

République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de L'enseignement Supérieur et de  
la Recherche Scientifique



Université Hadj Lakhder Batna  
Faculté des Sciences  
Département de Chimie



2009/2010

**Mémoire en vue de l'obtention du diplôme de magister**

**SPECIALITÉ: CHIMIE**

**Option : chimie organique**

*Présenté par :*

*Ouache Rachid*

**Intitulé:**

*Synthèse de bromocétones  
quinoléiques précurseurs de  
Produits d'intérêt biologique*

**Jury**

Mr. Dibi Ammar	Prof. Université de Batna	Président
Mr. Laabassi Mohammed	Prof. Université de Batna	Rapporteur
Mr. Bouzaher Yacine	Prof. Université de Batna	Examineur
Mr. Ourari Ali	Prof. Université de Sétif	Examineur

République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de L'enseignement Supérieur et de  
la Recherche Scientifique  
Université Hadj Lakhder Batna  
Faculté des Sciences  
Département de Chimie

2009/2010

**Mémoire en vue de l'obtention du diplôme de magister**

**SPECIALITÉ: CHIMIE**

**Option : chimie organique**

*Présenté par :*

*Ouache Rachid*

**Intitulé:**

*Synthèse de bromocétones  
quinoléiques précurseurs de  
Produits d'intérêt biologique*

**Jury**

Mr. Dibi Ammar	Prof. Université de Batna	Président
Mr. Laabassi Mohammed	Prof. Université de Batna	Rapporteur
Mr. Bouzaher Yacine	Prof. Université de Batna	Examineur
Mr. Ourari Ali	Prof. Université de Sétif	Examineur

## Remerciements

*Le travail présenté dans ce mémoire a été réalisé au sein du laboratoire de synthèse organique et phytochimie, faculté des sciences, département de chimie, université de Batna sous la direction du Professeur **Mohammed Laabassi**. Je tiens à lui exprimer toute ma reconnaissance pour m'avoir accueilli dans son équipe.*

*Je le remercie tout particulièrement pour l'intérêt qu'il a porté à ce sujet, pour la confiance qu'il m'a accordé ainsi que pour les conseils qu'il a su me prodiguer. Je le remercie également pour avoir bien voulu apporter des observations utiles et constructives lors de la rédaction de ce manuscrit.*

*Je remercie ainsi les **Pr Dibi Ammar**, bien voulu me faire l'honneur d'être présidé le Jury, également je remercie **Pr Ourari Ali** et **Pr Bouzaher Yacine** pour d'être membre de jury de cette thèse.*

*Si un laboratoire de synthèse organique est un lieu de travail, il est aussi un endroit où les contacts humains et les échanges sont nombreux. Dans ce contexte, j'aimerais remercier toutes les personnes que j'ai côtoyé durant ces quatre années de thèse.*

*Je voudrai aussi exprimer ma gratitude à toutes les personnes dont l'aide et l'enthousiasme ont permis l'avancement de ce travail, et en particulier le **Dr Paul Mosset** qui a réalisé de nombreux spectres RMN. Également je remercie **Dr. Arrif Souad**, **Dr. Harkat Hassina**, **Dr. Haba Hamada** et **Mme. Guenfoud Fatiha***

*Enfin, à mes collègues de laboratoire, pour leur disponibilité, leurs conseils fructueux et leur sens de l'humour, un grand MERCI. Je remercie aussi, **Sonia**, **Rahima**, **Hakim**, **Maria**, en souvenir des moments partagés de travail et de convivialité.*

*Plus que quiconque, ce sont mes parents, en particulier ma mère, mes frères qui m'ont permis de poursuivre mes travaux de recherche et d'effectuer une thèse en chimie organique. Ils m'ont fait confiance tout au long de mes études et m'ont donné la liberté de suivre mes passions, même s'ils n'ont pas toujours compris ce que je faisais ni pourquoi je le faisais. En plus de l'amour que j'éprouve pour eux, je les admire.*

## *L'appareillage utilisé :*

### **Résonance Magnétique Nucléaire**

Un Spectromètre haut champ à transformé de Fourier ARX 400 (400 MHz pour le  $^1\text{H}$ , 100 MHz pour le  $^{13}\text{C}$ ) de l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Rennes.

Les positions des pics (déplacements chimiques) sont données en échelle  $\delta$  et exprimées en partie par millions (ppm), le TMS est utilisé comme référence interne ( $\delta=0$ ). Les spectres sont enregistrés dans le chloroforme deutéré  $\text{CDCl}_3$  (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** : singlet, **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 etc.....

### **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  $\text{cm}^{-1}$ .

### **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 Merck 60 F<sub>254</sub>. 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 ( $\text{POCl}_3$ ) et le dichlorométhane ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) sont distillés sur  $\text{P}_2\text{O}_5$  (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***

<b>Ac<sub>2</sub>O</b>	Anhydride acétique
<b>AcOEt</b>	Acétate d'éthyle
<b>APTS</b>	Acide para toluène sulfonique
<b>°C</b>	Degré Celsius
<b>CCM</b>	Chromatographie sur couche mince
<b>DMF</b>	N, N- diméthyle formamide
<b>δ</b>	Déplacement chimique
<b>Eq</b>	Équivalent
<b>Et</b>	Éthyle
<b>IR</b>	Infrarouge
<b>Me</b>	Méthyle
<b>MeOH</b>	Méthanol
<b>μl</b>	Micro litre
<b>Oxone</b>	Potassium peroxomonosulfate
<b>POCl<sub>3</sub></b>	Oxychlorure de phosphore
<b>ppm</b>	Partie par million
<b>Rdt</b>	Rendement
<b>Rf</b>	Rapport frontal
<b>RMN</b>	Résonance Magnétique Nucléaire
<b>T.fus</b>	Température de fusion
<b>THF</b>	Tétrahydrofurane
<b>TBME</b>	<i>Tert</i> -butyl méthyle éther
<b>NBS</b>	N-bromosuccinimide
<b>5-HT<sub>2</sub></b>	5-hydroxy tryptamine (sérotonine) récepteur 2A
<b>TMSOTf</b>	Trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate
<b>DCM</b>	Dichloromethane
<b>PIFA</b>	Phenyliodine(III) bis(trifluoroacetate)
<b>TBAF</b>	Tetrabutylammonium fluoride
<b>HBTU</b>	<i>O</i> -benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluronium tetrafluoroborate

## **Table des matières**

Introduction générale .....	1
<b>Chapitre I : intérêt biologique méthode de synthèse des dérivés de la quinoléine</b>	
I.1 Introduction.....	4
I.2 Intérêt biologique des dérivés quinoléiques.....	4
I-2-1 Anti paludisme.....	4
I-2-2 Anti leishmaniose.....	6
I-2-3 Anti cancéreuse.....	7
I-2-4 Anti tuberculosique.....	8
I-2-5 Stimulation de la sécrétion de l'insuline.....	9
I-2-6 Inhibition de la photosynthèse .....	9
I.3 Les méthodes de synthèse des dérivés quinoléiques.....	11
I-3-1 La synthèse de Skraup.....	11
I-3-2 La synthèse de Friedlander .....	12
I-3-3 La synthèse de Pfitzinger .....	14
I-3-4 La synthèse de Doebner et Von Miller .....	14
I-3-5 La synthèse de Conrad-Limpach .....	14
I-3-6 Synthèse de Razzaq et coll .....	15
I-3-7 La synthèse Meth-Cohn et coll .....	16
I.4 Conclusion.....	17
<b>Chapitre II : préparation des aldéhydes quinoléique</b>	
II-1 Introduction.....	18
II-2 Intérêt biologique des quinoléines substituées en position 2 et 3.....	18
II-3 Résultats et discussion.....	21
II-3-1 Préparation des dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléine .....	21
II-3-1-1 Protection de la fonction aldéhyde .....	21
II-3-1-2 Substitution de l'atome de chlore par le méthoxy .....	23
II-3-1-3 Déprotection de la fonction aldéhyde .....	26
II-4 Conclusion .....	27
II-5 Partie expérimentale.....	28
II-5-1-a Synthèse de la 2-chloro-3-diméthylxyméthyl-quinoléine .....	28
II-5-1-b Synthèse de la 2-éthoxy-3-diméthoxyméthyl-quinoléine .....	29
II-5-1-c Synthèse de la 2-éthoxy-3-formylquinoléine .....	30
II-5-2-a Synthèse de la 2-chloro -3-diméthoxyméthyl-6-méthoxy-quinoléine .....	31

II-5-2-b	Synthèse de la 2-éthoxy-3-diméthoxyméthyl-6-méthoxy quinoléine.....	32
II-5-2-c	Synthèse de la 2-éthoxy -6-méthoxy-3-formylquinoléine .....	33
II-5-3-a	Synthèse de la 2-chloro -3- diméthoxyméthyl-[6,7]-méthyl-quinoléine .....	34
II-5-3-b	Synthèse de la 2-éthoxy-3-diméthoxyméthyl-[7,6] diméthyl-quinoléine .....	35
II-5-3-c	Synthèse de la 2-éthoxy -[6,7] diméthyl-3-formylquinoléine .....	36
II-5-4-a	Synthèse de la 2-chloro-3-diméthoxyméthyl-quinoléine .....	37
II-5-4-b	Synthèse de la 3-diméthoxyméthyl-2-éthoxy-8-méthyl-quinoléique.....	38
II-5-4-c	Synthèse de la 2-éthoxy-8-méthyl-3-formylquinoléine.....	39

### Chapitre III : préparation des bromocétone quinoléique

III-1	Introduction.....	40
III-2	Intérêt biologique des composés synthétisés à partir de $\alpha$ -bromocétone.....	43
III-3	résultats et discussion .....	50
III-3-1	Préparation des alcools quinoléiques.....	50
III-3-1-	Préparation de l'organomagnésien.....	50
1	Addition de l'organomagnésien.....	50
III-3-1-	Hydrolyse.....	51
2	Préparation des cétones quinoléiques.....	53
III-3-1-	Préparation des $\alpha$ -bromocétones quinoléiques .....	55
3	Conclusion .....	58
III-3-2	Partie expérimentale.....	59
III-3-3	Synthèse de la 2-éthoxy-3-( $\alpha$ -bromo-acétyl) quinoléique .....	59
III-4	Synthèse de la 2-éthoxy -3-(éthanol-1-yl) quinoléine .....	59
III-5	Synthèse de la 2-éthoxy-3-Acétal quinoléine .....	60
III-5-1	Synthèse de la 2-éthoxy-3-(2-bromo-acétyl) quinoléique .....	61
III-5-1-	Synthèse de la 2-éthoxy-3-(2-bromo-acétyl)-6-méthoxy quinoléique .....	62
a	Synthèse de la 2-éthoxy-6-méthoxy -3-(éthanol-1-yl)- quinoléine .....	62
III-5-1-	Synthèse de la 2-éthoxy -6-méthoxy 3- acétyl –quinoléine.....	63
b	Synthèse de la 2-éthoxy-3-(2-bromo-acétyl)-6-méthoxy -5- bromo-	
III-5-1-	quinoléique.....	64
c	Synthèse de la 2-éthoxy-3-(2-bromo-acétyl)-[6,7] diméthyl- quinoléine....	65
III-5-2	Synthèse de la 2-éthoxy-3-(éthanol-1-yl)-[6,7] diméthyl-quinoléine .....	65
III-5-2-	Synthèse de la 2-méthoxy-3- acétyl-[6,7] diméthyl –quinoléine .....	66
a	Synthèse de la 2-éthoxy-3-(2-bromo-acétyl)- [6,7] diméthyl quinoléique ....	67

---

III-5-2-	Synthèse de la 2-éthoxy-3-(2-bromo-acétyl)-8-méthyl quinoléique.....	68
b	Synthèse de la 2-éthoxy-3-(éthanol-1-yl)-[6,7] diméthyl-quinoléine .....	68
III-5-2-	Synthèse de la 2-éthoxy-3-acétyl-8- méthyl-quinoléique.....	69
c	Synthèse de la 2-éthoxy-3-(2-bromo-acétyl)-8-méthyl-quinoléique.....	70
III-5-3		
III-5-3-		
a		
III-5-3-		
b		
III-5-3-		
c		
III-5-4		
III-5-4-		
a		
III-5-4-		
b		
III-5-4-		
c		
Bibliographie .....		71
Conclusion générale .....		74
Annexe .....		

## **Liste des figures**

<b>Figure I-1</b> : Structure chimique de la quinoléine.....	04
<b>Figure I-2</b> : La quinine.....	04
<b>Figure I-3</b> : La chloroquine.....	05
<b>Figure I-4</b> : Structures de l'amodiaquine et la méfloquine.....	05
<b>Figure I-5</b> : Structures des chimanines.....	06
<b>Figure I-6</b> : Structures des quinoxalines.....	06
<b>Figure I-7</b> : Structures des pyrroloquinoléiques.....	07
<b>Figure I-8</b> : Le 9-anilino-3H-pyrrolo [3,2-f] quinoléine.....	08
<b>Figure I-9</b> : Structure de 2-Phenyl-2-(1-quinoléin-2-yl-but-3-enylamino)-éthanol et leur isomère.....	08
<b>Figure I-10</b> : Structure des alcaloïdes.....	09
<b>Figure I-11</b> : Structure du composé provoqué la sécrétion de l'insuline.....	09
<b>Figure I-12</b> : Exemple du produit qui inhibe la photosynthèse .....	10
<b>Figure I-13</b> : Le composé <b>26</b> inhibe la photosynthèse .....	10
<b>Figure I-14</b> : Structure du composé inhibe la protection de la chlorophylle .....	10
<b>Figure II-1</b> : L'imazaquine.....	18
<b>Figure II-2</b> : Structure de la (R) $\alpha$ -amino-3- (phosphonométhyle)-2- quinoléine propénoïque.....	19
<b>Figure II-3</b> : Structure de la quinacétol et l'halacrinat.....	19
<b>Figure II-4</b> : Le 2-[[2-(diméthylamino)éthyl] thio]-3-phényl-quinoléine.....	19
<b>Figure II-5</b> : Structure de Cryptotackiène et cryptosanguinolentine.....	20
<b>Figure II-6</b> : Structure de la luotonin A et B.....	20
<b>Figure III-1</b> :La calebin A.....	20
<b>Figure III-2</b> :Structure des dérivés de calebin A.....	43
	43

## *Liste des schémas*

	Le schéma réactionnel général.....	02
<b>Schéma I-1</b>	Synthèse de l'acroléine .....	11
<b>Schéma I-2</b>	Synthèse de la quinoléine.....	12
<b>Schéma I-3</b>	Mécanisme de la synthèse de Skraup.....	12
<b>Schéma I-4</b>	Synthèse de Friedlander.....	12
<b>Schéma I-5</b>	Mécanisme de la synthèse de Friedlander en milieu acide.....	13
<b>Schéma I-6</b>	Mécanisme de la synthèse de Friedlander en milieu basique.....	13
<b>Schéma I-7</b>	Synthèse de Narasimhulu.....	13
<b>Schéma I-8</b>	Synthèse de Pfitzinger.....	14
<b>Schéma I-9</b>	Synthèse de Doebner et Von Miller.....	14
<b>Schéma I-10</b>	Synthèse de Conrad-Limpach.....	14
<b>Schéma I-11</b>	Mécanisme de synthèse de Conrad-Limpach.....	15
<b>Schéma I-12</b>	Synthèse de Razzaq et coll.....	16
<b>Schéma I-13</b>	Synthèse de O. Meth-cohn et coll.....	16
<b>Schéma I-14</b>	Mécanisme de la réaction de O. Meth-cohn (R=H).....	17
<b>Schéma II-1</b>	Synthèse des dérivés de la 2-chloro-3-formylquinoléine.....	21
<b>Schéma II-2</b>	Synthèse des dérivés de la 2-chloro-3-diméthoxyméthylquinoléique.	21
<b>Schéma II-3</b>	Synthèse des dérivés de la 2-éthoxy-3-diméthoxyméthylquinoléique.....	23
<b>Schéma II-4</b>	Mécanisme de la réaction de substitution.....	24
<b>Schéma II-5</b>	Synthèse des dérivés de 2-éthoxy-3-formylquinoléine.....	26
<b>Schéma III-1</b>	Synthèse de l' $\alpha$ -bromocétone par $\text{Br}_2$ et $\text{MeOH}$ .....	40
<b>Schéma III-2</b>	Synthèse de l' $\alpha$ -bromocétone par $\text{Br}_2$ et $\text{CH}_3\text{COOH}$ .....	40
<b>Schéma III-3</b>	Synthèse de l' $\alpha$ -bromocétone par $\text{AlCl}_3$ et $\text{Br}_2$ .....	41
<b>Schéma III-4</b>	Mécanisme de synthèse de l' $\alpha$ -bromocétone $\text{AlCl}_3$ et $\text{Br}_2$ .....	41
<b>Schéma III-5</b>	Synthèse de l' $\alpha$ -bromocétone par Oxone et $\text{NaBr}$ .....	41
<b>Schéma III-6</b>	Les étapes de synthèse de l' $\alpha$ -bromocétone.....	42
<b>Schéma III-7</b>	Synthèse des dérivés de calebin A.....	43
<b>Schéma III-8</b>	Synthèse des aminothiazoles.....	44
<b>Schéma III-9</b>	Biotransformation des $\alpha$ -bromocétone par <i>S. platensis</i> .....	45
<b>Schéma III-10</b>	Synthèse des dérivés d'imidazopyridines et imidazopyrimidines.....	46
<b>Schéma III-11</b>	Synthèse de phénanthro-thiazoles.....	47
<b>Schéma III-12</b>	Synthèse de $\alpha$ -bromocétone quinoléique.....	50

<b>Schéma III-13</b>	Synthèse des dérivés d'alcools quinoléiques.....	51
<b>Schéma III-14</b>	Synthèse des cétones quinoléiques.....	53
<b>Schéma III-15</b>	Synthèse des dérivés de 3-acétyl-5-bromo-2-éthoxy-quinoléique.....	56
<b>Schéma III-16</b>	Synthèse des dérivés de $\alpha$ -bromocétone quinoléiques.....	56

## *Liste des tableaux*

<b>Tableau I-1</b>	Les dérivés de quinoxaline.....	07
<b>Tableau I-2</b>	Les composés <b>17</b> à <b>21</b> .....	09
<b>Tableau I-3</b>	Les composés <b>22</b> à <b>25</b> .....	10
<b>Tableau I-4</b>	Les composés <b>27</b> à <b>37</b> .....	11
<b>Tableau II-1</b>	Les données physiques des dérivés 2- chloro-3-diméthoxyméthyl quinoléique.....	22
<b>Tableau II-2</b>	Déplacement chimiques des protons caractéristiques des composés obtenus .....	23
<b>Tableau II-3</b>	Les données physique des dérivés de 2- éthoxy- 3diméthoxyméthylequinoléique.....	24
<b>Tableau II-4</b>	Déplacement chimiques des protons caractéristiques des composés obtenus .....	25
<b>Tableau II-5</b>	Les données physiques des dérivés de 2-éthoxy-3formylquinoléine	26
<b>Tableau II-6</b>	Déplacement chimique des protons caractéristique des dérivés de 2- méthoxy-3-formylquinoléique .....	27
<b>Tableau III-1</b>	Les dérivés des aminothiazoles synthétisés.....	44
<b>Tableau III-2</b>	Les dérivés de l'imidazo[1,2a]pyridine et imidazo[1,2a]pyrimidine	47
<b>Tableau III-3</b>	Les données physiques des alcools obtenus .....	50
<b>Tableau III-4</b>	Déplacement chimiques des protons caractéristiques des alcools obtenus.....	52
<b>Tableau III-5</b>	Les données physiques des cétones quinoléiques obtenus.....	54
<b>Tableau III-6</b>	Déplacements chimiques des protons caractéristiques des cétones obtenus .....	55
<b>Tableau III-7</b>	Les données physiques des $\alpha$ -bromocétones quinoléiques obtenu .....	57
<b>Tableau III-8</b>	Déplacements chimiques des protons caractéristiques des composés.....	58

## **Résumé**

Le travail présenté dans ce manuscrit porte sur la synthèse des nouveaux composés quinoléiques, type  $\alpha$ -bromocétone quinoléiques utilisés comme des précurseurs de la synthèse de plusieurs produits naturels et des composés biologiquement actifs.

Dans la première partie, nous avons exposé l'importance des dérivés quinoléiques, ces composés occupent une place appréciable dans le domaine pharmaceutique, biologique et agronomique, ainsi nous avons donné quelques méthodes de préparation de ces quinoléines.

Dans la deuxième partie, nous avons cité quelques exemples sur les quinoléines substituées en position 2 et 3 possédant diverses activités biologiques, ensuite, nous avons rapporté la préparation des aldéhydes quinoléiques selon la méthode de Meth-Cohn où nous avons bien confirmé l'efficacité de cette méthode.

Enfin, dans la troisième partie nous avons exposé quelques exemples sur l'utilisation des bromocétone dans la synthèse de divers produits biologiquement actifs, ainsi nous avons mis en point une méthode simple de la synthèse des bromocétone quinoléiques.

- $\alpha$

3 2

. **2-Chloro-3-formyl quinoléine**

- $\alpha$

**Mots clés :** quinoléine, bromocétone, aminothiazole, alcool, imidazopyridine.

# *Introduction générale*



## Introduction générale

La synthèse organique est en pleine évolution, selon des axes qui ont été profondément modifiés, par exemple, l'emploi de nouveaux solvants et milieux réactionnels, de supports solides menant à la chimie combinatoire.

De nos jours, le développement des nouvelles méthodologies de la synthèse des composés biologiquement actifs représente l'axe majeur de la recherche scientifique en synthèse organique. Le but est de créer des nouvelles molécules.

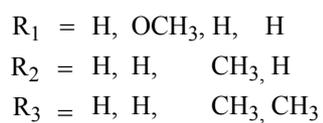
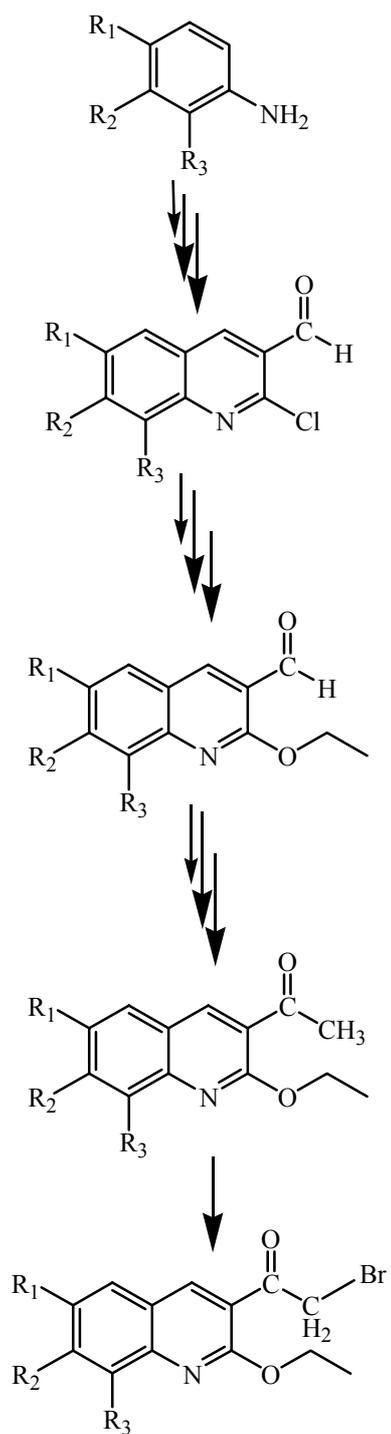
Dans cette optique, l'obtention des molécules N-hétérocycliques fonctionnalisés a été depuis une vingtaine d'années une préoccupation majeure de la synthèse organique pour conduire à des molécules utilisées dans des domaines divers tels que pharmaceutique, biologique ou l'industrie cosmétique.

Le travail exposé dans ce mémoire sera essentiellement consacré à la synthèse des bromocétone quinoléiques, sous-famille des dérivés quinoléiques possédant des propriétés antibactériennes et anti paludiques.

Dans le premier chapitre, nous décrirons l'activité biologique de quelques dérivés quinoléiques et les différentes synthèses des quinoléines.

Dans le deuxième chapitre, nous rapportons l'activité biologique de quelque dérivés quinoléiques substitués en position 2 et 3 ainsi que la synthèse des dérivés de 2-éthoxy -3-formylquinoléine, basée sur une réaction de cyclisation des acétanilides correspondants en présence du réactif de Vilsmeier (DMF/ $\text{POCl}_3$ ), suivant la méthode de Meth-Cohn, suivie d'une substitution de la fonction chlore par un groupement éthoxy après une protection de la fonction aldéhyde.

Le troisième chapitre se divise en une partie bibliographique sur l'intérêt biologique des composés synthétisés à partir des  $\alpha$ -bromocétone et les méthodes de synthèse de ces derniers et une deuxième partie sera consacrée à notre travail qui concerner a la synthèse des  $\alpha$ -bromocétone quinoléiques



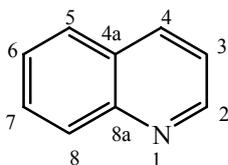
*Le schéma réactionnel général*

# *Chapitre I*

*Intérêt biologique et méthode de synthèse  
des dérivés de la quinoléine*

## I-1- Introduction

La quinoléine est un composé N-hétérocyclique dont la structure chimique est présentée par la **figure I-1**. Elle se forme par la condensation d'amine aromatique (dérivés d'aniline) avec des dérivés carbonylés suivie par une cyclisation intramoléculaire, ou pendant la combustion incomplète des substances azotées. Elle a été découverte la première fois par **F. Runge** <sup>[1]</sup> en 1834 dans du goudron de houille dans lequel elle est naturellement présente. Elle est également présente naturellement dans les **Rutacées** poussant en Amérique du Sud.



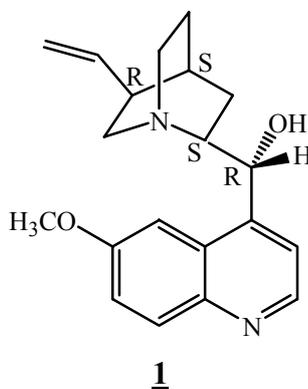
**Figure I-1** : structure chimique de la quinoléine

## I-2-Intérêt biologique des dérivés quinoléiques :

### I-2-1 Anti paludisme

Jusqu'au XVII<sup>e</sup> siècle, aucun traitement du paludisme n'était connu en Europe. A cette époque, un missionnaire espagnol décrit la poudre du "*quina*" qui guérit les incas de la fièvre tierce, puis des jésuites ont rendu populaire en Italie cette poudre qui soignait la malaria (maladie du mauvais air). Charles II d'Angleterre et le fils de Louis XIV, furent soignés par cette poudre mystérieuse.

Plusieurs espèces de quinquina sont décrites et certaines furent cultivées. En 1820, **Polletier** et **Canventou** isolèrent l'alcaloïde majoritaire, qui peut constituer jusqu'à 10% du poids sec de l'écorce de *Cinchona Ledgeriana*, la quinine **1**, dont la structure ne sera connue que plus tard. La quinine est synthétisée pour la première en 1944, depuis, d'autres synthèses ont vu le jour <sup>[2]</sup>.



**Figure I-2** : la quinine



Etant donné que la méfloquine présente deux carbones asymétriques, elle existe sous forme de diastéréoisomères. Des études <sup>[6]</sup> ont montré que les isomères (+) sont 1,69 et 1,95 fois plus actifs que les isomères (-) dans le traitement du paludisme ; cependant la méfloquine est préparée et vendue sous forme de mélange racémique (+/-).

### I-2-2 Anti leishmaniose

L'Évante est un arbuste de dix à quinze mètres de haut, connu uniquement en Bolivie dans les forêts tropicales, est utilisé par les indiens Chimanos pour traiter leishmaniose. Quatre quinoléines isolées pour la première fois de cette plante appelées les chimanines **5**, **6**, **7** et **8** en hommage aux Indiens Chimanos qui ont fourni l'information sur l'usage de cette espèce <sup>[5,7,8]</sup>.

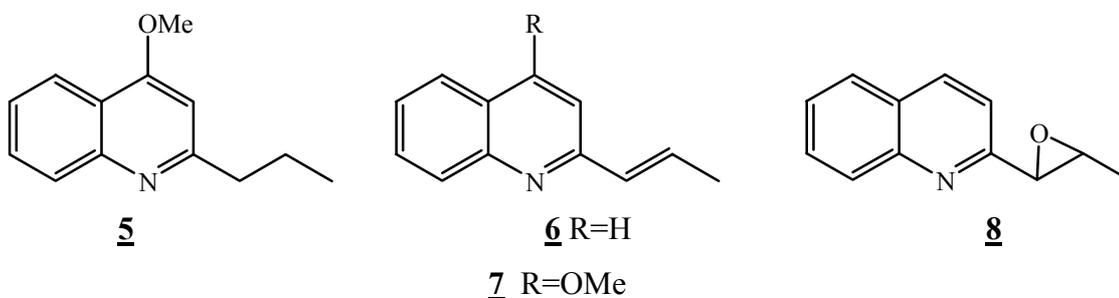


Figure I-5 : Structures des chimanines

De telles molécules ne sont pas fréquentes dans la nature et semblent caractéristiques de la famille des Rutacées, et en particulier du genre *Galipea* auquel appartient l'évante <sup>[8]</sup>.

Par ailleurs, **Guillon et coll.** ont particulièrement étudié les quinoxalines substituées en C-4. Leur étude a permis la synthèse de 22 quinoxalines **9** analogues des quinoléines isolées de l'évante. Les composés obtenus ont à leur tour une activité anti leishmaniose très importante <sup>[9]</sup>.

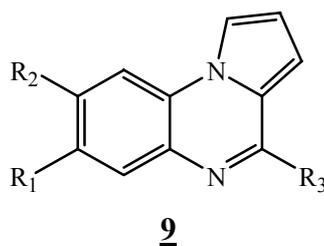
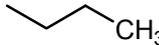
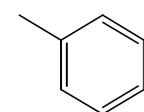
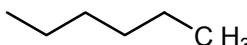
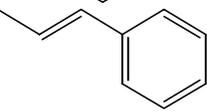
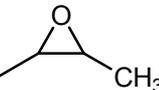
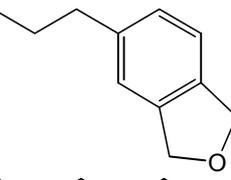
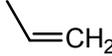
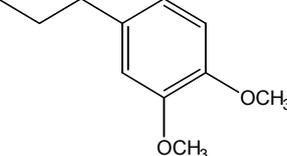
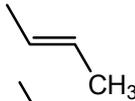
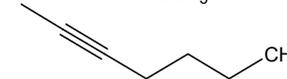
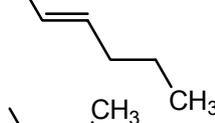
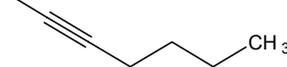
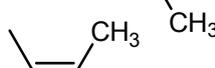
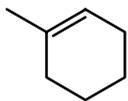


Figure I-6 : la quinoxalines

Tableau I-1 : les dérivés de quinoxaline

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	
H	H		
OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>		
			
			
			
			
			
			

### I-2-3 Anti cancéreuse :

Vaincre un cancer est un sujet de préoccupation. Pour ceci, plusieurs structures poly hétérocycliques ont été synthétisées et plus particulièrement des structures pyrroloquinoléiques. En effet, **Ferlin et coll.** ont pu synthétiser plusieurs dérivés pyrroloquinoléiques **10**, qui ont une action cytotoxique sur certains cancers de la prostate et des mélanomes malins <sup>[10]</sup>.

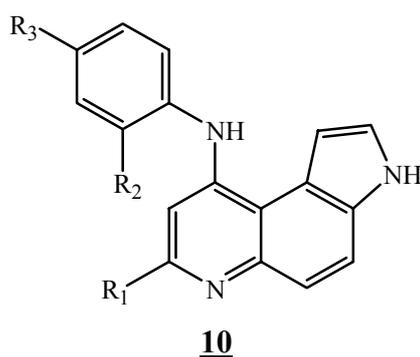


Figure I-7 : Structures des pyrroloquinoléiques

Dans la continuité de ces recherches, cette équipe a synthétisé très récemment, le 9-anilino-3H-pyrrolo [3,2-f] quinoléine **11**. Ce dernier a montré une action antiproliférative <sup>[11]</sup>.



Les alcaloïdes **14** et **16** ont montré une plus forte activité, ceci a été expliqué par la présence d'un noyau aromatique en C-2.

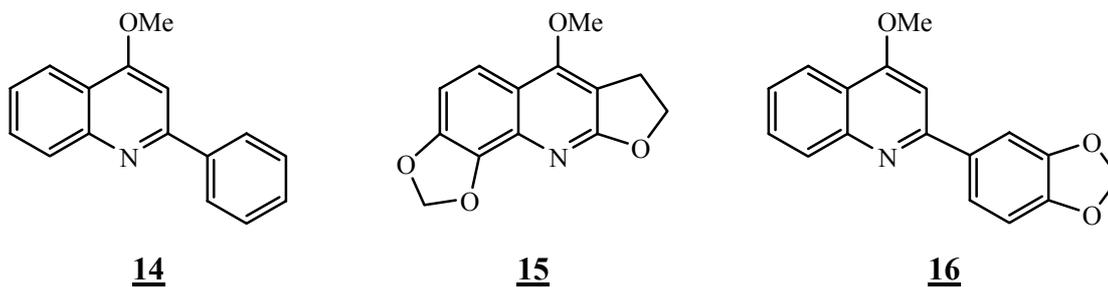


Figure I-10 : Structure des alcaloïdes

### I-2-5 Stimulation de la sécrétion de l'insuline :

Les essais réalisés sur plusieurs quinoléines synthétiques (**17-21**) ont montrés que ces dernières sont capables de provoquer la sécrétion de l'insuline. Une étude approfondie a permis de constater qu'une substitution en ortho sur le noyau aryle améliore cette capacité. <sup>[14]</sup>

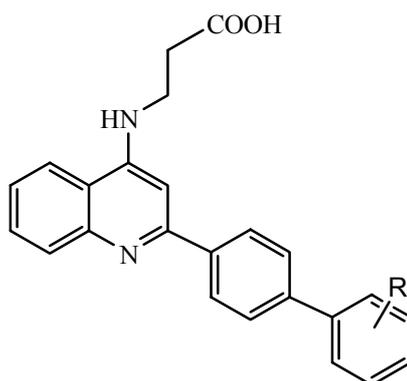


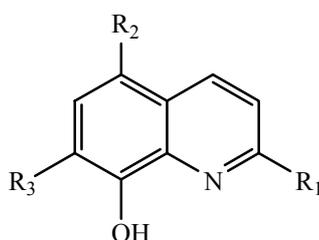
Figure I-11 : Structure de composé provoqué la sécrétion de l'insuline

Tableau I-2 : les composés 17 à 21

	R
<b>17</b>	4-Me
<b>18</b>	2-CH <sub>2</sub> -morpholine
<b>19</b>	2-CF <sub>3</sub>
<b>20</b>	2-Et
<b>21</b>	2-OEt

### I-2-6 Inhibition de la photosynthèse :

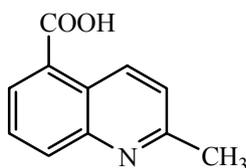
**Musiol et coll.**<sup>[15]</sup> ont pu synthétiser et valoriser dix sept nouvelles quinoléines. Cinq de ces dernières inhibent la photosynthèse dans les épinards. L'activité biologique la plus élevée a été indiquée par les petites molécules (**22-25**). En général, l'activité inhibitrice des composés 5,7-dinitrosubstitués (**22** et **23**) est plus élevée que celle des dérivés 5,7-diamino substitués (**24** et **25**). Un niveau d'activité élevé est également observé pour l'acide **26**.



**Figure I-12** : exemple de produit qui inhibe la photosynthèse

**Tableau I-3** : Les composés **22** à **25**

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
<b>22</b>	H	NO <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>
<b>23</b>	CH <sub>3</sub>	NO <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>
<b>24</b>	H	NH <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>
<b>25</b>	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>



**26**

**Figure I-13** : le composé **26** inhibe la photosynthèse

Huit des composés synthétisés inhibent la production de la chlorophylle dans l'espèce *Chlorella vulgaris*. La substitution en C-8 de la quinoléine et C-2 ou C-4 du benzène par un groupement phénolique (**35** et **37**) est plus avantageuse pour l'activité que la substitution en C-3 (**36**). La substitution par un halogène diminue l'activité par contre l'incorporation d'un atome d'azote dans l'oléfine augmente l'activité.

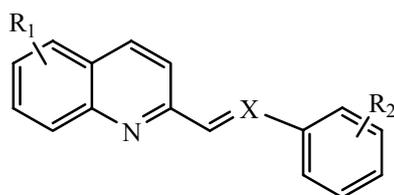


Figure I-13 : Structure du composé qui inhibe la protection de la chlorophylle

Tableau I-4 : Les composés de 27 à 37

	X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
<u>27</u>	C	5-COOH	4-Cl
<u>28</u>	C	6-COOH	2-Cl
<u>29</u>	C	7-COOH	3-Cl
<u>30</u>	C	8-COOH	2-OMe
<u>31</u>	C	5,8-COOH	3-Br
<u>32</u>	C	8-OH	3-Cl
<u>33</u>	C	8-OH	4-Cl
<u>34</u>	C	8-OH	4-Br
<u>35</u>	N	8-OH	2-OH
<u>36</u>	N	8-OH	3-OH
<u>37</u>	N	8-OH	4-OH

### I-3-Les méthodes de synthèse des dérivés quinoléiques

Vu l'importance biologique des dérivés quinoléiques, la mise au point des méthodes de synthèse efficaces de ces derniers, est devenue donc une nécessité scientifique et économique.

Il existe actuellement plusieurs méthodes pour obtenir ces composés. Dans ce qui suit nous en rapportons quelques unes:

#### I-3-1- Synthèse de Skraup:<sup>[16]</sup>

En 1880 et pour la première fois **Skraup** a développé une voie synthétique des quinoléines, dans laquelle un mélange d'aniline, de l'acide sulfurique, du glycérol et un oxydant doux est chauffé à une température supérieure à 100 °C. Au cours de cette réaction le glycérol se déshydrate en acroléine et s'additionne sur l'aniline donnant ainsi une 1,2-dihydroquinoléine. Cette dernière est facilement oxydée en quinoléine suivant le schéma ci-dessous :

❖ Synthèse de l'acroléine :

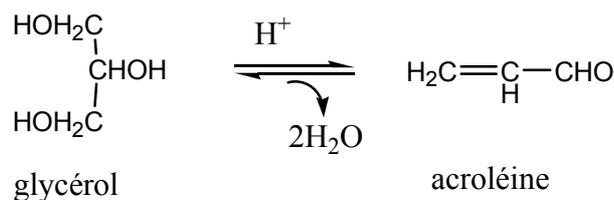


Schéma. I-1 : Synthèse de l'acroléine

## ❖ Synthèse de quinoléine

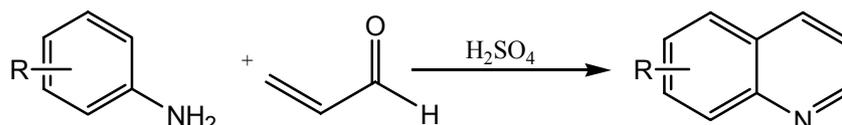


Schéma. I-2 : Synthèse de la quinoléine

## ❖ Mécanisme

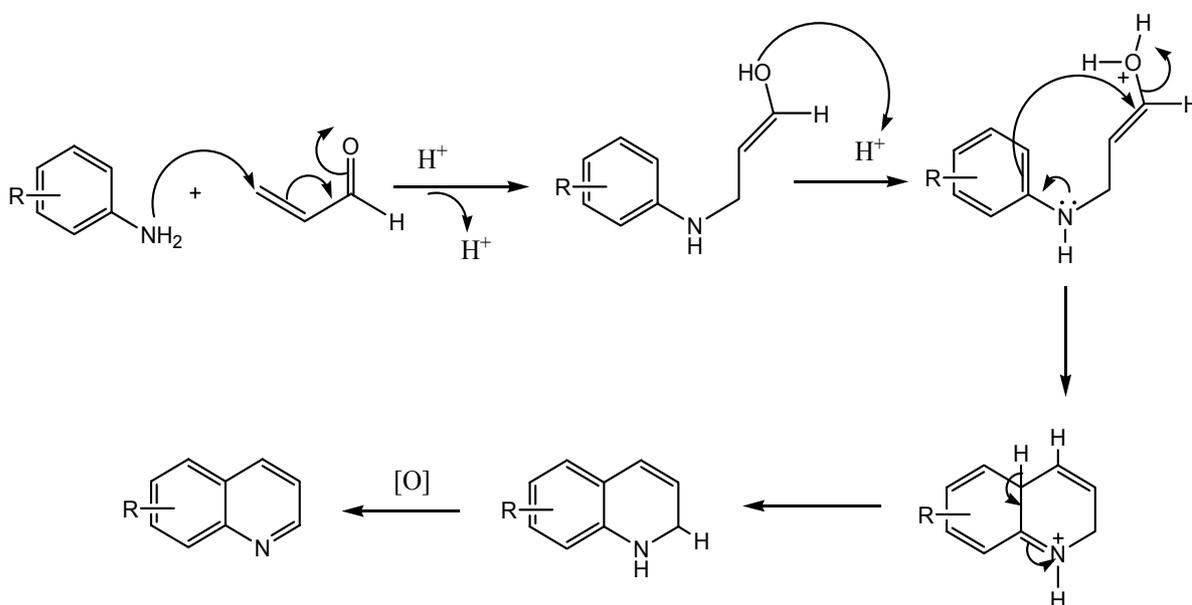


Schéma I-3 : Mécanisme de la synthèse de Skraup

I-3-2- Synthèse de Friedlander:<sup>[17]</sup>

A partir d'*o*-acylanilines et de la méthyléthylcétone en présence d'hydroxyde de potassium ou d'acide sulfurique **Friedlander** a pu préparer respectivement le 2-éthylquinoléine et la 2,3-diméthylquinoléine. Cette synthèse peut être étendue aux composés mono carbonylés possédant un méthylène en position  $\alpha$  du groupement carbonyle. Selon les conditions expérimentales utilisées, on peut obtenir des quinoléines substituées différemment. Dans le cas d'aldéhyde à longues chaînes, la réaction se fait par simple chauffage des deux réactifs sans l'utilisation d'un acide ou d'une base (schéma I-4).

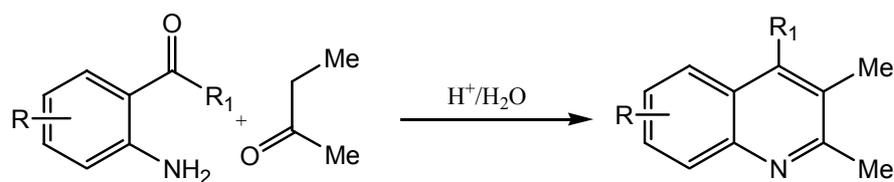


Schéma I-4 : Synthèse de Friedlander

❖ Mécanisme en milieu acide :

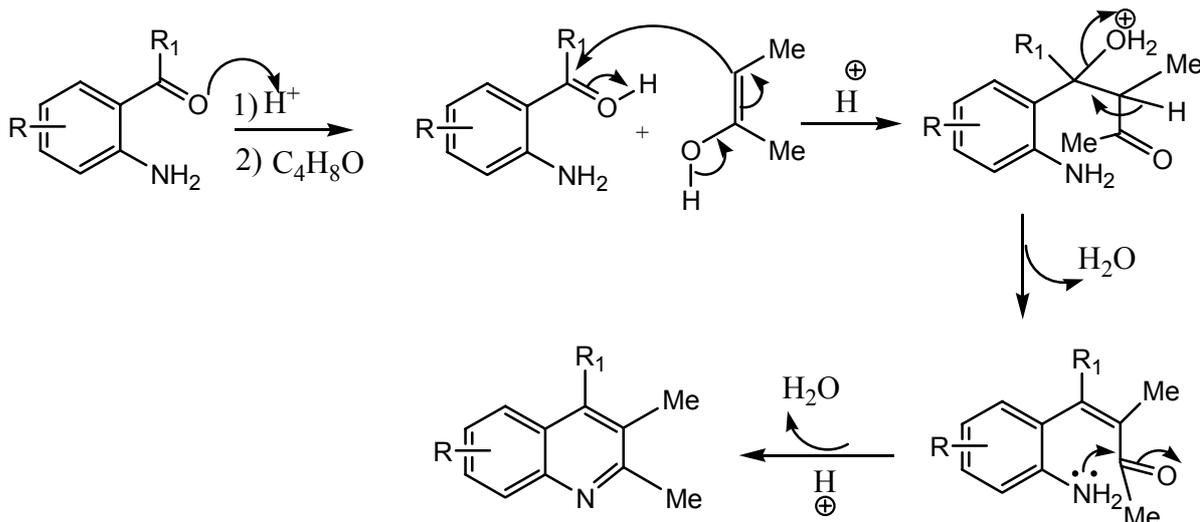


Schéma I-5 : Mécanisme de la synthèse de Friedlander en milieu acide

❖ Mécanisme en milieu basique :

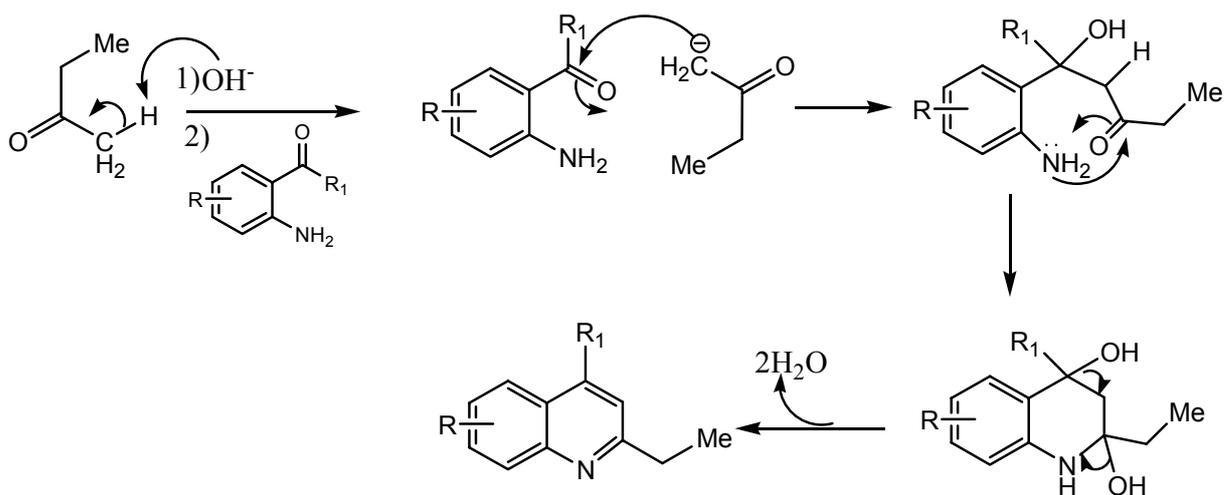


Schéma I-6 : Mécanisme de la synthèse de Friedlander en milieu basique

Récemment, **Narasimhulu** a rendu cette synthèse plus rapide en utilisant la silice et perchlorure d'acide ( $\text{HClO}_4$ ) pour la préparation d'une variété de quinoléine poly

substituées par condensation de 2-amino arylcétones avec des composés carbonylés et des  $\beta$  cétoesters à température ambiante. Le catalyseur peut être réutilisé trois fois.

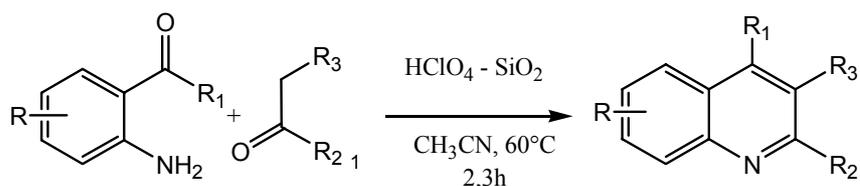


Schéma. I-7 : Synthèse de Narasimhulu

### I-3-3- Synthèse de Pfitzinger: <sup>[18]</sup>

En 1886 **Pfitzinger** a modifié la synthèse de **Friedlander**, Cette modification se base sur l'utilisé les isatogenates au lieu des *o*-aminobenzaldéhydes en raison de la difficulté rencontré lors de la préparation et le stockage de ces derniers.

Les isatogentates sont obtenues en faisant réagir l'isatin avec la potasse. Dans cette réaction on n'utilise pas les aldéhydes parce qu'ils produisent des réactions secondaire d'aldolisation dans les conditions exigée par cette synthèse.

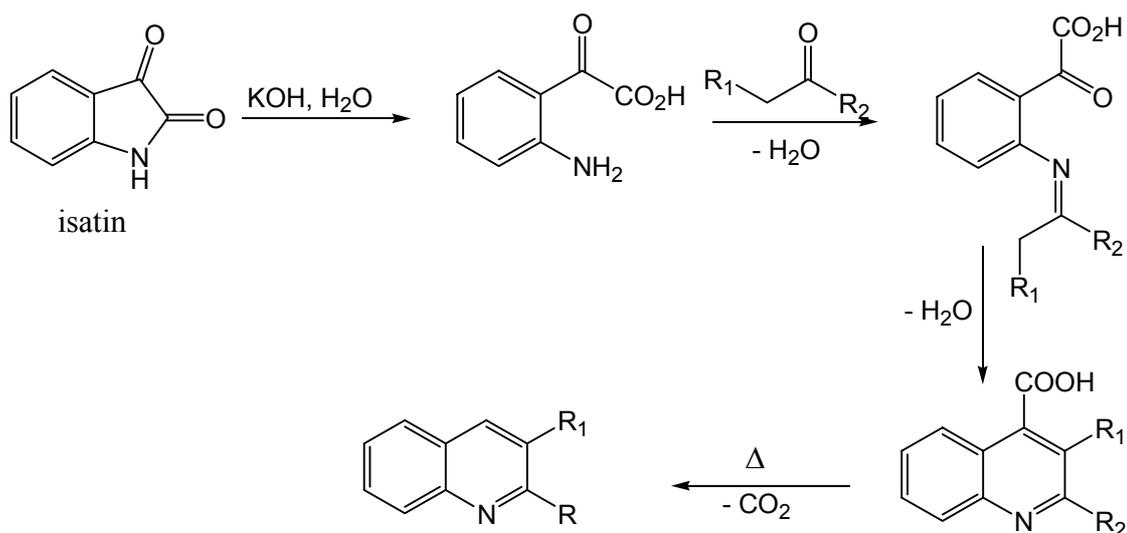
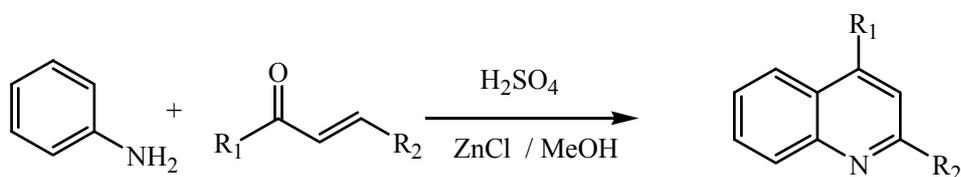


Schéma. I-8 : Synthèse de Pfitzinger

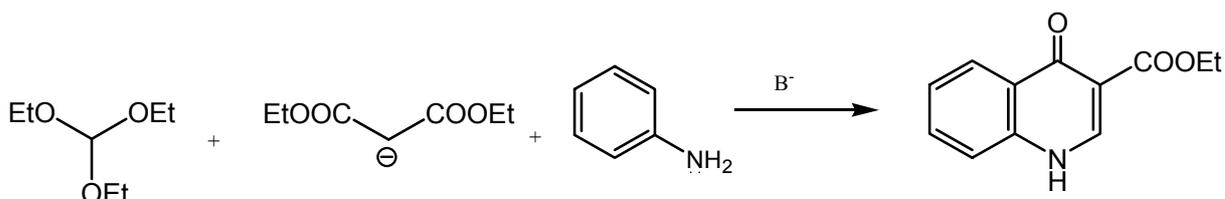
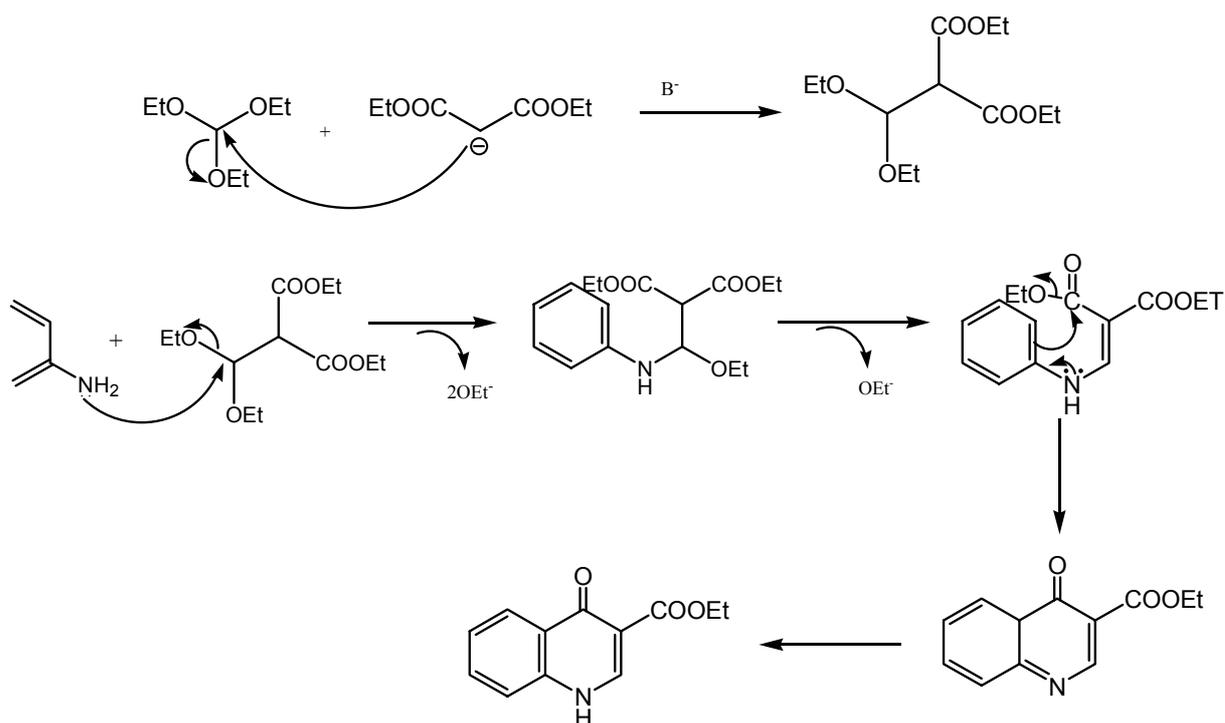
### I-3-4- Synthèse de Doebner et Von Miller: <sup>[19]</sup>

Dans cette synthèse, les dérivés carbonylés  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturés sont ajoutés directement à l'aniline en présence du chlorure de zinc et le méthanol comme solvant à l'ébullition. On peut utiliser cette méthode avec des anilines substituées en position ortho et para.



*Schéma.I-9 : Synthèse de Doebner et Von Miller***I-3-5- Synthèse de Conrad-Limpach:** <sup>[20]</sup>

Les  $\beta$ -cétoesters se condensent avec l'aniline par chauffage à 25°C pour former des  $\beta$ -arylaminoacrilates, ils sont cyclisés en 4-quinolone par chauffage à 250°C. Les  $\beta$ -cétoesters peuvent être remplacé par des esters acétyléniques et l'éthoxyméthylènemalonate d'éthyle suivant le schéma ci-dessous :

*Schéma I-10 : Synthèse de Conrad-Limpach***Mécanisme :***Schéma. I-11 : Mécanisme de synthèse de Conrad-Limpach***I-3-6 : Synthèse de Razzaq et coll.:** <sup>[21]</sup>

La synthèse de **Razzaq** et coll. est basé sur le contrôle thermique précis de microonde.

En 2007 **Razzaq** et coll. ont pu synthétiser le 4-hydroxy-6-méthyl-2-H-pyrano [3,2-c] quinoléine-2,5-(6H)-dione en utilisant les micro-ondes. Selon une cyclo-condensation de *N*-méthylaniline avec deux équivalents de malonate d'éthyle. L'éthanol formé au cours de la réaction est éliminé par la distillation fractionnelle.

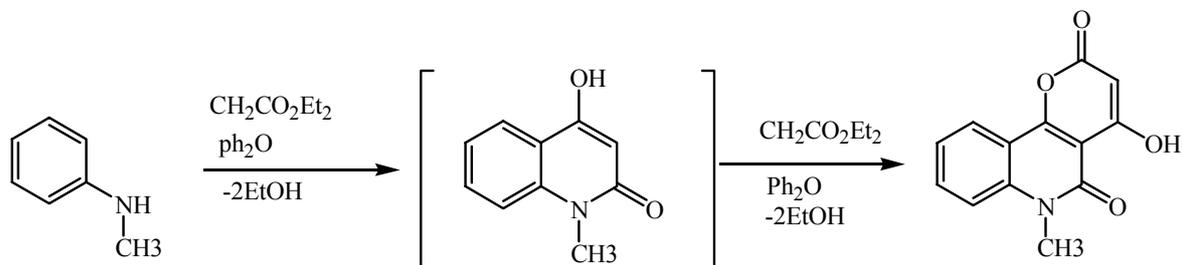


Schéma. I-12 : Synthèse de Razzaq et coll.

### I-3-7-Synthèse de Otto Meth-Cohn et coll. <sup>[22]</sup>.

Elle consiste à préparer des quinoléines possédant un atome de chlore en position 2 et un substituant (alkyle, nitrile ou formyle) en position 3. Cette synthèse est fondée sur l'utilisation du réactif de Vilsmeier ( $\text{POCl}_3/\text{DMF}$ ) avec les dérivés de *N*-phénylacétanilide. Elle permet d'obtenir des dérivés de la 2-chloro-3-cyanoquinoléine ou de la 2-chloro-3-alkylquinoléine en utilisant respectivement le chlorohydrate d'hydroxylamine ou le 1,1,2,2-tétrachloréthane selon le schéma suivant :

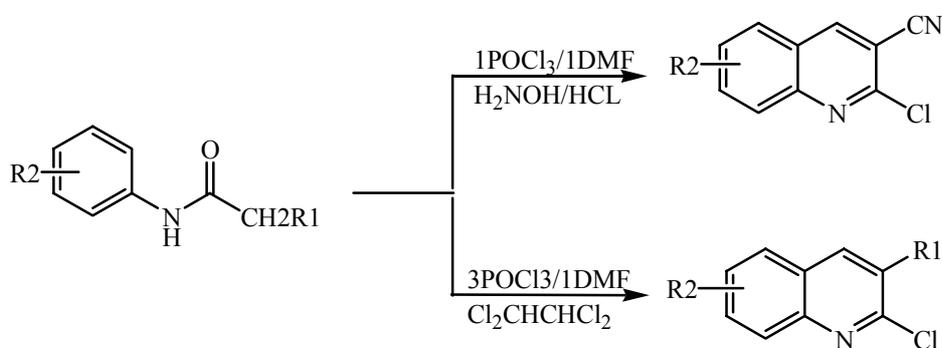
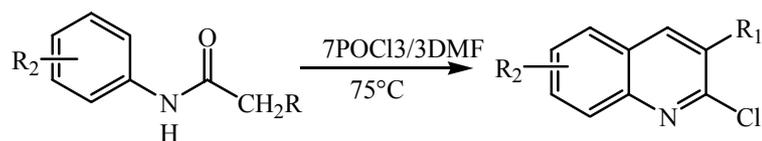


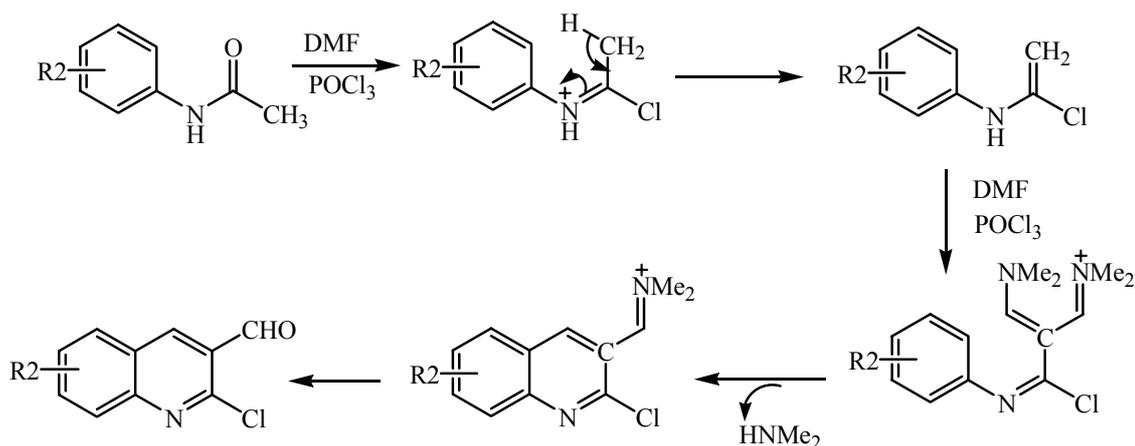
Schéma I-13 : Synthèse de Otto Meth-cohn et coll.

L'obtention des dérivés de la 2-chloro-3-formylquinoléine est également possible par cette synthèse. A partir des molécules simples (dérivés de l'aniline) on prépare les acétanilides correspondant par addition d'anhydride acétique et l'acétate de sodium suivie par une réaction d'hydrolyse avec l'acide chlorhydrique. Les dérivés obtenus sont soumis à l'action du réactif de **Vilsmeier** ceci est présenté par le schéma suivant :



*Schéma. I-14 : Synthèse de Otto Meth-Cohn et coll.*

### Mécanisme (R= H)



*Schéma. I-14 : Mécanisme de la réaction d'Otto Meth-Cohn (R=H)*

### I-4 : Conclusion

Dans ce premier chapitre, on a montré l'importance des dérivés quinoléiques en plusieurs domaines tels que : thérapeutique, biologique et pharmaceutique.

En plus nous avons donné un aperçu sur les différentes méthodes de synthèse des dérivés quinoléiques telle que la méthode de **Otto Meth-Cohn** qui est très utilisé pour la synthèse des dérivés de la 2-chloro-3-formylquinoléine précurseurs de plusieurs dérivés quinoléiques substitués en position 2 et 3.



# *Chapitre II*

*Préparation des aldéhydes quinoléiques*  
*« Les dérivés de la 2-éthoxy-3-  
formylquinoléique »*

## II-1- Introduction

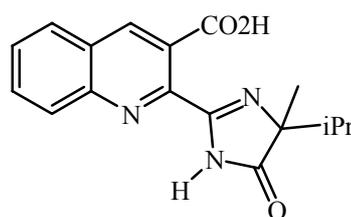
Les premières recherches biologiques et pharmaceutiques montrent que les quinoléines substituées en positions 4 par un atome d'azote telle que la quinine, la chloroquine et l'amodiaquine possèdent des activités biologiques très importantes, récemment les quinoléines substituées en position 2 et 3 montrent eux aussi une importance thérapeutique intéressante. Notre objectif est de préparer des composés quinoléiques substitués en position 2 et 3.

