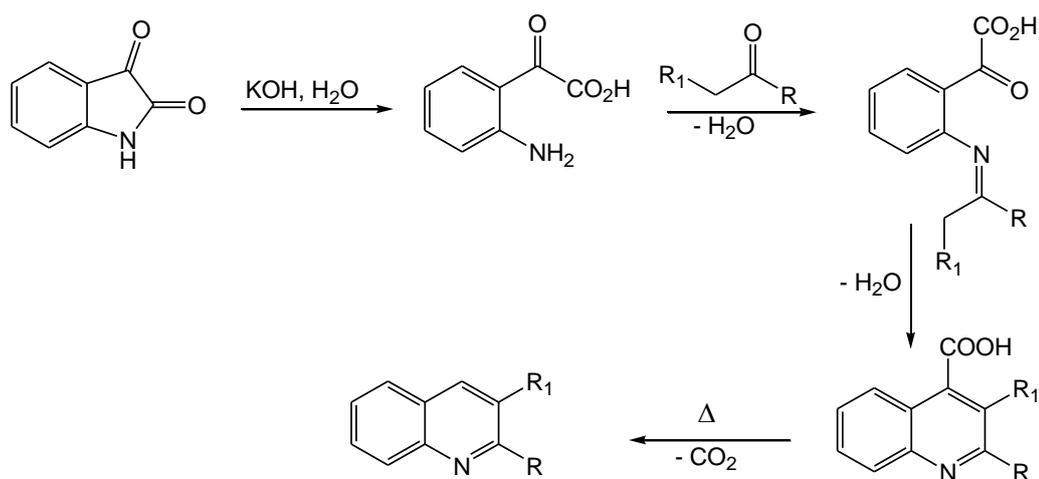


Schéma I-5

- ◆ **Synthèse de Niementowski** ^[50] c'est une synthèse qui fait réagir les acides anthraniliques avec des aldéhydes ou cétones pour préparer les dérivés γ -hydroxyquinoléiques.

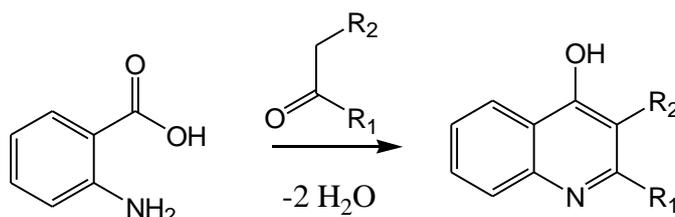


Schéma I-6

Les conditions opératoires sont parfois violentes (grandes quantités d'acide sulfurique concentré, chauffage au-delà de 100°C). Récemment, d'autres méthodes originales basées sur la synthèse de Friedländer permettent de construire le noyau quinoléique dans des conditions douces et avec de bons rendements, on y trouve :

- ◆ La synthèse de **Ranu et coll.** ^[51] qui consiste à synthétiser les dérivés quinoléiques par couplage de l'aniline et l'alkyl vinyl étone en présence de chlorure d'indium (III) adsorbé sur gel de silice;

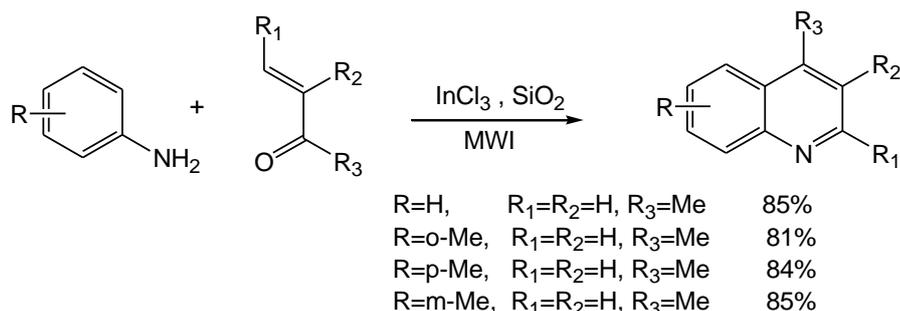


Schéma I-7

- ◆ **S. K. De et coll.** ^[52] ont synthétisé les dérivés de 2-méthyl-4-phénylquinoléine avec de bons rendements, en additionnant l'*o*-aminoacétophénone sur les aldéhydes ou cétones en présence du catalyseur Triflate d'yttrium Y(OTf)₃ à température ambiante;

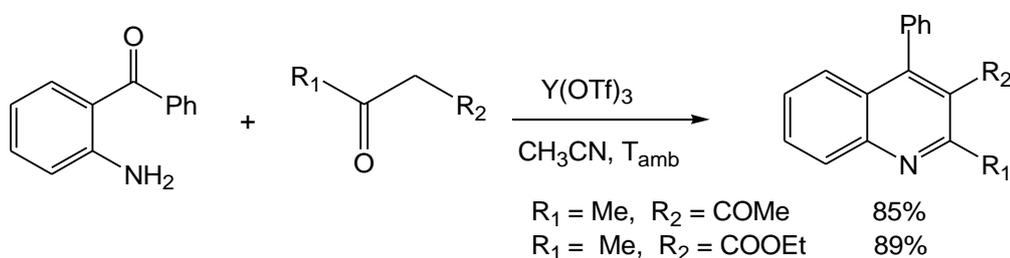


Schéma I-8

- ◆ **Ila et coll.** ^[53,54] ont rapporté une synthèse douce et pratique des dérivés de 2-méthylsulfanylquinoléine en employant le 3,3-bis méthylsulfanylacroléine au lieu de l'acroléine simple utilisé dans la synthèse Skraup;

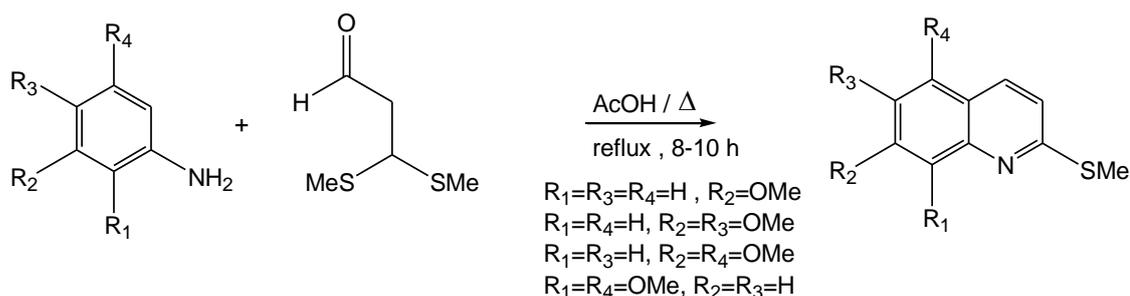


Schéma I-9

- ◆ Une autre étude menée par **M. Narasimhulu et coll.** ^[55] en modifiant la synthèse de friedlander, en utilisant le catalyseur ($\text{HClO}_4\text{-SiO}_2$), conduit aux quinoléines désirées avec de bons rendements;

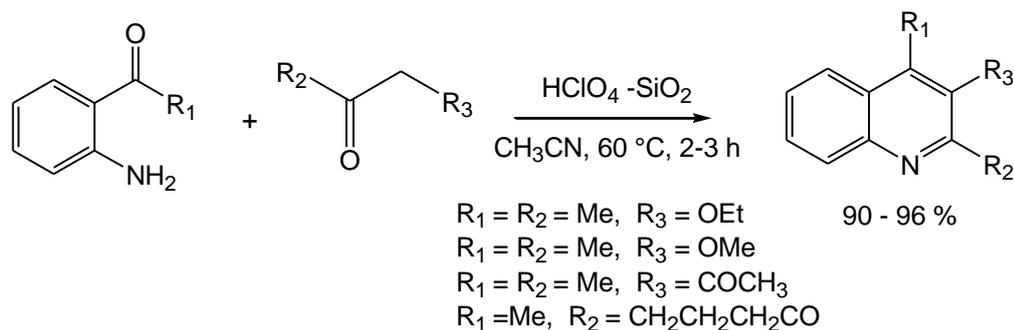


Schéma I-10

- ◆ **M. A. Zolfigol et coll.** ^[56] ont développé un processus efficace pour préparer les dérivés quinoléiques par la condensation d'*o*-aminoaryle cétone ou bien les *o*-aminobenzonitriles avec les cétones ou β-dicétones en présence d'un acide de Lewis le ($\text{Zr}(\text{HSO}_4)_4$) ou ($\text{Zr}(\text{NO}_3)_4$);

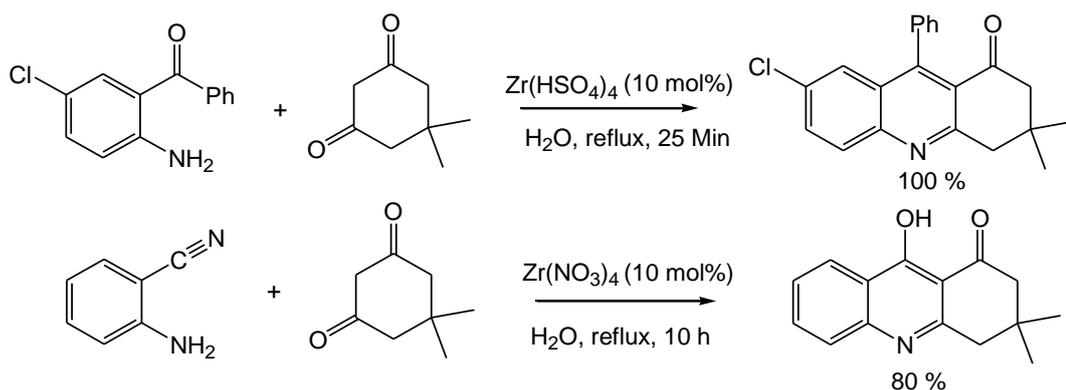


Schéma I-11

- ◆ **M. J. Tomaszewski et coll.** ^[57] ont proposé une méthode pour la préparation des composés 2,3-dihydro-pyrrolo [3,2-*c*]quinoléine, en additionnant les dérivés de 2-Iodo aniline avec les dérivés de 2,3-dihydropyrrole en présence de (0,1 éq) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)$ et de (2 éq) K_2CO_3 dans 1,4-dioxane, la réaction se fait dans un four à micro-ondes à 170°C durant 1 heure.

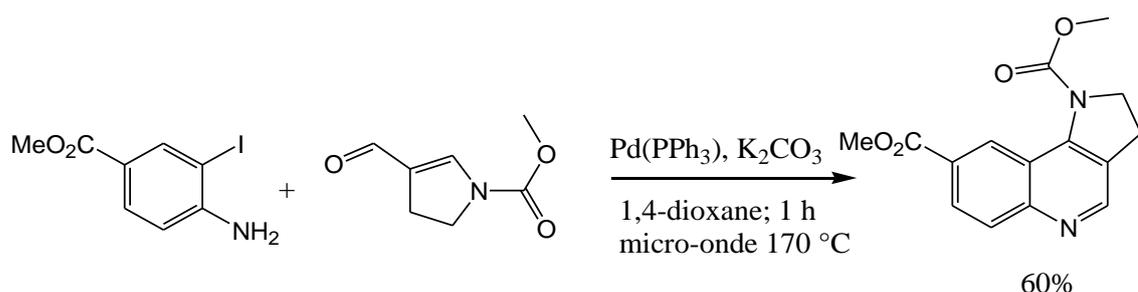


Schéma I-12

L'utilisation du réactif de Vilsmeier est sans aucun doute la voie de synthèse la plus utilisée pour la préparation des dérivés de la quinoléine.

Les plus importants travaux publiés dans ce domaine sont ceux de **Meth-Cohn et coll.** qui ont préparé plusieurs produits à noyau quinoléique par l'action d'un mélange de POCl_3/DMF sur les dérivés de N-phénylacétanilide. ^[58-60] Ces auteurs ont montré que la nature de la quinoléine formée est liée au rapport POCl_3/DMF utilisé. Le schéma I-13 résume les résultats obtenus.

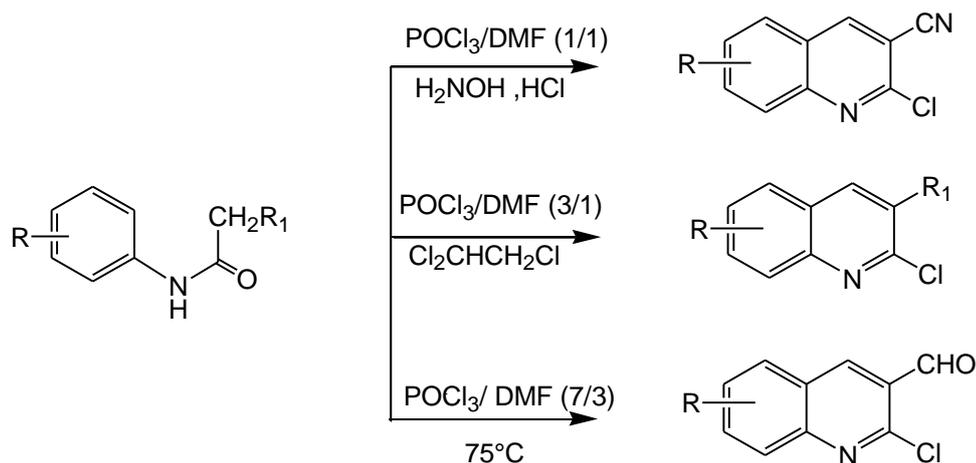


Schéma I-13

P. Satya et R. Gupta ^[61] ont refait la synthèse de **Meth-Cohn** mais sous irradiation micro-onde et sur gel de silice comme réacteur support, ils ont obtenu les dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléine avec de bons rendements;

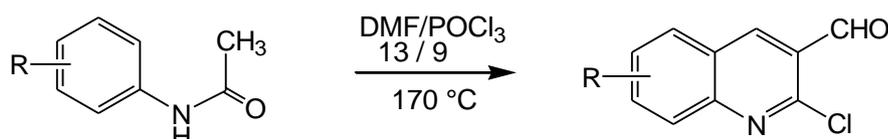
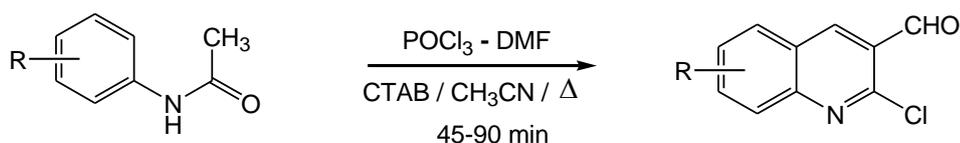


Schéma I-14

Récemment, **Rajanna et coll.** ^[62] ont montré que les acétanilides se cyclisent efficacement par le réactif de Vilsmeier-Haack en présence de Cetyltriméthyleammonium bromide (CTAB) pour former les dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléine avec de bons rendements.



R = 6-Me, 6-OMe, 6-NO₂, 6-Cl, 6-Br, 7-NO₂, 8-Et, 8-NO₂, 8-Cl

80-90%

Schéma I-15

I.3 Conclusion

Dans cette première partie nous avons cité quelques exemples portant sur l'intérêt biologique des substances à noyau quinoléique ainsi qu'un rappel bibliographique sur les méthodes de synthèse de ces dérivés. Parmi lesquelles on a choisi la méthode de Meth-Cohn pour l'obtention des dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléine qui sont les produits de départ pour notre travail.

Chapitre II

Préparation des Dérivés de 2-Ethoxy-3-Formylquinoléine

II.1 Introduction

Les recherches biologiques sur les quinoléines substituées en position 2, montrent que ces dernières possèdent diverses activités biologiques très intéressantes [22,39]. Notre objectif est de préparer de nouvelles molécules quinoléiques substituées en positions 2 et 3.

Dans le présent chapitre nous allons présenter les différentes étapes de préparation des dérivés de 2-éthoxy-3-formylquinoléine (Schéma II-1).

Les aldéhydes quinoléiques sont préparés à partir d'une série de réactions successives ; en premier la préparation des acétanilides, suivie d'une cyclisation selon la méthode de Meth-Cohn pour obtenir les dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléine qui conduisent finalement aux dérivés de 2-éthoxy-3-formylquinoléine en passant par 3 étapes essentielles:

- ◆ La protection de la fonction aldéhyde;
- ◆ La substitution nucléophile du chlore par le groupement éthoxy;
- ◆ La déprotection de la fonction aldéhyde.

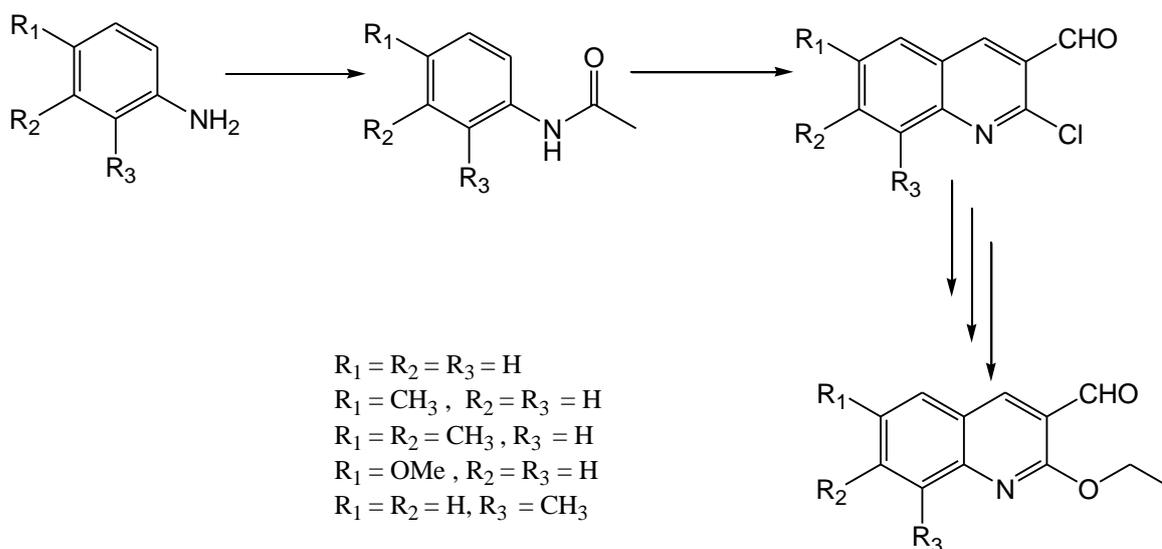
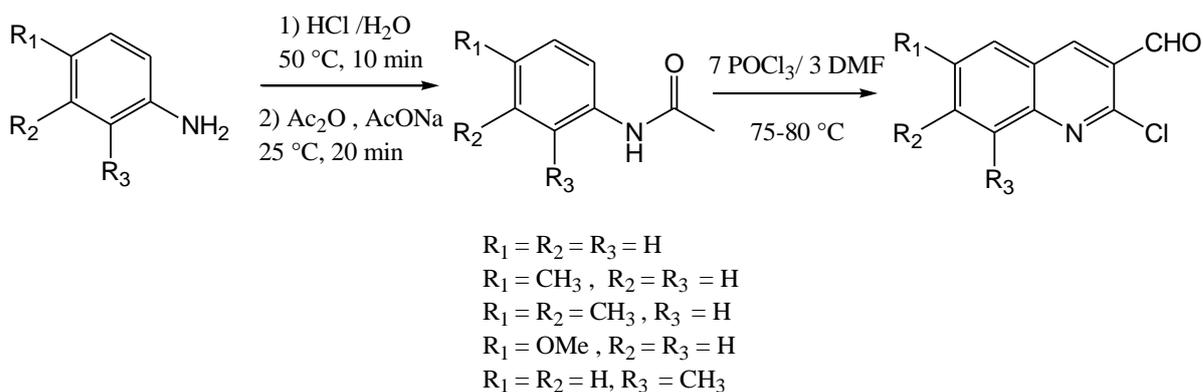


Schéma II -1

II.2 Résultats et discussion

II.2.1 Préparation des dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléine

Nous avons procédé à la synthèse de quelques dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléine, obtenus par une réaction de cyclisation des acétanilides correspondants, selon la méthode de Meth-Cohn, en présence du réactif de Vilsmeier (DMF/ $POCl_3$). La réaction est représentée dans le schéma II-2.

**Schéma II-2**

Les produits bruts obtenus sont purifiés par recristallisation dans l'acétate d'éthyle.

Les propriétés physiques de ces produits sont réunies dans le tableau II-1.

Tableau II-1 : Propriétés physiques des dérivés de 2-chloro-3-formyl-quinoléine

Composés	Structures	Tfus. (°C)	Rdt. (%)
1. a		148	62
1. b		125	64
1. c		156	53
1. d		105	58
1. e		137	54

II.2.2 Protection de la fonction aldéhyde

La substitution du chlore en position 2 du dérivé de la quinoléine nécessite une protection de la fonction aldéhyde sous forme d'acétal, ceci pour empêcher toute réaction parallèle entre le nucléophile et la fonction aldéhyde en raison de sa réactivité. La réaction est résumée dans le schéma II-3.

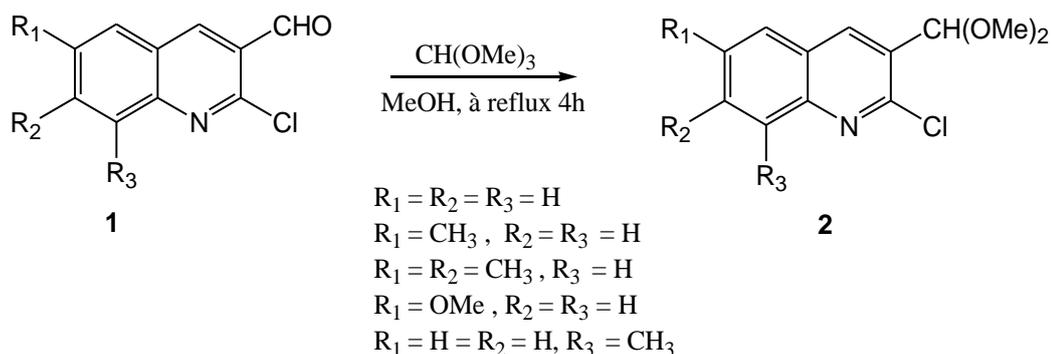


Schéma II-3

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 II-2.

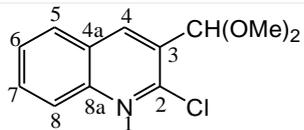
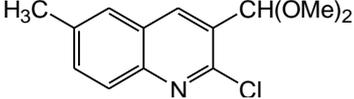
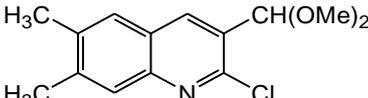
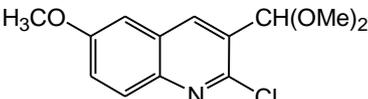
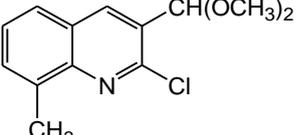
Tableau II-2 : Propriétés physiques des dérivés de 2-chloro-3-acétalquinoléine

Composés	Structures	Tfus. (°C)	Rdt. (%)
2. a		61	96
2. b		64	94
2. c		82	83
2. d		85	80
2. e		84	97

Les données spectroscopiques RMN ^1H des différents composés obtenus sont en accord avec les structures proposées.

Les valeurs des déplacements chimiques sont rassemblées dans le tableau II-3.

Tableau II-3 : Déplacements chimiques des protons enregistrés à 400 MHz

	Structures	Déplacements chimiques des protons en (ppm)				
		<u>CH</u> (OCH ₃) ₂	O <u>CH</u> ₃	<u>H</u> -C ₄	<u>CH</u> ₃	(O <u>CH</u> ₃) ₂
2. a		5,73	-	8,42	-	3,45
2. b		5,70	-	8,32	2,52	3,43
2. c		5,70	-	8,28	2,43 2,46	3,43
2. d		5,70	3,93	8,31	-	3,44
2. e		5,70	-	8,68	2,78	3,43

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

- un signal singulet entre 3,43 et 3,45 ppm correspondant aux protons des méthyles du groupement 2(OCH₃)₂ ;
- 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.

II.2.3 Substitution nucléophile

Dans cette étape nous avons fait réagir l'éthanol en présence de l'hydruire de sodium dans le DMF à 0 °C avec les dérivés de 2-chloro-3-acétalquinoléine pour obtenir les éthers attendus (schéma II-4) :

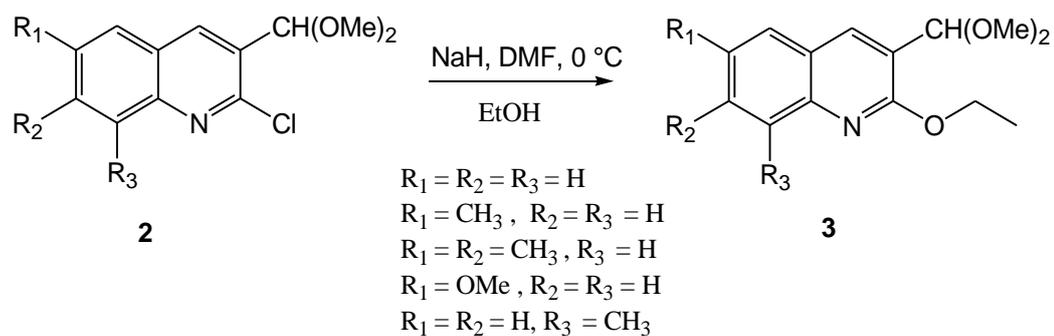


Schéma II-4

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).

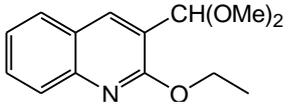
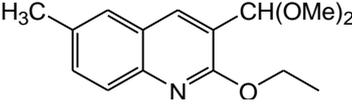
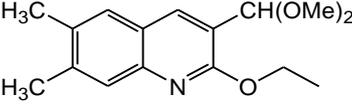
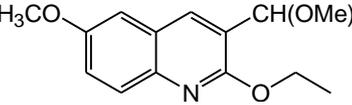
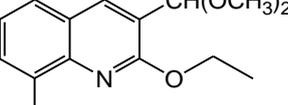
Les propriétés physiques de ces acétals sont rassemblées dans le tableau II-5.

Tableau II-5 : Propriétés physiques des dérivés de 2-éthoxy-3-acétalquinoléine

Composés	Structures	Tfus. (°C)	Rdt. (%)
3. a		-	98
3. b		58	93
3. c		60	87
3. d		52	77
3. e		-	97

Les données spectroscopiques RMN ¹H des différents composés obtenus sont en accord avec les structures proposées. Le tableau II-6 résume cela.

Tableau II-6 : Déplacements chimiques des protons enregistrés à 400 MHz

	Structures	Déplacements chimiques des protons en (ppm)				
		$\text{CH}(\text{OMe})_2$	OCH_3	CH_3	(CH_2CH_3)	(CH_2CH_3)
3. a		5,69	-	-	4,60	1,45
3. b		5,62	-	2,47	4,52	1,42
3. c		5,61	-	2,39 2,42	4,50	1,41
3. d		5,57	3,81	-	4,50	1,43
3. e		5,65	-	2,66	4,58	1,46

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

- Un signal doublet dans l'intervalle 5,57-5,69 ppm correspondant au proton $\text{CH}(\text{OMe})_2$.
- Un signal quadruplet entre 4,50-4,60 ppm correspondant aux protons CH_2CH_3 .
- En ce qui concerne les protons du méthyl dans OCH_2CH_3 , ils apparaissent sous forme d'un triplet entre 1,40 et 1,46 ppm.

II.2.4 Déprotection de la fonction aldéhyde

L'étape suivante nécessite la libération de la fonction aldéhyde afin d'obtenir l'intermédiaire nécessaire pour la suite des réactions. Cette libération est effectuée par l'hydrolyse de l'acétal en utilisant un mélange de THF/H₂O (60/40) chauffé à reflux pendant 3 heures en présence d'acide *para*-toluène sulfonique pour obtenir les éthers aldéhydes quinoléiques attendus comme le montre le schéma II-5.

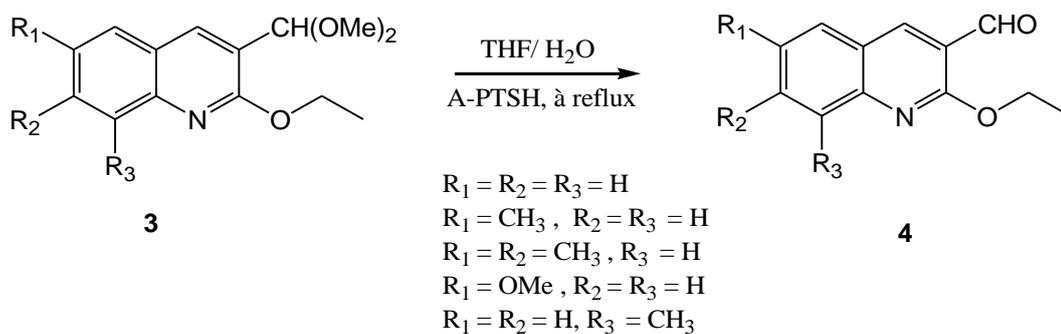


Schéma II-5

Les éthers aldéhydes quinoléines obtenus sont purifiés par chromatographie sur colonne de gel de silice, en utilisant comme éluant éther de pétrole / acétate d'éthyle (90/10).

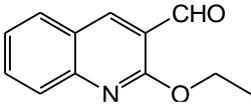
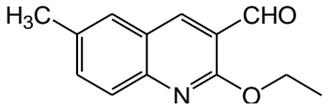
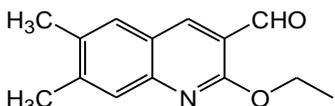
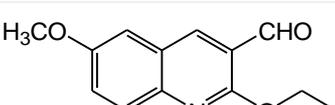
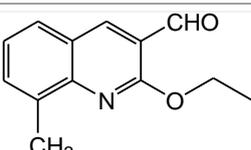
Le tableau II-8 rassemble quelques propriétés physiques de ces composés.

Tableau II-8 : Propriétés physiques des dérivés de 2-éthoxy-3-formyl-quinoléine

Composés	Structures	Tfus. (°C)	Rdt. (%)
4. a		-	97
4. b		78	79
4. c		104	91
4. d		96	93
4. e		-	98

Les structures des dérivés de 2-éthoxy-3-formylquinoléine sont confirmées par les données spectroscopiques rassemblées dans le tableau II-9.

Tableau II-9 : Déplacements chimiques des protons enregistrés à 400 MHz

	Structure	Déplacements chimiques des protons en (ppm)				
		CHO	OCH ₃	(CH ₂ CH ₃)	CH ₃	(CH ₂ CH ₃)
4. a		10,50	-	4,65	-	1,51
4. b		10,48	-	4,63	2,40	1,50
4. c		10,46	-	4,62	2,40 2,42	1,50
4. d		10,49	3,91	4,61	-	1,50
4. e		10,49	-	4,66	2,44	1,52

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

- Un signal sous forme d'un singulet entre 10,46 et 10,50 ppm correspondant au proton de l'aldéhyde.
- Un signal quadruplet entre 4,50-4,60 ppm correspondant aux protons CH₂CH₃.

II.3 Conclusion

Dans cette 2^{ème} partie nous avons procédé à la synthèse des dérivés de 2-chloro-3-formyl quinoléine selon la méthode de Meth-Cohn car elle nous a apparue la plus appropriée pour la préparation du noyau quinoléique substitué et fonctionnalisé en position 2 par le chlore et en position 3 par un groupement aldéhyde nécessaire pour la suite des réactions.

Après, pour accéder aux dérivés de 2-éthoxy-3-formylquinoléine nous avons, en premier lieu, protégé le groupement aldéhyde en le faisant réagir avec l'ortho formiate de méthyle, ensuite la substitution nucléophile, de type SN₂, du chlore par le groupement éthoxy et finalement une déprotection en milieu acide pour libérer la fonction aldéhyde.

Partie Expérimentale

II.4 Partie expérimentale

II.4.1 Les dérivés de 2-chloro-3-diméthoxyméthylquinoléine

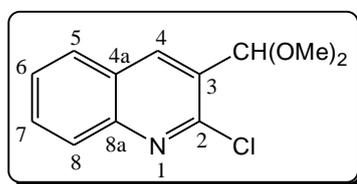
Mode opératoire

Dans un ballon de 100 ml équipé d'un réfrigérant ascendant et d'un barreau aimanté, on introduit 1 g (0,0052 mole) de 2-chloro-3-formylquinoléine et 2,28 ml (4 éq) de l'ortho formiate de méthyle, en solution dans 10 ml de méthanol.

Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 4 heures. On neutralise le milieu avec carbonate de sodium Na_2CO_3 (5%). On épuise avec l'acétate d'éthyle et on lave 2 fois avec l'eau distillée. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de sodium Na_2SO_4 . Après filtration et évaporation du solvant sous vide, le produit brut obtenu est purifié par colonne de chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange d'acétate d'éthyle et d'éther de pétrole (5/95).

2-chloro-3-diméthoxyméthylquinoléine (2.a)

A partir de 1 g (0,0052 mole) de 2-chloro-3-formylquinoléine et 2,28 ml de l'ortho formiate de méthyle en solution dans 7 ml de méthanol. Après purification on obtient 1,195 g de l'acétal **2.a**.



2.a

Cristaux blancs

Rdt = 96 %

Rf = 0,56 (éluant AcOEt/EP : 4/6)

T_{fus} = 61 °C

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, $(\text{OCH}_3)_2$).

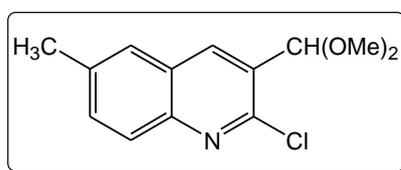
RMN ^{13}C (100 MHz; CDCl_3) δppm : 149,00 (C_q , C_2); 147,48 (C_q , C_{4a}); 137,28 (CH , C_4); 130,90 (CH , C_7); 129,25 (C_q , C_{8a}); 128,25 (CH , C_8); 128,08 (CH , C_5); 127,26 (CH , C_6); 126,75 (C_q , C_3); 100,40 ($\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$); 53,90 (2C, $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$).

Spectrométrie de masse: Masse calculée pour $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{NO}_2\text{Cl}$

$[\text{M}]^+$: 237,0556 ; trouvée : 237,0545.

2-chloro-3-diméthoxyméthyle-6-méthylquinoléine (2.b)

A partir de 2 g (9,732 mmole) de 2-chloro-3-formyl-6-méthylquinoléine et 6,36 ml (6 éq) de l'ortho formiate de méthyle en solution dans 20 ml de méthanol. Après purification, on obtient 2,3 g de l'acétal **2.b**.



2.b

Cristaux jaunes clairs

Rdt = 94 %

Rf = 0,58 (éluant AcOEt/EP : 4/6)

T_{fus} = 64 °C

IR (KBr; $\nu\text{ cm}^{-1}$): 2829-2941 (CH).

RMN ^1H (400 MHz; CDCl_3) δppm : 8,32 (t, 1H, $J = 1,0$ Hz, H-C_4); 7,92 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz, H-C_8); 7,60-7,62 (m, 1H, H-C_5); 7,56 (dd, 1H, $J = 8,6$ Hz, $J = 1,9$ Hz, H-C_7); 5,73 (dl, 1H, $J = 1,0$ Hz, $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$); 3,43 (s, 6H, $(\text{OCH}_3)_2$); 2,52 (s, 3H, CH_3).

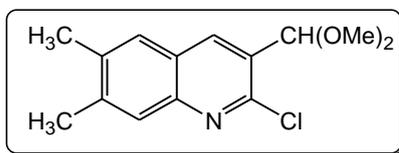
RMN ^{13}C (100 MHz; CDCl_3) δppm : 148,42 (C_q , C_2); 146,07 (C_q , C_{8a}); 137,28 (C_q , C_3); 136,60 (CH , C_4); 133,13 (CH , C_7); 129,12 (C_q , C_6); 127,88 (CH , C_8); 126,90 (CH , C_5); 126,79 (C_q , C_{4a}); 100,51 ($\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$); 53,88 (2C, $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$); 21,59 (CH_3).

Spectrométrie de masse: Masse calculée pour $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{NO}_2\text{Cl}$.

$[\text{M}]^+$: 251,0713 ; trouvée : 251,0714.

2-chloro-3-diméthoxyméthyl-6,7-diméthylquinoléine (2.c)

A partir de 3 g (0,01366 mole) de 2-chloro-3-formyl-6,7-diméthylquinoléine et de 11,94 ml (8 éq) de l'ortho formiate de méthyle en solution dans 30 ml de méthanol. Après purification, on obtient 3 g de l'acétal **2.c**.



2.c

Cristaux blancs

Rdt = 83 %

Rf = 0,59 (éluant AcOEt/EP : 4/6)

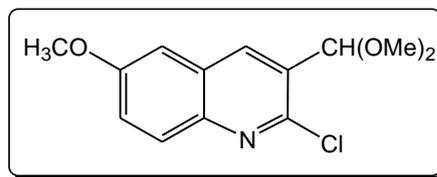
T_{fus} = 82 °C

RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δppm: 8,28 (tl, 1H, *J* = 1,0 Hz, H-C₄); 7,77 (sl, 1H, H-C₈); 7,60-7,57 (m, H-C₅); 5,70 (d, 1H, *J* = 0,6 Hz, CH(OCH₃)₂); 3,43 (s, 6H, CH(OCH₃)₂); 2,46 (d, 3H, *J* = 0,6 Hz, CH₃); 2,43 (d, 3H, *J* = 0,6 Hz, CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz; CDCl₃) δppm: 148,36 (C_q, C₂); 146,66 (C_q, C_{8a}); 141,47 (C_q, C₇); 137,31 (C_q, C₆); 136,21 (CH, C₄); 128,19 (C_q, C₃); 127,60 (CH, C₈); 127,21 (CH, C₅); 125,36 (C_q, C_{4a}); 100,61 (CH(OCH₃)₂); 53,87 (2C, CH(OCH₃)₂); 20,56 (CH₃); 20,06 (CH₃).

2-chloro-3-diméthoxyméthyl-6-méthoxyquinoléine (2.d)

A partir de 4 g de 2-chloro-3-formyl-6-méthoxyquinoléine et 11,84 ml (6 éq) de l'ortho formiate de méthyle en solution dans 20 ml de méthanol. Après purification, on obtient 4,25 g de l'acétal **2.d**.



2.d

Cristaux beiges

Rdt = 80 %

Rf = 0,59 (éluant AcOEt/EP : 4/6)

T_{fus} = 86 °C

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

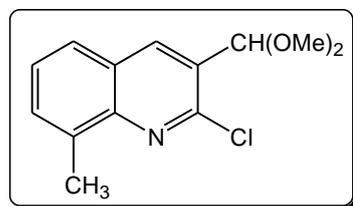
RMN ^{13}C (100 MHz; CDCl_3) δ_{ppm} : 158,27 (C_q , C_6); 143,73 (C_q , C_2); 143,51 (C_q , C_{8a}); 138,67 (C_q , C_3); 136,02 ($\underline{\text{CH}}$, C_4); 129,63 ($\underline{\text{CH}}$, C_8); 126,61 (C_q , C_{4a}); 123,50 ($\underline{\text{CH}}$, C_7); 105,50 ($\underline{\text{CH}}$, C_5);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

Spectrométrie de masse: Masse calculée pour $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{NO}_3\text{Cl}$.

$[\text{M}]^+$: 267,0662 ; trouvée : 267,0656.

2-chloro-3-diméthoxyméthyl-8-méthylquinoléine (2.e)

A partir de 5 g de 2-chloro-3-formyl-8-méthylquinoléine et 15,93 ml (6 équ) de l'ortho formiate de méthyle en solution dans 50 ml de méthanol. Après purification, on obtient 5,92g de l'acétal **2.e**.



2.e

Cristaux beiges

Rdt = 97 %

Rf = 0,58 (éluant AcOEt/EP : 4/6)

T_{fus} = 84 °C

IR (KBr; ν cm^{-1}): 2829-2932 (CH)

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

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

Spectrométrie de masse: Masse calculée pour C₁₃H₁₄N O₂ Cl

[M]⁺: 251,0713 ; trouvée : 251,0714

II.4.2 La substitution nucléophile

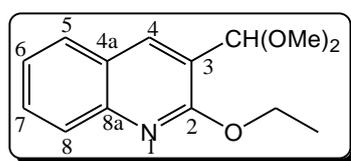
Mode opératoire

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 (0,00183 mole) 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 µl (5 éq) de l'éthanol. 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 dans les mêmes conditions.

On neutralise la solution avec une solution de carbonate de sodium Na₂CO₃ (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 Na₂SO₄, 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-éthoxy-3-diméthoxyméthylquinoléine (3.a)

A partir de 1,19 g (5,01 mmole) de l'acétal **2.a** et de 1,44 ml d'éthanol en solution dans 3 ml de DMF. Après purification, on obtient 1,216 g du produit **3.a**.



