REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

IINISTER DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE EL-HADJ LAKHDAR BATNA

FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE CHIMIE

MEMOIRE

Présenté pour l'obtention du diplôme de

MAGISTER

Option : *Chimie Organique*

Par Mlle : GOLEA Lynda

THEME

SYNTHESE D'UNE SERIE D'ALCOOLS & LACTONES QUINOLEIQUES

Devant la commission d'examen :

A. DIBI	***Prof, Université de Batna***	***Président***
M. LAABASSI	***Prof, Université de Batna***	***Rapporteur***
Y. BOUZAHER	***Prof, Université de Batna***	***Examinateur***
M. BENKHALED	***Prof, Université de Batna***	***Examinateur***
N. BEN ALI CHERIF	***Prof, Centre Universitaire Khenchela***	***Examinateur***

Année 2006

Dédicaces

Au terme de ce modeste travail je tiens a dédié à :

- *A mon père, pour son amour, son encouragement, son soutien moral et matériel.*
- *A ma mère, symbole d'affection, d'amour et de sacrifices avec toute ma reconnaissance.*
- *A mes frères et sœurs et mon beau frère.*

Sans oublier Romeissa, Haithem & Nassim

A tous qui me sont chers au monde

Avant - Propos

Ce travail a été effectué au laboratoire de synthèse organique de l'Université de Batna, sous la direction de **M. LAABASSI MOHAMMED**. Je tiens tout particulièrement à lui exprimer ma profonde reconnaissance pour m'avoir proposé le sujet de ce mémoire, et accueilli dans son laboratoire. Je tiens aussi à lui témoigner toute ma gratitude pour tous les conseils, orientations et encouragements, qu'il n'a cessé de me prodiguer, ainsi que l'intérêt qu'il a constamment manifesté pour ce travail.

Mes remerciements s'adressent également à **M. DIBI AMMAR**, Professeur à l'Université de Batna, qui m'a fait l'honneur de présider et de juger ce travail.

Je tiens à exprimer mes sincères remerciements à Messieurs les professeurs **BENKHALED MOHAMMED, BOUZAHER YASSINE** de l'université de Batna et **BEN ALI CHERIF. NOUREDDINE** du centre Universitaire de KHENCHELA pour avoir bien voulu accepter de juger ce travail.

Je tiens aussi à exprimer mes sincères remerciements à Messieurs le Docteur **PAUL MOSSET** et le Docteur **JEAN CLAUDE GUILLEMIN**, pour les discussions fructueuses et la réalisation des analyses physico-chimiques (RMN ^{1}H 400 MHZ) effectuées à l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Rennes. Ainsi qu'à **M. GUENOT PIERRE** Directeur du Centre de Mesures Physiques de l'Ouest pour l'enregistrement des spectres de masse.

Mes remerciements s'adressent également à tous mes collègues et mes amis, particulièrement : **Habiba, Fatiha, Abla, Hanane, Fatima, Hassina, Nabila, Hakim, Haba, Abdelmalek & Rachid.**

Enfin que tous ceux qui ont contribués à la réalisation de ce travail soient ici remerciés.

Abréviations utilisées

DMF : N, N-diméthylformamide

$POCl_3$: Oxychlorure de phosphore

DMSO: Diméthylsulfoxyde

Ac_2O : Anhydride acétique

THF : Tétrahydrofurane

Et : éthyle

Eq : équivalent

Me : méthyle

Rdt : Rendement

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire

Tfus. : Température de fusion

CCM : Chromatographie sur couche mince

IR : Infra-rouge

ppm : parties par million

Rf : Facteur de rétention

PPA : Acide Polyphosphorique

APTH : Acide *para*-toluénesulfonique

Pdécom : Point décomposition

NMDA : N-diméthyl-D-aspartate

Table des matières

Introduction générale..... **01**

Chapitre 1: **Intérêt biologique des dérivés de la quinoléine**

I-1: Introduction..... **03**

I-2: Intérêt biologique des dérivés de la quinoléine..... **04**

I-3: Les méthodes de synthèses..... **08**

I-4: Conclusion..... **15**

Bibliographie..... **16**

Chapitre 2 : **Préparation des alcools quinoléiques**

II-1: Introduction **18**

II-2 : Intérêt biologique des dérivés quinoléiques substitués en position 2et 3..... **19**

II-3: Résultats et discussions..... **27**

1)-préparation des dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléine..... **27**

2)-Protection des fonctions aldéhydes..... **28**

3)-Substitution du chlore en position 2 des quinoléines..... **31**

4)-Déprotection des fonctions aldéhydes..... **34**

5)- Alkylation de la fonction aldéhyde..... **37**

II-4: Conclusion..... **41**

II-5: Partie expérimentale..... **42**

a) Préparation des acétals **42**

b) La substitution nucléophile **47**

c) Déprotection de l'acétal (obtention de l'aldéhyde)..... **52**

d) L'alkylation **57**

Bibliographie..... **63**

Chapitre 3 : **Préparation des lactones quinoléiques**

III-1: Introduction **64**

III-2 : L'activité biologique des dérivés des quinolones..... **65**

III-3 : Rappel bibliographique sur les méthodes de synthèse des quinolones..... **69**

III-4 : Résultats et discussions..... **73**

1) -Synthèse des quinolones..... **76**

2)-Synthèse des oléfines..... **79**

3) -Synthèse des produits alkylés..... **83**

4) -Synthèse des lactones quinoléiques..... **87**

III-5: Conclusion..... **93**

III-6: Partie expérimentale..... **94**

a) -Préparation des quinolones..... **94**

b) -Préparation des oléfines..... **98**

c) -Préparation des produis alkylés..... **103**

d) -Préparation des lactones quinoléiques..... **109**

Bibliographie..... **115**

Conclusion générale..... **117**

Annexes.....

Introduction Générale

Introduction Générale

Depuis les débuts de la recherche pharmaceutique, les produits d'origine naturelle ont été pour les chimistes une de leurs sources d'inspiration pour la création de nouvelles molécules bioactives. Il en a donc été ainsi avec les alcaloïdes du quinquina dont le principal représentant est la quinine.

Ce produit est à l'origine de toute une série de composés antimalariques [1] dont les principaux représentants sont la chloroquine, et la primaquine [2].

La quinine est aussi à l'origine de la découverte des propriétés antiarythmiques de la quinidine[3]. C'est en effet, en 1914, que WENCKBACH constate qu'en soignant des patients atteints de malaria et souffrants de troubles du rythme, les symptômes s'atténuent lors de l'utilisation de la quinine. Les aldéhydes quinoléiques sont également doués de propriétés antiseptiques et comme inhibiteurs de radicaux libres. Donc potentiellement anticancéreux.

Notre laboratoire a développé un axe de recherche consacré principalement à la synthèse de produits nouveaux à base de noyaux quinoléique et au comportement de certains de ces composants vis-à-vis de nouvelles réactions, dans le but d'obtenir de nouveaux produits biologiquement actifs.

Notre travail s'articule sur trois parties :

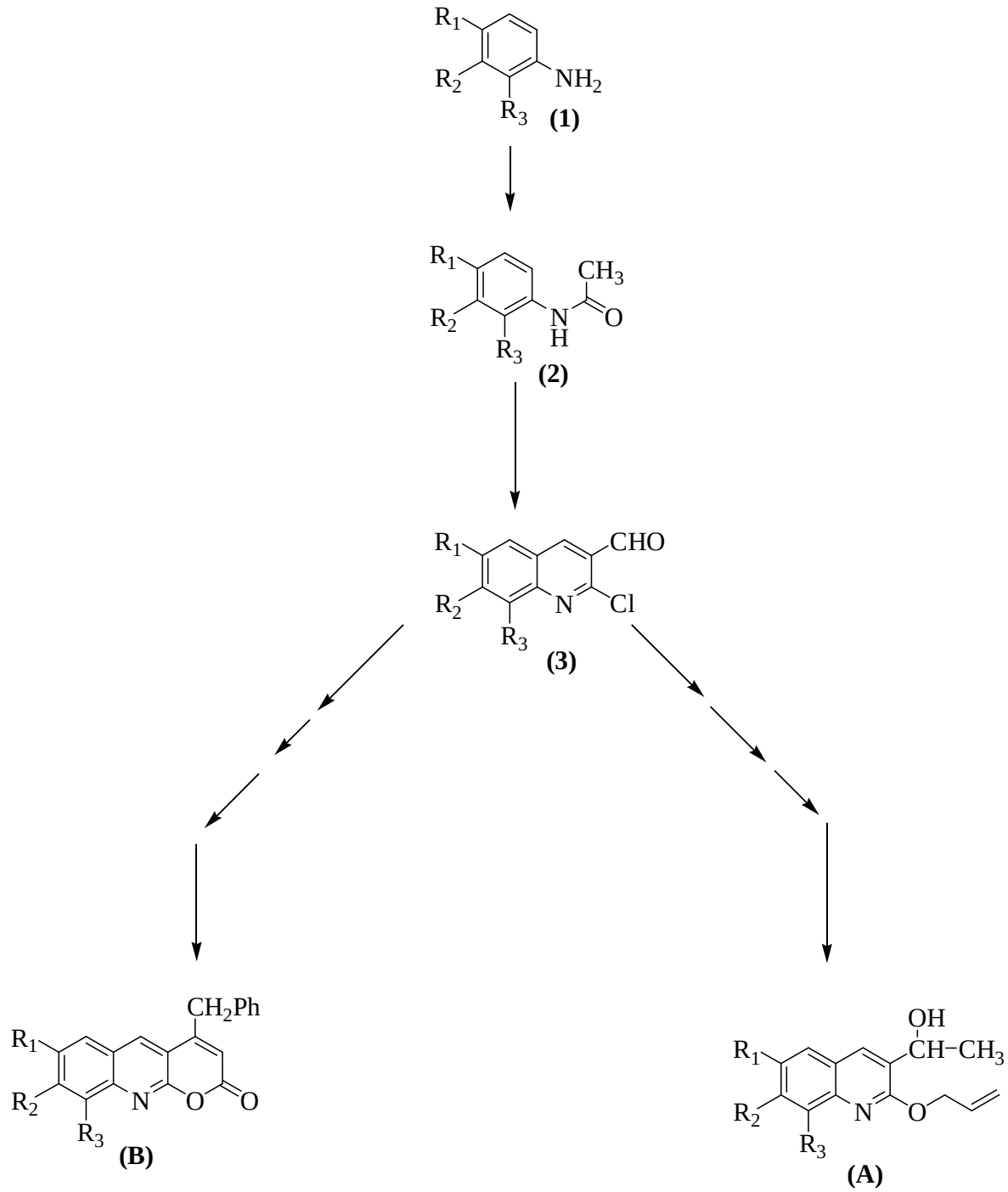
-La première partie, est consacrée aux travaux antérieurs sur les dérivés quinoléiques à savoir : leur activité biologique et leur utilisation dans le domaine médical et les différentes méthodes de synthèse des chloro-2-formyl-3-quinoléines à partir des acétanilides correspondants.

-La deuxième partie concerne la synthèse des alcools quinoléiques par l'utilisation de réactions simples et faciles de mise en œuvre, telle que la protection et la substitution nucléophile et l'hydrolyse puis l'alkylation.

-Dans la troisième partie, on a synthétisé des lactones quinoléiques au moyen d'une séquence courte et efficace à partir des 2-chloro-3-formyl-quinoléines. On a masqué la position 2 sous forme de quinolones, puis l'aldéhyde en position 3 est condensé avec l'acide de Meldrum pour conduire, avec d'excellents rendements aux oléfines correspondants

suivi d'addition conjuguée de $C_6H_5CH_2MgCl$ et enfin l'hydrolyse du motif acide de Meldrum par simple reflux pour obtenir les lactones attendus, comme le montre le Schéma suivant :

Schéma réactionnel général



$R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = H$
$R_1 = CH_3, R_2 = R_3 = H$
$R_1 = R_2 = H, R_3 = CH_3$
$R_1 = R_3 = H, R_2 = OCH_3$
$R_2 = R_3 = H, R_1 = OCH_3$

Chapitre 1
Intérêt biologique des dérivés de la Quinoléine

I-1-Introduction

Les recherches pharmaceutiques sur les produits naturels, représentent une stratégie majeure pour la découverte et le développement de nouvelles substances à intérêt biologique. Les dérivés de la quinoléine sont largement rencontrés dans la nature. Ils sont très utilisés comme des substances anti malariques [1], antibactériennes [3], anti-tumorales [5]et antifongiques. Ils sont utilisés également en teinture tel que le jaune de quinoléine.

La quinine, principe actif extrait de l'écorce du" *quinquina*", représente le plus ancien et le plus connu des dérivés de la quinoléine. Il a été utilisé principalement dans le traitement de la malaria.

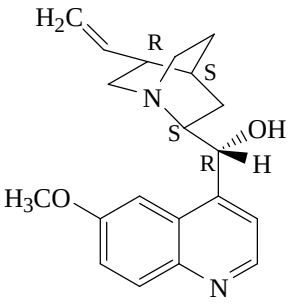
Dans ce qui suit, nous allons donner un bref aperçu sur l'utilisation et l'intérêt biologique de quelques substances à noyau quinoléique avec un rappel bibliographique sur les méthodes de synthèse les plus utilisées du chromophore quinoléique. Les résultats obtenus et les différents commentaires auxquels nous sommes parvenus seront également présentés.

La méthodologie envisagée consiste, à partir de molécules simples (amines aromatiques) et à l'aide du réactif de *Vielsmeier*, d'accéder aux dérivés du 2-chloro-3-formylquinoléine lesquels nous permettront d'accéder à des dérivés quinoléiques activés de structures diversifiées par la suite.

I-2- Intérêt biologique des dérivés de la quinoléine

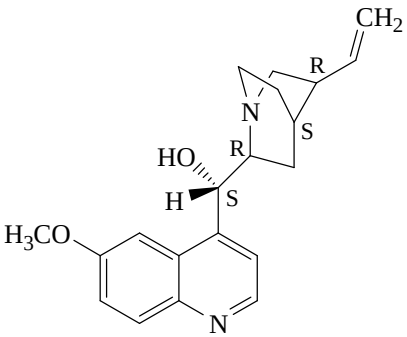
La Quinine 1, a été découverte au Pérou au 19eme siècle, elle a été utilisée contre la fièvre tierce. Les jésuites ont rapporté son usage par les Incas pour soulager la malaria. Ce n'est qu'en 1820 que la substance active fut isolée, sa structure fut décrite un siècle plus tard. La quinine inhibe la protéase, enzyme responsable de la dégradation des acides aminés de l'hémoglobine. Cependant, elle est toxique pour le système nerveux. Des recherches on été menés pour préparer des analogues n'ayant pas cet effet : **la Chloroquine[4] 3** et **la Méfloquine 4** [5]

La Quinidine 2, énantiomère de la quinine **1**, est un régulateur du rythme cardiaque. C'est une substance anti-arythmique[6]**.** Le sulfate de quinidine est employé dans le traitement des tachycardies et de l'arythmie.



1

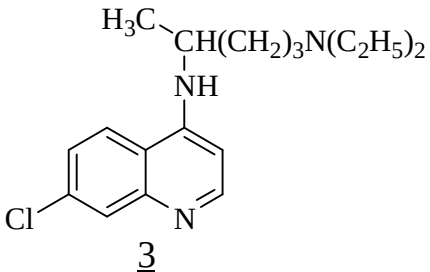
Quinine



2

Quinidine

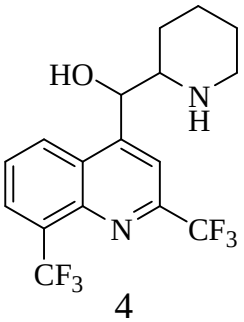
La chloroquine 3 a été décrite en allemangne en 1939. C'est un anti-paludisme efficace utilisé sur quelques plasmodiums.



3

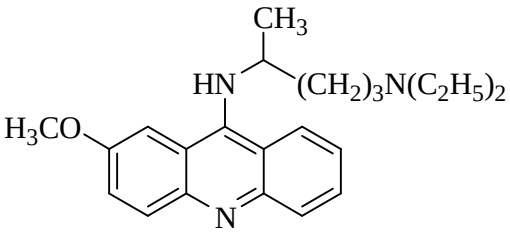
Chloroquine

La Méfloquine 4, commercialisée sous le nom LARIAM, est un agent antimalarique très efficace mais plus toxique [7]. Plusieurs antimalériques ont été préparés tel **la Mépacrine 5,** médicament très efficace contre la malaria malgré ses effets secondaires: nausée, couleur jaune de la peau,… [8]



4

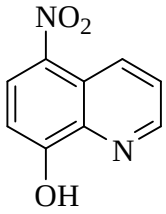
Méfloquine



5

Mépacrine

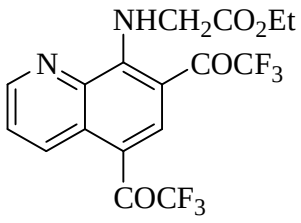
D'autres composés à noyau quinoléique ont prouvé leur efficacité en tant que bactéricides ou antifongiques. Le Nitroxoline (8-hydroxy-5-nitroquinoléine) ou Nibiol **6,** est un agent antibactérien et antifongique utilisé dans le traitement des infections urinaires. En thérapeutique vétérinaire, il est prescrit comme antiseptique urinaire des voies génitales et comme anti-infectieux intestinal. [9]



6

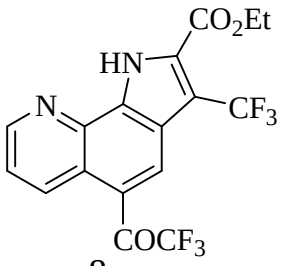
Nibiol

Les composés quinoléiques sont des systèmes hétérocycliques composé **8** qui rentrent dans la structure d'une large variété de produits naturels. Ils possèdent des propriétés pharmacologiques intéressantes par exemple antimicrobiens et antitumorales.[11] Un bon nombre de dérivés de la quinoléine tels que les aminoquinoléines, montrent des activités biologiques intéressantes, par exemple le N-[5,7-bis(trifluoroacetyl)-8-quinolyl]glycinate **7** est un agent antimalarique [10].



7

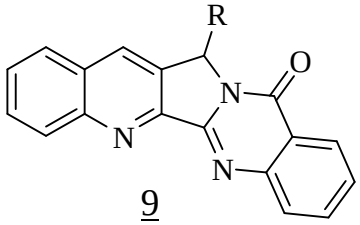
N-[5,7-bis(trifluoroacetyl) -8-quinolyl] glycinate



8

1*H*-pyrolo[3,2-*h*]quinoléine

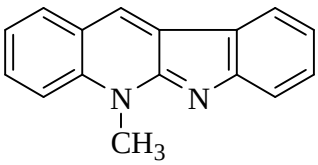
La **luotonin A** **9** et la **luotonin B** **9** sont de nouveaux alcaloïdes quinoléiques isolés de la partie aérienne du *Peganum nigellastrum* lequel est utilisé en médecine traditionnelle chinoise dans le traitement des rhumatismes et des inflammations. La **luotonin A** a prouvé une activité cytotoxique envers les cellules P-300 [12]



9

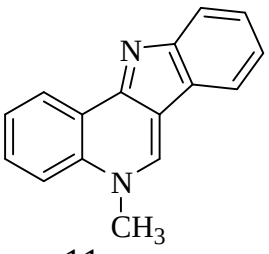
Luotonin A: R=H
Luotonin B: R: OH

Cryptotackieine **10** et Cryptosanguinolentine **11** sont des produits naturels structurellement et bio synthétiquement reliés, qui ont été isolés à partir du "*Cryptolepis sanguilenta"*, un arbre en Afrique qui a été utilisé en médecine traditionnelle comme antimalarique. La Cryptotackieine a montré une activité antispasmodique forte, tandis que la Cryptosanguinolentine est un antimicrobien. [13]



10

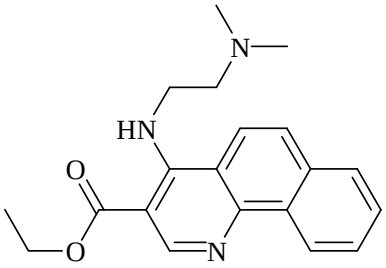
Cryptotackieine



11

Cryptosanguinolentine

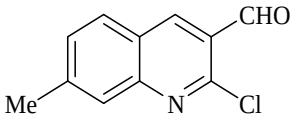
Les dérivés de la benzoquinoléine possèdent une activité large et diversifiée dans le domaine biologique et plus particulièrement dans les domaines pharmacologique et thérapeutique [14], comme le 4-(2-(N, N-diméthylamino-éthylamino)benzo[*h*]quinoline-3-acide carboxylique éthyle ester **12** qui est un agent antitumoral.



12

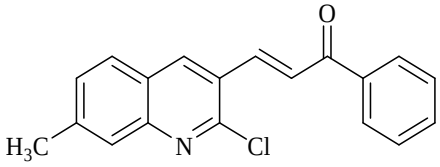
4-(2-Dimethylamino-ethylamino)-benzo[*h*]quinoléine
-3- acide carboxylique éthyl ester

Des recherches menées au département de biologie au sein de l'université de Constantine ont montré que le composé **14** possède un potentiel immunomodulateur *in vivo* et qu'il stimule les macrophages de la muqueuse ainsi que d'autres cellules telles que les lymphocytes [15]. Il a été démontré également, que le 2-chloro-3-formyl-7-méthylquinoléine (substance **13**) possède de bonnes propriétés antioxydantes [16], alors que son analogue α, β insaturé, le 1-phenyl [3- (2chloro7-methylquinolyl)] 2- propen-1-one (substance 14) n'en possède pas.



13

2-chloro-3-formyl-7-méthyl quinoléine



14

1-phenyl[3-(2-chloro-7-méthylquinolyl)]2-propéne
-1-one

I-3- Les méthodes de synthèse des dérivés de la quinoléine

L'importance des dérivés de la quinoléine dans différents domaines et en particulier en chimie et en biologie a conduit au développement de nombreuses méthodes pour leurs préparations. Les dérivés de la quinoléine sont souvent préparés avec facilité. Il existe un nombre considérable de méthodes de synthèse. Les méthodes développées pour préparer de nouvelles molécules, dérivés de quinoléine sont variées, nous décrirons les principales dans ce qui suit.

La première synthèse de quinoléine a été réalisée par Z. D. M. **Skraup** en 1880 [17], elle consiste à faire réagir l'aniline, l'acide sulfurique, le glycérol et un oxydant doux, à une température supérieure à 100°C, cette réaction peut devenir très violente. La réaction est illustrée dans le schéma qui suit (**Schéma 1**)

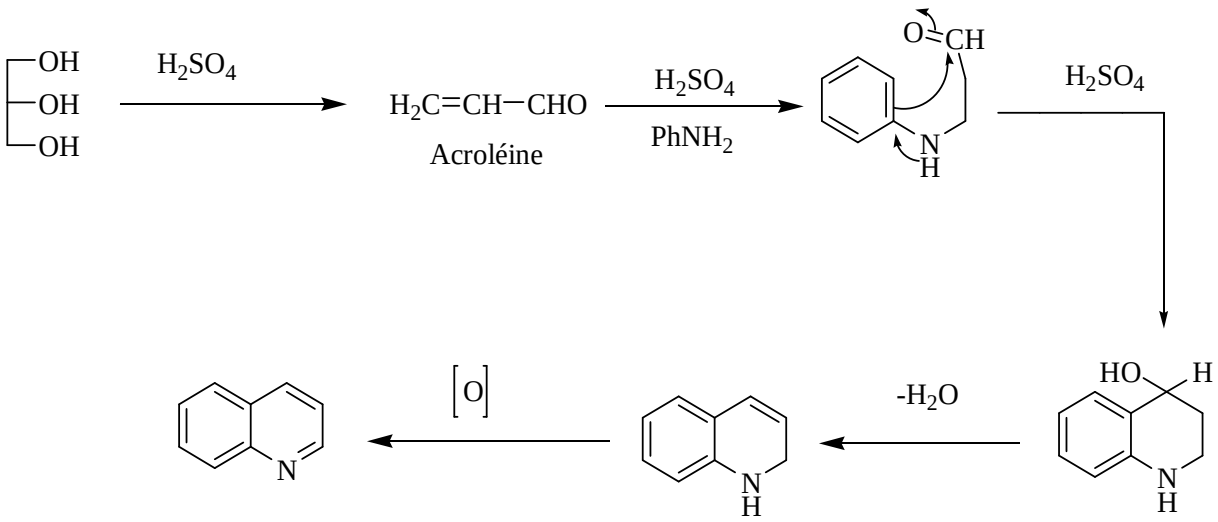
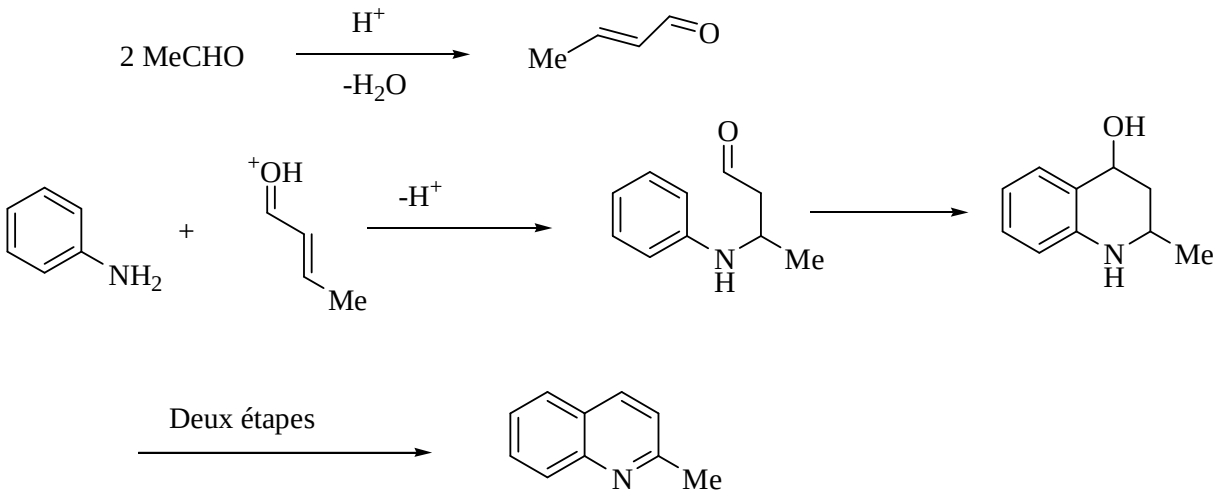


Schéma1

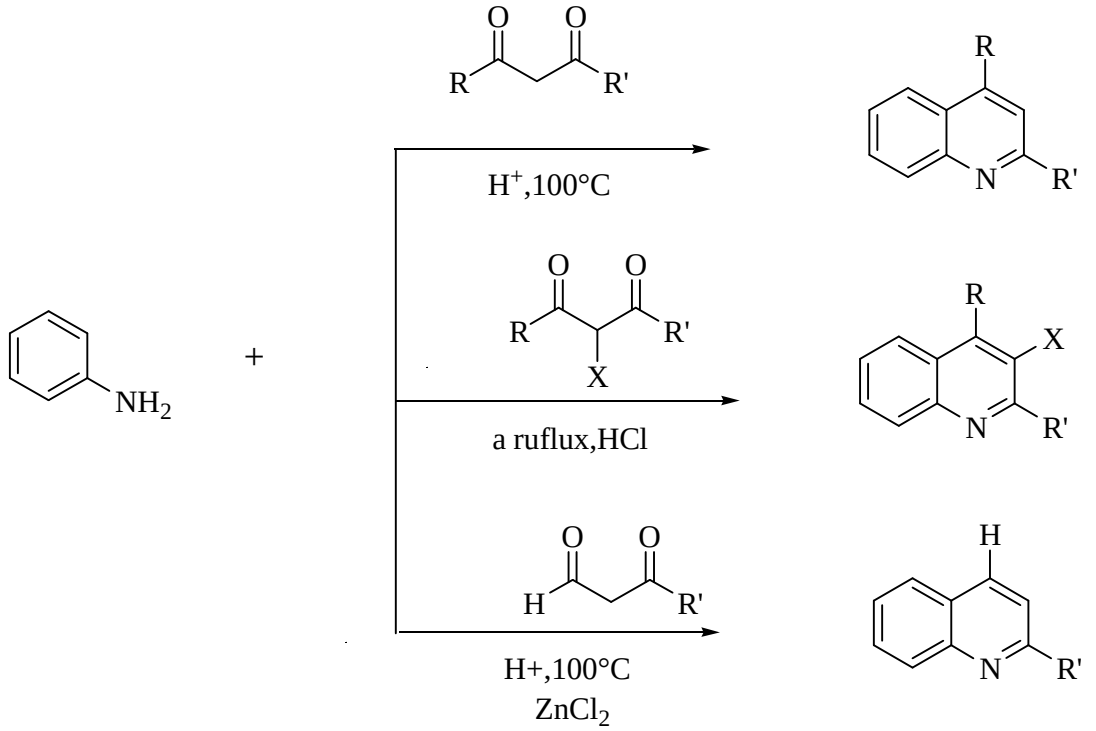
La synthèse de **Doebner-von Miller** est une variante de celle de **Skraup,** c'est une réaction entre une arylamine et un aldéhyde ou une cétone α, β-insaturés. Dans la réaction de **Doebner** [18]et **von Miller**, les aldéhydes ou cétones α, β- insaturés sont directement mis en réaction avec les dérivés de l'aniline. La réaction est représentée dans le schéma suivant (**Schéma 2**).



Quinaldine

Schéma 2

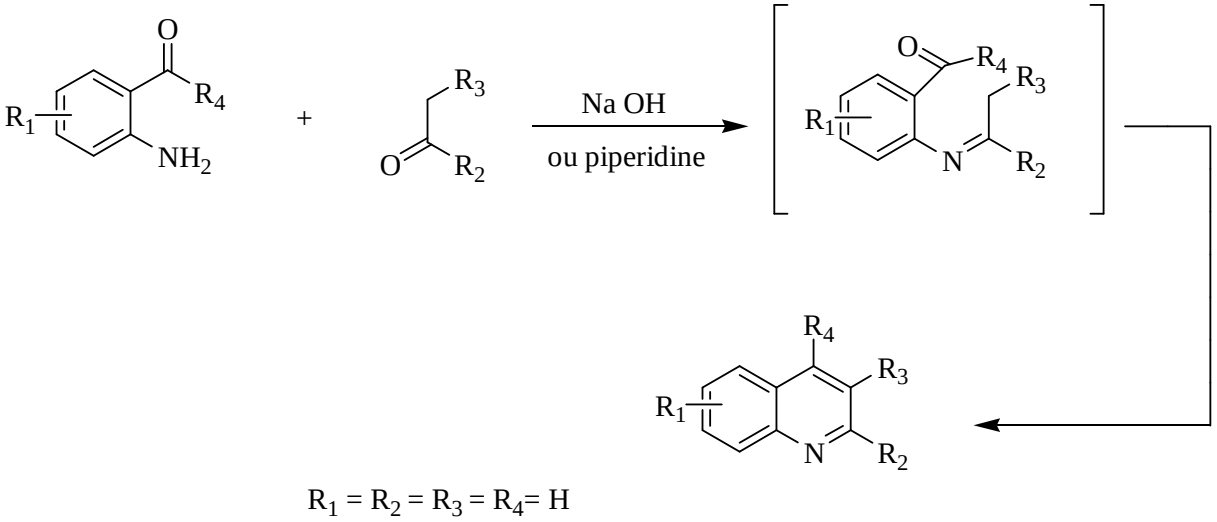
La synthèse de **Combes**[18,19] est l'une des méthodes de préparation des dérivés de la quinoléine. Elle consiste à chauffer un mélange d'un β-dicétone ou d'un aldéhyde β-cétonique avec des arylamines à 100°C, en présence d'acide fort. La réaction est représentée par le **Schéma 3**.



R= alkyl, aryl
R'= H, alkyl, aryl
X= CN, NO_2

Schéma 3

La synthèse de **Friedlander** [20] et ***Coll***. est une condensation, dans un milieu basique, d'un composé possédant une fonction carbonyle et un dérivé de l'*o*-aminobenzaldehyde ou l'*o*-aminoacétophénone. Les bases de Schiff ainsi formées, seront cyclisées en dérivés quinoléiques différemment substituées selon le schéma **4**, suivant :



$R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = H$

Schéma 4

La synthèse de **Pfitzinger** [21] est une modification de la méthode de **Friedlander**. Elle est réalisée dans un milieu basique générant l'ion *o*-aminobenzoylformiate. Ce dernier réagit avec un dérivé carbonylé pour produire la 4-carboxyquinoléine. La séquence réactionnelle est résumée dans le schéma ci-dessous [22](**Schéma 5**).

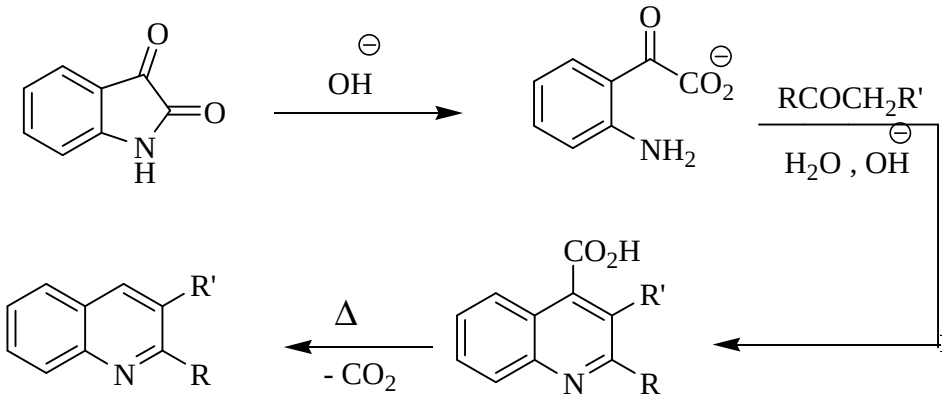


Schéma 5

Les dérivés quinoléiques peuvent être préparés par une extension de cycle. Le 2-méthylindole est transformé en dérivés quinoléiques par l'action d'un halogénure d'alkyle (équations 1 et 2) ou par l'action de EtONa dans le chloroforme (équation 3). Les séquences réactionnelles sont résumées dans le schéma suivant N° = **6**. [23]

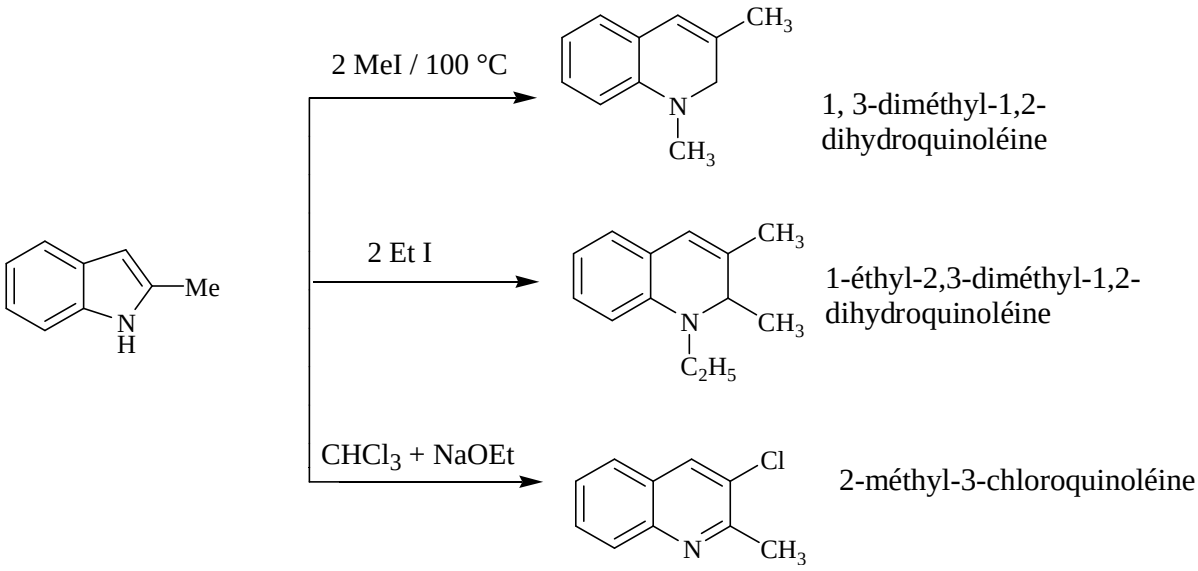


schéma 6

E. Boston [24] a préparé des dérivés de la quinoléine en faisant réagir l'E-ethoxy acryloyl chloride avec 4-bromoaniline. L'amide obtenu est cyclisé en présence de l'acide sulfurique pour donner 6-bromoquinol-2-one, comme le montre le Schéma N° = **7**.

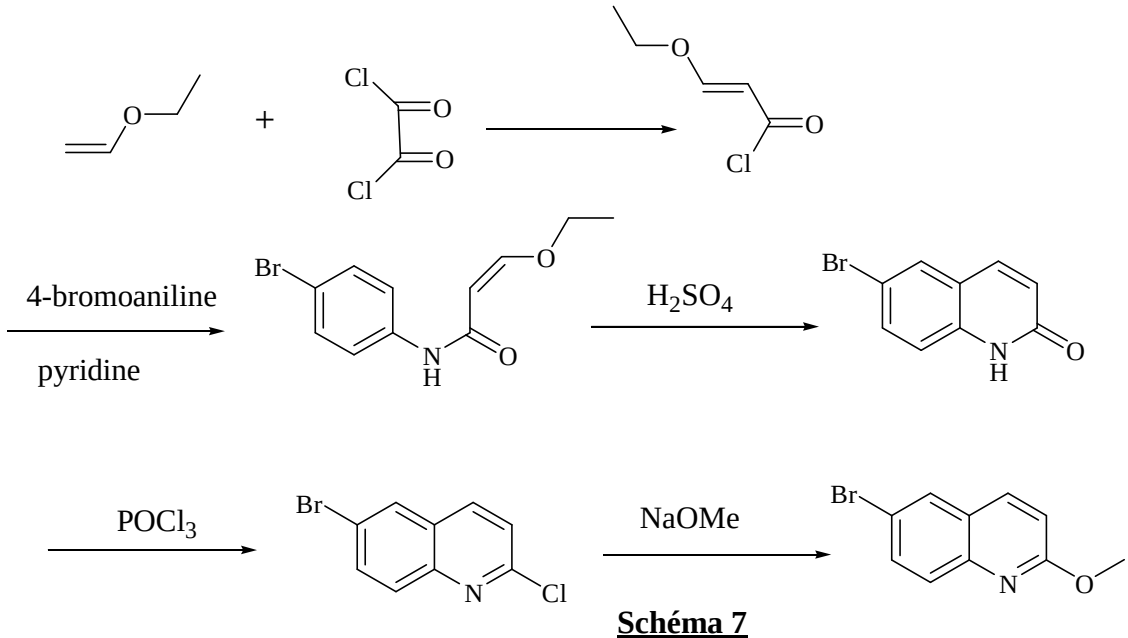
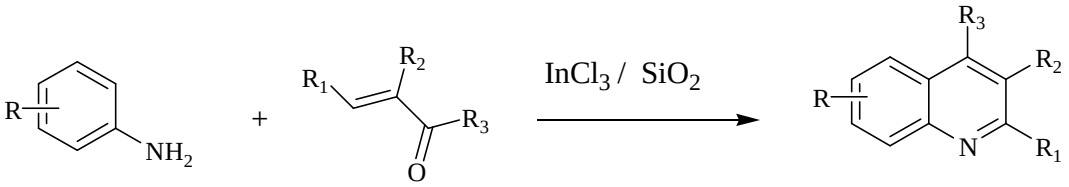


Schéma 7

La méthode classique pour la préparation de la quinoléine est la procédure de **Skraup.** Cependant, elle exige une grande quantité d'acide sulfurique à une température supérieure à 150°C, et la réaction est souvent violente.

Brindaban[25] et ***coll***. ont rapporté un procédé simple et efficace pour la synthèse des dérivés de la 4-alkyl quinoléines par la réaction, dite 'pot pote', des dérivés de l'aniline avec des alkyl vinyle cétones sur un support solide qui est le gel de silice, en présence de $InCl_3$. La séquence réactionnelle est représentée dans le **schéma 8**.

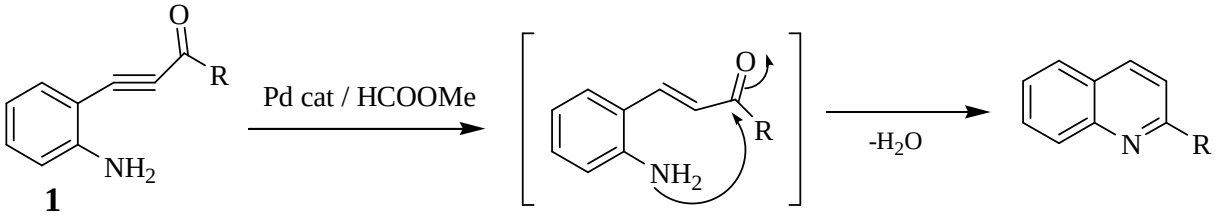


R = H, O-Me, Ph.

R_1= R_2 =R_3 = H, Me, Ph

Schéma 8

Une synthèse efficace a été développée pour l'obtention de la quinoléine substituée à partir d'aniline correspondant. Le traitement de **1** dans l'ester d'acide formique en présence du Palladium comme catalyseur donne les 2- aryle ou le 2- vinylquinoléines avec de bons rendements [26], comme le montre le **Schéma 9**.



R = aryle, vinyl

Schéma 9

La méthode de **Otto Meth-Cohn** et ***Coll.*** est l'une des méthodes largement utilisée pour la préparation des dérivés de la quinoléine. [27] C'est une synthèse très efficace rencontrée dans la préparation de plusieurs produits à noyau quinoléique. L'action de réactif de Vielsmeier $POCl_3$/DMF sur des anilides donne les dérivés de la quinoléine différemment substituée. [28](**Schéma 10**)

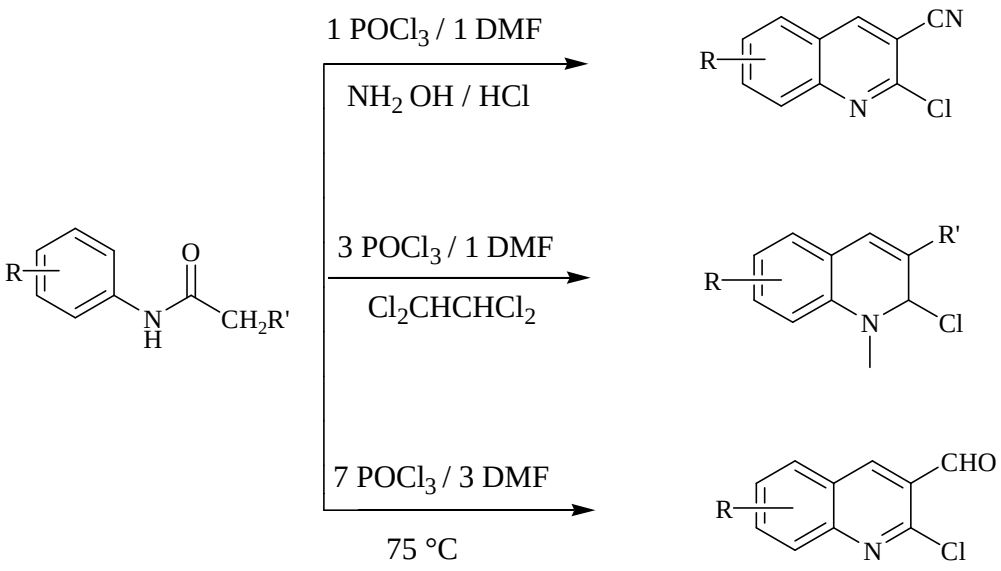
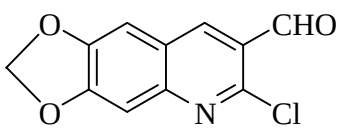
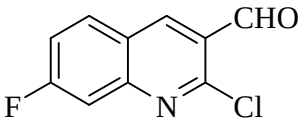


Schéma 10

Cette voie d'accès a été largement utilisée dans le Laboratoire des Produits Naturels d'Origine Végétale et de Synthèse Organique du département de Chimie de la faculté des Sciences de l'Université Mentouri-Constantine, pour la préparation de nouveaux dérivés quinoléiques, par exemple 2-chloro-6,7-déoxyméthyl-3-formylquinoléine et 2-chloro7-fluoro-3-formylquinoléine [29]. (**Schéma 11**)



2-chloro-6,7-déoxyméthyl-3-formylquinoléine



2-chloro-7-fluoro-3-formylquinoléine

Schéma 11

Cette méthode constitue une voie simple et efficace utilisée pour la préparation des dérivés quinoléiques.

Les dérivés de l'acétanilides sont préparés par une réaction de condensation d'un dérivé de l'aniline et l'anhydride acétique en présence d'acétate de sodium et de l'acide chlorhydrique. L'action du réactif de Vielsmeier sur les dérivés de la N-phénylacétamide donne accès aux dérivés quinoléique possédant un groupement formyle en position 3. Ceci est illustré dans le **Schéma N° = 12**.

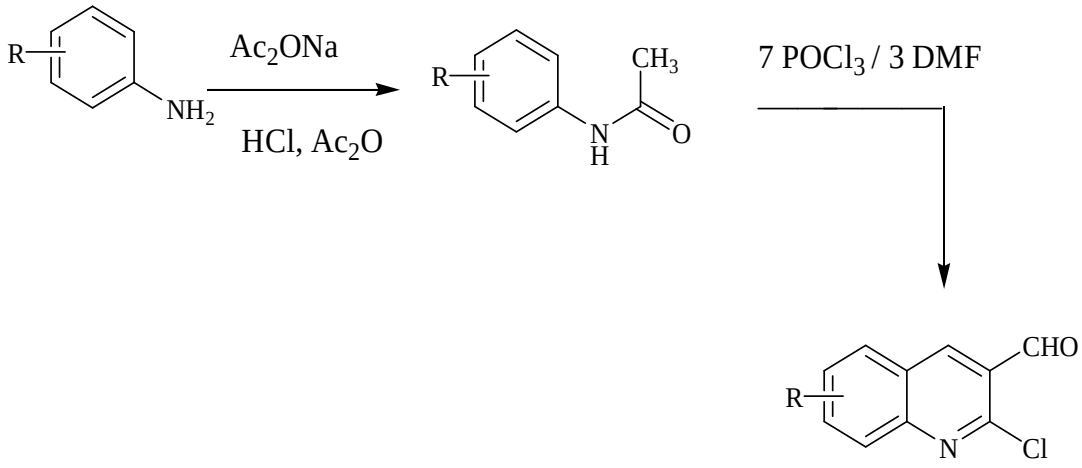


Schéma 12

I-4- Conclusion

Dans ce premier chapitre, nous avons donné un bref aperçu sur l'importance des dérivés de la quinoléine, qui occupent une place appréciable dans plusieurs domaines, précisément sur les plans pharmaceutique et thérapeutique.

Nous avons fait un rappel bibliographique sur les méthodes de synthèse de ces dérivés parmi lesquelles nous avons sélectionné celle décrite par Otto Meth-Cohn [27,28], Pour l'obtention des composés 2-chloro-3-formylquinoléines qui sont considérés comme des produits de départ importants pour l'obtention d'autres substances prometteuses comme nouveaux remèdes.

Bibliographie

Bibliographie

1-M. Schroderet, « *Pharmacology* », **1989**, Vol. I, p. 636-747.

2- H. Breuer, «*Atlas de la Chimie*», Ed. 1, **2000**, p. 411.

3-W.Solomon, «*The Chemistry of Alkaloïdes*», Van Nostrand Renihold. Ed. S. W. Pelletie, New york, **1970**, p. 301.

4- D. Barton, D. Ollis, «*Comprehensive Organic Chemistry*», First edition , Vol. IV, **1979**, p. 160-190.

5-N.l.Alling, M.P.Canh, D.C.De joigh, C.R.Johnson, N.A.Lebel, C.L.Stevens,"*Chimie Organiqu*e", éd.McGrawn-hill, TomeIII, **1984**, p.774

6- N.l.Alling, M.P.Canh, D.C.De joigh, C.R.Johnson, N.A.Lebel, C.L.Stevens,"*Chimie Organiqu*e", éd.McGrawn-hill, Tome III, **1975**, p.774

7-P.J.Schlagenhauf,*Travel.Med*, **1999**, 6, 122

8-I.L.Finar,*"Organic Chemistry*", 4e Eddition., **1969**,p.776

9-F.Dorvault,"*L'officin*e", XXIe Eddition, **1982**, p.346.

10- J.Bunnett, F.E. Zahler, *R.E.Chem.Rev*, **1951**, 49, 273.

11- O.Etsuji , T.Norikado , *Synlett*,**1999**, 2, 210-211.

12- Z.Mahj, .Y.Hano,T. Nomura,Y. Chen, *J. Heterocycles*, **1997**, *46*, 541.

13-P. M.Fresneda, P. Molinam, S.Delgado, *Tetrahedron Letters*, 40, **1999**, 7275-7278.

14-A.Boyd, G.W.Mackay, *J.Chem.Soc*.1, **1999**, 16, 2315-2321.

15-K.Laalaoui,"*Thèse de Doctorat d'état*", Université Mentouri-Constantine, **2003.**

16-K.Laalaoui,D.Bendjeddou,H.Menasra,A.Belfaitah,S.Rhouati, D.Satta, *J.Egypt.Ger.Soc*. *Zool*, **2003**,95.

17-R.Milcent,"*Chimie organique hétérocyclique*"EDP.Science.**2003**, p.419.

18-N.J.Tom, E, M.Ruel, *synthés*e, **2001**, 9, 1351-1355.

19- R.Milcent,"*Chimie organique hétérocyclique*"EDP.Science, **2003**, p.415

20- R.Milcent,"*Chimie organique hétérocyclique*"EDP.Science, **2003**, p.417

21-W.Pfilzinger, *J.*Prakt.*Chem*, **1886**, 33,100

22-M.A.Alonso,M.Blanco, C.Avendano, J.Carlo,"*Heterocycles*", Vol-36, N°10, **1993,**231-232

23- R .Milcent,"*Chimie organique hétérocyclique*" EDP .Science, **2003**, 423

24-E.Baston, A.Palusczark, R.W.Hartmann.EUR.*J.Med.Chem*, 35, **2000**, 931-940

25-B. C.Ranu, A. Hajra, U. Jana, *Tetrahedron Letters*, 41, **2000**, 531-533

26-S.Cacchi, G. Fabrizi, F.Marinelli, *Synlett* , 4, **1999**, 401- 404

27-O.Meth-Cohn, B.Narine, B.Tarnouwski, *J.Chem.Soc.Perkin trans I*, **1981**, 1520

28- O.Meth-Cohn, S.Rhouati, B.Tarnouwski.*J.C.S.Perkin I*,**1981**, 1537

29-A.M.Bouraiou,"*Mémoire de Magistère*", université Mentouri-Constantine, **2004**.

Chapitre 2
Synthèse des Alcools Quinoléiques

II-1-Introduction

Les alcools sont des composés très importants en chimie organique. Les différentes applications de ces molécules ont suscité un intérêt grandissant de la part des chimistes, traduit par la recherche de nouvelles molécules et méthodologies pour leur synthèse.

Les recherches biologiques et pharmacologiques, sur les quinoléines substituées surtout en position 2, montrent que ces dernières possèdent une activité biologique très intéressante. Notre objectif est de préparer de nouvelles molécules possédant le noyau quinoléique substitués en position 2 et 3, qui seront soumises par la suite à une évaluation de l'activité biologique. La procédure établie consiste à l'utilisation des réactions simples et faciles de mise en œuvre. Cette synthèse ne nécessite pas des réactifs très élaborés.

Dans le présent chapitre, nous allons présenter l'importance biologique ainsi que les méthodes de préparation des dérivés d'alcools quinoléiques. Nous nous limiterons à la description des méthodes les plus importantes.

Les alcools quinoléiques sont préparés par une série de réactions: la première est une protection de la fonction aldéhyde, qui sera suivie par une substitution nucléophile et une déprotection et enfin une addition de réactif de Grignard selon le **schéma N° =1**

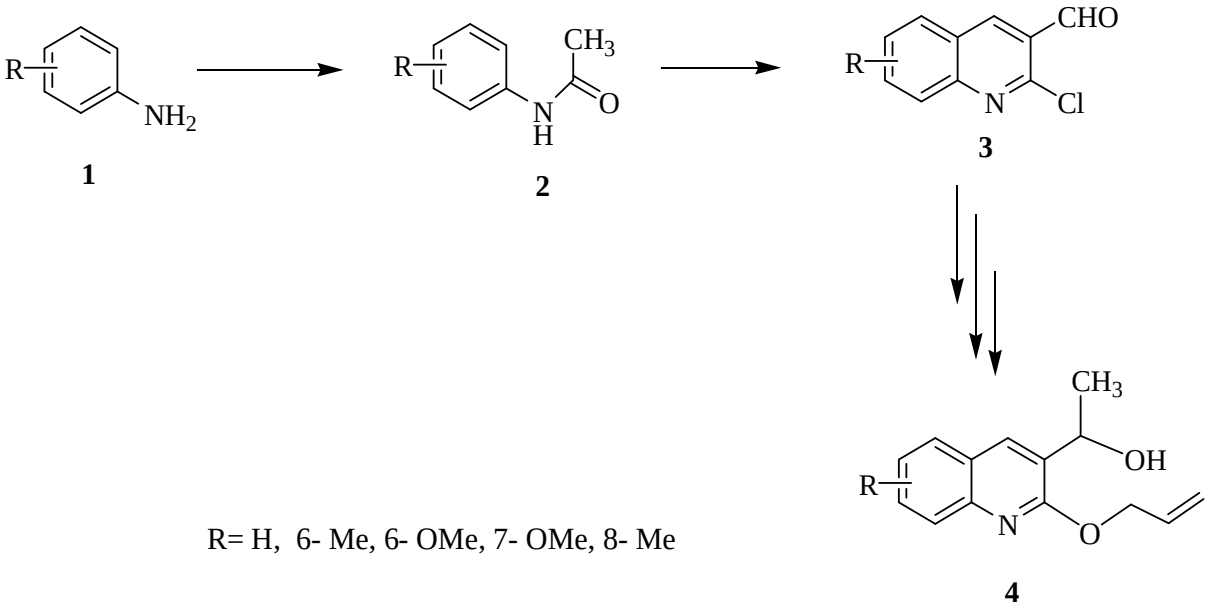
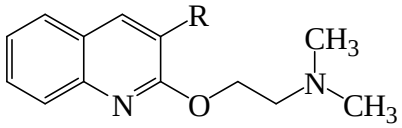


Schéma 1

II-2-Intérêt biologique des dérivés quinoléiques substitués en position 2 et 3

Les composés quinoléiques substitués en position C_2 et C_3 occupent une place très importante en chimie. Ils sont largement utilisés dans le domaine pharmaceutique.
Dans ce qui suit, nous présenterons quelques exemples d'utilisation des dérivés quinoléiques substitués en position C_2 et C_3.

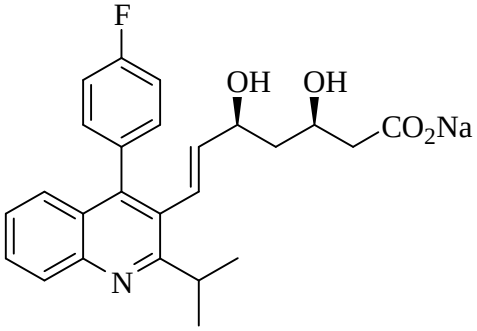
Le composé, 2-(aminoalkoxy) quinoléine **1** est très utilisé comme psychotrope, il agit également sur le système nerveux central.[1]



1

R= alkyl, cyclopropyl, Ph

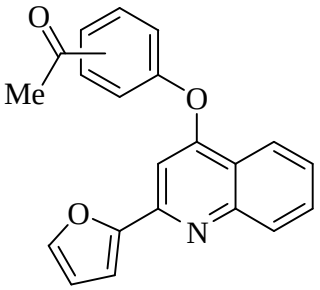
Des tests, *" in vitro* ", ont prouvé que le 7-(2-isopropyl-4-(4-fluorophényl)-3-quinolyl) 3,5-dihydroxy-6-heptanoate de sodium **2**, possède une activité inhibitrice de l'enzyme 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) Réductase, ce qui limite la biosynthèse du cholestérol.[2]



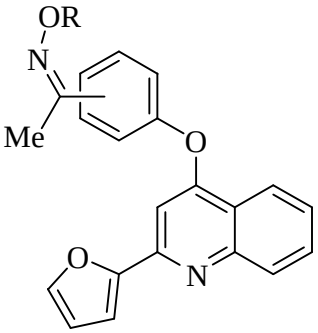
2

7-(2-isopropyl-4-(4-fluorophényl)-3-quinolyl) 3,5-dihydroxy-6-heptanoate de sodium

Y.L.Chen et ***coll.*** [3] ont étudié l'effet anti-inflammatoire des dérivés 2-(furan-2-yl)-4-(phénoxy) quinoléine **3** et **4**. Ces derniers ont montré un pouvoir d'inhibition de la formation de TNF-α (substance de l'inflammation).



3

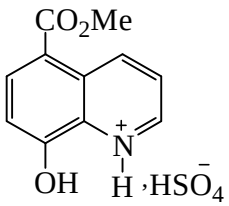


4

D'autres composés comportant le noyau de la quinoléine sont utilisés dans le domaine de l'agrochimie. Nous citons comme exemples :

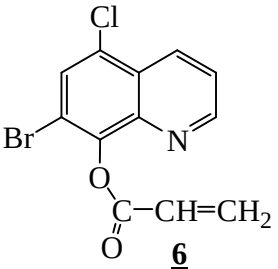
-**l'Imazaquine**[4] **7** qui est un herbicide très puissant occupant un large spectre d'action.

-**le Quinacétol 5** et **l'Halacrinate 6** sont parmi les antifongiques les plus employés en agriculture.



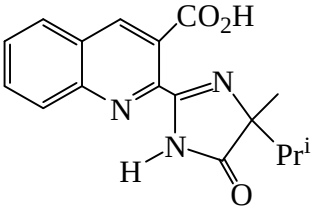
5

Quinacétol sulfate



6

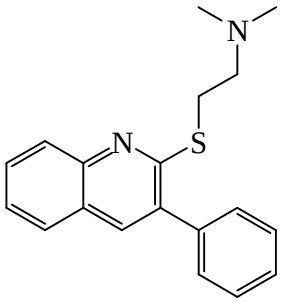
Halacrinate



7

Imazaquine

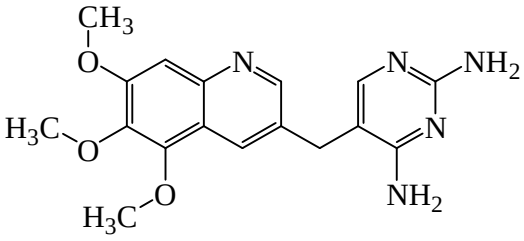
Une étude a montré que le 2-[[2-(diméthylamino) éthyl]thio]-3-phénylquinoléine **8** est un antagoniste des récepteurs ($5\text{-}HT_2$) avec une faible affinité envers les récepteurs d'autres neurotransmetteurs [5].



8

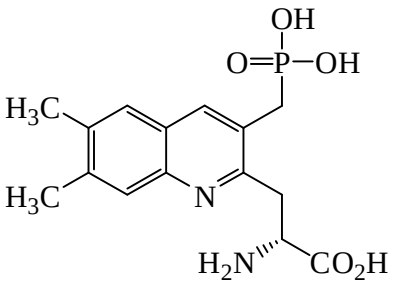
2-[[2-(diméthylamino) éthyl] thio]-3-phényl-quinoléine

Les auteurs décrivent la synthèse et l'évaluation de l'activité antibactérienne "*in vitro*" de nouvelles 2, 4-diamino-5- (quinol-3-yl) méthylpyrimidines. Le composé le plus actif est le 2, 4-diamino-5- (triméthoxy-5, 6, 7- quinol-3-yl) méthylpyrimidines (Composé **9**) qui présente une notable synergie avec le sulfaméthoxazole vis-à-vis des germes à $Gram^+$ et à $Gram^-$. [6]



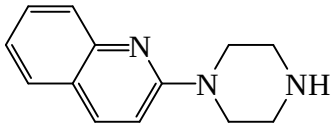
9

Les antagonistes du récepteur (**NMDA**) (N-méthyl D-aspartate) ont un grand intérêt pour leur utilisation potentielle comme agents thérapeutiques surtout contre l'épilepsie, le (R)α –amino-3-(phosphonométhyl)-2-quinoléine propanoïque **10**, possède également une activité analgésique. [7]



10

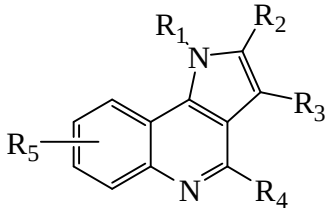
Le 2-(1-pipérazine) quinoléine **11**, est un agoniste des récepteurs 5-HT avec une affinité remarquable pour les deux types de $5H_1$ et $5H_2$. [8]



11

2-(1- pipérazine) quinoléine

Les Pyrolo [3, 2-c] quinoléines **12** sont des composés très importants. Ils ont montré diverses activités biologiques telles que l'inhibiteur de H^+/K^+ ATPase, ils sont aussi utilisés comme agents anti-inflammatoires [9]

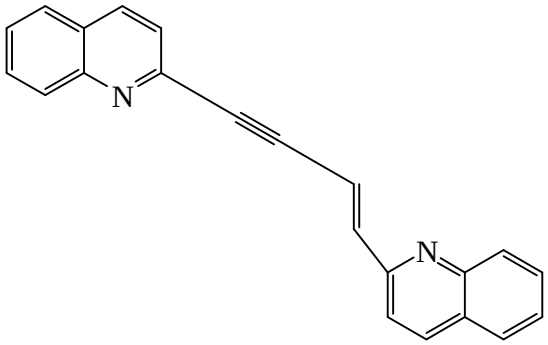


12

R_4 = butyl, méthyl, phényl

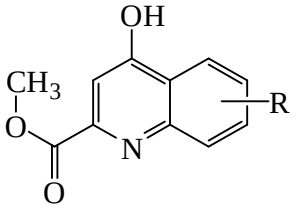
R_3 = méthyl, CH_2OH

Les quinoléines substituées en position 2 (composé ci-dessous) ont, à coté de la propriété anti protozoaires, un pouvoir antirétroviral pour les cellules transformées HIV-1 et HTLV-1.[10]



13

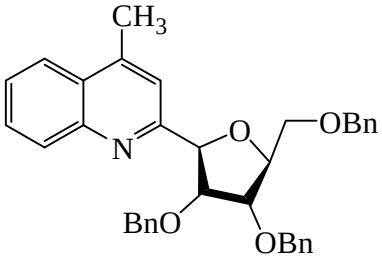
L'acide 4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique méthyl ester, a été obtenu à partir de la méthode de **Conrad** et **Limpach** [11], tandis que l'activité biologique de ce produit **14** empêche l'activité du canal d'ATP-K^+ de la membrane pancréatique des cellules β.