Dans le présent chapitre, nous allons rappeler l'activité biologique des composés quinoléiques substitués en position 2 et 3, ensuite nous décrirons la préparation des aldéhydes quinoléiques selon la méthode de Meth-Cohn.

## II-2- Intérêt biologique des quinoléines substituées en position 2 et 3

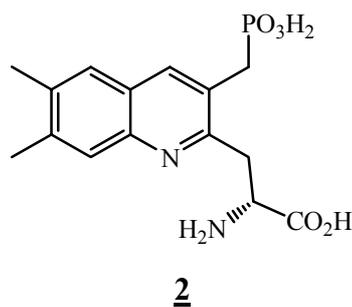
Les molécules comportant des noyaux hétérocycliques et notamment un noyau quinoléique possèdent des propriétés biologiques reconnues (anticancéreuse, antivirale, anti-inflammatoire, anti-malaria...). Récemment, certains dérivés de la quinoléine substitués en position 2 et 3 ont montré des propriétés biologiques et pharmaceutiques diverses, à titre d'exemple:

**L'Imazaquine** <sup>[23]</sup> composé **1**, est un imidazolinone herbicide, largement utilisé comme agent de contrôle des mauvaises herbes et les autres graines de soja et d'autre culture de légumineuses en domaine agrochimique.



**1**  
*Figure II-1 : l'imazaquine*

**L'acide (R)  $\alpha$ -amino-3-(phosphonométhyle)-2-quinoléine propénoïque** <sup>[24]</sup>, composé **2**, possède une activité analgésique



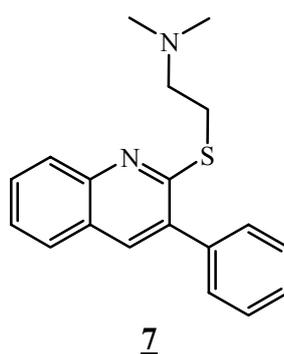
*Figure II-2 : (R)  $\alpha$ -amino-3- (phosphonométhyle)-2- quinoléine propénoïque*

**Quinacétol et halacrinat** <sup>[23]</sup> les composés **5** (**Halacrinat**) et **6** (**Quinacétol**) sont des antifongiques largement utilisés en agriculture.



*Figure II-3 : Structure de la quinacétol et l'halacrinat*

La 2-[[2-(diméthylamino) éthyl] thio]-3-phényl-quinoléine <sup>[25]</sup> composé **7** est un antagoniste des récepteurs (5-HT<sub>2</sub>) avec une faible affinité envers les récepteurs d'autres neurotransmetteurs.



*Figure II-4 : la 2-[[2-(diméthylamino)éthyl] thio]-3-phényl-quinoléine*

**Cryptotackiène et cryptosanguinolentine** <sup>[26]</sup> Les deux composés **8** et **9** sont des produits naturels isolés de “*Cryptolepis sanguilenta*“ un arbre en Afrique, utilisé en médecine traditionnelle comme antimalarique et un antispasmodique fort, tandis que le composé **9** est un antimicrobien.

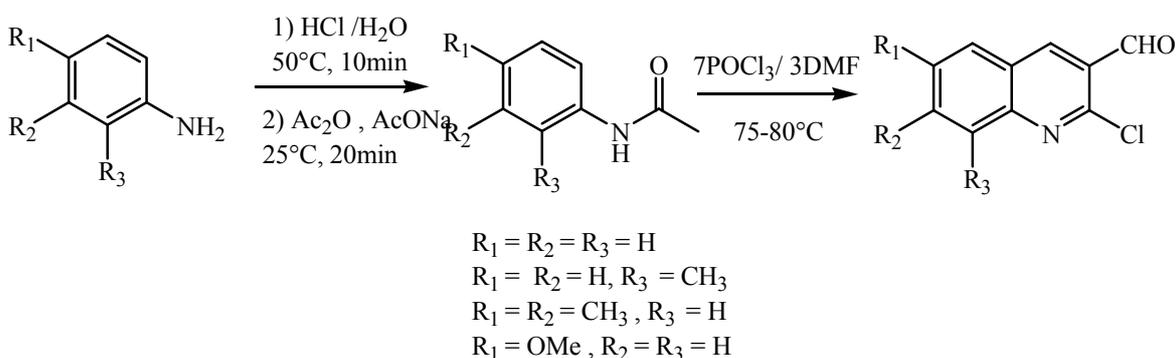


### II-3. Résultats et discussion :

La synthèse des dérivés de 2-éthoxy-3-formylquinoléique nécessite un passage par plusieurs réactions, tout d'abord la réaction de protection de la fonction aldéhyde ensuite la substitution du chlore par l'éthoxy et enfin une réaction de déprotection.

#### II-3-1. Préparation des dérivés de la 2-chloro-3-formylquinoléine :

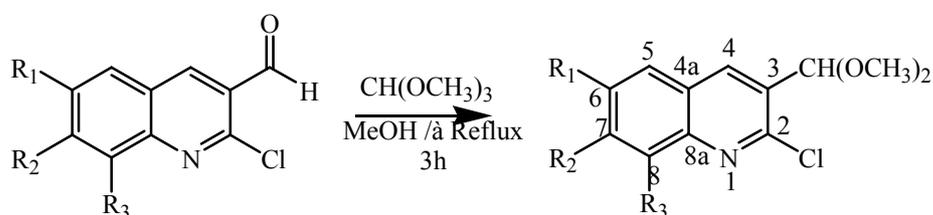
Nous avons procédé à la préparation des dérivés de la 2-chloro-3-formylquinoléine à partir des dérivés d'aniline correspondant par une réaction de cyclisation selon la méthode de Meth-Cohn en présence du réactif de Vielsmeier ( $\text{POCl}_3/\text{DMF}$ ), cette réaction se déroule en deux étapes, la première s'effectue à  $50^\circ\text{C}$  dans un milieu acide ( $\text{HCl}$ ) en additionnant l'aniline avec  $\text{Ac}_2\text{O}$  pour avoir les acétanilides, dans la deuxième étape on additionne le réactif de Vielsmeier à  $75^\circ\text{C}$ , voir le schéma ci-dessous :



*Schéma II-1 : Synthèse des dérivés de la 2-chloro-3-formylquinoléine*

#### II-3-1-1. Protection de la fonction aldéhyde :

La réactivité du site carbonyle est élevée, ce qui nécessite la protection de la fonction aldéhyde sous forme d'acétal en utilisant l'*ortho*-formiate de méthyle pour empêcher toutes réactions parallèles (**Schéma II-2**).



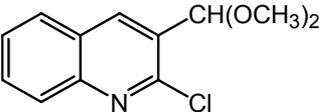
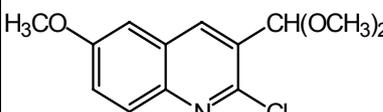
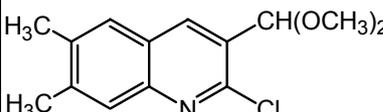
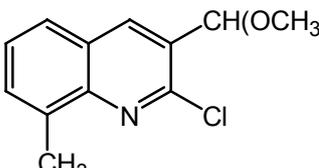
- 1.1:  $R_1, R_2$  et  $R_3 = \text{H}$   
 2.1:  $R_1 = \text{OCH}_3, R_2$  et  $R_3 = \text{H}$   
 3.1:  $R_1$  et  $R_2 = \text{CH}_3, R_3 = \text{H}$   
 4.1:  $R_1$  et  $R_2 = \text{H}, R_3 = \text{CH}_3$

*Schéma II-2 : Synthèse des dérivés de la 2-chloro-3-diméthoxyméthyl quinoléique*

Les produits obtenus sont purifiés par chromatographie sur colonne de gel de silice, on utilise comme éluant l'éther de pétrole et l'acétate d'éthyle (90/10), les structures sont confirmées par les analyses spectroscopiques RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$  et IR.

Les propriétés physiques des produits obtenus sont résumées dans le tableau II-1 suivant :

**Tableau II-1.** Les données physiques des dérivés de la 2-chloro-3-diméthoxyméthyl quinoléique :

Produit	Structure	Rdt %	T. fusion
1.1		98	61°C
2.1		90	85°C
3.1		99	82°C
4.1		96	48°C

Toutes les données spectroscopiques RMN  $^1\text{H}$ , sont en accord avec les acétals obtenus.

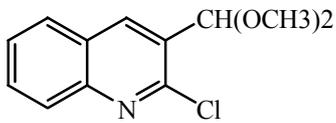
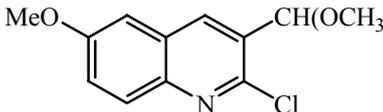
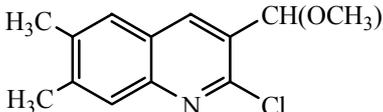
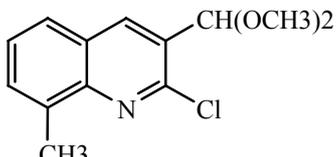
En effet les protons de groupement  $(\text{OCH}_3)_2$  montrent des signaux entre 3,43 et 3,45 ppm, le proton de groupement  $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$  résonne sous forme d'un doublet entre 5,73 et 5,70 ppm.

Des signaux multiplets dans la région 8,68 et 6,66 ppm correspondent aux protons aromatiques  $\text{H}_4$ ,  $\text{H}_5$ ,  $\text{H}_6$ ,  $\text{H}_7$ ,  $\text{H}_8$ .

Les protons des groupements  $\text{CH}_3$  des composés **2.1** et **4.1** sortent sous forme d'un signal singulet entre 2,80 et 2,50 ppm. Tandis que les protons du groupement méthoxyl du composé **2.1** sortent sous forme d'un singulet entre 3,96 et 3,90 ppm.

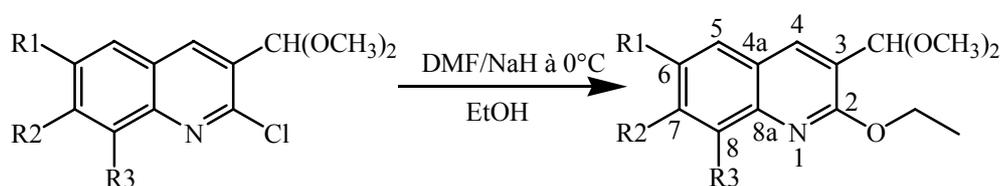
Les déplacements chimiques des protons caractéristiques de ces acétals sont regroupés dans le *tableau II-2*

**Tableau II-2.** Déplacement chimiques des protons caractéristiques des composés obtenus :

Produit	Structure	Déplacement chimique des protons en ppm			
		(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
1.1		3,45	5,73	-	-
2.1		3,44	5,70	3,93	-
3.1		3,43	5,70	-	2,43 2,46
4.1		3,43	5,70	-	2,78

**II-3-1-2. Substitution de l'atome de chlore par le méthoxyl :**

Cette substitution se fait par addition de l'éthanol sur NaH à 0°C dans le DMF pour donner l'alcoolate, on ajoute à cet dernier le dérivé quinoléique dissous dans le DMF pour donner l'éther quinoléique correspondant, le rendement de la réaction est de 95%, la réaction est représenté dans le **schéma II-3**:



- 1.2 : R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> = H  
 2.2 : R<sub>1</sub> = OCH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> = H  
 3.2 : R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>3</sub> = H  
 4.2 : R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = CH<sub>3</sub>

**Schéma II-3 :** Synthèse des dérivés de la 2-éthoxy-3-diméthoxyméthyle quinoléique

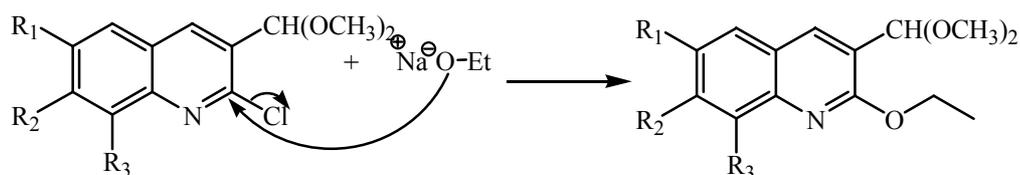
Le mécanisme réactionnel suivant explique cela :

**Mécanisme :**

Etape 1 :



Etape 2 :



*Schéma II-4 : Mécanisme de la réaction de substitution*

Après purification des produits obtenus sur colonne de gel de silice en utilisant comme éluant un mélange éther de pétrole et acétate d'éthyle (90/10), la confirmation des structures de ces composés sont effectuées par analyses spectroscopiques **RMN <sup>1</sup>H**, **RMN <sup>13</sup>C** et **IR**.

Les propriétés physiques et chimiques des produits obtenus sont regroupées dans le tableau II-4 suivant :

**Tableau II-3.** Les données physique des dérivés de la 2-éthoxy-3-diméthoxyméthyle quinoléique :

Produits	Structures	Rdt %	T. fusion
1.2		95	-
2.2		90	52°C
3.2		94,90	60°C
4.2		96	59°C

Les analyses spectroscopiques RMN  $^1\text{H}$  de ces produits montrent les signaux caractéristiques attendus.

Un signal quadruplet dans l'intervalle [4,51 et 4,64] ppm correspondant aux protons  $\text{O}-\underline{\text{CH}}_2\text{CH}_3$ .

Les protons de  $\underline{\text{CH}}_3$  du groupement  $\text{O}-\text{CH}_2\underline{\text{CH}}_3$  résonnent sous forme d'un signal triplet observé dans l'intervalle 1,39 et 1,49 ppm.

Un signal doublet entre 5,60 et 5,65 ppm qui caractérise le proton de  $\underline{\text{CH}}(\text{OCH}_3)_2$ .

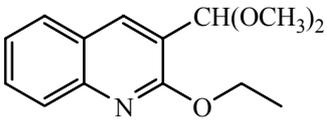
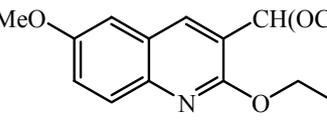
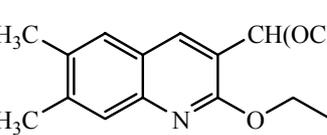
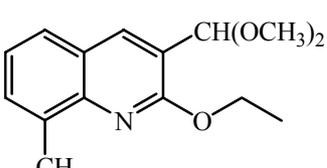
Un signal sous forme d'un singulet dans l'intervalle 2,30 et 2,69 ppm, correspondant aux protons du groupement  $\underline{\text{CH}}_3$  lié au cycle quinoléique.

Un signal singulet dans le champ faible entre 3,4 et 3,5 ppm qui correspond aux protons du groupement  $2(\text{OCH}_3)$ .

Les protons du groupement  $\text{CH}_3$  et  $\text{OCH}_3$  liés au noyau quinoléique résonnent sous forme d'un singulet respectivement dans l'intervalle [2,39 et 2,66] et [3,89 et 3,99].

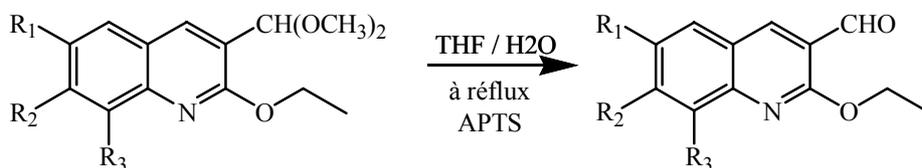
On cite dans le tableau II-5 quelques données spectrales de l'RMN  $^1\text{H}$

**Tableau II-4.** Déplacement chimiques des protons caractéristiques des composés obtenus :

Produits	Structures	Déplacements chimiques des protons en ppm				
		$\underline{\text{CH}}(\text{OCH}_3)_2$	$\underline{\text{CH}}_3$	$\text{OCH}_3$	$\underline{\text{CH}}_2$	$\text{CH}_2-\underline{\text{CH}}_3$
1.2		5,59	-	-	4,51	1,44
2.2		5,62	-	3,89	4,53	1,42
3.2		5,61	2,39 2,42	-	4,50	1,41
4.2		5,65	2,66	-	4,58	1,46

### II-3-1-3. Déprotection de la fonction aldéhyde :

La déprotection de la fonction aldéhyde est réalisée par hydrolyse dans un mélange de THF et de l'eau en présence d'un catalyseur, l'acide *para*-toluènesulfonique, en chauffant à reflux pendant 3 heures, le rendement est égal à 96 %, **schéma II-5**



**Schéma II-5 :** Synthèse des dérivés de la 2-éthoxy-3-formylquinoléine

Les produits obtenus sont purifiés sur colonne de gel de silice en utilisant comme éluant l'éther de pétrole et l'acétate d'éthyle 90/10 et par analyse spectroscopique RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$  et IR, les composés obtenus sont confirmés. Dans le tableau II-5 on trouve quelques propriétés physiques de ces composés.

**Tableau II- 5 :** Les donnent physiques des dérivés de 2-éthoxy-3-formylquinoléine

Produits	Structures	Rdt %	T fusion
1.3		95	-
2.3		92	96 °C
3.3		96	104 °C
4.3		98	99 °C

L'analyse spectroscopique RMN  $^1\text{H}$  des composés obtenus montrent les signaux caractéristiques attendus.

Des signaux sous forme de multiplet entre 6,66 et 8,68 ppm correspondant aux protons aromatiques H<sub>4</sub>, H<sub>5</sub>, H<sub>6</sub>, H<sub>7</sub>, H<sub>8</sub>.

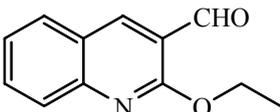
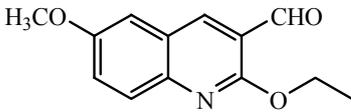
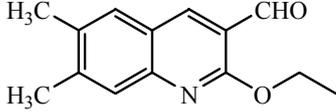
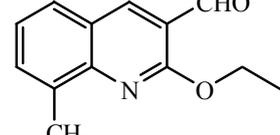
Un signal singulet entre 10,40 et 10,50 ppm correspondant au proton de l'aldéhyde.

Un signal doublet dédoublé observé entre 1,40 et 1,60 ppm caractérisant les protons du méthyle du groupement éthoxy et un autre signal doublet entre 4,50 et 4,65 ppm caractérise les protons méthylénique du même groupement.

Dans le spectre RMN <sup>13</sup>C on observe des signaux entre 189,50 et 189,80 ppm correspondant au carbone aldéhydique.

Le tableau III-6 résume quelques déplacements chimiques des protons de ces composés.

**Tableau III-6:** Déplacement chimique des protons caractéristique des dérivés de 2-méthoxy-3-formylquinoléique

Produits	Structures	Déplacements chimiques des protons en ppm				
		CHO	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
1.3		10,50	-	-	4,65	1,51
2.3		10,49	-	3,91	4,61	1,50
3.3		10,46	2,44 2,40	-	4,62	1,50
4.3		10,49	2,67	-	4,67	1,52

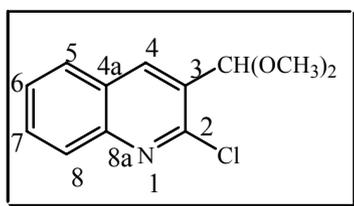
## II-4- Conclusion

Dans cette partie nous avons, en premier lieu, rappeler l'activité biologique de quelques dérivés quinoléiques substituées en position 2 et 3, ensuite, on a synthétisé les dérivés de la 2-éthoxy-3-formylquinoléine à partir des dérivés de la 2-Chloro-3-formylquinoléine. Ces derniers sont préparés à partir des acétanilides correspondantes selon la méthode de Meth-Cohn.

*partie expérimentale*

## II-5-1- Synthèse de la 2-éthoxy -3-formyl-quinoléine

### II-5-1-a : Synthèse de la 2-chloro-3-diméthoxy-méthyl-quinoléine



#### 1.1

#### Mode opératoire

A 7 ml de méthanol on additionne 1g (5,25 mmole) de 2-chloro-3-formaldéhyde quinoléine et 2,28 ml soit (4eq, 0,02088mole) de l'ortho formiate de méthyle dans un ballon de 100 ml équipé d'un barreau magnétique et d'un réfrigérant ascendant. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 8 heures.

La solution est neutralisée avec 5 ml de carbonate de sodium  $\text{NaCO}_3$  (1/3N).

Le mélange réactionnel est épuisé par l'acétate d'éthyle et lavé trois fois par l'eau distillée.

La phase organique est séchée sur sulfate de sodium  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  puis filtrée et évaporée sous vide. Le produit brut est purifié sur colonne de chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant l'acétate d'éthyle et l'éther de pétrole (10/90), permettant d'obtenir 1,21g de cristaux blancs, soit un rendement de 98%

Cristaux blancs

**Rf** : 0,57 éluant (10/90)

**T<sub>fus</sub>**: 61 °C

**IR (KBr;  $\nu \text{ cm}^{-1}$ ):** 2825-2932 (CH), 1230,62 (C-O-C), 859 (C-Cl).

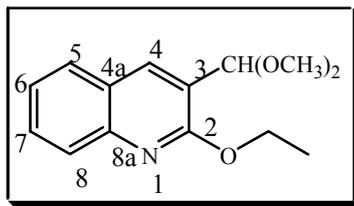
**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz ;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{ppm}}$  :** 8,42 (*dd*, 1H,  $J=0,9$  Hz, H-C<sub>4</sub>) ; 8,03 (*ddd*, 1H,  $J=8,5$  Hz,  $J=1,1$  Hz,  $J=0,7$  Hz, H-C<sub>8</sub>) ; 7,87 (*dd*, 1H,  $J=8,1$  Hz,  $J=1,4$  Hz, H-C<sub>5</sub>) ; 7,75 (*ddd*, 1H,  $J=8,5$  Hz,  $J=6,9$  Hz,  $J=1,5$  Hz, H-C<sub>7</sub>) ; 7,58 (*ddd*, 1H,  $J=1,8$ Hz,  $J=6,9$  Hz,  $J=1,2$  Hz, H-C<sub>6</sub>) ; 5,73 (*d*, 1H,  $J=0,6$  Hz,  $\text{CH}$  (OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ; 3,45 (*s*, 6H, (OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta\text{ppm}$ : 149,00 (C<sub>qua</sub>, C<sub>2</sub>); 147,48 (C<sub>qua</sub>, C<sub>4a</sub>); 137,28 ( $\underline{\text{C}}\text{H}$ , C<sub>4</sub>); 130,90 ( $\underline{\text{C}}\text{H}$ , C<sub>7</sub>); 129,25 (C<sub>qua</sub>, C<sub>8a</sub>); 128,25 ( $\underline{\text{C}}\text{H}$ , C<sub>8</sub>); 128,08 ( $\underline{\text{C}}\text{H}$ , C<sub>5</sub>); 127,26 ( $\underline{\text{C}}\text{H}$ , C<sub>6</sub>); 126,75 (C<sub>qua</sub>, C<sub>3</sub>); 100,40 ( $\underline{\text{C}}\text{H}$  (OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 53,90 (CH (OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).**

**Spectroscopie de masse** : masse calculée pour C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>2</sub>Cl

[M<sup>+</sup>] : 237,0556 ; trouvée : 237,0545

### II-5-1-b : Synthèse de la 2-éthoxy-3-diméthoxyméthyl-quinoléine



1.2

#### Mode opératoire

4 éq (2,44 g) de NaH en suspension dans l'huile minérale (60%), sont lavés par une petite quantité d'éther de pétrole, pour dissoudre totalement l'huile minérale, dans un bicol de 50 ml équipé d'un barreau magnétique et d'un réfrigérant ascendant relié à une valve à huile, le montage purge sous argon. Après séchage de NaH par agitation pendant 2 ou 3 min sous argon jusqu'à l'obtention d'une poudre fine grise, on additionne goutte à goutte 1,464 ml de méthanol et puis 3 ml de DMF. Enfin, on ajoute 1 g du produit **2.1**, soit (0,00421 mole). Le mélange réactionnel est agité et chauffé à 80°C pendant 24 h.

On ajoute une solution de carbonate de sodium (1/3N), puis on utilise l'acétate d'éthyle pour le lavage de la phase aqueuse, la phase organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Après filtration et évaporation sous vide le produit brut est purifié sur colonne de chromatographie de gel de silice, l'éluant utilisé est un mélange d'acétate d'éthyle et d'éther de pétrole (10/90).

On obtient 0,988 g d'une huile jaune claire, correspondant au produit **2.2**

**Rdt**: 95%

**Rf** : 0,66 (éluant AcOEt/Ep : 4/6).

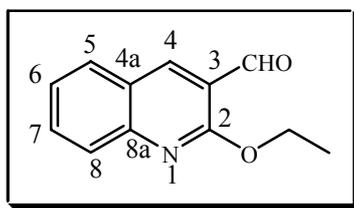
**IR (KBr;  $\nu\text{ cm}^{-1}$ ): 2825-2932 (CH), 1370-1380 (CH<sub>2</sub> et CH<sub>3</sub>), 1230-1250 (C-O-C)**

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz;  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta\text{ppm}$ : 8,20 (*sl*, 1H, H-C<sub>4</sub>), 7,72 (*d*, 1H, *J* = 8,4 Hz, H-C<sub>8</sub>), 7,64 (*d*, 1H, *J* = 8,1 Hz, H-C<sub>5</sub>), 7,55 (*ddd*, 1H, *J* = 8,4 Hz, *J* = 7,1 Hz, *J* = 0,9 Hz,**

H-C<sub>7</sub>), **7,34** (*ddd*, 1H,  $J = 8,1$  Hz,  $J = 7,1$  Hz,  $J = 0,5$  Hz, H-C<sub>6</sub>); **5,69** (*d*, 1H,  $J = 0,7$  Hz,  $\underline{\text{CH}}(\text{OMe})_2$ ), **4,60** (*q*, 2H,  $J = 7,1$  Hz,  $\underline{\text{OCH}}_2\text{CH}_3$ ), **3,36** (*s*, 6H,  $\text{CH}(\underline{\text{OCH}}_3)_2$ ), **1,45** (*t*, 3H,  $J = 7,1$  Hz,  $\underline{\text{OCH}}_2\text{CH}_3$ ).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz; CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) δ ppm:** 161,00 (C<sub>q</sub>, C<sub>2</sub>); 146,12 (C<sub>q</sub>, C<sub>8a</sub>); 135,94 ( $\underline{\text{CH}}$ , C<sub>4</sub>); 134,32 ( $\underline{\text{CH}}$ , C<sub>7</sub>); 128,25 ( $\underline{\text{CH}}$ , C<sub>8</sub>); 127,40 ( $\underline{\text{CH}}$ , C<sub>5</sub>); 125,28 ( $\underline{\text{CH}}$ , C<sub>6</sub>); 123,89 (C<sub>q</sub>, C<sub>4a</sub>); 122,22 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>); 99,91 ( $\underline{\text{CH}}(\text{OMe})_2$ ); 62,11 ( $\underline{\text{OCH}}_2\text{CH}_3$ ); 53,85 (2C,  $\text{CH}(\underline{\text{OCH}}_3)_2$ ); 19,73 ( $\underline{\text{CH}}_3$ ); 14,87( $\underline{\text{OCH}}_2\text{CH}_3$ ).

### II-5-1-c: Synthèse de la 2-éthoxy -3-formylquinoléine



1.3

#### Mode opératoire

800 mg (0.0032 mole) de produit **2.2** sont mis à dissoudre dans 24,63 ml de THF et 11,59 H<sub>2</sub>O auxquels on additionne 0,09g (0,15eq 0,48 mmole) d'APTS.

Le mélange est agité à un léger reflux dans un ballon de 100 ml (bain d'huile à 70°C) Le produit est extrait par l'acétate d'éthyle 3 fois, après filtration sur colonne de gel de silice. On récupère une poudre jaune verdâtre 0,701g (produit **2.3**)

**Rdt** = 95 %

**Rf** = 0,77 (éluant AcOEt/EP : 4/6)

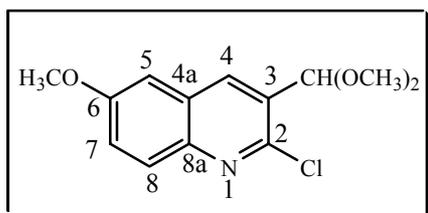
**I.R (KBr; ν cm<sup>-1</sup>):** 1208,5 (C-O-C), 2825-2932 (CH), 1685,44 (C=O).

**RMN <sup>1</sup>H (400MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:** ; 10,50 (*s*, 1H, CHO); 8,58 (*d*, 1H,  $J = 0,5$  Hz, H-C<sub>4</sub>); 7,84 (*m*, 2H, H-C<sub>5</sub> et H-C<sub>8</sub>); 7,72 (*ddd*, 1H,  $J = 8,6$  Hz,  $J = 6,8$  Hz,  $J = 1,3$  Hz, H-C<sub>7</sub>); 7,42 (*ddd*, 1H,  $J = 8,1$  Hz,  $J = 6,8$  Hz,  $J = 1,1$  Hz, H-C<sub>6</sub>); 4,65 (*q*, 2H,  $J = 7,1$  Hz,  $\underline{\text{OCH}}_2\text{CH}_3$ ); 1,51 (*t*, 3H,  $J = 7,1$  Hz,  $\underline{\text{OCH}}_2\text{CH}_3$ ).

**RMN <sup>13</sup>C (100MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:** 189,57 ( $\underline{\text{CHO}}$ ); 161,04 (C<sub>q</sub>, C<sub>2</sub>); 149,08 (C<sub>q</sub>, C<sub>8a</sub>); 139,65 ( $\underline{\text{CH}}$ , C<sub>4</sub>); 132,47 ( $\underline{\text{CH}}$ , C<sub>7</sub>); 129,75 ( $\underline{\text{CH}}$ , C<sub>5</sub>); 127,24 ( $\underline{\text{CH}}$ , C<sub>8</sub>); 124,89 ( $\underline{\text{CH}}$ , C<sub>6</sub>); 124,27 (C<sub>q</sub>, C<sub>4a</sub>); 119,96 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>); 62,39 ( $\underline{\text{OCH}}_2\text{CH}_3$ ); 14,50 ( $\underline{\text{OCH}}_2\text{CH}_3$ ).

## II-5-2- synthèse de la 2-éthoxy -3-acétyl -6-méthoxy-quinoléine

### II-5-2-a : Synthèse de la 2-chloro -3-diméthoxyméthyl-6-méthoxy-quinoléine



#### 2.1

#### Mode opératoire

On utilise le même mode opératoire que celui mis en œuvre pour le produit **1.1**

Les quantités utilisées sont les suivantes :

- 2 g (0,00902 mole) de 2-chloro-3-formaldéhyde quinoléine.
- 3,94 ml (4 éq, 0,036 mole) d'ortho formiate de méthyle
- 14 ml méthanol

On obtient 2,16 g de cristaux beiges.

**Rdt:** 90 %

**Rf :** 0,67 éluant (AcOEt/EP : 4/6)

**T<sub>fus</sub>** = 85 °C

**IR (KBr;  $\nu$  cm<sup>-1</sup>):** 2882-2926 (CH), 1200-1250 (C-O-C), 856 (C-Cl).

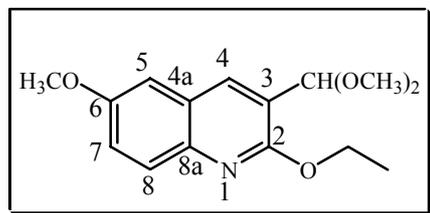
**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz ; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ ppm :** **8,31** (*dd*, 1H, *J*=1,0 et 0,4Hz, H-C<sub>4</sub>) ; **7,91** (*ddd*, 1H, *J*=9,2 Hz, *J*=0,6 Hz *J*=0,6 Hz, H-C<sub>8</sub>) ; **7,39** (*dd*, 1H, *J*=9,2 Hz *J*=2,8 Hz, H-C<sub>7</sub>) ; **7,11** (*d*, 1H, *J*=2,8Hz, H-C<sub>5</sub>) ; **5,70** (*d*, 1H, *J*=0,6Hz, , CH(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ; **3,93**(*s*,3H,C<sub>7</sub>OCH<sub>3</sub>) ; **3,44** (*s*, 6H, (OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz ; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ ppm :** **158,27** (Cquat, C<sub>6</sub>) ; **143,73**(Cquat, C<sub>2</sub>) ; **143,51**(Cquat,C<sub>8a</sub>) ; **138,67** (Cquat,C<sub>3</sub>) ; **136,02**(H-C<sub>4</sub>) ; **129,63**(H-C<sub>8</sub>) ; **126,61**(Cquat,C<sub>4a</sub>) ; **123,50**(H-C<sub>7</sub>) ; **105,50**(H-C<sub>5</sub>) ; **100,52**(CH (OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ; **55,61**(C<sub>6</sub>-OCH<sub>3</sub>) ; **53,91**(CH(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**Spectroscopie de masse :** masse calculée pour C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>2</sub>Cl

[M<sup>+</sup>] : 267,0662 ; trouvée : 267,0656

### II-5-2-b : synthèse de la 2-éthoxy-3-diméthoxyméthyl-6-méthoxy quinoléine



**2.2**

#### Mode opératoire

On utilise le même mode opératoire que celui mis en œuvre pour le produit **1.2**

Les quantités utilisées sont :

- 1 g (0,00373 mole) de produit **3.1**
- 0,53 g (4 eq, 0,014 mole) de NaH
- 1,074 ml (5eq, 0,018 mole) éthanol
- 3 ml de DMF

On obtient 931 mg de produit **2.2**.

Rdt: 90%

Cristaux jaune clair

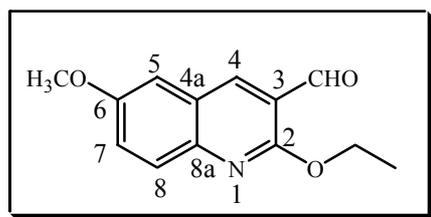
**Rf** = 0,65 (éluant AcOEt/EP : 4/6)

**T<sub>fus</sub>** = 52°C

**I.R (KBr;  $\nu$  cm<sup>-1</sup>):** 1200-1250 (C-O-C), 1450-1670 (C=C), 2850-2980 (C-H)

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>)  $\delta$ ppm:** **8,18** (*sl*, 1H, H-C<sub>4</sub>); **7,68** (*d*, 1H, *J* = 8,5 Hz, H-C<sub>8</sub>); **7,34** (*dl*, 1H, *J* = 2,1 Hz, H-C<sub>5</sub>); **7,29** (*dd*, 1H, *J* = 8,5 Hz, *J* = 2,1 Hz, H-C<sub>7</sub>); **5,57** (*d*, 1H, *J* = 0,7 Hz, CH(OMe)<sub>2</sub>); **4,50** (*q*, 2H, *J* = 7,1 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); **3,92** (*s*, 3H, OCH<sub>3</sub>); **3,41** (*s*, 6H, CH(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); **1,43** (*t*, 3H, *J* = 7,1 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**R.M.N <sup>13</sup>C (100MHz; CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>)  $\delta$ ppm:** **159,05** (C<sub>q</sub>, C<sub>2</sub>); **157,21** (C<sub>q</sub>, C<sub>6</sub>); **142,56** (C<sub>q</sub>, C<sub>8a</sub>); **136,00** (CH, C<sub>4</sub>); **128,87** (CH, C<sub>8</sub>); **126,22** (C<sub>q</sub>, C<sub>4a</sub>); **123,39** (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>); **122,18** (CH, C<sub>7</sub>); **107,54** (CH, C<sub>5</sub>); **99,92** (CH(OMe)<sub>2</sub>); **62,15** (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); **55,83** (OCH<sub>3</sub>); **54,02** (2C, CH(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); **14,89** (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**II-5-2-c : Synthèse de la 2-éthoxy -6-méthoxy-3-formylquinoléine :****2.3****Mode opératoire**

On utilise le même mode opératoire que celui mis en œuvre pour le produit **1.3**

Les quantités utilisées sont :

- 900 mg (0.0032 mole) de produit **2.2**
- 32,6 ml de THF
- 15,36 ml de H<sub>2</sub>O
- 0,108 g (0,15eq 0,0005 mole) d'APTS.

On obtient 0,694 g de produit **2.3**.

Poudre jaune verdâtre

**Rdt** = 92 %

**Rf** = 0,62 (éluant AcOEt/EP : 4/6)

**T<sub>fus</sub>** = 96°C

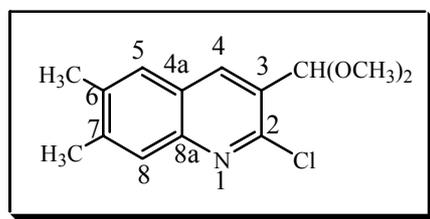
**I.R (KBr;  $\nu$  cm<sup>-1</sup>):** 1685,44 (C=O), 1450-1600 (C=C), 2850-2990 (C-H), 1200-1250 (C-O-C).

**R.M.N <sup>1</sup>H (400MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ ppm:** 10,49 (*s*, 1H, CHO); 8,49 (*t*, 1H, *J* = 0,6 Hz, H-C<sub>4</sub>); 7,75 (*dt*, 1H, *J* = 9,2 Hz, *J* = 0,6 Hz, H-C<sub>8</sub>); 7,38 (*dd*, 1H, *J* = 9,2 Hz, *J* = 2,9 Hz, H-C<sub>7</sub>); 7,11 (*ld*, 1H, *J* = 2,9 Hz, H-C<sub>5</sub>); 4,61 (*q*, 2H, *J* = 7,09 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3,91 (*s*, 3H, OCH<sub>3</sub>); 1,50 (*t*, 3H, *J* = 7,1 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**R.M.N <sup>13</sup>C (100MHz; CDCl<sub>3</sub>) δppm:** 189,77 (CHO); 159,95 (C<sub>q</sub>, C<sub>2</sub>); 156,53 (C<sub>q</sub>, C<sub>6</sub>); 144,87 (C<sub>q</sub>, C<sub>8a</sub>); 138,29 (CH, C<sub>4</sub>); 128,56 (CH, C<sub>8</sub>); 124,86 (C<sub>q</sub>, C<sub>4a</sub>); 124,80 (CH, C<sub>7</sub>); 119,87 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>); 107,23 (CH, C<sub>5</sub>); 62,18 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 55,60 (OCH<sub>3</sub>); 14,54 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

### II-5-3- synthèse de la 2-éthoxy -3-acétyl - [6,7]-diméthyl–quinoléine

II-5-3-a : synthèse de la 2-chloro -3- diméthoxyméthyl-[6,7]-méthyl-quinoléine :



3.1

#### Mode opératoire

On utilise le même mode opératoire que celui mis en œuvre pour le produit 1.1

Les quantités utilisées sont suivantes :

- 3,5 g (0.014 moles) de 2-chloro-3-formaldéhyde quinoléine.
- 6,55 ml (4 eq, 0,06 moles) de l'ortho formiate de méthyle
- 24,5 ml méthanol

On obtient 4,19 g de produit 3.1.

Cristaux blancs

**Rf** : 0,61 éluant (10/90)

**Rdt** : 99%

T<sub>fus</sub> = 82 °C

**IR (KBr ; ν cm<sup>-1</sup>)** : 1450-1600 (C=C), 1685,44 ( C=O), 2868-2986 (C-H), 861 (C-Cl).

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) δppm** : 8,31 (*dd*, 1H, *J*=1,0 Hz, *J*=0,4 Hz, H-C<sub>4</sub>) ; 7,91 (*ddd*, 1H, *J*=9,2 Hz, *J*=0,6 Hz, *J*=0,6Hz, H-C<sub>8</sub>) ; 7,39 (*dd*, 1H, *J*=9,2 Hz, *J*=2,8 Hz, H-C<sub>7</sub>) ;

7,11 (*d*, 1H,  $J=2,8\text{Hz}$ , H-C<sub>5</sub>) ; 5,70 (*d*, 1H,  $J=0,6\text{Hz}$ , , CH(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ; 3,93(*s*,3H,C<sub>7</sub>OCH<sub>3</sub>); 3,44 (*s*, 6H, (OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) δppm : 158,27 (Cquat, C<sub>6</sub>) ; 143,73(Cquat, C<sub>2</sub>) ;**

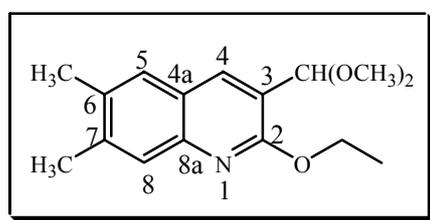
**143,51(Cquat,C<sub>8a</sub>) ; 138,67 (Cquat,C<sub>3</sub>) ; 136,02(H-C<sub>4</sub>) ; 129,63(H-C<sub>8</sub>) ; 126,61(Cquat,C<sub>4a</sub>) ;**

**123,50(H-C<sub>7</sub>) ; 105,50(H-C<sub>5</sub>) ; 100,52(CH (OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ; 55,61(C<sub>6</sub>-OCH<sub>3</sub>), 53,91(CH(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).**

**Spectroscopie de masse : masse calculée pour C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>2</sub>Cl**

**[M<sup>+</sup>] : 267,0662 ; trouvée : 267,0656**

**II-5-3-b : Synthèse de la 2-éthoxy-3-diméthoxyméthyl-[7,6] diméthyl-quinoléine :**



**3.2**

### **Mode opératoire**

On utilise le même mode opératoire que celui mis en œuvre pour le produit **1.2**

Les quantités utilisées sont :

- 4 g (0.015 mole) de produit **3.1**
- 2,8 g (8 eq, 0,112 mole) de NaH
- 4,30 ml (5eq, 0,075 mole) d'éthanol
- 12 ml de DMF

On obtient 3,92 de produit **3.2**.

Cristaux jaunes

**Rdt:** 94%

**Rf :** 0,67 (éluant AcOEt/EP : 4/6)

**T<sub>fus</sub>** = 60°C

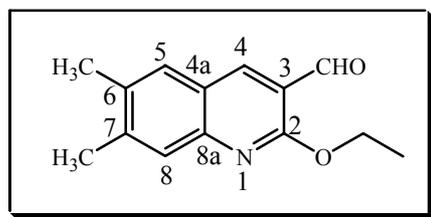
**IR (KBr ; ν cm<sup>-1</sup>):** 1450-1670 (C=C), 2896-2989 (C-H), 1230-1250 (C-O-C)

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz ; CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:** 8,11 (*sl*, 1H, H-C<sub>4</sub>); 7,60 (*m*, 1H, , H-C<sub>5</sub>); 7,55 (*m*, 1H, H-C<sub>8</sub>); 5,61 (*d*, 1H,  $J = 0,7\text{ Hz}$ , CH(OMe)<sub>2</sub>); 4,50 (*q*, 2H,  $J = 7,1\text{ Hz}$ , OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3,37

(s, 6H, CH(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); **2,42** (sl, 3H, CH<sub>3</sub>); **2,39** (sl, 3H, CH<sub>3</sub>); **1,41** (t, 3H, J = 7,1 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz; CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) δppm : 160,00 (C<sub>q</sub>, C<sub>2</sub>) ; 146,17 (C<sub>q</sub>, C<sub>8a</sub>) ; 140,46 (C<sub>q</sub>, C<sub>6</sub>); 135,94 (CH, C<sub>4</sub>); 134,28 (C<sub>q</sub>, C<sub>7</sub>); 128,28 (CH, C<sub>8</sub>); 127,40 (CH, C<sub>5</sub>); 123,99 (C<sub>q</sub>, C<sub>4a</sub>); 122,26 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>); 99,97 (CH(OMe)<sub>2</sub>); 62,13 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 53,95 (2C, CH(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 20,35 (CH<sub>3</sub>); 19,70 (CH<sub>3</sub>); 14,88 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).**

### II-5-3-c : Synthèse de la 2-éthoxy -[6,7] diméthyl-3-formylquinoléine :



**3.3**

#### Mode opératoire

On utilise le même mode opératoire que celui mis en œuvre pour le produit **1.3**

Les quantités utilisées sont :

- 3 g (0,010 mole) de produit **3.2**
- 126,2 ml de THF
- 59,4 ml de H<sub>2</sub>O
- 0,399 g (0,15eq 0,0021 mole) d'APTS.

Le produit **3.3** obtenu une poudre blanche 2,33 g.

Poudre blanche

**Rdt** = 96 %

**Rf** = 0,78 (éluant AcOEt/EP : 4/6)

**T<sub>fus</sub>** = 104°C

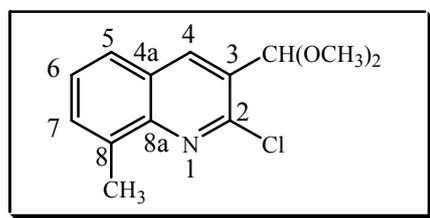
**I.R (KBr; ν cm<sup>-1</sup>): 1685,44 (C=O), 1450-1670 (C=C), 1370et 1380(CH<sub>2</sub>et CH<sub>3</sub>) 1230-1250 (C-O-C).**

**R.M.N  $^1\text{H}$  (400MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta\text{ppm}$ :** 10,46 (*s*, 1H, CHO); 8,47 (*sl*, 1H, H-C<sub>4</sub>); 7,60-7,64 (*m*, 1H, H-C<sub>8</sub>); 7,57-7,53 (*m*, 1H, H-C<sub>5</sub>); 4,62 (*q*, 2H,  $J = 7,1$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 2,44 (*d*, 3H,  $J = 0,9$  Hz,  $\text{CH}_3$ ); 2,40 (*d*, 3H,  $J = 0,9$  Hz,  $\text{CH}_3$ ); 1,50 (*t*, 3H,  $J = 7,1$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

**R.M.N  $^{13}\text{C}$  (100MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta\text{ppm}$ :** 189,71 ( $\text{CHO}$ ); 160,91 ( $\text{C}_q$ , C<sub>2</sub>); 148,09 ( $\text{C}_q$ , C<sub>8a</sub>); 143,46 ( $\text{C}_q$ , C<sub>7</sub>); 138,70 ( $\text{CH}$ , C<sub>4</sub>); 134,58 ( $\text{C}_q$ , C<sub>6</sub>); 128,97 ( $\text{CH}$ , C<sub>5</sub>); 126,97 ( $\text{CH}$ , C<sub>8</sub>); 122,79 ( $\text{C}_q$ , C<sub>4a</sub>); 119,22 ( $\text{C}_q$ , C<sub>3</sub>); 62,14 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 20,69 ( $\text{CH}_3$ ); 19,68 ( $\text{CH}_3$ ); 14,53 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

## II-5-4 : Synthèse de la 2-éthoxy-8-méthyl-3-formylquinoléine

II-5-4-a : Synthèse de la 2-Chloro-3-diméthoxyméthyle-quinoléine :



4.1

### Mode opératoire

On utilise le même mode opératoire que celui mis en œuvre pour le produit 1.1

Les quantités utilisées sont :

- 2 g (0,0039 mole) de 2-chloro-8-méthyl-3-formaldéhyde quinoléine.
- 3,94 ml (4eq, 0,036 mole) de l'ortho formiate de méthyle
- 14 ml méthanol

On obtient 2,19 g de produit 4.1.

Cristaux beiges

**Rdt** = 96 %

**Rf** = 0,58 (éluant AcOEt/EP : 4/6)

$T_{\text{fus}} = 84^{\circ}\text{C}$

**I.R. (KBr;  $\nu \text{ cm}^{-1}$ ):** 2829-2932 (C-H), 1400-1670 (C=C), 861,50 (C-Cl).

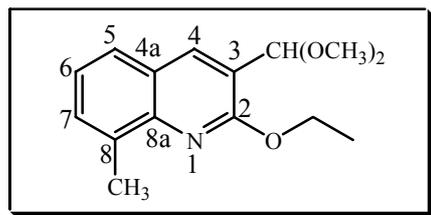
**R.M.N  $^1\text{H}$  (400MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm:** 8,68 (sl, 1H,  $\underline{\text{H-C}}_4$ ); 7,79 (dl, 1H,  $J = 8,1$  Hz,  $\underline{\text{H-C}}_5$ ); 7,71 (ddq, 1H,  $J = 7,2$  Hz,  $J = 1,5$  Hz,  $J = 0,9$  Hz,  $\underline{\text{H-C}}_7$ ); 7,52 (dd, 1H,  $J = 8,1$  Hz,  $J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

**R.M.N  $^{13}\text{C}$  (100MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm:** 148,88 ( $\text{C}_q$ ,  $\text{C}_2$ ) ; 148,47 ( $\text{C}_q$ ,  $\text{C}_{8a}$ ); 140,41 ( $\underline{\text{CH}}$ ,  $\text{C}_4$ ); 136,99 ( $\text{C}_q$ ,  $\text{C}_8$ ); 133,66 ( $\underline{\text{CH}}$ ,  $\text{C}_7$ ); 127,83 ( $\underline{\text{CH}}$ ,  $\text{C}_6$ ) ; 127,56 ( $\underline{\text{CH}}$ ,  $\text{C}_5$ ); 126,56 ( $\text{C}_q$ ,  $\text{C}_3$  ou  $\text{C}_{4a}$ ); 126,05 ( $\text{C}_q$ ,  $\text{C}_3$  ou  $\text{C}_{4a}$ ); 100,51 ( $\underline{\text{CH}}$   $(\text{OCH}_3)_2$ ); 53,88 ( $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ); 17,81 ( $\underline{\text{CH}}_3$ ).

**Spectrométrie de masse:** Masse calculée pour  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N O}_2 \text{Cl}$

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

#### II-5-4-b : Synthèse de la 3-Diméthoxyéthyl-2-éthoxy-8-méthyl-quinoléique :



4.2

#### Mode opératoire :

On utilise le même mode opératoire que celui mis en œuvre pour le produit 1.2

Les quantités utilisées sont :

- 4 g (0.015 mole) de produit 4.1
- 3 g (8 eq, 0,12 mole) de NaH
- 4,30 ml (5 eq, 0,075 mole) d'éthanol
- 12 ml de DMF

On obtient 3,93 g de produit 4.2.

Cristaux jaunes

**Rdt:** 96%

**Rf:** 0,62 (éluant AcOEt/EP : 4/6)

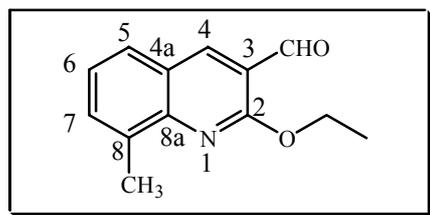
**$T_{\text{fus}}$ :** 59 °C

**I.R. (KBr;  $\nu \text{ cm}^{-1}$ ):** 2859-2959 (CH), 1230-1200 (C-O-C),

**R.M.N  $^{13}\text{C}$  (100MHz;CDCl<sub>3</sub>)  $\delta\text{ppm}$ :** **8,22** (*dd*, 1H,  $J = 0,6$  Hz,  $J=0,4$  Hz, H-C<sub>4</sub>); **7,72** (*ddq* 1H,  $J = 8,0\text{Hz}$ ,  $J=2,1\text{Hz}$ ,  $J=0,6$  Hz, H-C<sub>5</sub>); **7,52** (*ddq*, 1H,  $J = 7,1\text{Hz}$ ,  $J=1,5\text{Hz}$ ,  $J=0,9$  Hz, H-C<sub>7</sub>); **7,31** (*ddd*, 1H,  $J = 8,0$  Hz,  $J=7,1\text{Hz}$ ,  $J=0,4\text{Hz}$  , H-C<sub>6</sub>); **5,65** (*d*, 1H,  $J = 0,7$  Hz,  $\text{CH}(\text{OMe})_2$ ); **4,58** (*q*, 2H,  $J = 7,1$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); **3,38** (*s*, 6H,  $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ); **2,66** (*m*, 3H,  $\text{CH}_3$ ); **1,46** (*t*, 3H,  $J = 7,1$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz; CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>)  $\delta\text{ppm}$ :** **159,82** (C<sub>quat</sub>, C<sub>2</sub>), **145,85** (C<sub>quat</sub>, C<sub>8a</sub>), **137,39** ( $\text{CH}$ , C<sub>4</sub>), **135,49** (C<sub>quat</sub>, C<sub>8</sub>), **130,76** ( $\text{CH}$ , C<sub>7</sub>), **126,81** ( $\text{CH}$ , C<sub>5</sub>), **125,44** (C<sub>quat</sub>, C<sub>4a</sub>), **124,79** ( $\text{CH}$ , C<sub>6</sub>), **122,69** (C<sub>quat</sub>, C<sub>3</sub>), **99,62** ( $\text{CH}(\text{OMe})_2$ ), **62,22** ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), **53,69** ( $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ), **17,77** ( $\text{CH}_3$ -C<sub>8</sub>), **14,49** ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

### III-5-4-c : Synthèse de la 2-éthoxy-8-méthyl-3-formylquinoléine :



**4.3**

#### Mode opératoire

On utilise le même mode opératoire que celui mis en œuvre pour le produit **1.3**

Les quantités utilisées sont :

- 4 g (0,014 mole) de produit **4.2**
- 126,26 ml de THF
- 59,42 ml de H<sub>2</sub>O
- 0,399 g (0,15eq 0,0021 mole) d'APTS.

Le produit **4.3** obtenu 3,09 g.

Cristaux blanc

**Rdt** : 98 %

**Rf** : 0,63 (éluant AcOEt/EP : 4/6)

**$T_{\text{fus}}$ :** 99 °C

**$\text{I.R. (KBr; } \nu \text{ cm}^{-1}\text{)}$ :** 2859-2986 (CH), 1686,45 (C=O), 1240,45 (C-O-C),

**$\text{RMN } ^1\text{H (400 MHz; CDCl}_3\text{) } \delta\text{ppm}$ :** 10,49 (s, 1H, CHO); 8,54 (sl, 1H, H-C<sub>4</sub>); 7,65-7,69 (m, 1H, H-C<sub>5</sub>); 7,55-7,60 (m, 1H, H-C<sub>7</sub>); 7,30 (dd, 1H,  $J = 8,1 \text{ Hz}$ ,  $J = 7,3 \text{ Hz}$ , H-C<sub>6</sub>); 4,66 (q, 2H,  $J = 7,1 \text{ Hz}$ , OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2,66-2,69 (m, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,52 (t, 3H,  $J = 7,1 \text{ Hz}$ , OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**$\text{RMN } ^{13}\text{C (100 MHz; CDCl}_3\text{) } \delta\text{ppm}$ :** 189,69 (CHO); 160,02 (C<sub>q</sub>, C<sub>2</sub>); 147,89 (C<sub>q</sub>, C<sub>8a</sub>); 139,94 (CH, C<sub>4</sub>); 135,43 (C<sub>q</sub>, C<sub>8</sub>); 132,60 (CH, C<sub>7</sub>); 127,52 (CH, C<sub>5</sub>); 124,52 (CH, C<sub>6</sub>); 124,08 (C<sub>q</sub>, C<sub>4a</sub>); 119,51 (C<sub>q</sub>, C<sub>3</sub>); 62,22 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 17,68 (CH<sub>3</sub>); 14,42 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

# *Chapitre III*

*Préparation des bromocétones  
quinoléiques*

### III-1 : Introduction

Ces dernières années un intérêt particulier a été porté à la transformation des carbonyles aux bromocétone, à cause de l'utilisation de ces derniers à la synthèse des produits naturels et des composés présentant une activité biologique. La substitution de l'atome d'hydrogène dans une molécule par le brome se traduit le plus souvent par une amélioration significative de son profil pharmacologique<sup>[28,29,30]</sup>.

Les transformations des carbonyles en  $\alpha$ -bromocarbonyles constituent une classe des substances très largement utilisées dans la synthèse organique, notamment comme un intermédiaire ou précurseur de synthèse des produits chimiques, d'intérêt pharmaceutique, biologique ou industriel. Ces derniers résultent essentiellement de la substitution du brome de  $\alpha$ -bromocarbonyle par des molécules (la synthèse combinatoire) ou divers groupements, ainsi dans les réactions de condensation.

Nous essayerons ci-dessous de donner quelques exemples de ces réactions:

En une seule étape l'addition d'une mole de  $\text{Br}_2$  sur une mole de 1-phényl éthanone et en présence de méthanol comme solvant et réactif, conduit à l' $\alpha$ -bromocétone correspondant avec un rendement de 70%<sup>[31]</sup>.

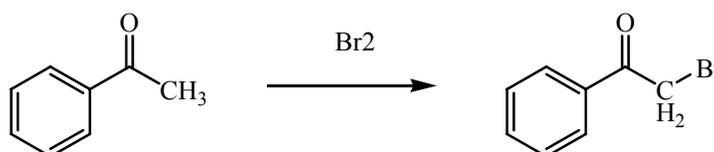


Schéma III-1 : Synthèse de  $\alpha$ -bromocétone par  $\text{Br}_2$  et  $\text{MeOH}$

Cette substitution a été faite dans l'acide acétique utilisé dans ce cas la comme solvant et réactif en même temps en présence de  $\text{Br}_2$ , le rendement de cette réaction est 90%<sup>[32]</sup>

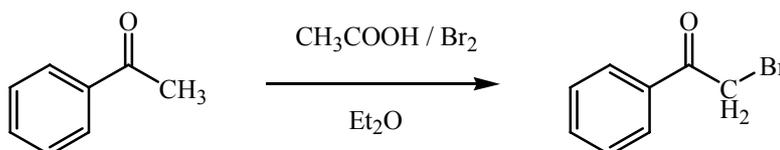
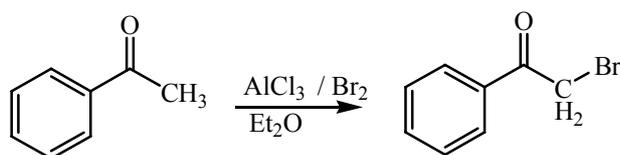


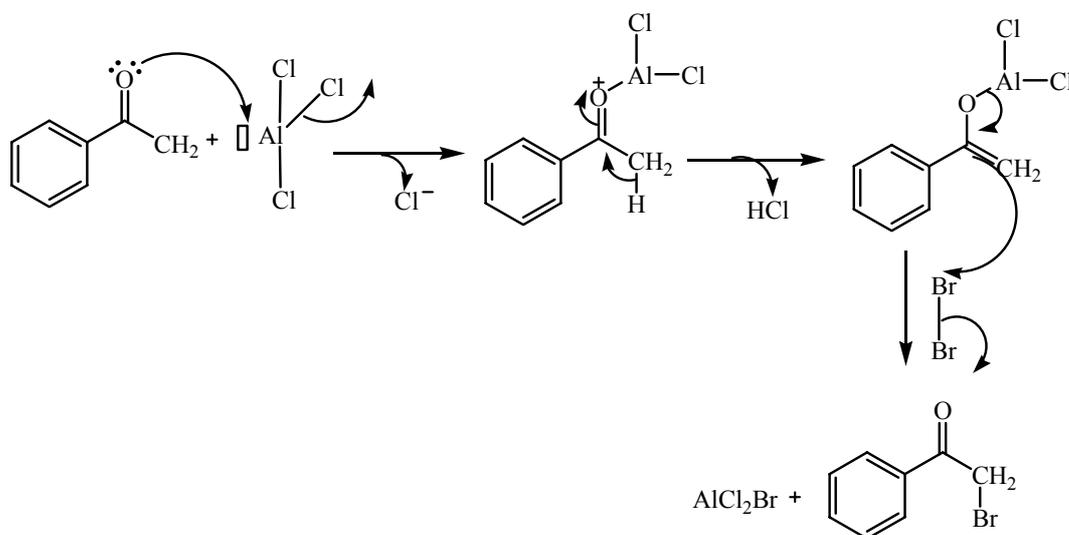
Schéma III-2 : Synthèse de  $\alpha$ -bromocétone par  $\text{Br}_2$  et  $\text{CH}_3\text{COOH}$

Afin de faciliter le départ du proton en  $\alpha$  de carbonyle et sa substitution par un atome de brome, **K. Humaid** a utilisé l'acide de Lewis  $\text{AlCl}_3$  en présence de l'éther diéthylique comme solvant <sup>[33]</sup> (**Schéma2**).



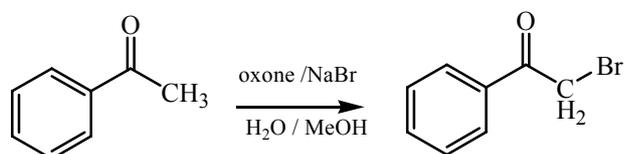
**Schéma III-3** : Synthèse de  $\alpha$ -bromocétone par  $\text{AlCl}_3$  et  $\text{Br}_2$

Selon le mécanisme suivant :



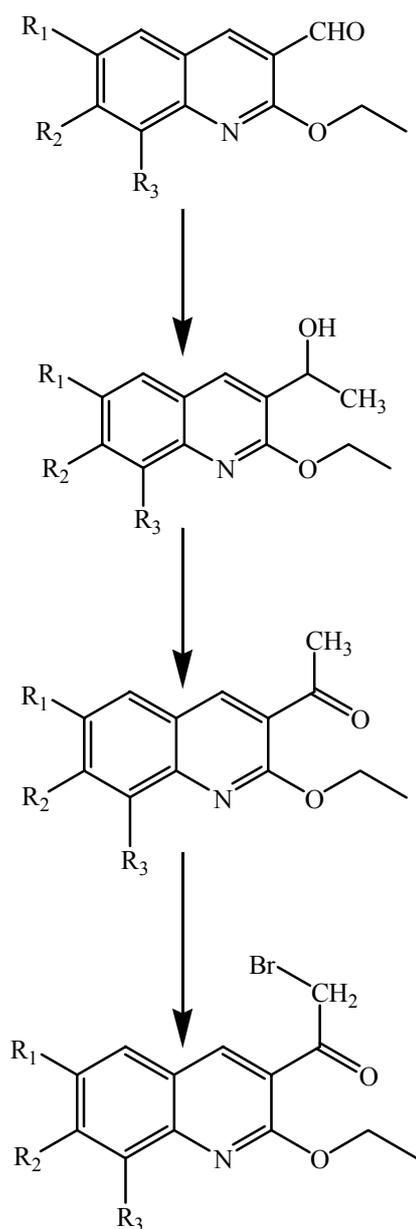
**Schéma III-4** : Mécanisme de synthèse de  $\alpha$ -bromocétone  $\text{AlCl}_3$  et  $\text{Br}_2$

Dans une synthèse récente, la même réaction a été réalisée par **S.Bon-suk**, il a utilisé comme solvant un mélange d'eau et de méthanol en remplaçant le  $\text{Br}_2$  par l'oxone et le  $\text{NaBr}$ , le rendement de cette réaction est de 71% <sup>[34]</sup>.



**Schéma III-5** : Synthèse de  $\alpha$ -bromocétone par Oxone et  $\text{NaBr}$

Dans le présent chapitre nous décrivons la préparation des bromocétone quinoléiques d'une manière régiosélective par une méthode originale qui implique la présence du N-bromosuccinimide comme agent de bromation et un mélange de chloroforme et de tétrachlorure de méthane comme solvant et on utilisant l'hydrosulfate de sodium ( $\text{NaHSO}_4$ ) comme base.