3.a

Huile jaune

Rdt = 98 %

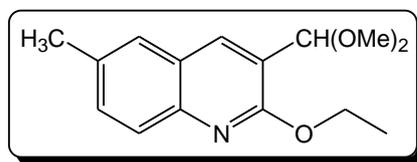
Rf = 0,65 (éluant AcOEt/EP : 4/6)

RMN ¹H (400 MHz; CD₃COCD₃) δppm: **8,20** (sl, 1H, H-C₄), **7,72** (d, 1H, *J* = 8,4 Hz, H-C₈), **7,64** (d, 1H, *J* = 8,1 Hz, H-C₅), **7,55** (ddd, 1H, *J* = 8,4 Hz, *J* = 7,1 Hz, *J* = 0,9 Hz, H-C₇), **7,34** (ddd, 1H, *J* = 8,1 Hz, *J* = 7,1 Hz, *J* = 0,5 Hz, H-C₆); **5,69** (d, 1H, *J* = 0,7 Hz, CH(OMe)₂), **4,60** (q, 2H, *J* = 7,1 Hz, OCH₂CH₃), **3,36** (s, 6H, CH(OCH₃)₂), **1,45** (t, 3H, *J* = 7,1 Hz, OCH₂CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz; CD₃COCD₃) δppm: **161,00** (C_q, C₂) ; **146,12** (C_q, C_{8a}) ; **135,94** (CH, C₄); **134,32** (CH, C₇); **128,25** (CH, C₈); **127,40** (CH, C₅); **125,28** (CH, C₆); **123,89** (C_q, C_{4a}); **122,22** (C_q, C₃); **99,91** (CH(OMe)₂); **62,11** (OCH₂CH₃); **53,85** (2C, CH(OCH₃)₂); **19,73** (CH₃); **14,87**(OCH₂CH₃).

2-éthoxy-3-diméthoxyméthyl-6-méthylquinoléine (3.b)

A partir de 2,3 g (9,14 mmole) de l'acétal **2.b** et de 2,62 ml d'éthanol en solution dans 3ml de DMF. Après purification, on obtient 2,27 g du produit **3.b**.



3.b

Cristaux jaunes

Rdt = 93 %

Rf = 0,63 (éluant AcOEt/EP : 4/6)

T_{fus} = 58 °C

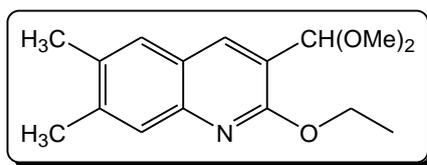
IR (KBr; ν cm⁻¹): **1054** (=C-O-C)

RMN ¹H (400 MHz; CD₃COCD₃) δppm: **8,16** (sl, 1H, H-C₄); **7,67** (dl, 1H, *J* = 8,5 Hz, H-C₈); **7,64-7,66** (m, 1H, H-C₅); **7,49** (ddq, 1H, *J* = 8,5 Hz, *J* = 2,1 Hz, *J* = 0,5 Hz, H-C₇); **5,62** (d, 1H, *J* = 0,7 Hz, CH(OMe)₂); **4,52** (q, 2H, *J* = 7,1 Hz, OCH₂CH₃); **3,38** (s, 6H, CH(OCH₃)₂); **2,47** (td, 3H, *J* = 0,9 Hz, *J* = 0,4 Hz, CH₃); **1,42** (t, 3H, *J* = 7,1 Hz, OCH₂CH₃).

RMN ^{13}C (100MHz; CD_3COCD_3) δppm : 159,99 (C_q , C_2); 145,57 (C_q , C_{8a}); 136,29 (CH , C_4); 134,45 (C_q , C_6); 132,45 (CH , C_7); 127,96 (CH , C_5); 127,42 (CH , C_8); 125,53 (C_q , C_{4a}); 123,26 (C_q , C_3); 99,92 ($\text{CH}(\text{OMe})_2$); 62,25 (OCH_2CH_3); 54,02 (2C, $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$); 21,25 (CH_3); 14,86 (OCH_2CH_3).

2-éthoxy-3-diméthoxyméthyl-6,7-diméthylquinoléine (3.c)

A partir de 3 g (0,01129 mole) de l'acétal **2.c** et de 3,24 ml d'éthanol en solution dans 3 ml de DMF. Après purification, on obtient 2,7 g du produit **3.c**.



3.c

Cristaux jaunes

Rdt = 87 %

Rf = 0,63 (éluant AcOEt/EP : 4/6)

T_{fus} = 60 °C

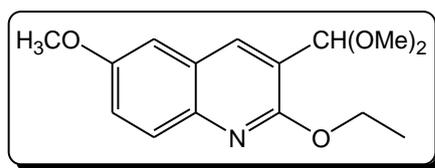
IR (KBr; $\nu\text{ cm}^{-1}$): 1054 (=C-O-C)

RMN ^1H (400 MHz; CD_3COCD_3) δppm : 8,11 (sl, 1H, H-C₄); **7,60** (m, 1H, H-C₅); **7,55** (m, 1H, H-C₈); **5,61** (d, 1H, $J = 0,7$ Hz, $\text{CH}(\text{OMe})_2$); **4,50** (q, 2H, $J = 7,1$ Hz, OCH_2CH_3); **3,37** (s, 6H, $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$); **2,42** (sl, 3H, CH_3); **2,39** (sl, 3H, CH_3); **1,41** (t, 3H, $J = 7,1$ Hz, OCH_2CH_3).

RMN ^{13}C (100 MHz; CD_3COCD_3) δppm : : 160,00 (C_q , C_2) ; 146,17 (C_q , C_{8a}) ; 140,46 (C_q , C_7); 135,94 (CH , C_4); 134,28 (C_q , C_6); 128,28 (CH , C_5); 127,40 (CH , C_8); 123,99 (C_q , C_{4a}); 122,26 (C_q , C_3); 99,97 ($\text{CH}(\text{OMe})_2$); 62,13 (OCH_2CH_3); 53,95 (2C, $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$); 20,35 (CH_3); 19,70 (CH_3); 14,89 (OCH_2CH_3).

2-éthoxy-3-diméthoxyméthyl-6-méthoxyquinoléine (3.d)

A partir de 1 g (3,738 mmole) de l'acétal **2.d** et de 1,074 ml d'éthanol en solution dans 3 ml de DMF. Après purification, on obtient 800 mg du produit **3.d**.

**3.d**

Cristaux jaunes clairs

Rdt = 77 %

Rf = 0,65 (éluant AcOEt/EP : 4/6)

T_{fus} = 52 °C

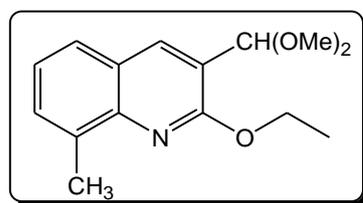
IR (KBr; ν cm⁻¹): 1031-1092 (=C-O-C)

RMN ¹H (400 MHz; CD₃COCD₃) δ ppm: 8,18 (sl, 1H, H-C₄); 7,68 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz, H-C₈); 7,34 (dl, 1H, *J* = 2,1 Hz, H-C₅); 7,29 (dd, 1H, *J* = 8,5 Hz, *J* = 2,1 Hz, H-C₇); 5,57 (d, 1H, *J* = 0,7 Hz, CH(OMe)₂); 4,50 (q, 2H, *J* = 7,1 Hz, OCH₂CH₃); 3,92 (s, 3H, OCH₃); 3,41 (s, 6H, CH(OCH₃)₂); 1,43 (t, 3H, *J* = 7,1 Hz, OCH₂CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz; CD₃COCD₃) δ ppm: 159,05 (C_q, C₂); 157,21 (C_q, C₆); 142,56 (C_q, C_{8a}); 136,00 (CH, C₄); 128,87 (CH, C₈); 126,22 (C_q, C_{4a}); 123,39 (C_q, C₃); 122,18 (CH, C₇); 107,54 (CH, C₅); 99,92 (CH(OMe)₂); 62,15 (OCH₂CH₃); 55,83 (OCH₃); 54,02 (2C, CH(OCH₃)₂); 14,89 (OCH₂CH₃).

2-éthoxy-3-diméthoxyméthyl-8-méthylquinoléine (3.e)

A partir de 5,92 g (0,0235 mole) de l'acétal **2.e** et de 6,75 ml d'éthanol en solution dans 30 ml de DMF. Après purification, on obtient 6 g du produit **3.e**.

**3.e**

Huile jaune foncée

Rdt = 97 %

Rf = 0,64 (éluant AcOEt/EP : 4/6)

RMN ^1H (400 MHz; CD_3COCD_3) δppm : 8,22 (dd, 1H, $J = 0,6$ Hz, $J = 0,4$ Hz, H-C₄); 7,72 (ddq, 1H, $J = 8,0$ Hz, $J = 2,1$ Hz, $J = 0,6$ Hz, H-C₅); 7,52 (ddq, 1H, $J = 7,1$ Hz, $J = 1,5$ Hz, $J = 0,9$ Hz, H-C₇); 7,31 (ddd, 1H, $J = 8,0$ Hz, $J = 7,1$ Hz, $J = 0,4$ Hz, H-C₆); 5,65 (d, 1H, $J = 0,7$ Hz, $\text{CH}(\text{OMe})_2$); 4,58 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz, OCH_2CH_3); 3,38 (s, 6H, $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$); 2,66 (m, 3H, CH_3); 1,46 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz, OCH_2CH_3).

RMN ^{13}C (100 MHz; CD_3COCD_3) δppm : 159,82 (C_q, C₂), 145,85 (C_q, C_{8a}), 137,39 (CH , C₄), 135,49 (C_q, C₈), 130,76 (CH , C₇), 126,81 (CH , C₅), 125,44 (C_q, C_{4a}), 124,79 (CH , C₆), 122,69 (C_q, C₃), 99,62 ($\text{CH}(\text{OMe})_2$), 62,22 (OCH_2CH_3), 53,69 ($\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$), 17,77 (CH_3 -C₈), 14,49 (OCH_2CH_3).

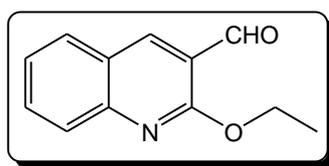
II.4.3 Déprotection de l'acétal

Mode opératoire

Dans un ballon de 100 ml équipé d'un barreau aimanté et d'un réfrigérant ascendant, on introduit 1 g (0,0040 mole) de 2-éthoxy-3-diméthoxyméthylquinoléine 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- éthoxy-3-formylquinoléine (4.a)

A partir de 1,2 g du produit **3.a** et de 138 mg (0,15 éq) d'acide *para*-toluènesulfonique en solution dans 40 ml de THF et de 20 ml d'eau distillée. Après purification, on obtient 947 mg de l'aldéhyde **4.a**.



4.a

Poudre jaune verdâtre

Rdt = 97 %

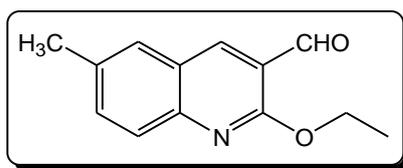
Rf = 0,67 (éluant AcOEt/EP : 4/6)

RMN ^1H (400 MHz; CDCl_3) δppm : 10,50 (s, 1H, CHO); 8,58 (d, 1H, $J = 0,5$ Hz, H-C₄); 7,84 (m, 2H, H-C₅ et H-C₈); 7,72 (ddd, 1H, $J = 8,6$ Hz, $J = 6,8$ Hz, $J = 1,3$ Hz, H-C₇); 7,42 (ddd, 1H, $J = 8,1$ Hz, $J = 6,8$ Hz, $J = 1,1$ Hz, H-C₆); 4,65 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz, OCH_2CH_3); 1,51 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz, OCH_2CH_3).

RMN ^{13}C (100 MHz; CDCl_3) δppm : 189,57 (CHO); 161,04 (C_q , C₂); 149,08 (C_q , C_{8a}); 139,65 (CH , C₄); 132,47 (CH , C₇); 129,75 (CH , C₅); 127,24 (CH , C₈); 124,89 (CH , C₆); 124,27 (C_q , C_{4a}); 119,96 (C_q , C₃); 62,39 (OCH_2CH_3); 14,50 (OCH_2CH_3).

2-éthoxy-3-formyl-6-méthylquinoléine (4.b)

A partir de 2,17 g du produit **3.b** et de 237 mg (0,15 éq) d'acide *para*-toluènesulfonique en solution dans 70 ml de THF et de 35 ml d'eau distillée. Après purification, on obtient 1,41 g de l'aldéhyde **4.b**.



4.b

Poudre jaune verdâtre

Rdt = 79 %

Rf = 0,62 (éluant AcOEt/EP : 4/6)

T_{fus} = 78 °C

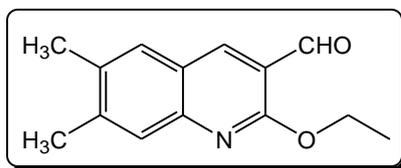
IR (KBr; ν cm^{-1}): 1694 (CHO)

RMN ^1H (400 MHz; CDCl_3) δppm : 10,48 (s, 1H, CHO); 8,49 (sl, 1H, H-C₄); 7,71-7,74 (m, 1H, H-C₈); 7,59 (m, 1H, H-C₅); 7,55 (ddq, 1H, $J = 8,5$ Hz, $J = 2,0$ Hz, $J = 0,5$ Hz, H-C₇); 4,63 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz, OCH_2CH_3); 2,49 (td, 3H, $J = 0,9$ Hz, $J = 0,4$ Hz, CH_3); 1,50 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz, OCH_2CH_3).

RMN ^{13}C (100 MHz; CDCl_3) δppm : 189,72 (CHO); 160,70 (C_q , C₂); 147,51 (C_q , C_{8a}); 139,03 (CH , C₄); 134,68 (CH , C₇); 134,61 (C_q , C₆); 128,61 (CH , C₅); 126,94 (CH , C₈); 124,25 (C_q , C_{4a}); 119,87 (C_q , C₃); 62,24 (OCH_2CH_3); 21,23 (CH_3); 14,52 (OCH_2CH_3).

2-éthoxy-3-formyl-6,7-diméthylquinoléine (4.c)

A partir de 2,7 g du produit **3.c** et de 280 mg (0,15 éq) d'acide *para*-toluènesulfonique en solution dans 90 ml de THF et de 45 ml d'eau distillée. Après purification, on obtient 2,03 g de l'aldéhyde **4.c**.



4.c

Poudre blanche

Rdt = 91 %

Rf = 0,68 (éluant AcOEt/EP : 4/6)

T_{fus} = 104 °C

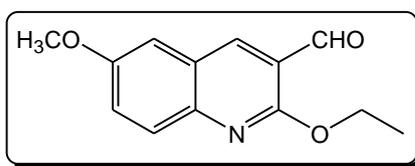
IR (KBr; ν cm⁻¹): 1686 (CHO)

RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ ppm: 10,46 (s, 1H, CHO); 8,47 (sl, 1H, H-C₄); 7,60-7,64 (m, 1H, H-C₈); 7,53-7,57 (m, 1H, H-C₅); 4,62 (q, 2H, J = 7,1 Hz, OCH₂CH₃); 2,44 (d, 3H, J = 0,9 Hz, CH₃); 2,40 (d, 3H, J = 0,9 Hz, CH₃); 1,50 (t, 3H, J = 7,1 Hz, OCH₂CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz; CDCl₃) δ ppm: 189,71 (CHO); 160,91 (C_q, C₂); 148,09 (C_q, C_{8a}); 143,46 (C_q, C₇); 138,70 (CH, C₄); 134,58 (C_q, C₆); 128,97 (CH, C₅); 126,97 (CH, C₈); 122,79 (C_q, C_{4a}); 119,22 (C_q, C₃); 62,14 (OCH₂CH₃); 20,69 (CH₃); 19,68 (CH₃); 14,53 (OCH₂CH₃).

2-éthoxy-3-formyl-6-méthoxyquinoléine (4.d)

A partir de 1,079 g du produit **3.d** et de 113,3 mg (0,15 éq) d'acide *para*-toluènesulfonique en solution dans 36 ml de THF et de 18 ml d'eau distillée. Après purification, on obtient 850 mg de l'aldéhyde **4.d**.



4.d

Poudre verte claire

Rdt = 93 %

Rf = 0,62 (éluant AcOEt/EP : 4/6)

T_{fus} = 96 °C

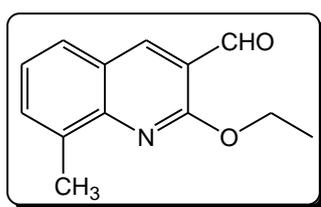
IR (KBr; ν cm⁻¹): 1686 (CHO)

RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ ppm: 10,49 (s, 1H, CHO); 8,49 (sl, 1H, H-C₄); 7,75 (ddd, 1H, $J = 9,2$ Hz, $J = 0,7$ Hz, $J = 0,6$ Hz, H-C₈); 7,38 (dd, 1H, $J = 9,2$ Hz, $J = 2,9$ Hz, H-C₇); 7,11 (dl, 1H, $J = 2,9$ Hz, H-C₅); 4,61 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz, OCH₂CH₃); 3,91 (s, 3H, OCH₃); 1,50 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz, OCH₂CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz; CDCl₃) δ ppm: 189,77 (CHO); 159,95 (C_q, C₂); 156,53 (C_q, C₆); 144,87 (C_q, C_{8a}); 138,29 (CH, C₄); 128,56 (CH, C₈); 124,86 (C_q, C_{4a}); 124,80 (CH, C₇); 119,87 (C_q, C₃); 107,23 (CH, C₅); 62,18 (OCH₂CH₃); 55,60 (OCH₃); 14,54 (OCH₂CH₃).

2-éthoxy-3-formyl-8-méthylquinoléine (4.e)

A partir de 6 g du produit **3.e** et de 655 mg (0,15 éq) d'acide *para*-toluènesulfonique en solution dans 184,78 ml de THF et de 86,95 ml d'eau distillée. Après purification, on obtient 4,8 g de l'aldéhyde **4.e**.



4.e

Poudre beige

Rdt = 98 %

Rf = 0,63 (éluant AcOEt/EP : 4/6)

RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ ppm: 10,49 (s, 1H, CHO); 8,54 (sl, 1H, H-C₄); 7,65-7,69 (m, 1H, H-C₅); 7,55-7,60 (m, 1H, H-C₇); 7,30 (dd, 1H, $J = 8,1$ Hz, $J = 7,3$ Hz, H-C₆); 4,66 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz, OCH₂CH₃); 2,66-2,69 (m, 3H, CH₃); 1,52 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz, OCH₂CH₃).

RMN ^{13}C (100 MHz; CDCl_3) δ ppm: 189,69 ($\underline{\text{C}}\text{HO}$); 160,02 (C_q , C_2); 147,89 (C_q , C_{8a}); 139,94 ($\underline{\text{C}}\text{H}$, C_4); 135,43 (C_q , C_8); 132,60 (CH , C_7); 127,52 ($\underline{\text{C}}\text{H}$, C_5); 124,52 ($\underline{\text{C}}\text{H}$, C_6); 124,08 (C_q , C_{4a}); 119,51 (C_q , C_3); 62,22 (OCH_2CH_3); 17,68 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 14,42 ($\text{OCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$).

Chapitre III

Époxydation de l'aldéhyde & l'ouverture de l'époxyde par NaN_3

III.1 Introduction

La synthèse des oxiranes (époxydes) constitue un thème de recherche important en synthèse organique [63, 64]. Ils sont utilisés comme intermédiaires de synthèse. Ceci est lié aux nombreuses voies d'accès à des hétérocycles à trois chaînons et également aux possibilités offertes par l'ouverture des oxiranes par des réactifs nucléophiles [65-67]. L'utilité de ces systèmes hétérocycliques a été mise en exergue sur les plans biologiques et pharmacologiques [68,69]. L'action des azides sur les époxydes conduit à certain β-azidoalcools qui peuvent être réduits en β-aminoalcools dotés d'activité biologique de type bêtabloquant adrénergique [70].

Dans ce chapitre, nous allons évoquer l'intérêt biologique de quelques époxydes ainsi que les différentes méthodes de synthèse des époxydes et leurs ouvertures par l'azide. On terminera ce chapitre par la préparation des azidoalcools quinoléiques en passant par 2 étapes (schéma III.1) :

- ◆ La 1^{ère} étape consiste à l'époxydation d'aldéhydes quinoléiques par l'ylure de soufre le méthylsulfate de triméthylsulfonium;
- ◆ La 2^{ème} étape porte sur l'ouverture du cycle époxyde par l'azide de sodium pour donner les azidoalcools correspondants.

Les résultats obtenus et les différents commentaires auxquels nous nous sommes parvenu, seront également présentés.

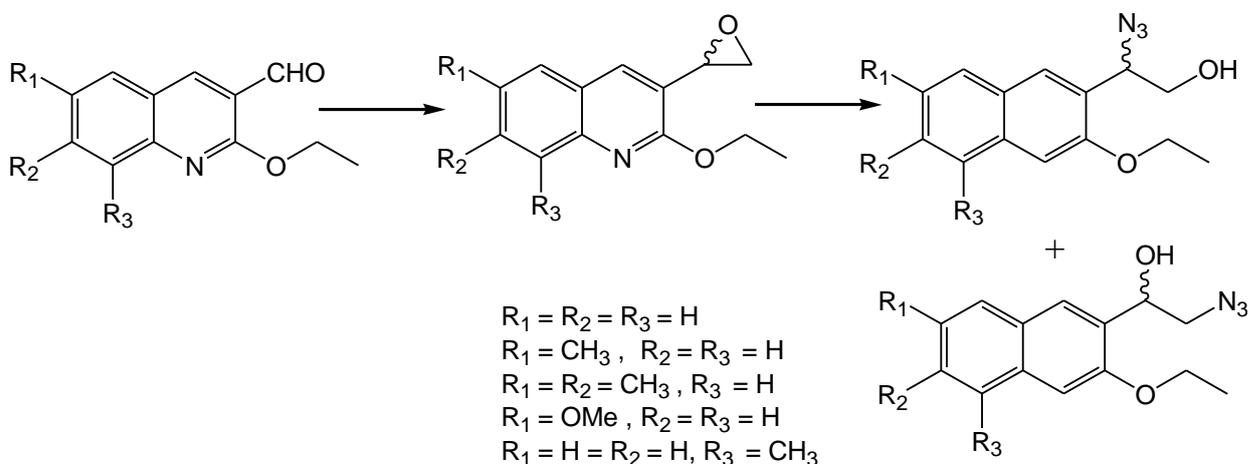
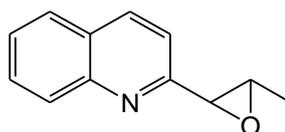


Schéma III-1

III.2 Intérêts biologiques des époxydes

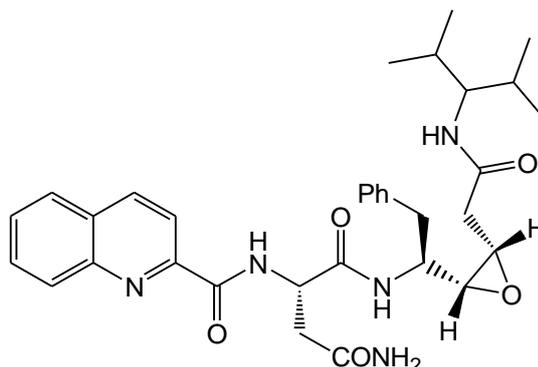
Un très grand nombre de molécules naturelles possédant la fonction époxyde ont des propriétés biologiques intéressantes. A titre d'exemple, quelques-unes de ces molécules sont présentées ci-dessous.

La Chimanine D ^[2,71,72], quinoléine substituée en 2, isolée d'une plante bolivienne antiparasitaire *Galipea longiflora*. Elle est dotée d'une activité contre les parasites de *L. amazonensis* et *L. donovani*.



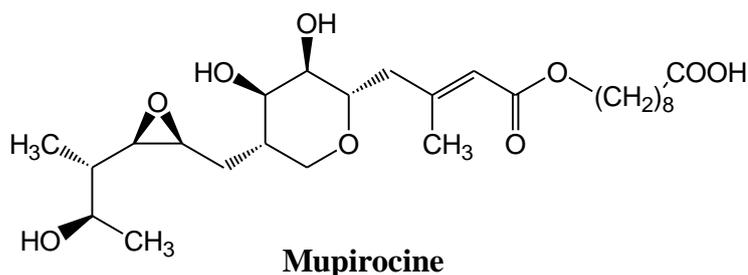
Chimanine D

Par contre le **2-quinoléine carbonyl-Asn-Phe psi [(R, S)-cis-époxyde] Gly – NHCH (isopropyl)₂** ou **(LB71116)** est un dérivé quinoléique synthétique, il est utilisé comme inhibiteur peptidomimétique qui interagit avec la protéase du VIH-1 de manière irréversible.^[73]



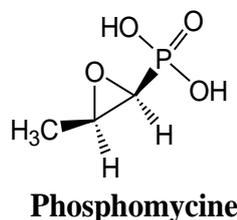
LB71116

La Mupirocine ^[74] (BACTROBAN[®]) est un antibiotique d'origine naturelle produit de la fermentation de *Pseudomonas fluorescens*. Il a été développé pour le traitement typique des infections de la peau et de la surface des tissus mous (staphylocoques, streptocoques) en inhibant la synthèse des protéines bactériennes par liaison réversible et spécifique à l'isoleucyl-ARNt-synthétase des bactéries.



Mupirocine

La Fosfomycine ^[75] (fosfocine, phosphomycine ou MK-955) est un antibiotique bactéricide naturel produit par différentes espèces de bactéries du genre *Streptomyces* mais aussi par *Pseudomonas syringae*. Elle agit par inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne.



III.3 Méthodes de synthèse des époxydes à partir des aldéhydes

La littérature contient un nombre impressionnant de méthodes permettant de synthétiser des époxydes. Ils peuvent être préparés par oxydation d'alcènes (voie A), par condensation de Darzens (voie B), par addition d'un ylure ou d'un carbène sur une liaison C=O (voie C) et par oxydation enzymatique (voie D) (Schéma III-2). Dans notre travail nous nous sommes intéressés à la voie C.

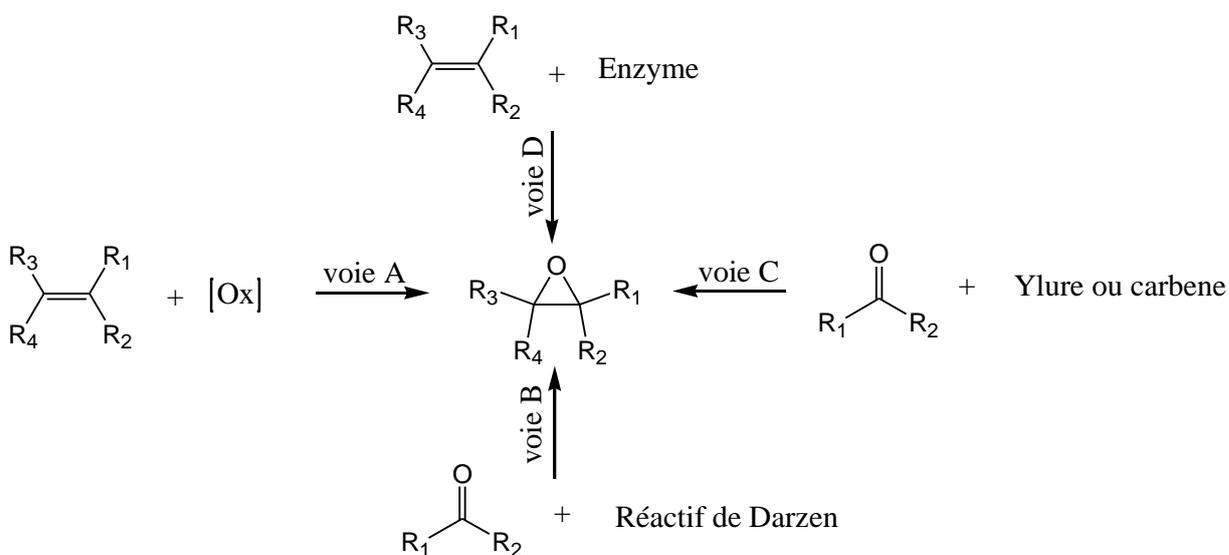
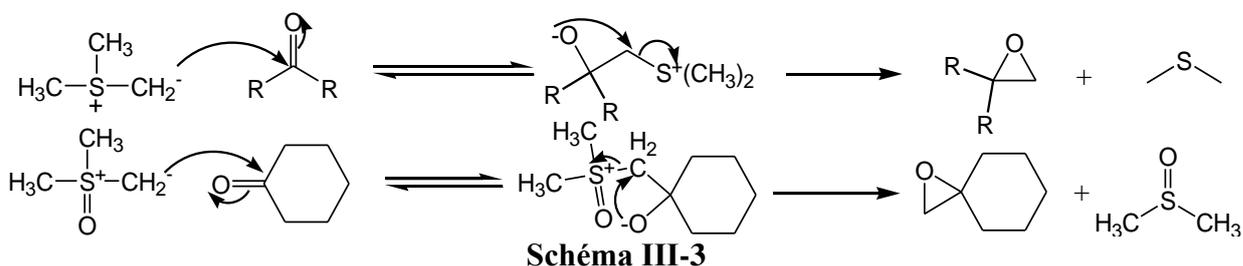


Schéma III-2

Parmi les méthodes de synthèse des époxydes, celle de **Corey-Chaykowsky**. Elle consiste à faire réagir un ylure de soufre (ylure de sulfonium ou sulfoxonium) avec un composé carbonylé. ^[76]



Varinder K. Aggarwal et coll. ^[77] ont mis une synthèse douce et efficace des époxydes avec de bons rendements, en faisant réagir le carbenoïde du zinc (EtZnCH₂Cl) avec le sulfure pour donner un ylure qui réagit à son tour avec l'aldéhyde pour donner l'époxyde correspondant.

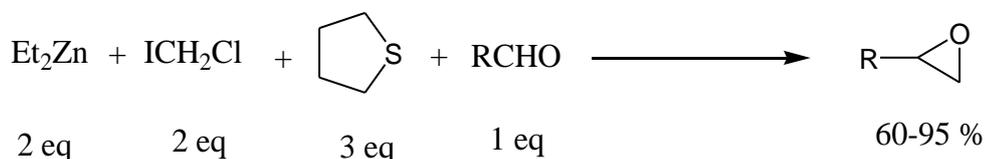


Schéma III-4

Un autre exemple rapporté par **C. Bermand et coll.** ^[78] montre que les aldéhydes, en présence de chlorure de triméthylsulfonium dans des conditions basiques, donnent des oxiranes.

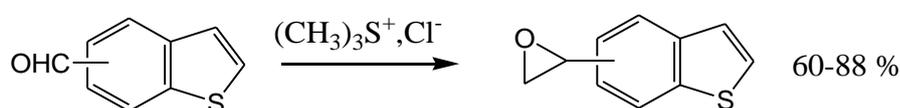


Schéma III-5

Andrew N. Boa et coll. ^[79] ont montré que la conversion des aldéhydes à leurs époxydes correspondants en utilisant le diméthylsulphonium méthylide dans le *tert*-butanol à 30 °C conduit à un mélange d'isomères.

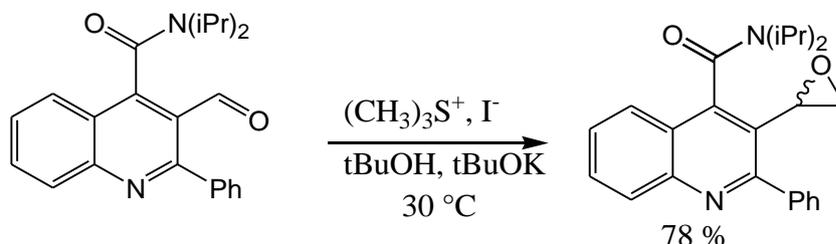


Schéma III-6

P. Mosset et R. Grée ^[80] ont mis une méthode simple et efficace pour préparer les époxydes à partir les aldéhydes et cétones correspondants, avec de bons rendements, en utilisant un ylure de soufre le méthylsulfate de triméthylsulfonium avec l'aldéhyde dans une solution de dichlorométhane et de hydroxyde de sodium (50 %) durant 3 heures.

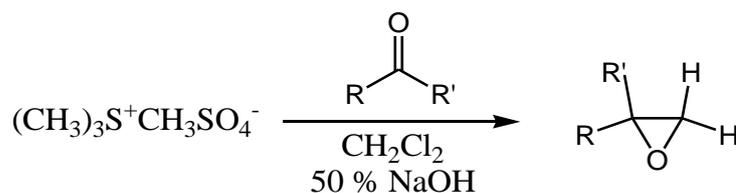


Schéma III-7

III.4 Méthodes d'ouverture de l'époxyde par l'azide

Les 2-azidoalcools sont des précurseurs importants pour la synthèse des β-aminoalcools ^[81]. Ils sont aussi des intermédiaires utiles pour la synthèse d'aminosucres et des nucléosides carboxyliques ^[82]. La méthode la plus simple et la plus directe pour la préparation des 2-azidoalcools implique l'ouverture de l'époxyde par l'azide dans diverses conditions, nous citerons quelques méthodes ci-dessous :

- ◆ **R. S. Babu et coll.** ^[83] ont mis une nouvelle voie de synthèse des 1,2-azidoalcools avec de bons rendements et une régiosélectivité, par l'ouverture des époxydes avec l'azide de sodium et en utilisant le chlorure de cérium (III) comme catalyseur;

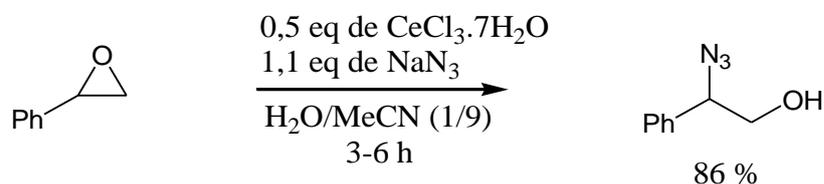


Schéma III-8

- ◆ **G. Sabitha et coll.** ^[84] ont développé une voie d'accès aux β-azidoalcools en faisant réagir les époxydes avec l'azide de sodium en présence de l'Oxone[®] dans l'acétonitrile aqueux, à température ambiante. Ces réactions sont fortement régiosélectives et avec d'excellents rendements;

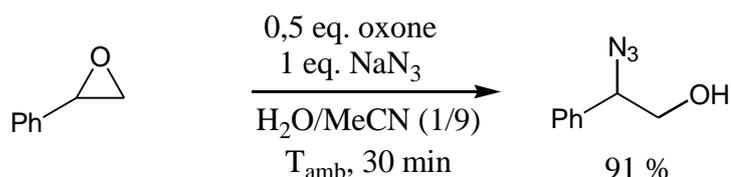


Schéma III-9

- ◆ Par contre **A. Bisai et coll.** ^[85] ont fait réagir l'époxyde avec NaN₃ en absence du catalyseur mais la réaction est lente. Cependant, la réaction est très facile en présence du catalyseur CuCl₂·2H₂O 50 % mol;

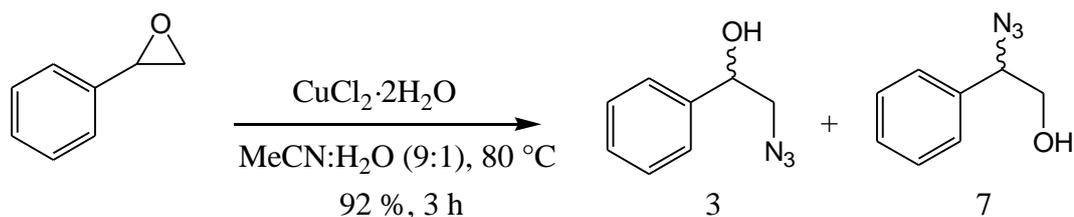


Schéma III-10

- ◆ Un autre travail a été rapporté par **J. S. Yadav et coll.** ^[86] montre que l'ouverture des oxiranes avec l'azide de sodium dans le 1-butyl-3-méthylimidazolium hexafluorophosphate liquides ioniques ([bmim] PF₆/H₂O) ceci dans des conditions de réaction douces et neutres donne les 2-azidoalcools avec de bons rendements;

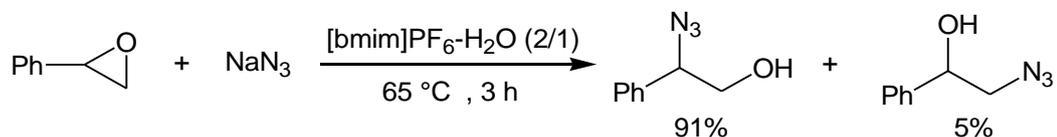


Schéma III-11

- ◆ **S.W. Chen et coll.** ^[87] ont rapporté une méthode de synthèse simple et efficace des azidoalcools, basée sur la catalyse par le complexe Co(salen), qui montre une activité catalytique énantiosélective très haute, pour l'ouverture des époxydes par HN₃;

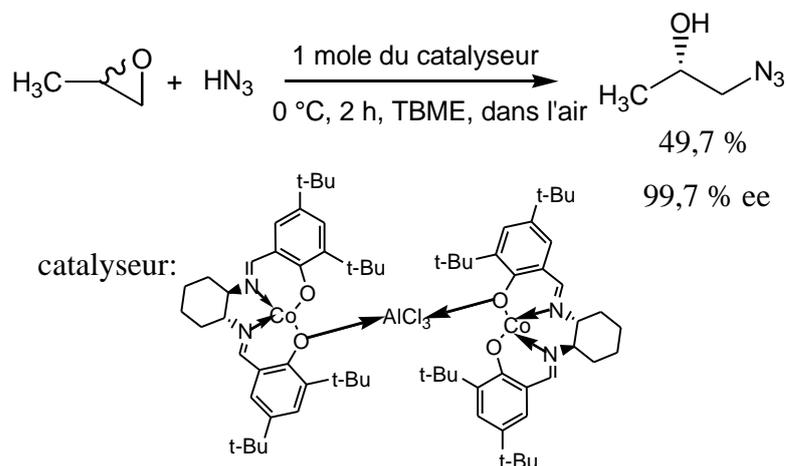


Schéma III-12

- ◆ **B. Das et coll.** ^[88] ont mis une méthode simple d'ouverture des époxydes et aziridines par NaN₃ dans des conditions douces et en présence d'ammonium-12-molybdophosphate {(NH₄)₃[PMo₁₂O₄₀] } afin de donner les 2-azidoalcools et 2-azidoamines avec de bons rendements et une bonne régio- et stéréosélectivité;

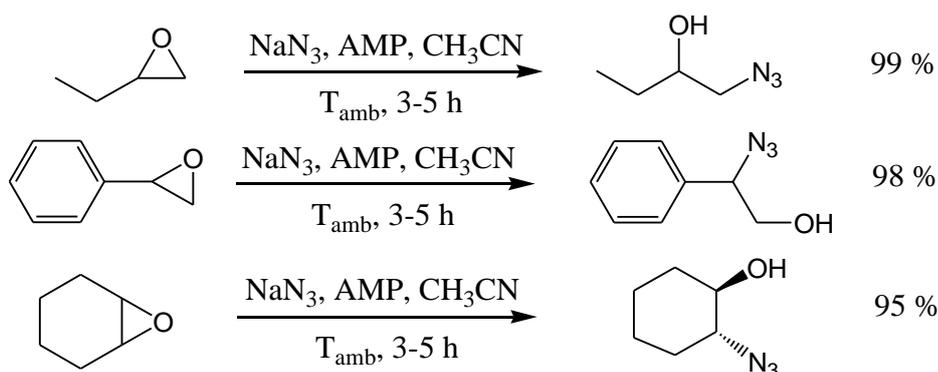


Schéma III-13

III.5 Résultats et discussion

III.5.1 Époxydation de la fonction aldéhyde

Pour l'obtention des époxydes à partir des aldéhydes quinoléiques, on a choisi la méthode de P. Mosset et R. Grée qui consiste à faire réagir un ylure de soufre le méthylsulfate de triméthylsulfonium avec l'aldéhyde dans une solution de CH₂Cl₂ et de NaOH (50%). La réaction est résumée dans le schéma III-14 :

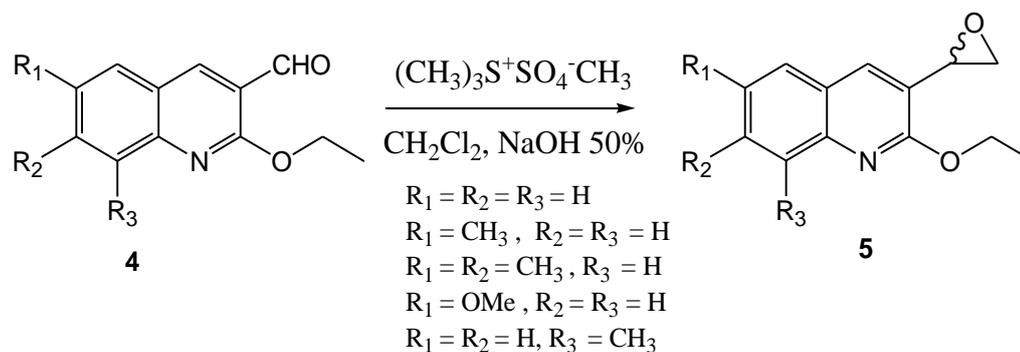


Schéma III-14

Mécanisme proposé :

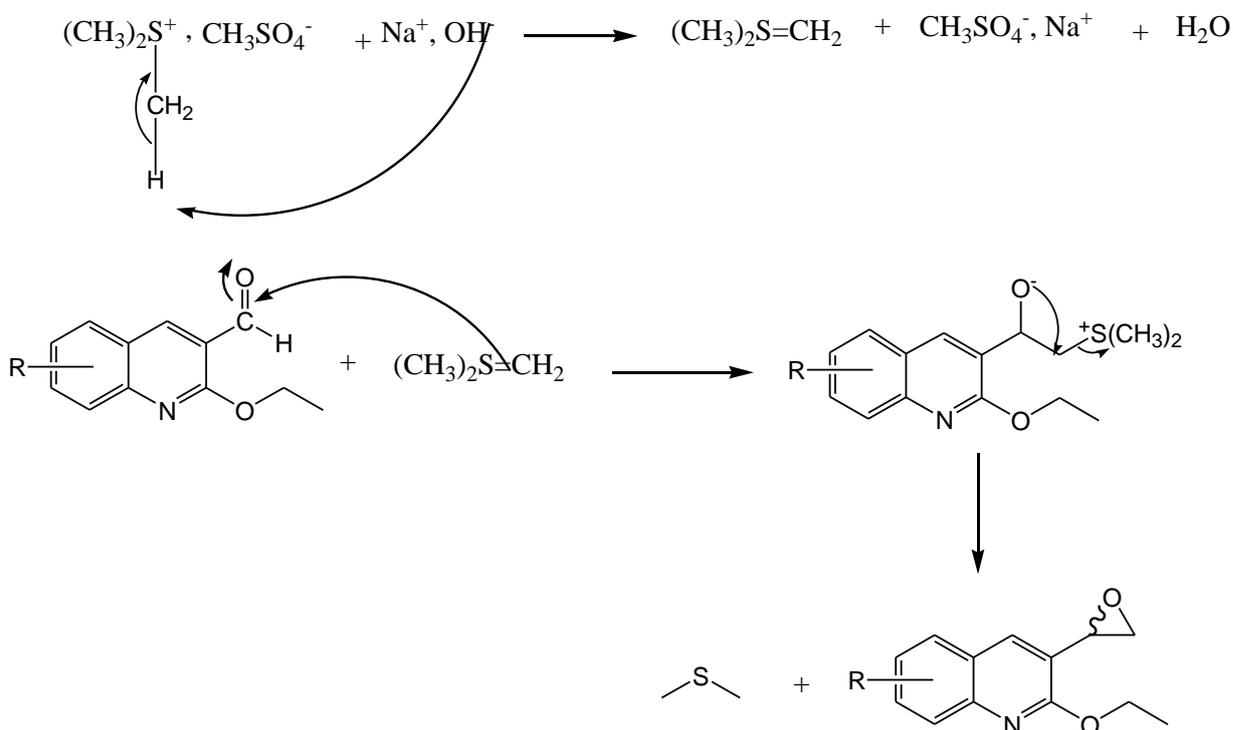
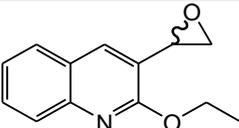
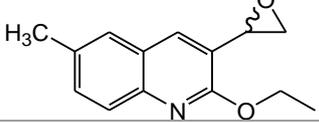
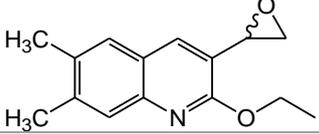
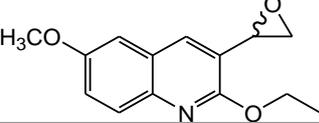
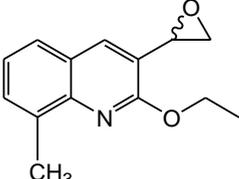


Schéma III-15

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 époxydes sont rassemblées dans le tableau III-1.

