

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



UNIVERSITÉ 8 MAI 1945 GUELMA

FACULTÉ DES SCIENCES

DÉPARTEMENT DE CHIMIE

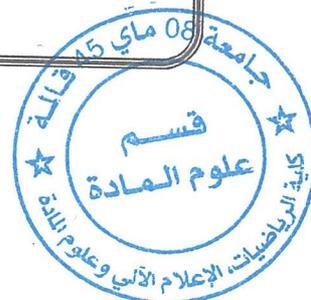
MÉMOIRE

PRÉSENTÉ POUR OBTENIR LE DIPLÔME DE MAGISTER

EN CHIMIE APPLIQUÉ

130

Synthèse d'une pyrrolidine et des chalcones
quinoléiques



Par : MOKHTARI ABDELAALI

Devant le jury constitué de

TEGUICHE Mabrouk	Professeur à l'université 08 mai 1945-Guelma	Président
MERDES rachid	Professeur à l'université 08 mai 1945-Guelma	Rapporteur
GUEBAILIA Habiba	MCA à l'université 08 mai 1945-Guelma	Examineur
NOUAR laila	MCA à l'université 08 mai 1945-Guelma	Examinatrice

Introduction Générale

Introduction Générale :

Les hétérocycles azotés sont très présents dans les composés naturels. Ils jouent un rôle très important dans les métabolismes cellulaires. Les hétérocycles quinoléiques sont parmi les familles de la chimie organique qui se développe le plus rapidement. Ceci se traduit par la synthèse d'un grand nombre de nouveaux composés. Ainsi l'introduction de nouveaux groupements fonctionnels hétérocycliques dans des structures quinoléiques, a permis la préparation d'une large variété de composés.

Parmi ces composés, la quinoléine et ses dérivés jouent un rôle intéressant comme squelette de base pour la synthèse de beaucoup d'autres produits biologiquement actif : bactéricides¹, antibiotiques², anti-inflammatoires³, anticancéreux⁴.

La découverte de la quinine, la plus ancienne et la plus connu de dérivés quinoléiques⁵, à partir de *Cinchona succiruba* (Rubiaceae) et le développement de son utilisation comme un remède contre la malaria représente un grand pas dans l'histoire des antiparasitaires dérivés de la nature⁶.

L'objectif que nous avons fixé, était d'accéder par des méthodes de synthèse simple, efficace et peu coûteuse à des composés hétérocycliques de structure pyrrolidinique et chalconique ainsi que l'étude de leurs caractéristiques structurales.

Notre travail s'articule autour de trois parties :

► La première partie porte sur la synthèse de la 2-chloro-3-formylquinoléine. Ces composés sont obtenus par l'action du réactif de Vilsmeier (DMF/ POCl_3) sur des acétanilides correspondants.

► Le deuxième chapitre sera consacré à soumettre les quinoléines obtenus dans le chapitre précédent à une réaction de cycloaddition de type 1,3-dipolaire. En effet, la méthode introduite en 1960 par R. Huisgen, ouvert la voie à de nombreuses études consacrées à ce type de réactions. Cette méthode a conduit à la préparation d'un dérivé de la 5-quinoléinylpyrrolidine.

► Dans le troisième chapitre on évoquera la réactivité des aldéhydes synthétisés vis-à-vis de Bromo acétate d'éthyle suivi d'une réaction d'oxydation puis la condensation de Knoevenagel pour préparé le chalcone quinoléique correspondant.

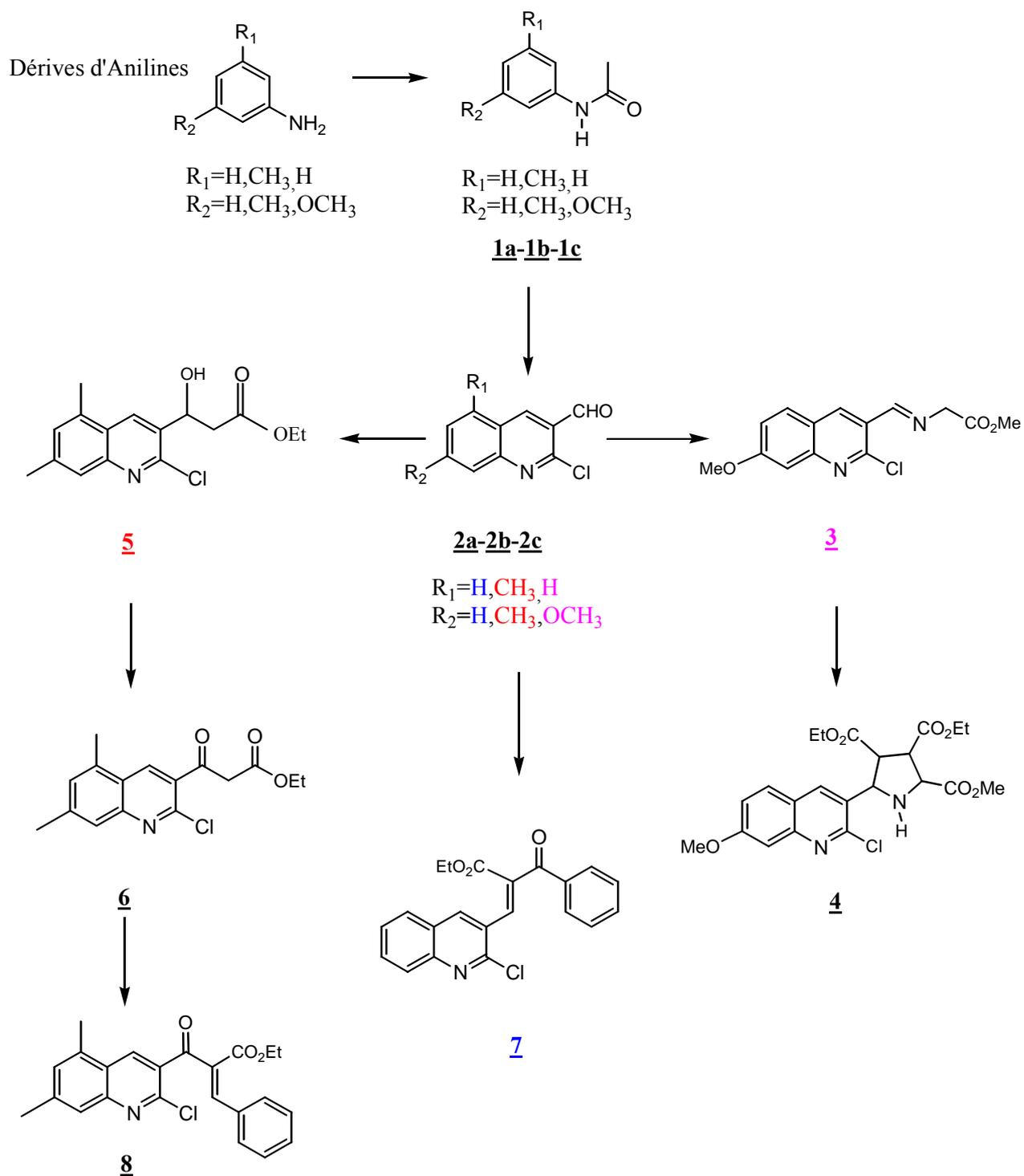


Schéma synthétique général

Référence bibliographique :

- 1/ K. J. Palmer, S. M. Holliday, R. N. Brogden, *Drugs*, 45, 430, **1993**.
- 2/ J. J. Poccidalo, *Les Nouvelles Quinolones*, Ed, Arnette, Paris, **1985**.
- 3/ B. Joseph, F. Darro, A. Behard, *J. Med. Chem*, **2001**.
- 4/ J. C. Bergh, A. lazovios, G. Somogyi, L. Lengyel, J. Fher, *Cancer Invest*, 15, 204, **1997**.
- 5/ W. Solomon, *The Chemistry of Alkaloides*, Van Nostrand Renihold, Ed, S. W. Pelletie, New York, 301, **1970**.
- 6/ H. Breuer, *Atlas de la Chimie*, Ed.1, 411, **2000**.

CHAPITRE 1

Intérêt des dérivés de la quinoléine

1.1- introduction :

Les recherches pharmaceutiques sur les produits naturels représentent une stratégie majeure pour la découverte et le développement de nouvelles substances à intérêt biologique.

La quinoléine ou benzopyridine, est un motif structural rencontré dans une large variété de produits naturels et il aussi présent dans de nombreux composés à activité biologique confirmée.

La découverte de la quinoléine à partir *Cinchona succiruba* (Rubiaceae) et le développement de son utilisation comme un remède contre la malaria représente un grand pas dans l'histoire des antiparasites dérivés de la nature.¹

La quinine est la plus ancienne et la plus connue des dérivés de la quinoléine, considérée l'une des six matières végétales qui ont influencé sur l'histoire humaine,² elle a été utilisée principalement dans le traitement de la malaria, son isomère optique, la quinidine est une substance anti arythmique.

La camptothécine (CPT) est un motif pyrroloquinoléinique isolé à partir d'un arbre chinois *Camptotheca acuminata*. Elle a été identifiée pour la première fois en 1966 par Wall et Wani³. Les études cliniques montrent que la CPT réagit comme inhibiteur de la topoisomérase I.

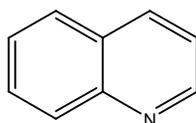
Les fluoroquinolones, fabriquées dans les années 80, ont une grande importance thérapeutique. En effet la péfloxacin, la ciprofloxacine et la norfloxacine dérivés de la quinoléine contenant l'atome de fluor en position 6, sont utilisées comme agents antibactériens^{4,5}.

Dans ce chapitre on donnera un aperçu sur l'intérêt biologique de quelques substances à noyau quinoléinique avec un rappel bibliographique sur les méthodes de synthèse du chromophore quinoléinique ainsi que l'intérêt du réactif de Vilsmeier dans le domaine synthétique.

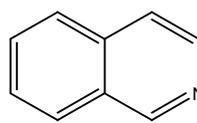
1.2-Travaux antérieurs :

1.2.1- Intérêt biologique des dérivés de la quinoléine :

Le noyau benzénique peut s'accoler à la pyridine de deux manières différentes pour donner la quinoléine ou l'isoquinoléine appelés également azanaphtalène ou benzopyridine. Un grand nombre de dérivés quinoléiniques sont rencontrés dans la nature et possèdent une activité biologique.



quinoléine



isoquinoléine

Figure 1.1

La quinine, introduite en Europe en 1643, est la plus ancienne et la plus connue des dérivés de la quinoléine. Le principe actif extrait de l'écorce d'un arbuste d'Amérique du sud, quinquina jaune ou *Cinchona succiruba* (Rubiaceae).^{6,7} la quinine représente jusqu'à nos jours, le médicament le plus utilisé dans le traitement de la malaria.⁸

C'est un toxique cellulaire qui a prouvé son efficacité sur des protozoaires, en particulier sur les plasmodiums sous forme de chlorhydrate et également utilisée comme vasodilatateur coronarien.⁹

La quinidine, isomère optique de la quinine, est un régulateur du rythme cardiaque. Elle a pour effet de freiner l'entrée du sodium dans la cellule, c'est une substance anti-arythmique.¹⁰

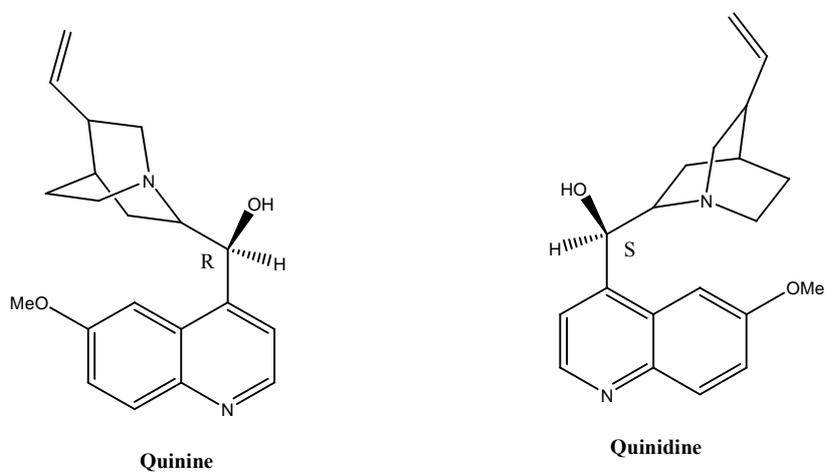


Figure 1.2

D'autres molécules à noyau quinoléique tels les hydroxyquinoléines ont prouvé leur efficacité en tant que bactéricides ou antifongiques. Par exemple, le 8-hydroxyquinoléine possède une activité bactéricide et fongicide.¹¹

Le nibiol (8-hydroxy-5-nitroquinoléine) est un agent bactériostatique et bactéricide, actif contre le colibacille principalement, mais aussi contre les streptocoques, les gonocoques et les pneumocoques. Il est largement utilisé dans le traitement des infections urinaire et rénales.¹²



Figure 1.3

Les dérivés quinoléiques halogénés, comme le 5-chloro-7-iodo-8-hydroxyquinoléine commercialisé sous le nom de Clioquinol (pays bas), Colicid (suisse), Domeform (USA) est un antiseptique intestinal très efficace.¹³

La glafénine particulièrement efficace contre les fortes douleurs ainsi que le paludisme.¹⁴

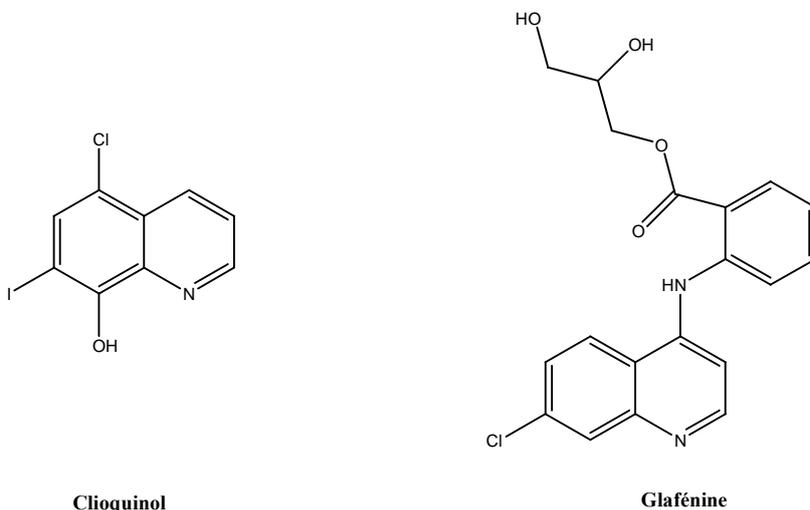


Figure 1.4

La mefloquine commercialisé sous le nom LARIAM, est un agent anti malarien développé durant la guerre du Vietnam, pour protéger¹⁵ et traiter⁸ les soldats américains contre les souches multi résistantes de plasmodium flaciparium.

Des stéarylquinoléines, tel le cis-(4-diméthylaminophényl)-2-(4-quinolylyl) éthylène, obtenu par condensation du 4-méthylquinoléine et du para diméthylaminobenzaldéhyde, ont prouvé leur efficacité thérapeutique dans le traitement de certaines tumeurs cancéreuses.¹⁶

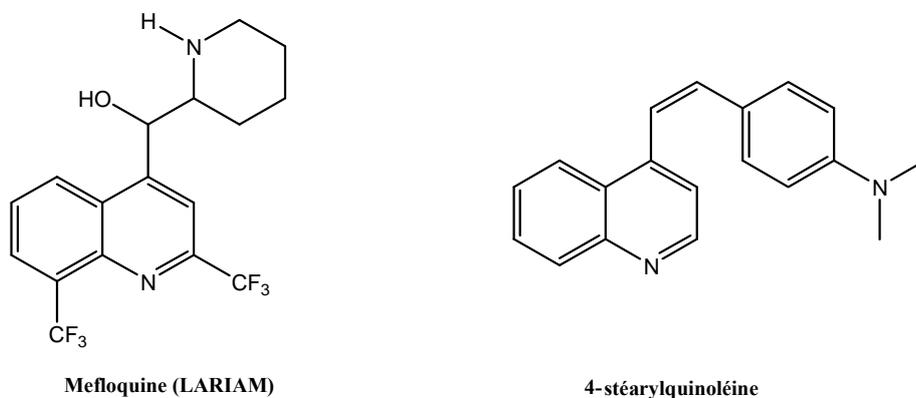


Figure 1.5

Les quinoléines substituées en position 2, par exemple le 1,4-diquinolybut-1,3-ényne (composé ci-dessous) ont, à coté de la propriété antiprotozoaires, un pouvoir antirétroviral pour les cellules transformé HIV-1 et le HTL-1.¹⁷

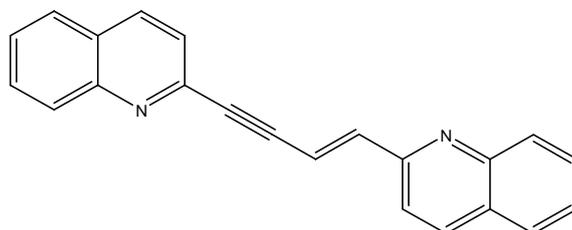


Figure 1.6

Une étude portant sur la détermination de l'activité biologique de dérivés des quinoléines synthétisées dans le laboratoire des produits naturels d'origine végétale et de synthèse organique (PHYSYNOR), a été réalisée au sein du département de biologie à l'université de Constantine. Cette étude a montré que le 2-chloro-3-formyl-7-méthylquinoléine possède de bonnes propriétés anti-oxydante¹⁸, alors que son analogue chalconique a montré une activité anticancéreuse (cytotoxicité) envers les cellules humaines K562 (ID₅₀ < 7,5 µg/ml).¹⁹

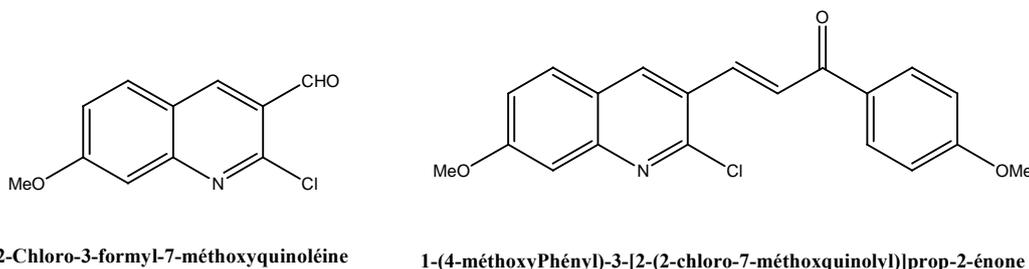


Figure 1.7

Les fluoroquinolones parmi les dérivés de la quinoléine, sont des agents antibactériens largement utilisés qui inhibent les DNA gyrase et topoisomérase IV, des enzymes de type topoisomérase II, qui sont essentielles pour la réplication et la transcription de l'ADN. Ces quinolones cytotoxiques représentent une voie originale pour la recherche de nouveaux agents anticancéreux.²⁰

La lomefloxacin²¹ est considérée comme un agent pathogène excellent. Elle résiste à certains microbes.

L'irloxacin²² composé qui contient à la fois le noyau quinolone et le système pyrrolique, est un inhibiteur de l'ADN Gyrase et présente d'importantes propriétés antibactériennes.

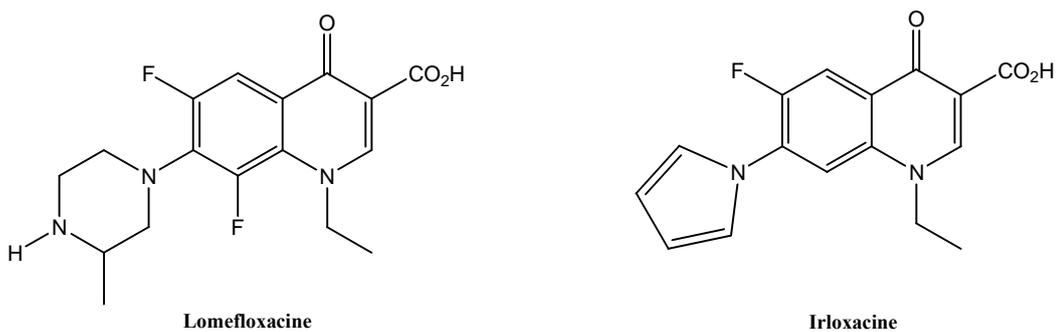


Figure 1.8

Parmi ces composés on peut citer aussi, la norfloxacin et la ciprofloxacine qui sont des antibiotiques très puissants.²³

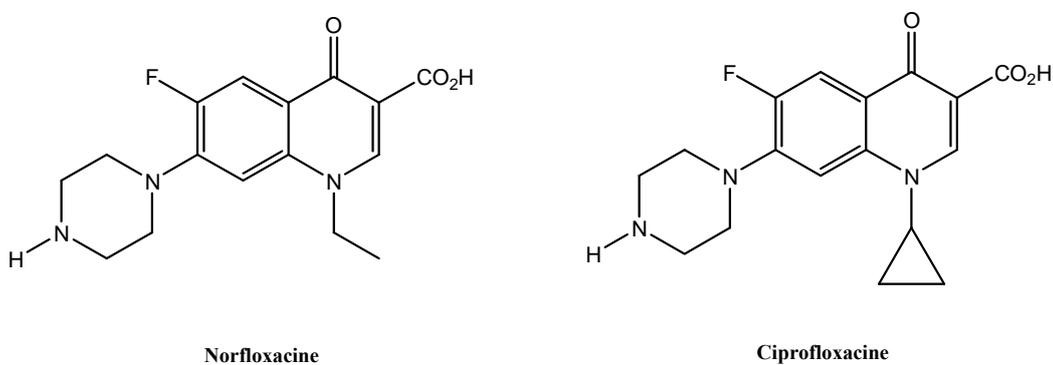


Figure 1.9

La luotonin A et B sont de nouveaux alcaloïdes quinoléiques isolés de la partie aérienne du *Peganum nigellastrum* lequel est utilisé par la médecine traditionnelle chinoise dans le traitement des rhumatismes et des inflammations. La luotonin A a prouvé une activité cytotoxique envers les cellules P-300.²⁴

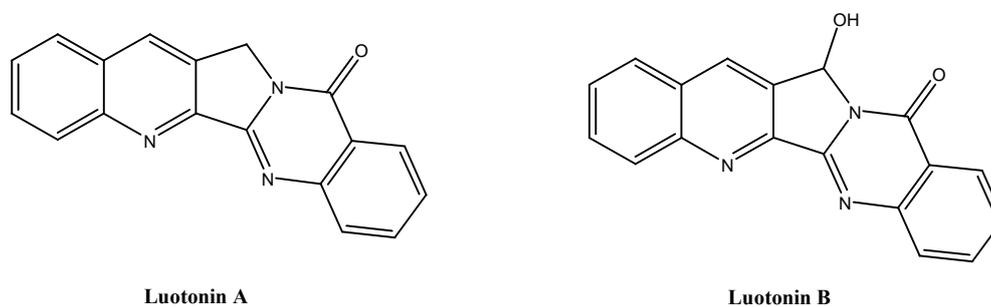


Figure 1.10

La camptothécine (CPT) est un alcaloïde pentacyclique isolé à partir d'un arbre chinois *camptotheca acuminata*. Elle a été identifiée pour la première fois en 1966 par Wall et coll.²⁵

Le développement clinique de la camptothécine a été interrompu dans les années 70.²⁶ la cible moléculaire est identifiée elle agit comme inhibiteur de la topoisomérase I. la liaison de la camptothécine au complexe ADN-topo I et l'interférence produite pendant l'étape de relégation sont reconnues comme étant son premier mécanisme d'action. La stabilisation du complexe de clivage conduit ensuite à des coupures d'ADN double brin et enfin à la mort cellulaire.

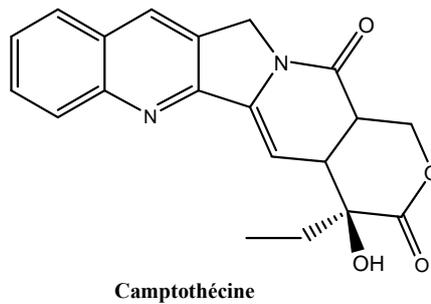


Figure 1.11

La mappicine tétracycle indolizino[1,2-b]quinoléine est plane et aromatique, molécule d'origine naturelle, issue de *Mapia foetida* Miers, connue pour ses propriétés antivirales sur HSV-1 et HSV-2, et sur les souches humaines de cytomégalovirus.^{27,28}

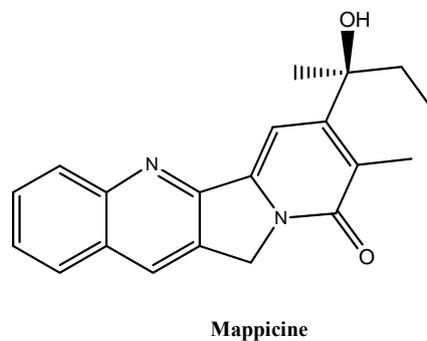


Figure 1.12

L'irinotécan (CPT-11) est un dérivé héli-synthétique de la camptothécine, montré une forte activité anti tumorale pour un large spectre de tumeurs solides humaines xénogreffées sur des souris, incluant des tumeurs de l'enfant. CPT-11 est également actif dans le traitement des cancers du colon et du poumon.^{29, 30}

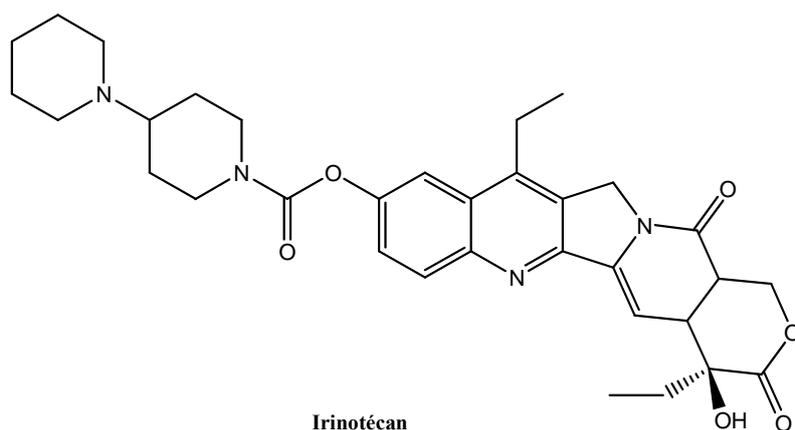


Figure 1.13

1.2.2- Méthodes de synthèse des quinoléines :

L'étude bibliographique montre que la réaction de condensation d'amines aromatiques et de dérivés carbonylés, suivie d'une cyclisation intramoléculaire, représente la voie de synthèse la plus utilisée pour accéder aux dérivés de la quinoléine.

La première synthèse de la quinoléine a été réalisée par Z. D. Skraup et coll³¹ en 1880. Cette réaction consiste à chauffer un mélange d'amine aromatique, glycérol et l'acide sulfurique concentré en présence de nitrobenzène comme agent oxydant. La réaction est illustrée dans le schéma 1.1.

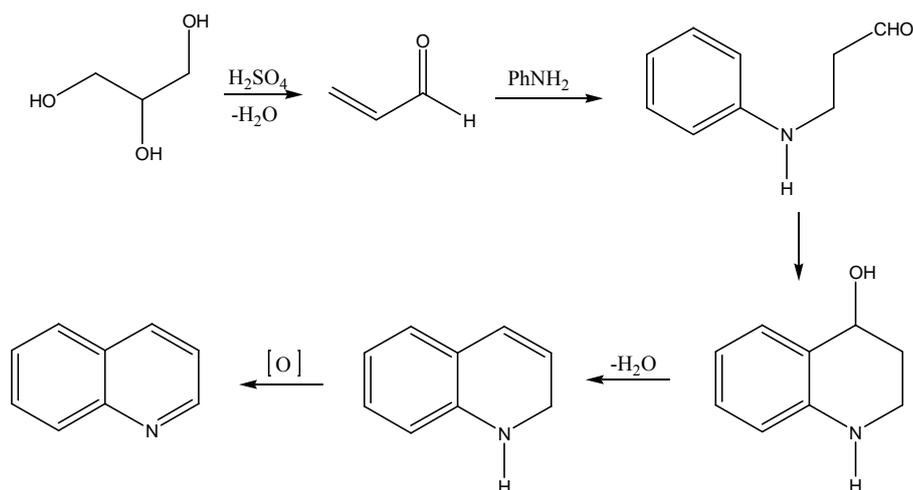


Schéma 1.1

Knor et coll³² ont synthétisé des quinolones par condensation d'une amine aromatique et d'un β -cétoster. A 140°C, pendant quatre heures, on obtient 50% du quinol-2-one, par contre on obtient

60% du quinol-4-one si on laisse le même mélange à température ambiante pendant 3 jours dans l'éthanol et comme catalyseur l'acide acétique.

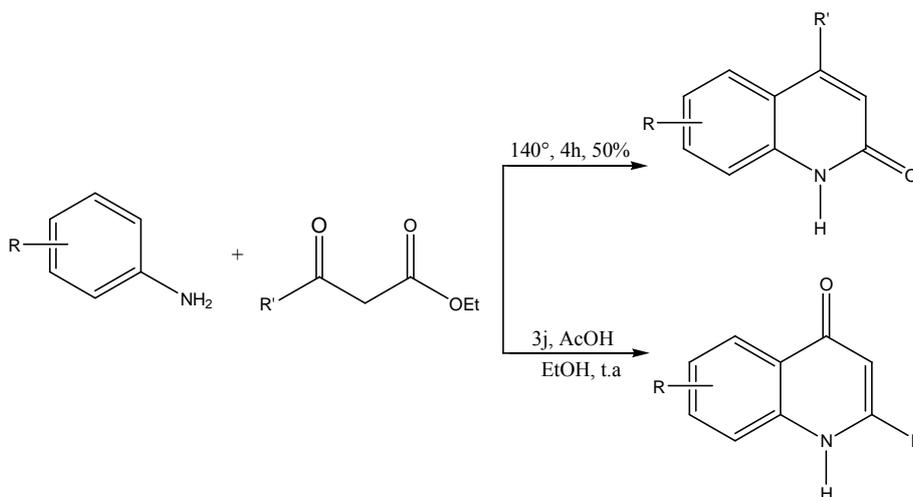


Schéma 1.2

Dans les mêmes conditions Combes et coll³³ utilisent une β-dicétone à la place d'un β-cétoester, les produits résultant sont des quinoléines substituées en positions 2 et 4 obtenues par la condensation de l'aniline avec les β-dicétones, puis la cyclisation ultérieure des aniles formés sous l'influence de l'acide sulfurique concentré et l'acide fluorhydrique anhydre à 20°C.

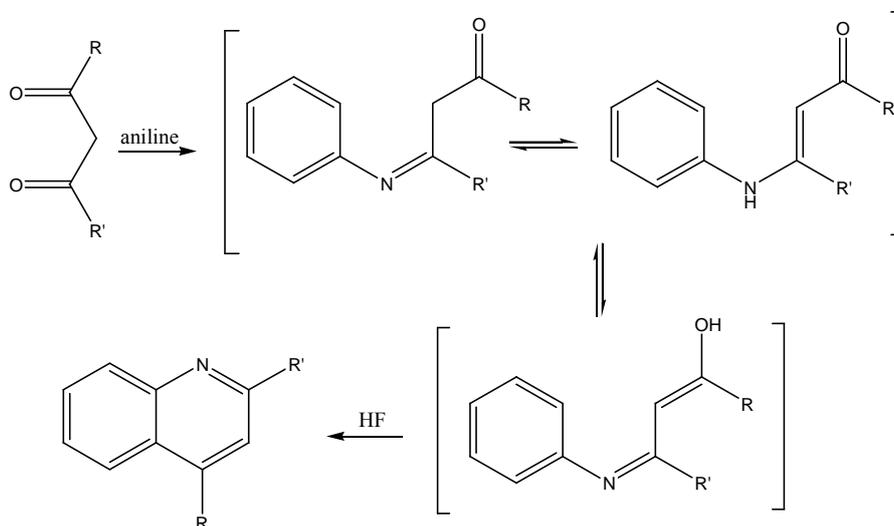


Schéma 1.3

La réaction de Friedlander et coll,³⁴ constitue une voie d'accès simple et efficace à cette catégorie de composés. La 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 dérivées quinoléiques différemment substituées selon le schéma 1.4.

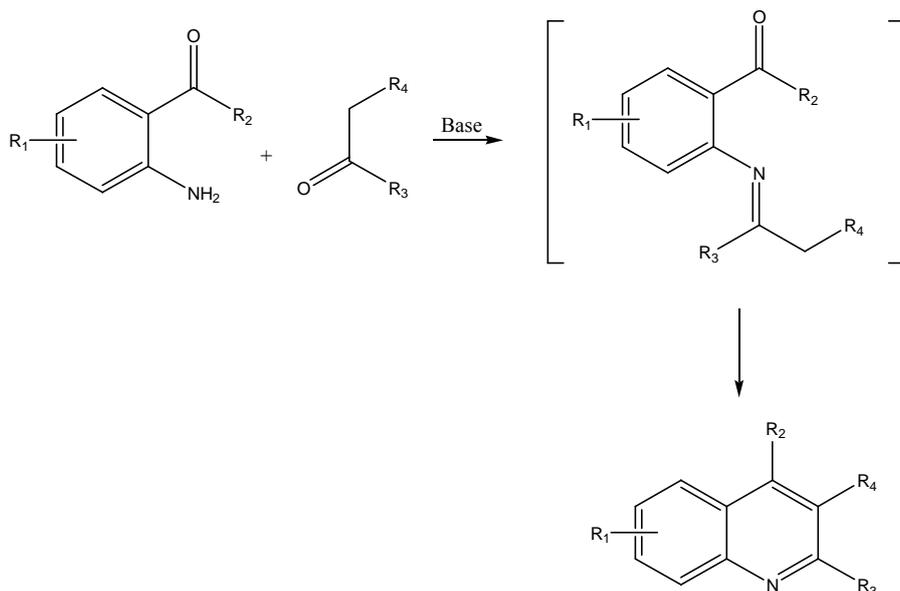


Schéma 1.4

De façon similaire, Feng et coll³⁵ ont préparé des nouvelles quinoléines par la condensation des dérivés de l'*o*-aminobenzaldéhyde et des cétones cyclique en présence d'une base faible selon les conditions de Friedlander, schéma 1.5.