*Schéma III-6 : Les étapes de synthèse de  $\alpha$ -bromocétone*

$R_1, R_2$  et  $R_3 = H$

$R_1 = OMe, R_2$  et  $R_3 = H$

$R_1$  et  $R_2 = Me, R_3 = H$

$R_1$  et  $R_2 = H, R_3 = Me$



Suivant la réaction :

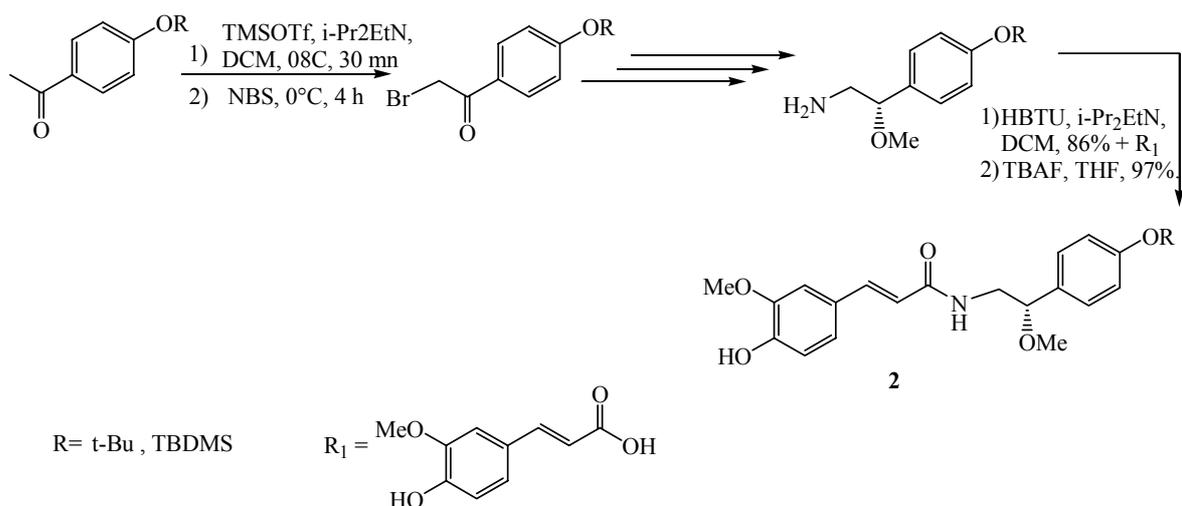


Schéma III-7 : Synthèse des dérivés de calebin A

#### ❖ La synthèse des aminothiazoles :

L'activité biologique des aminothiazoles est bien connue [35]. Ils ont une large application dans le traitement des allergies [29], l'hypertension [36], la schizophrénie [37], l'inflammation [38], les infections bactériennes [39] et le VIH [40], récemment ils ont été utilisés dans le traitement des douleurs [41] et comme inhibiteurs de la gyrase bactérienne B d'ADN [42] et aussi dans le développement de la kinase cycline-dépendantes inhibiteurs [43].

Une synthèse de ces aminothiazoles à partir de  $\alpha$ -bromocétone a été réalisé par **George W.** et coll. et cela par condensation de  $\alpha$ -bromocétone avec la thio-urée, en utilisant l'irradiation  $h\nu$  [44,45]. (Schéma 8)

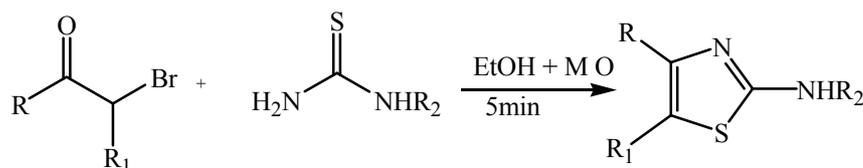


Schéma III-8 : Synthèse d'aminothiazoles

Tableau III-1 : les substitués des aminothiazoles synthétisés

R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Rdt%
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	98
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	96
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	98
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	96
CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	H	98
CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	CH <sub>3</sub>	97
NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	CH <sub>3</sub>	97



- oxydation d'éthers énol du silyl d'acétophénone par utilisation le système iodosobenzène / boron trifluoro, étherate /eau dans le chlorure du méthylène à  $-40^{\circ}\text{C}$  [52].
- réaction des cétones avec [bis(trifluoroacétoxy)] iodobenzène et l'acide trifluoroacétique dans un mélange acétonitrile – eau sous conditions acides [53].
- Irradiation d'un  $\alpha$ - halocétone ( $\alpha$ - bromo et  $\alpha$ - chloro cétone) [54].

#### ❖ La synthèse d'imidazo [1,2-a]pyridines et imidazo [1,2-a]pyrimidines :

Les imidazopyridines ont montré des activités pharmacologiques intéressantes, telle qu'antivirale [55], antiulcéreux [56], antibactérienne [57], antifongique [58], herbicide [59], plus récemment, les dérivés de 2-arylimidazo [1,2-a] pyridines ont été décrit comme des ligands pour la détection des plaques amyloïdes dans le cerveau, dont la production est un événement crucial dans la pathologie de la maladie d'Alzheimer [60].

La synthèse de ces dérivés de l'imidazo [1,2-a] pyridine et l'imidazo [1,2-a] pyrimidine a été effectuée par condensation entre un  $\alpha$ -bromocétone lié à un support solide et un dérivé de 2-aminopyridine ou 2-aminopyrimidine en présence d'un acide ou une base selon un protocole rapporté par S. El Kazzouli et coll. [60] (schéma 10)

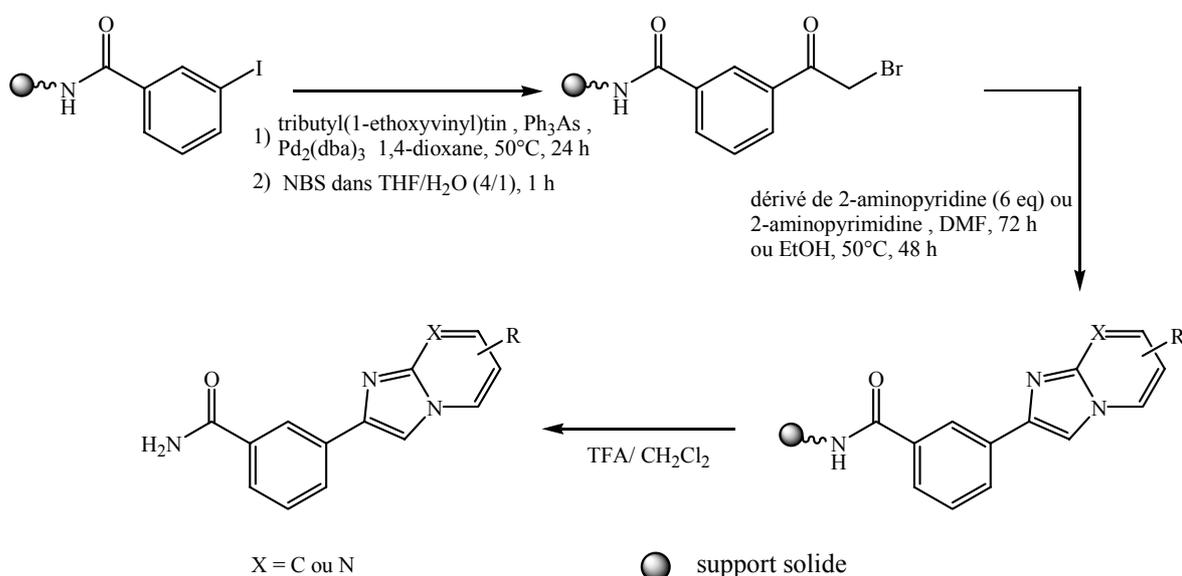
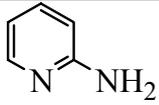
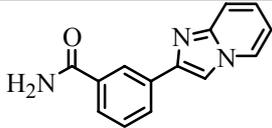
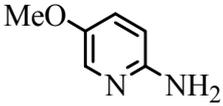
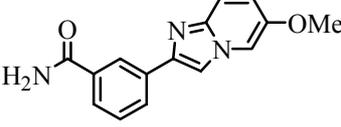
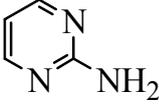
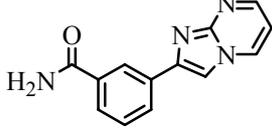
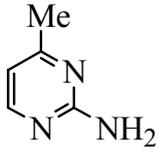
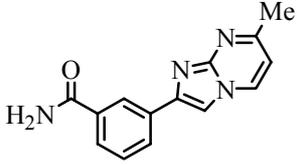


Schéma III-10 : Synthèse des dérivés d'imidazopyridines et imidazopyrimidines

Les résultats de la synthèse de S. El Kazzouli sont regroupé dans le tableau suivant :

Tableau III-2: Les dérivés de l'imidazo[1,2a]pyridine et imidazo[1,2a]pyrimidine

Réactif	Produits	Solvant/h	Rdt%
		DMF/ 72	79
		EtOH/48	77
		EtOH/48	71
		DMF/72	80

#### ❖ Synthèse de phénanthro-thiazoles :

Le motif thiazole est présent dans un nombre important de produits naturels (épothilone, althiomycine, bistramide C, sulfomycine)<sup>[61]</sup> dans les antibiotiques (cystothiazole)<sup>[62]</sup>, les composés benzotristhiazoles<sup>[63]</sup> et dans les alcaloïdes cyclopeptides (ulithiacyclamide, ascidiacyclamide)<sup>[64]</sup>.

Récemment, une courte et efficace synthèse d'une série de phénanthro [9,10-d] pyrimidines a été publiée <sup>[65]</sup>. L'intérêt de ce type de structure est lié à ses applications pharmacologiques potentielles <sup>[61]</sup>. Un nombre important de synthèses de différents hétérocycles phénanthrène naturel et non-naturel ont été rapportées.

Dans ce cadre **I. Moreno** et coll.<sup>[67]</sup> ont synthétisé de nouveaux dérivés du phénanthro-thiazole, à partir de  $\alpha$ -bromodeoxybenzène, suivant le **Schéma III-11**.

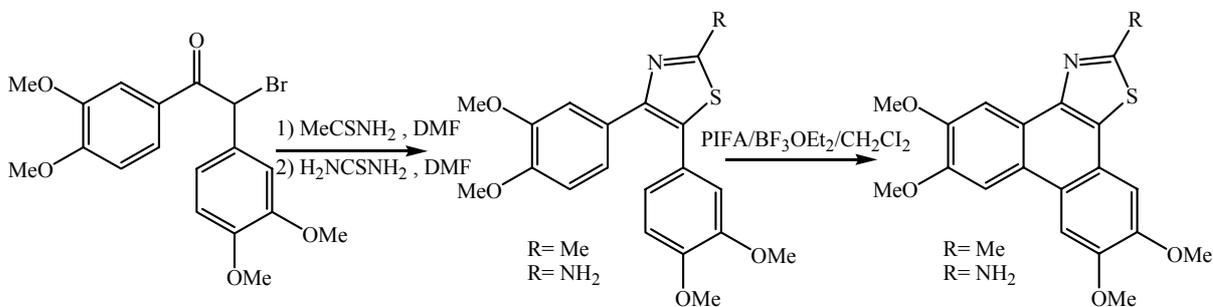


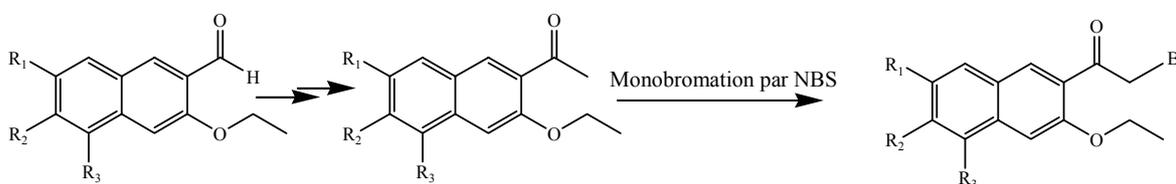
Schéma III-11 : Synthèse de la phénanthro-thiazoles

### III-3-Résultat et discussion

La réaction de substitution électrophile aromatique ( $S_{EAr}$ ) et aliphatique (SE) est une transformation fondamentale en chimie organique. Cette réaction est au cœur de nombreuses synthèses de médicaments ou de drogues potentielles. Les réactions de substitution électrophile sont connues depuis plus de 100 ans, cependant il n'existe que quelques exemples restreints à des réactions intramoléculaires et des oxygènes nucléophiles dans lesquels la stéréochimie du nouveau centre formé sont contrôlés.

Au cours de notre travail nous avons utilisés ce type de réaction (substitution nucléophile) pour former des composés organiques qui peuvent être des précurseurs de la synthèse de produits naturels biologiquement actifs.

Notre approche de synthèse a été réalisée selon le schéma suivant, (*Schéma III-12*)



*Schéma III-12 : Synthèse de la  $\alpha$ -bromocétones quinoléique*

#### III-3-1-Préparation des alcools quinoléiques

L'addition de l'**organomagnésien** sur les composés carbonylés conduit à la formation des alcools divers, vu l'instabilité des organomagnésien la réaction doit se faire en milieu anhydre

La synthèse de ces alcools passe par trois étapes :

##### III-3-1-a- Préparation de l'organomagnésien

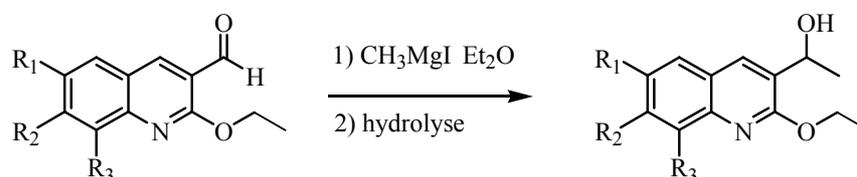
La méthode la plus utilisée est celle de l'addition de l'halogénure d'alkyle sur le magnésium en présence d'éther diéthylique comme solvant, la réaction se déroule dans un milieu anhydre pendant 2h, en amorçant la réaction par un chauffage doux. La réaction est exothermique donc on refroidit avec un bain de glace.

##### III-3-1-b- Addition de l'organomagnésien

Cette étape est réalisée en présence de l'éther diéthylique anhydre afin d'éviter la réaction réversible durant l'attaque de l'organomagnésien.

## III-3-1-c- Hydrolyse

La dernière étape consiste à l'hydrolyse du produit obtenu par addition d'une quantité d'eau dans un bain de glace goutte à goutte, suivie par une autre quantité d'une solution aqueuse de chlorure d'acide 20% jusqu'à dissolution complète des sels de magnésium. (Schéma 7)



$R_1, R_2$  et  $R_3 = H$

$R_1 = OMe, R_2$  et  $R_3 = H$

$R_1$  et  $R_2 = Me, R_3 = H$

$R_1$  et  $R_2 = H, R_3 = Me$

*Schéma III-13 : Synthèse des dérivés d'alcools quinoléique*

Les alcools obtenus sont purifiés par chromatographie sur colonne de gel de silice, en utilisant comme éluant : acétate d'éthyle et éther de pétrole 10/90.

Les structures des produits sont confirmés par les techniques d'analyses spectroscopiques RMN  $^1H$  et RMN  $^{13}C$  et IR. Les données physiques de ces produits sont rassemblées dans le *tableau III-3*.

*Tableau III-3 : les données physiques des alcools obtenus*

Produit	Structure	Rdt %	T fusion
1.4		89	78 °C
2.4		80	84 °C
3.4		95	94 °C
4.4		90	77 °C

On remarque que les rendements de cette réaction sont très élevés. Toutes les données spectroscopiques RMN<sup>1</sup>H sont en accord avec les structures proposées des produits obtenus.

Des signaux observés dans l'intervalle [7, 90 et 7, 00] ppm caractéristiques de protons aromatiques.

Un signal singulet dans l'intervalle [2, 90 et 2,60] ppm caractéristique du proton de groupement OH

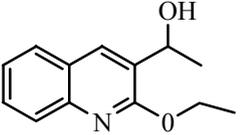
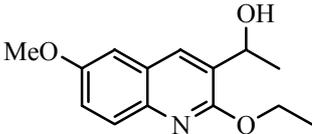
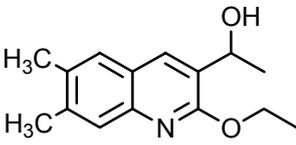
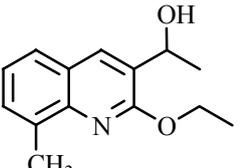
Un signal quadruplet dans l'intervalle [4, 60 et 4,50] ppm caractéristique des protons méthyléniques du groupement CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>.

Un signal multiplet entre 5,10 et 5,30 ppm correspondant au proton du groupement CH(OH)CH<sub>3</sub>.

Les protons des CH<sub>3</sub> résonnent sous forme de singulet entre 2,30-2,45 ppm.

Les déplacements chimiques des protons caractéristiques sont regroupés dans le **tableau III-4**.

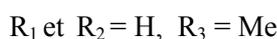
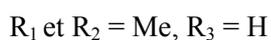
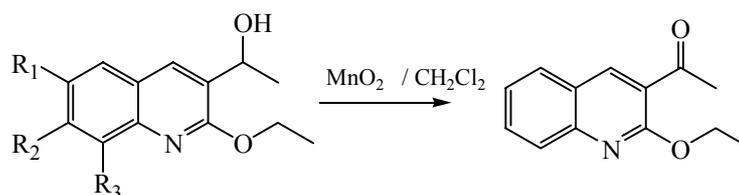
**Tableau III-4** : Déplacement chimiques des protons caractéristiques des alcools obtenus :

Produit	Structure	Déplacement chimique des protons en ppm				
		<u>OCH</u> <sub>3</sub>	<u>CH</u> (OH) <u>CH</u> <sub>3</sub>	<u>OH</u>	<u>CH</u> <sub>3</sub>	<u>CH</u>
1.4		-	1,58	2,78	-	5,11
2.4		3,89	1,45	2,82	-	5,09
3.4		-	1,57	2,54	2,41 2,38	5,08
4.4		-	1,56	2,85	2,50	5,19

### III-3-2- Préparation des cétones quinoléiques :

L'oxydation des alcools conduit à des cétones, des aldéhydes et des acides carboxyliques ceci dépend de l'agent oxydant utilisé et le type d'alcool. Les oxydants les plus classiques sont ceux qui impliquent des dérivés oxygénés des métaux de transition, tel que les dérivés de Chrome (Cr,VI)<sup>[46]</sup>. Les ions permanganate  $MnO_4^-$  sont utilisables mais ils sont peu chimiosélectifs et oxydent d'autres fonctions <sup>[47]</sup>. Les ions ferrate  $FeO_4^{2-}$ , stables dans un domaine restreint de pH en milieu très basique, peuvent également constituer des réactifs intéressants d'oxydation <sup>[48]</sup>. Or, pour des molécules complexes possédant plusieurs fonctions, se pose le problème de la chimiosélectivité du réactif d'oxydation. Plusieurs réactifs ont été proposés pour résoudre ce problème, parmi ces réactifs le dioxyde de magnésium actif **MnO<sub>2</sub>**.

Dans notre travail, les alcools obtenus sont secondaires, pour oxyder ces derniers en cétones on utilise le dioxyde de magnésium **MnO<sub>2</sub>** actif préparé au laboratoire, dans le dichlorométhane  $CH_2Cl_2$ . Cette méthode donne un rendement très élevé, (voir le *schémaIII-14*).



*Schéma III-14 : Synthèse des cétones quinoléiques*

#### ❖ Préparation de MnO<sub>2</sub> :

On additionne 1 eq de  $MnSO_4$  et 2,05 éq de NaOH goutte à goutte à une solution de 1 eq de  $KMnO_4$  à température de 100 °C durant 1 heure, après filtration et lavage par  $H_2O$ ,  $MnO_2$  obtenu, est séché dans un four à 100 °C pendant une nuit.

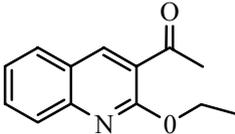
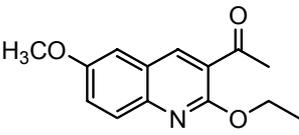
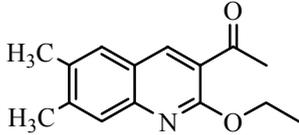
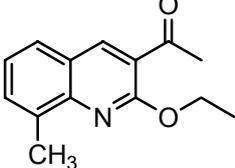
#### ❖ Préparation de cétone quinoléique :

4 eq de  $MnO_2$  actif préparé précédemment sont ajoutés à l'alcool quinoléique, à température ambiante, le mélange est laissé sous agitation pendant 10 heures.

Les cétones obtenues sont purifiées par chromatographie sur colonne de gel de silice, en utilisant comme éluant acétate d'éthyle et éther de pétrole 20/80.

Les données physiques de ces composés sont rassemblées dans le *tableau III-5*.

*Tableau III-5: Données physiques des cétones quinoléiques obtenus*

Produit	Structure	Rdt %	T fusion
1.5		90	48 °C
2.5		80	118 °C
3.5		95	60 °C
4.5		90	59 °C

L'analyse spectroscopique **RMN  $^1\text{H}$** , **RMN  $^{13}\text{C}$**  et **IR** confirme les structures proposées des produits obtenus.

Toutes les données spectroscopiques de l'**RMN  $^1\text{H}$**  sont en accord avec les cétones quinoléiques obtenus.

Un signal quadruplet entre 4,60 et 4,70 ppm caractéristique de proton  $\text{CH}_2$  de groupement  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ .

Des signaux singulets entre 2,70 et 2,75 ppm correspondants aux protons de groupements  $\text{OCH}_3$ .

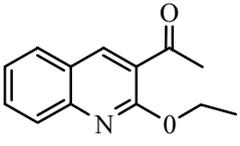
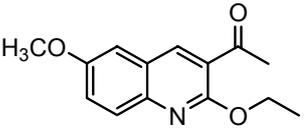
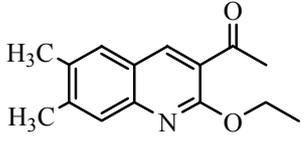
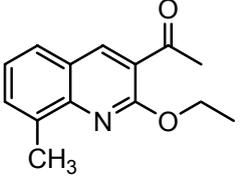
Un signal triplet dans l'intervalle [1,48 et 1,54] ppm correspondant au proton  $\text{CH}_3$  de groupement éthyle.

Des signaux multiplets entre 7,35 et 8,67 ppm caractéristiques de protons aromatiques.

Un signal singulet entre 2,68 et 2,72 ppm correspondant aux protons  $\text{COCH}_3$ .

Les déplacements chimiques des protons caractéristiques sont regroupés dans le *tableau III-6*.

*Tableau III-6 : Déplacements chimiques des protons caractéristiques des cétones obtenus*

Produit	Structure	Déplacement chimique des protons en ppm				
		OCH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
1.5		-	2,72	4,64	1,51	-
2.5		3,90	2,72	4,60	1,49	-
3.5		-	2,71	4,60	1,49	2,43 2,39
4.5		-	2,73	4,66	1,52	2,68

### III-3-3- Préparation des $\alpha$ -bromocétone quinoléiques :

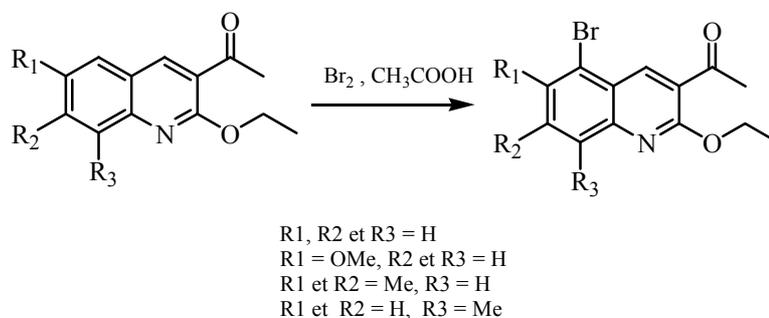
Les substitutions électrophile des composés aromatiques tels que les quinoléines et les isoquinoléines est plus favorable sur le noyau du benzène que le noyau pyridine, parce que le noyau du benzène est plus réactive qu'un noyau pyridine pour de telles réactions. La substitution se produit généralement sur les carbones C-5 et C-8, la bromation des quinoléines et les isoquinoléine en est un exemple.

La substitution nucléophile des quinoléines et des isoquinoléines se produit sur le noyau pyridine parce qu'un noyau pyridine est plus réactif qu'un noyau benzène dans ce type de réaction. Cette substitution se fait sur les carbones C-2 et C-4 dans les quinoléines, et sur le carbone C-1 dans les isoquinoléines.

Dans cette partie, on a essayé plusieurs méthodes pour préparer des  $\alpha$ -bromocétone quinoléiques. Ces méthodes sont citées à l'introduction de ce chapitre. Le premier essai pour cette préparation était d'ajouter un équivalent de Br<sub>2</sub> sur la cétonequinoléique et

cela présence de l'acide acétique comme solvant et réactif. Après trois heures un produit sous forme de poudre jaune est obtenu.

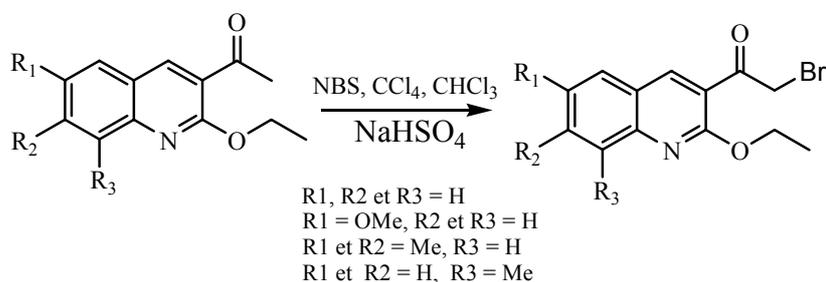
Après filtration sur colonne de gel de silice de ce produit, l'analyse spectroscopique a montré que la substitution se fait sur le carbone C-5 de la quinoléine selon le (*schéma III-15*).



*Schéma III-15 : Synthèse des dérivés de la 3-acétyl-5-bromo-2-éthoxy-quinoléique*

Après une recherche bibliographique, d'autres essais ont été effectués au laboratoire dont la méthode de **Biswanath Das et coll.** qui utilisent le NBS,  $SiO_2$  et  $NaHSO_4$  et le tétrachlorure de méthane  $CCl_4$  comme solvant à  $80^\circ C$  durant 15 heures mais cette méthode n'a pas conduit au bon produit, l'addition du chloroforme  $CHCl_3$  à la réaction. Après trois heures de temps environ 30% du produit initial s'est transformé. Pour améliorer le rendement de la réaction, d'autres modifications ont été apportées à cette méthode:

En présence de NBS comme agent de bromation et  $NaHSO_4$ , et un mélange de chloroforme  $CHCl_3$  et de tétrachlorure de méthane  $CCl_4$  ou de l'éther diéthylique comme solvant, pendant 17 heures à  $80^\circ C$ , on synthétise l' $\alpha$ -bromocétone quinoléique avec 60% de rendement. Selon le (*schéma III-16*)



*Schéma III-16 : Synthèse des dérivés de l'  $\alpha$ -bromocétone quinoléiques*

Les produits obtenus ont été purifiés sur colonne de gel de silice en utilisant comme éluant l'éther de pétrole et l'acétate d'éthyle à 90/10.

Les structures proposées des produits obtenus sont confirmées par spectroscopie de RMN<sup>1</sup>H et RMN<sup>13</sup>C et IR.

Les données physiques des ces produits sont regroupées dans le *tableau III 7*.

*Tableau III-6 : Données physique des cétones quinoléiques obtenu*

Produits	Structures	Rdt%	T fusion
1.6		56	99 °C
2.6		51	106 °C
3.6		48	101 °C
4.6		52	100 °C

Toutes les données spectroscopiques de l'RMN<sup>1</sup>H sont en accord avec les structures proposées:

Des signaux multiplets entre 7,43 et 8,63 ppm correspondants aux protons aromatiques HC6, HC7, HC8, HC5, HC4.

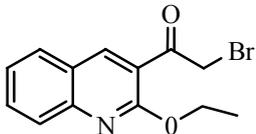
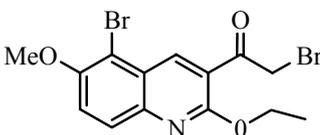
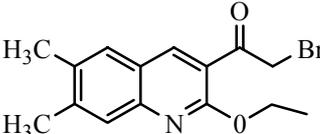
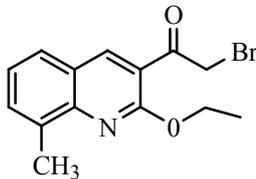
Un signal triplet dans l'intervalle [1,53 et 1,60] ppm correspondant au proton CH<sub>3</sub> de groupement éthyle.

Un signal singlet entre 4,65 et 4,70 ppm caractéristique du proton CH<sub>2</sub> lié au groupement halogène Br.

Un signal triplet entre 2,70 et 2,73 ppm caractéristique du proton CH<sub>2</sub> de groupement éthyle CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

Un signal singlet à 3,80 ppm correspondant aux protons de OCH<sub>3</sub>. Les données spectroscopique sont regroupé dans le *tableau III-7* suivant:

**Tableau III-7.** Déplacements chimiques des protons caractéristiques des composés obtenus :

Produit	Structure	Déplacement chimique des protons en ppm				
		OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Br	CH <sub>3</sub>
1.6		-	4,66	1,53	4,69	-
2.6		3,92	4,65	1,56	4,68	-
3.6		-	4,59	1,58	4,70	2,46 2,49
4.6		-	4,67	1,54	4,68	4,65

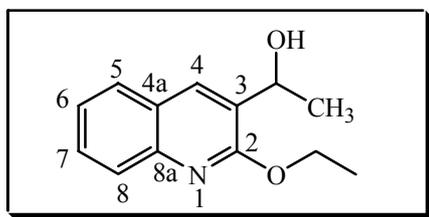
**III-4- Conclusion :**

Dans ce chapitre, nous avons décrit la synthèse d'une série de  $\alpha$ -bromocétone quinoléiques, ces derniers sont préparés par une méthode originale, à partir de cétone quinoléique, les dérivé de 3-acétyl-2-éthoxy-quinoléine, et en présence de NBS comme agent de bromation.

Ces composés sont des précurseurs de plusieurs préparations de produits chimiques et naturels possédant une activité biologique, pharmaceutique et industrielle.

Nous avons rapporté en premier lieu, quelques exemples sur des composés de synthèse à partir d' $\alpha$ -bromocétone à une activité biologique et pharmaceutique, une preuve sur l'intérêt de ces composés synthétisés et leurs utilisations, ainsi on a rapporté quelques méthodes de synthèse des  $\alpha$ -bromocétone.

*partie expérimentale*

**III-5-1 : Synthèse de la 2-éthoxy-3-(2-bromo-acétyl) quinoléique****III-5-1-a : Synthèse de la 2-éthoxy -3-(éthanol-1-yl) quinoléine****1.4****Mode opératoire****a) Préparation de l'organomagnésien :**

On introduit 1,416 g de magnésium dans un tricol de 50 ml contenant 30 ml d'éther diéthylique anhydre, équipé d'un agitateur magnétique, d'un réfrigérant et d'une ampoule à décanter.

On ajoute 3,73 ml d'iodure de méthyle goutte à goutte pendant une demi-heure et on chauffe la réaction à température douce. Lorsque la réaction est amorcée (milieu trouble + dégagement de chaleur), on refroidit dans un bain de glace, la réaction se déroule sous argon.

**b) Préparation de l'alcool :**

700 mg soit (0,0032 mole) de produit **1.3** sont additionnés à une solution de 50ml d'éther diéthylique (distillé avec Na + benzophénone) dans un bicol équipé d'un barreau magnétique et d'un réfrigèrent ascendant. Le montage est mis sous courant d'argon. On prend 4,5 ml (2eq) du produit préparé précédemment et on l'ajoute au mélange goutte à goutte à l'aide d'une ampoule à brome. La réaction est agitée à 0°C, pendant toute l'addition pendant de 2 heures. Ensuite, on chauffe à température ambiante pendant vingt minutes.

**c) hydrolyse :**

On refroidit le réacteur, puis on ajoute lentement, goutte à goutte 20 ml d'eau. Puis on agite vigoureusement et on refroidit dans un bain de glace pendant l'addition, puis on ajoute une solution à 20 % d'acide chlorhydrique jusqu'à dissolution complète des sels de magnésium. On extrait le produit à l'acétate d'éthyle. Le produit est purifié sur colonne de

chromatographie de gel de silice, éluant Ep/ acétate d'éthyle, 671 mg de produit **1.4** sous forme de cristaux blancs sont obtenus.

**Rf** : 0,25 éluant EP/AcOEt (8/2).

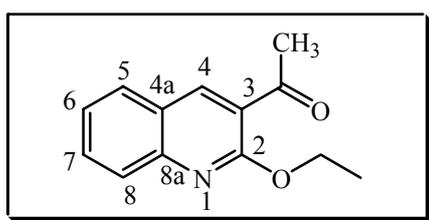
**Tf** : 89 °C

**IR (KBr;  $\nu$  cm<sup>-1</sup>):** 3269,72 ( O-H ), 2972,73-3048,91 ( C-H ), 1420,32-1625,7 ( C=C ), 1207,05 ( C-O-C ).

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz ; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ ppm** 7,98 (*t*, 1H, *J*= 0,9 Hz, H-C<sub>4</sub>), 7,81 (*ddt*, 1H, *J* = 8,4 Hz, *J*=1,2 Hz, *J*=0,7 Hz, H-C<sub>8</sub>), 7,71 (*ddt*, 1H, *J* = 8,0 Hz, *J*=1,5 Hz, *J*=0,5 Hz, H-C<sub>5</sub>), 7,59 (*ddd*, 1H, *J* = 8,4 Hz, *J*=7,0 Hz, *J*=1,5 Hz, H-C<sub>7</sub>), 7,37 (*ddd*, 1H, *J* = 8,0 Hz, *J*=7,0 Hz, *J*=1,2 Hz, H-C<sub>6</sub>), 5,11 (*qd*, 1H, *J* = 6,5Hz, *J*=5,0 Hz, CHOH), 4,65-4,44 (deux *dq* à 4,60 et 4,59 ppm, *J* = 10,6 Hz, *J*=7,1Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,78 (*d*, 1H, *J* = 5,0 Hz, OH), 1,58 (*d*, 3H, *J* = 6,5 Hz, CHOH-CH<sub>3</sub>), 1,46 (*t*, 3H, *J* = 7,1 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>);

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ ppm:** 159,42 (C<sub>quat</sub>, C<sub>2</sub>), 145,63 (C<sub>quat</sub>, C<sub>8a</sub>), 133,72 (CH, C<sub>4</sub>), 129,19 (C<sub>quat</sub>, C<sub>3</sub>), 129,10 (CH, C<sub>7</sub>), 127,47 (CH, C<sub>5</sub>), 126,78 (CH, C<sub>8</sub>), 125,21 (C<sub>quat</sub>, C<sub>4a</sub>), 124,12 (CH, C<sub>6</sub>), 66,20 (CHOH), 61,88 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 22,56 (CHOH-CH<sub>3</sub>), 14,64 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

### III-5-1-b : Synthèse de la 3-acétyl-2-éthoxy-quinoléine



1.5

#### Mode opératoire

Dans une première partie on a préparé le MnO<sub>2</sub> actif

Dans un tricol lié avec deux ampoules à décanter et un réfrigérant, on additionne une solution de 1 eq de KMnO<sub>4</sub> à une solution de 1,1 eq de MnSO<sub>4</sub> et 2,05 éq de NaOH dans les ampoules à décanter. A température de 100°C on laisse écouler les solutions goutte à goutte pendant 1 heure puis on filtre le mélange réactionnelle sous vide. Le précipité obtenu est lavé plusieurs fois avec de l'eau distillée et séché dans un four à 100 °C pendant une nuit.

Dans la deuxième partie on oxyde le produit **1.4**

Dans un ballon de 50ml, on ajoute 600 mg de produit **1.4** au dichlorométhane  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , et puis on ajoute 950 mg soit (4 eq) de  $\text{MnO}_2$ . On agite le mélange réactionnel à température ambiante pendant 10 heures.

Le produit est extrait et filtré sous vide, puis purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant comme éluant EP/AcOEt (90/10).

On obtient 534 mg produit **1.5** sous forme de cristaux blancs.

**Rf** : 0,41 éluant (E P/AcOEt 6/4).

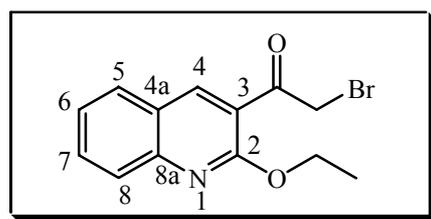
**Tf** : 48 °C.

**IR (KBr;  $\nu \text{ cm}^{-1}$ ):** 3056,62- 2869,05 ( C-H ), 1681,62 ( C=O ), 1229,89 ( C-O-C ).

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{ppm}}$ :** 8,51 (*d*, 1H,  $J=0,6$  Hz, 1H, H-C<sub>4</sub>), 7,82(*ddt*, 1H,  $J=8,5$  Hz,  $J=1,2$  Hz,  $J=0,7$  Hz, H-C<sub>8</sub>), 7,80(*ddt*, 1H,  $J=8,1$  Hz,  $J=1,5$  Hz,  $J=0,5$  Hz, H-C<sub>5</sub>), 7,69 (*ddd*, 1H,  $J=8,5$  Hz,  $J=7,0$  Hz,  $J=1,5$  Hz, H-C<sub>7</sub>), 7,40 (*ddd*, 1H,  $J=8,1$  Hz,  $J=7,0$ ,  $J=1,1$  Hz, H-C<sub>6</sub>), 4,64 (*q*, 2H,  $J=7,1$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2,72 (*s*, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 1,51 (*t*, 3H,  $J=7,1$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ );

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{ppm}}$ :** 198,72 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ ,  $\underline{\text{C}}\text{O}$ ), 159,25 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , C<sub>2</sub>), 147,99 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , C<sub>8a</sub>), 141,08 ( $\underline{\text{C}}\text{H}$ , C<sub>4</sub>), 131,63 ( $\underline{\text{C}}\text{H}$ , C<sub>7</sub>), 129,08 ( $\underline{\text{C}}\text{H}$ , C<sub>5</sub>), 126,91 ( $\underline{\text{C}}\text{H}$ , C<sub>8</sub>), 124,64 ( $\underline{\text{C}}\text{H}$ , C<sub>6</sub>), 124,35 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , C<sub>4a</sub>), 123,78 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , C<sub>3</sub>), 62,39 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 31,46 ( $\text{COCH}_3$ ), 14,54 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

### III-5-1-c : synthèse de la 2-éthoxy-3-(2-bromo-acétyl) quinoléique :



1.6

#### Mode opératoire

A 200 mg (0,925 mmole) de produit **1.5** mis dans un ballon de 50 ml équipée d'un barreau magnétique et lié à un réfrigérant, on ajoute 5 ml de tétrachlorure de méthane  $\text{CCl}_4$  et 15 ml chloroforme. Après dissolution complète du produit **1.5**, on ajoute 1,2 eq de NBS

et 0,5 eq de NaHSO<sub>4</sub>, on laisse la réaction sous agitation et chauffage à 80°C pendant 17 heures.

Le produit est concentré sous vide et purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant comme éluant EP/AcOEt (90/10)

On obtient 153 mg le produit **1.6** sous forme de cristaux blancs.

**Rf** : 0,5 éluant (EP/AcOEt 6/4).

**Tf** : 99 °C.

**IR (KBr;  $\nu$  cm<sup>-1</sup>):** 3064,33-2869,5 (C-H), 1685,44 (C=O), 666,285 (C-Br).

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:** 8,63 (*dd*, 1H, *J* = 0,4 Hz, *J* = 0,8 Hz, H-C<sub>4</sub>), 7,84 (*ddt*, 1H, *J* = 8,0 Hz, *J* = 1,5 Hz, *J* = 0,8 Hz H-C<sub>5</sub>), 7,83 (*dddd*, 1H, *J* = 8,0 Hz, *J* = 1,6 Hz, *J* = 0,7 Hz, *J* = 0,4 Hz, H-C<sub>8</sub>), 7,72 (*ddd*, 1H, *J* = 8,4 Hz, *J* = 6,9 Hz, *J* = 1,5 Hz, H-C<sub>7</sub>), 7,43 (*ddd*, 1H, *J* = 8,1 Hz, *J* = 6,9 Hz, *J* = 1,1 Hz, H-C<sub>6</sub>), 4,69 (*s*, 2H, CH<sub>2</sub>Br), 4,67 (*q*, *J* = 7,1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,53 (*t*, 3H, *J* = 7,1 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>);

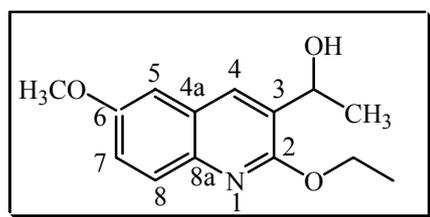
**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:** 191,75 (C<sub>quat</sub>, CO), 158,46 (C<sub>quat</sub>, C<sub>2</sub>), 148,31 (C<sub>quat</sub>, C<sub>8a</sub>), 142,97 (CH, C<sub>4</sub>), 132,30 (CH, C<sub>7</sub>), 129,22 (CH, C<sub>5</sub>), 127,03 (CH, C<sub>8</sub>), 124,97 (CH, C<sub>6</sub>), 124,34 (C<sub>quat</sub>, C<sub>4a</sub>), 120,58 (C<sub>quat</sub>, C<sub>3</sub>), 62,84(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 36,45 (COCH<sub>2</sub>Br), 14,49 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**Spectroscopie de masse** : masse calculée pour (C<sub>13</sub> H<sub>12</sub> N O<sub>2</sub> Br)

[M<sup>+</sup>] : 293.00514 ; m/z Trouvé : 293.0044 (2ppm)

### III-5-2 : Synthèse de la 2-éthoxy-3-(2-bromo-acétyl)-6-méthoxy quinoléique

III-5-2-a : Synthèse de la 2-éthoxy-6-méthoxy -3-(éthanol-1-yl)- quinoléine 1-:



2.4

#### Mode opératoire

On utilise le même mode opératoire que celui mis en œuvre pour le produit **1.4**

Les quantités utilisées sont :

- 1,416g de magnésium
- 30ml d'éther éthylique

- 3,73 ml iodure de méthyle
- 600 g (0,0025 mole) de produit **2.3**
- 45 ml THF (distillé sous Na + benzophénone)
- 15 ml (2eq) CH<sub>3</sub>MgI (2M)

On obtient 512 mg de produit **2.4** des cristaux blancs

**Rf** : 0,29 éluant ( EP/AcOET 8/2).

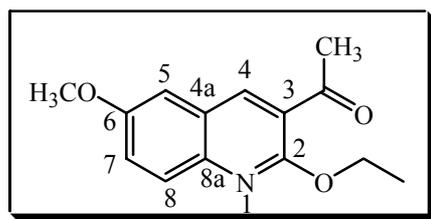
**Tf** : 84 °C

**IR (KBr;  $\nu$  cm<sup>-1</sup>):** 3277,43 (O-H), 2972,73-2859,6 ( C-H), 1275,8-1200,2 ( C-O-C ).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ ppm:** 7,89 (*td*, 1H,  $J = 0,8$  Hz,  $J=0,4$  Hz, H-C<sub>4</sub>), 7,71 (*ddd*, 1H,  $J = 9,1$  Hz,  $J=0,6$  Hz,  $J=0,5$  Hz, H-C<sub>8</sub>), 7,24 (*dd*, 1H,  $J = 9,1$  Hz,  $J=2,8$  Hz, H-C<sub>7</sub>), 7,04 (*d*, 1H,  $J = 2,8$  Hz, H-C<sub>5</sub>), 5,09 (*ql*, 1H,  $J = 6,4$  Hz, CHOH), 4,61-4,50 (deux *dq* a 4,56 et 4,55 ppm,  $J = 10,6, 7,1$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,89 (*s*, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2,82 (*s*, 1H, OH), 1,57 (*d*, 3H,  $J = 6,5$  Hz, CHOH-CH<sub>3</sub>), 1,45 (*t*, 3H,  $J = 7,1$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>);

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ ppm:** 158,12 (C<sub>quat</sub>, C<sub>2</sub>), 156,17 (C<sub>quat</sub>, C<sub>6</sub>), 141,01 (C<sub>quat</sub>, C<sub>8a</sub>), 132,89 (CH, C<sub>4</sub>), 129,29 (C<sub>quat</sub>, C<sub>3</sub>), 128,12 (CH, C<sub>8</sub>), 125,78 (C<sub>quat</sub>, C<sub>4a</sub>), 120,66 (CH, C<sub>7</sub>), 106,28 (CH, C<sub>5</sub>), 66,30 (CHOH), 61,70 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 55,51 (OCH<sub>3</sub>), 22,56 (CHOH-CH<sub>3</sub>), 14,68 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

### III-5-2-b : Synthèse de la 2-éthoxy -6-méthoxy-3-acétyl-quinoléine :



**2.5**

#### Mode opératoire

On utilise le même mode opératoire que celui mis en œuvre pour le produit **1.5**

Les quantités de produits :

- 500 mg soit (0,00201) de produit **2.4**
- 6 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>
- 0,707 g soit (4eq) de MnO<sub>2</sub>

Le produit est extrait et filtrer sous vide,

Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant comme éluant EP/AcOEt (90/10)

On obtient 396 mg le produit **1.5** sous forme de cristaux jaunes.

**Rf** : 0,45 éluant (EP/AcOEt 8/2).

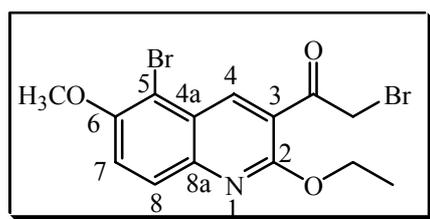
**Tf** : 118 °C.

**IR (KBr;  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ):** 3008,23-2896,3 (C-H), 1684,45 (C=O), 1275-1200,5 (C-O-C).

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm:** 8,42 (*dd*, 1H,  $J = 0,7\text{Hz}$ ,  $J=0,4$  Hz, H-C<sub>4</sub>), 7,73 (*ddd*, 1H,  $J = 9,1\text{Hz}$ ,  $J = 0,7$  Hz,  $J = 0,5$  Hz, H-C<sub>8</sub>), 7,35 (*dd*, 1H,  $J = 9,1$  Hz,  $J=2,8$  Hz, H-C<sub>7</sub>), 7,09 (*ddd*, 1H,  $J = 2,8$  Hz,  $J = 0,5$  Hz,  $J = 0,2$  Hz, H-C<sub>5</sub>), 4,60 (*q*, 2H,  $J = 7,1$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3,90 (*s*, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2,72 (*s*, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 1,49 (*t*, 3H,  $J = 7,1$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ );

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm:** 198,91 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ ,  $\text{CO}$ ), 158,06 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , C<sub>2</sub>), 156,41 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , C<sub>6</sub>), 143,69 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , C<sub>8a</sub>), 139,91 ( $\text{CH}$ , C<sub>4</sub>), 128,24 ( $\text{CH}$ , C<sub>8</sub>), 124,91 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , C<sub>4a</sub>), 123,87 ( $\text{CH}$ , C<sub>7</sub>), 123,68 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , C<sub>3</sub>), 106,83 ( $\text{CH}$ , C<sub>5</sub>), 62,18 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 55,57 ( $\text{OCH}_3$ ), 31,52 ( $\text{COCH}_3$ ), 14,58 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

### III-5-2-c : Synthèse de la 2-éthoxy-6-méthoxy-3-(2-bromo-acétyl)-5-bromo-quinoléique :



**2.6**

#### Mode opératoire

On utilise le même mode opératoire que celui mis en œuvre pour le produit **1.6**

Les quantités des produits utilisés sont:

- 200 mg (0,00081mole) de produit **2.5**
- 5 ml tétrachlorure de méthane
- 15 ml chloroforme

- 1,2 eq NBS
- 0,5 eq NaHSO<sub>4</sub>

On obtient 328 mg de produit **2.6** sous forme de cristaux jaunes.

**Tf** : 106 °C

**Rf** : 0,37 éluant (EP/AcOEt 8/2)

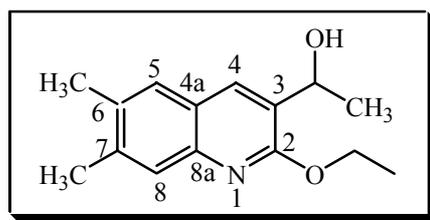
**IR (KBr;  $\nu$  cm<sup>-1</sup>):**2959,23-2851,24 (C-H), 1733,63 (C=O), 1174,7 et 1245,5 (C-O-C) 670,9 et 678,6 (C-Br).

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ ppm:** 8,81 (d, 1H,  $J$  = 0,8 Hz, H-C<sub>4</sub>), 7,79 (dd, 1H,  $J$  = 9,2, 0,8 Hz, H-C<sub>8</sub>), 7,44 (dd, 1H,  $J$  = 9,2 Hz,  $J$  = 0,2 Hz, H-C<sub>7</sub>), 4,67 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Br), 4,61 (q, 2H,  $J$  = 7,1 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,02 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1,50 (t, 3H,  $J$  = 7,1 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>);

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ ppm:** 191,78 (C<sub>quat</sub>, C=O), 158,22 (C<sub>quat</sub>, C<sub>2</sub>), 152,82 (C<sub>quat</sub>, C<sub>6</sub>), 143,52 (C<sub>quat</sub>, C<sub>8a</sub>), 140,59 (CH, C<sub>4</sub>), 127,30 (CH, C<sub>8</sub>), 125,27 (C<sub>quat</sub>, C<sub>4a</sub>), 121,89 (C<sub>quat</sub>, C<sub>3</sub>), 118,32 (CH, C<sub>7</sub>), 109,32 (C<sub>quat</sub>, C<sub>5</sub>), 62,58 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 57,21 (OCH<sub>3</sub>), 36,30 (COCH<sub>2</sub>Br), 14,54 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

### III-5-3 : Synthèse de la 2-éthoxy-3-(2-bromo-acétyl)-[6,7]-diméthyl quinoléique

III-5-3-a: Synthèse de la 2-éthoxy-3-(éthanol-1-yl)-[6,7] diméthyl-quinoléine :



3.4

#### Mode opératoire

On utilise le même mode opératoire que celui mis en œuvre pour le produit **1.4**

Les quantités utilisées sont :

- 1,416 g de magnésium
- 30 ml d'éther éthylique
- 3,73 ml iodure de méthyle
- 1,48 g (0,0064 mole) de produit **3.3**
- 20 ml THF (distillé sur Na + benzophénone)

- 16 ml (2 eq)  $\text{CH}_3\text{MgI}$  (2M)

On obtient 1,5 g de produit **3.4** sous forme de cristaux blancs

**Tf** : 94,6 °C

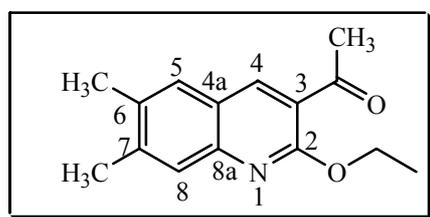
**Rf** : 0,28 éluant (EP/AcOEt 8/2)

**IR (KBr;  $\nu \text{ cm}^{-1}$ ):** 3359,52 ( O-H ), 3048,91-2925,6 ( C-H ), 1252,5 ( C-O-C ),

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:** 7,86 (*td*,  $J = 0,9 \text{ Hz}$ ,  $J = 0,3 \text{ Hz}$ , 1H, H-C<sub>4</sub>), 7,59 (*sl*, 1H, H-C<sub>8</sub>), 7,44 (*sl*, 1H, H-C<sub>5</sub>), 5,08 (*ql*, 1H,  $J = 6,5 \text{ Hz}$ ,  $\text{CHOH}$ ), 4,57 (*q*, 2H,  $J = 7,1 \text{ Hz}$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2,54 (*s*, 1H, OH), 2,41 (*s*, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2,38 (*s*, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,57 (*d*, 2H,  $J = 6,5 \text{ Hz}$ ,  $\text{CHOH-CH}_3$ ), 1,46 (*t*, 3H,  $J = 7,1 \text{ Hz}$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ );

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:** 159,11 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , C<sub>2</sub>), 144,46 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , C<sub>8a</sub>), 139,11 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , C<sub>7</sub>), 133,53 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , C<sub>6</sub>), 132,99 ( $\text{CH}$ , C<sub>4</sub>), 127,94 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , C<sub>3</sub>), 126,98 ( $\text{CH}$ , C<sub>5</sub>), 126,54 ( $\text{CH}$ , C<sub>8</sub>), 123,58 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , C<sub>4a</sub>), 66,40 ( $\text{CHOH}$ ), 61,69 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 22,44 ( $\text{CHOH-CH}_3$ ), 20,31 ( $\text{CH}_3$ ), 19,75 ( $\text{CH}_3$ ), 14,68 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

### III-5-3-b : Synthèse de la 2-éthoxy-3-acétyl-[6,7]-diméthyl –quinoléine :



**3.5**

#### Mode opératoire

On utilise le même mode opératoire que celui mis en œuvre pour le produit **1.5**

Les quantités utilisées sont :

- 800 (0,0032 mole) mg de produit **3.4**
- 6 ml de dichlorométhane  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$
- 1,12 g soit (4 eq)  $\text{MnO}_2$

Sur colonne de gel de silice et en utilisant comme éluant EP/AcOEt (90/10), on obtient 753 mg de produit **3.5** sous forme de cristaux jaunes

**Tf** : 60 °C

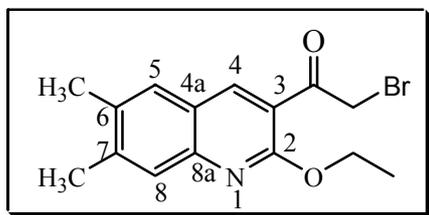
**Rf** : 0,49 éluant (EP/AcOEt 8/2)

**IR (KBr;  $\nu \text{ cm}^{-1}$ ):** 3008,6-2898,6 ( C-H ), 16844,45 ( C=O ), 1217,5 ( C-O-C ).

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:** 8,42 (*ddl*, 1H,  $J = 0,8\text{Hz}$ ,  $J = 0,4\text{ Hz}$ , H-C<sub>4</sub>), 7,60 (*tddl*, 1H,  $J = 1,83\text{ Hz}$ ,  $J = 0,9\text{Hz}$ , 0,4 Hz, H-C<sub>8</sub>), 7,52 (*ddd*, 1H,  $J = 1,8\text{ Hz}$ ,  $J = 0,9\text{ Hz}$ ,  $J = 0,5\text{ Hz}$ , H-C<sub>5</sub>), 4,60 (*q*, 2H,  $J = 7,1\text{ Hz}$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2,71 (*s*, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 2,43 (*sl*, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2,39 (*sl*, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,49 (*t*, 3H,  $J = 7,1\text{ Hz}$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:** 198,80 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ ,  $\text{COCH}_3$ ), 159,07 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , C<sub>2</sub>), 147,00 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , C<sub>8a</sub>), 142,38 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , C<sub>7</sub>), 140,32 ( $\text{CH}$ , C<sub>4</sub>), 134,24 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , C<sub>6</sub>), 128,37 ( $\text{CH}$ , C<sub>5</sub>), 126,58 ( $\text{CH}$ , C<sub>8</sub>), 122,82 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , C<sub>4a</sub>), 122,73 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , C<sub>3</sub>), 62,14 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 31,55 ( $\text{COCH}_3$ ), 20,60 ( $\text{CH}_3$ ), 19,71 ( $\text{CH}_3$ ), 14,58 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

### III-5-3-c : Synthèse de la 2-éthoxy-3-(2-bromo-acétyl)- [6,7]-diméthyl quinoléique :



3.6

#### Mode opératoire

On utilise le même mode opératoire que celui mis en œuvre pour le produit 1.6

Les quantités utilisées sont :

- 200 mg de produit 3.5
- 5 ml tétrachlorure de méthane
- 15 ml chloroforme
- 1,2 eq NBS
- 0,5  $\text{NaHSO}_4$

On obtient 127 mg de produit 3.6 sous forme de poudre jaune.

**Tf :** 101°C

**Rf :** 0,39 éluant (EP/AcOEt 6/4)

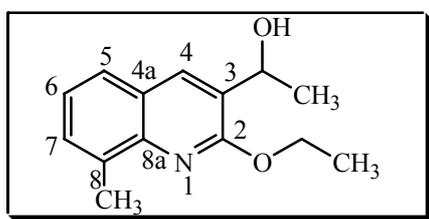
**IR (KBr;  $\nu\text{ cm}^{-1}$ ):**

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:** 8,50 (*dd*, 1H,  $J = 0,8$ ,  $J = 0,4\text{ Hz}$ , H-C<sub>4</sub>), 7,70 (*tdd*, 1H,  $J = 1,8\text{ Hz}$ ,  $J = 0,9\text{Hz}$ , 0,4 Hz, H-C<sub>8</sub>), 7,55 (*ddd*, 1H,  $J = 1,8\text{ Hz}$ ,  $J = 0,9\text{ Hz}$ ,  $J = 0,5\text{ Hz}$ , H-C<sub>5</sub>), 4,72 (*s*, 3H,  $\text{COCH}_2\text{Br}$ ), 4,68 (*q*, 2H,  $J = 7,1\text{ Hz}$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2,49 (*sl*, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2,40 (*sl*, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,52 (*t*, 3H,  $J = 7,1\text{ Hz}$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:** 191,76 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ ,  $\text{COCH}_3$ ), 158,07 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ ,  $\text{C}_2$ ), 148,10 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ ,  $\text{C}_{8a}$ ), 143,28 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ ,  $\text{C}_7$ ), 141,37 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_4$ ), 134,44 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ ,  $\text{C}_6$ ), 128,57 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_5$ ), 127,51 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_8$ ), 122,86 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ ,  $\text{C}_{4a}$ ), 120,33 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ ,  $\text{C}_3$ ), 62,92 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 36,57 ( $\text{COCH}_3$ ), 20,62 ( $\text{CH}_3$ ), 19,76 ( $\text{CH}_3$ ), 14,48 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

### III-5-4: Synthèse de la 2-éthoxy-3-(2-bromo-acétyl)-8-méthylquinoléique

#### III-5-4-a : Synthèse de la 2-éthoxy-3-(éthanol-1-yl)-8-méthylquinoléine -



4.4

#### Mode opératoire

On utilise le même mode opératoire que celui mis en œuvre pour le produit 1.4

Les quantités utilisées sont :

- 1,416 g de magnésium
- 30 ml d'éther éthylique
- 3,73 ml iodure de méthyle
- 1g (0,0046 mole) de produit 4.3
- 20 ml THF (distillé sous Na + benzophénone)
- 12 ml (2eq)  $\text{CH}_3\text{MgI}$  (2M)

On obtient 963 mg de produit 4.4 des cristaux blancs

**Tf** : 77 °C

**Rf** : 0,30 éluant (EP/AcOEt 8/2)

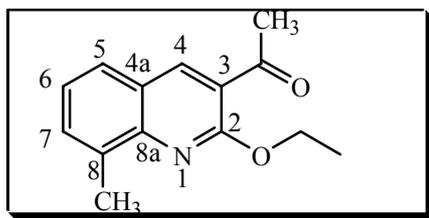
**IR (KBr;  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ):** 3277,43 (O-H), 2972,73-2896,96 (C-H), 1252,54 (C-O-C),

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:** 8,50 (*d*, 1H,  $J = 0,5$  Hz, H-C<sub>4</sub>), 7,65 (*ddq*, 1H,  $J = 8,1$  Hz, 2,1, 0,6 Hz, H-C<sub>5</sub>), 7,55 (*dtd*, 1H,  $J = 7,1$ , 1,5, 0,6 Hz, H-C<sub>7</sub>), 7,29 (*dd*, 1H,  $J = 8,1$ , 7,1 Hz [*ddd*,  $J = 8,1$ , 7,1, 0,4 Hz], H-C<sub>6</sub>), 4,66 (*q*, 2H,  $J = 7,1$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2,73 (*s*, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 2,68 (*m*, 3H,  $\Sigma J = 1,9$ Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1,52 (*t*, 3H,  $J = 7,1$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:** 198,78 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ ,  $\text{COCH}_3$ ), 158,25 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ ,  $\text{C}_2$ ), 146,81 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ ,  $\text{C}_{8a}$ ), 141,43 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_4$ ), 135,10 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ ,  $\text{C}_8$ ), 131,75 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_7$ ), 126,88 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_5$ ),

124,28 ( $\underline{\text{C}}\text{H}$ , C<sub>6</sub>), 124,14(C<sub>quat</sub>, C<sub>4a</sub>), 123,11 (C<sub>quat</sub>, C<sub>3</sub>), 62,22 (O $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_3$ ), 31,49 (CO $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 17,64 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ -C<sub>8</sub>), 14,49 (OCH<sub>2</sub> $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ).

### III-5-4-b : Synthèse de la 2-éthoxy-3- acétyl-8-méthyl-quinoléine :



4.5

#### Mode opératoire :

On utilise le même mode opératoire que celui mis en œuvre pour le produit 1.5.

Les quantités utilisées sont :

- 800 mg (0,0034 mole) de produit 4.4
- 6 ml de dichlorométhane CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>
- 1,19 g soit (4eq) MnO<sub>2</sub>

Sur colonne de gel de silice et en utilisant comme éluant EP/AcOEt (90/10), on obtient 713 mg de produit 4.5 des cristaux jaunes.

**Tf** : 59 °C

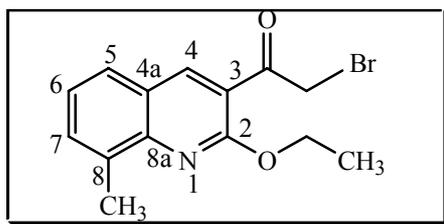
**Rf** : 0,57 éluant (EP/AcOEt 6/4)

**IR (KBr;  $\nu$  cm<sup>-1</sup>):** 2975,31-2857,99 (C-H), 1731,76 (C=O), 1267,67 (C-O-C),

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:** 8,50 (*sl*, 1H, H-C<sub>4</sub>), 7,65 (*ddq* 1H, *J* = 8,1Hz, *J*=2,1Hz, *J* = 0,6 Hz, H-C<sub>5</sub>), 7,55 (*ddq*, 1H, *J* = 7,1Hz, *J* = 1,5 Hz, *J* = 1,0 Hz, H-C<sub>7</sub>), 7,29 (*dd*, 1H, *J* = 8,1, *J* = 7,1 Hz, H-C<sub>6</sub>), 4,66 (*q*, 2H, *J* = 7.1 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,73 (*s*, 3H, COCH<sub>3</sub>), 2,68 (*tl*, 3H, *J* = 0,9Hz, CH<sub>3</sub>), 1,52 (*t*, 3H, *J* = 7,1 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:** 198,78 (C<sub>quat</sub>, COCH<sub>3</sub>), 158,25 (C<sub>quat</sub>, C<sub>2</sub>), 146,81 (C<sub>quat</sub>, C<sub>8a</sub>), 141,43 ( $\underline{\text{C}}\text{H}$ , C<sub>4</sub>), 135,10 (C<sub>quat</sub>, C<sub>8</sub>), 131,75 ( $\underline{\text{C}}\text{H}$ , C<sub>7</sub>), 126,88 ( $\underline{\text{C}}\text{H}$ , C<sub>5</sub>), 124,28 ( $\underline{\text{C}}\text{H}$ , C<sub>6</sub>), 124,14(C<sub>quat</sub>, C<sub>4a</sub>), 123,11 (C<sub>quat</sub>, C<sub>3</sub>), 62,22 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 31,49 (COCH<sub>3</sub>), 17,64 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ -C<sub>8</sub>), 14,49 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

## III-5-4-c : Synthèse de la 2-éthoxy-3-(2-bromo-acétyl)-8-méthyl quinoléique



4.6

**Mode opératoire**

On utilise le même mode opératoire que celui mis en œuvre pour le produit 1.6

Les quantités utilisées sont :

- 200 mg (0,0008 mole) de produit 4.5
- 5 ml tétrachlorure de méthane
- 15 ml chloroforme
- 1,2 eq NBS
- 0,5 NaHSO<sub>4</sub>

On obtient 139 mg de produit 4.6 sous forme de poudre jaune.