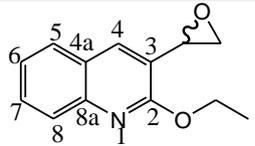
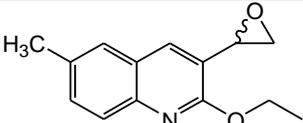
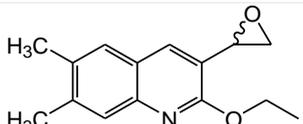
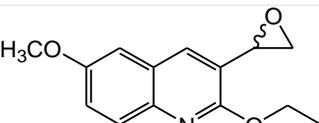
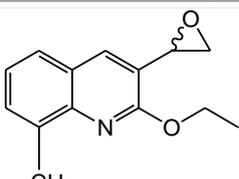
Tableau III-1 : Les propriétés physiques des époxydes quinoléiques

Composés	Structures	Tfus. (°C)	Rdt. (%)
5. a		42	99
5. b		47	88
5. c		59	51
5. d		63	53
5. e		41	88

Toutes les données spectroscopiques RMN ^1H des différents composés obtenus sont en accord avec les structures proposées.

Les valeurs des déplacements chimiques sont rassemblées dans le tableau III-2.

Tableau III-2 : Déplacements chimiques des protons enregistrés à 400 MHz

	Structures	Déplacements chimiques des protons en (ppm)				
		CH-O	CH ₂ -O	H-C ₄	CH ₃	OCH ₃
5. a		4,22	2,73 3,22	7,86	-	-
5. b		4,20	2,71 3,20	7,77	2,47	-
5. c		4,20	2,72 3,20	7,74	2,37 2,41	-
5. d		4,21	2,71 3,21	7,77	-	3,88
5. e		4,22	2,73 3,21	7,83	2,68	-

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

- Un signal sous forme de doublet de doublet de doublet d'intégration 1H résonant entre 4,20-4,25 ppm correspondant au proton du CH de l'époxyde.
- Cependant les déplacements chimiques des protons CH₂ de l'époxyde ne sont pas équivalents, H_a apparait sous forme d'un doublet dédoublé dans l'intervalle 3,20-3,22 ppm, par contre H_b apparait sous forme d'un doublet dédoublé mais dans l'intervalle 2,70-2,73 ppm.

III.5.2 Ouverture de l'époxyde par NaN₃

L'ouverture des époxydes par des nucléophiles est fortement influencée par le type de substituant et leur taille. En fonction de ces paramètres, on retrouve une certaine régiosélectivité dans l'attaque, soit en C₁ ou C₂, et une certaine stéréosélectivité suivant que le nucléophile arrive par la face supérieure ou par la face inférieure du cycle.

L'ouverture de l'époxyde quinoléique par l'azide de sodium donne un mélange de 2 régioisomères d'azidoalcools, La réaction est résumée dans le schéma III-16 suivant :

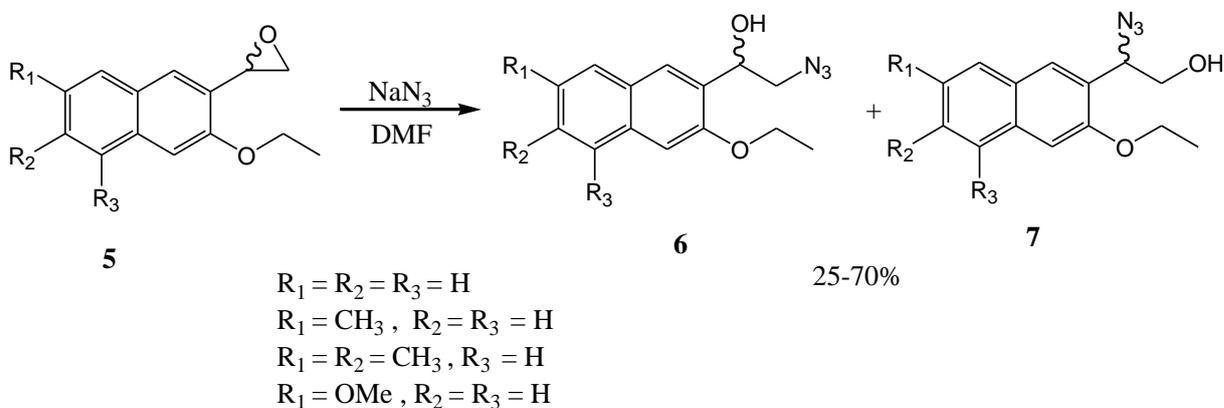


Schéma III-16

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 azidoalcools régioisomères sont rassemblées dans le tableau III-3 et III-4.

Tableau III-3 : Les propriétés physiques des azidoalcools quinoléiques

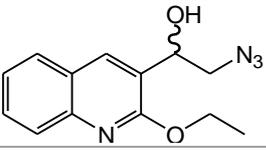
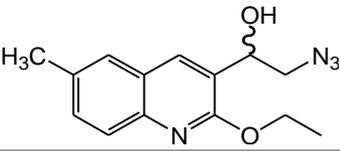
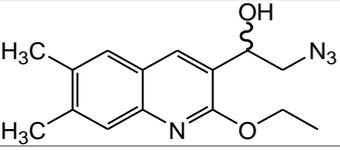
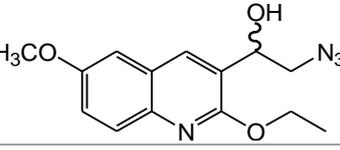
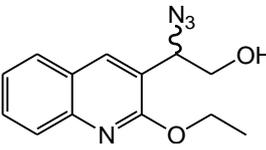
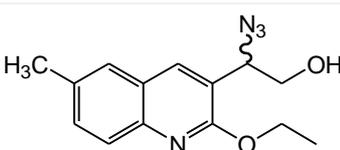
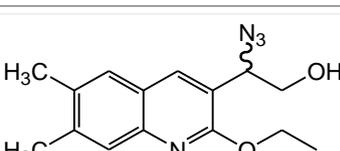
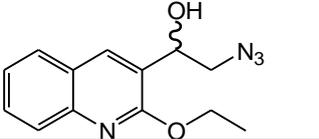
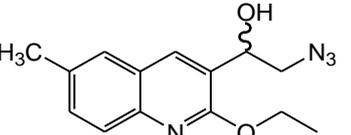
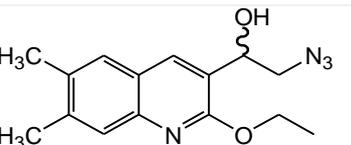
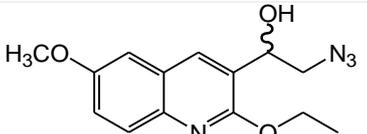
Composés	Structures	Tfus. (°C)	Rdt. (%)
6. a		70	31
6. b		107	63
6. c		81	61
6. d		95	71

Tableau III-4: Les propriétés physiques des azidoalcools quinoléiques

Composés	Structures	Tfus. (°C)	Rdt (%)
7. a		79	69
7. b		90	37
7. c		115	39

Les résultats spectroscopiques de ces composés sont en bon accord avec les structures proposées et ils sont rassemblés dans les tableaux III-5, III-6.

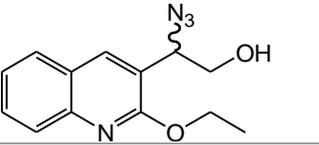
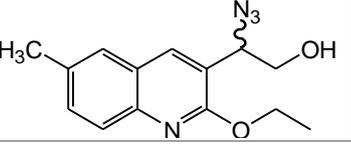
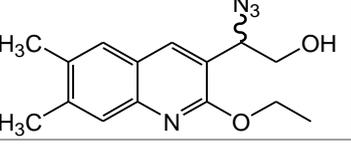
Tableau III-5 : Déplacements chimiques des protons enregistrés à 400 MHz

	Structures	Déplacements chimiques des protons en (ppm)				
		$\text{CH}_2\text{-N}_3$	CH-OH	OH	CH_3	OCH_3
6. a		3,48 3,67	5,15	2,88	-	-
6. b		3,47 3,65	5,13	2,89	2,48	-
6. c		3,47 3,63	5,11	2,66-3,12	2,38 2,41	-
6. d		3,47 3,66	5,13	2,6-3,3	-	3,89

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

- Le proton d'OH résonne dans l'intervalle 2,6-3,3 ppm sous forme d'un singulet large.
- les déplacements chimiques des protons CH_2N_3 ne sont pas équivalents, H_a apparait sous forme d'un doublet dédoublé dans l'intervalle 3,47-3,48 ppm, par contre H_b apparait sous forme d'un doublet dédoublé dans l'intervalle 3,63-3,67 ppm.
- Le proton CHOH résonne entre 5,11-5,15 sous forme d'un doublet dédoublé dédoublé.

Tableau III-6 : Déplacements chimiques des protons enregistrés à 400 MHz

	Structures	Déplacements chimiques des protons en (ppm)				
		CH-N_3	$\text{CH}_2\text{-OH}$	OH	CH_3	OCH_3
7. a		5,14	3,76 3,99	-	-	-
7. b		5,12	3,74 3,97	1,98-2,15	2,49	-
7. c		5,11	3,74 3,96	1,92-2,12	2,39 2,42	-

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

- Le proton d'OH résonne dans l'intervalle 1,92-2,15 ppm sous forme d'un singulet large.
- les déplacements chimiques des protons CH_2OH ne sont pas équivalents, H_a apparait sous forme d'un doublet dédoublé entre 3,74-3,76 ppm, par contre H_b apparait sous forme d'un doublet dédoublé entre 3,96-3,99 ppm.
- Le proton CHN_3 résonne entre 5,11-5,14 sous forme d'un doublet dédoublé dédoublé.

III.6 Conclusion

Dans ce troisième chapitre, nous avons donné un rappel bibliographique sur l'intérêt biologique des époxydes et les différentes méthodes de leur synthèse plus particulièrement l'époxydation de la fonction carbonyle avec un ylure de soufre, ainsi que les différentes méthodes d'ouverture de l'époxyde par l'azide.

Nous avons utilisé la méthode de P. Mosset pour transformer les dérivés de 2-éthoxy-3-formylquinoléine en époxydes quinoléiques. À notre connaissance c'est la 1^{ère} fois qu'on obtient des époxydes quinoléiques en position 3 et d'après la littérature, le seul moyen d'y accéder c'est l'utilisation du sel de sulfonium car tous les essais utilisés avant pour obtenir ces époxydes sont échoués. L'ouverture de ces époxydes a donné un mélange de 2 régioisomères d'azidoalcools.

Partie Expérimentale

III.7 Partie expérimentale

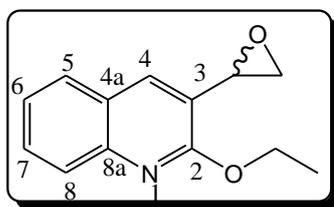
III.7.1 Époxydation de l'aldéhyde

Mode opératoire

Dans un ballon de 100 ml muni d'un Barreau aimanté, on introduit 1 g (0,0049 mole) de 2-éthoxy-3-formylquinoléine dissous dans 16 ml de CH₂Cl₂, on additionne le sel méthylsulfate de triméthylsulfonium [(CH₃)₃S⁺, SO₄⁻CH₃] et NaOH (50 %). Le mélange est laissé sous agitation pendant 3 heures à température ambiante. Après, on épuise la solution 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 sur colonne de chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant l'acétate d'éthyle et l'éther de pétrole (5/95).

2-éthoxy-3-oxiranylquinoléine (5.a)

A partir de 947 mg du produit **4.a** et de 1,33 g (1,5 éq) du sel en solution dans 16 ml de CH₂Cl₂ et de 8 ml de NaOH (50 %). Après purification, on obtient 1 g de l'époxyde **5.a**.



5.a

Cristaux Blancs

Rdt = 99 %

Rf = 0,74 (éluant AcOEt/EP : 4/6)

T_{fus} = 42 °C

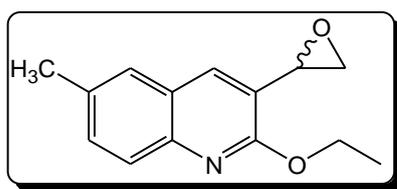
IR (KBr; ν cm⁻¹): 1260 (C-O-C) cyclique

RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δppm: **7,86** (tl, 1H, *J* = 0,8 Hz, H-C₄); **7,82** (ddt, 1H, *J* = 8,4 Hz, *J* = 1,2 Hz, *J* = 0,7 Hz, H-C₈); **7,69** (ddt, 1H, *J* = 8,0 Hz, *J* = 1,5 Hz, *J* = 0,5 Hz, H-C₅); **7,59** (ddd, 1H, *J* = 8,4 Hz, *J* = 7,0 Hz, *J* = 1,5 Hz, H-C₇); **7,36** (ddd, 1H, *J* = 8,0 Hz, *J* = 7,0 Hz, *J* = 1,2 Hz, H-C₆); **4,54-4,66** (deux dq à 4,61 et à 4,58 ppm, 2H, *J* = 10,6 Hz, *J* = 7,1 Hz, OCH₂CH₃); **4,22** (ddd, 1H, *J* = 4,1 Hz, *J* = 2,6 Hz, *J* = 0,8 Hz, CH-O); **3,22** (dd, 1H, *J* = 5,8 Hz, *J* = 4,1 Hz, CH₂-O); **2,73** (dd, 1H, *J* = 5,8 Hz, *J* = 2,6 Hz, CH₂-O); **1,48** (t, 3H, *J* = 7,1 Hz, OCH₂CH₃).

RMN ^{13}C (100 MHz; CDCl_3) δppm : 160,21 (C_q , C_2); 145,99 (C_q , C_{8a}); 133,22 (CH , C_4); 129,33 (CH , C_7); 127,47 (CH , C_8); 126,93 (CH , C_5); 124,95 (C_q , C_3); 124,13 (CH , C_6); 122,78 (C_q , C_{4a}); 61,96 (OCH_2CH_3); 51,32 ($\text{CH}_2\text{-O}$); 48,24 (CH-O); 14,61 (OCH_2CH_3).

2-éthoxy-3-oxiranyl-6-méthylquinoléine (5.b)

A partir de 500 mg du produit **4.b** et de 655 mg (1,5 éq) du sel en solution dans 8 ml de CH_2Cl_2 et de 4 ml de NaOH (50 %). Après purification, on obtient 470 g de l'époxyde **5.b**.



5.b

Cristaux jaunes

Rdt = 88 %

Rf = 0,71 (éluant AcOEt/EP : 4/6)

T_{fus} = 47 °C

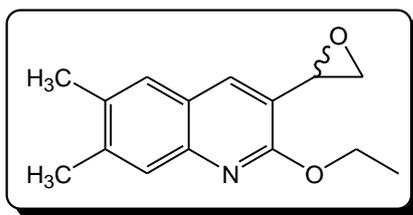
IR (KBr; $\nu\text{ cm}^{-1}$): 1250 (C-O-C) cyclique

RMN ^1H (400 MHz; CDCl_3) δppm : 7,77 (sl, 1H, H- C_4), 7,69-7,72 (dl, 1H, J = 8,4 Hz, H- C_8), 7,45 (m, 1H, H- C_5), 7,41 (ddq, 1H, J = 8,4 Hz, 2,0 Hz, J = 0,5 Hz, H- C_7), 4,50-4,63 (deux dq à 4,56 et à 4,58 ppm, 2H, J = 10,5 Hz, J = 7,1 Hz, OCH_2CH_3), 4,20 (ddd, 1H, J = 4,1 Hz, J = 2,6 Hz, J = 0,8 Hz, CH-O), 3,20 (dd, 1H, J = 5,8 Hz, J = 4,1 Hz, $\text{CH}_2\text{-O}$), 2,71 (dd, 1H, J = 5,8 Hz, J = 2,6 Hz, $\text{CH}_2\text{-O}$), 2,47 (td, 3H, J = 0,9 Hz, J = 0,4 Hz, CH_3), 1,46 (t, 3H, J = 7,1 Hz, OCH_2CH_3).

RMN ^{13}C (100 MHz; CD_3COCD_3) δppm : 159,79 (C_q , C_2); 144,28 (C_q , C_{8a}); 133,69 (C_q , C_6); 132,70 (CH , C_4); 131,36 (CH , C_7); 126,64 (CH , C_8); 126,60 (CH , C_5); 124,90 (C_q , C_3); 122,58 (C_q , C_{4a}); 61,82 (OCH_2CH_3); 51,28 ($\text{CH}_2\text{-O}$); 48,29 (CH-O); 21,28 (CH_3); 14,63 (OCH_2CH_3).

2-éthoxy-3-oxiranyl-6,7-diméthylquinoléine (5.c)

A partir de 1,2 g du produit **4.c** et de 1,477 g (1,5 éq) du sel en solution dans 20 ml de CH_2Cl_2 et de 10 ml de NaOH (50 %). Après purification, on obtient 650 mg de l'époxyde **5.c**.

**5.c**

Cristaux blancs

Rdt = 51 %

Rf = 0,6 (éluant AcOEt/EP : 4/6)

T_{fus} = 59 °C

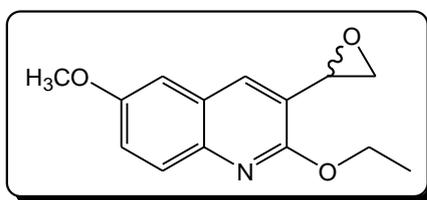
IR (KBr; ν cm⁻¹): 1252 (C-O-C) cyclique

RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ ppm: 7,74 (sl, 1H, H-C₄); 7,58-7,62 (m, 1H, H-C₅); 7,39-7,44 (m, 1H, H-C₈); 4,57 (dq, 1H, $J = 10,7$ Hz, $J = 7,1$ Hz, OCH₂CH₃); 4,54 (dq, 1H, $J = 10,7$ Hz, $J = 7,1$ Hz, OCH₂CH₃); 4,20 (ddd, 1H, $J = 4,1$ Hz, $J = 2,6$ Hz, $J = 0,8$ Hz, CH-O); 3,20 (dd, 1H, $J = 5,8$ Hz, $J = 4,1$ Hz, CH₂-O); 2,72 (dd, 1H, $J = 5,8$ Hz, $J = 2,6$ Hz, CH₂-O); 2,41 (d, 3H, $J = 0,9$ Hz, CH₃); 2,37 (d, 3H, $J = 0,9$ Hz, CH₃); 1,46 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz, OCH₂CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz; CDCl₃) δ ppm: 159,89 (C_q, C₂); 144,82 (C_q, C_{8a}); 139,36 (C_q, C₇); 133,51 (C_q, C₆); 132,42 (CH, C₄); 126,95 (CH, C₈); 126,68 (CH, C₅); 123,34 (C_q, C₃); 121,52 (C_q, C_{4a}); 61,73 (OCH₂CH₃); 51,24 (CH₂-O); 48,33 (CH-O); 20,31 (CH₃); 19,71 (CH₃); 14,64 (OCH₂CH₃).

2-éthoxy-3-oxiranyl-6-méthoxyquinoléine (5.d)

A partir de 1,007 g du produit **4.d** et de 1,23 g (1,5 éq) du sel en solution dans 16 ml de CH₂Cl₂ et de 8 ml de NaOH (50 %). Après purification, on obtient 530 mg de l'époxyde **5.d**.

**5.d**

Cristaux blancs

Rdt = 53 %

Rf = 0,66 (éluant AcOEt/EP : 4/6)

T_{fus} = 63 °C

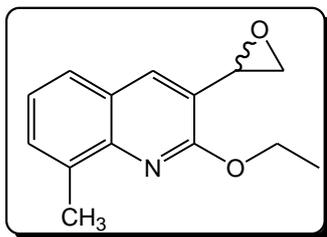
IR (KBr; ν cm⁻¹): 1240 (C-O-C) cyclique

RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δppm: 7,77 (sl, 1H, H-C₄); 7,72 (dt, 1H, *J* = 9,1 Hz, *J* = 0,6 Hz, H-C₈); 7,25 (dd, 1H, *J* = 9,1 Hz, *J* = 2,9 Hz, H-C₇); 7,02 (d, 1H, *J* = 2,9 Hz, H-C₅); 4,57 (dq, 1H, *J* = 10,6 Hz, *J* = 7,1 Hz, OCH₂CH₃), 4,53 (dq, 1H, *J* = 10,6 Hz, *J* = 7,1 Hz, OCH₂CH₃); 4,21 (ddd, 1H, *J* = 4,1 Hz, *J* = 2,6 Hz, *J* = 0,8 Hz, CH-O); 3,88 (s, 3H, OCH₃); 3,21 (dd, 1H, *J* = 5,8 Hz, *J* = 4,1 Hz, CH₂-O); 2,71 (dd, 1H, *J* = 5,8 Hz, *J* = 2,6 Hz, CH₂-O); 1,46 (t, 3H, *J* = 7,1 Hz, OCH₂CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz; CDCl₃) δppm: 158,92 (C_q, C₂); 156,13 (C_q, C₆); 141,35 (C_q, C_{8a}); 132,26 (CH, C₄); 128,22 (CH, C₈); 125,48 (C_q, C_{4a}); 122,84 (C_q, C₃); 120,94 (CH, C₇); 106,15 (CH, C₅); 61,76 (OCH₂CH₃); 55,50 (OCH₃); 51,37 (CH₂-O); 48,26 (CH-O); 14,65 (OCH₂CH₃).

2-éthoxy-3-oxiranyl-8-méthylquinoléine (5.e)

A partir de 1,2 g du produit **4.e** et de 1,58 g (1,5 éq) du sel en solution dans 19,2 ml de CH₂Cl₂ et de 9,6 ml de NaOH (50 %). Après purification, on obtient 1,12 g de l'époxyde **5.e**.



5.e

Cristaux transparents

Rdt = 88 %

Rf = 0,64 (éluant EP/AcOEt : 6/4)

T_{fus} = 41 °C

IR (KBr; ν cm⁻¹): 1248 (C-O-C) cyclique

RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δppm: 7,83 (sl, 1H, H-C₄), 7,53 (dl, 1H, *J* = 8,0 Hz, H-C₅), 7,45 (ddq, 1H, *J* = 7,1 Hz, *J* = 1,5 Hz, *J* = 0,9 Hz, H-C₇), 7,25 (dd, 1H, *J* = 8,0 Hz, *J* = 7,1 Hz, H-C₆), 4,54-4,68 (deux dq à 4,60 et à 4,63 ppm, 2H, *J* = 10,8 Hz, *J* = 7,1 Hz, OCH₂CH₃), 4,22 (ddd, 1H, *J* = 4,1 Hz, *J* = 2,5 Hz, *J* = 0,8 Hz, CH-O), 3,21 (dd, 1H, *J* = 5,8 Hz, *J* = 4,1 Hz, CH₂-O), 2,73 (dd, 1H, *J* = 5,8 Hz, *J* = 2,5 Hz, CH₂-O), 2,68 (sl, 3H, CH₃), 1,49 (t, 3H, *J* = 7,1 Hz, OCH₂CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz; CDCl₃) δppm: 159,13 (C_q, C₂); 144,74 (C_q, C_{8a}); 135,03 (C_q, C₈); 133,48 (CH, C₄); 129,51 (CH, C₇); 125,27 (CH, C₅); 124,68 (C_q, C₃); 123,74 (CH, C₆); 122,11 (C_q, C_{4a}); 61,80 (OCH₂CH₃); 51,30 (CH₂-O); 48,24 (CH-O); 17,71 (CH₃); 14,55 (OCH₂CH₃).

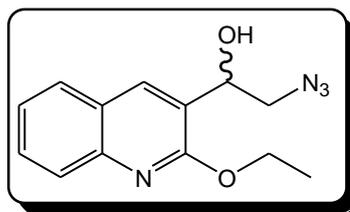
III.7.2 Ouverture de l'époxyde par NaN₃

Mode opératoire

Dans un ballon on met 1 éq des dérivés de 2-éthoxy-3-oxiranylquinoléine dissous dans DMF anhydre avec 2,5 éq d'azide de sodium (NaN₃) sous agitation pendant 7 jours. Après, on épuise la solution avec l'acétate d'éthyle et on lave 2 fois avec de l'eau distillée. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de sodium, après filtration et évaporation du solvant, le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant comme éluant l'acétate d'éthyle et l'éther de pétrole. On obtient deux régioisomères d'azidoalcool.

2-Azido-1-(2-éthoxyquinoléine-3-yl)éthanol (6.a)

A partir de 400 mg (1 éq) du produit **5.a** et de 181,4 mg (1,5 éq) de l'azide (NaN₃) dans 10 ml de DMF. Après purification, on obtient 160 mg de l'époxyde du départ et 31 mg de l'azidoalcool **6.a** et 68 mg de l'azidoalcool **7.a**.



6.a

Poudre jaune claire

Rdt = 31 %

Rf = 0,44 (éluant AcOEt/EP : 2/8)

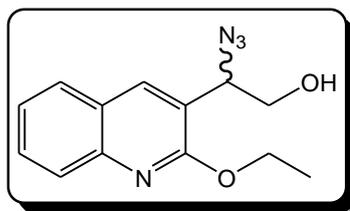
T_{fus} = 70 °C

IR (KBr; ν cm⁻¹): 2096 (-N₃), 3000-3422 (OH)

RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δppm: 8,11 (tl, 1H, *J* = 0,9 Hz, H-C₄); 7,82 (ddt, 1H, *J* = 8,4 Hz, *J* = 1,2 Hz, *J* = 0,7 Hz, H-C₈); 7,73 (ddt, 1H, *J* = 8,0 Hz, *J* = 1,5 Hz, *J* = 0,5 Hz, H-C₅); 7,61 (ddd, 1H, *J* = 8,4 Hz, *J* = 7,0 Hz, *J* = 1,5 Hz, H-C₇); 7,39 (ddd, 1H, *J* = 8,0 Hz, *J* = 7,0 Hz, *J* = 1,2 Hz, H-C₆); 5,15 (ddd, 1H, *J* = 7,7 Hz, *J* = 3,4 Hz, *J* = 1,0 Hz, CHOH); 4,52-4,64 (deux dq a 4,57 et 4,60 ppm, 2H, *J* = 10,6 Hz, *J* = 7,1 Hz, OCH₂CH₃); 3,67 (dd, 1H, *J* = 12,5 Hz, *J* = 3,4 Hz, CH₂N₃); 3,48 (dd, 1H, *J* = 12,5 Hz, *J* = 7,7 Hz, CH₂N₃); 2,88 (sl, 1H, OH); 1,45 (t, 3H, *J* = 7,1 Hz, OCH₂CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz; CDCl₃) δppm: 158,67 (C_q, C₂); 145,97 (C_q, C_{8a}); 135,53 (CH, C₄); 129,60 (CH, C₇); 127,61 (CH, C₈); 126,89 (CH, C₅); 125,01 (C_q, C₃); 124,36 (CH, C₆); 124,29 (C_q, C_{4a}); 69,45 (CHOH); 62,06 (OCH₂CH₃); 56,25 (CH₂N₃); 14,60 (OCH₂CH₃).

2-Azido-2-(2-éthoxyquinoléine-3-yl)éthanol (7.a)



7.a

Poudre beige

Rdt = 69 %

Rf = 0,31 (éluant AcOEt/EP : 2/8)

T_{fus} = 79 °C

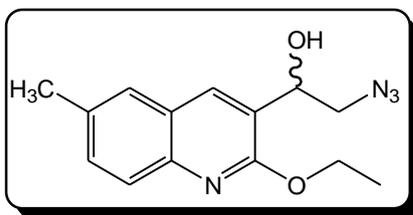
IR (KBr; ν cm⁻¹): 2097 (-N₃), 3147-3535 (OH)

RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δppm: 8,06 (sl, 1H, H-C₄); 7,82 (ddt, 1H, *J* = 8,4 Hz, *J* = 1,2 Hz, *J* = 0,7 Hz, H-C₈); 7,74 (ddt, 1H, *J* = 8,0 Hz, *J* = 1,5 Hz, *J* = 0,5 Hz, H-C₅); 7,63 (ddd, 1H, *J* = 8,4 Hz, *J* = 7,0 Hz, *J* = 1,5 Hz, H-C₇); 7,40 (ddd, 1H, *J* = 8,0 Hz, *J* = 7,0 Hz, *J* = 1,2 Hz, H-C₆); 5,14 (ddd, 1H, *J* = 7,5 Hz, *J* = 3,6 Hz, *J* = 0,8 Hz, CHN₃); 4,52-4,65 (deux dq a 4,57 et 4,60 ppm, 2H, *J* = 10,6 Hz, *J* = 7,1 Hz, OCH₂CH₃); 3,99 (dd, 1H, *J* = 11,5 Hz, *J* = 3,6 Hz, CH₂OH); 3,76 (dd, 1H, *J* = 11,5 Hz, *J* = 7,5 Hz, CH₂OH); 1,47 (t, 3H, *J* = 7,1 Hz, OCH₂CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz; CDCl₃) δppm: 158,90 (C_q, C₂); 146,17 (C_q, C_{8a}); 136,35 (CH, C₄); 129,85 (CH, C₇); 127,62 (CH, C₈); 126,94 (CH, C₅); 124,82 (C_q, C₃); 124,39 (CH, C₆); 120,78 (C_q, C_{4a}); 65,04 (CH₂OH); 62,41 (CHN₃); 62,23 (OCH₂CH₃); 14,58 (OCH₂CH₃).

2-Azido-1-(2-éthoxy-6-méthylquinoléine-3-yl)éthanol (6.b)

A partir de 188 mg (1 éq) du produit **5.b** et de 133,4 mg (2,5 éq) de l'azide (NaN₃) dans 6 ml de DMF. Après purification, on obtient 40 mg de l'époxyde du départ et 30 mg de l'azidoalcool **6.b** et 18 mg de l'azidoalcool **7.b**.



6.b

Poudre Blanche

Rdt = 63 %

Rf = 0,41 (éluant AcOEt/EP : 2/8)

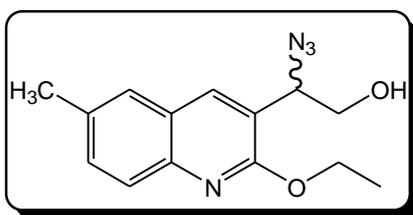
T_{fus} = 107 °C

IR (KBr; ν cm⁻¹): 2112 (-N₃), 3048-3497 (OH)

RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ ppm: 8,02 (sl, 1H, H-C₄), 7,71 (dl, 1H, *J* = 8,5 Hz, H-C₈), 7,49 (m, 1H, H-C₅), 7,44 (ddq, 1H, *J* = 8,5 Hz, *J* = 2,0 Hz, *J* = 0,4 Hz, H-C₇), 5,13 (ddl, 1H, *J* = 7,3 Hz, *J* = 2,8 Hz, CHOH), 4,50-4,62 (deux dq à 4,57 et à 4,54 ppm, 2H, *J* = 10,6 Hz, *J* = 7,1 Hz, OCH₂CH₃), 3,65 (dd, 1H, *J* = 12,5 Hz, *J* = 3,5 Hz, CH₂N₃), 3,47 (dd, 1H, *J* = 12,5 Hz, *J* = 7,7 Hz, CH₂N₃), 2,8-3,0 (sl, 1H, OH), 2,48 (sl, 3H, CH₃), 1,44 (t, 3H, *J* = 7,1 Hz, OCH₂CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz; CDCl₃) δ ppm: 158,24 (C_q, C₂); 144,26 (C_q, C_{8a}); 135,03 (CH, C₄); 133,97 (C_q, C₆); 131,65 (CH, C₇); 126,72 (CH, C₅); 126,59 (CH, C₈); 124,95 (C_q, C₃); 124,09 (C_q, C_{4a}); 69,60 (CHOH); 61,93 (OCH₂CH₃); 56,24 (CH₂N₃); 21,31 (C₆-CH₃); 14,62 (OCH₂CH₃).

2-Azido-2-(2-éthoxy-6-méthylquinoléine-3-yl)éthanol (7.b)



7.b

Cristaux jaunes clairs

Rdt = 37 %

Rf = 0,26 (éluant AcOEt/EP : 2/8)

T_{fus} = 90 °C

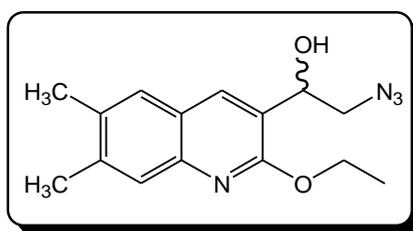
IR (KBr; ν cm⁻¹): 2097 (-N₃), 3094-3565 (OH)

RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ ppm: 7,97 (sl, 1H, H-C₄); 7,69-7,74 (dq, 1H, J = 8,5 Hz, J = 0,7 Hz, H-C₈); 7,50 (m, 1H, H-C₅); 7,45 (ddq, 1H, J = 8,5 Hz, J = 2,0 Hz, J = 0,5 Hz, H-C₇); 5,12 (ddd, 1H, J = 7,6 Hz, J = 3,6 Hz, J = 0,8 Hz, CHN₃); 4,49-4,62 (deux dq à 4,55 et 4,57 ppm, 2H, J = 10,6 Hz, J = 7,1 Hz, OCH₂CH₃); 3,97 (dl, 1H, J = 11,4 Hz, CH₂OH); 3,74 (dd, 1H, J = 11,4 Hz, J = 7,6 Hz, CH₂OH); 2,49 (td, 3H, J = 0,9 Hz, J = 0,4 Hz, CH₃); 1,94-2,18 (sl, 1H, OH); 1,45 (t, 3H, J = 7,1 Hz, OCH₂CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz; CDCl₃) δ ppm: 158,47 (C_q, C₂); 144,47 (C_q, C_{8a}); 135,82 (CH, C₄); 134,00 (C_q, C₆); 131,89 (CH, C₇); 126,73 (CH, C₅); 126,62 (CH, C₈); 124,76 (C_q, C₃); 120,58 (C_q, C_{4a}); 65,04 (CH₂OH); 62,46 (CH-N₃); 62,09 (OCH₂CH₃); 21,31 (C₆-CH₃); 14,60 (OCH₂CH₃).

2-Azido-1-(2-éthoxy-6,7-diméthylquinoléine-3-yl)éthanol (6.c)

A partir de 300 mg (1 éq) du produit **5.c** et de 200 mg (2,5 éq) de l'azide (NaN₃) dans 9 ml de DMF. Après purification, on obtient 62 mg de l'époxyde du départ et 84 mg de l'azidoalcool **6.c** et 55 mg de l'azidoalcool **7.c**.



6.c

Poudre beige

Rdt = 61 %

Rf = 0,4 (éluant AcOEt/EP : 2/8)

T_{fus} = 81 °C

IR (KBr; ν cm⁻¹): 2112 (-N₃), 3109-3426 (OH)

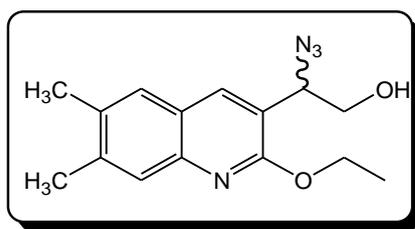
RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δppm: 7,98 (tl, 1H, *J* = 0,8 Hz, H-C₄); 7,59 (sl, 1H, H-C₅); 7,45 (sl, 1H, H-C₈), 5,11 (ddl, 1H, *J* = 7,7 Hz, *J* = 3,6 Hz, CHOH); 4,48-4,61 (deux dq à 4,53 et 4,56 ppm, *J* = 10,6 Hz, *J* = 7,1 Hz, 2H, OCH₂CH₃); 3,63 (dd, 1H, *J* = 12,5 Hz, *J* = 3,6 Hz, CH₂N₃); 3,47 (dd, 1H, *J* = 12,5 Hz, *J* = 7,7 Hz, CH₂N₃); 2,66-3,12 (sl, 1H, OH); 2,41 (d, 3H, *J* = 0,8 Hz, CH₃); 2,38 (d, 3H, *J* = 0,9 Hz, CH₃); 1,44 (t, 3H, *J* = 7,1 Hz, OCH₂CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz; CDCl₃)δppm: 158,34 (C_q, C₂); 144,81 (C_q, C_{8a}); 139,70 (C_q, C₇); 134,73 (CH, C₄); 133,81 (C_q, C₆); 127,06 (CH, C₈); 126,61 (CH, C₅); 123,41 (C_q, C₃); 123,10 (C_q, C_{4a}); 69,70 (CHOH); 61,84 (OCH₂CH₃); 56,28 (CH₂N₃); 20,34 (CH₃); 19,75 (CH₃); 14,64 (OCH₂CH₃).