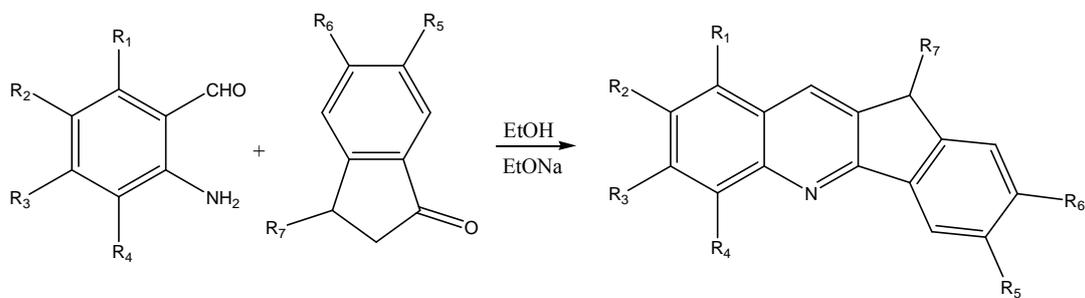


Schéma 1.5

Aurore Pottier et coll,³⁶ ont synthétisé des analogues de la camptothécine par réaction de Friedlander utilisant les *o*-aminobenzaldéhyde et la pyrrolonaphthyridine par voie thermique et par l'utilisation des micro-ondes, schéma 1.6.

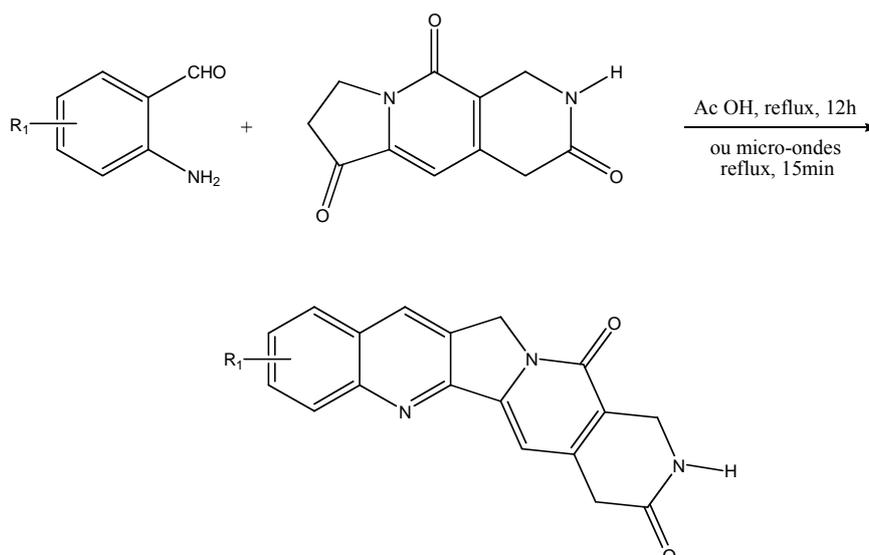


Schéma 1.6

Il y a quelques années, S. Massari et coll³⁷ ont développé au laboratoire une voie d'accès générale aux quinoléines. La cyclisation intramoléculaire des dérivés de N-aryl-N-vinylamine obtenu par condensation des amines aromatiques, à 120°C, dans un milieu acide, schéma 1.7.

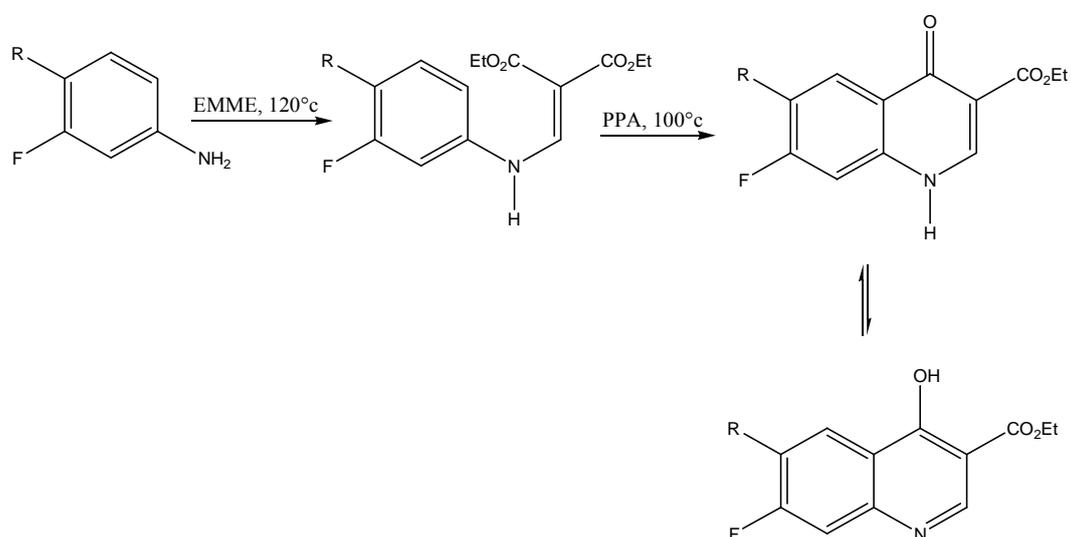


Schéma 1.7

Ghassamipour et Sardarian,³⁸ ont synthétisé 3-éthoxycarbonyl-2-méthyl-4-phénylquinoléine par la condensation de l'acétoacétate d'éthyle avec l'*o*-aminoacétophénone sous l'influence de DPA, schéma 1.8.

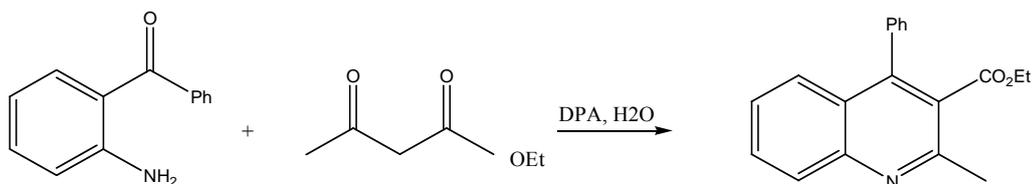


Schéma 1.8

Très récemment, Madapa et coll³⁹ ont réalisé la synthèse de 4-amino-2-méthyl-6-nitroquinoléine, par condensation de 2-cyano-4-nitroaniline avec l'acétone à 110°C, et comme catalyseur le chlorure d'étain (IV) ou chlorure stannique SnCl₄, schéma 1.9.

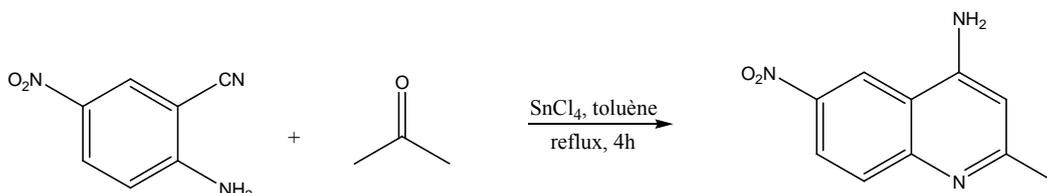


Schéma 1.9

La réaction de Baylis-Hilman^{40,41} est utilisée pour la préparation de 3-éthoxycarbonyl-4-hydroxyquinoléine à partir de 2-nitrobenzaldéhyde. Les auteurs ont fait réagir 2-nitrobenzaldéhyde avec l'acrylate d'éthyle pour conduire à l'adduit de Baylis-Hilman qui réagit avec l'acide tri-fluoroacétique à reflux 80°C pendant vingt heures, schéma 1.10.

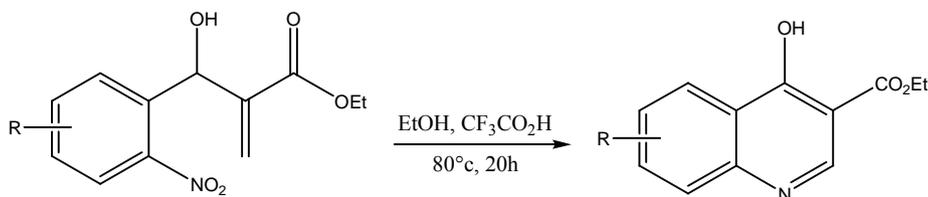


Schéma 1.10

1.2.3- Réactif de Vilsmeier en tant qu'intermédiaires réactionnels:

Le réactif de Vilsmeier est utilisé dans divers procédés synthétiques, à faire réagir un groupe aldéhyde ou un atome de chlore avec un composé aromatique et suivi d'une réaction de cyclisation. Dans de nombreux cas, le complexe de Vilsmeier est généré in situ à partir de la réaction de N,N-diméthyleformamide et d'oxychlorure de phosphore ou phosgène^{42,43}, et en suite il y a réaction avec le substrat.

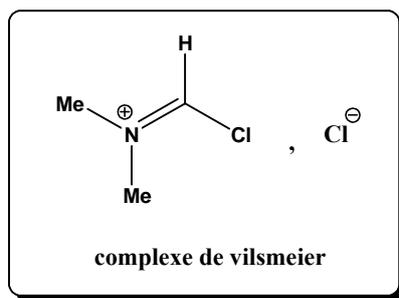


Figure 1.14

La formulation du benzène à l'aide du réactif de Vilsmeier, représente la voie de synthèse la plus ancienne et la plus connue. Cette réaction consiste à chauffer un mélange du benzène et du complexe de Vilsmeier pendant quatre heures, le mélange réactionnel est mis dans un mélange glace-eau, il conduit à la formation de la fonction aldéhyde⁴⁴, schéma 1.11.

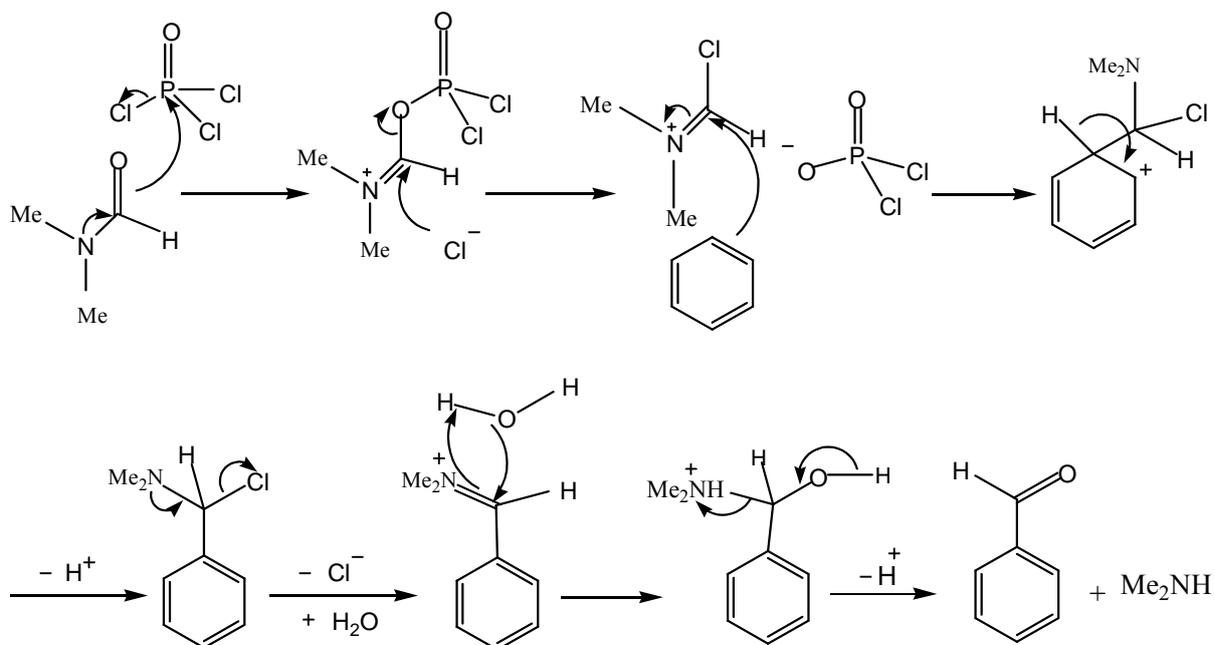


Schéma 1.11

Jean-Paul et coll⁴⁵ ont remarqué que l'action du réactif de Vilsmeier sur les 2-arylpyrroles conduit à la formation des dérivés en position 5. La séquence réactionnelle est représentée dans le schéma 1.12.

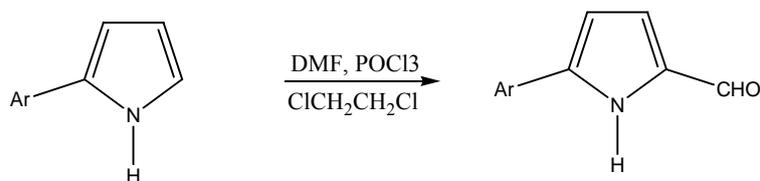


Schéma 1.12

Kazuhiko et coll⁴⁶ ont repris, en 2008, la même réaction que Jean-Paul pour la formation de l'indole en position 3 qui permet la préparation de l'acide aminé correspondant par d'autre traitement, schéma 1.13.

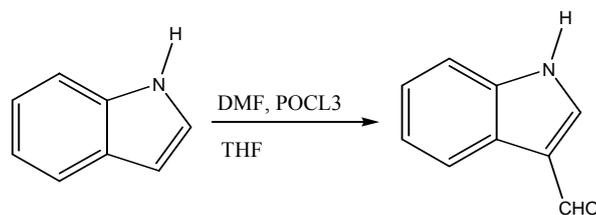


Schéma 1.13

Dipak et coll⁴⁷ ont remarqué que l'action du réactif de Vilsmeier sur les dérivés de pyrazolone, particulièrement sur le pyrazol-5-one, conduit à la 5-chloro-4-formylpyrazole correspondant schéma 1.14.



Schéma 1.14

D'autres résultats intéressants ont été obtenus dans ce domaine⁴⁸. Par la transformation de la fonction alcool d'un stéroïde en formate d'ester (méthanoate d'alkyle) en présence de DMF/POCl₃ à température ambiante avec de bon rendement, schéma 1.15.

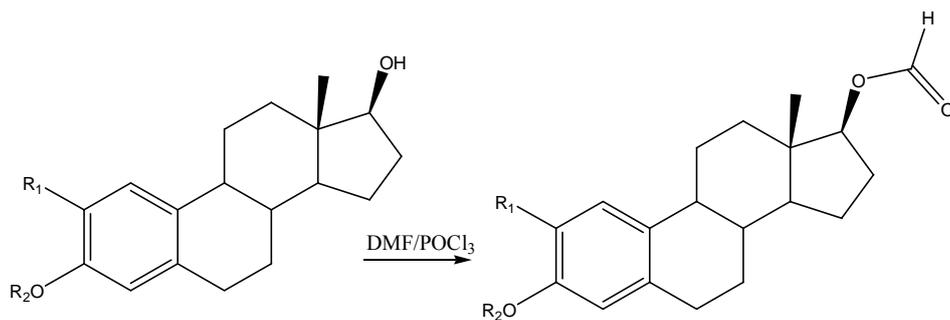


Schéma 1.15

En raison de l'intérêt des systèmes macrocycle et leur utilisation potentielle en photo dynamiques et de rayonnement X de thérapie. Plus récemment, ces systèmes ont été préparés selon Elizbarashvili et coll⁴⁹ par la formation des composés aromatiques convenablement choisis à l'aide du réactif de Vilsmeier, en suite la condensation cyclique avec hydrazine comme le montre schéma 1.16.

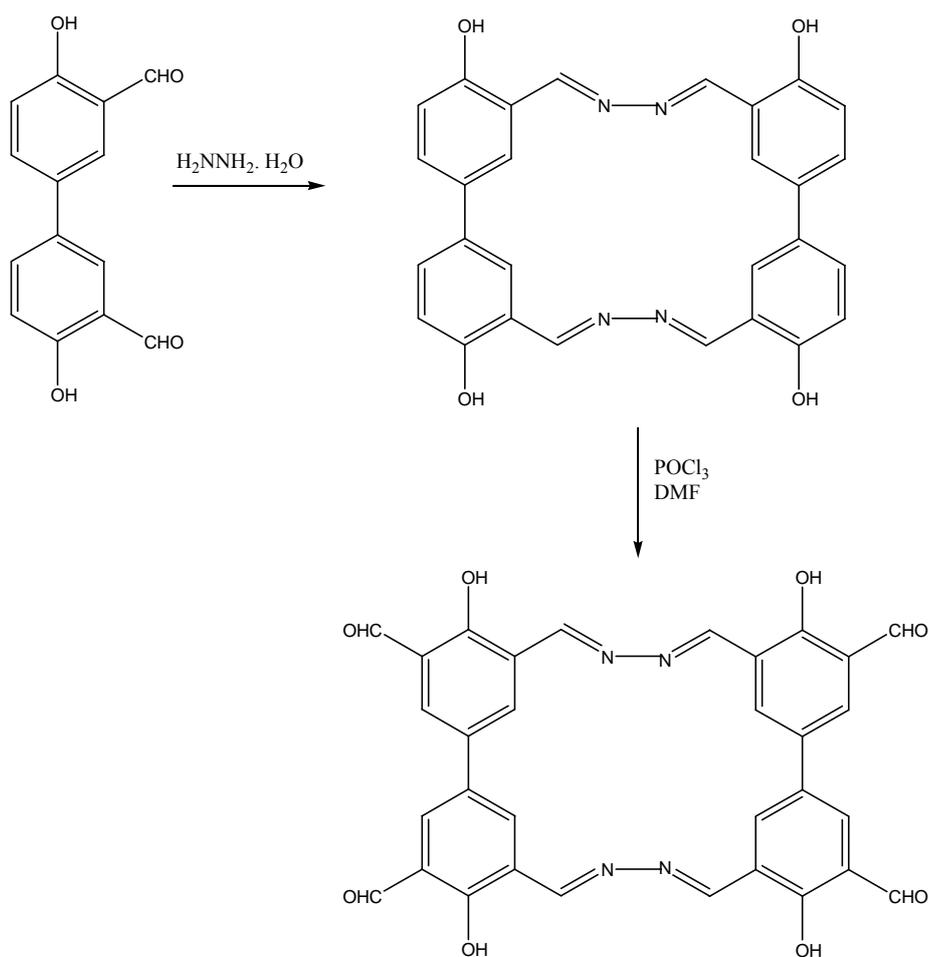
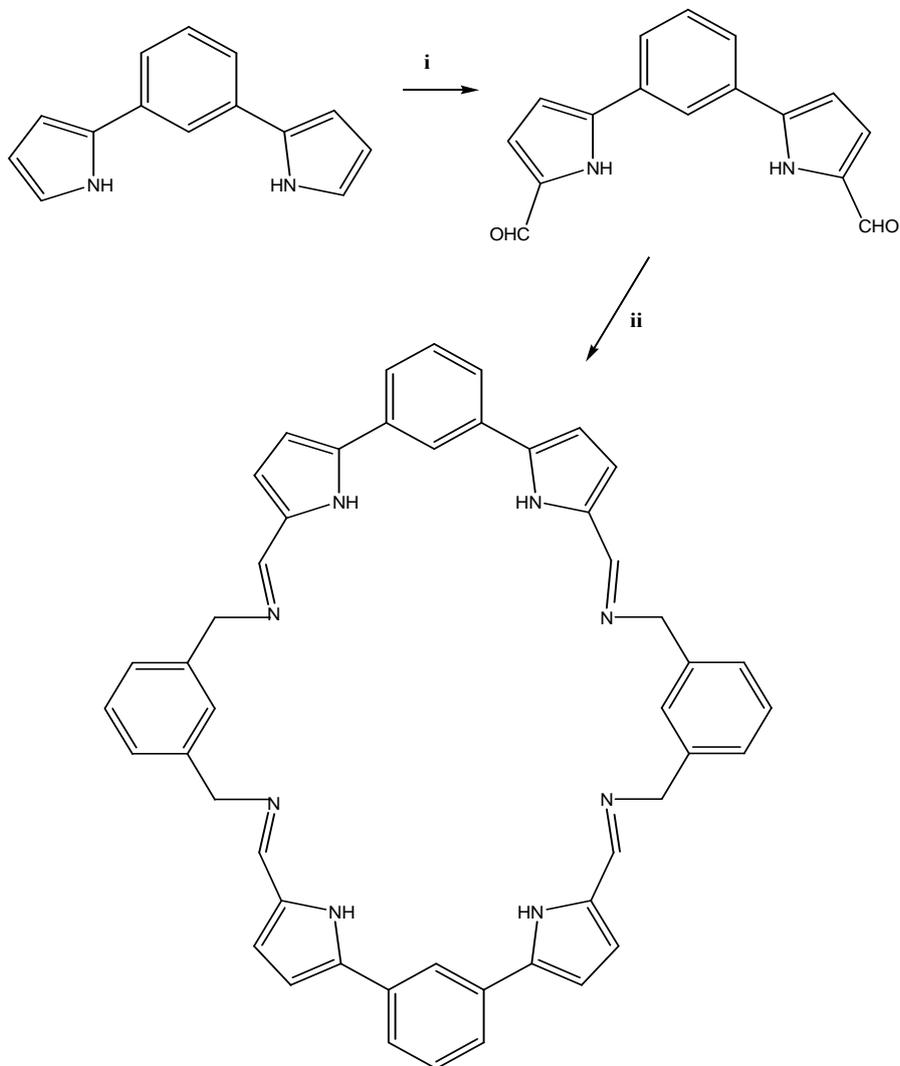


Schéma 1.16

Dans le même contexte, Dipak Prajapati et coll⁵⁰ sont parvenus à préparer des macrocycles par la formation du pyrrole dans un mélange DMF/POCl₃, suivi d'une condensation cyclique avec m-xylène diamine dans le méthanol comme solvant schéma 1.17.



(i) POCl₃/DMF, H₂O; (ii) m-xylylenediamine, methanol

Schéma 1.17

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

Les plus importants travaux publiés apparus dans ce domaine sont ceux d'Otto Meth-Cohn⁵¹ qui ont préparé plusieurs produits à noyau quinoléique par action d'un mélange de DMF/POCl₃ sur des acétanilides. Ces auteurs ont montré que la nature de la quinoléine formée est liée au rapport DMF/POCl₃ utilisé. On peut accéder aux 2-chloro-3-formylquinoléines avec le rapport

3/7 ou à des 2-chloroquinoléines en présence de 1,1,2,2-tétra chloroéthane avec le rapport 1/3. La séquence réactionnelle est résumée dans le schéma ci-dessous.

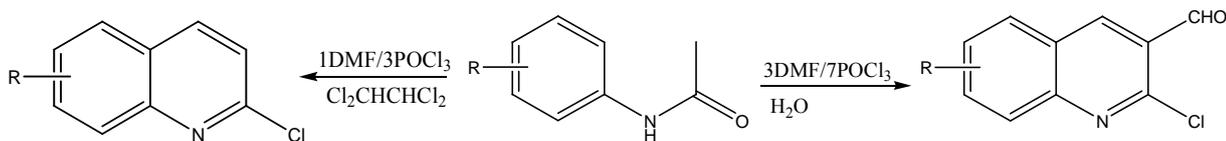


Schéma 1.18

Les même auteurs⁵¹ ont appliqué leur méthode au 1,3-diacétyl phénylène diamine qui donne le 2,8-dichloro- 3,9-diformyl 1,7-diazaphénantroline avec d'excellents rendements selon le schéma qui suit.

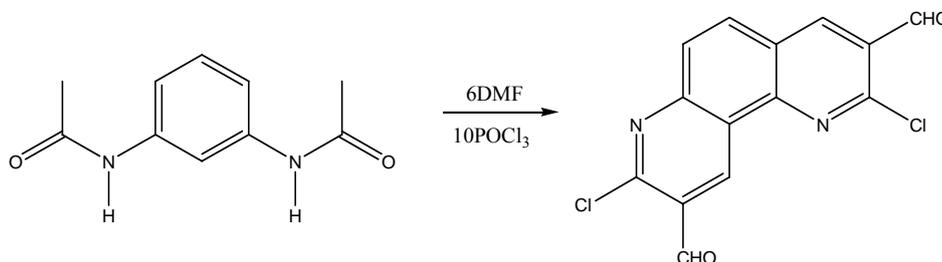


Schéma 1.19

Adams et coll⁵² ont synthétisé de dérivés quinoléiques fonctionnalisés par condensation d'une amine aromatique et un dérivé d'ester α,β -insaturé dans un mélange DMF/ POCl_3 selon le schéma 1.20.

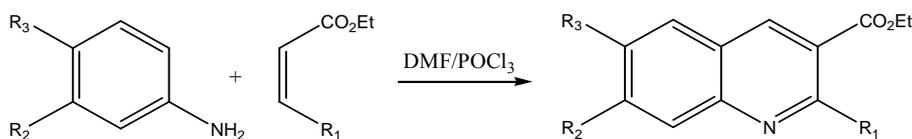


Schéma 1.20

L'acylation à température ambiante et la présence de carbonate de sodium, les dérivés de l'aniline donnent accès au 3-chloro N-phényl propionamide correspondant. Le traitement des produits obtenus par le réactif de Vilsmeier conduit au 2-chloro 3-chloro méthyl quinoléine.⁵³

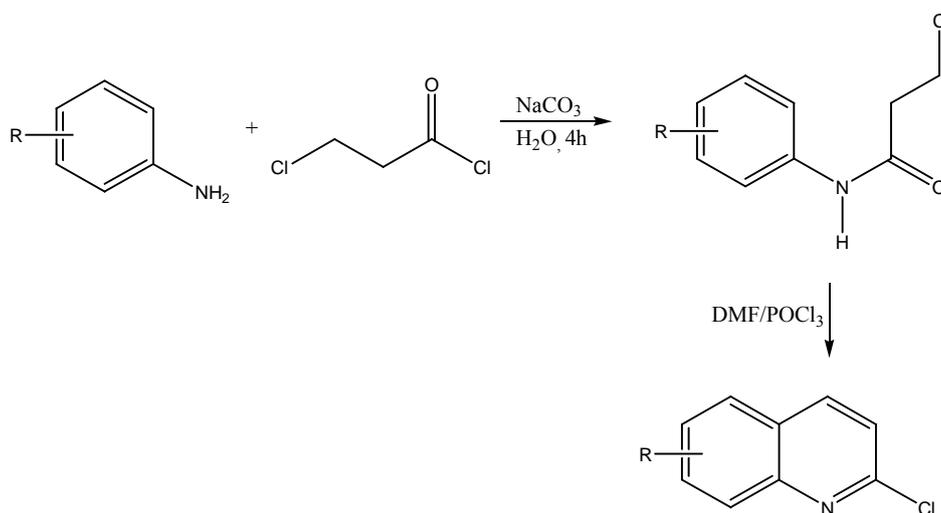


Schéma 1.21

1.3- Conclusion :

Dans ce chapitre, nous avons montré l'intérêt des dérivés quinoléiques dans le domaine biologique et en particulier dans le domaine thérapeutique. Les différents exemples d'utilisation de ce genre de dérivés montrent les remarquables succès enregistrés par cette famille de produits. Non seulement dans le domaine médical, mais aussi par leur large utilisation en tant qu'intermédiaires synthétiques.

Nous avons également montré l'intérêt du réactif de Vilsmeier dans le domaine synthétique. On a décrit quelques unes ; des méthodes d'utilisation aussi bien classiques que récentes.

Dans le deuxième chapitre nous exposerons l'intérêt biologique de quelques dérivés de tétrahydropyrroles (pyrrolidines) ainsi que les méthodes de préparation les plus importantes dans la littérature.

1.4- Références bibliographiques :

- 1/ W. Solomon, «*The Chemistry Of Alkaloides*», Van Nostrand Reinhold. Ed. S. W. Pelletie, New York, **1970**, 301. A. Korolhovas, J. H. Burckhaltre, «*Essentials Of Medicinal Chemistry* », Ed. Wiley Intescience Pub. New York, **1983**, 404.
- 2/ H. Horolhovas, *Seeds of Change*. Ed. Harper and Row, NewYork **1985**.
- 3/ M. Wall, M. Wani, C. Cook, K. Palmer, A. Phail, G. Sim, *Plant Antitumor Agents I. The Isolation and Structure of Camptothecin, a novel Alkaloid Leuyemia and Tumor Inhibotor from Camptotheca acuminata*. J. Am. Chem. Soc, **1966**, 88, 3888.
- 4/ O. Meth. Cohn, *Hétérocycles*, **1993**, 35, 539.
- 5/ A. Jackson and O. Meth. Cohn, J. C. S. Chem. Comm, **1995**, 1319.
- 6/ J. J. Wade, J. Med. Chem, **1978**, 21, 941.
- 7/ F. Dorvault, «*L'officine*», XXI^e Eddition, **1982**, p. 1331-1336.
- 8/ H. Breur, «*Atlas de la chimie*», Ed. 1, **2000**, p. 412.
- 9/ K. P. C. Vollhart, N. E.Schore, «*Traité de Chimie Organique*», 2^{ème} Ed, Ed.De Boeck- Université, **1995**, p. 1007.
- 10/ N. L. Allinger, M. P. Cava, Don C. De jong, C. R. Johnson, N. A. Lebel, C. A. Stevens, «*Chimie Organique*», Edscience/ Mc Graw-Hill, **1975**, p. 774.
- 11/ D. Barton and D. Ollis, «*Comprehensive Organic Chemistry* », 1^{ère} ed, Vol IV, **1979**, 160 et 190.
- 12/ F. Dorvault, «*L'officine*», XXI^e Eddition, **1982**, p. 346.
- 13/ F. Dorvault, «*L'officine*», XXI^e Eddition, **1982**, p. 709.
- 14/ F. Dorvault, «*L'officine*», XXI^e Eddition, **1982**, p. 1799.
- 15/ P. J. Schlagenhauf, *travel. Med*, **1999**, 6, 122.
- 16/ D. Barton and D. Ollis, «*Comprehensive Organic Chemistry* », 1^{ère} ed, Vol IV, **1979**, 160 et 190.
- 17/ S. Matar. X. Frank. R. Hocquemiller. B. Figadere, *Tetrahedron lett*. **2004**, 45, 1881-1884.
- 18/ R. Rezig, M. Chebah, S. Rhouati, S. Ducki, N. Lawrence, J. Soc. Alg. Chem, **2000**,10, 111.
- 19/ K. Laalaoui, D. Bendjeddou, H. Menasra, A. Belfaiteh, S. Rhouati, D. Satta, J. Egypt. Ger. Soc. Zool, **2003**, 95.
- 20/ C. Sissi, M. Palumbo, *Curr. Med. Chem. Anti-Cancer Agents*, **2003**, 3, 439-450.
- 21/ C. Spinorin, *Annu. Rev. Microbiol*, **1989**, 43, 601.
- 22/ P. B. Fernandes et D. T. W. Chu, «*Annual Reports Medicinal Chemistry*», A. C. Allen, Academic Press, New York, **1988**, 23, 133.