Tf : 100 °C

Rf : 0,61 éluant (EP/AcOEt 6/4)

**IR (KBr;  $\nu$  cm<sup>-1</sup>):** 3056,62-2857,99 ( C-H ), 1731,76 (C=O ), 625,85 ( C-Br ).

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:** 8,49 ( *sl*, 1H, H-C<sub>4</sub>), 7,64 ( *ddq*, 1H,  $J = 8,1$ Hz,  $J = 2,1$ Hz,  $J = 0,6$  Hz, H-C<sub>5</sub>), 7,55 ( *ddq*, 1H,  $J = 7,1$ Hz,  $J = 1,5$  Hz,  $J = 1,0$  Hz, H-C<sub>7</sub>), 7,30 ( *dd*, 1H,  $J = 8,1, 7,1$  Hz, H-C<sub>6</sub>), 4,56 ( *s*, 3H, COCH<sub>2</sub>Br), 4,57 ( *q*, 2H,  $J = 7.1$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,65 ( *t*, 3H,  $J = 0,9$ Hz, CH<sub>3</sub>), 1,48 ( *t*, 3H,  $J = 7,1$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:** 191,78 (C<sub>quat</sub>, COCH<sub>3</sub>), 157,25 (C<sub>quat</sub>, C<sub>2</sub>), 146,75 (C<sub>quat</sub>, C<sub>8a</sub>), 141,39 (CH, C<sub>4</sub>), 135,06 (C<sub>quat</sub>, C<sub>8</sub>), 131,45 (CH, C<sub>7</sub>), 126,76 (CH, C<sub>5</sub>), 1254,58 (CH, C<sub>6</sub>), 124,17 (C<sub>quat</sub>, C<sub>4a</sub>), 120,15 (C<sub>quat</sub>, C<sub>3</sub>), 62,22 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 31,45 (COCH<sub>3</sub>), 17,56 (CH<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), 14,59 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

## References:

- [1] F. F. Runge, *J. Am. Chem. So.* 107, **1834**, 513
- [2] D. J. Sullivan ; H. Matile ; R. G. Ridley ; D. E. Goldberg ; *J. Biol. Chem.* 273, **1998**, 31103-31107
- [3] T.N.Bennet, J.Patel, M.T.Ferdig, et P.D.Roepe, *Molec. Biochem. Parasitology*, 153, **2007**, 48-58
- [4] S. K. Vitazkova, E. Long, A. Paul, *J. I. Glendinning Animal Behaviour*, 61, **2001**, 887-894
- [5] A. Fournet A. A. Barrios, V. Muñoz, *J. Ethnopharmacology*, 41, **1994**, 19-37.
- [6] M. A. Ionita, " *thèse de doctorat*" université de Joseph Fourier – Grenoble 1, **2006**.
- [7] A. Fournet, B.Vagneur, P.Richomme, J. Bruneton, *J. Nat. prod.* 67,**1989**, 2116-2118.
- [8] A. Fournet, R. Hocquemiller, F. Roblot, A. Cavé, P. Richomme, J. Bruneton, *J. Nat. prod.* , 56, **1993**, 1547–1552.
- [9] J.Guillon I. Forfar, M. Mamani-Matsuda, V. Desplat, M. Saliège, D. Thiolat, S.Massip, A. Tabourier, J.M. Léger, B. Dufaure, G. Haumont, C.Jarry, D. Mossalayi, *Bioorg.Med.Chem.*15, **2007**, 194-210.
- [10] M.G. Ferlin, B Gatto, G. Chiarelto, M. Palumbo, *Bioorg. Med. Chem* 8, **2000**, 1415, 1422.
- [11] M.G. Ferlin, B Gatto, G. Chiarelto, M. Palumbo, *Bioorg. Med. Chem.*9, **2001**, 1843, 1848 .
- [12] P.Singh et al. *Bioorg. Med. Chem.* 15, **2007**, 2386, 2395.
- [13] A. M. Aguinaldo, V. M. Dalangin-Mallari, A. P. G. Macabeo, L. T. Byrne, F. Abe, T. Y., S. G. Franzblau, *Inter. J. Antimicrobial Agents* 29, **2007**, 744-746.
- [14] L.D. Cantin, S. Magnuson, D. Gunn, N. barucci, M. Breuhaus, W.H. Bullock, J.Burke, T.H.Claus, M.Daly, L.DeCarr, A.Gore-Willse, H. Hoover-Litty, E.S.Kumarasinghe Y. Li, S. X. Liang, J. N. Livingston, T. Lowinger, M. MacDougall, H. O. Ogutu, A. Olague,R.Ott-Morgan, R.W.Schoenleber, A.O. Ogutu, A. Olague, Z.Zhang, J.Zhu, L.Zhu, L.J. Swcct, *Bioor. Med. Che.* 17, **2007**, 2869-2873.
- [15] R. Musiol, J. Jampilek, K. Kralova, D. R. Richardson, D. Kalinowski, B. Podeszwa, J. Finster, H. Niedbala, A. Palka, J. Polanski, *Bioor. Medic. Chem.y* 15, **2007**, 1280-1288.
- [16] N.J.Tom, E, M.Ruel, *synthèse*, 9, **2001**, 1351-1355.
- [17] R.Milcent, " *chimie organique hétérocyclique*" EDP.Science, **2003**, 417.
- [18] Undabeytia, T., Morillo, E., Maqueda,C., Effect of organic amendments on the retention and mobility of imazaquin in soils ,J., *Agric, Food Chem*, 52, **2004**, 4493-4500.
- [19] P. M. Fresneda, P. Molinam, S.Delgado, *Tetrahedron lett.*, 40, **1999**, 7275-7278.
- [20] M. Conrad, L. Limpach, *Ber.* 20, **1887**, 944.
- [21] T. Razzaq, C.O. Kappe, *Tetrahedron Lett.*, 48,**2007**, 2513-2517.
- [22] a) Meth cohn, B.narine, B.Tarnowsky, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans* 1, **1981**, 1537.  
b) O. Meth cohn heterocyclic **1993**, 35,539 (c) meth cohn B.Tanrnowsky, *A dv. Het. Chem.* 31, **1982**, 207.
- [23] W.Pfilzinger, *J.Prakt. Chem*, 33, **1886**, 100
- [24] I. Chujo, Y. Masuda, K. Fuijino, *Medic. Chem..* 9, **2001**, 3273-3286.
- [25] T. P. Blackburn, B. Cox, G. A. Guildford, All, *J. Med. Chem.* 19,5,**1987**, 468-747.
- [26] Z. D. M. Skraup, *Ber.* 13, **1880**, 2086.
- [27] Z.Mahj, Y.Hano, T.Nomura, Y.Chen, *J. heterocycles*, 46,**1997**, 541.

- [28] T. Utsukihara, S. Okada, N. Kato, C. A. Horiuchi, *J. Molecular Catalysis B: Enzymatic* 45, **2007**, 68–72.
- [29] X. Xing, Pei Ho, G. Bourquin, L. Yeh et G. D. Cuny, *tetrahedron* 59, **2003**, 9961-9969.
- [30] M. Ohkubo, A. Kuno, I. Nakanishi, H. Takasugi, *Chem. Pharm. Bull.* 43, **1995**, 1497.
- [31] I. Yasuji, I. Katsuhiro, T. Hideo, *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 56, **1983**, 1490-6
- [32] J. B. Rather, E. Emmet Reid, 41, **1919**, 75-83.
- [33] C. George, K. Huaid R. formation of thioamide derivatives from reactions of isothiocyanates with oxazol-2- amines, *Australian Journals of chemistry*, 38, **1985**, 447-58.
- [34] K Eun-Hoo, S. Bon-Suk, C.E.Lee, Kee-Jung, halogenation of aromatic methyl ketones using oxone and sodium halide, *synthetic communication*, 31, **2001**, 3627-3632
- [35] a) R. Barone, M. Chanon, R. Gallo, Amino-thiazoles and their derivatives. In *The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Part 2*; Metzger, J. V., Ed.; Wiley: New York, **1979**, Vol. 34.  
b) M. J. Gorczynski, R. M. Leal, S. L. Mooberry, J. H. Bushweller, M. L. Brown, *Bioorg. Med. Chem.* 12, **2004**, 1029.
- [36] W. C. Patt, H. W. Hamilton, M. D. Ryan, M. J. Taylor, D. G., Jr. Taylor, C. J. C. Connolly, A. M. Doherty, S. R. Klutchko, I. Sircar, B. A. Steinbaugh, B. L. Batley, C. A. Painchaud, S. T. Rapundalo, B. M. Michniewicz, S. C. J. Olson, *Med. J. Chem.* 35, **1992**, 2562.
- [37] G. Hallas, J. Choi, *Dyes Pigments* 42, **1999**, 249.
- [38] B. S. Jayashree, D. Anuradha, N. K. Venugopala, *Asian. J. Chem.* 17, **2005**, 2093.
- [39] J. Rudolph, H. Theis, R. Hanke, R. Endermann, L. Johannsen, F.-U. Geschke, *J. Med. Chem.* 44, **2001**, 619.
- [40] T. K. Venkatachalam, E. A. Sudbeck, C. Mao, F. M. Uckum, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 11, **2001**, 523.
- [41] K. J. Wilson, C. R. Illig, N. Subasinghe, J. B. Hoffman, M. Jonathan Rudolph, R. Soll, C. Molloy, R. Bone, D. Green, T. Randall, M. Zhang, F. A. Lewandowski, Z. Zhou, C. Sharp, D. Maguire, B. Grasberger, R. L. DesJarlais, *J. Spurlino, Bioorg. Med. Chem. Lett.* 11, **2001**, 915.
- [42] A.; Badorc, M.-F. Borders, P. de. Cointet, P. Savi, A. Bernat, A. Lale, M. Petitou, J.-P. Maffrand, J.-M. Herbert, *J. Med. Chem.* 40, **1997**, 3393.
- [43] K. S. Kim, S. D. Kimball, R. N. Misra, D. B. Rawlins, J. T. Hunt, H.-Y. Xiao, S. Lu, L. Qian, W. C. Han, W. Shan, T. Mitt, Z.-W. Cai, M. A. Poss, H. Zhu, J. S. Sack, J. S. Tokarski, C. Y. Chang, N. Pavletich, A. Kamath, W. G. Humphreys, P. Marathe, I. Bursuker, K. A. Kellar, U. Roongta, R. Batorsky, J. G. Mulheron, D. Bol, C. R. Fairchild, F. Y. Lee, K. R. Webster, *J. Med. Chem.* 45, **2002**, 3905
- [44] P. Lidstrom, J. Tierney, B. Wathey, J. Westman, *Tetrahedron*, 57, **2001**, 9925.
- [45] W. G. Kabalka, A. R. Mereddy, *Tetrahedron Lett.* 47, **2006**, 5171-5172.
- [46] (a) E. J. Corey, J. O. Link, *Tetrahedron Lett.* 31, **1990**, 601.  
(b) E. J. Corey, J. O. Link, *J. Org. Chem.* 56, **1991**, 442.  
(c) P. V. Ramachandran, B. Gong, H. C. Brown, *Chirality* 7, **1995**, 103.  
(d) J. Elks, C. R. Ganelli, *Dictionary of Drugs, Chapman and Hall*, **1990**, 1160.  
(e) P. Taggart, P. Sutton, R. Donaldson, *Clin. Sci.* 69, **1985**, 631.  
(f) Z.-L. Wei, Z.-Y. Li, G.-Q. Lin, *Tetrahedron* 54, **1998**, 13059.

- [47] (a) E. Vedejs, *J. Am. Chem. Soc.* 96, **1974**, 5944.  
(b) E. Vedejs, J. E. Telschow, *J. Org. Chem.* 41, **1976**, 740.  
(c) E. Vedejs, S. Larsen, *Org. Synth. Collect.* VII, **1990**, 277.  
(d) R. Gamboni, C. Tamm, *Tetrahedron Lett.* 27, **1986**, 3999.
- [48] T. Cuvigny, G. Valette, M. Larcheveque, H. Normant, *J. Organomet. Chem.* 155, **1978**, 147.
- [49] (a) G.M. Rubottom, M.A. Vazquez, D.R. Pelegrina, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 4319.  
(b) Y. Horiguchi, E. Nakamura, I. Kuwajima, *Tetrahedron Lett.* 30, **1989**, 3323.
- [50] (a) T. Takai, T. Yamada, O. Rhode, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1991**, 281.  
(b) F.A. Davis, A.C. Sheppard, *J. Org. Chem.* 52, **1987**, 954.
- [51] R. M. Moriarty, H. Hu, S.C. Gupta, *Tetrahedron Lett.* 22, **1981**, 1283.
- [52] R. M. Moriarty, M. P. Duncan, O. Prakash, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* 1, **1987**, 1781.
- [53] R. M. Moriarty, B. A. Berglund, R. Penmasta, *Tetrahedron Lett.* 33 (1992)6065.
- [54] T. Utsukihara, H. Nakamura, M. Watanabe, C. A. Horiuchi, *Tetrahedron Lett.* 47, **2006**, 9359.
- [55] a) A. Elhakmaoui, A. Gueiffier, J. C. Milhavet, Y. Blache, J. P. Chapat, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 4, **1994**, 1937.  
b) A. Gueiffier, M. Lhassani, A. Elhakmaoui, R. Snoeck, G. Andrei, O. Chavignon, J. C. Teluade, A. Kerbal, M. Essassi, J. C. Debouzy, M. Witurowo, Y. Blache, J. Balzarini, E. De Clercq, J. P. Chapat, *J. Med. Chem.* 39, **1996**, 2856.  
c) M. Lhassani, O. Chavignon, J. M. Chezal, J. C. Teluade, J. P. Chapat, R. Snoeck, G. Andrei, J. Balzarini, E. De Clercq, A. Gueiffier, *Eur. J. Med. Chem.* 34, **1999**, 271.
- [56] J. J. Kaminsky, A. M. Doweyko, *J. Med. Chem.* 40, **1997**, 427.
- [57] Y. Rival, G. Grassy, G. Michael, *Chem. Pharm. Bull.* 40, **1992**, 1170.
- [58] P. J. Beeswick, I. B. Campbell, A. Naylor, PCT. Int. Appl. WO 9 631 509, 1996; *Chem. Abstr.* **1997**, 126,811 7j. Abiegnente, E. *Actual. Chim. Ther.* **1991**, 18, 1253.
- [59] H. Franke, J. Geisler, U. Hartfiel, W. Franke, G. Dorfmeister, M. Ganzer, G. Johahann, R. Rees, Ger. offen. DE. 4 120 108, **1991**; *Chem. Abstr.* 18, **1992**, 213075v.
- [60] S. El Kazzouli, S. Berteina-Raboin, A. Mouaddib et G. Guillaumeta, *Tetrahedron Lett.* 44, **2003**, 6265–6267.
- [61] a) K. C. Nicolau, M. R. V. Finlay, S. Ninkovic, F. Sarabia, *Tetrahedron* 54, **1998**, 7127-7166.  
b) M. B. Andrus, W. Li, R. F. Keyes, *Tetrahedron Letter.* 39, **1998**, 5465-5468.  
c) M. P. Foster, G. P. Concepción, G. B. Caraan, C. M. Ireland, *J. Org. Chem.* 57, **1992**, 6671-6675.  
d) Abe, H.; Kushida, K.; Shiobara, Y.; Kodama, M. *Tetrahedron Lett.* 29, **1988**, 1401-1404.
- [62] Y. Suzuki, M. Ojika, Y. Shakagami, R. Fudou, S. Yamanaka, *Tetrahedron*, 54, **1998**, 11399- 11404.
- [63] A. Roster, P. Boldt, *Synthesis* **1998**, 980-982.
- [64] P. Wipf, P. C. Friteh, S. J. Geib, A. M. Seffler, *J. Am. Chem. Soc.* 120, **1998**, 4105-4112.
- [65] R. Olivera, S. Paseual, M. Herrero, R. SanMartín, E. Dominguez, *Tetrahedron Lett.* 39, **1998**, 7155-7158.
- [67] I. Moreno, I. Tellitu, R. SanMartín, D. Badfá, L. Carrillo, E. Domínguez, *Tetrahedron Lett.* 40, **1999**, 5067-5070.
- [68] R. L. Yona, " *thèse de doctorat* " université de Toulouse III - Paul Sabatier, **2009**.

# *conclusion générale*

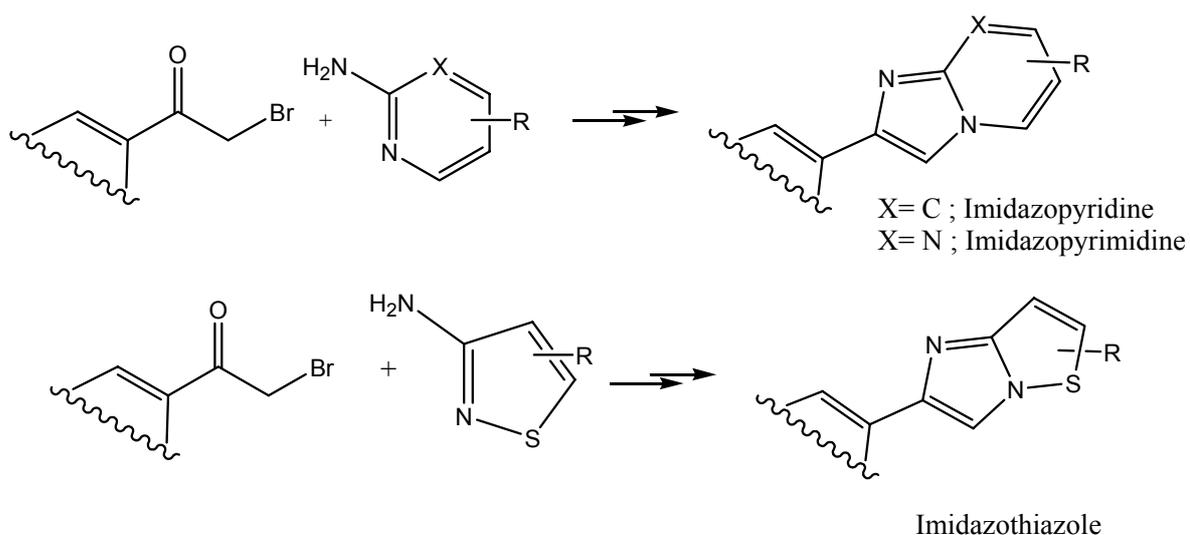


## Conclusion

Le travail présenté dans ce manuscrit porte sur la synthèse de nouveaux composés quinoléiques selon une méthode simple et efficace de Meth-Cohn. Cette méthode se base principalement sur l'utilisation du réactif de Vilsmeier-Haack (DMF / POCl<sub>3</sub>) pour la cyclisation des acétanilides, afin d'obtenir les dérivés de 2-Chloro-3-formylquinoléine. Ces derniers sont ensuite soumis à une série de réactions pour aboutir aux dérivés de 2-éthoxy-3-formylquinoléine avec de bons rendements.

Nous avons également préparés des dérivés de  $\alpha$ -bromocétone quinoléiques via les dérivés cétones quinoléiques, d'une manière régiosélective, dans des conditions classiques, et avec des rendements optimisés par rapport à la méthode de Biswanath Das et coll.

Etant connu que ces  $\alpha$ -bromocétone sont des précurseurs importants pour la synthèse de plusieurs produits naturels tels que les dérivés des imidazopyridines, des imidazopyrimidine et des imidazothiazole <sup>[60]</sup>. Composés possédant divers activités thérapeutiques : anti-inflammatoire, antioxydante, ainsi utilisé comme des médicaments dans le traitement de la maladie Alzheimer <sup>[60,68]</sup>, nous envisagent la synthèse des ces derniers dérivés et ceci par une condensation du bromocétone en présence d'une base aminée.



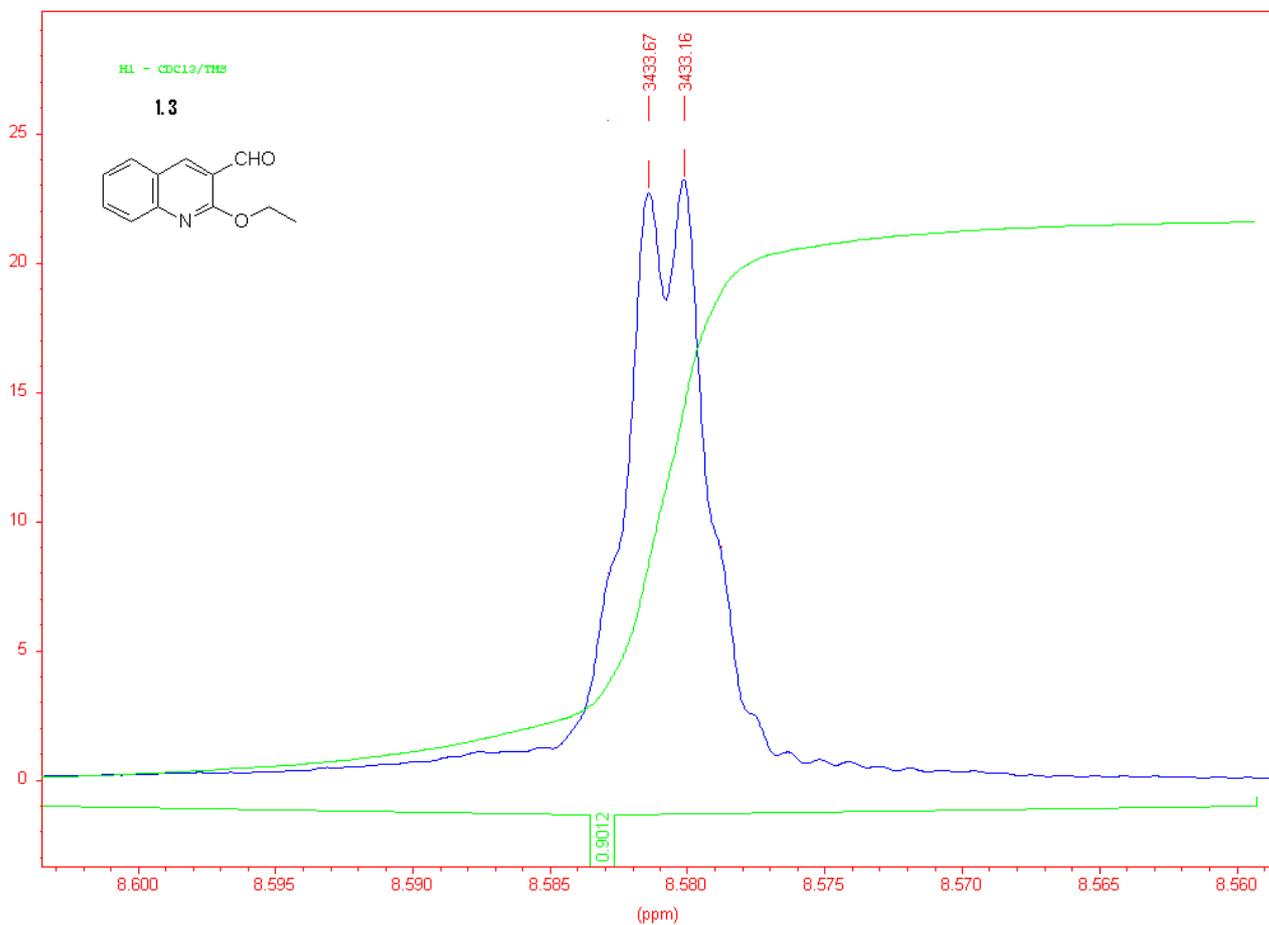
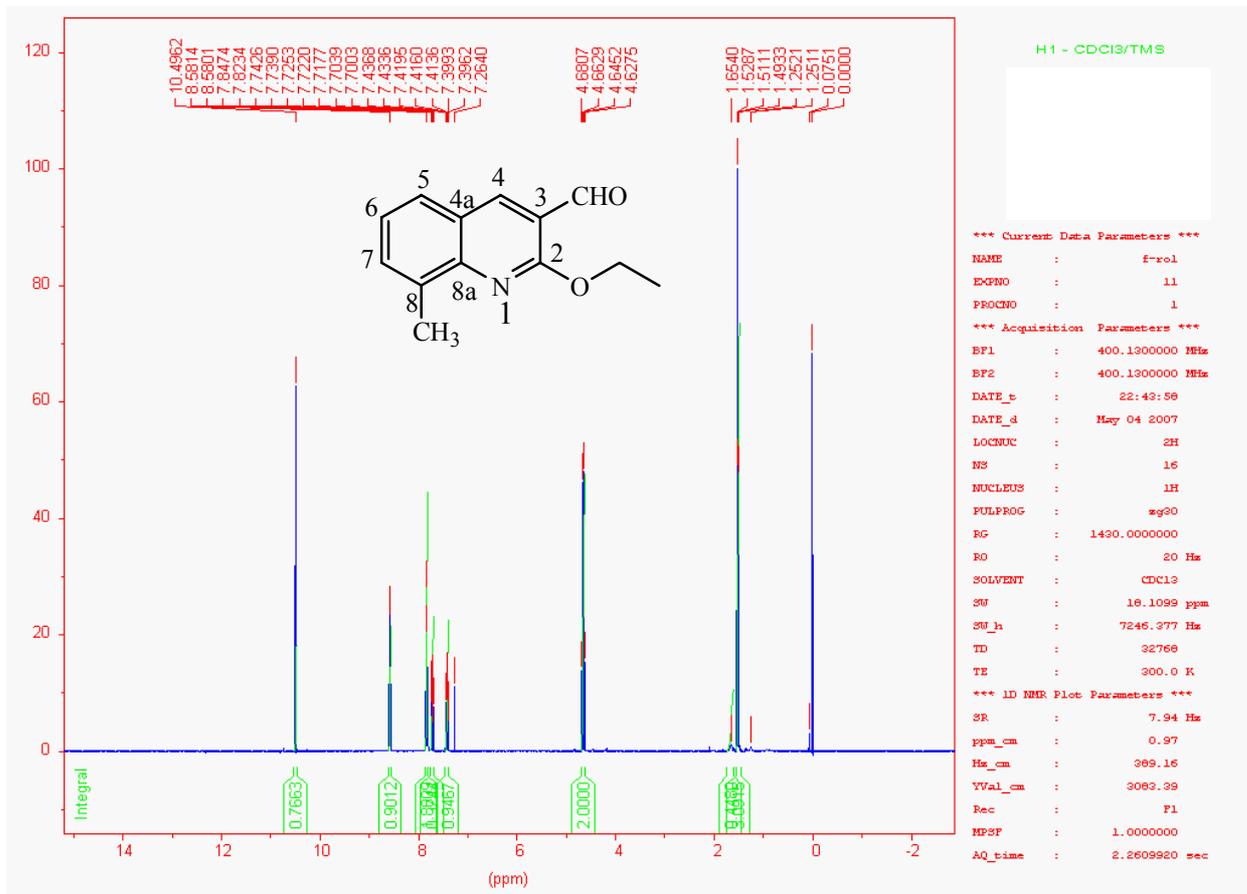
*Synthèse des imidazopyridine, imidazopyrimidine et imidazothiazole*

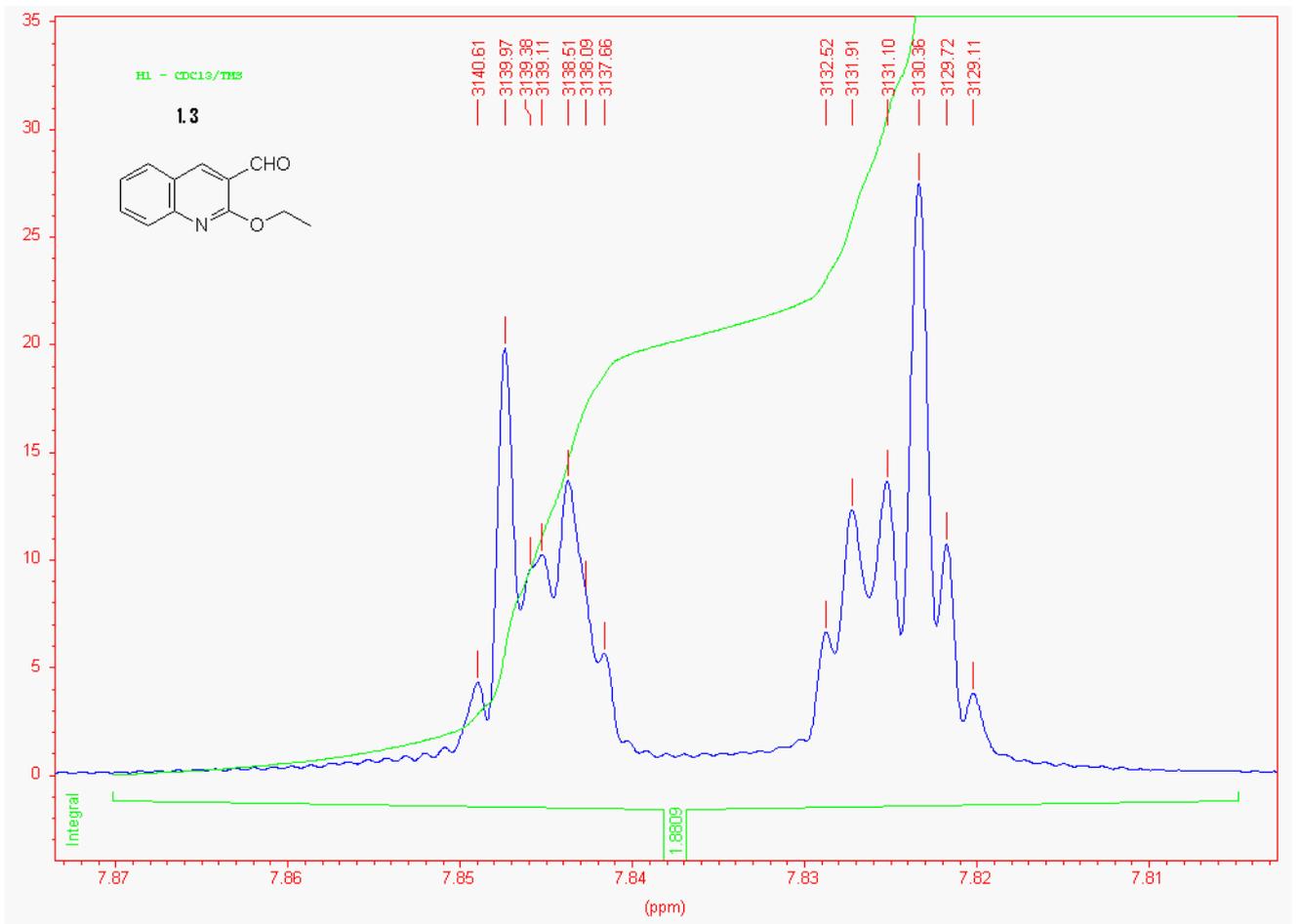
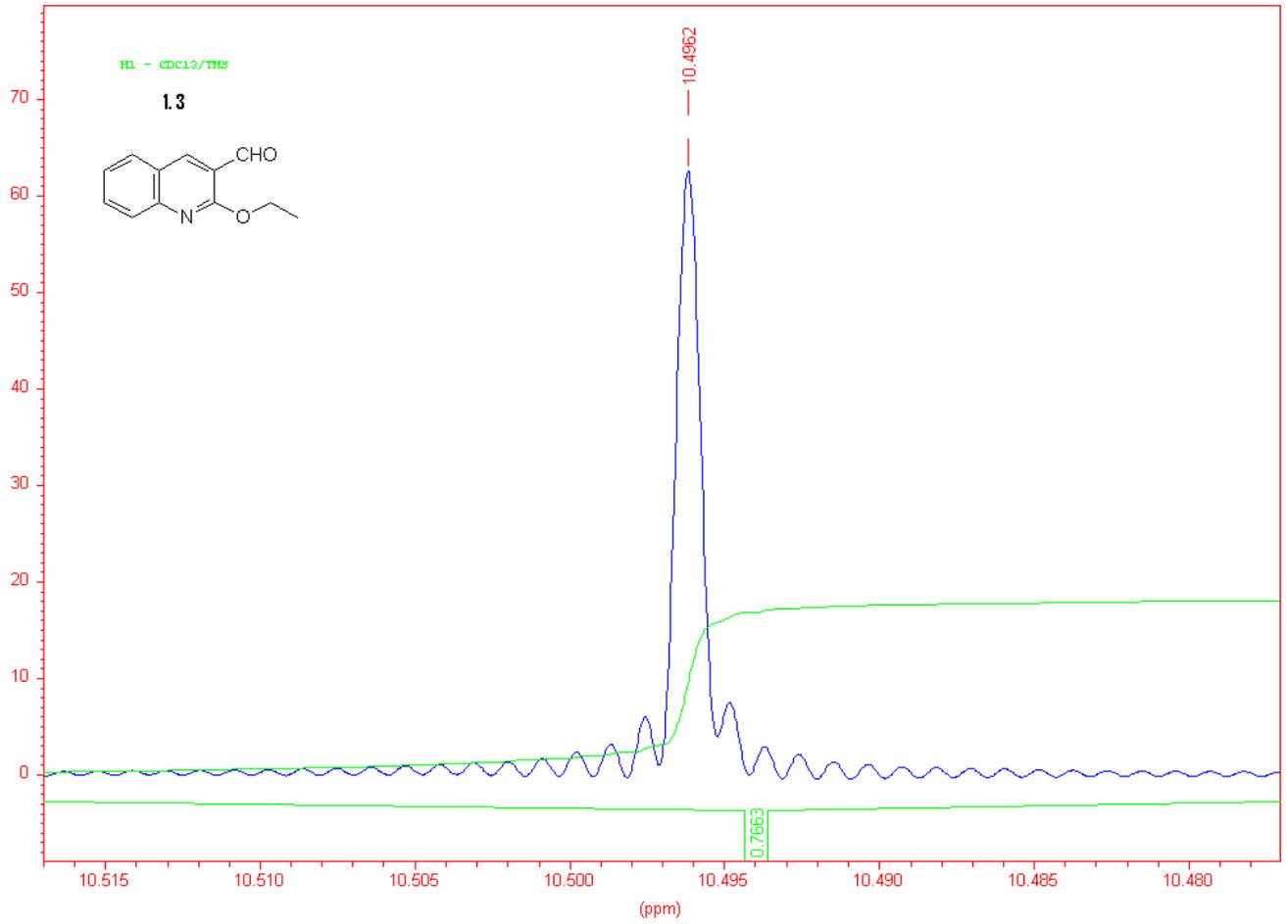


*annexe*

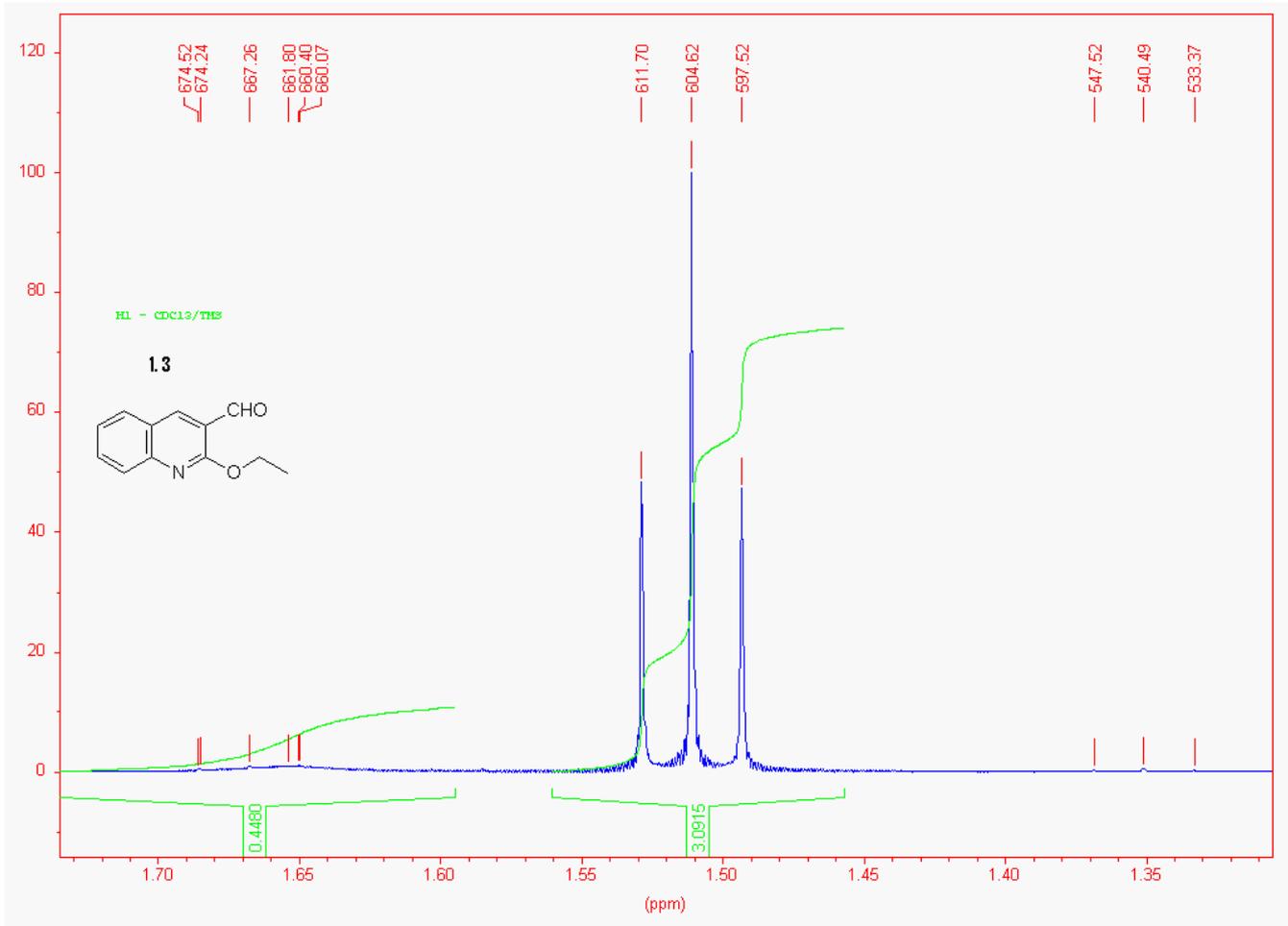


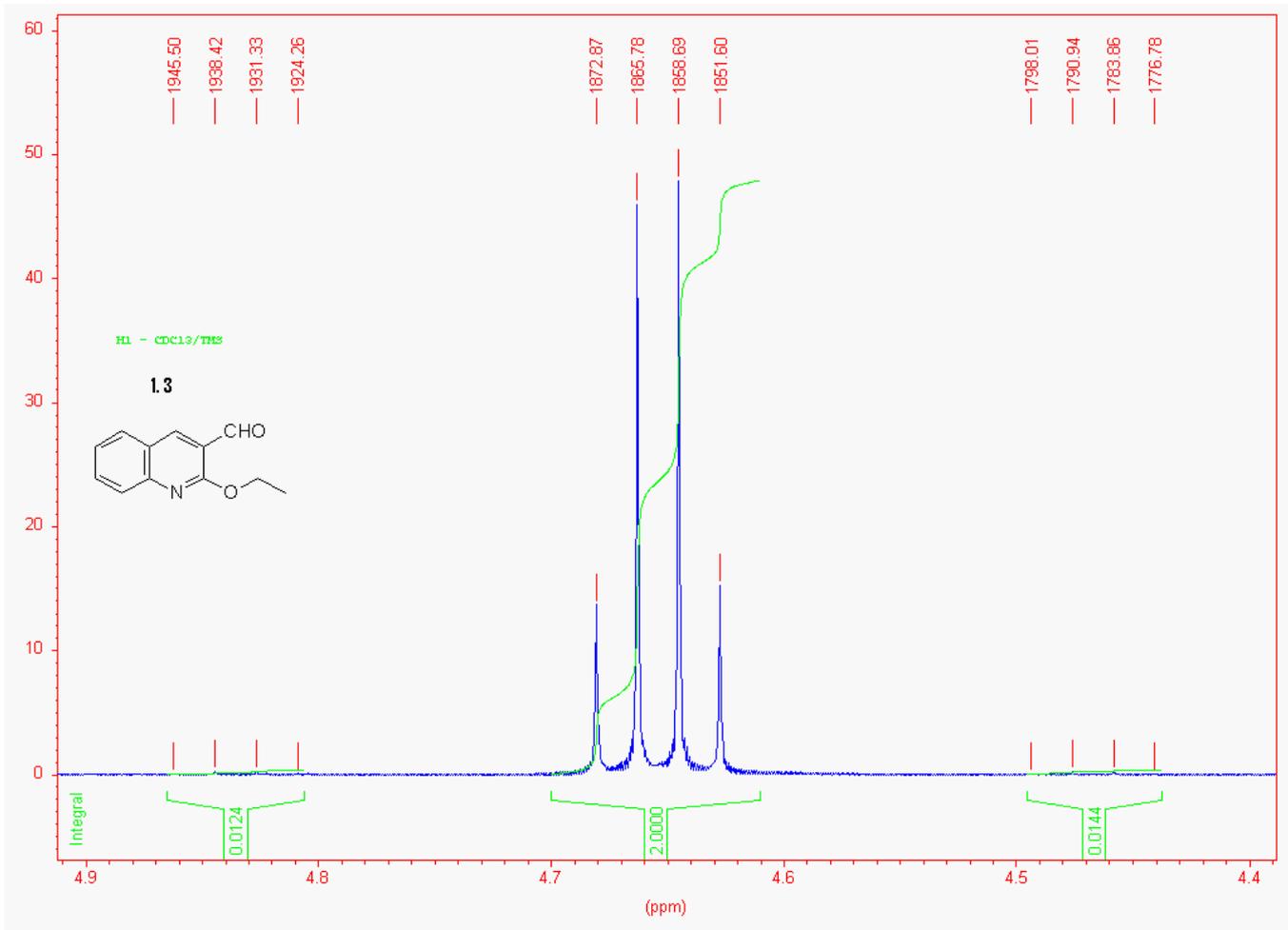
*Spectre RMN<sup>1</sup>H<sup>13</sup> Cdu composé 1.3*

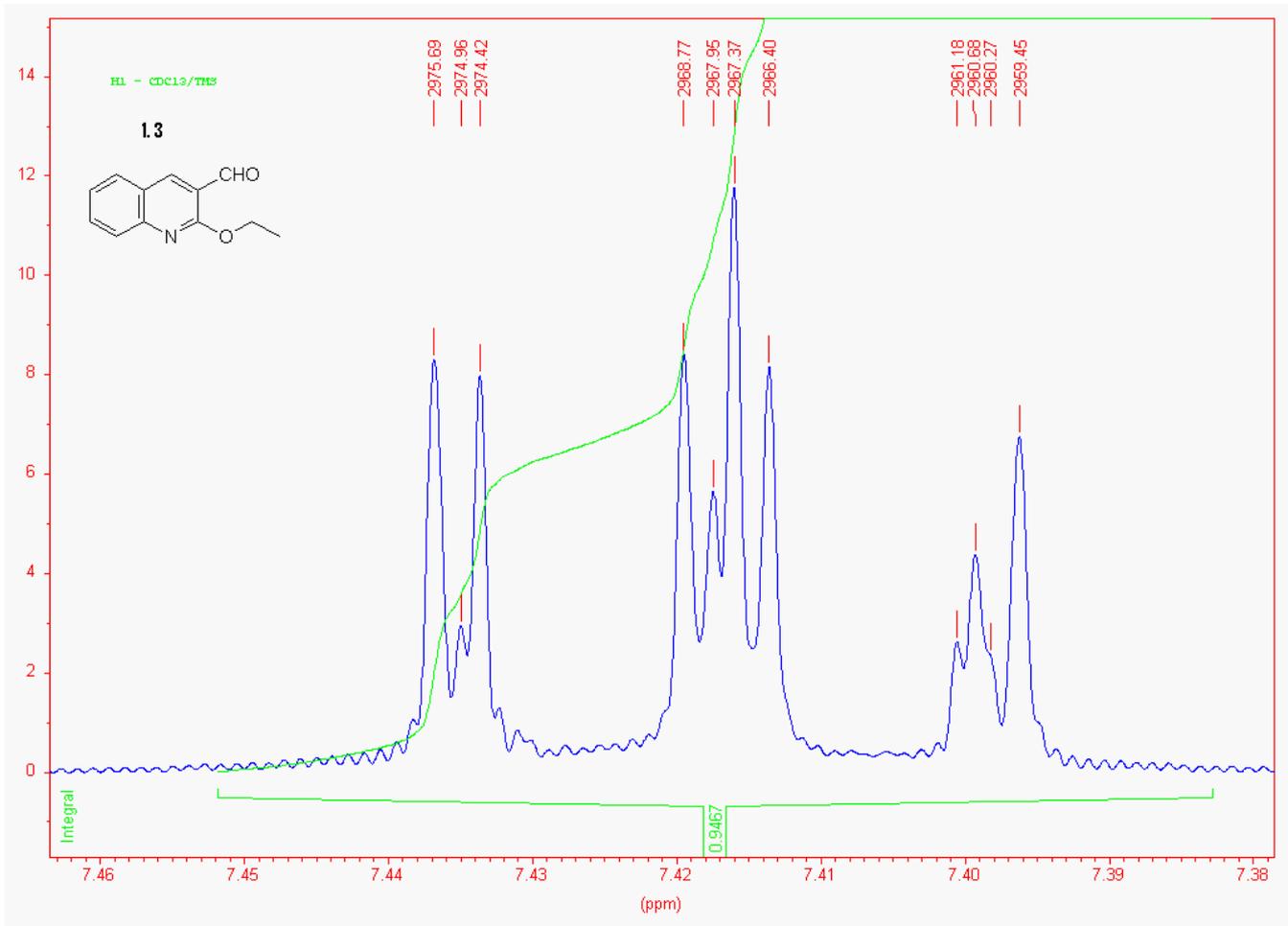


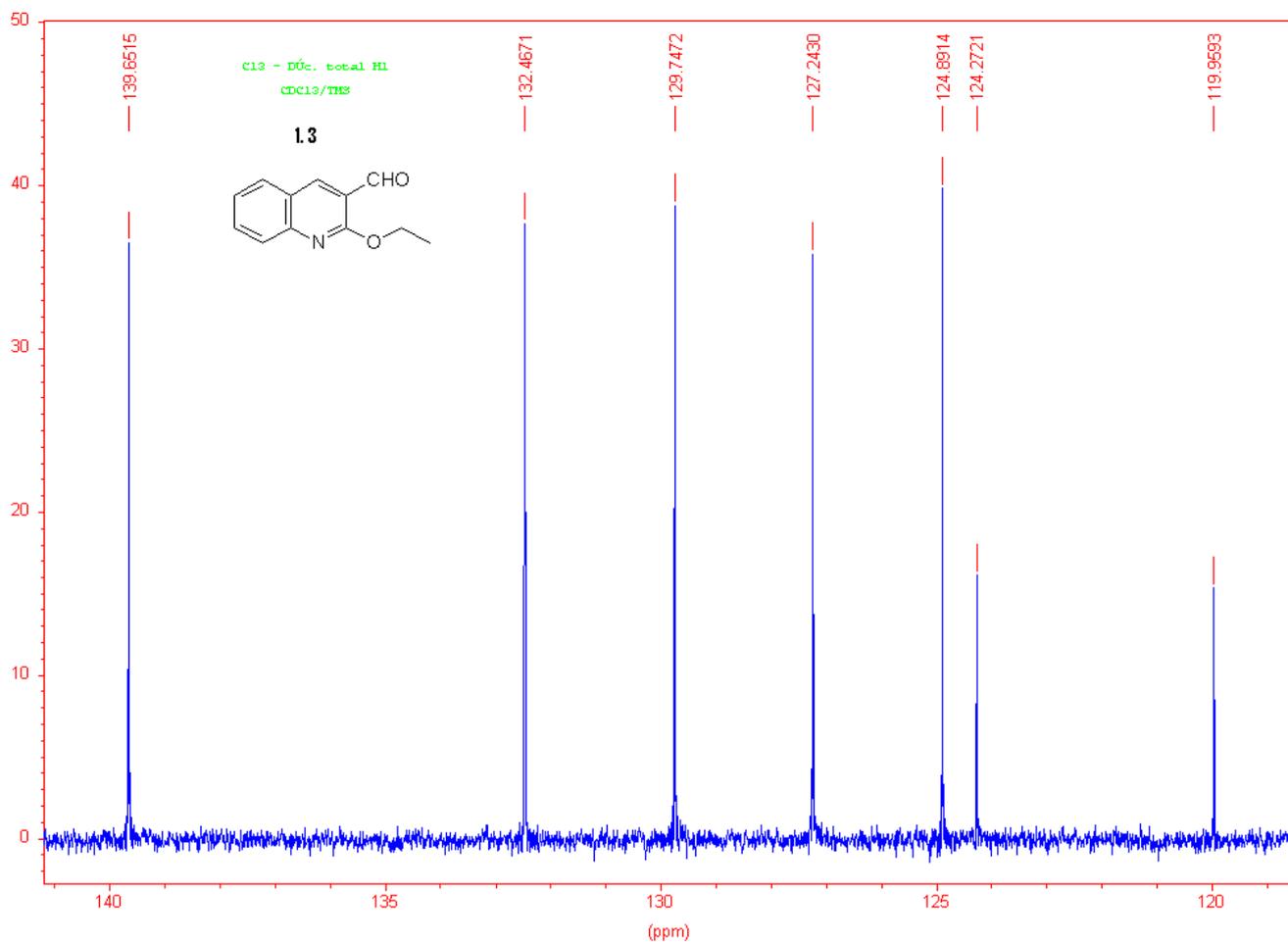
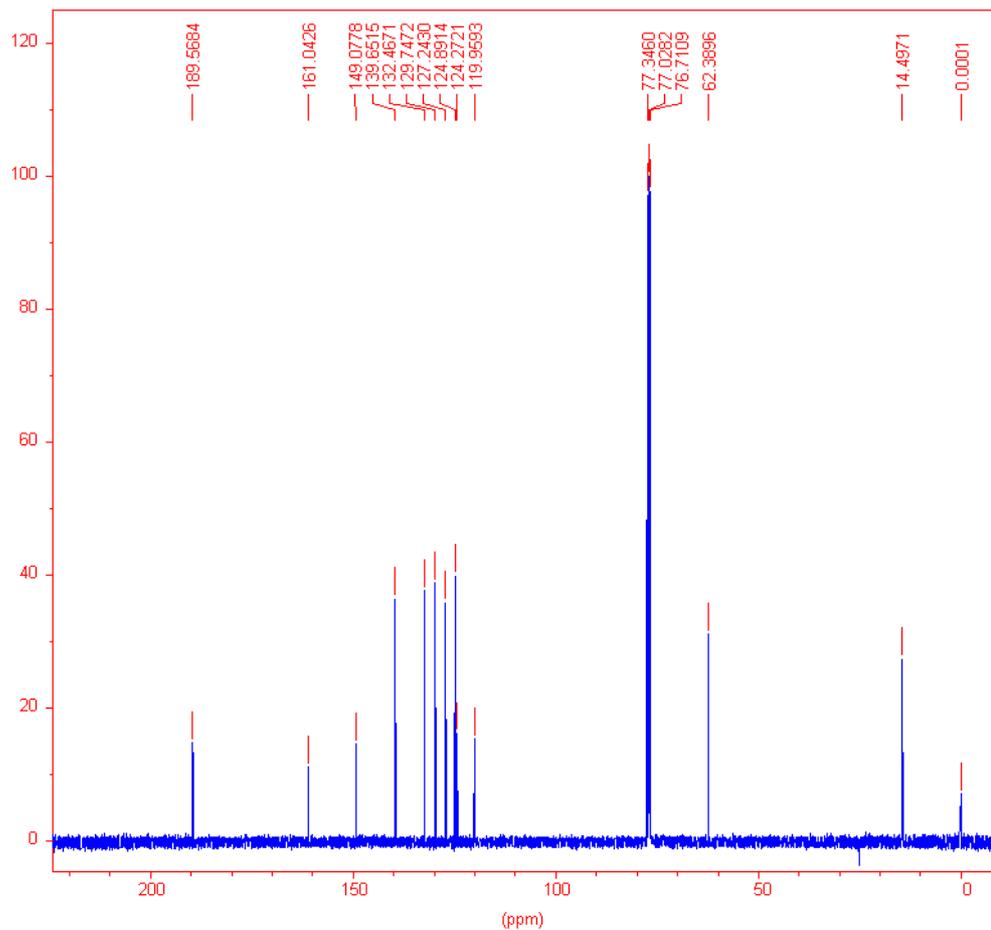


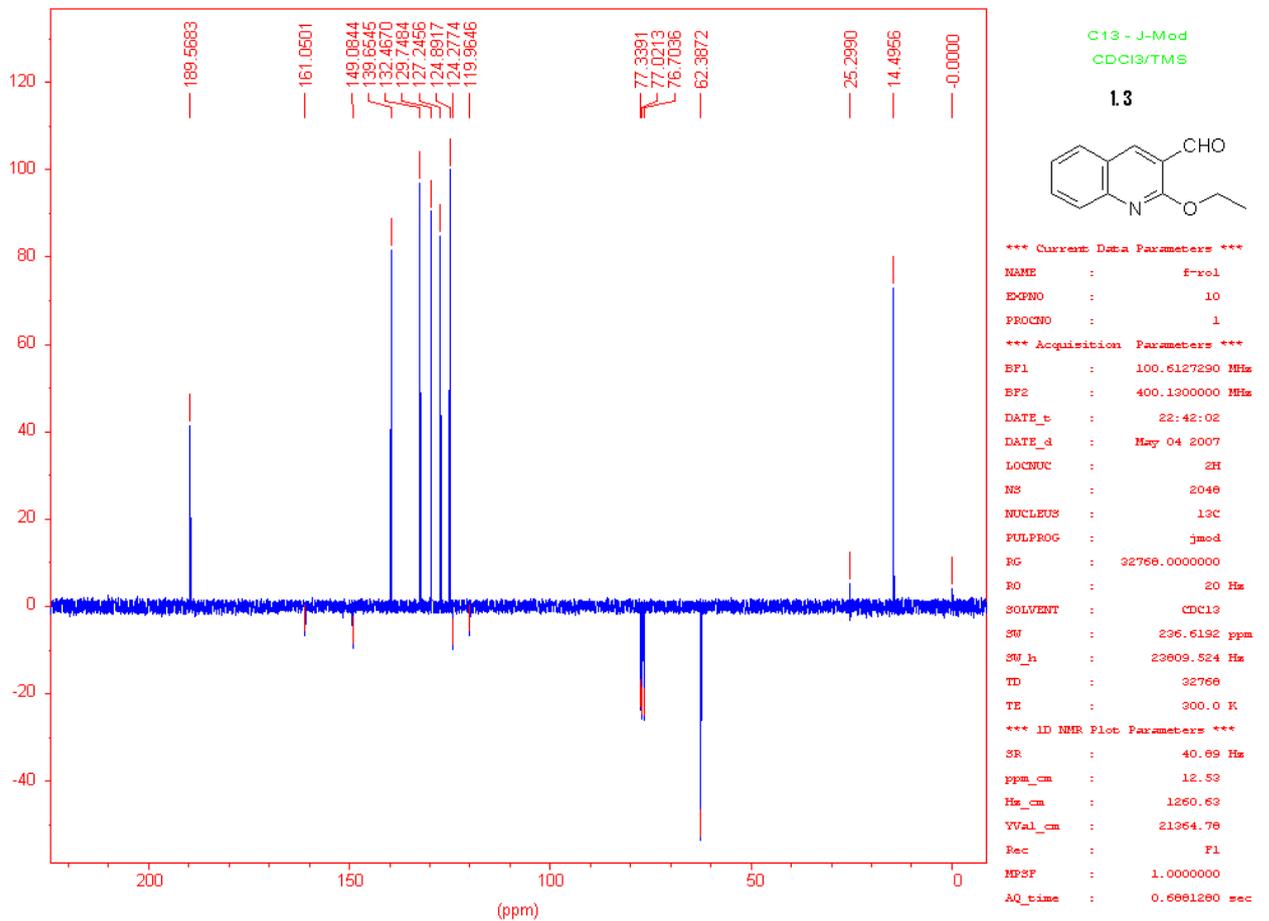
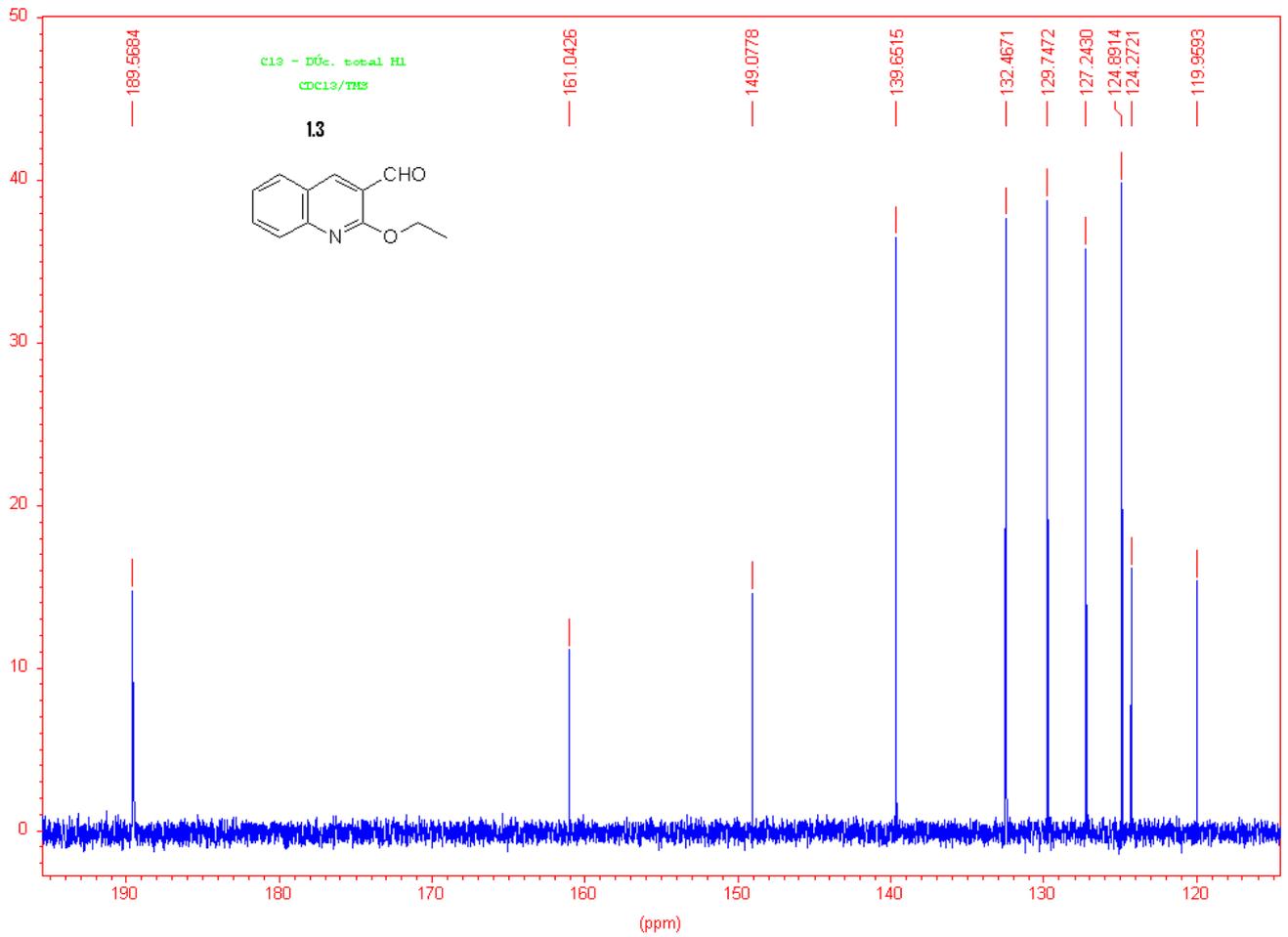