Spectrométrie de masse: Masse calculée pour C₁₅H₁₈ N₂O₂

[M⁺] : 286

2-Azido-2-(2-éthoxy-6,7-diméthylquinoléine-3-yl)éthanol (7.c)



7.c

Cristaux Blancs

Rdt = 39 %

Rf = 0,29 (éluant AcOEt/EP : 2/8)

T_{fus} = 115 °C

IR (KBr; ν cm⁻¹): 2097 (-N₃), 3086-3588 (OH)

RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δppm: 7,94 (tl, *J* = 0,8 Hz, 1H, H-C₄); 7,59-7,62 (m, 1H, H-C₅); 7,45-7,49 (m, 1H, H-C₈); 5,11 (ddd, 1H, *J* = 7,6 Hz, *J* = 3,7 Hz, *J* = 0,8 Hz, CHN₃); 4,49-4,60 (deux dq à 4,53 et 4,56 ppm, 2H, *J* = 10,6 Hz, *J* = 7,1 Hz, OCH₂CH₃); 3,96 (ddl, 1H, *J* = 11,5 Hz, *J* = 3,7 Hz, CH₂OH); 3,74 (dd, 1H, *J* = 11,5 Hz, *J* = 7,6 Hz, CH₂OH); 2,42 (sl, 3H, CH₃); 2,39 (sl, 3H, CH₃); 1,92-2,12 (sl, 1H, OH); 1,45 (t, 3H, *J* = 7,1 Hz, OCH₂CH₃).

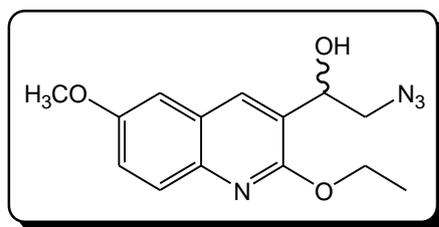
RMN ¹³C (100 MHz; CDCl₃) δppm: 158,58 (C_q, C₂); 145,03 (C_q, C_{8a}); 140,00 (C_q, C₇); 135,49 (CH, C₄); 133,85 (C_q, C₆); 127,07 (CH, C₈); 126,65 (CH, C₅); 123,24 (C_q, C_{4a}); 119,55 (C_q, C₃); 65,07 (CH₂OH); 62,49 (CH-N₃); 61,99 (OCH₂CH₃); 20,37 (CH₃); 19,74 (CH₃); 14,61 (OCH₂CH₃).

Spectrométrie de masse: Masse calculée pour C₁₅H₁₈N₂O₂

[M]⁺ : 286

2-Azido-1-(2-éthoxy-6-méthoxyquinoléine-3-yl)éthanol (6.d)

A partir de 226 mg (1 éq) du produit **5.d** et de 90 mg (1,5 éq) de l'azide (NaN₃) dans 10ml de DMF. Après purification, on obtient 124 mg de l'époxyde du départ et 79 mg de l'azidoalcool **6.d** et de 26 mg de l'azidoalcool **7.d**.



6.d

Cristaux beiges

Rdt = 71 %

Rf = 0,44 (éluant AcOEt/EP : 2/8)

T_{fus} = 95 °C

IR (KBr; ν cm⁻¹): 2112 (-N₃), 3048-3627 (OH)

RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δppm: 8,02 (tl, 1H, J = 0,9 Hz, H-C₄); 7,72 (dt, 1H, J = 9,1 Hz, J = 0,5 Hz, H-C₈); 7,27 (dd, 1H, J = 9,1 Hz, J = 2,9 Hz, H-C₇); 7,05 (ld, 1H, J = 2,9 Hz, H-C₅); 5,13 (ddd, 1H, J = 7,6 Hz, J = 3,5 Hz, J = 1,0 Hz, CHOH); 4,48-4,60 (deux dq à 4,52 et à 4,55 ppm, 2H, J = 10,6 Hz, J = 7,1 Hz, OCH₂CH₃); 3,89 (s, 3H, OMe); 3,66 (dd, 1H, J = 12,5 Hz, J = 3,5 Hz, CH₂N₃); 3,47 (dd, 1H, J = 12,5 Hz, J = 7,6 Hz, CH₂N₃); 2,6-3,3 (sl, 1H, OH); 1,44 (t, 3H, J = 7,1 Hz, OCH₂CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz; CDCl₃) δppm: 157,35 (C_q, C₂); 156,27 (C_q, C₆); 141,36 (C_q, C_{8a}); 134,61 (CH, C₄); 128,20 (CH, C₈); 125,57 (C_q, C_{4a}); 124,35 (C_q, C₃); 121,27 (CH, C₇); 106,22 (CH, C₅); 69,57 (CHOH); 61,86 (OCH₂CH₃); 56,22 (CH₂N₃); 55,52 (OCH₃); 14,64 (OCH₂CH₃).

Chapitre IV

Préparation Des Dérivés D'Ammoniac Quaternaires

IV.1 Introduction

Les amines secondaires optiquement pures sont d'une grande importance dans le domaine de la synthèse organique ^[89]. En effet, elles peuvent être utilisées, soit comme agents de résolution ^[90,91], soit comme intermédiaires pour la préparation de substances biologiquement actives ^[92,93] ou comme auxiliaires chiraux pour la synthèse asymétrique ^[94-96].

Au cours de ce travail, nous avons effectué la synthèse d'une série d'amines secondaires optiquement pures (voir le schéma IV-1) à partir des imines correspondantes. Rappelons qu'on accède généralement aux imines par condensation d'une amine primaire sur un aldéhyde ou une cétone. ^[97] Cette réaction fut pour la première fois reportée par **Schiff** ^[98] en 1862, d'où le nom "base de Schiff" qui leur est souvent donné.

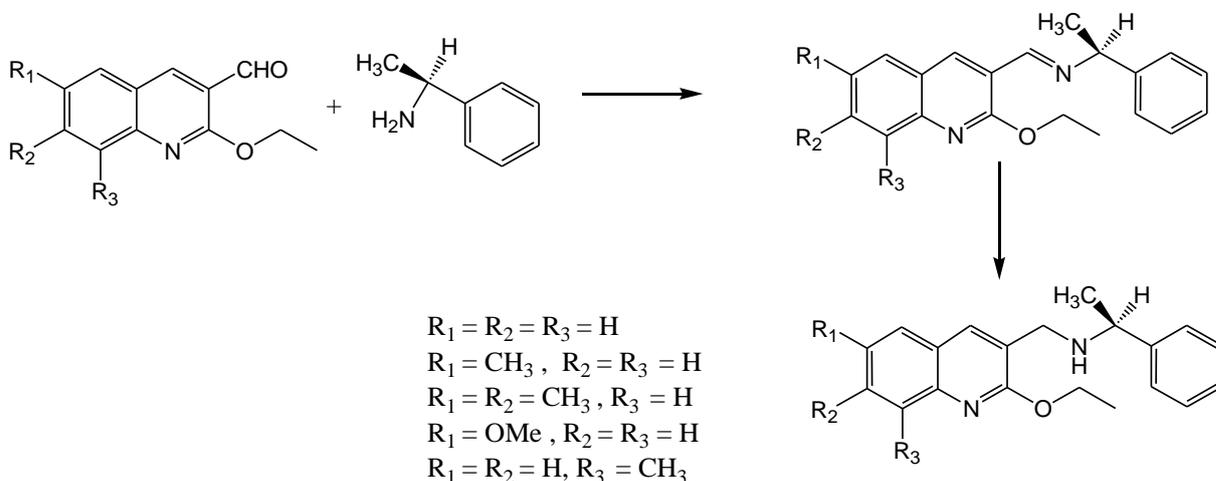
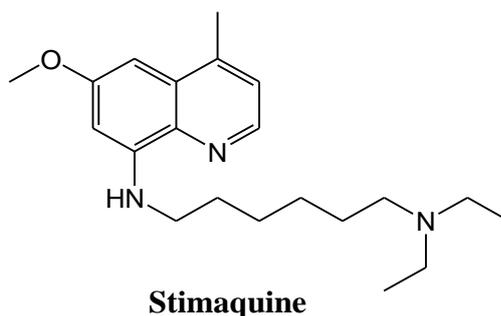


Schéma IV-1

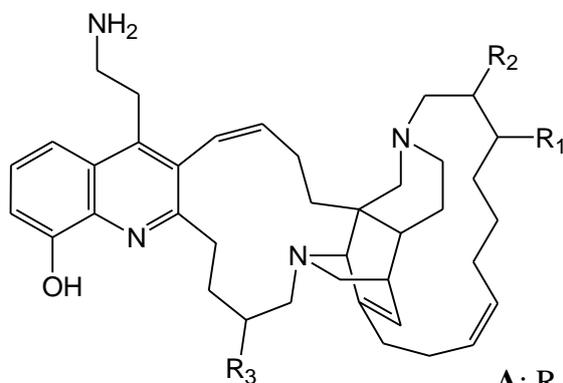
IV.2 Intérêts biologiques

Les amines quinoléiques présentent un intérêt biologique dans le domaine pharmacologique et thérapeutique. On peut citer à titre d'exemple :

La Stimaquine ^[99] est une 8-aminoquinoléine qui est active par la voie orale pour le traitement de leishmania viscéral mortel causé par *Leishmania donovani promastigotes*.



Njaoamines A–D ^[100] ce sont des alcaloïdes polycycliques isolés des produits marins plus spécifiquement de l'éponge (*Reniera sp*) poussant en Tanzanie ; ces composés ont des activités cytotoxiques contre trois lignes de cellule de tumeur humaines [(H-T29), poumon (A-549) et sein (MDA-MB-231)].



Njaoamines A–D

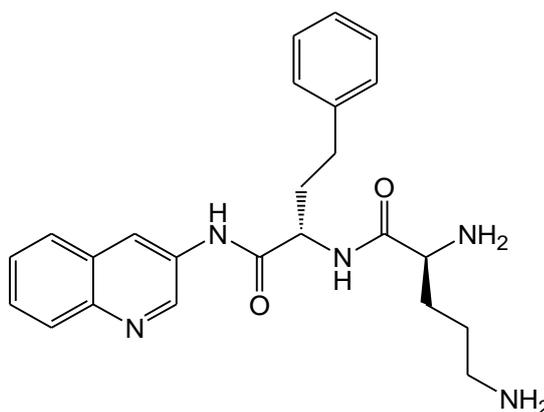
A: R₁=OH, R₂=Me, R₃=H

B: R₁=OH, R₂=R₃=Me

C: R₁=R₂=R₃=H

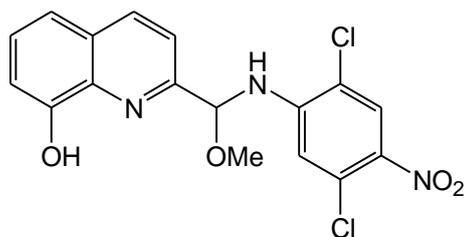
D: R₁=R₃=H, R₂=Me

La **D-ornithine-D-homophénylalanine-3-aminoquinoléine** ^[101,102] (**MC-02,595**) ce composé fonctionne comme un inhibiteur de pompe d'efflux (EPI) dans *Pseudomonas aeruginosa* (Cette pompe est capable d'éliminer rapidement l'antibiotique ou l'antiseptique, qui n'a alors plus le temps d'agir). Donc MC-02,595 permet de restaurer la sensibilité aux antibiotiques.

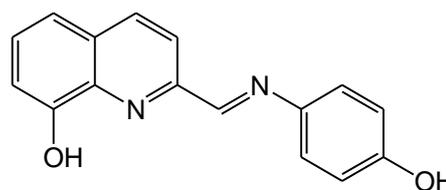


D-ornithine-D-homophénylalanine-3-aminoquinoléine

Les dérivés de la quinoléine comportant la fonction amine tels que **2-[(2,5-dichloro-4-nitrophénylamino)méthoxyméthyl]quinoléin-8-ol** ou la fonction imine comme le **2-[(4-Hydroxyphénylimino)méthyl]quinoléin-8-ol** sont utilisés comme des agents antifongiques ^[8].



2-[(2,5-dichloro-4-nitrophenyl amino) méthoxyméthyl] quinoléine-8-ol



2-[(4-Hydroxy phenylimino) méthyl] quinoléine-8-ol

IV.3 Méthodes de préparation des amines

Les amines sont synthétisées de diverses manières, généralement par réduction de divers composés azotés, ou par une substitution nucléophile de type S_N2 de l'ammoniac sur les dérivés halogénés.

Voici un résumé de quelques réactions de synthèse.

- ◆ La dégradation des amides en amines primaires (réaction de **Hofmann**)^[103] : Cette réaction découverte à la fin du dix neuvième siècle, permet de passer d'un amide à une amine primaire possédant un atome de carbone de moins.

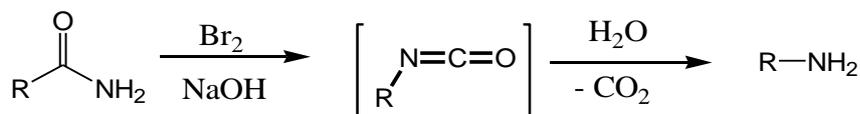


Schéma IV-2

La réaction du brome avec de l'hydroxyde de sodium forme l'hypobromite de sodium in situ, qui transforme l'amide primaire en isocyanate intermédiaire. Ce dernier est hydrolysé en une amine primaire.

- ◆ La dégradation, selon **Curtius**^[104], des azotures d'acyle;

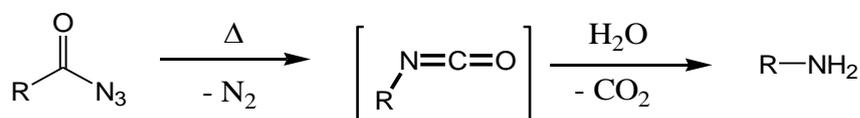


Schéma IV-3

- ◆ La dégradation, selon **Lossen**^[105], des acides hydroxamiques;

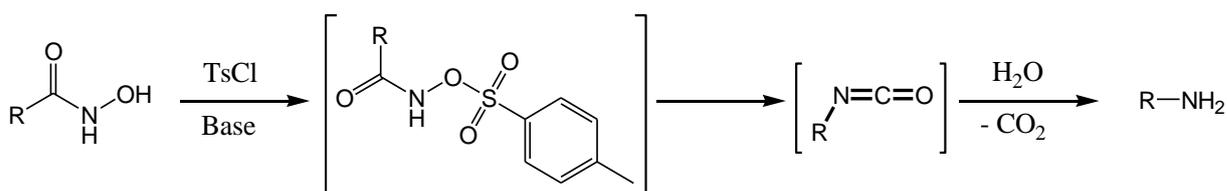


Schéma IV-3

Mais dans ce travail nous nous sommes intéressés plus particulièrement aux méthodes de condensation entre une amine et un aldéhyde ou cétone pour donner l'imine qui sera réduite par la suite en amine.

J. Wagler et coll. ^[106] ont synthétisé le ligand tridenté [2-N-(quinoléine-8-yl)iminométhylphénol] par une réaction de condensation simple de 2-hydroxybenzaldéhyde avec 8-aminoquinoléine dans l'éthanol à température ambiante;

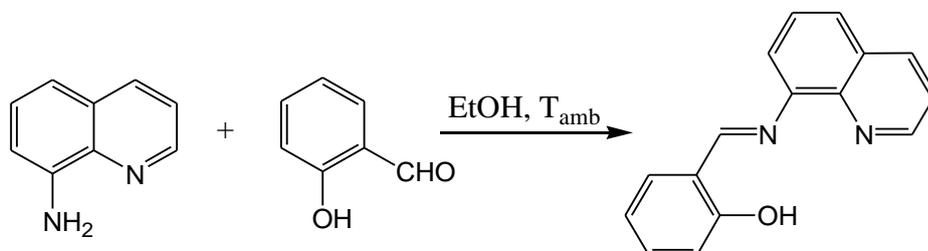


Schéma IV-4

P.-J. Aragon et coll. ^[107] ont mis une nouvelle méthode de synthèse du composé 3-(quinoléine-3-ylamino)-cyclohex-2-énone. Cette méthode consiste à condenser le 3-aminoquinoléine avec le cyclohexane-1,3-dione dans le toluène en présence du catalyseur l'acide *p*-toluène sulfonique;

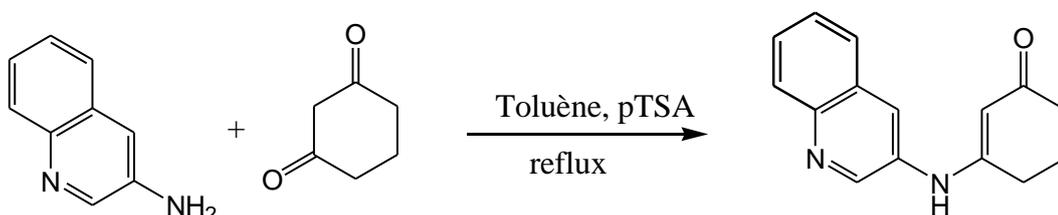


Schéma IV-5

X. Franck et coll. ^[108] ont préparé le composé (2-fluorophenyl)-quinoléine-2-ylméthylamine par condensation de 2-quinaldéhyde avec 2-fluorophénylamine pour donner l'imine correspondante, cette dernière est réduite en amine avec le NaBH₄.

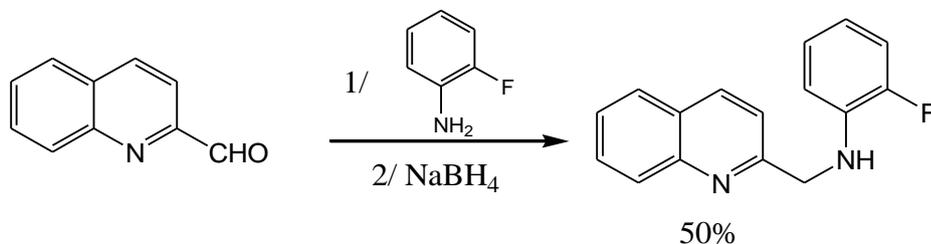


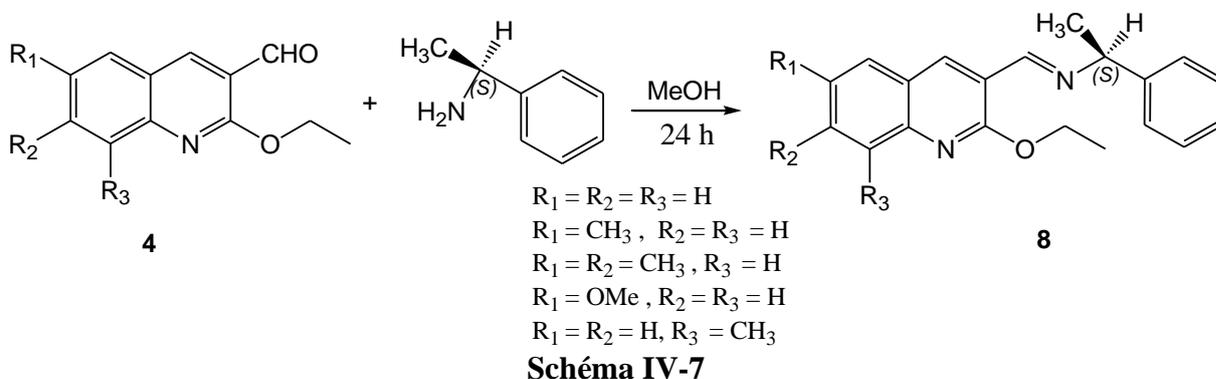
Schéma IV-6

IV.4 Résultats et Discussion

Nous avons procédé à la synthèse de quelques amines quinoléiques secondaires par une méthode très simple.

IV.4.1 Préparation de l'imine

La préparation des imines (bases de Schiff) est une réaction de condensation entre les dérivés de 2-éthoxy-3-formylquinoléine avec l'amine primaire (*S*)-(-)- α -méthylbenzylamine. L'équilibre est déplacé dans le sens de la formation de l'imine par élimination de l'eau, qui se forme, en utilisant des desséchants tels que le sulfate de sodium anhydre.



Les produits obtenus sont suffisamment purs, les propriétés physiques de ces imines sont réunies dans le tableau IV-1.

Tableau IV-1 : les propriétés physiques des imines quinoléiques

Composés	Structures	Tfus. (°C)	Rdt. (%)
8. a		56	99
8. b		92	98
8. c		137	90
8. d		87	87
8. e		60	96

Toutes les données spectroscopiques RMN 1H des différents composés obtenus sont en accord avec les structures proposées.

Les valeurs des déplacements chimiques sont rassemblées dans le tableau IV-2.

Tableau IV-2 : Déplacements chimiques des protons enregistrés à 400 MHz

composés	Structures	Déplacements chimiques des protons en (ppm)					
		CH=N	CH-N	CH-CH ₃	CH méta	CH ortho	CH para
8. a		8,64	4,64	1,63	7,34-7,41	7,43-7,50	7,25-7,30
8. b		8,63	4,63	1,63	7,32-7,39	7,42-7,50	7,23-7,28
8. c		8,61	4,62	1,63	7,32-7,39	7,44-7,49	7,25
8. d		8,64	4,63	1,63	7,33-7,40	7,45-7,50	7,25
8. e		8,69	4,64	1,64	7,32-7,40	7,45-7,50	7,22-7,29

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

- Un signal du proton $\text{CH}=\text{N}$ sous forme de doublet entre 8,61-8,69 ppm.
- Le proton de $\text{CH}-\text{N}$ résonne entre 4,62 et 4,64 ppm sous forme d'un quadruplet large.

IV.4.2 Réduction de l'imine en amine

La réduction des imines quinoléiques par le (KBH_4) conduit aux amines correspondantes avec de bon rendement.

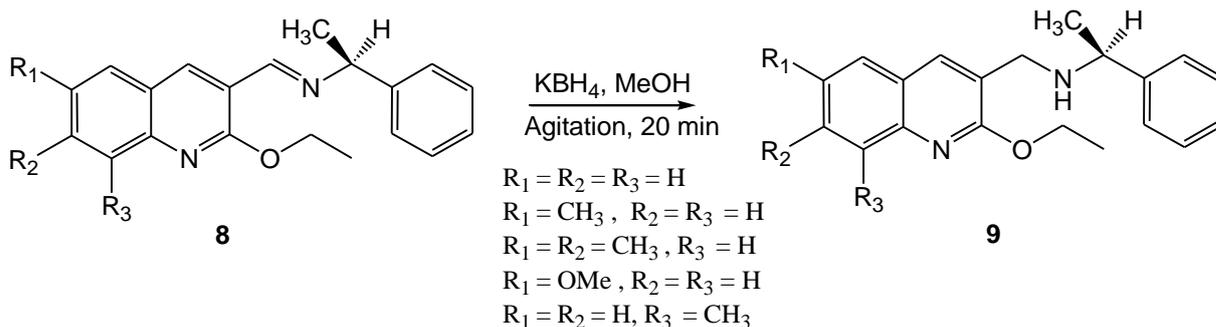


Schéma IV-8

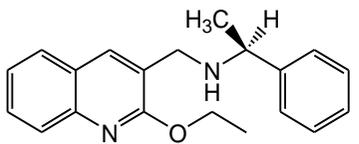
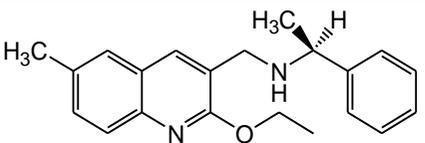
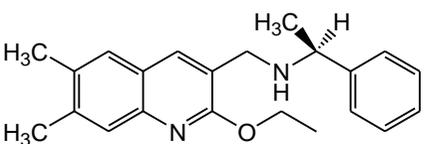
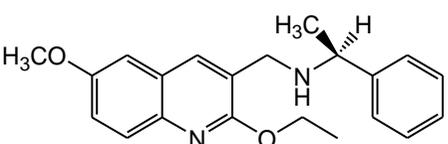
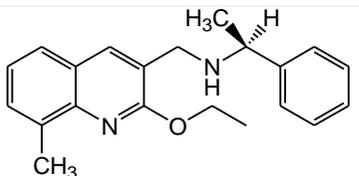
Les produits bruts obtenus sont purifiés par chromatographie sur colonne de gel d'alumine, en utilisant comme éluant : éther de pétrole/acétate d'éthyle (95/5).

Les propriétés physiques de ces amines sont rassemblées dans le tableau IV-3.

Tableau IV-3 : les propriétés physiques des amines quinoléiques

Composés	Structures	Tfus. (°C)	Rdt. (%)
9. a		52	89
9. b		70	62
9. c		73	75
9. d		72	60
9. e		76	84

Tableau IV-4 : Déplacements chimiques des protons enregistrés à 400 MHz

composés	Structures	Déplacements chimiques des protons en (ppm)						
		CH ₂ -NH	CH-N	CH-CH ₃	NH	CH méta	CH ortho	CH para
9. a		3,66 3,81	3,80	1,38	1,83-1,92	7,32-7,39	7,32-7,39	7,24-7,30
9. b		3,63 3,80	3,78	1,37	1,86-2,02	7,32-7,38	7,32-7,38	7,24-7,30
9. c		3,62 3,79	3,78	1,37	1,87-2,11	7,32-7,38	7,32-7,38	7,23-7,30
9. d		3,64 3,79	3,80	1,38	1,85-2,08	7,32-7,40	7,32-7,40	7,25-7,30
9. e		3,65 3,82	3,78	1,37	1,85-2,11	7,32-7,39	7,32-7,39	7,22-7,30

Toutes les données spectroscopiques RMN ^1H des différents composés obtenus sont en accord avec les structures proposées. Le tableau IV-4 résume cela.

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

- Un signal du proton CH-NH sous forme de quadruplet entre 3,78-3,80 ppm.
- Les protons de $\text{CH}_2\text{-NH}$ résonnent séparément l'un entre 3,62-3,66 ppm sous forme d'un doublet dédoublé et l'autre entre 3,79-3,82 ppm sous forme d'un doublet dédoublé.
- Le proton du groupement amine NH apparaît sous forme d'un singulet large entre 1,85-2,11 ppm.
- Les protons du noyau phényle apparaissent dans l'intervalle 7,23-7,40 ppm.

IV.5 Conclusion

Dans cette quatrième partie nous avons décrit l'intérêt biologique des amines quinoléiques ainsi que les différentes méthodes utilisés pour les préparer.

Nous avons choisi une méthode simple pour accéder aux amines désirées qui s'effectue en 2 étapes. La première étape s'agit d'une condensation d'une amine chirale avec les dérivés de 2-éthoxy-formylquinoléine déjà préparés pour donner les imines correspondantes, la deuxième étape consiste à réduire ces imines en amines quinoléiques optiquement pur à l'aide de KBH_4 .

Dans les deux étapes, les rendements sont élevés. Les manipulations et les purifications sont très faciles.

Partie Expérimentale

IV.6 Partie expérimentale

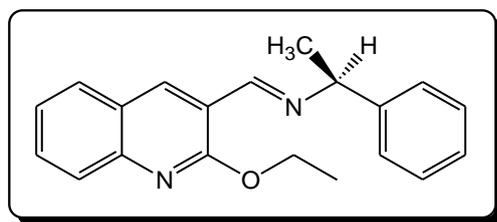
IV.6.1 Préparation des dérivés d'imines quinoléiques

Méthode générale

Aux dérivés de 2-éthoxy-3-formylquinoléine, préalablement dissous dans le méthanol anhydre (1 mmol dans 10 ml de méthanol), on ajoute, par petites quantités, 1 éq de l'amine (S)-(-)- α -méthylbenzylamine (pouvoir rotatoire: $[\alpha]_D = -39^\circ$). Le mélange réactionnel est abandonné, sous agitation à température ambiante, durant 24 h (l'avancement de la réaction est suivi par CCM jusqu'à disparition totale du produit de départ). Le solvant est évaporé sous pression réduite et on récupère l'imine attendue pratiquement pure sous forme solide.

(2-éthoxy-quinoléine-3-yl méthylène)-(1-phényléthyl)-amine (8.a)

A partir de 400 mg de 2-éthoxy-3-formylquinoléine **4.a** en solution dans 4 ml de méthanol et de 256,54 μ l de l'amine (S)-(-)- α -méthylbenzylamine. On obtient 600 mg de l'imine **8.a**.



8.a

Cristaux blancs

Rdt = 99 %

Rf = 0,57 (éluant AcOEt/EP : 2/8)

T_{fus} = 56 °C

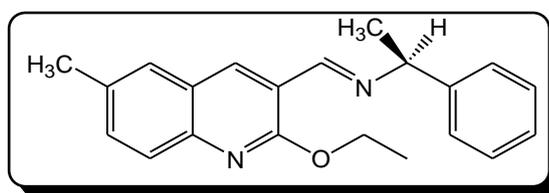
IR (KBr; ν cm^{-1}): 1640 (C=N)

RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ ppm: **8,81** (sl, 1H, H-C₄); **8,64** (sl, 1H, CH=N); **7,80** (m, 1H, H-C₈); **7,78** (m, 1H, H-C₅); **7,43-7,50** (m, 2H, H_{ortho} de Ph); **7,34-7,41** (m, 2H, H_{meta} de Ph); **7,27** (ddd, 1H, $J = 8,6$ Hz, $J = 6,9$ Hz, $J = 1,5$ Hz, H-C₇); **7,25-7,30** (m, 2H, H_{para} de Ph et 1H de H-C₆); **4,64** (ql, 1H, $J = 6,6$ Hz, CH-N); **4,60** (q, 2H, $J = 7,1$ Hz, OCH₂CH₃); **1,63** (d, 3H, $J = 6,6$ Hz, CH-CH₃); **1,48** (t, 3H, $J = 7,1$ Hz, OCH₂CH₃).

RMN ^{13}C (100 MHz; CDCl_3) δppm : 160,19 (C_q , C_2); 154,93 ($\text{CH}=\text{N}$); 147,47 (C_q , C_{8a}); 145,07 (C_{ipso} de Ph); 136,35 (CH , C_4); 130,33 (CH , C_7); 128,58 (CH , C_8); 128,49 (2CH_{meta} de Ph); 126,95 (CH , C_5); 126,92 (CH_{para} de Ph); 126,65 ($2\text{CH}_{\text{ortho}}$ de Ph); 125,02 (C_q , C_{4a}); 124,28 (CH , C_6); 120,44 (C_q , C_3); 70,20 ($\text{CH}-\text{N}$); 62,01 (OCH_2CH_3); 24,76 ($\text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{N}$); 14,59 (OCH_2CH_3).

**(2-Ethoxy-6-méthylquinoléine-3-yl méthylène)-(1-phényléthyl)-amine
(8.b)**

A partir de 215 mg de 2-éthoxy-3-formyl-6-méthylquinoléine **4.b** en solution dans 4 ml de méthanol et de 120 μl de l'amine (*S*)-(-)- α -méthylbenzylamine. On obtient 290 mg de l'imine **8.b**.



8.b

Cristaux blancs

Rdt = 98 %

Rf = 0,56 (éluant AcOEt/EP : 2/8)

T_{fus} = 92 °C

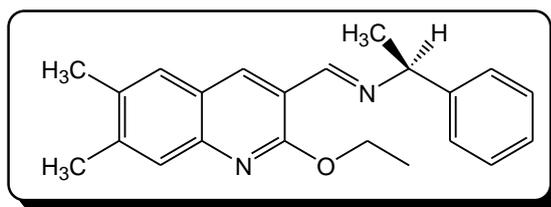
IR (KBr; $\nu\text{ cm}^{-1}$): 1640 ($\text{C}=\text{N}$)

RMN ^1H (400 MHz; CDCl_3) δppm : 8,80 (tl, 1H, $J = 0,5$ Hz, H- C_4); 8,63 (sl, 1H, $\text{CH}=\text{N}$); 7,69 (dl, 1H, $J = 8,5$ Hz, H- C_8); 7,54 (m, 1H, H- C_5); 7,45-7,50 (m, 2H, H_{ortho} de Ph); 7,44 (ddq, 1H, $J = 8,5$ Hz, $J = 2,0$ Hz, $J = 0,5$ Hz, H- C_7); 7,32-7,39 (m, 2H, H_{meta} de Ph); 7,23-7,28 (m, 1H, H_{para} de Ph); 4,63 (ql, 1H, $J = 6,6$ Hz, $\text{CH}-\text{N}$); 4,57 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz, OCH_2CH_3); 2,47 (sl, 3H, CH_3); 1,63 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz, $\text{CH}-\text{CH}_3$); 1,46 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz, OCH_2CH_3).

RMN ^{13}C (100 MHz; CDCl_3) δppm : 159,80 (C_q , C_2); 155,09 ($\text{CH}=\text{N}$); 145,81 (C_q , C_{8a}); 145,12 (C_{ipso} de Ph); 135,82 (CH , C_4); 133,82 (C_q , C_6); 132,47 (CH , C_7); 128,47 (2CH_{meta} de Ph); 127,59 (CH , C_8); 126,89 (CH_{para} de Ph); 126,65 ($2\text{CH}_{\text{ortho}}$ de Ph); 125,68 (CH , C_5); 124,95 (C_q , C_{4a}); 120,27 (C_q , C_3); 70,17 ($\text{CH}-\text{N}$); 61,87 (OCH_2CH_3); 24,79 ($\text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{N}$); 21,31 (CH_3); 14,61 (OCH_2CH_3).

(2-Ethoxy-6,7-diméthylquinoléine-3-yl méthylène)-(1-phényléthyl)-amine
(8.c)

A partir de 229 mg de 2-éthoxy-3-formyl-6,7-diméthylquinoléine **4.c** en solution dans 4 ml de méthanol et de 157,62 μ l de l'amine (S)-(-)- α -méthylbenzylamine. On obtient 366 mg de l'imine **8.c**.



8.c

Cristaux blancs

Rdt = 90 %

Rf = 0,58 (éluant AcOEt/EP : 2/8)

T_{fus} = 137 °C

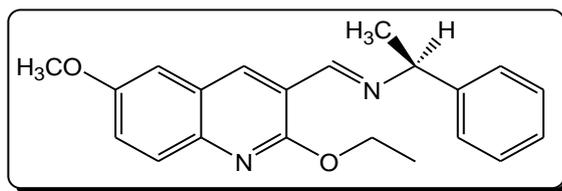
IR (KBr; ν cm⁻¹): 1640 (C=N)

RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ ppm: **8,79** (sl, 1H, H-C₄); **8,61** (sl, 1H, CH=N); **7,56-7,59** (m, 1H, H-C₅); **7,49-7,52** (m, 1H, H-C₈); **7,44-7,49** (m, 2H, H_{ortho} de Ph); **7,32-7,39** (m, 2H, H_{meta} de Ph); **7,25** (m, 1H, H_{para} de Ph); **4,62** (ql, 1H, *J* = 6,6 Hz, CH-N); **4,56** (q, 2H, *J* = 7,1 Hz, OCH₂CH₃); **2,41** (sl, 3H, CH₃); **2,37** (sl, 3H, CH₃); **1,63** (d, 3H, *J* = 6,6 Hz, CH-CH₃); **1,46** (t, 3H, *J* = 7,1 Hz, OCH₂CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz; CDCl₃) δ ppm: **159,92** (C_q, C₂); **155,23** (CH=N); **146,40** (C_q, C_{8a}); **145,21** (C_{ipso} de Ph); **140,73** (C_{quat}, C₇); **135,52** (CH, C₄); **133,73** (C_q, C₆); **128,46** (2CH_{meta} de Ph); **127,95** (CH, C₈); **126,86** (CH_{para} de Ph); **126,69** (CH, C₅); **126,65** (2CH_{ortho} de Ph); **123,47** (C_q, C_{4a}); **119,44** (C_q, C₃); **70,15** (CH-N); **61,78** (OCH₂CH₃); **24,80** (H₃C-CH-N); **20,47** (CH₃); **19,74** (CH₃); **14,62** (OCH₂CH₃).

**(2-Ethoxy-6-méthoxyquinoléine-3-yl méthylène)-(1-phényléthyl)-amine
(8.d)**

A partir de 231 mg de 2-éthoxy-3-formyl-6-méthoxyquinoléine **4.d** en solution dans 5 ml de méthanol et de 223,15 μ l de l'amine (S)-(-)- α -méthylbenzylamine. On obtient 512 mg de l'imine **8.d**.



8.d

Cristaux beiges

Rdt = 89 %

Rf = 0,57 (éluant AcOEt/EP : 2/8)

T_{fus} = 87 °C

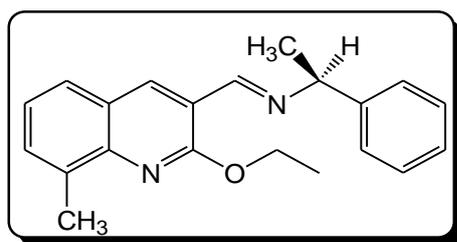
IR (KBr; ν cm^{-1}): 1640 (C=N)

RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ ppm: **8,80** (d, 1H, J = 0,8 Hz, H-C₄); **8,64** (d, 1H, J = 0,8 Hz, $\text{CH}=\text{N}$); **7,71** (dt, 1H, J = 9,1 Hz, J = 0,6 Hz, H-C₈); **7,45-7,50** (m, 2H, H_{ortho} de Ph); **7,33-7,40** (m, 2H, H_{meta} de Ph); **7,27** (dd, 1H, J = 9,1 Hz, J = 2,9 Hz, H-C₇); **7,25** (ddt, 1H, J = 8,0 Hz, J = 6,7 Hz, J = 1,3 Hz, H_{para} de Ph); **7,10** (dl, 1H, J = 2,9 Hz, H-C₅); **4,63** (ql, 1H, J = 6,6 Hz, $\text{CH}-\text{N}$); **4,55** (q, 2H, J = 7,1 Hz, OCH_2CH_3); **3,87** (s, 3H, OCH_3); **1,63** (d, 3H, J = 6,6 Hz, $\text{CH}-\text{CH}_3$); **1,46** (t, 3H, J = 7,1 Hz, OCH_2CH_3)

RMN ¹³C (100 MHz; CDCl₃) δ ppm: **158,96** (C_q, C₂); **156,13** (C_q, C₆); **155,02** ($\text{CH}=\text{N}$); **145,11** (C_{ipso} de Ph); **143,06** (C_q, C_{8a}); **135,31** (CH , C₄); **128,47** (2 CH_{meta} de Ph); **128,24** (CH , C₈); **126,89** (CH_{para} de Ph); **126,63** (2 CH_{ortho} de Ph); **125,51** (C_q, C_{4a}); **122,32** (CH , C₇); **120,38** (C_q, C₃); **106,67** (CH , C₅); **70,19** ($\text{CH}-\text{N}$); **61,81** (OCH_2CH_3); **55,47** (OCH_3); **24,81** (H₃C-CH-N); **14,62** (OCH_2CH_3).

(2-Éthoxy-8-méthylquinoléine-3-yl méthylène)-(1-phényléthyl)-amine
(8.e)

A partir de 300 mg de 2-éthoxy-3-formyl-8-méthylquinoléine **4.e** en solution dans 5 ml de méthanol et de 179 μ l de l'amine (*S*)-(-)- α -méthylbenzylamine. On obtient 427 mg de l'imine **8.e**.



8.e

Cristaux jaunes clair

Rdt = 96 %

Rf = 0,58 (éluant AcOEt/EP : 2/8)

T_{fus} = 60 °C

IR (KBr; ν cm^{-1}): 1640 (C=N)

RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ ppm: 8,82 (sl, 1H, H-C₄); 8,69 (sl, 1H, CH=N); 7,61-7,66 (m, 1H, H-C₅); 7,45-7,50 (m, 3H, 2H_{ortho} de Ph et 1H de H-C₇); 7,32-7,40 (m, 2H, H_{meta} de Ph); 7,26-7,29 (m, 1H, H_{para} de Ph); 7,25 (ddl, 1H, J = 8,1 Hz, J = 6,9 Hz, H-C₆); 4,64 (ql, 1H, J = 6,7 Hz, CH-N); 4,61 (q, 2H, J = 7,1 Hz, OCH₂CH₃); 2,67 (sl, 3H, CH₃); 1,64 (d, 3H, J = 6,6 Hz, CH-CH₃); 1,48 (t, 3H, J = 7,1 Hz, OCH₂CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz; CDCl₃) δ ppm: 159,12 (C_q, C₂); 155,04 (CH=N); 146,26 (C_q, C_{8a}); 145,14 (C_{ipso} de Ph); 136,58 (CH, C₄); 135,03 (C_q, C₈); 130,49 (CH, C₇); 128,47 (2CH_{meta} de Ph); 126,88 (CH_{para} de Ph); 126,65 (2CH_{ortho} de Ph); 126,41 (CH, C₅); 124,76 (C_q, C_{4a}); 123,89 (CH, C₆); 119,85 (C_q, C₃); 70,23 (CH-N); 61,85 (OCH₂CH₃); 24,80 (H₃C-CH-N); 17,68 (CH₃); 14,53 (OCH₂CH₃).

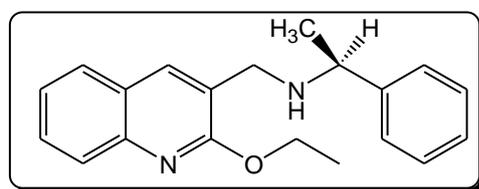
IV.6.2 Réduction de l'imine

Mode opératoire

On dissout 105 mg (0,5 mmole) d'imine dans 0,8 ml de méthanol anhydre et on additionne 34 mg (environ 0,9 mmole) de borohydrure de potassium (KBH_4). Après 20 minutes d'agitation à température ambiante. Extractions par dichlorométhane (CH_2Cl_2). Après séchage sur sulfate de sodium les phases organiques réunies sont concentrées, le produit brut obtenu est chromatographie sur colonne d'alumine basique.