- 23/ A. Jackson and O. Meth. Cohn, J. C. S. Chem. Comm, **1995**, 1319, 46, 541.
- 24/ Z. Ma, Y. Hano, T. Nomura, Y. Chen, J. Heterocycles, **1997**, 46, P. 514.
- 25/ M. E. Wall and al, J. Am. Chem. Soc, **1966**, 88, P. 3888.
- 26/ D. F. S. Kehrler, O. Soepenber, W. J. Loos, J. Verweij, A. Sparreboom, *Anti-Cancer Drugs*, **2001**, 12, P. 89-105.
- 27/ T. R. Govindachari, K. R. Ravindrana, N. Viswanathan, «Mappicine, a mimor alkaloid from *Mappia foetida* Miers», J. Chem. Soc. Perkin Trans, **1974**, 1, P. 1215-1217.
- 28/ D. L. Comins, J. K. Saha, «Concise synthesis of Mappicine ketone and (+/)-Mappicine», J. Org. Chem, **1996**, 61, P. 9623-9624.
- 29/ T. Kuminoto, K. Nitta, T. Tanaka, N. Uehara, H. Baba, M. Takeuchi, T. Yokokura, S. Swada, T. Miyasaka, M. Mutai, *Cancer Res*, **1987**, 47, P. 5944-5947.
- 30/ A. Santos and al, *Clin. Cancer. Res*, **2000**, 6, P. 2012-2020.
- 31/ Z. D. M. Skraub, *Ber.* **1880**, 13, 2086.
- 32/ L. Knorr, *Ann.* **1886**, 236, 69, *Ibid.* **1888**, 245, 357.
- 33/ A. Combes, *Bull. Soc. Chem. France*, **1888**, 49, 89.
- 34/ R. Milcent, « *Chimie Organique Hétérocyclique* », EDP. Science, **2003**, P.419.
- 35/ Feng XU, Ding Qiao YANG, Kai Ling JIANG, Wei GUO, *Chinese Chemical Letters* Vol. 17, No. 2, pp 187-190, **2006**.
- 36/ A. pottier, «thèse de doctorat», Université de Lille I, **2003**.
- 37/ S. Massari et al. / *Bioorg. Med. Chem.* 17 (**2009**) 667–674.
- 38/ S. Ghassamipour, A. R. Sardarian / *Tetrahedron Letters* 50 (**2009**) 514–519.
- 39/ S. Madapa et al. / *Bioorg. Med. Chem.* 17 (**2009**) 203–221.
- 40/ Jae Nyoun Kim, Ka Young Lee, Heui-Suk Ham, Hyoung Rae Kim, and Eung , *Bull. Korean Chem. Soc.* **2001**, Vol. 22, N. 2, 135
- 41/ K. Y. Lee, J. N. Kim, *Chem. Soc*, 7, 23, **2002**, 939-940.
- 42/ Anton Vilsmeier; Haack, A. *Ber.* **1927**, 60, 119.
- 43/ Meth-Cohn, O.; Stanforth, S. P. *Comp. Org. Syn.* **1991**, 2, 777-794.
- 44/ *Formylation of arnee*. Campaigne, E.; Archer, W. L. *Org. Syn.*, Coll. Vol. 4, p.331 (**1963**); Vol. 33, p.27 (**1953**).
- 45/ Jean-paul. B. P, Michel. F, Roger. G, *Can. J. Chem.* 59, 2962 (**1981**).
- 46/ Kazuhiko. Takatori, Myonghui Lee and Masahiro Kajiwara *Current Radiopharmaceuticals*, **2008**, 1, 122-124
- 47/ Dipak Prajapati and Kalyan Jyoti Borah *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2007**, 3, P. 43.

- 48/ Vandana Srivastava, Arvind Singh Negi, J.K. Kumar, M.M. Gupta, short communication, 71, (2006), 632–638.
- 49/ Elizbarashvili *et al.* *J. Braz. Chem. Soc.*, Vol. 18, No. 6, 1254-1258, 2007.
- 50/ M.K.Sener *et al.*, *Turk. J. Chem.*, 30(2006), 243-251.
- 51/ O. Meth. Cohn, D. L. Taylor, *Tetrahedron Lett.* 1995, 51, 1287.
- 52/ D. R. Adams, J. N. Dominique and J. A. Perez, *Tetrahedron letters*, 1983, 517.
- 53/ R. C. Joel *et al.*, *ARKIVOC*, 2002, 257.

CHAPITRE 2

***synthèse d'une
quinoléinylypyrrolidine par
la réaction de cycloaddition
1,3 dipolaire***

2.1-Introduction :

Les pyrrolidines apparaissent dans des molécules biologiquement actives dont quelques unes sont extraites de produits naturels. Elles possèdent également une grande réactivité chimique. L'utilisation de ces molécules dans divers domaines a suscité un intérêt grandissant de la part des chimistes, ce qui s'est traduit par la recherche et la préparation de molécules originales et aussi par le développement de nouvelles^{1,2,3} méthodologies de synthèse.

Les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire mettant en jeu des ylures d'azométhine peuvent donc être catalysées par des sels métalliques mais en présence de base. Elles sont alors effectuées dans des conditions beaucoup plus douces^{4,5}.

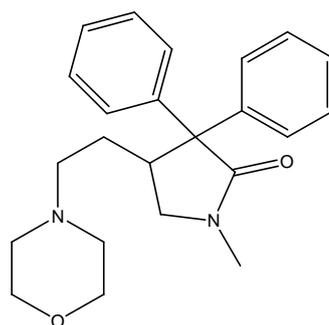
Pour la préparation des hétérocycles à cinq chaînons, en particulier les pyrrolidines, les pyrolines et les pyrroles, l'addition d'ylures d'azométhine à un alcène ou à un alcyne selon la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire reste une des méthodes les plus efficaces⁶.

Dans ce chapitre, on exposera les données bibliographiques les plus importantes sur l'intérêt biologique des dérivés tétrahydropyrroliques (pyrrolidines), ainsi que les différentes méthodes de synthèse utilisées pour la préparation de cette famille de composés.

2.2- Travaux antérieurs :

2.2.1- Intérêt biologique des dérivés de la pyrrolidine :

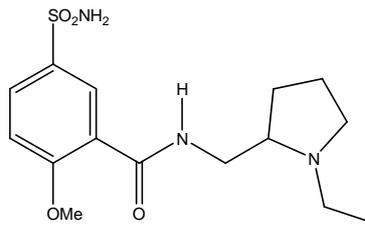
La pyrrolidine est un cycle saturé à cinq chaînons contenant un hétéroatome d'azote, il rentre également dans la structure de plusieurs molécules biologiquement actives comme Doxapram⁷ qui est utilisé à améliorer la respiration chez les patients sous anesthésie.



Doxapram

Figure 2.1

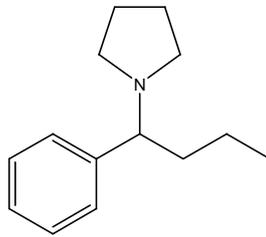
Sulpiride⁸ est utilisé dans le traitement de l'ulcère d'estomac, les céphalées et l'anxiété.



Sulpiride

Figure 2.2

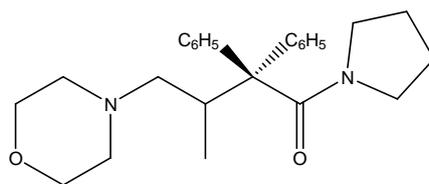
La prolintane⁹ améliore les facultés intellectuelles.



prolintane

Figure 2.3

Le Doxtromoramide¹⁰ ont prouvé leur efficacité biologique et thérapeutique contre la malaria para port à la morphine qui est synthétisé en 1957 par Jansen.



Doxtromoramide

Figure 2.4

Certains pyrrolidines comme Domistan et Méclastine sont des anti-allergiques¹¹.

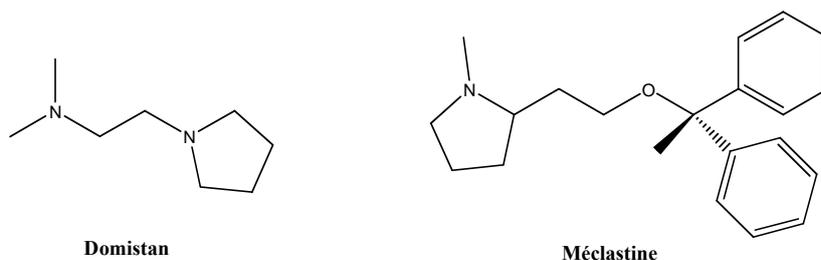


Figure 2.5

La strychnopentamine¹⁴ contenant le noyau pyrrolidine est efficace contre les tumeurs.

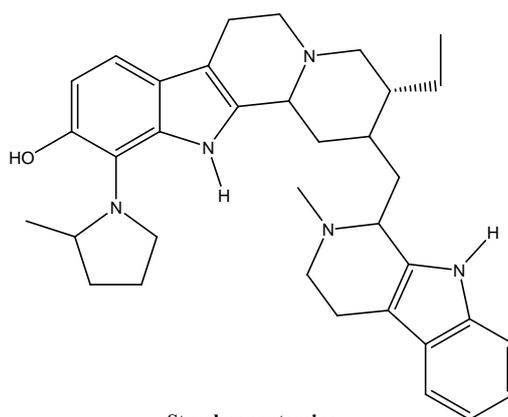


Figure 2.6

2.2.2- Rappel bibliographique sur les Méthodes de synthèse des pyrrolidines :

L'importance des dérivés de la pyrrolidine dans les différents domaines et en particulier en chimie et en biologie, a conduit au développement de nombreuses méthodes pour leurs préparations. Les dérivés de la pyrrolidine sont souvent préparés dans des conditions douces. Il existe un nombre considérable de méthodes de synthèse des dérivés de la pyrrolidine, nous décrivons les principales dans ce qui suit.

2.2.2.1- Réactions d'élimination sur les dérivés d'amines tertiaires :

Les amines tertiaires possédant à la fois un centre électrophile et un groupe partant, peuvent donner des pyrrolidines obtenues par cyclisation en présence d'un système insaturé double ou triple liaison sous l'effet d'une base.

L'amine tertiaire « A » réagit avec divers dipolarophiles (double ou triple liaison) en présence de fluorure d'argent pour conduire au pyrrolidine¹⁵ correspondant non substituée en position 2 et 5. Schéma 2.1

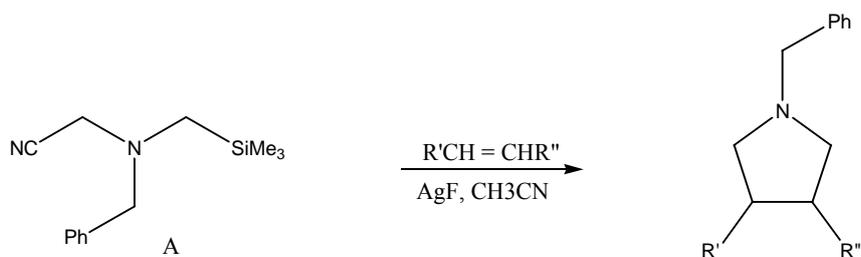


Schéma 2.1

Une réaction analogue est observée lorsque l'amine tertiaire « B » est mise en présence d'iodotriméthylsilane ou de triflate de triméthylsilane. L'ylure d'azométhine est formé après traitement par le fluorure de césium et conduit aux pyrrolidines¹⁶ non substituées en position 2 et 5. Schéma 2.2

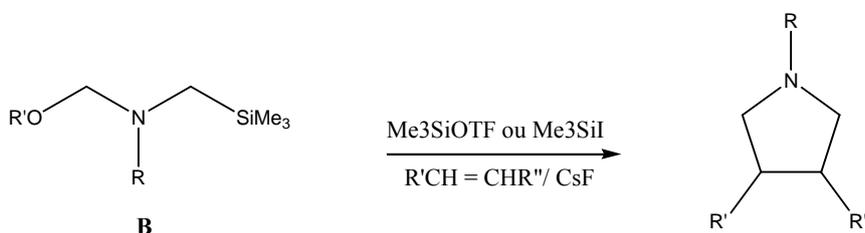


Schéma 2.2

Sekiya et coll¹⁷ ont montré que l'amine tertiaire « C » élimine une molécule de thiophénol dans des conditions basiques pour donner l'intermédiaire ylure d'azométhine. La réaction de cet intermédiaire avec divers dipolarophiles conduit à des pyrrolidines non substituées en position 5. Schéma 2.3

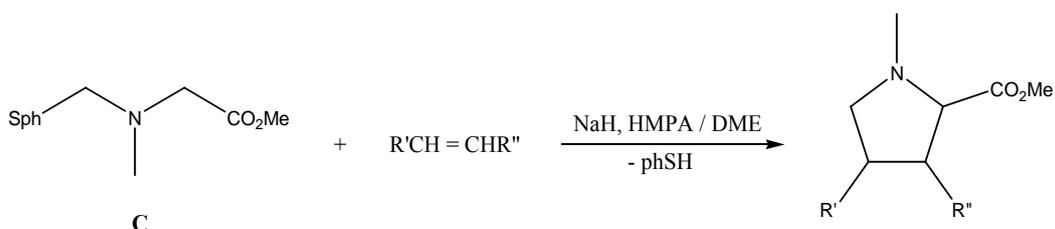


Schéma 2.3

2.2.2.2- Réactions d'aziridines avec les dipolarophiles :

La chimie des aziridines est dominée par l'ouverture du cycle conduisant à la formation de l'ylure d'azométhine, intermédiaire qui réagit avec le dipolarophile approprié pour conduire à la formation d'hétérocycles¹⁸. L'utilisation de ces ylures d'azométhine générés *in situ* à partir des aziridines¹⁹ s'est révélée efficace dans la synthèse de pyrrolidines²⁰. La cycloaddition peut être

effectuée selon deux voies : soit par une rupture de la liaison carbone-carbone²¹, soit via une rupture de la liaison C-N²² de l'aziridine. Schéma 2.4

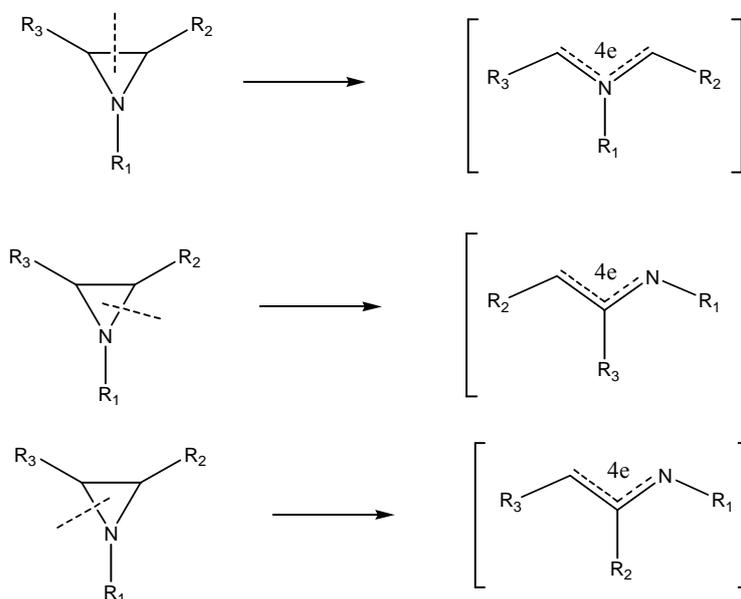


Schéma 2.4

En 1965, H. Heine et coll²³ ont montré pour la première fois que le chauffage de l'aziridine en présence de l'acétylène dicarboxylate de diéthyle au reflux dans du toluène, donne un produit cristallisé ; c'est la pyrrolidine correspondante laquelle elle a été isolée avec un rendement de 98% (Schéma 2.5). L'hydrolyse de ce composé, suivie d'une oxydation puis de décarboxylation à l'aide du chloranil donne le pyrrole.

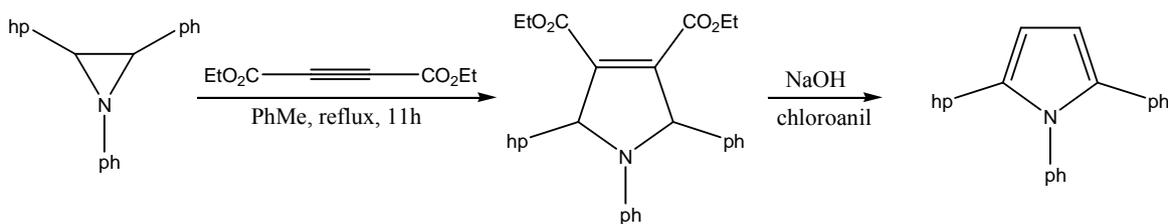


Schéma 2.5

Matsumoto et coll²⁴ ont montré que la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire de 3-benzyl 1-cyclohexyl 2-(2-théinyl) aziridine avec respectivement l'anhydride maléique, le phenylmalléimide, le fumarate de méthyle ou le maléate de méthyle (le mélange réactionnel est porté au reflux du benzène pendant seize heures) conduit aux pyrrolidines correspondants avec des bons rendements. Schéma 2.6

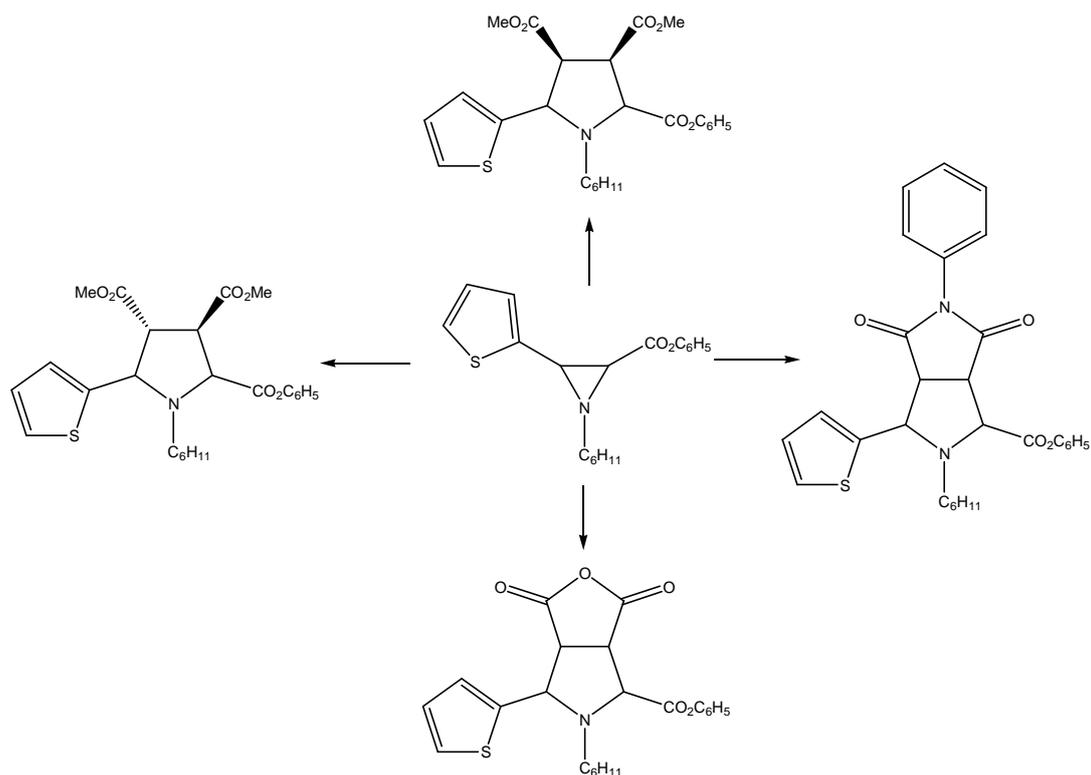


Schéma 2.6

D'autres études ont montré que le chauffage de l'aziridine contenant une double liaison carbone-carbone dans l'orthodichlorobenzène à 320°C, conduit à la formation des lactames (dérivés de pyrrolidine) de manière stéréospécifique, via une réaction de cycloaddition 1,3 dipolaire intramoléculaire mais avec des rendements faibles²⁵ Schéma 2.7.

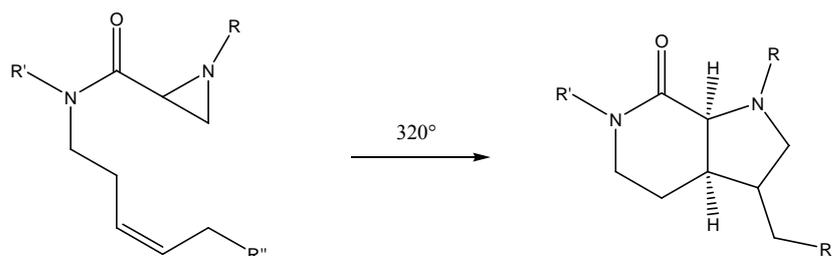


Schéma 2.7

2.2.2.3- Réactions des α -aminoacides avec les composés carbonylés :

La décarboxylation des α -aminoacides catalysée par les dérivés carbonylés a fait l'objet de nombreux travaux²⁶⁻²⁸. Cependant l'utilisation de ces composés comme précurseur d'ylure d'azométhine dans les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire. Rizzi le premier^{29,30} a proposé l'intermédiaire ylure d'azométhine pour rendre compte de la formation de l'oxazolidine obtenue par le chauffage de la sarcosine à 170°C dans un excès de benzophénone. Schéma 2.8

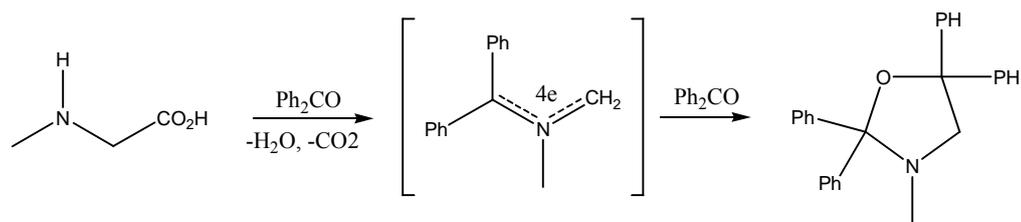


Schéma 2.8

A- Réactions intermoléculaires :

La réaction des α -aminoacides et du formaldéhyde vis-à-vis des différents dipolarophiles conduit à la formation des pyrrolidines non substituées en position 2 et 5 avec de bons rendements^{29,30} Schéma 2.9.

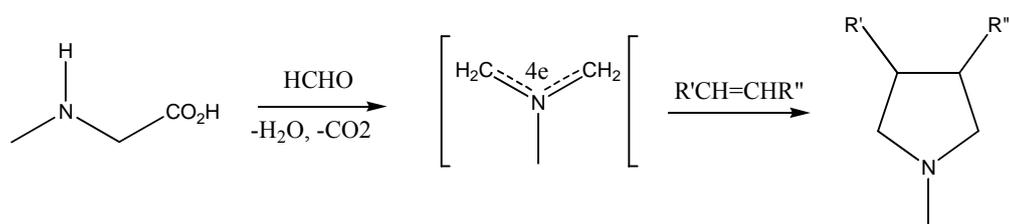


Schéma 2.9

Grigg et coll³¹⁻³² ont repris le travail effectué par Rizzi en l'appliquant à la synthèse de pyrrolidines polycycliques. Ils ont montré que les α -aminoacides primaires cycliques conduisent à la formation d'ylures d'azométhine qui peuvent être piégés par divers dipolarophiles. Schéma 2.10

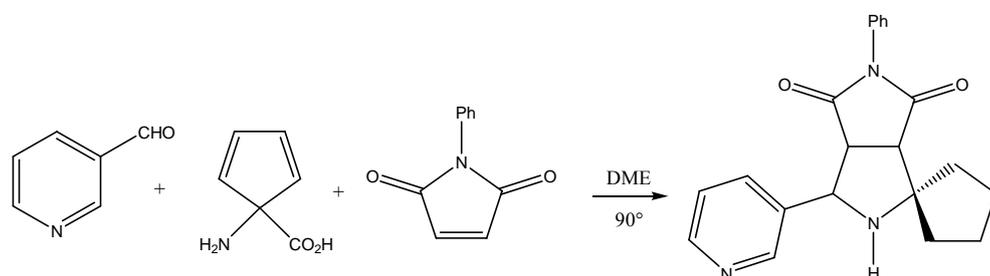


Schéma 2.10

En suivant la méthode de J. Mortier et coll³³, quelques dérivés quinoléiques pyrrolidiniques intéressants ont été préparés selon une addition cyclique 1,3-dipolaire, en faisant réagir quelques dérivés des esters quinoléiques α , β -insaturés avec la sarcosine en présence du paraformaldéhyde³⁴ schéma 2.11.

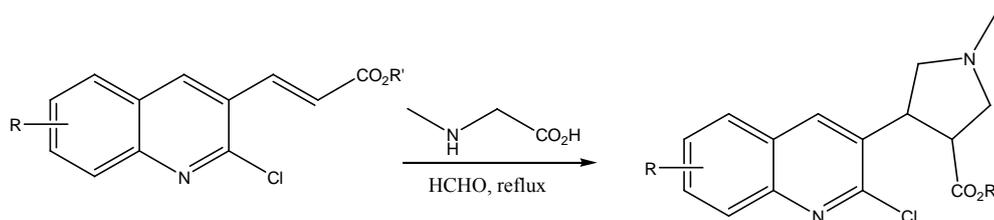


Schéma 2.11

B- Réactions intramoléculaires :

Wang et coll³⁵ ont montré que la sarcosine réagit avec l'aldéhyde O-allyl salicylique pour donner, au reflux du toluène, la pyrrolidine avec un bon rendement, par une réaction de cycloaddition intramoléculaire (3+2) selon le schéma 2.12.

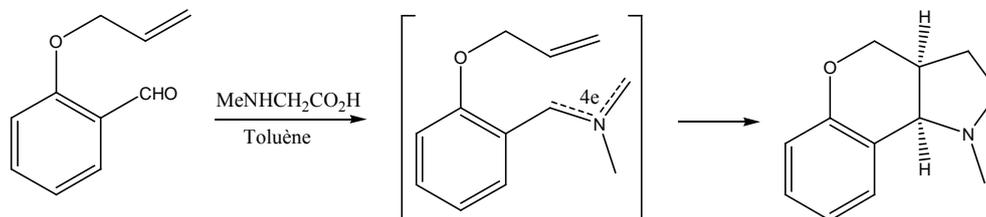


Schéma 2.12

Grigg et coll³¹ ont repris le travail effectué par Rizzi en l'appliquant à la synthèse de pyrrolidines polycycliques. Ils ont montré que les α -aminoacides primaires et secondaires conduisent à l'intermédiaire ylure d'azométhine qui peut être piégés par un système insaturé. L'aldéhyde O-allyl salicylique avec la proline et la pipécoline conduisant à la pyrrolidine correspondante. Schéma 2.13.

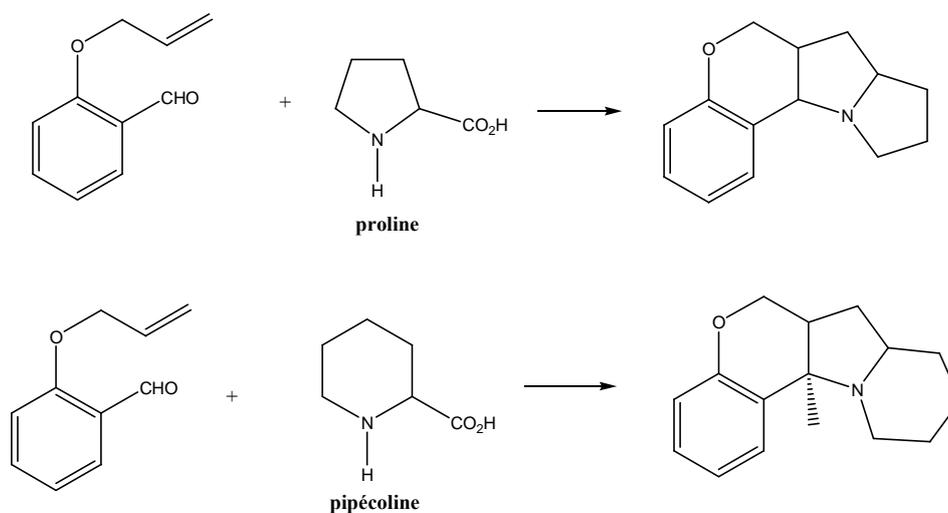


Schéma 2.13

2.2.2.4 -Réactions des α -amino esters avec les composés carbonylés :

La réaction des α -amino esters primaires et secondaires avec les composés carbonylés conduit à l'intermédiaire ylure d'azométhine, à son tour réagit avec des alcènes pour fournir des pyrrolidines attendues³⁶. Schéma 2.14

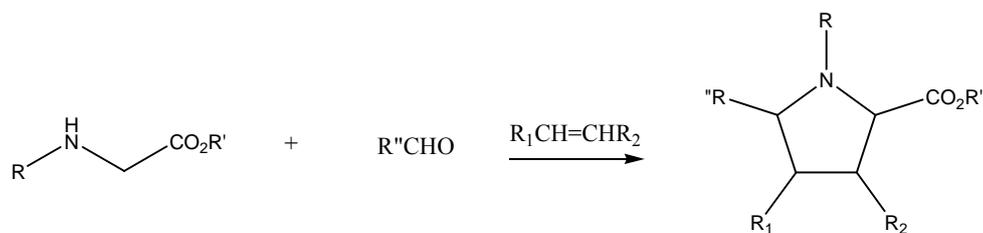


Schéma 2.14

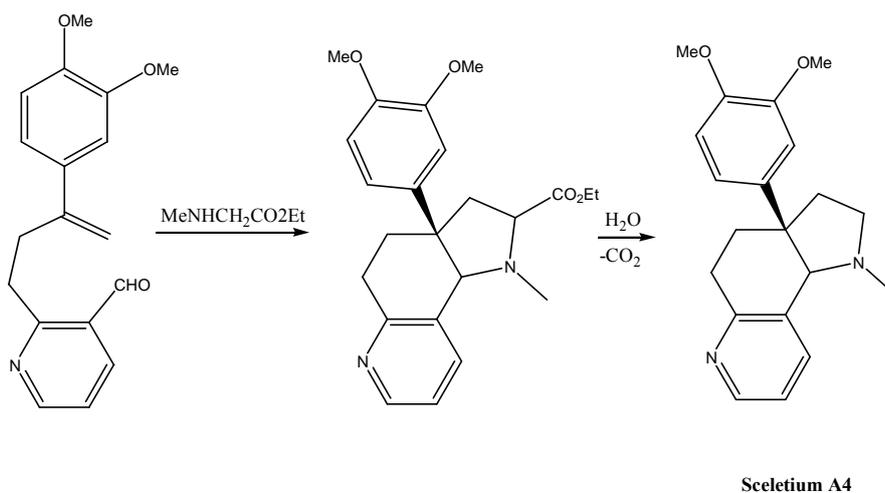
A- Réactions intramoléculaires :

Peu de travaux sur ce sujet ont été publiés dans la littérature. La réaction d'un aldéhyde avec le sarcosinate d'éthyle conduit à la pyrrolidine polycyclique, par cycloaddition dipolaire 1,3 intramoléculaire d'ylure d'azométhine³⁷ Schéma 2.15.



Schéma 2.15

Cette réaction a été utilisée comme étape clé pour la synthèse des alcaloïdes. L'aldéhyde insaturé et le sarcosinate d'éthyle conduit selon une réaction intramoléculaire de cycloaddition 1,3 dipolaire à un produit, par chauffage à 180°C. L'hydrolyse et la décarboxylation de l'acide aminé donnent l'alcaloïde Scelletium A4 avec 87% de rendement³⁸ Schéma 2.16.



Scelletium A4

Schéma 2.16

Le chauffage à reflux dans du toluène, de l'aldéhyde insaturé O-allyl salicylique avec l'aminomalonate de méthyle permettait de récupérer, après méthode chromatographique, la pyrrolidine³⁹ correspondante avec un rendement de 30% Schéma 2.17.

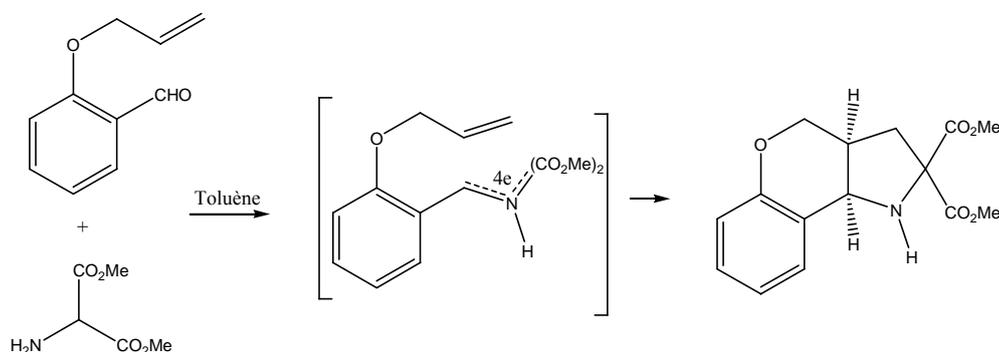


Schéma 2.17

De même, le N-allyl formyl 2-pyrrole conduit à la pyrrolidine par réaction avec l'aminomalonate de méthyle³⁶ Schéma 2.18.

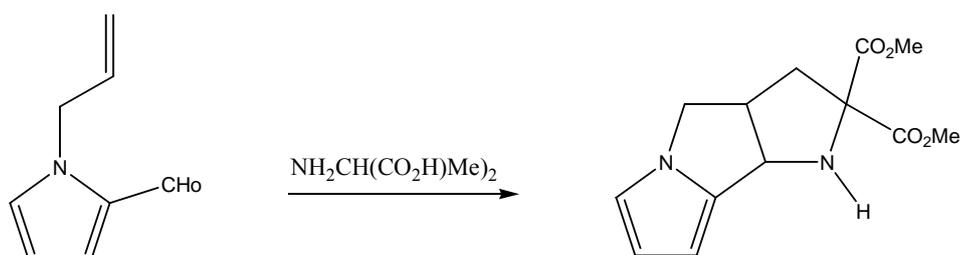


Schéma 2.18

B- Réactions intermoléculaires :

Le mélange de N-benzyl glycinate de méthyle, de benzaldéhyde et de maléate de méthyle, conduit par chauffage à reflux dans du toluène, à la pyrrolidine³⁶ attendue différemment substituées avec un rendement de 75% Schéma 2.19.

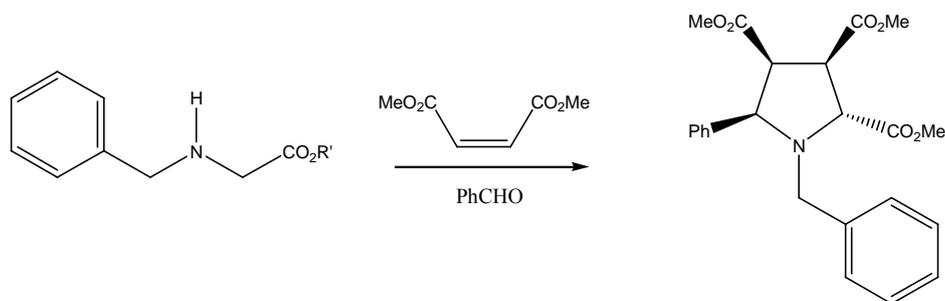


Schéma 2.19

Dans les mêmes conditions³⁶, la pipécolinate d'éthyle avec la N-méthyle maléimide, dipolarophile de configuration Z bloquée, on obtient deux produits A et B de stéréochimies différentes. Schéma 2.20.