14

R = Me, Ph

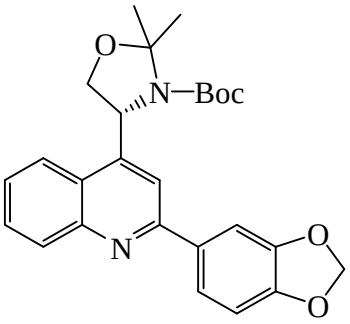
D'autres molécules à noyau quinoléique tels que les composés ci- dessous **15**, ont été synthétisées à partir des réactions radicalaires dans des conditions très élaborées, mais les recherches pharmacologiques " *in vivo*" n'ont pas encore prouvé leur efficacité biologique. [12]



15

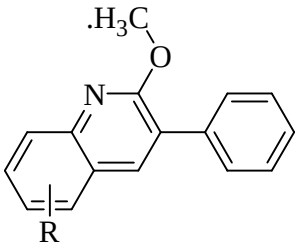
2-(3,4-bis-benzyloxy-5-benzyloxymetyl-
tetrahydro-furan-2-yl)-4-méthyl-quinoléine

Des recherches biologiques et toxicologiques sur le composé ci-dessous **16** montrent qu'il possède une activité biologique fort intéressante. Il est utilisé comme antibiotique glycopeptidique. [13]



16

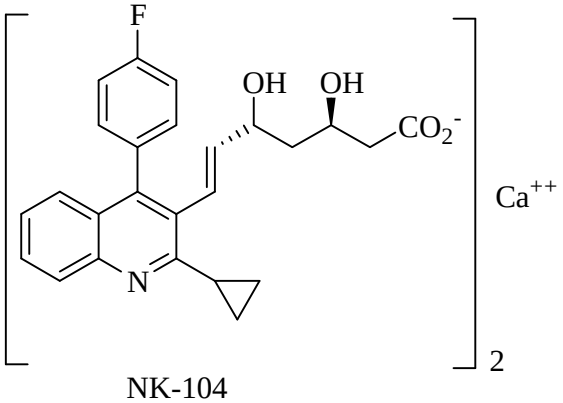
Du point de vue pharmaceutique, les dérivés de 2-méthoxy-3-phénylquinoléine **17**, possèdent une activité contre la prolifération des cellules tumorales [14] qui est très efficace.



17

R= OH, alkyl, aryle, ester

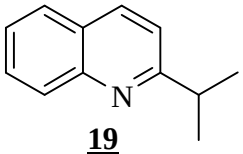
NK-104 (pitavastatin calcium : monocalcium bis [(3R, 5S, 6R) -7- (2-cyclopropyle - 4-(4-fluorophenyl)-3-quinolyl) -3,5-dihydroxy-6-heptenoate] **18** possède une activité antilipidimique.[15]



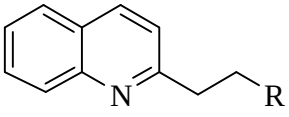
NK-104

18

Les maladies parasitaires, en particulier la leishmaniose, tuent des centaines de milliers de personnes chaque année dans le monde, principalement dans les pays du sud. La forme la plus sévère de leishmaniose (la forme viscérale ou "Kala-azar"), affecte environ 500000 personnes par année et se révèle mortelle en l'absence de traitement [16].
Ainsi une nouvelle alternative pour de nouveaux médicaments et composants a été adoptée. Des études ethnopharmocologiques ont été entreprises dans ce sens par des chercheurs de l'IRD en Amérique du sud, notamment. Ces derniers, en collaboration avec des chercheurs du CNRS [17, 18], ont étudié et découvert des alcaloïdes de la famille chimique des quinoléines, dotés de propriétés antiparasitaires. Ces molécules, obtenues par synthèse chimique, sont des analogues de quinoléines isolées initialement d'une plante bolivienne, *Galipea longiflora* (*Rutaceae*). Des expérimentations menées sur des souris infectées par la leishmaniose viscérale ont montré que les quinoléines **19** à **21** étaient efficaces, pour traiter cette forme grave de la maladie.



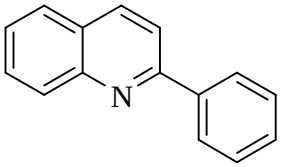
19



20

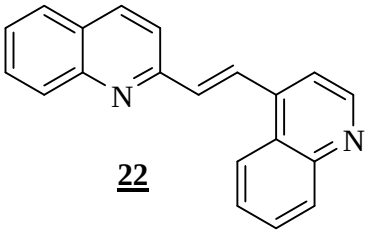
R = CH_3, C_3H_7, $C_{12}H_{25}$

.

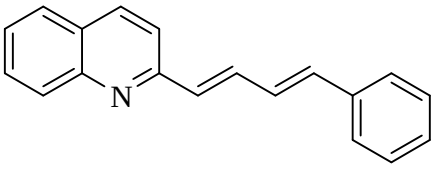


21

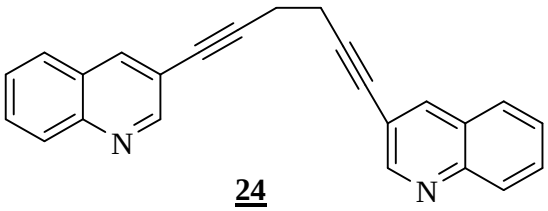
Une centaine de quinoléines [19] substituées ont été testées « *in vitro* » sur différents parasites, notamment ceux responsables des formes cutanées et viscérales de la leishmaniose, puis sur deux rétrovirus, le VIH (responsable de la pandémie du sida) et le HTLV-1(Virus de la leucémie des cellules T humaines). Le groupe de **Alain Fournet** montre que les quinoléines ci-dessous **22** à **25** ont été capables de bloquer, in vitro, la réplication du rétrovirus VHI, sans toutefois s'avérer toxiques vis-à-vis des cellules hôtes. D'autres se sont révélées actives contre HTLV-1, l'une étant capable d'inhiber, à très faible dose, la prolifération du rétrovirus en diminuant de 76% la charge virale.



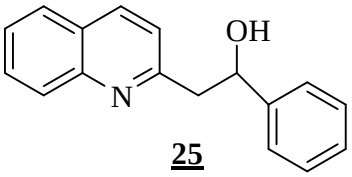
22



23

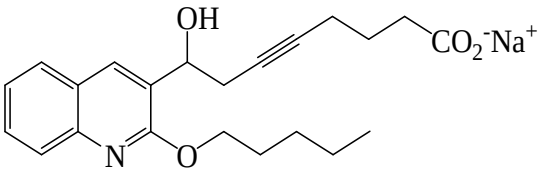


24

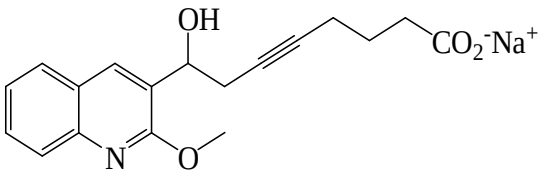


25

Caijo Frédéric[20] a préparé deux dérivés quinoléiques **26** et **27**, le 8-hydroxy -8-(2 pentyloxyquinoléine-3-yl) oct-5-ynoate de sodium, et le 8-hydroxy-8-(2-méthoxy-quinoléine-3-yl) oct-5-ynoate de sodium**,** qui sont des analogues du 8 (S)-HETE et il a étudié leur interaction avec les PPARs (Proliferator Activated Receptors), leur rôle semble être prépondérant dans le stockage des lipides. Ces molécules ont donné des résultats très encourageants in vitro sur les tests PPARs comparées aux antidiabétiques.



26



27

II-3 - Résultats et discussion :

L'intérêt suscité par cette classe de composés et leur efficacité dans le domaine thérapeutique, biologique et pharmacologique… Nous a amené à établir une synthèse de nouveaux alcools quinoléiques qui sont inconnus dans les travaux de la littérature, et de les soumettre à une étude d'activité biologique par la suite, dans le but d'aboutir à de nouveaux principes actifs.

Notre approche à ces alcools est représentée par le **Schéma Rétrosynthétique1**

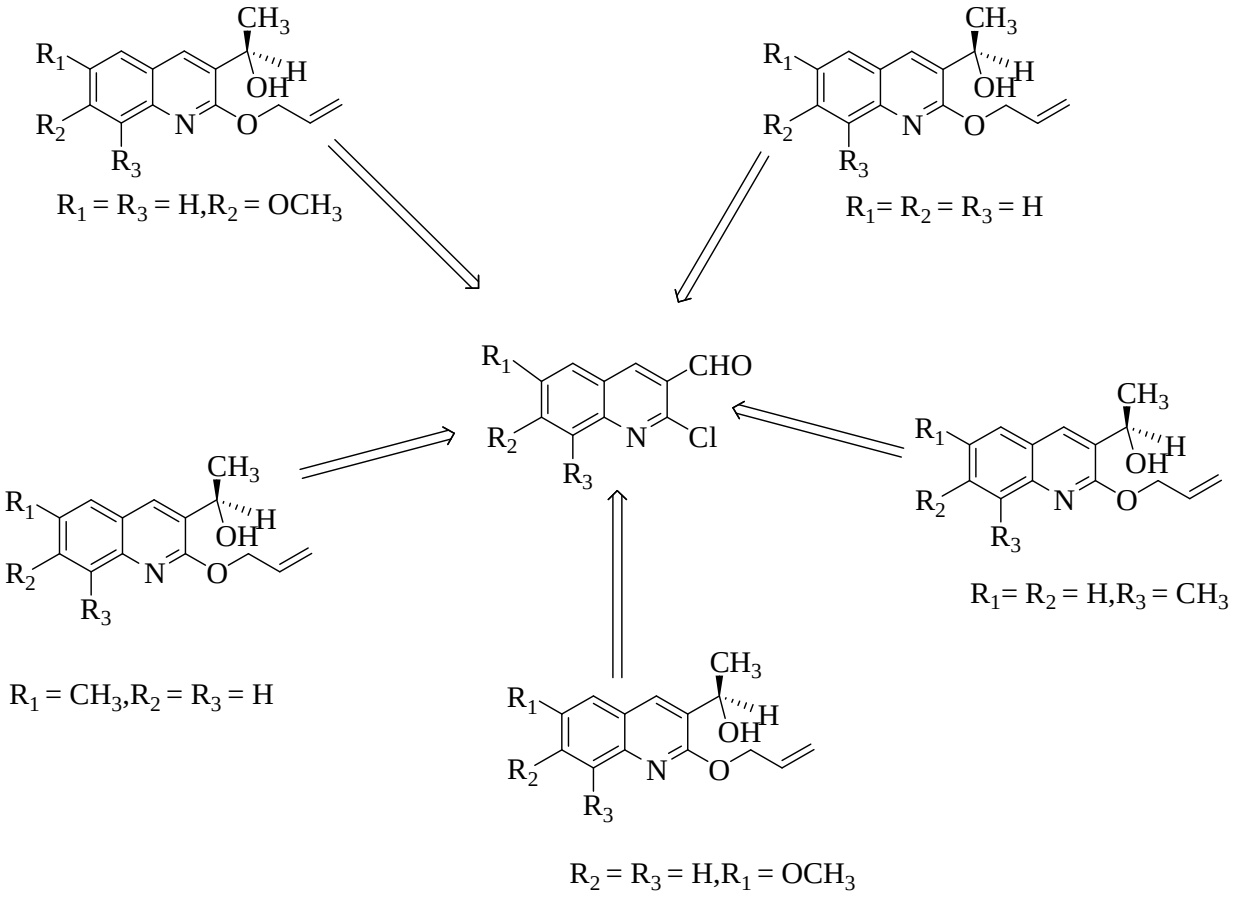


Schéma 1

1) Préparation des dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléines

Au cours de ce travail nous avons procédé à la synthèse de quelques dérivés du 2-chloro-3-formylquinoléines dont un, est inédit, selon la méthode décrite par O. Meth-Cohn. Les dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléines sont obtenus par une réaction de cyclisation

des acétanilides correspondants en présence du réactif de Vielsmeier (DMF/$POCl_3$). La réaction est représentée dans le schéma ci-dessous :

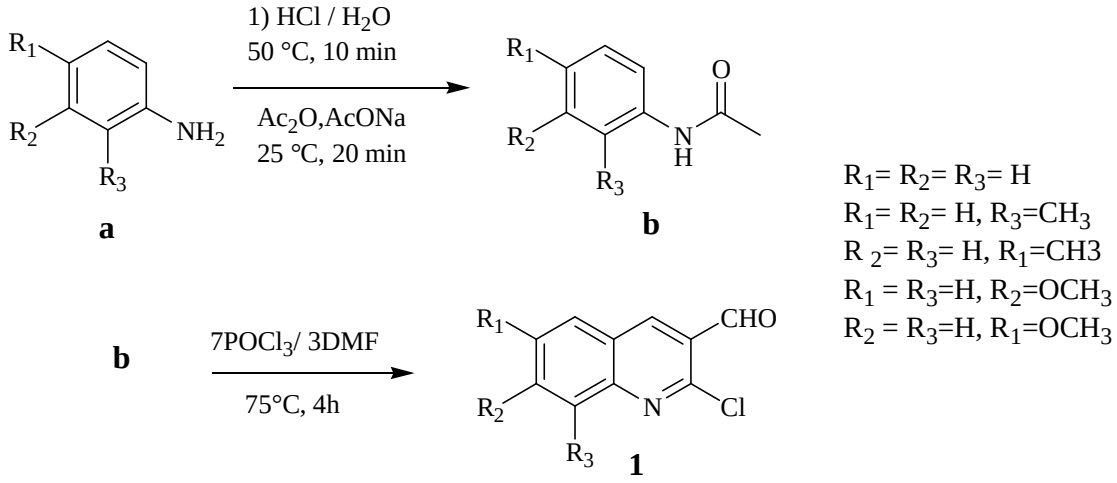
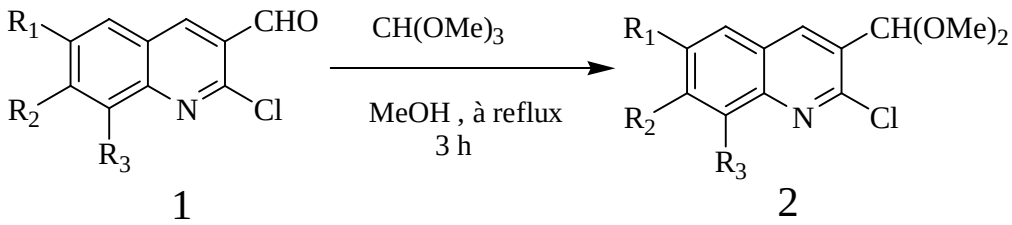


Schéma 2

2) - Protection de la fonction aldéhyde

L'essai de la substitution de l'atome de chlore en position 2 des dérivés du 2-chloro-3-formylquinoléine par un nucléophile peut être empêché par une réaction parallèle entre le nucléophile et la fonction aldéhyde en raison de la réactivité très élevée de cette dernière. Nous avons donc procédé, dans un premier temps, à la protection de la fonction aldéhyde sous forme d'acétal par l'utilisation de l'ortho formiate de méthyle. La réaction est résumée dans le (Schéma **3)** suivant :

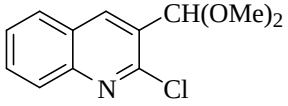
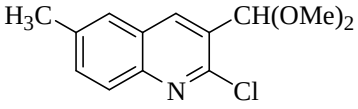
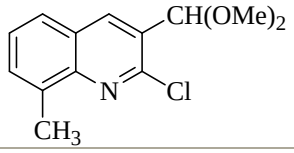
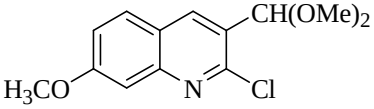
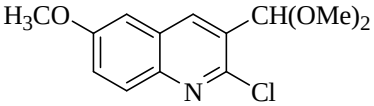


2-1 : R_1= R_2= R_3= R_4= H
2-2 : R_1= CH_3, R_2= R_3=H
2-3 : R_1= R_2=H, R_3= CH_3
2-4 : R_1= R_3=H, R_2= OCH_3
2-5 : R_1= R_2=H, R_3= OCH_3

Schéma 3

- Les produits obtenus ont été purifiés par chromatographie sur colonne de gel de silice, en utilisant comme éluant : acétate d'éthyle / éther de pétrole avec des proportions 10 / 90.
- Les propriétés physiques des composés **2** sont rassemblées dans le **tableau 1**

<u>Tableau 1</u> : les dérivés de 2-chloro-3-diméthoxyméthyl-quinoléine

Acétals	Structure	Tfus. °C	Rdt. (%)
2-1		61	81
2-2		84	80
2-3		64	94
2-4		78	75
2-5		86	74

Toutes Les données spectroscopiques des différents composés distenus : RMN ^{1}H, RMN ^{13}C et Infra-rouge, sont en accord avec les structures proposées.

Les valeurs des déplacements chimiques des principaux protons sont rassemblées dans le **tableau N° 2** suivant :

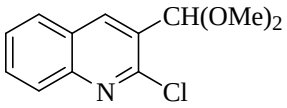
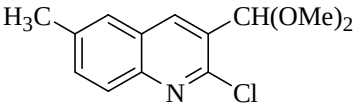
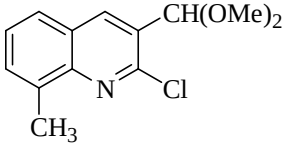
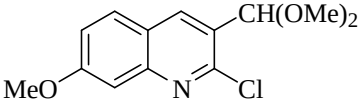
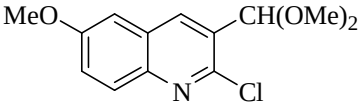
Acétal	Structure	Déplacement chimique des protons en (ppm)				
		$C\underline{H}(OMe)_2$	$OC\underline{H_3}$	$\underline{H_4}$	$C\underline{H_3}$	$2(OC\underline{H_3})$
2-1		5,73	-------	8,42	-----	3,45
2-2		5,73	-------	8,32	2,52	3,43
2-3		5,70	-------	8,68	2,78	3,43
2-4		5,70	3,94	8,32	-----	3,43
2-5		5,70	3,93	8,31	-----	3,44

Tableau 2

L'analyse des spectres **RMN ^{1}H** des composés obtenus, montre les deux signaux caractéristiques attendus. Un signal singulet à champ fort entre 3,43 et 3,45 ppm correspondant aux protons des méthyles du groupement $2(OCH_3)$ et un autre signal sous forme d'un doublet dans l'intervalle 5,70 -5,73 ppm correspondant au proton $C\underline{H}(OMe)_2$ de l'acétal.

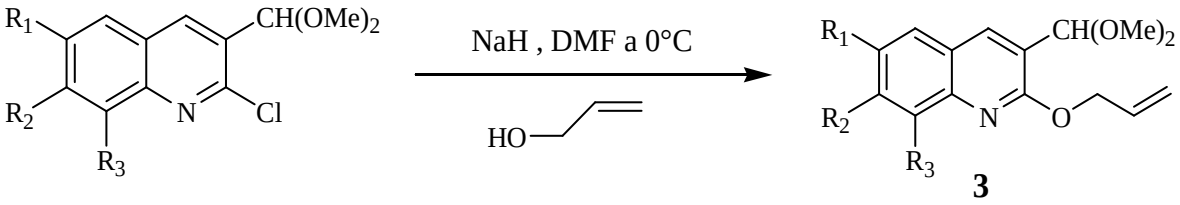
Tous les spectres présentent des multiplets dans la région 7,66-8,68 ppm correspondants aux protons aromatique H_4, H_5, H_6, H_7 et H_8.

On remarque que les groupements méthyles des composés **2-2** et **2-3** apparaissent, sous forme d'un signal singulet, entre 2,50 - 2,80 ppm, tandis que le groupement méthoxy de composé **2-4** et **2-5** apparaît entre 3,90-3,94 ppm, sous forme de singulets.

3)- Substitution du chlore en position 2 des quinoléines

Après la protection de la fonction aldéhyde dans l'étape précédente. Nous avons procédé à la substitution du chlore en position 2 sans aucun risque réactionnel.

Dans cette étape nous avons fait réagir l'alcool allylique en présence de l'hydrure de Sodium dans le **DMF** avec le 2-chloro-3-formyl-quinoléine pour conduire aux éthers attendus comme le montre le Schéma réactionnel **N° =4**.



3

3-1 : $R_1= R_2= R_3= R_4= H$
3-2 : $R_1= CH_3, R_2= R_3= H$
3-3 : $R_1= R_2= H, R_3= CH_3$
3-4 : $R_1= R_3= H, R_2= OCH_3$
3-5 : $R_2= R_3= H, R_1= OCH_3$

Schéma 5

L'explication de l'obtention de ces produits **3** est schématisée par le mécanisme proposé ci-dessous, qui passe par deux étapes :

1- Formation de l'alcoolate allylique par l'action de NaH à 0°C dans le diméthyle formamide.

2- Une substitution nucléophile de 2eme ordre sur la quinoléine selon le mécanisme suivant :

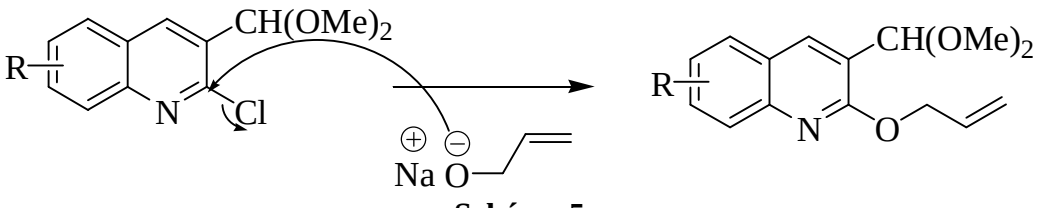
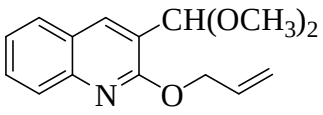
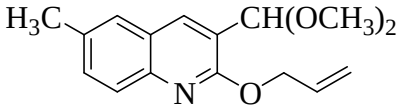
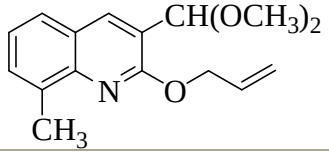
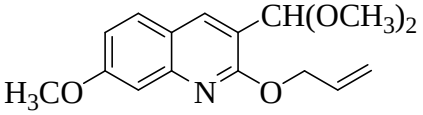
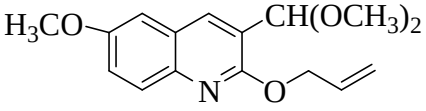


Schéma 5

Les produits obtenus sont purifiés par chromatographie sur gel de silice, en utilisant comme éluant: acétate d'éthyle / éther de pétrole avec des proportions 5 / 95.
Les propriétés physiques des composés 3 sont rassemblées dans le **tableau 3**.

<u>Tableau 3</u> : les dérivés de 2-allyloxy-3-diméthoxyméthyl-quinoléine

Composé	Structure	Rdt (%)
3-1		85
3-2		78
3-3		88
3-4		74
3-5		79

On remarque dans ce tableau que le rendement est très élevé, et les produits obtenus sont tous des huiles.

Les données de résonance magnétique nucléaire des protons caractéristiques de ces composés sont en accord avec les structures proposées : ceci concerne surtout les déplacements chimiques des protons de la double liaison de l'alcool allylique, des protons de groupement acétal qui sont rassemblés dans le **tableau N° 4** suivant :

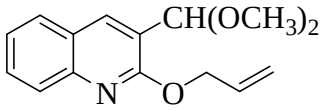
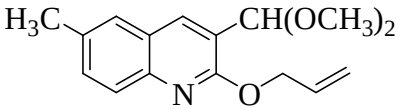
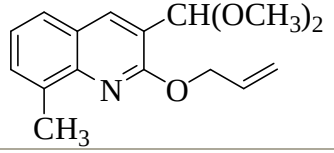
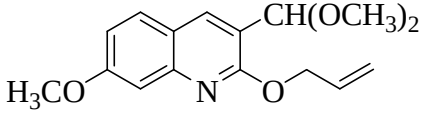
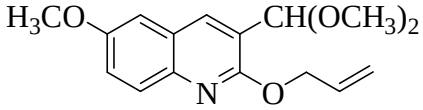
Composé	Structure	Déplacement chimique des protons en ppm							
		$C\underline{H}(OMe)_2$	$C\underline{H}_3$	$(OC\underline{H}_3)_2$	$OC\underline{H}_2$	$OC\underline{H}_3$	$\underline{H}_{trans}$	$\underline{H}_{cis}$	$\underline{H}_{C=CH2}$
3-1		5,70	-----	3,42	5,07	-------	5,26	5,46	6,16
3-2		5,69	2,47	3,42	5,05	-------	5,25	5,45	6,18
3-3		5,70	2,39	28 3,42	5,00	-------	5,23	5,44	6,18
3-4		5,69	-----	3,42	5,07	3,93	5,31	5,50	6,18
3-5		5,69	-----	3,42	5,04	3,89	5,25	5,45	6,16

Tableau 4

Les spectres RMN^{1}H des composés de 2-allyloxy-3-diméthoxyméthyl-quinoléine présentent tous, un signal dans la zone du champ faible dans tous les cas entre 8,14- 8,46 ppm, ceci correspond au proton H_4, il est le plus déblindé des protons aromatiques. La région entre 7,08-7,82 ppm correspondant aux protons aromatiques H_5, H_6, H_7 et H_8.

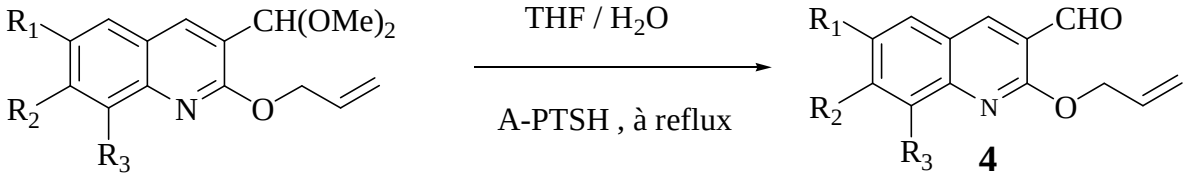
Un signal doublet dédoublé triplet dans l'intervalle 6,16-6,19 ppm correspondant au proton $H_{C=CH2}$, les deux protons de la double liaison ne sont pas équivalents, et chacun résonne dans une zone plus ou moins éloignée de l'autre, H_{trans} il apparaît sous forme d'un doublet dédoublet triplet dans l'intervalle 5,45-5,50 ppm, mais H_{Cis} apparaît entre 5,23-5,31 ppm. Suivi d'un signal qui apparaît dans l'intervalle 5,00-5,07 ppm, ceci correspond aux protons OCH_2.

Un signal singulet à champ fort entre 3,40-3,43 ppm correspondant au proton 2(OCH_3) et un autre signal doublet dans l'intervalle 5,69-5,70 ppm correspondant au proton C<u>H</u>$(OMe)_2$.

En ce qui concerne les groupements méthyles et méthoxyles liés aux noyaux quinoléiques, ils apparaissent sous forme de singulets vers la zone du champ fort à 2,39-2,47 ppm et 3,89-3,93 ppm.

4)- <u>Déprotection des fonctions aldéhydes</u>

La prochaine étape nécessite la libération de la fonction aldéhyde afin de procéder à son alkylation, ceci nous amène à déprotéger la fonction aldéhyde des différentes quinoléines, en les chauffant à reflux dans un mélange de THF et d'eau distillée pendant 1 heure en présence d'une quantité catalytique d'acide paratoluénesulfonique pour conduire aux aldéhydes éthers attendus, comme le montre le **Schéma 6**



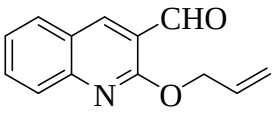
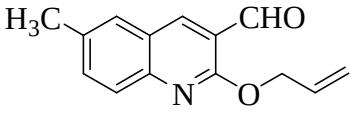
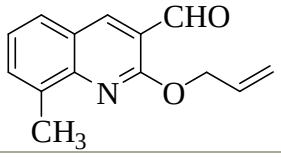
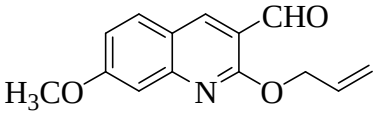
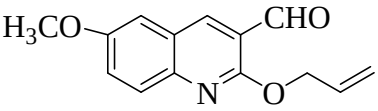
R_1=R_2=R_3=R_4=H
R_1=CH_3, R_2=R_3=H
R_1=R_2=H,R_3=CH_3
R_1=R_3=H,R_2=OCH_3
R_2=R_3=H,R_1=OCH_3

<u>Schéma 6</u>

Les produits obtenus sont purifiés par chromatographie sur colonne de gel de silice, en utilisant comme éluant l'acétate d'éthyle et l'éther de pétrole avec des proportion 10 / 90. Le produit **4** étant recristallisé dans l'éther de pétrole.

Les propriétés physiques des dérivés 2-allyloxy-3-formyl-quinoléines ainsi que les rendements réalisés (calculés après la purification) sont rassemblées dans le **tableau 5.**

Tableau 5 : les dérivés de 2-allyloxy-3-formyl-quinoléines

Composé	Structure	Tfus(°C)	Rdt(%)
4-1		68	69
4-2		89	80
4-3		86	75
4-4		94	74
4-5		86	78

Les structures des dérivés de 2-allyloxy-formylquinoléines sont confirmées par les méthodes spectroscopiques usuelles Infra-rouge RMN^{1}H (voir Tableau **6** ci-dessous)

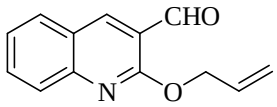
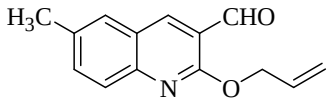
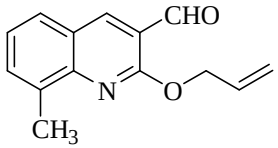
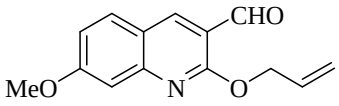
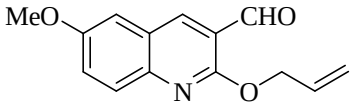
	Structures	Déplacements chimiques en ppm						
		OCH_2	H_{cis}	H_{trans}	$H_{C=CH2}$	CHO	CH_3	OCH_3
4-1		5,13	5,33	5,49	6,20	10,52	-----	------
4-2		5,11	5,32	5,49	6,19	10,51	2,50	------
4-3		5.10	5,33	5,50	6,20	10,47	2,78	------
4-4		5,10	5,30	5,49	6,20	10,47	-----	3,97
4-5		5,13	5,33	5,49	6,20	10,52	-----	3 ,98

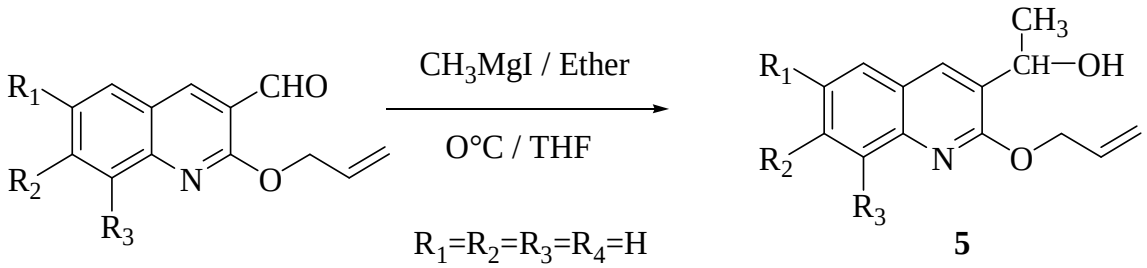
Tableau 6

Les spectres **RMN ^{1}H** permettent d'observer les caractéristiques des protons ; Un signal singulet à champ faible entre 10,47 et 10,50 ppm correspondant au proton du carbone porteur de la fonction aldéhyde, ainsi, on remarque que les deux protons de OCH_2 apparaissent entre 5,10-5,13 ppm.

Alors que les déplacements chimiques des protons de la double liaison H_{cis}, H_{trans}, apparaissent presque les mêmes dans tous les cas. Chacun résonne dans une zone plus ou moins éloignée de l'autre, H_{trans} apparaît sous forme d'un doublet dédoublé triplet dans l'intervalle 5,49-5,50 ppm, H_{Cis} apparaît entre 5,30-5,33 ppm. Ainsi le groupe méthyle et le méthoxy apparaissent dans les champs forts sous forme d'un signal singulet.

5) - Alkylation de la fonction aldéhyde

La dernière étape de cette synthèse est l'obtention des alcools quinoléiques recherchés pour leur intérêt synthétique en chimie organique. Nous avons procédé à l'alkylation des fonctions aldéhydes obtenues dans l'étape précédente par l'iodure de méthyle magnésium dans le THF pour conduire aux alcools quinoléiques attendus avec de très bons rendements ≥ 85% comme le montre le **Schéma 7** suivant :

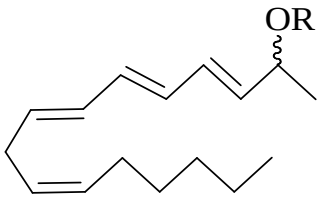


$R_1=R_2=R_3=R_4=H$
$R_1=CH_3$, $R_2=R_3=H$
$R_1=R_2=H$, $R_3=CH_3$
$R_1=R_3=H$, $R_2=OCH_3$
$R_2=R_3=H$, $R_1=OCH_3$

5

Schéma 7

En 1984, **P.Mosset** [21] décrit la synthèse d'antagonistes de l'action des leucotriènes, substances biologiquement actives qui possèdent un groupe OH ou OCH_3 en α du système triénique comme le montre le **schéma 8** ci-dessous et ceci par l'utilisation d'un complexe butadiène fer-tricabonyle comme substrat de départ.



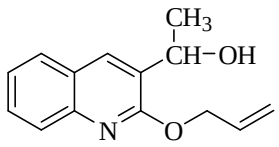
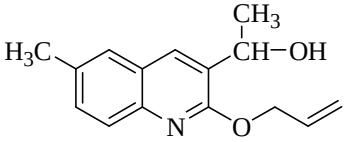
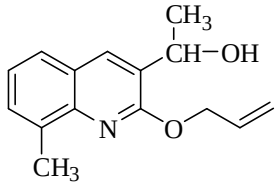
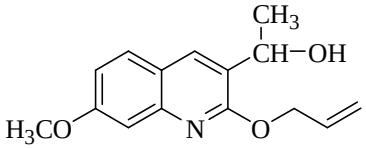
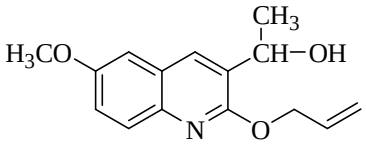
R = CH_3, H

Schéma 8

Les Alcools obtenus sont purifiés par chromatographie sur colonnes de gel de silice, en utilisant comme éluant l'acétate d'éthyle et l'éther de pétrole avec des proportion 20 / 80.

Les propriétés physiques des dérivés de 1-(2-allyloxy-quinolin-3-yl)-éthanol ainsi que les rendements réalisés (calculés après purification) sont rassemblées dans le **tableau 7.**

Tableau 7 : les dérivés de 1-(2-allyloxy-quinolin-3-yl)-éthanol

	Structure	Tfus(°C)	Rdt(%)
5-1		74	91
5-2		76	85
5-3		78	85
5-4		77	84
5-5		72	76

-On remarque ici que les rendements sont très élevés. Toutes les données spectroscopiques sont en accord avec les structures des produits obtenus et proposées. Les données spectroscopiques sont regroupées dans la partie expérimentale.

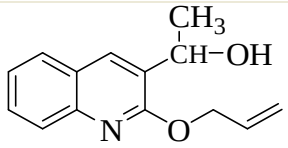
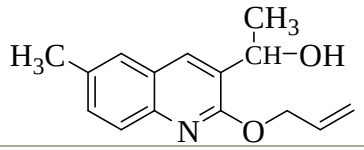
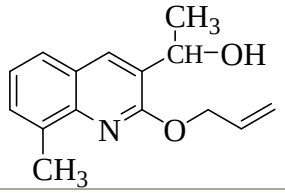
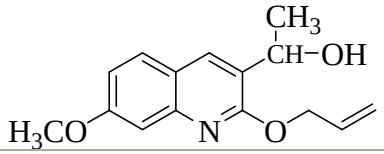
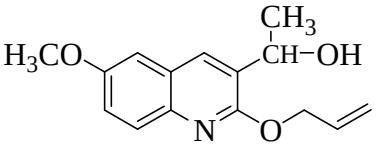
Composés	Structures	Déplacement chimique en ppm							
		$O\underline{CH_2}$	$\underline{CH_3}$-CH-C_3	$\underline{H}C$-C_3	$\underline{H}_{CIS}$	$\underline{H}_{trans}$	$\underline{H}_{CH=CH2}$	$C\underline{H_3}$	$O\underline{CH_3}$
5-1		5,07	1,60	5,16	5,29	5,45	6,17	-----	-------
5-2		5,06	1,52	5,14	5,29	5,44	6,16	2,42	-------
5-3		5,09	1,49	5,16	5,27	5,49	6,19	2,35	------
5-4		5,06	1,50	5,14	5,30	5,45	6,17	-----	3,93
5-5		5,07	1,52	5,14	5,38	5,54	6,17	-----	3,98

Tableau 8

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

Un signale doublet caractéristique du proton $C\underline{H}_3$-CH-C_3 qui résonne dans l'intervalle 1,49 et 1,60 ppm.

Les déplacements chimiques du proton $C\underline{H}$ en C_3, apparaissent au champ moyen dans l'intervalle 5,14-5,16 ppm sous forme d'un quadriplet doublet.

Les deux protons de OCH_2 apparaissent entre 5,06-5,08 ppm sous forme d'un doublet dédoublé dédoublé.

Cependant, les déplacements chimiques des protons de la double liaison H_{cis}, H_{trans}, $H_{C=CH2}$ ont presque la même allure dans tous les cas. Le H_{trans} apparaît sous forme d'un doublet dédoublé triplet dans l'intervalle 5,40-5,49 ppm, mais H_{Cis} apparaît entre 5,28-5,30 ppm, alors que les groupements méthoxyles résonnent, comme attendu, aux environs de 4,00 ppm. Les groupements méthyles donnent un signal singulet à champ fort entre 2,35-2,42 ppm.

II-4- **Conclusion**

Dans cette deuxième partie nous avons cité quelques exemples portant sur l'intérêt biologique des substances à noyau quinoléique substitués en position 2 et 3, dans les domaines pharmaceutique et médical. Aussi, nous avons procédé à la préparation des alcools quinoléiques d'une manière simple et efficace, les rendements sont ≥85%, ceci dans le but de les tester sur le plan biologique.

Nous avons entamé cette synthèse par une réaction de protection de groupement aldéhyde des 3-formyl-quinoléine, avec l'ortho formiate de méthyle, puis une substitution nucléophile a été réalisée par l'attaque de l'alcoolate sodique de l'alcool allylique sur la position 2, suivi d'une déprotection en milieu acide pour libérer la fonction Aldéhyde et enfin l'alkylation de cette dernière par l'organomagnésien pour l'obtention des alcools attendus.

Les produits obtenus dans cette séquence, n'ont pas été synthétisés auparavant, il s'agit de produits originaux.

Partie Expérimentale

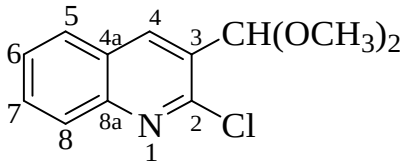
Partie expérimentale

a) Préparation des acétals

Mode opératoire

Dans un ballon de 100 ml équipé d'un Barreau magnétique et d'un réfrigérant ascendant, on introduit 1g (0.0052 mole) de 2-chloro-3-formyl-quinoléine et 1,72 ml soit (4 eq) de l'ortho formiate de méthyle, en solution dans 7 ml de méthanol. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 8 heures. On neutralise avec 5 ml de carbonate de sodium Na_2CO_3 (1/3 N). Le mélange réactionnel est épuisé à l'acétate d'éthyle et lavé à l'eau distillée. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de sodium Na_2SO_4, après filtration et distillation du solvant sous vide. Le produit brut de la réaction est purifié par colonne de chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange d'acétate d'éthyle et l'éther de pétrole (10/90).

2-1*: Synthèse de 2-chloro-3-diméthoxyméthyl-quinoléine*



2-1

A partir de 1 g (0,0052mmol) de 2-chloro-3-formyl-quinoléine et 1 ml soit 1,2 eq de l'ortho formiate de méthyle en solution dans 7 ml de méthanol, on obtient 0,94 g de l'acétal **2-1**.

- Cristaux blancs**.**
- **Rdt** = 81%
- **CCM:** Rf = 0,25 **(**acétate / éther : 1/9)
- **Tfus** = 61°C

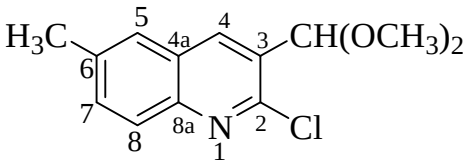
-I.R (KBr;ν cm^{-1}) : 2932-2825 (CH)**.**

-R.M.N ^{1}H (400 MH_Z;$CDCl_3$) δ ppm : 8,42 (dd,1H, J=0,9H_Z, H-C_4)**; 8,03** (ddd,1H, J=8,5 H_Z, J=1,1 H_Z, J= 0,7 H_Z, H-C_8); **7,87** (dd, 1H, J=8,1 H_Z, J=1,4H_Z ,H-C_5)**; 7,75** (ddd,1H, J=8,5 H_Z, J=6,9 H_Z,J=1,5 H_Z, H–C_7); **7,58** (ddd,1H, J=8,1 H_Z, J=6,9 H_Z, J=1,2 H_Z, H–C_6); **5,73**(d,1H, J= 0,6 H_Z CH$(OCH_3)_2$); **3,45** (s,6H,(OCH_3)$_2$).

-R.M.N ^{13}C (100 MH_Z; $CDCl_3$) δ ppm : 149,00 (Cquat, C_2) ; **147,48**(Cquat, C_{4a}); **137,28**(H-C_4); **130,90** (H-C_7); **129,25** (Cquat, C_{8a}); **128,25**(H-C_8); **128,08** (H-C_5); **127,26** (H-C_6); **126,75** (Cquat, C_3); **100,40** (CH $(OCH_3)_2$); **53,90**(CH (OCH_3)$_2$).

-Spectrométrie de masse: Masse calculée pour $C_{12}H_{12}$ N O_2 Cl
[$\mathbf{M}^{\cdot+}$] :237,0556 ; trouvée : 237,0545

2-2*: 2-chloro-3-diméthoxyméthyl-6-méthy-quinoléine*



2-2

A partir de 1 g (0,0052mmol) de 2-chloro-3-formyl-6-méthyl-quinoléine et 1,2 ml de l'ortho formiate de méthyle en solution dans 7 ml de méthanol, on obtient 1,14 g de l'acétal **2-2**.

- Cristaux blancs.
-Rdt = 94%
-CCM : Rf = 0,29 (acétate / éther 1/9)
-Tfus = 64^{o}C

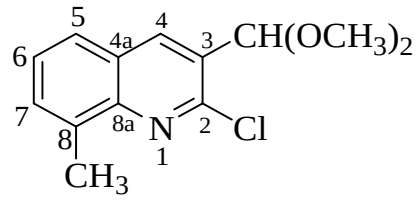
-IR (KBr;ν cm^{-1}) = 2941-2829 (CH)

-R.M.N ^{1}H(400 MH_Z;$CDCl_3$)δppm : 8,32 (dd, 1H, J=1,0 H_Z,H-C_4)**; 7,92** (d,1H,J=8,6 H_Z, H-C_8); **7,62-7,60** (m, 1H, H-C_5)**; 7,56** (dd, 1H, J=8,6 H_Z, J=1,9 H_Z,H –C_7); **5,73** (d large,1H, J=1,0 H_Z, CH$(OCH_3)_2$); **3,43** (s,6H,(OCH_3)$_2$); **2,52**(s,3H,C_6-CH_3).

-R.M.N ^{13}C (100 MH$_Z$.; CDCl$_3$) δppm : 148,42(Cquat, $\underline{C}_2$) ; **146,07**(Cquat, $\underline{C}_{8a}$); **137,28** (Cquat,$\underline{C}_3$); **136,60** (H-$\underline{C}_4$); **133,13** (H- $\underline{C}_7$); **129,12**(Cquat,$\underline{C}_6$); **127,88** (H-$\underline{C}_8$); **126,90** (H-$\underline{C}_5$); **126,79** (Cquat, $\underline{C}_{4a}$); **100,51** ($\underline{C}$H (OCH$_3$)$_2$); **53,88**(CH (O$\underline{C}$H$_3$)$_2$**); 21,59**(C_6-$\underline{C}$H$_3$)**.**

-Spectrométrie de masse: Masse calculée pour $C_{13}H_{14}$ N O_2 Cl
[**M**$^{\cdot+}$] :251,0713 ; trouvée : 251,0714

2-3*: 2-chloro-3-diméthoxyméthyl-8-méthyl-quinoléine*



2-3

A partir de 0,5 g (0,0052mmol) de 2-chloro-3-formyl-8-méthyl-quinoléine et 0,7 ml de l'ortho formiate de méthyle en solution dans 5 ml de méthanol, on obtient 0,4 g de l'acétal **2-3**.

- Cristaux jaune clair.
- **Rdt** = 80, 5%
- **CCM:** Rf = 0,31 (acétate / éther 1/9)
- **Tfus =** 84^{o}C

-IR (KBr;ν cm^{-1}) : 2829-2932 (CH)**.**

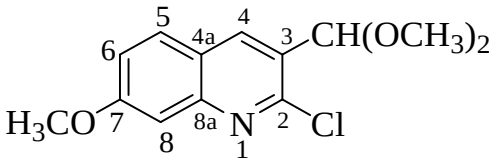
-R.M.N ^{1}H (400 MH$_Z$;CDCl$_3$) δ ppm : 8,68 (s large,1H, $\underline{H}$-C_4)**; 7,79**(d large,1H, J=8,1 H_Z, $\underline{H}$-C_5); **7,71** (ddq, 1H, J=7,2 H_Z, J= 1,5 H_Z, J= 0,9 H_Z, $\underline{H}$-C_7)**; 7,52** (dd,1H, J=8,1 H_Z, J=7,2 H_Z, $\underline{H}$–C_6); **5,70**(d,1H, J= 0,6 H_Z C$\underline{H}$(OCH$_3$)$_2$); **3,43** (s,6H,(OC$\underline{H}_3$)$_2$)**, 2.78**(s,3H,C_8-C$\underline{H}_3$).

-R.M.N ^{13}C (100 MH$_Z$.; CDCl$_3$) δ ppm : 198.98(Cquat, $\underline{C}_2$) ; **148,47**(Cquat, $\underline{C}_{8a}$); **140,41**(H-$\underline{C}_4$); **136,99** (Cquat, $\underline{C}_8$); **133,66**(H-$\underline{C}_7$); **127,83**(H-$\underline{C}_6$) ; **127,56** (H-$\underline{C}_5$);**126,56**(Cquat, $\underline{C}_3$ou$\underline{C}_{4a}$);**126,05**(Cquat, $\underline{C}_3$ ou $\underline{C}_{4a}$); **100,51** ($\underline{C}$H (OCH$_3$)$_2$); **53,88**(CH (O$\underline{C}$H$_3$)$_2$); **17,81**(C_8-$\underline{C}$H$_3$).

-Spectrométrie de masse: Masse calculée pour $C_{13}H_{14}NO_2Cl$

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

2-4*: 2-chloro-3-diméthoxyméthyl-7-méthoxy-quinoléine*



2-4

A partir de 0,5 g (0,0018mmol) de 2-chloro-3-formyl-7-méthoxy-quinoléine et 0,8 ml de l'ortho formiate de méthyle en solution dans 6 ml de méthanol, on obtient 0,4 g de l'acétal **2-4**.

-Cristaux jaune clair**.**

- **Rdt** = 75%

-CCM: Rf = 0,25 (acétate / éther 1/9)

-Tfus = 91°C

IR (KBr;ν cm^{-1}) = 2874-2845 (CH).

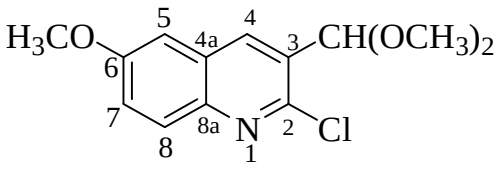
-R.M.N ^1H (400 MH_Z;$CDCl_3$) δ ppm : 8,32 (dd,1H, J=1,0 H_Z, J= 1,0 H_Z, H-C_4)**; 7,73** (d,1H, J=8,9 H_Z, H-C_5); **7,35** (d, 1H, J=2,5 H_Z, H-C_8)**; 7,21** (dd,1H, J=8,9 H_Z, J= 2,5 H_Z, H–C_6); **5,70**(d,1H, J= 0,5 H_Z CH$(OCH_3)_2$); **3,94**(s,3H,C_7-OCH3); **3,43** (s, 6H, $(OCH_3)_2$).

-R.M.N ^{13}C (100 MH_Z; $CDCl_3$) δ ppm : 161,89(Cquat, C_7)**; 149,65** (Cquat, C_2) ; **149,36**(Cquat, C_{8a}); **136,88**(H-C_4); **129,04** (H-C_8); **126,80** (Cquat, C_3); **121,19**(Cquat, C_{4a}); **120,46** (H-C_6); **106,37** (H-C_5); **100,53** (CH $(OCH_3)_2$); **55,64**(C_7-OCH3); **53,85**(CH $(OCH_3)_2$)**.**

-Spectrométrie de masse: Masse calculée pour $C_{13}H_{14}NO_3Cl$

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

2-5*: <u>2-chloro-3-diméthoxy-6-méthoxy-quinoléine</u>*



2-5

A partir de 0,5 g de 2-chloro-3-formyl-8-méthoxy-quinoléine et 0,8 ml de l'ortho formiate de méthyle en solution dans 6 ml de méthanol, on obtient 0,4 g de l'acétal **2-5**.

-Cristaux beige.

- **Rdt** = 74%

-CCM: Rf = 0,28 (acétate / éther 1/9)

- **Tfus =** 86°C

<u>IR (KBr;ν cm^{-1})</u> = 2882-2926 (CH).

<u>-R.M.N ^{1}H (400 MH$_Z$;CDCl$_3$) δ ppm</u> : 8,31 (dd,1H, J=1,0 H$_Z$, J= 0,4 H$_Z$, <u>H</u>-C$_4$)**; 7,91** (ddd,1H, J=9,2 H$_Z$, J=0,6 H$_Z$, J=0,6 H$_Z$, <u>H</u>-C$_8$); **7,39** (dd, 1H, J=9,2 H$_Z$, J=2,8 H$_Z$, <u>H</u>-C$_7$)**;** **7,11** (d,1H, J=2,8 H$_Z$, <u>H</u>–C$_5$); **5,70**(d,1H, J= 0,6 H$_Z$ C<u>H</u>(OCH$_3$)$_2$); **3,93**(s,3H,C$_7$-OC<u>H</u>3); **3,44** (s, 6H, (OC<u>H</u>$_3$)$_2$).

<u>-R.M.N ^{13}C (100 MH $_Z$.; CDCl$_3$) δ ppm</u> : 158,27(Cquat, <u>C</u>$_6$)**; 143,73** (Cquat, <u>C</u>$_2$) ; **143,51**(Cquat, <u>C</u>$_{8a}$); **138,67** (Cquat, <u>C</u>$_3$); **136,02**(H-<u>C</u>$_4$); **129,63** (H-<u>C</u>$_8$); **126,61**(Cquat, <u>C</u>$_{4a}$); **123,50** (H-<u>C</u>$_7$); **105,50** (H-<u>C</u>$_5$); **100,52** (<u>C</u>H (OCH$_3$)$_2$); **55,61**(C$_6$-O<u>C</u>H3); **53,91**(CH (O<u>C</u>H$_3$)$_2$)**.**

<u>-Spectrométrie de masse</u>: Masse calculée pour $C_{13}H_{14}NO_3Cl$

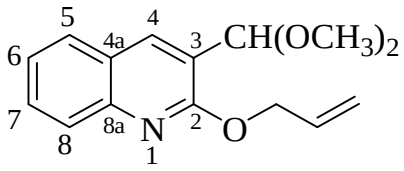
[**M**$^{\cdot+}$] :267,0662 ; trouvée : 267,0656

b) La substitution nucléophile

Mode opératoire général

Dans un bicol de 100 ml sec, équipé d'un Barreau magnétique et d'un réfrigérant relié à une valve à huile et d'un septum, on introduit sous argon 500 mg (0,00183 mole) soit 8 eq de l'hydrure de sodium NaH en suspension dans de l'huile minérale (60%).on introduit quelques ml d'éther de pétrole anhydre de manière à couvrir la totalité de la suspension, puis on agite pendant 2 à 3 min pour dissoudre l'huile minérale dans l'éther de pétrole et on aspire le liquide avec une pipete Pasteur munie d'un bout de coton de manière à empêcher l'aspiration de la poudre de l'hydrure de sodium. On refait la même opération 2 fois de manière à s'assurer de la dissolution totale de cette huile. Puis on laisse sécher sous courant d'argon, jusqu'à l'obtention d'une poudre fine grise, et on introduit 3 ml de DMF distillé et conservé sur tamis moléculaire. Le montage réactionnel est plongé dans un bain de glace, et on additionne goutte à goutte 200 µl (1,2 eq) de l'alcool allylique. Lorsque l'addition est terminée, le mélange réactionnel est abandonné pendant 10 min sous agitation à 0°C. Après cela, on ajoute 500 mg (1,4 mmole) de quinoléine acétal en solution dans 2 ml DMF goutte à goutte. Puis la réaction est abandonnée pendant une nuit dans les mêmes conditions. On épuise avec une solution de carbonate de sodium Na_2CO_3 (1/3 N), et on ajoute l'acétate d'éthyle, puis on lave à l'eau distillée. Les phases organiques réunies sont séchées sur Na_2SO_4, après filtration et distillation du solvant sous vide. Le produit brut obtenu est purifié par colonne de chromatographie sur gel de silice, en utilisant comme éluant l'acétate d'éthyle éther de pétrole avec les proportions 10/90.

3-1 *: 2-allyloxy-3-diméthoxyméthyl-quinoléine*



3-1

A partir de 500 mg (0,00182mmole) du produit **2-1**, et de 200 µl (1.4eq) d'alcool allylique en solution dans 2 ml de DMF. Après purification on obtient 460 mg du produit **3-1**.

-huile jaune clair.

- **Rdt** = 85,18%

-CCM : Rf = 0,33 (acétate / éther 1/9)

- **IR (CCl_4; ν cm^{-1}) = 2845-2874** (CH)**; 1597** (C=C).

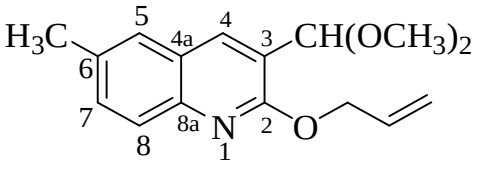
-R.M.N ^1H(400 MH_Z;$CDCl_3$)δppm : 8,25(dd, 1H, J= 0,9 H_Z, H-C_4); **7,82**(ddd , 1H, J= 8,4 H_Z, J= 1,2 H_Z, J= 0,6 H_Z, H-C_8); **7,75**(ddd ;1H , J= 8,0 H_Z, J= 1,5 H_Z, J= 0,5 H_Z , H-C_5) ; **7 ,61**(ddd, 1H, J= 8,4 H_Z, J=6,9 H_Z, J= 1,5 H_Z, H-C_7) ; **7,37**(ddd, 1H, J= 8,0 H_Z, J=6,9 H_Z, J= 1,2 H_Z H-C_6) ; **6,16**(ddt, 1H, J=17,2 H_Z , J= 10,5 H_Z, J= 5,3 H_Z, HC=CH_2) ; **5,70**(d, 1H, J= 0,7 H_Z H-C$(OMe)_2$) ; **5,46**(ddt, 1H, J= 17,2 H_Z, J=1,7 H_Z, J=1,7 H_Z, H trans) ; **5,26**(ddt, 1H, J = 10,5 H_Z, J=1,5 H_Z, J=1,5 H_Z, H cis) ; **5,07**(dt, 2H, J= 5,3 H_Z ,J= 1,5 H_Z, OCH_2) ; **3,42(**s,6H , CH(O$CH_3)_2$).

-R.M.N ^{13}C (100 MH_Z.; $CDCl_3$) δ ppm : 159,00(Cquat, C_2) ; **146,31**(Cquat, C_{8a}); **136,34**(H-C_4); **133,54** (H-C=); **129,73** (H-C_7); **127,96**(H-C_8); **126,90** (H-C_6); **124,77** (Cquat,C_{4a});**124,19** (H-C_5); **121,83**(Cquat, C_3);**117,18**(= CH_2) ; **98,95** (CH $(OCH_3)_2$); **66,58** (OCH_2); **53,74**(CH (O$CH_3)_2$**)**

-Spectrométrie de masse: Masse calculée pour $C_{15}H_{17}$ N O_3 Na

[**M $^+$ Na**]$^+$: 282,1106 ; trouvée : 282,1106

3-2*: 2-allyloxy-3-diméthoxyméthyl-6-méthyl-quinoléine*



3-2

A partir de 1,14 g (0,0045mmole) du produit **2-2**, et de 550 ul (1.4 eq) d'alcool allylique en solution dans 4 ml de DMF. Après purification on obtient 1,09 g du produit **3-2**.

-huile jaune clair.

- **Rdt** = 88,11%

-CCM : Rf = 0,5 (acétate / éther 1/9)

-IR (CCl_4; ν cm^{-1}) = 2893-2917 (CH)**; 1587** (C=C).

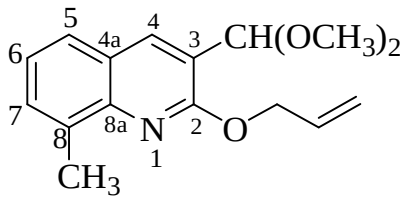
-R.M.N ^1H(400 MH_Z;$CDCl_3$)δppm : 8,14(t large, 1H, J= 1,0 H_Z, H-C_4); **7,71**(d, 1H, J= 8,5 H_Z, H-C_8); **7,53-7.50**(m ,1H , H-C_5) ; **7 ,44**(ddd, 1H, J= 8,5 H_Z, J= 1,5 H_Z, J= 0,6 H_Z, H-C_7) ; **6,16**(ddt, 1H, J=17,2 H_Z , J= 10,5 H_Z, J= 5,2 H_Z, HC=CH_2) ; **5,69**(d, 1H, J= 0,7 H_Z H-C$(OMe)_2$) ; **5,45**(ddt, 1H, J= 17,2 H_Z, J=1,6 H_Z, J=1,6 H_Z, H trans) ; **5,25**(ddt, 1H, J = 10,5 H_Z, J=1,5 H_Z, J=1,5 H_Z, H cis) ; **5,05**(dt, 2H, J= 5,3 H_Z ,J= 1,5 H_Z, OCH_2) ; **3,42(**s,6H , CH(OCH_3)$_2$) ;**2,47**(s,3H, C_6-CH_3).

-R.M.N ^{13}C (100 MH $_Z$.; $CDCl_3$) δ ppm : 158,64(Cquat, C_2) ; **144,62**(Cquat, C_{8a}); **135,80**(H-C_4); **133,76**(Cquat,C_6) ; **133,65**(H-C=CH_2); **131,78** (H-C_7); **127,06**(H-C_5); **126,61** (H-C_8); **124,73** (Cquat,C_{4a});**121,17**(Cquat, C_3);**117,06**(= CH_2) ; **99,04** (CH $(OCH_3)_2$); **66,48** (OCH_2); **53,74**(CH (OCH_3)$_2$**) ;21,30**(C_6-CH_3).

-Spectrométrie de masse: Masse calculée pour $C_{16}H_{19}$ N O_3

[$\mathbf{M}^{\cdot+}$] : 273,1364 ; trouvée : 273,1352

3-3 *: 2-allyloxy-3-diméthoxyméthyl-8-méthyl-quinoléine*



3-3

A partir de 500 mg (0,0024mmole) du produit **2-3**, et de 200 ul (1.4 eq) d'alcool allylique en solution dans 3 ml de DMF. Après purification on obtient 390 mg du produit **3-3**.

- huile jaune clair.

-Rdt = 73,44%

-CCM: Rf = 0,41 (acétate / éther 1/9)

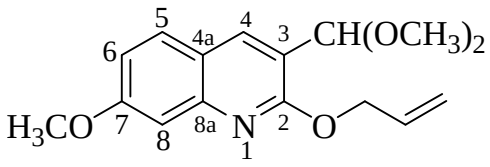
-IR (CCl_4; ν cm^{-1}) = 2882-2908(CH)**; 1601** (C=C).

-R.M.N ^1H(400 MH_Z;$CDCl_3$)δppm : 8,46(s, 1H, H-C_4); **7,61**(dd ;1H , J= 7,8 H_Z, J= 2,1 H_Z, H-C_5) ; **7 ,49** (ddq, 1H, J= 7,4 H_Z, J= 1,4 H_Z, J= 0,8 H_Z, H-C_7) ;**7,21** (dd,1H, J= 7,8 H_Z, J= 7,4 H_Z,H-C_6) ; **6,18** (ddt, 1H, J=17,2 H_Z , J= 10,5 H_Z, J= 5,2 H_Z, HC=CH_2) ; **5,70** (d, 1H, J= 0,6 H_Z H-C$(OMe)_2$) ; **5,44** (ddt, 1H, J= 17,2 H_Z, J=1,6 H_Z, J=1,6 H_Z, H trans) ; **5,23** (ddt, 1H, J = 10,5 H_Z, J=1,5 H_Z, J=1,5 H_Z, Hcis) ; **5,00** (dt,2H, J= 5,3 H_Z ,J= 1,5 H_Z, OCH_2) ; **3,42 (**s,6H , CH(O$CH_3)_2$) ;**2,39** (s,3H, C_8-CH_3).

-R.M.N ^{13}C (100 MH_Z.; $CDCl_3$) δ ppm : 148,00(Cquat, C_2) ; **147,80**(Cquat, C_{8a}); **140,00**(H-C_4); **137,00**(Cquat,C_8) ; **133,66** (H-C_7); **133,40**(H-C=CH_2); **127,83**(H-C_6); **127,56** (H-C_5); **126,00** (Cquat,C_3 ou C_{4a});**125,95**(Cquat, C_3 ou C_{4a});**117,00**(= CH_2) ; **100,00** (CH $(OCH_3)_2$); **66,00** (OCH_2); **54,21**(CH (O$CH_3)_2$**) ;16,58**(C_8-CH_3).

-Spectrométrie de masse: Masse calculée pour $C_{16}H_{19}$ N O_3 Na
[**M $^+$ Na**]$^+$: 296, 1262; trouvée: 296, 1263

3-4: *2-allyloxy-3-diméthoxyméthyl-7-méthoxy-quinoléine*



3-4

A partir de 500 mg (0,0018mmole) du produit **2-4**, et de 250 ul (1.4 eq) d'alcool allylique en solution dans 4 ml de DMF. Après purification on obtient 400 mg du produit **3-4**.

-huile jaune clair.
-Rdt = 74,07 %
-CCM : Rf = 0,56 (acétate / éther 1/9)

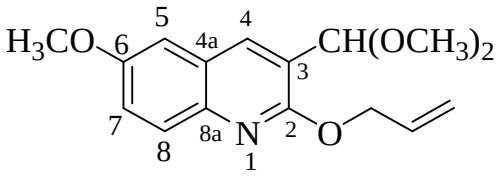
-IR (CCl_4; ν cm^{-1}) = 2867-2925 (CH)**; 1518** (C=C).

-R.M.N ^{1}H(400 MH$_Z$;CDCl$_3$)δppm : 8,25(s large, H-C$_4$); **7,72**(d , 1H, J= 8,9 H$_Z$, H-C$_5$); **7,24**(d ,1H , J= 2,5 H$_Z$, H-C$_8$) ; **7 ,18**(dd, 1H, J= 8,9 H$_Z$, J= 2,5 H$_Z$, H-C$_6$) ; **6,18**(ddt, 1H, J=17,2 H$_Z$, J= 10,5 H$_Z$, J= 5,5 H$_Z$, CH=CH$_2$) ; **5,69**(d, 1H, J= 0,5 H$_Z$ H-C(OMe)$_2$) ; **5,50**(ddt, 1H, J= 17,2 H$_Z$, J=1,6 H$_Z$, J=1,6 H$_Z$, H trans) ; **5,31**(ddt, 1H, J = 10,5 H$_Z$, J=1,3 H$_Z$, J=1,3 H$_Z$, H cis) ; **5,07**(ddt, 2H, J= 5,3 H$_Z$, J= 1,6 H$_Z$, J= 1.3 H$_Z$, OCH$_2$) ; **3,93**(s, 3H, C$_7$-OCH$_3$) ; **3,42(**s, 6H , CH(OCH$_3$)$_2$).