(2-Ethoxyquinoléine-3-yl méthyl)-(1-phényléthyl)-amine (9.a)

A partir de 600 mg de l'imine **8.a** en solution dans 6 ml de méthanol et 213 mg de KBH_4 (2 éq). On obtient 536 mg de l'amine **9.a**.



9.a

Solide jaune orangé

Rdt = 89 %

Rf = 0,22 (éluant AcOEt/EP : 2/8)

T_{fus} = 52 °C

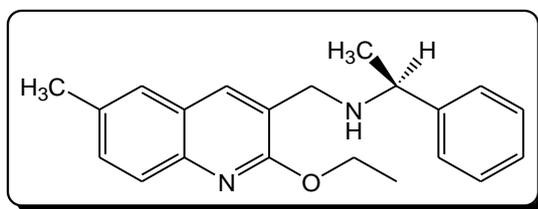
IR (KBr; ν cm^{-1}): 3322 (NH)

RMN ^1H (400 MHz; CDCl_3) δ ppm: 7,78-7,83 (m, 2H, H-C4 et H-C8); 7,67 (ddl, 1H, $J = 7,8$ Hz, $J = 1,5$ Hz, H-C5); 7,57 (ddd, 1H, $J = 8,5$ Hz, $J = 7,0$ Hz, $J = 1,5$ Hz, H-C7); 7,32-7,39 (m, 5H, de Ph, ortho et meta et 1H de H-C6); 7,24-7,30 (m, 1H, de Ph para); 4,49-4,62 (deux dq à 4,51 et à 4,55 ppm, 2H, $J = 10,6$ Hz, $J = 7,1$ Hz, OCH_2CH_3); 3,81 (dd, 1H, $J = 14,1$ Hz, $J = 0,8$ Hz, $\text{CH}_2\text{-NH}$); 3,80 (q, 1H, $J = 6,6$ Hz, CH-N); 3,66 (dd, 1H, $J = 14,1$ Hz, $J = 0,7$ Hz, $\text{CH}_2\text{-NH}$); 1,83-1,92 (sl, 1H, NH); 1,44 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz, OCH_2CH_3); 1,38 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz, CH-CH_3).

RMN ^{13}C (100 MHz; CDCl_3) δ ppm: 160,64 (C_q , C2); 145,82 (C_q , C8a); 145,38 (C_{ipso} de Ph); 136,82 (CH , C4); 128,83 (CH , C7); 128,49 (2CH_{meta} de Ph); 127,14 (CH , C8); 126,99 (CH_{para} de Ph); 126,80 (CH , C5); 126,78 ($2\text{CH}_{\text{ortho}}$ de Ph); 125,23 (C_q , C4a); 124,31 (C_q , C3); 123,91 (CH , C6); 61,75 (OCH_2CH_3); 57,13 (CH-N); 47,09 (CH_2N); 24,58 ($\text{H}_3\text{C-CH-N}$); 14,66 (OCH_2CH_3).

(2-Ethoxy-6-méthylquinoléine-3-yl méthyl)-(1-phényléthyl)-amine (9.b)

A partir de 250 mg de l'imine **8.b** en solution dans 5 ml de méthanol et 90 mg de KBH_4 .
On obtient 155 mg de l'amine **9.b**.

**9.b**

Cristaux beiges

Rdt = 62 %

Rf = 0,17 (éluant AcOEt/EP : 2/8)

T_{fus} = 70 °C

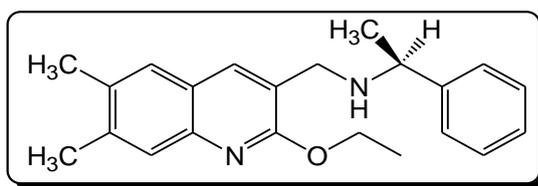
IR (KBr; ν cm^{-1}): 3318 (NH)

RMN ^1H (400 MHz; CDCl_3) δ ppm: 7,72 (m, 1H, H-C₄); 7,70 (dl, 1H, $J = 8,4$ Hz, H-C₈); 7,44 (m, 1H, H-C₅); 7,40 (ddq, 1H, $J = 8,4$ Hz, $J = 2,0$ Hz, $J = 0,5$ Hz, H-C₇); 7,32-7,38 (m, 4H de Ph, ortho et meta); 7,24-7,30 (m, 1H de Ph, para); 4,47-4,60 (deux dq à 4,52 et à 4,55 ppm, 2H, $J = 10,6$ Hz, $J = 7,1$ Hz, OCH_2CH_3); 3,80 (dd, 1H, $J = 14,1$ Hz, $J = 0,9$ Hz, $\text{CH}_2\text{-NH}$); 3,78 (q, 1H, $J = 6,6$ Hz, CH-N); 3,63 (dd, 1H, $J = 14,1$ Hz, $J = 0,8$ Hz, $\text{CH}_2\text{-NH}$); 2,47 (td, 3H, $J = 0,9$ Hz, $J = 0,4$ Hz, CH_3); 1,86-2,02 (sl, 1H, NH); 1,43 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz, OCH_2CH_3); 1,37 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz, CH-CH_3).

RMN ^{13}C (100 MHz; CDCl_3) δ ppm: 160,22 (C_q , C₂); 145,35 (C_q , C_{8a}); 144,10 (C_{ipso} de Ph); 136,45 (CH , C₄); 133,45 (C_q , C₆); 130,86 (CH , C₇); 128,48 (2CH_{meta} de Ph); 126,98 (CH , C₈); 126,80 ($2\text{CH}_{\text{ortho}}$ de Ph); 126,50 (CH_{para} de Ph); 126,31 (CH , C₅); 125,14 (C_q , C_{4a}); 124,03 (C_q , C₃); 61,63 (OCH_2CH_3); 57,01 (CH-N); 47,17 (CH_2N); 24,56 ($\text{H}_3\text{C-CH-N}$); 21,31 ($\text{C}_6\text{-CH}_3$); 14,68 (OCH_2CH_3).

(2-Ethoxy-6,7-diméthylquinoléine-3-yl méthyl)-(1-phényléthyl)-amine
(9.c)

A partir de 320 mg de l'imine **8.c** en solution dans 3 ml de méthanol et 85,32 mg de KBH_4 . On obtient 190 mg de l'amine **9.c**.



9.c

Cristaux oranges

Rdt = 75 %

Rf = 0,21 (éluant AcOEt/EP : 2/8)

T_{fus} = 73 °C

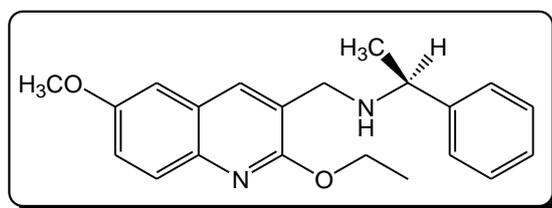
IR (KBr; $\nu \text{ cm}^{-1}$): 3307 (NH)

RMN ^1H (400 MHz; CDCl_3) δ_{ppm} : 7,69 (sl, 1H, H-C₄) ; 7,58 (sl, 1H, H-C₅) ; 7,40 (sl, 1H, H-C₈) ; 7,32-7,38 (m, 4H de Ph, ortho et meta) ; 7,23-7,30 (m, 1H de Ph, para) ; 4,46-4,59 (deux dq à 4,50 et à 4,54 ppm, 2H, $J = 10,6 \text{ Hz}$, $J = 7,1 \text{ Hz}$, OCH_2CH_3) ; 3,79 (dd, 1H, $J = 14,0 \text{ Hz}$, $J = 0,9 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{-NH}$) ; 3,78 (q, 1H, $J = 6,6 \text{ Hz}$, CH-CH_3) ; 3,62 (dd, 1H, $J = 14,0 \text{ Hz}$, $J = 0,7 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{-NH}$) ; 2,41 (sl, 3H, CH_3) ; 2,38 (ls, 3H, CH_3) ; 1,87-2,11 (sl, 1H, NH) ; 1,43 (t, 3H, $J = 7,1 \text{ Hz}$, OCH_2CH_3) ; 1,37 (d, 3H, $J = 6,6 \text{ Hz}$, CH-CH_3).

RMN ^{13}C (100 MHz; CDCl_3) δ_{ppm} : 160,30 (C_q , C₂) ; 145,25 (C_{ipso} de Ph) ; 144,67 (C_q , C_{8a}) ; 138,79 (C_q , C₇) ; 136,29 (CH , C₄) ; 133,26 (C_q , C₆) ; 128,48 (2CH_{meta} de Ph) ; 126,99 (CH_{para} de Ph) ; 126,83 ($2\text{CH}_{\text{ortho}}$ de Ph) ; 126,68 (CH , C₅) ; 126,59 (CH , C₈) ; 123,58 (C_q , C_{4a}) ; 122,87 (C_q , C₃) ; 61,55 (OCH_2CH_3) ; 57,02 (CH-N) ; 47,18 (CH_2N) ; 24,44 ($\text{H}_3\text{C-CH-N}$) ; 20,28 (CH_3) ; 19,73 (CH_3) ; 14,70 (OCH_2CH_3).

(2-Ethoxy-6-méthoxyquinoléine-3-yl méthyl)-(1-phényléthyl)-amine (9.d)

A partir de 479 mg de l'imine **8.d** en solution dans 5 ml de méthanol et 154,88 mg de KBH_4 . On obtient 290 mg de l'amine **9.d**.

**9.d**

Cristaux jaunes

Rdt = 60 %

Rf = 0,21 (éluant AcOEt/EP : 2/8)

T_{fus} = 72 °C

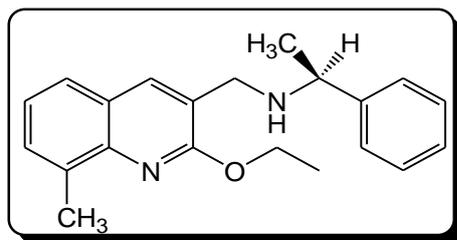
IR (KBr; ν cm^{-1}): 3349 (NH)

RMN ^1H (400 MHz; CDCl_3) δ ppm: 7,74 (sl, 1H, H-C₄); 7,71 (dt, 1H, $J = 9,1$ Hz, $J = 0,5$ Hz, H-C₈); 7,32-7,40 (m, 4H de Ph, ortho et meta); 7,25-7,30 (m, 1H de Ph para); 7,23 (dd, 1H, $J = 9,1$ Hz, $J = 2,8$ Hz, H-C₇); 7,01 (dl, 1H, $J = 2,8$ Hz, H-C₅); 4,45-4,58 (deux dq à 4,50 et à 4,53 ppm, 2H, $J = 10,6$ Hz, $J = 7,1$ Hz, OCH_2CH_3); 3,89 (s, 3H, OCH_3); 3,80 (q, 1H, $J = 6,6$ Hz, CH-N); 3,79 (dd, 1H, $J = 14,1$ Hz, $J = 0,9$ Hz, $\text{CH}_2\text{-NH}$); 3,64 (dd, 1H, $J = 14,1$ Hz, $J = 0,8$ Hz, $\text{CH}_2\text{-NH}$); 1,85-2,08 (sl, 1H, NH); 1,43 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz, OCH_2CH_3); 1,38 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz, CH-CH_3).

RMN ^{13}C (100 MHz; CDCl_3) δ ppm: 159,32 (C_q, C₂); 156,01 (C_q, C₆); 145,37 (C_{ipso} de Ph); 141,15 (C_q, C_{8a}); 136,02 (CH , C₄); 128,48 (2 CH_{meta} de Ph); 128,11 (CH , C₈); 126,98 (CH_{para} de Ph); 126,78 (2 CH_{ortho} de Ph); 125,73 (C_q, C_{4a}); 124,38 (C_q, C₃); 120,30 (CH , C₇); 106,03 (CH , C₅); 61,56 (OCH_2CH_3); 57,10 (CH-N); 55,50 (OCH_3); 47,14 (CH_2N); 24,58 ($\text{H}_3\text{C-CH-N}$); 14,70 (OCH_2CH_3).

**(2-Ethoxy-8-méthylquinoléine-3-yl méthyl)-(1-phényléthyl)-amine
(9.e)**

A partir de 366 mg de l'imine **8.e** en solution dans 5 ml de méthanol et 124 mg de KBH_4 . On obtient 308 mg de l'amine **9.e**.



9.e

Solide beige

Rdt = 84 %

Rf = 0,23 (éluant AcOEt/EP : 2/8)

T_{fus} = 76 °C

IR (KBr; $\nu \text{ cm}^{-1}$): 3315 (NH).

RMN ^1H (400 MHz; CDCl_3) δppm : 7,77 (sl, 1H, H-C₄) ; 7,52 (dl, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-C₅); 7,41-7,46 (m, 1H, H-C₇); 7,32-7,39 (m, 4H de Ph, ortho et meta); 7,22-7,30 (m, 2H, 1H de Ph, para et 1H de H-C₆) ; 4,51-4,65 (deux dq à 4,57 et à 4,59 ppm, 2H, $J = 10,6$ Hz, $J = 7,1$ Hz, OCH_2CH_3); 3,82 (dd, 1H, $J = 14,1$ Hz, $J = 0,9$ Hz, $\text{CH}_2\text{-NH}$); 3,78 (q, 1H, $J = 6,6$ Hz, CH-N); 3,65 (dd, 1H, $J = 14,1$ Hz, $J = 0,8$ Hz, $\text{CH}_2\text{-NH}$); 2,68 (sl, 3H, CH_3); 1,85-2,11 (ls, 1H, NH); 1,46 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz, OCH_2CH_3); 1,37 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz, CH-CH_3).

RMN ^{13}C (100 MHz; CDCl_3) δppm : 159,56 (C_q , C₂); 145,42 (C_{ipso} de Ph); 144,56 (C_q , C_{8a}); 137,13 (CH , C₄); 134,92 (C_q , C₈); 129,03 (CH , C₇); 128,47 (2 CH_{meta} de Ph); 126,96 (CH_{para} de Ph); 126,81 (2 CH_{ortho} de Ph); 124,96 (CH , C₅); 124,94 (C_q , C_{4a}); 123,65 (C_q , C₃); 123,53 (CH , C₆); 61,58 (OCH_2CH_3); 56,98 (CH-N); 47,02 (CH_2N); 24,59 ($\text{H}_3\text{C-CH-N}$); 17,69 (CH_3); 14,61 (OCH_2CH_3).

Conclusion Générale

Conclusion Générale

Le travail présenté dans ce mémoire concerne la synthèse des dérivés de la quinoléine selon une stratégie simple et efficace. Cette stratégie repose essentiellement sur la cyclisation des acétanilides en présence du réactif de Vilsmeier (DMF/ POCl_3) via la méthode de Meth-Cohn pour accéder aux dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléine. Ces derniers sont soumis à une série de réactions (protection de la fonction aldéhyde, substitution nucléophile et déprotection de l'aldéhyde) afin d'accéder aux dérivés de 2-éthoxy-3-formylquinoléine.

Nous avons montré que l'action de l'ylure de soufre le triméthylsulfonium de méthylsulfate sur les dérivés de 2-éthoxy-3-formylquinoléine conduit à la formation des époxydes quinoléiques correspondants, selon la méthode de Mosset et Grée, avec de bons rendements, ainsi que l'ouverture de ces derniers par l'azide conduit à la formation d'un mélange de deux isomères de position d'azidoalcools.

La condensation des dérivés de 2-éthoxy-3-formylquinoléine avec une amine chirale s'effectue correctement et conduit à la formation d'imines quinoléiques (base de schiff) qui sont réduites par suite en amines quinoléiques.

Références

Références

- [1]- W. Solomon, «The Chemistry of Alkaloids», Van Nostrand Reinhold. Ed. S.W. Pelletie, New York, (1970) 301.
- [2]- A. Fournet, A. A. Barrios, V. Munoz, R. Hocquemiller, A. Cavé, J. Bruneton; *Antimicrobial Agents and chemotherapy* 37 (1993) 859.
- [3]- L. K. Basco, S. Mitaku, A. L. Skaltsounis, N. Ravelomanantsoa, F. Tillequin, M. Koch, J. Le Bras ; *Antimicrobial Agents and chemotherapy* 38(5) (1994) 1169-1171.
- [4]- B. S. Lindsay, L R. Barrows and B. R. Copp; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 5 (1995) 739-742.
- [5]- W. J. Slichenmeyer, D. D. Von Hoff; *Journal of Clinical Pharmacology* 30 (1990) 770-788.
- [6]- J. P. Michael; *Natural Product Reports* 14 (1997) 605-618.
- [7]- C. K. Ryu, J. A. Choi, S. H. Kim; *Archives of Pharmacal Research* 21(4) (1998)440-444.
- [8]- R. Musiol, J. Jampilek, V. Buchta, L. Silva, H. Niedbala, B. Podeszwa, A. Palka, K. Majerz-Maniecka, B. Oleksynd, J. Polanski.; *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 14 (2006) 3592-3598.
- [9]- D. Bailey, E. Mount, J. Siggins, J. Carlson, A. Yarinsky, R. Slighter; *Journal of Medicinal Chemistry* 22 (1979) 599-601.
- [10]- Y. Zhao, Y. Chen, F. Chang, C. Tzeng; *European Journal of Medicinal Chemistry* 40 (2005) 792-797.
- [11]- Y. Chen, C. Huang, Z. Huang, C. Tseng, F. Chang, S. Yang, S. Lin, C. Tzeng ; *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 14 (2006) 3098-3105.
- [12]- A. Korolhovas, J. H. Burckhaltre; «Essentials of Medicinal Chemistry», Ed. Wiley Interscience Pub. New York (1983) 404.
- [13]- P. M. Dewick; *Medicinal Natural Product: A Biosynthetic Approach* 2nd ed., John Wiley & Sons, Ltd. (2001) 291-403.
- [14]- S. V. Bhat, B. A. Nagasampagi, M. Sivakumar; *Chemistry of Natural Products*. Narosa, New Delhi, India. Ch. 4 (2005) 237.
- [15]- N. L. Allinger, M. P. Cava, D. Jong, C. Don, C. R. Johnson, N. A. Lebel, C. A. Stevens; «Chimie organique», Edscience/ Mc Graw- Hill, (1975) 774.

-
- [16]- C. V. Plowe; *Current Topics in Microbiology and Immunology* 295 (2005) 55-79.
- [17]- J. E. Nord, P. K. Shah, R. Z. Rinaldi, M. H. Weisman; *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 33(5) (2004) 336-351.
- [18]- L. Schmidt, R. Crosby, J. Rasco, D. Vaughan; *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 13(6) (1978) 1011-1030.
- [19]- T. R. Jones, M. Labelle, M. Belley, E. Champion, L. Charette, J. Evans, A. W. Ford-Hutchinson, J. Y. Gauthier, A. Lord, P. Masson, M. McAuliffe, C. S. McFarlane, K. M. Metters, C. Pickett, H. Piechuta, C. Rochette, I. W. Rodger, N. Sawyer, R. N. Young, R. Zamboni, W. M. Abraham; *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 73 (1995) 191-201.
- [20]- M. E. Wall, M.C. Wani, C. E. Cook, K. H. Palmer, A. T. MacPhail, G. A. Sim; *Journal of the American Chemical Society* 88 (1966) 3888-3890.
- [21]- W. Du; *Tetrahedron* 59 (2003) 8649-8687.
- [22]- Y. H. Hsiang, R. Hertzberg, S. Hecht, L. F. Liu; *Journal of Biological Chemistry* 260 (1985) 14873-14878.
- [23]- D. S. Ettinger; *Oncologist* 7 (2002) 226-233.
- [24]- M. W. Biavatti, P. C. Vieiraa, M. F. das G. F. da Silvaa, J. B. Fernandesa, S. R. Victorb, F. C. Pagnoccab, S. Albuquerquec, I. Caracellia and J. Zukerman-Schpectoret; *Journal of Brazilian Chemical Society* 13(1) (2002) 66-70.
- [25]- A. Albert; the Acridines, *Edward Arnold Publishers Ltd*, London, 2nd edition (1966) 434-467.
- [26]- M. Demeunynck, F. Charmantray, A. Martelli; *Current Pharmaceutical Design* 7 (2001) 1703-1724.
- [27]- M. Demeunynck; *Expert Opinion on Therapeutic Patents* 14 (2004) 55-70.
- [28]- G. J. Finlay, G. J. Atwell, B. C. Baguley; *Oncology Research* 11 (1999) 249-254.
- [29]- J. Kobayashi, J. Cheng, H. Nakamura, Y. Ohizumi, Y. Hirata, T. Sasaki, T. Ohta, S. Nozoe; *Tetrahedron Letters* 29 (1988) 1177-1180.
- [30]- C. Eder, P. Schupp, P. Proksch, V. Wray, K. Steube, C. E. Müller, W. Frobenius, M. Herderich, RW. Van Soest; *Journal of Natural Products* 61 (2) (1998) 301-305.
- [31]- C. Christopherson; in the Alkaloids: Chemistry and Pharmacology. A. Brossi, editor; Academic Press, Inc., New York, 24 (1985) 25-111.
- [32]- D. J. Alderman; *Bulletin of the European Association of Fish Pathologists* 6 (1986) 38-39.
-

- [33]- T. Utsugi, K. Aoyagi, T. Asao, S. Okazaki, Y. Aoyagi, M. Sano, K. Wierzba, Y. Yamada; *Japanese Journal of Cancer Research* 88 (1997) 992-1002.
- [34]- 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.
- [35]- J. C. Craig, I. B. Duncan, D. Hockley, C. Grief, N. A. Roberts, J. S. Mills; *Antiviral Research* 16(4) (1991) 295-305.
- [36]- Y. Ohta, I. Shinkai; *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 5(3) (1997) 465-466.
- [37]- I. Poizot Martin; *Médecine et maladies infectieuses* 37 (2007) 767-772.
- [38]- S. Schück, H. Allain; *La Revue du Praticien* 47 (1997) 555-569.
- [39]- 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.
- [40]- M. Malléa, A. Mahamoud, J. Chevalier, S. Alibert-Franco, P. Brouant, J. Barbe et J-M. Pagès; *Biochemical Journal* 376 (2003) 801-805.
- [41]- T. Richman, F. Kerdel; *Dermatol Clin.* 7 (1989) 301-311.
- [42]- C. Scott, E. M. Soffin, M. Hill, P. J. Atkinson, C. J. Langmead, P. B. Wren, S. Faedo, L. J. Gordon, G. W. Price, S. Bromidge, C. N. Johnson, J. J. Hagan, J. Watson; *European Journal of Pharmacology* 536 (2006) 54-61.
- [43]- R. H. F. Manske, M. Kulka; *Organic Reactions* 7 (1953) 59-98.
- [44]- N. J. Tom, M. Ruel; *Synthèse* 9 (2001) 1351-1355.
- [45]- F. W. Bergstrom; *Chemistry Reviews* 35 (1944) 156.
- [46]- F. W. Bergstrom; *Chemistry Reviews* 35 (1944) 153.
- [47]- C-C. Cheng, S-J. Yan; *Organic Reactions* 28 (1982) 37-201.
- [48]- P. Friedlander; *Chem. Ber.* 15 (1882) 2572.
- [49]- W. Pfitzinger; *J. Prakt. Chem.* 33(2) (1886) 100.
- [50]- R. H. Manske, *Chemistry Reviews* 30 (1942) 127.
- [51]- B. C. Ranu, A. Hajra, S. S. Dey, U. Jana; *Tetrahedron* 59 (2003) 813-819.
- [52]- S. K. De, R. A. Gibbs; *Tetrahedron letters* 46 (2005) 1647-1649.
- [53]- P. K. Mahata, C. Venkatesh, U. K. Syam Kumar, H. Ila, H. Junjapp; *Journal of Organic Chemistry* 68 (2003) 3966.

- [54]- K. Panda, I. Siddiqui, P. K. Mahata, H. Ila, H. Junjappa; *Synlett* (3) (2004) 449-452.
- [55]- M. Narasimhulu, T. S. Reddy, K. C. Mahesh, P. Prabhakar, C. B. Rao, Y. Venkateswarlu; *journal of molecular catalysis A: chemical* 226 (2007) 114-117.
- [56]- M. A. Zolfigol, P. Salehi, A. Ghaderi, M. Shiri; *Catalysis Communication* 8 (2007) 1214-1218.
- [57]- M. J. Tomaszewski, A. Whalley, Y-J. Hu; *Tetrahedron Letters* 49 (2008) 3172-3175.
- [58]- O. Meth. Cohn, D. L. Taylor; *Tetrahedron Letters* 51(47) (1995) 12869-12882.
- [59]- O. Meth. Cohn, B. Narine, B. Tarnowski; *Tetrahedron Letters* 33 (1979) 3111-3114.
- [60]- O. Meth. Cohn; *Heterocycle* 35 (1993) 539-557.
- [61]- P. Satya, M. Gupta, R. Gupta; *Synlett* 8 (2000) 1115-1118.
- [62]- M. M. Ali Tasneem, K. C. Rajanna, P. K. Sai Prakash; *Synlett* 2 (2001) 251-253.
- [63]- R. A. Fernandes, P. Kumar; *Tetrahedron* 58 (2002) 6685-6690.
- [64]- A. F. Morel, E. L. Larghi; *Tetrahedron: Asymmetry* 15(1) (2004) 9-10.
- [65]- P. Crotti, V. D. Bussolo, L. Favero, F. Macchia, M. Pineschi; *Tetrahedron* 58 (2002) 6069.
- [66]- A. K. Chakraborti, A. Kondaskar; *Tetrahedron Letters* 44 (2003) 8315-8319.
- [67]- T. Ollevier, G. Lavie-Compin; *Tetrahedron Letters* 45 (2004) 49-52.
- [68]- M. A. Walker, T. D. Johnson, S. Huang, D. M. Vyas, J. F. Kadow; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 11(13) (2001) 1683-1685.
- [69]- A. B. Smith, Y. S. Cho, G. R. Pettit, R. Hirschmann; *Tetrahedron* 59 (2003) 6991-7009.
- [70]- G. Leclerc, N. Bieth, J. Schwartz; *Journal of Medicinal Chemistry* 23 (1980) 620-624.
- [71]- A. Fournet, R. Hocquemiller, F. Roblot, A. Cavé, P. Richomme, J. Bruneton; *Journal of Natural Products* 56 (1993) 1547-1552.
- [72]- A. Fournet, J. C. Gantier, A. Gautheret, L. Leysalles, M. H. Munos, J. Mayrargue, H. Moskowitz, A. Cavé, R. Hocquemiller; *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 33 (1994) 537-544.
- [73]- C. S. Lee, N. Choy, C. Park, H. Choi, Y. C. Son, S. Kim, J. H. Ok, H. Yoon, S. C. Kim; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 6(6) (1996) 589-594.
- [74]- J. Hughes, G. Mellows; *Journal of Antibiotics* (Tokyo) 31(4) (1978) 330-335.
- [75]- W. Pedreira, L. Anzalone, M. Álvarez, A. Cafferatta; *Revista Médica del Uruguay* 19(2) (2003) 107-116.
- [76]- E. J. Corey, M. Chaykowsky; *Journal of the American Chemical Society* 87 (1965) 1353-1364.

- [77]- V. K. Aggarwal, A. Amjad, M. P. Coogan; *Journal of Organic Chemistry* 62 (1997) 8628-8629.
- [78]- C. Bermand, A. Comel, G. Kirsch; *ARKIVOC* (ii) (2000) 128-132.
- [79]- A. N. Boa, S. Clark, P. R. Hirst and R. Westwood; *Tetrahedron Letters* 44 (2003) 9299-9302.
- [80]- P. Mosset, R. Grée; *Synthesis Communication* 15(8) (1985) 749-757.
- [81]- S. Patai; the Chemistry of the Azido Group, Interscience Publishers (1971).
- [82]- G. A. Jacobs, J. A. Tino, R. Zahler; *Tetrahedron Letters* 30 (1989) 6955-6958.
- [83]- G. Sabitha, R. S. Babu, M. Rajkumar, J. S. Yadav; *Organic Letters* 4(3) (2002) 343-345.
- [84]- G. Sabitha, S. R. Babu, M. S. K. Reddy, J. S. Yadav; *Synthesis* (2002) 2254-2258.
- [85]- A. Bisai, G. Pandey, M. K. Pandey, V. K. Singh; *Tetrahedron Letters* 44 (2003) 5839-5841.
- [86]- J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, B. Jyothirmai, M. S. R. Murty; *Tetrahedron Letters* 46 (2005) 6559-6562.
- [87]- S-W. Chen, S. S. Thakur, W. Li, C-K Shin, R. B. Kawthekar, G-J Kim; *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* 259 (2006) 116-120.
- [88]- B. Das, V. S. Reddy, M. Krishnaiah, Y. K. Rao; *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* 270 (2007) 89-92.
- [89]- B. T. cho, Y. S. Chun; *Tetrahedron: Asymmetry* 3 (1992) 1583-1590.
- [90]- J. Jacques, A. Collet, S.H. Wilen, *Enantiomers, Racemates and Resolution*, John Wiley and Sons, New York, 1981.
- [91]- W. H. Pirkle, T. C. Pochapsky, G. S. Mahler, D. E. Corey, D.S. Reno, D. M. Alessi; *Journal of Organic Chemistry* 51(25) (1986) 4991-5000.
- [92]- Y. Suzuki, H. Takahashi; *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* 31(8) (1983) 2895-2898.
- [93]- Y. Ukaji, T. Watai, T. Sumi, T. Fujisawa; *Chemistry Letters* 20 (9) (1991) 1555-1559.
- [94]- J. K. Whitesell; *Chemistry Reviews* 89(7) (1989) 1581-1590.
- [95]- M. Shimizu, T. Iida, T. Fujisawa; *Chemistry Letters* 24(7) (1995) 609-610.
- [96]- D. Valentine, J. W. Scott; *Synthesis* (1978) 329-356.
- [97]- S. Patai, *The chemistry of carbon-nitrogen double bond*; Interscience Publishers; 1970.
- [98]- H. Schiff; *Annalen der Chemie und Pharmacie* 131 (1864) 118-119.
- [99]- A. M. Dueñas-Romero, P. M. Loiseau, M. Saint-Pierre-Chazalet ; *Biochimica et Biophysica Acta* 1768 (2007) 246-252.

-
- [100]- F. Reyes, R. Fernandez, C. Urda, A. Francesch, S. Bueno, C. D. Eguilior et C. Cuevas; *Tetrahedron* 63 (2007) 2432-2438.
- [101]- O. Lomovskaya, M. S. Warren, A. Lee, J. Galazzo, R. Fronko, M. Lee, J. Blais, D. Cho, S. Chamberland, T. Renau, R. Léger, S. Hecker, W. Watkins, K. Hoshino, H. Ishida, V. Lee; *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 45 (2001) 105.
- [102]- T. E. Renau; R. Léger; E. M. Flamme; M. W. She; C. L. Gannon; K. M. Mathias; O. Lomovskaya; S. Chamberland; V. J. Lee; T. Ohta; K. Nakayama; Y. Ishiada; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 11 (2001) 663-667.
- [103]- A.W. Hofmann; *Ber. Dtsch. Chem.* 14 (1881) 2725.
- [104]- T. Curtius; *J. Prakt. Chem.* 50 (1894) 275-294.
- [105]- W. Lossen; *Ann.* 161 (1872) 347.
- [106]- J. Wagler, D. Gerlach, G. Roewer; *Inorganica Chimica Acta* 360 (2007) 1935-1942.
- [107]- P-J. Aragon, A-D. Yapi, F. Pinguet, J-M. Chezal, J-C. Teulade, Y. Blache; *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* 55(9) (2007) 1349-1355.
- [108]- X. Franck, A. Fournet, E. Prina, R. Mahieux, R. Hocquemillera, B. Figad_erea ; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 14 (2004) 3635-3638.

Résumé

Les quinoléines sont des systèmes hétérocycliques qui rentrent dans la structure d'une large variété de produits naturels. Leur importance est liée à leurs propriétés pharmacologiques et leur efficacité thérapeutique dans des affections variées. C'est dans ce contexte que nous nous sommes intéressés à la synthèse des dérivés de la quinoléine susceptibles de présenter une activité biologique.

La première partie de ce travail est consacrée à une étude bibliographique sur l'intérêt biologique et les méthodes de synthèse des dérivés quinoléiques.

La deuxième partie porte sur la synthèse des dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléine par l'action du réactif de Vilsmeier sur les acétanilides correspondants suivie d'une série de réactions pour donner les dérivés de 2-éthoxy-3-formylquinoléine.

La troisième partie concerne la synthèse des dérivés d'époxydes et d'azidoalcools quinoléiques. L'action d'ylure de soufre sur les dérivés de 2-éthoxy-3-formylquinoléine conduit à la formation des époxydes correspondants. L'ouverture de ces derniers par l'azide donne deux régioisomères d'azidoalcools.

La dernière partie décrit la condensation des dérivés de 2-éthoxy-3-formylquinoléine précédemment préparés avec une amine chirale qui conduit à la formation des imines correspondantes. La réduction de ces imines a permis d'avoir des amines quinoléiques.

Mots clés : Quinoléine, Vilsmeier, époxyde, azidoalcool, imine, amine.

Abstract

Quinolines are heterocyclic systems which are within the structure of a wide variety of natural products. Their importance is related to their pharmacological properties and their therapeutic effectiveness in varied domains. In this context we were interested in the synthesis of derived from quinoline likely to present a biological activity.

The first part of this work is devoted to a bibliographical study on the biological interest and the methods of synthesis of the quinoline derivatives.

The second part is related to the synthesis of derivatives from 2-chloro-3-formylquinoline by the action of the reagent of Vilsmeier on corresponding acetanilide followed by a series of reactions to give the derivatives of 2-ethoxy-3-formylquinoline.

The third part is related to the synthesis of derivatives from quinoline epoxides and azidoalcohols. The sulphur ylide action on the derivatives of 2-ethoxy-3-formylquinoline leads to the formation of corresponding epoxides. The opening of the latter by azide gives two regioisomers of azidoalcohol.

The last part describes the condensation of derivatives from 2-ethoxy-3-formylquinoline previously prepared with a chiral amine which led to the formation of the corresponding imines. The reduction of these imines made it possible to have quinoline amines.

Key words: Quinoline, Vilsmeier, epoxide, azido alcohol, imine, amine.

الملخص

الكينولينات هي أنظمة حلقيّة تتواجد في العديد من المركبات الطبيعيّة. أهميتها ترجع إلى خصائصها الصيدلانية وفعاليتها العلاجية في مجموعة متنوّعة من الأمراض. وفي هذا السياق كان اهتمامنا باصطناع مشتقاتها التي من المحتمل أن يكون لها نشاط بيولوجي.

الجزء الأول من هذا العمل يهتم بالدراسة البيولوجية لمشتقات الكينولينات ومختلف طرق اصطناعها.

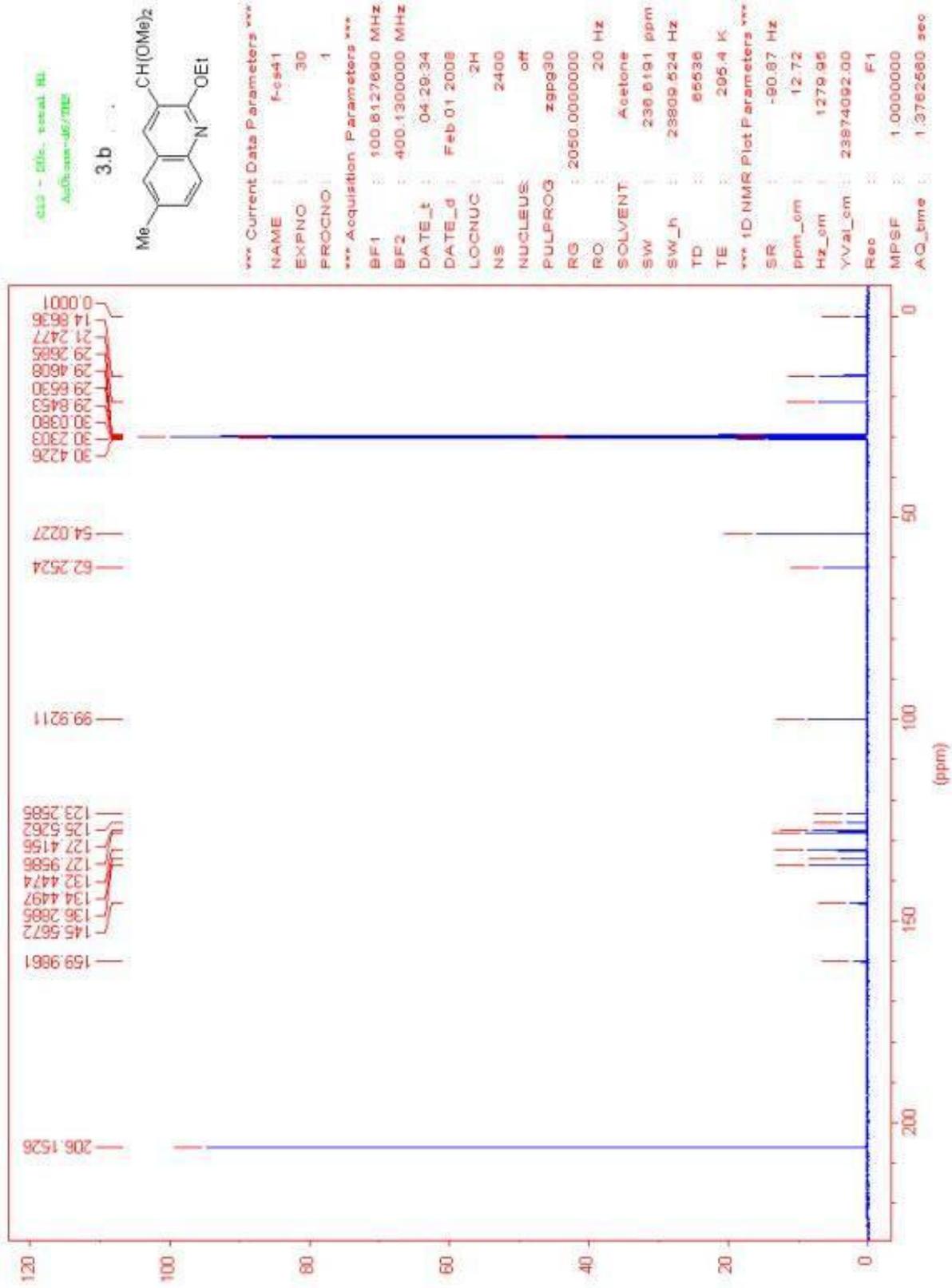
الجزء الثاني يشمل تحضير مشتقات 2-كلورو-3-فورميل كينولين ابتداءً من مشتقات الأنيلين، تتبعها سلسلة من التفاعلات لكي نحصل على مشتقات 2-إيثوكسي-3-فورميل كينولين.

الجزء الثالث يخص اصطناع المشتقات الإيوكسيدية والكحولات الأزيدية الكينولينية. ان تفاعل الملح الكبريتي مع مشتقات 2-إيثوكسي-3-فورميل كينولين يؤدي إلى تشكّل الإيوكسيد المرافق. ويتم فتح حلقة الإيوكسيد بواسطة الأزيد ليعطي تماكباً موضعياً من الأزيدات الكحولية الكينولينية.