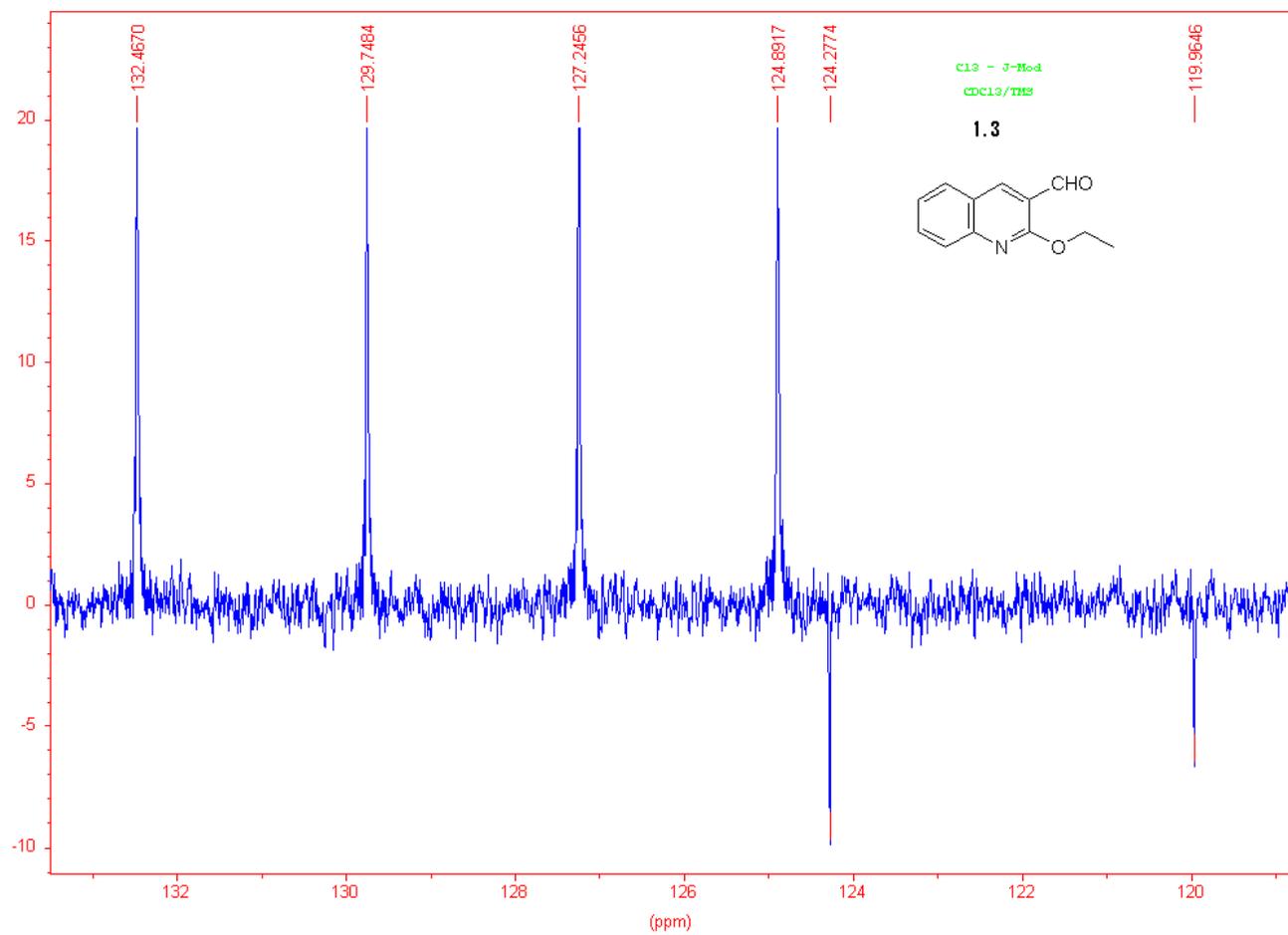
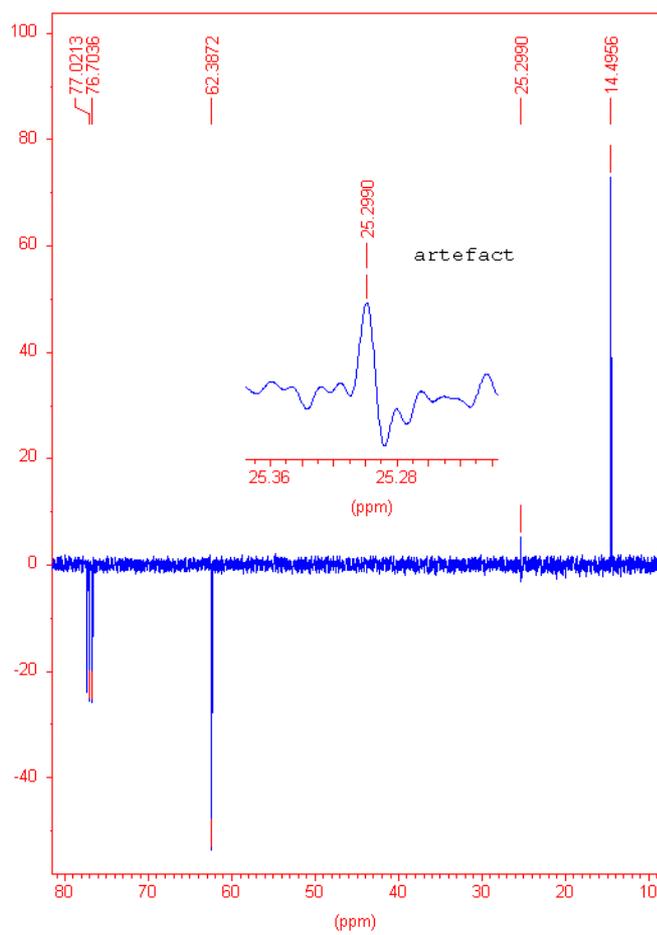
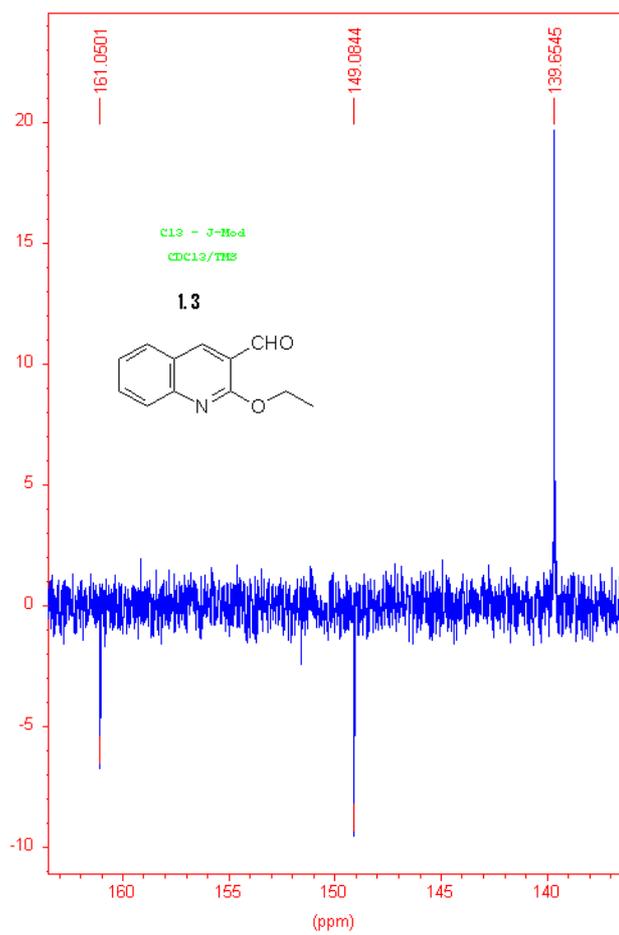


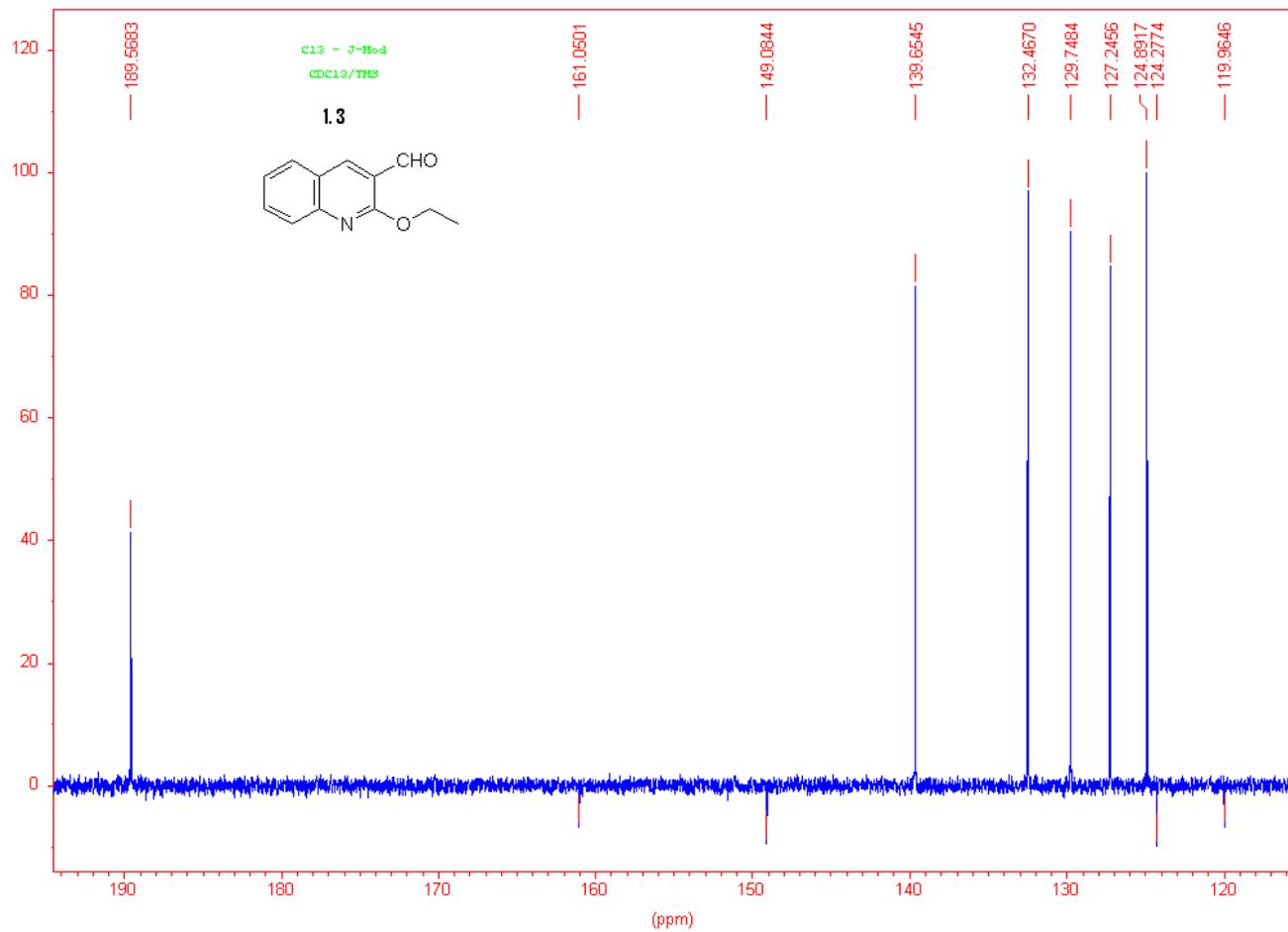






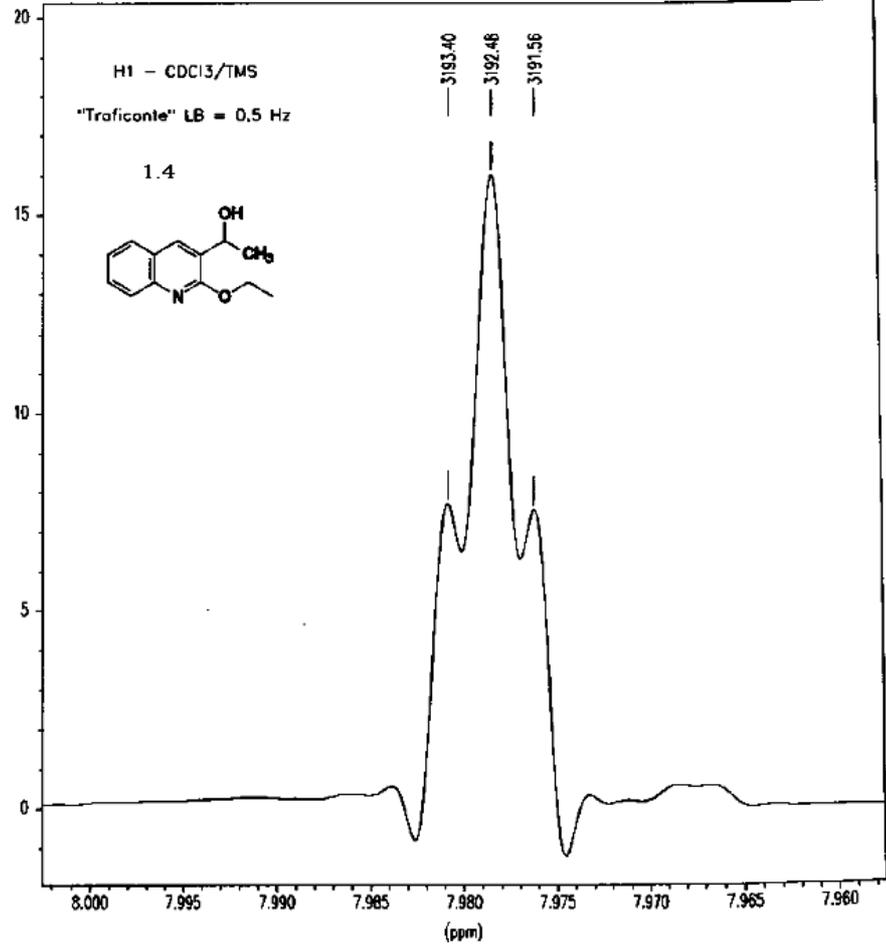
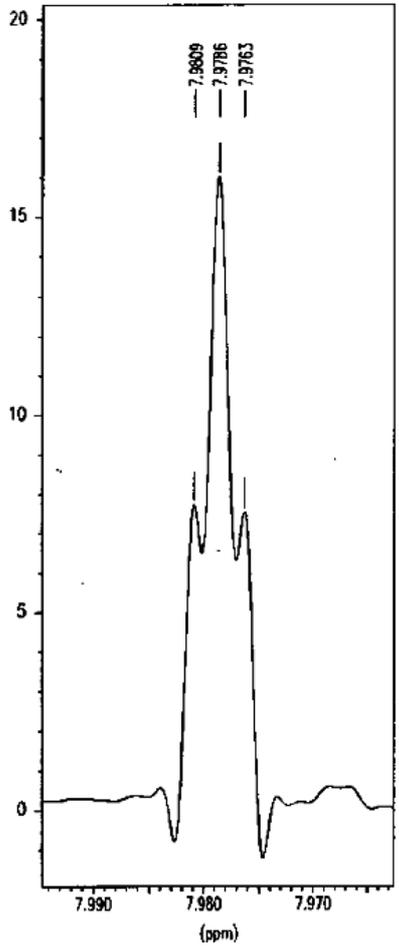
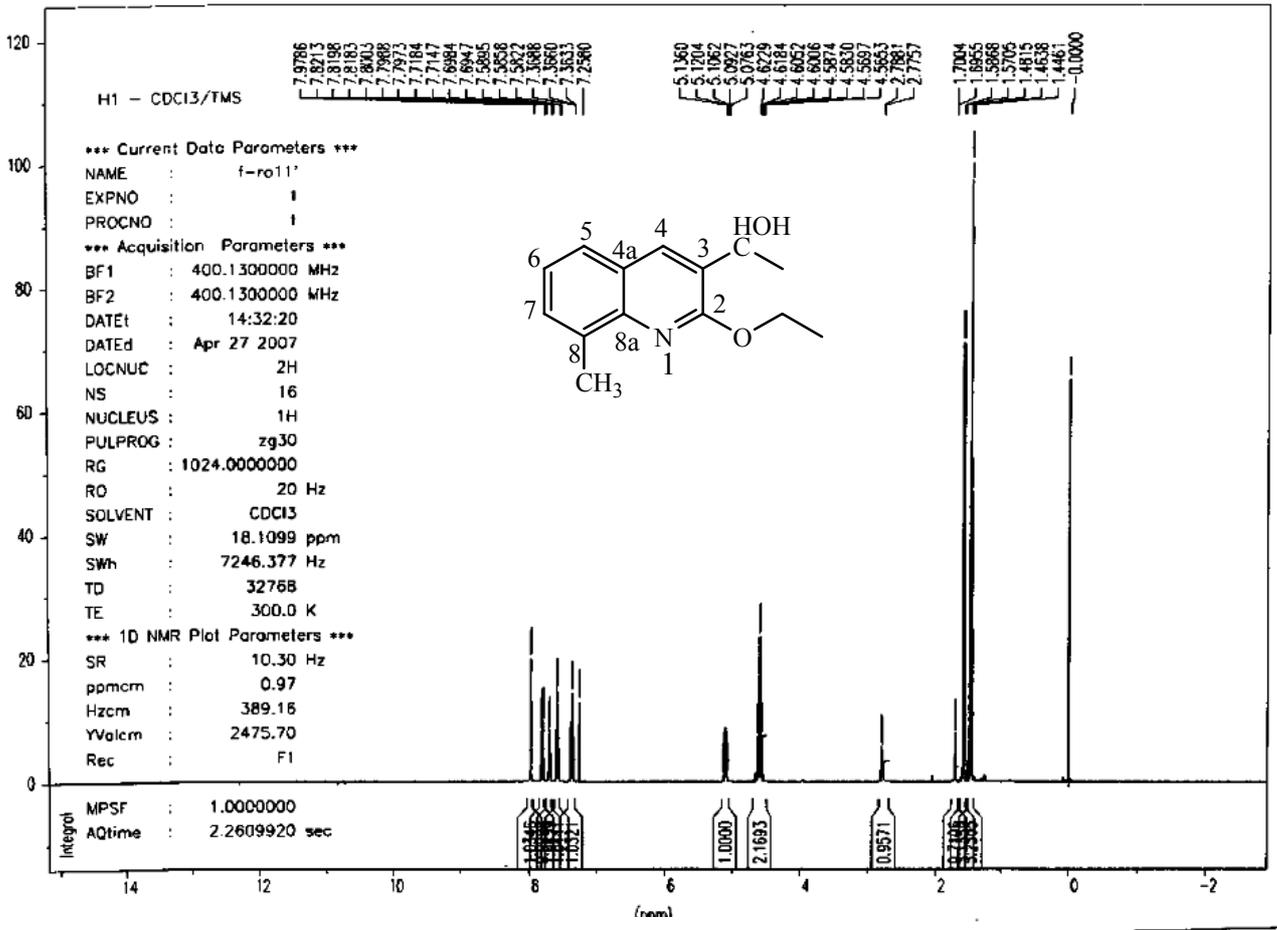


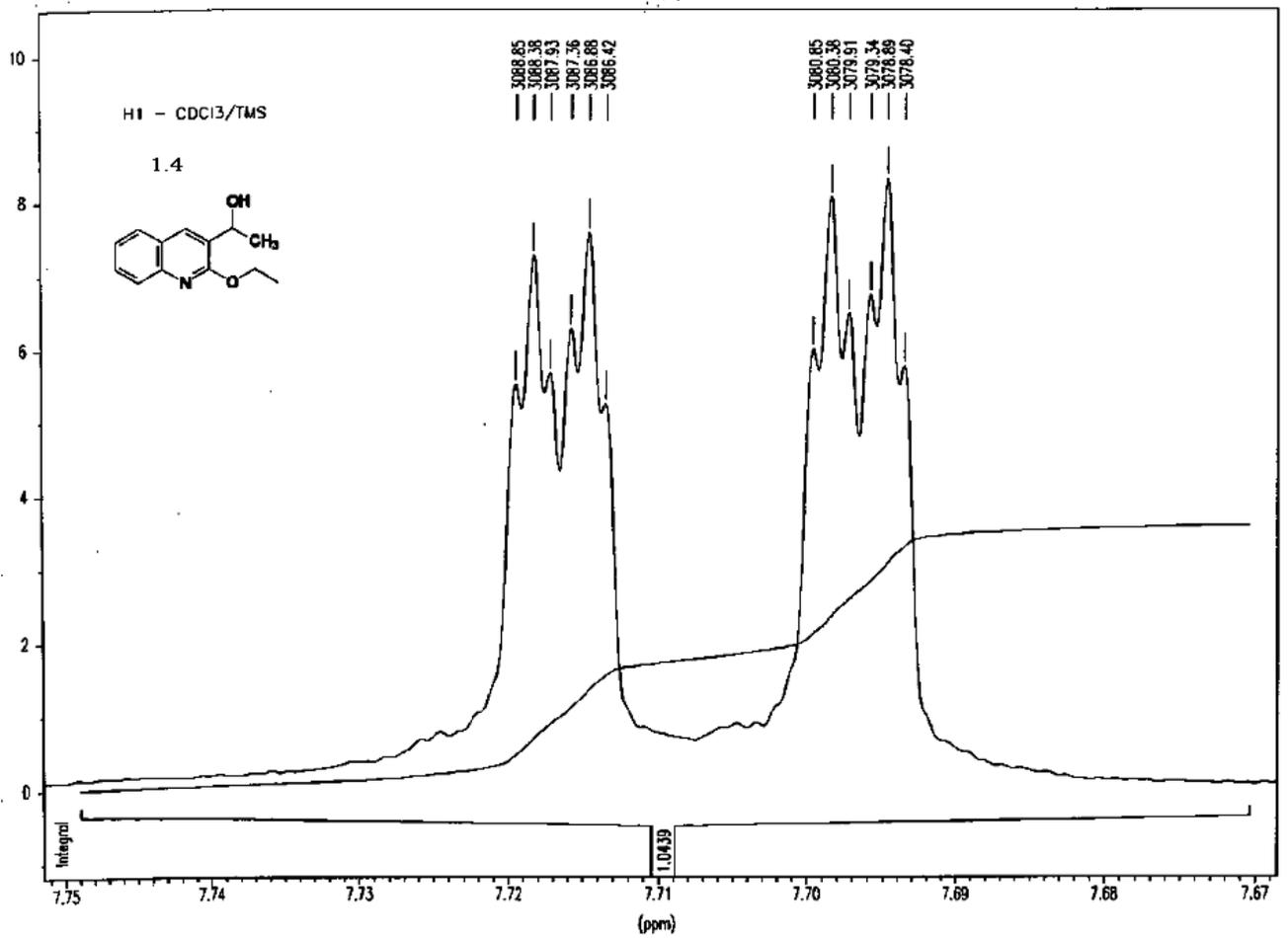
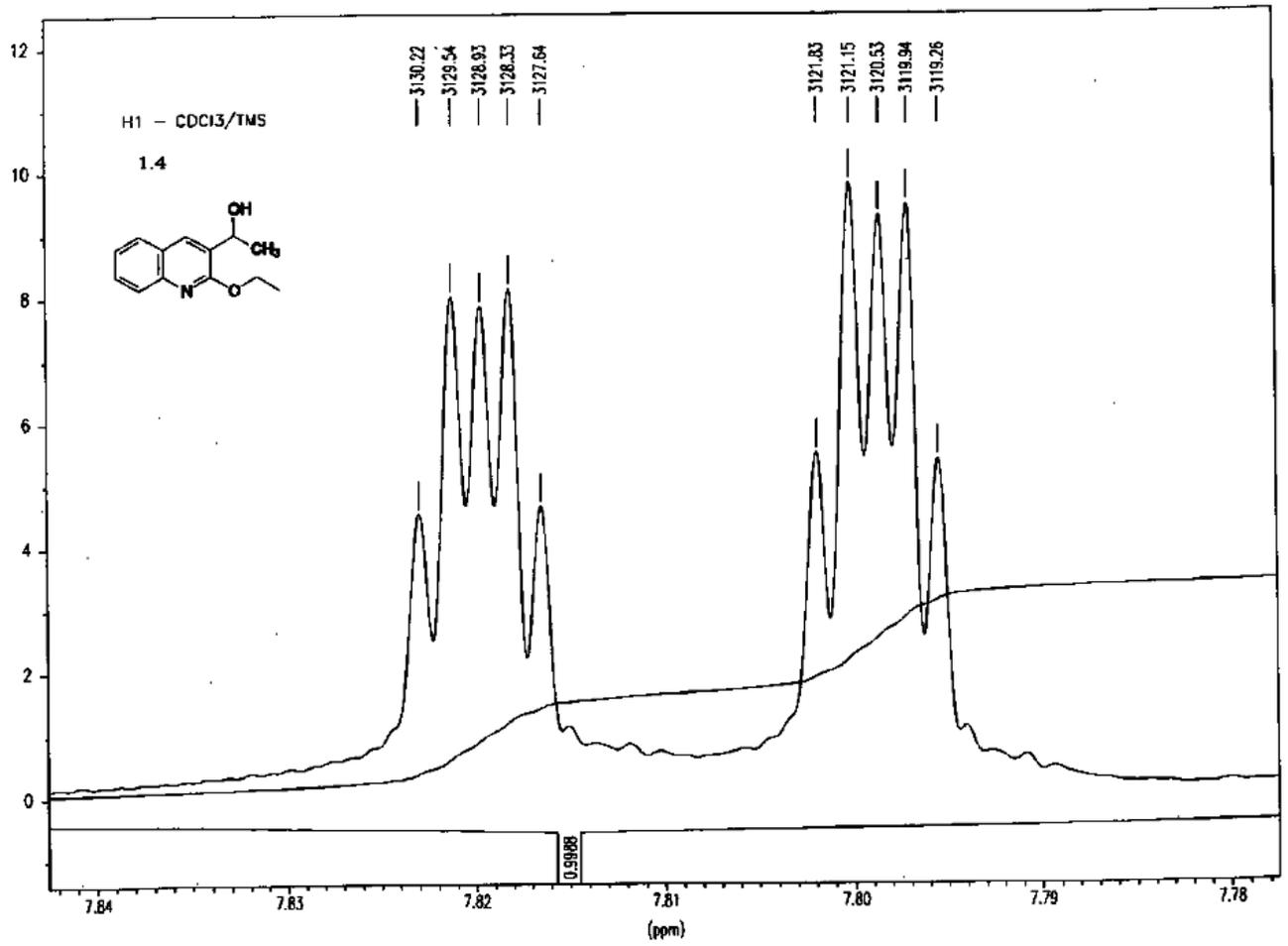


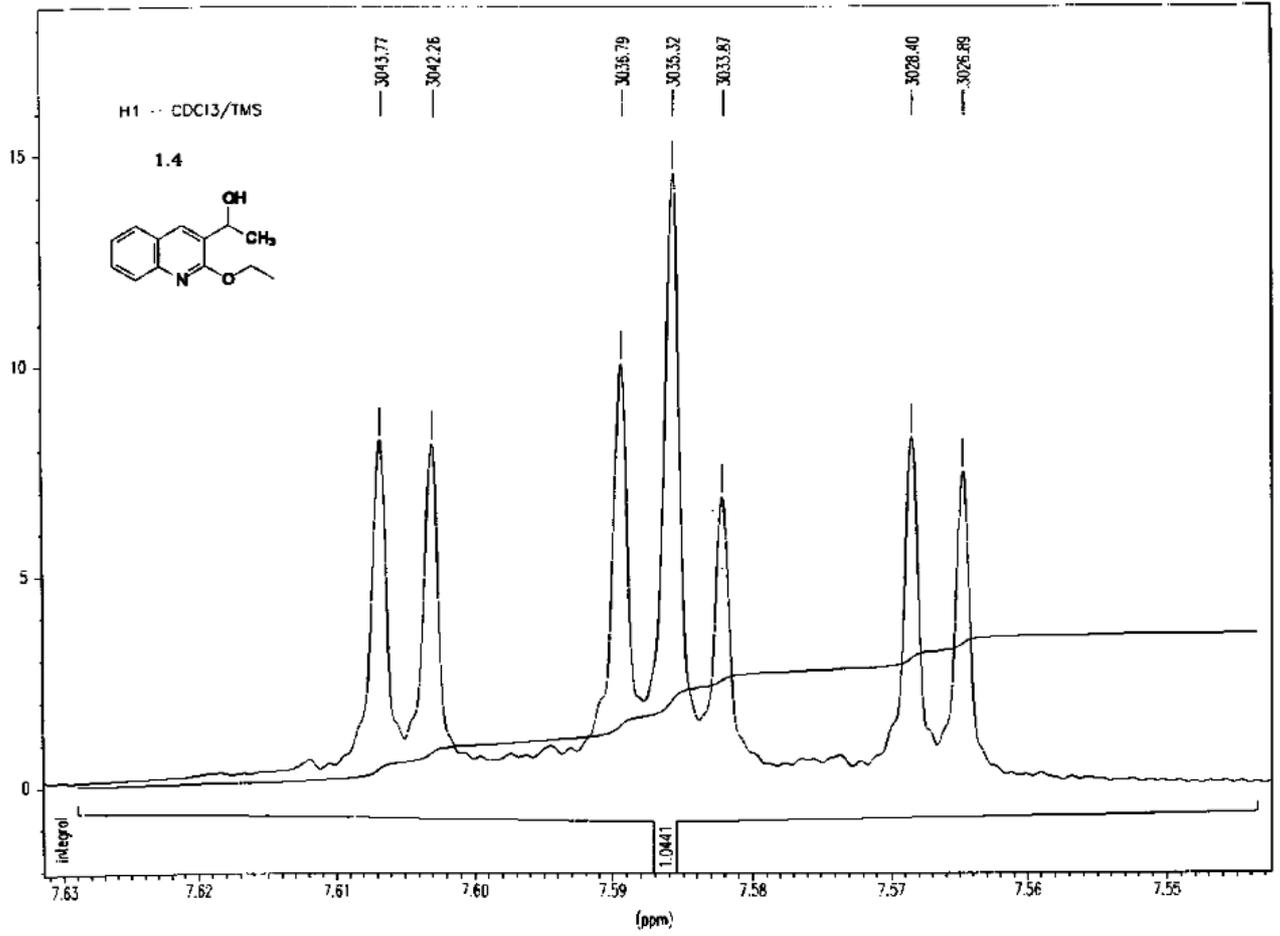




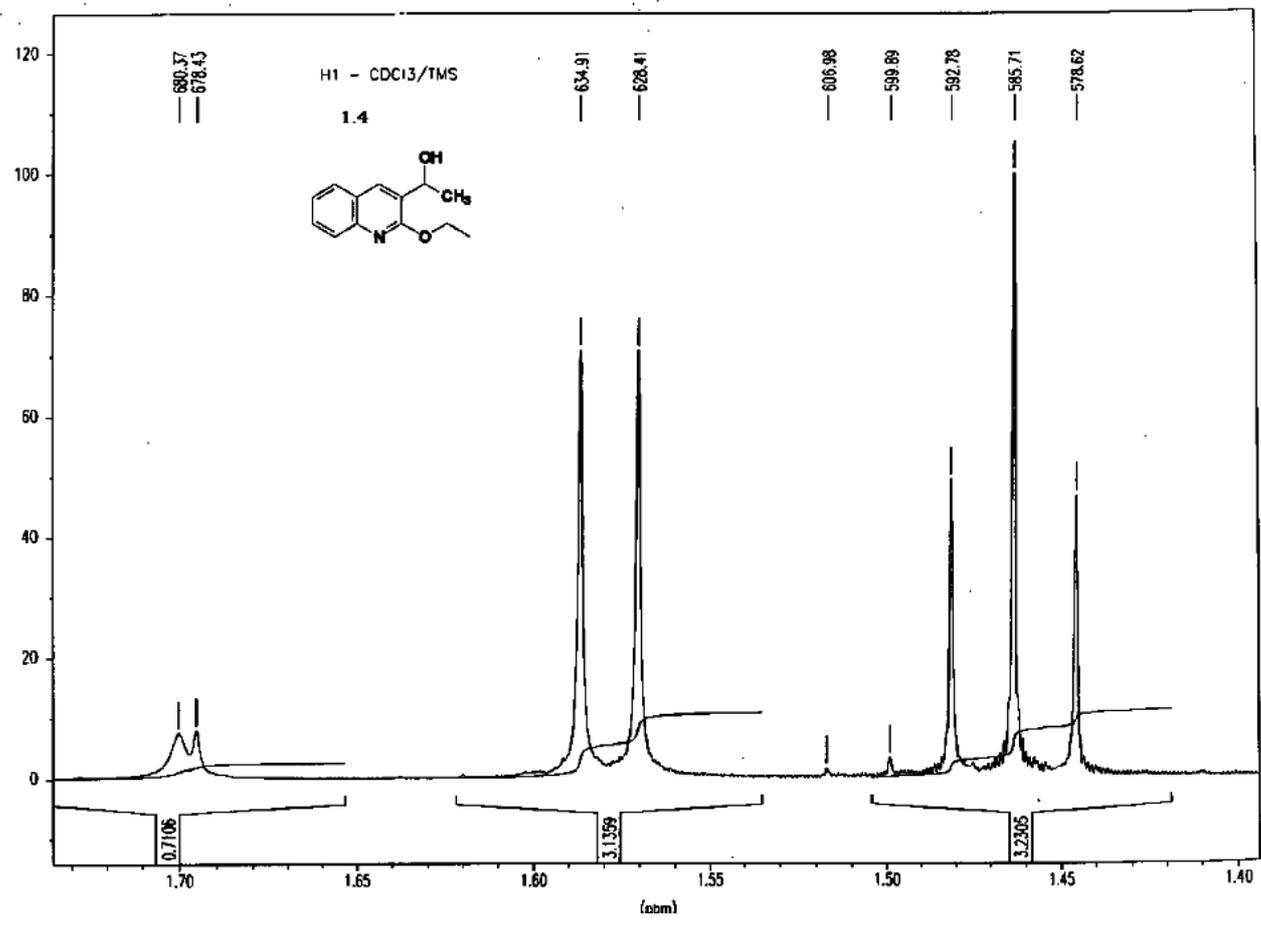
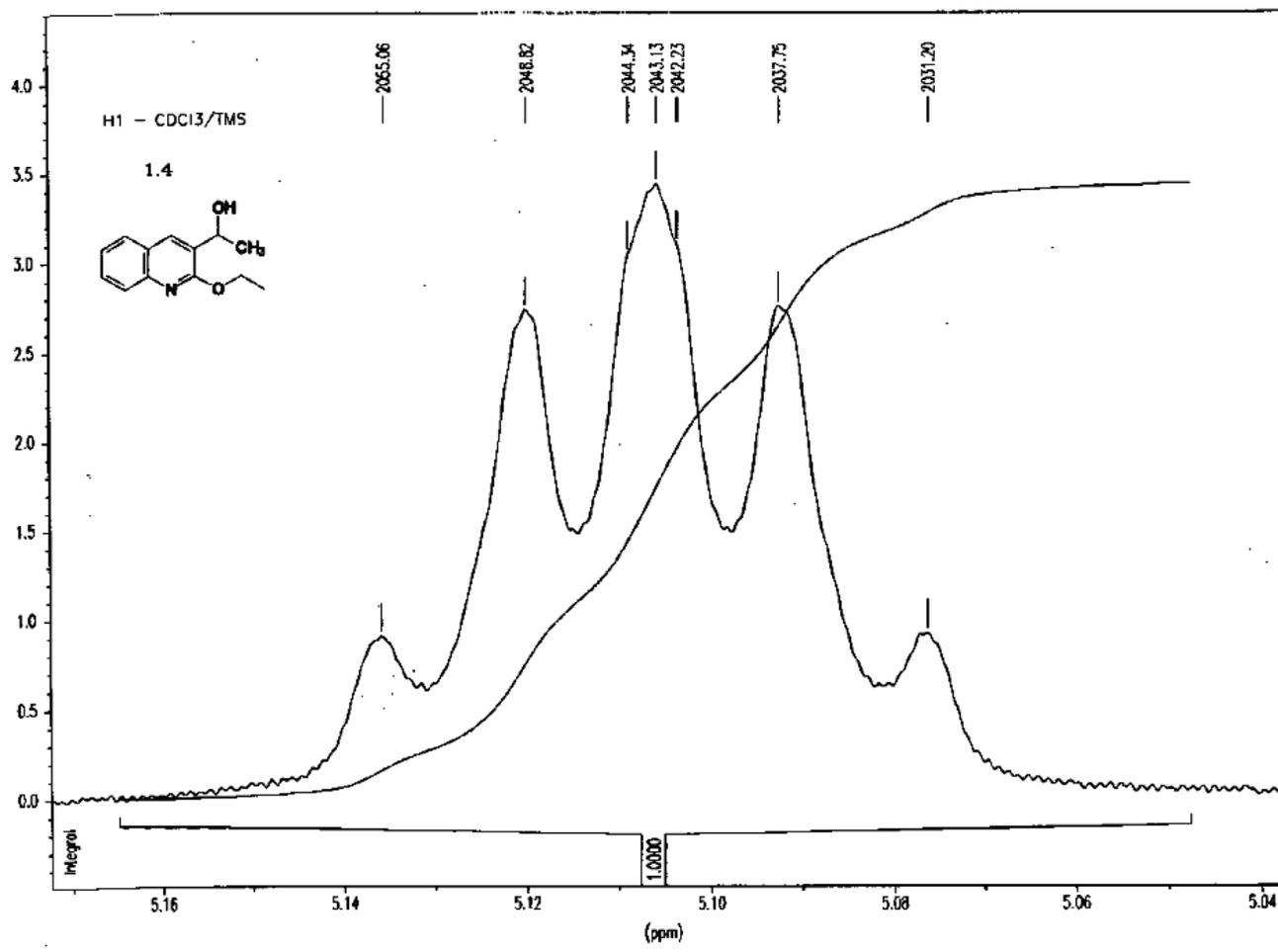
*Spectre RMN<sup>13</sup>H Cdu composé 1.4*

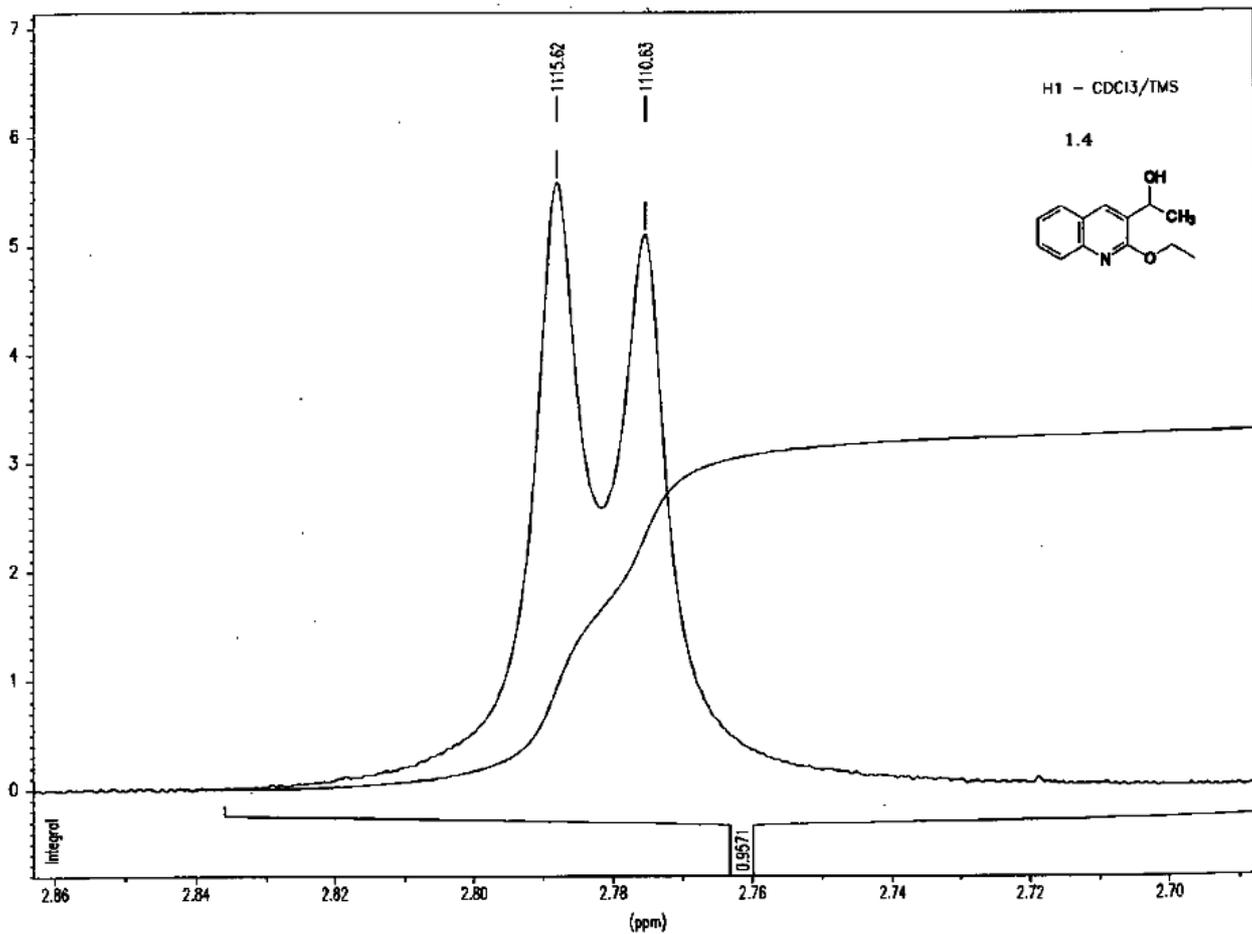


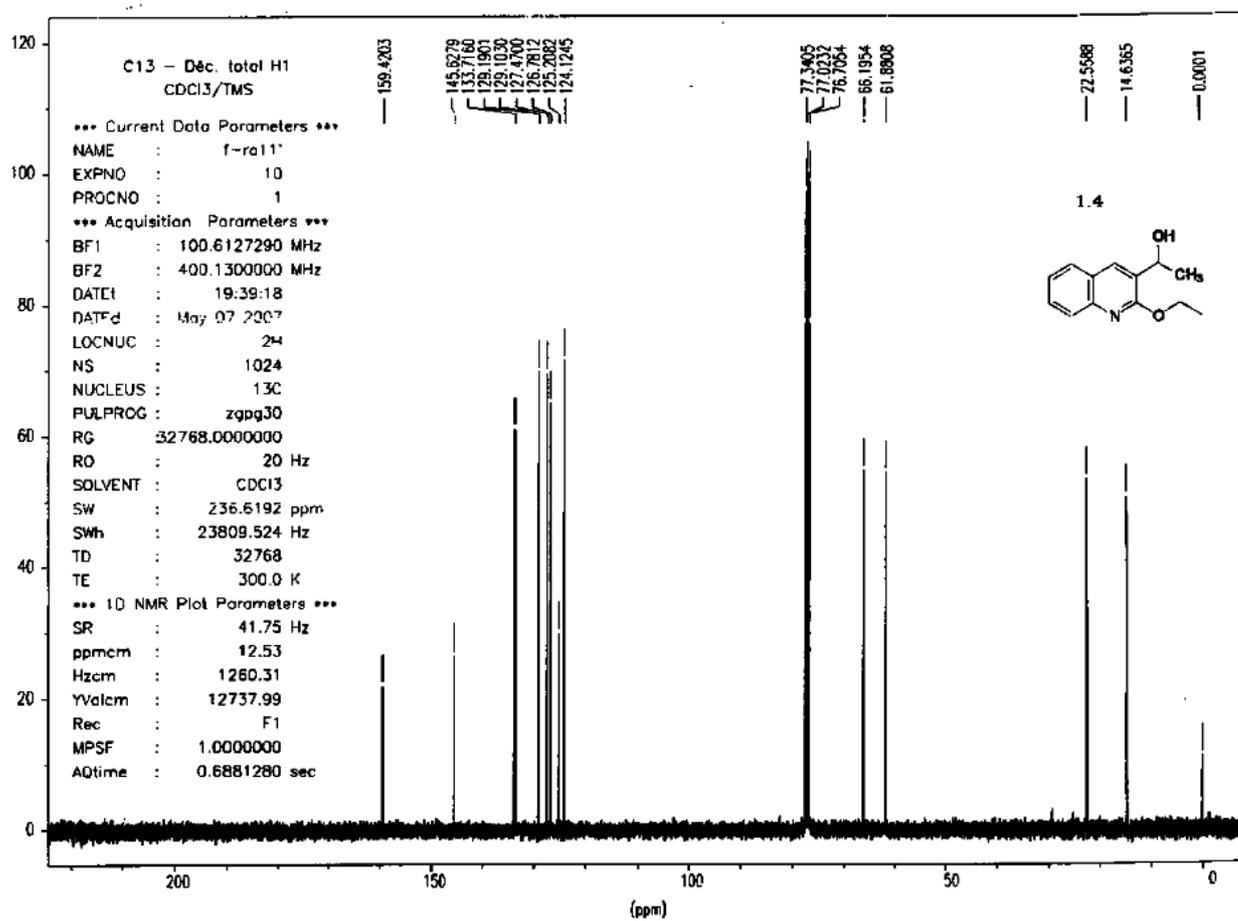
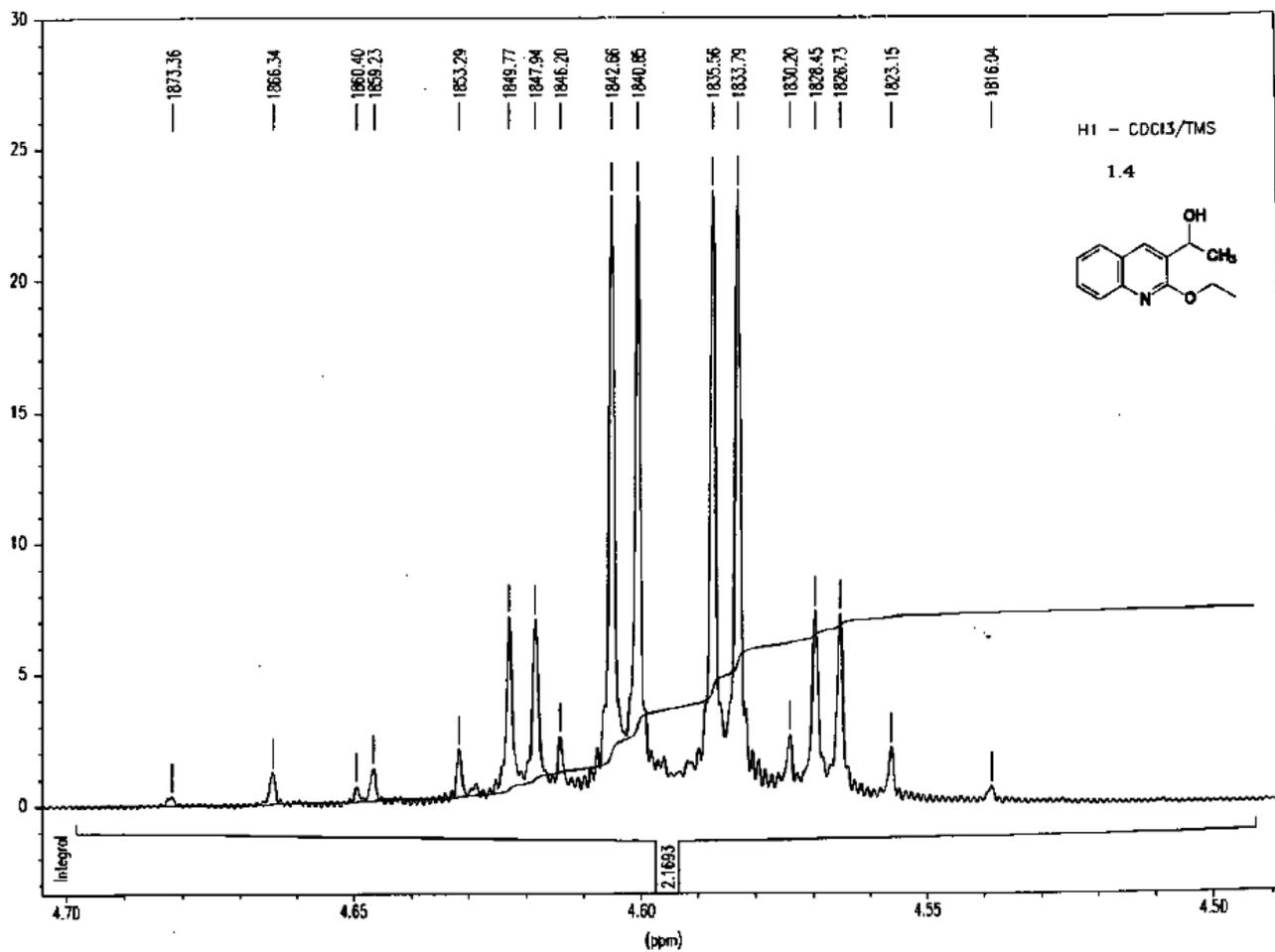


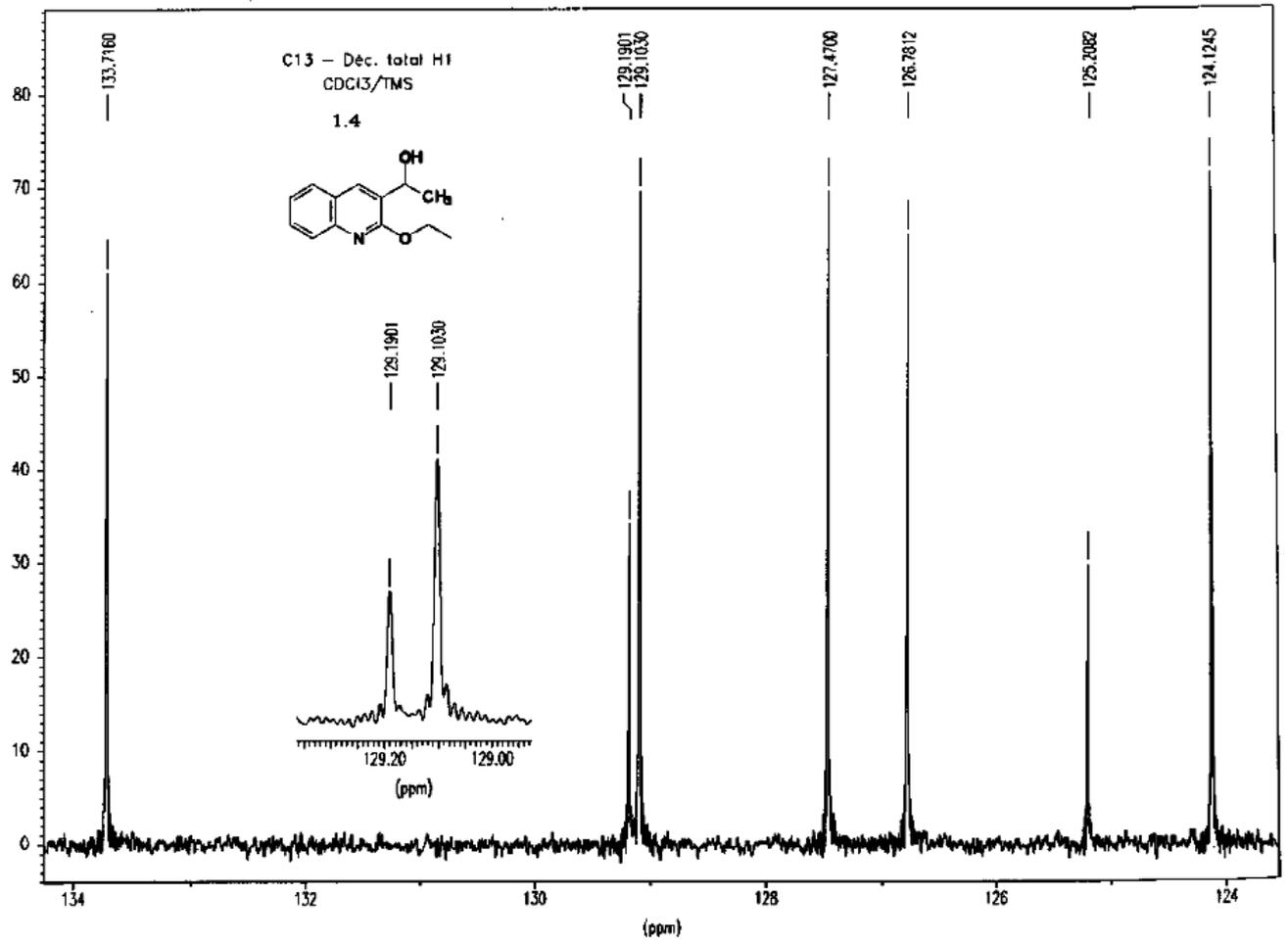


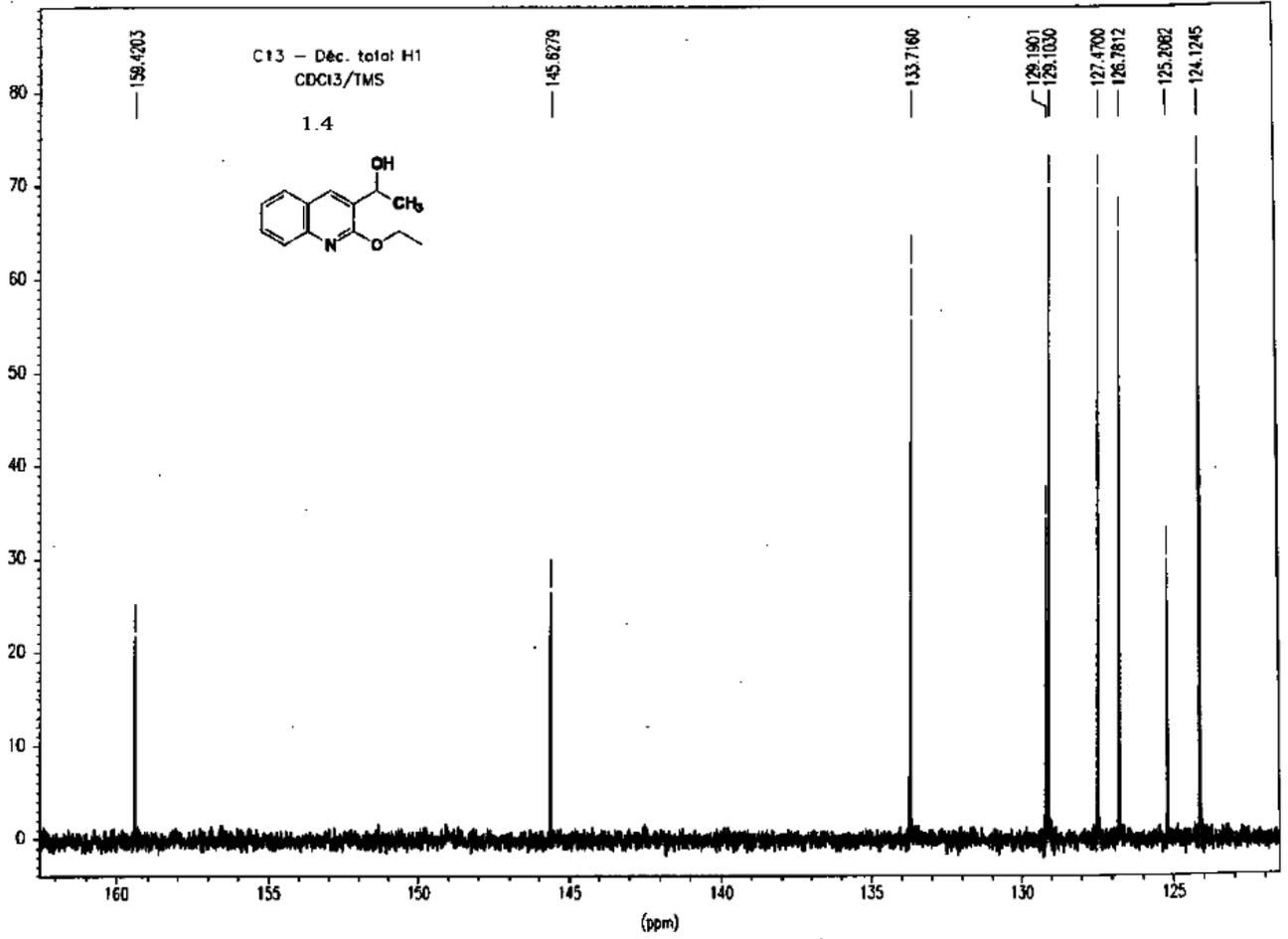


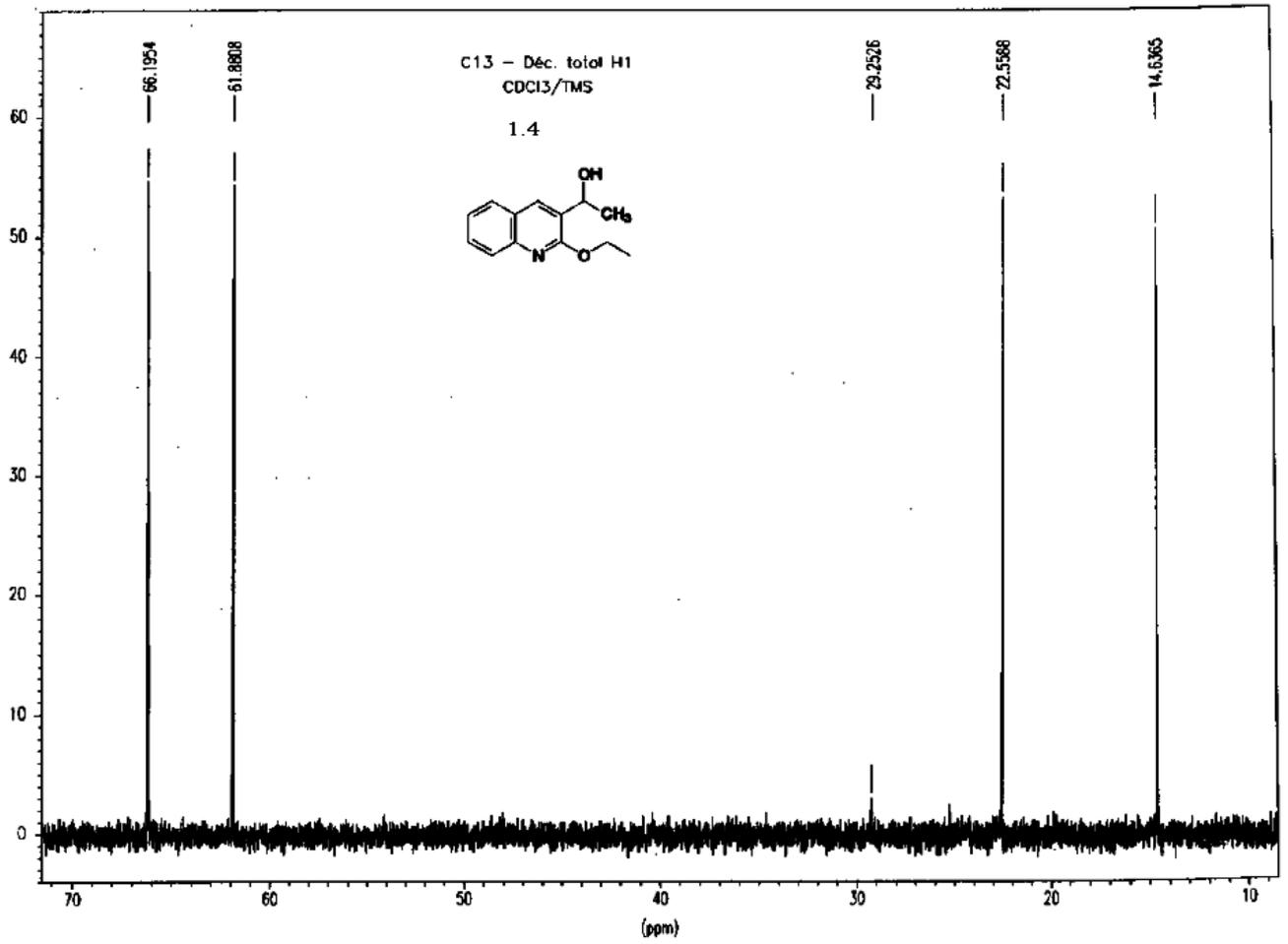


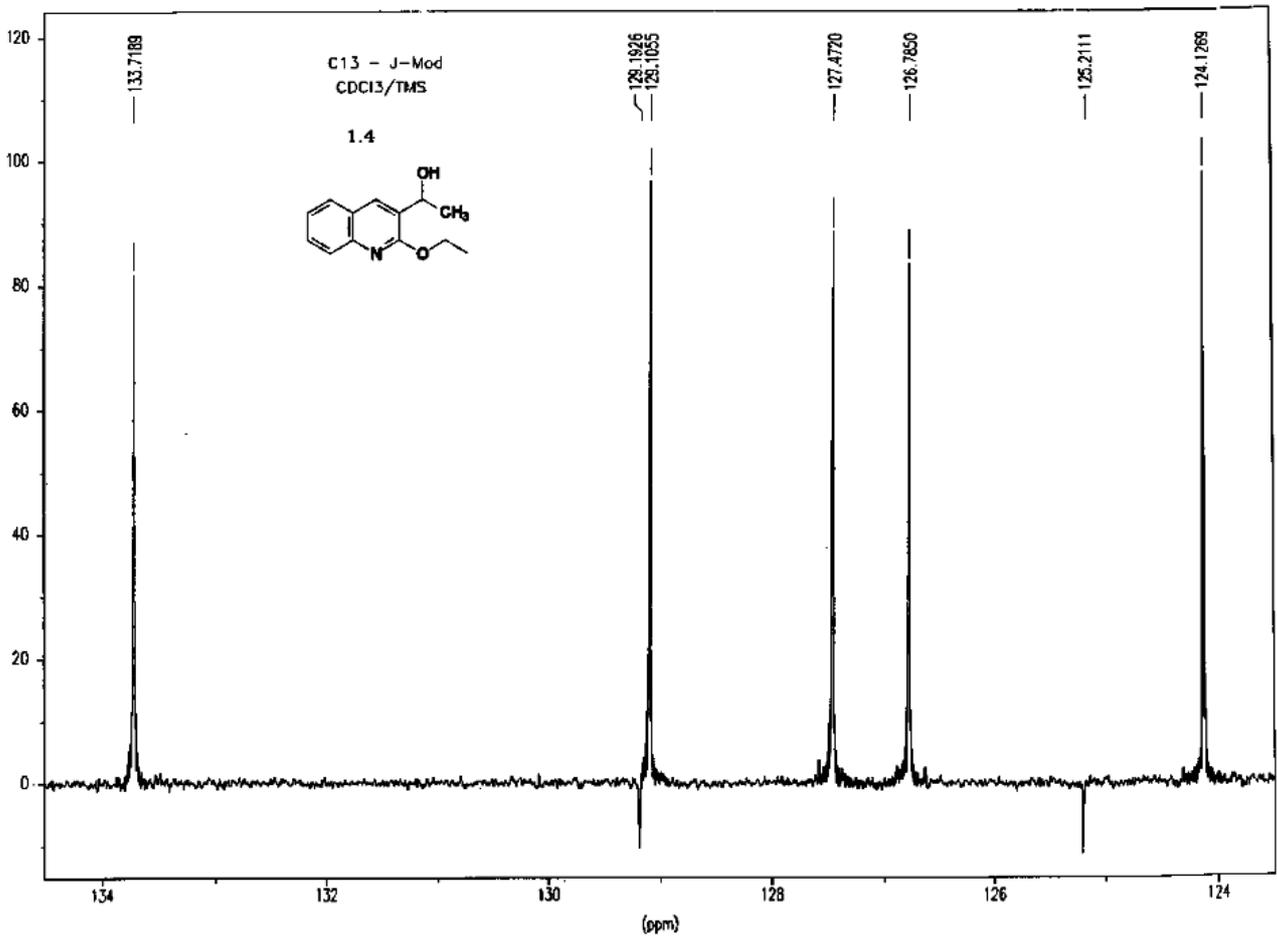
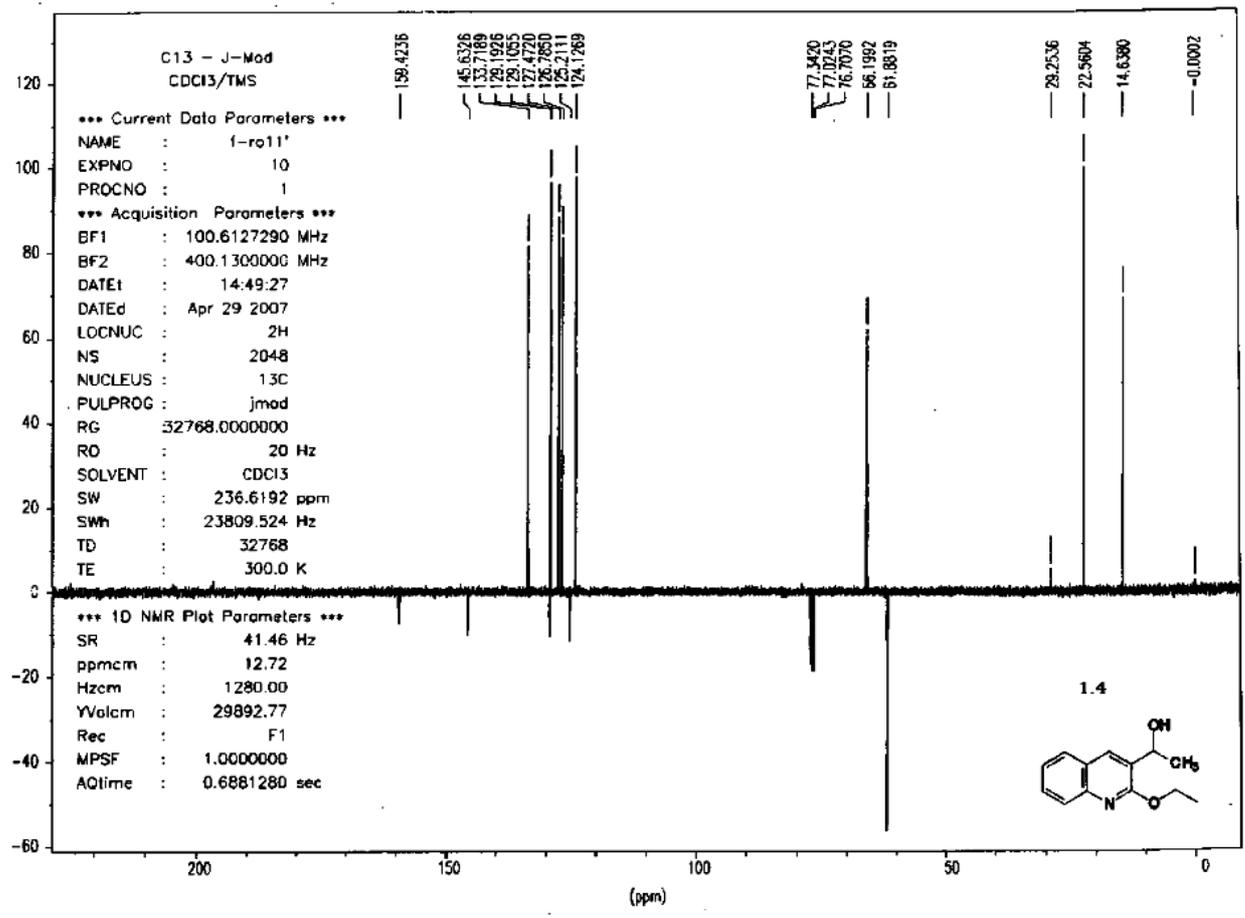