-R.M.N ^{13}C (100 MH $_Z$.; CDCl$_3$) δ ppm : 160,47(Cquat, C$_7$) ; **149,21**(Cquat, C$_2$) ; **147,63**(Cquat, C$_{8a}$); **135,45**(H-C$_4$); **132,77** (H-C=); **129,79** (H-C$_8$); **124,80**(Cquat, C$_3$); **121,40** (Cquat, C$_{4a}$); **117,93**(= CH$_2$); **117,86**(H-C$_6$); **106,38**(H-C$_5$) ; **100,47** (CH (OCH$_3$)$_2$); **66,88** (OCH$_2$); **55,68**(C$_7$-OCH$_3$); **53,90**(CH (OCH$_3$)$_2$**)**

-Spectrométrie de masse: Masse calculée pour C$_{16}$H$_{19}$ N O$_4$
[**M**$^{\cdot+}$] : 289,1314 ; trouvée : 289,1312

3-5*: 2-allyloxy-3-diméthoxyméthyl-6-méthoxy-quinoléine*



3-5

A partir de 400 mg (0,0014mmole) du produit **2-5**, et de 200 ul (1.4 eq) d'alcool allylique en solution dans 3 ml de DMF. Après purification on obtient 300 mg du produit **3-5**.

-huile jaune clair.
-Rdt = 79,16%
-CCM : Rf = 0,56 (acétate / éther 1/9).

-IR (CCl$_4$; ν cm^{-1}) = 2852-2914 (CH)**; 1522** (C=C).

-R.M.N ^{1}H(400 MH$_Z$;CDCl$_3$)δppm : 8,14(d large,1H, J= 0,3 H$_Z$, H-C$_4$); **7,72**(ddd , 1H, J= 9,1 H$_Z$, J= 0,5 H$_Z$, J= 0,5 H$_Z$, H-C$_8$); **7,27**(dd ,1H , J= 9,1 H$_Z$, J= 2,8 H$_Z$, H-C$_7$) ; **7 ,08**(d, 1H, J= 2,8 H$_Z$, H-C$_5$) ; **6,16**(ddt, 1H, J=17,2 H$_Z$, J= 10,5 H$_Z$, J= 5,3 H$_Z$,

C<u>H</u>=CH_2) ; **5,69**(d, 1H, J= 0,5 H_Z <u>H</u>-C$(OMe)_2$) ; **5,45**(ddt, 1H, J= 17,2 H_Z, J=1,6 H_Z, J=1,6 H_Z, <u>H</u> trans) ; **5,25**(ddt, 1H, J = 10,5 H_Z, J=1,5 H_Z, J=1,5 H_Z, <u>H</u> cis) ; **5,04**(dt, 2H, J= 5,3 H_Z, J= 1,5 H_Z, OC<u>H_2</u>) ; **3,89**(s, 3H, C_6-OC<u>H_3</u>) ; **3,42(**s, 6H , CH(OC<u>H_3</u>$)_2$).

<u>-R.M.N ^{13}C (100 MH $_Z$.; $CDCl_3$) δ ppm</u> : 157,77(Cquat, <u>C_6</u>) ; **156,17**(Cquat, <u>C_2</u>) ; **141,74**(Cquat, <u>C_{8a}</u>); **135,40**(H-<u>C_4</u>); **133,69** (H-<u>C</u>=); **128,21** (H-<u>C_8</u>); **125,32**(Cquat, <u>C_3</u>); **121,95** (Cquat, <u>C_{4a}</u>); **121,44**(H-<u>C_7</u>); **117,03**(= <u>C</u>H_2); **106,53**(H-<u>C_5</u>) ; **99,03** (<u>C</u>H $(OCH_3)_2$); **66,44** (O<u>C</u>H_2); **55,51**(C_6-O<u>C</u>H_3); **53,78**(CH (O<u>C</u>$H_3$$)_2$**)**

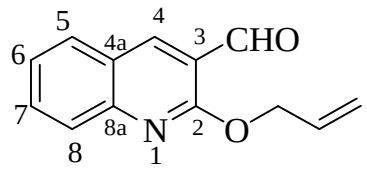
<u>Spectrométrie de masse</u>: Masse calculée pour $C_{16}H_{19}$ N O_4
[**M**$^{\cdot+}$] : 289,1314 ; trouvée : 289,1312

c) <u>Déprotection de l'acétal (obtention de l'aldéhyde)</u>

-Mode opératoire

Dans un ballon de 100 ml équipé d'un Barreau magnétique et d'un réfrigérant ascendant, on introduit 1g (0,0036mole) de 2-allyloxy-3-diméthyl-quinoline en solution dans 2,65 ml de THF et 9,25 ml d'eau distillée, puis on ajoute 62 mg (0,0036 mole , 0,1eq) de APTH. Le mélange réactionnel est chauffé à 70^{o}C pendant 3 heures. Après refroidissement, on épuise à l'acétate d'éthyle et on lave à l'eau distillée 2 fois. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de sodium, après filtration et distillation du solvant, le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant l'acétate d'éthyle et l'éther de pétrole (10 /90).

4-1 : *<u>2-allyloxy-3-formylquinoléine</u>*



4-1

A partir de 850 mg (0,033 mmole) du produit **3-1** et de 52 mg soit 0,1 eq d'acide *para*-toluènesulfonique en solution dans 2,4 ml de THF et 7,6ml d'eau distillée. Après purification, on obtient 500 mg de l'aldéhyde **4-1** attendu.

-Cristaux blanc

-Rdt = 69 %.

-CCM: Rf **=** 0,48 **(**acétate / éther : 2/8)

-Tfus= 68°C

-IR (KBr;ν cm^{-1}) = 2932(CH) **; 1696** (C=O)**; 1607** (C=C) .

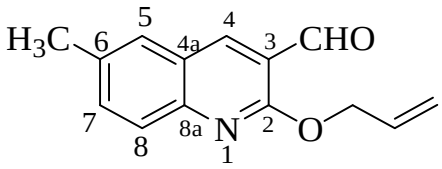
-R.M.N ^{1}H(400 MH_Z;$CDCl_3$)δppm : 10,52(s,1H,C<u>H</u>O); **8,61**(s large,1H, <u>H</u>-C_4); **7,87-7,83**(m, 2H, <u>H</u>-C_8, et <u>H</u>-C_5); **7 ,73**(ddd, 1H, J= 8,5 H_Z , J=6,9 H_Z, J= 1,4 H_Z , <u>H</u>-C_7) ; **7,43**(ddd, 1H, J= 8,0 H_Z, J= 6,9 H_Z, J= 1,2 H_Z, <u>H</u>-C_6) ; **6,20**(ddt, 1H, J= 17,2 H_Z, J= 10,5 H_Z, J= 5,5 H_Z, <u>H</u>C=CH_2) ; **5,49**(ddt,1H, J= 17,2 H_Z, J=1,6 H_Z, J=1,6 H_Z, <u>H</u> trans) ; **5,33**(ddt, 1H ,J = 10,5 H_Z, J= 1,6 H_Z, J=1,4 H_Z, <u>H</u>cis) ; **5,13**(dt, 2H, J= 5,5, J=1,4 Hz, OC<u>H_2</u>).

-R.M.N ^{13}C (100 MH_Z.; $CDCl_3$)δ ppm : 189,27(<u>C</u>HO) ; **160,53**(Cquat, <u>C_2</u>) ; **148,91**(Cquat, <u>C_{8a}</u>); **139,92**(H-<u>C_4</u>); **132,93** (H-<u>C</u>=CH_2); **132,58** (H-<u>C_7</u>); **129,76**(H-<u>C_8</u>); **127,30** (H-<u>C_5</u>); **125,09** (H-<u>C_6</u>); **124,43** (Cquat,<u>C_{4a}</u>); **119,99** (Cquat, <u>C_3</u>); **118,07** (H-C= <u>C</u>H_2) ; **67,08** (O<u>C</u>H_2).

-Spectrométrie de masse: Masse calculée pour $C_{13}H_{11}$ N O_2

[$\mathbf{M}^{\cdot+}$] : 213,0789 ; trouvée : 213,0770

4-2: *<u>2-allyloxy-6-méthyl-3-formylquinoléine</u>*



4-2

A partir de 1 g (0,036 mmole) du produit **3-2** et de 62 mg soit 0,1 eq d'acide *para*-toluènesulfonique en solution dans 2,6 ml de THF et 9 ml d'eau distillée. Après purification, on obtient 710 mg de l'aldéhyde **4-2** attendu.

-cristaux vert clair

- **Rdt** = 79,77 %.

-CCM: Rf **=** 0,51 **(**acétate / éther : 2/8)

-Tfus = 89°C

-IR (KBr;ν cm^{-1}) = 2864-2926 (CH) **; 1694** (C=O)**; 1565** (C=C) .

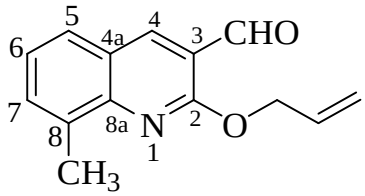
-R.M.N ^{1}H(400 MH_Z;$CDCl_3$)δppm : 10,51(s,1H,CHO); **8,52**(s large,1H, H-C_4); **7 ,74**(d, 1H, J= 8,5 H_Z, H-C_8) ; **7,60-7,61**(m, 1H, H-C_5) ; **7.56 (**dd, 1H ,J = 8,5 H_Z, J= 2,0 H_Z, H-C_7); **6,19**(ddt, 1H, J= 17,2 H_Z, J= 10,5 H_Z, J= 5,5 H_Z, H$C=CH_2$) ; **5,49**(ddt,1H, J= 17,2 H_Z, J=1,5 H_Z, J=1,5 H_Z, H trans) ; **5,32**(ddt, 1H ,J = 10,5 H_Z, J= 1,4 H_Z, J=1,4 H_Z, Hcis) ; **5,11**(dt, 2H, J= 5,5, J=1,4 Hz, OCH_2); **2,50**(s,3H,C_6-CH_3).

-R.M.N ^{13}C (100 MH $_Z$.; $CDCl_3$) δ ppm : 189,40(CHO) ; **160,18**(Cquat, C_2) ; **147,32**(Cquat, C_{8a}); **139,29**(H-C_4); **134,85**(Cquat,C_6); **134,80** (H-C=CH_2); **133,05** (H-C_7); **128,62**(H-C_5); **126,99** (H-C_8); **124,41**(Cquat,C_{4a}); **120,00**(Cquat, C_3);**117,93**(H-C= CH_2) ; **66,98** (OCH_2);**21,24**(C_6-CH_3).

-Spectrométrie de masse: Masse calculée pour $C_{14}H_{13}$ N O_2

[$\mathbf{M}^{\cdot+}$] :227,0946 ; trouvée : 227,0955

4-3: *2-allyloxy-8-méthyl-3-formylquinoléine*



4-3

A partir de 400 mg (0,090 mmole) du produit **3-3** et de 25 mg soit 0,1 eq d'acide *para*-toluènesulfonique en solution dans 1 ml de THF et 3,6 ml d'eau distillée. Après purification, on obtient 340 mg de l'aldéhyde **4-3** attendu.

- cristaux blancs

- **Rdt** = 75,22 %.

-CCM: Rf **=** 0,6 **(**acétate/éther : 2/8)

-Tfus = 86°C

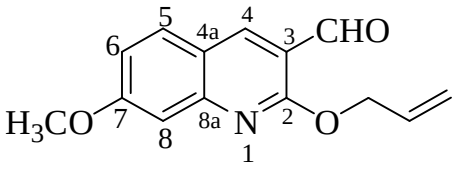
-IR (KBr;ν cm^{-1}) = **2866-2904** (CH) **; 1688** (C=O)**; 1592** (C=C) .

-R.M.N ^{1}H(400 MH_Z;$CDCl_3$)δppm : 10,52(s,1H,CHO); **8,80**(s large,1H, H-C_4); **7,56**(dd large, 1H, J= 7,7 H_Z, J= 0,5 H_Z, H-C_5) ; **7.33 (**dtd, 1H ,J = 7,4 H_Z, J= 0,9 H_Z, J= 0,5 H_Z, H-C_7);**7,11**(dd, 1H, J= 7,7 H_Z, J= 7,4 H_Z, H-C_6); **6,20**(ddt, 1H, J= 17,0 H_Z, J= 10,5 H_Z, J= 5,5 H_Z, HC=CH_2) ; **5,50**(ddt,1H, J= 17,0 H_Z, J=1,6 H_Z, J=1,6 H_Z, H trans) ; **5,33**(ddt, 1H ,J = 10,5 H_Z, J= 1,6 H_Z, J=1,6 H_Z, Hcis) ; **5,10**(ddd, 2H, J= 5,6H_Z, J=1,6 Hz, J=1,3 Hz, OCH_2); **2,78**(s, 3H, C_8-CH_3).

-R.M.N ^{13}C (100 MH_Z.; $CDCl_3$) δ ppm : 189,00(CHO) ; **161,00**(Cquat, C_2) ; **148,00**(Cquat, C_{8a}); **136,52**(Cquat,C_8); **134,80**(H-C_4); **130,57** (H-C_7); **130,00** (H-C=CH_2); **125,49**(H-C_5); **124,00**(Cquat,C_{4a} ou C_3); **123,00**(Cquat, C_3 ou C_{4a}); **121,42** (H-C_6); **118,05**(H-C= CH_2) ; **66,01** (OCH_2);**18,00**(C_8-CH_3).

-Spectrométrie de masse: Masse calculée pour $C_{14}H_{13}$ N O_2
[$\mathbf{M}^{\cdot+}$] : 227,0946 ; trouvée : 227,0955

4-4*: 2-allyloxy-7-méthoxy-3-formylquinoléine*



4-4

A partir de 540 mg (0,018 mmole) du produit **3-4** et de 34 mg soit 0,1 eq d'acide *para*-toluènesulfonique en solution dans 1,5 ml de THF et 5 ml d'eau distillée. Après purification, on obtient 360 mg de l'aldéhyde **4-4** attendu.

- cristaux blancs

-Rdt = 74 %.

-CCM: Rf = 0,52 **(**acétate / éther : 2/8)

- Tfus = 94°C

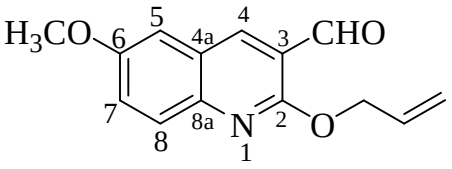
-IR (KBr;ν cm^{-1}) = **2984** (CH) **; 1689** (C=O)**; 1524** (C=C) .

-R.M.N ^{1}H(400 MH$_Z$;CDCl$_3$)δppm : 10,47(s,1H,CHO); **8,61**(dd large, 1H, J= 0,5 H$_Z$, H-C$_4$); **7,72**(d, 1H, J= 8,9 H$_Z$, H-C$_5$); **7,20** (d large, 1H, , J= 2,5 H$_Z$, H-C$_8$); **7 ,06**(dd, 1H, J= 8,9 H$_Z$, J=2,5 H$_Z$, H-C$_6$); **6,20**(ddt, 1H, J= 17,2 H$_Z$, J= 10,5 H$_Z$, J= 5,5 H$_Z$, H-C=CH$_2$) ; **5,49**(ddt,1H, J= 17,2 H$_Z$, J=1,6 H$_Z$, J=1,6 H$_Z$, H trans) ; **5,33**(ddt, 1H ,J = 10,5 H$_Z$, J= 1,6 H$_Z$, J=1,3 H$_Z$, Hcis) ; **5,11**(ddd, 2H, J= 5,5, J=1,6 Hz, J=1,4 Hz ,OCH$_2$); **3,97**(s, 3H, OCH$_3$).

-R.M.N ^{13}C (100 MH $_Z$.; CDCl$_3$) δ ppm : 189,05(CHO) ;**163,60**(Cquat, C$_7$); **161,35**(Cquat, C$_2$) ; **151,31**(Cquat, C$_{8a}$); **139,34**(H-C$_4$); **132,99** (H-C=CH$_2$); **130,94** (H-C$_8$); **119,35**(Cquat, C$_3$); **117,93**(H-C= CH$_2$); **117,89** (H-C$_6$); **117,70**(Cquat,C$_{4a}$);**106,27**(H-C$_5$); **67,00** (OCH$_2$); **55,68**(C$_7$,OCH$_3$).

-Spectrométrie de masse: Masse calculée pour $C_{14}H_{13}NO_3$
[**M**$^{\cdot+}$] :243,0895 ; trouvée : 243,08954

4-5*: 2-allyloxy-6-méthoxy-3-formylquinoléine*



4-5

A partir de 650 mg (0,021 mmole) du produit **3-5** et de 39 mg soit 0,1 eq d'acide *para*-toluènesulfonique en solution dans 1,7 ml de THF et 6 ml d'eau distillée. Après purification, on obtient 450 mg de l'aldéhyde **4-5** attendu.

- cristaux vert clair

-Rdt = 86%.

-CCM: Rf = 0,52 **(**acétate / éther : 2/8)

-Tfus = 78°C

-IR (KBr;ν cm^{-1}) = 2895 (CH) **; 1688** (C=O)**; 1607** (C=C) .

-R.M.N ^{1}H (400 MH$_Z$; CDCl$_3$) δppm : **10,47**(s,1H,CHO); **8,22**(d large,1H, J= 0,3 H$_Z$, H-C$_4$); **7,67**(dd , 1H, J= 9,1 H$_Z$, J= 0,5 H$_Z$, H-C$_8$) ;**7,28**(dd ,1H , J= 9,1 H$_Z$, J= 2,8 H$_Z$, H-C$_7$) ; **7 ,06**(d, 1H, J= 2,8 H$_Z$, H-C$_5$) ; **6,20**(ddt, 1H, J=17,2 H$_Z$, J= 10,5 H$_Z$, J= 5,3 H$_Z$,

H$\underline{C}$=CH_2) ; **5,49**(ddt,1H,J= 17,2 H_Z ,J= 1,6 H_Z, J=1,6 H_Z, $\underline{H}$ trans) ; **5,33**(ddt, 1H ,J = 10,5 H_Z, J= 1,3 H_Z, J=1,3 H_Z, $\underline{H}$cis) ; **5,10**(ddd, 2H, J=5,5 H_Z, J=1,6 H_Z, J=1,3 H_Z, O$\underline{C}H_2$); **3,98**(s, 3H, C_6-O$\underline{C}H_3$).

-R.M.N ^{13}C (100 MH $_Z$.; $CDCl_3$) δ ppm : 190,05 ($\underline{C}$HO); **163,87**(Cquat, $\underline{C}_2$); **160,35**(Cquat, $\underline{C}_6$) ;**145,71**(Cquat,$\underline{C}_{8a}$);**138,69** (H-$\underline{C}_4$); **133,27** (H-$\underline{C}$=CH_2); **131,94** (H-$\underline{C}_8$); **122,21**(Cquat,$\underline{C}_{4a}$ ou $\underline{C}_3$); **122,58**(Cquat,$\underline{C}_3$ ou $\underline{C}_{4a}$); **120,44**(H-$\underline{C}_7$); **117,84**(H-C=$\underline{C}H_2$) ; **106,09**(H-$\underline{C}_5$); **67,07**(O$\underline{C}H_2$); **55,36** (C_6-O$\underline{C}H_3$).

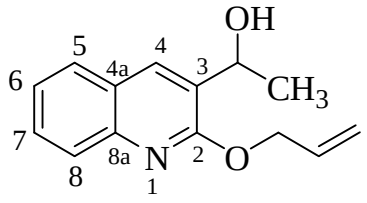
-Spectrométrie de masse: Masse calculée pour $C_{14}H_{13}$ N O_3
[$\mathbf{M}^{\cdot+}$] : 243,0895 ; trouvée : 243,08954

d) l'alkylation

Mode opératoire:

Dans un bicol de 100 ml équipé d'un barreau magnétique et d'un réfrigérant ascendant, relié à une valve à huile, on introduit sous courant d'argon 500 mg (0.0023mmole) de 2-allyloxy-3-formyl-quinoléine en solution, dans 25 ml de THF anhydre. La solution est refroidie à 0 °C, puis on lui additionne 6,5 ml soit 1,2 eq d'une solution (2 M) de CH_3MgI dans l'éther anhydre, goutte à goutte sous agitation magnétique et sous courant d'argon ; une fois l'addition terminée, le milieu réactionnel est abandonné pendant 1 heure sous agitation à 0°C puis pendant 1 heure à température ambiante. Le mélange réactionnel est épuisé avec 4 ml d'HCl (1,3 N), ensuite il est repris avec 30 ml d'acétate d'éthyle, puis lavé 2 fois à l'eau distillée. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de sodium. Après filtration et distillation du solvant, le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant comme éluant l'acétate d'éthyle, l'éther de pétrole (20 / 80).

5-1*: 1-(2-allyloxy-quinoléin-3-yl)-éthanol*



5-1

A partir de 600 mg (0,0026mole) d'aldéhyde **4-1** en solution, dans 30 ml de THF et 7,8 ml (1,2 eq) CH_3MgI, on obtient après purification 540 mg du produit **5-1**.

- cristaux blancs.
- **Rdt** = 90,69%
-CCM : Rf = 0,33 (acétate / éther 2/8).
-Tfus= 74°C

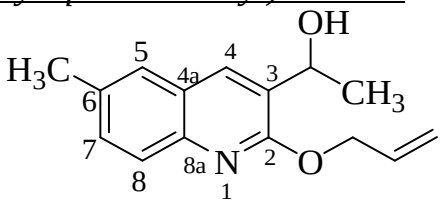
IR (KBr; ν cm^{-1}) = 3241 (OH)**; 2939** (CH)**; 1639** (C=C).

-R.M.N ^1H (400 MH_Z; $CDCl_3$) δppm : **8,03**(t,1H, J= 0,9 H_Z, H-C_4); **7,82**(ddd , 1H, J= 8,4 H_Z, J= 1,1 H_Z, J= 0,6 H_Z, H-C_8) ;**7,73**(dd ;1H , J= 8,0 H_Z, J= 1,5 H_Z, H-C_5) ; **7 ,60**(ddd, 1H, J= 8,4 H_Z, J= 7,0 H_Z, J=1,5 H_Z, H-C_7) ; **7,38**(ddd, 1H, J= 8,0 H_Z, J= 7,0 H_Z, J= 1,2 H_Z, H-C_6) ; **6,17**(ddt, 1H, J=17,2 H_Z, J= 10,5 H_Z, J= 5,5 H_Z, HC=CH_2) ; **5,45**(ddt,1H,J= 17,2 H_Z ,J= 1,6 H_Z, J=1,6 H_Z, H trans) ; **5,29**(ddt, 1H ,J = 10,5 H_Z, J= 1,4 H_Z, J=1,4 H_Z, Hcis) ; **5,16**(qlarge, 1H, J=6,5, H-C(CH_3)OH); **5,07**(ddd, 2H, J=5,5 H_Z, J=1,5 H_Z, J=1,5 H_Z, OCH_2); **2,62**(slarge, 1H, OH); **1,60**(d, 3H, J= 6,5 H_Z, HC(OH)-CH_3).

-R.M.N ^{13}C (100 MH_Z; $CDCl_3$) δ ppm : 158,89(Cquat, C_2) ; **145,48**(Cquat, C_{8a}); **133,93**(H-C_4); **133,31** (H-C=CH_2); **129,20** (H-C_7); **127,49**(H-C_5); **126,83** (H-C_8); **125,34**(Cquat,C_{4a},C_3);**124,31**(H-C_6);**117,69**(HC=CH_2) ;**66,71**(OCH_2);**66,07**(HC(CH_3)OH); **22,60**(HC(CH_3)).

-Spectrométrie de masse: Masse calculée pour $C_{14}H_{15}NO_2$
[$\mathbf{M}^{\cdot+}$] :229,1102 ; trouvée : 229,1092

5-2*: 1-(2-allyloxy-6-méthyl-quinoléin-3-yl)-éthanol*



5-2

A partir de 400 mg (0,001mole) d'aldéhyde **4-2** en solution, dans 20 ml de THF et 5,2 ml (1,2 eq) CH_3MgI, on obtient après purification 350 mg du produit **5-2**.

- cristaux jaune clair.

-Rdt = 85,46%

-CCM: Rf = 0,34 (acétate/éther 2/8)

-Tfus = 76°C

-IR (KBr; ν cm^{-1}) = **3278** (OH)**; 2925** (CH)**; 1621** (C=C).

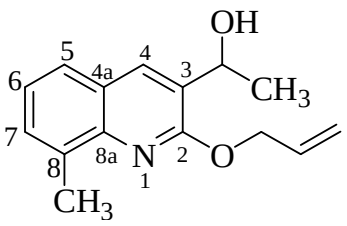
-R.M.N ^{1}H (400 MH_Z; $CDCl_3$) δppm : **7,94**(s,1H, H-C_4); **7,72**(d , 1H, J= 8,5 H_Z, H-C_8) ;**7,49-7,50**(m, 1H , H-C_5) ; **7 ,43**(dd, 1H, J= 8,4 H_Z, J=1,9 H_Z, H-C_7) ; **6,16**(ddt, 1H, J=17,2 H_Z, J= 10,5 H_Z, J= 5,5 H_Z, HC=CH_2) ; **5,44**(ddt,1H,J= 17,2 H_Z ,J= 1,6 H_Z, J=1,6 H_Z, H trans) ; **5,29**(ddt, 1H ,J = 10,5 H_Z, J= 1,3 H_Z, J=1,3 H_Z, Hcis) ; **5,14**(qd, 1H, J= 6,5 H_Z , J=0,7, H-C(CH_3)OH); **5,06**(ddd, 2H, J=5,5 H_Z, J=1,4 H_Z, J=1,4 H_Z, OCH_2); **2,42**(s, 3H, C_6-CH_3); **1,52**(d, 3H, J= 6,5 H_Z, HC(OH)-CH_3).

-R.M.N ^{13}C (100 MH_Z; $CDCl_3$) δ ppm : **158,45** (Cquat, C_2); **143,68** (Cquat, C_{8a}); **133,52**(H-C_4);**131,36**(Cquat,C_6); **131,27** (H-C=CH_2); **131,27** (H-C_7); **129,03**(H-C_5);**126,64** (H-C_8); **126,47** (Cquat,C_3); **125,27** (Cquat,C_{4a}); **117,62** (HC=CH_2) ; **66,70** (OCH_2); **66,14** (HC(CH_3)OH); **22,62**(HC(CH_3)OH); **21,33** (C_6-CH_3).

-Spectrométrie de masse: Masse calculée pour $C_{15}H_{17}$ N O_2

[$\mathbf{M}^{\cdot+}$] :243,1259 ; trouvée : 243,1265

5-3: *1-(2-allyloxy-8-méthyl-quinoléin-3-yl)-éthanol*



5-3

A partir de 600 mg (0,0026mole) d'aldéhyde **4-3** en solution, dans 30 ml de THF et 7,8 ml (1,2 eq) CH_3MgI, on obtient après purification 540 mg du produit **5-3**.

- cristaux blancs**.**

-Rdt = 85,46%

-CCM: Rf = 0,28 (acétate / éther 2/8)

-Tfus = 78°C

-IR (KBr; ν cm^{-1}) = 3263 (OH)**; 2917** (CH)**; 1650** (C=C).

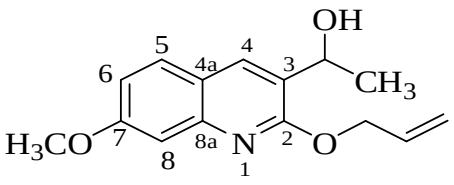
-R.M.N ^{1}H (400 MH_Z; $CDCl_3$) δppm : 7,69(slarge,1H, H-C_4); **7,46**(dd ,1H , J= 8,0 H_Z, J= 1,1 H_Z, H-C_5) ; **7 ,35**(dd, 1H, J= 8,5 H_Z, J= 2,0 H_Z, H-C_7) ;**7,18**(m,1H, H-C_6); **6,19**(ddt, 1H, J=17,2 H_Z, J= 10,5 H_Z, J= 5,5 H_Z, H$C=CH_2$) ; **5,49**(ddt,1H,J= 17,2 H_Z ,J= 1,6 H_Z, J=1,6 H_Z, H trans) ; **5,27**(ddt, 1H ,J = 10,5 H_Z, J= 1,5 H_Z, J=1,5 H_Z, Hcis) ; **5,16**(qlarge, 1H, J=6,5, H-C(CH_3)OH); **5,09**(ddd, 2H, J=5,5 H_Z, J=1,6 H_Z, J=1,5 H_Z, OCH_2); **2,35**(s, 3H, C_8-CH_3); **1,49** (d, 3H, J= 6,5 H_Z, HC(OH)-CH_3).

-R.M.N ^{13}C (100 MH $_Z$.; $CDCl_3$) δ ppm : 159,31(Cquat, C_2) ; **146,00**(Cquat, C_{8a}); **137,49** (H-C=CH_2); **136,26** (H-C_4);**133,52**(Cquat,C_8); **129,11** (H-C_7); **124,90** (H-C_5); **124,53**(H-C_6);**123,44**(Cquat,C_{4a});**122,30**(Cquat,C_3);**115,11**(HC=CH_2);**66,64**(OCH_2);**62,22**(HC(CH_3) OH); **22,51**(HC(CH_3)OH); **17,31** (C_8-CH_3).

-Spectrométrie de masse: Masse calculée pour $C_{15}H_{17}$ N O_2

[$\mathbf{M}^{\cdot+}$] :243,1259 ; trouvée : 243,1265

5-4*: 1-(2-allyloxy-7-méthoxy-quinoléin-3-yl)-éthanol*



5-4

A partir de 300 mg (0,0012mole) d'aldéhyde **4-4** en solution, dans 15 ml de THF et 4 ml (1,2 eq) CH_3MgI, on obtient après purification 260 mg du produit **5-4**.

- cristaux jaune clair.

- **Rdt** = 83,87%

-CCM: Rf = 0,34 (acétate / éther 2/8)

-Tfus = 76°C

IR (KBr; ν cm^{-1}) = 3271 (OH)**; 2985** (CH)**; 1621** (C=C).

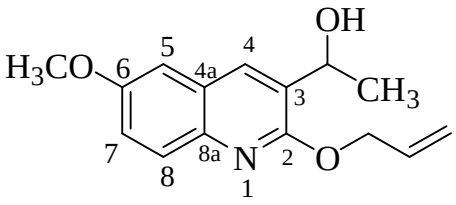
-R.M.N ^{1}H (400 MH$_Z$; CDCl$_3$) δppm : **8,03**(dd,1H, J= 1,0 H$_Z$, J= 0,9 H$_Z$, H-C$_4$); **7,61**(d , 1H, J= 8,8 H$_Z$, H-C$_5$) ;**7,20**(d ,1H , J= 2,5 H$_Z$, H-C$_8$) ; **7 ,03**(dd, 1H, J= 8,8 H$_Z$, J= 2,5 H$_Z$, H-C$_6$) ; **6,17**(ddt, 1H, J=17,2 H$_Z$, J= 10,5 H$_Z$, J= 5,5 H$_Z$, HC=CH$_2$) ; **5,45**(ddt,1H,J= 17,2 H$_Z$,J= 1,6 H$_Z$, J=1,6 H$_Z$, H trans) ; **5,30**(ddt, 1H ,J = 10,5 H$_Z$, J= 1,3 H$_Z$, J=1,3 H$_Z$, Hcis) ; **5,14**(qd, 1H, J=6,5, J= 0,6 H$_Z$, H-C(CH$_3$)OH); **5,06**(ddd, 2H, J=5,5 H$_Z$, J=1,6 H$_Z$, J=1,3 H$_Z$, OCH$_2$); **3,93**(s, 3H, C$_7$-OCH$_3$); **1,50**(d, 3H, J= 6,5 H$_Z$, HC(OH)-CH$_3$).

-R.M.N ^{13}C (100 MH $_Z$.; CDCl$_3$) δ ppm :160,79(Cquat, C$_2$); **159,44**(Cquat, C$_7$) ;**147,00**(Cquat,C$_{4a}$); **133,82** (H-C=CH$_2$); **133,33** (H-C$_4$); **128,50**(H-C$_5$); **126,38**(Cquat,C$_{8a}$); **120,02**(Cquat,C$_3$);**117,63**(H-C=CH$_2$) ; **116,48**(H-C$_6$); **106,13**(H-C$_5$); **66,65**(OCH$_2$) ; **66,00** (HC(CH$_3$)OH) ;**55,47** (C$_7$-OCH$_3$); **22,59** (HC(CH$_3$)OH).

-Spectrométrie de masse: Masse calculée pour $C_{15}H_{17}NO_3$

[**M**$^{\cdot+}$] :259,1208 ; trouvée : 259,1203

5-5*: 1-(2-allyloxy-6-méthoxy-quinoléin-3-yl)-éthanol*



5-5

A partir de 400 mg (0,0018mole) d'aldéhyde **4-5** en solution, dans 20 ml de THF et 5,5 ml (1,2 eq) CH_3MgI, on obtient après purification 264 mg du produit **5-5**.

- cristaux blancs.

- **Rdt** =76 %

-CCM: Rf = 0,38 (acétate / éther 2/8)

-Tfus = 72°C

IR (KBr; ν cm^{-1}) = 3273 (OH)**; 2984** (CH)**; 1619** (C=C).

-R.M.N ^{1}H (400 MH_Z; $CDCl_3$) δppm : **8,09**(d large,1H, J= 0,3 H_Z , H-C_4); **7,62**(dd , 1H, J= 9,1 H_Z, J= 0,5 H_Z, H-C_8) ;**7,22**(dd ,1H , J= 9,1 H_Z, J= 2,8 H_Z, H-C_7) ; **7 ,04**(d, 1H, J= 2,8 H_Z, H-C_5) ; **6,17**(ddt, 1H, J=17,2 H_Z, J= 10,5 H_Z, J= 5,3 H_Z, H$C=CH_2$) ; **5,54**(ddt,1H,J= 17,2 H_Z ,J= 1,6 H_Z, J=1,6 H_Z, H trans) ; **5,38**(ddt, 1H ,J = 10,5 H_Z, J= 1,3 H_Z, J=1,3 H_Z, Hcis) ; **5,14**(qd, 1H, J=6,5, J= 0,6 H_Z , H-C(CH_3)OH); **5,07**(ddd, 2H, J=5,5 H_Z, J=1,6 H_Z, J=1,3 H_Z, OCH_2); **3,98**(s, 3H, C_6-OCH_3); **1,52**(d, 3H, J= 6,5 H_Z, HC(OH)-CH_3).

-R.M.N ^{13}C (100 MH $_Z$.; $CDCl_3$) δ ppm :164,33(Cquat, C_2); **157,73**(Cquat, C_6) ;**142,81**(Cquat,C_{8a});**134,71** (H-C_4); **133,42** (H-C=CH_2); **127,66** (H-C_8); **125,19**(Cquat,C_{4a} ou C_3); **122,58**(Cquat,C_3 ou C_{4a}); **121,50**(H-C_7); **117,03**(H-C=CH_2) ;**106,53**(H-C_5); **67,15**(OCH_2) ; **66,10** (HC(CH_3)OH) ;**55,59** (C_6-OCH_3); **22,85** (HC(CH_3)OH).

-Spectrométrie de masse: Masse calculée pour $C_{15}H_{17}$ N O_3

[$\mathbf{M}^{\cdot+}$] :259,1208 ; trouvée : 259,1203

Bibliographie

Bibliographie

1-C.D.james, P.R. james, I.Mperial, *Chemical indestries*, Eur, let. **1983**

2- A.M.Bouraiou, « *Mémoire de Magistère* », Université Mentouri-Constantine, **2004**

3-Y.L.Chen, Y.L.Zhao, C.M.Lu, C.C.Tzeng, J.P.Wang, *Bioorganic&Medicinal chemistry letters*, **2006**

4-M.J.S-Dewar, P.M.Maitlis, *J.Chem*.Soc. **1957**, 944

5- T.P.Blackburn, B.Cox, G.A.Guildford, All, *J.Med.Chem.* **1987,** 30, 2252-2259

6-R.Gatti, V Cavrini, P.Roveri, Eur.*J.Med.Chem.***1984**,19, 5, P.468-747

7-I.Chujo, Y.Masuda, K.Fujino, *Medicinal Chemistry*. 9 ,**2001**,3273-3286

8- A.R.Glennon, R.M. Slucher, A.R. Lyon, M.Titeler, S.Mckenney.*J.Chem*, **1986**, 29, 2375-2380

9-S. K. Kang. S S. Park. S. S. Kim. And all. *Tetraherdon Letters* .40, **1999**. 4379-4382

10- S. Matar, X. Frank, R. Hocquemiller, B. Figadere, *Tetrahedron letters*, **2004**, *45*, 1881-1884.

11- D. Edmont, J.*Chenaul, .Syntett,* **2001**, 6, 833-835 .

12-H.Togo, M.Katohgi, synlett, **2001**,5, 565-581

13-G.Cabarrocas, Et all .*synlet*t, **2000**, 5, 595-598

14-A.Jach San, O.Meth-Cohn, *J.Chem,* Comm.**1995**, 1319

15- K. Kajinami, J. Koizumi, K. Ueda, S. Miyamoto, T. Takegoshi, H. Mabuchi, *Amer. J. Of Cardiol*. **2000**, *85*, 178.

16-M.Martinez-Grueiro,C.Giménez-Pardo,A.Barrio, *Bioorganic&Medicinal chemistry letters*, **2005**, 219-224.

17- M.A.Fakhfakh, X.Franck., P.Duret, A.Pournet. B.Fugadére, *TetraherdonLetters*, **2001**.*42*,3847-3850

18-X.Franck, A.Fournet, E.Prima, R.Mahieux.R.Hocquimiller,B.Figader.*Science direct*, **2004**, 3635-3638.

19-A.Fournet, R.Mahieux, M.A.Fakhfakh, X.Franck. *Science direct,* **2003**, 891-894.

20-Caijo Frédéric, « *Thése de Doctorat* », Université de Rennes, **2004**.

21-P.Mosset, « *Thése de Docteur- ingenieur* », Université de Rennes, **1984**.

Chapitre 3
Préparation des Lactones Quinoléiques

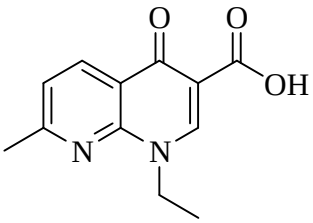
III-1:Introduction

Les dérivés quinoléiques représentent une classe importante parmi les composés organiques. Ils sont largement rencontrés dans la nature et certains d'entre eux ont montré un intérêt biologique et pharmacologique. Le norfloxacine **[1]** et le ciprofloxacine **[2]** sont des substances nécessaires pour la réplique et la transcription des composés bactériens d'ADN, avec une bonne pénétration dans le tissu. Ils sont aussi utilisés dans le traitement des infections des voies urinaires **[3]**. La découverte des quinolones représente un grand pas dans le développement de nouveaux dérivés chimiques possédant diverses propriétés biologiques et pharmacologiques.

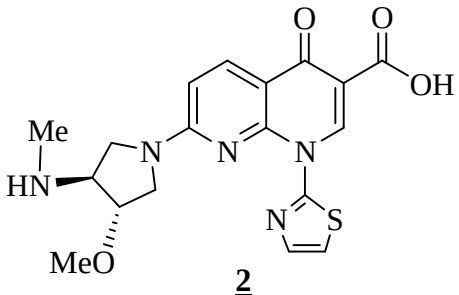
Pour situer le cadre de notre travail, on exposera les données bibliographiques sur l'intérêt biologique des dérivés des quinolones, ainsi que les différentes méthodes de synthèse utilisées pour la préparation des quinolones. Les résultats obtenus et les différents commentaires auxquels nous sommes parvenus seront également présentés.

III-2: L'activité biologique des dérivés des quinolones

Les quinolones sont des antibactériens de synthèse caractérisés par un acide pyridone carboxylique. Le chef de file est l'acide nalidixique **1** [4], il est utilisé depuis environ 20 ans pour le traitement des infections du tractus urinaire. La première génération de quinolones est essentiellement représentée par l'acide nalidixique et l'acide oxolinique [5], mais le groupe de **Yasunori Tsuzuki** montre que les pyrolidines chirales AG-7352 **2**, sont un agent antitumorale, efficace contre le cancer du sein [6]

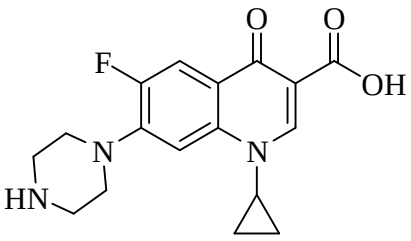


1
Acide Nalidixique

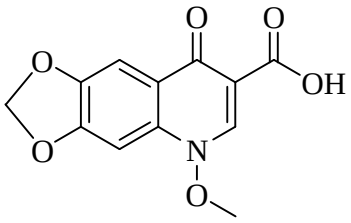


2
AG-7352

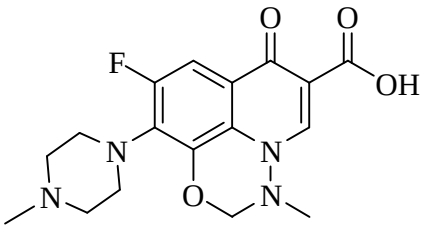
Les drogues Ciprofloxacine[7] **3**, Miloxacine[8] **4** et Ofloxacine **5**, qui sont généralement considérées comme antibiotiques et d'autre composés biologiquement actifs appartiennent à la deuxième génération des quinolones, le groupe alkyle qui est lié à l'atome d'azote joue un rôle important dans l'activité biologique de ces molécules et par conséquent, il renforce l'activité antibactérienne.



3
Ciprofloxacine

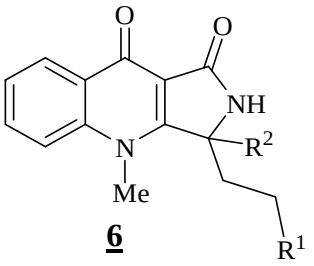


4
Miloxacine

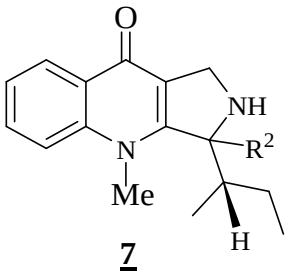


5
Ofloxacine

Les **Quinolactacin** A, B et C [9] **6** contenant un squelette du pyrrolo [3,4-b] quinolone, ont été isolés dans le bouillon de fermentation de la contrainte fongique. La structure des quinolactacins est unique parce qu'un squelette de quinolone est conjugué avec un anneau de c-lactame. Tandis qu'une série de quinolactacins montre une activité antimicrobienne, mais Le quinolactacin **A1**, **A2** **7** est un inhibiteur contre la production de nécrose de tumeur.



6

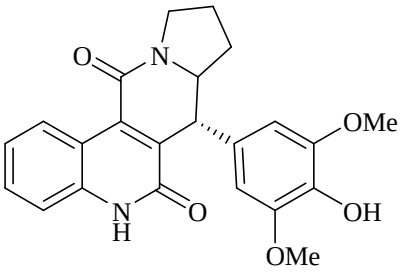


7

Quinolactacin A: R^1= Me, R^2 = H
Quinolactacin B: R^1= H, R^2 = H
Quinolactacin C: R^1= Me, R^2 = OH

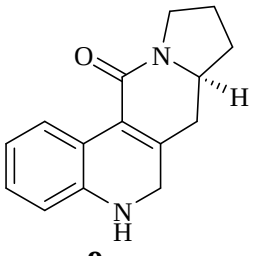
Quinolactacin A1: R^2 = β-H
Quinolactacin A2: R^2 = α-H

-Isaindigotidione **8** et indolizio[7,6,c]quinoléine **9**, sont deux produits naturels qui ont été isolés à partir du" *Isatis indigotica fort"* qui était utilisé en médicine chinoise traditionnelle contre les maux, telle que la grippe [10], est aussi très utilisé comme agent anticancereux[11].



8

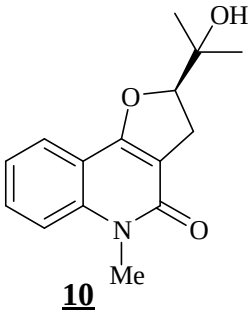
Isaindigotidione



9

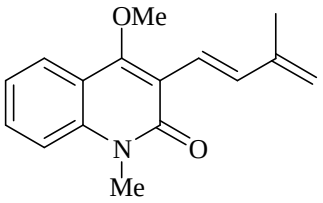
indolizino[7,6,c]quinoléine

Un nombre considérable d'alcaloïdes médicinaux importants de quinoléine, a été isolé dans la famille de *Rutaceae*. Les exemples représentatifs de cette classe de composés incluent l'atanine **11**, l'araliopsine **10**. Ces types de produits ont montré une variété de propriétés biologiques comprenant les activités antiparasitaires et cytotoxique médicinale [12].



10

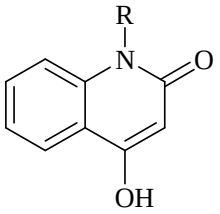
araliopsine



11

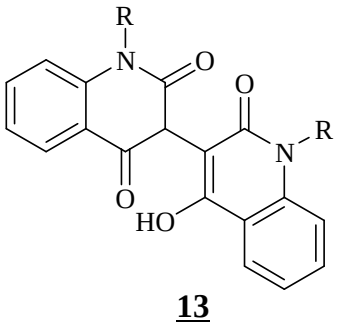
atanine

Les dérivés du 4-hydroxy-1-alkyl-2(1H)-quinolone et le 3-alkyl-4-hydroxy-2(1H)-quinolone **12** et **13**, sont des composés hétérocycliques qui ont trouvé une importante utilisation dans les domaines biologique et pharmacologique[13]. Le 4-hydroxy-1-alkyl-2(1H)-quinolone **12** est un antagoniste des récepteurs de la glycine NMDA [14] et de la sérotonine (5-HT_3), alors que 3-alkyl-4-hydroxy-2(1H)-quinolone **13** est un antitumoral [15]



12

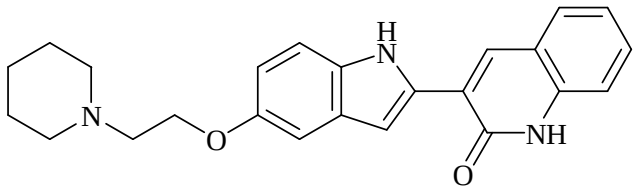
4-Hydroxy-1-alkyl-2(1H)-quinolone
R=H, Et, Me, Ph



13

3-alkyl-4-hydroxy-2(1H)-quinolone
R=Me, Et, Ph

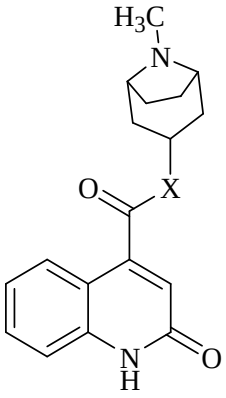
Le quinolone **14** ci-dessous 3-[5-(2-piperidin-1-yl-éthoxy)-1(H)-indol-2-yl]-2-(1H)-quinolone, possède une large activité dans le domaine biologique et plus particulièrement dans les domaines pharmacologique et thérapeutique. Il est largement utilisé dans le traitement des maladies diabétiques [16] et la décroissance des cellules tumorales.



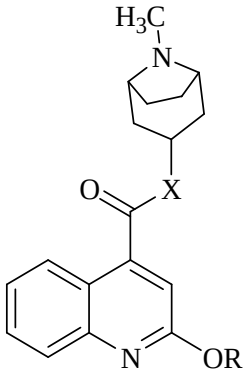
14

3-[5-(2-Piperidin-1-yl-ethoxy)-1(H)-indol-2-yl]-2-(1H)-quinolone

Des tests biologiques sur les composés 1-alkyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxyliques **15**, et les acides 2-alkoxyquinoléine-4-carboxylique **16** ont montré que ces derniers possèdent *« in vitro »* une activité thérapeutique dans les cas de la migraine et la schizophrénie[17].

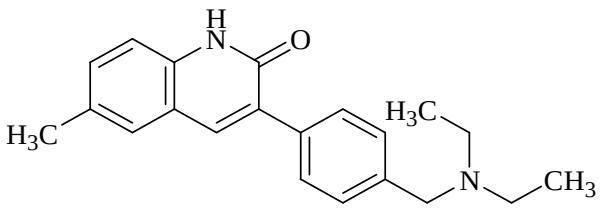


X=O, N
R=CH_3, CH_2CH_3, C_6H_5



15 **16**

Le 3-(1-phenyl-1-diethylaminométhyl)-8-méthylcarbostyril **17** est utilisé comme anti-asthmatique. Dans les tests, sur un muscle du cœur du chat, 100 µ M de carbostyrile diminue les contractions du cœur de 58,7 [18].

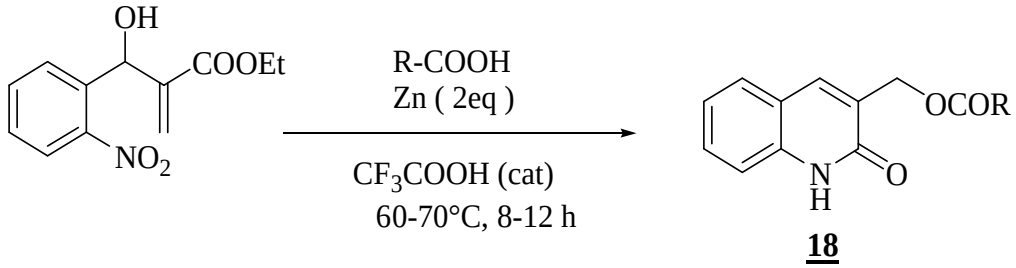


17

III-3:**Rappel bibliographique sur les méthodes de synthèse des quinolones**

Les quinolones jouent un rôle extrêmement important dans le domaine de la chimie pharmaceutique, et se produisent dans de nombreux produits naturels. Il existe un nombre considérable de méthode de synthèse de ces quinolones, les plus importantes sont :

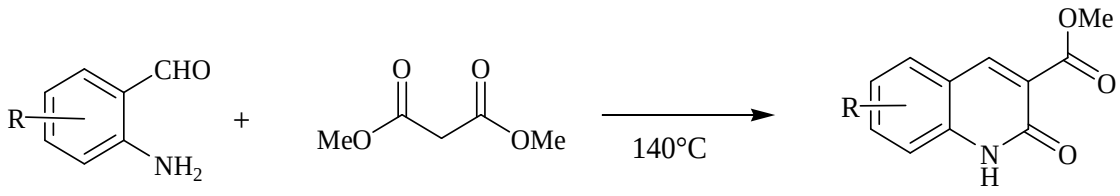
La réaction de **Baylis-Hillman**[19] utilisée pour la préparation de 3-acétoxyméthyl-2(1H) quinolone **18** à partir de 2-nitrobenzaldehyde, dans cette réaction, les auteurs ont fait réagir le 2-nitrobenzaldehyde avec l'acrylate d'éthyle pour conduire à l'adduit de **Baylis-Hillman** qui réagit avec l'acide acétique en présence de 2 équivalents de Zinc en poudre et d'une quantité catalytique de l'acide tri-fluoroacétique à reflux 70°C pendant 12 heures (Schéma **1**).



18

Schéma 1

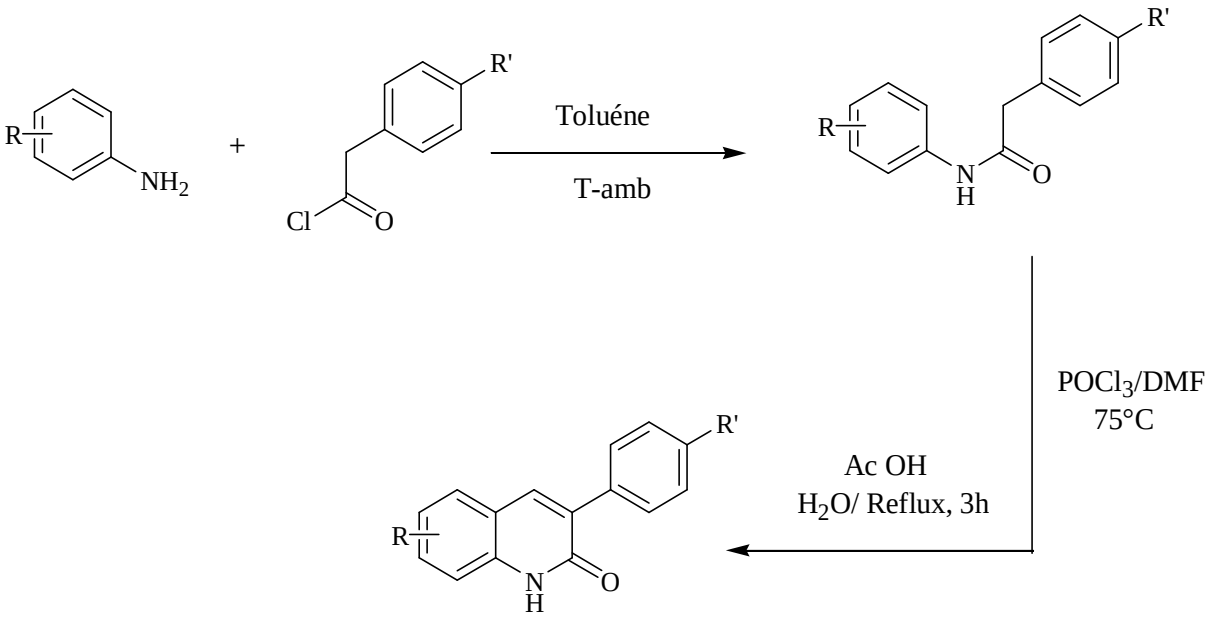
Britt-marie et son groupe [20], ont préparé également des dérivés des quinolones selon la réaction de condensation de l'*o*-amino benzaldéhyde avec le malonate de méthyle à 140°C; conduit par cyclisation aux quinolones différemment substituées **19** (Schéma **2**)



19

Schéma 2

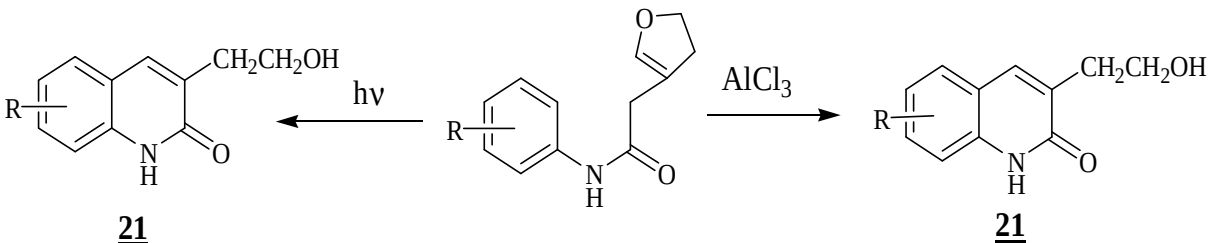
Par un processus simple **Benoit-joseph** [21] et ses *coll* ont condensé les dérivés de l'aniline avec le chlorure de phenylacétyl pour former N-aryl-4-alkylbenzylamide qui sont soumis alors à l'action du réactif de Vielsmeier $POCl_3$ /DMF à 75°C, suivie d'une hydrolyse acide pour conduire aux quinolones suivants **20** (Schéma **3**).



20

Schéma 3

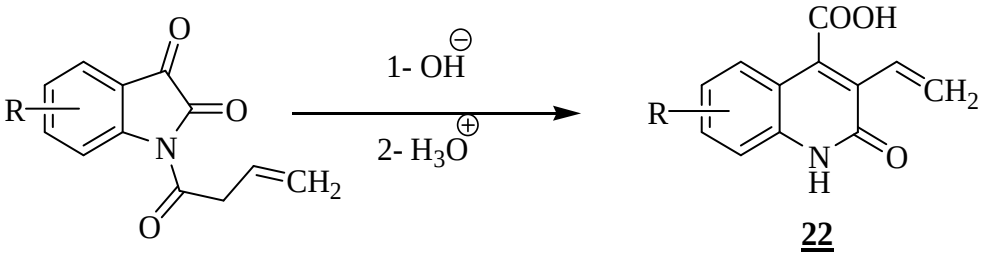
Meth-Cohn et ses *coll,* ont utilisé le N-méthylformanilide [22] pour préparer les quinolones substitués avec une méthode différente et efficace. Ils ont traité le N-aryl-3,5-diyhdrofuran-3-carboxamides en présence de l'acide de Lewis [23], tandis que la deuxième méthode est un réarrangement photochimique très efficace pour conduire aux quinolones attendus **21** (Schéma **4**)



21 **21**

Schéma 4

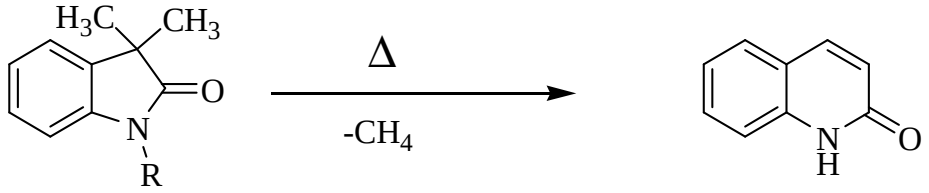
Il existe de nombreux exemples de transformation d'hétérocycles en quinolones. La première consiste à transformer le N-(3-butynolyl)-isatin en 2-oxo-3-vinyl-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylique [24] **22**, comme le montre le (Schéma **5**) suivant :



22

Schéma 5

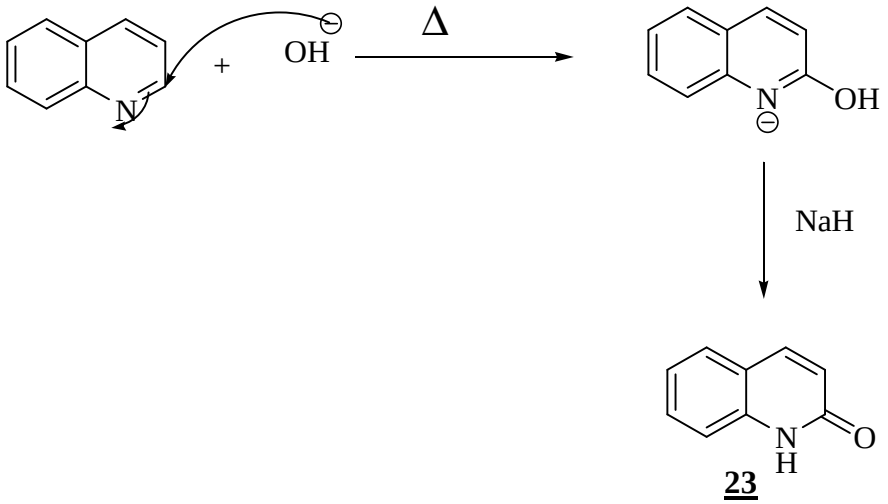
Lorsqu'un 3,3-diméthyloxidole est chauffé à haute température, l'extension de ce cycle conduit au 2-quinolone **23** après l'élimination du groupement méthyle (Schéma **6**)



23

Schéma 6

Une synthèse efficace a été développée pour l'obtention du 2-quinolone à partir de la quinoléine, à des températures supérieures à 200°C [25]**.** L'attaque de nucléophile sur la position 2 de la quinoléine est plus facile surtout en présence d'un groupement partant en position 2, comme le chlore (Schéma **7**).



23

Carbostyrile

Schéma 7

Le groupe de **Marsais** [26] a synthétisé le 3-formyl-2-quinolone **24** en deux étapes. La séquence réactionnelle est résumée dans le (Schéma **8**) ci-dessous.

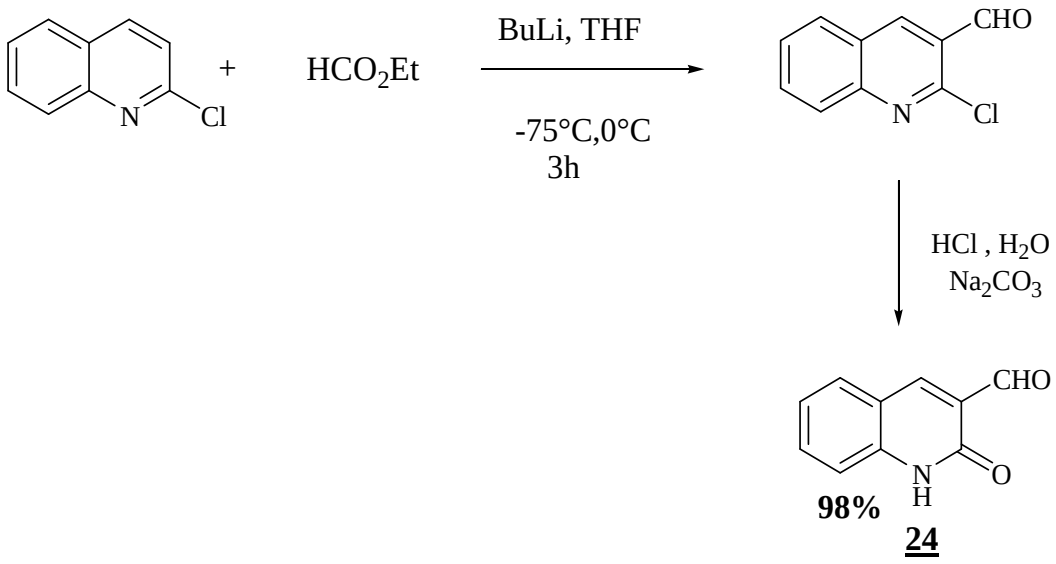
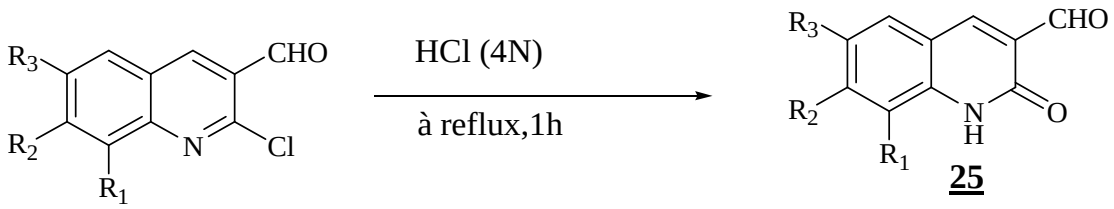


Schéma 8

Au cours de ce travail, nous avons préparé les 3-formyl-2-quinolones **25** à partir des 2-chloro 3-formylquinoléines, en présence de l'acide chlorhydrique (4N) à reflux pendant 1h. Cette méthode constitue [27] donc une voie d'accès simple et efficace à cette catégorie de composés.