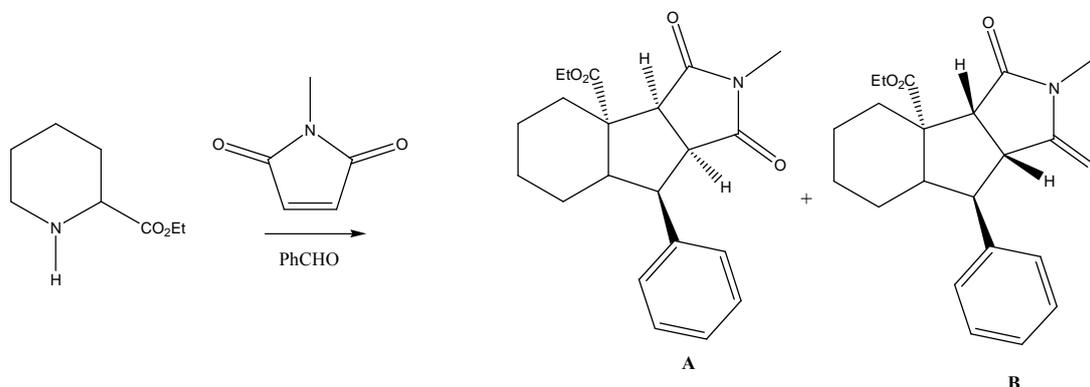


Schéma 2.20

Dans le toluène, après deux heures de reflux et sous agitation, le N-benzyl glycinate de méthyle réagit avec le paraformaldéhyde en excès³⁶. Un mélange de deux pyrrolidines diastéréoisomères non substitués en position 5 est obtenu dans le rapport 4/1. Schéma 2.21.

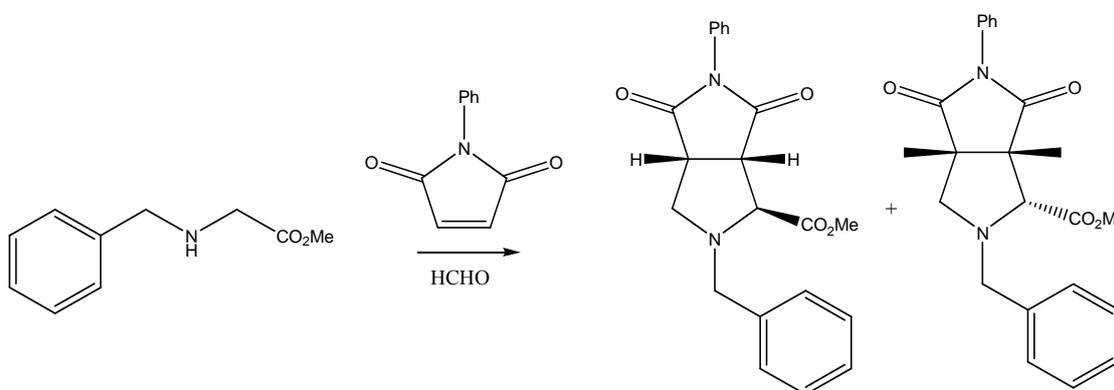


Schéma 2.21

2.2.2.5- Réactions des α -imino esters avec les dipolarophiles :

De nombreux travaux et études étaient consacrés à la réaction de cycloaddition 1,3 dipolaire, depuis la découverte par R. Huisgen des dipôles 1,3 précurseurs des cycloadditions⁴⁰. La réaction de cycloaddition reste le meilleur moyen pour la création de nouveaux centres chiraux dans les molécules organiques⁴¹.

Les imines dérivés d' α -amino esters ou d' α aminonitriles, donnent accès aux composés pyrrolidiniques en présence d'un alcène activé et d'une base forte tel que : le méthanolate de méthyle, les anions de lithiens, ou les hydrures^{42,43}.

Ces réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire mettant en jeu des ylures d'azométhine, peuvent donc être catalysées par des sels métalliques mais en présence de base. Elles sont alors effectuées dans des conditions beaucoup plus douces⁴⁴.

A- Les réactions catalysées par les sels d'argent (AgI) :

Le premier exemple d'une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire stéréosélective utilisant un ylure d'azométhine en présence d'un acide de Lewis et d'un ligand chiral a été rapporté en 1991⁴⁵. La réaction de l'imine **A**, l'acrylate **B** et en présence de CoCl_2 comme catalyseur, donne le composé pyrrolidinique **C** avec un rendement de 45%. Schéma 2.22.

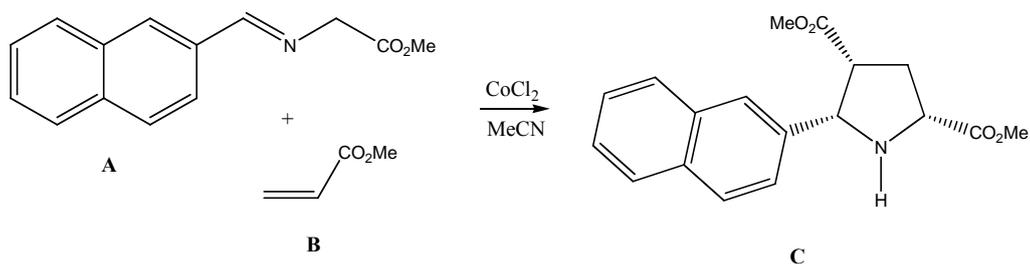


Schéma 2.22

Le rendement est relativement faible. Une autre réaction a été menée afin d'améliorer les rendements ainsi que la stéréosélectivité en utilisant le dipolarophile (l'acrylate **B**) comme solvant de la réaction. Schéma 2.23

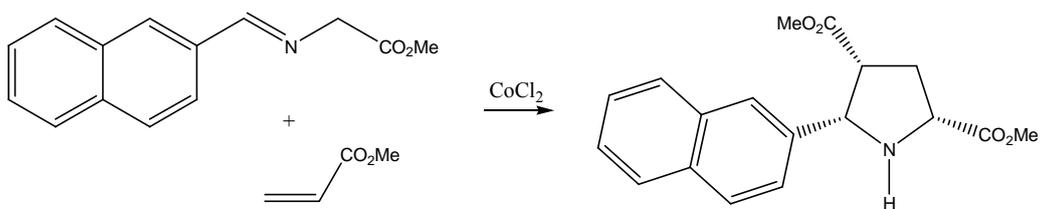
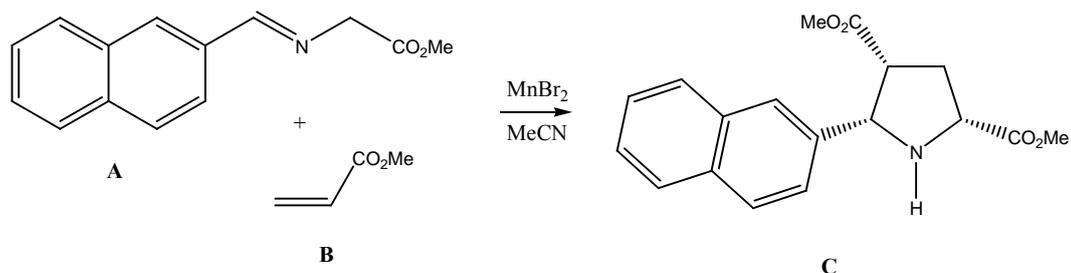


Schéma 2.23

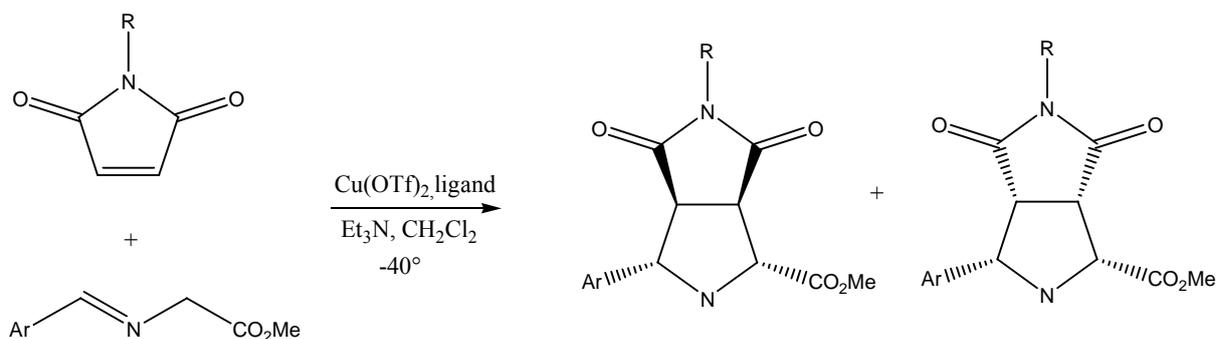
B- Les réactions catalysées par le Manganèse II (MnII) :

Des tentatives avec le bromure de manganèse (MnBr_2), dans les réactions discutées précédemment ont été réalisées. Cependant cet acide de Lewis a montré une efficacité plus faible que celle observée avec les sels à base de Cobalt⁴⁵. L'utilisation d'une quantité équimolaire du MnBr_2 donne le composé pyrrolidinique avec un rendement de 64%. Schéma 2.24



C- Les réactions catalysées par le Cuivre II (CuII) :

Les méthodes de synthèse utilisant des réactifs ou des acides de Lewis à base de Cuivre II (CuII) sont des voies de synthèse très utiles et ont trouvées leurs applications dans la synthèse de plusieurs molécules de structure complexe. Une étude portant sur la réaction de la *N*-phénylmaléimide avec des dérivés d'arylidène amino acétate de méthyle utilisant $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ en présence de la triméthylamine a été rapportée schéma 46⁴⁶.



D- Les réactions catalysées par le zinc (Zn II) :

Les dérivés d'oxazoline sont largement utilisés comme des ligands chiraux dans plusieurs synthèses stéréosélectives qui utilisent un métal⁴⁷. Les ligands possédant le noyau oxazoline ont été utilisés dans les réactions de cycloaddition stéréosélectives d'ylures d'azométhine *N*-métallés en présence d'un acide de Lewis à base de ZnII ⁴⁸. Parmi les ligands qui ont été utilisés, il a été démontré que le ligand **B** est le plus efficace.

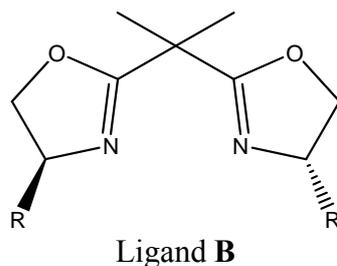


Figure 2.7

La réaction de l'imine **A** avec l'acrylate de méthyle en présence de $\text{Zn}(\text{OTf})_2$, du ligand **B** et de la triéthylamine, donne le produit cyclisé **C** avec un rendement de 78%. Schéma 2.26.

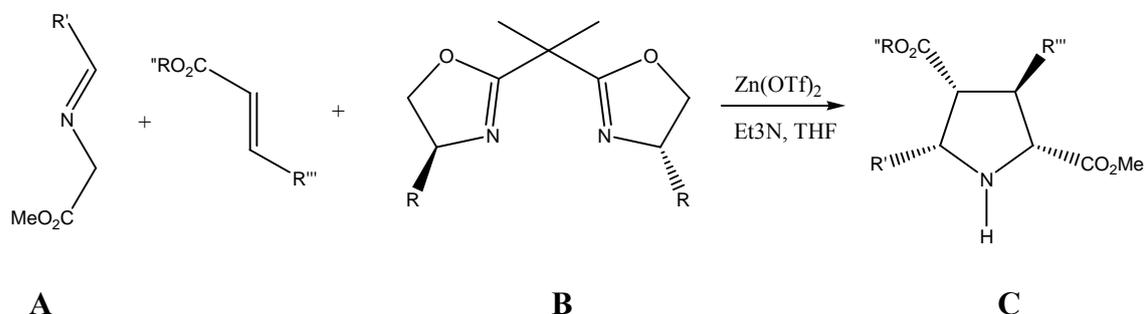


Schéma 2.26

L'étude détaillée des conditions et autres facteurs de la réaction a montré que l'utilisation d'un solvant peu polaire, tel l'éther et le tétrahydrofurane... augmente le rendement de la réaction. On notera également, dans le cas de cette étude, que la variation de la quantité de la triéthylamine n'a aucune influence sur la réaction. Il a été démontré aussi que le rendement et l'énantiosélectivité dépendent de la structure du dipolarophile.

E- Les réactions catalysées par le lithium (Li I) :

La condensation à la température ambiante, de l'ylure d'azométhine N-métallé, obtenu par action de base (triéthylamine) en présence de bromure de lithium sur des imines dérivées de 2-aminoesters, avec des oléfines activées par un groupement électro attracteur, conduit avec une grande régiosélectivité à la formation de la pyrrolidine de stéréochimie bien définie⁴⁹ Schéma 2.27

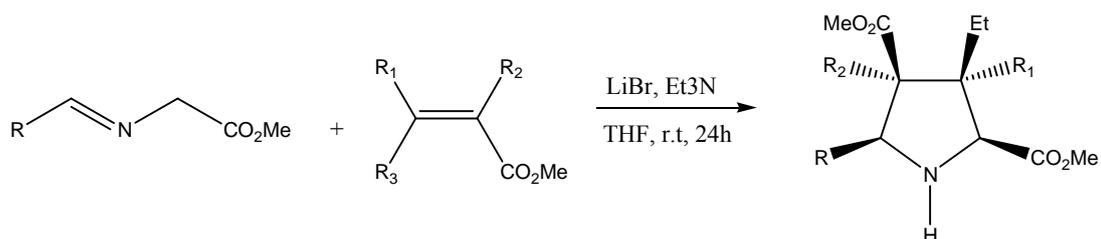


Schéma 2.27

P. Hollinhead⁵⁰ utilise, pour accéder aux pyrrolidines polysubstituées, une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire sur un support solide. En effet, le greffage sur la résine du 3-hydroxyacétophénone, suivie d'une réaction d'aldolisation en milieu éthanolique et en présence de soude, permet l'accès au dipolarophile **A**. L'addition de benzyldèneaminoacétate de méthyle en présence du DBU et de bromure de lithium conduit à la formation de la pyrrolidine correspondante **B**, mais avec un rendement moyen (45%). Schéma 2.28.

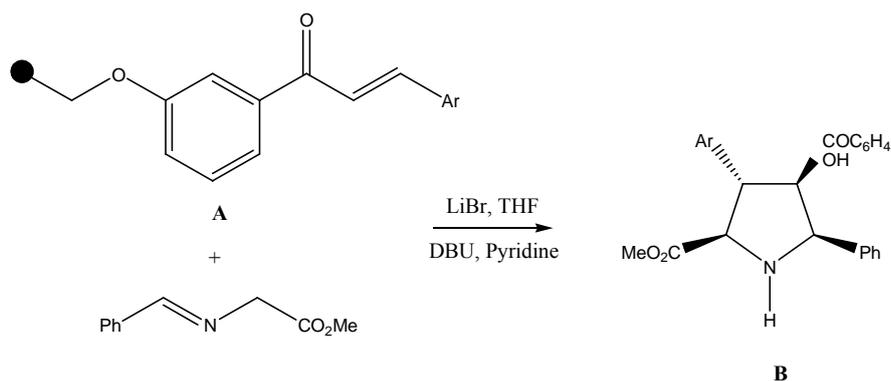


Schéma 2.28

Les esters α,β insaturés quinuclidiniques **A** ont été utilisés comme dipolarophiles, pour la préparation de dérivés pyrrolidinylquinoléiques via la réaction de cycloaddition 1,3 dipolaire. L'utilisation le benzylidèneimine du glycinate de méthyle comme précurseur de l'ylure d'azométhine, le bromure de lithium comme catalyseur et la triéthylamine comme base (Schéma). La réaction se déroule dans des conditions douces (dans le THF anhydre et à température ambiante) et conduit, à la formation de pyrrolidines **B** polysubstituées avec de bons rendements⁵¹. Schéma 2.29

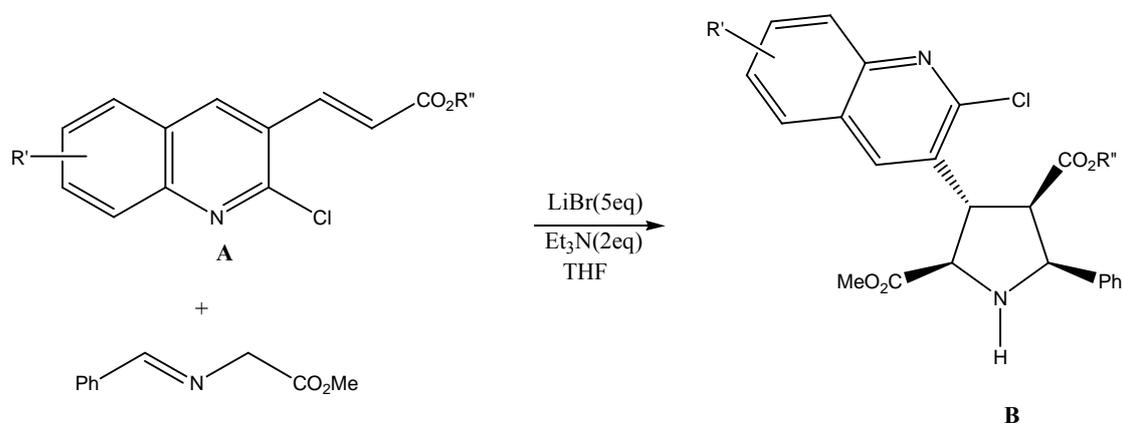


Schéma 2.29

2.3- Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire :

Dans cette partie, nous donnerons un bref aperçu bibliographique qui portera essentiellement sur les méthodes les plus utilisées pour la préparation des dipôles 1,3 réactifs clés dans la réaction de cycloaddition.

Les réactions de cycloaddition dipolaire 1,3 constituent une méthode de choix pour la synthèse des hétérocycles. Ces réactions résultent de l'addition d'un dipôle 1,3 (système à 4 électrons π délocalisés sur 3 centres) à une liaison multiple (système à 2 électrons π) et conduisent

à des hétérocycles à cinq chaînons par formation de deux nouvelles liaisons sigma de structures diversifiées et hautement fonctionnalisées Schéma 2.30

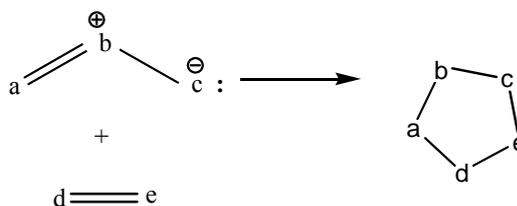


Schéma 2.30

R. Huisgen⁵² a été le premier à donner le concept général des réactions de cycloaddition dipolaire 1,3 qui ont depuis fait l'objet de nombreuses études synthétiques et théoriques. Ces études ont conduit à la préparation d'un très grand nombre d'hétérocycles à cinq chaînons ayant des applications dans divers domaines. R. Huisgen a défini le dipôle 1,3 comme étant une structure de résonance zwitterionique, portant une charge négative localisée sur une extrémité, qui réagit avec un système insaturé (dipolarophile) pour former un produit cyclisé pentagonal.

Schéma 2.31

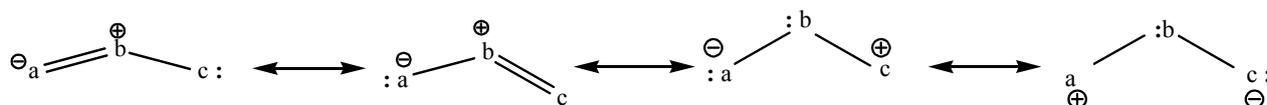


Schéma 2.31

Ce même auteur a montré, sur la base de modèles expérimentaux, que l'orbitale de type anion allylique (quatre électrons répartis sur trois orbitales π parallèles) était responsable de la réaction de cycloaddition et que les dipôles 1,3 contenant un hétéroatome présentent une propriété d'ambivalence (nucléophile et électrophile à la fois) suggérant qu'une représentation de l'anion allylique portant deux charges de signes opposées localisées sur les extrémités du système serait plus conforme.

l'addition d'un dipôle 1,3 tels les azides⁵², les oxydes de nitrile⁵³, les diazocomposés⁵⁴ ou les nitrones⁵⁵, sur des systèmes à liaisons multiples (alcènes, alcynes...), conduit à la formation de triazolines, isoxazoles, pyrazolines, isoxazolines... Quelques exemples d'utilisation de ce type de molécules dans les réactions de cycloaddition 1,3 dipolaire sont exposés dans la figure suivante.

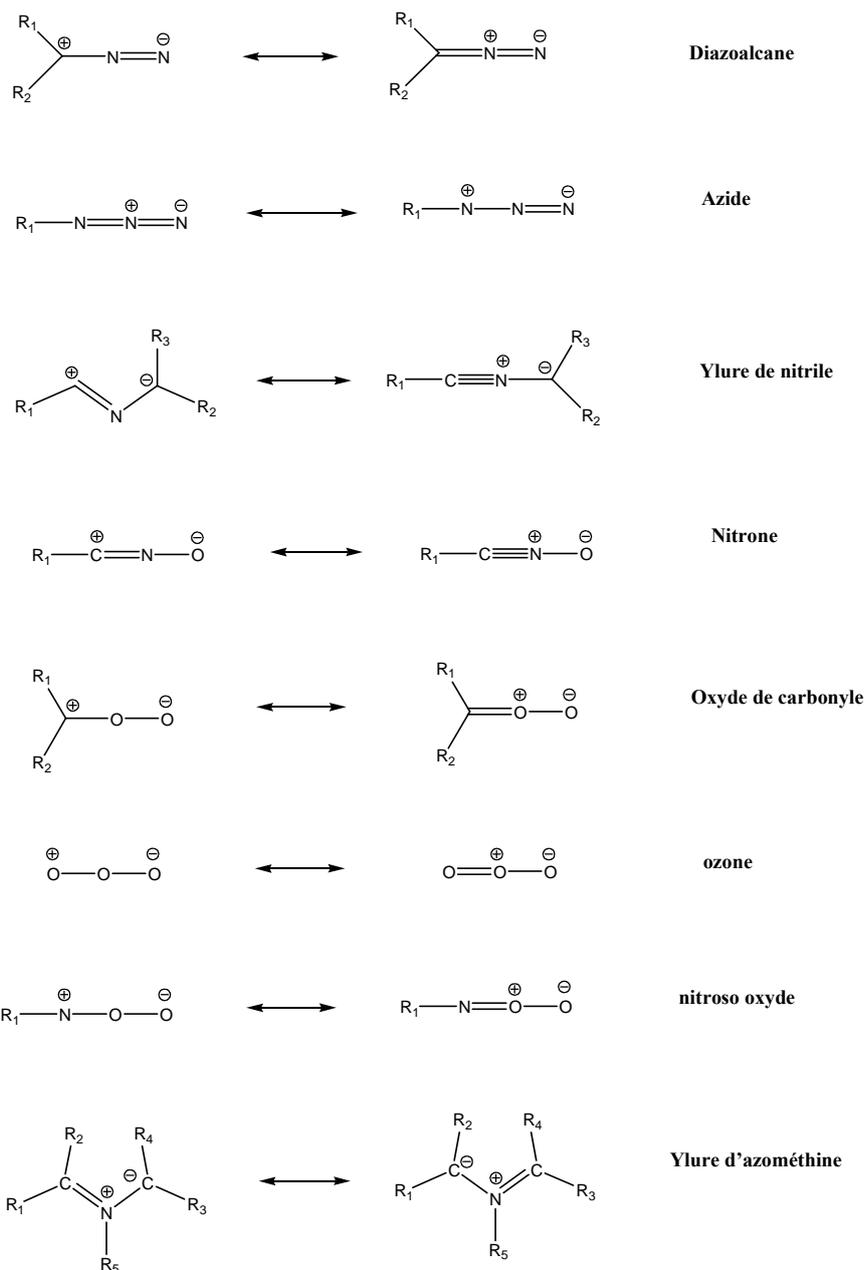


Figure 2.8

2.3.1-Ylures d'azométhine³⁶ :

Les ylures d'azométhine sont des dipoles de type 1,3 pour lesquels c et e sont des atomes de carbone et d un atome d'azote (dans la figure 2.9).

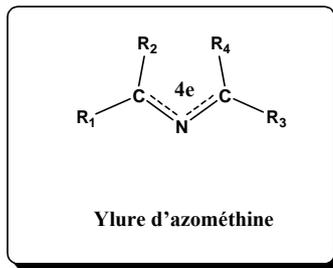


Figure 2.9

La réaction des ylures d'azométhine avec des alcènes conduit à des pyrrolidines diversement substituées. Schéma 2.32

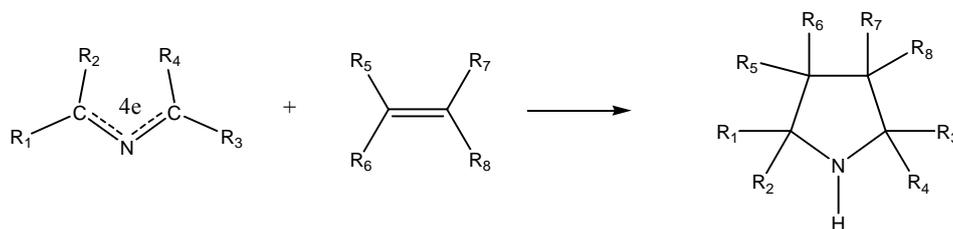
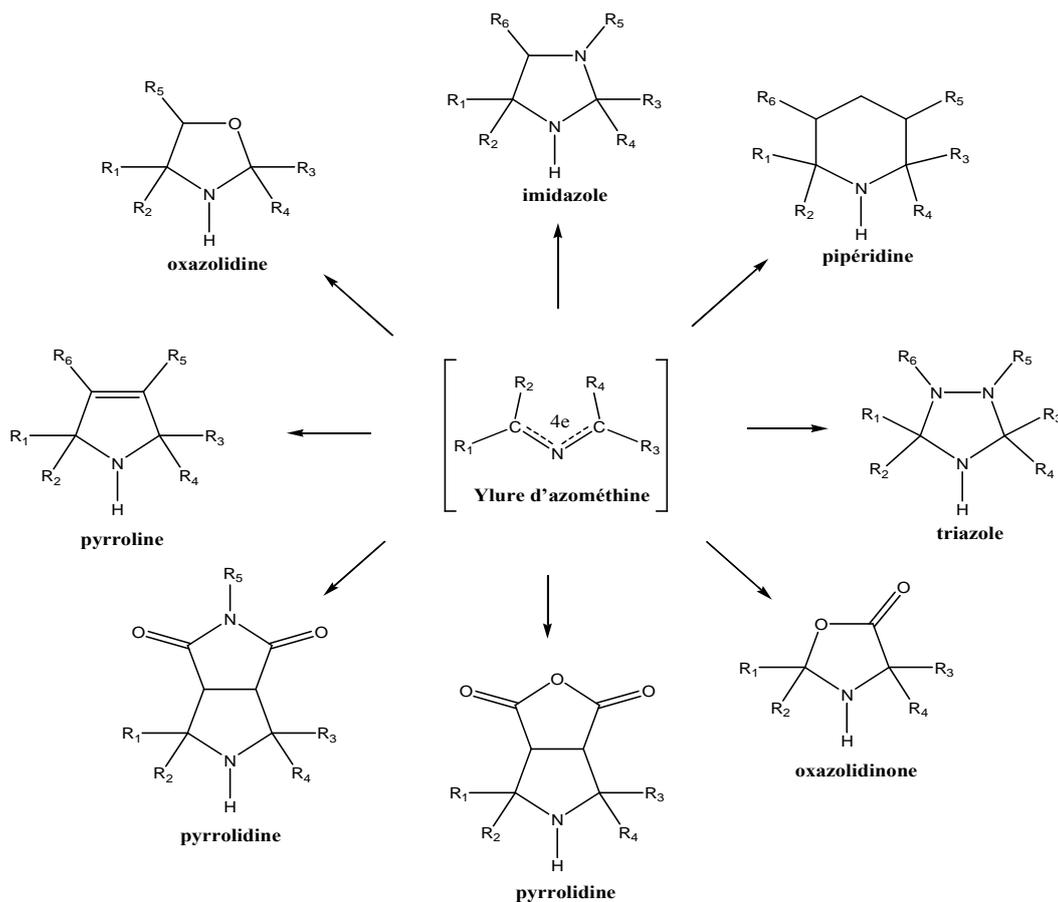
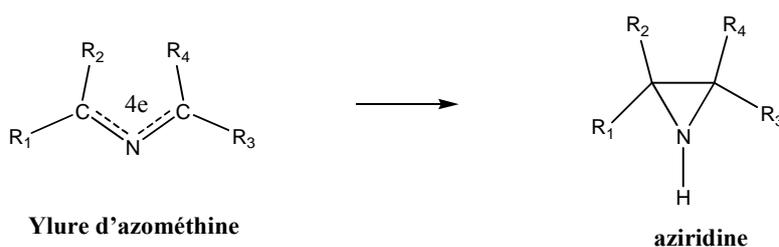


Schéma 2.32

Les ylures d'azométhine réagissent également avec des alcynes, des carbonyles, des imines, des nitriles, des diazo, des nitro, des hétéroalcènes et des hétérocumulènes pour donner les hétérocycles correspondants. Schéma 2.33



Dans les conditions de thermolyse, lorsque l'ylure d'azométhine formé comme intermédiaire ne porte pas d'insaturation, on observe la cyclisation intramoléculaire de l'ylure d'azométhine en aziridine. Schéma 2.34.



2.4-Résultats et discussions :

2.4.1- Préparation des dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléine :

Les dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléine **2a-2b-2c** sont obtenus, suivant la méthode décrite par O. Meth-Cohn⁵⁶, en deux étapes. La première consiste à préparer des acétanilides **1a-1b-1c** par une réaction d'acylation d'amines aromatiques correspondantes. L'addition du réactif de Velsmeier (POCl₃/ DMF) dans un rapport 7/3 à l'acétanilide, constitue la deuxième étape. Cette

réaction conduit au dérivé recherché **2a-2b-2c** avec des rendements acceptables. La réaction est représentée dans le schéma ci-dessous et les résultats sont réunis dans le tableau 1.

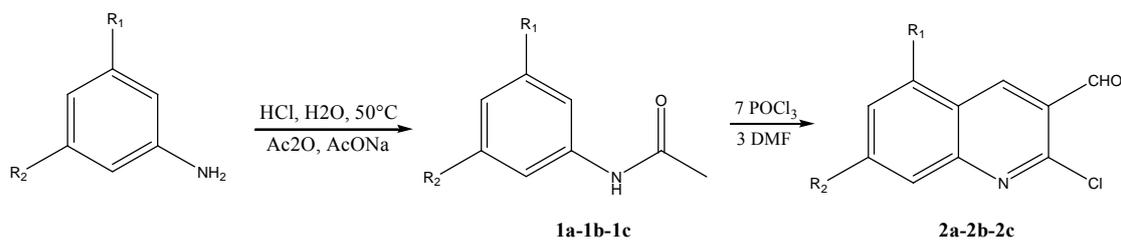


Schéma 2.35

Tableau 1 : Préparation de dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléine

acétanilides	R ₁	R ₂	Rdt %	Tf	Quinoléines	Rdt %	Tf
1a	H	H	82	112-114	2a	60	143
1b	CH ₃	CH ₃	66	67	2b	82	158-160
1c	H	OCH ₃	80	82-83	2c	62	193

Les résultats spectroscopiques et les propriétés physiques des composés préparés sont en bon accord avec les structures proposées et sont conformes à ceux décrits dans la littérature⁵⁶.

IR: La spectroscopie infra rouge a donnée une bande caractéristique du groupement carbonyle (aldéhyde) à 1685.6 cm⁻¹.

RMN-¹H: Les spectres RMN-¹H des 2-chloro-3-formylquinoléines sont simples et clairs. En effet le groupement formyle donne un signal unique caractéristique dans un champ faible entre (10.5-10.6 ppm). Le proton H₄ apparaît toujours sous forme de singulet vers les champs magnétiques faibles entre (8.60- 8.80 ppm) tandis que les méthyles liés au cycle aromatique donnent un singulet vers les champs forts à 2.10 ppm et 2.50 ppm.

RMN-¹³C: Le carbone du carbonyle sort vers les champs faibles les atomes de carbone hybridés sp² (tertiaires ou quaternaires) apparaissent vers les champs magnétiques moyens (120-150 ppm) tandis que les carbones hybridés sp³ sortent vers les champs magnétiques forts (19.8-21.2 ppm).

2.4.2-Préparation d'imine quinoléique précurseur d'ylure d'azométhine :

A-Préparation du chlorhydrate du glycinate de méthyle :

Le chlorhydrate de l'ester de l'acide α-aminé est préparé, selon la procédure classique, par action du chlorure de thionyle (1.2-1.5 eq.) sur la glycine, à reflux dans du méthanol anhydre. Schéma 2.36.