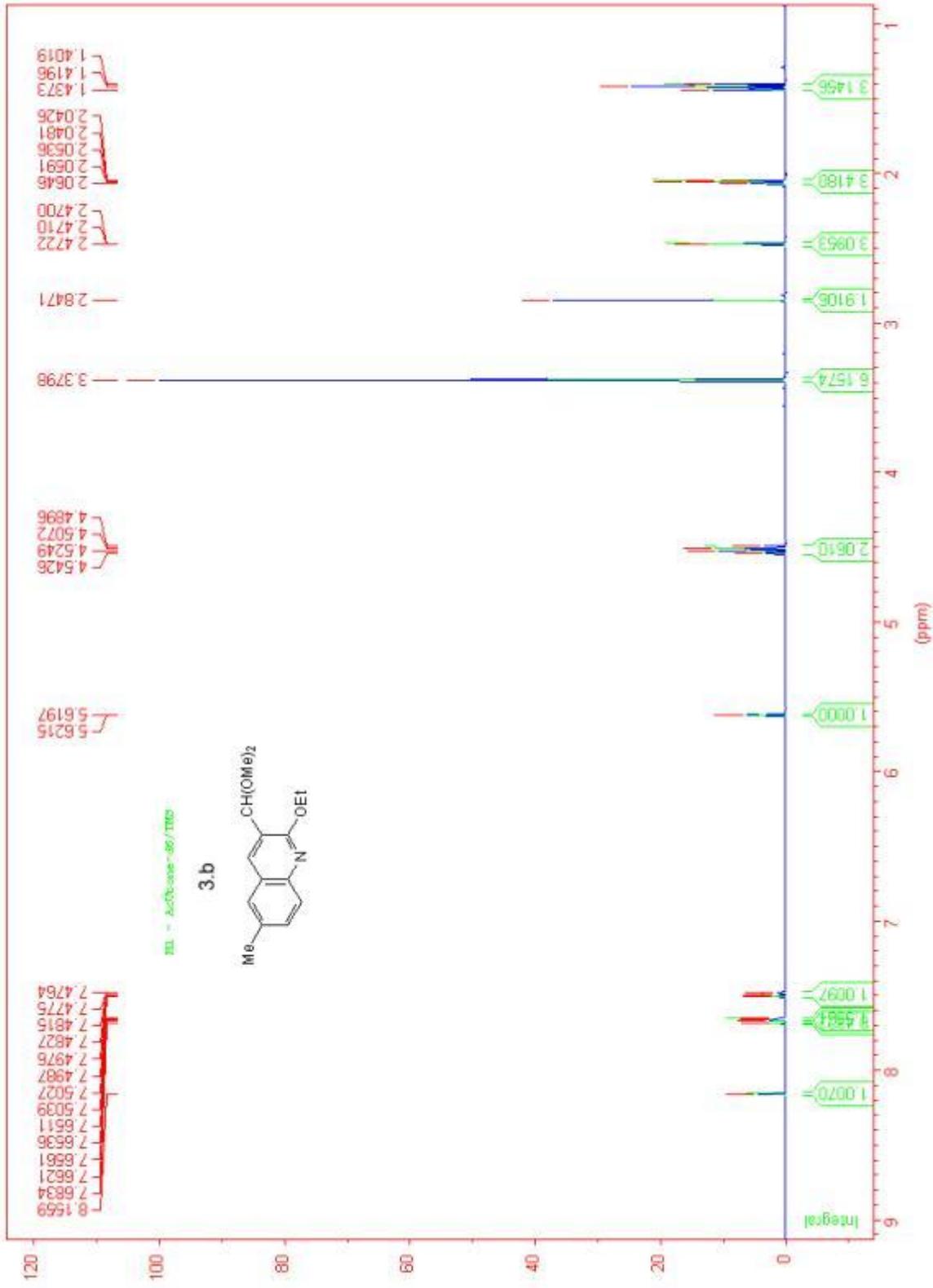
أما الجزء الأخير يصف تكثيف مشتقات 2-إيثوكسي-3-فورميل كينولين التي سبق تحضيرها مع الأمين ذو نشاط ضوئي لتشكيل الإيمينات. وأخيراً إرجاع هاته الأخيرة يعطي لنا الأمينات.

مفاتيح اللفظ: كينولين، الإيوكسيد، الكحولات الأزيدية، الإيمين، الأمين.