$R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = H$
$R_1 = CH_3$, $R_2 = R_3 = H$
$R_1 = R_2 = H$, $R_3 = CH_3$
$R_1 = R_3 = H$, $R_2 = OCH_3$
$R_2 = R_3 = H$, $R_1 = OCH_3$

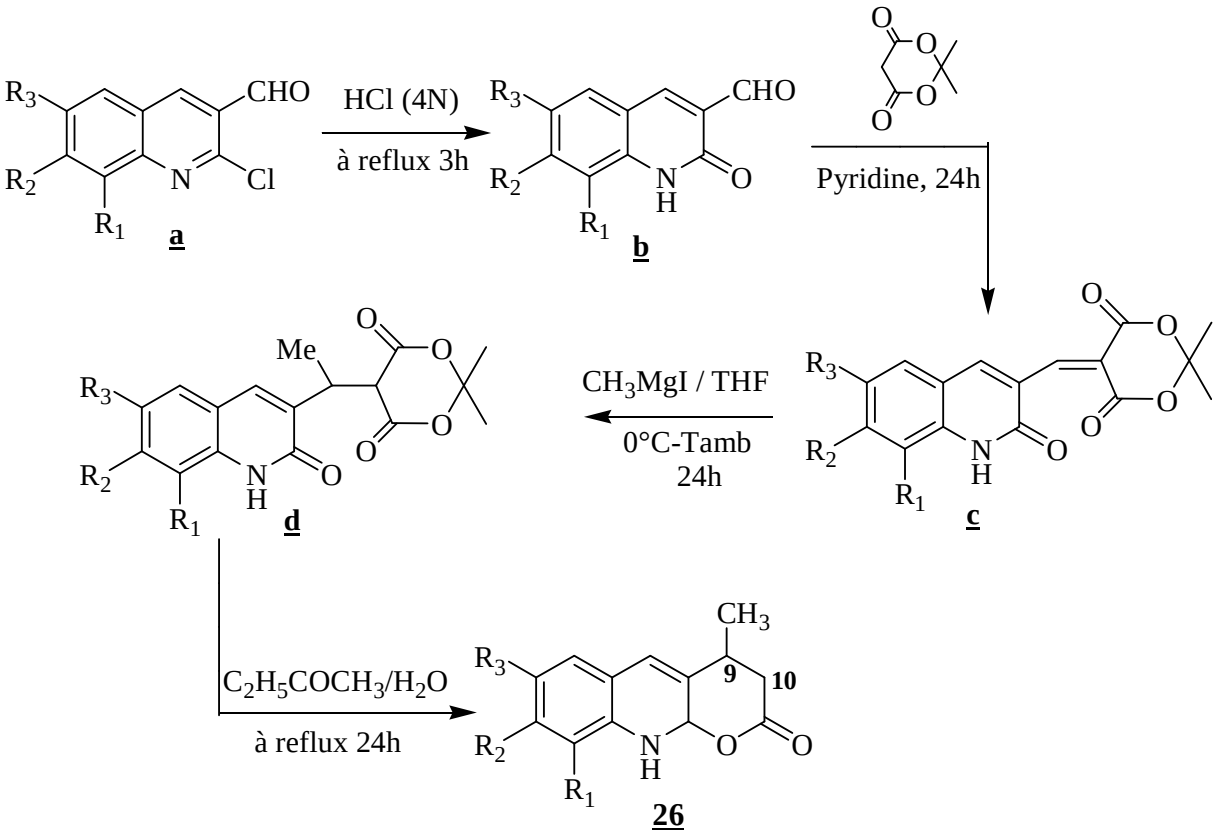
Schéma 9

III-4 : Résultats et discussion

Les travaux réalisés par **Guenfoud. F** [28], concernant la synthèse des nouvelles lactones quinoléiques sont d'une grande importance.

Cependant, les objectifs fixés dans sa recherche n'ont pas été atteints par faute de temps. Néanmoins, il nous a semblé intéressant de continuer dans cette voie, pour généraliser les résultats originaux obtenus auparavant par **Guenfoud. F.** qui se résument comme suit :

La synthèse de cinq nouvelles lactones quinoléiques alkylés en position (9) par un groupement méthyle **26** et les résultas obtenus sont résumés dans le (Schéma **10**).

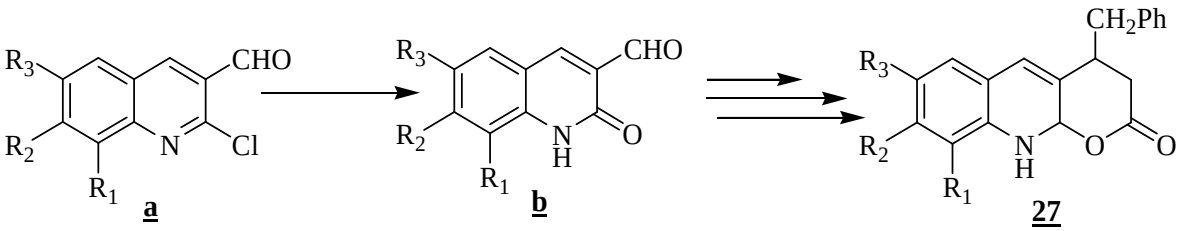


26 -1 : $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = H$
26 -2: $R_1 = CH_3$, $R_2 = R_3 = H$
26-3 : $R_1 = R_2 = H$, $R_3 = CH_3$
26 -4 : $R_1 = R_3 = H$, $R_2 = OCH_3$
26 -5 : $R_2 = R_3 = H$, $R_1 = OCH_3$

Schéma 10

Pour notre part, l'objectif poursuivi est de compléter ces travaux par la synthèse de nouvelles lactones quinoléiques alkylées en position (9) par un groupement benzyle **27.** Ceci nous a permis de généraliser cette voie de synthèse originale et va nous permettre de procéder à des tests biologiques avec 2 catégories de produits, alkylés en position (9**)**

différemment substituées. D'une part avec un groupement méthyle et d'autre part avec un groupement benzyle, pour voir l'influence sur l'activité par le changement du groupement. Le schéma retrosynthètique **11**, résume les résultats obtenus :



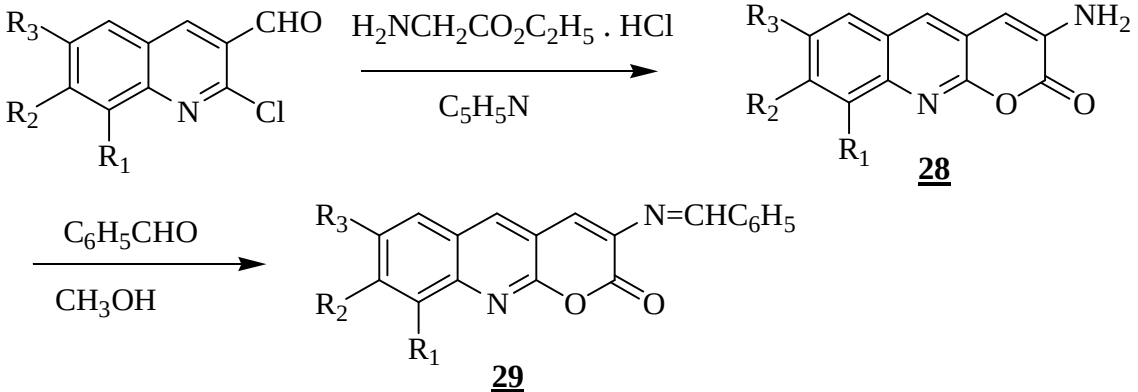
27 -1 : $R_1= R_2= R_3= R_4= H$
27 -2 : $R_1= CH_3$, $R_2= R_3= H$
27 -3 : $R_1= R_2= H$, $R_3= CH_3$
27 -4 : $R_1= R_3= H$, $R_2= OCH_3$
27 -5 : $R_2= R_3= H$, $R_1= OCH_3$

Schéma 11

Il est connu dans les travaux de la littérature que les lactones quinoléiques ont montré des propriétés anti-fongique [29].

Aussi, avant de présenter les résultats obtenus en laboratoire, nous allons décrire quelques méthodes de synthèse de ces lactones quinoléiques connues dans les travaux antérieurs.

Parmi ces méthodes nous pouvons citer : le groupe **SP Rajendran** [29] qui a pu synthétiser des lactones quinoléiques insaturées substituées par une fonction amine **28** qui sont transformées en imines **29** par condensation avec le benzaldehyde comme le montre le (Schéma **12**).



29 -1 : $R_1= R_2= R_3= R_4= H$
29 -2 : $R_1= CH_3$, $R_2= R_3= H$
29 -3 : $R_1= R_2= H$, $R_3= CH_3$
29 -4 : $R_1= R_3= H$, $R_2= OCH_3$
29 -5 : $R_2= R_3= H$, $R_1= OCH_3$

Schéma 12

D'autres méthodes ont été utilisées pour la synthèse des lactones quinoléiques insaturées [30] **30** et **31** la plus simple parmi celles-ci, consiste à condenser les dérivés de l'acide acétique avec les formyl-3-quinolones comme le montre le (Schéma **13**).

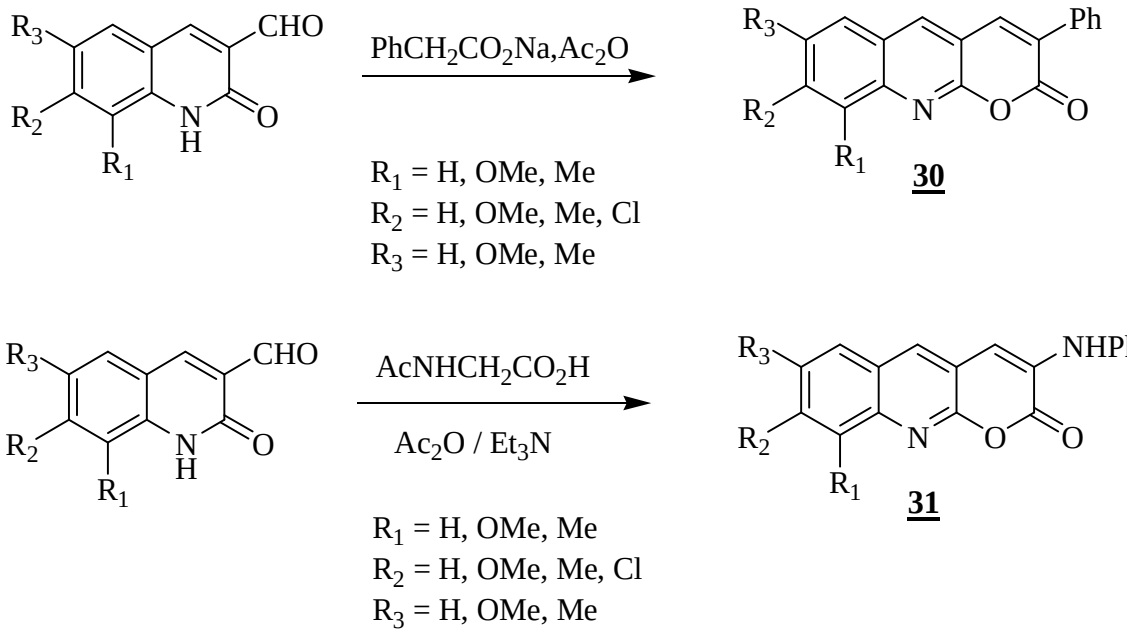


Schéma 13

La deuxième méthode se base sur la condensation de l'acide malonique avec les chloro-2-formyl-3-quinoléines [31] en présence de la pyridine suivie d'une mono décarboxylation et d'une cyclisation pour aboutir aux lactones insaturées **32** comme le montre le (Schéma **14**).

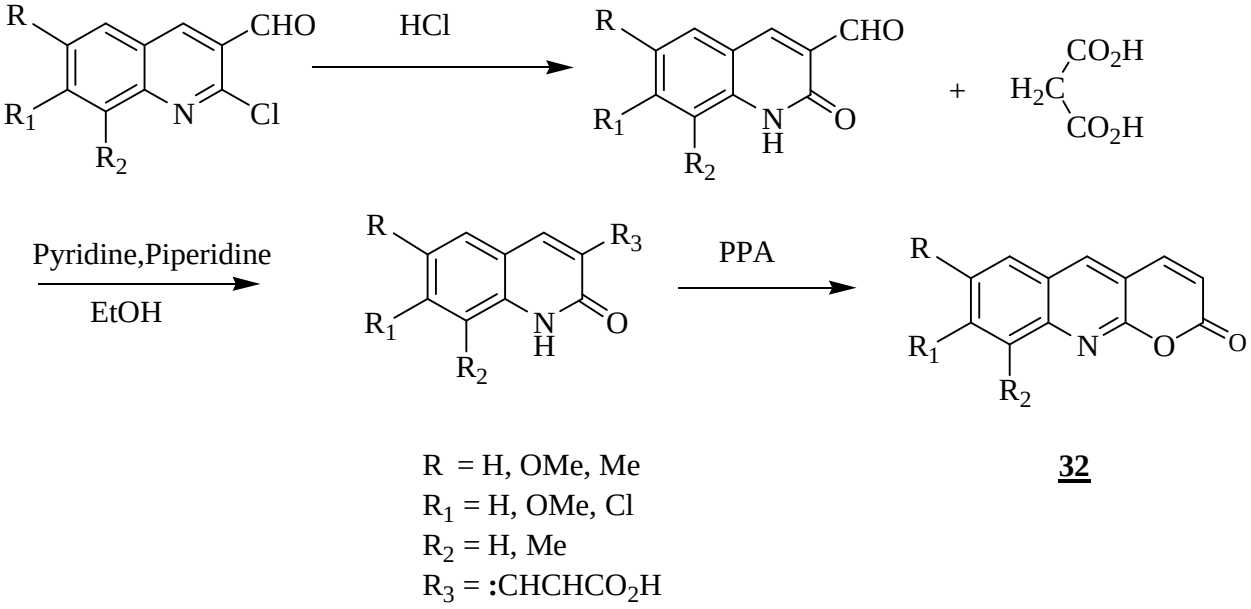
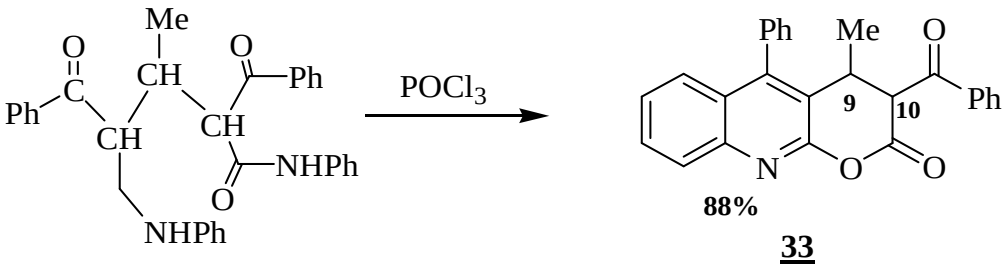


Schéma 14

Enfin, le groupe **Zankowska. J** [32] a synthétisé par une méthode simple et efficace en une seule étape par voie intramoléculaire une lactone quinoléique **33** substituée en 2 positions (9 et 10) comme le montre le (Schéma **15**).

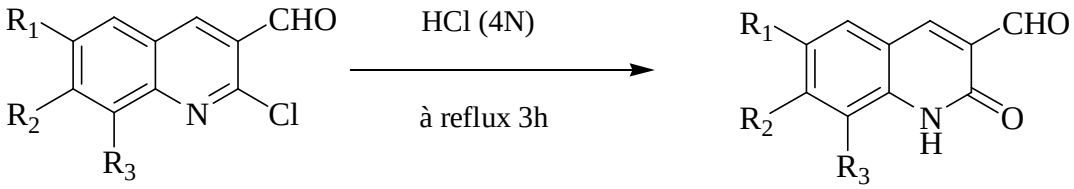


33

Schéma 15

1) Synthèse des quinolones

Nous avons cherché au cours de ce travail à dégager une nouvelle approche de la synthèse des quinoléines lactones benzyliques, d'une séquence courte et efficace, en utilisant les quinolones qui sont préparés à partir de 2-chloro-3-formyl quinoléines. Cette opération a été effectuée par chauffage à reflux dans une solution d'acide chlorhydrique (4N, HCl), ce qui conduit aux quinolones recherchés **2** avec un rendement supérieur à 80%, ce qui permet de masquer la position 2 de la quinoléine comme le montre le (Schéma **16**) suivant :



1 **2**

2-1 : $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = H$
2-2 : $R_1 = CH_3$, $R_2 = R_3 = H$
2-3 : $R_1 = R_2 = H$, $R_3 = CH_3$
2-4 : $R_1 = R_3 = H$, $R_2 = OCH_3$
2-5 : $R_1 = R_2 = H$, $R_3 = OCH_3$

Schéma 16

Les produits obtenus ont été recristallisés dans l'acide acétique. Les propriétés physiques des dérivés des quinolones ainsi que les rendements réalisés (calculés après la recristallisation) sont rassemblés dans le tableau **1**.

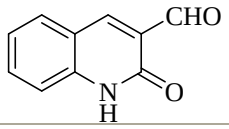
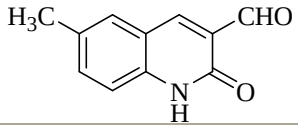
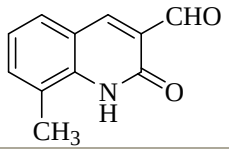
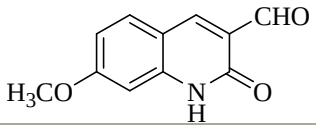
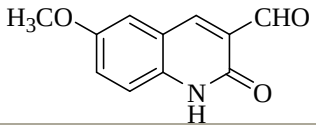
Composé	Structure	Tfus(°C)	Rdt(%)
2-1		250	82
2-2		250	92
2-3		240	88
2-4		265	87
2-5		285	83

Tableau 1

On remarque dans cette réaction, que les quinolones sont obtenus avec des rendements très élevés. Toutes les données spectroscopiques RMN du proton, du carbone 13, Infra-rouge, et spectrométrie de masse sont en accord avec les structures des quinolones obtenus.

Les résultats sont rassemblés dans le tableau **2**

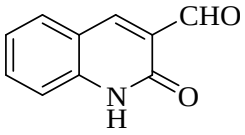
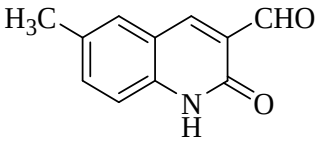
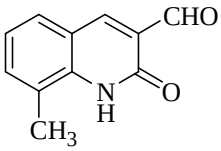
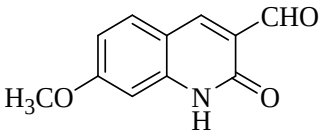
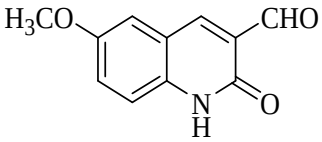
Composé	Structure	Déplacement en ppm				
		H-C_4	CHO	NH	CH_3	OCH_3
2-1		8,51	10,24	12,24	-----	------
2-2		8,42	10,24	12,18	2,35	------
2-3		8,46	10,45	9,42	2,51	-------
2-4		8,43	10,18	12,08	-----	3,89
2-5		8,45	10,25	12,17	-----	3,80

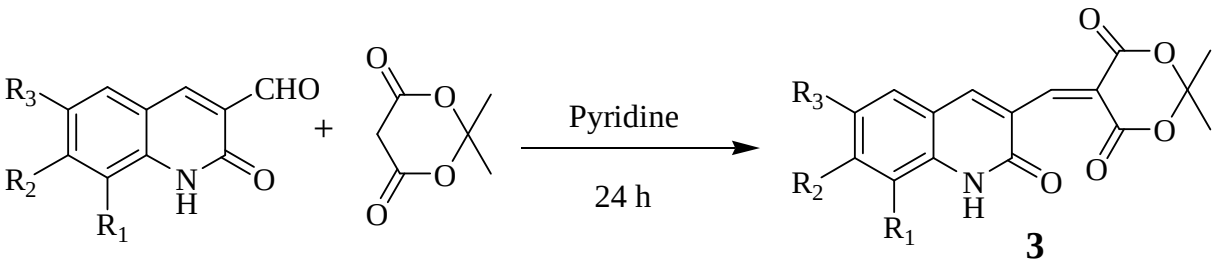
Tableau 2

Les spectres RMN ^1H des composés 3-formyl-2(1H)quinolones présentent tous un signal singulet qui apparaît dans la zone du champ faible entre 10,18-10,45 ppm, ceci correspond au groupement formyle (CHO), de même le proton (NH) donne dans tous les cas un signal singulet à champ faible vers 12,08-12,24 ppm, sauf dans le cas de l'ortho méthyle où nous avons remarqué une différence pour le proton de (NH) et cela est dû au voisinage du groupement méthyle du proton de l'amine du quinolone.

En ce qui concerne les groupements méthyles et méthoxyles liés aux noyaux quinolones, ils sortent sous forme de singulets vers la zone du champ fort à 2,35-251 ppm et 3,80-3,89 ppm.

2) Synthèse des oléfines :

Les quinolones synthétisés ont été transformés, par condensation avec l'acide de Meldrum en présence de pyridine, en oléfines **3** après 24 heures d'agitation à température ambiante. Ces réactions ont été réalisées avec de bon rendement, seulement la difficulté observée réside dans l'élimination de la pyridine car la moindre trace de pyridine empêche la purification et la cristallisation des oléfines obtenues. Les résultats obtenus sont résumés dans le schéma réactionnel **17**.



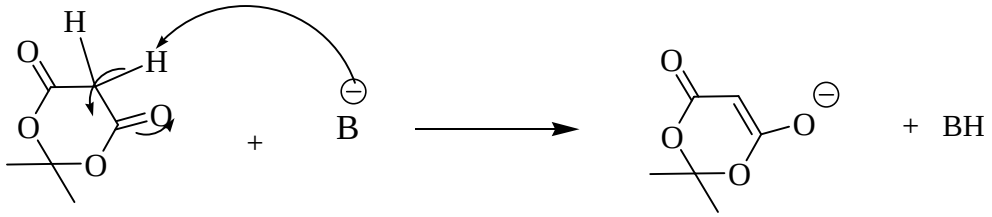
3

3-1 : $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = H$
3-2 : $R_1 = CH_3$, $R_2 = R_3 = H$
3-3 : $R_1 = R_2 = H$, $R_3 = CH_3$
3-4 : $R_1 = R_3 = H$, $R_2 = OCH_3$
3-5 : $R_1 = R_2 = H$, $R_3 = OCH_3$

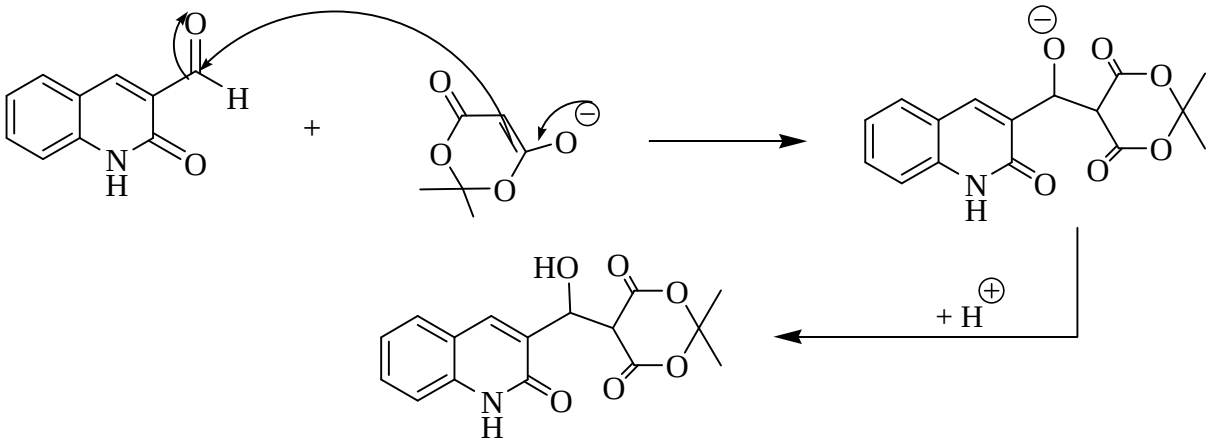
Schéma 17

Le mécanisme réactionnel est schématisé en 3 étapes comme suit (Schéma **18**) :

1)-formation d'énolate :



2) Addition nucléophile :



3) Désydratation

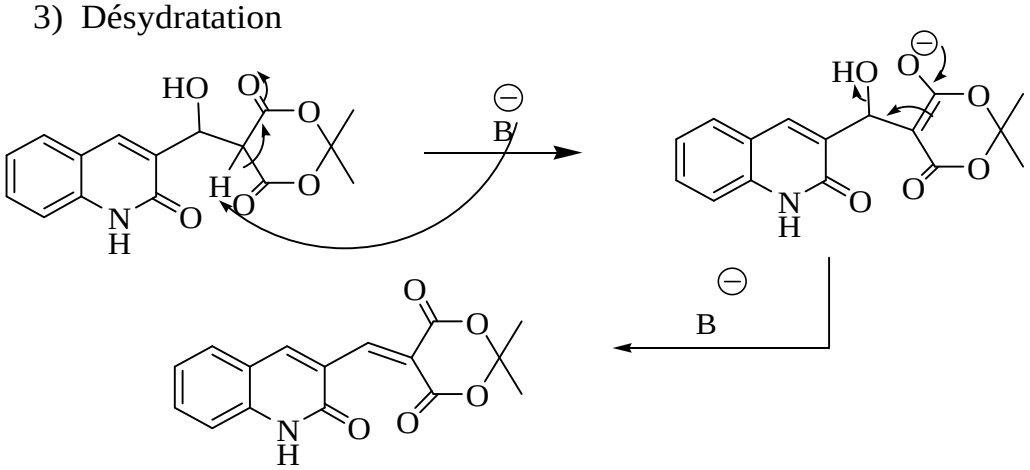


Schéma 18

Pour l'intérêt de ces oléfines en synthèse totale des produits naturels [33], il nous a semblé nécessaire d'utiliser ce genre d'oléfines, dans la synthèse des quinolones lactones. Les produits obtenus ont été recristallisés dans l'acide acétique. Les propriétés physiques d'oléfines dérivées de l'acide de Meldrum ainsi que les rendements réalisés sont réunis dans le tableau **3**.

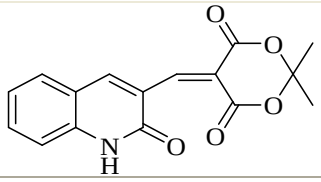
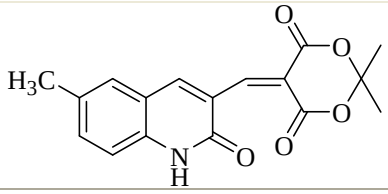
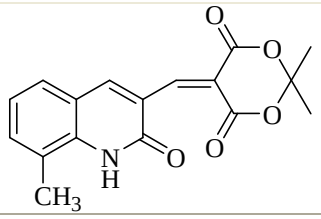
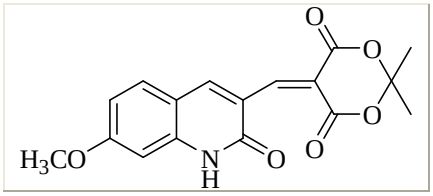
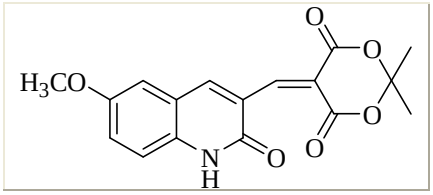
Composé	Structure	Tfus(°C)	Rdt(%)
3-1		243	68
3-2		255	58
3-3		221	51
3-4		260	69
3-5		226	51

Tableau 3

Toutes les données spectroscopiques RMN, ^{1}H et ^{13}C, Infra-rouge et spectrométrie de masse sont en accord avec les structures des oléfines () obtenues. Les données de Résonance Magnétique Nucléaire des protons caractéristiques de ces composés confirment bien les structures proposées. Ceci concerne surtout les déplacements chimiques des protons de la double liaison notamment H-C_9 et H-C_4, NH, les protons de groupement méthyles et méthoxyles. Les résultats spectroscopiques sont rassemblés dans le tableau **4** suivant :

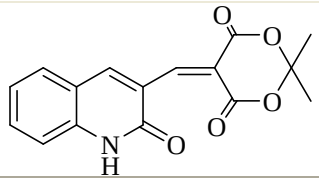
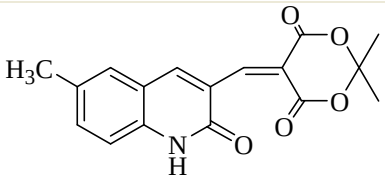
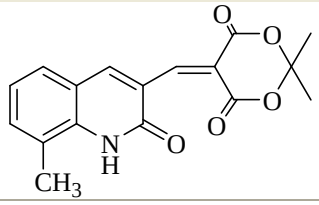
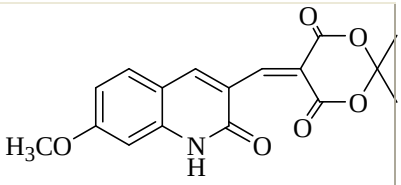
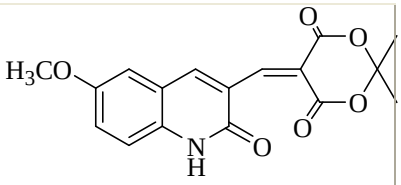
Oléfine	Structures	Déplacements chimiques en ppm					
		H-C_9	H-C_4	NH	CH_3	OCH_3	$C(CH_3)_2$
3-1		8,42	8,83	12,18	-----	-------	1,80
3-2		8,42	8,78	12,11	2,36	-------	1,79
3-3		8,43	8,82	11,38	2,44	-------	1,80
3-4		8,51	9,00	12,09	-----	3,87	1,77
3-5		8,78	9,00	12,11	-----	3,81	1,79

Tableau 4

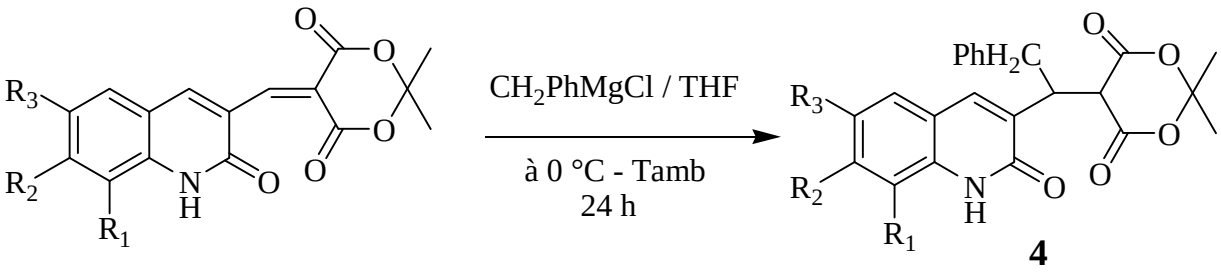
En effet, on distingue pour les 5 produits préparés, dans la partie du champ faible, les signaux des protons (NH) sous forme d'un singulet entre 12,09-12,38 ppm. Les protons (H-C_4) apparaissent dans l'intervalle 8,78-9,00 ppm et sont plus déblindés par rapport aux (H-C_9) qui apparaissent entre 8,42-8,78 ppm. En ce qui concerne les ($2CH_3$-) du motif du cycle de Meldrum sont équivalents et sont déblindés par apport aux méthyles liés aux noyaux quinoléiques, tandis que les groupements méthoxyles et méthyles résonnent entre 3,81-3,87 ppm et 2,36-2,34 ppm.

3) Synthèse des produits Alkylés :

L'intérêt de ces oléfines dérivées de l'acide de Meldrum obtenues dans l'étape précédente, réside dans leur réactivité très élevée, avec une gamme très importante de nucléophiles. Ceci permet la modélisation au niveau du carbone (9) de ces oléfines.

En effet, le nucléophile de choix, dans notre cas est le magnésien du chlorobenzyle préparé insitu qui réagit d'une manière régiosélective avec les différentes oléfines obtenues auparavant à 0°C dans le THF pendant 24 heures, pour conduire aux produits alkylés **4**.

Les rendements de ces réactions sont supérieurs à 50%, les résultats obtenus sont rassemblés dans le Schéma **19** suivant :



4-1 : R_1= R_2= R_3= R_4= H
4-2 : R_1= CH_3, R_2= R_3=H
4-3 : R_1= R_2=H, R_3= CH_3
4-4 : R_1= R_3=H, R_2= OCH_3
4-5 : R_1= R_2=H, R_3= OCH_3

Schéma 19

Les produits obtenus sont purifiés par chromatographie sur colonne de gel de silice, en utilisant comme éluant l'acétate d'éthyle et l'éther de pétrole avec des proportion 80 / 20.

Les propriétés physiques des dérivés 2-2-diméthyle-5-[1-(2-oxo-1,2-dihydro-quinoléin-3-yl)-2-phenyl-éther]-[1,3] dioxane-4,6-dione **4**, ainsi que les rendements réalisés (calculés après la purification) sont rassemblés dans le **tableau 5.**

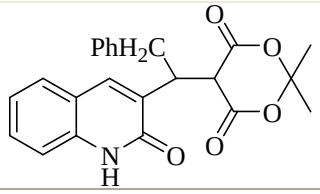
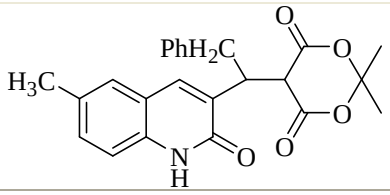
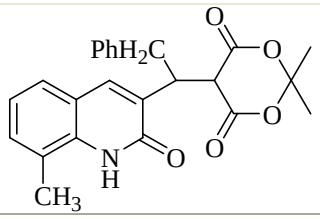
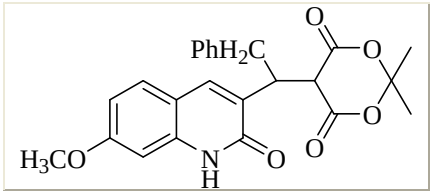
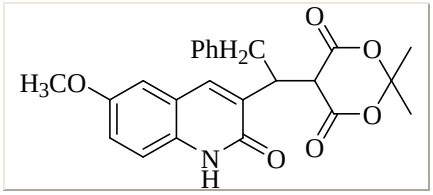
Composé	Structure	Tfus(°C)	Rdt(%)
4-1		155	65
4-2		125,6	51
4-3		120	49
4-4		155	60
4-5		134	63

Tableau 5

Toutes les données spectroscopiques RMN ^{1}H, RMN ^{13}C, IR et spectrométrie de masse sont en accord avec les structures obtenues présentées dans le tableau **6** ci-dessous.

On note par exemple les déplacements chimiques des protons (NH), des (H-C_4), des (H-C_9), des (H-C_{10}), des groupements méthyles et méthoxyles et tout ce qui concerne les protons du motif cycle de Meldrum et le groupement (-CH_2Ph), qui figurent dans le même tableau cité ci-dessus.

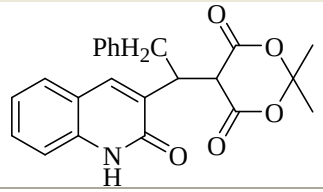
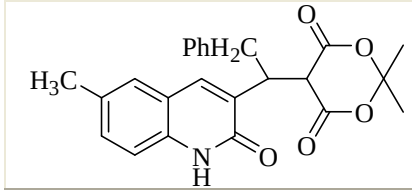
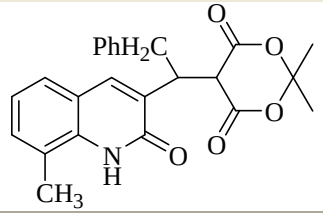
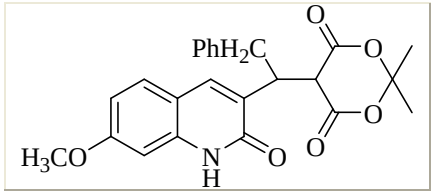
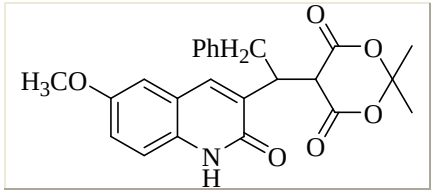
Produits alkylés	Structure	Déplacement chimique des protons en ppm							
		H-C_4	NH	H-C_9	H-C_{10}	CH_2-C_9	CH_3	OCH_3	C-$(CH_3)_2$
4-1		7,91	10,50	3,81	3,18	2,55	---------	----------	1,79
4-2		7,90	11,00	4,40	3,61	3,00 à 2,55	2,35	---------	1,80
4-3		8,10	10,00	4,40	3,20	3,10 à 2,58	2,37	----------	1,79
4-4		8,12	11,50	4,28	3,20	3,00 à 2,55	---------	3,73	1,80
4-5		7,99	11,60	4,39	3,15	3,00 à 2,55	--------	3,74	1,79

Tableau 6

A partir de ce tableau, nous pouvons relever les points suivants :

- Le déplacement chimique du proton (NH), dans le cas du produit alklyé de la quinoléine substituée par un groupement méthyle en position 8 est sensiblement blindé 10 ppm par rapport aux autre protons (NH) des différents produits alkylés qui sont à notre avis déblindés et observés entre 10,50 et 11,60 ppm.

- Les deux groupements méthyles du motif cycle de Meldrum, sont blindés et équivalents et apparaissent dans un intervalle de 1,79 et 1,80 ppm, par apport aux méthyles liés au noyau quinoléique qui apparaissent en 2,35 et 2,37 ppm.

- Tandis que les protons H-C_{10} des différents produits alkylés **4**, apparaissent sous forme d'un multiplet pour les composés **4-1**, **4-3** par contre, ils apparaissent sous forme d'un doublet pour les composés **4-2**,**4-4**, et **4-5**.

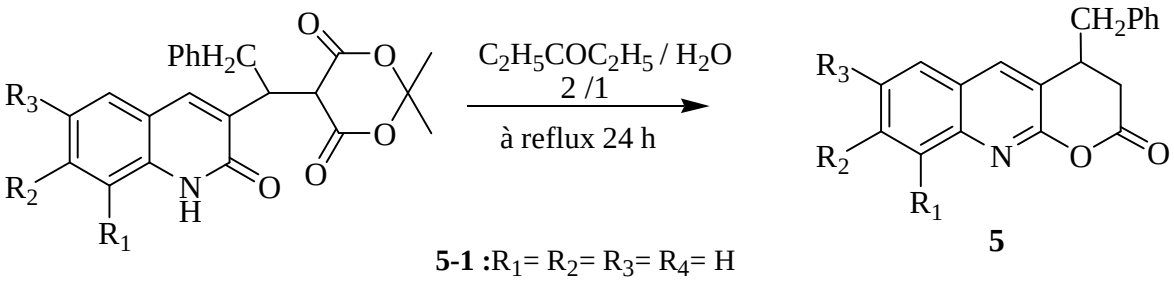
- Concernant les protons du cycle benzylique et les protons du noyau quinoléique, ils apparaissent sous forme d'un massif non analysable dans des champs faible entre 6,46 et 7,45 ppm, sauf pour le proton H-C_4 des différents produits alkylés où il est singulet blindé et apparaît entre 7,90 et 8,12 ppm.

-Pour les deux protons du groupement benzyle (Ph-C$\underline{H}_2$), ils apparaissent sous forme d'un massif pour tous les cas des produits alkylés entre 2,55 et 3,10 ppm.

4) Synthèse des lactones quinoléiques :

Après avoir Alkylé les oléfines dérivées de l'acide de Meldrum par le magnésien du chlorobenzyle, dans l'étape précédente et obtenu cinq nouveaux produits, résultat de l'alkylation.

Chacun de ces produits est soumis à une hydrolyse par chauffage à reflux, pendant 24 heures dans un mélange (2 / 1) butanone – 3 / eau pour conduire directement aux lactones benzyliques **5** attendues avec de bon rendements, supérieurs à 50% pour chaque lactone obtenue pure après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice.
Les résultats obtenus sont rassemblés dans le (Schéma **20**).



5

5-1 : $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = H$
5-2 : $R_1 = CH_3$, $R_2 = R_3 = H$
5-3 : $R_1 = R_2 = H$, $R_3 = CH_3$
5-4 : $R_1 = R_3 = H$, $R_2 = OCH_3$
5-5 : $R_1 = R_2 = H$, $R_3 = OCH_3$

Schéma 20

Cette réaction passe par 3 étapes.

Tout d'abord une étape d'hydrolyse du motif du cycle de Meldrum en diacide, comme le montre le Schéma réactionnel suivant **21** :

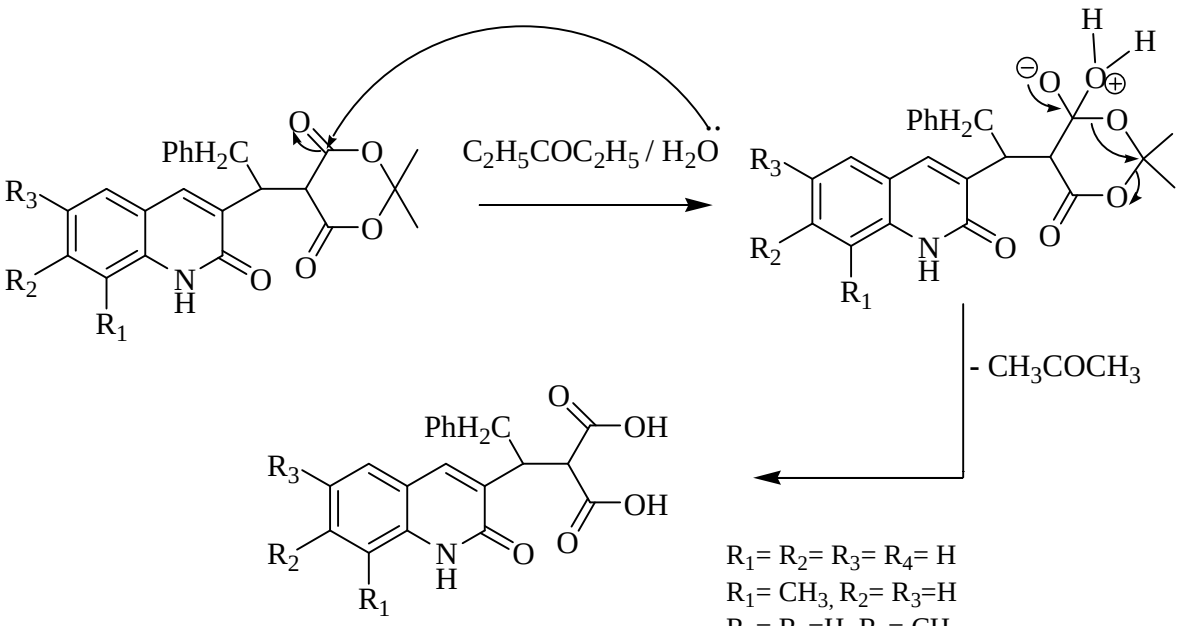


Schéma 21

Suivie d'une étape de monodécarboxylation dans laquelle il y a départ d'une molécule de dioxyde de carbone, pour conduire aux monoacides attendus, comme le montre le Schéma réactionnel **22**.

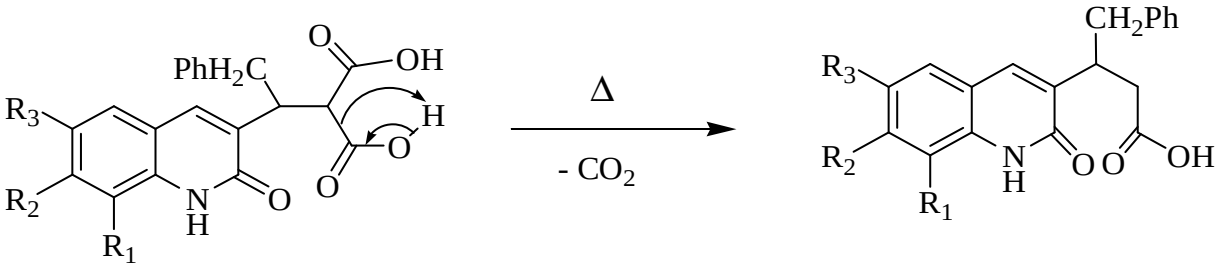
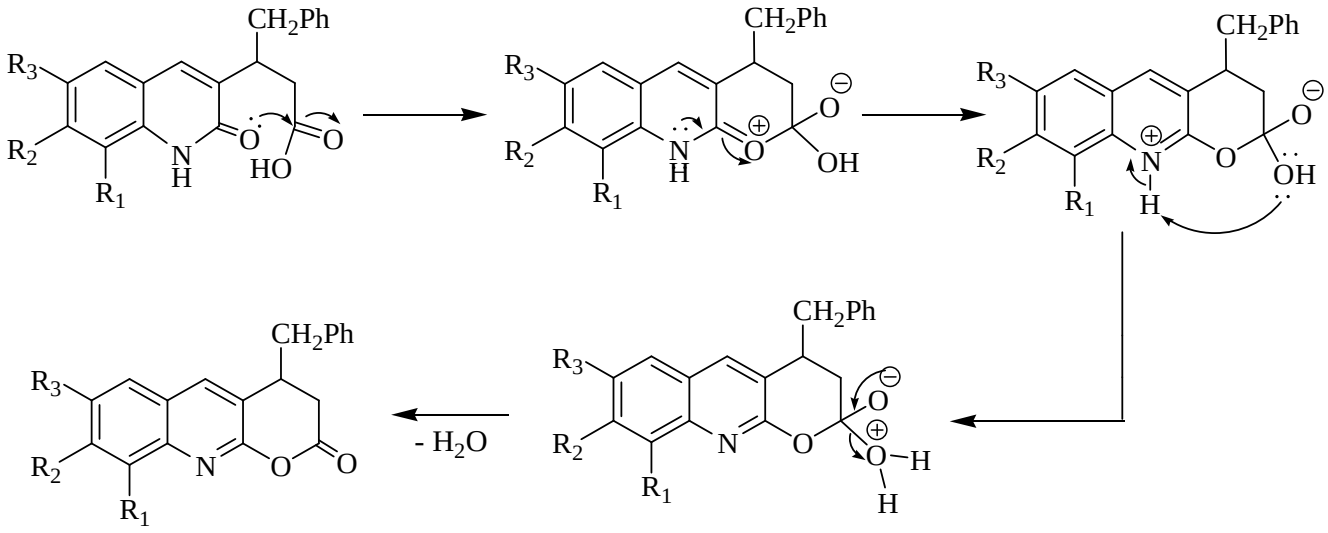


Schéma 22

La 3ème et dernière étape, est la cyclisation insitu de ces acides en lactones attendues **5**. Le mécanisme de cyclisation est présenté par le (Schéma **23**).



R_1= R_2= R_3= R_4= H
R_1= CH_3, R_2= R_3=H
R_1= R_2=H, R_3= CH_3
R_1= R_3=H, R_2= OCH_3
R_1= R_2=H, R_3= OCH_3

Schéma 23

Les produits obtenus sont purifiés par chromatographie sur colonne de gel de silice, en utilisant comme éluant MeOH et CH_2Cl_2 avec des proportion 10 / 90.

Les propriétés physiques des dérivés Acide 3-(2-oxo-1,2-dihydro-quinolin-3-yl)-4-phenyl-butirique **5**, ainsi que les rendements réalisés (calculés après la purification) sont rassemblés dans le **tableau 7.**

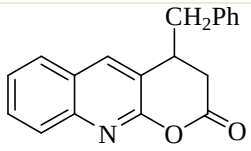
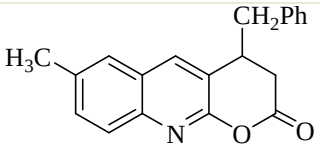
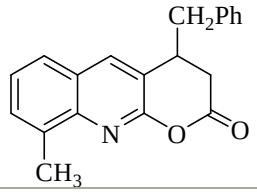
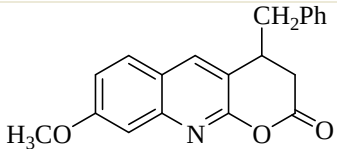
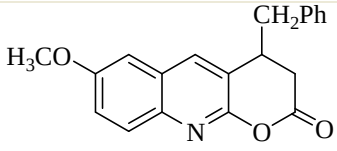
Composé	Structure	**P**decom**(°C)**	**Rdt(%)**
5-1		≥280	67
5-2		≥290	68,29
5-3		≥280	50
5-4		≥280	50
5-5		≥290	64,8

Tableau 7

L'inconvénient de ces produits obtenus est dû à l'insolubilité des lactones benzyliques quinoléiques dans tous les solvants organiques sauf dans le DMSO qui permet de les solubiliser. Le second inconvénient réside dans l'ouverture de ces lactones par l'eau contenue dans le DMSO, ce qui conduit aux acides benzyliques **5**. Pour cela, nous avons caractérisé les formes ouvertes de ces lactones par la RMN du proton et du carbone 13, c'est-à-dire les acides correspondants.

Sauf pour la lactone **5-5**, qui est soluble dans le méthanol, donc elle est caractérisée sous forme lactonique.

Les données spectroscopiques du RMN du proton qui prouvent la caractérisation de la lactone et non pas sa forme ouverte, l'acide correspondant :

-La disparition du signal du proton (NH) qui apparaît d'habitude entre 10 et 12 ppm.

- Les deux protons portés par le carbone 10 lié au carbonyle de la lactone apparaissent sous forme d'un massif non analysable, par contre ces deux protons ne sont pas équivalents, dans le cas des formes acide et chacun d'entre eux, apparaît sous forme d'un doublet de doublet qui couplent entre eux avec une constante de couplage de l'ordre J = 15,0 Hz et couplent avec le H-C_9 avec 2 constantes différentes, l'une est de l'ordre de J = 8,5 Hz par contre l'autre constante de couplage n'a pas été détectée car le proton est masqué par le signal de l'eau contenue dans le DMSO.

Le tableau 8 rassemble les données spectroscopiques de certains protons caractéristiques de ces acides **5-1** à **5-4** et la lactone **5-5**.

-Les protons aromatiques du cycle benzylique et les protons du noyau quinoléique, apparaissent sous forme d'un massif non analysable du premier ordre entre 7,00 et 7,46 ppm, sauf pour le proton H-C_4 des différents noyaux quinoléiques qui apparaît dans la même zone déblindée entre 7,46 et 7,72 ppm.

-Les protons (NH) des différents noyaux quinoléiques des acides 5-1 à 5-4 apparaissent entre 10,86 et 11,74 ppm sous forme d'un doublet large et demeurent les protons les plus déblindés de ces molécules.

-Les deux protons benzyliques (Ph-C$\underline{H}_2$) ne sont pas équivalents pour tous ces produits obtenus. Chacun d'eutre-eux apparaît sous forme d'un doublet de doublet aux environs de 3,00 ppm et couplent entre eux avec une constante de couplage environ de J = 12 Hz et chacun couple différemment avec le H-C_9 avec une constante de couplage qui varie de 6 à 8 Hz.

-Même chose pour les deux protons du carbone C_{10} qui ne sont pas équivalents et qui couplent entre eux avec une constante de couplage J = 15 Hz environ et chacun d'entre eux couple différemment avec le H-C_9 avec une constante de couplage qui est de l'ordre J = 8 H z.

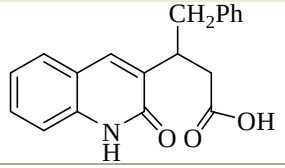
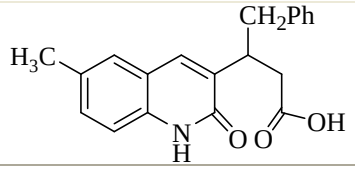
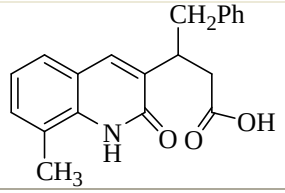
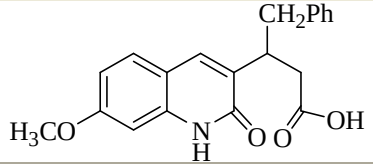
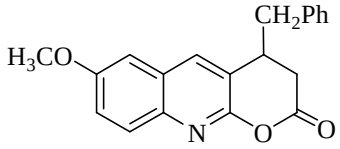
Acides	Structure	Déplacement chimique des protons en ppm								
		H-C_4	NH	H-C_9	-CH_2-C_9		CH_3	O-CH_3	$C\underline{H_2}CO_2H$	
5-1		7,59	11,74	3,61	3,02	2,84	-------	---------	2,61 à 2,45	2,45 à 2,31
5-2		7,46	11,64	3,64 à 3,57	2,97	2,83	2,26	---------	2,45 à 2,40	2,36 à 2,32
5-3		7,62	10,86	3,58	3,07	2,86	2,41	---------	2,71	2,47
5-4		7,53	11,59	3,50	3,04	2,82	-------	3,78	2,67	2,47
5-5		7,72	----------	3,40	3,86	3,00	-------	3,80	2,60	

Tableau 8

III-5 **:** Conclusion

Dans cette troisième partie, nous avons donné un bref résumé bibliographique portant sur les intérêts biologique et pharmaceutique des quinolones et nous avons ciblé quelques méthodes de synthèse de ces différents produits.

En outre, nous avons préparé cinq nouvelles lactones quinoléiques benzyliques, ceci rentre dans la complémentarité du travail réalisé auparavant au laboratoire.

Avant de procéder à cette synthèse nous avons présenté les plus récentes méthodes existantes dans la littérature.

Les lactones obtenues au laboratoire sont caractérisées sous forme ouverte c'est-à-dire acide, sauf pour le cas de 5-5 qui est caractérisé sous sa forme lactonique.

Partie Expérimentale

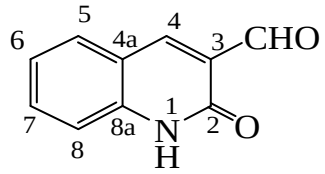
Partie expérimentale

a) Préparation des quinolones

Mode opératoire

- on introduit dans un ballon de 100 ml équipé d'un barreau magnétique et d'un réfrigérant ascendant, 1,92 g (0,01 mole) de 2-chloro-3-Formyl quinoléine en solution dans 70 ml d'HCl (4N) et on laisse la réaction à reflux pendant 3 heures, le produit brut précipite. Après refroidissement, le précipité est filtré, lavé à l'eau distillée puis séché à l'air libre. Les produits bruts obtenus sont suffisamment purs, pour être utilisés ultérieurement. Ils sont recristallisés dans l'acide acétique.

2-1) *2-oxo-1, 2-dihydro-quinoléine-3-carbaldéhyde*



2-1

- A partir de 1,92 g (0,01 mole) de 2-chloro-3-Formyl-quinoléine en solution dans 70 ml d'HCl (4 N), on obtient après recristallisation 1,39 g du produit **2-1**.

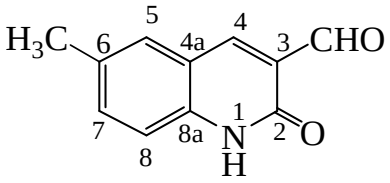
- Cristaux jaunes
- **Rdt** = 82 %
- **CCM** Rf = 0,46 (Acétate d'éthyle)
- **Tfus** = 250°C

- I.R (KBr; ν cm^{-1}) : 3270 (NH); **3151** (NH); **1687** (C=O); **1683** (C=O); **1621** (C=C).

- RMN ^{1}H (400 MHz; DMSO-d6) δ ppm : 12,24 (s large, 1H, NH); **10,24** (s, 1H, CHO); **8,51** (s, 1H, H-C_4); **7,93** (dd, 1H, J=7,9 Hz, J=1,4 Hz; H-C_8); **7,67** (ddd, 1H, J=8,4 Hz, J=7,1 Hz, J=1,4 Hz, H-C_6); **7,37** (ddt, 1H, J=8,4 Hz, J=1,1 Hz, J=0,7 Hz, H-C_5); **7.26** (ddd, 1H, J=7,9 Hz, J=7,1 Hz, J=1,1 Hz, H-C_7).

-RMN ^{13}C (100 MHz; DMSO-d_6) δ ppm : **189,68** (CHO); **161,33** (CONH ou C_2); **142,36** (CH); **141,02** (Cquat, C_3); **133,61** (CH); **130,82** (CH); **125,48** (Cquat, C_{8a}); **122,58** (CH); **118,03** (Cquat, C_{4a}); **115,31** (CH).

2-2) *6-Méthyl-2-oxo-1,2-dihydro-quinoléine-3-carbaldéhyde*



2-2

- A partir de 2,20 g (0,01 mole) de 2-chloro-3-Formyl-quinoléine en solution dans 74 ml d'HCl (4 N), on obtient après recristallisation 1,84 g du produit **2-2**

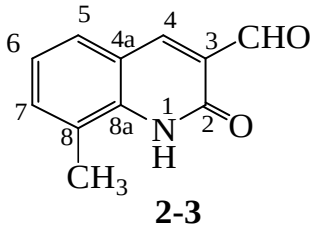
- Cristaux vert.
- **Rdt** = 92 %
- **CCM** Rf = 0,41 (Acétate d'éthyle)
- **Tfus** = 250°C

- I.R (KBr; ν cm $^{-1}$) : 3142 (NH); **2998** (CH); **1684** (C=O).

- RMN ^{1}H (400 MHz; DMSO-d6) δ ppm : 12,18 (s large, 1H, NH); **10,24** (s, 1H, CHO); **8,42** (d, 1H, J=0,8 Hz, H-C_4); **7,70** (dd,1H, J=2,0 Hz, J=1,1 Hz, H-C_5); **7,50** (ddd, 1H, J=8,4 Hz, J=2,0 Hz, J=0,7 Hz, H-C_7); **7,27** (d,1H, J=8,4 Hz, H-C_8); **2,35** (s, 3H, CH_3).

- RMN ^{13}C (100 MHz; DMSO-d_6) δ ppm: 189,74 (CHO); **161,27**(CONH ou C_2); **141,99** (CH, C_4); **139,16** (Cquat, C_3); **135,06** (CH, C_7); **131,68** (Cquat, C_6); **129,94** (CH, C_5); **125,39** (Cquat, C_{8a}); **117,98** (Cquat, C_{4a}); **115,24** (CH, C_8); **20,18** (CH_3).

2-3) *8-Méthyl-2-oxo-1,2-dihydro-quinoléine-3-carbaldéhyde*



2-3

- A partir de 2,30 g (0,01mole) de 2-chloro-3-Formyl-8-méthyle quinoléine en solution dans 78,2 ml d'HCl (4 N), on obtient après recristallisation 1,84 g

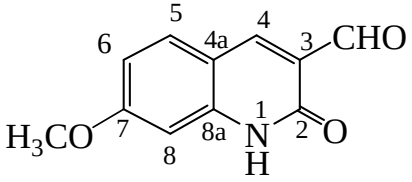
- Cristaux Jaunes.
- **Rdt** = 88 %
-**CCM** Rf = 0,43 (Acétate d'éthyle)
- **Tfus =** 240C°

-I.R (KBr; ν cm $^{-1}$): 3157 (NH); **3037**; **2858** (CH); **1687** (C=O); **1670** (C=O); **1609** (C=C).

- RMN ^{1}H (400 MHz; $CDCl_3$) δ ppm : 10,45 (s, 1H, CHO); **9,42** (s large, 1H, NH); **8,46** (s, 1H, H-C_4); **7,61** (ddq, 1H, J=7,8 Hz, J=2,1 Hz , J=6,6, H-C_5); **7,49** (ddq, 1H, J=7,4 Hz, J=1,4 Hz, J=0,8, H-C_7); **7,21** (ddq, 1H, J=7,8 Hz, J=7,4 Hz , J=0,5 Hz, H-C_6); **2,51** (s, 3H, CH_3).

- RMN ^{13}C (100 MHz; $CDCl_3$) δ ppm : 189,37 (CHO); (CONH; Non Détecté); **143,52** (CH); **142,42** (Cquat); **134,99** (CH); **129,11** (CH); **125,49** (Cquat); **123,30** (CH, C_6); **123,05** (Cquat); **118,71** (Cquat); **16,58** (CH_3).

2-4) *7-Méthoxy-2-oxo-1,2-dihydro-quinoléine-3-carbaldéhyde*



2-4

- A partir de 2,02 g (9,83 mmole) de 2-chloro-3-Formyl-7-méthoxy quinoléine en solution dans 68,8 ml d'HCl (4 N), on obtient après recristallisation 1,6 g du produit **2-4**.

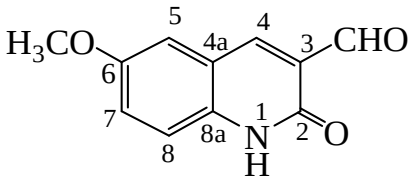
- Cristaux beige.
- **Rdt** = 87 %
- **CCM** Rf = 0,43 (Acétate d'éthyle)
- **Tfus** = 265°C

-I.R (KBr; ν cm $^{-1}$) : 3143 (NH); **3067**; **2979** (CH); **1685** (C=O); **1665** (C=O); **1629** (C=C).

-RMN ^{1}H (400 MHz; $CDCl_3$) δ ppm : 12,08 (s large, 1H, NH); **10,18** (s, 1H, CHO); **8,43** (s large, 1H, H- C_4); **7,84** (d, 1H, J=8,8 Hz, H-C_5); **6,89** (dd, 1H, J=8,8 Hz, J=2,4 Hz, H-C_6); **6,82** (d, 1H, J=2,4 Hz; H-C_8); **3,86** (s, 3H, OCH_3).

-RMN ^{13}C (100 MHz; $CDCl_3$) δ ppm : 189,24 (CHO); **163,78** (CONH; ou C_2); **161,75** (Cquat, C_7); **143,51** (Cquat, C_3); **142,18** (CH, C_4); **132,62** (CH); **122,42** (Cquat); **112,46** (CH); **112,44** (Cquat); **97,55** (CH, C_8); **55,62** (OCH_3).

2-5) *6-Méthoxy-2-oxo-1,2-dihydro-quinoléine-3-carbaldéhyde*



2-5

- A partir de 1,22 g (5,55 mmole) de 2-chloro-3-Formyl-6-méthoxy quinoléine en solution, dans 48 ml d'HCl (4 N), on récupère après recristallisation 0,92 g du produit **2-5**.

- Cristaux Jaune
- **Rdt** = 83 %
- **CCM** Rf = 0,59 (Acétate d'éthyle)
- **Tfus =** 285°C

-I.R (KBr; ν cm $^{-1}$) : 1712,48; **1687,41**(C=O); **1637,27**; **1617,98**(C=C).

-RMN ^{1}H (400 MHz; DMSO-d_6) δ ppm : 12,17 (s large, 1H, NH); **10,25** (s, 1H, CHO); **8,45** (s, 1H, H-C_4) ; **7,47** (dd, 1H, J=2,5 Hz, J=0,5 Hz, H-C_5); **7,33** (dd, 1H, J=9,0 Hz, J=2,5 Hz, H-C_7); **7,30** (dt, 1H, J=9,0 Hz, J=0,7 Hz, H-C_8); **3,80** (s, 3H, OCH_3).

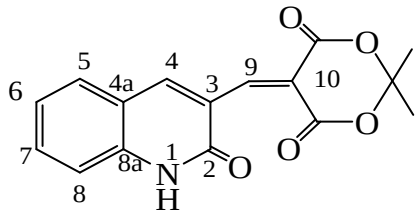
-**RMN ^{13}C (100 MHz; DMSO-d_6) δ ppm : 189,79** (CHO); **160,97** (CONH; ou C_2); **154,40** (Cquat, C_6); **141,65** (CH, C_4); **135,91** (Cquat, C_3); **125,61** (Cquat, C_{8a}); **123,59** (CH, C_7); **118,58** (Cquat, C_{4a}); **116,69** (CH, C_8); **110,99** (CH, C_5); **55,45** (OCH_3).

b) Préparation des oléfines

Mode opératoire général

- Dans un ballon de 100 ml équipé d'un barreau magnétique et d'un septum, on introduit 1,75 g (10,11 mmole) de 3-Formyl quinolone (substitué ou non) en solution, dans 34 ml de pyridine, puis on ajoute 2,12 g (14,72 mmole) soit 1,5 eq d'acide de Meldrum. La réaction est abandonnée sous agitation magnétique pendant 24 heures à température ambiante. Le produit brut précipite dans la solution de la réaction, il est filtré sur verre fritté, lavé 3 fois avec une solution d'HCl (4N), puis lavé à l'eau distillée pour éliminer toute trace de la pyridine. Les produits bruts sont recristallisés dans l'acide acétique.

3-1) *2,2-Diméthyl-5-(2-oxo-1,2-dihydro-quinoléin-3-ylméthylène)-[1,3] dioxane-4,6-dione:*



3-1

- A partir de 2,8 g (0,016 mole) de 3-formyle quinolone **2-1** en solution dans un 54 ml de Pyridine, on ajoute 3,5 g (0,025 mole) soit 1,5 eq d'acide de Meldrum, on obtient après recristallisation 3 g de l'oléfine **3 -1**.

- Cristaux Jaune très foncé.