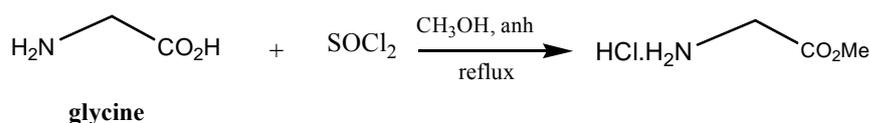


Schéma 2.36

B-Préparation de l' α -iminoester Quinoléique :

L'addition à 0°C, en présence de sulfate de magnésium anhydre, de triéthylamine fraîchement distillé sur l'hydruure de calcium, au mélange de 2-chloro 3-formyl 7-méthoxyquinoléine et de chlorhydrate de glycinate de méthyle, dans le dichlorométhane anhydre, conduit à la formation de l'imine correspondante pratiquement pure. Le rendement est bon et le produit obtenu est directement utilisé dans l'étape suivante sans autre purification. schéma 2.37.

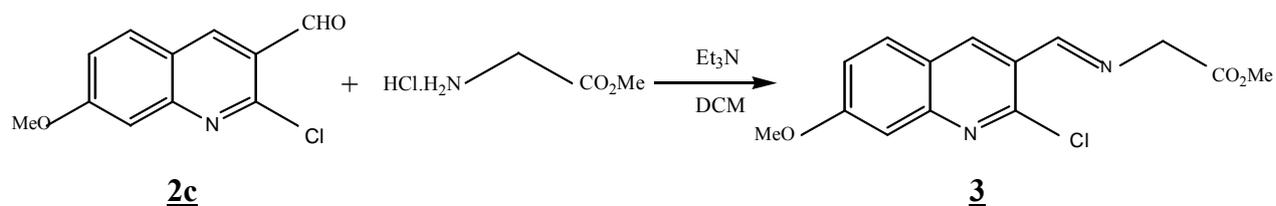


Schéma 2.37

Les résultats spectroscopiques, en résonance magnétique nucléaire à haut champ (RMN du proton et du carbone 13), sont en accord avec la structure proposée.

IR : Ce composé préparé présente en spectroscopie IR une bande caractéristique du groupement carbonyle ν C=O ester à 1735.8 cm^{-1} .

RMN- ¹H : On enregistre pour le composé **3** dans la zone de champ faible la présence d'un singulet à 8.45 ppm, correspondant au proton du groupement imine CH=N. Le proton H₄ résonne sous forme d'un singulet à 7.70 ppm, suivie d'un doublé à 7.38 ppm correspondant au proton H₅ avec une constante de couplage $J_{\text{H}_5-\text{H}_6} = 2.1 \text{ Hz}$, et à 7.28 ppm un doublé correspondant au proton H₅ avec $J = 7.7 \text{ Hz}$ ensuite le proton H₆ sous forme d'un doublé dédoublé à 7.20 ppm avec ($J_{\text{H}_6-\text{H}_5} = 7.7 \text{ Hz}$, et $J_{\text{H}_6-\text{H}_8} = 2.1 \text{ Hz}$), Les trois protons de groupement méthoxy résonnent sous forme d'un singulet à 3.95 ppm et 3.70 ppm, enfin un singulet à 2.35 ppm correspondant CH₂.

RMN- ¹³C : Le spectre RMN ¹³C du composé **3** présente dans la zone de champ faible un signal à 166.2 ppm correspond au carbone C=O porteur de la fonction ester. Les carbones aromatiques hybridés sp² apparaissent dans la zone habituelle entre 150.2 et 106.9 ppm. Les carbones hybridés

sp^3 (OCH_3) résonnent à 56.0 et 51.9 ppm enfin le carbone primaire hybridé sp^3 du groupement méthyle CH_2 apparaît à 42.0 ppm.

2.4.3-préparation de 5-Quinolylpyrrolidine :

L'acrylate d'éthyle (ester α,β -insaturé) est utilisée comme dipolarophile, pour la préparation de dérivés pyrrolidinylquinoléique via la réaction de cycloaddition 1,3 dipolaire. Nous avons choisi d'utiliser l'imine quinoléique **3** comme précurseur de l'ylure d'azométhine, le bromure de lithium comme catalyseur et la triéthylamine comme base. La réaction se déroule dans des conditions douces (dans le THF anhydre et à température ambiante) et conduit, à la formation de la pyrrolidine (NH) **4** polysubstituées, sous forme d'un seul diastéréoisomère (l'absence d'autres produits cycliques est vérifiée par spectroscopie RMN 1H et/ou par CCM) et avec de bon rendement 82 %.schéma 2.38

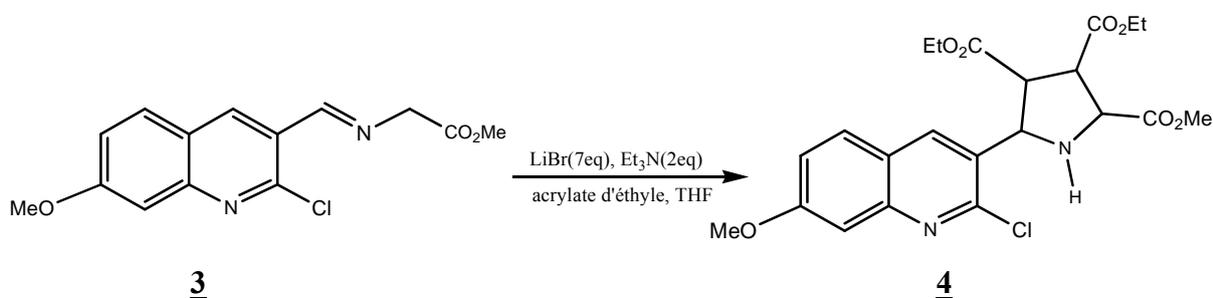


Schéma 2.38

IR : L'analyse des résultats en spectroscopie infra-rouge (FT-IR) de ce composé, révèle la présence de la bande caractéristique de la fonction ester: $\nu C=O$ à 1735.8 cm^{-1} .

RMN- 1H : Le spectre de RMN- 1H est en accord avec la structure de ce produit. Les protons aromatiques résonnent entre (7.20-8.25 ppm), le proton H_4 sort à 8.25 ppm sous forme d'un singulet puis les protons H_5, H_6 et H_8 sortent aux alentours de (7.20- 7.75 ppm).

Les protons pyrrolidiniques : le proton H'_2 sort vers le champ moyen à 5.00 ppm sous forme d'un doublet avec une constante de couplage $J = 7.70\text{Hz}$, la même chose pour le proton H'_5 à 4.32 ppm puis un doublet de quadruplet à 4.25 ppm avec $J^2=10.1\text{Hz}$ et $J^3=7.2\text{ Hz}$ correspondant les deux protons éthoxy ($O-CH_2-CH_3$), un multiplet dans la région (3.75-4.00 ppm) correspondants aux protons H'_3, H'_4 et NH avec deux singulets majeurs des groupements méthoxy 2 (OCH_3). Les deux protons éthoxy ($O-CH_2-CH_3$) ne sont pas équivalent sous forme de doublet quadruplet avec $J=10\text{Hz}$ et $J=7.1\text{Hz}$ à 3.50 ppm, enfin deux triplets à 1.25 ppm et 0.60 ppm avec $J=7.1\text{Hz}$ d'intégration 3H correspondants l'éthoxy ($O-CH_2-CH_3$).

RMN- ^{13}C : On observe sur le spectre RMN- ^{13}C les signaux attendus : les carbones primaires hybridés sp^3 des groupements méthyles résonnent à 13.3 ppm et 14.0 ppm, les carbones

pyrrolidiniques C₂, C₃, C₄, C₅ et les atomes de carbones liés au oxygène résonnent dans l'intervalle (49.8-61.8) ppm. Les carbones aromatiques hybridés SP² sorts dans la région (106.2-161.6 ppm), les carbones porteurs de la fonction ester résonne à 171.0 ppm.

Partie expérimentale

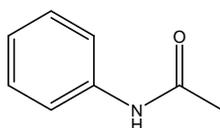
2.5-Partie expérimentale :

Préparation des acétanilides :

Procédure générale :

Dans un ballon de 500 ml, on introduit 250 ml d'eau distillée et 10.5 ml (109 mmol, 1.01 eq) d'acide chlorhydrique concentré (32 %). On ajoute, sous agitation magnétique 108 mmol. (1.0 eq) de dérivé de l'aniline puis le mélange réactionnel est chauffé à 50°C pendant 10 minutes. Une fois revenu à la température ambiante, on ajoute au mélange réactionnel 10.2 ml (108 mmol, 1.0 eq) d'anhydride acétique et 200 mmol. (16.4 g) d'acétate de sodium, ensuite on abandonne le mélange sous une forte agitation durant 20 minutes. Le solide formé est alors filtré, séché à l'air libre, puis recristallisé dans un mélange eau/éthanol (80:20).

Phénylacétamide (**1a**) :

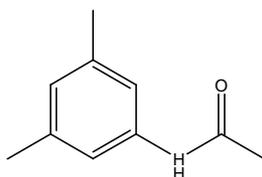


1a

A partir de 10.06 g (108 mmol.) de l'aniline fraîchement distillée et suivant la procédure générale, on obtient 11.97 g de l'acétanilide correspondant **1a** sous forme d'un solide blanc.

T.fus = 112-114 °C, Rdt = 82 %. IR ν max (KBr) (cm^{-1}) = 1645 (CO); 3215 (NH).

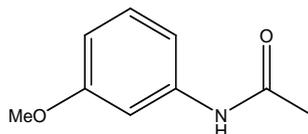
3,5-diméthylphénylacétanilide (**1b**) :



1b

11,57g (0,107mol) de 3-méthylaniline conduisent, après recristallisation dans un mélange Eau/éthanol 80/20, à la formation de 10,66g de 3-méthyl acétanilide **1b** sous forme d'un solide blanc. T.fus. =67°C. Rdt = 66%. IR ν max (KBr) (cm^{-1}) = 1645 (C=O); 3305(NH).

3-méthoxyacétanilide (**1c**) :



1c

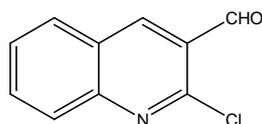
13,30 g (108 mmol.) de *m*-anisidine conduisent à 14,27 g de 3-méthoxyacétanilide **1c**, sous forme d'un solide grisâtre. T.fus = 82-83 °C, Rdt = 80 %. IR ν_{max} (KBr) (cm^{-1}) = 1654 (CO); 3309 (NH).

Préparation des quinoléines :

Procédure générale :

Dans un bicol de 100 ml on introduit 10 ml (135 mmol, 2.5 eq.) de *N,N*-diméthyl formamide (DMF) anhydre. A 0°C et sous agitation magnétique, on ajoute lentement 374 mmol. (34.8 ml, 7.0 eq) d'oxychlorure de phosphore (POCl_3). Lorsque l'addition est terminée, on abandonne le mélange à la température ambiante durant 30 minutes. On ajoute ensuite 54 mmol. (1.0 eq.) d'acétanilide correspondant et on chauffe le mélange à 75°C pendant une durée de 4 à 7 heures (l'avancement de la réaction est suivi par CCM). Une fois la réaction terminée, on verse le mélange réactionnel lentement sur un mélange glace/eau (200 ml), et on laisse sous agitation durant 30 minutes à une température $0 < T < 10^\circ\text{C}$. Le précipité formé est filtré, puis lavé plusieurs fois à l'eau. Le produit solide est ensuite recristallisé dans l'acétate d'éthyle.

2-chloro-3-formylquinoléine (**2a**) :



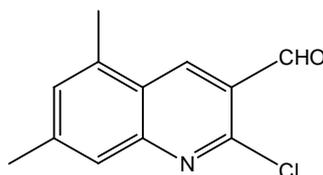
2a

Rdt = 60 %. T.fus = 143 °C.

IR ν_{max} (KBr) (cm^{-1}) = 1685.7 (CO, cétone); RMN- ^1H δ (ppm) (250 MHz, CDCl_3): 10.59 (CHO, s, 1H), 8.75 (H_4 , s, 1H), 7.68-8.10 (m, 4H).

RMN- ^{13}C δ (ppm) (62.5 MHz, CDCl_3): 189.2 (CHO), 150.1 (C), 149.5 (C), 140.2 (CH), 133.6 (CH), 129.7 (C), 128.5 (CH), 128.1 (CH), 126.4 (CH), 126.3 (C).

2-chloro-3-formyl-6,7-diméthylquinoléine (**2b**) :



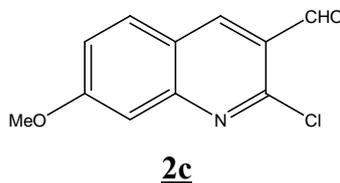
2b

Rdt = 82 %. T.fus = 158-160° C

IR ν_{max} (KBr) (cm^{-1}) = 1685.5 (CO, cétone); RMN- ^1H δ (ppm) (250 MHz, CDCl_3): 10.50 (CHO, s, 1H), 8.74 (H_4 , s, 1H), 7.65 (H_6 , s, 1H), 7.25 (H_8 , s, 1H), 2.65 (CH_3 , s, 3H), 2.51 (CH_3 , s, 3H).

RMN-¹³C δ (ppm) (62.5 MHz, CDCl₃) : 189.3 (CHO), 150.0 (C), 147.5 (C), 145.0 (C), 138.6 (C), 137.7 (C), 128.7 (CH), 127.0 (C), 126.2 (CH), 125.0 (CH), 21.2 (CH₃), 19.8 (CH₃).

2-chloro-3-formyl-7-méthoxyquinoléine (2c) :



Rdt = 62 %. T.fus = 193 °C

IR ν_{max} (KBr) (cm⁻¹) = 1680 (CO, aldéhyde).

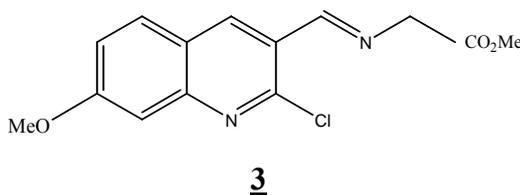
RMN-¹H δ (ppm) (250 MHz, CDCl₃): 10.60 (CHO, s, 1H), 8.88 (H-4, s, 1H), 8.13 (H-5, d, *J* = 8.1, 1H), 8.05 (H-8, d, *J* = 2.1, 1H), 7.35 (H-6, dd, *J* = 8.1, 2.1, 1H), 3.99 (OCH₃, s, 3H). **RMN-¹³C** δ (ppm) (62.5, MHz, CDCl₃): 189.3 (CHO), 164.2 (C), 151.9 (C), 139.5 (C), 130.8 (CH), 124.3 (CH), 121.7 (C), 121.5 (C), 121.0 (CH), 106.7 (CH), 55.8 (OCH₃).

Préparation de l'imine quinoléique (3) :

Procédure générale :

On verse 50ml de toluène fraîchement distillé dans un ballon, puis on rajoute (1eq) de 2-chloro 3-formyl 7-méthoxyquinoléine et (1eq) de chlorhydrate de glycinate de méthyle en présence de triéthylamine (1.5eq). On chauffe le mélange réactionnel à reflux pendant 4h, une fois le milieu réactionnel refroidit on constate la formation d'un produit solide de couleur jaune pratiquement pure avec un rendement de 94%.

Méthyl(3E)-4-(2-chloro-7-méthoxyquinoléin-3-yl)but-3-énoate (3) :



IR ν (cm⁻¹): =1735.8 (CO).

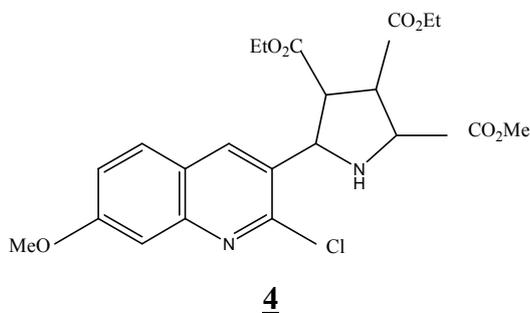
RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz): 8.45 (CH=N, s, 1H) ; 7.70 (H-4, s, 1H) ; 7.35 (H-8, d, *J*=2.1, 1H); 7.28 (H-5, d, *J*=8.9, 1H); 7.21 (H-6, dd, *J*=8.90 et 2.40, 1H); 3.93 (MeO, s, 3H) ; 3.80 (MeO, s, 3H) ; 2.30 (CH₂, s, 2H).

RMN-¹³C (CDCl₃, δ ppm): 166.2 (CO, ester); 150.2- 106.9 (C aromatiques) ;56.0 (OCH₃); 51.9(OCH₃), 42.0 (CH₂).

Procédure de préparation de 5-quinolylypyrrolidine (4):

A 1.5 eq de bromure de lithium (LiBr) dissous dans le THF anhydre (0.5 g dans 40 ml) est ajouté, sous agitation magnétique et à la température ambiante, 1 eq de l'imine quinoléique 3 et 1 eq de dipolarophile (acrylate d'éthyle système α,β insaturé) et 1.2 eq de triéthylamine anhydre puis le mélange réactionnel est abandonné à la température ambiante (le développement de la réaction est suivie par CCM jusqu'à disparition du produit de départ). Le mélange est ensuite dilué avec de l'éther diéthylique (15 ml) puis traité avec une solution saturée de chlorure d'ammonium (10 ml). La phase organique est séparée puis séchée sur $MgSO_4$ anhydre. Le filtrat est concentré à l'évaporateur rotatif, et le résidu obtenu est ensuite purifié sur une colonne de gel de silice avec comme éluant $CHCl_3$.

3,4-diethyl 2-methyl 5-(2-chloro-7-methoxyquinoléin-3-yl)pyrrolidine-2,3,4-tricarboxylate(4)



IR ν (cm^{-1}): (CO) = 1735.8, (NH) = 3332.8.

RMN-¹H ($CDCl_3$, δ ppm, J Hz) : 8.25 (H-4', s, 1H) ; 7.70 (H-5', d, J= 9.0, 1H) ; 7.30 (H-8', d, J=2.4, 1H) ; 7.18 (H-6', dd, J=9.0 et 2.4, 1H) ; 5.00 (H-5, d, J=7.7, 1H) ; 4.32 (H-2 , d, J=7.9, 1H) ; 4.25 (CH₂, dq, J=10.1, J=7.2 , 2H) ; 3.75-4.00 (H-3, H-4 et NH, m, 3H) ; 3.94 (OMe, s, 3H) ; 3.88 (OMe, s, 3H) ; 3.65 (CH₂, dq, J=10.50 et J=7.1, 1H) 3.40 (CH₂, dq, J=10.50 et J=7.1, 1H) ; 1.30 (CH₃ , t, J=7.1, 3H), 0.60 (CH₃, t, J=7.1, 3H) .

RMN-¹³C ($CDCl_3$, δ ppm, J Hz): 171.7-170.3 (3×CO); 106.2-161.6 (C aromatiques); 61.8 (C-5, Cpyr); 61.4(C-2, Cpyr); 61.0 (2×OCH₂); 55.5 (OCH₃); 52.8 (OCH₃); 50.7(C-4, Cpyr); 49.9 (C-3, Cpyr); 13.3 (OCH₂CH₃) 14.0 (OCH₂CH₃)

2.6- Conclusion :

Dans cette deuxième partie, nous avons donné un bref aperçu sur l'importance des dérivés de la pyrrolidine dans le domaine biologique et en particulier thérapeutique. Les différents exemples d'utilisation de ce genre de dérivés montrent les remarquables succès enregistrés par cette famille

de composés, non seulement dans le domaine biologique mais aussi en tant qu'intermédiaires synthétiques.

Nous avons aussi décrit quelques unes des méthodes de synthèse les plus importantes de ces composés aussi bien classiques que récentes. Pour notre part nous avons procédé à la préparation d'un produit original 5-quinolylpyrrolidine d'une manière simple et efficace avec un bon rendement, ceci dans le but de compléter cette série dans le future.

Dans le troisième chapitre nous synthétiserons à partir de composés simples et commerciales des nouvelles chalcones ayant comme motif structural le noyau quinoléique, via la méthode de Knoevenagel.

2.7- Références bibliographiques :

- 1/ K. Witherup, R. W. Ranson, A.C. Graham, A. M. Barnard, M. J. Salvatore, W. C. Limma, P. S. Anderson, S. M. Pitzenberger, S. L. Varga, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6682.
- 2/ D. V. Kravchenko, V. M. Kysil, S. E. Tkachenko, S. Maliarchouk, M. L. Okun Ilya, A. V. Ivachtchenko, *Euro. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 137
- 3/ B. Alcaide, P. Almendros, *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **2003**, *42*, 858.
- 4/ R. Grigg, G. Donegan, H. Q. N. Gunaratne, D. A. Kenedy, J. F. Malone, V. Sridharan, S. Thianpatanagul, *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 1723.
- 5/ R. Grigg, V. Sridharan, « *Advances in Cycloaddition* », JAI Press: Greenwich, **1993**; Vol. 3, pp 161–204.
- 6/ R. Huisgen, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 403.
- 7/ F. Dorvault, in « *L'Officine*, XXI edition, Ed. Vigot, 1982, p.474
- 8/ F. Dorvault, in « *L'Officine*, XXI edition, Ed. Vigot, **1982**, p.1601.
- 9/ F. Dorvault, in « *L'Officine*, XXI edition, Ed. Vigot, **1982**, p.1302
- 10/ F. Dorvault, in « *L'Officine*, XXI edition, Ed. Vigot, **1982**, p.448.
- 11/ F. Dorvault, in « *L'Officine*, XXI edition, Ed. Vigot, 1982, p.764-765.
- 12/ Z. Mahj, Y. Hano, T. Nomura, Y. Chen, *J. Heterocycles*, 1997, *46*, 541.
- 13/ M. E. Wall and al, *J. Am. Chem. Soc.*, 1966, *88*, P. 3888.
- 14/ J. Quetin-Leclercq, B. Bouzahzah, M. C. DePauw-Gillet, L. Angenot, H. Barbasson and R. Bassler, *Planta Medica*, 1992, *58*, 638.
- 15/ A. Padwa et Y. Y. Chen, *Tetrahedron Letteres*, 1983, *24*, 3447-3450.
- 16/ A. Hosomi, Y. Sakota et H. Sakurai, *Chem. Lett.*, 1984, 1117-1120.
- 17/ N. Imai, Y. Terao, K. Achiwa et M. Sekiya, *Tetrahedron letters*, 1984, *25*, 1579-1582.
- 18/ (a): J. B. Sweeney, *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 247. (b): V. H. Dahanukar, L. A. Zavalov, *Curr. Opin. Drug Discovery Dev.* **2002**, *5*, 918.
- 19/ (a): A. Padwa, L. Hamilton, *Tetrahedron Lett.* **1965**, 4363. (b): P. Deshong, D. A. Kell, D. R. Sidler, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2309. (c): B. R. Henke, A. J. Kouklis, C. H. Heathcock, *J. Org.*

Chem. **1992**, 57, 7056. (d): P. Garner, O. Dogan, W. J. Youngs, V. O. Kennedy, J. Protasiewicz, R. Zaniewski, *Tetrahedron*, **2001**, 57, 71.

20/ L. M. Harwood, R. J. Vickers, « *The Chemistry of Heterocyclic Compounds: Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products* », Padwa, A., Pearson, W. H., Eds.; Wiley and Sons: New York, **2002**; Vol. 59, pp 169-252.

21/ (a) : T. Masahiro, N. Youichi, F. Keiichiro, *Heterocycles*, **1994**, 39, 39. (b) : C. Luigi, B. Franco, L. P. Piero, *Synthesis*, **1994**, 287. (c) : C. Gaebert, J. Mattay, *Tetrahedron*, **1997**, 53, 14297.

22/ (a) Y. Sugita, Y. Kimura, I. Yokoe, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 5877. (b) M. R. Schneider, A. Mann, M. Taddei, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8493.

23/ H. W. Heine, R. Peavy, R. *Tetrahedron Lett.* **1965**, 3123.

24/ K. Matsumoto, J. W. Lown, *J. Chem. Canadian*, 1970, 48, 2215.

25/ J. Sisko, J. R. Henry, S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4945.

26/ Hammick. D. L, Roe. A. M, Weston. F. W et Whiting. K. D. E, *J. Chem. Soc*, 1953, 3825-3827.

27/ Baddar. F. G et Iskander. Z, *J. Chem. Soc*, 1954, 203.

28/ Chatelus. G, *Bull. Soc. Chim. Fr*, 1964, 2523.

29/ Rizzi. G. P, *J. Org. Chem*, 1970, 35, 2069-2072.

30/ Rizzi. G. P, *J. Org. Chem*, 1970, 36, 1710-1711.

31/ Grigg. R et Thianatanagul. S, *J. Chem. Soc. Commun*, 1984, 180-181.

32/ Grigg. R, Malone. J. F et Thianatanagul. S, *ibid*, 1986, 421-422.

33/ J. Mortier et M. Jucla, *Bull. Soc. Chim. Fr*, 1988, 125, 579.

34/ A. Kedjadja, H. Menasra, A. Debache, S. Rhouati. B. Carboni, A. Belfaiteh, *Synthetic. Comm.* 2005, 35, 2779-2788.

35/ Wang. C. L. J, Ripka, W, C et Confalone. P. N, *Tetrahedron Letters*, 1984, 25, 4613.

36/ Jacques. M, thèse de docteur-ingénieur, université de Rennes I, 1987.

37/ confalone. P. N et huie. E. M, *J. Org. Chem*, 1983, 48, 2994-2997.

38/ Confalone. P. N et Huie. E. M, *J. Am. Chem. Soc*, 1984, 106, 7175-7178.

39/ grigg. R, Jordan. M et malone. J, *Tetrahedron letters*, 1979, 3877-3878.

40/ (a): Z. Qing Yuan, H. Ishikawa, D. L. Boger, *Org. Lett.* 2005, 7, 741. (b): R. Grigg, E. Millington, M. Thornton-Pett, *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 2605.

41/ (a): K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen, *Chem. Rev.* 1998, 98, 863. (b): S. Karlsson, H. E. Högberg, *Org. Prep. Proceed. Int.* 2001, 33, 103. (c): C. Najera, J. M. Sansano, *Curr. Org. Chem.* 2003, 7, 1105.

- 42/ (a): R. Grigg, J. Kemp, J. Malone, A. Tangthongkum, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1980, 648. (b): S. Kanemasa, T. Hayashi, J. Tanaka, H. Yamamoto, T. J. Sakurai, *Org. Chem.* 1991, 56, 4473. (c): S. Kanemasa, O. Uchida, E. J. Wada, *Org. Chem.* 1990, 55, 4411. (d): S. Kanemasa, H. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* 1990, 3633.
- 43/ R. Grigg, H. Q. N. Gunaratne, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1982, 384.
- 44/ (a): R. Grigg, G. Donegan, H. Q. N. Gunaratne, D. A. Kenedy, J. F. Malone, V. Sridharan, S. Thianpatanagul, *Tetrahedron*, 1989, 45, 1723. (b): R. Grigg, V. Sridharan, « *Advances in Cycloaddition* », JAI Press: Greenwich, 1993; Vol. 3, pp 161–204.
- 45/ P. Allway, R. Grigg, *Tetrahedron Lett.* 1991, 32, 5817.
- 46/ S. Husinec, V. Savic, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2005, 16, 2047.
- 47/ (a): M. Langner, C. Bolm, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2004, 43, 5984.
(b): S. H. Lu, D. M. Du, S. W. Zhang, J. Xu, *Tetrahedron : Asymmetry*, 2004, 15, 3433
(c) : J. C. D. Le, B. L. Pagenkopf, *Org. Lett.* 2004, 6, 4097.
(d): A. Trifonova, J. S. Diesen, C. J. Chapman, P. G. Andersson, *Org. Lett.* 2004, 6, 3825.
- 48/ A. S. Gothelf, K. V. Gothelf, R. G. Hazell, K. A. Jorgensen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2002, 41, 4236.
- 49/ O. Tsuge, S. Kanemasa, M. Yoshioka, *J. Org. Chem.* 1988, 53, 1384.
- 50/ S. P. Hollinshead, *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 9157.
- 51/ A. m. Bouraiou, A. Debache, S. Rhouati, B. Carboni, A. Belfaitah, *J. Heterocyclic Chem.*, 45, 329 (2008).
- 52/ R. Huisgen, « *1,3-dipolar Cycloaddition Chemistry- Introduction, Survey, Mechanism* », Ed. A. Padwa, Wiley, New York, 1984, p.1.
- 53/ (a): H. Wamhoff, « *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* », A. R. Katrisky, R. C. W. Rees, Ed. Pergmon Press, Oxford, 1984, Vol. 5, p. 669. (b): R. Huisgen, *J. Org. Chem.* 1976, 41, 403.
- 54/ R. H. Wallace, L. Jinchu, Zong. K. K. Eddings, *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 6791.
- 55/ R. Annunziata, M. Benaglia, M. Cinquini, F. Cozzi, L. Raimondi, *Eur. J. Org. Chem.* 1998, 1823.
- 56/ (a) : O. Meth-Cohn, B. Narine, B. Tartnowsky, *Tetrahedron lett.* 1979, 33, 3211. (b) : O. Meth-Cohn, B. Narine, B. Tarnowsky, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I.* 1981, 1520. c) : O. Meth-Cohn, S. Rhouati, B. Tartnowsky, A. Robinson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* 1981, 1957. (d) : O. Meth-Cohn; D. N. Taylor, *Tetrahedron*, 1995, 47, 12870.

3.1-Introduction :

Les chalcones sont des composés uniques au sein de la famille des flavonoïdes, reliés par une chaîne tricarbonée cétonique α,β insaturée. Ces composés naturels ou synthétiques sont très importants en chimie organique, aussi bien en tant qu'intermédiaires de synthèse qu'en tant que produits biologiquement actifs. Ils ont été étudiés pour leurs propriétés anticancéreuses¹, anti inflammatoires², anti paludiques³, anti oxydantes et anti microbiennes⁴, anti angiogéniques et anti

CHAPITRE 3

synthèse des chalcones quinoléiques par la condensation de Knoevenagel

tumorales⁵.

Les chalcones quinoléiques connaissent également un intérêt croissant, sont connus pour présenter des activités biologiques différentes, telles qu'anti malariennes⁶, anti microbiennes⁷, une cytotoxicité envers les cellules humaines K562⁸ et anti inflammatoires⁹. L'intérêt grandissant de ces

composés traduit par la recherche de nouvelles molécules biologiquement actives et par la mise au point de nouvelles méthodologies de synthèse.

On relève par ailleurs dans la littérature l'utilisation des chalcones comme précurseur très important dans la synthèse des hétérocycles différemment substitués. On citera par exemple les flavanones¹⁰, les pyrazolines¹¹, les pyrrolidines¹² et les hétérocycles de trois centres comme les aziridines et époxydes¹³.

Il est insuffisant de vouloir résumer en quelques pages l'intérêt thérapeutique, ainsi que l'ensemble des moyens d'accès à cette classe de composés, nous nous limiterons à la description des méthodes les plus importantes.

Nous rapportons, pour notre part, la synthèse de nouveaux chalcones quinoléiques selon la méthode de Knoevenagel¹⁴, par la condensation des β cétoesters quinoléiques avec des aldéhydes aromatiques dans la présence de la pipéridine comme catalyseur avec des bons rendements.

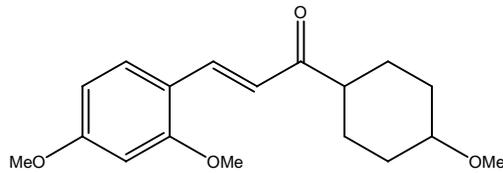
3.2-Travaux antérieurs :

Dans cette partie, nous donnerons un bref aperçu bibliographique qui portera essentiellement sur l'intérêt biologique des chalcones et les méthodes les plus utilisées pour la préparation de cette famille de composés.

3.2.1-Intérêt des dérivés de la chalcone : quelques exemples

Les composés carbonylés α,β insaturés (chalcones) sont considérés comme des partenaires-clé en synthèse organique et ils sont aussi largement utilisés comme intermédiaires dans la synthèse de nouvelles molécules à activité biologique. Nombreux dérivés carbonylés α,β insaturés ont prouvé leur efficacité dans le domaine thérapeutique et médicale, nous en examinerons quelques exemples parmi les plus significatifs.

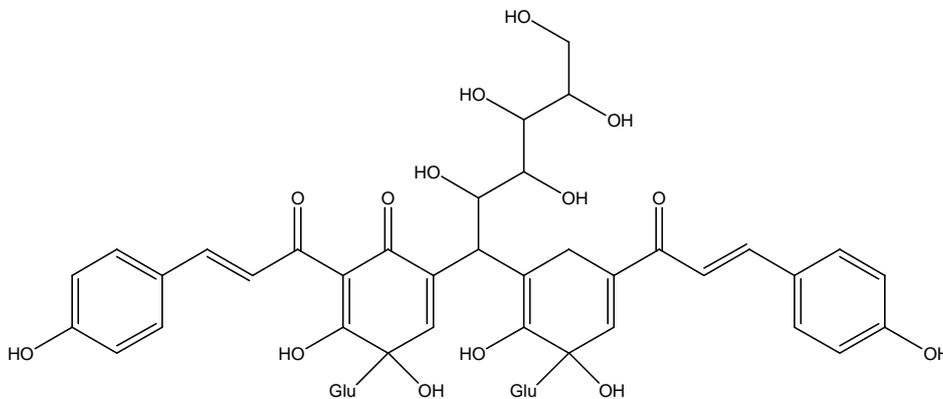
Le métochalcone est utilisé en thérapie dans le traitement des inflammations de la vésicule biliaire et l'hépatite¹⁵.