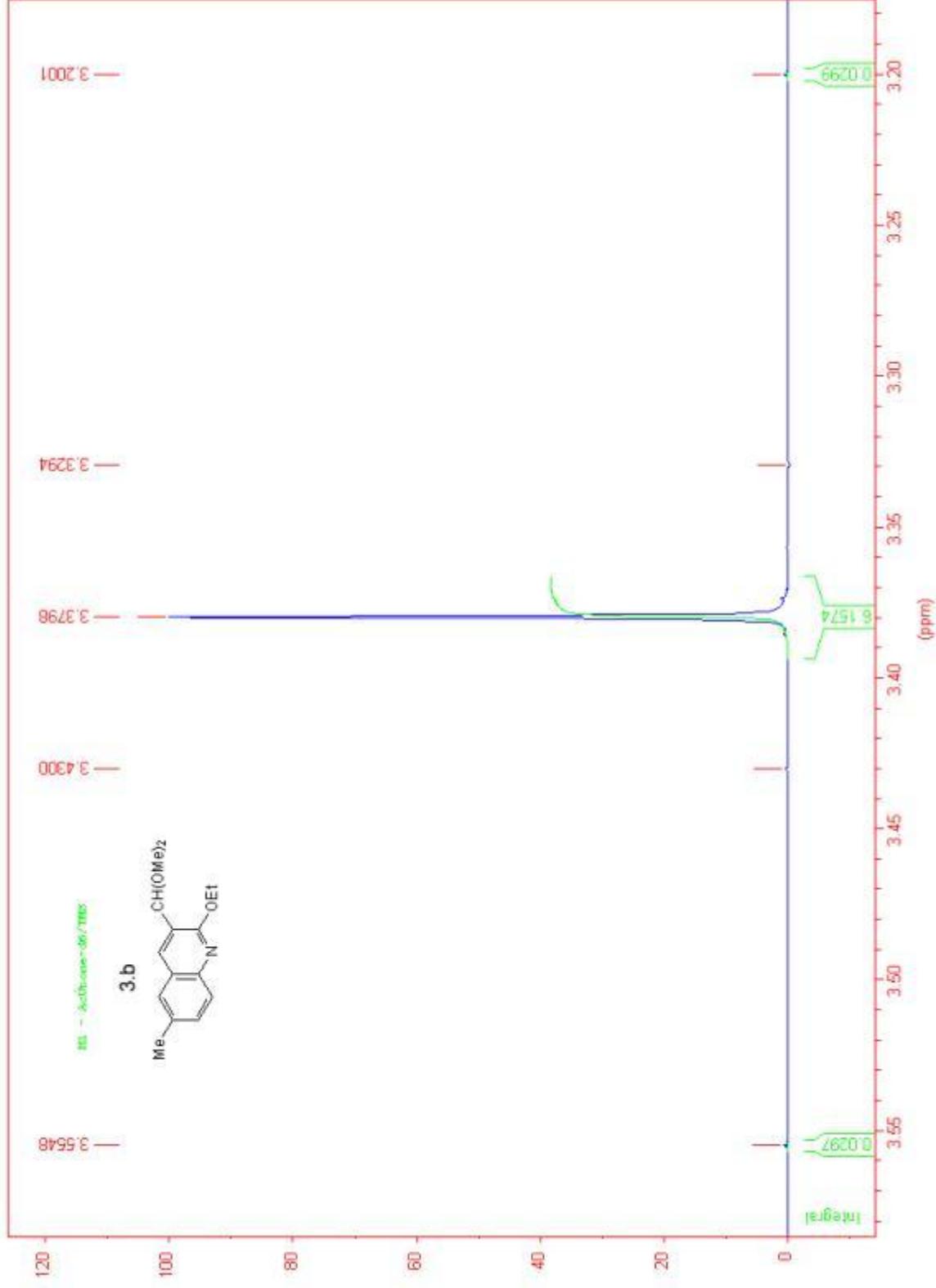
Annexe



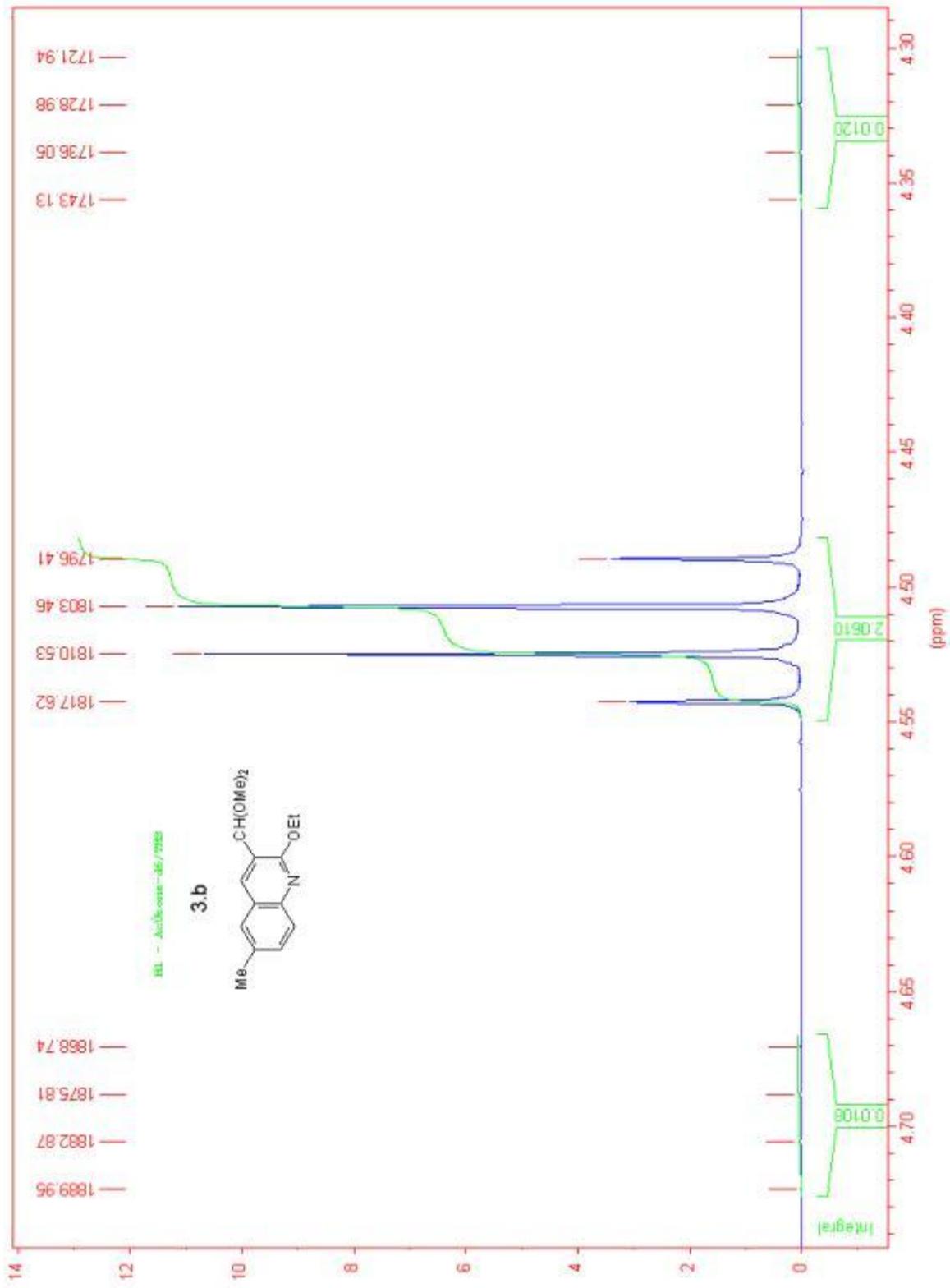
Spectre RMN ¹³C du composé 3.b



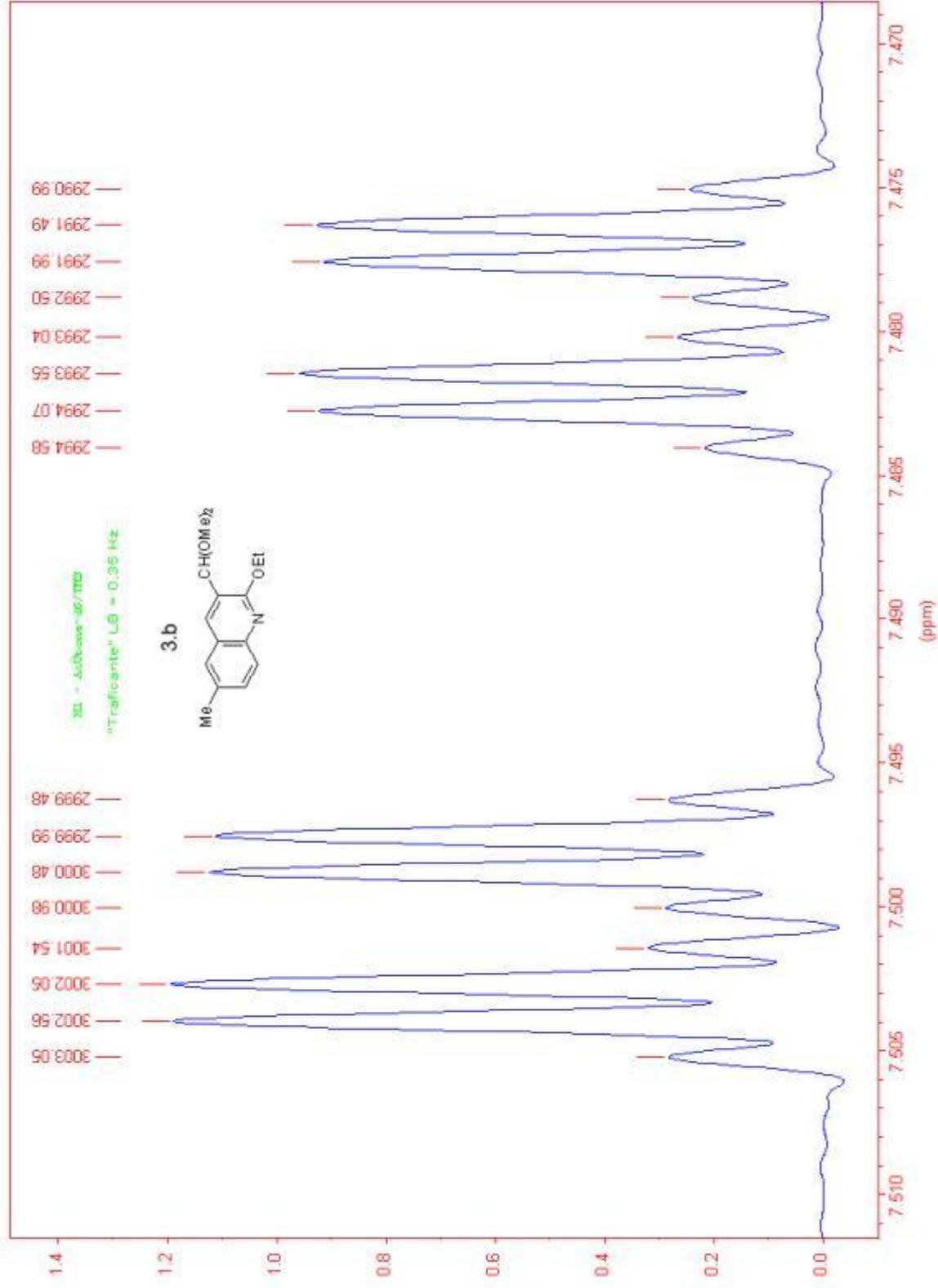
Spectre RMN ¹H du composé **3.b**



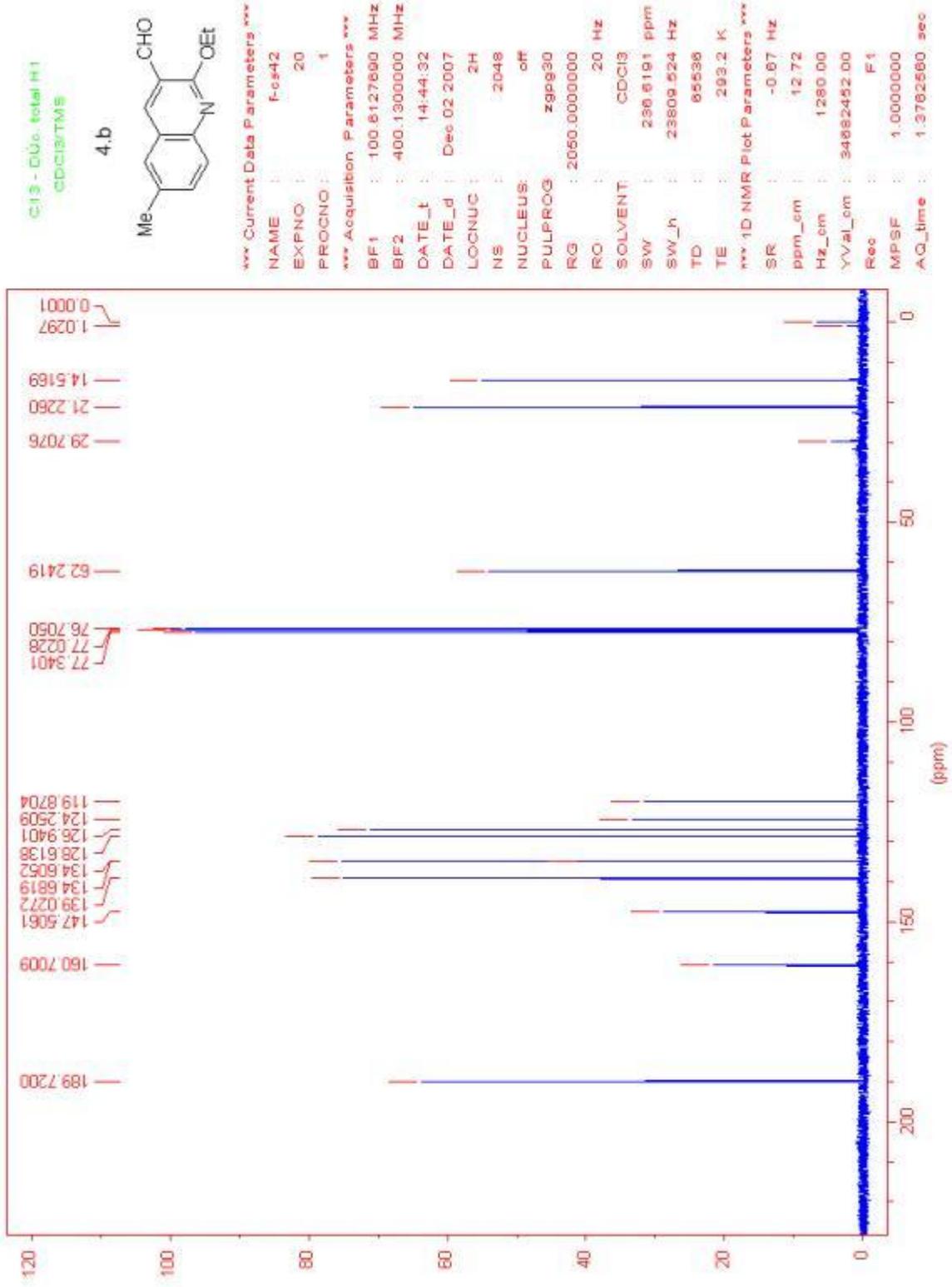
Spectre RMN ^1H du composé **3.b**



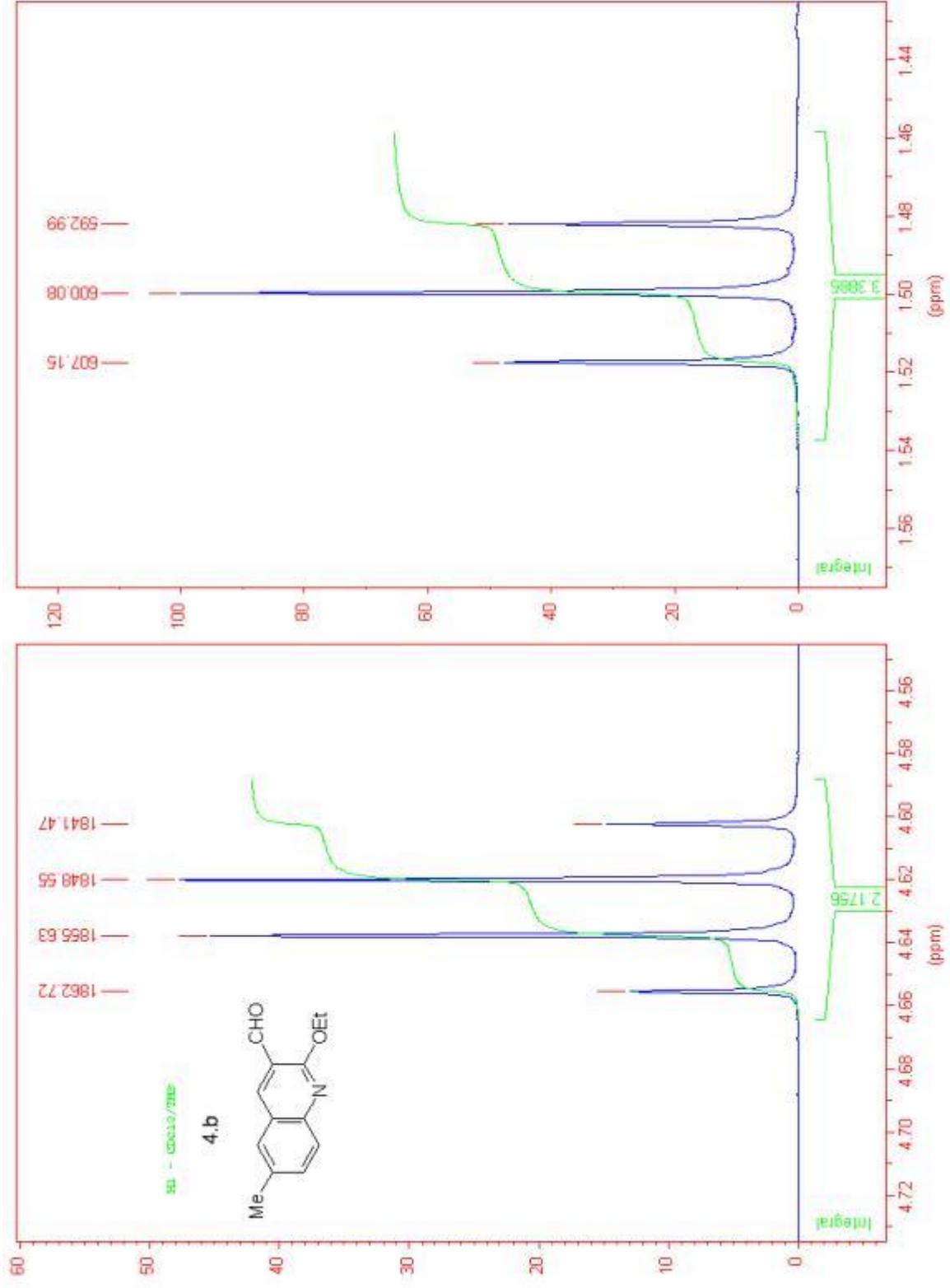
Spectre RMN ¹H du composé 3.b



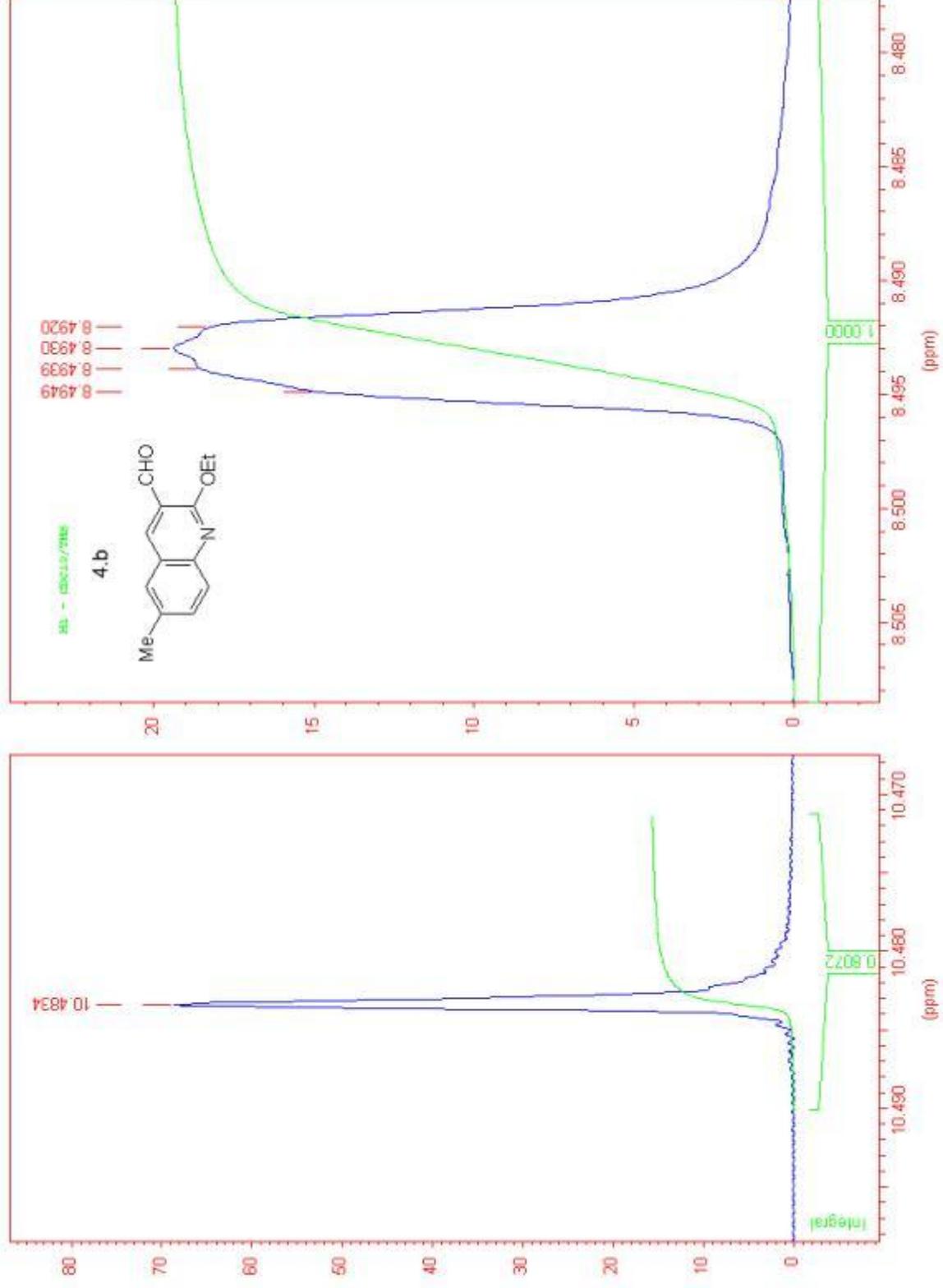
Spectre RMN ^1H du composé 3.b



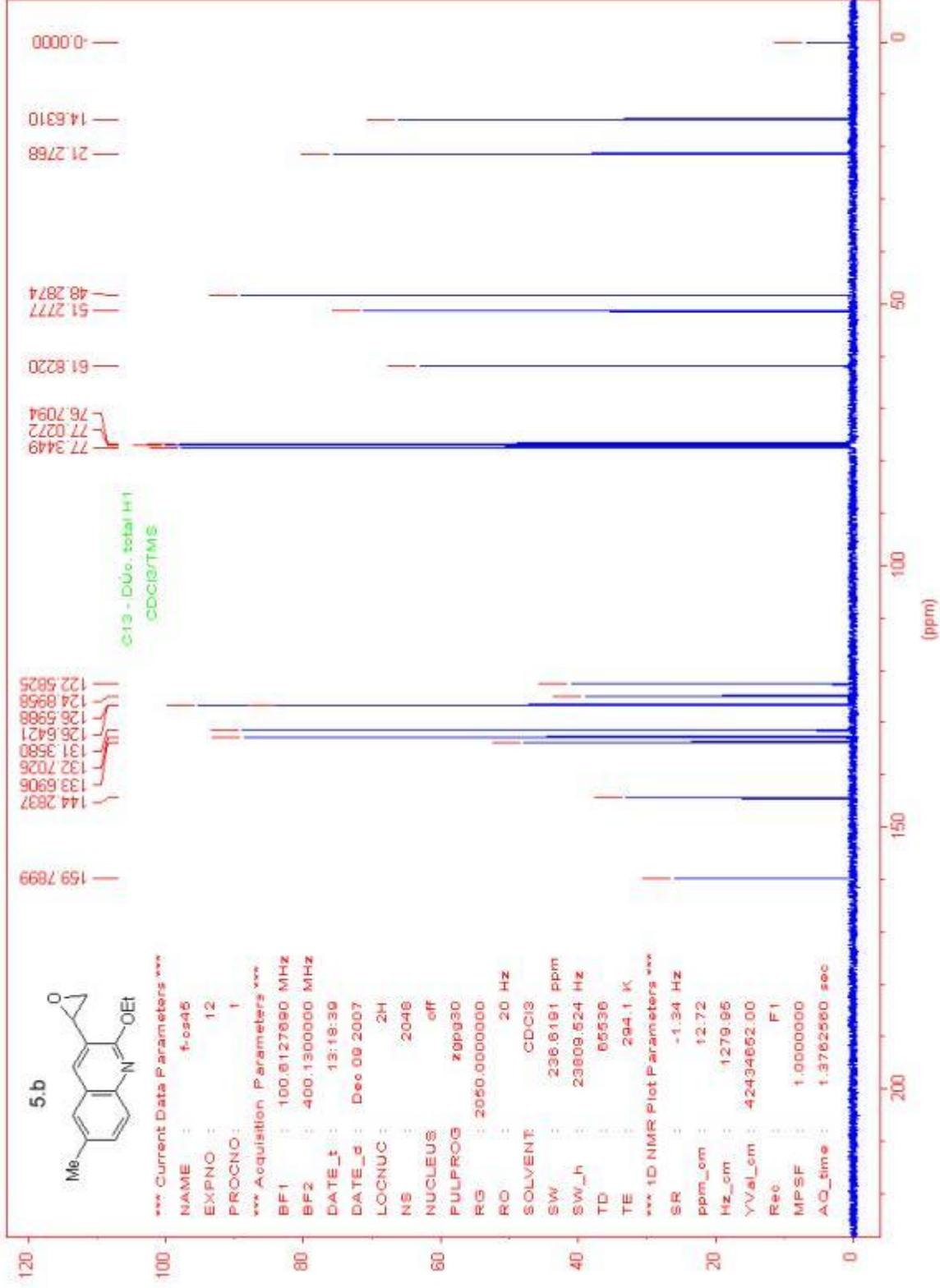
Spectre RMN ¹³C du composé 4.b



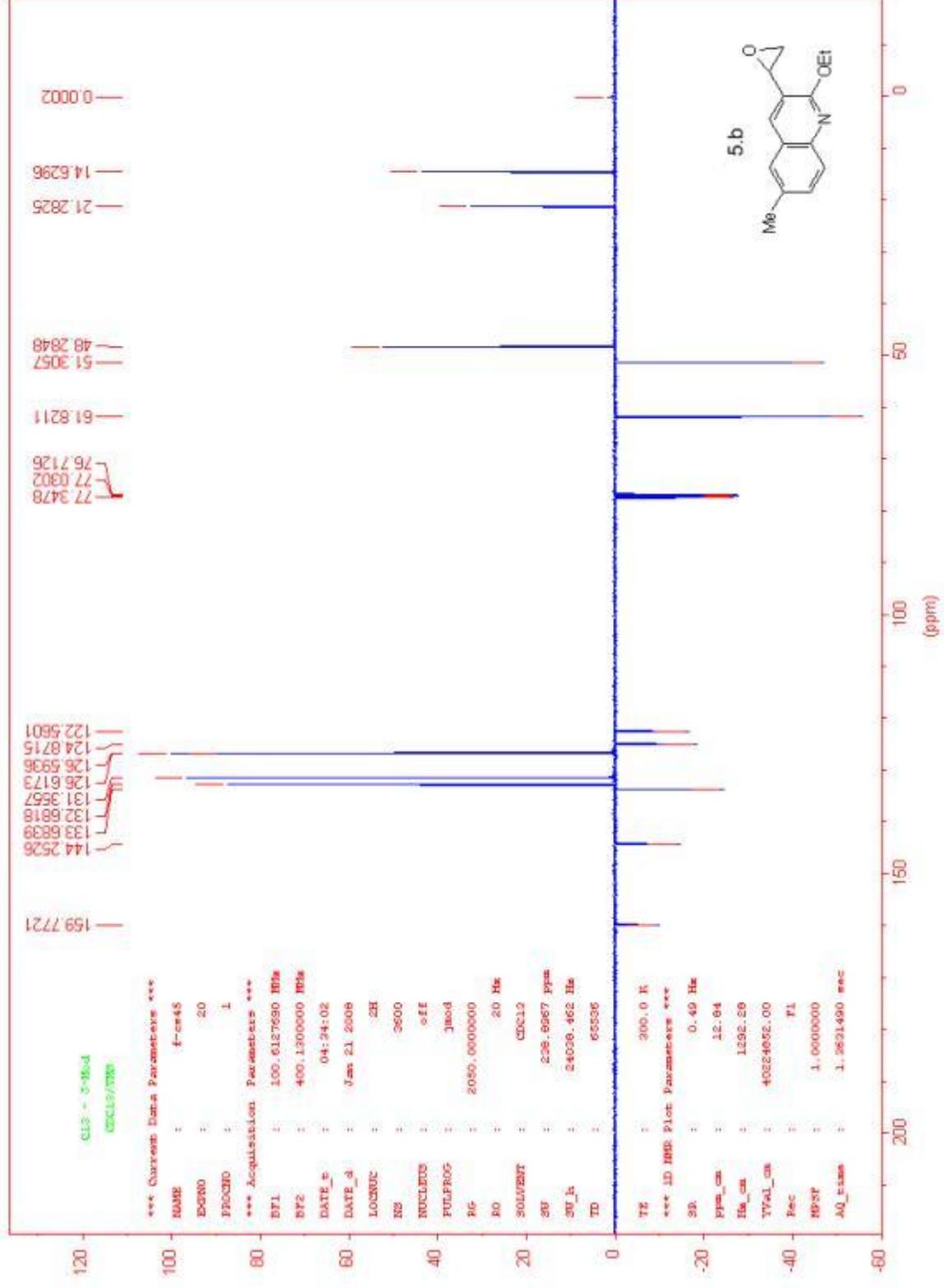
Spectre RMN ¹H du composé 4.b



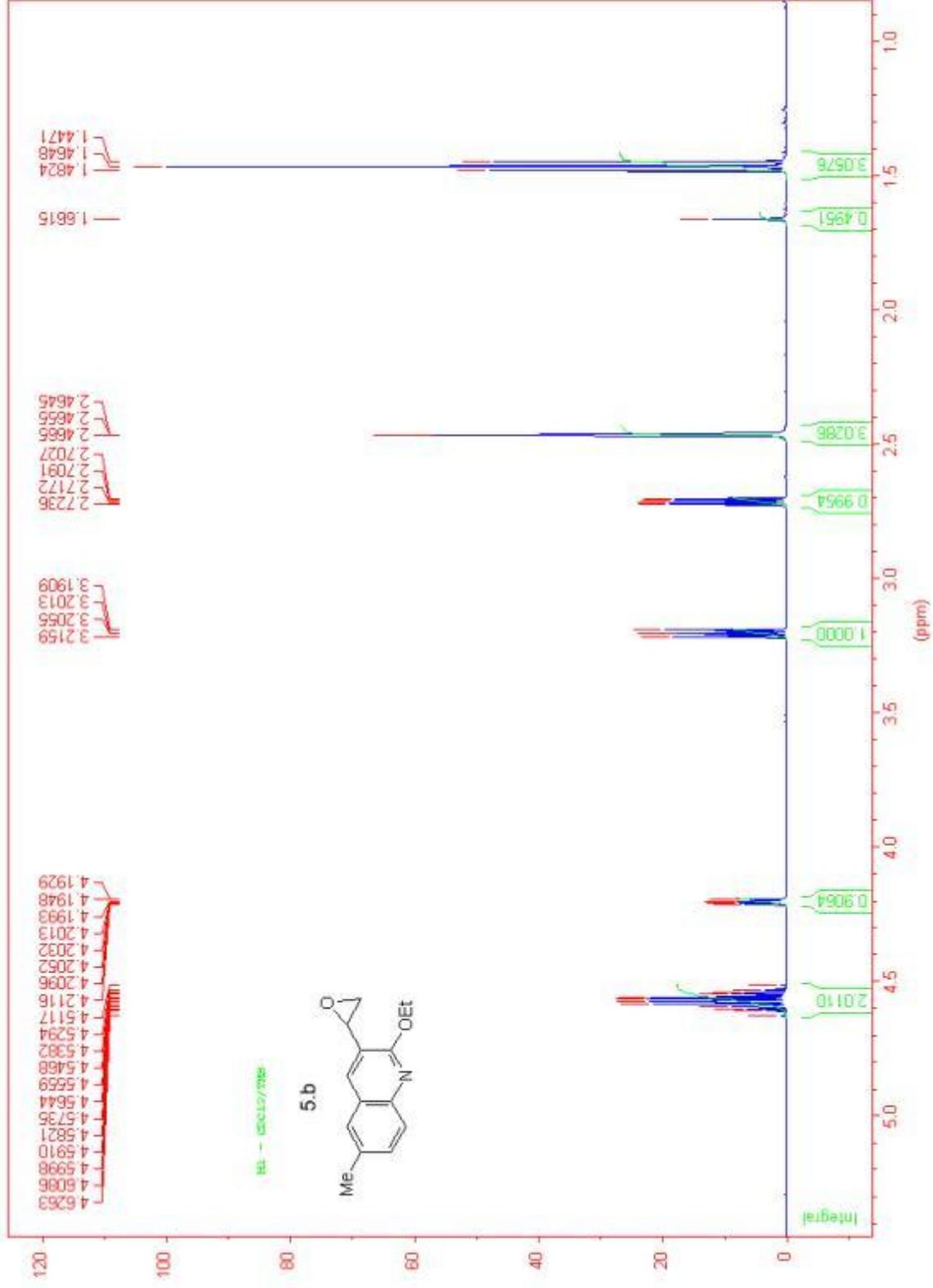
Spectre RMN ^1H du composé **4.b**



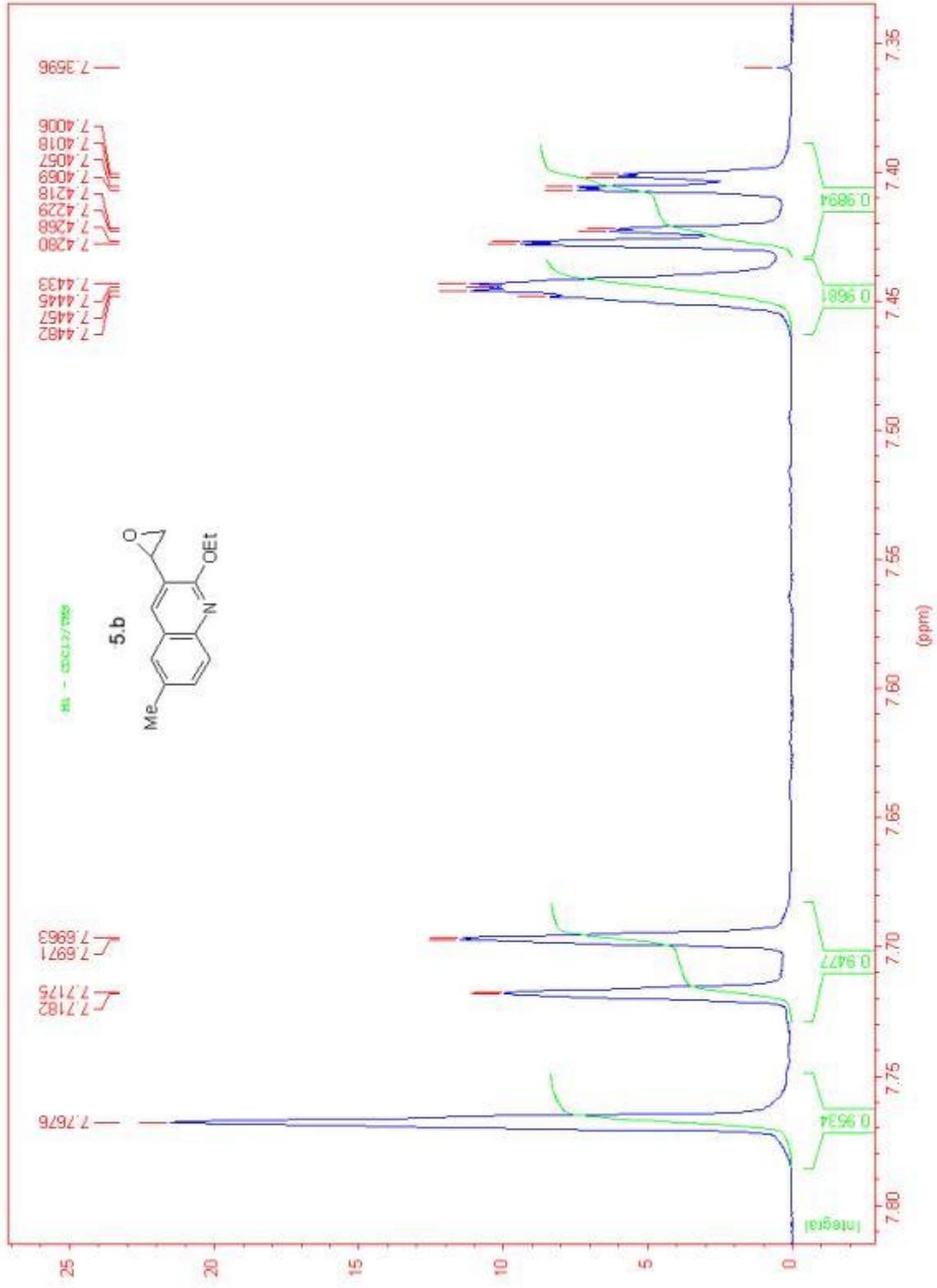
Spectre RMN ^{13}C du composé 5.b



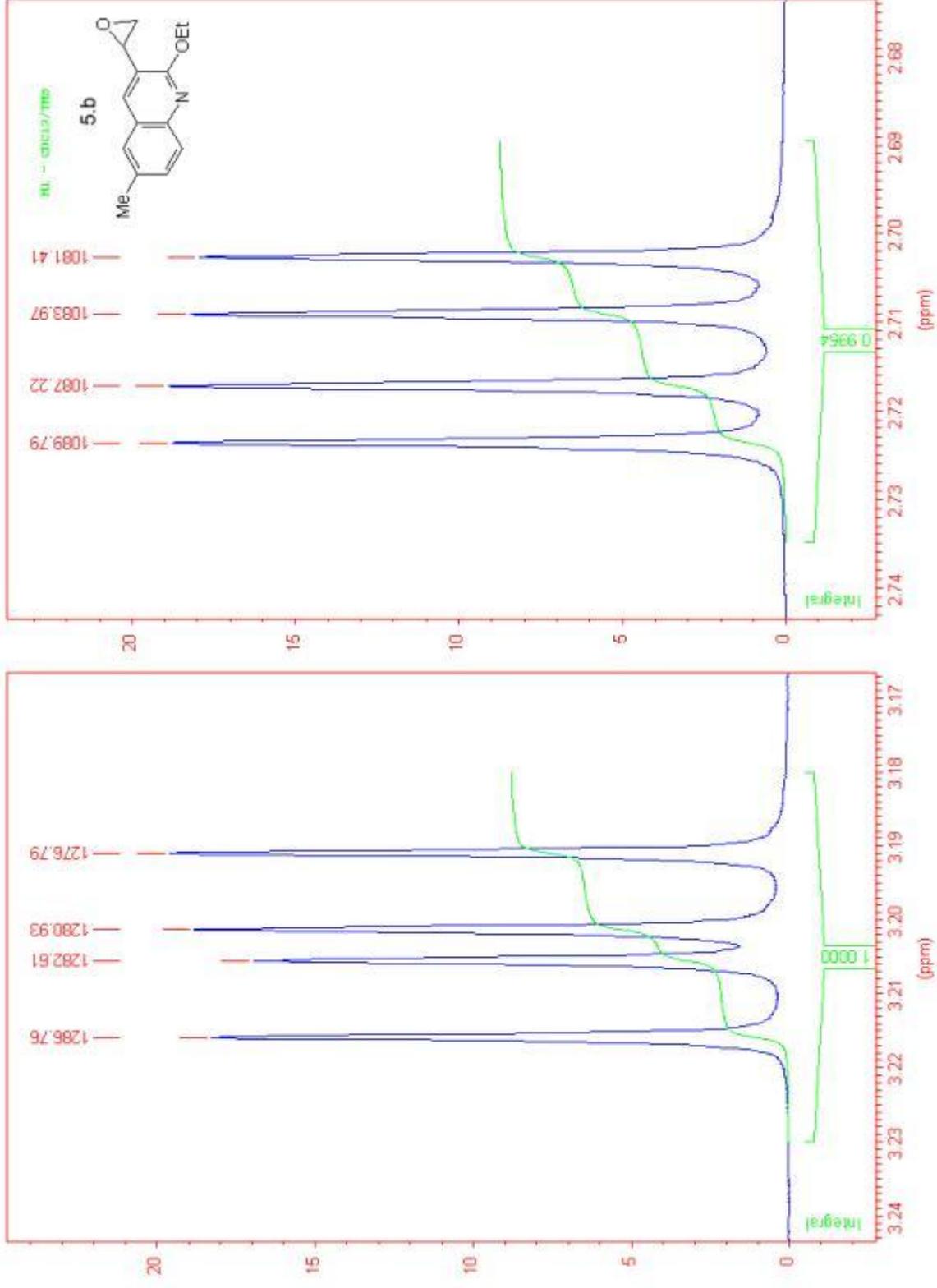
Spectre RMN ¹³C J-modulé du composé 5.b



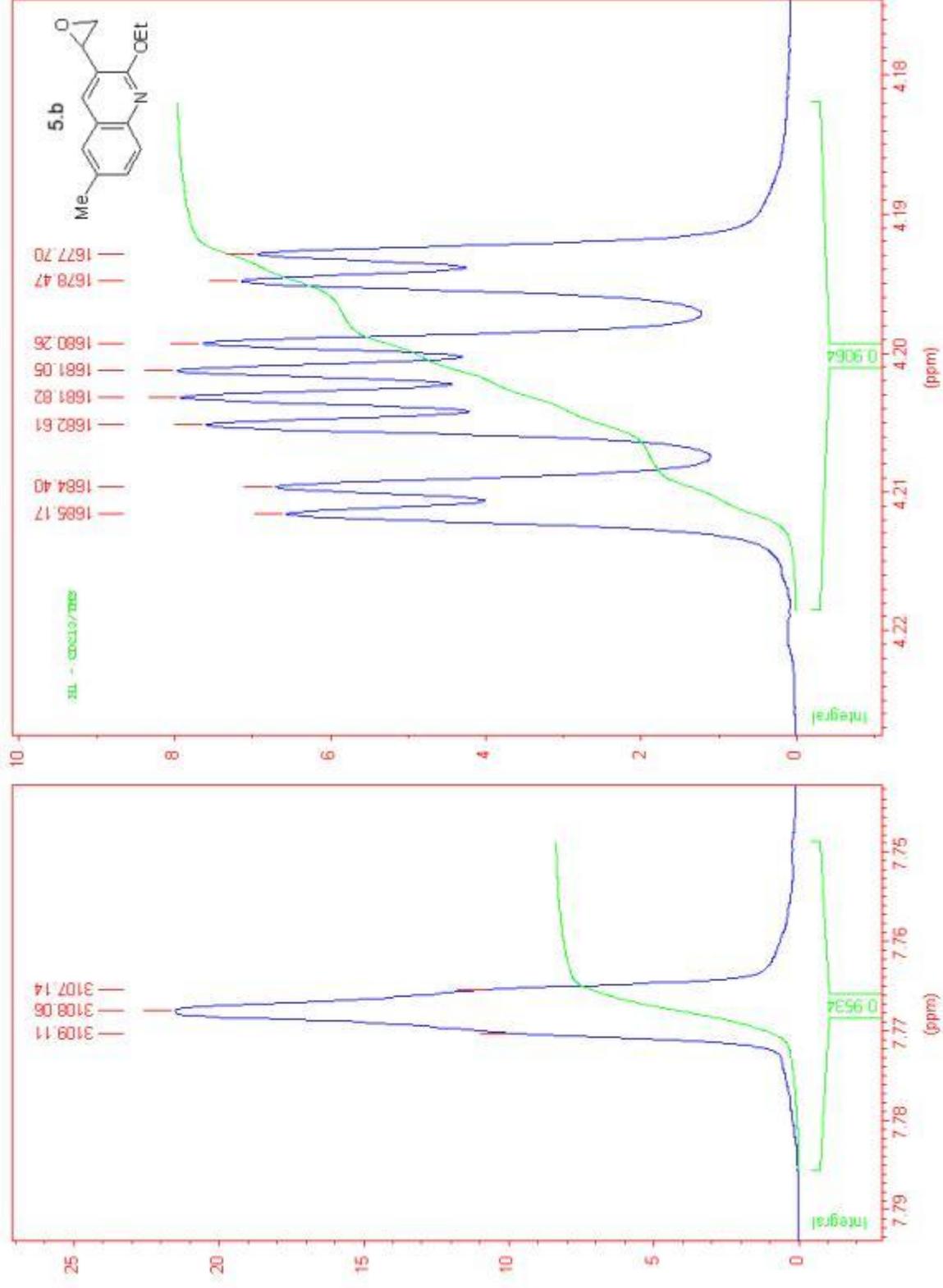
Spectre RMN ^1H du composé **5.b**



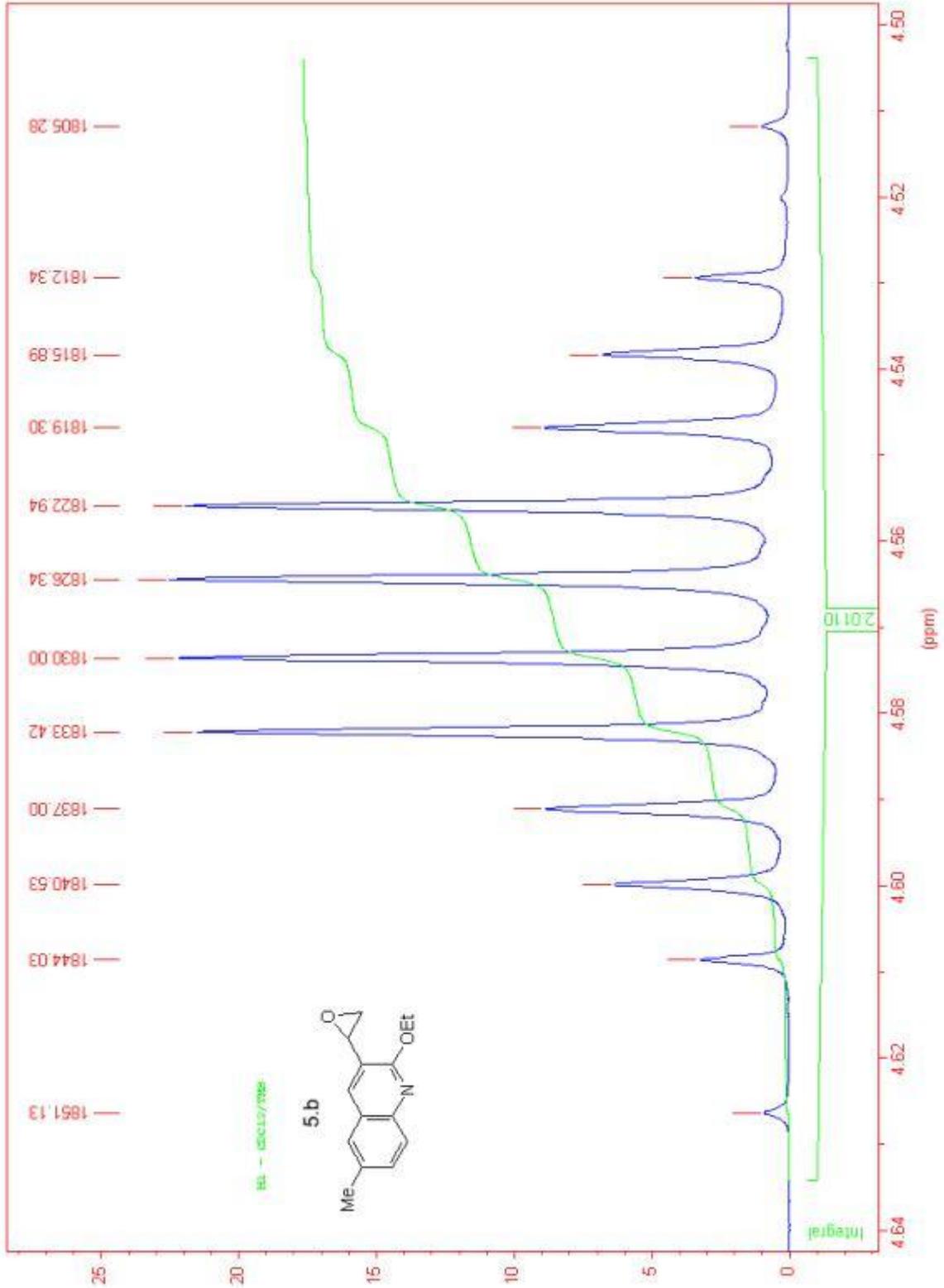
Spectre RMN ¹H du composé 5.b



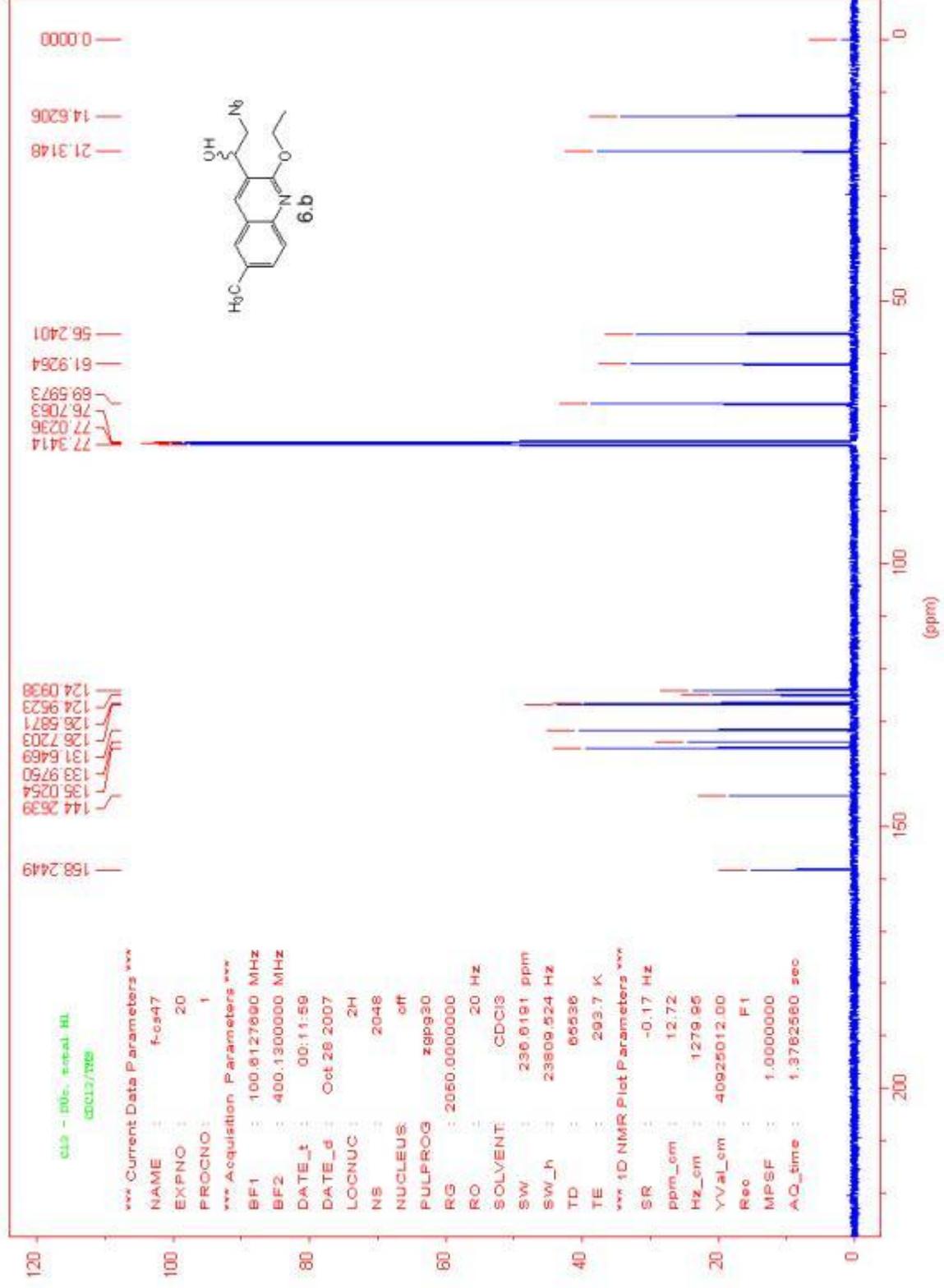
Spectre RMN ^1H du composé **5.b**



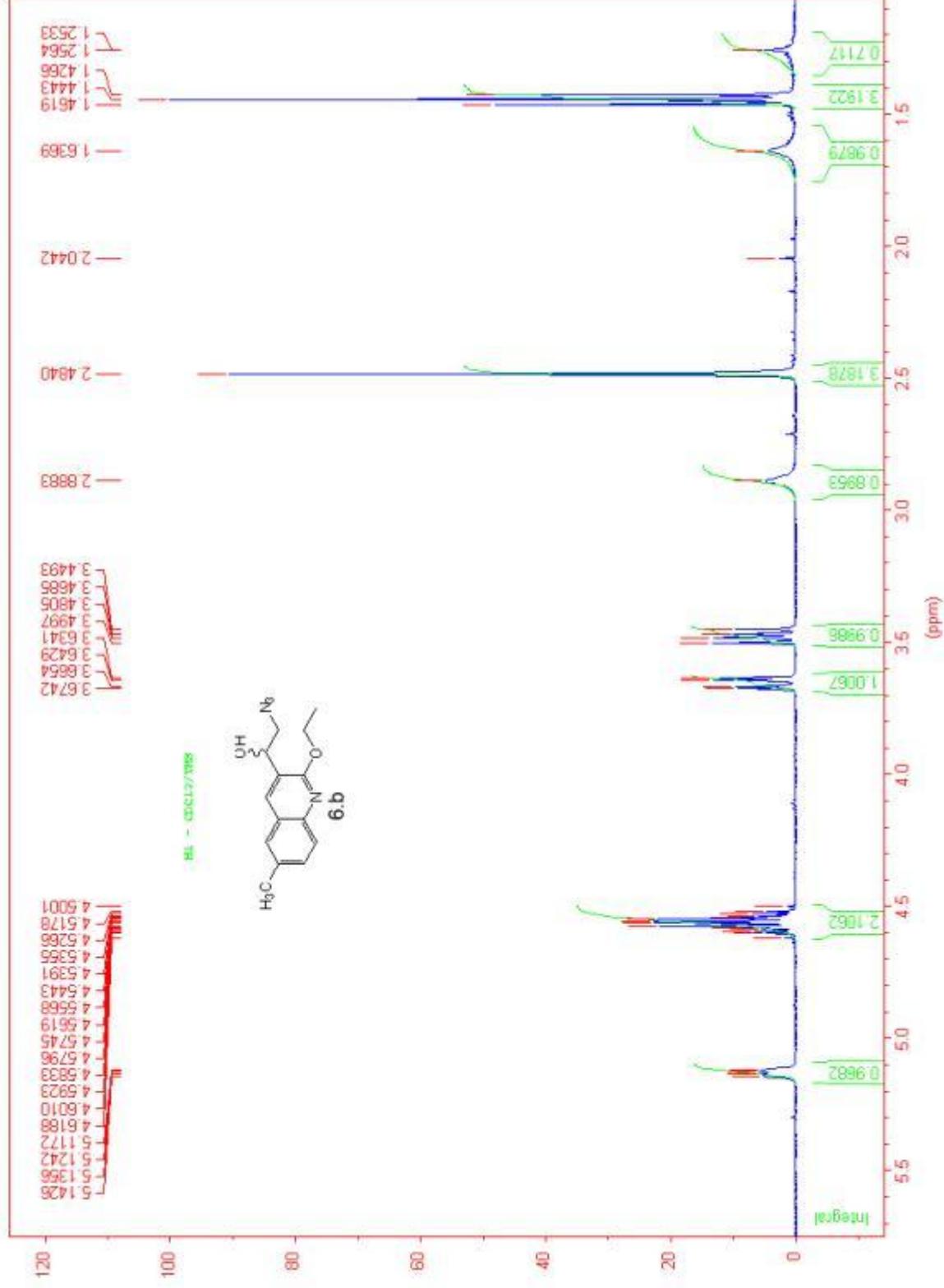
Spectre RMN ¹H du composé 5.b



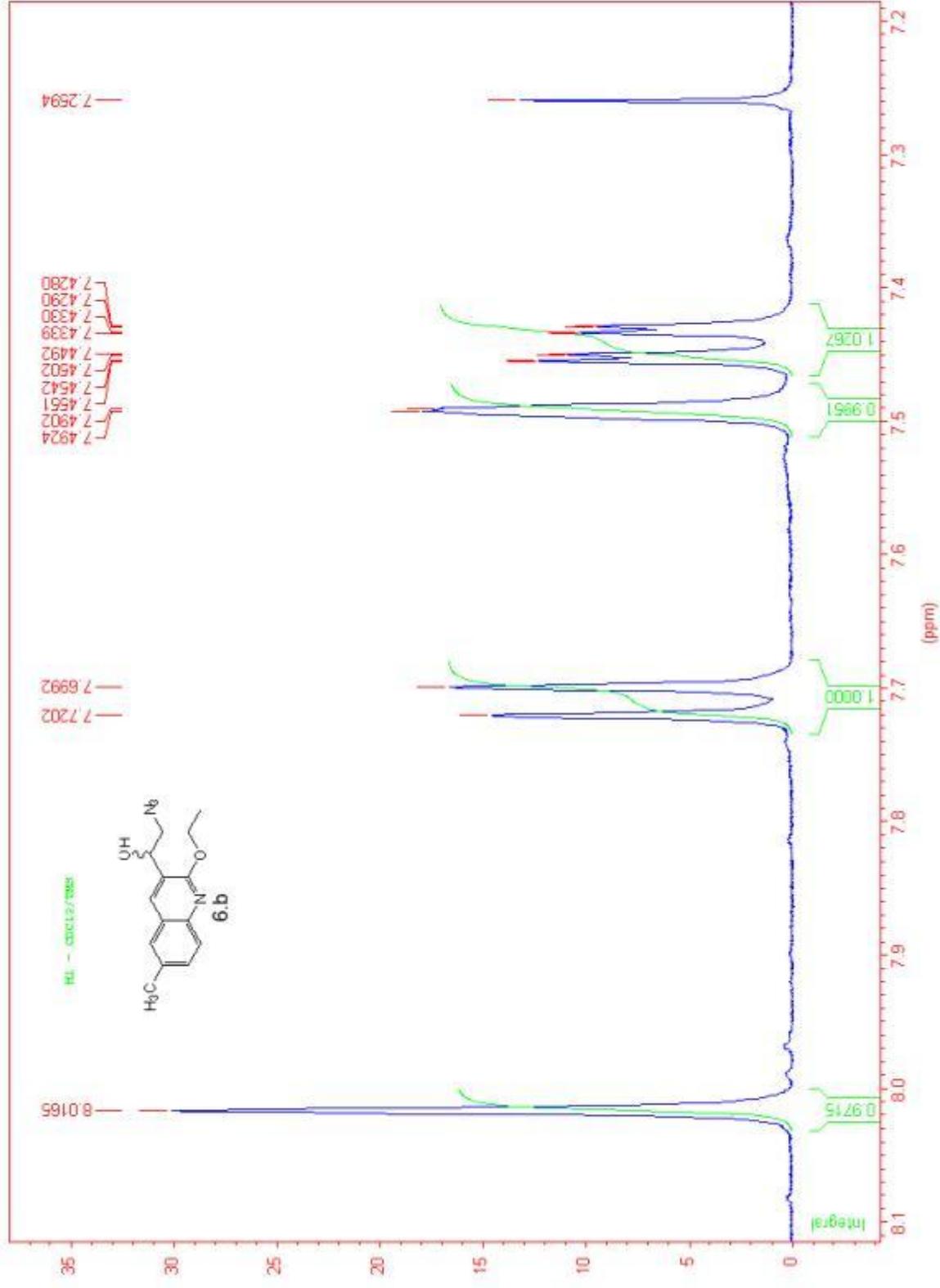
Spectre RMN ¹H du composé 5.b



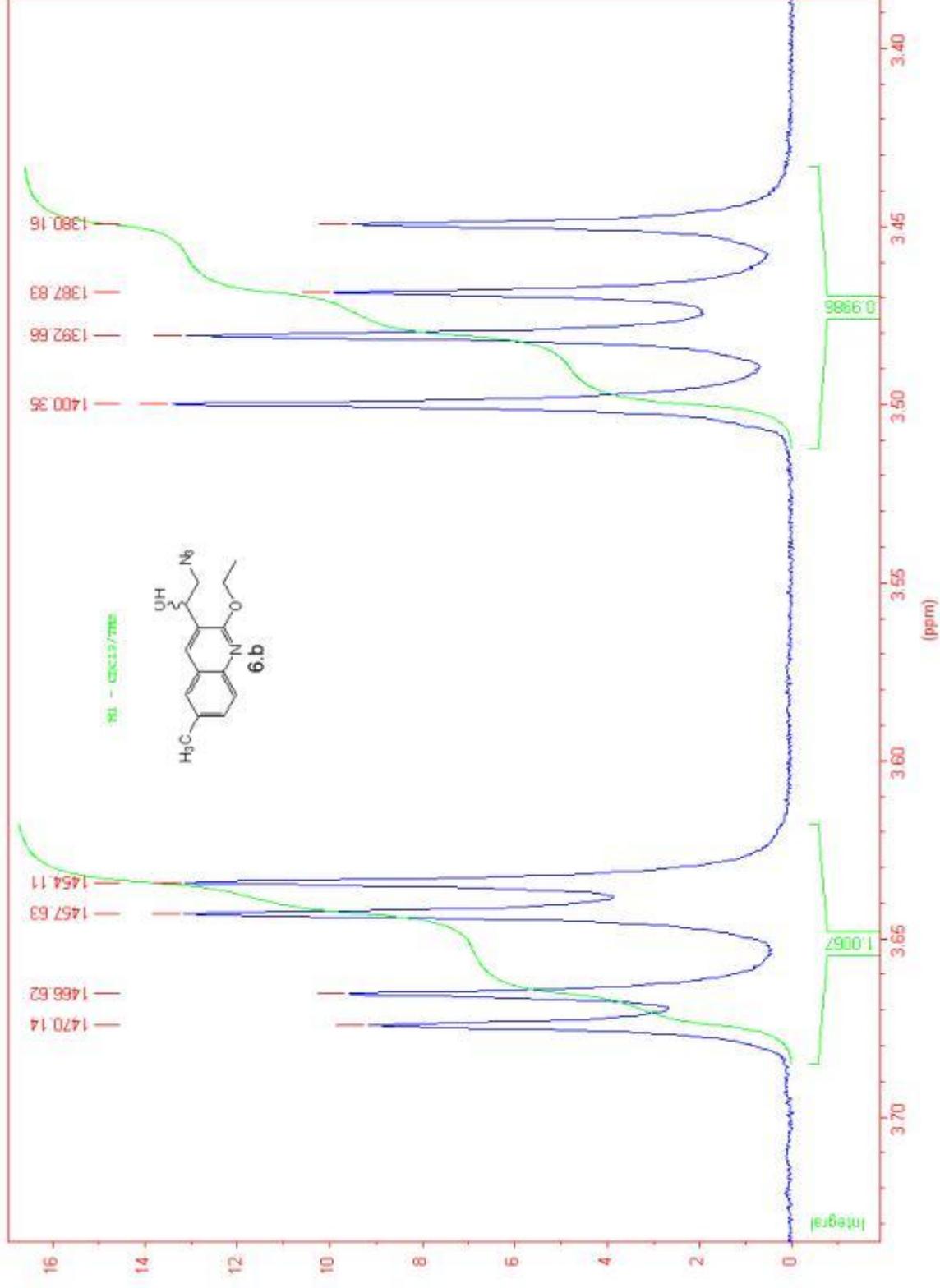
Spectre RMN ¹³C du composé 6.b



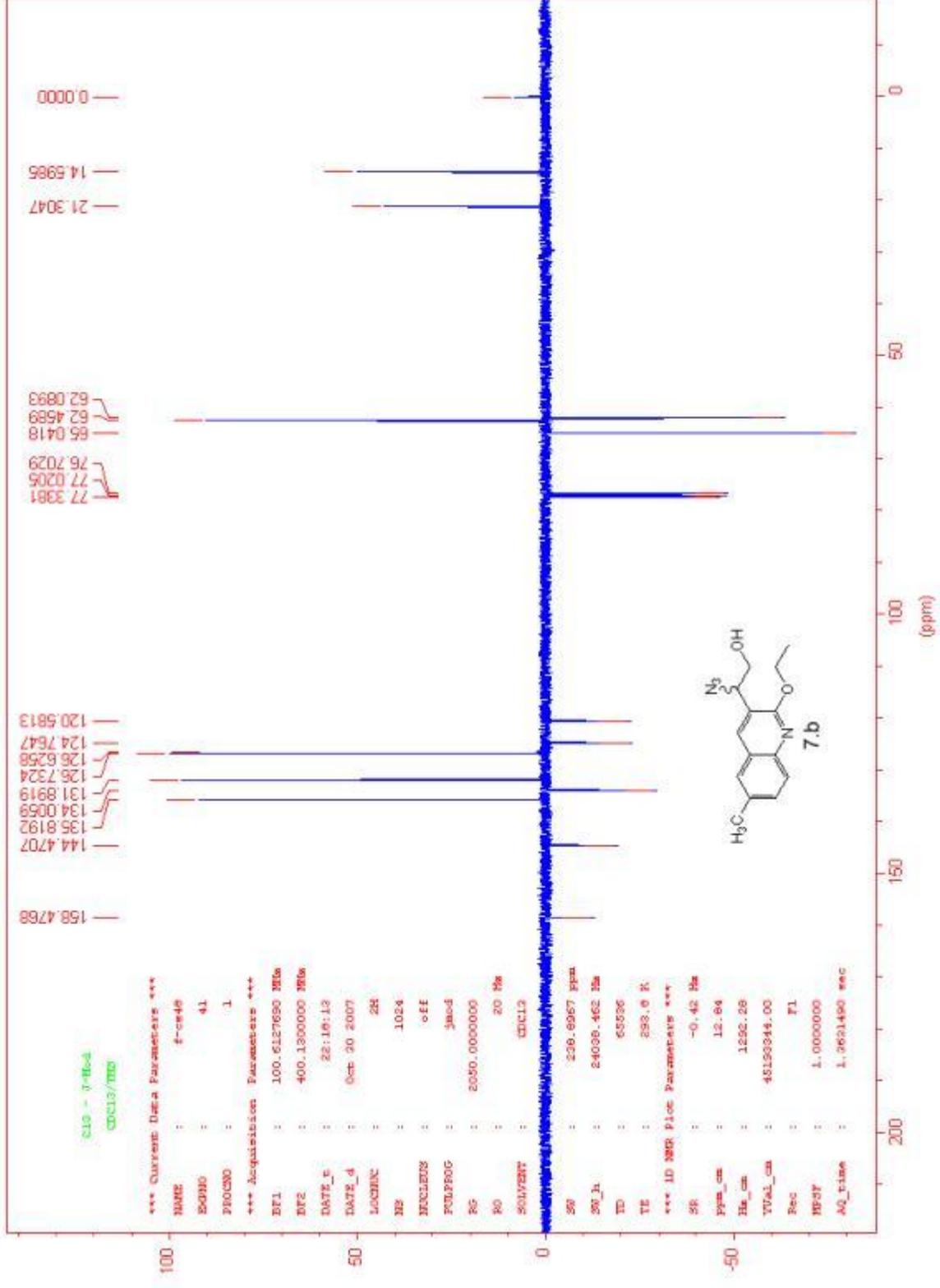
Spectre RMN ¹H du composé 6.b



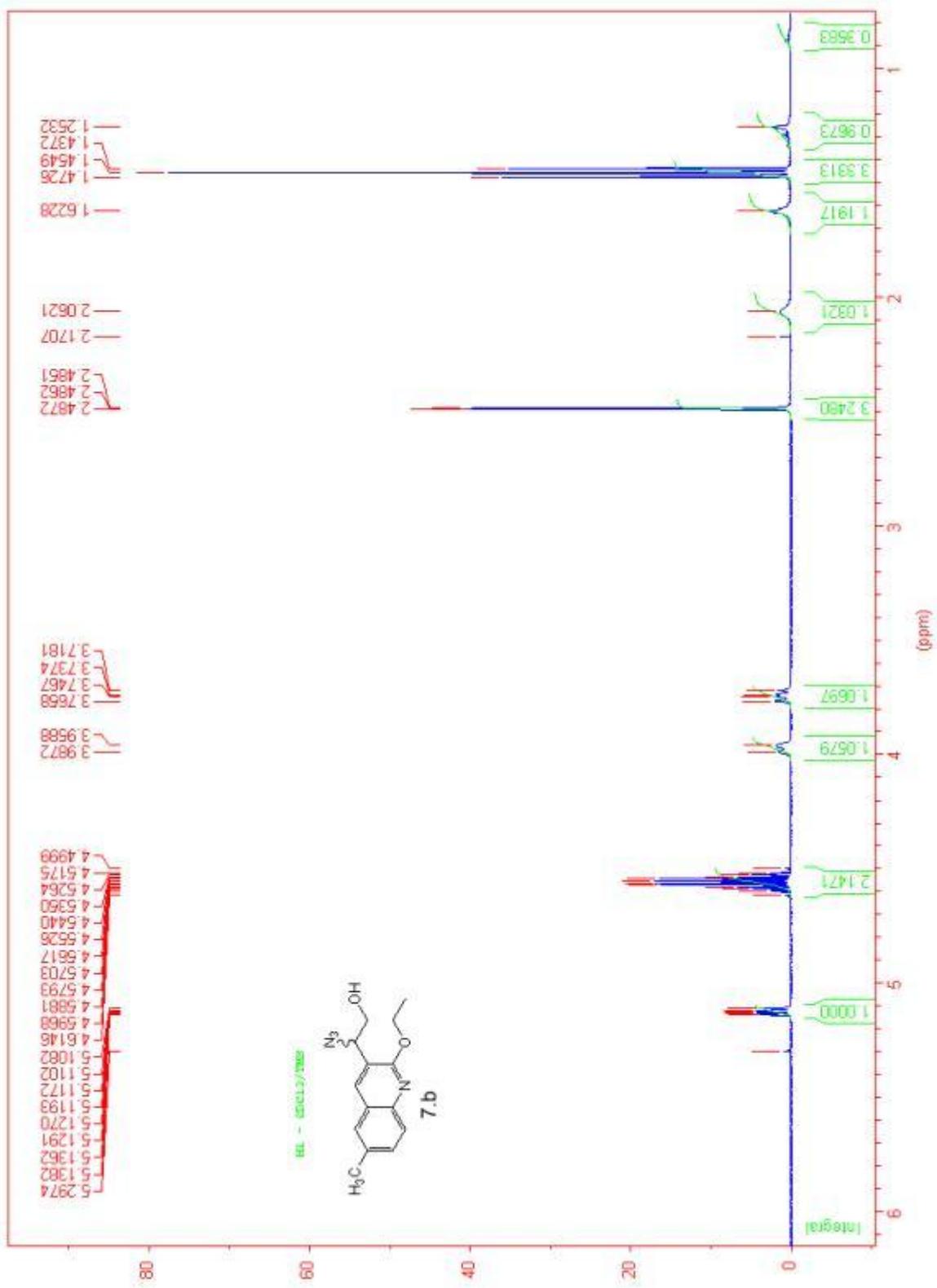
Spectre RMN ^1H du composé **6.b**



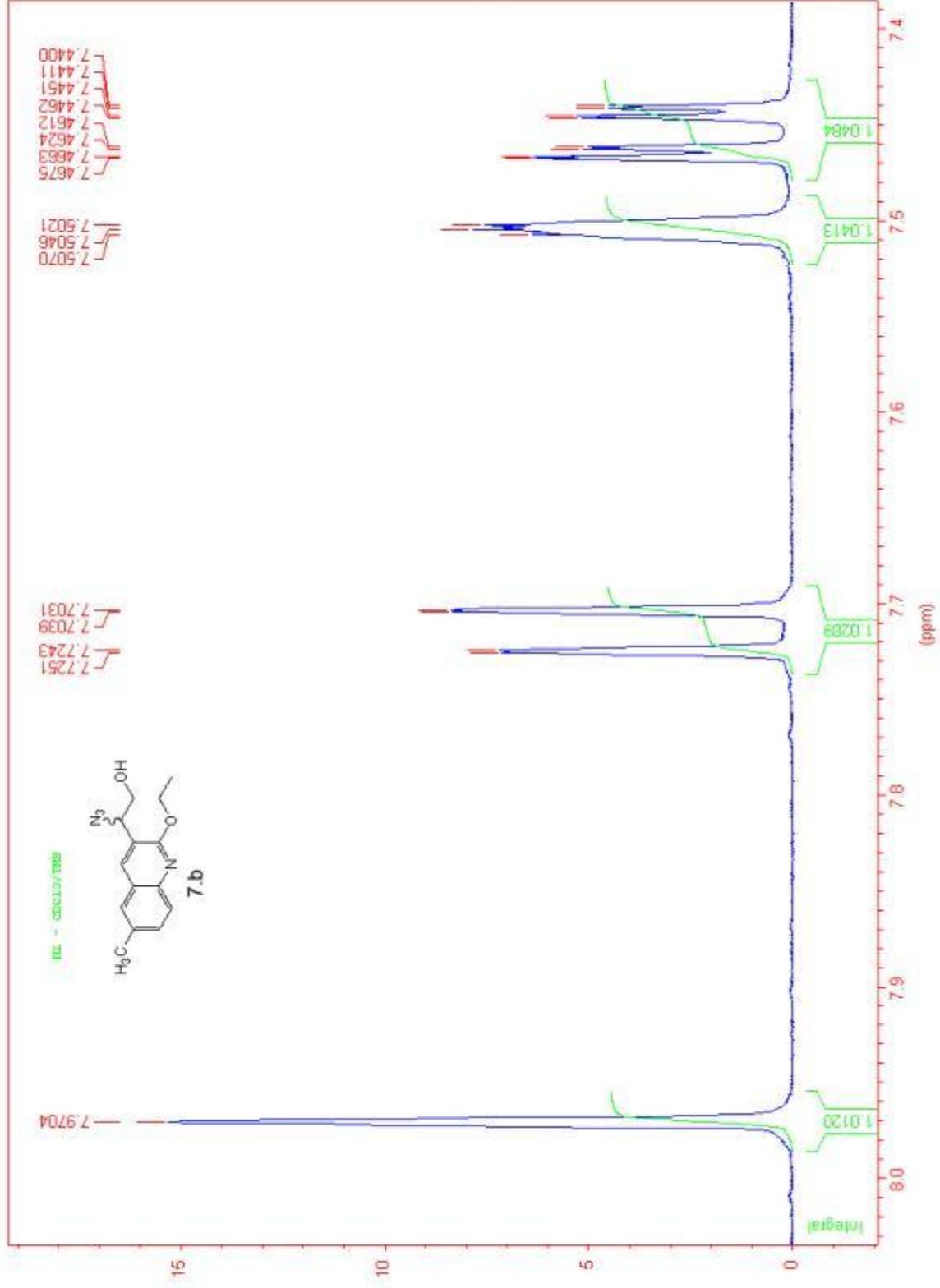
Spectre RMN ¹H du composé **6.b**



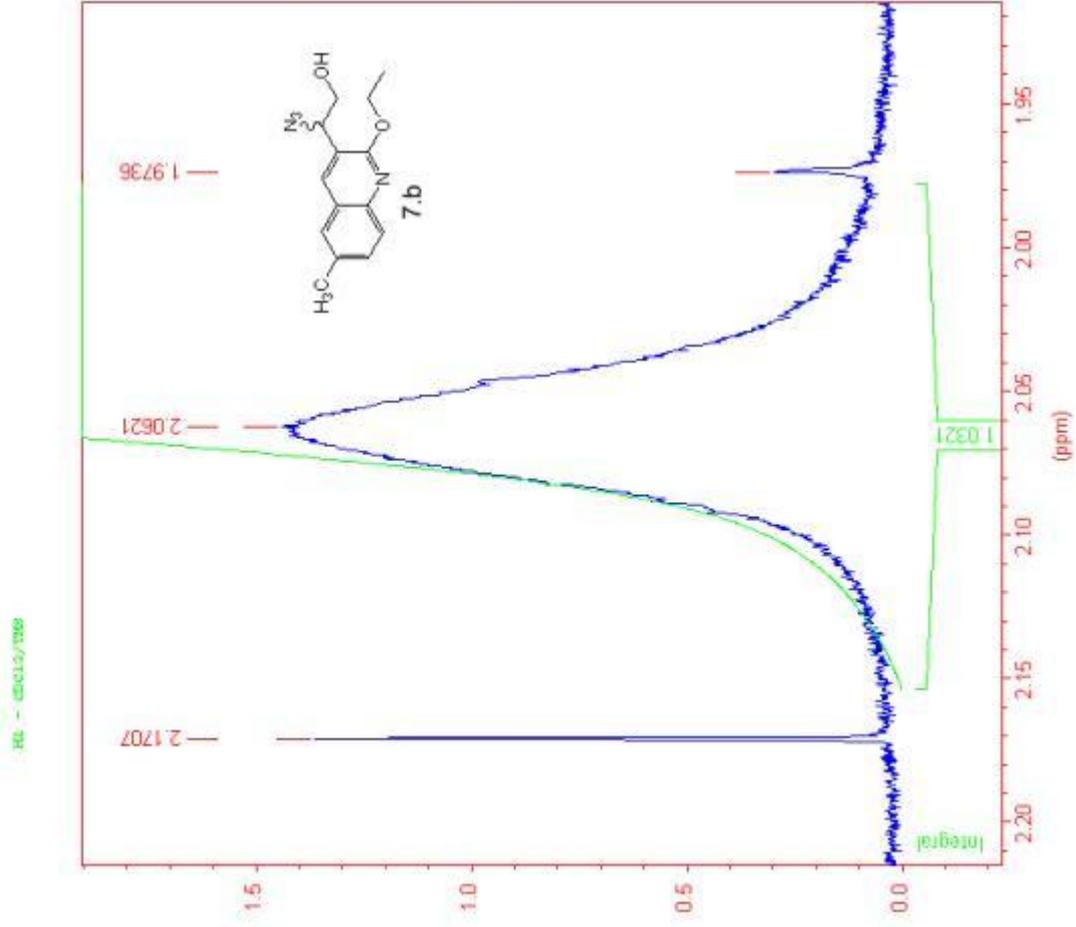
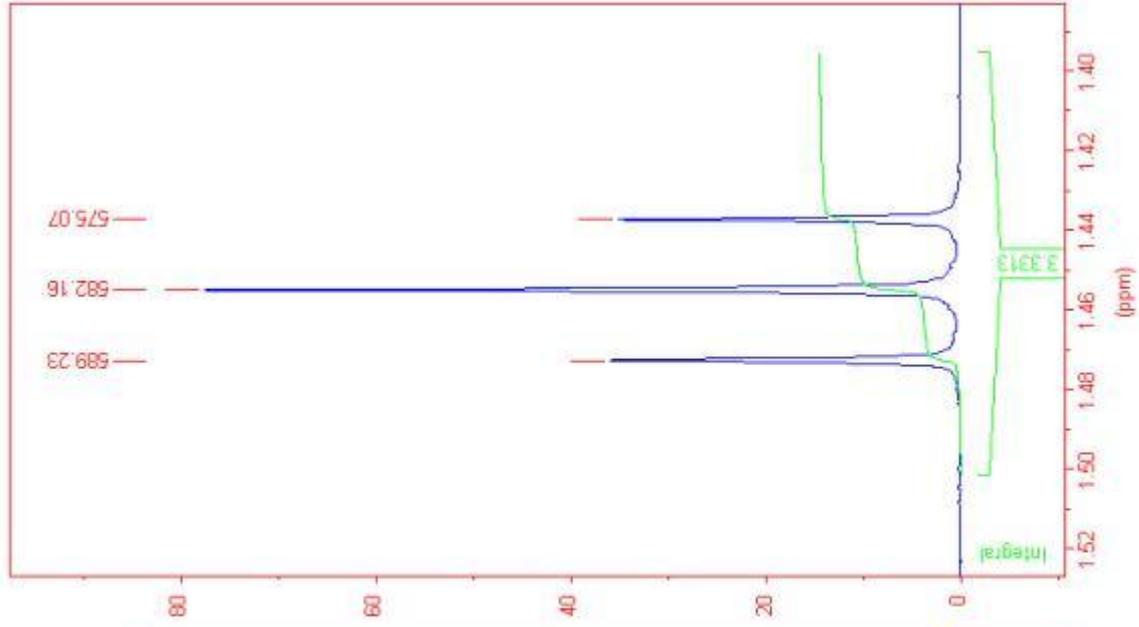
Spectre RMN ¹³C J-modulé du composé 7.b