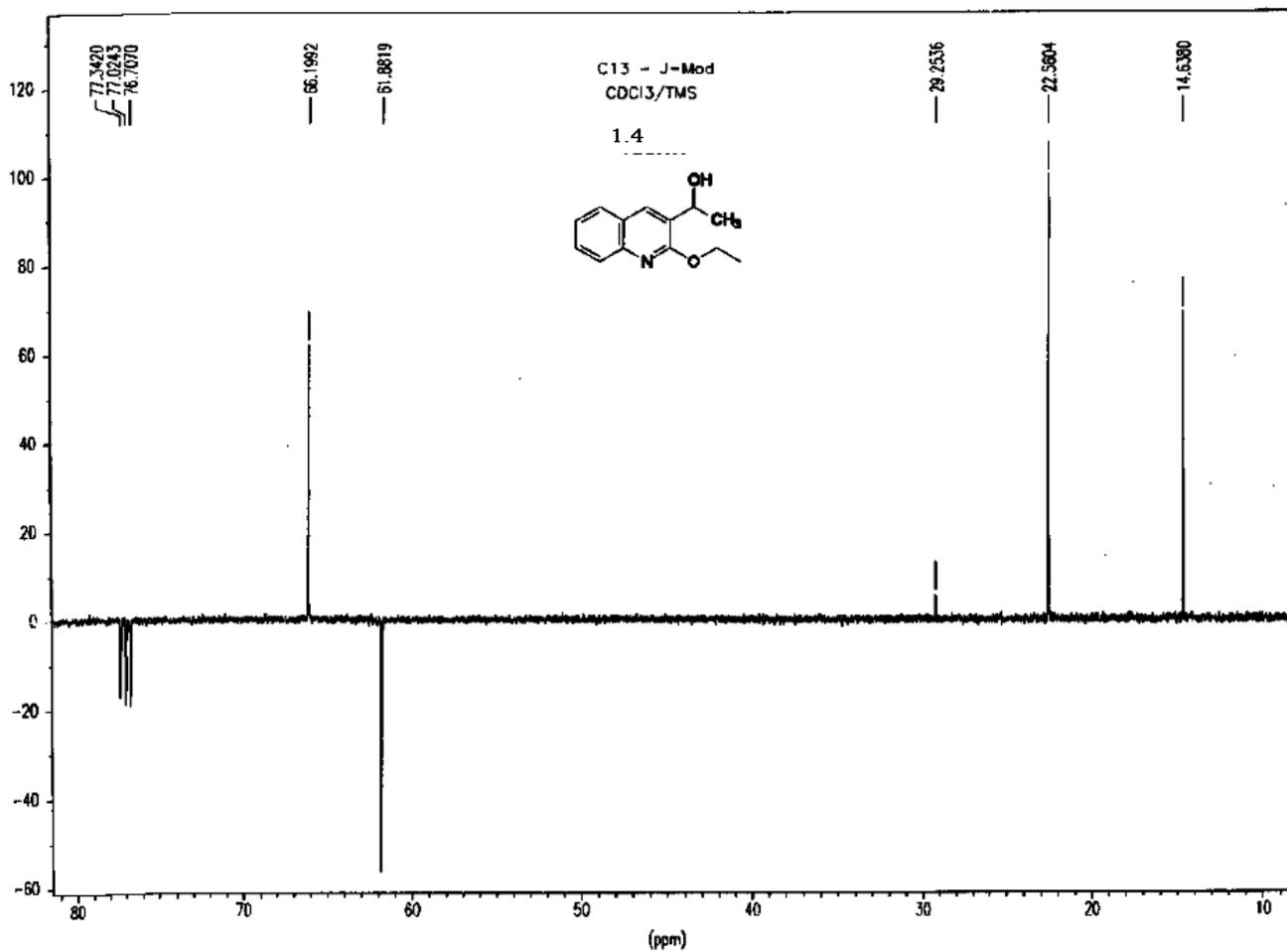


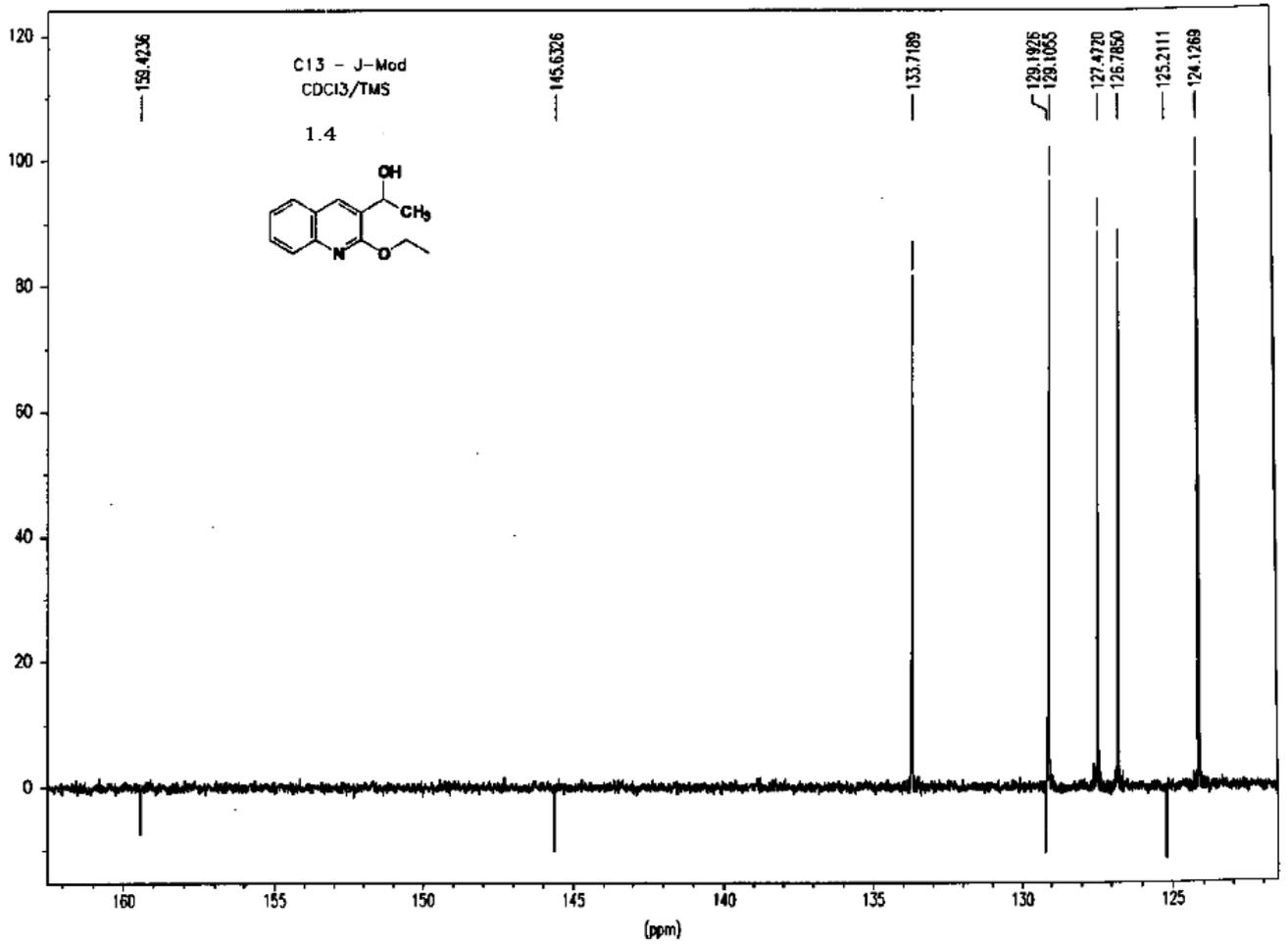


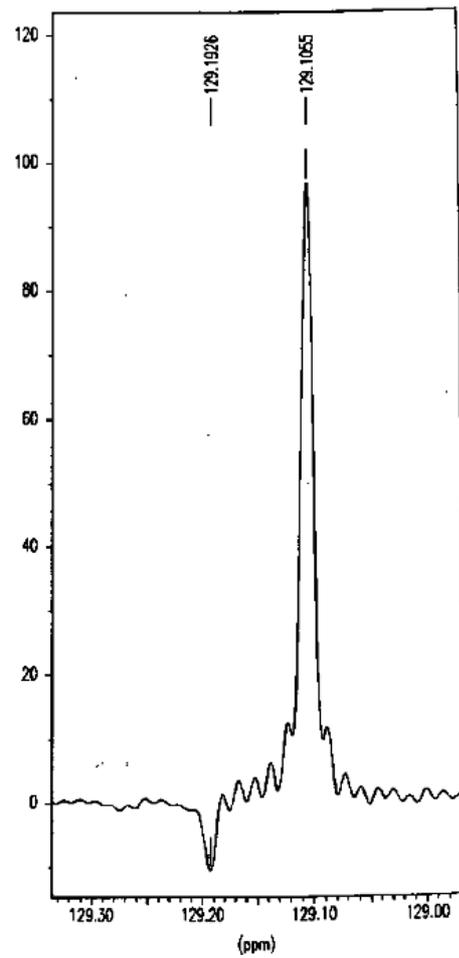
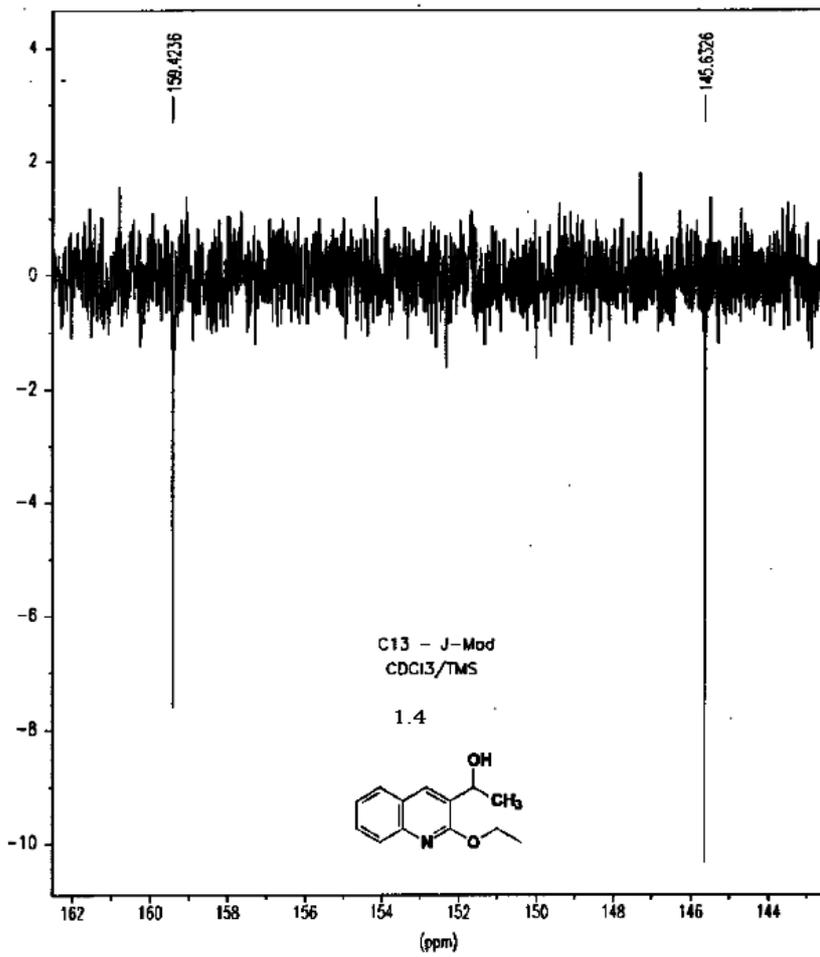




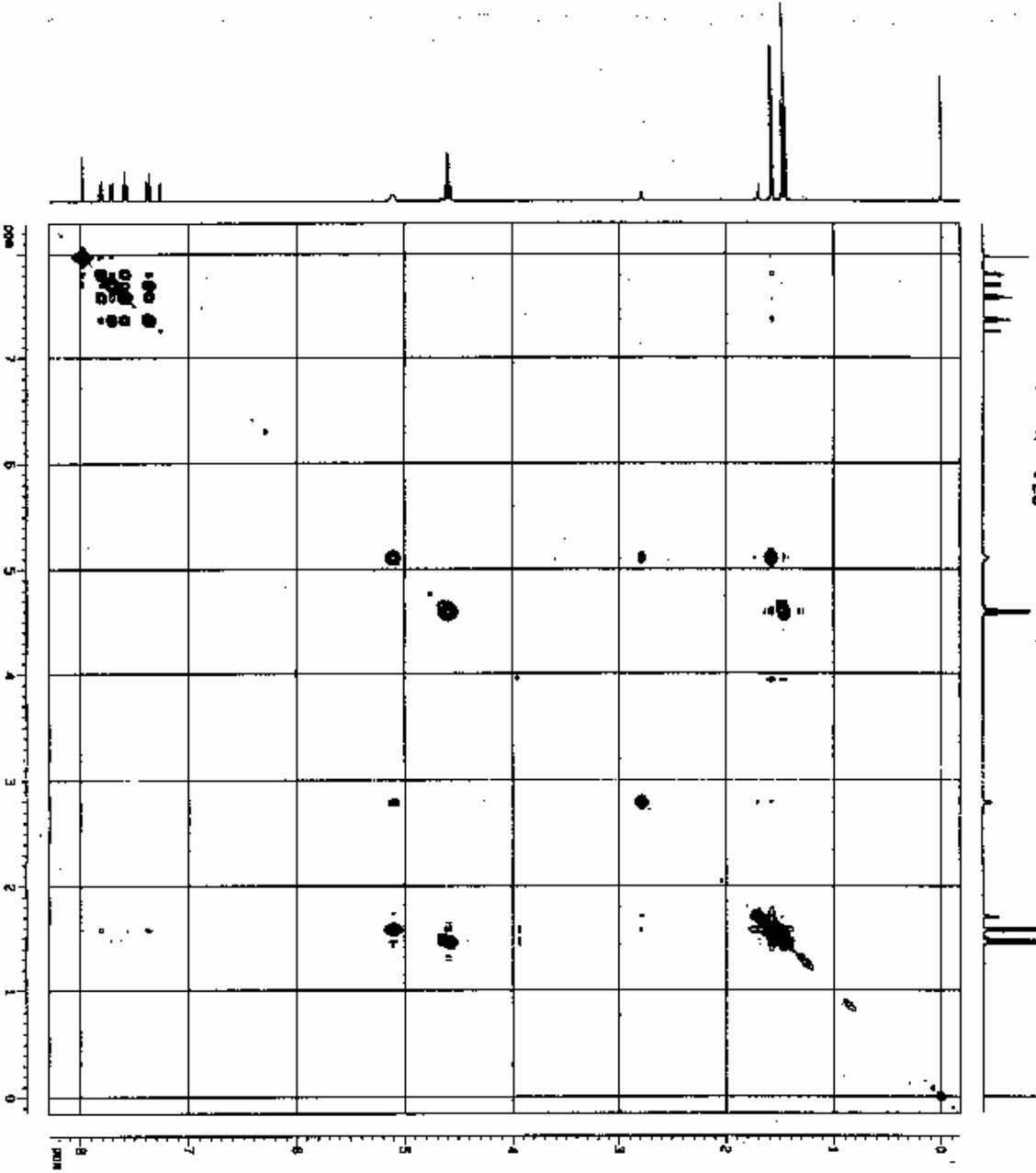
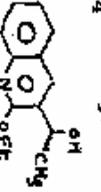








1.4 C6Cl3/TMS



DATE Default Data Parameters  
 NAME I-101014  
 EPOCH 13  
 RUNNO 1

F2 - Acquisition Parameters

DATE 02/02/83  
 TIME 11:04  
 INSTRUM spect  
 PROCESS 5 mm Qp1 31  
 PULPROG GAMMA  
 TD 256K  
 SOLTYP1 G3073  
 NS 8  
 DS 4  
 SWH 3702.364 Hz  
 FIDRES 1.000449 Hz  
 AQ 0.2718330 sec  
 RG 542  
 DA 128.000.0000  
 DE 170.000.0000  
 TE 300.0 K  
 FI 5.8712000 sec  
 FL 0.000000 sec  
 PR 0.000000 sec  
 BR1 400.125000 MHz  
 BR2 0.000000 MHz  
 SW 0.000000 MHz

F3 - Acquisition Parameters

WDW 2  
 SSF 0  
 GB 0  
 OR1 400.125000 MHz  
 OR2 0.000000 MHz  
 FIDRES 0.000000 Hz  
 SW 0.000000 MHz

F4 - Processing Parameters

SI 1634  
 SF 400.125000 MHz  
 WDW SINE  
 SSF 0  
 LB 0.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.40

F5 - Processing Parameters

SI 256  
 SF 400.125000 MHz  
 WDW SINE  
 SSF 0  
 LB 0.00 Hz  
 GB 0

SF - Raw Data Parameters

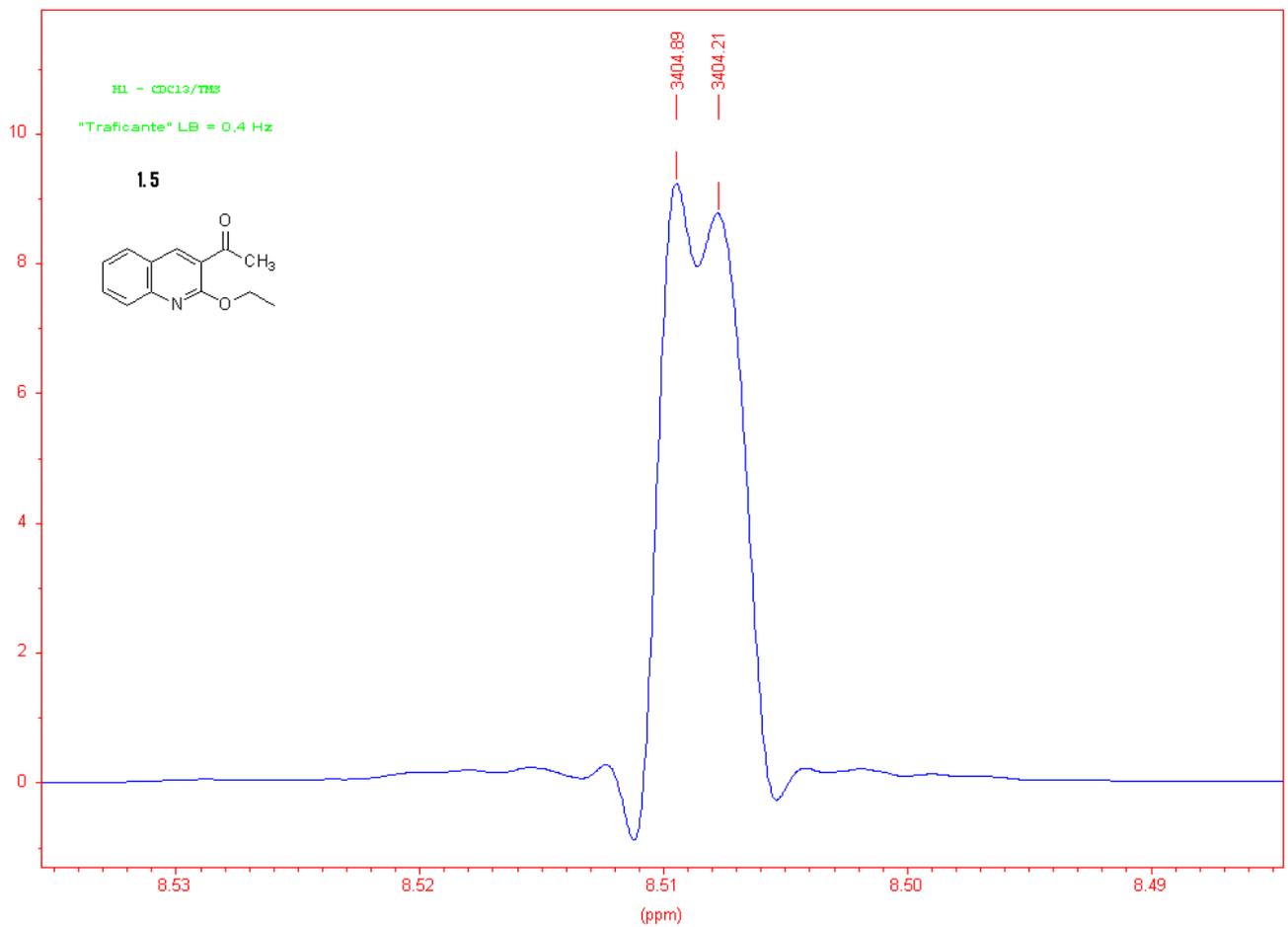
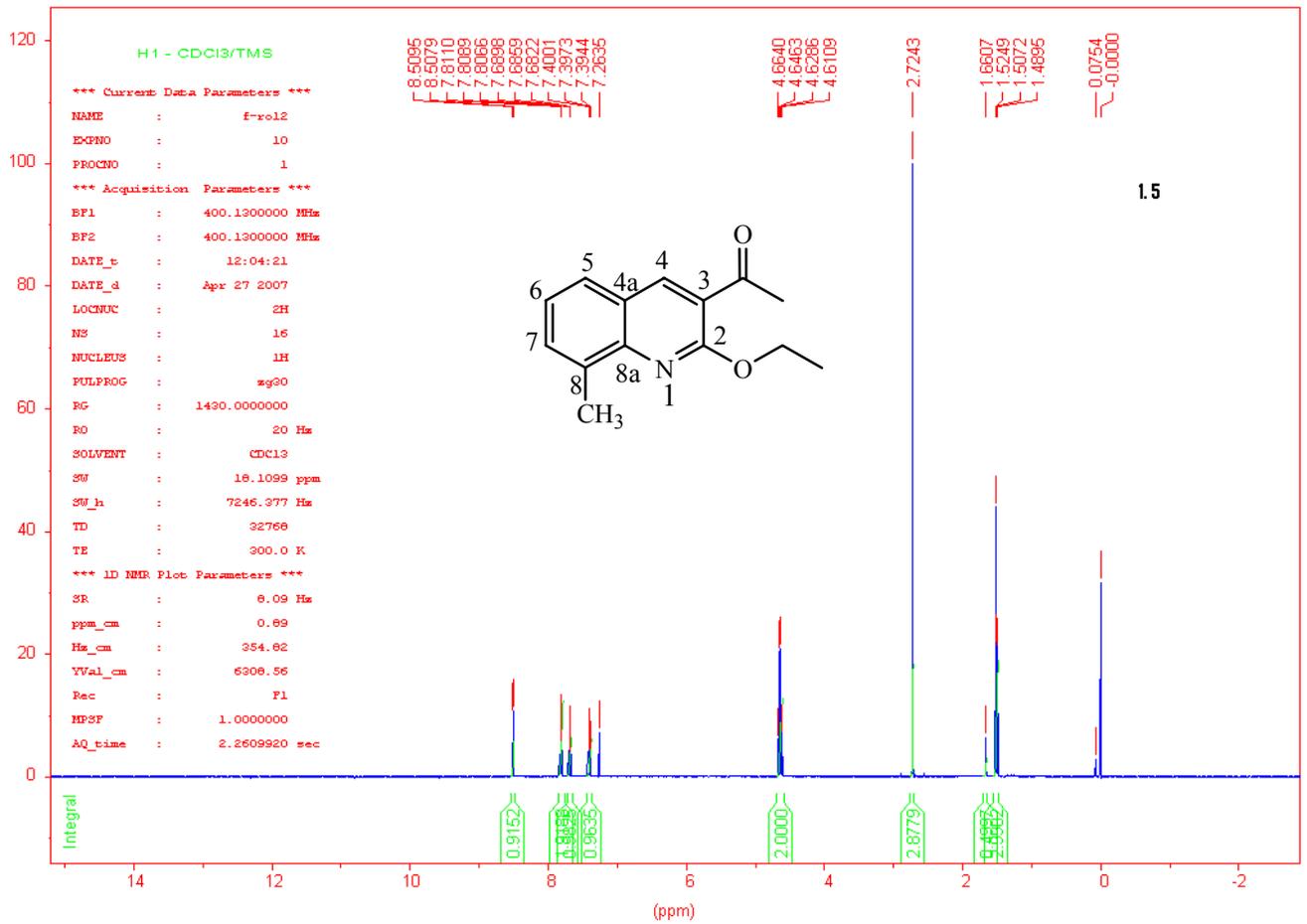
CH2 20.00 Hz  
 CH1 20.00 Hz  
 F2H4D 0.2000 MHz  
 F2H4C 3530.200 Hz  
 F2H4E -4.0000 MHz  
 F2H4F -01.30 Hz  
 F2H4D 0.2000 MHz  
 F2H4E 3530.200 Hz  
 F2H4F -4.177 MHz  
 F2H4G -70.75 Hz  
 F2H4H 0.0000 MHz  
 F2H4I 3530.200 MHz  
 F2H4J 0.4220 MHz  
 F2H4K 3530.200 MHz



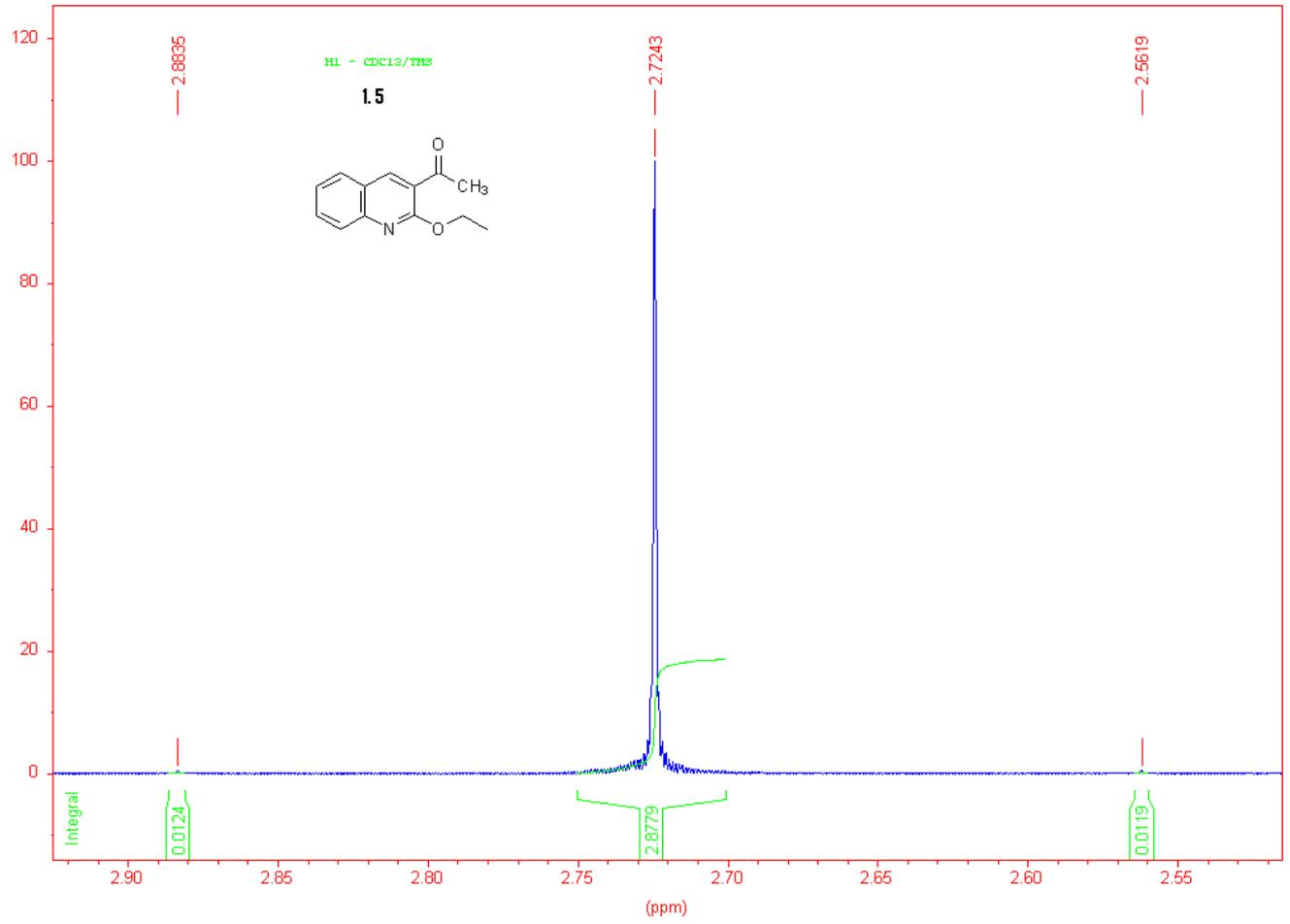


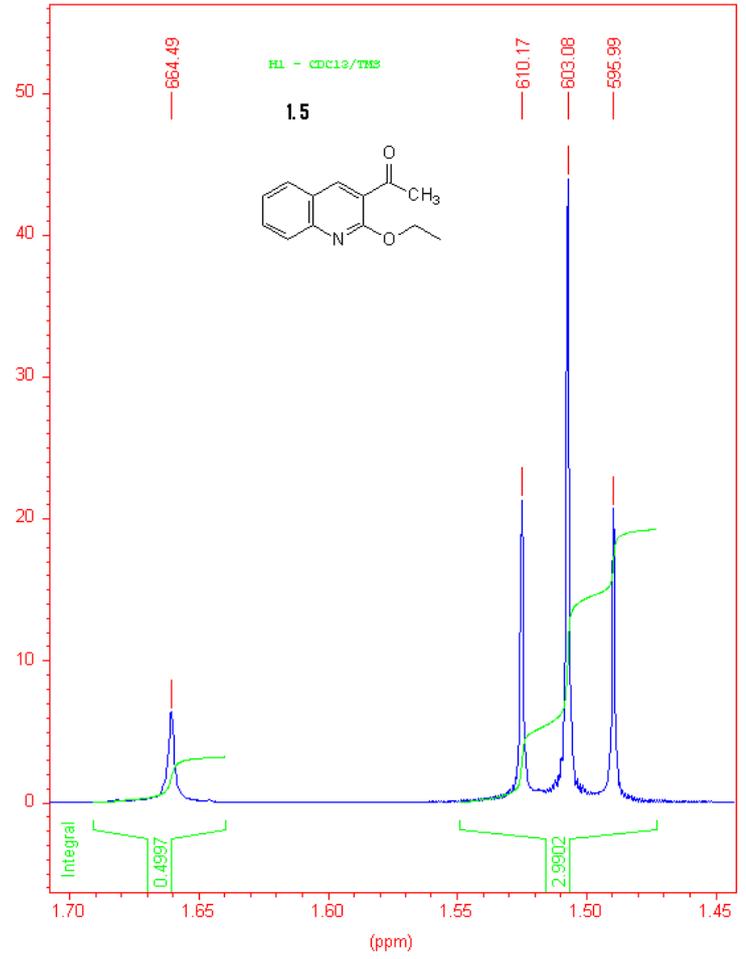
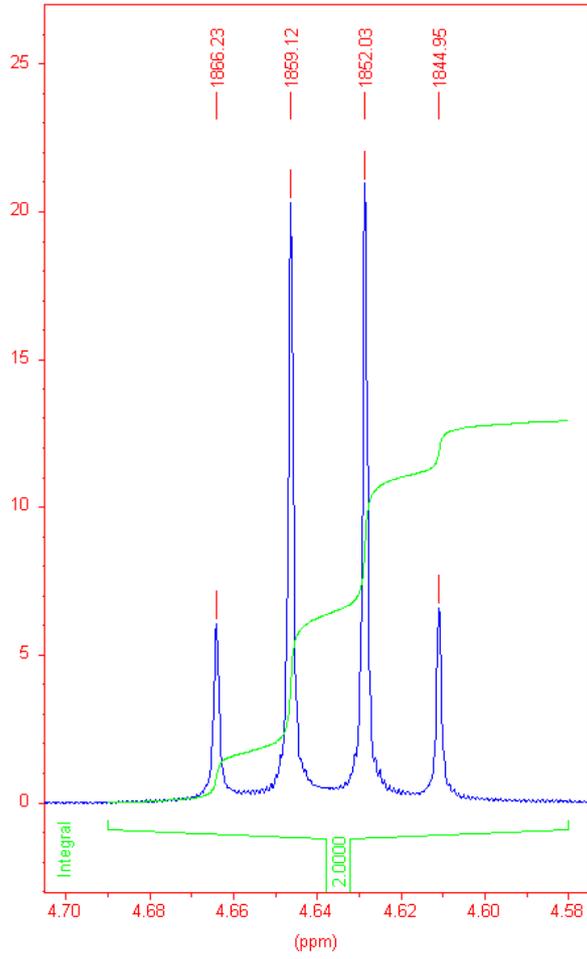


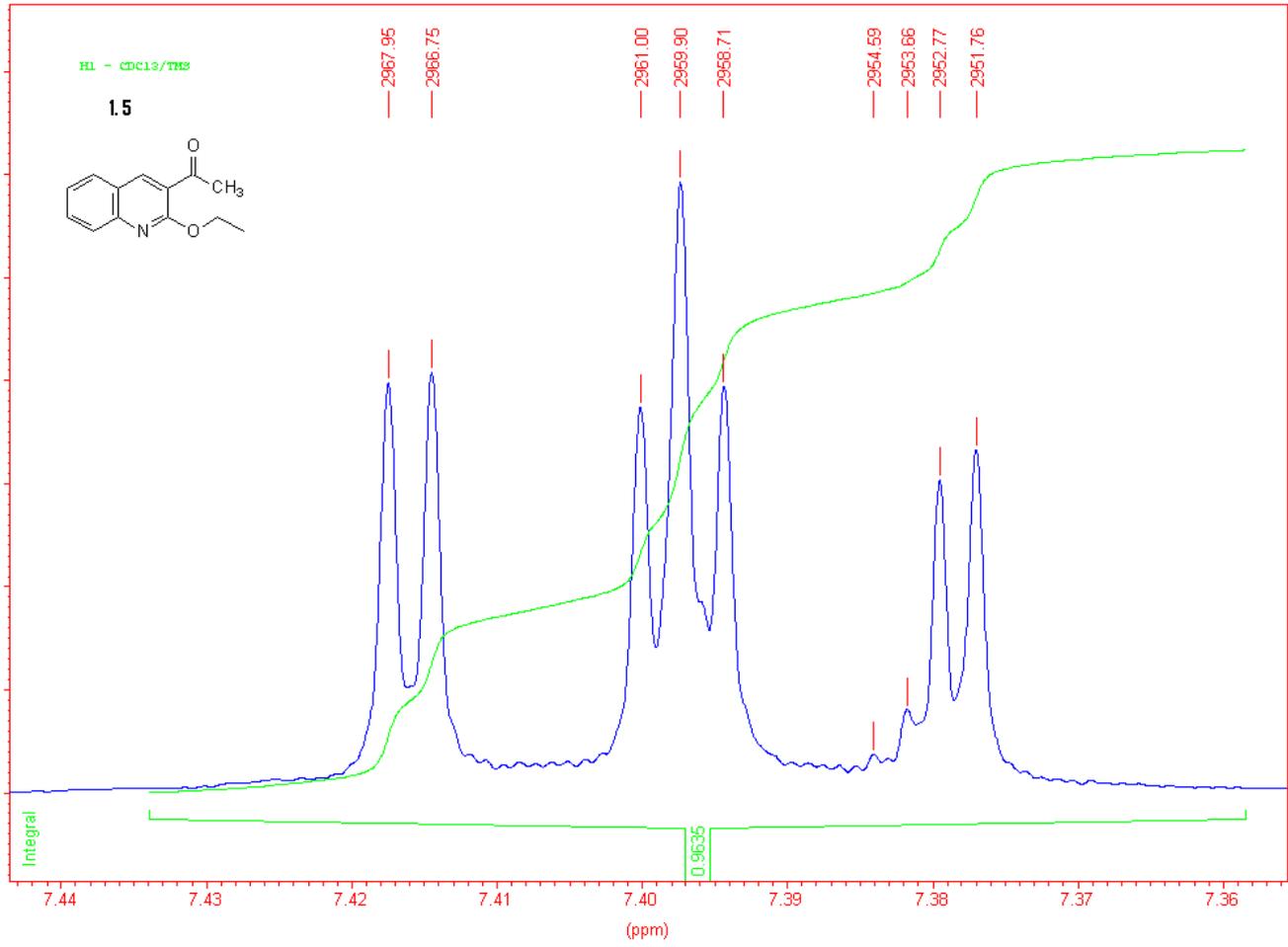
*Spectre RMN<sup>1</sup>H<sup>13</sup> Cdu composé 1.5*

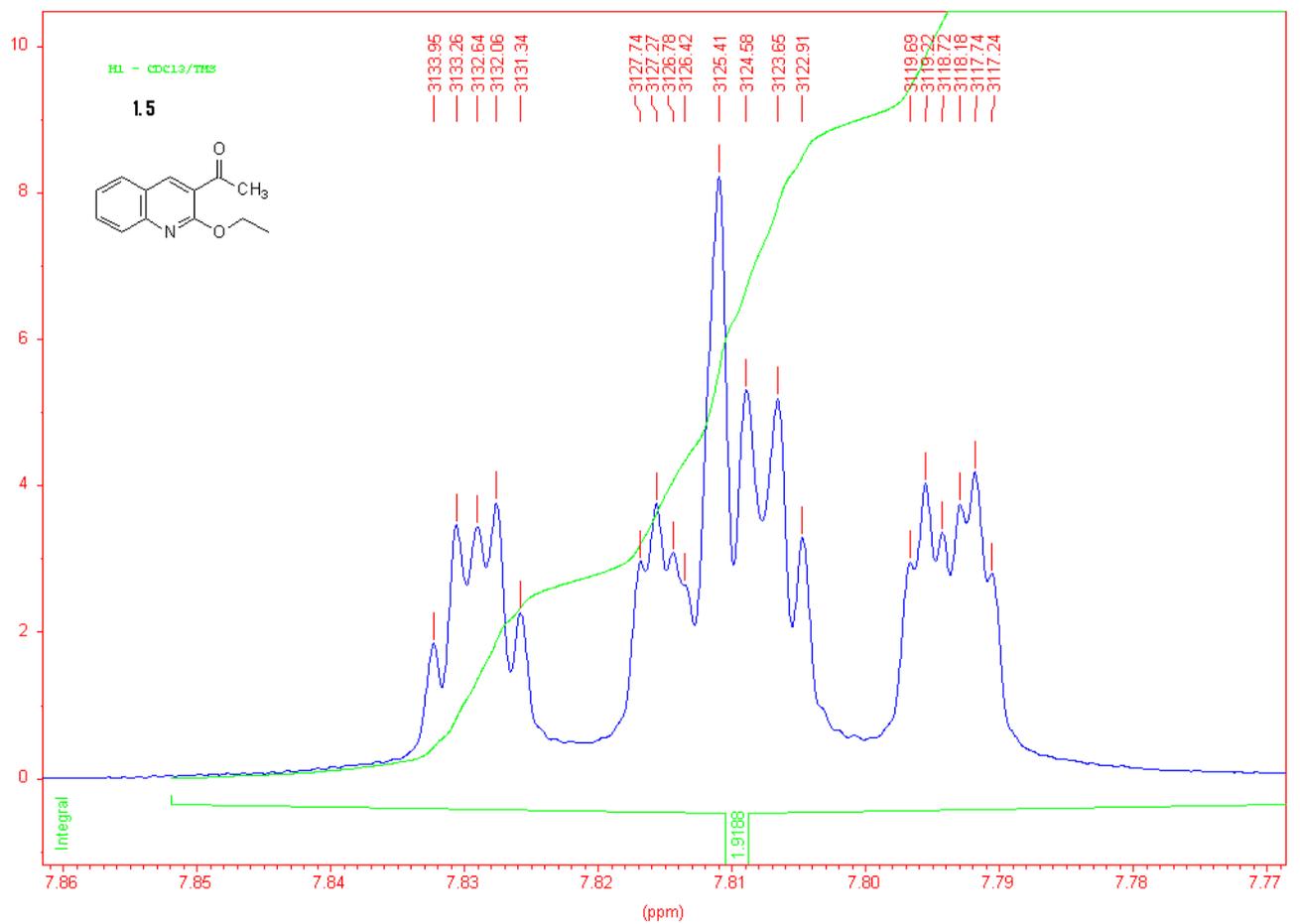
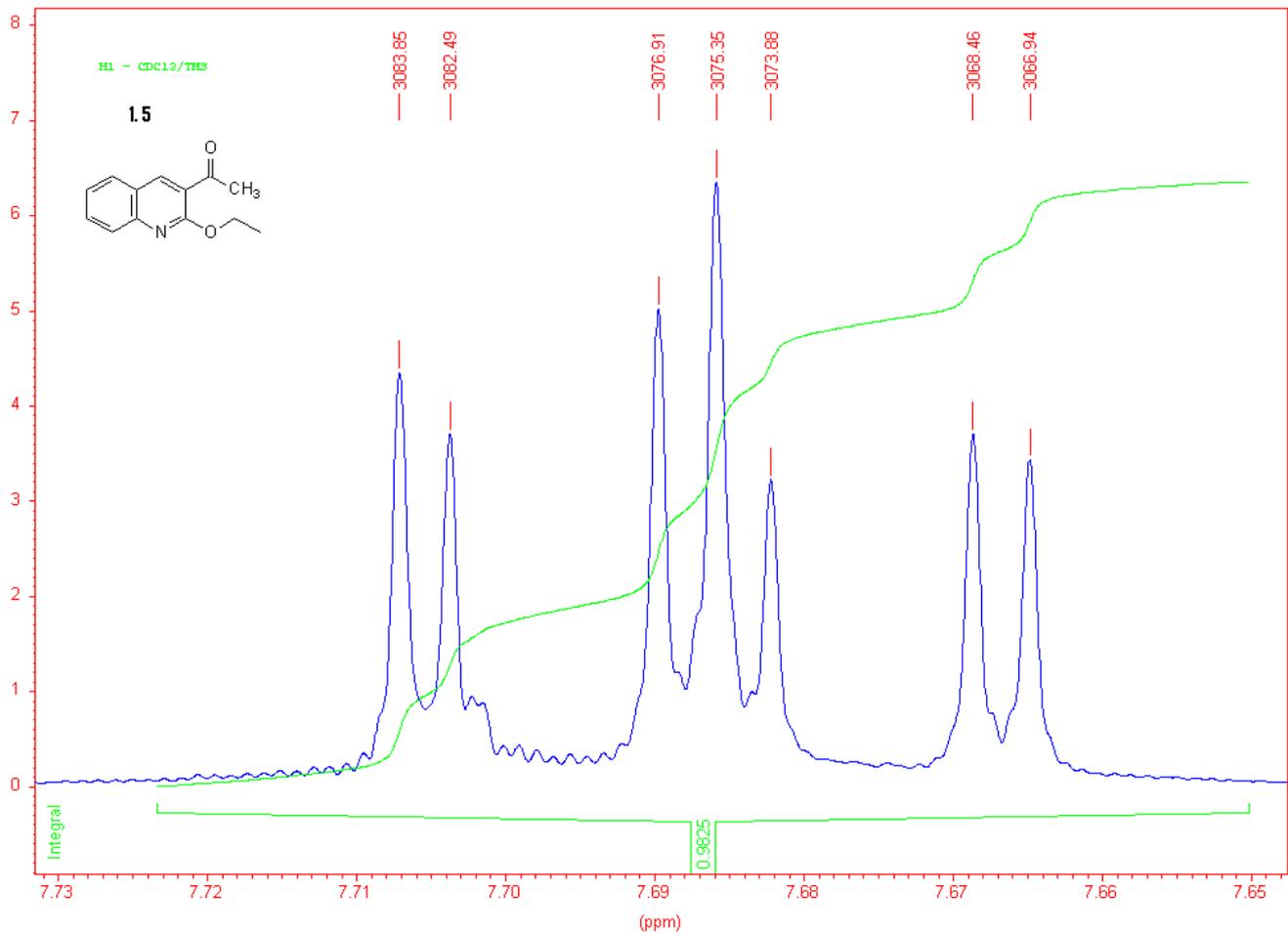


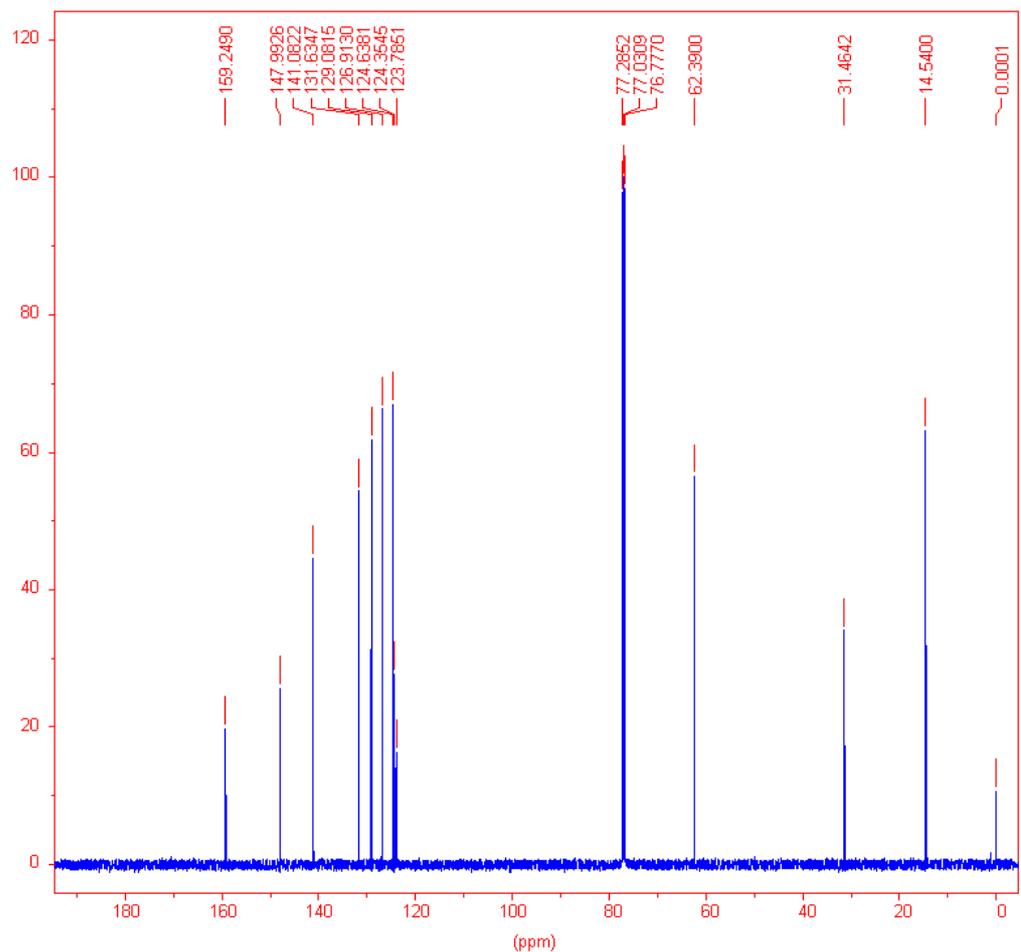






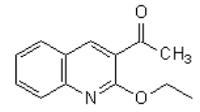






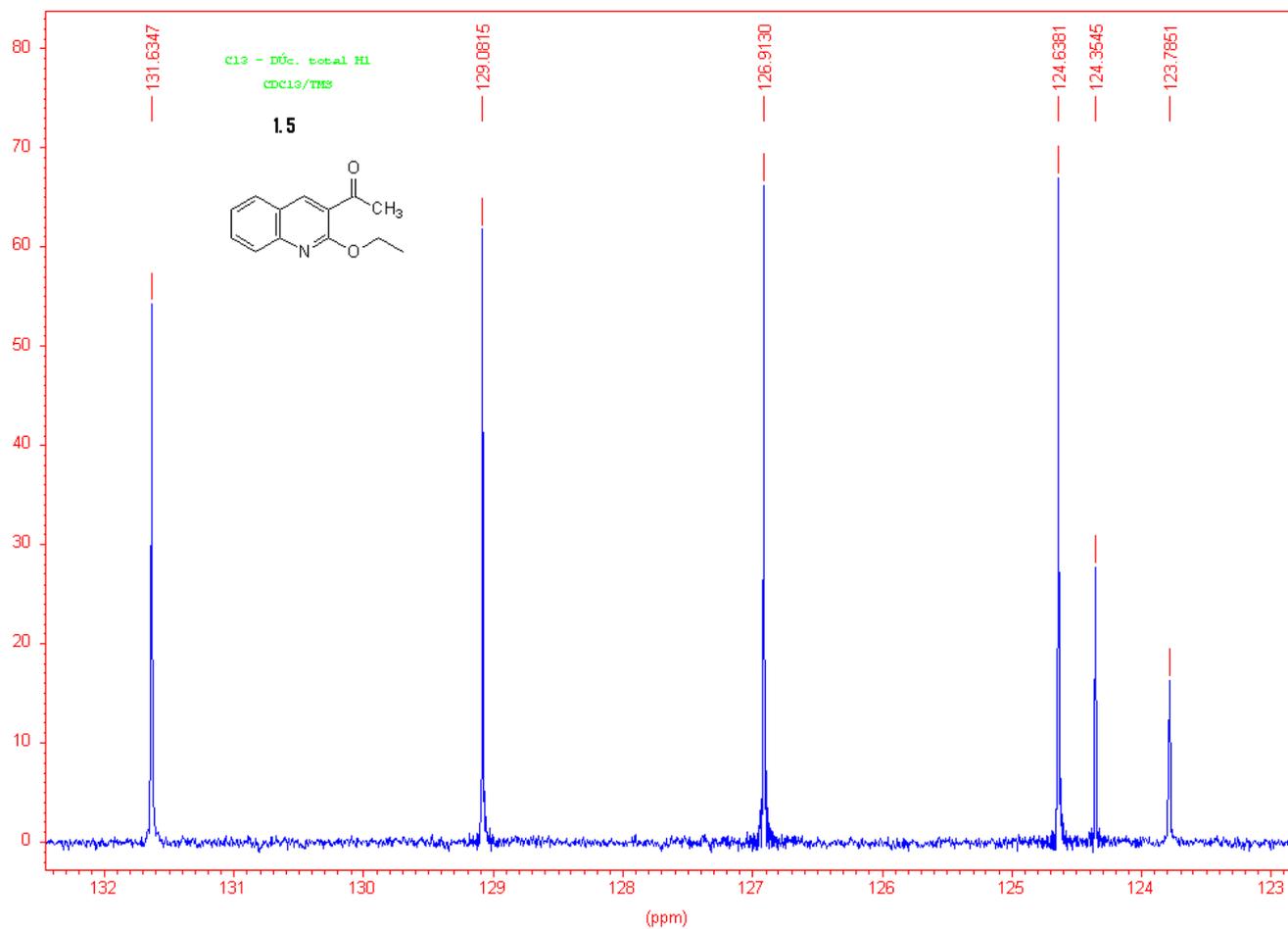
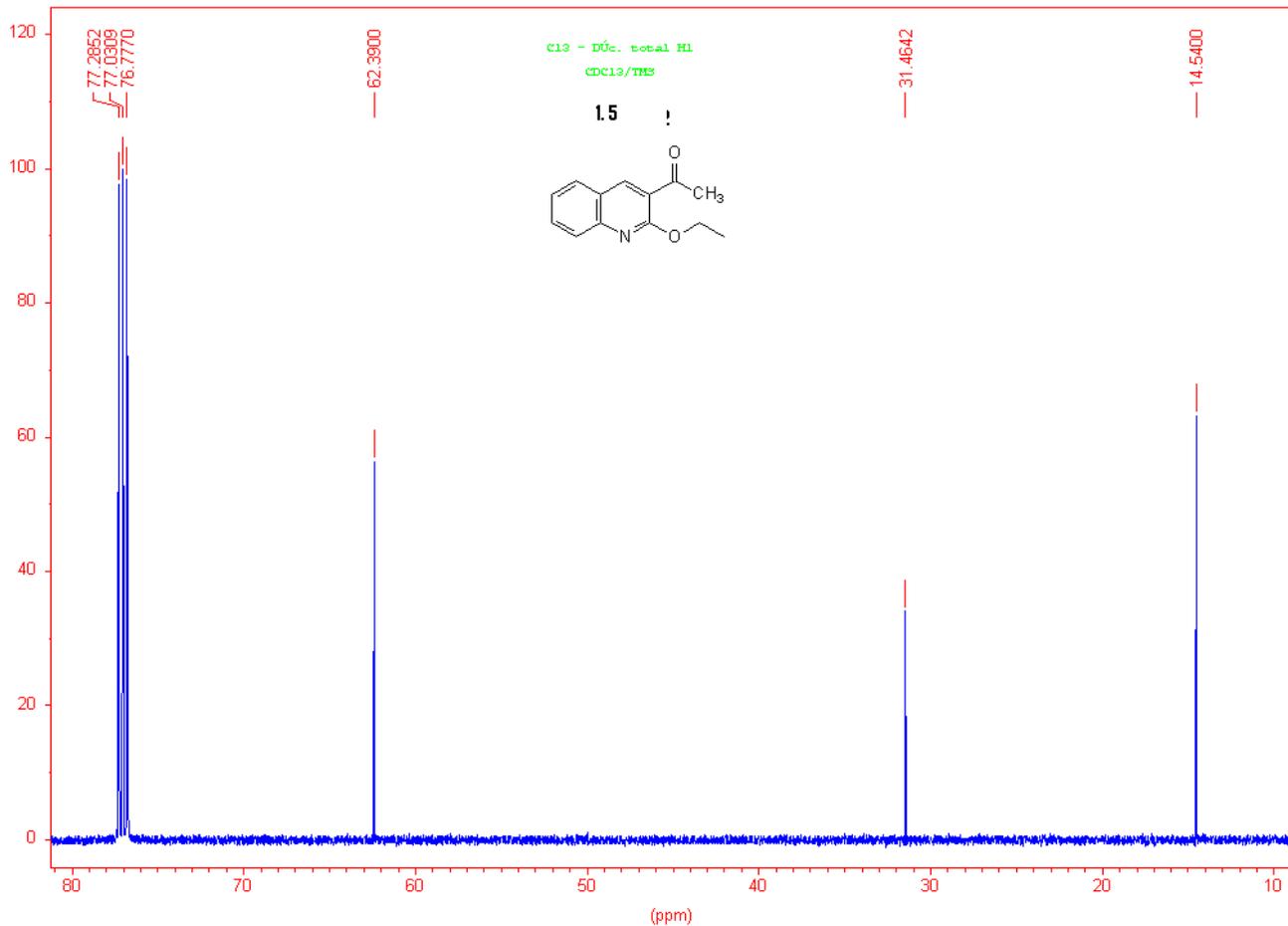
C13 - DÚc. total H1  
CDCl3/TMS

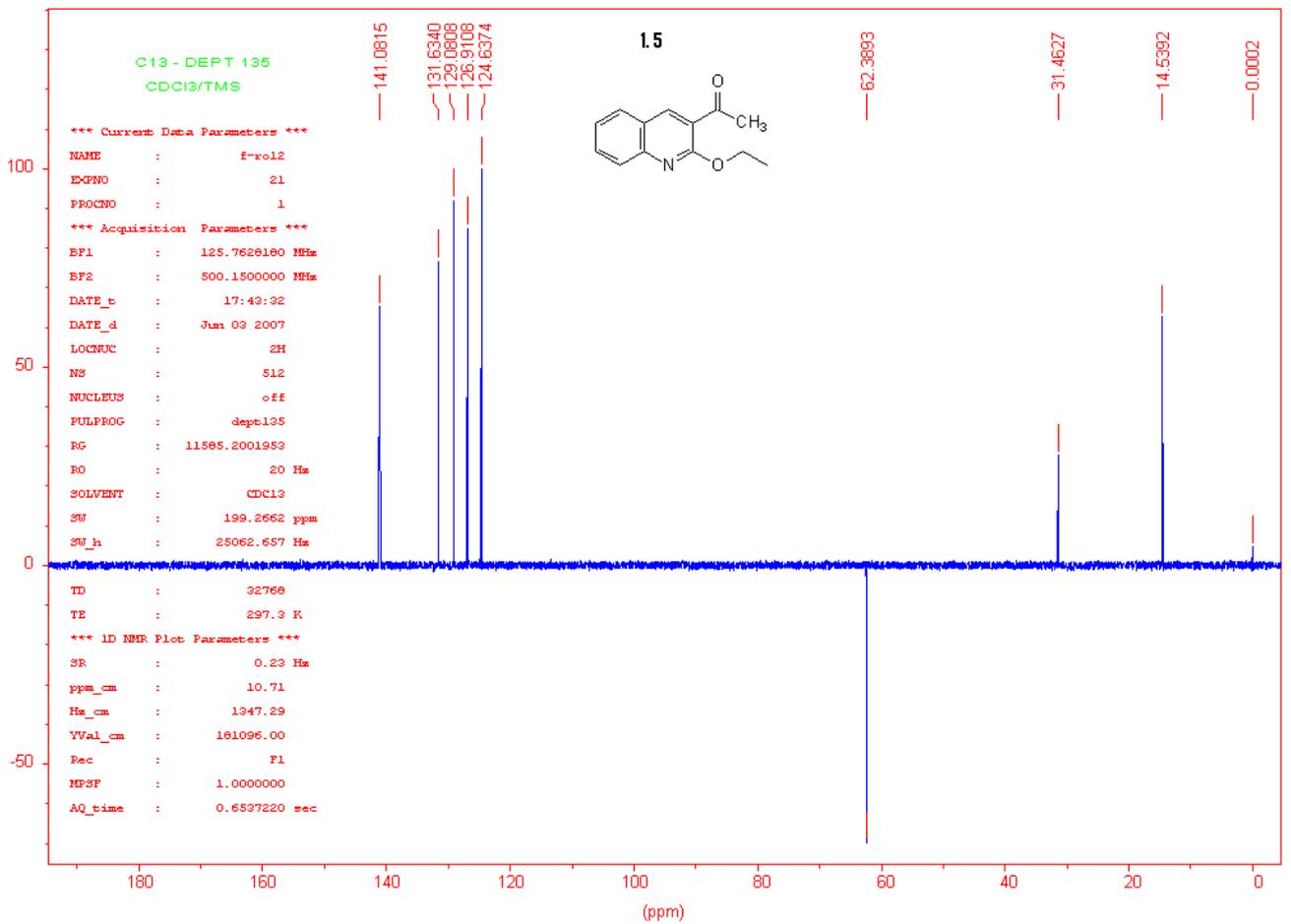
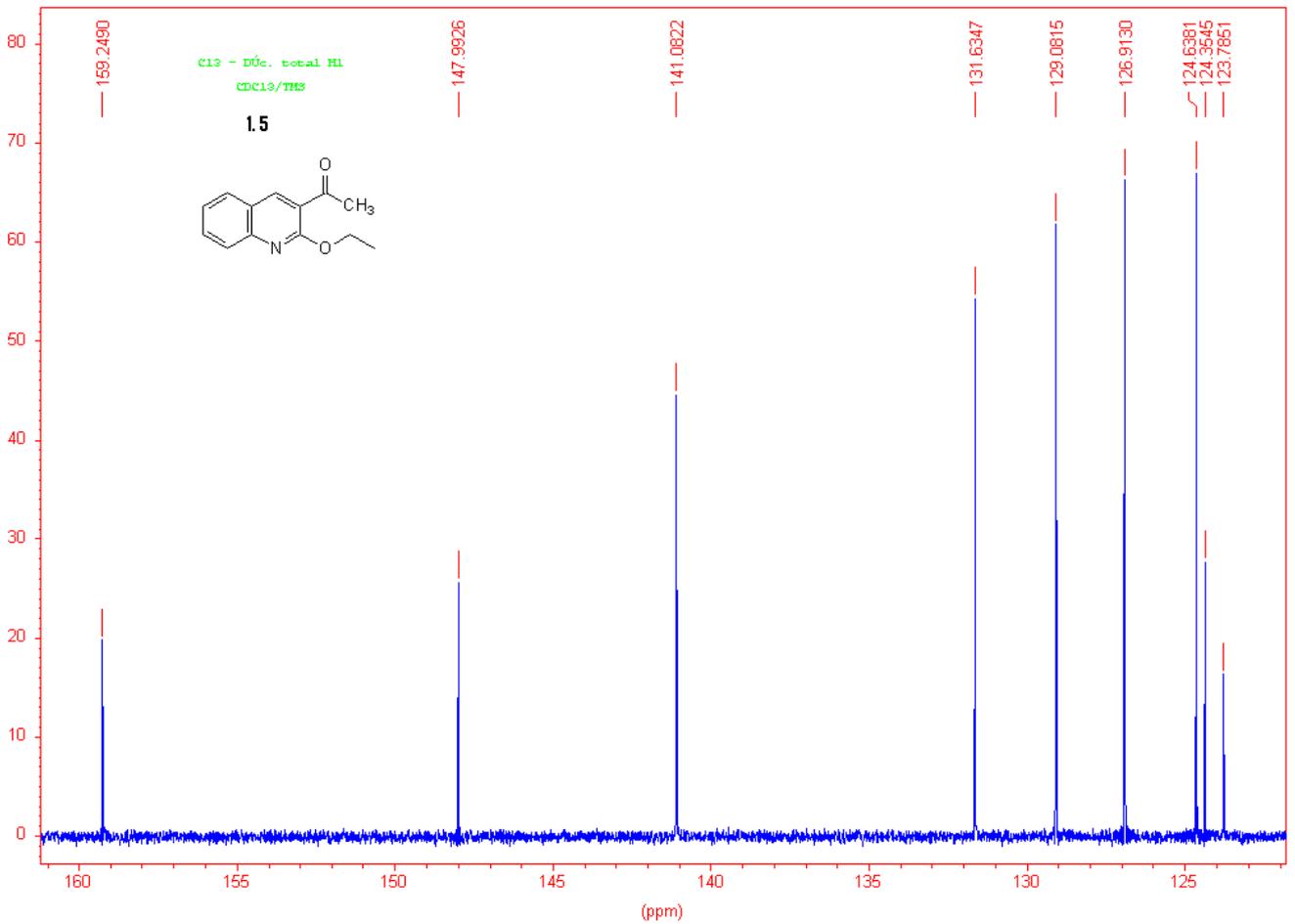
1.5