Metochalcone

Figure 3.1

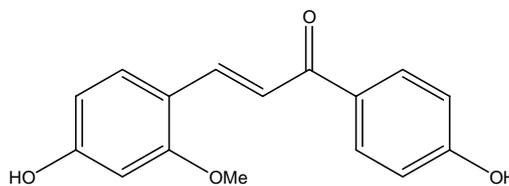
Parmi, les vertus thérapeutiques des dérivés des chalcones : le *Carthamus tinctorius*, extrait naturel, est utilisé dans le traitement du rhumatisme et il présente également des propriétés purgatives.¹⁶



Carthamus Tinctorius

Figure 3.2

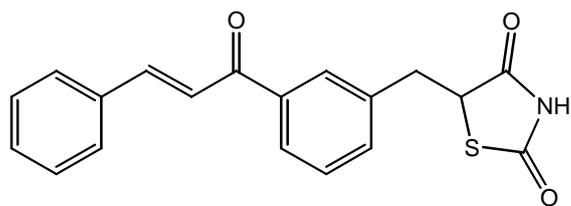
Tamotsu et coll¹⁷ ont extrait des racines de *Glycyrrhiza echinata* L, l'échinatin lequel possède une activité antibactérienne.



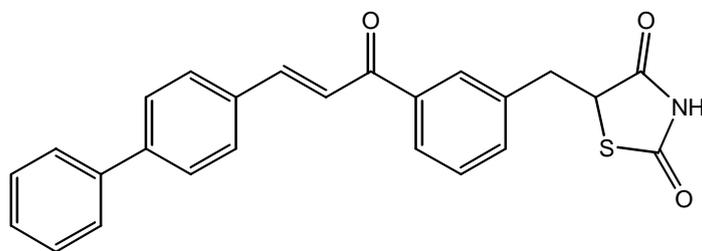
Echinatin

Figure 3.3

Les dérivés chalconiques servent dans le traitement du diabète. En effet, ils sont utilisés comme hypoglycémiant au niveau du plasma cellulaire¹⁸. Parmi les molécules utilisées, on peut citer celles ayant des structures suivantes :



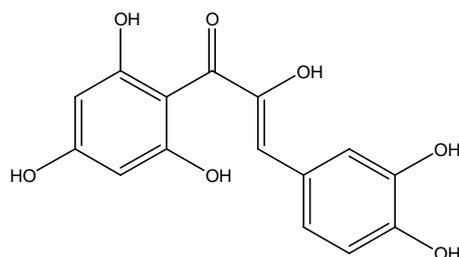
5-[3-[(2E)-3-phenylprop-2-enyl]benzyl]-1,3-thiazolidine-2,4-dione



5-[3-[(2E)-3-biphenyl-4-ylprop-2-enyl]benzyl]-1,3-thiazolidine-2,4-dione

Figure 3.4

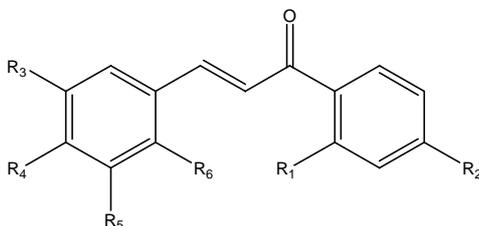
Quercétine chalcone¹⁹ (QC), est considéré comme le plus largement diffusé dans la nature. Elles ont été rapportés à être impliqués dans plusieurs processus biologiques importants y compris les effets inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, immunologique et l'activité anti tumorale.



Quercétine chalcone

Figure 3.5

Prasad et coll²⁰, ont préparé des nouveaux chalcones ayant des propriétés anti microbiennes, par condensation de Claisen-Schmidt d'acétophénonnes avec des aldéhydes aromatiques en présence d'une solution aqueuse d'hydroxyde de potassium et d'éthanol à température ambiante.



R₁ = R₃ = R₅ = R₆ = H, R₂ = Br, R₄ = Cl
 R₁ = R₅ = R₆ = H, R₂ = Br, R₃ = R₄ = Cl

Figure 3.6

Les cétones α,β insaturés associés à un noyau quinoléique (composés ci-dessous) sont des anti inflammatoires²¹. Ils provoquent une modification du rôle de certaines enzymes telle la *N O synthase* et la *cyclooxygénase-2*.

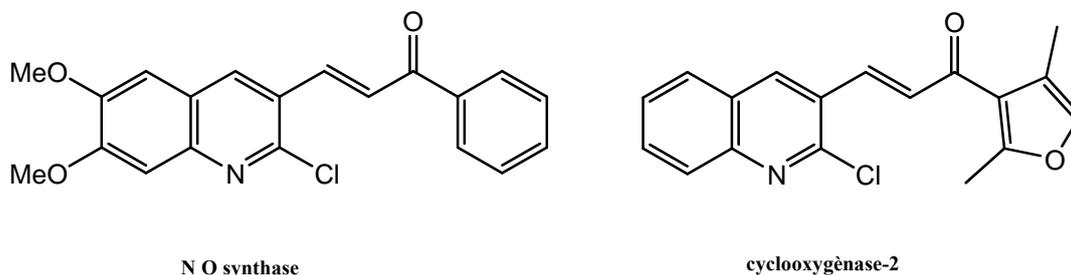


Figure 3.7

Les dérivés de 1-aryl 3-(2-chloroquinolyl) prop 2-énone ont prouvé leur efficacité biologique et thérapeutique contre la malaria²².

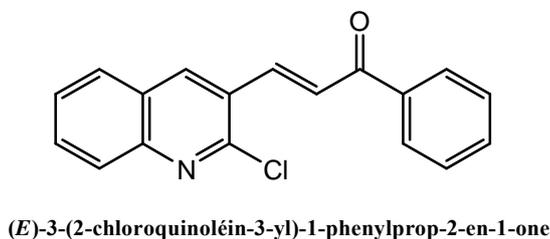


Figure 3.8

Le 3-(2-chloro-7-méthoxyquinol-3-yl)-1-(4-méthoxyphényl) prop 2-énone a une activité anticancéreuse²³ (cytotoxicité) envers les cellules humaines K562.

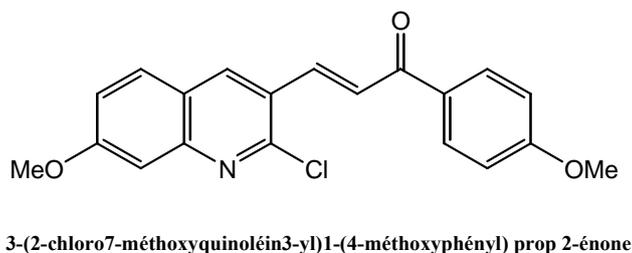


Figure 3.9

Quelques chalcones quinoléiques synthétisés récemment par condensation de Claisen-Schmidt, sont montrés leurs activités antimicrobiennes²⁴.

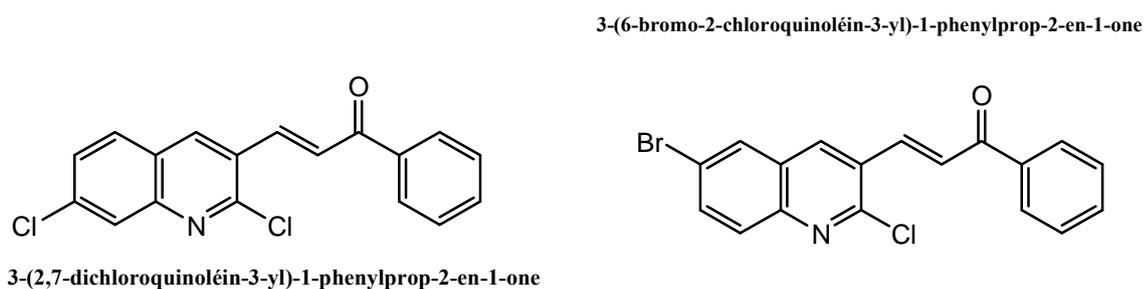


Figure 3.10

3.2.2-Méthodes de préparation des chalcones :

Parmi les différentes méthodes de synthèse de carbonyles α , β -insaturés répertoriées dans la littérature nous citerons les principales.

A/ Condensation aldolique²⁵ : (Réaction de Claisen-Schmidt)

La réaction de condensation aldolique est une autocondensation, acido ou baso-catalysée, d'une cétone ou d'un aldéhyde. Cette réaction peut avoir entre deux composés carbonylés différents. Dans certaines conditions, le produit de la réaction peut ensuite subir d'autres transformations, en particulier une déshydratation. Le mécanisme de la réaction baso-catalysée implique la formation d'un ion énolate, suivi de l'addition énolate sur le groupe carbonyle.

Le mécanisme de la réaction baso-catalysée :

1/ phase d'addition :

a) Formation d'énolate :

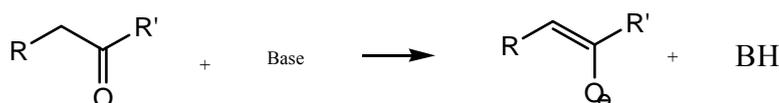


Schéma 3.1

b) Addition nucléophile :

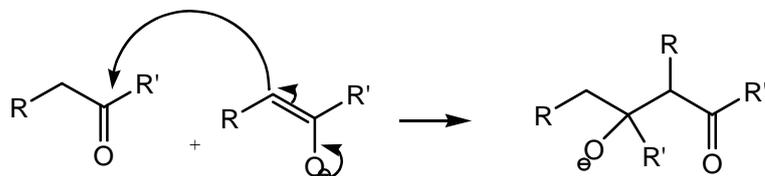


Schéma 3.2

c) Transfert de proton :

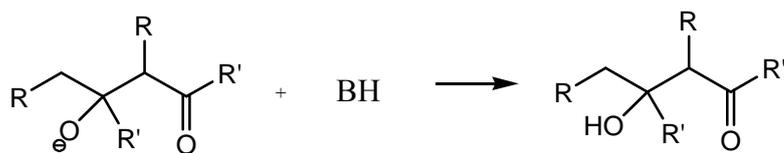


Schéma 3.3

2/ phase de déshydratation :

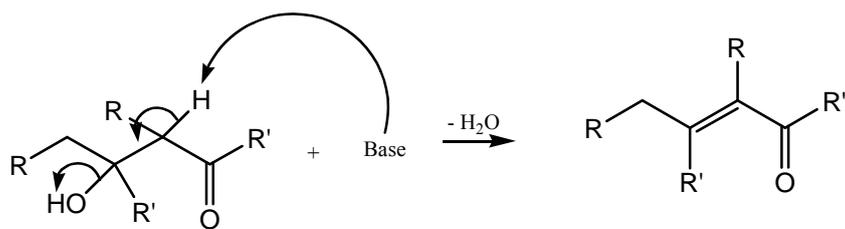


Schéma 3.4

De nombreuses réactions ont été réalisées à l'aide de cette condensation, dont la préparation des chalcones est une illustration. Nous en donnerons quelques exemples dans ce qui suit :

Lown et col²⁶ ont préparé des dérivés de chalcones, par condensation du 2-formylthiophène avec des dérivés de l'acétophénone en présence d'acétate de sodium.

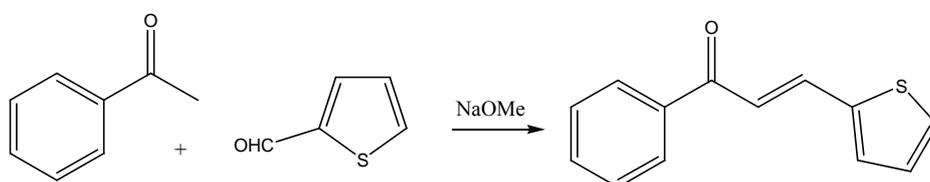


Schéma 3.5

La 3-formylpyridine se condense avec l'acétophénone en présence de l'hydroxyde de sodium pour donner les chalcones correspondants.²⁷

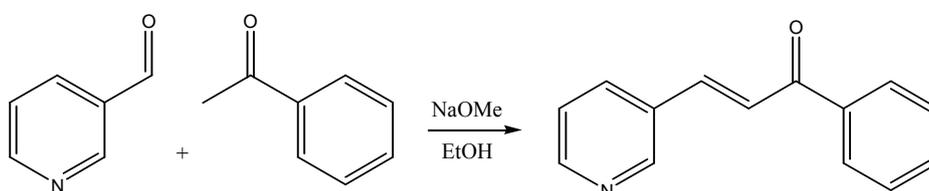


Schéma 3.6

Ces dernières années, ont été préparé une série complète de chalcones à noyau quinoléique en partant à partir du 2-chloro 3-formylquinoléine et de dérivés de l'acétophénone²⁸.

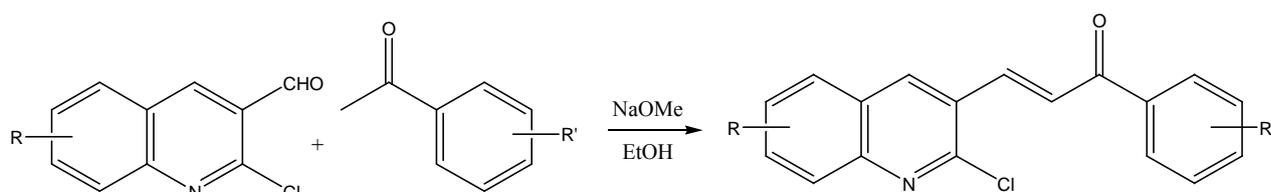


Schéma 3.7

B/ Réaction de Perkin²⁹ :

Perkin et col, ont pu obtenir l'acide cinnamique à partir d'un aldéhyde aromatique en faisant une condensation avec des anhydrides carboxyliques et ceci en présence d'une base mais dans des conditions dures.

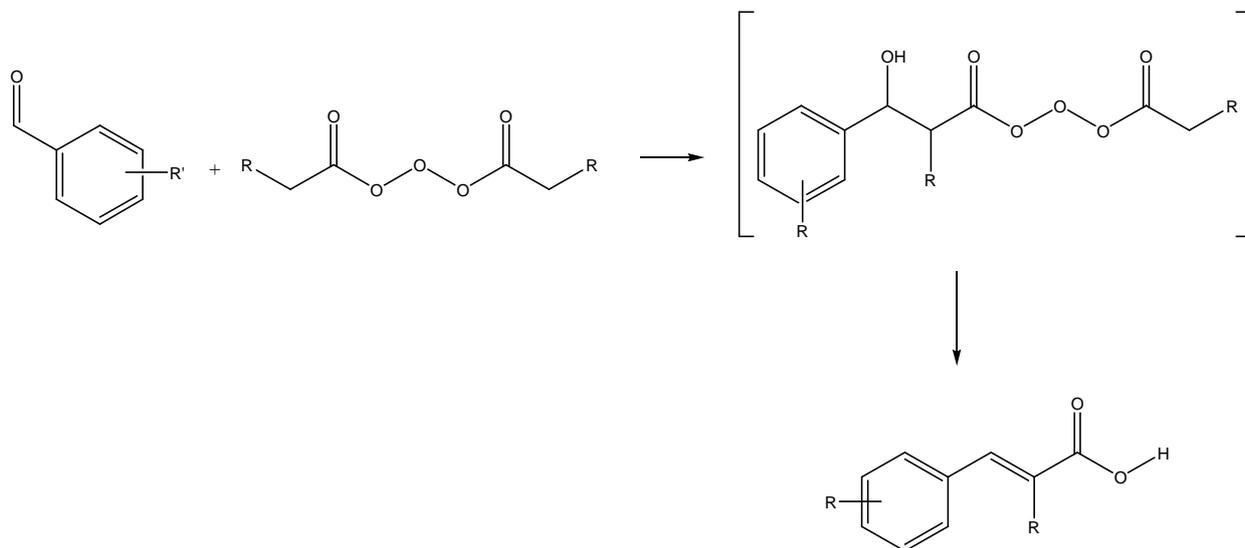


Schéma 3.8

C/ Réaction de Knoevenagel¹⁴ :

Emil Knoevenagel s'est spécialisé dans l'étude des réactions des aldéhydes avec l'acétoacétate d'éthyle en présence d'amines primaires. Toute condensation d'un aldéhyde ou cétone avec un méthylène activé catalysée par des amines ou des tampons contenant une amine et un acide est appelée condensation de Knoevenagel. Sa méthode est une modification de la réaction de Perkin et possède un mécanisme similaire.

Plusieurs cétones et aldéhydes aliphatiques et aromatiques ainsi qu'une variété de méthylènes activés sont employés dans la réaction de Knoevenagel.

L'utilisation de l'acétamide dans une solution d'acide acétique comme catalyseur s'est avérée très efficace. Par élimination d'eau qui se forme, dans ces conditions les esters cyanoacétiques sont obtenus avec de bons rendements.

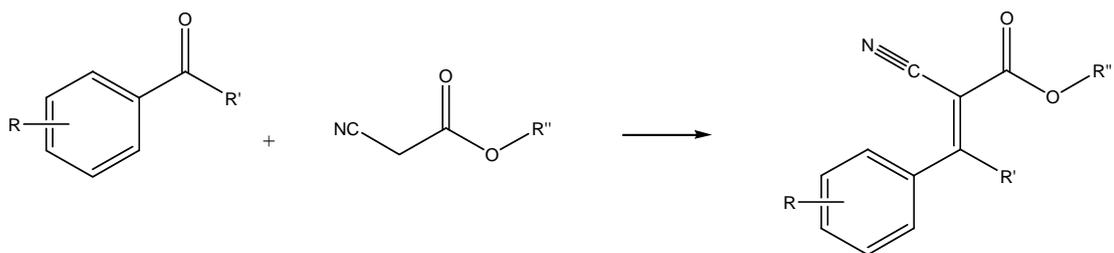


Schéma 3.9

La condensation du paraformaldéhyde avec le malonate d'éthyle dans l'éther, en présence du fluorure de potassium pendant quatre heures et demie à 25°C a donné 61% de méthylènemalonate d'éthyle.

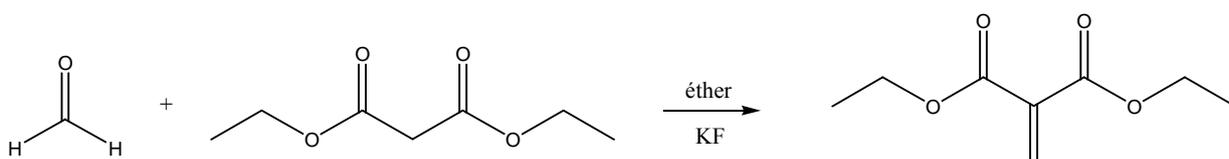


Schéma 3.10

3.2.3-Intérêt des chalcones en tant qu'intermédiaires de synthèse :

Les dérivés carbonyles α,β insaturés présentent les propriétés chimiques propres à chacune des deux fonctions considérées individuellement, mais le système conjugué peut aussi réagir comme un tout. La double liaison en α du carbonyle confère à la molécule une réactivité particulièrement intéressante.

Une variété de flavonoïdes (flavones, flavanones, 2-hydroxychalcones et flavan 4-ols) différemment substitués a été préparée dans le but d'évaluer leur activité anti proliférative envers les cellules tumorales du sein MCF-7. Les flavanones **B** sont obtenues, avec des rendements modérés, par la cyclisation de la 2'-hydroxychalcone **A** en milieu méthanolique et en présence d'acide sulfurique³⁰.

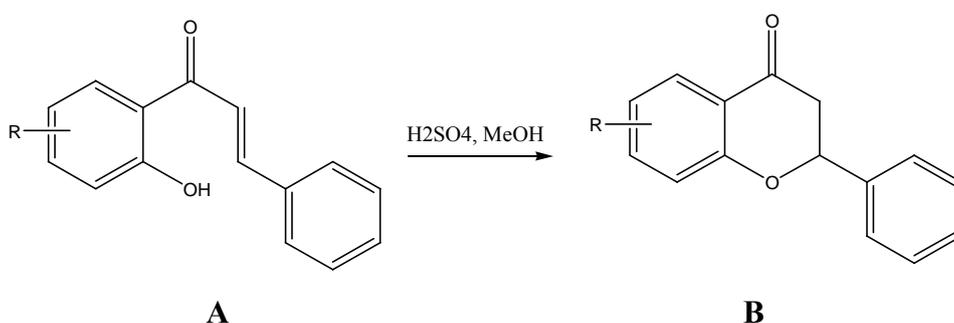


Schéma 3.11

Les dipolarophiles de configuration E (chalcones quinoléiques) réagissent avec l'ylure d'azométhine, généré à partir du benzylidèneimine du glycinate de méthyle, en présence Du bromure de lithium et de la triéthylamine, dans le THF et à température ambiante, pour donner les pyrrolidines quinoléiques correspondantes³¹.

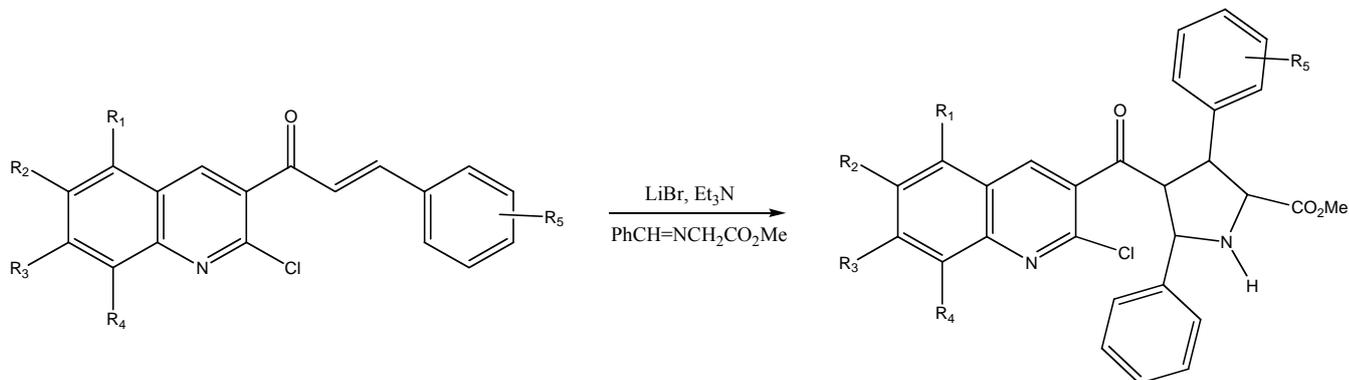


Schéma 3.12

Les chalcones sont précurseur très important pour préparer des hétérocycles³² à cinq et six chaînons comme montre le schéma qui suit.

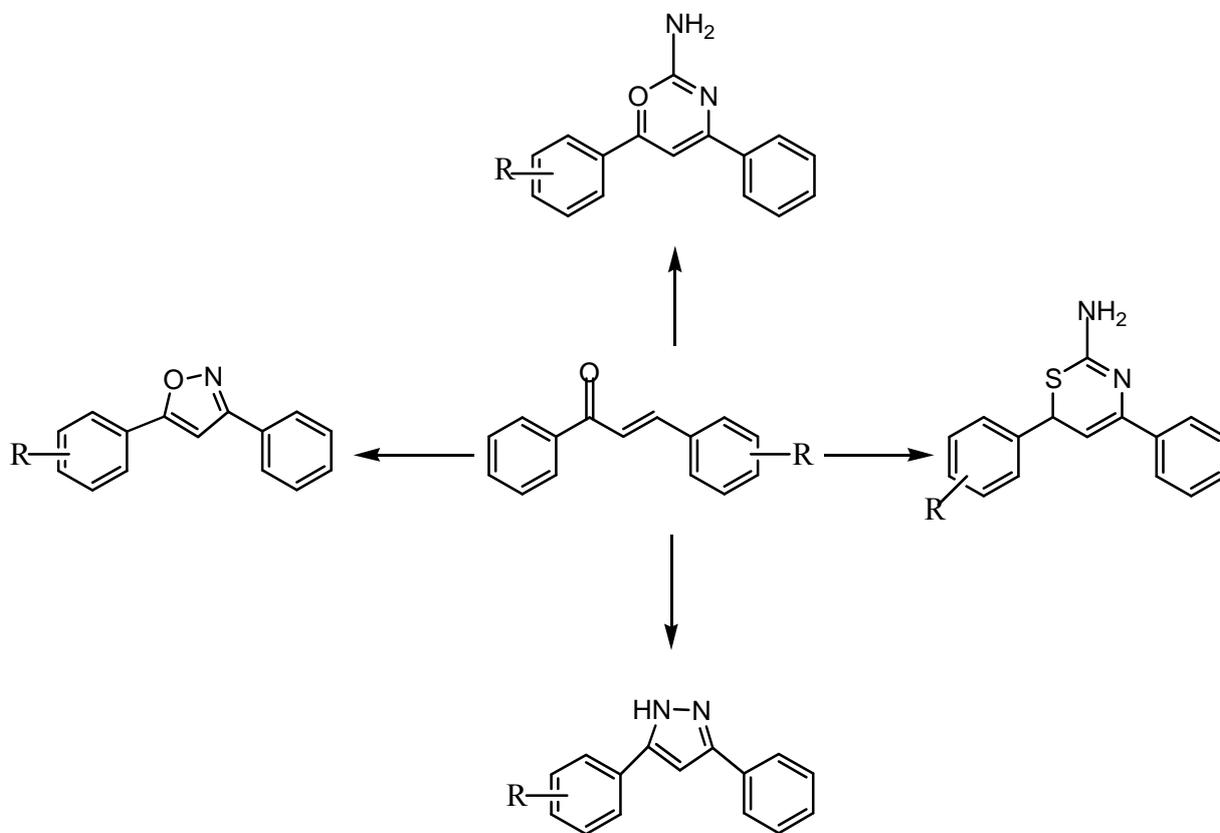


Schéma 3.13

3.3 - Discussion des résultats :

3.3.1-préparation de 3-hydroxy-3-quinolypropanoate d'éthyle :

Nous avons essayé de préparer un dérivé de Grignard sur les dérivés de 2-chloro 3-formylquinoléine préparés selon la méthode de Meth-Cohn et coll³³, schéma 3.14.

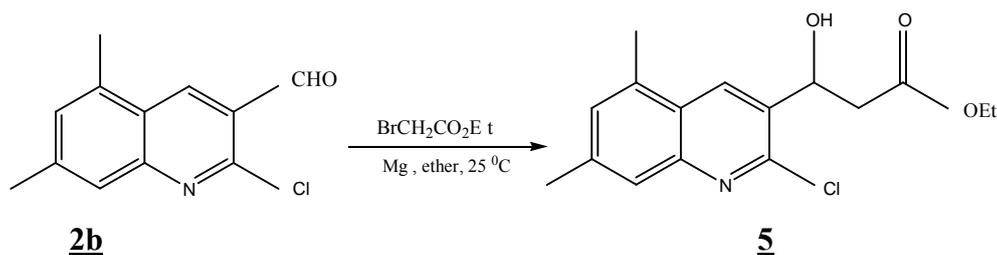


Schéma 3.14

IR : Le spectre IR de ce composé montre une forte absorption à 1720.4 cm^{-1} correspondant la bande caractéristique de la fonction ester ($\text{C}=\text{O}$).

RMN-¹H : Le spectre de RMN-¹H est en accord avec la structure de ce produit. Nous pouvons mentionner la disparition du signal relatif au proton de la fonction aldéhyde CHO dans le composé **2b**, et l'apparition de quatre nouveaux signaux : l'un sous forme d'un multiplet d'intégration 3H à 4.10 ppm, correspondant aux protons du groupement (CH-O) et ($\text{CH}_2\text{-O}$), l'autre sous forme d'un singulet large d'intégration 1H convient au proton de la fonction alcool (OH), un doublet à 2.10 ppm correspond aux deux protons (CH_2) avec une constante de couplage $J=7.66\text{Hz}$. Le groupement méthyle ($\text{O-CH}_2\text{CH}_3$) résonne sous forme de triplet à 1.18 ppm ($J=7.60\text{Hz}$).

RMN-¹³C : L'analyse spectrale de ce composé, montre l'existence d'un pic au champ magnétique faible à 160.5 ppm correspondant au carbone qui porte le groupement carbonyle de la fonction ester ($\text{C}=\text{O}$) ensuite Les autres carbones aromatiques apparaissent dans la zone habituelle entre 138.7 et 122.3 ppm. Puis les carbones liés à l'oxygène (CH-O et $\text{CH}_2\text{-O}$) à 50.2 ppm 50.1 ppm, les autres signaux à champ fort sont ceux des groupements méthyle l'un à 29.3 ppm correspond au méthyle (CH_2) et trois autre à 21.3 ppm, 21.2 ppm et 19.8 ppm 14.0 ppm correspond au méthyle de la fonction ester et les méthyles quinoléique.

3.3.2-préparation de 3-oxo-3-quinolypropanoate d'éthyle :

L'oxydation des alcools **5** obtenus en cétones **6** est réalisée par le dioxyde de manganèse (MnO_2) dans le dichlorométhane, cette réaction est réalisée selon le procédé décrit par Guy Solladié et coll³⁴, avec des bons rendements Schéma 3.15.

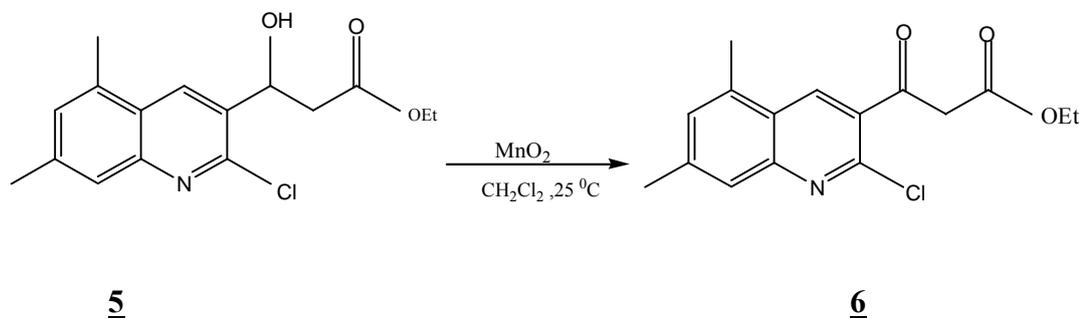


Schéma 3.15

IR : Le spectre IR de ce composé montre une forte absorption à 1718.5 cm^{-1} et à 1660.6 cm^{-1} correspondant aux bandes caractéristiques de la fonction ester et cétone ($\text{C}=\text{O}$) et ($\text{C}=\text{O}$) respectivement.

RMN-¹H : Dans la zone des champs faibles, on enregistre les 3 protons caractéristiques de la quinoléine, puis un quadruplet d'intégration 2H convient aux protons du groupement méthylène de la fonction ester ($\text{O}-\underline{\text{C}}\text{H}_2$) à 4.30 ppm, couplé avec les protons du méthyle voisin, qui apparaisse à son tour à 1.25 ppm sous forme d'un triplet avec un constant de couplage $J=7.1\text{ Hz}$. Les groupements méthyle de la quinoléine résonnent sous forme de singulet à 2.60 ppm et 2.50 ppm, enfin les deux protons ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$) à 2.10 ppm sous forme d'un singulet.

RMN-¹³C : L'analyse spectrale de ce composé, montre l'existence de deux signaux au champ magnétique faible : le premier à 170.7 ppm correspondant au carbone qui porte le groupement carbonyle de la fonction cétone, le deuxième à 159.7 ppm correspond au carbone qui porte le groupement carbonyle de la fonction ester. Les autres carbones aromatiques apparaissent dans la zone habituelle entre 137.3 ppm et 122.1 ppm. Puis le carbone du groupement méthylène de la fonction ester ($\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{O}$) résonne à 50.2 ppm, le carbone du groupement méthylène ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$) résonne à champ moyen à 42.0 ppm. Les autres signaux à champ fort sont ceux des groupements méthyle à 20.3 ppm, 19.8 ppm et 19.2 ppm.

3.3.3-préparation des chalcones quinoléiques :

La condensation de 3-oxo 3-phénylpropanoate d'éthyle avec les 3-formylquinoléines **2a** en présence de la pipéridine pendant vingt cinq heures selon le mode de Knoevenagel, conduit à la formation des chalcones quinoléiques **7** correspondants Schéma 3.16

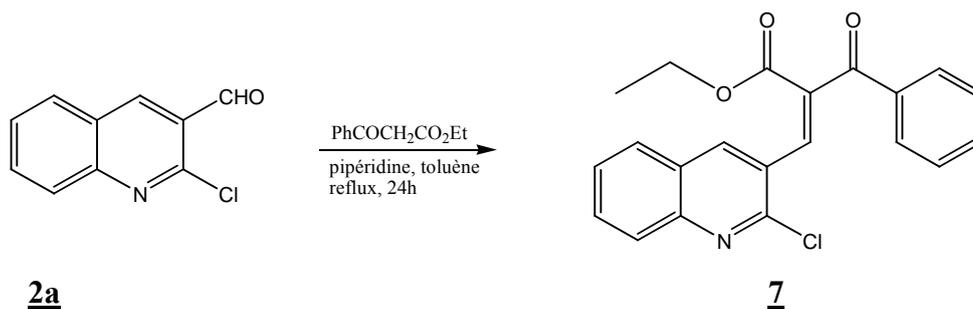


Schéma 3.16

RMN-¹H: L'analyse de spectre RMN du proton de ce composé obtenu, montre les deux signaux caractéristiques attendus. Un signal singulet à champ faible à 9.00 ppm correspondant au proton H_β du système carbonyle α,β insaturé et un autre signal singulet à 8.70 ppm correspond au proton H₄ caractéristique des composés quinoléiques, les autres protons aromatiques (H₅, H₇ et Ph) sortent entre 7.40 et 8.00 ppm sous forme de multiplet, puis un quadruplet d'intégration 2H convient aux protons du groupement méthylène de la fonction ester (O-CH₂) à 4.35 ppm, couplé avec les protons du méthyle voisin, qui apparaisse à son tour à 1.45 ppm sous forme d'un triplet avec un constant de couplage J=7.14Hz.