- **Rdt** = 68 %

- **CCM** Rf = 0,56 (Acétate d'éthyle)

- **Tfus** = 243°C

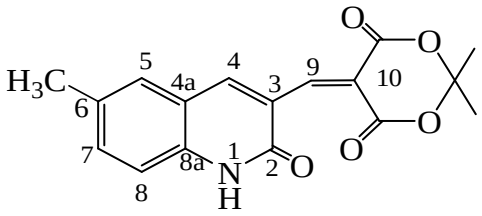
-I.R (KBr; ν cm $^{-1}$) : 3144,37(NH); **2993,82** (CH); **1762,36; 1724,2** (C=O); **1660,6** (C=C).

-RMN ^{1}H (400 MHz; DMSO-d_6) δ ppm : 12,18 (s, 1H, NH); **8,83** (t large, 1H, J=0,8 Hz, H-C_4) **8,42** (d, 1H, J = 0,8 Hz, C_3-CH=C); **7,77** (dd large, 1H, J = 8,2 Hz, J = 0,7 Hz, H-C_5); **7,64** (ddd, 1H, J = 8,2 Hz, J = 7,3 Hz, J=1,4 Hz, H-C_6); **7,35** (d large, 1H , J = 8,2 Hz, H-C_8) ; **7,26** (ddd, 1H, J = 8,0 Hz, J = 7,1 Hz, J=0,9 Hz, H-C_7); **1,80** (s, 6H, C(CH_3)$_2$).

-RMN ^{13}C (100 MHz; DMSO-d_6) δppm : 162,13 (CONH); **159,95** (CO); **159,56** (CO); **149,40** (CH, C_4); **144,92** (C_3-CH=C); **140,05** (Cquat, C_{8a}); **133,16** (CH, C_6); **129,66** (CH, C_5); **124,47** (Cquat, C_{4a}); **122,57** (CH, C_7); **118,24** (Cquat, C_{4a} ou CH=C); **117,57** (Cquat, C_{4a} ou CH=C); **115,25** (CH, C_8); **104,76** (CCH_3)$_2$); **26,96** (2C, CH_3).

-Spectrométrie de masse: Masse calculée pour $C_{16}H_{13}NO_5$
[$M^{+\cdot}$] : 299,0793 ; trouvée : 299,0786.

3-2) *2,2 Diméthyl-5-(6-méthyl-2-oxo-1,2-dihydro-quinoléin-3-ylméthylène) [1,3] dioxane-4,6-dione :*



3-2

- A partir de 0,54 g (0,029 mole) de 6-methyl-3-Formyle quinolone **2-2** en solution dans 9,7 ml de pyridine, on ajoute 0,62 g (0,035 mole) soit 1,5 eq d'acide de Meldrum, on obtient après recristallisation 1,9 g de l'oléfine **3-2**.

- Poudre Orange

- **Rdt** = 58 %

-CCM : Rf = 0,43 (Acétate d'éthyle)

- **Tfus** = 255°C

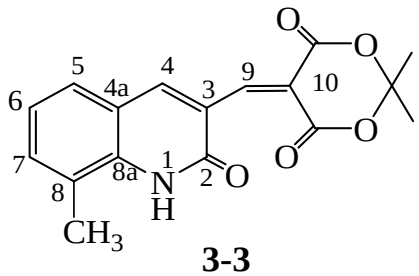
-I.R (KBr; ν cm $^{-1}$) : 3151,5 (NH); **3023,73** (CH); **1738,4; 1726,2** (C=O); **1652,9** (C=C).

-RMN ^{1}H (400 MHz; DMSO-d_6) δ ppm : 12,11 (s, 1H, NH); **8,78** (t large, 1H, J=0,7 Hz, H-C_4); **8,42** (d,1H, J = 0,9Hz, C_3-CH=C); **7,54** (dq large, 1H , J = 1,7Hz, J = 0,6Hz, H-C_5); **7,48** (ddd, 1H, J = 8,4 Hz, J = 1,7 Hz, J=0,4 Hz, H-C_7); **7,26** (d, 1H , J = 8,4 Hz, H-C_8); **2,36** (s large, 3H, H_3C-C_6); **1,79** (s, 6H, C(CH_3)$_2$).

-RMN ^{13}C (100 MHz; DMSO-d_6) δ ppm : 162,19 (CONH); **159,90** (CO); **159,58** (CO); **149,56** (CH, C_4); **144,84** (C_3-CH=C); **138,22** (Cquat); **134,64** (CH); **131,68** (Cquat); **128,91** (CH); **124,29** (Cquat); **118,20** (Cquat); **117,27** (Cquat); **115,17** (CH); **104,71** (CCH_3)$_2$); **26,93**(2C, CH_3); **20,15** (CH_3-C_6).

-Spectrométrie de masse: Masse calculée pour $C_{17}H_{15}NO_5$
[$M^{+\cdot}$] : 313,0950 ; trouvée : 313,0952.

3-3) *2,2-Diméthyl-5-(8-méthyl-2-oxo-1,2-dihydro-quinoléin-3-ylméthylène)-[1,3] dioxone-4,6-dione:*



3-3

- A partir de 1,42 g (0,0078 mole) de 8-methyl-3-Formyle quinolone **2-3** en solution dans 25,5 ml de pyridine, on ajoute 1,64 g (0,0089 mole) soit 1,5 eq d'acide de Meldrum, pour obtenir 2 g de l'oléfine **3-3** après recristallisation.

- Cristaux Jaune foncé.
- Rdt = 51 %
-CCM : Rf = 0, 40 (Acétate d'éthyle)
- **Tfus** = 221°C

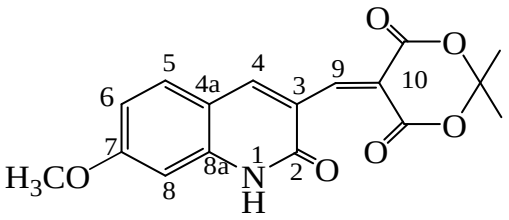
-I.R (KBr; ν cm $^{-1}$) : 3237,9 (NH); **2994,91** (CH); **1754,94; 1729,83**(C=O); **1617,98**; **1644,98** (C=C).

-RMN ^{1}H (400 MHz; DMSO-d_6) δ ppm : 11,38 (s large, 1H, NH); **8,82** (d, 1H, J = 0,7 Hz, H-C_4); **8,43** (d, 1H, J = 0,9 Hz, C_3-CH=C); **7,60** (dm, 1H , J = 7,9 Hz, H-C_5); **7,49** (dtd, 1H, J = 7,3 Hz, J = 0,8 Hz, J=0,5 Hz, H-C_7); **7,17** (dd, 1H , J = 7,9 Hz, J = 7,3 Hz, H-C_6); **2,44** (s, 3H, H_3C -C_8); **1,80** (s, 6H, $C(CH_3)_2$).

-RMN ^{13}C (100 MHz; DMSO-d_6) δ ppm : 171,92 (CO); **162,14** (2CO); **160,52** (Cquat); **159,61**(CO); **149,31** (C_3-CH=C); **145,53** (CH); **138,48** (Cquat, C_{8a}); **134,34** (CH); **127,84** (CH); **124,10** (Cquat, C_3); **122,39** (CH); **118,35** (Cquat, C_{4a} Ou CH=C); **104,76** ($CCH_3)_2$); **26,96** (2C, $C(CH_3)_2$); **17,00** (CH_3-C_8).

-Spectrométrie de masse: Masse calculée pour $C_{17}H_{15}NO_5$
$[M^{+\cdot}]$: 313,0950 ; trouvée : 313,0962.

3-4) *5-(7-Méthoxy-2-oxo-1,2-dihydro-quinoléin-3-ylméthylène)-2,2- diméthyl -[1,3] dioxane-4,6-dione*



3-4

- A partir de 0,632 g (3,11 mmole) de 7-methoxy-3-Formyle quinolone **2-4** en solution dans 10,5 ml de pyridine, on ajoute 0,653 g (4,53 mmole) soit 1 ,5 eq d'acide de Meldrum, on obtient après recristallisation 0,7 g d'oléfine **3-4**.

- Cristaux Jaune foncé.
- **Rdt** = 69 %
- **CCM** Rf = 0,44 (Acétate d'éthyle)
- **Tfus =** 260 °C

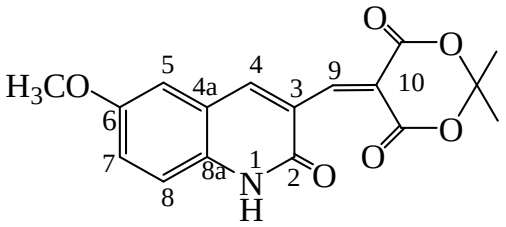
-I.R (KBr; ν cm $^{-1}$) : 3137,29 (NH); **2957,8** (CH); **1757,73; 1732,73**(C=O); **1654,8**. **1606,6** (C=C).

-RMN ^{1}H (400 MHz; DMSO-d_6) δ ppm : 12,09 (s large, 1H, NH); **9,00** (s, 1H, H-C_4) ; **8,51** (d, 1H, J = 0,7 Hz, C_3-CH=C); **7,71** (d, 1H , J = 8,8 Hz, H-C_5 **)**; **6,89** (dd, 1H, J = 8,8 Hz, J = 2,4 Hz, H-C_6); **6,83** (Psendo d large,1H , J = 2,4 Hz, H-C_8); **3,87** (s, 3H, OCH_3); **1,77** (s, 6H, $C(CH_3)_2$)

-RMN ^{13}C (100 MHz; DMSO-d_6) δ ppm : 163,90 (Cquat, C_7); **162,54** (CO); **160,65**(Cquat); **159,88** (CO); **150,05** (CH, C_4); **146,06** (CH); **142,90** (Cquat); **131,97** (CH); **120,38** (Cquat); **114,67** (Cquat); **112,74** (Cquat); **112,51** (CH); **104,42** (Cquat, $CCH_3)_2$); **97,58** (CH, C_8); **55,67** (OCH_3); **26,91** (2C, $C(CH_3)_2$).

-Spectrométrie de masse: Masse calculée pour $C_{17}H_{15}NO_6$
$[M^{+\cdot}]$: 329,0899 ; trouvée : 313,0903.

3-5) *5-(6- Méthoxy-2-oxo-1,2-dihydro-quinoléin-3-ylméthylène)-2,2-diméthyl-[1,3] dioxane-4,6-dione*



3-5

- A partir de 0,83 g (3,77 mmole) de 6-methoxy-3-formyle quinolone **2-5** en solution dans 14 ml de pyridine, on ajoute 0,8 g (3,89 mmole) soit 1,5 eq d'acide de Meldrum, on obtient après recristallisation 0,7 g d'oléfine **3-5**.

- Cristaux rouges
- **Rdt** = 51 %
- **CCM** Rf = 0,44 (Acétate d'éthyle)
- **Tfus** = 226°C

- I.R (KBr ν cm $^{-1}$) : 3165,5 (NH); **3097,05** (CH); **1752,99; 1728,1**(C=O); **1653,4** (C=C).

-RMN ^{1}H (400 MHz; DMSO-d_6) δ ppm : 12,11 (s large, 1H, NH) ; **9,00** (s, 1H, H-C_4) ; **8,78** (d, 1H, J = 0,8 Hz, C_3-CH=C); **8,43** (d, 1H , J = 0,9 Hz, H-C_4 **)**; **7,33 -7,27** (m, 3H, H-C_5, H-C_7, H-C_8); **3,81** (s, 3H, OCH_3); **1,79** (s large, 6H, C(CH_3)$_2$).

- RMN ^{13}C (100 MHz; DMSO-d_6) δ ppm : 159,62 (CO); **159,56** (CO); **154,44** (Cquat, C_7); **149,63** (CH, C_4); **144,41** (C_3-CH=C); **134,96** (Cquat); **124,59** (Cquat); **123,26** (CH); **118,77** (Cquat); **117,31** (Cquat), **116,66** (CH); **109,82** (CH); **104,72** (Cquat, C(CH_3)$_2$); **55,48** (OCH_3); **26,95** (2C, C(CH_3)$_2$).

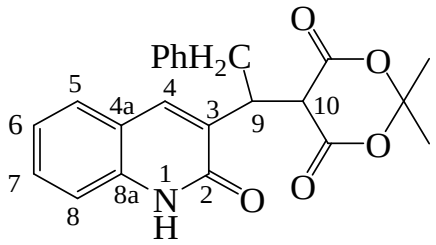
-Spectrométrie de masse: Masse calculée pour $C_{17}H_{15}NO_6$
[$M^{+\cdot}$] : 329,0899 ; trouvée : 313,0903.

c) Préparation des produits alkylés

Mode opératoire générale

-Dans un bicol de 100 ml équipé d'un barreau magnétique et d'un réfrigérant ascendant, relié à une valve à huile. Le montage est séché à la flamme sous vide, puis refroidi sous courant d'argon. On introduit 1 g (3,34 mmoles) d'oléfine quinoléique correspondante en solution, dans 30 ml de THF anhydre. La solution est refroidie à 0°C, puis on lui additionne 3 ml (3 eq) de **Ph CH_2Mg Cl** dans l'éther anhydre, goutte à goutte sous agitation magnétique et sous courant d'argon ; une fois l'addition terminée, le milieu réactionnel est abandonné pendant 1 heure sous agitation à 0°C puis 1 heure à température ambiante. Le mélange réactionnel est épuisé avec 4 ml d'HCl (1,3 N), ensuite il est repris avec 20 ml CH_2Cl_2, puis lavé 2 fois à l'eau distillée. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de sodium. Après filtration du solvant, le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant comme éluant l'acétate d'éthyle, et l'éther de pétrole (8/2 puis 7/3).

4-1) *2-2dimethyle-5-[1-(2-oxo-1,2-dihydro-quinoléin-3-yl)-2-phenyl-éthyl]-[1,3] dioxane-4,6-dione*



4-1

-A partir de1 g d'oléfine **3-1** en solution, dans 30 ml de THF et de 5 ml de $PhCH_2MgCl$ (2 M), on obtient après purification 0,62 g du produit **4-1**.

- Cristaux Jaune très claire.

-Rdt = 65 %

-CCM Rf = 0,45 (Ac / Ep 8 / 2).

- Tfus = 155 °C

-I.R (KBr; ν cm $^{-1}$) : 3189 (NH) ; **2984** (CH) ; **1673** (C=O) ; **1588** (C=C).

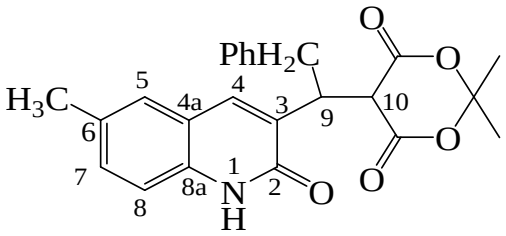
-RMN ^{1}H (400 MHz; DMSO-d_6) δ ppm : 10,50 (s large, 1H, NH) ; **7,91** (s large, 1H, H-C_4) ; **7,59-7,08** (m, 9H); **3,81** (m, 1H, HC_9); **3,18** (m,1H,C$H(CO_2)_2C(CH_3)_2$); **2,55** (m, 2H, CH_2–Ph); **1,79** (s large, 6H, $C(CH_3)_2$).

- RMN ^{13}C (100 MHz; DMSO-d_6) δ ppm : 172,00 (s large, CO); **163,84** (Cquat, C_2); **138,80** (Cquat, C-Ph); **138,51** (Cquat, C_3); **135,96** (Cquat, C_{8a}); **129,59** (H-C_4); **128,60** (2 HCortho de Ph); **128,37** (2 HCmeta de Ph); **127,90** (H-C_7); **126,86** (Cquat, C_{4a}); **126,42** (H-C_5); **125,52** (H-Cpara de Ph); **124,00** (H-C_6); **120,30** (H-C_8); **106,80** (Cquat, $C(CH_3)_2$); **50,80** (H-$C(CO_2)_2C(CH_3)_2$); **33,90** (CH_2-Ph); **30,35** (H-C_9); **26,95** (2C, $C(CH_3)_2$).

-Spectrométrie de masse: L'ion moléculaire étant trop faible, la mesure de sa masse n'a pu être effectuée. Masse calculée pour $C_{19}H_{15}NO_2$

$[M-C_4H_6O_3]^{+\cdot}$: 289,12594 ; trouvée : 289,1255.

4-2) *2-2diméthyle-5-[1-(6-méthyl-2-oxo-1,2-dihydro-quinoléin-3-yl)-2-phenyl-éthyl]-[1,3] dioxane-4,6-dione*



4-2

-A partir de 0,6 g d'oléfine quinoléique **3-2** en solution, dans 13 ml de THF et de 2 ml de $PhCH_2MgCl$ (2 M), on obtient 0,28 g du produit **4-2**.

- Cristaux Jaune très claire.
- **Rdt** = 51 %
- **CCM** Rf = 0,3 (Ac/Ep 8/2)
- **Tfus =** 125, 6°C

-I.R (KBr; ν cm $^{-1}$) : 3125 (NH) ; **2936** (CH) ; **1642** (C=O) ; **1550** (C=C).

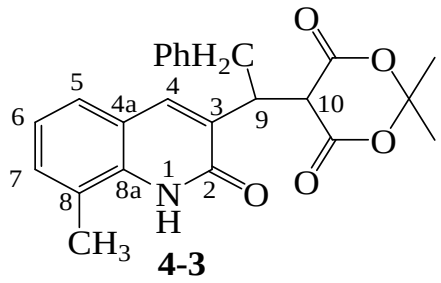
-RMN ^{1}H (400 MHz; DMSO-d_6) δ ppm : 11,00 (s large, 1H, NH) ; **7,90** (s large, 1H, H-C_4) ; **7,47-6,92** (m, 8H); **4,40** (d large,1H, J= 2,8 Hz, $CH(CO_2)_2C(CH_3)_2$); **3,61** (m, 1H, HC_9); **3,00-2,55** (m, 2H, CH_2–Ph); **2,35** (s, 3H, CH_3-C_6); **1,80** (s large, 6H, $C(CH_3)_2$).

- RMN ^{13}C (100 MHz; DMSO-d_6) δ ppm : 171,51 (s large, CO); **163,50** (Cquat, C_2); **138,80** (Cquat, C-Ph); **138,51** (Cquat, C_3); **133,20** (Cquat, C_6); **132,90** (Cquat, C_{8a}); **129,60** (H-C_4); **128,85** (H-C_7); **128,64** (2 HCortho de Ph); **128,30** (2 HCmeta de Ph); **127,12** (H-C_5); **125,51** (H-Cpara de Ph); **126,69** (Cquat, C_{4a}); **106,80** (Cquat, $C(CH_3)_2$); **50,79** (H-$C(CO_2)_2C(CH_3)_2$); **33,52** (CH_2-Ph); **30,30** (H-C_9); **26,10** (2C, $C(CH_3)_2$); **21,35** (CH_3-C_6).

-Spectrométrie de masse: L'ion moléculaire étant trop faible, la mesure de sa masse n'a pu être effectuée. Masse calculée pour $C_{20}H_{17}NO_2$

$[M-C_4H_6O_3]^{+\cdot}$: 303,12593 ; trouvée : 303,1273.

4-3) *2-2diméthyle-5-[1-(8-méthyl-2-oxo-1,2-dihydro-quinoléin-3-yl)-2-phenyl-éthyl]-[1,3] dioxane-4,6-dione*



4-3

-A partir de 0,6 g d'oléfine quinoléique **3-3** en solution, dans 22 ml de THF et de 3,5 ml de $PhCH_2MgCl$ (2 M), on obtient après purification 0,36g du produit **4-3**.

- poudre Jaune claire.
- **Rdt** = 49 %
- **CCM** Rf = 0,35 (Ac/Ep 8/2)
- **Tfus =** 120 °C

-I.R (KBr; ν cm $^{-1}$) : 3114 (NH) ; **2956** (CH) ; **1749** (C=O) ; **1642** (C=C).

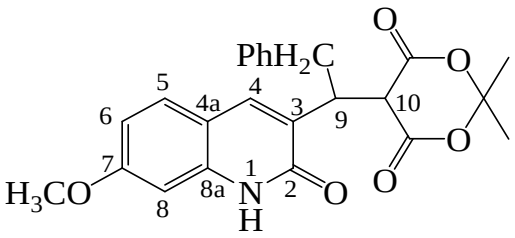
-RMN ^{1}H (400 MHz; DMSO-d_6) δ ppm : 10,00 (s large, 1H, NH) ; **8,10** (s large, 1H, H-C_4) ; **7,21-6,83** (m, 8H); **4,40** (m, 1H, HC_9); **3,20** (m,1H, CH$(CO_2)_2C(CH_3)_2$); **3,10-2,58** (m, 2H, CH_2–Ph); **2,37** (s, 3H, CH_3-C_6); **1,79** (s large, 6H, $C(CH_3)_2$).

-RMN ^{13}C (100 MHz; DMSO-d_6) δ ppm : 172,11 (s large, CO); **164,00** (Cquat, C_2); **139,14**(Cquat, C_3); **138,80** (Cquat, C-Ph); **136,66** (Cquat, C_{8a}); **129,60** (H-C_4); **129,49** (Cquat, C_8); **128,64** (3C, H-Cmeta de Ph, H-C_7); **128,33** (2 HCortho de Ph); **126,72** (Cquat, C_{4a}); **125,50** (H-Cpara de Ph); **123,39** (H-C_5); **123,90** (H-C_6); **106,80** (Cquat, $C(CH_3)_2$); **51,00** (H-$C(CO_2)_2C(CH_3)_2$); **34,02** (CH_2-Ph); **30,29** (H-C_9); **26,11** (2C, $C(CH_3)_2$); **12,20** (CH_3-C_8).

-Spectrométrie de masse: L'ion moléculaire étant trop faible, la mesure de sa masse n'a pu être effectuée. Masse calculée pour $C_{20}H_{17}NO_2$

$[M-C_4H_6O_3]^{+\cdot}$: 303,12593 ; trouvée : 303,1255.

4-4) *5-[1-(7-méthoxy-2-oxo-1,2-dihydro-quinoléin-3-yl)-2-phényl-éthyl-éthoxy]-2,2-diméthyl-[1,3]dioxane-4,6-dione*



4-4

-A partir de 0,6 g d'oléfine **3-4** en solution, dans 20 ml de THF et de 2,5 ml de $PhCH_2MgCl$ (2 M), on obtient après purification 0,4 g du produit **4-4.**

- poudre jaune très claire
- **Rdt** = 60 %
- **CCM** Rf = 0,4 (Ac/Ep 8/2)
- **Tfus** = 155°C

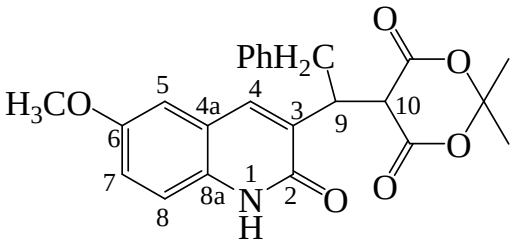
-I.R (KBr; ν cm $^{-1}$) : 3112 (NH) ; **2925** (CH) ; **1744** (C=O) ; **1642** (C=C).

-RMN ^{1}H (400 MHz; DMSO-d_6) δ ppm : 11,50 (s large, 1H, NH) ; **8,12** (s large, 1H, H-C_4) ; **7,21-6,46** (m, 8H); **4,28** (m, 1H, HC_9); **3,73** (s, 3H, OCH_3-C_7); **3,20** (d large,1H, J= 2,6 Hz, CH$(CO_2)_2C(CH_3)_2$); **3,00-2,55** (m, 2H, CH_2–Ph); **1,80** (s large, 6H, C(CH_3)$_2$).

-RMN ^{13}C (100 MHz; DMSO-d_6) δ ppm : 175,05 (s large, CO); **162,20** (Cquat, C_2); **161,44**(Cquat, C_7); **138,80** (Cquat, C-Ph); **138,49** (Cquat, C_3); **136,91**(Cquat, C_{8a}); **129,60** (H-C_4); **128,63** (2 H-Cmeta de Ph); **128,31** (2 HCortho de Ph); **127,39** (H-C_5); **125,80** (H-Cpara de Ph); **119,18** (Cquat, C_{4a}); **109,01** (H-C_6); **106,82** (Cquat, C$(CH_3)_2$); **105,79** (H-C_8); **56,00** (OCH_3-C_7); **50,82** (H-C$(CO_2)_2C(CH_3)_2$); **33,94** (CH_2-Ph); **30,31** (H-C_9); **26,10** (2C, C(CH_3)$_2$).

-Spectrométrie de masse: L'ion moléculaire étant trop faible, la mesure de sa masse n'a pu être effectuée. Masse calculée pour $C_{20}H_{17}NO_3$
$[M-C_4H_6O_3]^{+\cdot}$: 319,12084 ; trouvée : 303,1176.

4-5) *5-[1-(6-méthoxy-2-oxo-1,2-dihydro-quinoléin-3-yl)-2-phényl-éthyl-éthoxy]-2,2-diméthyl-[1,3]dioxane-4,6-dione*



4-5

-A partir de 0,6 g d'oléfine **3-5** en solution, dans 20 ml de THF et de 2,5 ml de $PhCH_2MgCl$ (2 M), on obtient après purification 0,45 g du produit **4-5.**

- poudre jaune fonce
- **Rdt** = 63 %
- **CCM :** Rf = 0,44 (Ac/ Ep 8/2)
- **Tfus** = 134°C

-I.R (KBr; ν cm $^{-1}$) : 3124 (NH); **2936** (CH) ; **1724** (C=O) ; **1665** (C=C).

-RMN ^{1}H (400 MHz; DMSO-d_6) δ ppm : 11,60 (s large, 1H, NH) ; **7,99** (s large, 1H, H-C_4) ; **7,48-6,63** (m, 8H); **4,39** (m, 1H, HC_9); **3,73** (s, 3H, OCH_3-C_7); **3,15** (d large,1H, J= 2,7 Hz, CH$(CO_2)_2C(CH_3)_2$); **3,00-2,55** (m, 2H, CH_2–Ph); **1,79** (s large, 6H, C(CH_3)$_2$).

-RMN ^{13}C (100 MHz; DMSO-d_6) δ ppm : 171,12 (s large, CO); **164,63** (Cquat, C_2); **157,50**(Cquat, C_6); **138,79** (Cquat, C-Ph); **138,50** (Cquat, C_3); **129,60** (H-C_4); **128,65** (2 H-Cmeta de Ph); **128,30** (2 HCortho de Ph); **128,22** (Cquat, C_{8a}); **127,78** (Cquat, C_{4a}); **125,81** (H-Cpara de Ph); **121,30** (H-C_8); **113,05** (H-C_7); **112,01** (H-C_5); **106,82** (Cquat, C$(CH_3)_2$); **56,03** (OCH_3-C_7); **50,80** (H-C$(CO_2)_2C(CH_3)_2$); **33,91** (CH_2-Ph); **30,30** (H-C_9); **26,15** (2C, C(CH_3)$_2$).

-Spectrométrie de masse: L'ion moléculaire étant trop faible, la mesure de sa masse n'a pu être effectuée. Masse calculée pour $C_{20}H_{17}NO_3$

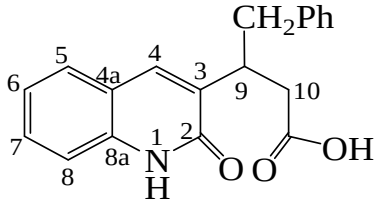
$[M-C_4H_6O_3]^{+\cdot}$: 319,12084 ; trouvée : 303,1201.

d) Préparations des lactones quinoléiques

Mode opératoire général

On introduit 700 mg (1,77 mmole) du produit alkylé (substitué ou non) en solution dans un mélange Butanone-3 /eau (2 /1), soit 13,5 ml de pantanone-3 et 6,8 ml d'eau distillée .Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 24 heures, après refroidissement et décantation de l'eau, on reprend la phase organique avec l'acétate d'éthyle, et on lave 2 fois à l'eau distillée. Les phases organiques réunies sont séchées sur Sulfate de Sodium. Après filtration et distillation du solvant sous vide, le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant comme éluant CH_2Cl_2 / MeOH (90 / 10).

5-1) *Acide -3-(2-oxo-1,2-dihydro-quinoléin-3-yl-)-4-phenyl-butyrique*



5-1

-A partir de 700 mg (1,77 mmole) du produit alkylé composé **4-1** en solution dans 13,5 ml de butanone-3 et 6,8 ml d'eau distillée, on obtient 360 mg d'acide **5-1**.

- poudre blanche
- **Rdt** = 67 %
- **CCM** Rf = 0, 39 (CH_2Cl_2 / MeOH, 5/5)
- **P** $_{Décomposition} \geq 280$ °C

-I.R (KBr; ν cm $^{-1}$): 3403 (OH) ; **3028** (NH) ; **2998** (CH) ; **1644** (C=O) ; **1570** (C=C).

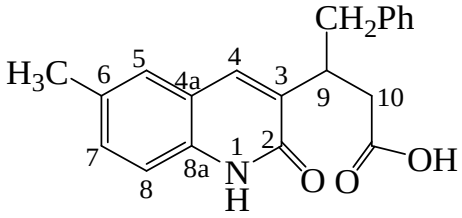
-RMN ^{1}H (400 MHz; DMSO-d_6) δ ppm : 11,74 (s large, 1H, NH); **7,59** (s large, 1H, H-C_4) ; **7,52** (d large, 1H, J = 7,7 Hz, H-C_5); **7,40** (ddd large, 1H, J = 7,7 Hz, J = 7,7 Hz, J = 0,7 Hz,H-C_6**)**; **7,27** (d large, 1H, J = 8,2 Hz, ,H-C_8**)**; **7,19** (ddm, 2H, J = 7,4 Hz, J = 7,3 Hz ,Hmeta de Ph**)**; **7,16-7,05** (m, 4H, Hortho et para de Ph et H-C_7); **3,61** (pentuplet large

masqué par le signal de H_2O,1H, J = 7,8 Hz, HC-CH_2COOH); **3,02** (dd large, 1H, J = 12,8 Hz, J = 7,8 Hz,CH_2-Ph); **2,84** (dd large, 1H, J = 12,8 Hz, J = 6,5 Hz, CH_2-Ph); **2,61-2,45** (m, masqué par le signal de DMSO,1H, CH_2-COOH); **2,45-2,31** (m,1H, CH_2-COOH).

-RMN ^{13}C (100 MHz; DMSO-d_6) δ ppm : 175,21 (Cquat,CO_2H); **161,68** (CONH); **140,26**(Cquat, Ph); **137,39** (Cquat, C_{8a}); **135,35** (CH, C?); **129,11** (CH,C?); **128,92** (2CHortho de Ph); **127,88** (2CHmeta de PH); **127,20**(CH, C?); **125,62**(C Hpara de Ph); **121,45** (HC, C?); **119,18** (Cquat,C?); **114,47**(CH,C?); **38,62**(CH_2-Ph); **37,95** (CH-CH_2COOH);**37,00** (CH_2 CO_2H).

-Spectrométrie de masse: Masse calculée pour $C_{19}H_{17}NO_3$
M+. ($C_{19}H_{17}NO_3$) : 307,12084 ; trouvée : 307,1183.

5-2) *Acide -3-(6-méthyl-2-oxo-1,2-dihydro-quinoléin-3-yl-)-4-phenyl-butyrique*



5-2

-A partir de 550 mg (1,30 mmole) du produit alkylé composé **4-2** en solution dans 10,8 ml de butanone-3 et 5,5 ml d'eau distillée, on obtient 300 mg d'acide **5-2**.

- poudre blanche
- **Rdt** = 68,29 %
- **CCM:** Rf = 0, 39 (CH_2Cl_2 / MeOH , 5/5)
- **P** $_{Décomposition} \geq$ 290 °C

-I.R (KBr; ν cm $^{-1}$) : 3418 (OH) ; **3011** (NH) ; **2991** (CH) ; **1651** (C=O) ; **1563** (C=C).

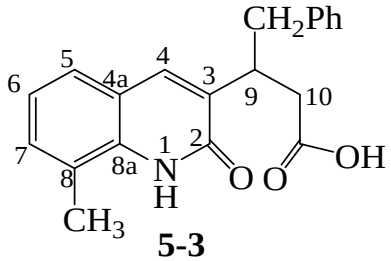
-RMN ^{1}H (400 MHz; DMSO-d_6) δ ppm : 11,64 (s large, 1H, NH); **7,46** (s, 1H, H-C_4) ; **7,26-7,05** (m, 8H); **3,61** (quantuplet,1H, J = 7,0 Hz, HC-CH_2COOH); **2,97** (dd large,

1H, J = 12,3 Hz, J = 8,0 Hz,C$\underline{H}_2$-Ph); **2,83** (dd large, 1H, J = 12,4 Hz, J = 6,0 Hz, C$\underline{H}_2$-Ph); **2,45-2,43** (m, 1H, C$\underline{H}_2$-COOH); **2,36-2,30** (m, 1H, C$\underline{H}_2$-COOH); **2,26** (s, 3H,C$\underline{H}_3$-C_6).

-RMN ^{13}C (100 MHz; DMSO-d_6) δ ppm : 187,69 (Cquat, $\underline{C}$OOH); **161,63**(Cquat, $\underline{C}_2$); **140,38**(Cquat, $\underline{C}$-Ph); **135,35** (Cquat, $\underline{C}_3$); **135,33** (Cquat, $\underline{C}_6$); **135,07** (Cquat, $\underline{C}_{8a}$); **130,28** ($\underline{C}$H,$\underline{C}_8$); **128,94** (2 H$\underline{C}$meta de Ph); **127,79** (2 H$\underline{C}$ortho de Ph); **126,71** (H$\underline{C}$, $\underline{C}_5$); **125,51** (H$\underline{C}$, C_7); **125,49** (H$\underline{C}$para de Ph); **119,15** (H$\underline{C}$, $\underline{C}_4$); **114,36** ($\underline{C}$H, $\underline{C}_8$); **38,51**($\underline{C}H_2$-Ph); **38,48** ($\underline{C}H_2$-COOH); **38,00** ($\underline{C}$H-CH_2COOH); **20,26** ($\underline{C}H_3$-C_6).

-Spectrométrie de masse: Masse calculée pour $C_{20}H_{19}NO_3$
M+. ($C_{20}H_{19}NO_3$) : 321,13649 ; trouvée : 321,1364.

5-3) *Acide -3-(8-méthyl-2-oxo-1,2-dihydro-quinoléin-3-yl-)-4-phenyl-butyrique*



5-3

-A partir de 500 mg (1,26 mmole) du produit alkylé composé **4-3** en solution dans 10 ml de butanone-3 et 6 ml d'eau distillée, on obtient 168 mg d'acide **5-3**.

- poudre blanche
- **Rdt** = 50 %
- **CCM:** Rf = 0, 4 (CH_2Cl_2 / MeOH 9, 5/5)
- **P** $_{\text{Décomposition}} \geq$ 280 °C

-I.R (KBr; ν cm $^{-1}$) : 3415 (OH) ; **3005** (NH) ; **2958** (CH) ; **1671** (C=O) ; **1568** (C=C).

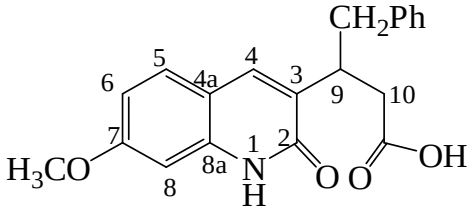
-RMN ^{1}H (400 MHz; DMSO-d_6) δ ppm : 10,86 (s large, 1H, N$\underline{H}$); **7,62** (s large, 1H, $\underline{H}$-C_4) ; **7,41** (dm, 1H, J = 7,8 Hz, $\underline{H}$-C_5); **7,27** (dq large, 1H, J = 7,3 Hz, J = 0,7 Hz,$\underline{H}$-C_7**)**; **7,23** (ddm, 2H,J= 7,5 Hz, J= 7,2 Hz, $\underline{H}$ meta de Ph); **7,17-7,10** (m, 3H, $\underline{H}$ortho et para de

Ph); **7,04** (dd, 1H, J = 7,8 Hz, J = 7,3 Hz, H-C_6); **3,58** (dddd,1H, J = 8,6 Hz, J = 7,8 Hz, J = 6,9 Hz, J = 6,2 Hz, HC-CH_2COOH); **3,07** (dd, 1H, J = 13,4 Hz, J = 7,8 Hz,CH_2-Ph); **2,86** (dd, 1H, J = 13,4 Hz, J = 6,9 Hz, CH_2-Ph); **2,71** (dd, 1H, J = 15,8 Hz, J = 8,6 Hz, CH_2-COOH); **2,47** (dd,1H, J= 15,8Hz, J= 6,2 Hz, CH_2-COOH); **2,41** (s, 3H,CH_3-C_8).

-RMN ^{13}C (100 MHz; DMSO-d_6) δ ppm : 161,89 (Cquat,CO_2H); **161,11** (Cquat, CONH); **139,81**(Cquat, Ph); **136,41** (CH, C_4); **135,93** (Cquat, C_{8a}); **133,91**(Cquat, C_3); **130,62** (CH,C_7); **128,87** (2CHortho de Ph); **128,04** (2CHmeta de Ph); **125,84** (CHpara de PH); **125,42**(CH, C_5); **122,83**(Cquat,C_{4a} ou C_8); **121,37** (HC, C_6); **119,05** (Cquat,C_{4a} ou C_8); **38,53**(CH_2-Ph); **37,98** (CH-CH_2COOH); **37,08** (CH_2-CO_2H); **17,02** (CH_3-C_8).

-Spectrométrie de masse: Masse calculée pour $C_{20}H_{19}NO_3$
M+. ($C_{20}H_{19}NO_3$) : 321,13649 ; trouvée : 321,1333.

5-4) *Acide -3-(7-méthoxy-2-oxo-1,2-dihydro-quinoléin3-yl-)-4-phenyl-butyrique*



5-4

-A partir de 750 mg (1,78 mmole) du produit alkylé composé **4-4** en solution dans 18 ml de butanone-3 et 8 ml d'eau distillée, on obtient 280 mg d'acide **5-4**.

- poudre blanche
- **Rdt** = 50 %
- **CCM:** Rf = 0, 36 (CH_2Cl_2 / MeOH 9, 5/5)
- **P** $_{Décomposition} \geq$ 280 °C

-I.R (KBr; ν cm $^{-1}$) : 3424 (OH) ; **3014** (NH) ; **2921** (CH) ; **1637** (C=O) ; **1565** (C=C).

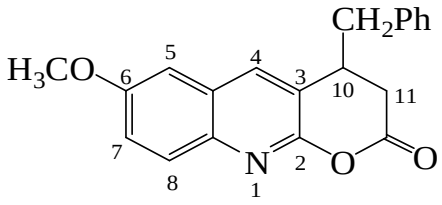
-RMN ^{1}H (400 MHz; DMSO-d_6) δ ppm : 11,59 (s, 1H, NH); **7,53** (s large, 1H, H-C_4) ; **7,47** (d, 1H, J = 8,6 Hz, H-C_5); **7,26-7,19** (m, 2H, Hmeta de Ph); **7,16-7,10** (m, 3H, Hortho et para de Ph); **6,77** (d large, 1H, J = 2,4 Hz, H-C_8); **6,74**(dd,1H, J = 8,6 Hz, J =

2,4 Hz, H-C_6) ; **3,78** (s, 3H,OCH_3-C_7). **3,50** (dddd ,1H, J = 8,5 Hz, J = 7,6 Hz, J = 6,9 Hz, J = 6,3 Hz, HC-CH_2COOH); **3,04** (dd, 1H, J = 13,4 Hz, J = 7,6 Hz,CH_2-Ph); **2,82** (dd, 1H, J = 13,4 Hz, J = 6,9 Hz, CH_2-Ph); **2,67** (dd, 1H, J = 15,7 Hz, J = 8,5 Hz, CH_2-COOH); **2,47** (dd,1H, J= 15,7 Hz, J= 6,3 Hz, CH_2-COOH).

-RMN ^{13}C (100 MHz; DMSO-d_6) δ ppm : 161,74 (Cquat,CO_2H); **160,28**(Cquat, C_7); **139,94** (Cquat, Ph); **139,21** (Cquat, C_{8a}); **135,63** (CH,C_4); **130,87** (Cquat, C_3); **128,87** (2CHortho de Ph); **128,67** (HC, C_5); **128,01** (2CHmeta de PH); **125,79**(CHpara de Ph); **113,21**(Cquat,C_{4a}); **110,36** (HC, C_6); **97,40** (H-C ,C_8); **55,17** (OCH_3-C_7) ; **38,59** (CH_2-Ph); **38,12** (CH-CH_2COOH) ; **37,09** (CH_2-CO_2H).

-Spectrométrie de masse: L'ion moléculaire étant trop faible, la mesure de sa masse n'a pu être effectuée. Masse calculée pour $C_{18}H_{16}NO_2$
$[M-CH_2COOH]^{+\cdot}$: 278,11810 ; trouvée : 278,1178.

5-5) *4-Benzyl-6-methoxy-3,4-dihydro-1-oxa-9-aza-anthracen-2-one*



5-5

-A partir de 700 mg (1,66 mmole) du produit alkylé composé **4-5** en solution dans 13,5 ml de butanone-3 et 7 ml d'eau distillée, on obtient 280 mg d'acide **5-5**.

- Poudre jaune claire
- **Rdt** = 64, 8 %
- **CCM** Rf = 0, 43 (CH_2Cl_2 / MeOH 9, 5/5)
- **P** $_{Décomposition} \geq$ 290 °C

-I.R (KBr; ν cm $^{-1}$): 3021 (NH); **2939** (CH); **1658** (C=O); **1584** (C=C).

-RMN ^{1}H (400 MHz; DMSO-d_6) δ ppm : 7,72 (s large, 1H, H-C_4) ; **7,35-6,97** (m, 8H); **3,86**(pentuplet,1H, J= 7,0 Hz, CH-CH_2-PH); **3,80** (s, 3H,OCH_3-C_6); **3,00** (dd large, 1H, J = 13,5 Hz, J = 7,4 Hz,CH_2-Ph); **2,86** (dd large, 1H, J = 13,5 Hz, J = 7,5 Hz, CH_2-Ph); **2,60** (d large, 2H, J = 7,2 Hz, CH_2-CO).

-RMN ^{13}C (100 MHz; CD_3OD) δ ppm : 164,51 (Cquat,CO); **164,22**(Cquat, C_6); **156,90** (Cquat, C_2); **141,20** (Cquat); **138,57** (CH)**; 137,52**(Cquat); **132,67**(Cquat); **130,34** (2CHortho de Ph); **129,21** (2CHmeta de PH); **127,13**(CHpara de Ph); **122,40**(Cquat,C_{4a}); **120,89** (HC); **117,59** (HC); **109,41** (HC); **56,09** (OCH_3-C_6) ; **49,25** (CH-CH_2-Ph) ; **41,39** (CH_2-Ph); **30,80** (CH_2-CO).

Spectrométrie de masse: L'ion moléculaire étant trop faible, la mesure de sa masse n'a pu être effectuée. Masse calculée pour $C_{13}H_{10}NO_3$
$[M-C_7H_7]^{+\cdot}$: 228,06607 ; trouvée : 228,0664.

Bibliographie

Bibliographie

1-G.Y Lesher , F. Grutt, M.D. Bailey, J.H. Brumalage, R.J.R.*Med.Chem* ,**1962**,5,1063.

2-E. Stern, R. Millet, P. Depreux, *Tetrahedron letters*, **2004**, 9257-9259.

3-C.G.Lee, K.Y. Lee, S.G.Sankar , J. N. Kim, *Tetrahedron letters*, 45, **2004**, 7409-7413.

4- G.Y.Lesher, E.J.Froelish, M.D.Gruett, G.H.Bailey, *Med Chem*, 5, **1962**,1063.

5-D.Kaminsh.,R.Murayama, R.I.J.*Med.Chem*,**1968**,11,160.

6-Y.Tsuzuki, K.Chiba, H.Katsuhiko , *Tetrahedron letters*, 12, **2001**, 1793-1799.

7-K.Grohe,H. Heitzer, S.Leibigs ,*Ann.Chem*, **1987**,29.

8-Z.Wang, J.Zhang, *Tetrahedron letters*, 46, **2005**, 4997-4999.

9-S.J.Park, K.N.Cho, W.G.Kim, *Tetrahedron letters*, 45, **2004**, 8793-8795.

10-C.Y.Poon, P.Chiu**,** *Tetrahedron letters*, 45, **2004**, 2985-2988.

11- C.Y. Poon, P.Chiu**,** *Tetrahedron letters*, 45, **2004**, 2985-2988.

12-B.Gregory , A. F.Parsons, C.B.Tomad, *Tetrahedron letters*, 41, **2000**, 7751-7755.

13-J.H.Ye, J.Xue, K.Q.Ling, J.H. Xu**,** *Tetrahedron letters*, 40, **1999**, 1365-1368.

14-J. Kulagowski, P.Baker, N.S.Curtis, and all, J.*Med.Chem*, 37, **1994**, 1402-1405.

15- R.J DeVita, D.D.Hollings, M.T.Goulet, *J.Med.Chem*, 9, **1999**, 2615-2620.

16-K. Ranjan, D. Neela, B. Fatema,R.A.Parikh, *Cemical Society*,78, **2001**, 47-48

17-H.Hayashi, M.I.Miki, et all, *J.Med.Chem*, 35, **1992**, 4893.

18-T.Fujio, E.Kazuyoshi, T.Yoshinori, *J.P.n*, *Kokai TokkyoKoho*, **1989**, p.46

19-K.Y. Lee, J. N. Kim, *Chem.Soc*, 7, 23, **2002**, 939-940.

20-B.M.Swahn, A.Caesson, B.Pelcman, Y.Besidki, H.Molin, M.P.Sandberg,
Bioorganicand Medicinal Chemistry Letters, 14, **1996**, 1635-1640

21-J.Benoit , F.Darro, A.Béhard, *Medicinal Chemistry*,12, **2001**, 6759-6763.

22-O.Meth Cohn, *Tetrahedron letters*, 26, **1985**, 1901.

23-S.P.Rajenddran, V.Arisvaran, M.Ramesh, *Chimical procedure*, **1981**, 160-162.

24-A.Rebstck, F.Mongin, F.Técourt, *Tetrahedron letters*, 43, **2002**, 767-769

25-R.Mlcent, F.Chau , *Chimie Organique Hétérocyclique*,Ed.EDP. Sience**, 2003,** p 422.

26-F.Zetzsche, M.Nachmann, H.chim, *Acta*, 9, **1926**,979

27-O.A.El-Sayer, HY.Aboul-Enien, A.Phrm, *Med.Chem*, 334, **2001**, 117-120.

28-F.Guenfoud, « *Thèse de magistère* », Centre Universitaire d'Oum El Bouaghi, **2005**.

29-S.P.Rajendran, R.Karvembu,*Indian Journal of Chemistry*, 41,**2002**,222-224.

30- T.Tilakraj,P.Amberkar, Y.Sarvottam, *Journal of Indian Chemical Society*,63,**1986**, 981-983.

31- T.Tilakraj,P.Amberkar, Y.Sarvottam, *Journal of Indian Chemical Society*,62,**1985**, 251-253.

32- Z.Jasinska, W.Kolosa, Anna. Inst.Chem, Jagiellonian Univ.Krakow, *Roczniki Chemii,* 50, **1976**, 625-645.

33-M.Laabassi., R.Grée, *Tetrahydron Letters, 29,* **1988,** 611.

Conclusion Générale

Conclusion Générale

Ce travail qui entre dans le cadre d'un axe de recherche développé dans notre laboratoire, est consacré à la synthèse et l'évaluation de nouveaux dérivés quinoléiques du point de vue biologique et thérapeutique. Ceci concerne, la synthèse de nouveaux Alcools quinoléiques et de nouvelles Lactones quinoléiques benzyliques.

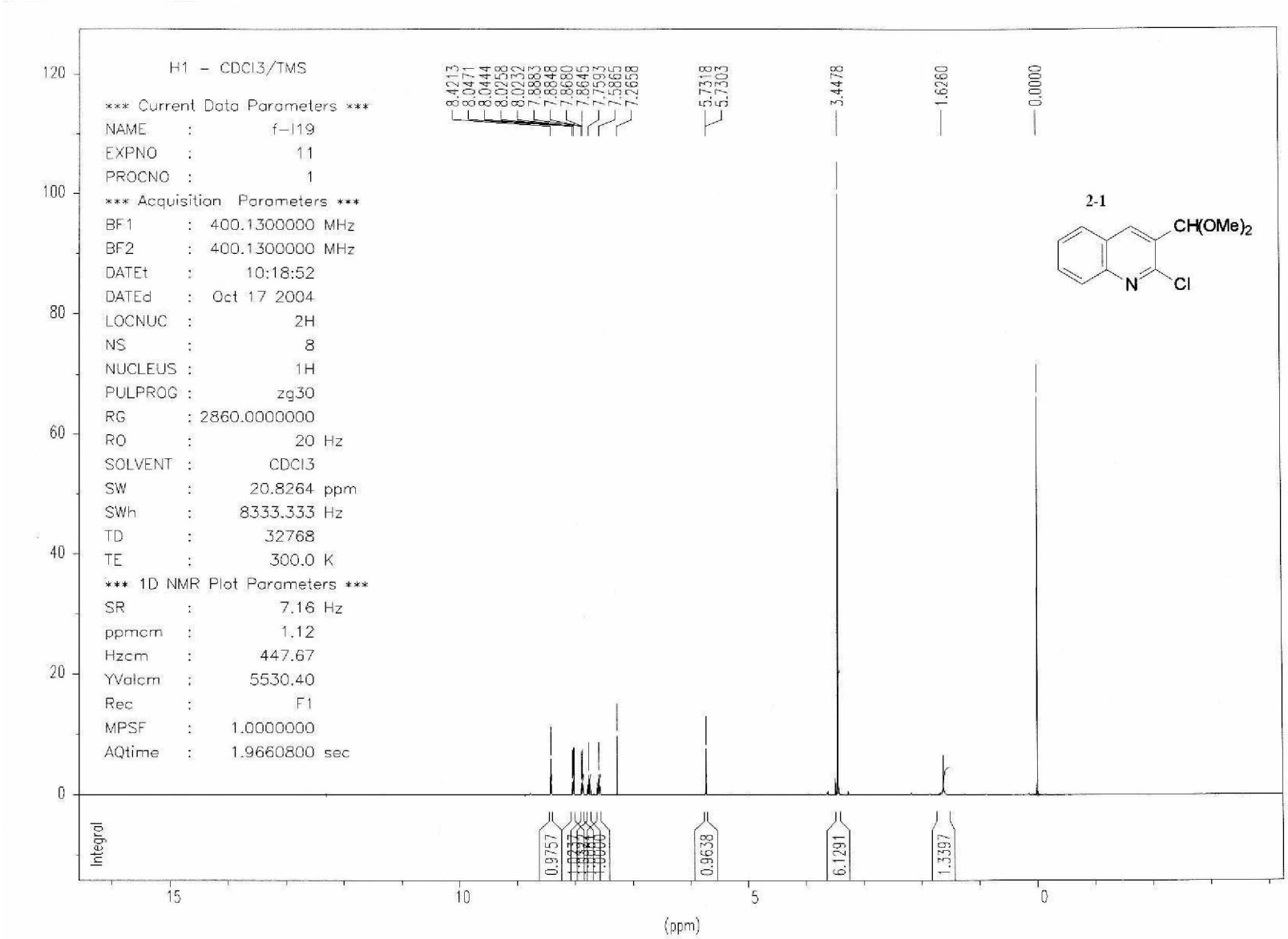
Dans la première partie de ce travail, nous avons montré l'importance des dérivés quinoléiques qui occupent une place appréciable, dans les domaines pharmaceutique et médical. Aussi, nous avons montré l'intérêt synthétique de la méthode de METH-COHN, pour la préparation des produits de départ.

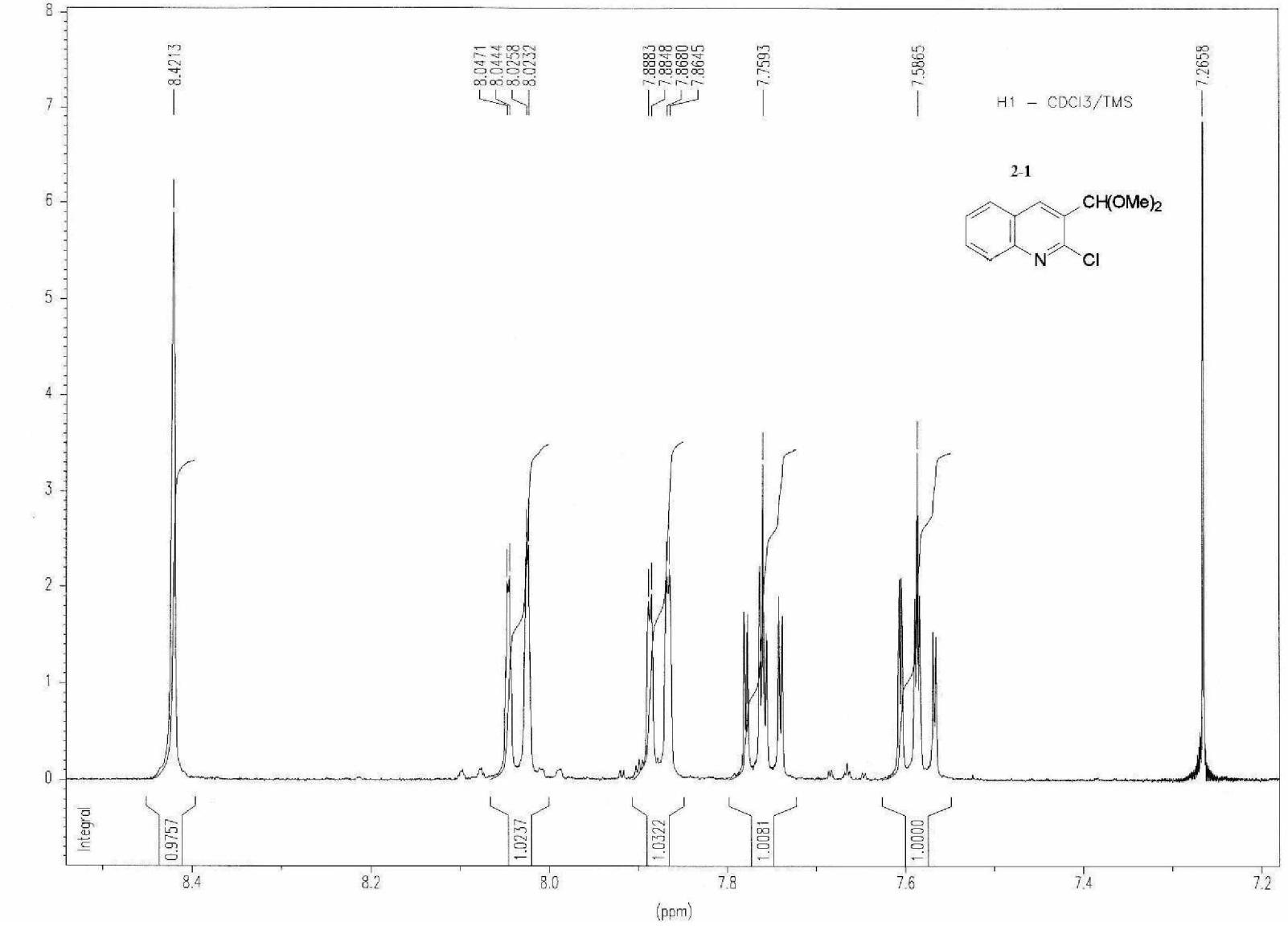
Dans la seconde partie, nous avons développé une synthèse courte et efficace de 5 Alcools quinoléiques nouveaux non connus jusqu'à présent dans les travaux de la littérature.

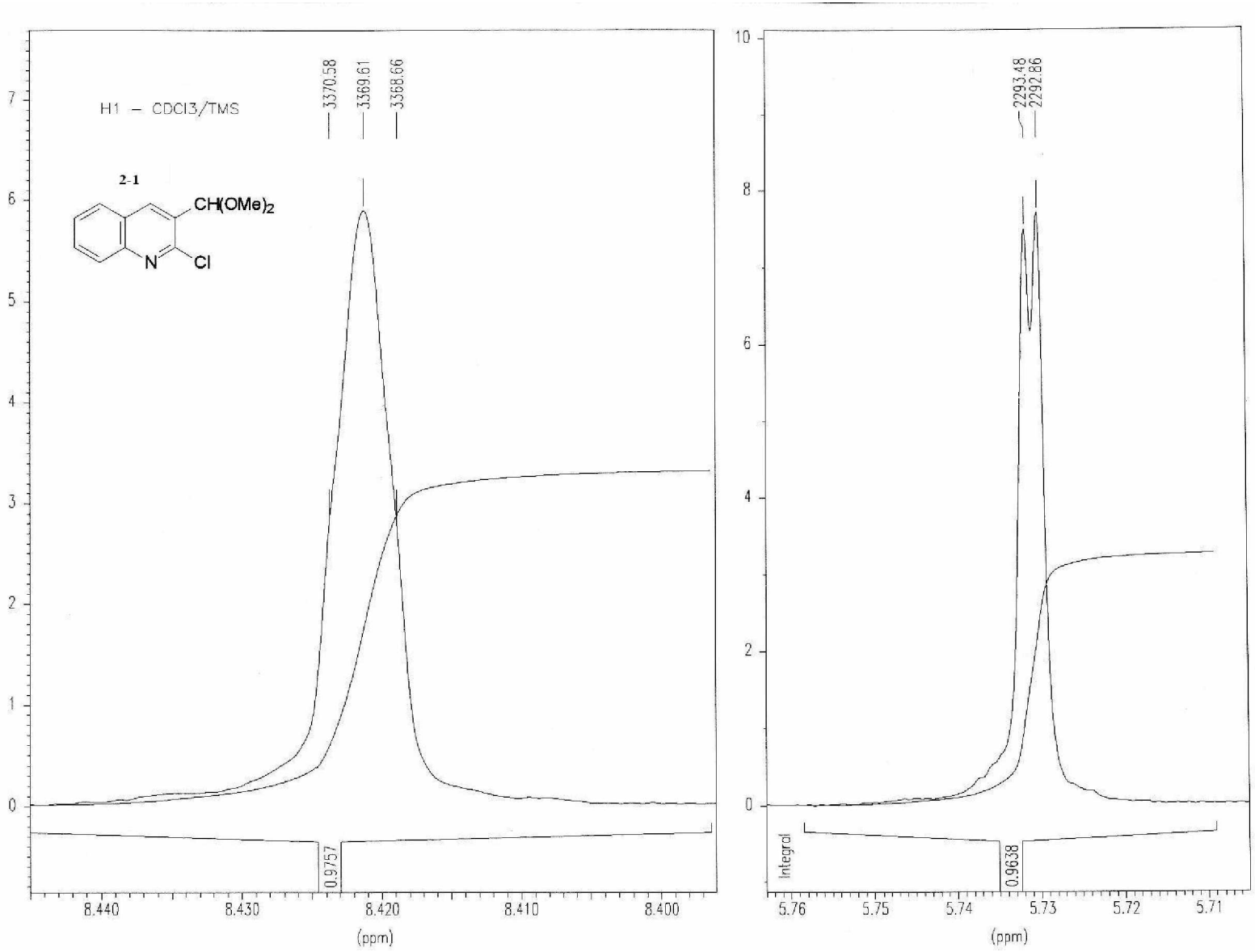
Enfin, dans la troisième et dernière partie nous avons présenté un résumé bibliographique exhaustif sur l'intérêt biologique des quinolones et les plus récentes méthodes de synthèse des Lactones et leur application dans le domaine médical.

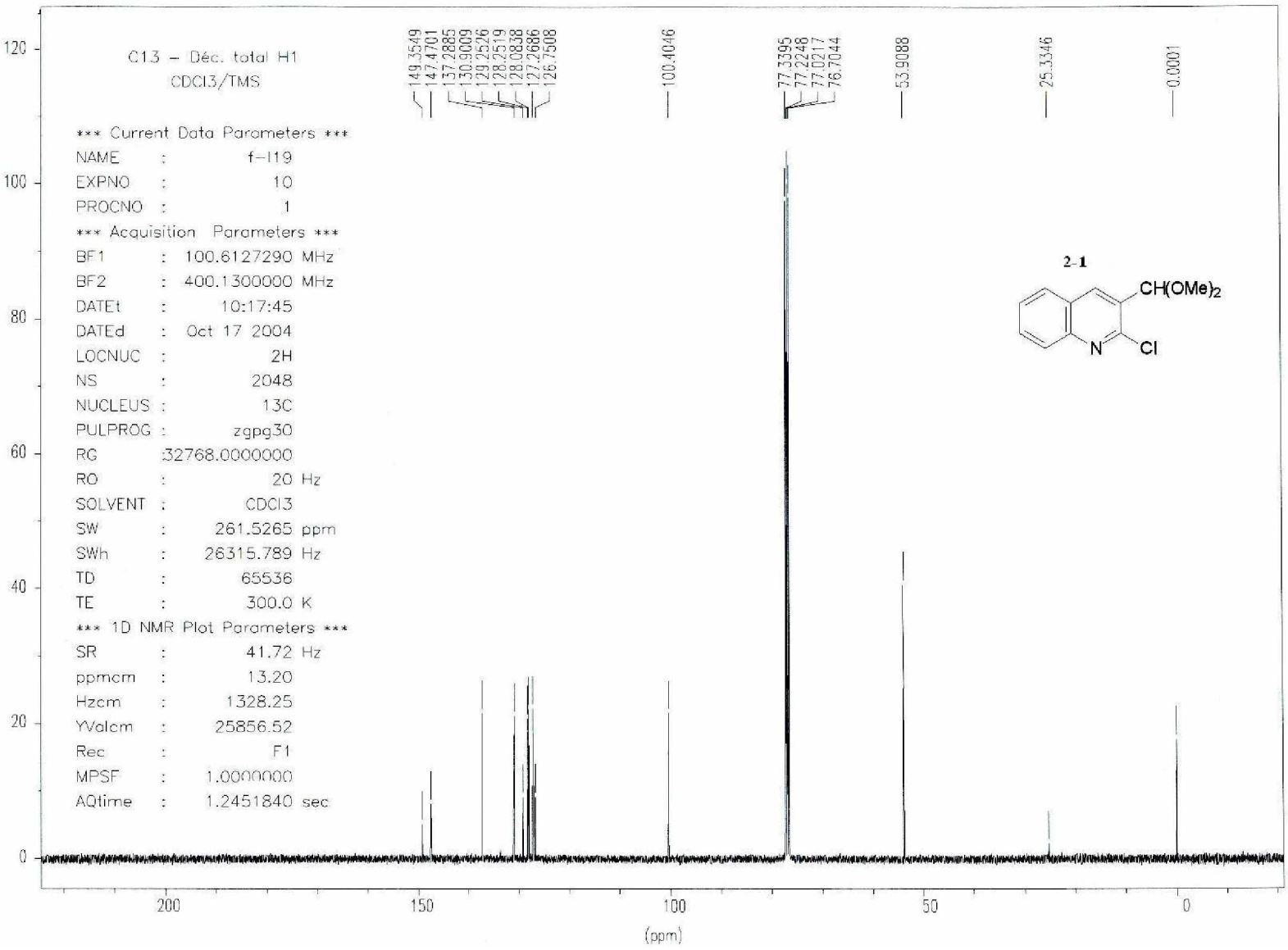
Ainsi, les résultats obtenus au laboratoire concernent la synthèse de 5 nouvelles lactones benzyliques quinoléiques. Les méthodes moderues d'Analyse ont joué un rôle très important dans la caractérisation et la confirmation des structures des différents produits recherchés et leurs intermédiaires.