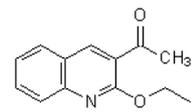
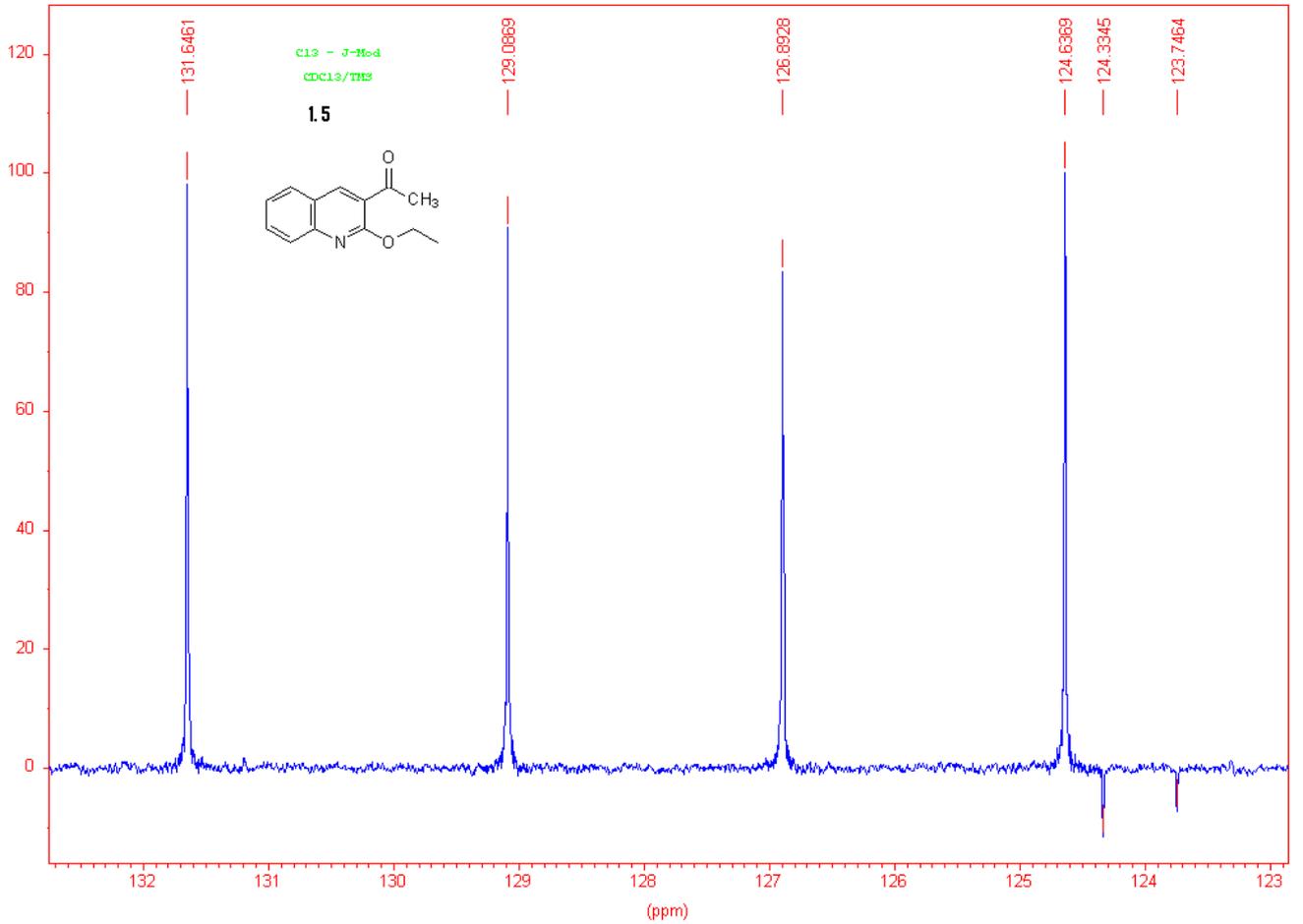
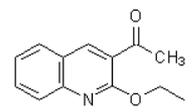
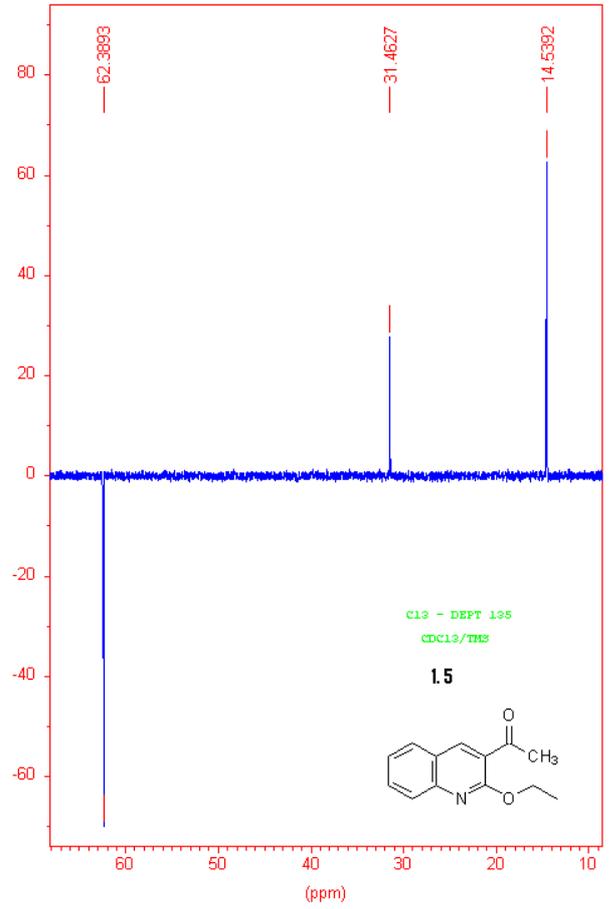
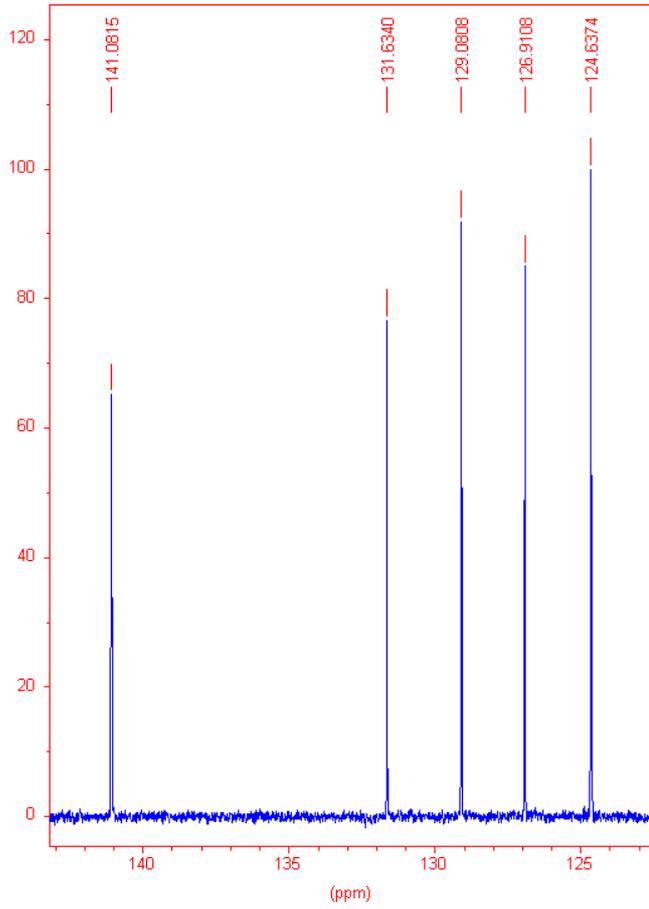


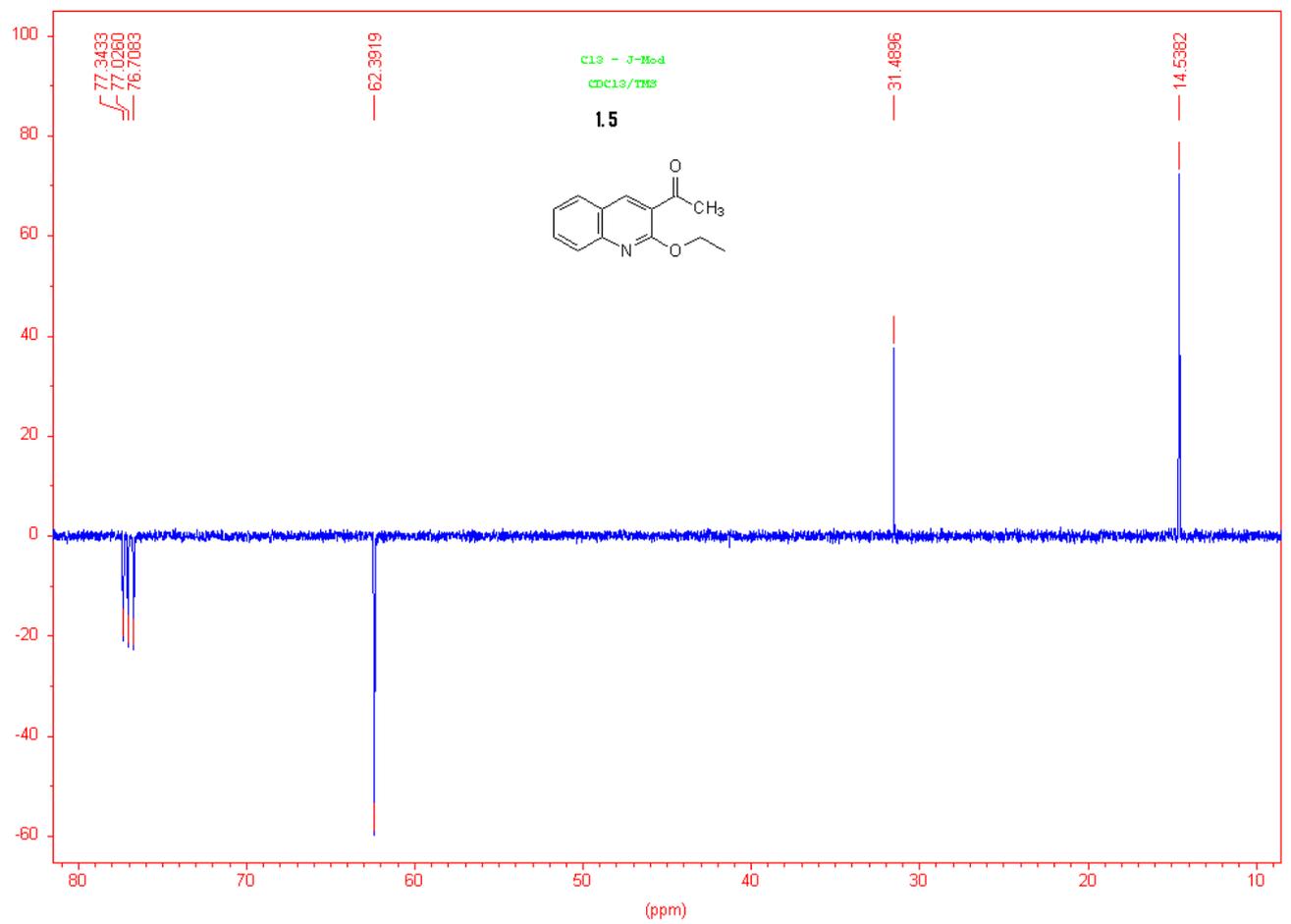
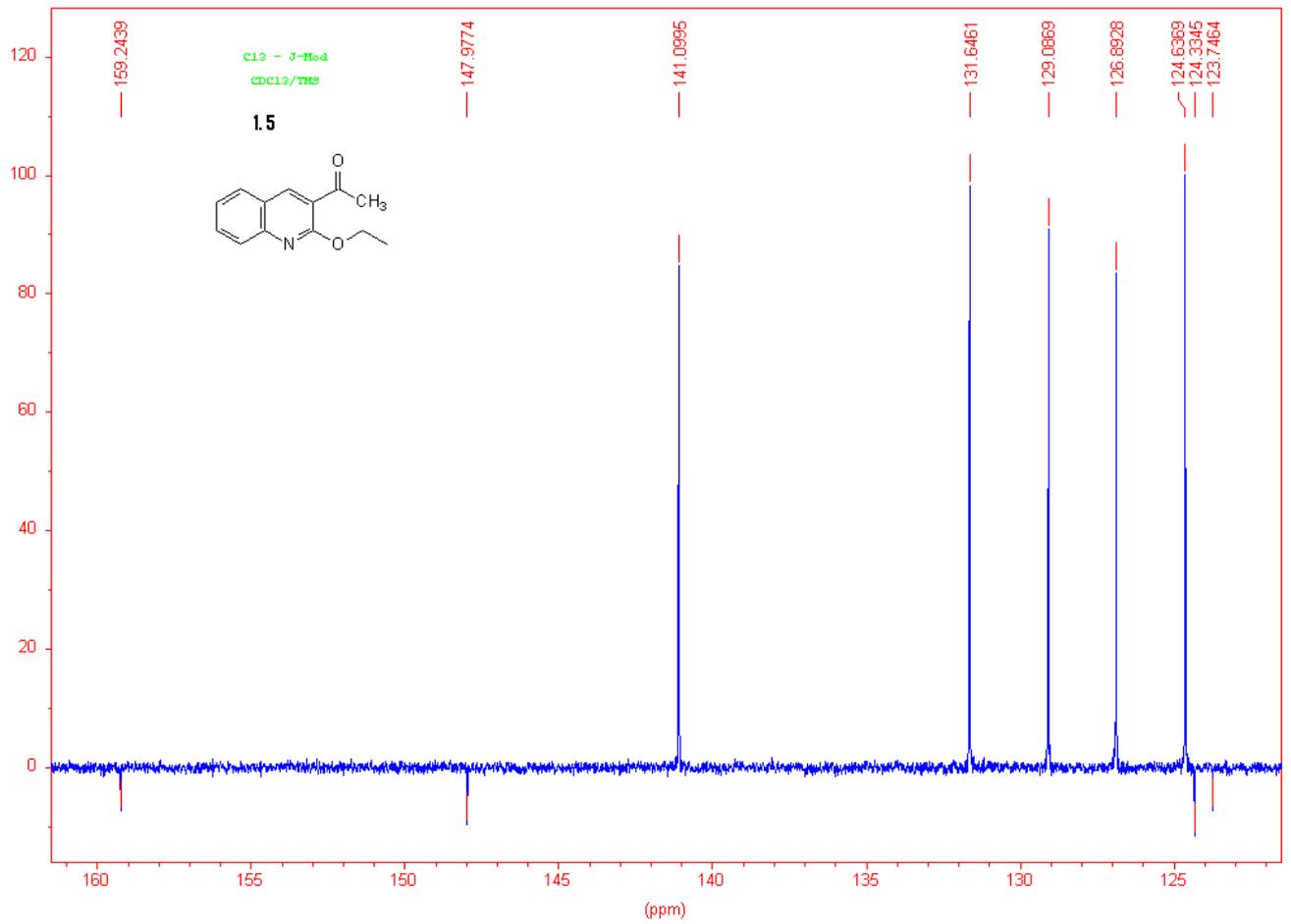
```

*** Current Data Parameters ***
NAME      :      f-vol2
EXPNO     :      20
PROCNO    :      1
*** Acquisition Parameters ***
BF1       :      125.7626180 MHz
BF2       :      500.1500000 MHz
DATE_0    :      17:16:45
DATE_d    :      Jan 03 2007
LOCNUC    :      2H
NS        :      1024
NUCLEUS   :      off
PULPROG   :      zgpg30
RG        :      14596.5000000
RO        :      20 Hz
SOLVENT   :      CDCl3
SW        :      199.2662 ppm
SW_H      :      25062.657 Hz
TD        :      32768
TE        :      297.4 K
*** 1D NMR Plot Parameters ***
SR        :      -0.00 Hz
ppm_cm    :      10.71
Hz_cm     :      1247.35
YVal_cm   :      325419.72
Rec       :      F1
MPSF     :      1.0000000
AQ_time   :      0.6537220 sec
  
```



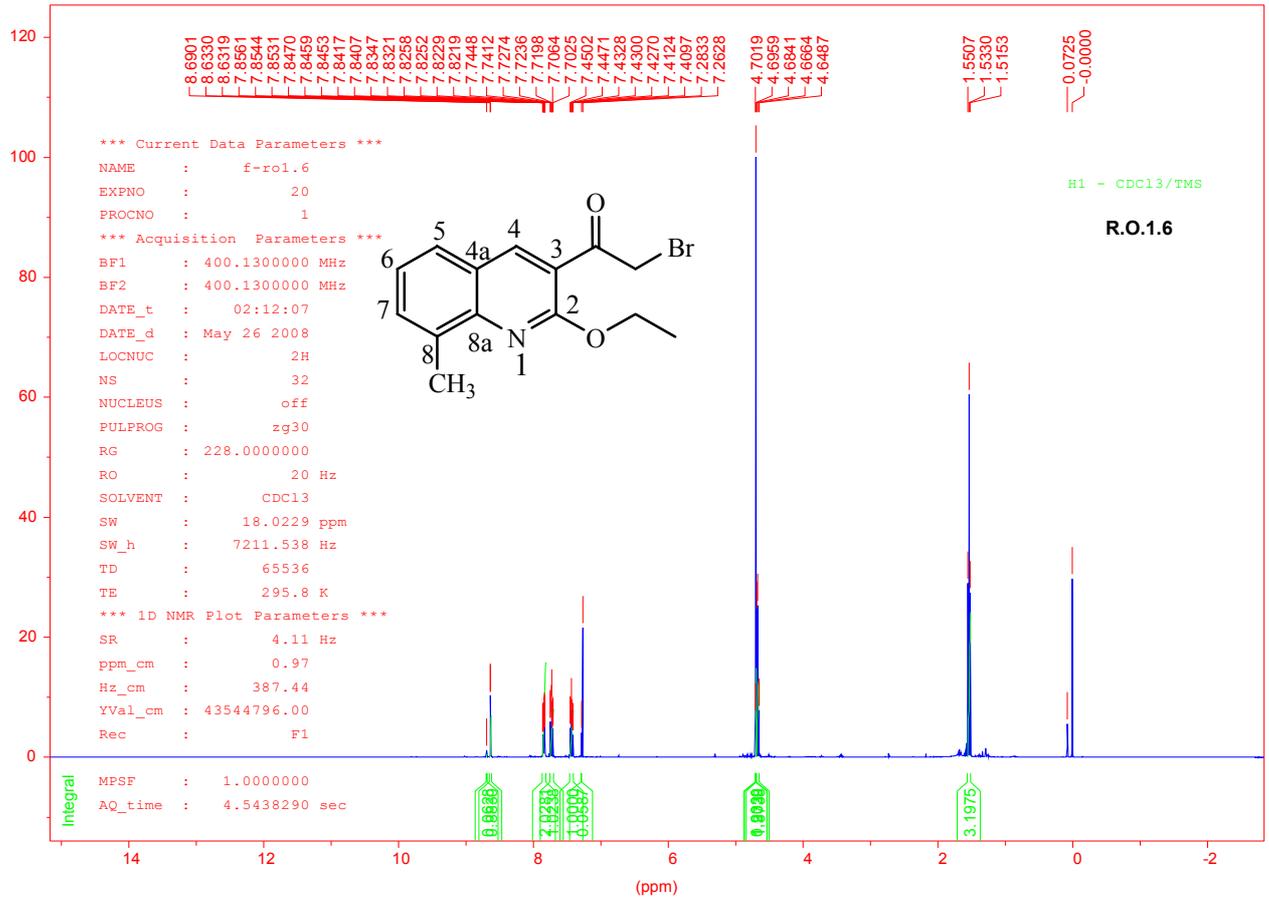


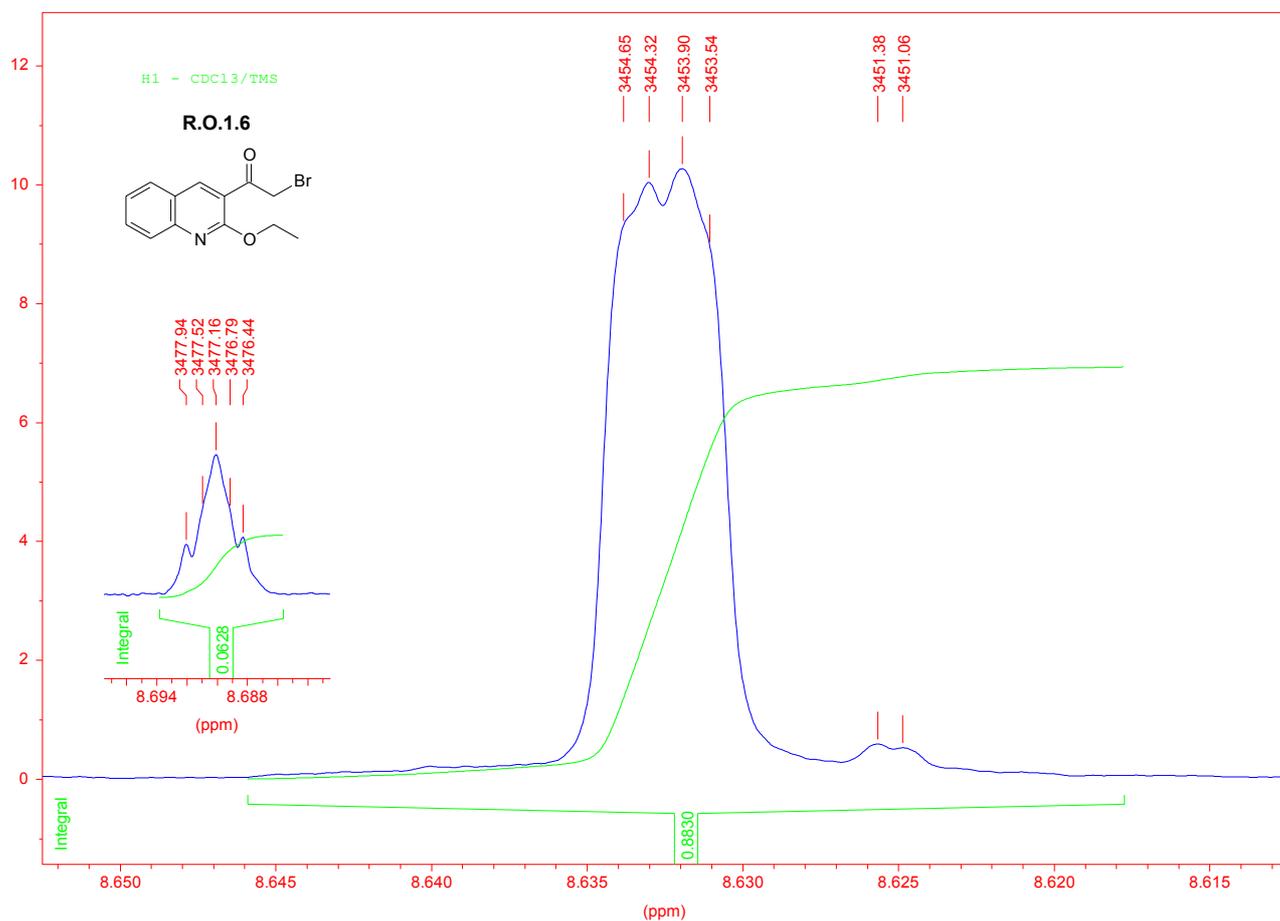
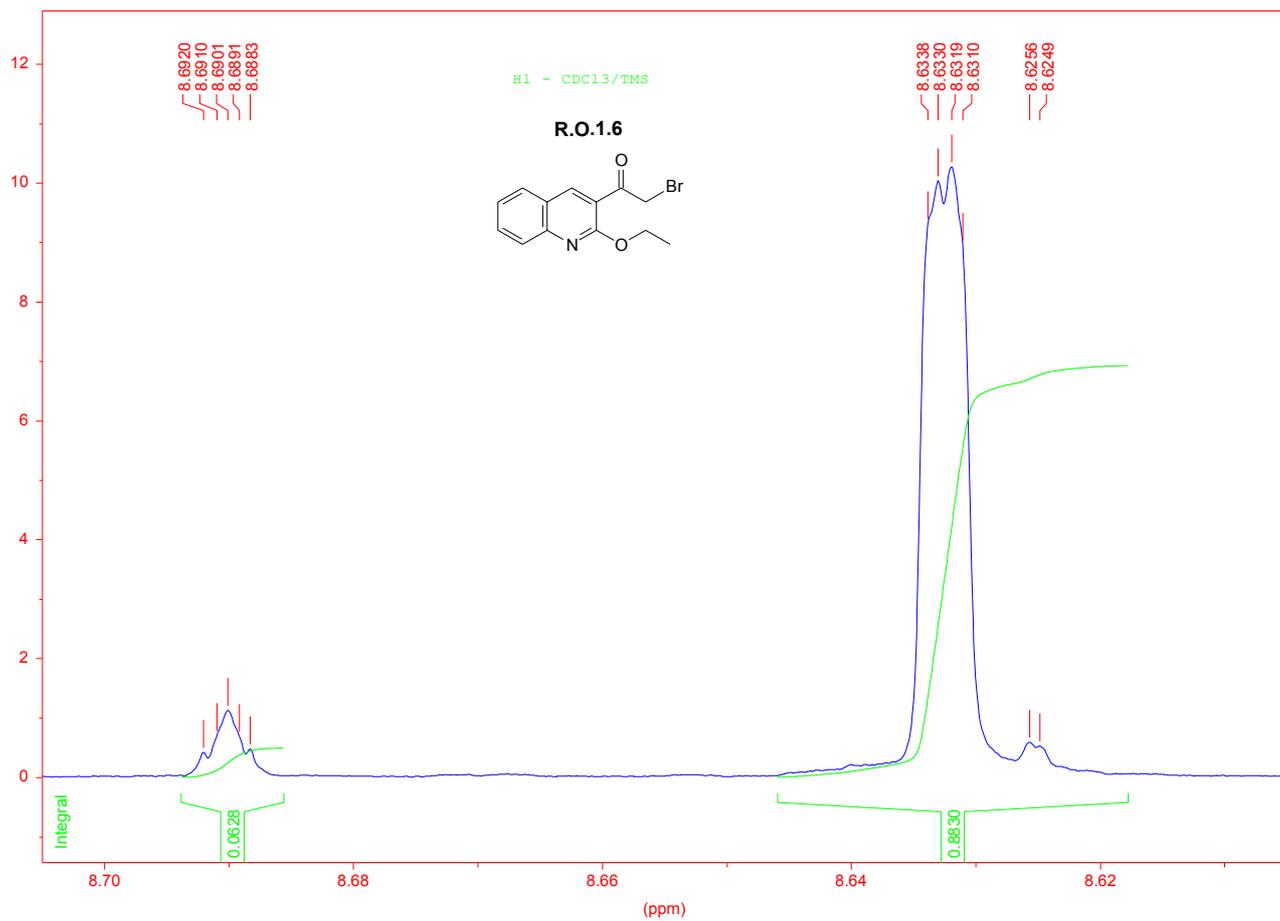


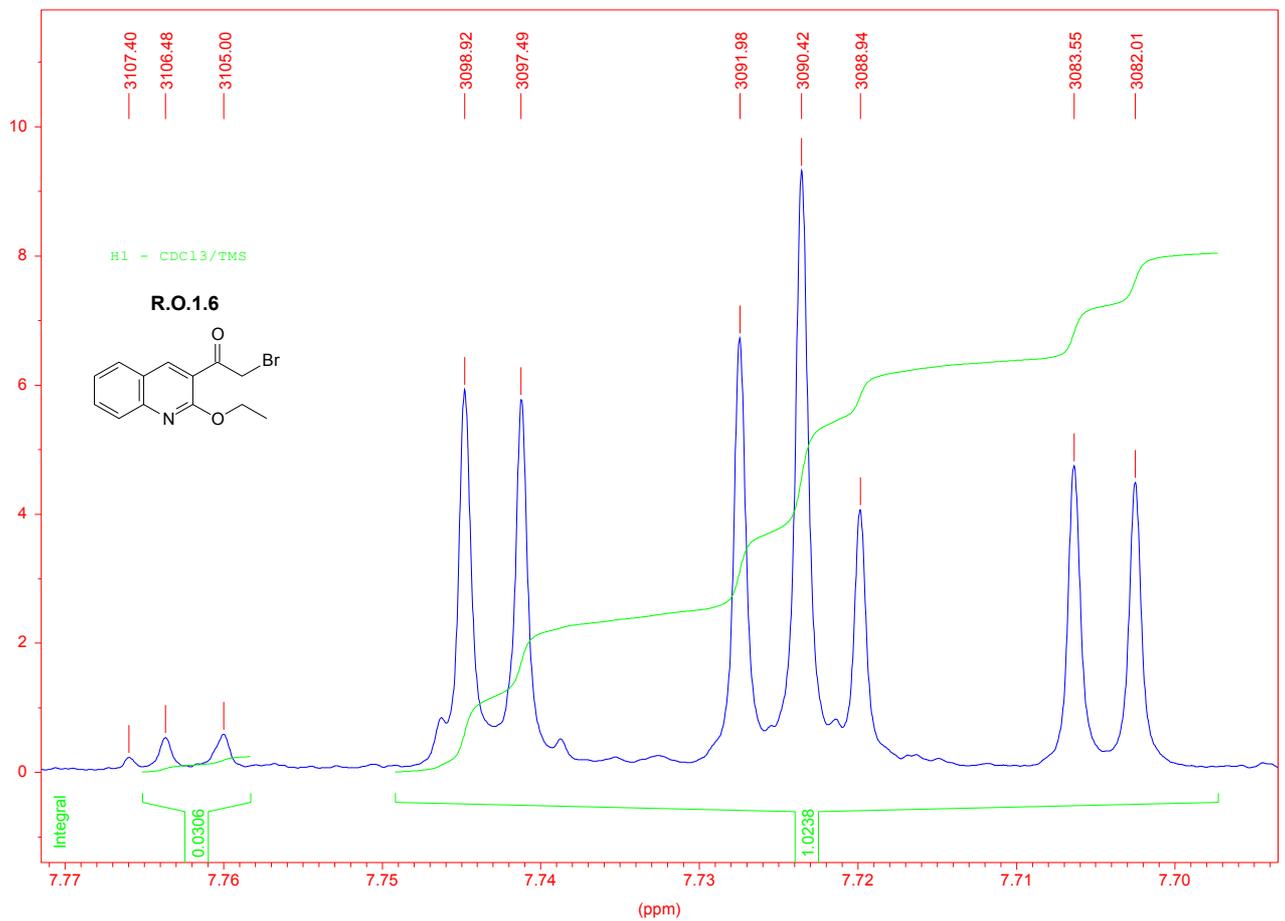
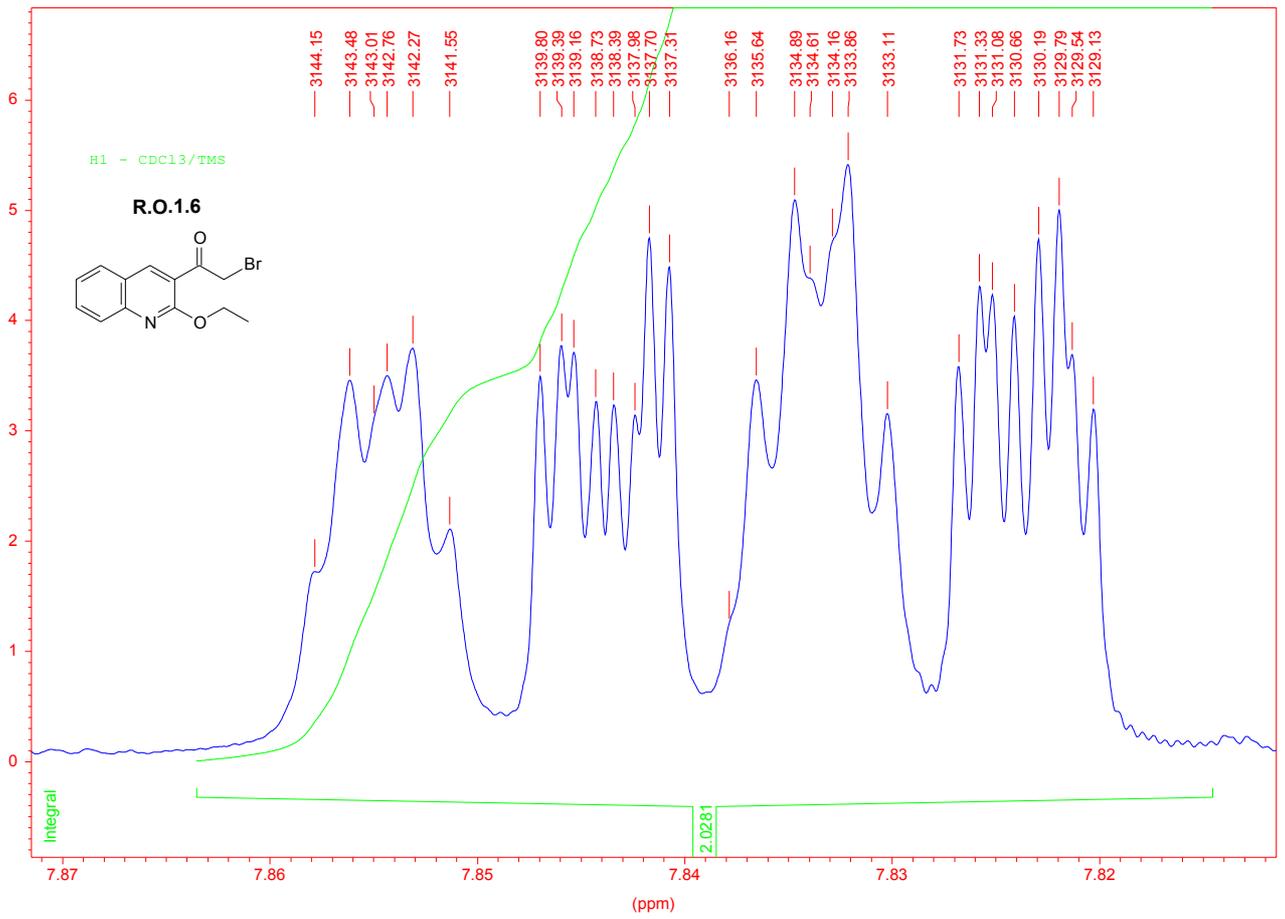


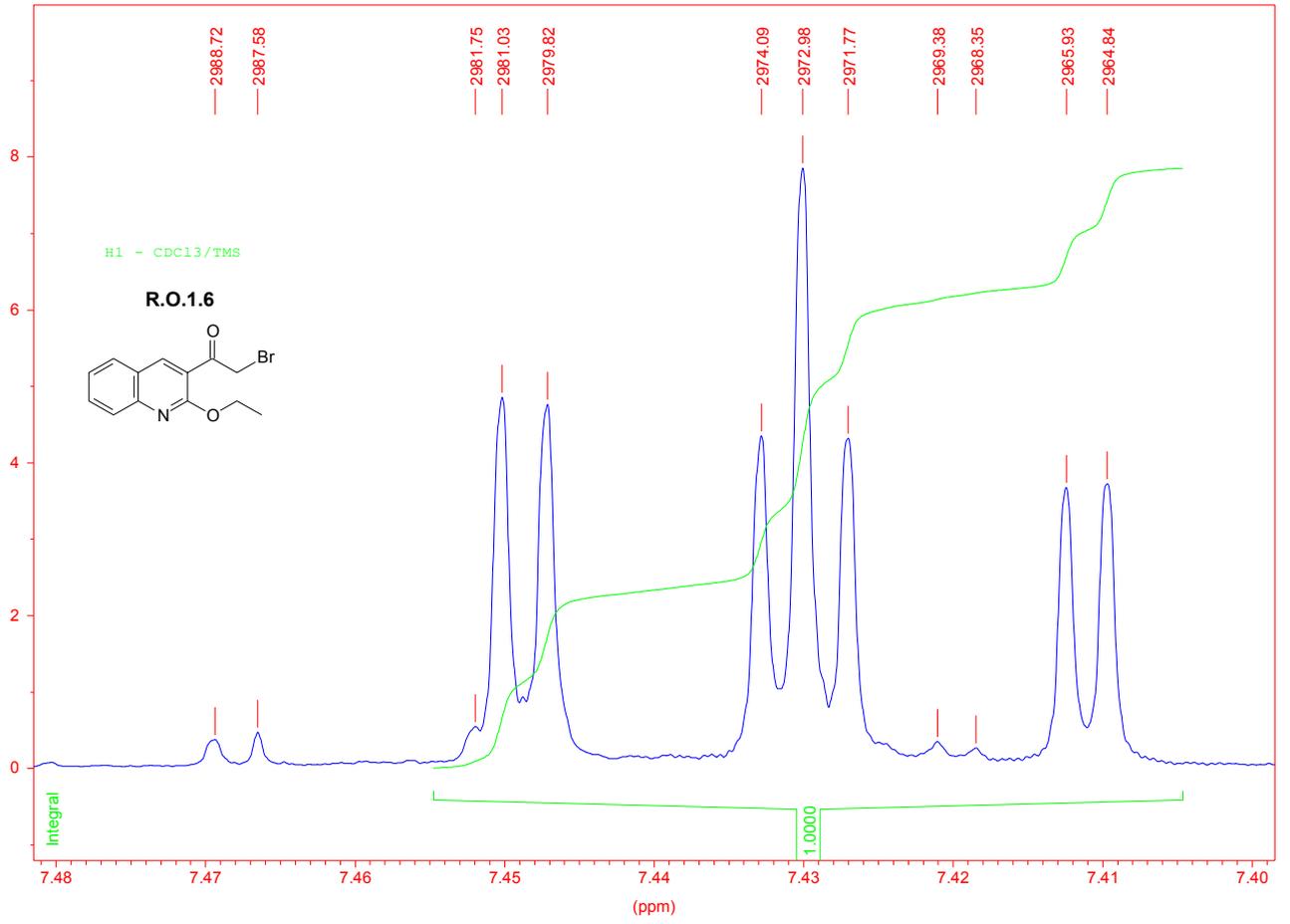


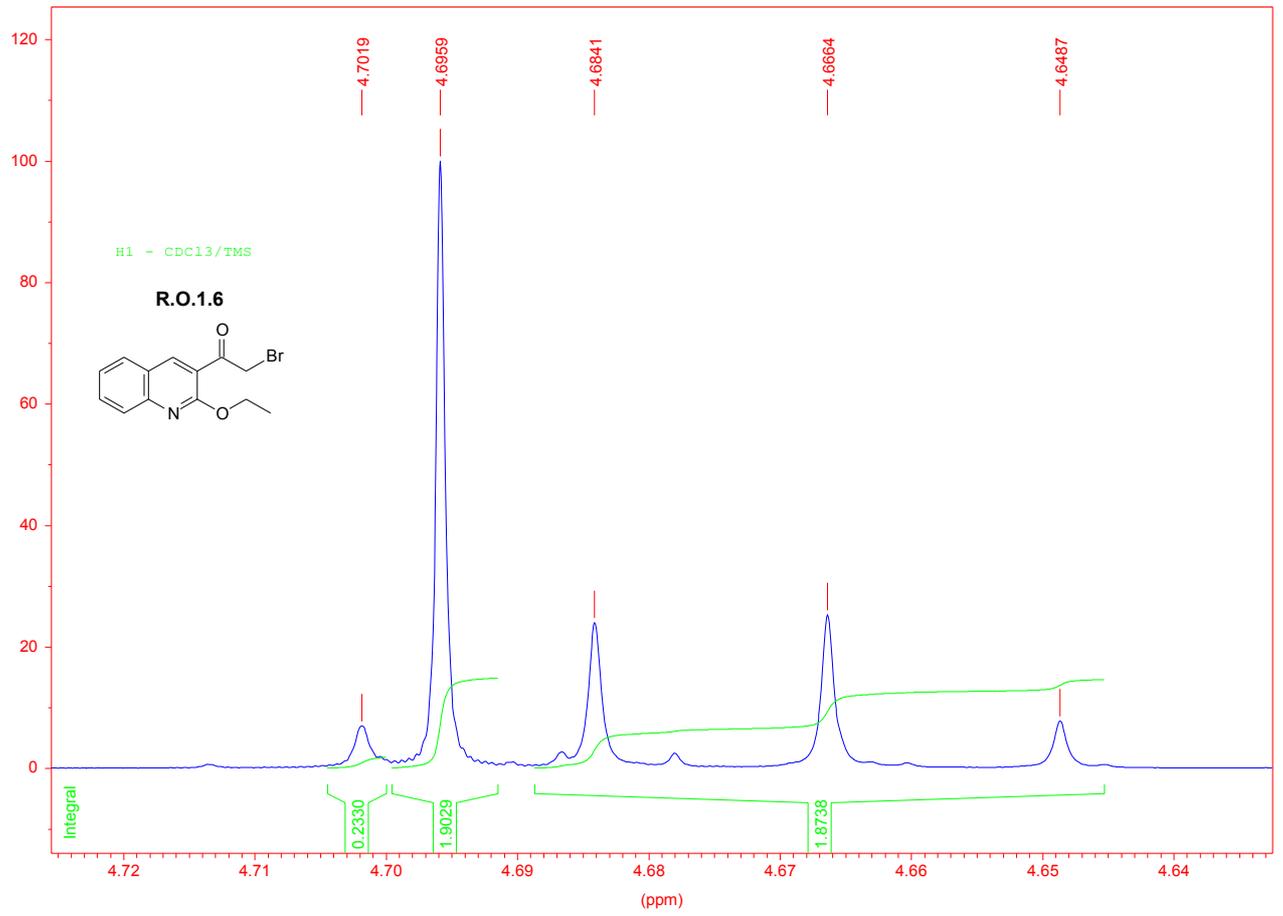
# Spectre RMN du composé 1.6

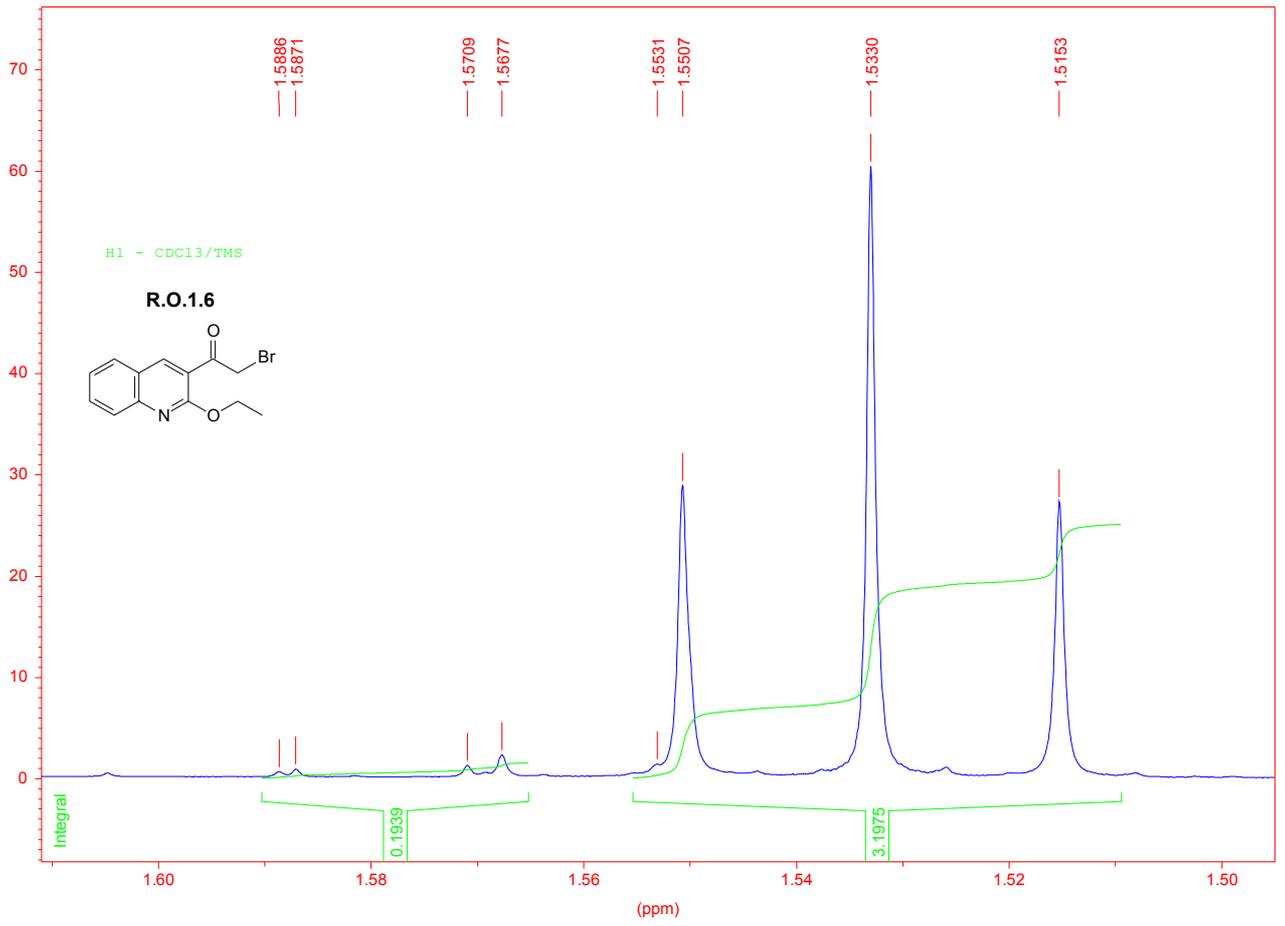


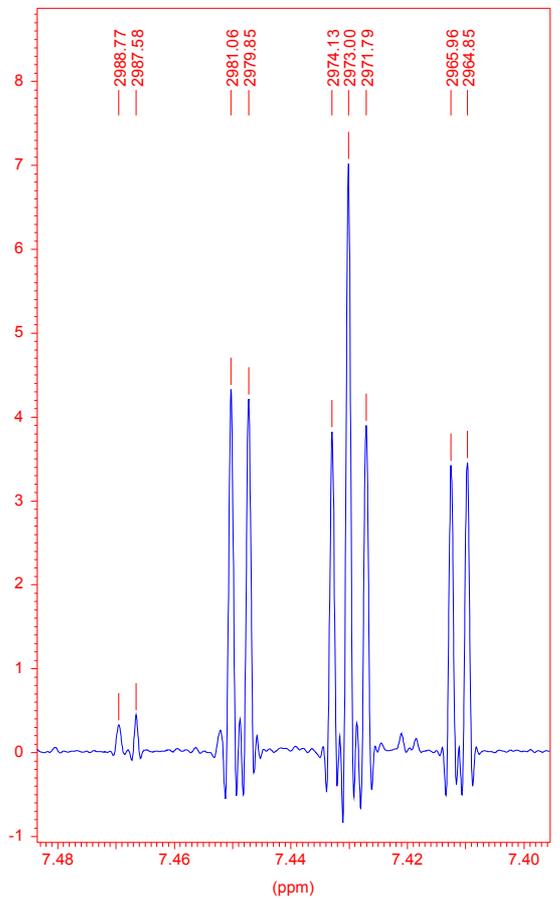
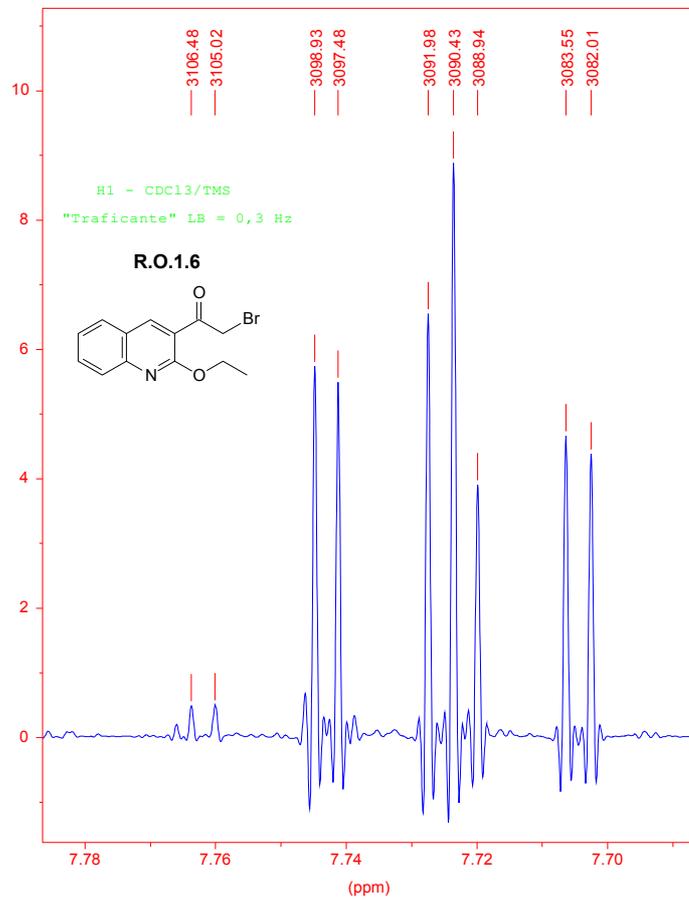
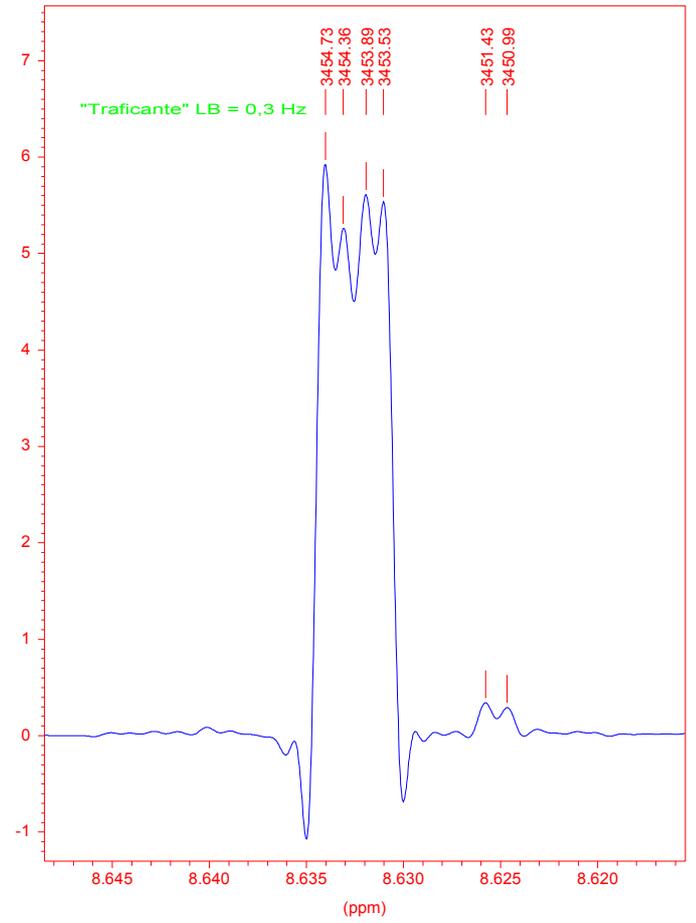
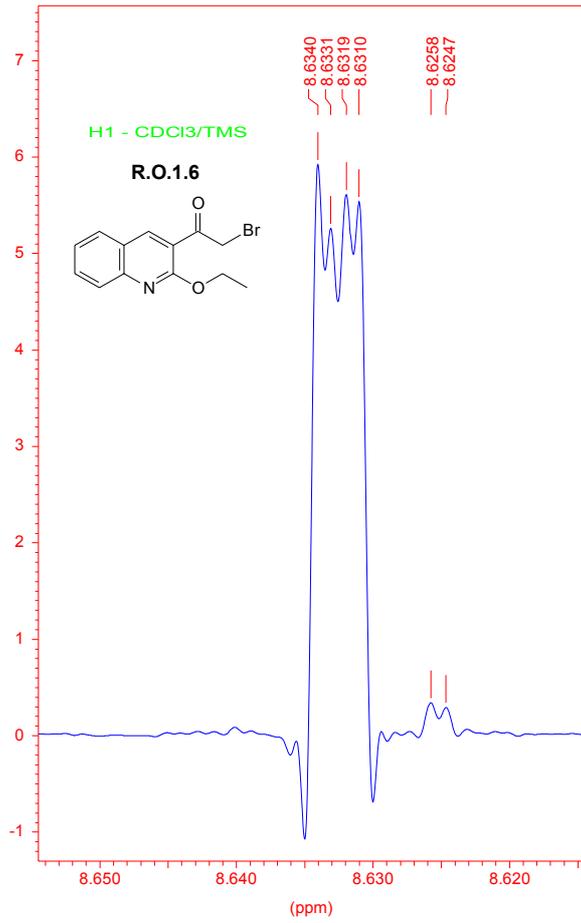


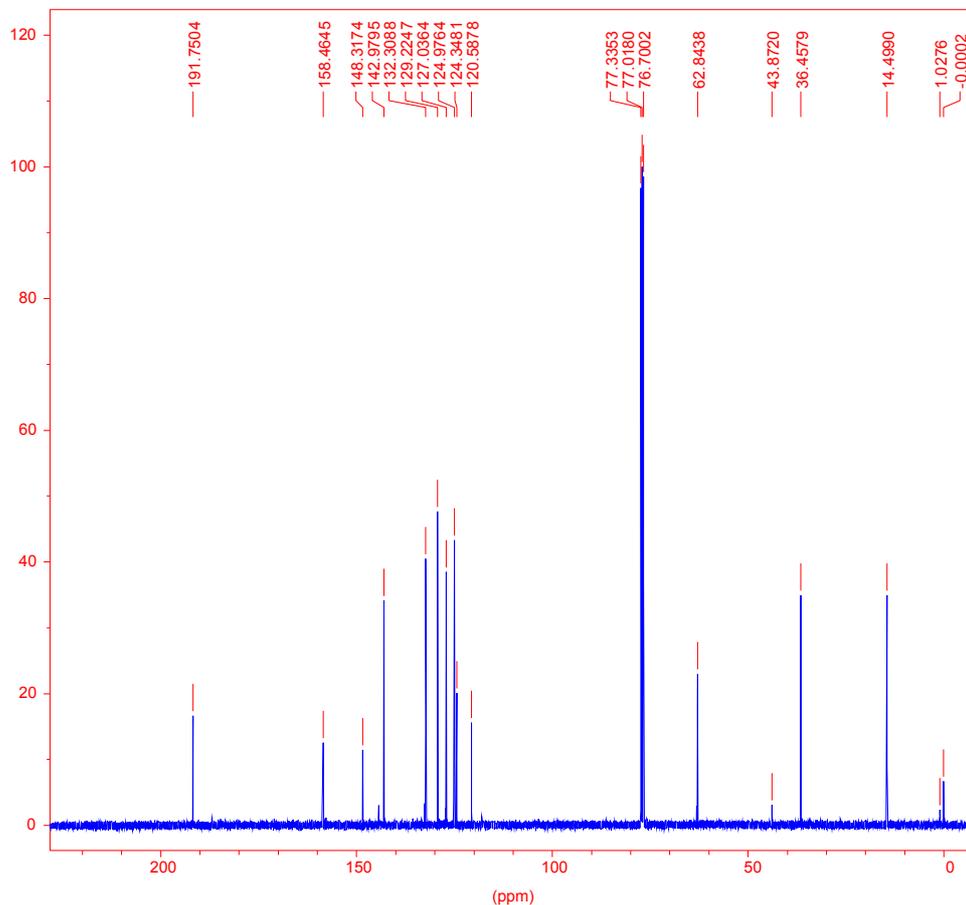
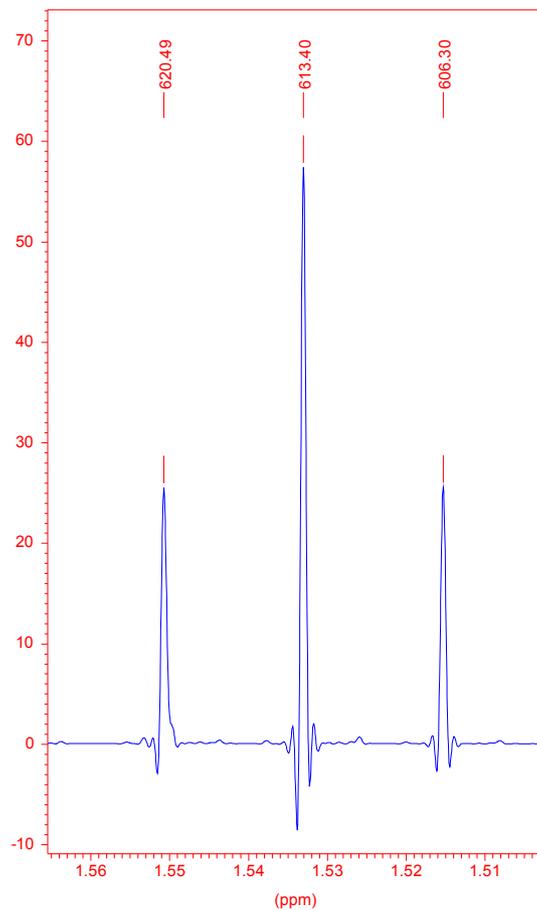
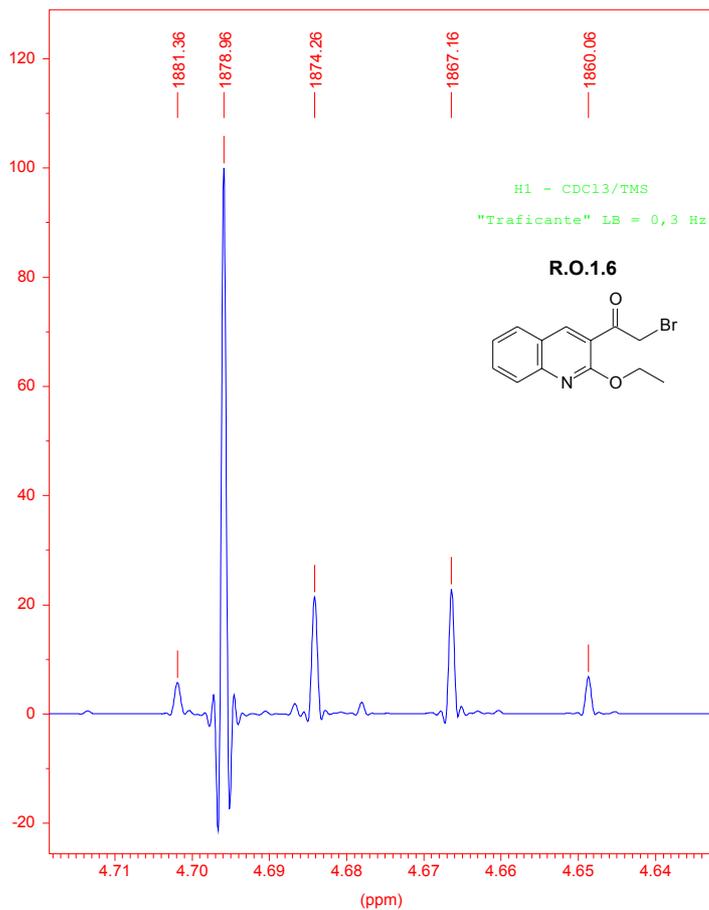