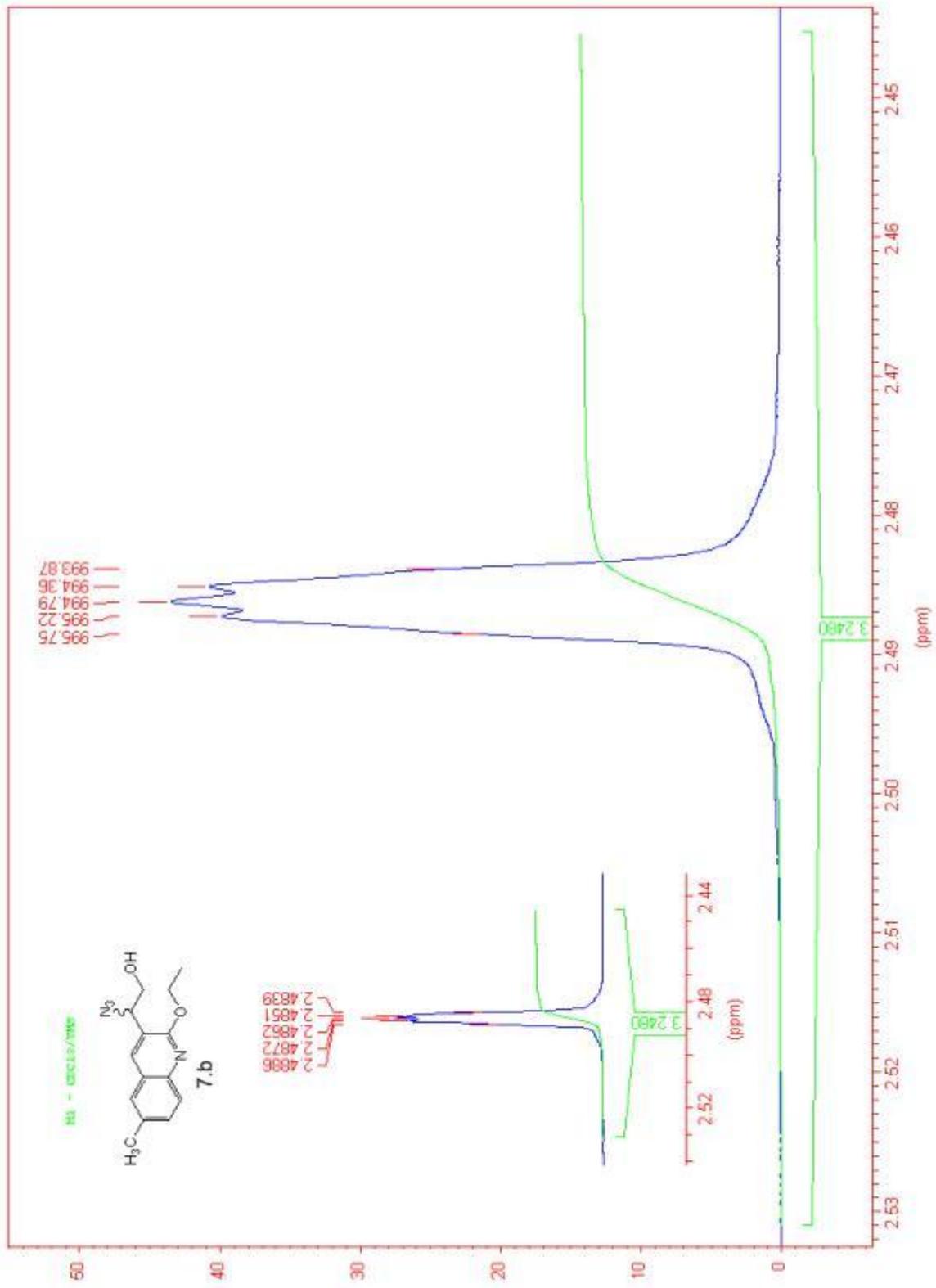
Spectre RMN ¹H du composé 7.b



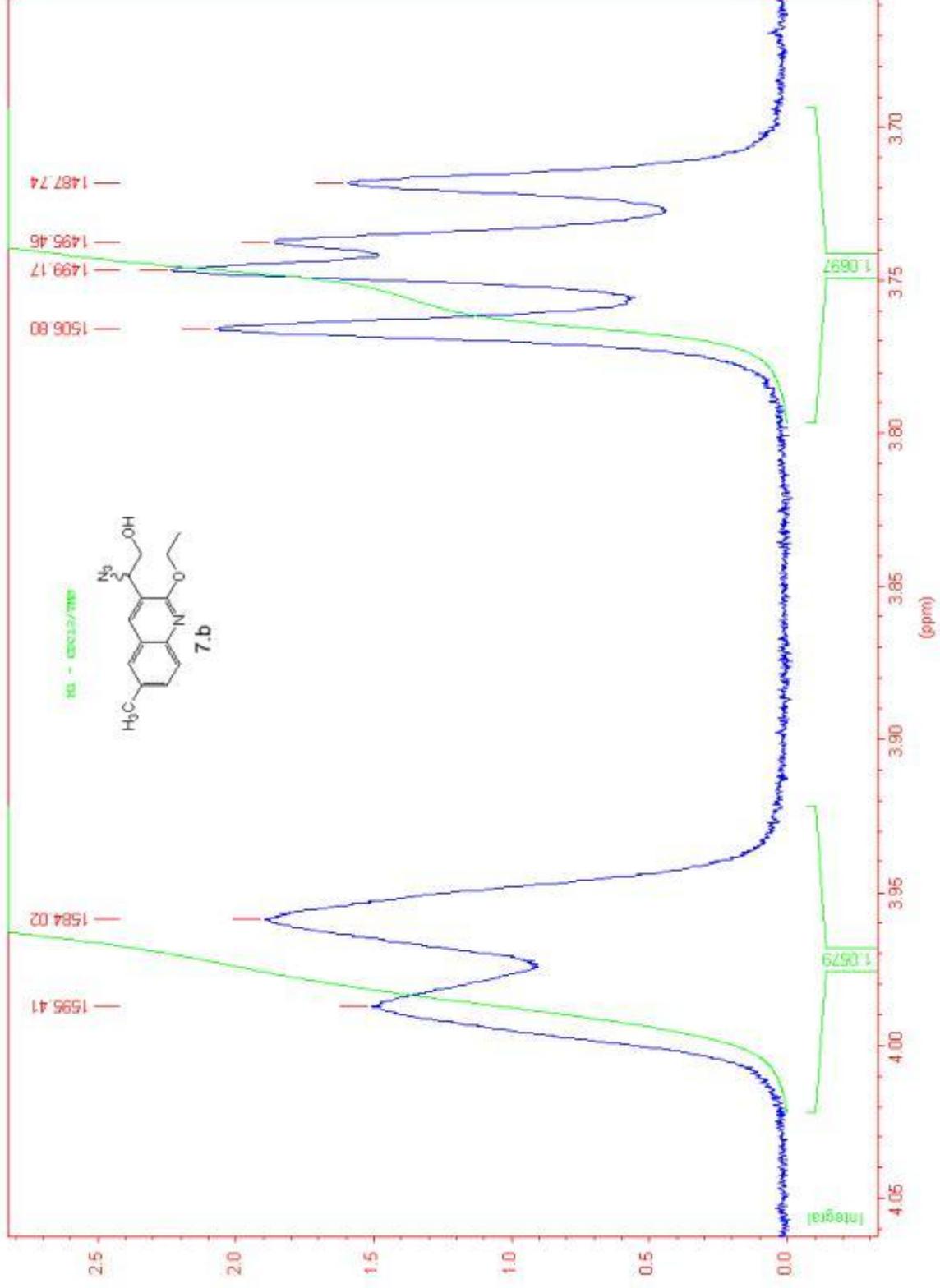
Spectre RMN ^1H du composé 7.b



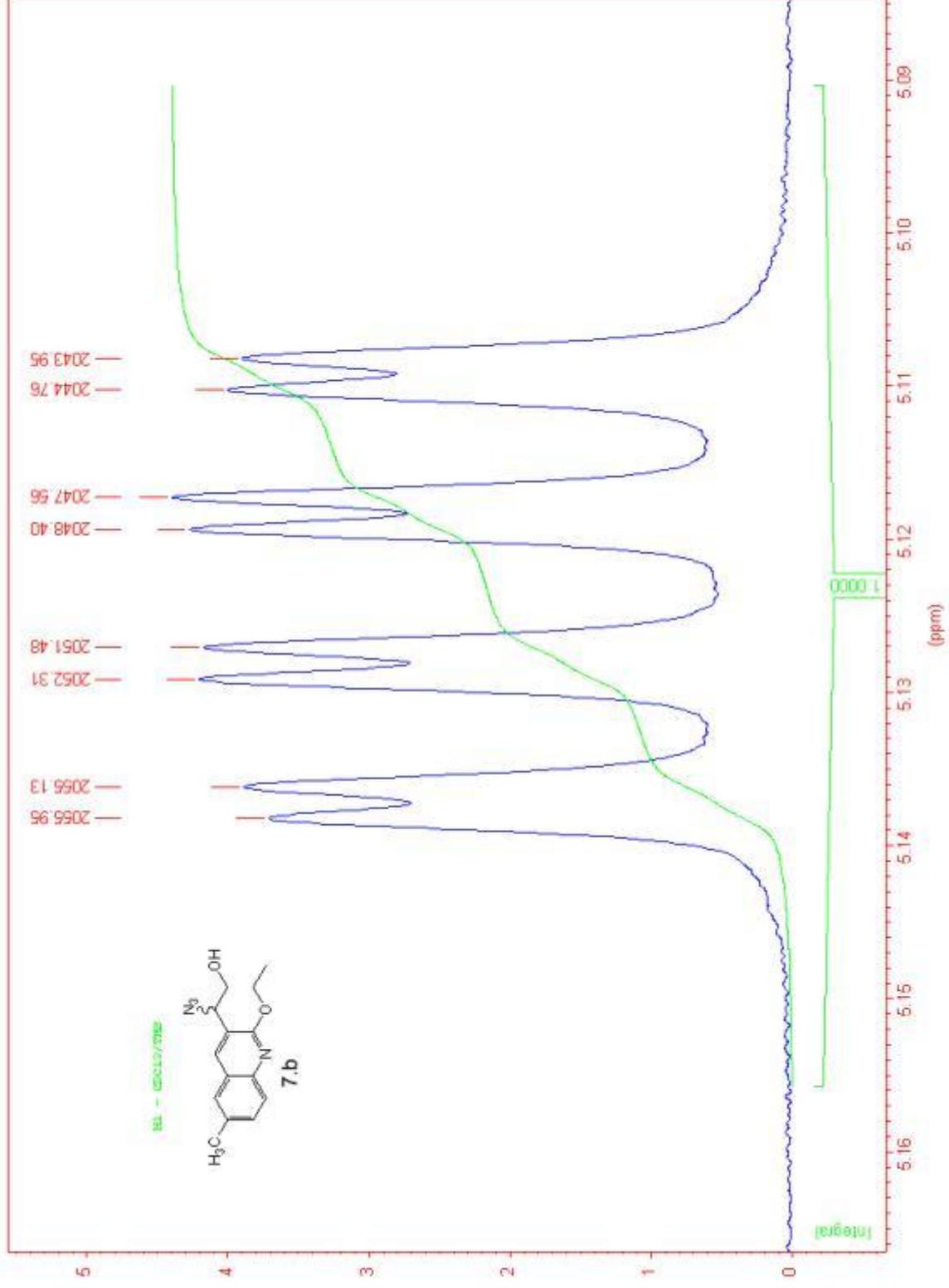
Spectre RMN ^1H du composé 7.b



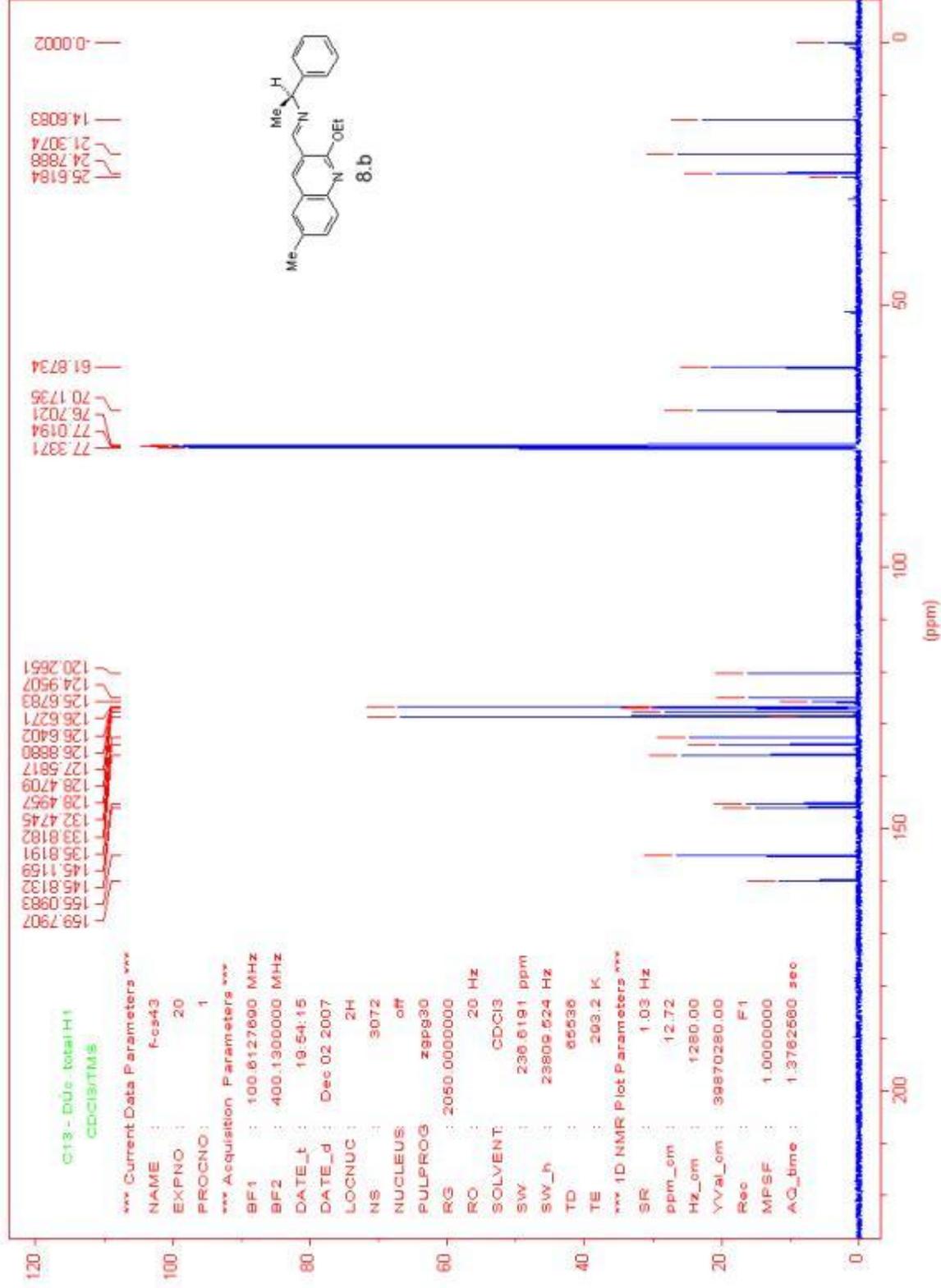
Spectre RMN 1H du composé 7.b



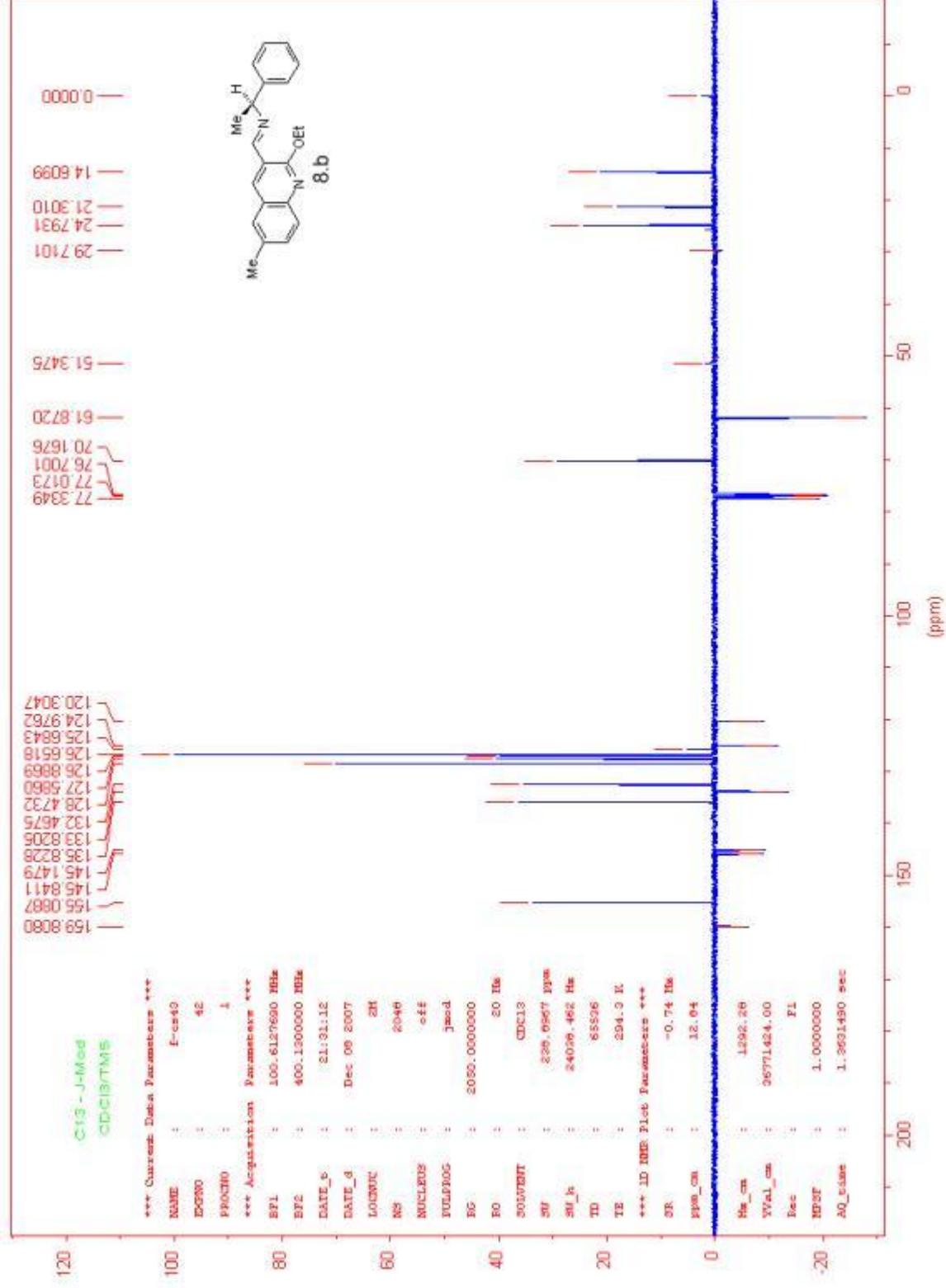
Spectre RMN ¹H du composé 7.b



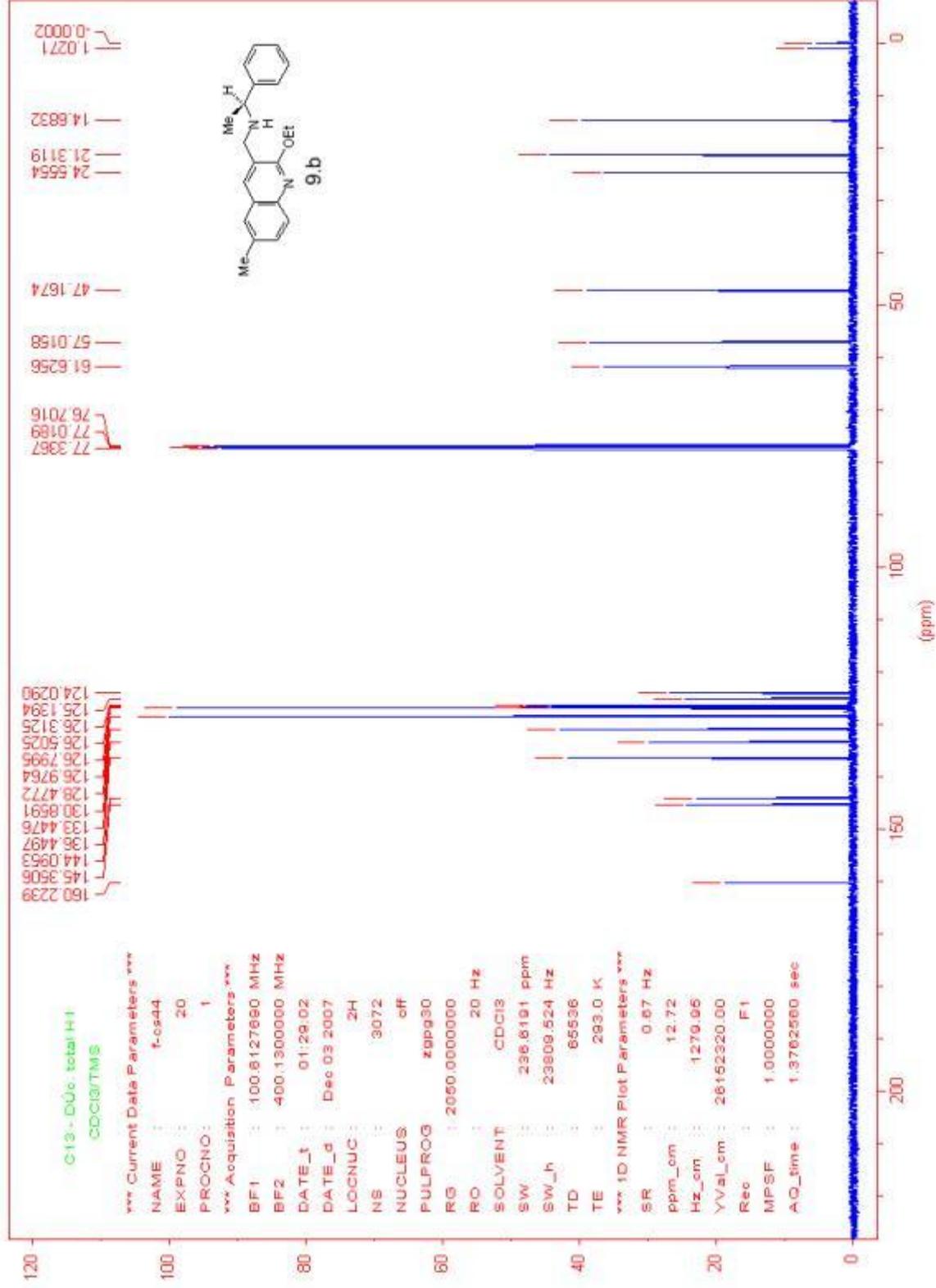
Spectre RMN ¹H du composé 7.b



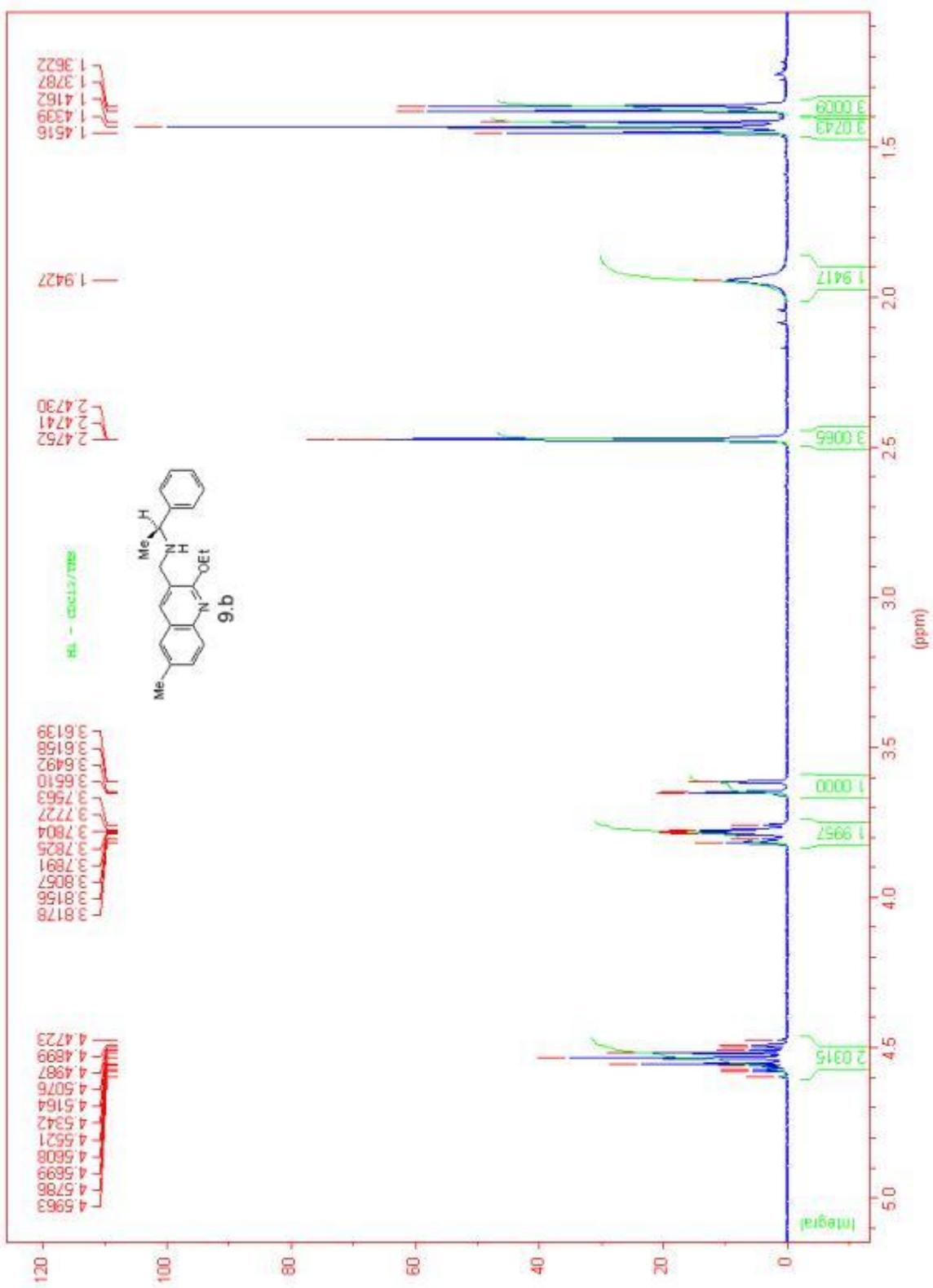
Spectre RMN ¹³C du composé 8.b



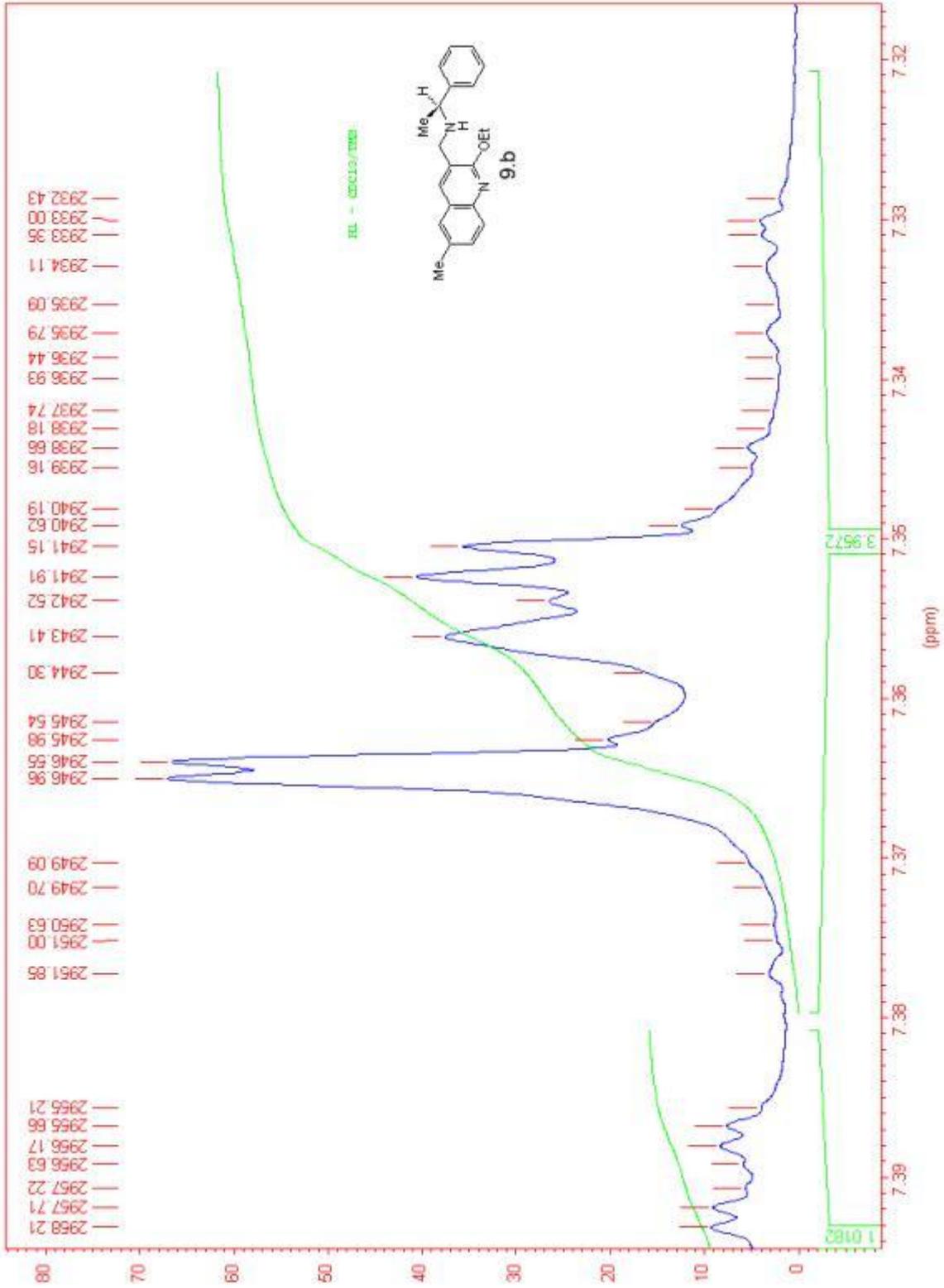
Spectre RMN ¹³C J-modulé du composé 8.b



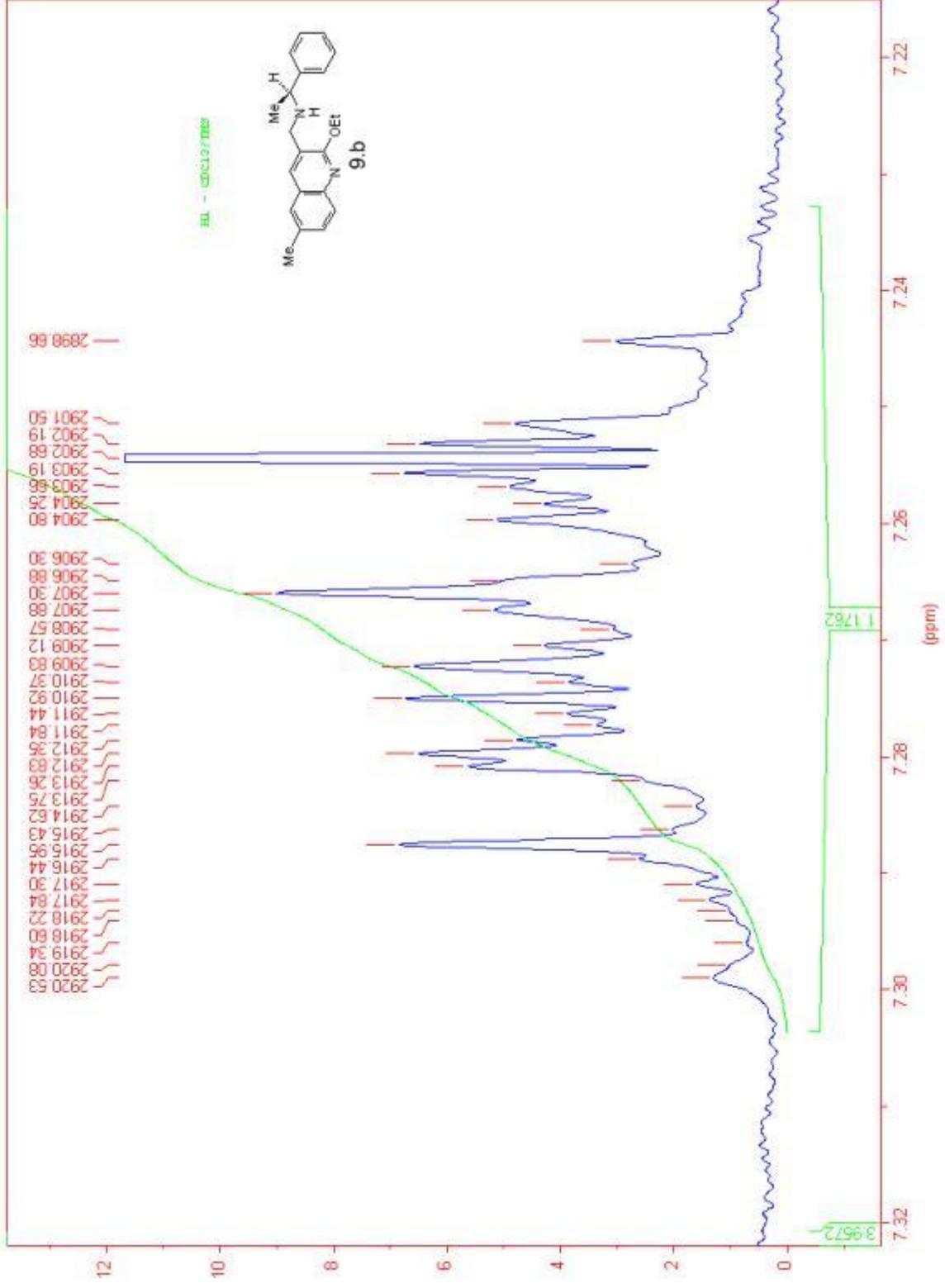
Spectre RMN ^{13}C du composé 9.b



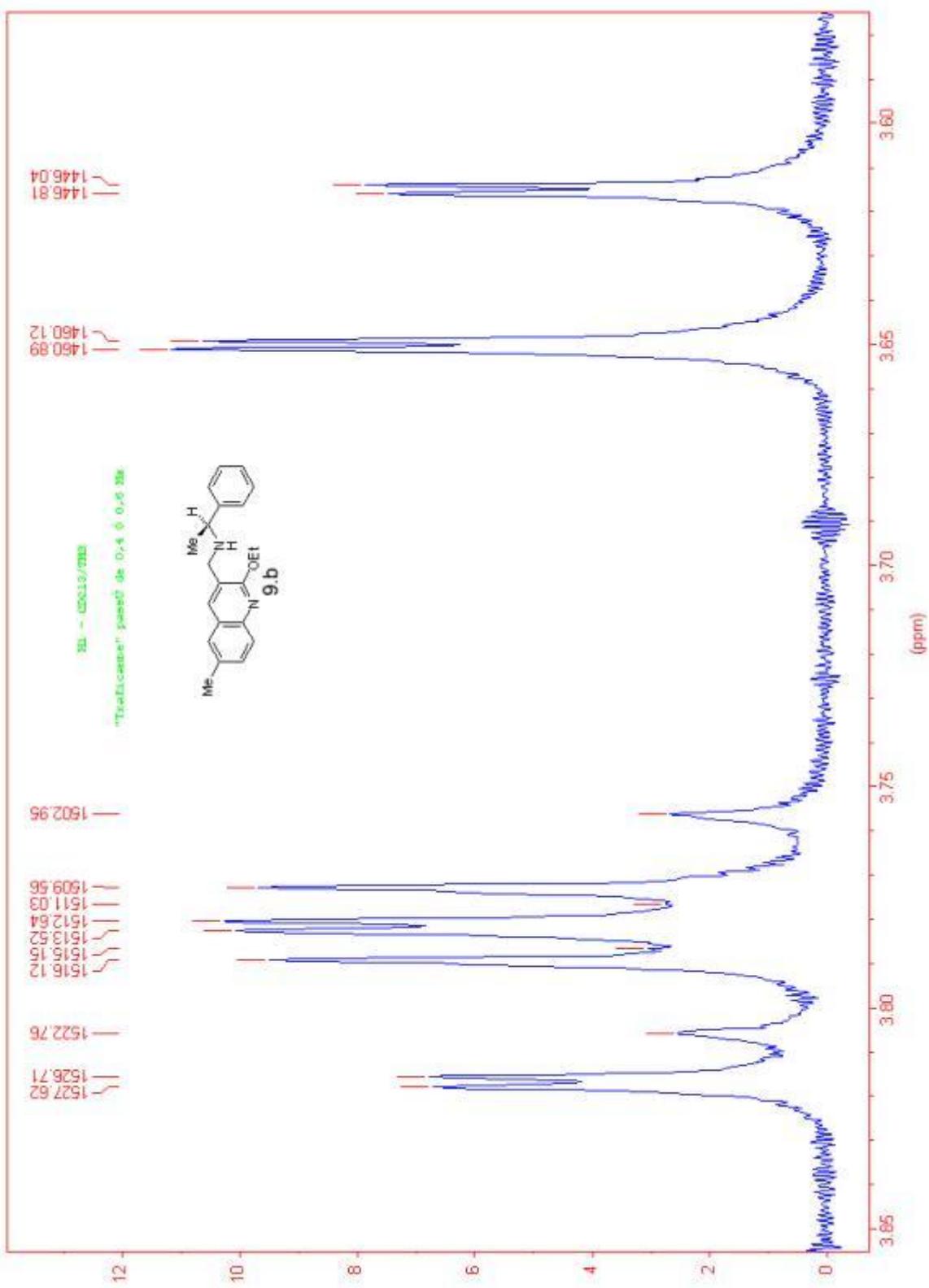
Spectre RMN ¹H du composé 9.b



Spectre RMN ¹H du composé 9.b



Spectre RMN ¹H du composé 9.b



Spectre RMN ¹H du composé 9.b