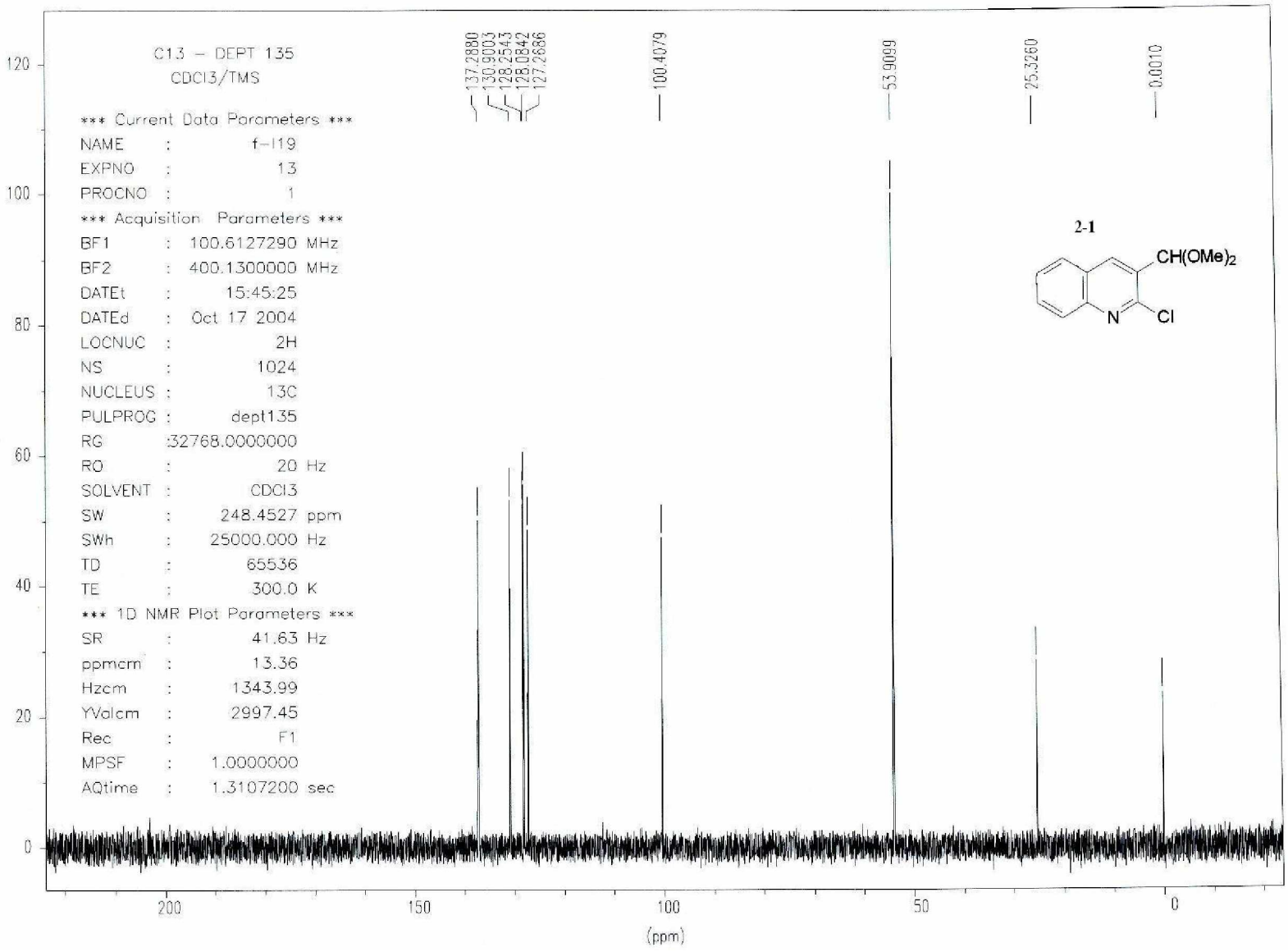
Annexes

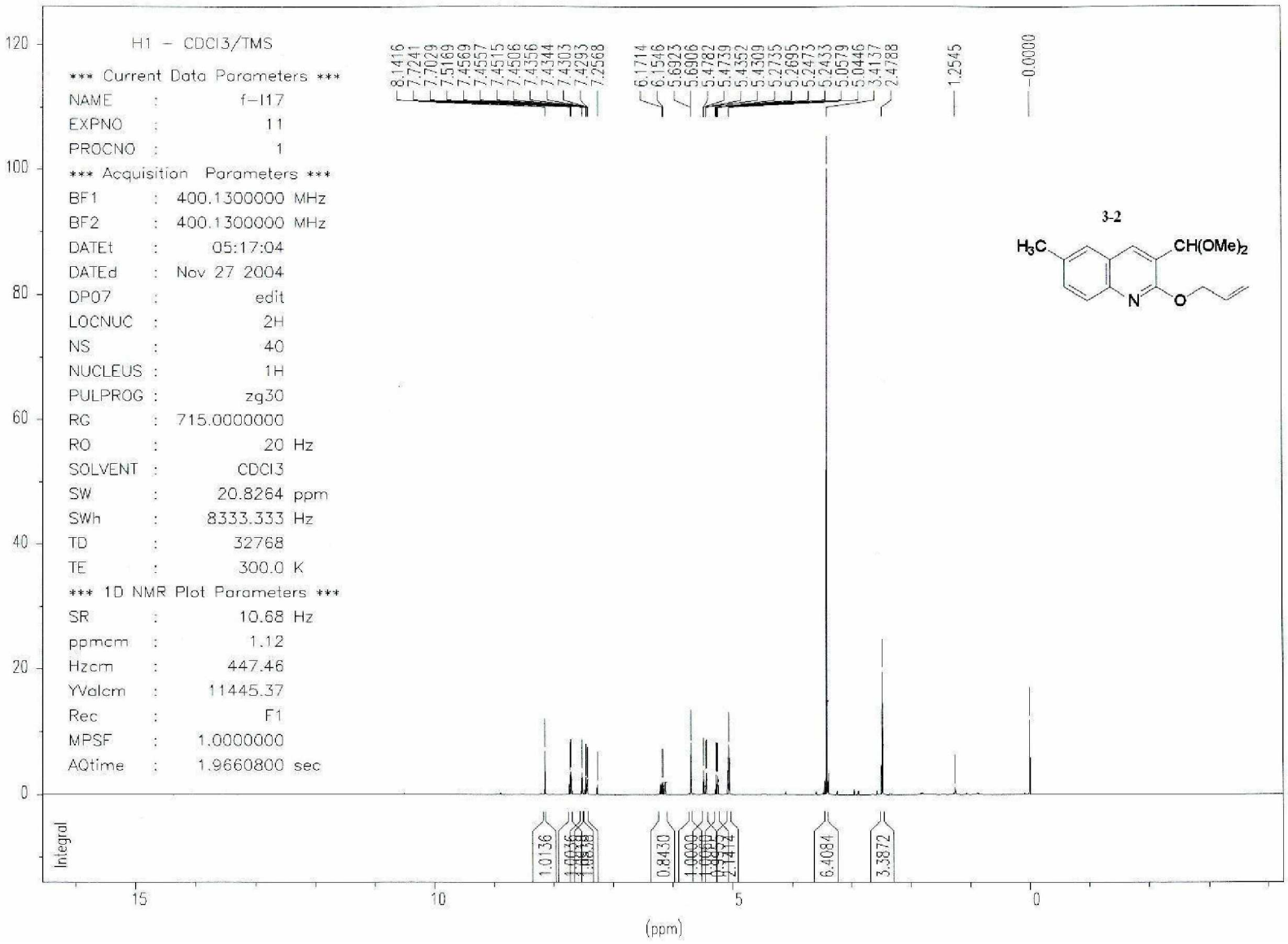

H1 - CDCl3/TMS
*** Current Data Parameters ***
NAME : f-I19
EXPNO : 11
PROCNO : 1
*** Acquisition Parameters ***
BF1 : 400.1300000 MHz
BF2 : 400.1300000 MHz
DATEt : 10:18:52
DATEd : Oct 17 2004
LOCNUC : 2H
NS : 8
NUCLEUS : 1H
PULPROG : zg30
RG : 2860.0000000
RO : 20 Hz
SOLVENT : CDCl3
SW : 20.8264 ppm
SWh : 8333.333 Hz
TD : 32768
TE : 300.0 K
*** 1D NMR Plot Parameters ***
SR : 7.16 Hz
ppmcm : 1.12
Hzcm : 447.67
YValcm : 5530.40
Rec : F1
MPSF : 1.0000000
AQtime : 1.9660800 sec
8.4213
8.0471
8.0444
8.0258
8.0232
7.8883
7.8848
7.8680
7.8645
7.7593
7.5865
7.2658
5.7318
5.7303
3.4478
1.6260
0.0000
2-1
CH(OMe)2
N
Cl
Integral
0.9757
0.9638
6.1291
1.3397
(ppm)

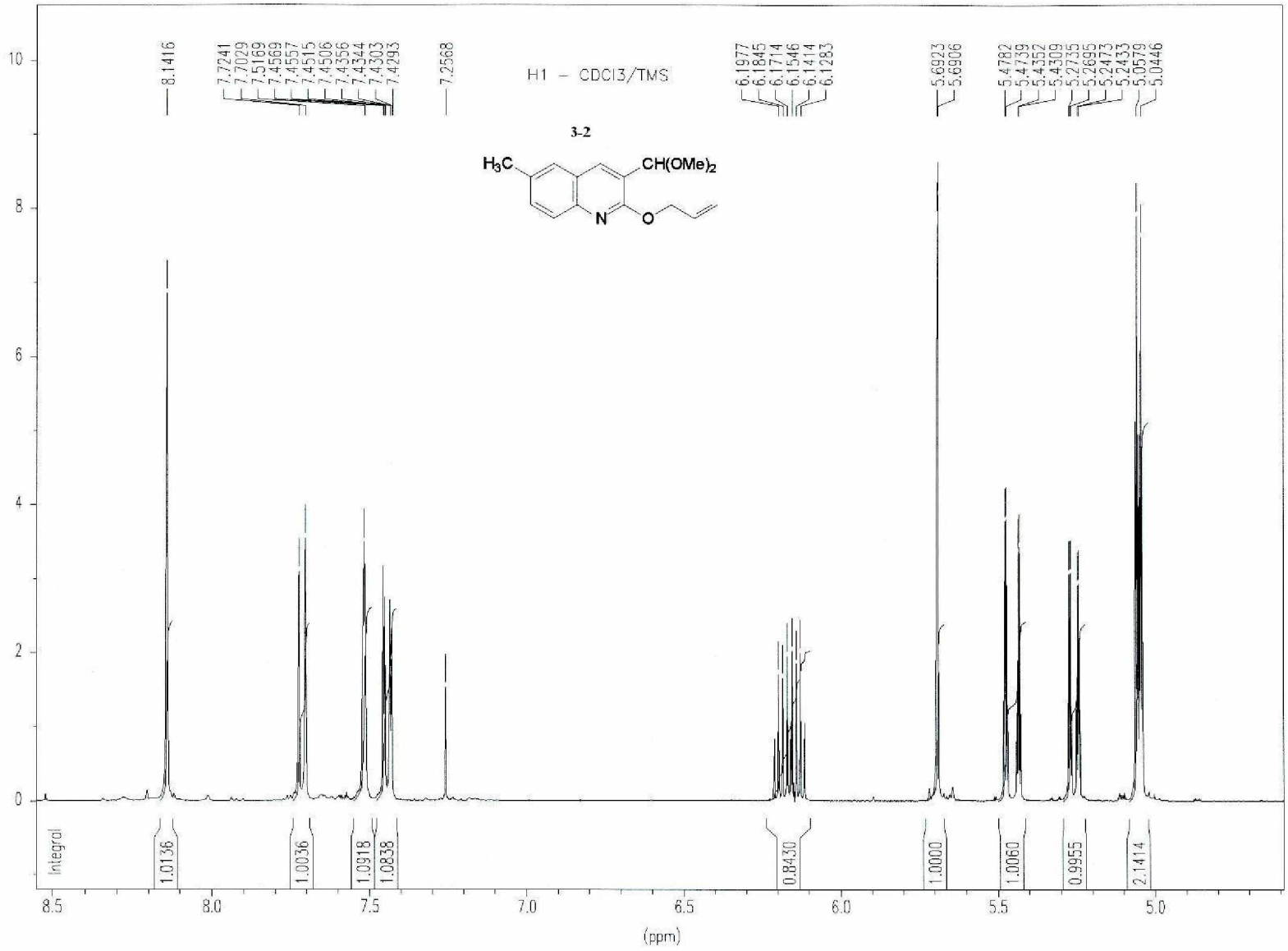

8.4213
8.0471
8.0444
8.0258
8.0232
7.8883
7.8848
7.8680
7.8645
7.7593
7.5865
7.2658
H1 – CDCl3/TMS
2-1
CH(OMe)2
N
Cl
Integral
0.9757
1.0237
1.0322
1.0081
1.0000
(ppm)

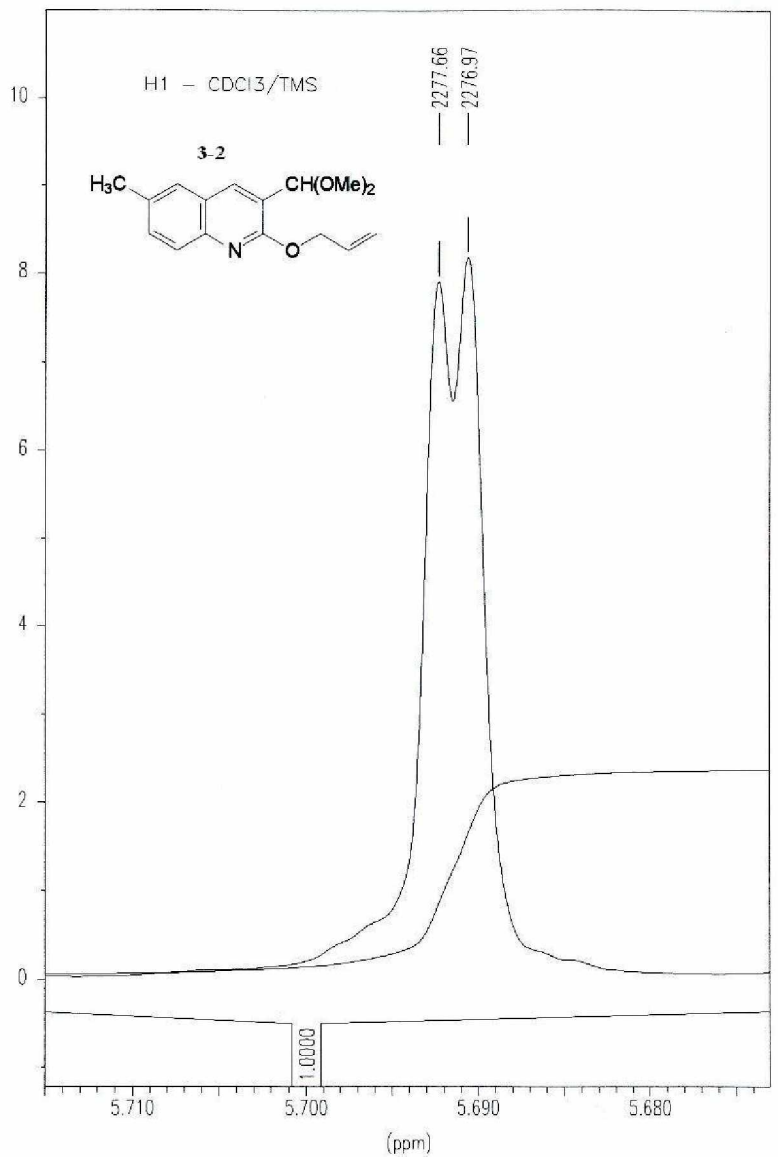

H1 – CDCl3/TMS
2-1
CH(OMe)2
N
Cl
3370.58
3369.61
3368.66
0.9757
8.440
8.430
8.420
8.410
8.400
(ppm)
2293.48
2292.86
Integral
0.9638
5.76
5.75
5.74
5.73
5.72
5.71
(ppm)

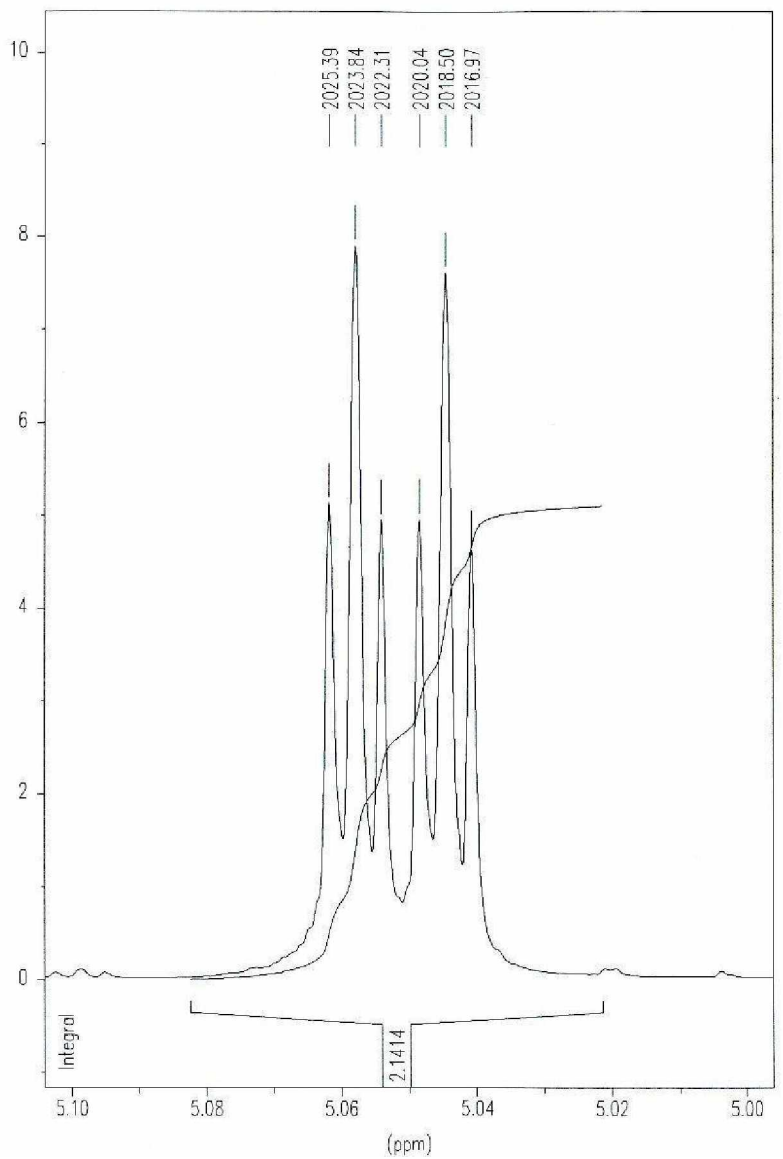

C13 – Déc. total H1
CDCl3/TMS
149.3549
147.4701
137.2885
130.9009
129.2526
128.2519
128.0838
127.2686
126.7508
100.4046
77.3395
77.2248
77.0217
76.7044
53.9088
25.3346
0.0001
*** Current Data Parameters ***
NAME : f-119
EXPNO : 10
PROCNO : 1
*** Acquisition Parameters ***
BF1 : 100.6127290 MHz
BF2 : 400.1300000 MHz
DATEt : 10:17:45
DATEd : Oct 17 2004
LOCNUC : 2H
NS : 2048
NUCLEUS : 13C
PULPROG : zgpg30
RG : 32768.0000000
RO : 20 Hz
SOLVENT : CDCl3
SW : 261.5265 ppm
SWh : 26315.789 Hz
TD : 65536
TE : 300.0 K
*** 1D NMR Plot Parameters ***
SR : 41.72 Hz
ppmcm : 13.20
Hzcm : 1328.25
YValcm : 25856.52
Rec : F1
MPSF : 1.0000000
AQtime : 1.2451840 sec
2-1
CH(OMe)2
N
Cl
120
100
80
60
40
20
0
200
150
100
50
0
(ppm)

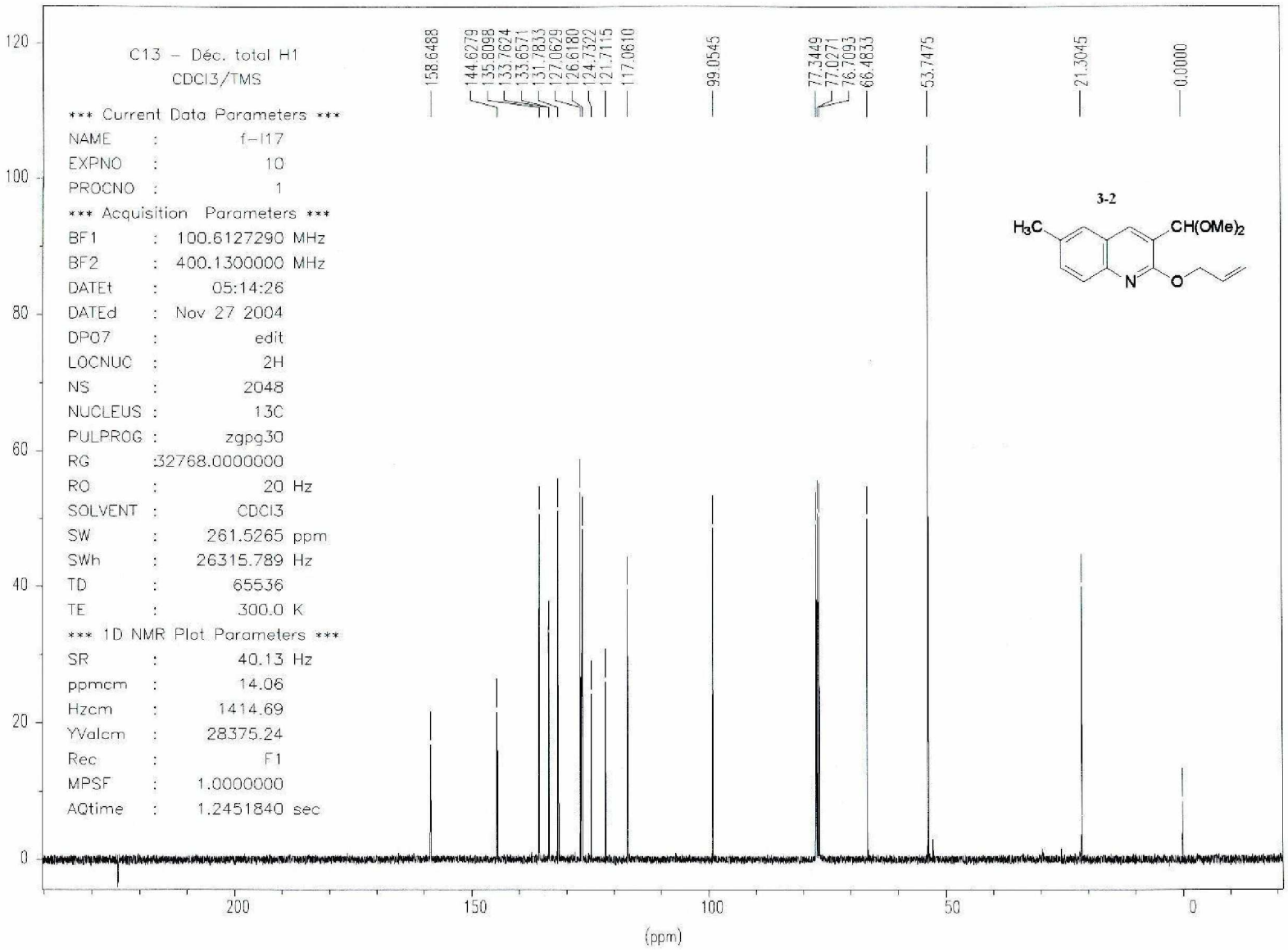

C13 – DEPT 135
CDCl3/TMS
137.2880
130.9003
128.2543
128.0842
127.2686
100.4079
53.9099
25.3260
0.0010
*** Current Data Parameters ***
NAME : f-119
EXPNO : 13
PROCNO : 1
*** Acquisition Parameters ***
BF1 : 100.6127290 MHz
BF2 : 400.1300000 MHz
DATEt : 15:45:25
DATEd : Oct 17 2004
LOCNUC : 2H
NS : 1024
NUCLEUS : 13C
PULPROG : dept135
RG :32768.0000000
RO : 20 Hz
SOLVENT : CDCl3
SW : 248.4527 ppm
SWh : 25000.000 Hz
TD : 65536
TE : 300.0 K
*** 1D NMR Plot Parameters ***
SR : 41.63 Hz
ppmcm : 13.36
Hzcm : 1343.99
YValcm : 2997.45
Rec : F1
MPSF : 1.0000000
AQtime : 1.3107200 sec
2-1
CH(OMe)2
N
Cl
120
100
80
60
40
20
0
200
150
100
50
0
(ppm)

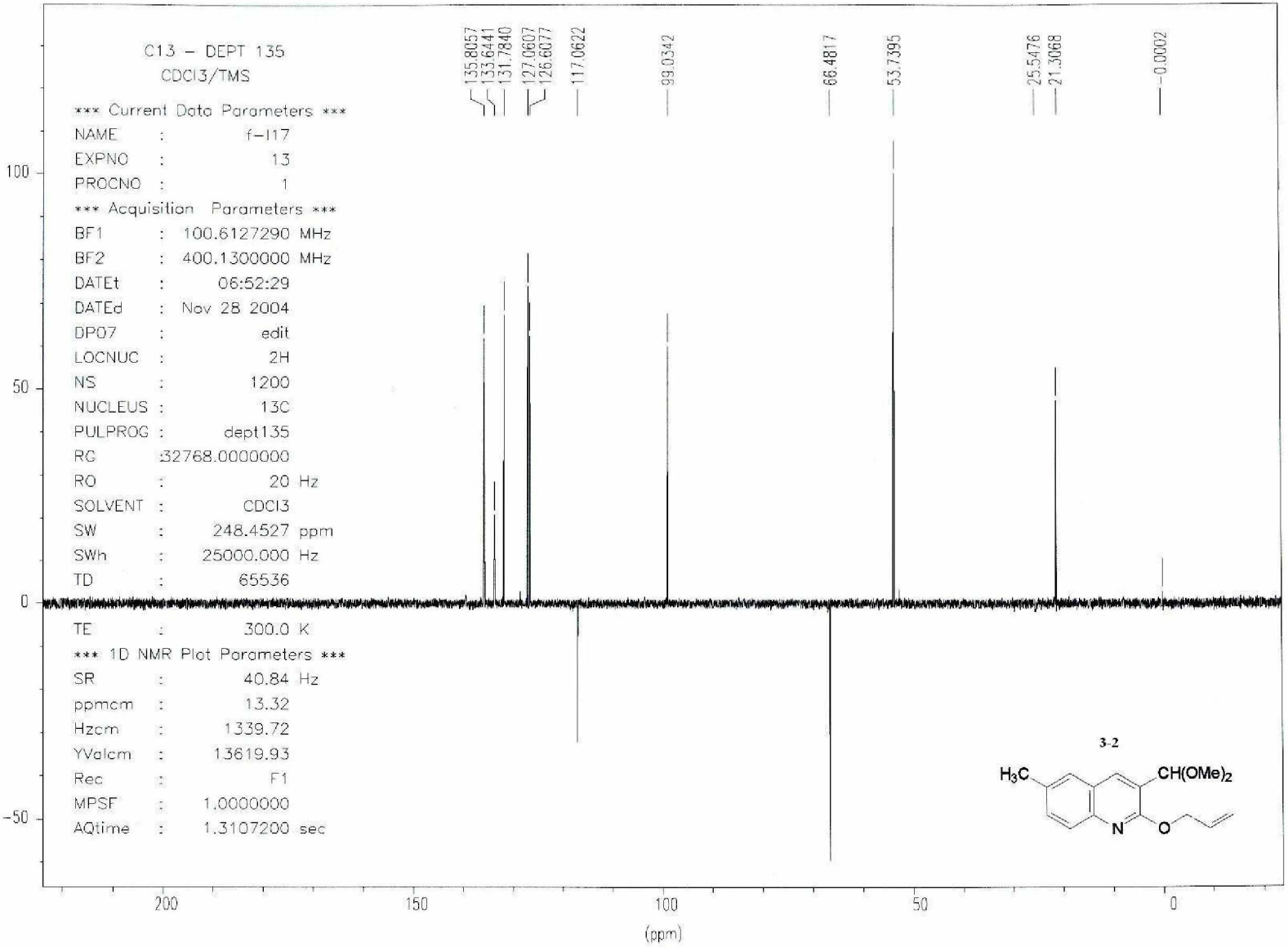

H1 – CDCl3/TMS
*** Current Data Parameters ***
NAME : f-I17
EXPNO : 11
PROCNO : 1
*** Acquisition Parameters ***
BF1 : 400.1300000 MHz
BF2 : 400.1300000 MHz
DATEt : 05:17:04
DATEd : Nov 27 2004
DP07 : edit
LOCNUC : 2H
NS : 40
NUCLEUS : 1H
PULPROG : zg30
RG : 715.0000000
RO : 20 Hz
SOLVENT : CDCl3
SW : 20.8264 ppm
SWh : 8333.333 Hz
TD : 32768
TE : 300.0 K
*** 1D NMR Plot Parameters ***
SR : 10.68 Hz
ppmcm : 1.12
Hzcm : 447.46
YValcm : 11445.37
Rec : F1
MPSF : 1.0000000
AQtime : 1.9660800 sec
8.1416
7.7241
7.7029
7.5169
7.4569
7.4557
7.4515
7.4506
7.4356
7.4344
7.4303
7.4293
7.2568
6.1714
6.1546
5.6923
5.6906
5.4782
5.4739
5.4352
5.4309
5.2735
5.2695
5.2473
5.2433
5.0579
5.0446
3.4137
2.4788
1.2545
0.0000
3-2
H3C
CH(OMe)2
N
O
Integral
1.0136
0.8430
6.4084
3.3872
(ppm)

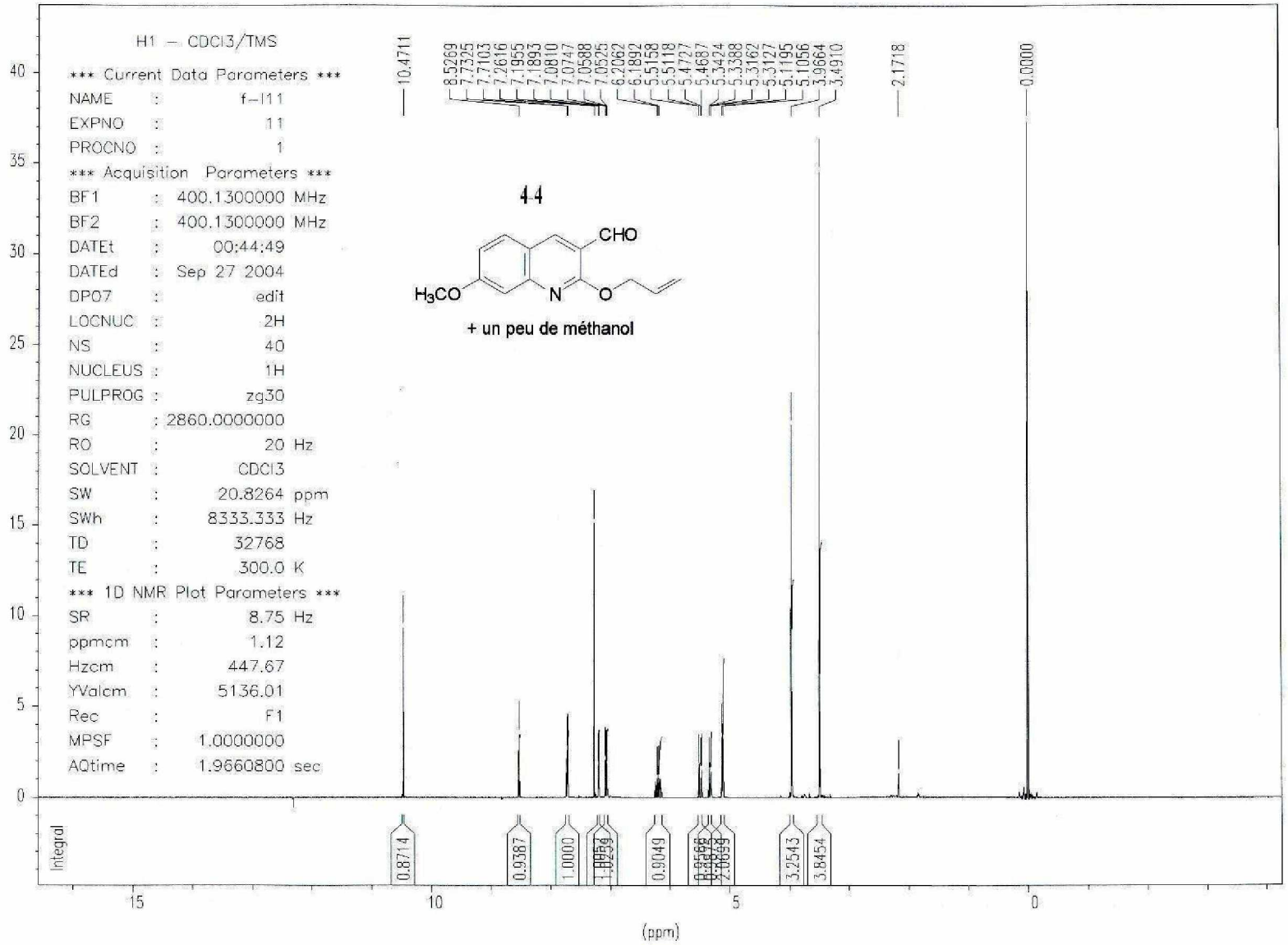

H1 – CDCl3/TMS
3-2
H3C
CH(OMe)2
N
O
8.1416
7.7241
7.7029
7.5169
7.4569
7.4557
7.4515
7.4506
7.4356
7.4344
7.4303
7.4293
7.2568
6.1977
6.1845
6.1714
6.1546
6.1414
6.1283
5.6923
5.6906
5.4782
5.4739
5.4352
5.4309
5.2735
5.2695
5.2473
5.2433
5.0579
5.0446
Integral
1.0136
1.0036
1.0918
1.0838
0.8430
1.0000
1.0060
0.9955
2.1414
(ppm)

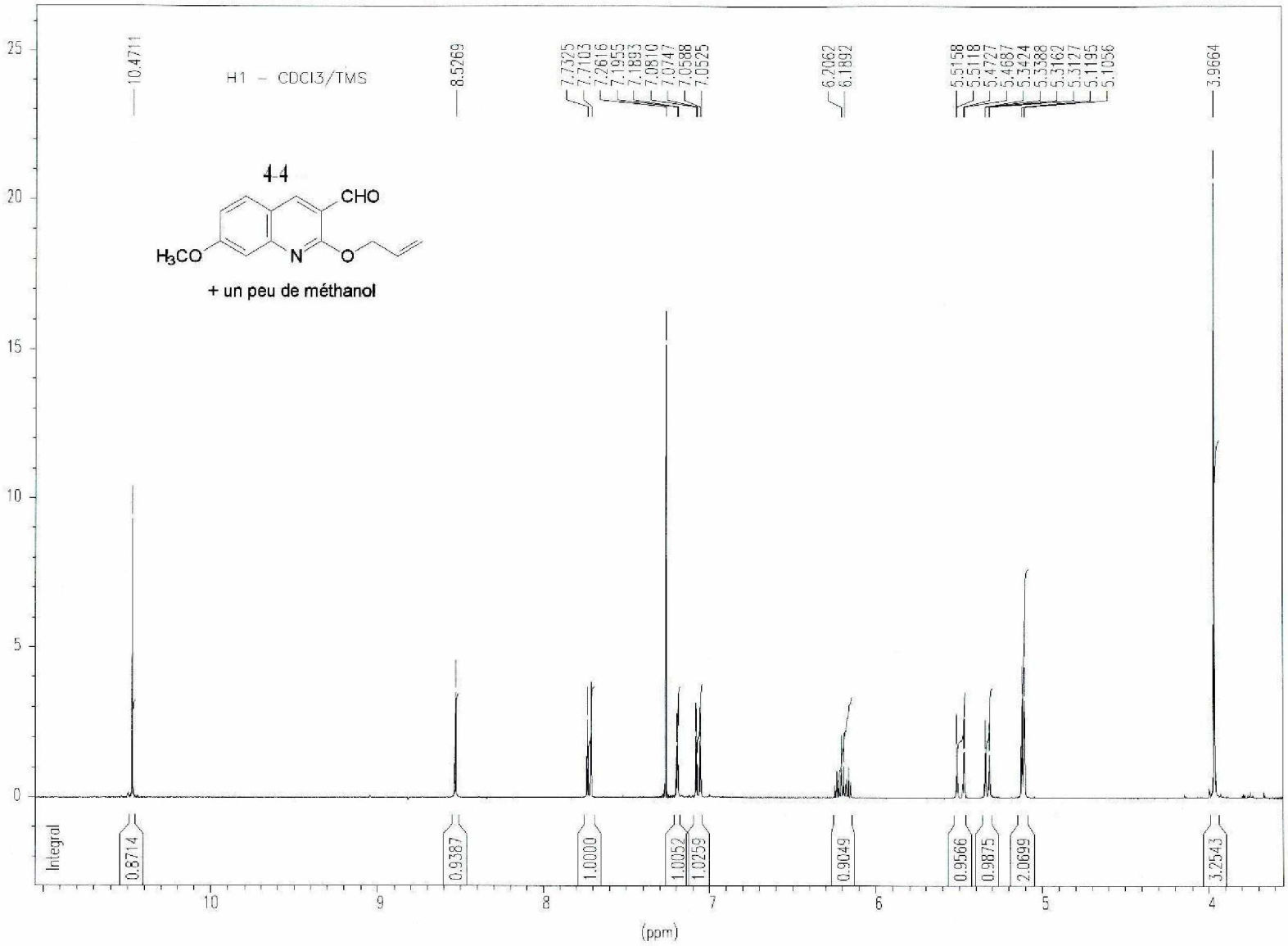

H1 – CDCl3/TMS
3-2
H3C
CH(OMe)2
N
O
2277.66
2276.97
10
8
6
4
2
0
1.0000
5.710
5.700
5.690
5.680
(ppm)

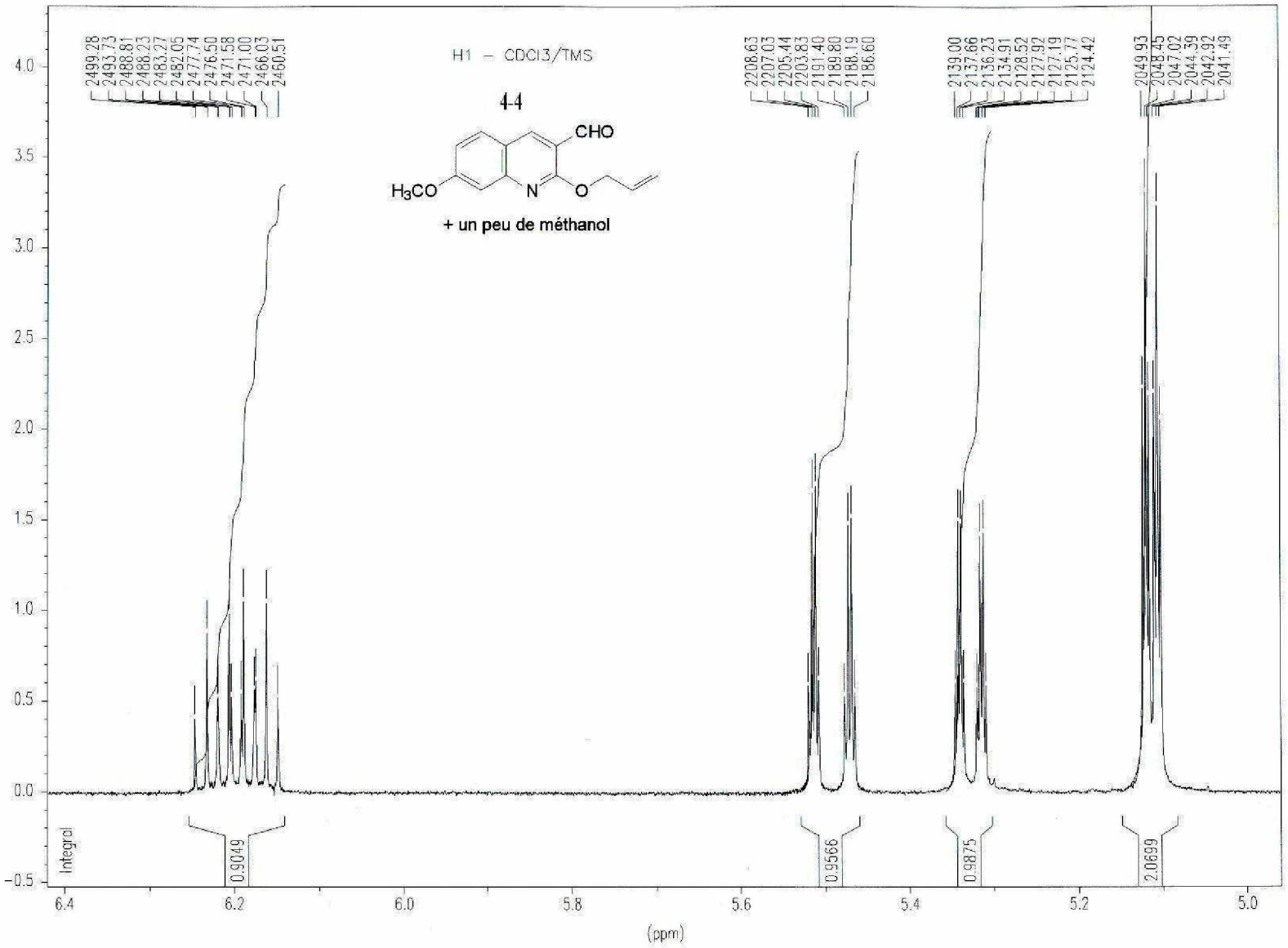

2025.39
2023.84
2022.31
2020.04
2018.50
2016.97
10
8
6
4
2
0
Integral
2.1414
5.10
5.08
5.06
5.04
5.02
5.00
(ppm)

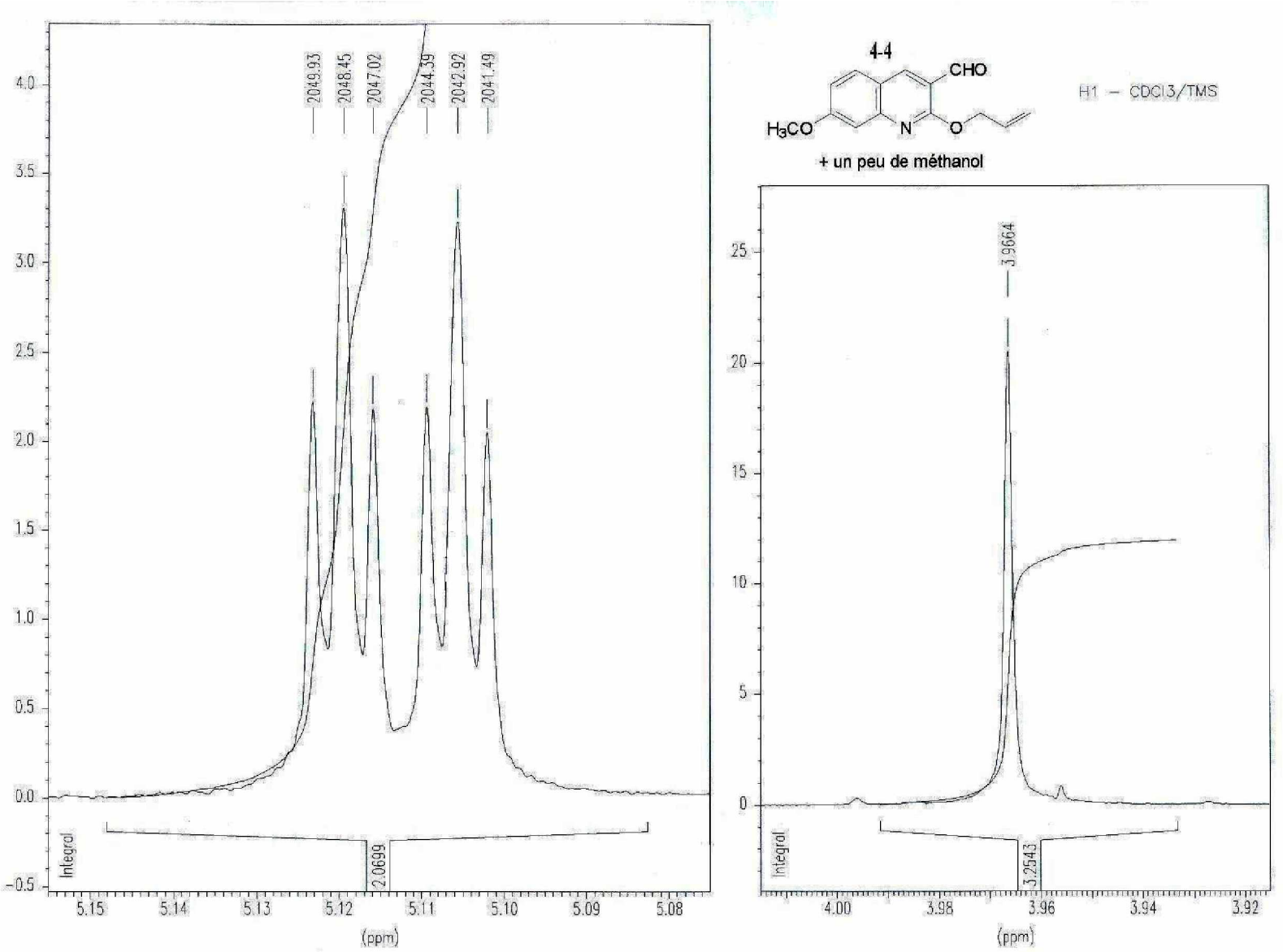

C13 – Déc. total H1
CDCl3/TMS
*** Current Data Parameters ***
NAME : f-I17
EXPNO : 10
PROCNO : 1
*** Acquisition Parameters ***
BF1 : 100.6127290 MHz
BF2 : 400.1300000 MHz
DATEt : 05:14:26
DATEd : Nov 27 2004
DP07 : edit
LOCNUC : 2H
NS : 2048
NUCLEUS : 13C
PULPROG : zgpg30
RG :32768.0000000
RO : 20 Hz
SOLVENT : CDCl3
SW : 261.5265 ppm
SWh : 26315.789 Hz
TD : 65536
TE : 300.0 K
*** 1D NMR Plot Parameters ***
SR : 40.13 Hz
ppmcm : 14.06
Hzcm : 1414.69
YValcm : 28375.24
Rec : F1
MPSF : 1.0000000
AQtime : 1.2451840 sec
158.6488
144.6279
135.8098
133.7624
133.6571
131.7833
127.0629
126.6180
124.7322
121.7115
117.0610
99.0545
77.3449
77.0271
76.7093
66.4833
53.7475
21.3045
0.0000
3-2
H3C
CH(OMe)2
N
O
120
100
80
60
40
20
0
200
150
100
50
0
(ppm)

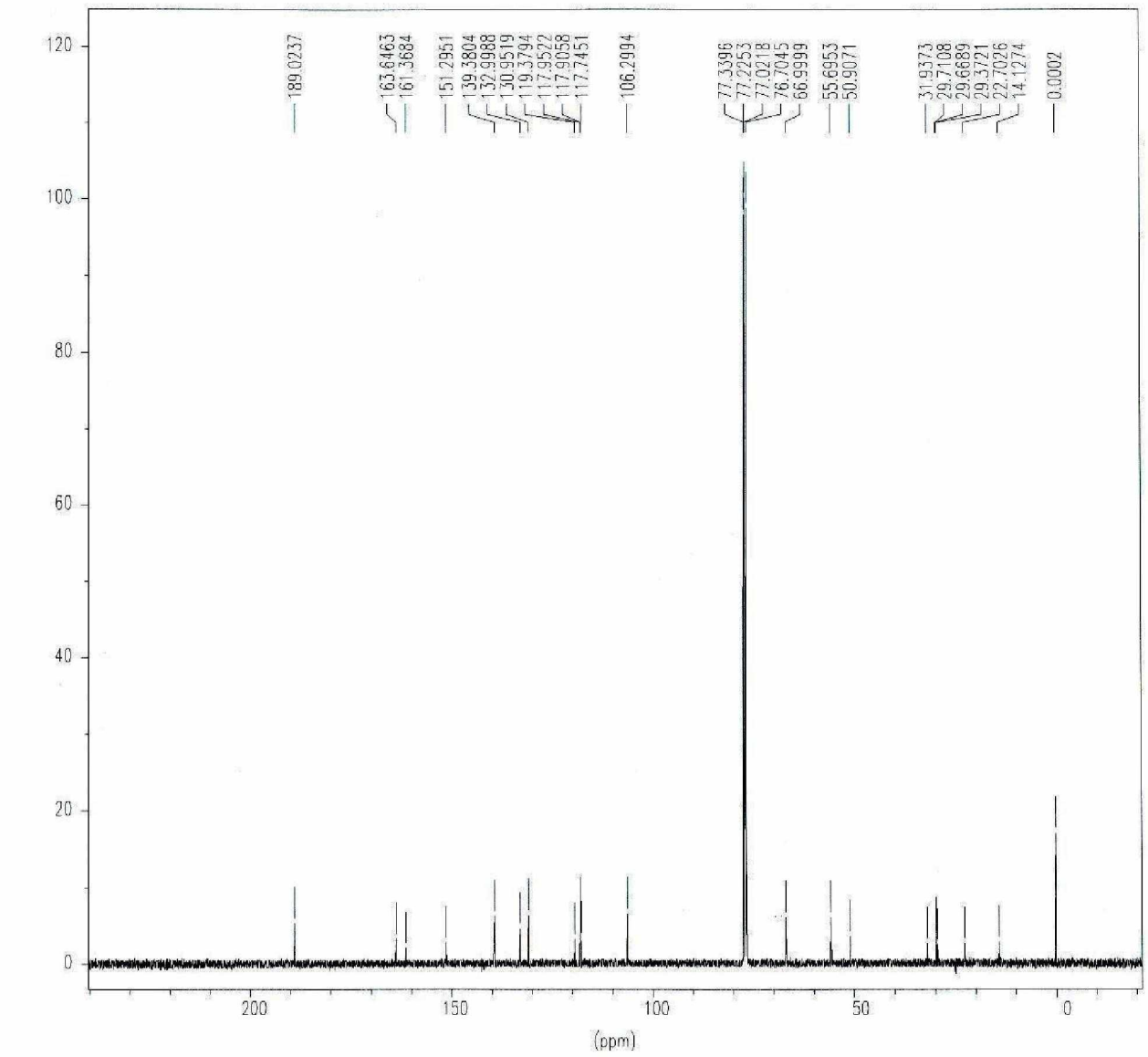

C13 – DEPT 135
CDCl3/TMS
*** Current Data Parameters ***
NAME : f-117
EXPNO : 13
PROCNO : 1
*** Acquisition Parameters ***
BF1 : 100.6127290 MHz
BF2 : 400.1300000 MHz
DATEt : 06:52:29
DATEd : Nov 28 2004
DP07 : edit
LOCNUC : 2H
NS : 1200
NUCLEUS : 13C
PULPROG : dept135
RG :32768.0000000
RO : 20 Hz
SOLVENT : CDCl3
SW : 248.4527 ppm
SWh : 25000.000 Hz
TD : 65536
TE : 300.0 K
*** 1D NMR Plot Parameters ***
SR : 40.84 Hz
ppmcm : 13.32
Hzcm : 1339.72
YValcm : 13619.93
Rec : F1
MPSF : 1.0000000
AQtime : 1.3107200 sec
135.8057
133.6441
131.7840
127.0607
126.6077
117.0622
99.0342
66.4817
53.7395
25.5476
21.3068
0.0002
100
50
0
-50
200
150
100
50
0
(ppm)
3-2
H3C
CH(OMe)2
N
O


H1 – CDCl3/TMS
*** Current Data Parameters ***
NAME : f-I11
EXPNO : 11
PROCNO : 1
*** Acquisition Parameters ***
BF1 : 400.1300000 MHz
BF2 : 400.1300000 MHz
DATEt : 00:44:49
DATEd : Sep 27 2004
DPO7 : edit
LOCNUC : 2H
NS : 40
NUCLEUS : 1H
PULPROG : zg30
RG : 2860.0000000
RO : 20 Hz
SOLVENT : CDCl3
SW : 20.8264 ppm
SWh : 8333.333 Hz
TD : 32768
TE : 300.0 K
*** 1D NMR Plot Parameters ***
SR : 8.75 Hz
ppmcm : 1.12
Hzcm : 447.67
YValcm : 5136.01
Rec : F1
MPSF : 1.0000000
AQtime : 1.9660800 sec
10.4711
8.5269
7.7325
7.7103
7.2616
7.1955
7.1893
7.0810
7.0747
7.0588
7.0525
6.2062
6.1892
5.5158
5.5118
5.4727
5.4687
5.3424
5.3388
5.3162
5.3127
5.1195
5.1056
3.9664
3.4910
2.1718
0.0000
4-4
CHO
H3CO
N
O
+ un peu de méthanol
Integral
0.8714
0.9387
1.0000
0.9049
3.2543
3.8454
(ppm)


H1 – CDCl3/TMS
10.4711
8.5269
7.7325
7.7103
7.2616
7.1955
7.1893
7.0810
7.0747
7.0588
7.0525
6.2062
6.1892
5.5158
5.5118
5.4727
5.4687
5.3424
5.3388
5.3162
5.3127
5.1195
5.1056
3.9664
4-4
CHO
H3CO
N
O
+ un peu de méthanol
Integral
0.8714
0.9387
1.0000
1.0052
1.0259
0.9049
0.9566
0.9875
2.0699
3.2543
(ppm)

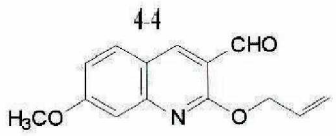

H1 – CDCl3/TMS
4-4
CHO
H3CO
N
O
+ un peu de méthanol
2499.28
2493.73
2488.81
2488.23
2483.27
2482.05
2477.74
2476.50
2471.58
2471.00
2466.03
2460.51
2208.63
2207.03
2205.44
2203.83
2191.40
2189.80
2188.19
2186.60
2139.00
2137.66
2136.23
2134.91
2128.52
2127.92
2127.19
2125.77
2124.42
2049.93
2048.45
2047.02
2044.39
2042.92
2041.49
Integral
0.9049
0.9566
0.9875
2.0699
(ppm)


4-4
CHO
H3CO
N
O
+ un peu de méthanol
H1 – CDCl3/TMS
2049.93
2048.45
2047.02
2044.39
2042.92
2041.49
Integral
2.0699
(ppm)
3.9664
Integral
3.2543
(ppm)



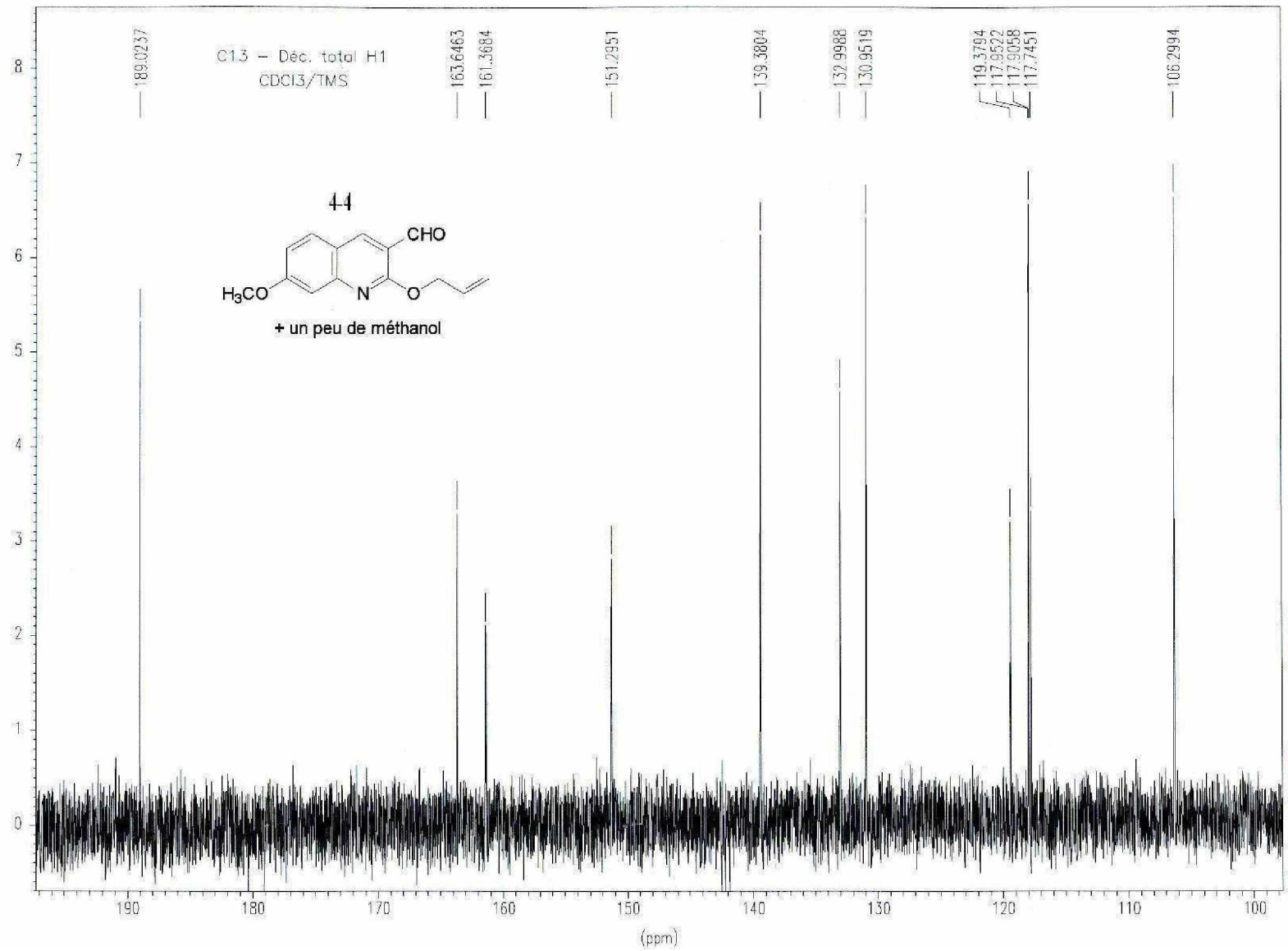
C13 – Déc. total H1
CDCl3/TMS

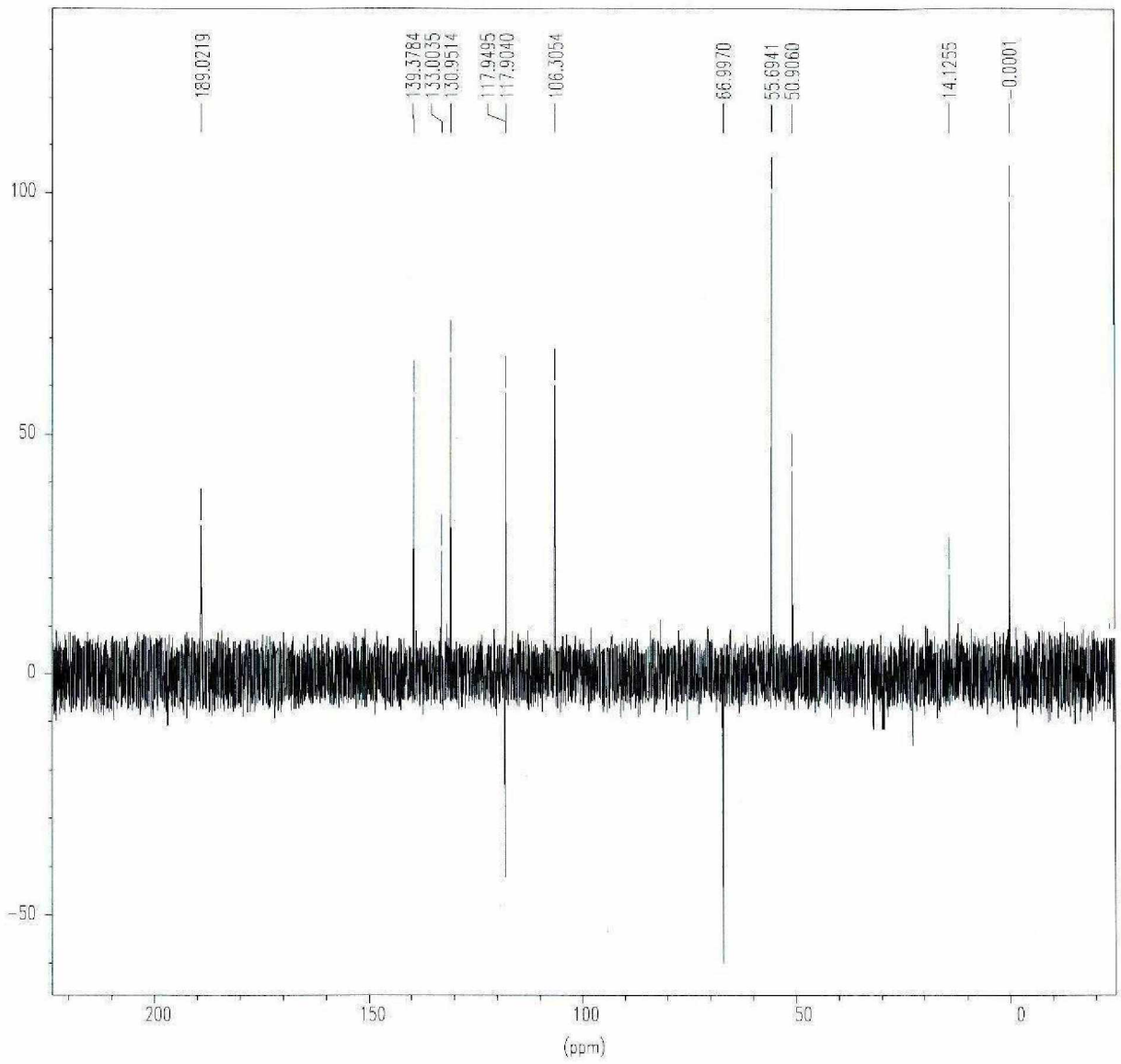
4-4



+ un peu de méthanol

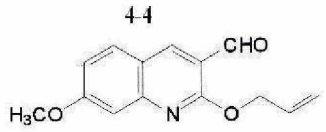
*** Current Data Parameters ***
NAME : f-I11
EXPNO : 10
PROCNO : 1
*** Acquisition Parameters ***
BF1 : 100.6127290 MHz
BF2 : 400.1300000 MHz
DATEt : 00:42:11
DATEd : Sep 27 2004
DP07 : edit
LOCNUC : 2H
NS : 4096
NUCLEUS : 13C
PULPROG : zgpg30
RG :32768.0000000
RO : 20 Hz
SOLVENT : CDCl3
SW : 261.5265 ppm
SWh : 26315.789 Hz
TD : 65536
TE : 300.0 K
*** 1D NMR Plot Parameters ***
SR : 39.46 Hz
ppmcm : 14.06
Hzcm : 1414.69
YValcm : 42721.94
Rec : F1
MPSF : 1.0000000
AQtime : 1.2451840 sec


189.0237
163.6463
161.3684
151.2951
139.3804
132.9988
130.9519
119.3794
117.9522
117.9058
117.7451
106.2994
C13 - Déc. total H1
CDCl3/TMS
4-4
CHO
H3CO
N
O
+ un peu de méthanol
(ppm)