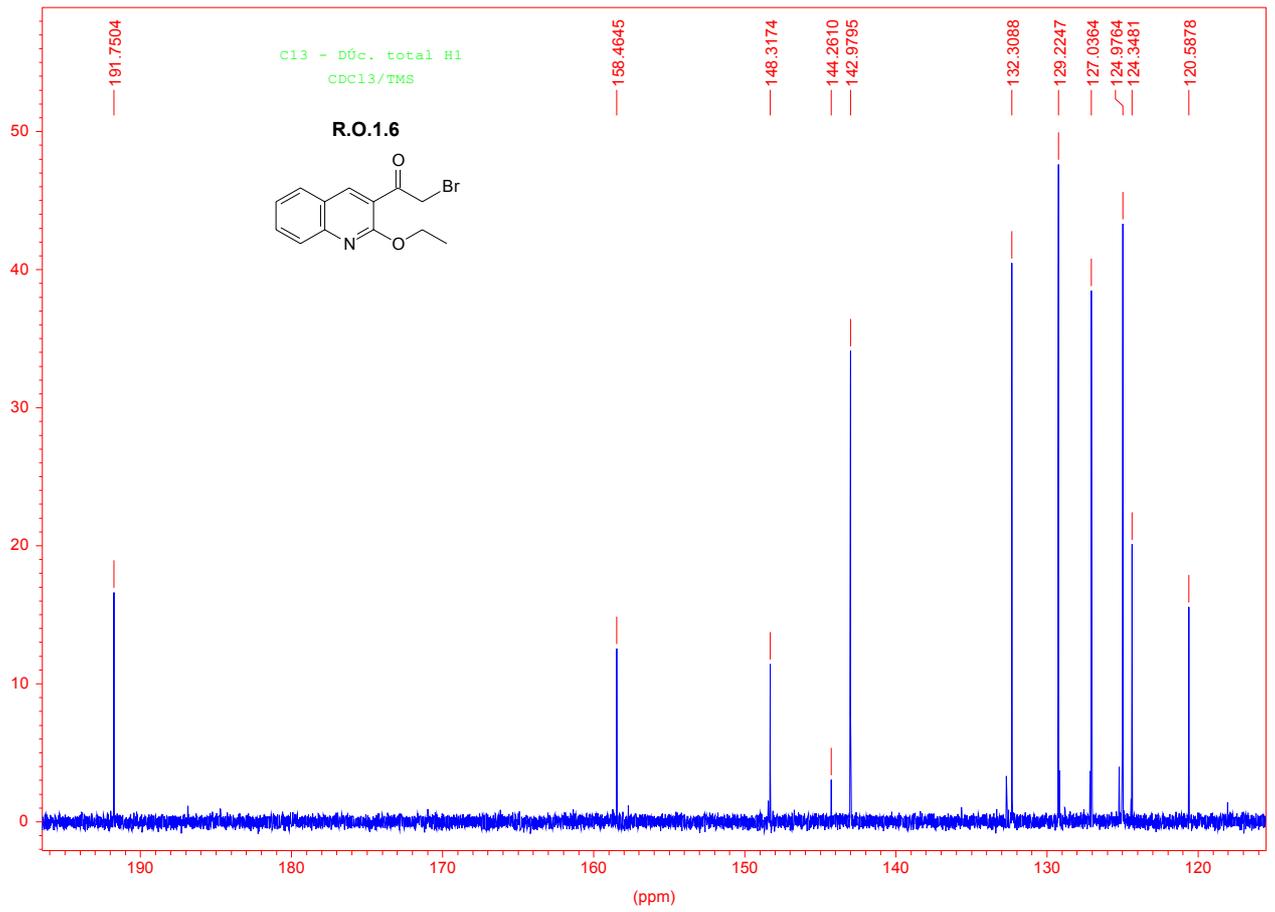


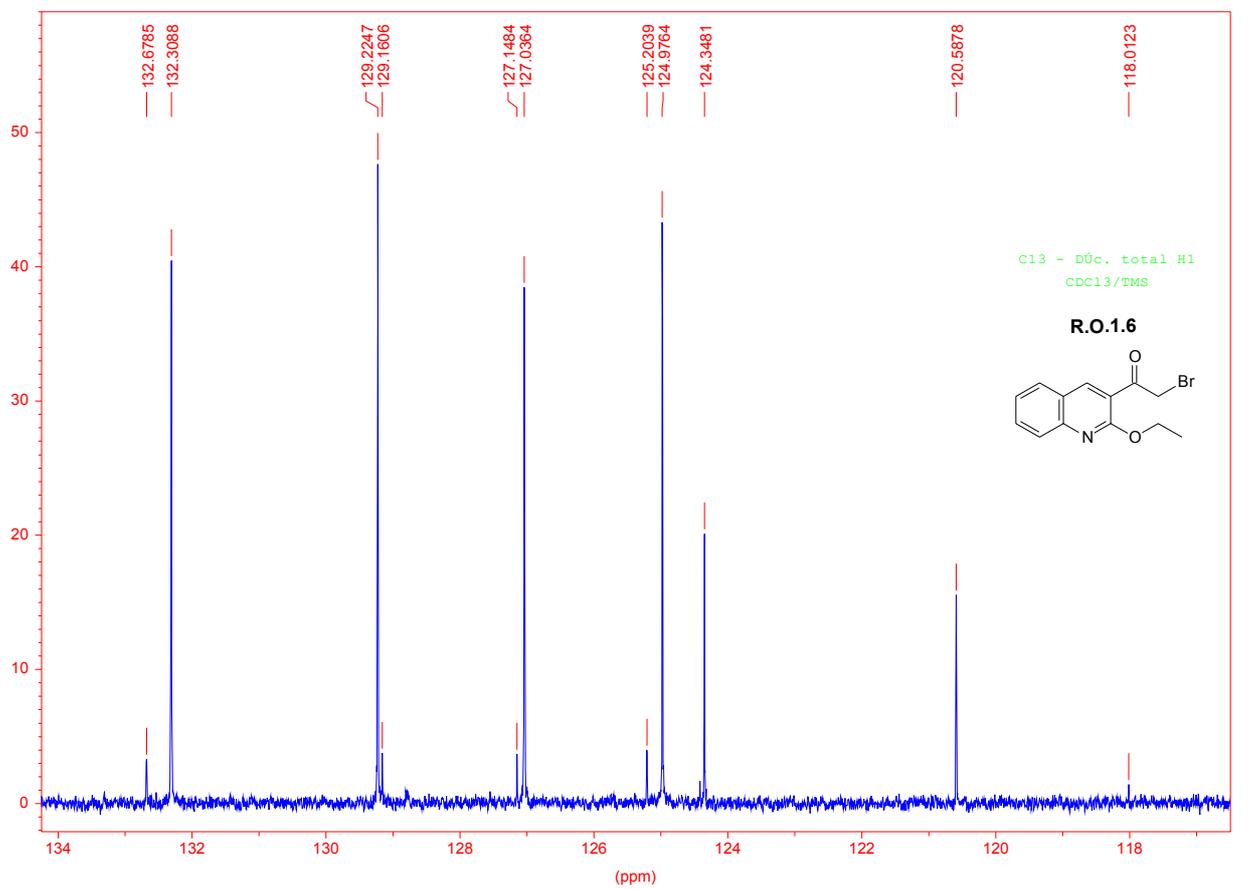
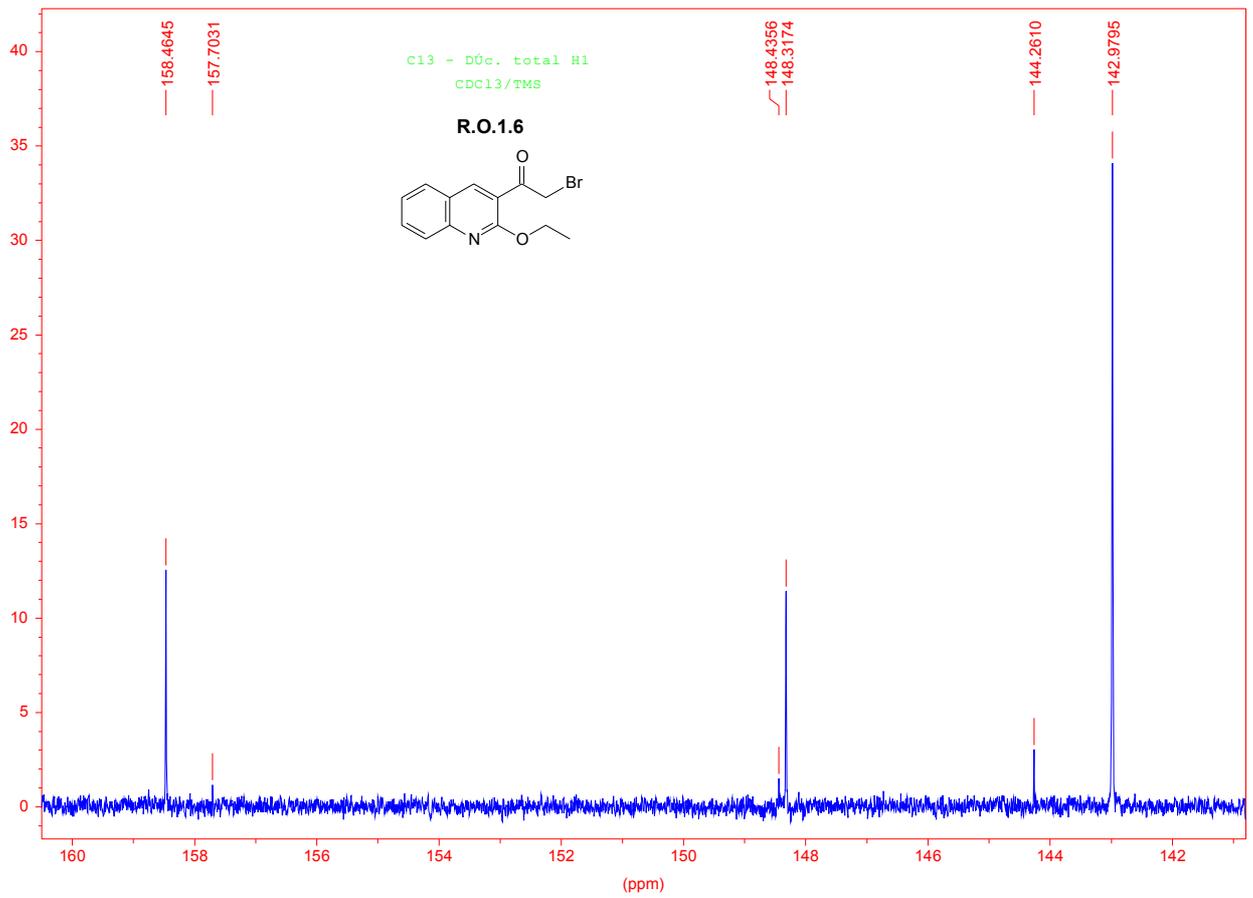


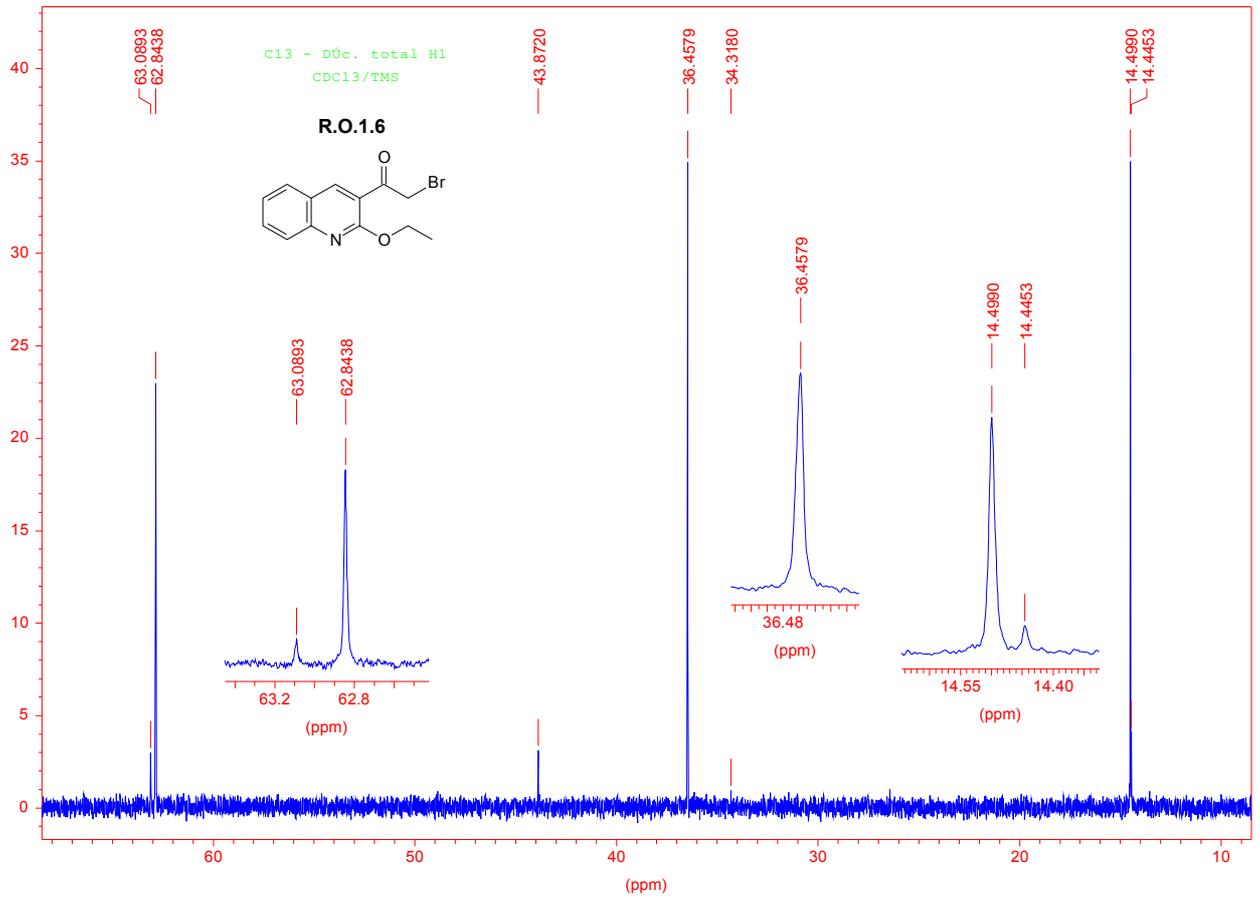


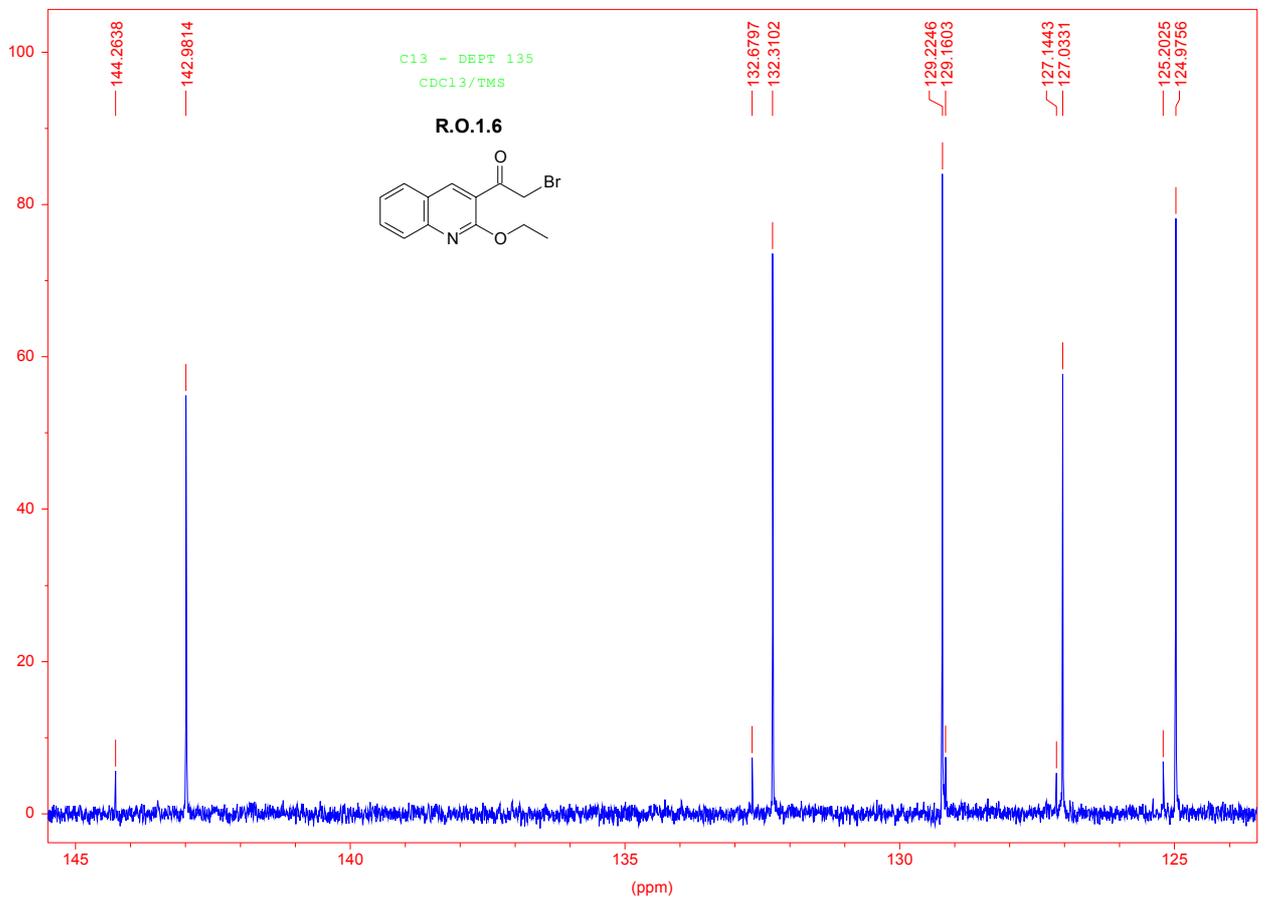
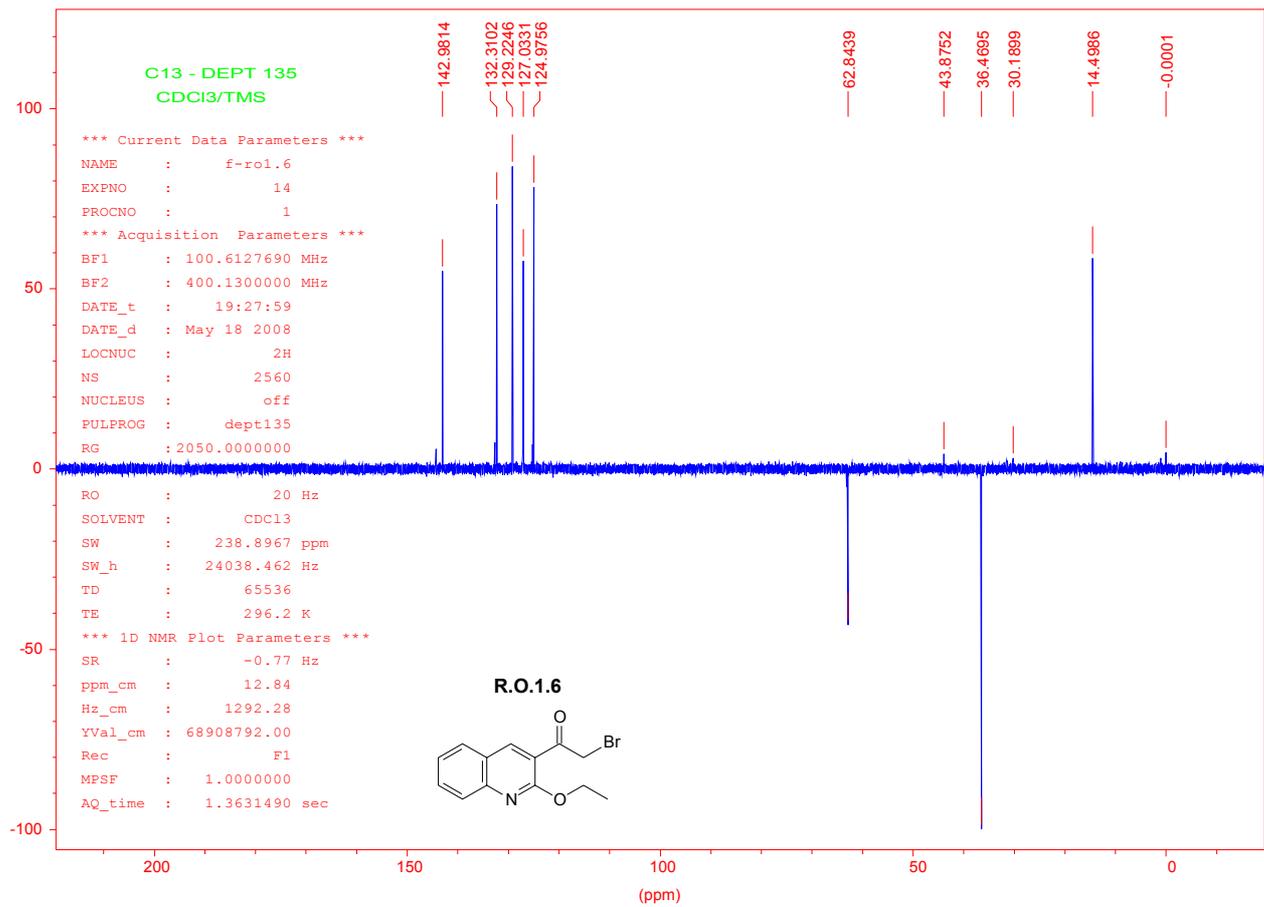


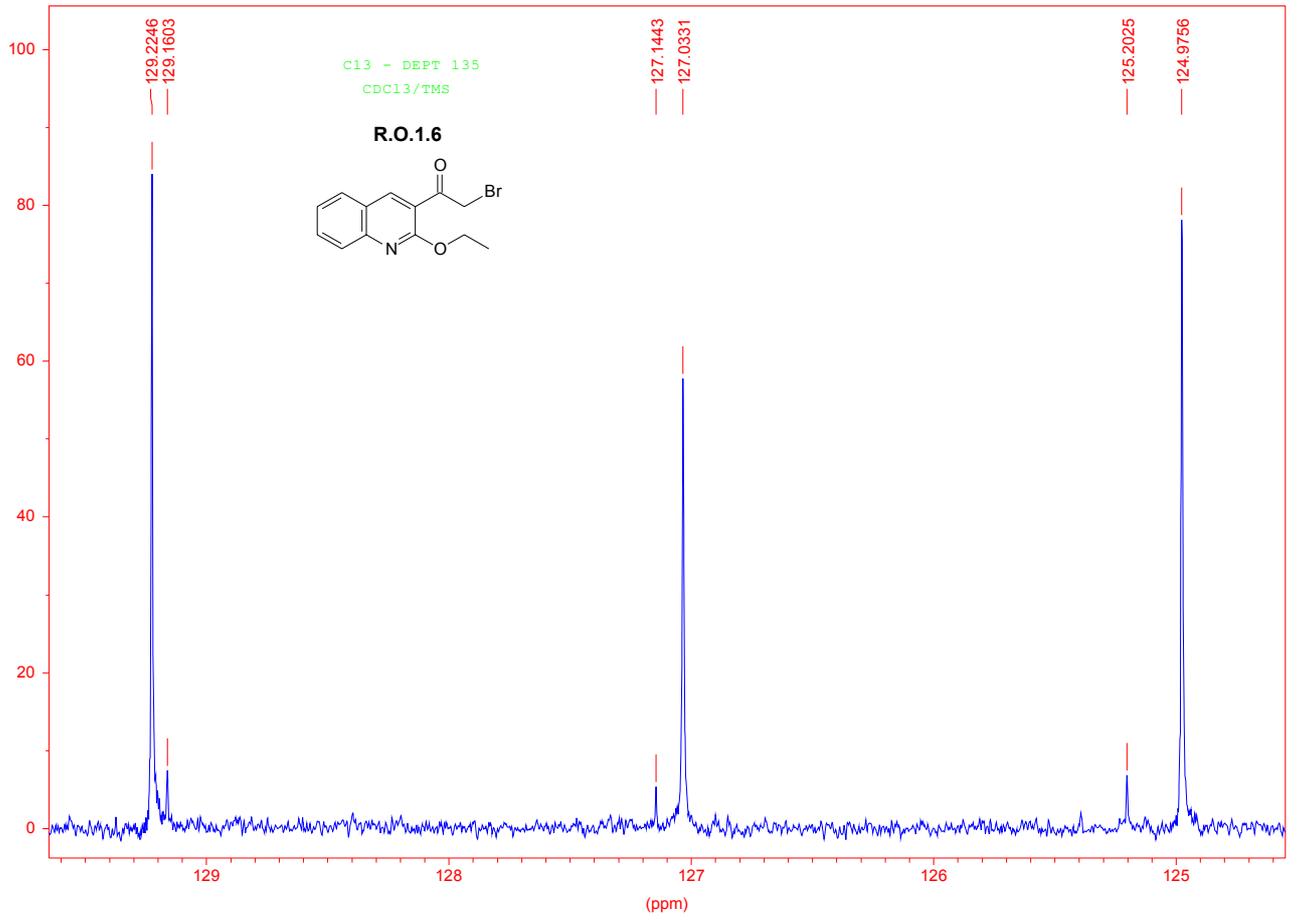
\*\*\* Current Data Parameters \*\*\*  
 NAME : f-ro1.6  
 EXPNO : 13  
 PROCNO : 1  
 \*\*\* Acquisition Parameters \*\*\*  
 BF1 : 100.6127690 MHz  
 BF2 : 400.1300000 MHz  
 DATE\_t : 17:22:20  
 DATE\_d : May 18 2008  
 LOCNUG : 2H  
 NS : 3072  
 NUCLEUS : off  
 PULPROG : zgpg30  
 RG : 2050.000000  
 RO : 20 Hz  
 SOLVENT : CDCl3  
 SW : 236.6191 ppm  
 SW\_h : 23809.524 Hz  
 TD : 65536  
 TE : 296.8 K  
 \*\*\* 1D NMR Plot Parameters \*\*\*  
 SR : -1.05 Hz  
 ppm\_cm : 12.72  
 Hz\_cm : 1280.00  
 YVal\_cm : 46041628.00  
 Rec : F1  
 MPSF : 1.000000  
 AQ\_time : 1.3762560 sec

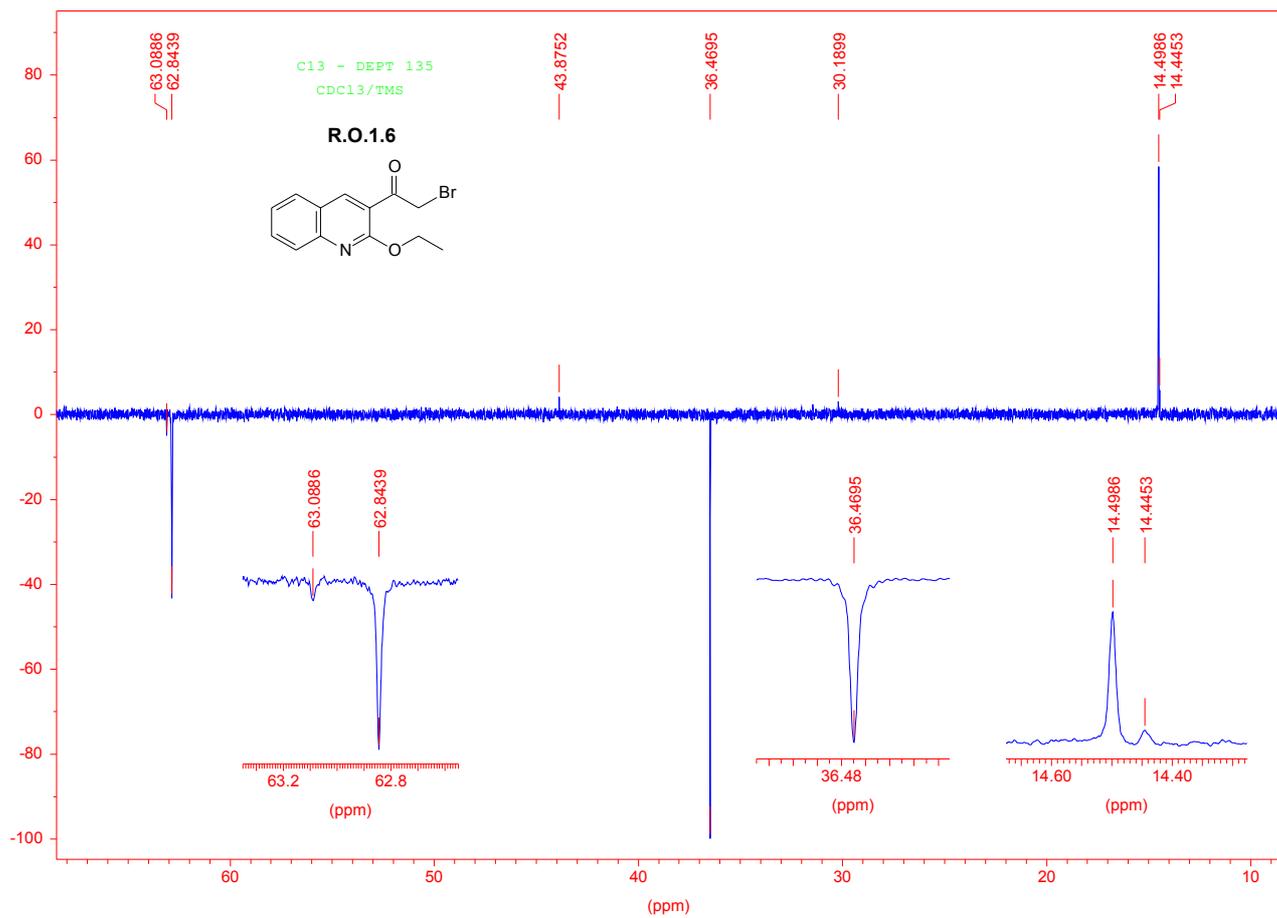


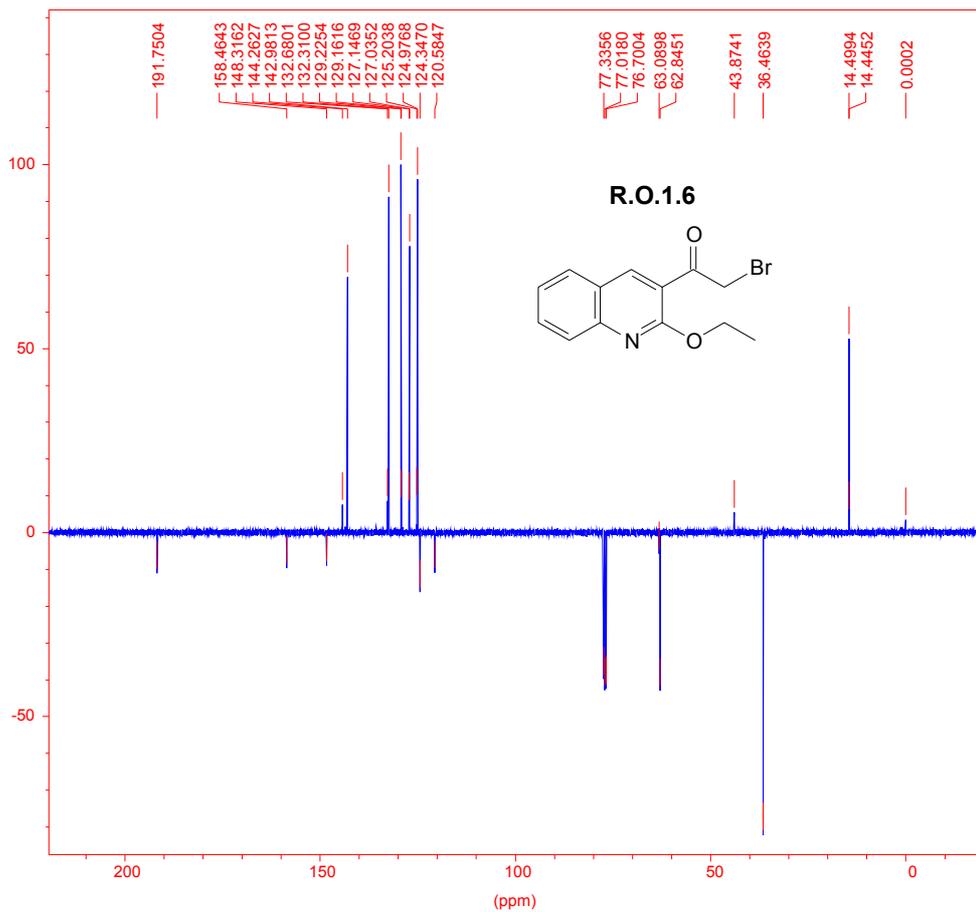












C13 - J-Mod  
CDCl3/TMS

**R.O.1.6**

\*\*\* Current Data Parameters \*\*\*

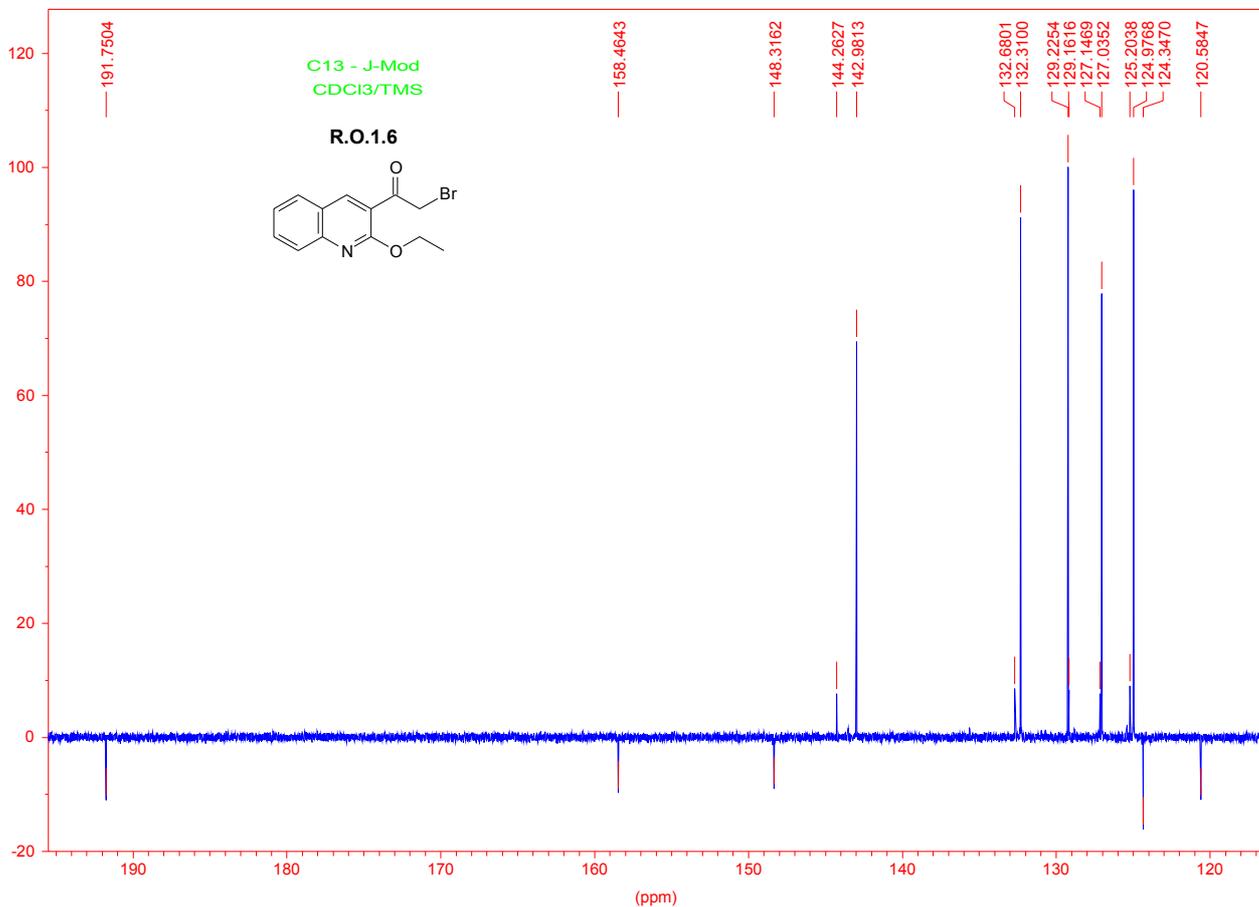
NAME : f-ro1.6  
EXPNO : 10  
PROCNO : 1

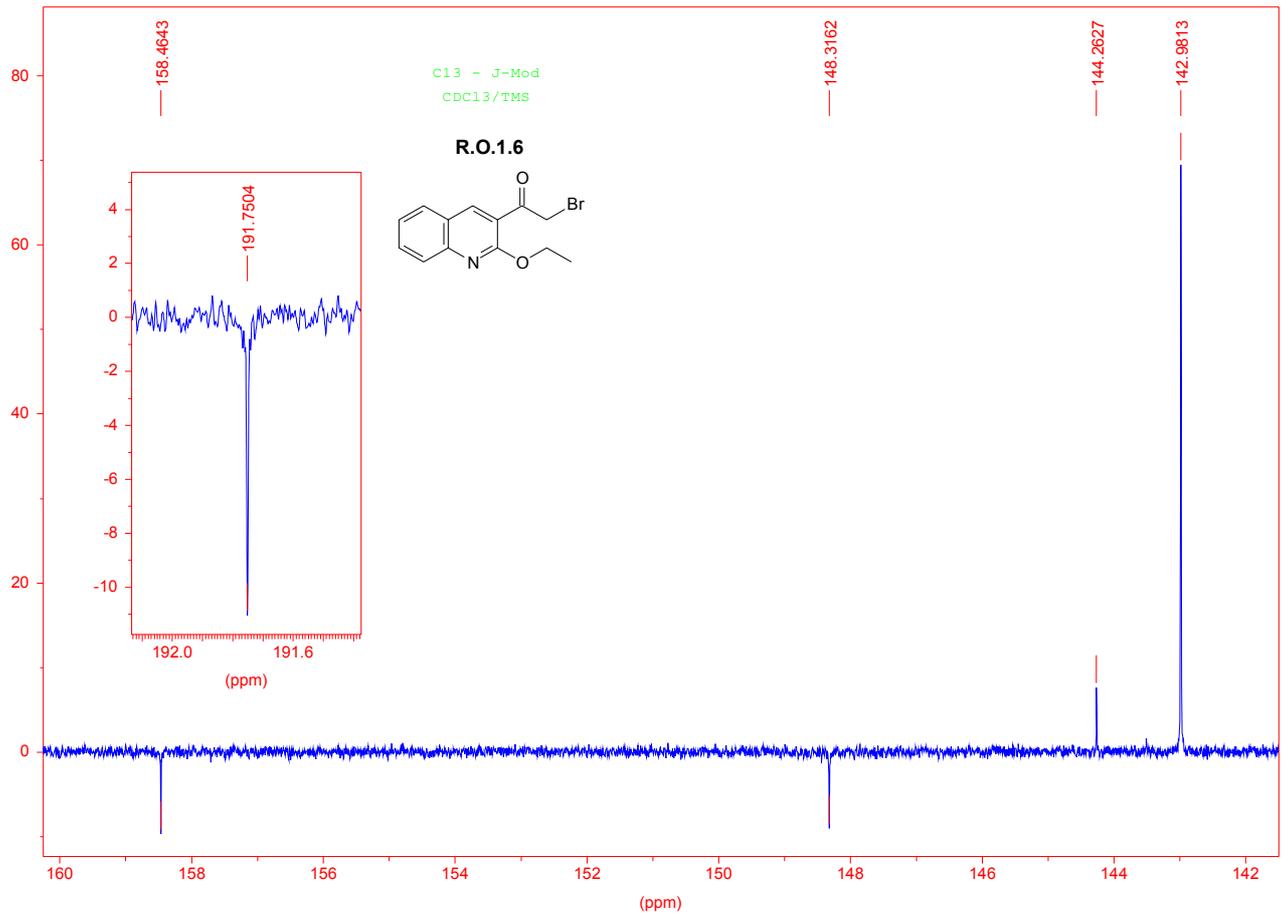
\*\*\* Acquisition Parameters \*\*\*

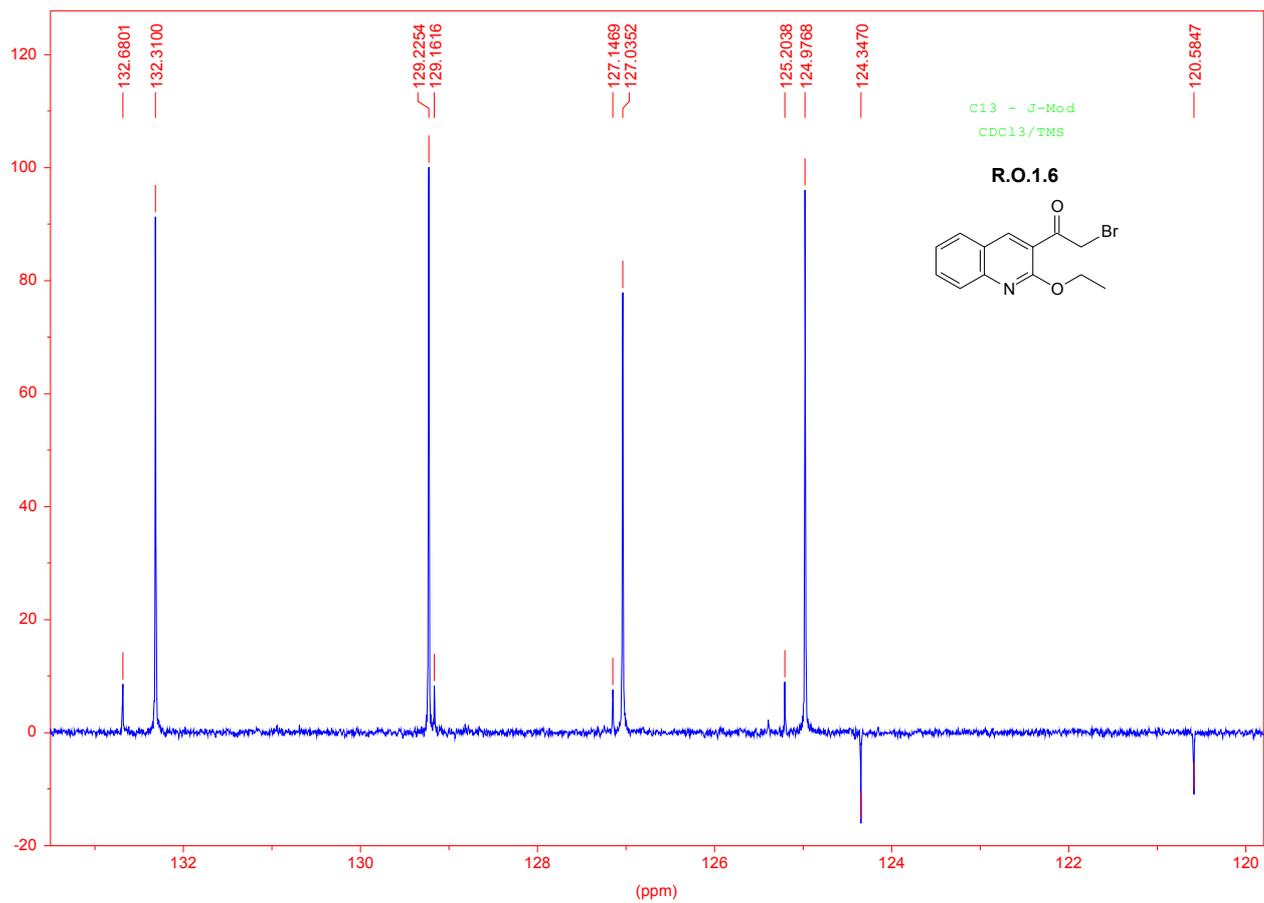
BF1 : 100.6127690 MHz  
BF2 : 400.1300000 MHz  
DATE\_t : 13:46:13  
DATE\_d : May 18 2008  
LOGNUG : 2H  
NS : 4096  
NUCLEUS : off  
PULPROG : jmod  
RG : 2050.000000  
RO : 20 Hz  
SOLVENT : CDCl3  
SW : 238.8967 ppm  
SW\_h : 24038.462 Hz  
TD : 65536  
TE : 296.5 K

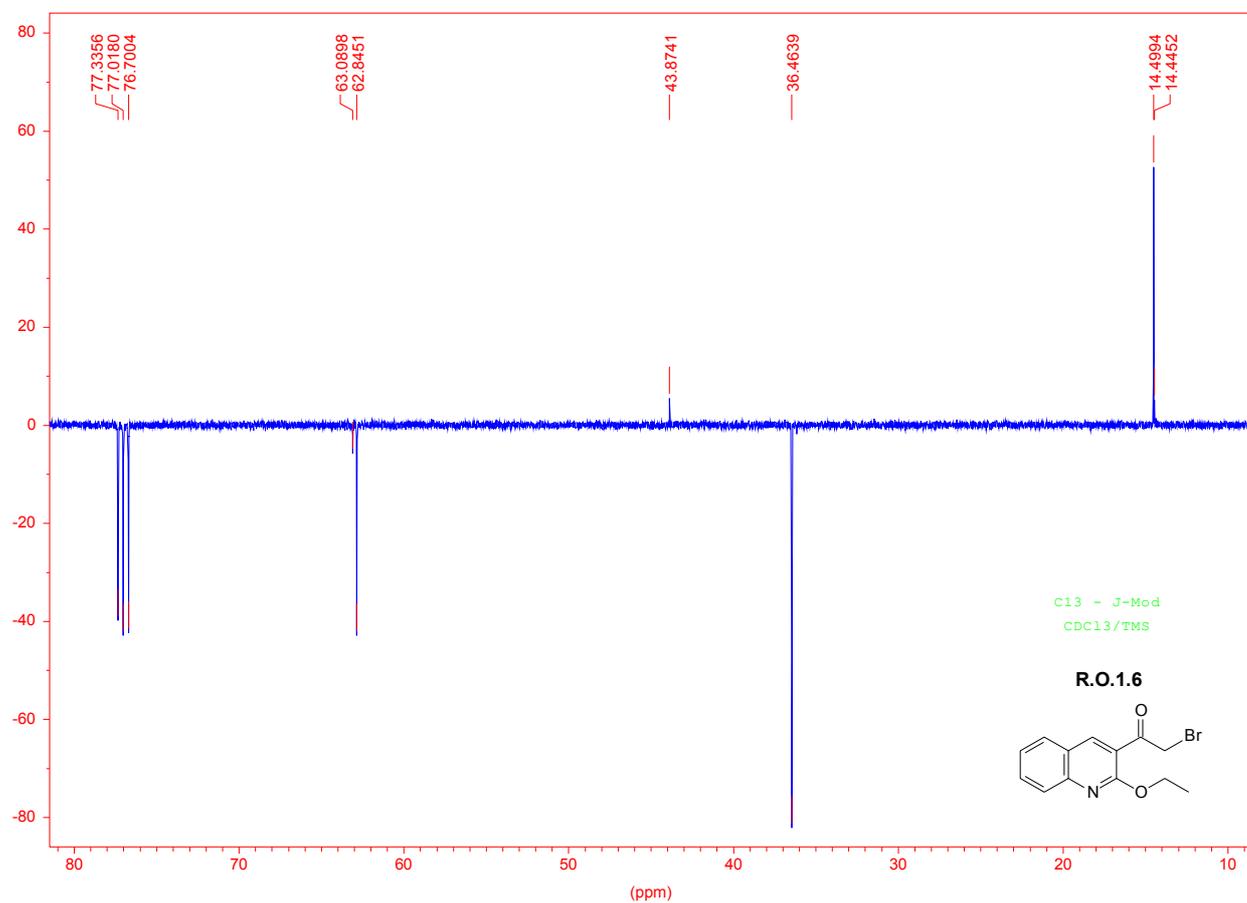
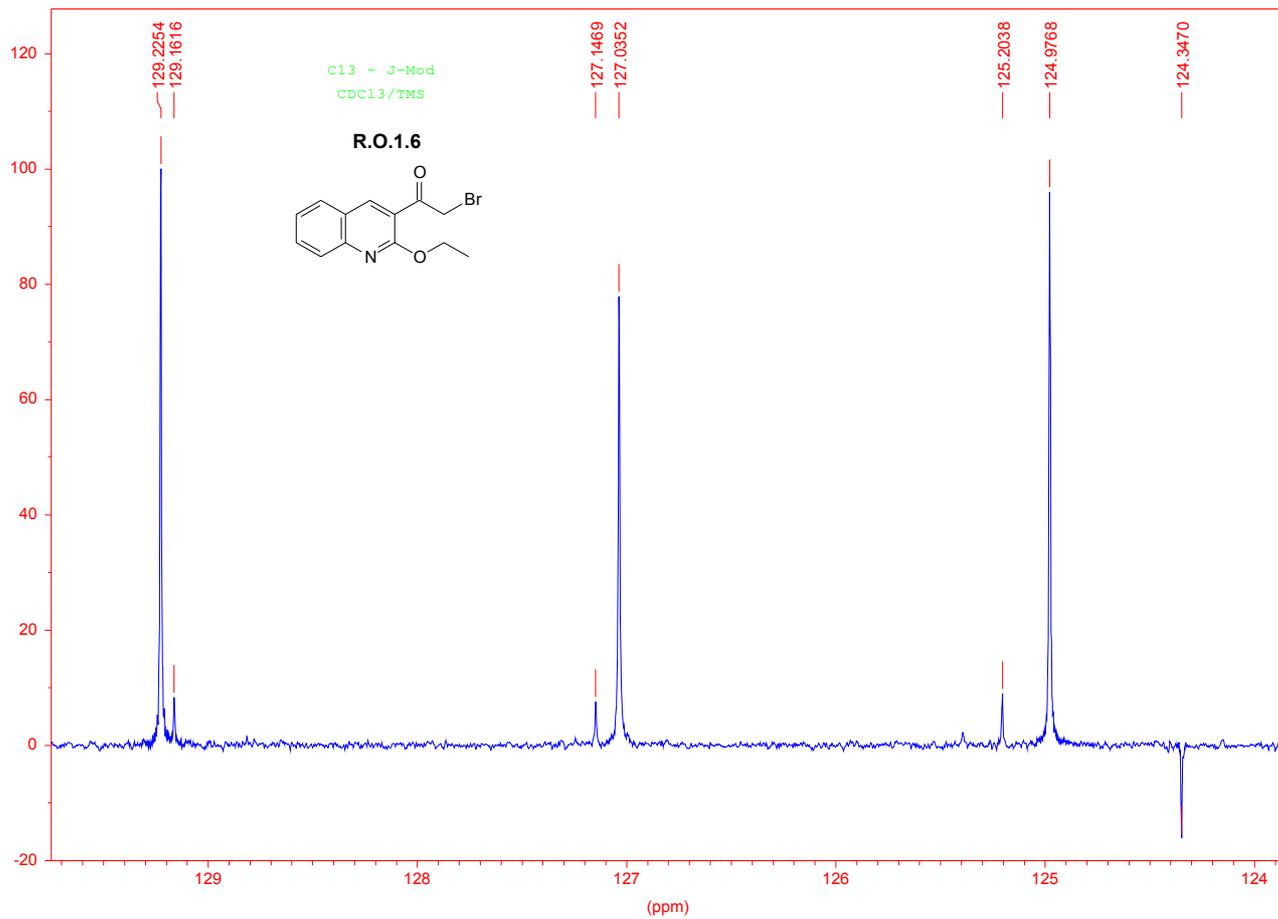
\*\*\* 1D NMR Plot Parameters \*\*\*

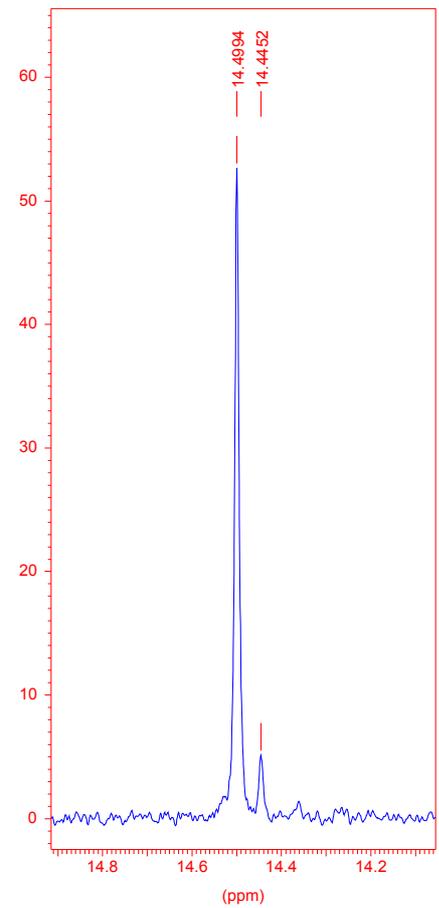
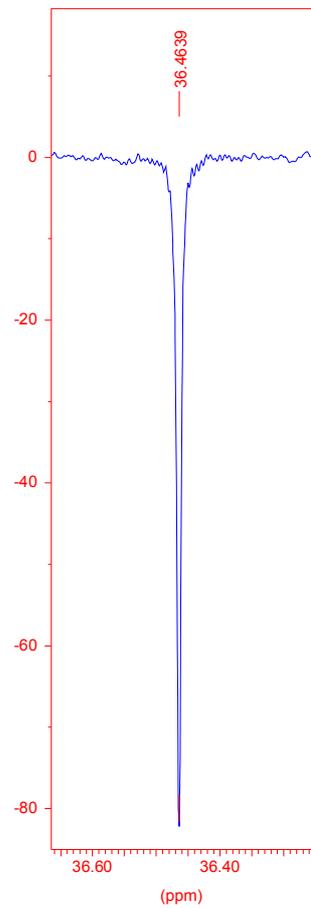
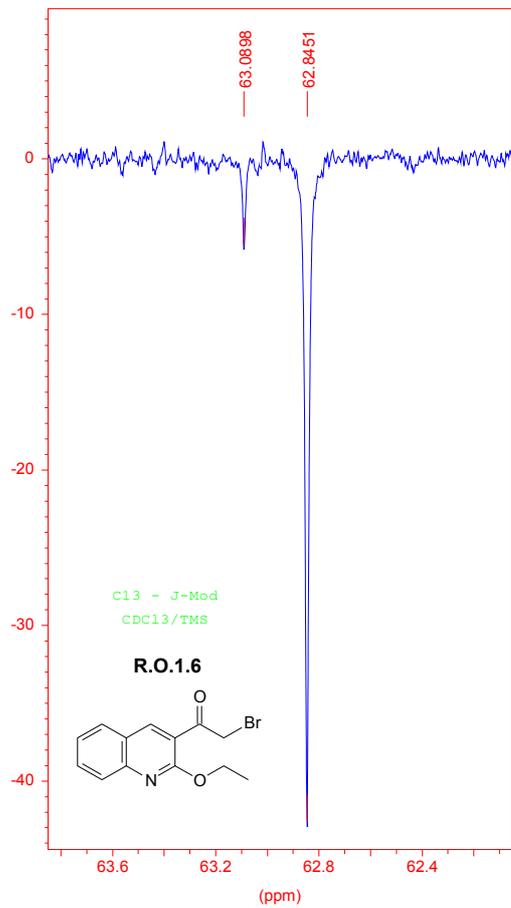
SR : -0.99 Hz  
ppm\_cm : 12.84  
Hz\_cm : 1292.33  
YVal\_cm : 74573160.00  
Rec : F1  
MPSF : 1.0000000  
AQ\_time : 1.3631490 sec

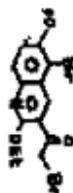




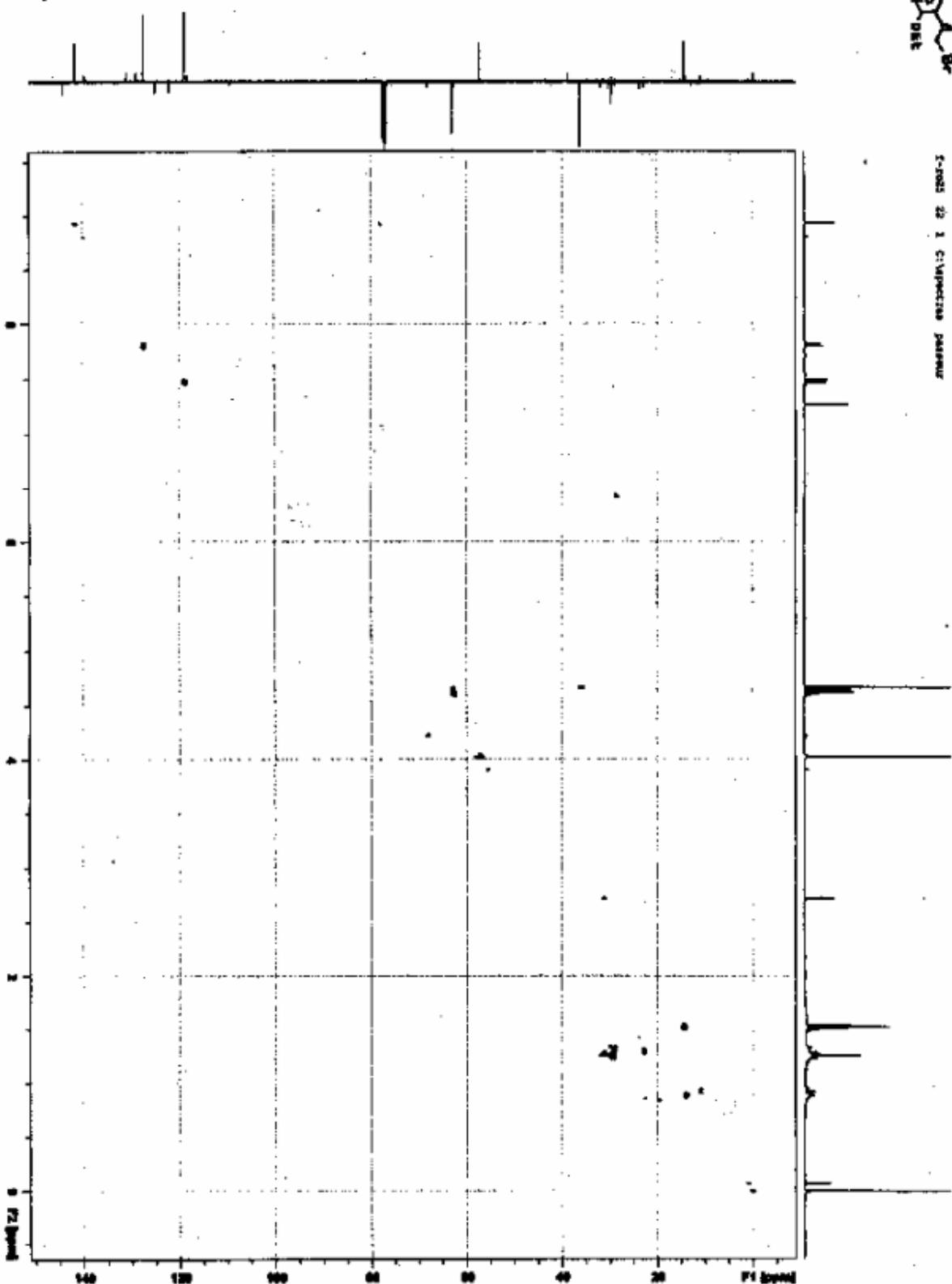








2-0025 25 1 C:\Vp\pct\pct\pct\pct

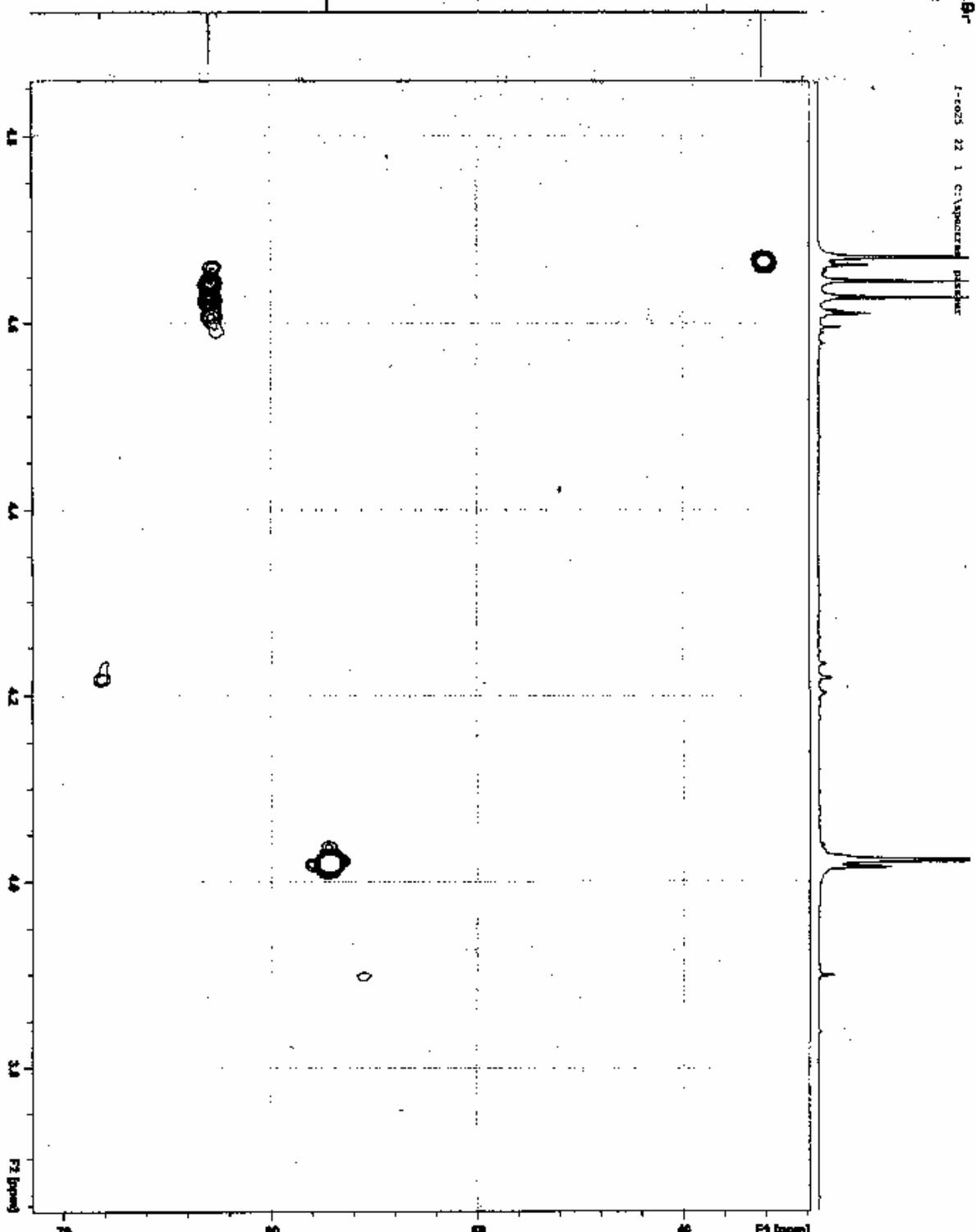


NAME = 2007/11/13  
TIME = 08:10:00  
EXTRM1 = 10000  
PULPROG = hmgpc09p

72 (13C)  
52 - 2048  
67 - 100.13  
68.7 - 4000.261  
71 (13C)  
51 - 1324  
57 - 146.513  
66.7 - 16103.06

2.6

CDCl<sub>3</sub>/TMS



1-1025 22 1 CDCl<sub>3</sub>/TMS product

General  
DATE = 2007/11/03  
TIME = 08:50  
INSTRUM = spect  
PULPROG = zgpg30p

F2 (150)

SI = 2024  
SF = 400.13  
SW P = 4004.361

Acq (150)  
F1 (150)

SI = 1024  
SF = 100.613  
SW P = 1002.06



## Résumé

Le travail présenté dans ce manuscrit porte sur la synthèse des nouveaux composés quinoléiques, type  $\alpha$ -bromocétone quinoléiques utilisés comme des précurseurs de la synthèse de plusieurs produits naturels et des composés biologiquement actifs.

Dans la première partie, nous avons exposé l'importance des dérivés quinoléiques, ces composés occupent une place appréciable dans le domaine pharmaceutique, biologique et agronomique, ainsi nous avons donné quelque méthodes de préparation de ces quinoléines.

Dans la deuxième partie, nous avons cité quelque exemple sur les quinoléines substituées en position 2 et 3 possédant diverses activités biologiques, ensuite nous avons rapporté la préparation des aldéhydes quinoléiques selon la méthode de Meth-Cohn où nous avons bien confirmé l'efficacité de cette méthode.

Enfin, dans la troisième partie nous avons exposé quelque exemple sur l'utilisation des bromocétone dans la synthèse de divers produits biologiquement actifs, ainsi nous avons mis en point une méthode simple de la synthèse des bromocétone quinoléiques.

## Abstract

The work presented in this manuscript concerns the synthesis of the new quinoline compound,  $\alpha$ -bromoketone type quinoline used like precursors of the synthesis of several natural products and compound biologically active.

In the first part, we exposed the importance of the quinoline derivatives, these compounds occupy an appreciable place in the field pharmaceutical, biological and agronomic, and we gave some methods of preparation of these quinolines.

In the second part, we quoted some example on the quinolines substituted in position 2 and 3 having various biological activities, then we reported the preparation of quinoline aldehydes according to the method of Meth-Cohn where we confirmed the effectiveness of this method well.

Lastly, in the third part we exposed some example on the use of the bromoketone in the synthesis of various biologically active products, and we put in point a simple method of the synthesis of the quinoline bromoketone.

## ملخص

العمل المنجز في هذه الرسالة ينص على تصنيع مركبات جديدة من عائلة الكينولينات ، تحوي على وظيفة  $\alpha$ -بروموسيتون حيث تستعمل المركبات التي تتوفر على هذه الوظيفة في تصنيع العديد من المركبات التي لها نشاط بيولوجي و صيدلاني مختلف.

الجزء الأول من هذا العمل يهتم بالدراسة البيولوجية حول الأهمية البيولوجية لمختلف الكينولينات إضافة إلى مختلف طرق التصنيع هذا النوع من المركبات.

الجزء الثاني من العمل يشمل بعض الأمثلة عن المركبات الكينولينية المستبدلة في الوضع 2 و 3 و أهميتها البيولوجية و الصيدلانية كما نتطرق إلى تصنيع المركب 2-Chloro-3-formyl quinoléine .

الجزء الثالث و الأخير من العمل يتطرق إلى إعطاء بعض الأمثلة عن طرق تصنيع المركبات التي تحتوي على الوظيفة  $\alpha$ -بروموسيتون و استعمالاتها في تصنيع بعض المركبات ذات أهمية بيولوجيا و صيدلانية مختلفة ثم يتطرق إلى تصنيع مركبات البرموستون الكينولينية.