RMN-¹³C: Le spectre RMN-¹³C du composé **7** présente dans la zone de champ faible deux signaux à 203.3 ppm et 179.4 ppm correspond au carbone porteur de la fonction cétone et ester. Les autres carbones aromatiques hybridés sp² (tertiaires et quaternaires) apparaissent dans la zone habituelle entre 139.4 et 117.5 ppm. Les carbones primaires hybridés sp³ du groupement méthyle apparaît à 49.6 ppm (O-CH₂), et 21.3 ppm (CH₃).

Dans les mêmes conditions, le β cétoester quinoléique synthétisé **6** réagit avec le benzaldéhyde pour conduire au chalcone quinoléique **8** correspondant. Schéma 3.17

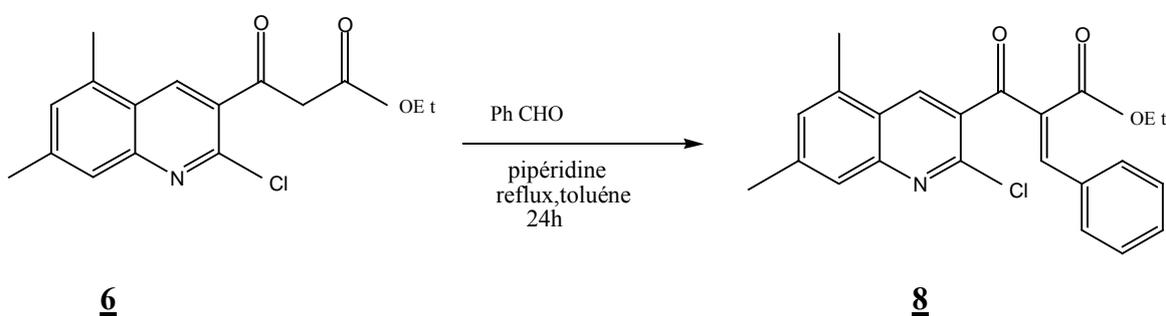


Schéma 3.17

IR: La spectroscopie Infra Rouge montre que ce composé synthétisé présente deux bandes d'absorptions caractéristiques de groupements fonctionnels majeurs, l'une à 1739.7 cm^{-1} correspondant la fonction ester et la deuxième à 1685.7 cm^{-1} attribuée à la fonction cétone.

RMN- ^1H : L'analyse de spectre RMN du proton de ce composé obtenu, montre les deux signaux caractéristiques attendus. Un signal singulet à champs faible à 8.92 ppm correspondant au proton H_β du système carbonyle α,β insaturé et un autre signal singulet dans à 8.50 ppm correspondant au proton H_4 caractéristique des composés quinoléiques, les autres protons aromatiques (H_6 , H_8 et Ph) sortent entre 7.40 et 7.70 ppm sous forme de multiplet, puis un quadruplet d'intégration 2H convient aux protons du groupement méthylène de la fonction ester ($\text{O}-\underline{\text{CH}_2}$) à 4.35 ppm, couplet avec les protons du méthyle voisin, qui apparaisse à son tour à 1.45 ppm sous forme d'un triplet

avec un constant de couplage $J=7.14\text{Hz}$. Les trois protons de groupement méthyle résonnent sous forme d'un singulet à 2.70 ppm et 2.75 ppm.

RMN- ^{13}C : Le spectre RMN- ^{13}C du composé **8** présente dans la zone de champ faible deux signaux à 205.3 ppm et 176.5 ppm correspond au carbone porteur de la fonction cétone et ester. Les autres carbones aromatiques hybridés sp^2 (tertiaires et quaternaires) apparaissent dans la zone habituelle entre 146.3 et 113.0 ppm. Les carbones primaire hybridé sp^3 du groupement méthyle apparaît à 49.6 ppm ($\text{O}\underline{\text{CH}_2}$), 21.3 ppm ($\underline{\text{CH}_3}$), 21.3 ppm ($\underline{\text{CH}_3}$) et 20.6 ppm ($\underline{\text{CH}_3}$).

3.4 -Conclusion :

Dans ce troisième chapitre, nous avons montré l'intérêt de quelques dérivés de chalcone dans le domaine biologique et en particulier thérapeutique, nous avons aussi décrit quelques méthodes les plus connus pour la préparation des dérivés de la chalcone, suivie également d'un rappel bibliographique. On a préparé dans ce chapitre deux chalcones quinoléiques selon une simple condensation (réaction de Knoevenagel) des β cétoesters avec des aldéhydes aromatiques en

la présence de la pipéridine comme catalyseur avec des bons rendements. Tous ces produits sont identifiés par (IR, RMN-¹H, RMN-¹³C).

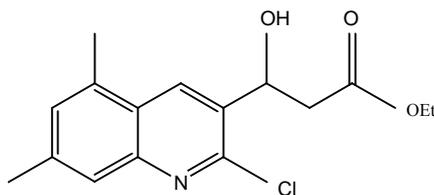
Partie expérimentale

3.5.1-préparation de 3-hydroxy-3-quinolypropanoate d'éthyle :

L'éther séché sur tamis moléculaire est introduit dans un tricol préalablement séché. Le magnésium est introduit et le milieu est placé sous atmosphère d'azote. Le bromoacétate d'éthyle dilué dans l'éther (20 ml) est introduit goutte-à-goutte. Après la fin de l'ajout, le milieu réactionnel est agité pendant 30 minutes à température ambiante puis il est refroidi dans un mélange glace-sel. Le dérivé de 3-formylquinoléine solubilisé dans l'éther (30 ml) est introduit goutte à goutte pendant une heure. Après la fin de l'ajout, le mélange est agité pendant une heure à température ambiante. Le milieu réactionnel est ensuite hydrolysé sur un mélange de glace et d'acide chlorhydrique 2 N. Après dissolution du milieu réactionnel, cette phase aqueuse est extraite plusieurs fois par l'éther. Les phases organiques sont rassemblées, lavées par une solution d'eau saturée en NaCl, séchées et évaporées.

Les produits obtenus sont purifiés par chromatographie sur colonne de silice en utilisant un mélange de cyclohexane/acétate d'éthyle (3/2) comme éluant.

3-hydroxy 3-(2-chloro-5,7-diméthylquinol 3-yl) propanoate d'éthyle (5) :



5

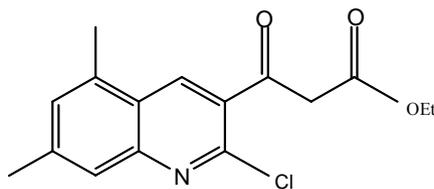
0.60g (2.73mmol, 1eq) de 2-chloro-3-formyl-5,7-diméthylquinoléine et 0.45g (2.73mmol, 1 eq) du bromoacétate d'éthyle, conduisent après purification du résidu de la réaction à 0.48g du produit 5

$R_f = 0.63$, $T_f = 134-136\text{ }^\circ\text{C}$, $Rdt = 57\%$, **IR** ($\nu_{\text{cm}^{-1}}$, **KBr**): 1720.4 (C=O, ester). **RMN-¹H** (δ ppm, CDCl_3 , ref.int.TMS): 8.35 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.10 (m, 3H), 3.50 (s, 1H), 2.06 (d, $J=6.64\text{Hz}$, 2H), 2.62(s, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.12 (t, $J=6.70\text{Hz}$, 3H). **RMN-¹³C** (δ ppm, CDCl_3 , ref. int.TMS) 160.5 (C=O, ester), 138.7, 138.4, 127.3, 127.2, 126.1, 122.4, 122.3, 122.1(C aromatiques), 50.2 (CH_2), 50.17 (CH), 29.0 (CH_2), 21.3 (CH_3), 21.2 (CH_3), 19.8 (CH_3).

3.5.2-préparation de 3-oxo-3-quinolypropanoate d'éthyle :

Le dérivé de 3-hydroxy 3-quinolypropanoate d'éthyle 5 (1.50mmol, 1eq) est solubilisé dans le dichlorométhane puis le MnO_2 (15.00 mmol, 10.00eq) est ajouté. Le mélange réactionnel est agité pendant 48 heures à température ambiante. Après le milieu réactionnel est filtré. Le filtrat est évaporé sous vide puis le produit obtenu est purifié sur colonne chromatographique de silice en utilisant un mélange de dichlorométhane/acétate d'éthyle (8/2) comme éluant.

3-oxo-3-(2-chloro-5,7-diméthylquinol-3-yl) propanoate d'éthyle (**6**) :



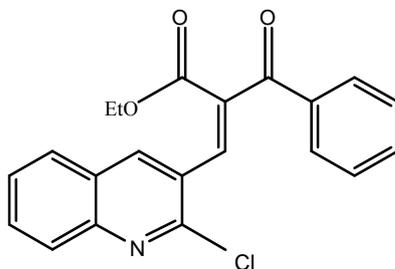
6

0.4g (1.30mmol) de 3-hydroxy-3-(2-chloro-5,7-diméthylquinol-3-yl)propanoate d'éthyle **6** donne, après purification selon le mode opératoire général 0.34g du produit désiré . $R_f = 0.71$, $T_f = 163\text{ }^\circ\text{C}$, $Rdt = 85\%$. **IR:** $\nu_{\text{cm}^{-1}}(\text{KBr})$ 1717.5 (CO, ester), 1660.6 (C=O, cétone). **RMN-¹H** (δ ppm, CDCl_3 , ref.int.TMS): 8.30 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.40 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.09 (s, 2H), 1.25 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H). **RMN-¹³C** (δ ppm, CDCl_3 , ref.int.TMS): 170.7 (C=O, cétone), 159.7 (C=O, ester), 137.3, 136.8, 133.6, 130.0, 126.1, 126.0, 122.1, 125.8 (C aromatiques), 50.2 (CH_2), 45.9 (CH_2), 20.3 (CH_3), 19.8 (CH_3), 19.2 (CH_3).

3.5.3-préparation des chalcones quinoléiques :

On verse 50ml de toluène fraîchement distillé dans un ballon muni d'un Dean Stark, puis on rajoute (1eq) de dérivé d'aldéhyde aromatique et (1eq) de β cétoesters aromatique et (5eq) de la pipéridine comme une base. On chauffe le mélange réactionnel à reflux pendant 24 heures, une fois le milieu réactionnel refroidit, on lave avec 100 ml d'eau ensuite 100 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 1N puis par 100 ml d'une solution saturée de NaHCO_3 , on sèche sur MgSO_4 après on évapore le solvant. Le produit fournit est purifiée sur colonne chromatographique de silice en utilisant un mélange de cyclohexane/acétate d'éthyle (1/4) comme éluant.

2-ethoxycarbonyl-1-phenyl-3-(2-chloroquinol-3-yl) prop-2énone (**7**) :



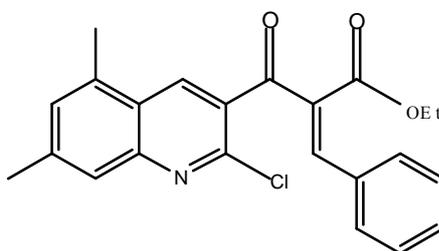
7

A partir de 500 mg (2.16mmole) du produit **2a** et de 0.45 ml soit (1eq) de 3-oxo-3-phénylpropanoate d'éthyle. Après purification on obtient 839 mg du produit **7** sous forme d'une huile marron. $R_f = 0.71$, Rdt = 88%. **IR**: $\nu_{\text{cm}^{-1}}(\text{KBr})$ 1711 (CO, ester), 1620 (C=O, cétone).

RMN-¹H (δ ppm, CDCl₃, ref.int.TMS): 8.90 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.00-7.48 (m, 9H), 4.12 (q, J=7.1Hz, 2H), 1.15 (t, J=6.89Hz, 3H).

RMN-¹³C (δ ppm, CDCl₃, ref.int.TMS): 189.2 (C=O, cétone), 168.1 (C=O, ester), 147.9, 139.3, 137.5, 136.2, 133.4, 131.7, 130.4, 128.9, 128.8, 128.7, 128.0, 126.3 (C aromatiques), 54.6 (CH₃), 14.8 (CH₃).

2-ethoxycarbonyl-3-phenyl-1-(2-chloro-5,7-diméthyl-3-yl) prop-2-énone (**8) :**



8

A partir de 200mg (0.654mmole) du produit **6** et de 0.066ml soit (1eq) du benzaldéhyde. Après purification on obtient 188mg du produit **8**. $R_f = 0.71$, Tf = 177-179 °c, Rdt = 73%.

IR: $\nu_{\text{cm}^{-1}}(\text{KBr})$ 1739.7 (CO, ester), 1685.7 (C=O, cétone).

RMN-¹H (δ ppm, CDCl₃, ref.int.TMS): 8.92 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.50 (m, 6H), 7.26 (s, 1H), 4.32 (q, J=7.1Hz, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.41 (t, J=7.2Hz, 3H). **RMN-¹³C** (δ ppm, CDCl₃, ref.int.TMS): 205.3 (C=O, cétone), 176.5 (C=O, ester), 146.3, 139.4, 139.0, 138.6, 138.5, 137.2, 126.3, 126.1, 125.0, 121.8, 117.8, 117.5, 113.0 (C aromatiques), 49.6 (CH₂), 21.3 (CH₃), 20.6 (CH₃), 15.3 (CH₃).

3.6- Références bibliographiques:

- 1/ a) Y. K. Rao, S. H. Fang and Y. M. Tzeng, *Bio. Med. Chem. Letters*, 12: 2679-2686, 2004.
b) B. A. Bhat, K. L. Dhar, S. C. Puri, A. K. Saxena, M. Shanmugavel and G. N. Qazi, *Bio. Med. Chem. Letters*, 15: 3177-3180, 2005. c) Francesco E, Salvatore G, Luigi M and Massimo C, *Phytochem*, 68, 939, 2007.
- 2/ a) Hsieh H K, Tsao L T and Wang J P, *J. Pharm. Pharmacol*, 52, 163, 2000. b) S. J. Won, C. T. Liu, L. T. Tsao, J. R. Weng, H. H. Ko, J. P. Wang and C. N. Lin, *Euro, Jour, Med, Chem*, 40: 103-112, 2005.
- 3/ a) Liu M, Wilairat P and Go L M, *J. Med. Chem*, 44, 4443, 2001. b) C. X. Xue, S. Y. Cui, M. C. Liu, Z. D. Hu and B. T. Fan, *Eur. Jou. Med. Chemistry*, 39 : 745-753, 2004.
- 4/ a) C. L. Miranda, G. L. M. Aponso, J. F. Stevens, M. L. Deinzer and D. R. Buhler, *J Agric. Food Chem*, 48, 3876, 2000. b) Mokle S S, Sayeed M A, Kothawar and Chopde, *Int. J. Chem. Sci*, 2(1), 96, 2004. c) N. Yayli, O. Ucuncu, a. yasar, M. Kucuk, N. Yayli, E. Akyuz, and S. Alpay-Karaoglu, *Tur. Jou. Chemistry* 30 : 505-514, 2006. d) Y. R. Prasad, A. L. Rao and R. Rambabu, *E- Journal. Chemistry*, 5, 3, 461-466, 2008. e) Z. Ngaini, S. M. Haris-Fadzillah, H. Hussain, K. Kamaruddin, *World J. Chemistry*, 4(1), 09-14, 2009.
- 5/ a) Y. S. Lee, S. S. Lim, k. H. Shim, Y. S. Kim, K. Ohuchi and S. H. Jung, *Bio. Pha. Bulletin*, 29: 1028-1031, 2006. b) C. Echeverria, J. F. Santibañez, O. Donoso-Tauda, C. A. Escobar and R. Ramirez-Tagle, *Int. J. Mol. Sci*, 10, 221-231, 2009.
- 6/ J. N. Dominguez, J. E. Charris, G. Lobo, N. G. Dominguez, M. M. Moreno, F. Riggione, E. Sanchez, J. Olson and P. J. Rosenthal, *Eur. J. Med. Chem*, 36, 555-560, 2001.
- 7/ M. Azad, M. A. Munawar and H. L. Siddiqui, *J. Applied. Sci*, 7(17), 2485-2489, 2007.
- 8/ F. Moussaoui, A. Belfaiteh, A. Debache and S. Rhouati, *J. Soc. Alger. Chim*, 12, 71-78, 2002.
- 9/ a) K. Yuen, Z. Cheng, C. C. Cheng, *Chem. Pharm. Bull*, 86, 1973. b) F. Herenciaa, M. Ferrandiza, A. Ubedaa, I. Guillèna, J. N. Dominguezb, J. E. Charrisb, G. M. Lobob, M. J. Alcaraza, *FEBS Letters*, 453, 129-134, 1999.
- 10/ a) M. J. Climent, A. Corma, S. Iborra and J. Primo, *Journal of Catalysis*, 151, 60-66, 1995. b) S. C. Hargrove-Leak and M. Amiridis, *Catalysis Communications*, 3, 557-563, 2002. c) S. Saravanmurugan, M. Palanichamy, B. Arabindoo and V. Murugesan, *Catalysis Communications*, 6, 399-403, 2005. d) X. Wang, Y. H. Tseng, J. C. C. Chan and S. Cheng, *Journal of Catalysis*, 233, 266-275, 2005.

- 11/ a) A. Kedjadja, F. Moussaoui, A. Debache, S. Rhouati and A. Belfaiteh, *J. Soc. Alger. Chim.* 14(2), 225-233, 2004. b) S. A. Al-Issa and N. Al Andis, *J. Saudi. Chem. Soc.*, 9, 3, 687-692, 2005. c) R. Kalirajan, S.U.Sivakumar, S. Jubie, B. Gowramma and B. Suresh, *International Journal of ChemTech Research.*, 1, 1, 27-34, 2009.
- 12/ a) S. P. Hollinshead, *Tetrahedron Letters*, 37, 51, 9157-9160, 1996. b) S. P. Hollinshead, *tetrahedron letters*, Vol. 37, No. 51, pp. 9157-9160, 1996.
- 13/ a) J. W. Lown and K. Matsumoto, *Canadian Journal of Chemistry*, 48, 2215-2226. b) Ji-Tai Li, Xian-Feng Liu, Ying Yin, Chao Du, *Org. Commun*, 2:1 1-6, 2009.
- 14/ a) R. S. Alexander, "Name Réactions in Organic Chemistry", 2^{ème} Edit, Academic Press, N. York, 147, 1961. b) F. A. Carey et R. J. Sundberg, "Chimie Organique Avancée", 3^{ème} Edit, Boeck Université, 83, 1997.
- 15/ F. Dorvault, "L'Officine", XXI^e Edition, 1982, 965.
- 16/ D. E. Levy, "The Chemistry of C-Glycoside", *Tetrahedron Organic Chemistry Serie*, Pergamon, 1995, 13, 8.
- 17/ S. Tamostu and S. Shoji, *Tetrahedron Lett*, 50, 4461-4462, 1975.
- 18/ B. Hulin, D.A. Clark, W. Goldestein, *J. Med. Chem.*, 1992, 35, 1853.
- 19/ Boik J. *Cancer and Natural Medicine: A Textbook of Basic Science and Clinical Research*. Princeton, MN: Oregon Medical Press; 1995:155.
- 20/ Y. R. Prasad, A. L. Rao and R. Rambabu, *E-Journal. Chemistry*, 5, 3, 461-466, 2008.
- 21/ F. Herenciaa, M. Ferrandiza, A. Ubedaa and M. J. Alcaraza, *FEBS Letters*, 453, 129-134, 1999.
- 22/ K. Yuen, Z. Cheng, C. C. Cheng, *Chem. Pharm. Bull*, 86, 1973.
- 23/ F. Moussaoui, A. Belfaiteh, A. Debache and S. Rhouati, *J. Soc. Alger. Chim*, 12, 71-78, 2002.
- 24/ M. Azad, M. A. Munawar and H. L. Siddiqui, *J. Applied. Sci*, 7(17), 2485-2489, 2007.
- 25/ F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Chimie Organique avancée*, Tome 2, 3^{ème} Ed, Boeck université 55, 1997.
- 26/ J. W. Lown, K. Matsumoto, *J. Chem. Canadian*, 48, 2215, 1970.
- 27/ P. L. Cheng, P. Fournari, J. Tirouflet, *Bull. Soc. Chim. France*, 2248, 1963.
- 28/ F. Moussaoui, A. Belfaiteh, A. Debache and S. Rhouati, *J. Soc. Alger. Chim*, 12, 71-78, 2002.
- 29/ J. March, *Reactions, Mechanisms and Structures*, fourth edition, New York, 953-954, 1992.
- 30/ C. Pouget, F. Lauthier, A. Simon, C. Fagnere, J.P. Basly, C. Delage, A. J. Chulia, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2001, 11, 3095.
- 31/ Abdelmalek BOURAIOU, thèse de doctorat, université mentouri-constantine, Mai 2009

32/ R. Kalirajan, S.U.Sivakumar, S. Jubie, B. Gowramma and B. Suresh, International Journal of ChemTech Research, Vol.1, No.1, pp 27-34, 2009

33/ a) O. Meth-Cohn, B. Narine, B. Tarnowski, J. Chem. Soc. Perkin Trans, 1520, 1981. b) O. Meth-Cohn, S. Rhouati, B. Tarnowski, A. Robinson, J. Chem. Soc. Perkin Trans, 1537, 1981. c) O. Meth-Cohn, D. L. Taylor, Tetrahedron, 51, 12870, 1995.

34/ G. Solladié, N. Gehrold and J. Maignan, Tetrahedron: Asymmetry 10, 2739-2747, 1999.

Conclusion générale

L'objectif poursuivi à travers ce travail a été l'élaboration de composés hétérocycliques originaux à visée thérapeutique potentielle contenant comme sous structure, le motif quinoléine. Les dérivés 2-chloro-3-formylquinoléine (**2a-2b-2c**), qui constituent notre matériau de base, sont aisément obtenus par réaction de cyclisation d'anilides correspondants en présence du réactif de Vilsmeier (DMF/POCl₃), suivant la méthode de Meth-Cohn.

Deux parties ont été développées dans le cadre de cette thèse, la première a trait à la préparation d'hétérocycles à cinq chaînons polysubstitués de géométrie bien définie, contenant l'azote comme hétéroatome, alors que la deuxième partie est réservée exclusivement à la préparation cétones α,β insaturés (chalcones quinoléiques).

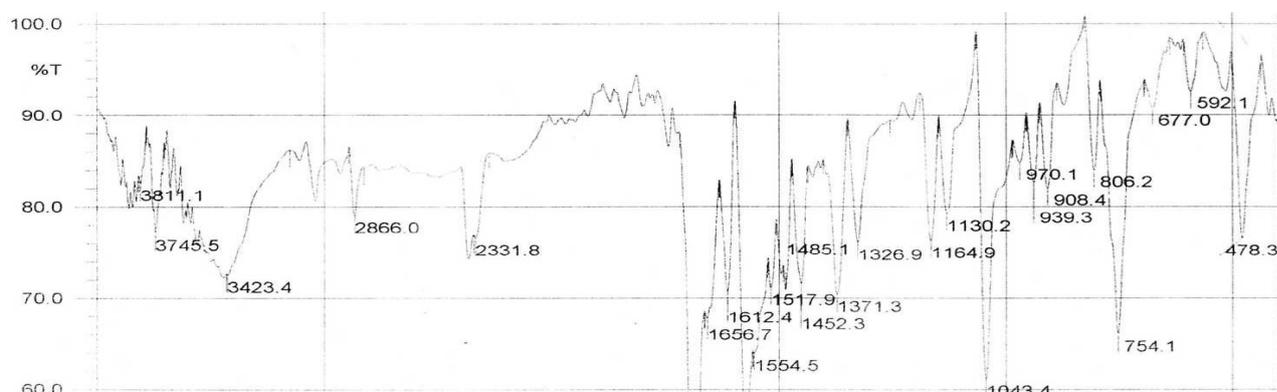
L'utilisation de la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire d'ylures d'azométhine, générés *in situ*, à des dipolarophiles de structures diversifiées représente la voie choisie pour la préparation des hétérocycles polysubstitués de géométrie contrôlée. Une approche a été développée dans le deuxième chapitre de ce manuscrit. Un dérivé nouveau de pyrrolidine polysubstitué *N*-hydrogénées fonctionnalisés de géométrie relative contrôlée, associée au motif quinolyne a été préparée. Ce composé (**4**) est obtenu avec de bon rendement (82%) par une réaction de cycloaddition 1,3 dipolaire d'ylure d'azométhine stabilisé *N*-métallé, formé *in situ* par action de la triéthylamine sur α iminoesterquinoléique en présence de LiBr, à l'acrylate d'éthyle.

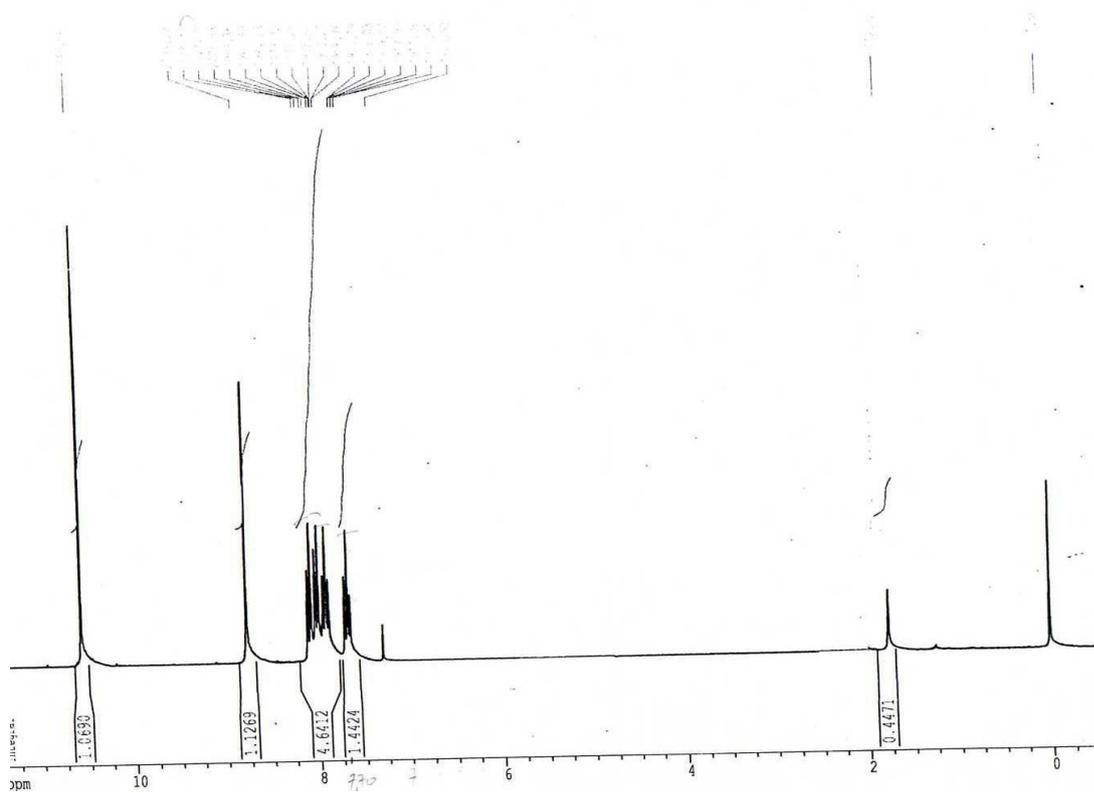
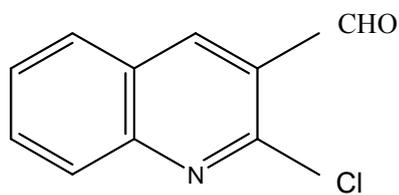
La troisième partie de cette thèse porte sur la préparation de dérivés chalconiques comportant le motif quinolyne par la condensation β cétoesters avec des aldéhydes aromatiques selon la méthode de Knoevenagel.

Les structures de tous les composés préparés ont été élucidées par les méthodes spectroscopiques usuelles (IR, RMN- ¹H, RMN- ¹³C). Les résultats obtenus ouvrent de larges perspectives dans la préparation d'autres analogues de produits naturels de structures diversifiées. De même, l'extension de ce travail à la préparation de nouvelles classes de composés à visée thérapeutique potentielle contenant le motif quinolyne et l'étude de leur toxicité sur des souches bactériennes et autres propriétés biologiques, ainsi que la détermination de la relation structure-activité, peuvent représenter un nouveau challenge et une motivation certaine pour le développement de la chimie des hétérocycles.

Enregistrements spectroscopiques

Spectre IR, RMN-¹H et RMN-¹³C du composé 2a



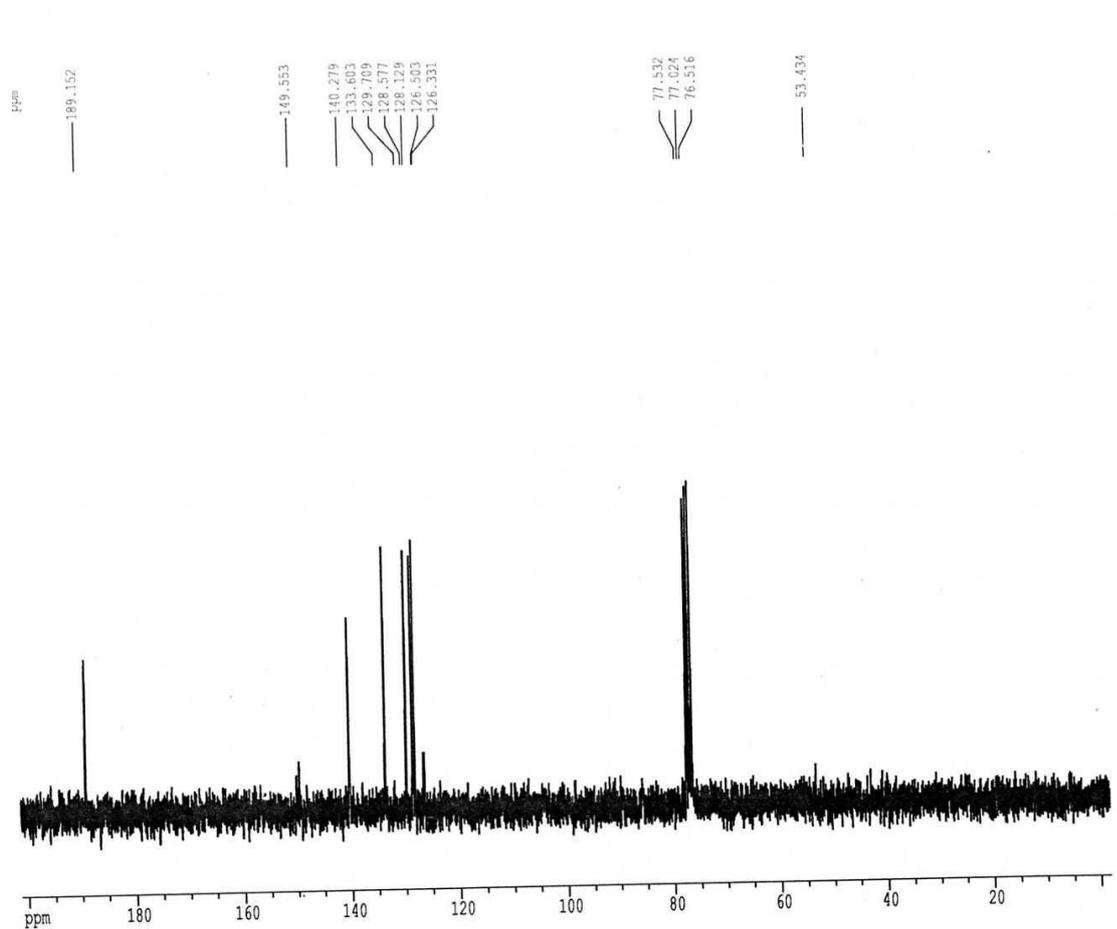


Current Data Parameters
 NAME sribna-2
 EXPNO 1
 FREQNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 500000
 Time 14.09
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm QNP 1H
 PULPROG zg30
 TD 32768
 SOLVENT CDCl3
 NS 64
 DS 2
 SWH 5570.287 Hz
 FIDRES 0.168466 Hz
 AQ 2.9680115 sec
 RG 512
 DW 90.575 usec
 DE 179.39 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec
 F1 12.00 usec
 DE 179.39 usec
 SFO1 250.132512 MHz
 NUC1 1H
 FL1 -6.00 dB

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 250.1300000 MHz
 MW no
 SSB 0
 LB 0.00 Hz
 GB 0
 PC 2.00