C13 – DEPT 135
CDCl3/TMS

4-4



+ un peu de méthanol

*** Current Data Parameters ***

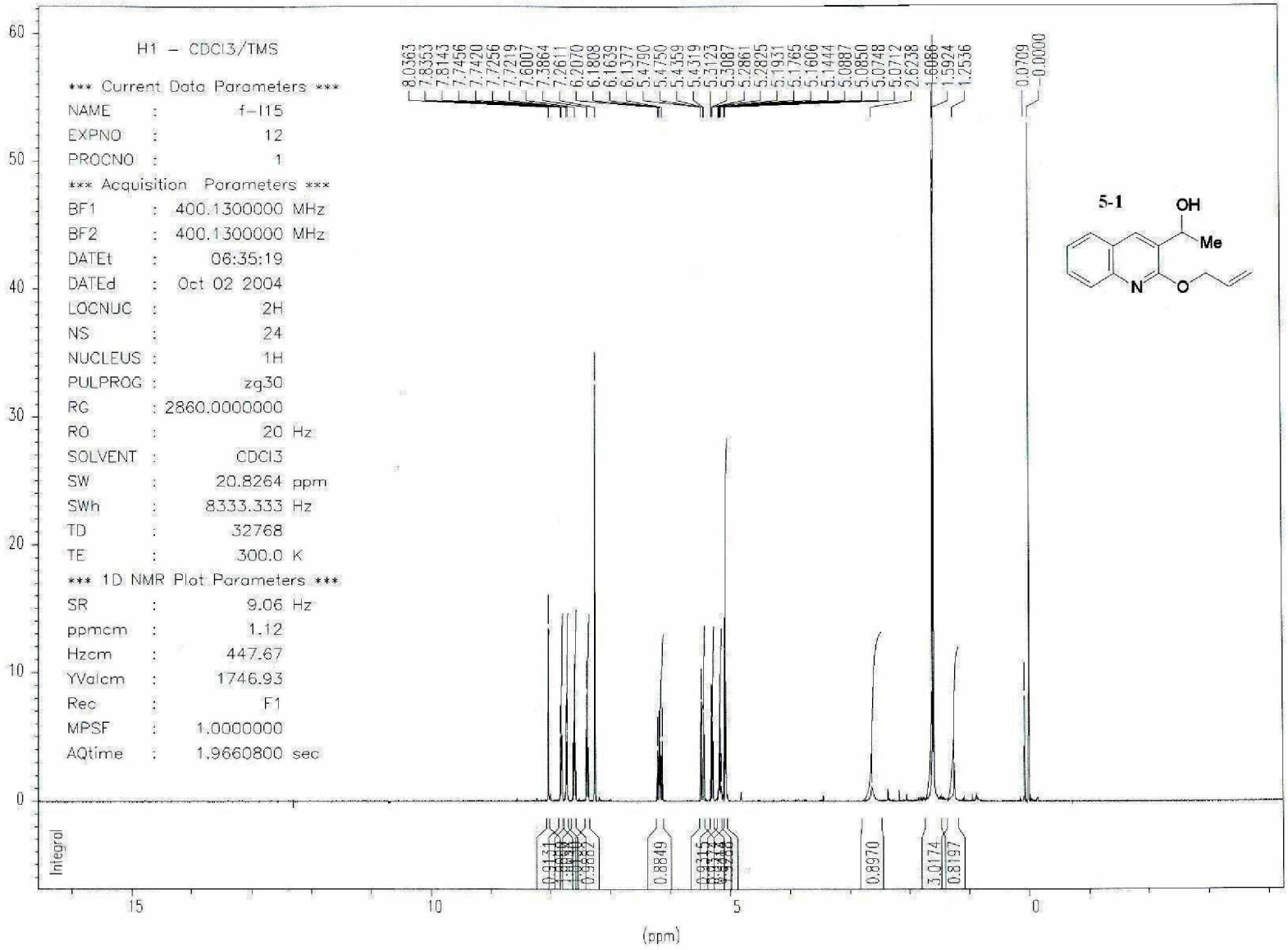
NAME	:	f-l11
EXPNO	:	12
PROCNO	:	1

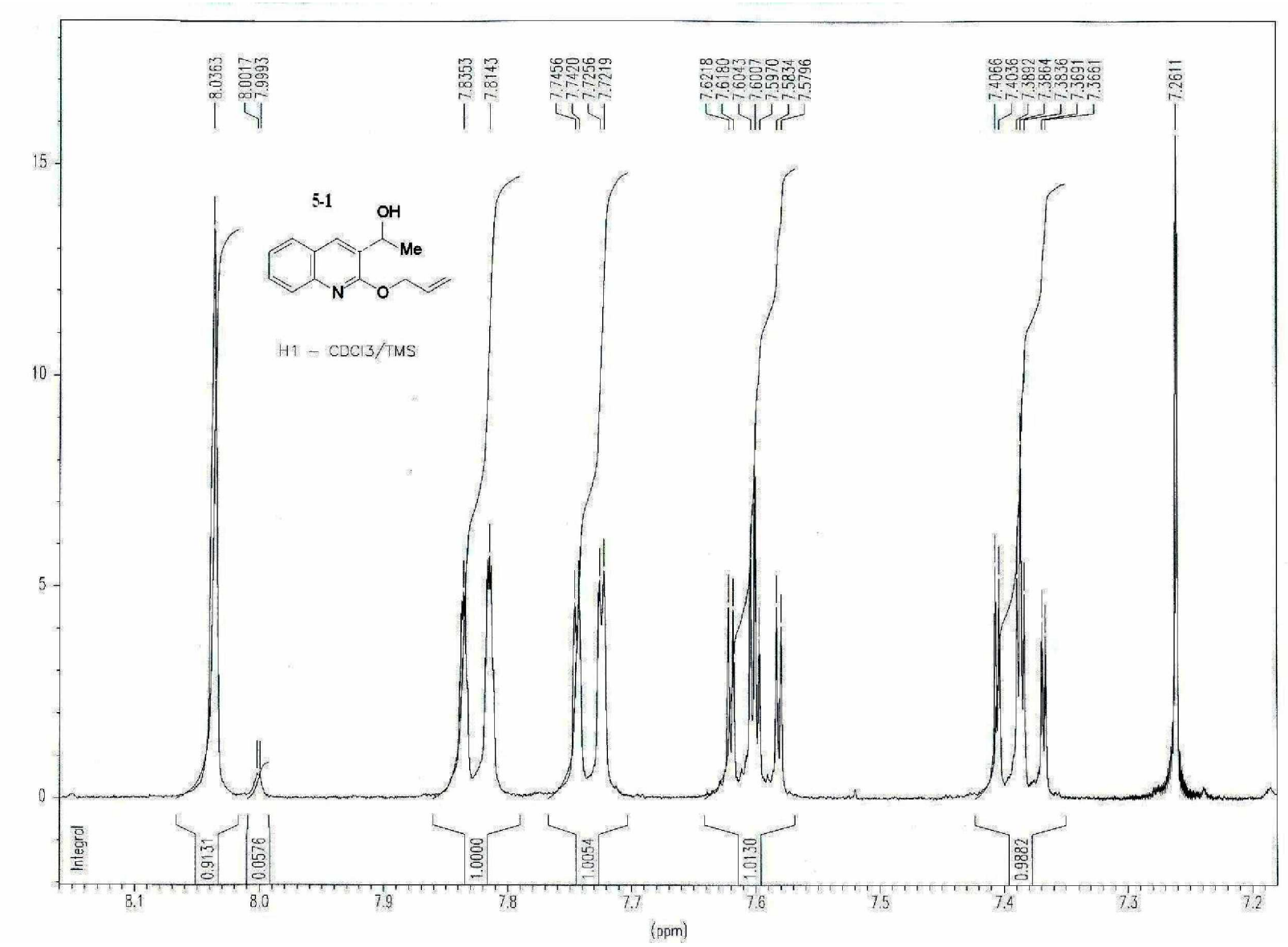
*** Acquisition Parameters ***

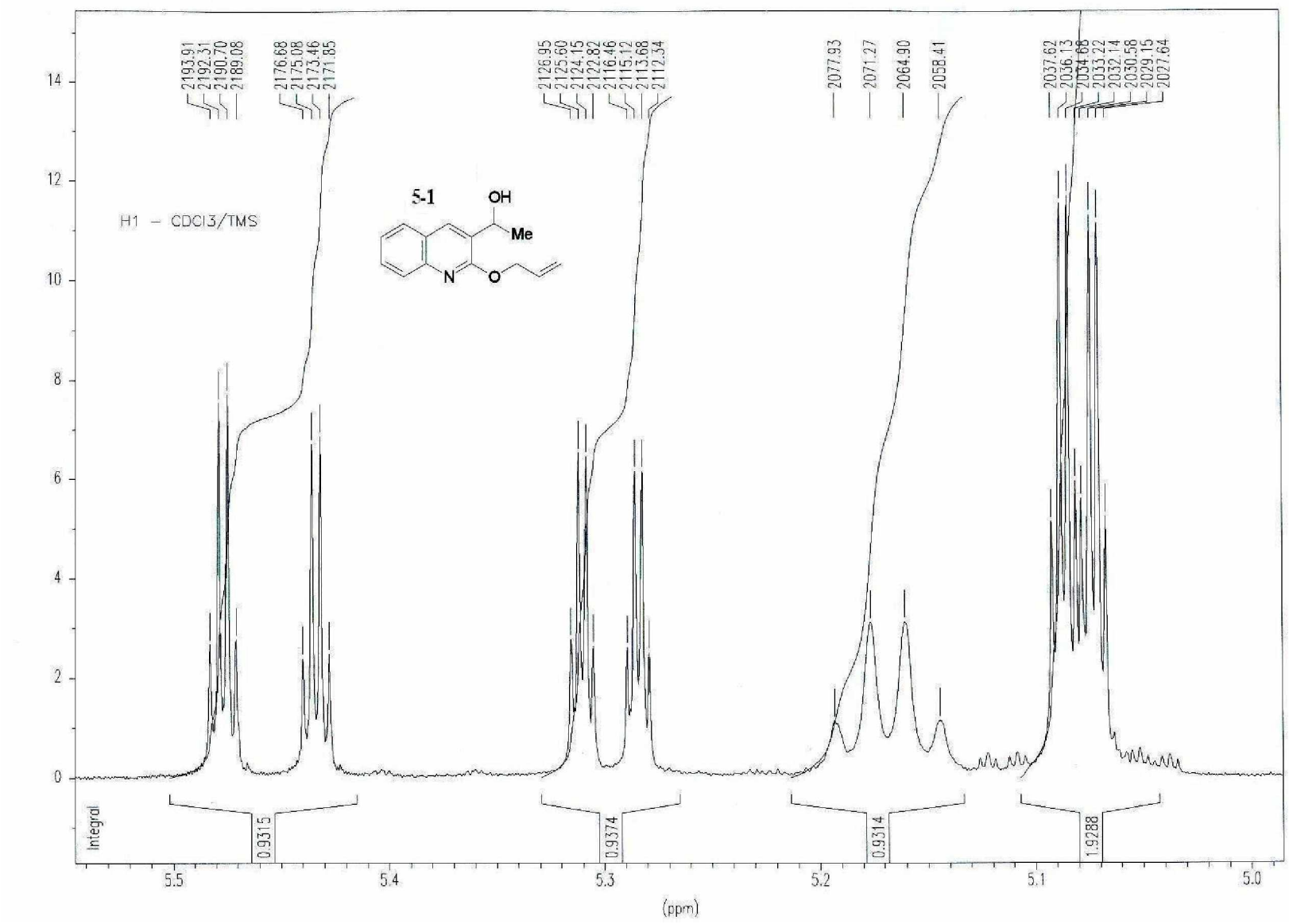
BF1	:	100.6127290 MHz
BF2	:	400.1300000 MHz
DA Et	:	02:05:22
DA Ed	:	Sep 27 2004
DFU7	:	edit
LC :NUC	:	2H
NS	:	2048
NUCLEUS	:	13C
PULPROG	:	dept135
RG	:	32768.0000000
RO	:	20 Hz
SOLVENT	:	CDCl3
SW	:	248.4527 ppm
SWh	:	25000.000 Hz
TD	:	65536
TE	:	300.0 K

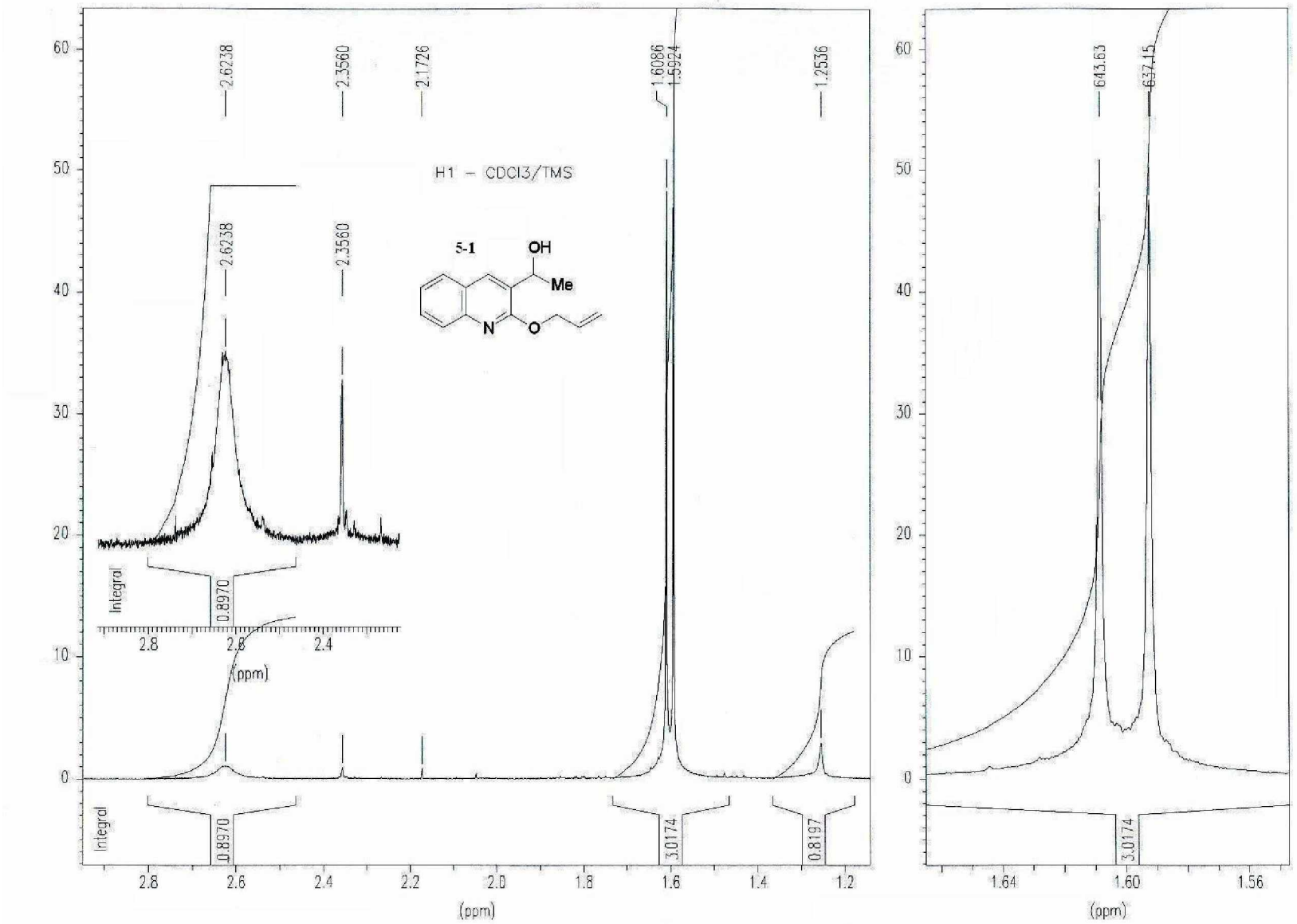
*** 1D NMR Plot Parameters ***

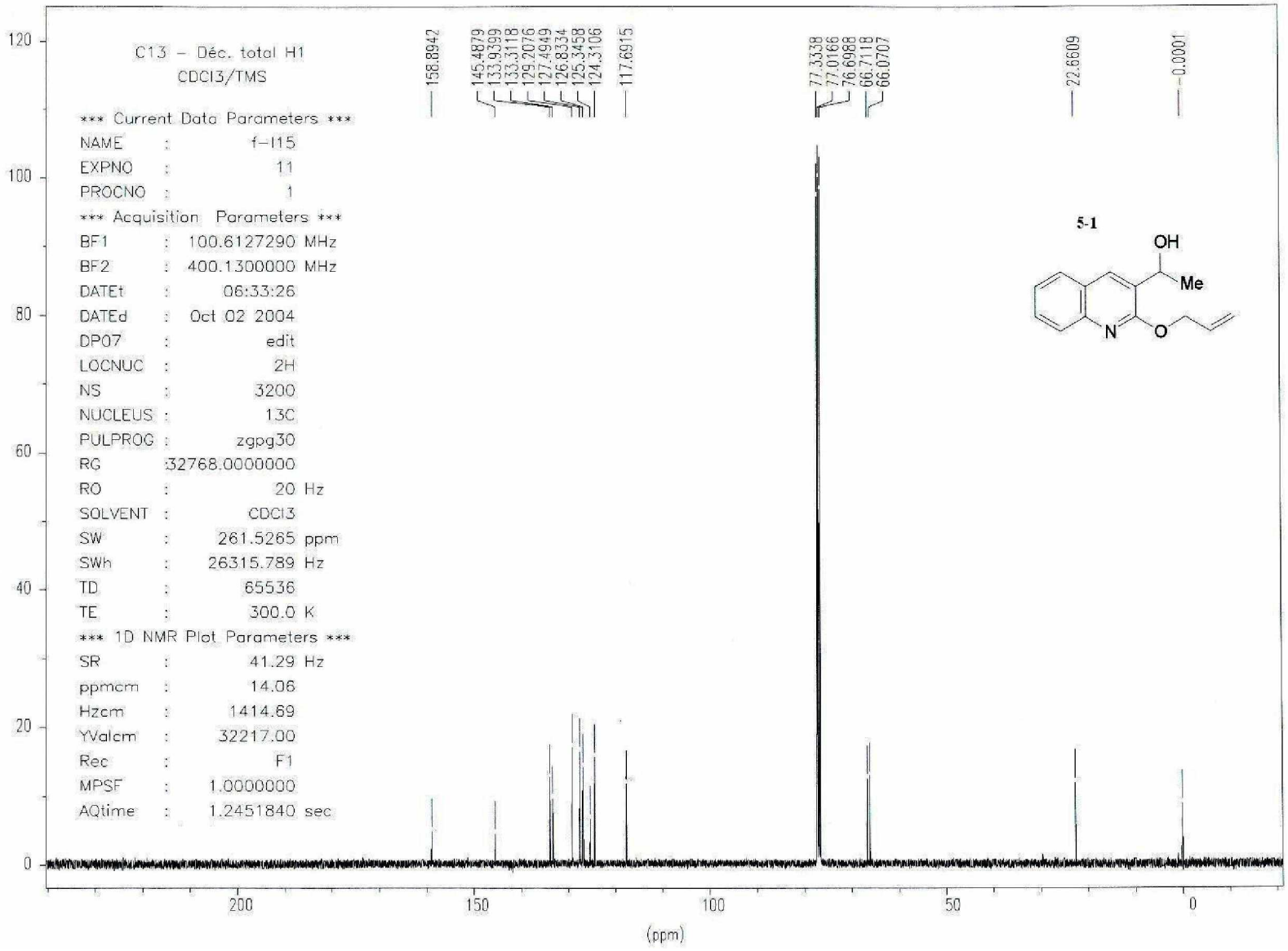
SR	:	39.30 Hz
ppmcm	:	13.36
Hzcm	:	1343.94
YValcm	:	2591.01
Rec	:	F1
MPSF	:	1.0000000
AQtime	:	1.3107200 sec

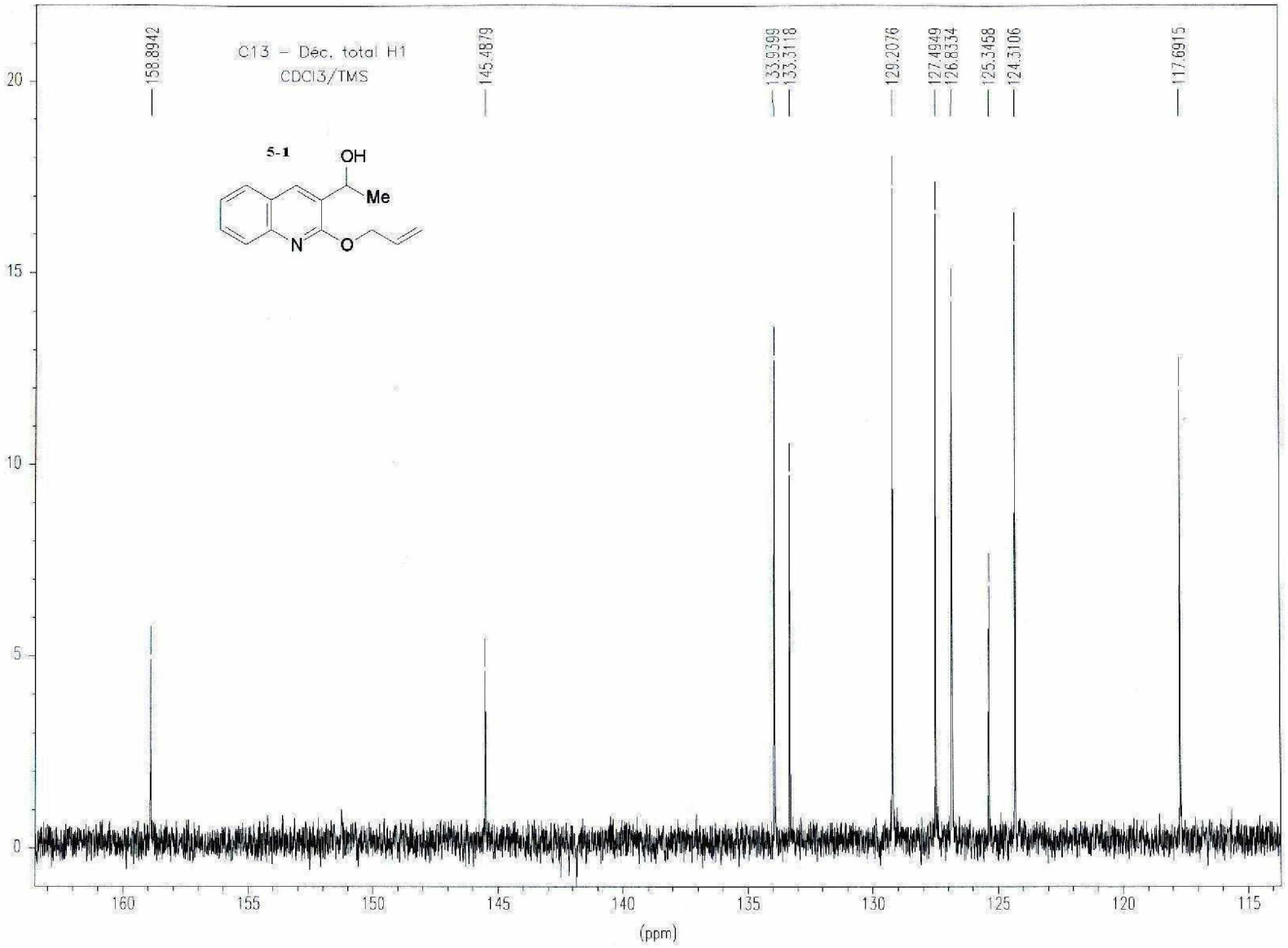

H1 – CDCl3/TMS
*** Current Data Parameters ***
NAME : f-I15
EXPNO : 12
PROCNO : 1
*** Acquisition Parameters ***
BF1 : 400.1300000 MHz
BF2 : 400.1300000 MHz
DATEt : 06:35:19
DATEd : Oct 02 2004
LOCNUC : 2H
NS : 24
NUCLEUS : 1H
PULPROG : zg30
RG : 2860.0000000
RO : 20 Hz
SOLVENT : CDCl3
SW : 20.8264 ppm
SWh : 8333.333 Hz
TD : 32768
TE : 300.0 K
*** 1D NMR Plot Parameters ***
SR : 9.06 Hz
ppmcm : 1.12
Hzcm : 447.67
YValcm : 1746.93
Rec : F1
MPSF : 1.0000000
AQtime : 1.9660800 sec
8.0363
7.8353
7.8143
7.7456
7.7420
7.7256
7.7219
7.6007
7.3864
7.2611
6.2070
6.1808
6.1639
6.1377
5.4790
5.4750
5.4459
5.4319
5.3123
5.3087
5.2861
5.2825
5.1931
5.1765
5.1606
5.1444
5.0887
5.0850
5.0748
5.0712
2.6238
1.6066
1.5924
1.2536
0.0709
0.0000
5-1
OH
Me
N
O
Integral
0.8849
0.8970
3.0174
0.8197
15
10
5
0
(ppm)

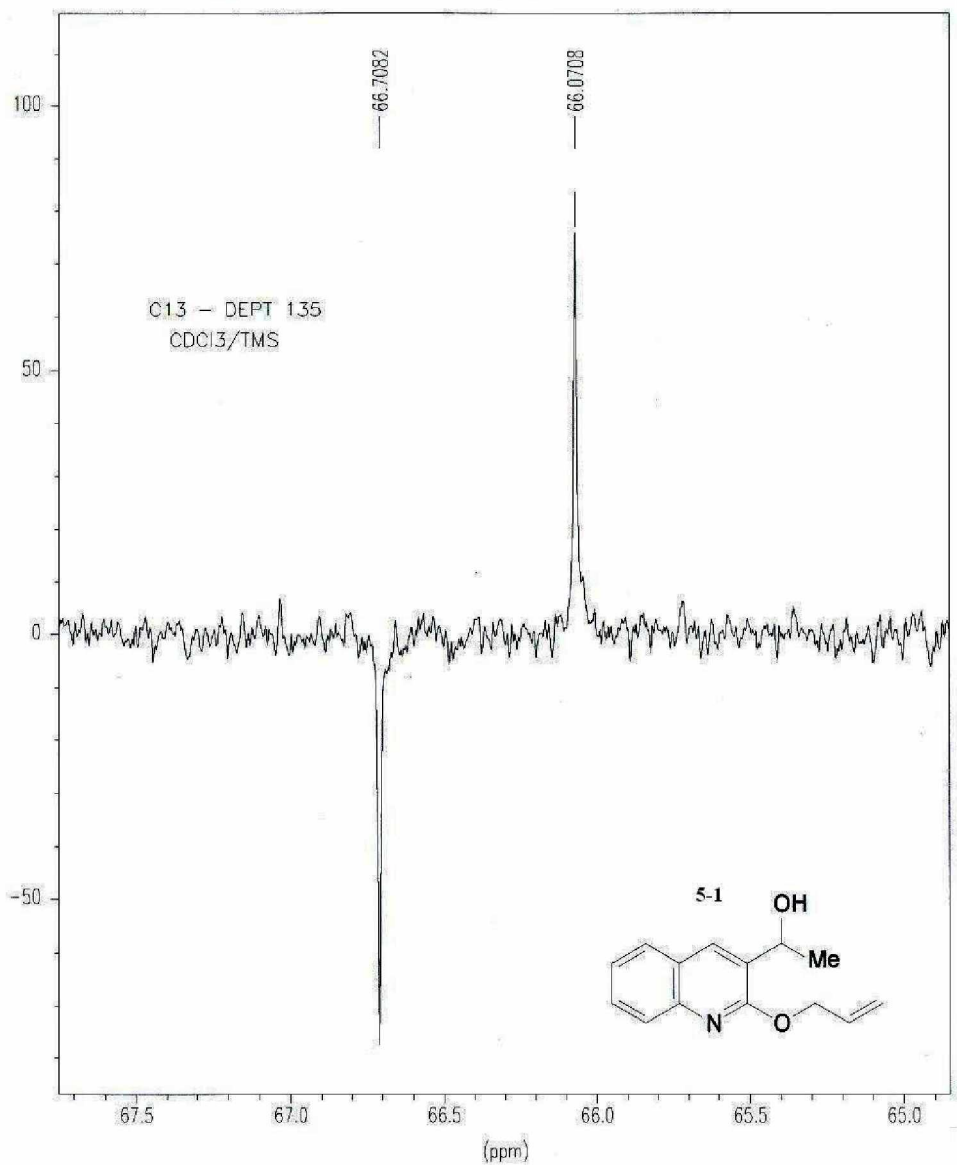

8.0363
8.0017
7.9993
7.8353
7.8143
7.7456
7.7420
7.7256
7.7219
7.6218
7.6180
7.6043
7.6007
7.5970
7.5834
7.5796
7.4066
7.4036
7.3892
7.3864
7.3836
7.3691
7.3661
7.2611
5-1
OH
Me
N
O
H1 – CDCl3/TMS
15
10
5
0
Integral
0.9131
0.0576
1.0000
1.0054
1.0130
0.9882
8.1
8.0
7.9
7.8
7.7
7.6
7.5
7.4
7.3
7.2
(ppm)

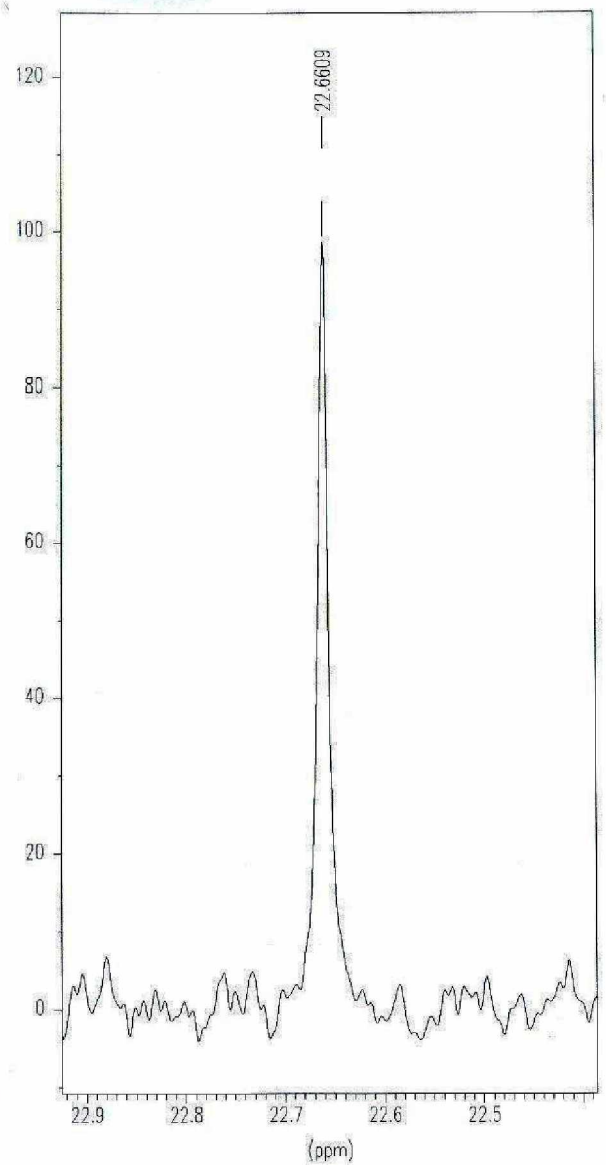

H1 – CDCl3/TMS
5-1
OH
Me
N
O
2193.91
2192.31
2190.70
2189.08
2176.68
2175.08
2173.46
2171.85
2126.95
2125.60
2124.15
2122.82
2116.46
2115.12
2113.68
2112.34
2077.93
2071.27
2064.90
2058.41
2037.62
2036.13
2034.68
2033.22
2032.14
2030.58
2029.15
2027.64
Integral
0.9315
0.9374
0.9314
1.9288
(ppm)

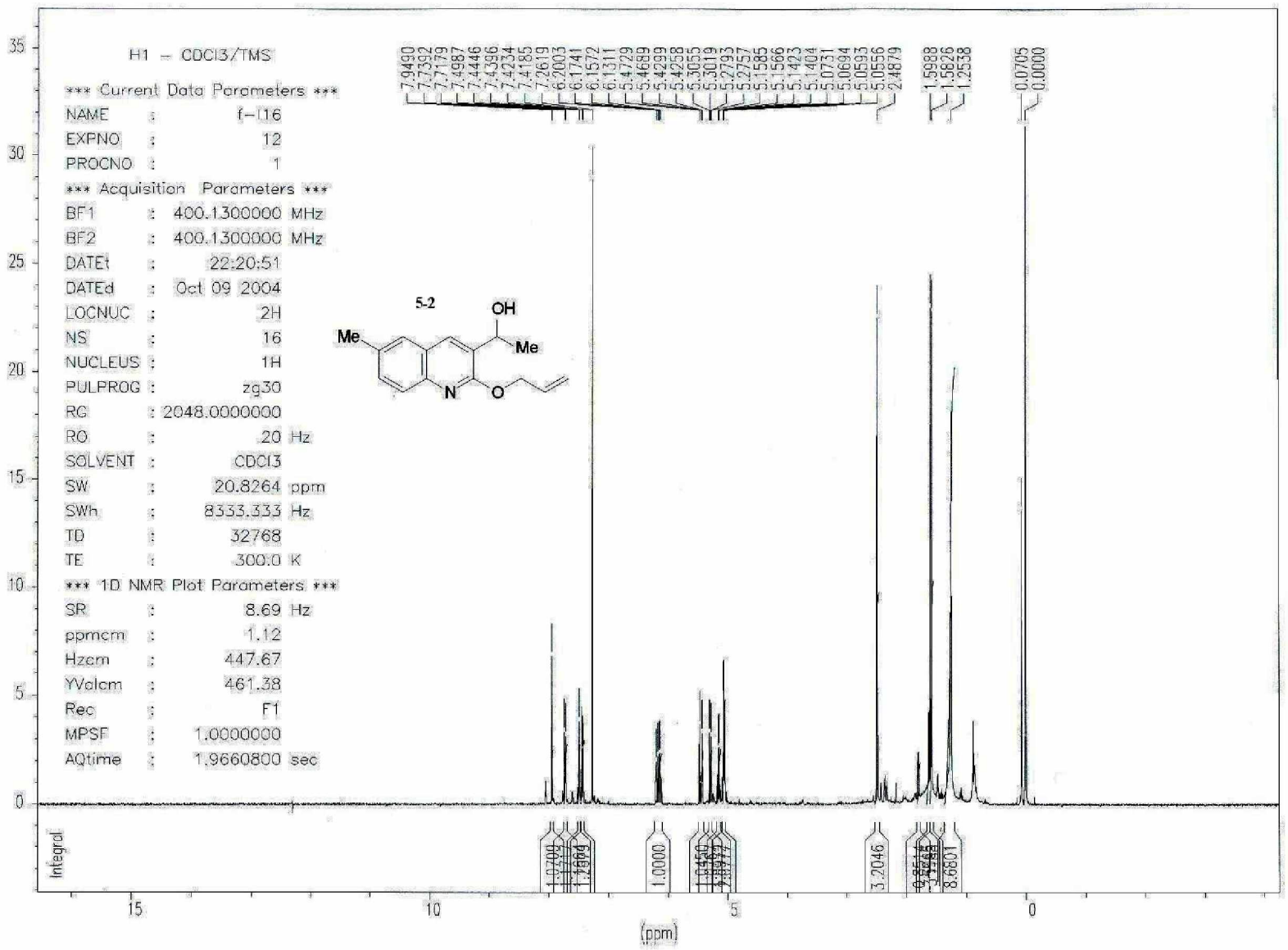

H1 – CDCl3/TMS
5-1
OH
Me
N
O
2.6238
2.3560
2.1726
1.6086
1.5924
1.2536
643.63
637.15
Integral
0.8970
3.0174
0.8197
(ppm)

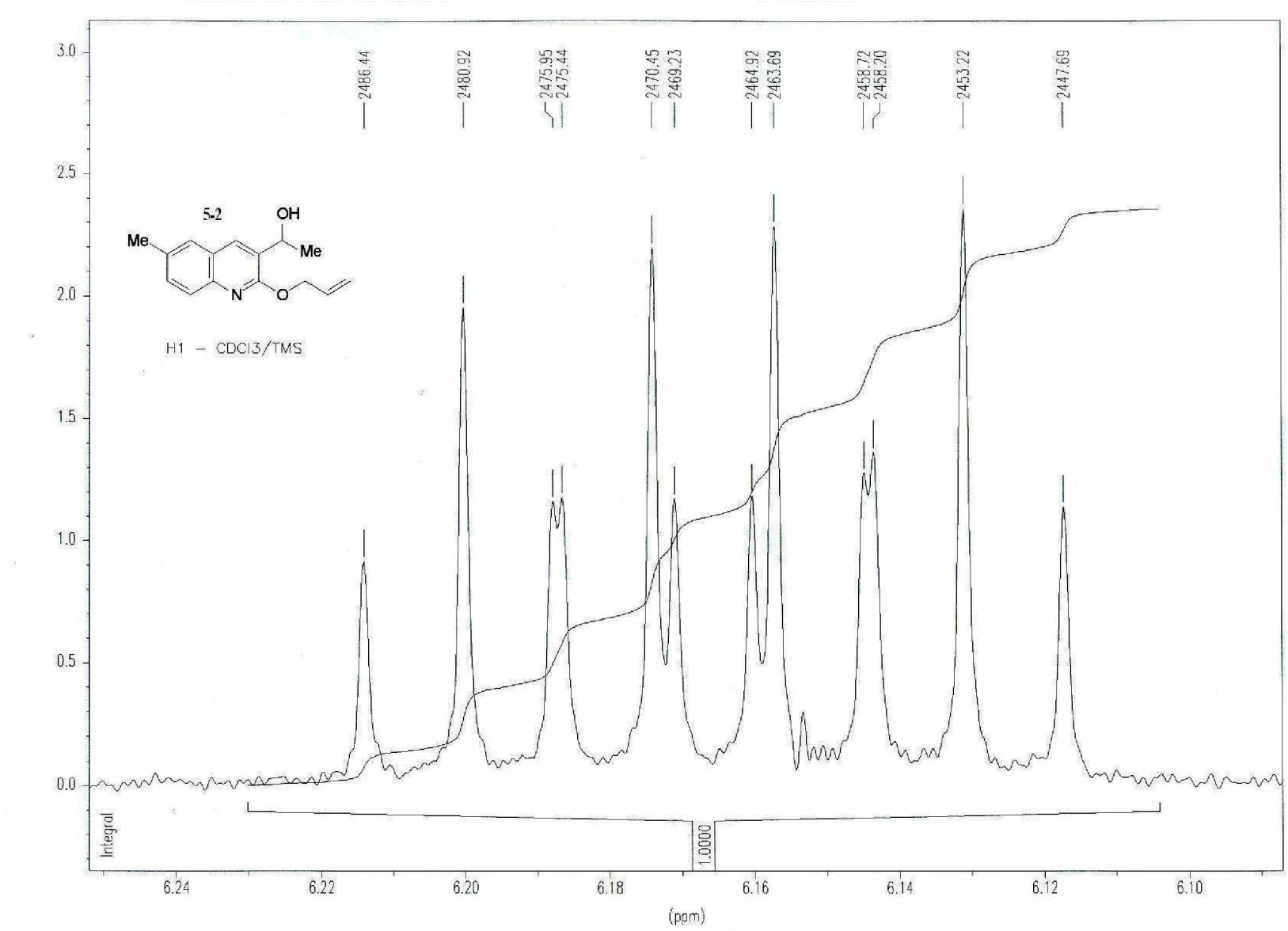

C13 – Déc. total H1
CDCl3/TMS
*** Current Data Parameters ***
NAME : f-I15
EXPNO : 11
PROCNO : 1
*** Acquisition Parameters ***
BF1 : 100.6127290 MHz
BF2 : 400.1300000 MHz
DATEt : 06:33:26
DATEd : Oct 02 2004
DP07 : edit
LOCNUC : 2H
NS : 3200
NUCLEUS : 13C
PULPROG : zgpg30
RG :32768.0000000
RO : 20 Hz
SOLVENT : CDCl3
SW : 261.5265 ppm
SWh : 26315.789 Hz
TD : 65536
TE : 300.0 K
*** 1D NMR Plot Parameters ***
SR : 41.29 Hz
ppmcm : 14.06
Hzcm : 1414.69
YValcm : 32217.00
Rec : F1
MPSF : 1.0000000
AQtime : 1.2451840 sec
158.8942
145.4879
133.9399
133.3118
129.2076
127.4949
126.8334
125.3458
124.3106
117.6915
77.3338
77.0166
76.6988
66.7118
66.0707
22.6609
0.0001
5-1
OH
Me
N
O
120
100
80
60
40
20
0
200
150
100
50
0
(ppm)

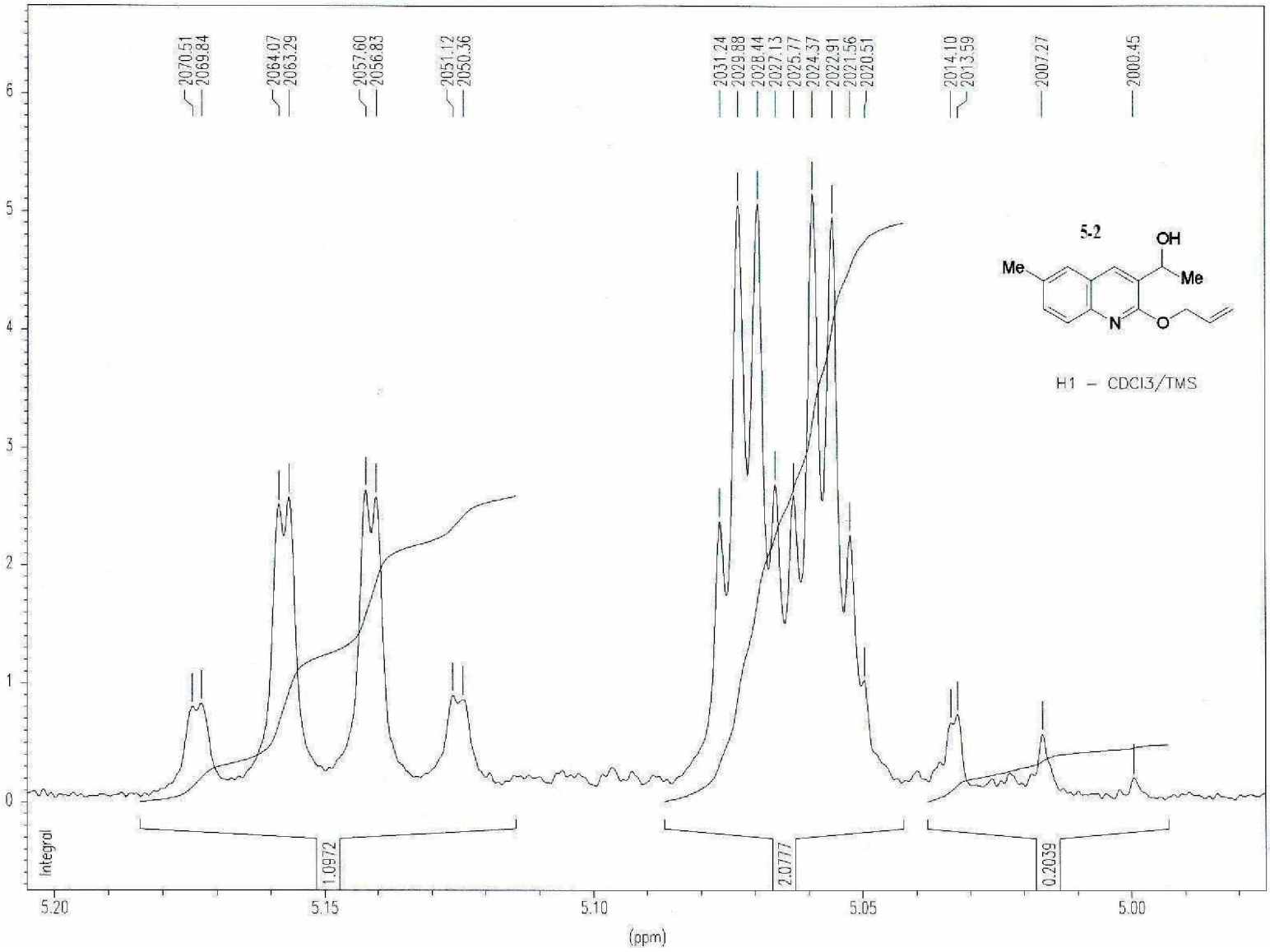

C13 – Déc. total H1
CDCl3/TMS
158.8942
145.4879
133.9399
133.3118
129.2076
127.4949
126.8334
125.3458
124.3106
117.6915
5-1
OH
Me
N
O
20
15
10
5
0
160
155
150
145
140
135
130
125
120
115
(ppm)

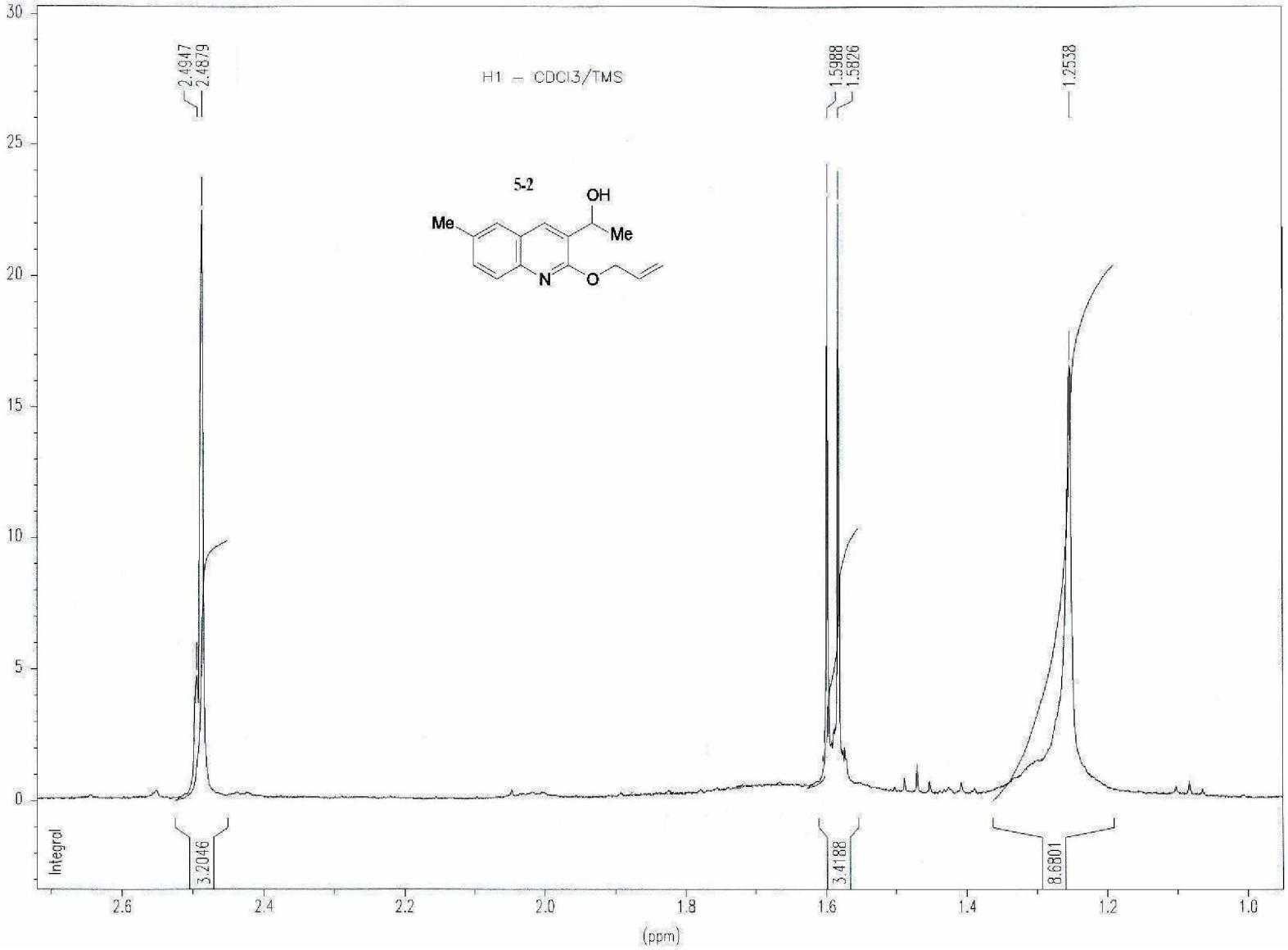

66.7082
66.0708
C13 – DEPT 135
CDCl3/TMS
100
50
0
-50
67.5
67.0
66.5
66.0
65.5
65.0
(ppm)
5-1
OH
Me
N
O

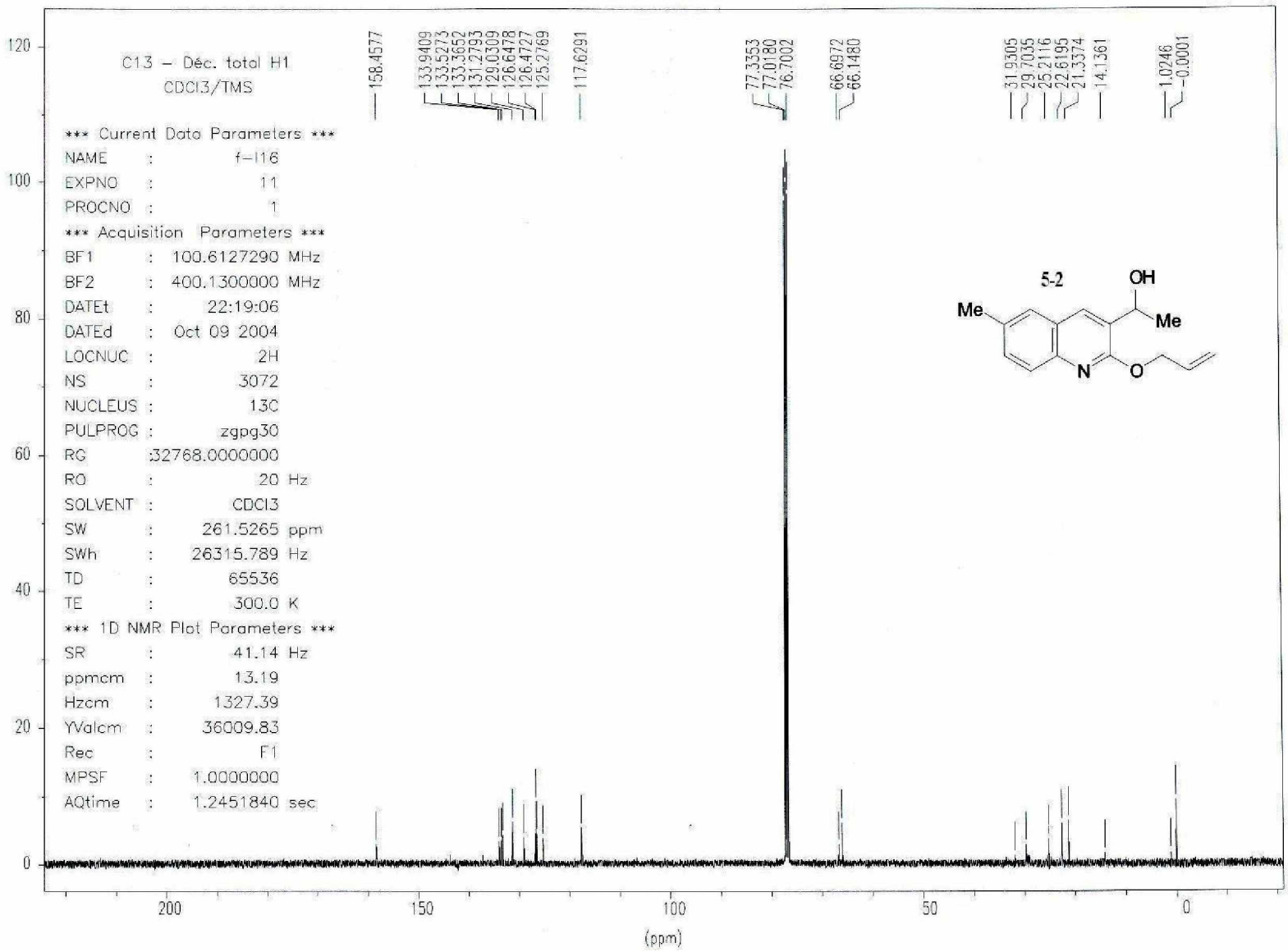

22.6609
120
100
80
60
40
20
0
22.9
22.8
22.7
22.6
22.5
(ppm)

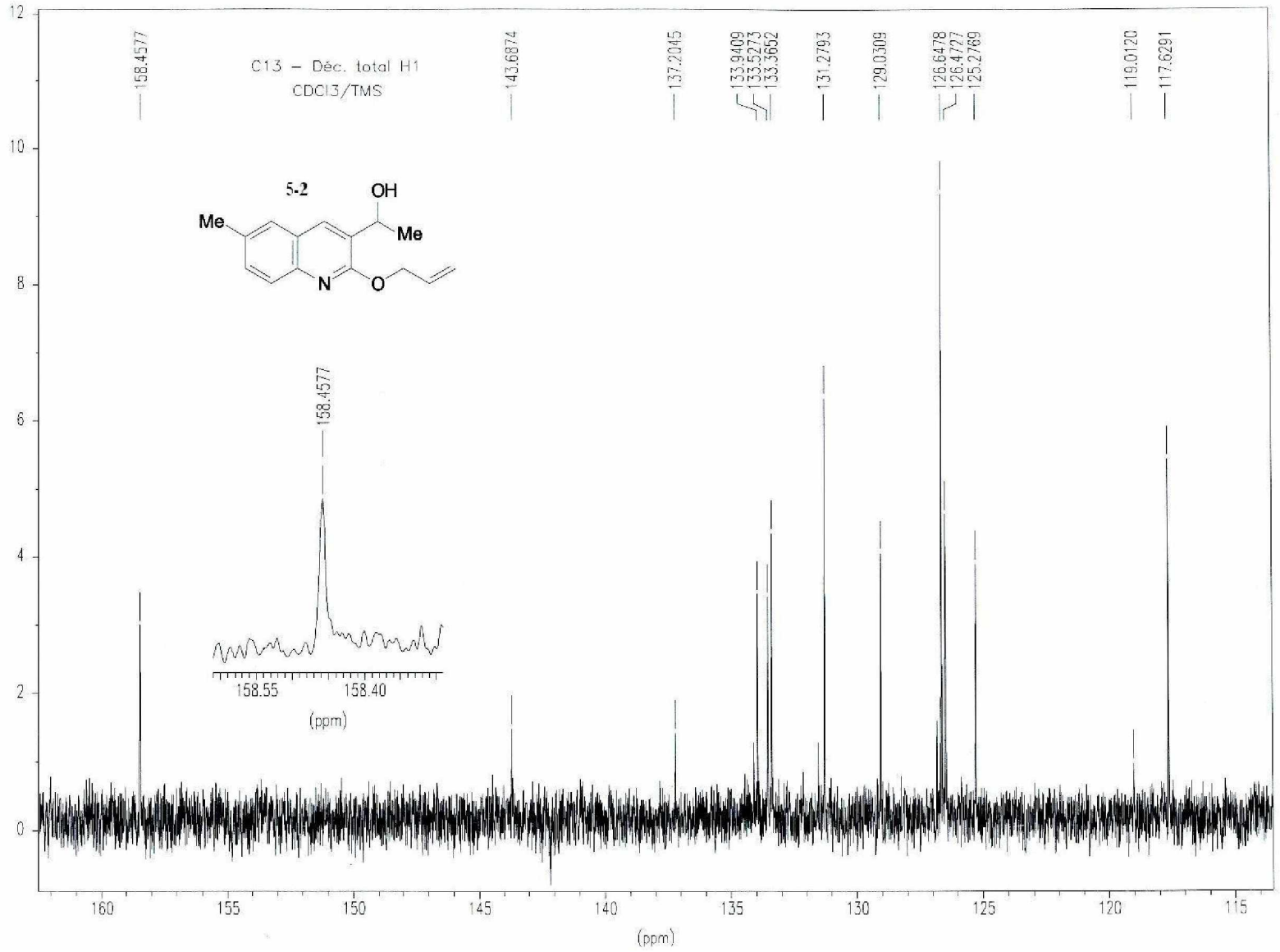

H1 – CDCl3/TMS
*** Current Data Parameters ***
NAME : f-l16
EXPNO : 12
PROCNO : 1
*** Acquisition Parameters ***
BF1 : 400.1300000 MHz
BF2 : 400.1300000 MHz
DATEt : 22:20:51
DATEd : Oct 09 2004
LOCNUC : 2H
NS : 16
NUCLEUS : 1H
PULPROG : zg30
RG : 2048.0000000
RO : 20 Hz
SOLVENT : CDCl3
SW : 20.8264 ppm
SWh : 8333.333 Hz
TD : 32768
TE : 300.0 K
*** 1D NMR Plot Parameters ***
SR : 8.69 Hz
ppmcm : 1.12
Hzcm : 447.67
YValcm : 461.38
Rec : F1
MPSF : 1.0000000
AQtime : 1.9660800 sec
5-2
OH
Me
Me
N
O
7.9490
7.7392
7.7179
7.4987
7.4446
7.4396
7.4234
7.4185
7.2619
6.2003
6.1741
6.1572
6.1311
5.4729
5.4689
5.4299
5.4258
5.3655
5.3019
5.2793
5.2757
5.1585
5.1566
5.1423
5.1404
5.0731
5.0694
5.0593
5.0556
2.4879
1.5988
1.5626
1.2538
0.0705
0.0000
Integral
1.0000
3.2046
8.6801
(ppm)

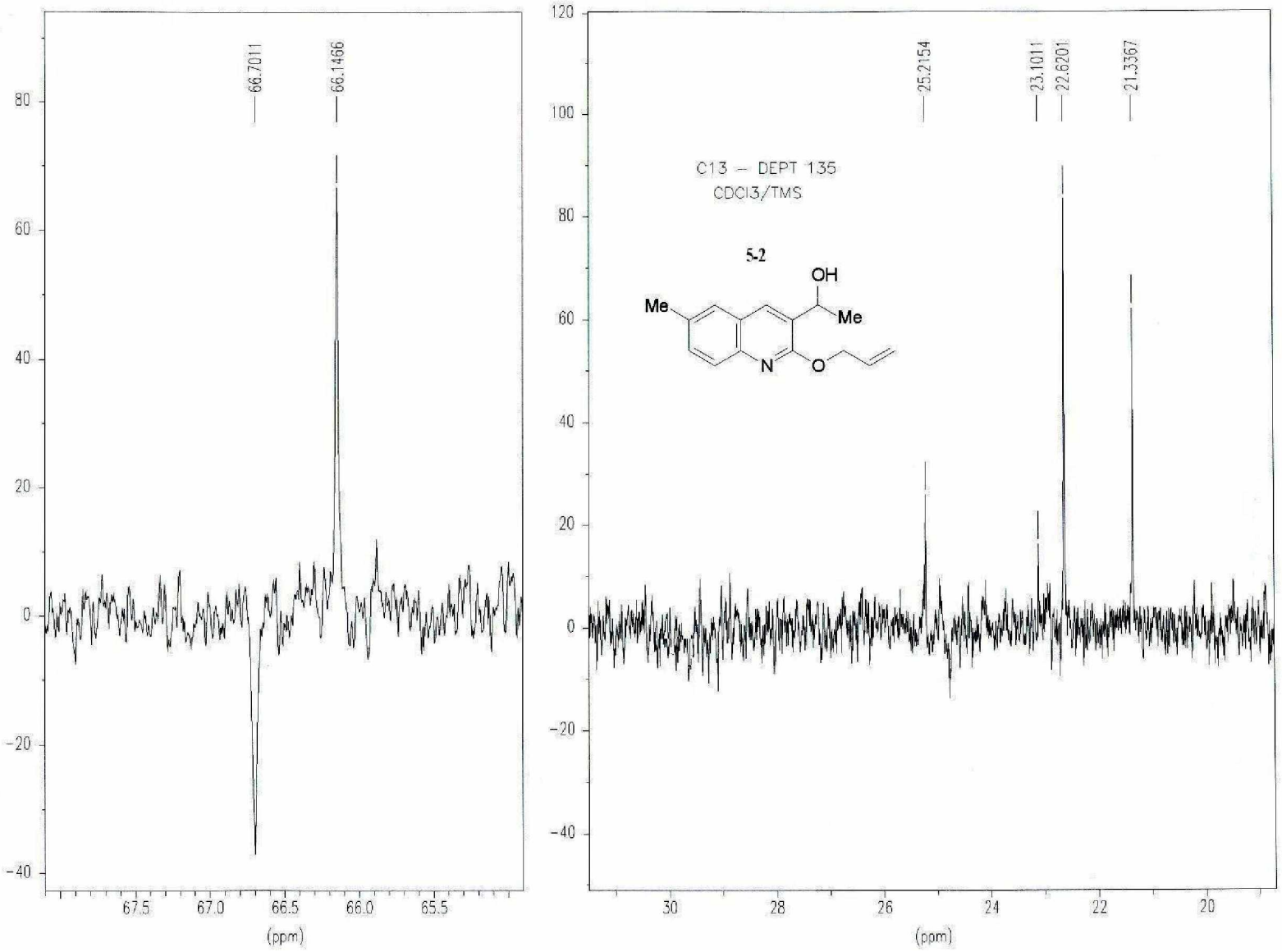

2486.44
2480.92
2475.95
2475.44
2470.45
2469.23
2464.92
2463.69
2458.72
2458.20
2453.22
2447.69
5-2
OH
Me
Me
N
O
H1 – CDCl3/TMS
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
Integral
1.0000
6.24
6.22
6.20
6.18
6.16
6.14
6.12
6.10
(ppm)

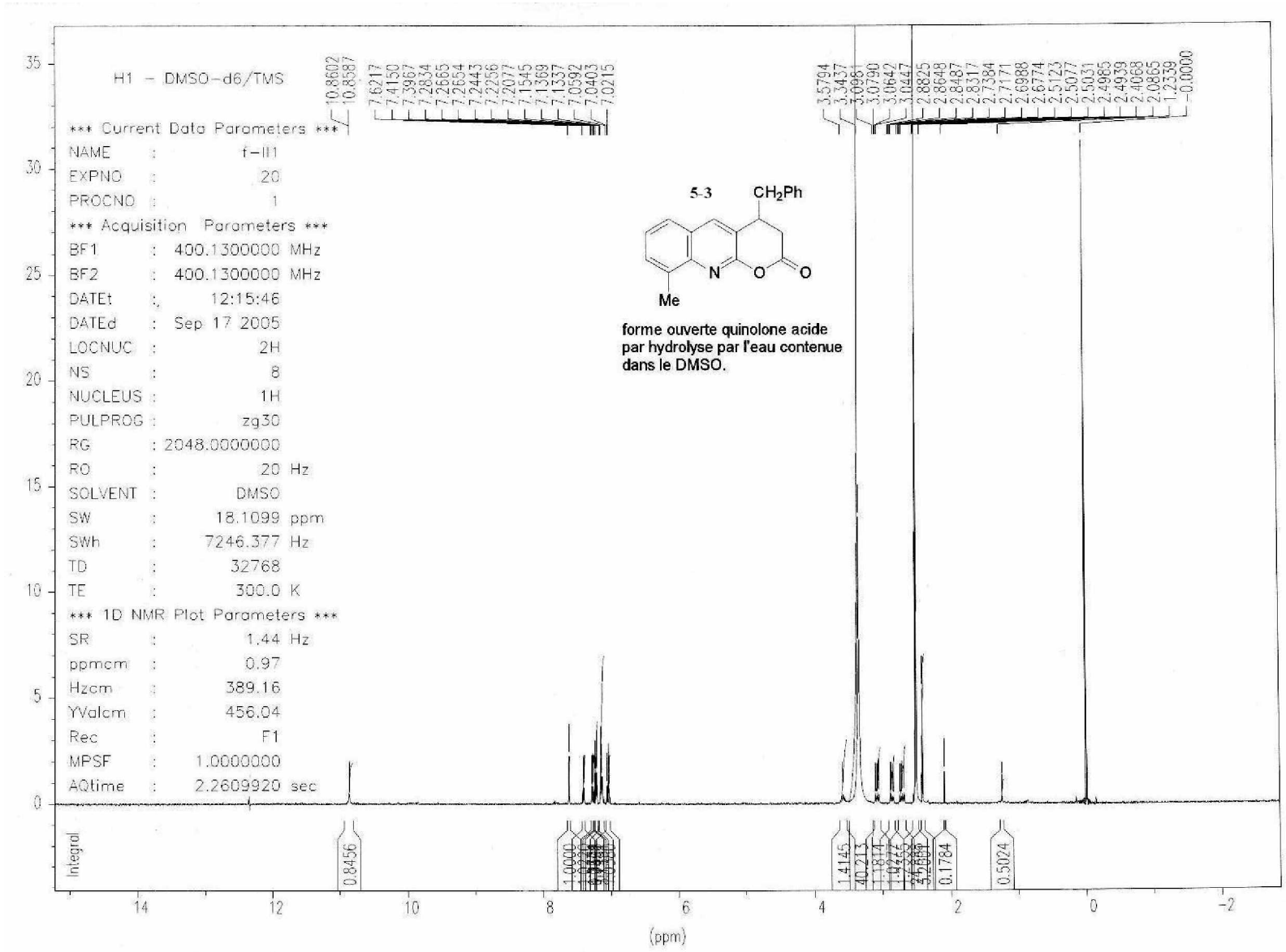

2070.51
2069.84
2064.07
2063.29
2057.60
2056.83
2051.12
2050.36
2031.24
2029.88
2028.44
2027.13
2025.77
2024.37
2022.91
2021.56
2020.51
2014.10
2013.59
2007.27
2000.45
5-2
OH
Me
Me
N
O
H1 – CDCl3/TMS
Integral
1.0972
2.0777
0.2039
5.20
5.15
5.10
5.05
5.00
(ppm)

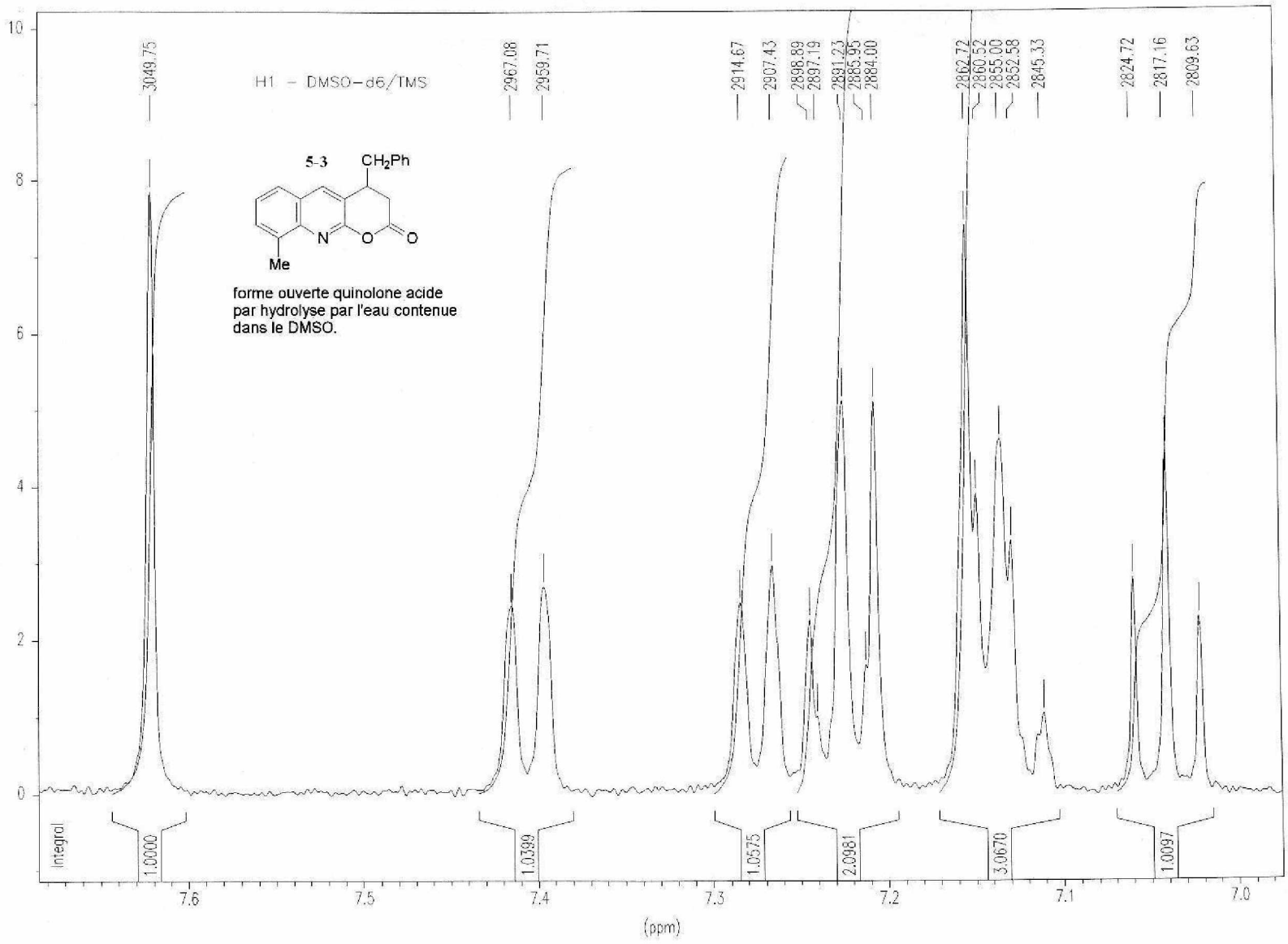

H1 – CDCl3/TMS
2.4947
2.4879
1.5988
1.5826
1.2538
5-2
OH
Me
Me
N
O
Integral
3.2046
3.4188
8.6801
(ppm)

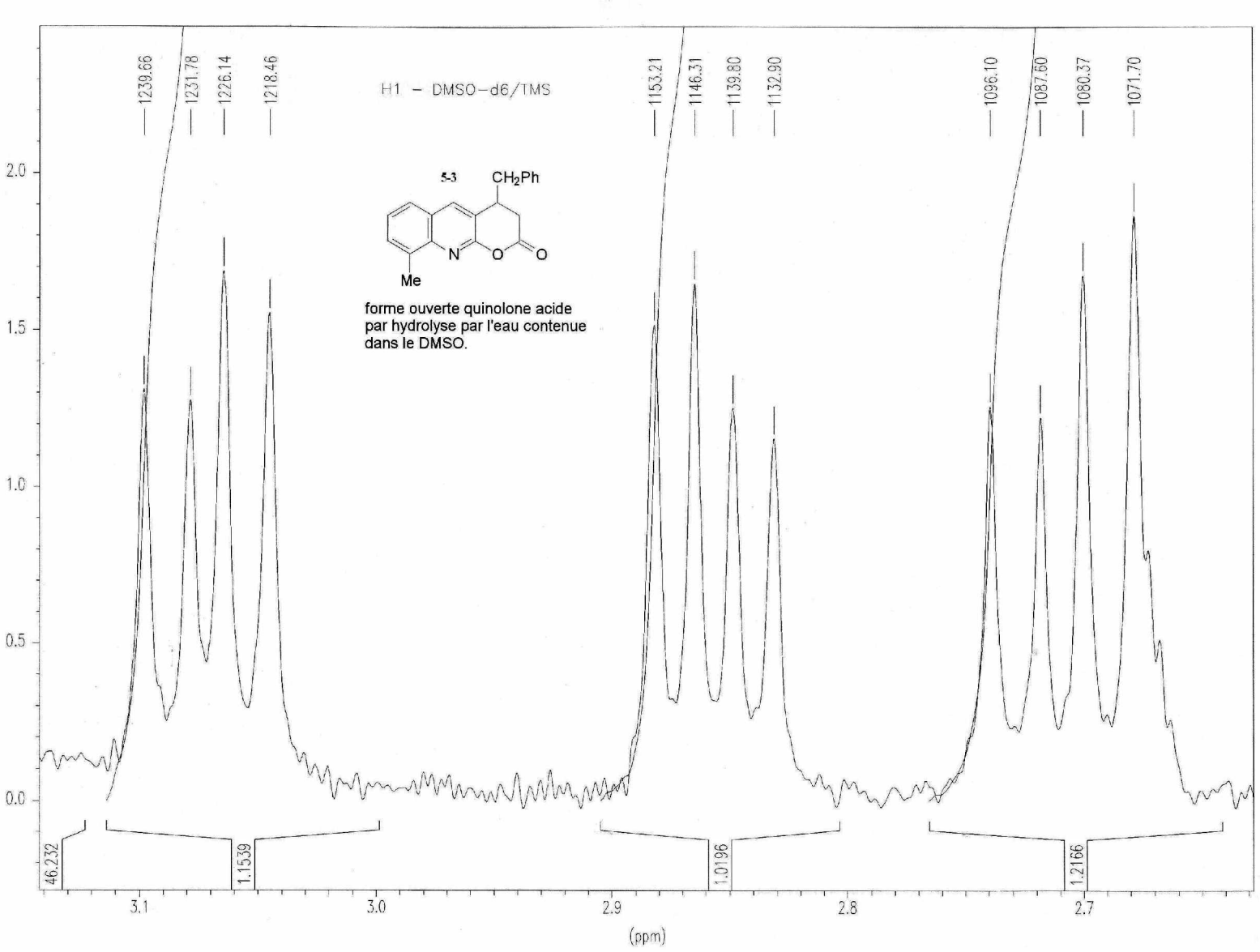

C13 – Déc. total H1
CDCl3/TMS
158.4577
133.9409
133.5273
133.3652
131.2793
129.0309
126.6478
126.4727
125.2769
117.6291
77.3353
77.0180
76.7002
66.6972
66.1480
31.9305
29.7035
25.2116
22.6195
21.3374
14.1361
1.0246
-0.0001
*** Current Data Parameters ***
NAME : f-116
EXPNO : 11
PROCNO : 1
*** Acquisition Parameters ***
BF1 : 100.6127290 MHz
BF2 : 400.1300000 MHz
DATEt : 22:19:06
DATEd : Oct 09 2004
LOCNUC : 2H
NS : 3072
NUCLEUS : 13C
PULPROG : zgpg30
RG : 32768.0000000
RO : 20 Hz
SOLVENT : CDCl3
SW : 261.5265 ppm
SWh : 26315.789 Hz
TD : 65536
TE : 300.0 K
*** 1D NMR Plot Parameters ***
SR : 41.14 Hz
ppmcm : 13.19
Hzcm : 1327.39
YValcm : 36009.83
Rec : F1
MPSF : 1.0000000
AQtime : 1.2451840 sec
5-2
OH
Me
Me
N
O
120
100
80
60
40
20
0
200
150
100
50
0
(ppm)

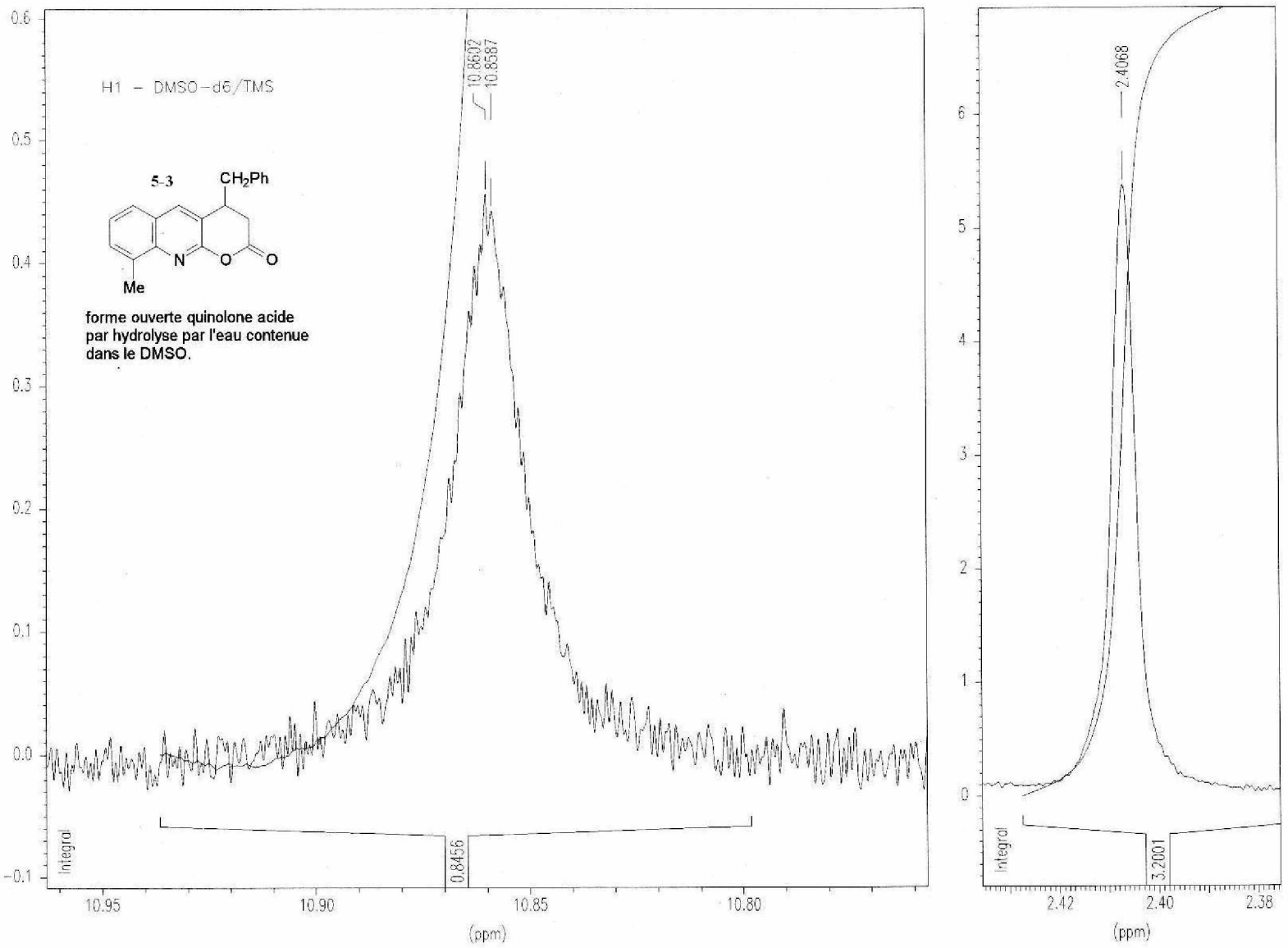

C13 – Déc. total H1
CDCl3/TMS
158.4577
143.6874
137.2045
133.9409
133.5273
133.3652
131.2793
129.0309
126.6478
126.4727
125.2769
119.0120
117.6291
5-2
OH
Me
Me
N
O
158.4577
158.55
158.40
(ppm)
(ppm)

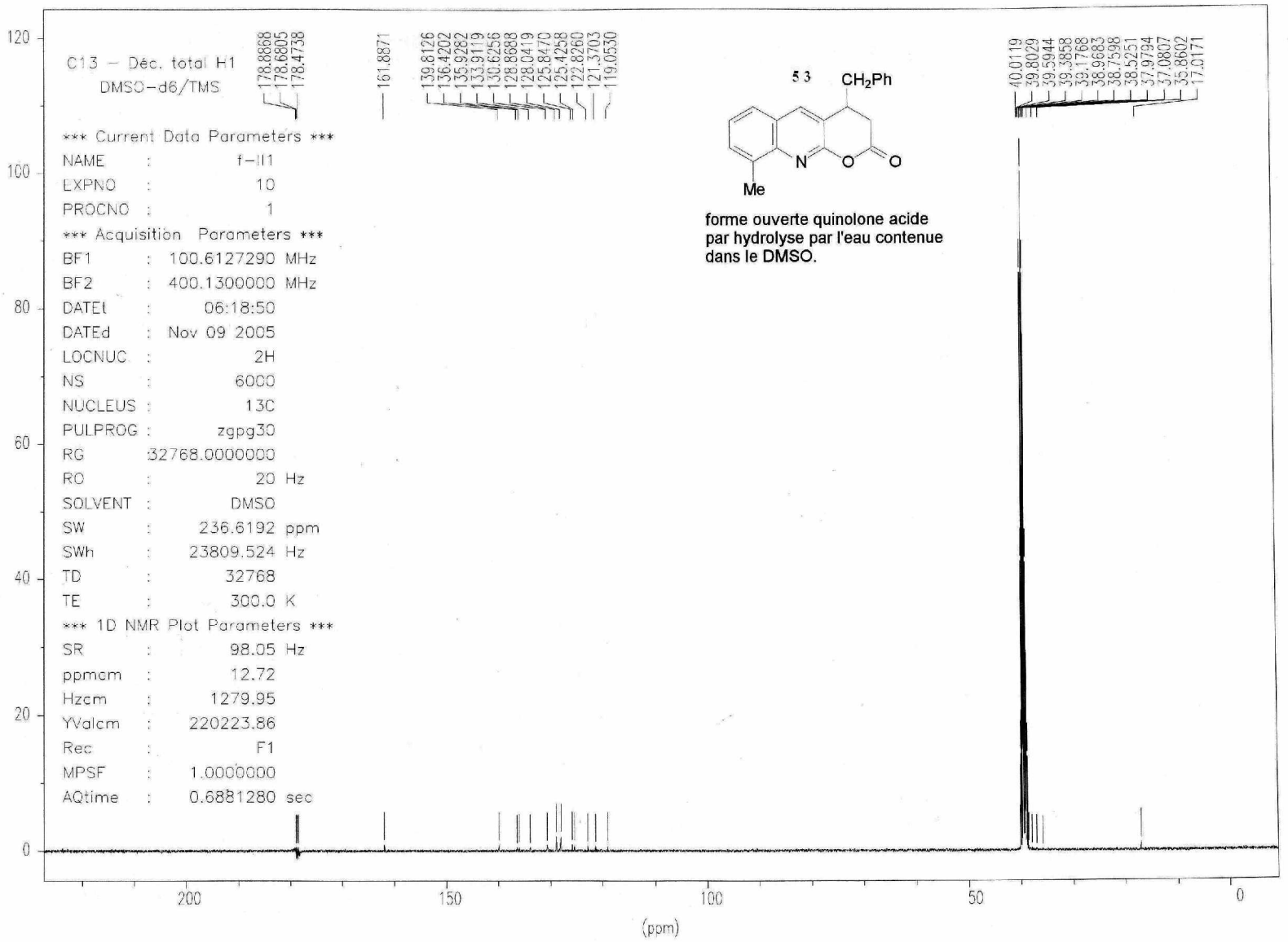

66.7011
66.1466
80
60
40
20
0
-20
-40
67.5
67.0
66.5
66.0
65.5
(ppm)
25.2154
23.1011
22.6201
21.3367
120
100
80
60
40
20
0
-20
-40
C13 – DEPT 135
CDCl3/TMS
5-2
OH
Me
Me
N
O
30
28
26
24
22
20
(ppm)

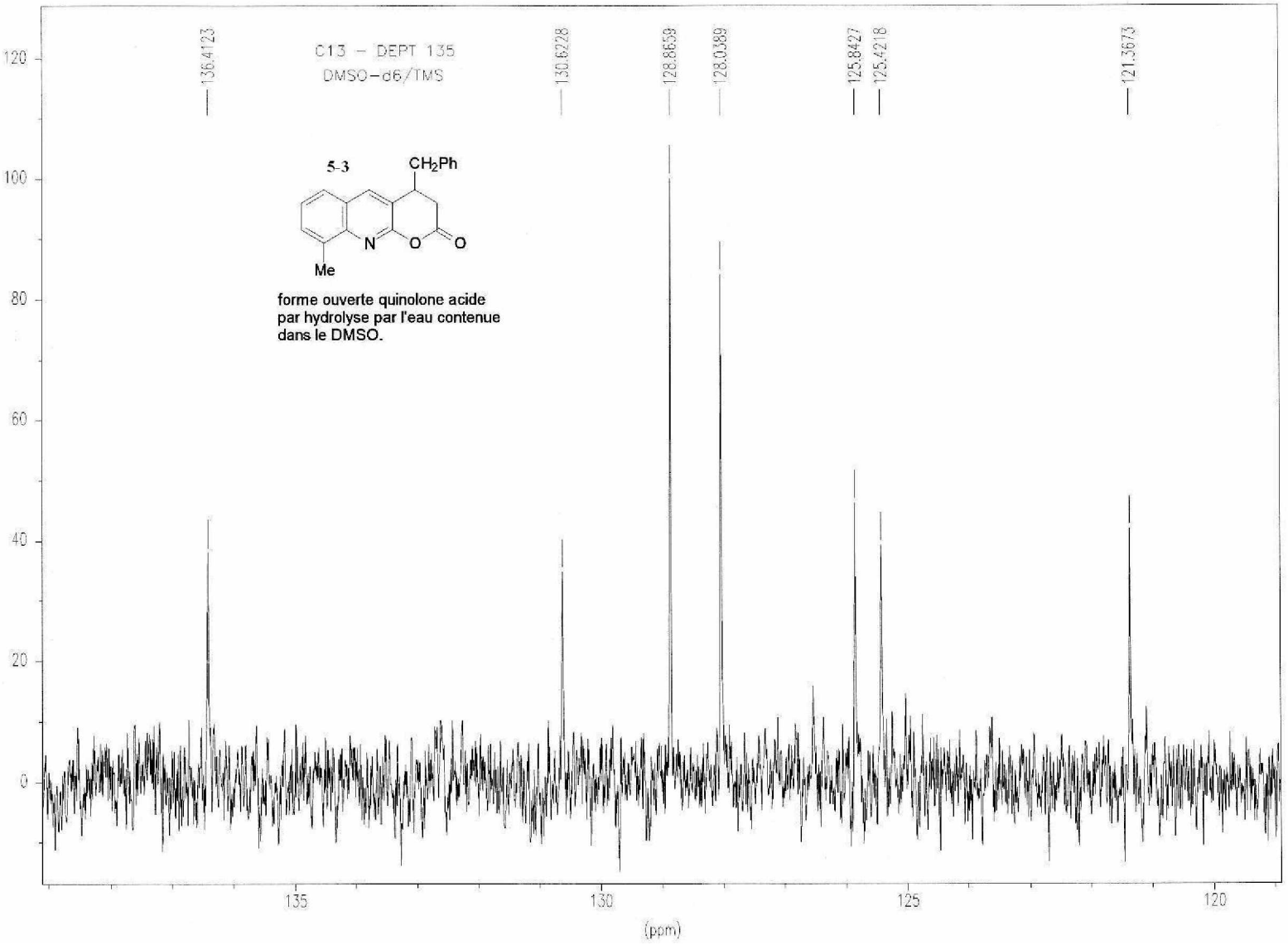

H1 - DMSO-d6/TMS
*** Current Data Parameters ***
NAME : f-III1
EXPNO : 20
PROCNO : 1
*** Acquisition Parameters ***
BF1 : 400.1300000 MHz
BF2 : 400.1300000 MHz
DATEt : 12:15:46
DATEd : Sep 17 2005
LOCNUC : 2H
NS : 8
NUCLEUS : 1H
PULPROG : zg30
RG : 2048.0000000
RO : 20 Hz
SOLVENT : DMSO
SW : 18.1099 ppm
SWh : 7246.377 Hz
TD : 32768
TE : 300.0 K
*** 1D NMR Plot Parameters ***
SR : 1.44 Hz
ppmcm : 0.97
Hzcm : 389.16
YValcm : 456.04
Rec : F1
MPSF : 1.0000000
AQtime : 2.2609920 sec
10.8602
10.8587
7.6217
7.4150
7.3967
7.2834
7.2665
7.2654
7.2443
7.2256
7.2077
7.1545
7.1369
7.1337
7.0592
7.0403
7.0215
3.5794
3.3437
3.0981
3.0790
3.0642
3.0447
2.8825
2.8648
2.8487
2.8317
2.7384
2.7171
2.6988
2.6774
2.5123
2.5077
2.5031
2.4985
2.4939
2.4068
2.0865
1.2339
-0.0000
5-3
CH2Ph
N
O
O
Me
forme ouverte quinolone acide par hydrolyse par l'eau contenue dans le DMSO.
Integral
0.8456
1.9000
1.4145
40.213
0.1784
0.5024
(ppm)

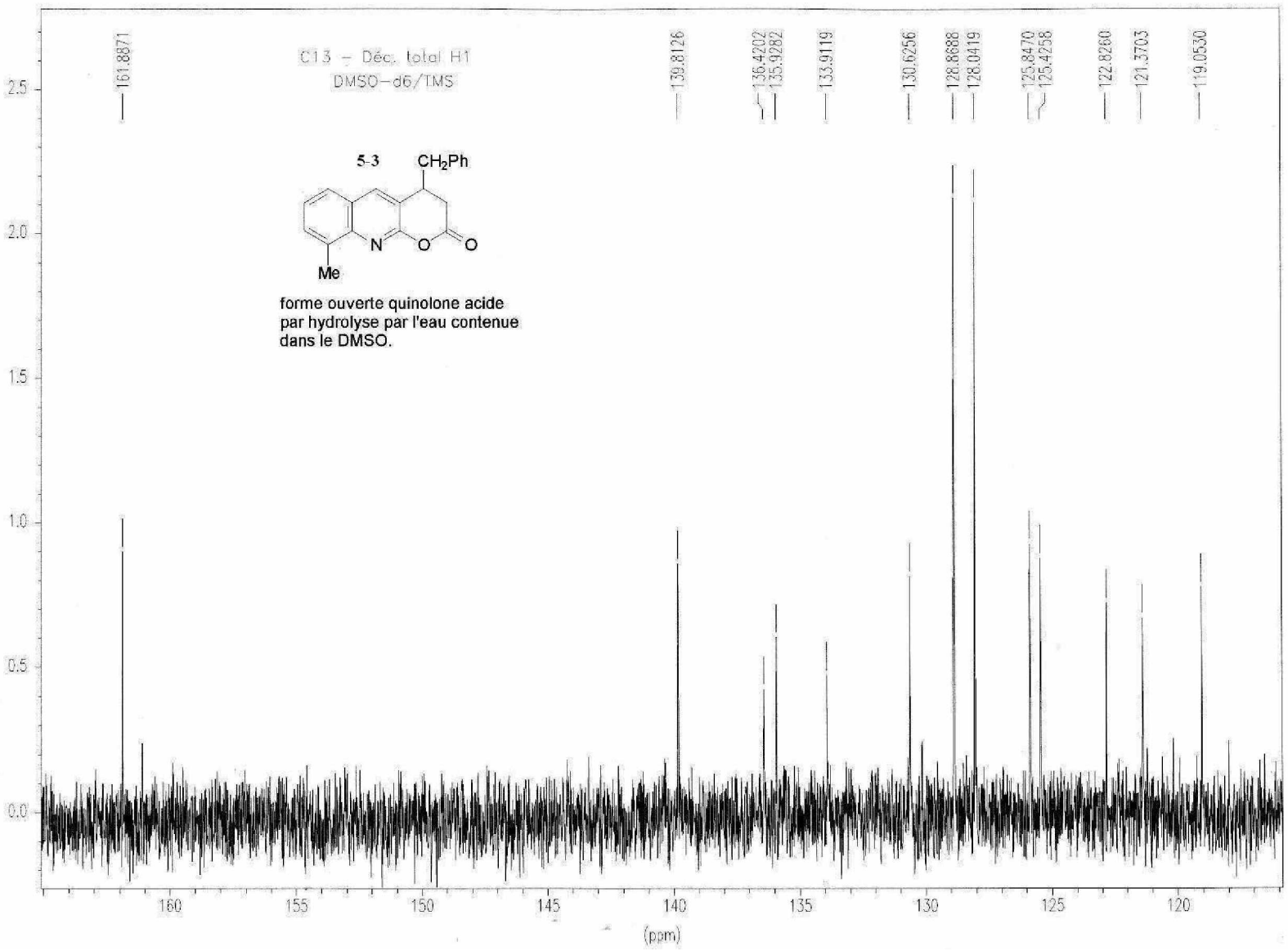

H1 – DMSO-d6/TMS
3049.75
2967.08
2959.71
2914.67
2907.43
2898.89
2897.19
2891.23
2885.95
2884.00
2862.72
2860.52
2855.00
2852.58
2845.33
2824.72
2817.16
2809.63
5-3
CH2Ph
N
O
O
Me
forme ouverte quinolone acide
par hydrolyse par l'eau contenue
dans le DMSO.
Integral
1.0000
1.0399
1.0575
2.0981
3.0670
1.0097
10
8
6
4
2
0
7.6
7.5
7.4
7.3
7.2
7.1
7.0
(ppm)

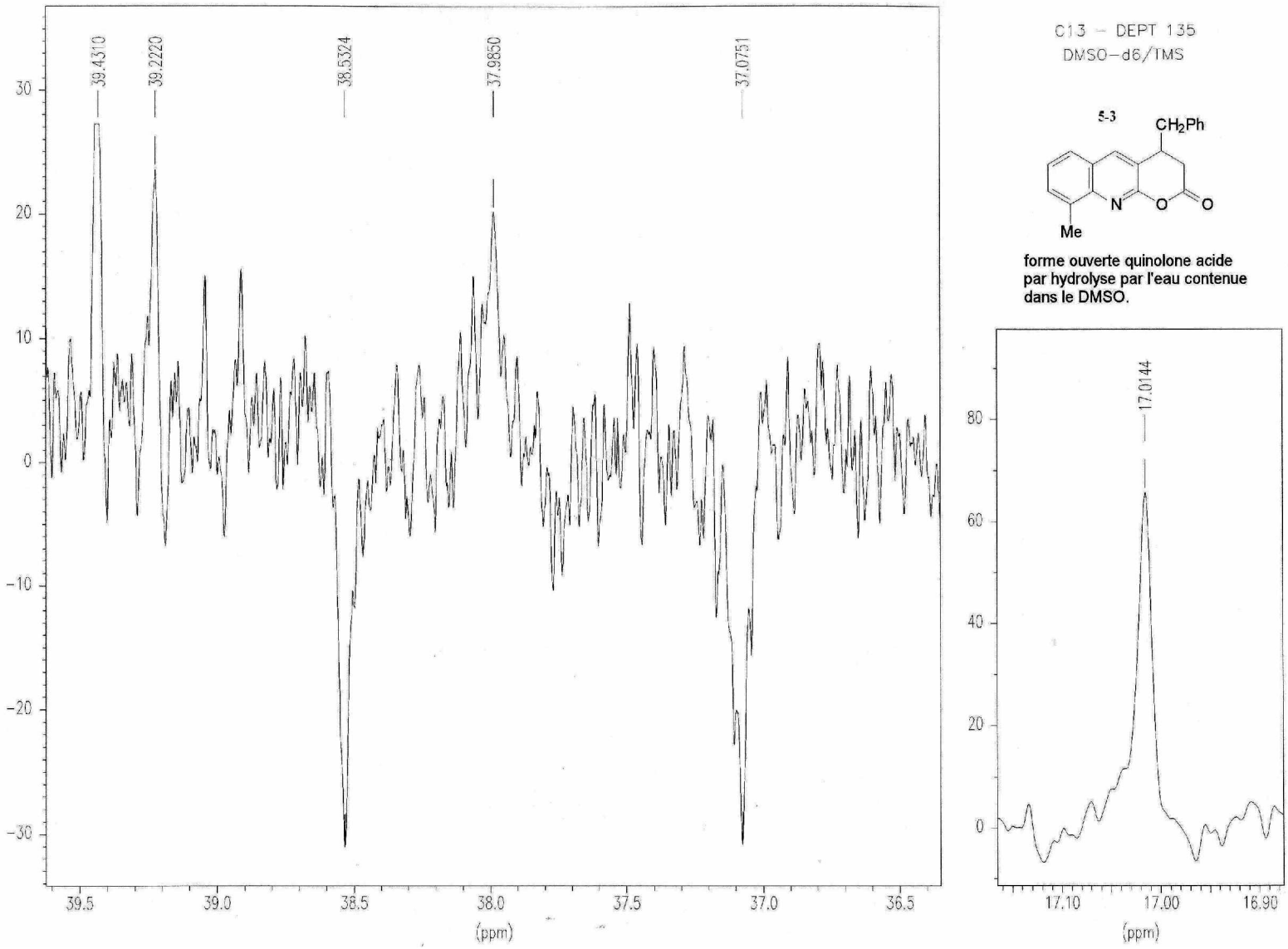

H1 – DMSO-d6/TMS
1239.66
1231.78
1226.14
1218.46
1153.21
1146.31
1139.80
1132.90
1096.10
1087.60
1080.37
1071.70
5-3
CH2Ph
N
O
O
Me
forme ouverte quinolone acide
par hydrolyse par l'eau contenue
dans le DMSO.
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
46.232
1.1539
1.0196
1.2166
3.1
3.0
2.9
2.8
2.7
(ppm)


H1 – DMSO–d6/TMS
10.8602
10.8587
5-3
CH2Ph
N
O
O
Me
forme ouverte quinolone acide
par hydrolyse par l'eau contenue
dans le DMSO.
Integral
0.8456
(ppm)
2.4068
Integral
3.2001
(ppm)


C13 – Déc. total H1
DMSO-d6/TMS
178.8868
178.6605
178.4738
161.8871
139.8126
136.4202
135.9282
133.9119
130.6256
128.8688
128.0419
125.8470
125.4258
122.8260
121.3703
119.0530
40.0119
39.8029
39.5944
39.3858
39.1768
38.9683
38.7598
38.5251
37.9794
37.0807
35.8602
17.0171
*** Current Data Parameters ***
NAME : f-II1
EXPNO : 10
PROCNO : 1
*** Acquisition Parameters ***
BF1 : 100.6127290 MHz
BF2 : 400.1300000 MHz
DATEt : 06:18:50
DATEd : Nov 09 2005
LOCNUC : 2H
NS : 6000
NUCLEUS : 13C
PULPROG : zgpg30
RG : 32768.0000000
RO : 20 Hz
SOLVENT : DMSO
SW : 236.6192 ppm
SWh : 23809.524 Hz
TD : 32768
TE : 300.0 K
*** 1D NMR Plot Parameters ***
SR : 98.05 Hz
ppmcm : 12.72
Hzcm : 1279.95
YValcm : 220223.86
Rec : F1
MPSF : 1.0000000
AQtime : 0.6881280 sec
5 3
CH2Ph
N
O
O
Me
forme ouverte quinolone acide
par hydrolyse par l'eau contenue
dans le DMSO.
120
100
80
60
40
20
0
200
150
100
50
0
(ppm)


C13 – DEPT 135
DMSO–d6/TMS
136.4123
130.6228
128.8659
128.0389
125.8427
125.4218
121.3673
5-3
CH2Ph
N
O
O
Me
forme ouverte quinolone acide
par hydrolyse par l'eau contenue
dans le DMSO.
120
100
80
60
40
20
0
135
130
125
120
(ppm)

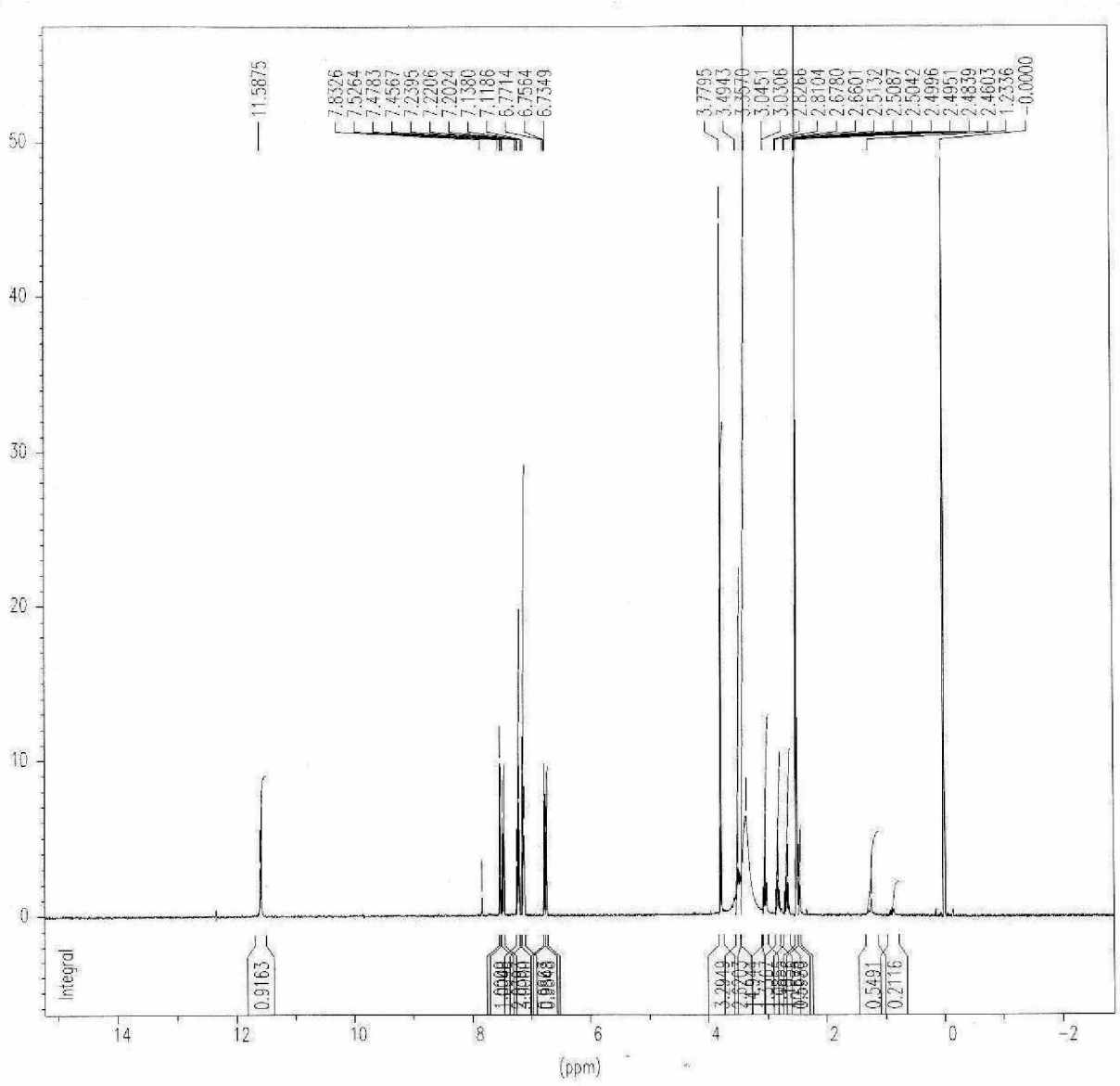

C13 - Déc. total H1
DMSO-d6/TMS
161.8871
139.8126
136.4202
135.9282
133.9119
130.6256
128.8688
128.0419
125.8470
125.4258
122.8260
121.3703
119.0530
5-3
CH2Ph
N
O
O
Me
forme ouverte quinolone acide
par hydrolyse par l'eau contenue
dans le DMSO.
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
160
155
150
145
140
135
130
125
120
(ppm)



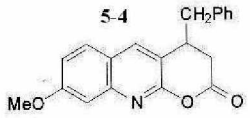
C13 – DEPT 135
DMSO–d6/TMS

5-3

forme ouverte quinolone acide par hydrolyse par l'eau contenue dans le DMSO.



H1 – DMSO-d6/TMS



forme ouverte quinolone acide par hydrolyse par l'eau contenue dans le DMSO.

*** Current Data Parameters ***

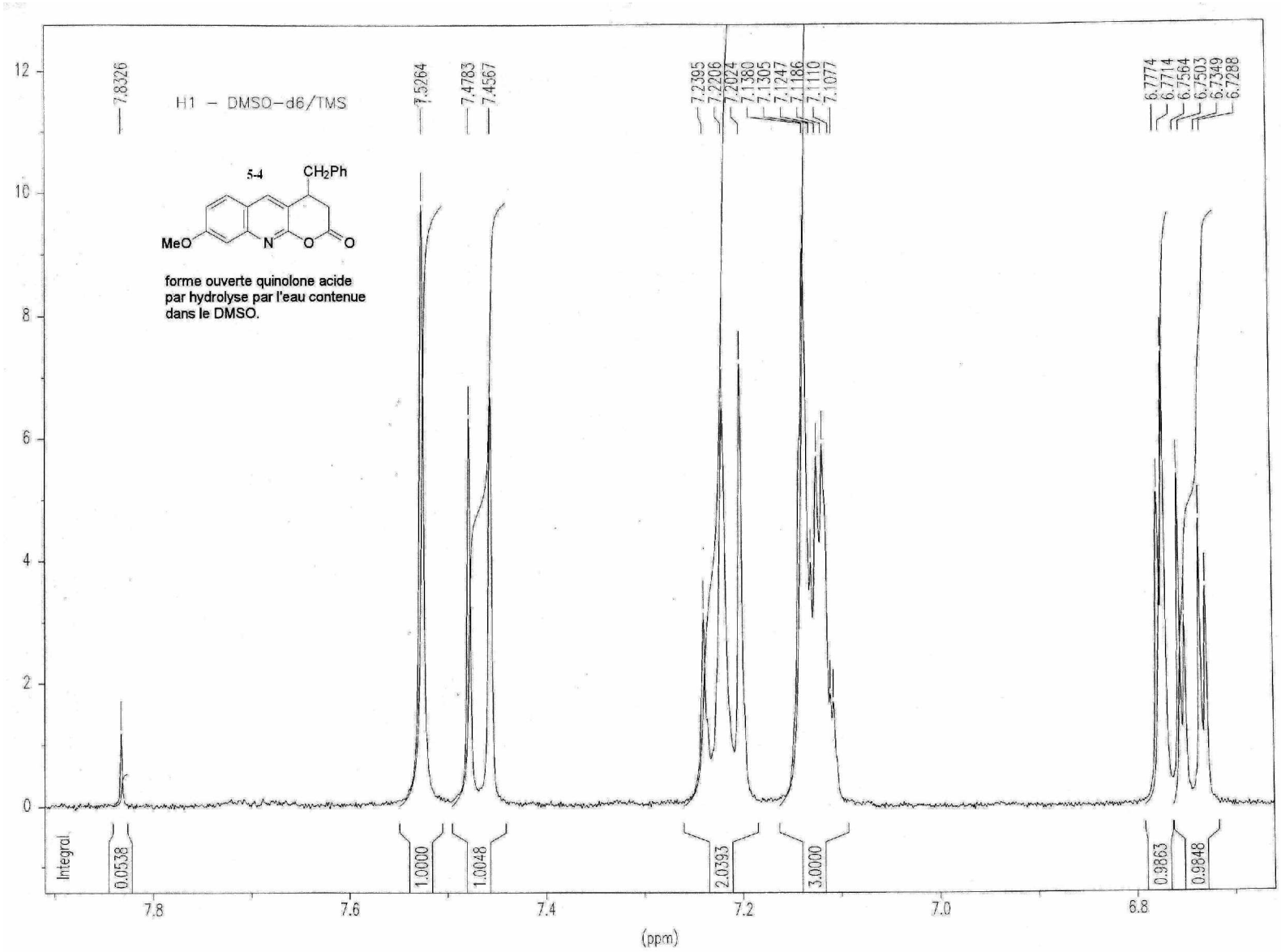
NAME	:	f-II3
EXPNO	:	11
PROCNO	:	1

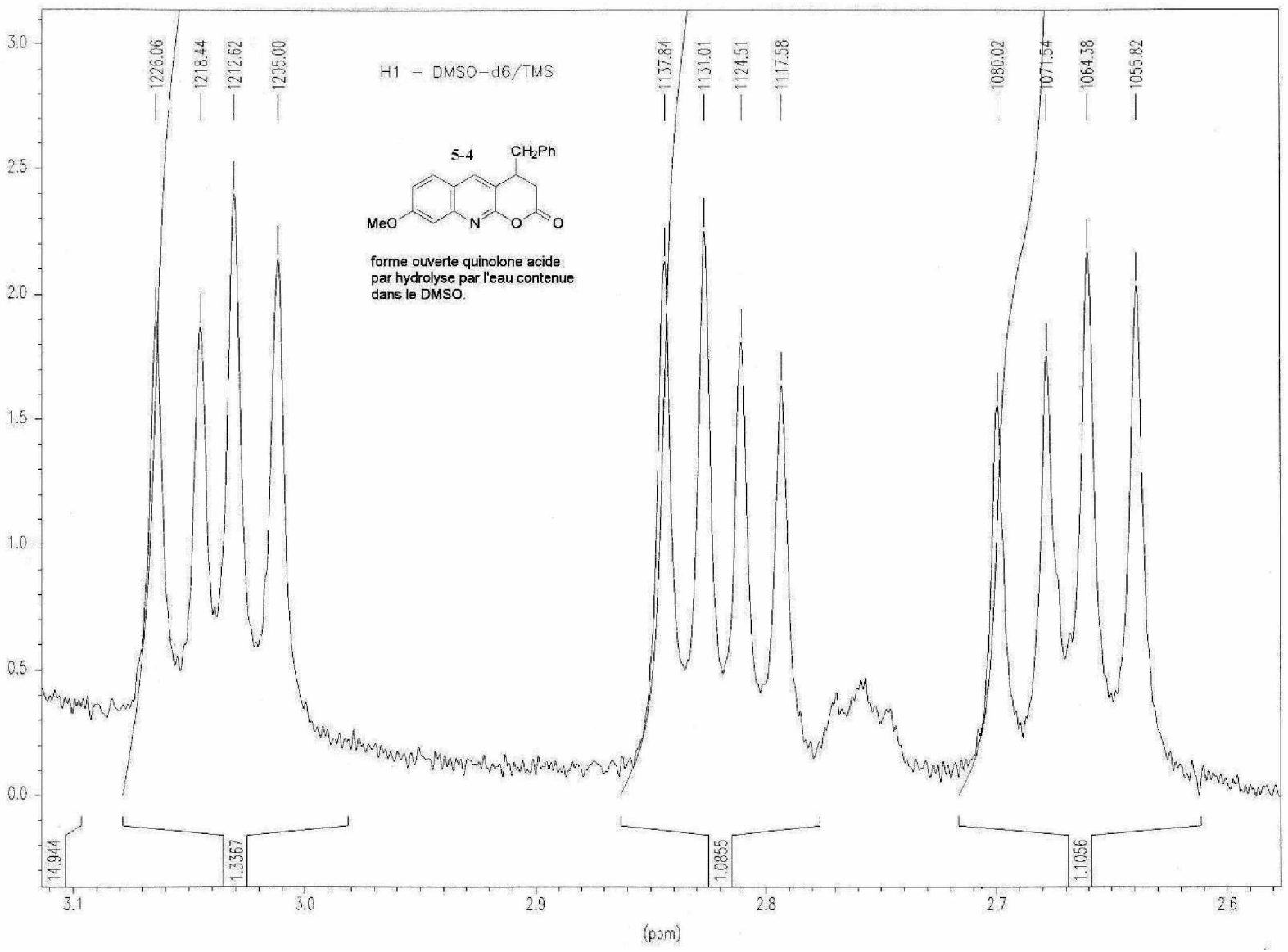
*** Acquisition Parameters ***

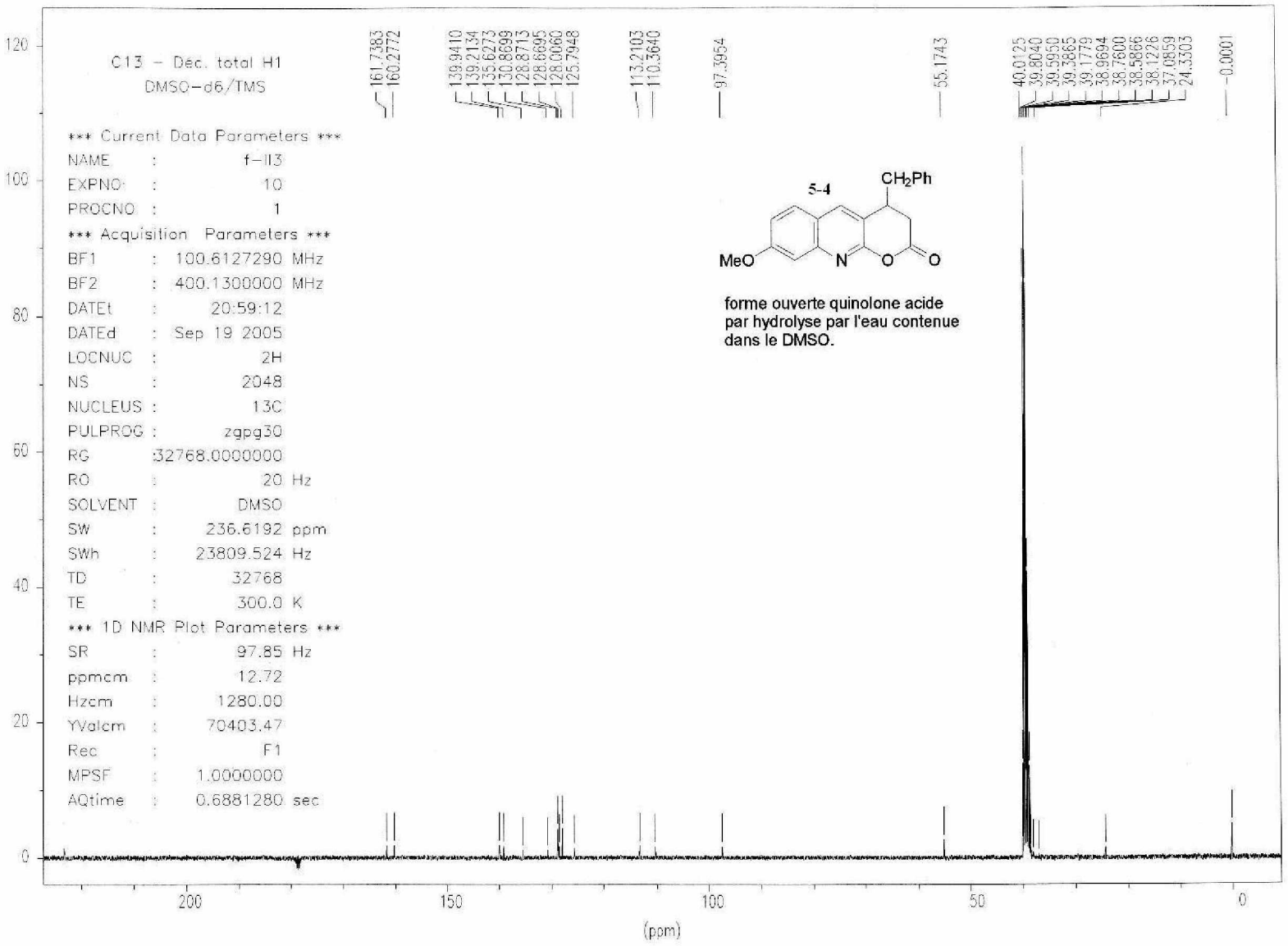
BF1	:	400.1300000 MHz
BF2	:	400.1300000 MHz
DATEt	:	21:00:29
DATEd	:	Sep 19 2005
LOCNUC	:	2H
NS	:	8
NUCLEUS	:	1H
PULPROG	:	zg30
RG	:	2048.0000000
RO	:	20 Hz
SOLVENT	:	DMSO
SW	:	18.1099 ppm
SWh	:	7246.377 Hz
TD	:	32768
TE	:	300.0 K

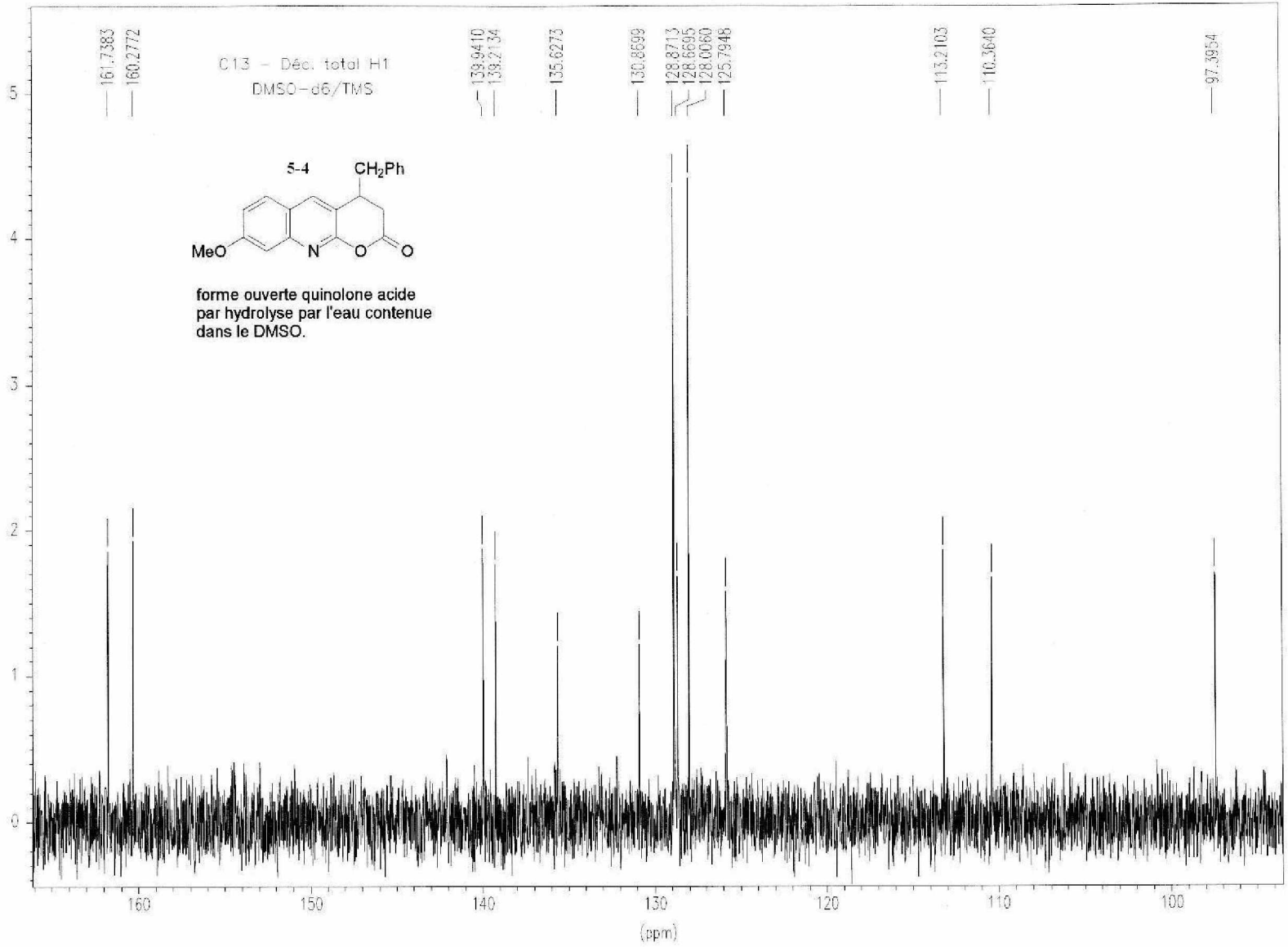
*** 1D NMR Plot Parameters ***

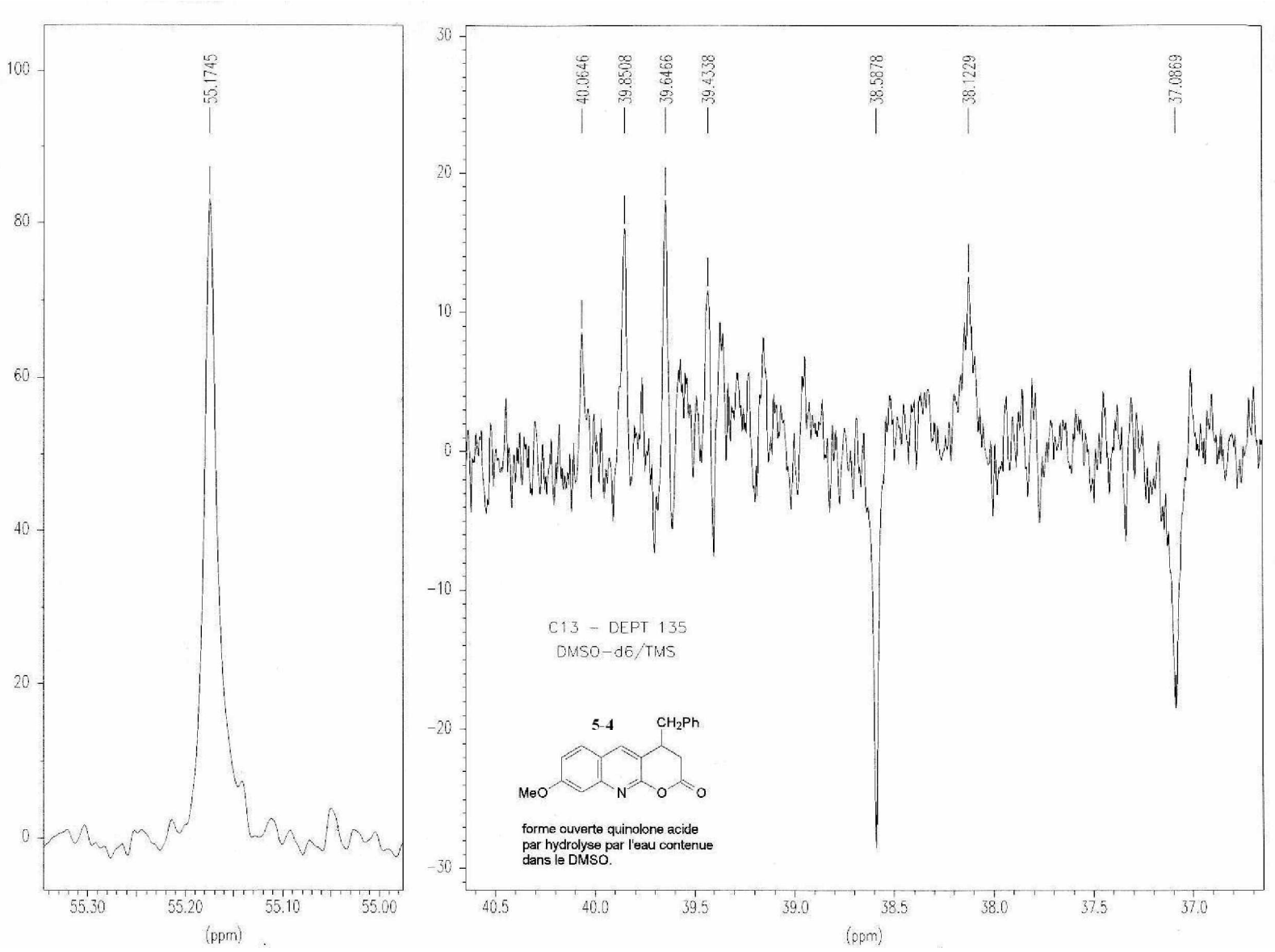
SR	:	1.07 Hz
ppmcm	:	0.97
Hzcm	:	389.16
YValcm	:	705.88
Rec	:	F1
MPSF	:	1.0000000
AQtime	:	2.2609920 sec


H1 – DMSO–d6/TMS
7.8326
7.5264
7.4783
7.4567
7.2395
7.2206
7.2024
7.1380
7.1305
7.1247
7.1186
7.1110
7.1077
6.7774
6.7714
6.7564
6.7503
6.7349
6.7288
5-4
CH2Ph
MeO
N
O
O
forme ouverte quinolone acide
par hydrolyse par l'eau contenue
dans le DMSO.
Integral
0.0538
1.0000
1.0048
2.0393
3.0000
0.9863
0.9848
(ppm)


H1 – DMSO–d6/TMS
1226.06
1218.44
1212.62
1205.00
1137.84
1131.01
1124.51
1117.58
1080.02
1071.54
1064.38
1055.82
5-4
CH2Ph
MeO
N
O
O
forme ouverte quinolone acide
par hydrolyse par l'eau contenue
dans le DMSO.
14.944
1.3367
1.0855
1.1056
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
3.1
3.0
2.9
2.8
2.7
2.6
(ppm)


C13 - Dec. total H1
DMSO-d6/TMS
161.7383
160.2772
139.9410
139.2134
135.6273
130.8699
128.8713
128.6695
128.0060
125.7948
113.2103
110.3640
97.3954
55.1743
40.0125
39.8040
39.5950
39.3865
39.1779
38.9694
38.7600
38.5866
38.1226
37.0859
24.3303
-0.0001
*** Current Data Parameters ***
NAME : f-II3
EXPNO : 10
PROCNO : 1
*** Acquisition Parameters ***
BF1 : 100.6127290 MHz
BF2 : 400.1300000 MHz
DATEt : 20:59:12
DATEd : Sep 19 2005
LOCNUC : 2H
NS : 2048
NUCLEUS : 13C
PULPROG : zgpg30
RG : 32768.0000000
RO : 20 Hz
SOLVENT : DMSO
SW : 236.6192 ppm
SWh : 23809.524 Hz
TD : 32768
TE : 300.0 K
*** 1D NMR Plot Parameters ***
SR : 97.85 Hz
ppmcm : 12.72
Hzcm : 1280.00
YValcm : 70403.47
Rec : F1
MPSF : 1.0000000
AQtime : 0.6881280 sec
5-4
CH2Ph
MeO
N
O
O
forme ouverte quinolone acide
par hydrolyse par l'eau contenue
dans le DMSO.
120
100
80
60
40
20
0
200
150
100
50
0
(ppm)


161.7383
160.2772
C13 - Déc. total H1
DMSO-d6/TMS
139.9410
138.2134
135.6273
130.8699
128.8713
128.6695
128.0060
125.7948
113.2103
110.3640
97.3954
5-4
CH2Ph
MeO
N
O
O
forme ouverte quinolone acide
par hydrolyse par l'eau contenue
dans le DMSO.
5
4
3
2
1
0
160
150
140
130
120
110
100
(ppm)


55.1745
40.0646
39.8508
39.6466
39.4338
38.5878
38.1229
37.0869
C13 - DEPT 135
DMSO-d6/TMS
5-4
CH2Ph
MeO
N
O
O
forme ouverte quinolone acide
par hydrolyse par l'eau contenue
dans le DMSO.
(ppm)
(ppm)

Résumé

Le but de ce travail est la synthèse de nouvelles molécules à noyau quinoléique susceptibles de présenter une activité biologique.

Le premier chapitre est consacré à l'intérêt biologique des quinoléines et leurs différentes méthodes de synthèse.

Dans le second chapitre, nous avons présenté l'intérêt biologique des quinoléines substituées en position 2 et 3. Ainsi, les résultats obtenus dans la synthèse des nouveaux alcools quinoléiques au nombre de 05, n'ont jamais été obtenus auparavant.

Le troisième chapitre décrit la synthèse régioselective des lactones quinoléiques, selon une méthodologie simple et efficace à partir du même produit de départ utilisé lors de la synthèse précédente qui est le chloro-2-formyl-3-quinoléine (substitué).

Mots clés :
Quinoléine – Quinolone – oléfines dérivés de l'acide de Meldrum – régioselectiveté- produits alkylés – quinoléiques lactones- quinoléiques alcools.

الملخــص

الهدف من هذا العمل هو تحضير جزيئات جديدة لها نواة الكينولیين يحتمل أن تكون لها فعالية بيولوجية.

والفصل الأول من هذا العمل : تم فيه عرض النشاط البيولوجي لهذا النوع من المركبات وكذا طرق تحضير الكينولينات.

وفي الفصل الثاني لقد قدمنا الفائدة البيولوجية للكينولينات المستبدلة في الوضعية 2 و 3 كما قدمنا النتائج التي تحصلنا عليها في اصطناع الكحولات الكينولينية والتي عددها 05، التي لم يتمكن الحصول عليها من قبل.

أما الفصل الثالث فقد قدمنا وصف للاصطناع الانتقائي الموضعي للاكتونات البنزيلية حسب طريقة سهلة وفعالة ابتداءا من نفس المركب الابتدائي الذي استخدم في الاصطناع السابق و المتمثل في 2-كلورو-3-فورميل الكينولیين (مستبدل) .

مفاتيح اللفظ:

الكينولين - الكينولون- مشتقة من حمض ملدروم - انتقائية موضعية - اللاكتونات الكينولينية – الكينولينات الكحولية.