1D NMR plot parameters
 CX 23.00 cm
 FIP 11.463 ppm
 F1 2869.24 Hz
 F2 -0.504 ppm
 F2 124.10 Hz
 FWHM 0.55021 ppm/
 SDM 130.14548 Hz/c



```

NAME      srbma-2
EXPNO     2
PROCNO    1

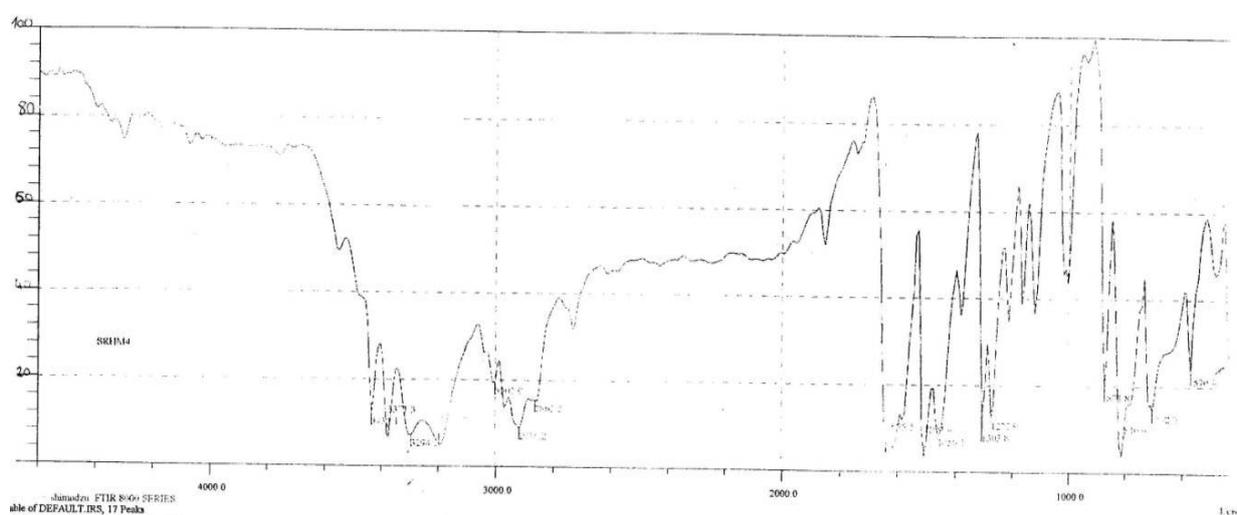
F2 - Acquisition Parameters
Date_     500000
Time      14.53
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm QNP 1H
PULPROG   zgpg30
TD         65536
SOLVENT   CDCl3
NS         542
DS         2
SWH        16339.869 Hz
FIDRES     0.249327 Hz
AQ         2.0054517 sec
RG         11585.2
DW         30.600 usec
DE         43.71 usec
TE         30.0 °C
d1         0.030000 sec
PL12       13.00 dB
CPDPRG2   waltz16
PCPD2      100.00 usec
SFO2       250.1315008 MHz
NUC2       13C
PL2        120.00 dB
D1         1.00000000 sec
P1         7.00 usec
DE         43.71 usec
SFO1       62.9027614 MHz
NUC1       13C
PL1        -6.00 dB

F2 - Processing parameters
SI         65536
SF         62.8952412 MHz
WDM        EM
SSB         0
LB         1.00 Hz
GB         0
PC         1.00

1D NMR plot parameters
CX         22.00 cm
F1P        201.306 ppm
F1         12661.18 Hz
F2P        -1.813 ppm
F2         -114.00 Hz
PPMCM      9.23265 ppm/c
HZCM       580.69000 Hz/cm

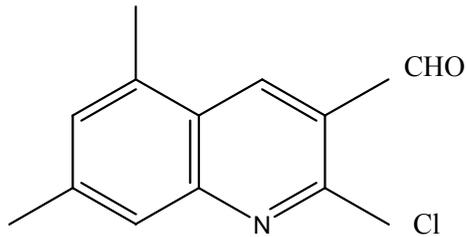
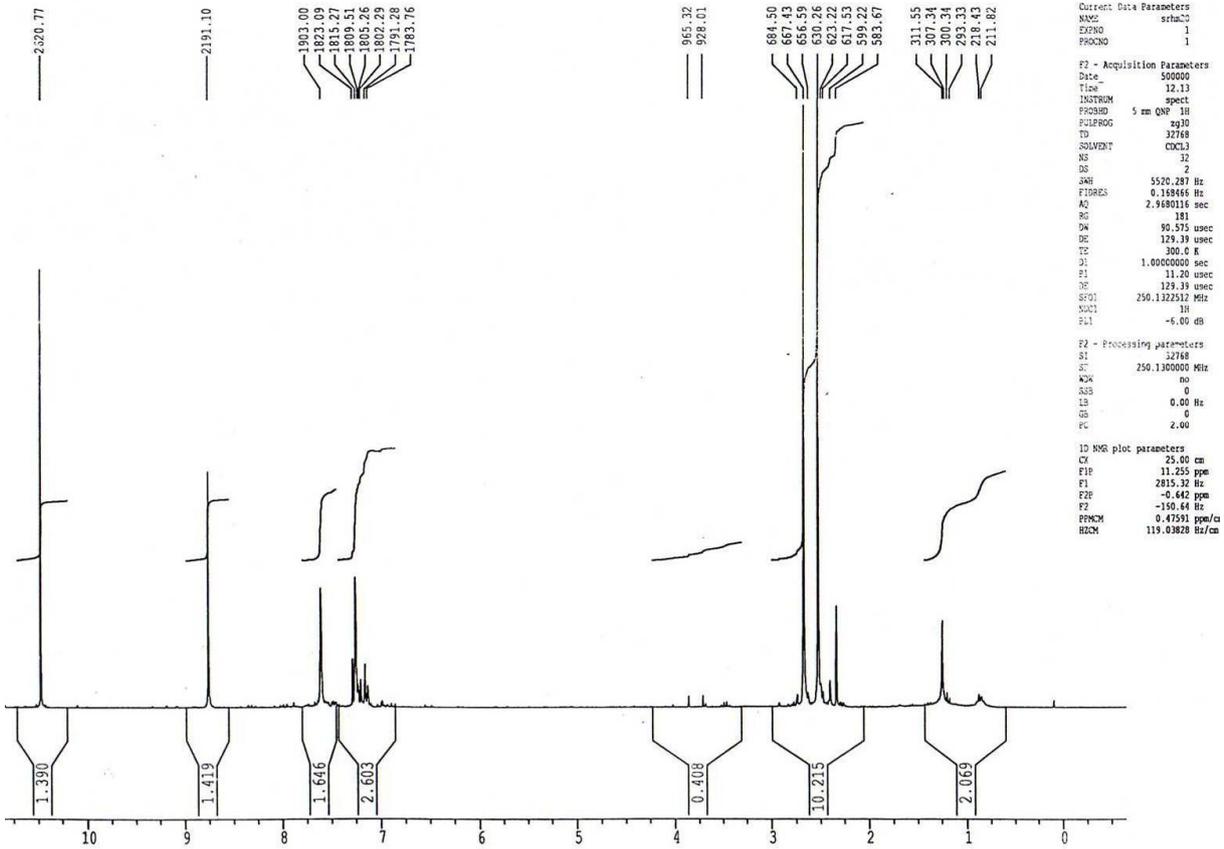
```

Spectre IR, RMN-¹H et RMN-¹³C du composé **2b**

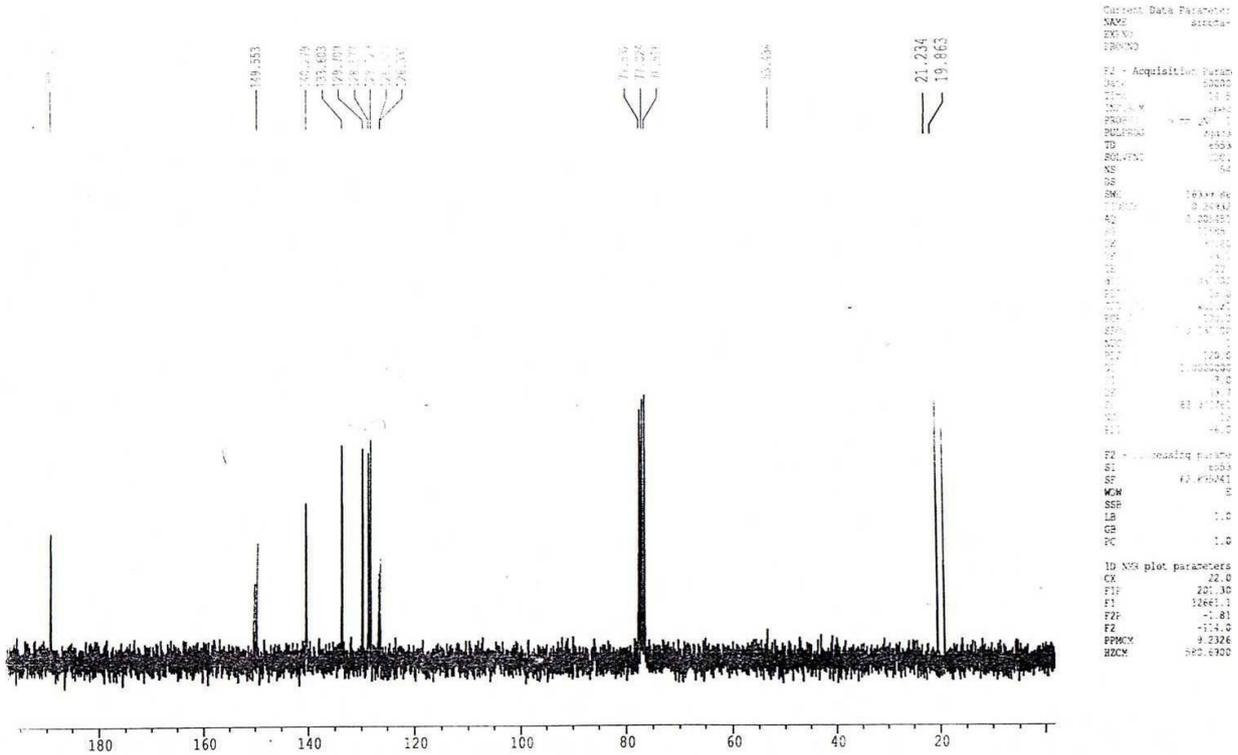


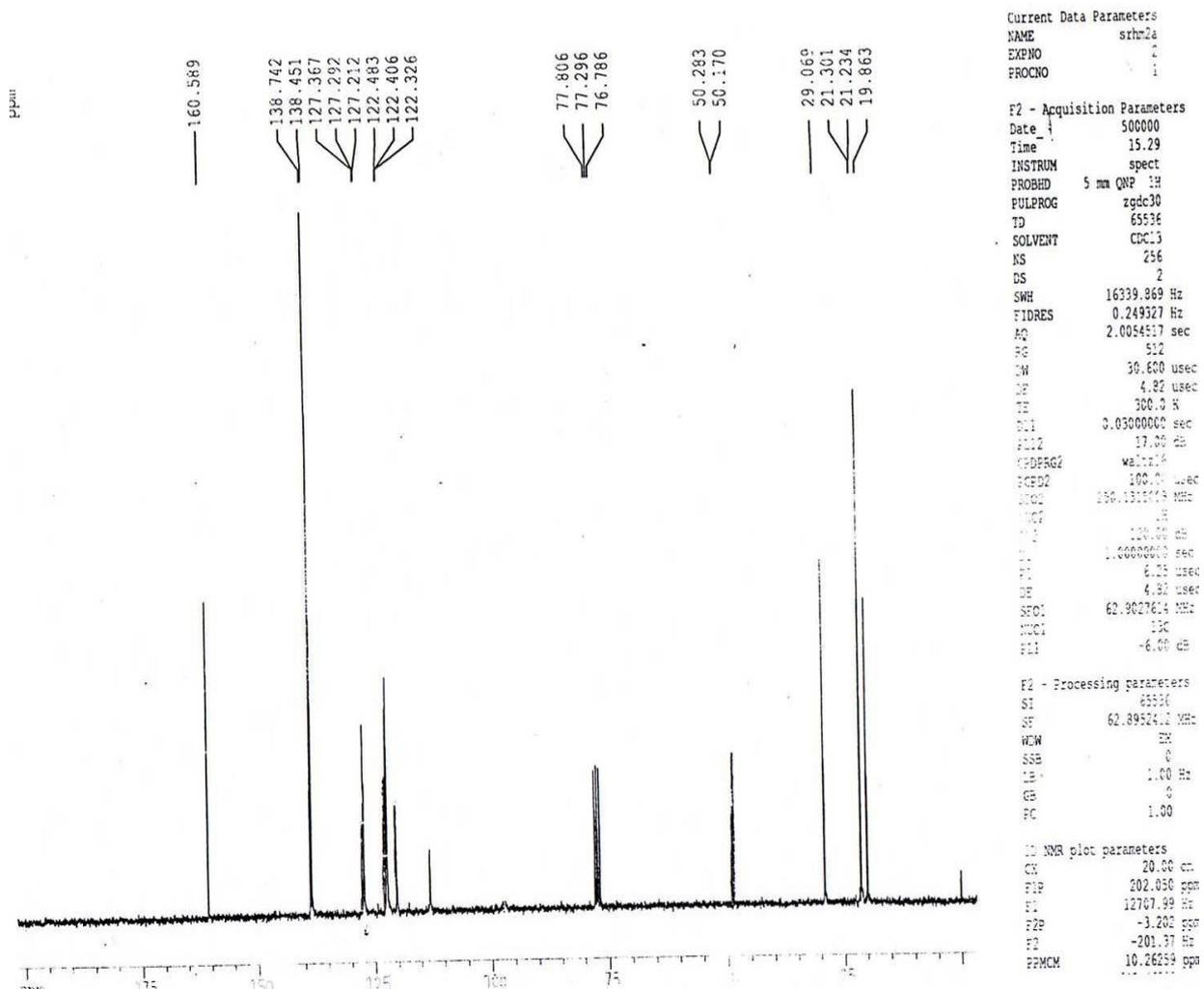
-aligned FTIR SMO SERIES
 title of DEFAULT_IRS, 17 Peaks
 bold #0, Noise 2, No Range Selection

Pos (1/cm)	Inten. (%T)
439.7	25.928
510.9	23.499
702.0	14.562
810.0	3.789
871.8	19.357
1272.9	12.658
1303.8	14.145
1458.1	8.764
1504.4	3.731
1635.5	4.221
2862.2	15.459
2916.2	9.063
3001.0	19.461
3193.9	5.153
3294.2	7.278
3371.3	6.800
3433.1	12.392

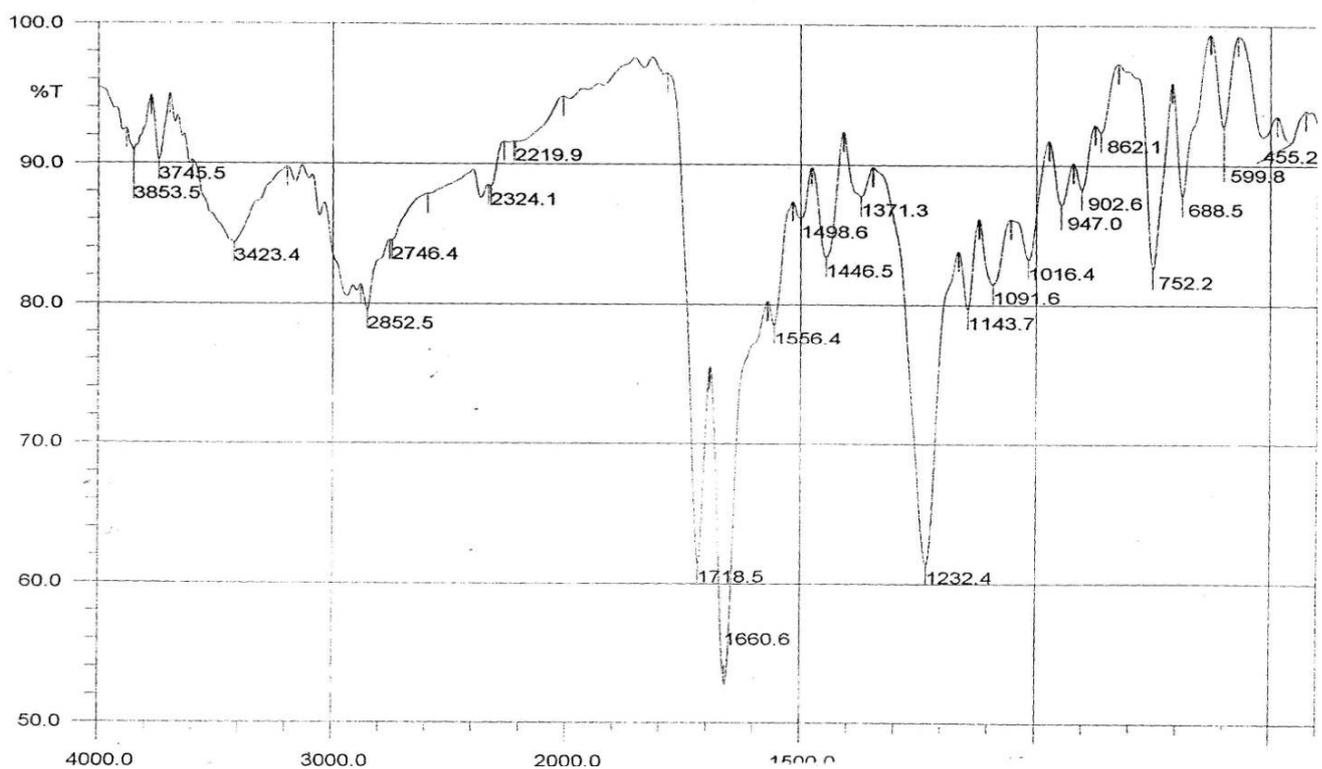


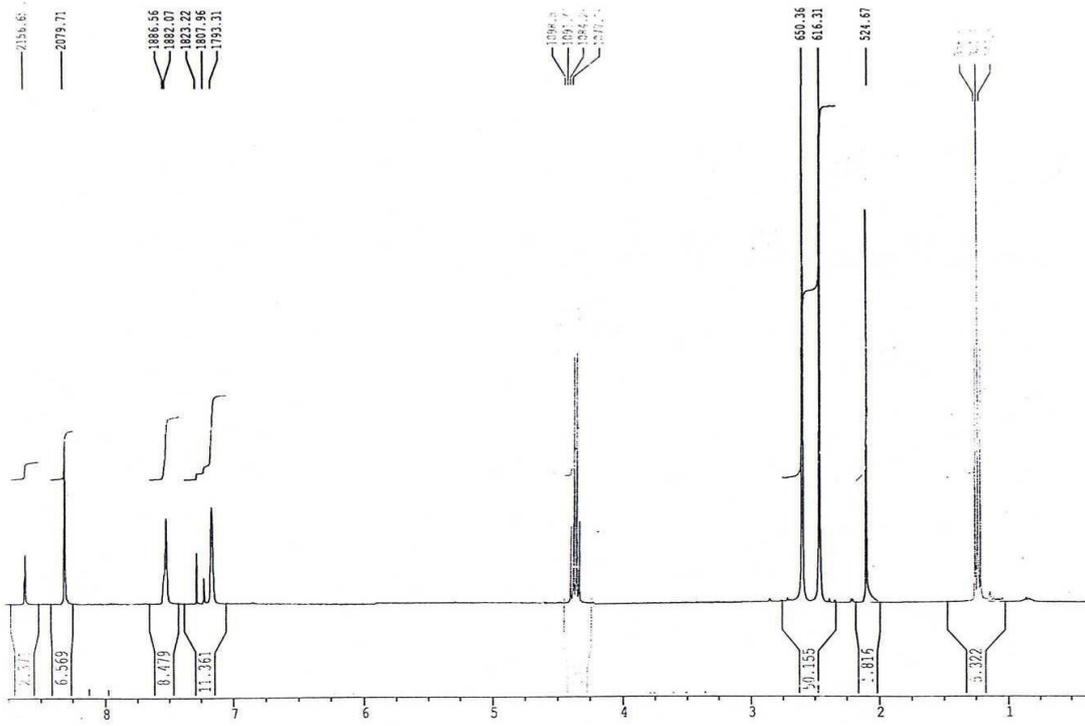
2b



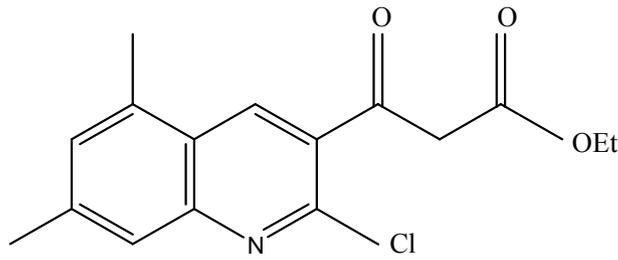


Spectre IR, RMN-¹H et RMN-¹³C du composé **5c**

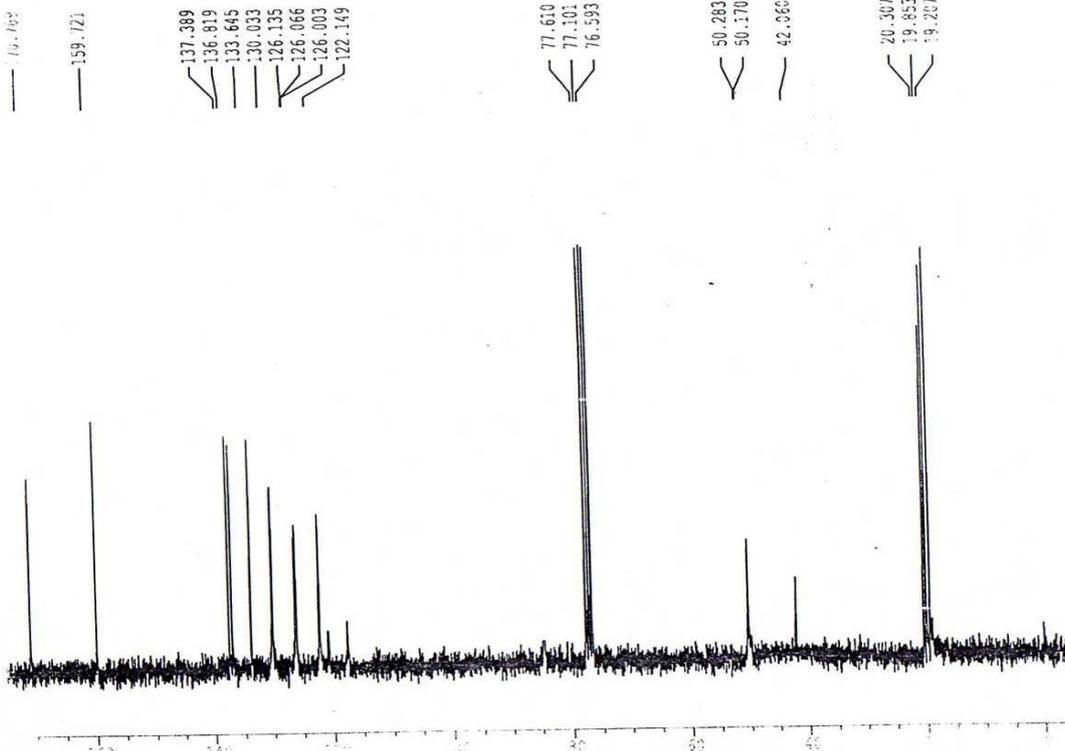




Current Data Parameters
 NAME schmb
 EXPNO 2
 PROCNO 1
 F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 300000
 Time 10.48
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm QNP 1H
 PULPROG zgdc30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 256
 DS 2
 SWE 16339.959 Hz
 FIDRES 0.249327 Hz
 AQ 2.0054517 sec
 RG 362
 SW 30.600 usec
 BE 4.82 usec
 TE 300.0 K
 D11 0.03000000 sec
 PL12 17.00 dB
 CPDPRG2 waitz16
 PCPD2 100.00 usec
 SFO2 250.1315008 MHz
 NUC2 1H
 PL2 120.00 dB
 D1 1.00000000 sec
 P1 6.25 usec
 DE 4.82 usec
 SFO1 62.9071614 MHz
 NUC1 13C
 PL1 -6.00 dB
 F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 62.8952412 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.00
 ID NMR plot parameters
 CX 20.00 cm
 F1P 178.829 ppm
 F1 11247.49 Hz
 F2P -4.744 ppm
 F2 -298.34 Hz
 RPPCM 9.17863 ppm/
 RZCM 577.29193 Hz/c

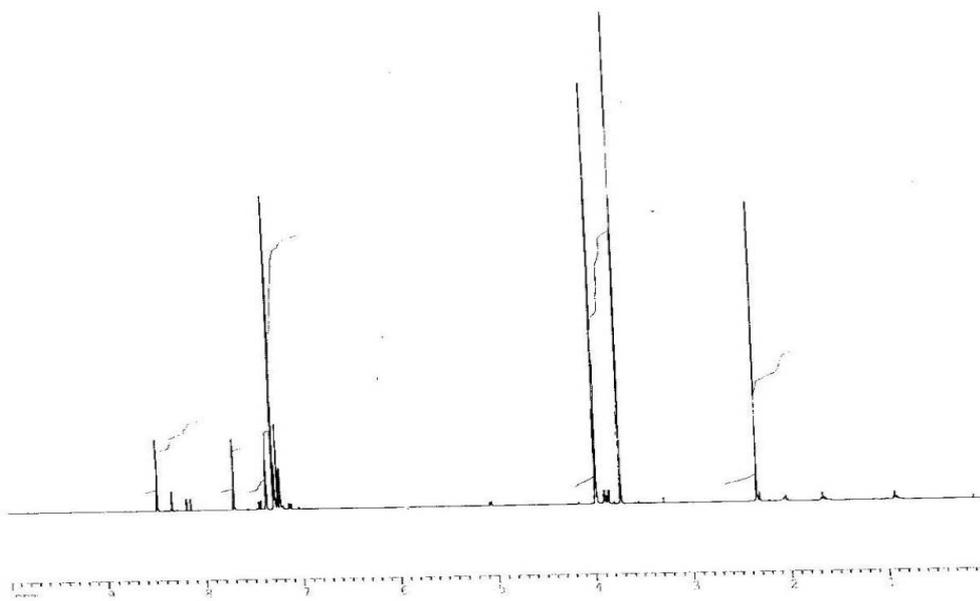


5c



Current Data Parameters
 NAME schmb
 EXPNO 2
 PROCNO 1
 F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 300000
 Time 10.48
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm QNP 1H
 PULPROG zgdc30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 256
 DS 2
 SWE 16339.959 Hz
 FIDRES 0.249327 Hz
 AQ 2.0054517 sec
 RG 362
 SW 30.600 usec
 BE 4.82 usec
 TE 300.0 K
 D11 0.03000000 sec
 PL12 17.00 dB
 CPDPRG2 waitz16
 PCPD2 100.00 usec
 SFO2 250.1315008 MHz
 NUC2 1H
 PL2 120.00 dB
 D1 1.00000000 sec
 P1 6.25 usec
 DE 4.82 usec
 SFO1 62.9071614 MHz
 NUC1 13C
 PL1 -6.00 dB
 F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 62.8952412 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.00
 ID NMR plot parameters
 CX 20.00 cm
 F1P 178.829 ppm
 F1 11247.49 Hz
 F2P -4.744 ppm
 F2 -298.34 Hz
 RPPCM 9.17863 ppm/
 RZCM 577.29193 Hz/c

Spectre RMN-¹H, RMN-¹³C du composé 3



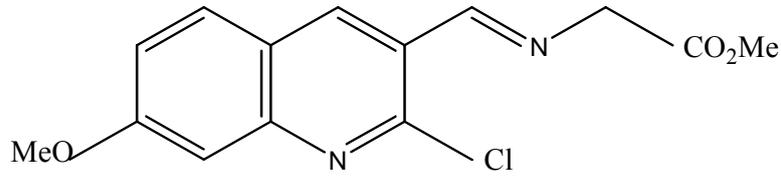
```

Current Data Parameters
NAME      hnteniou.114
EXPNO    1
PROCNO   1

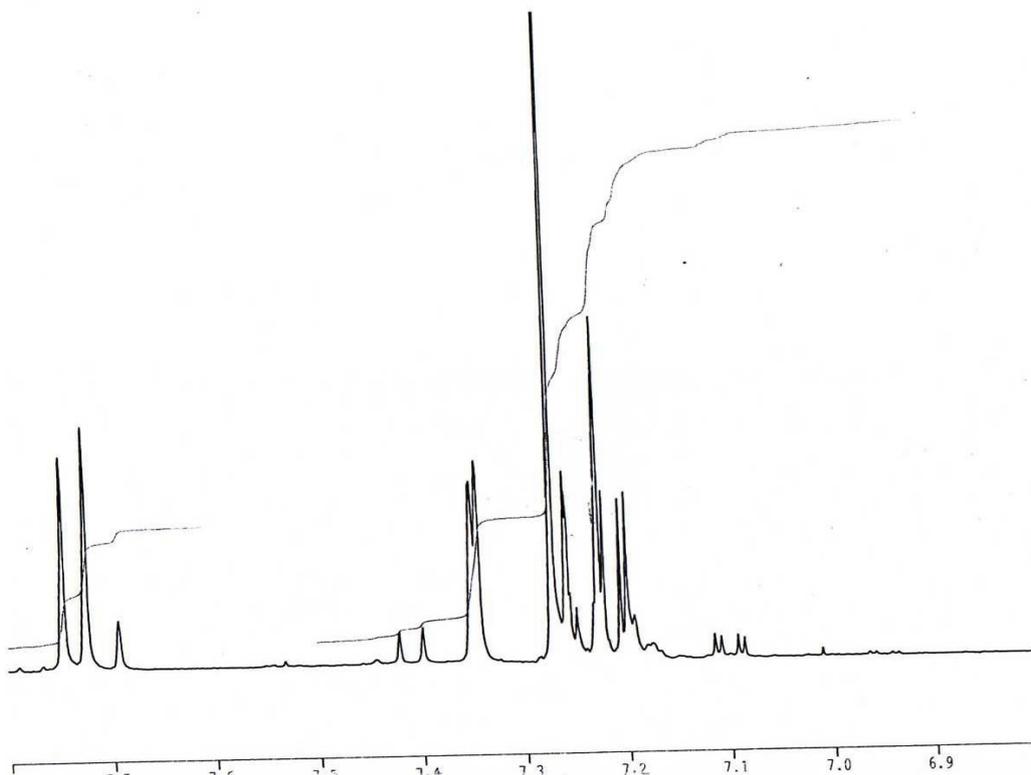
F2 - Acquisition Parameters
Date_    20010405
Time     14.06
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm QNP 1H/1
PULPROG  zg30
TD        32768
SOLVENT  CDCl3
NS        80
DS        2
SWH       8223.685 Hz
FIDRES    0.250967 Hz
AQ        1.9923444 sec
RG         912.3
DW         60.800 usec
DE         10.00 usec
TE         300.0 K
D1         2.00000000 sec
P1         8.00 usec
SFO1      400.1324710 MHz
NUC1       1H
FL1        -3.00 dB

F2 - Processing parameters
SI         16384
SF         400.1300000 MHz
WDW        EM
SSB         0
LB         0.15 Hz
GB         0
PC         1.00

1D NMR plot parameters
CX         20.00 cm
FIP        10.000 ppm
F1         4001.30 Hz
F2P        0.000 ppm
F2         0.00 Hz
PEMCM      0.50000 ppm/cm
HZCM       200.06500 Hz/cm
    
```



3



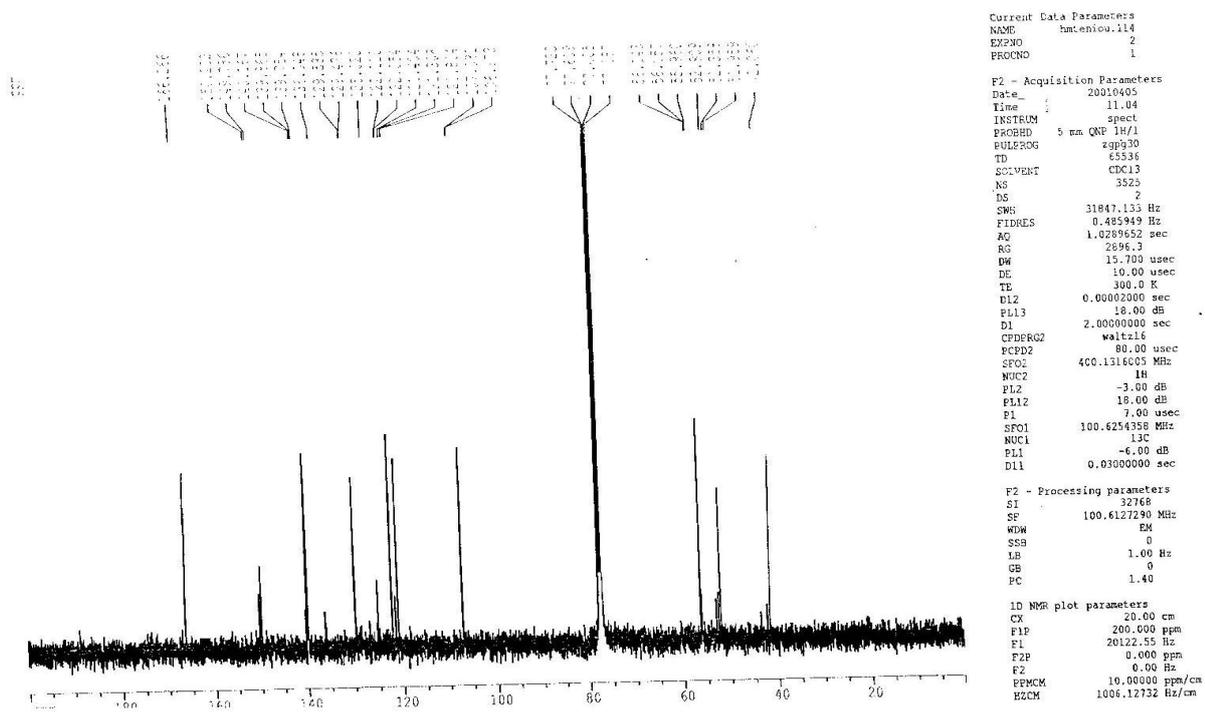
```

Current Data Parameters
NAME      hnteniou.114
EXPNO    1
PROCNO   1

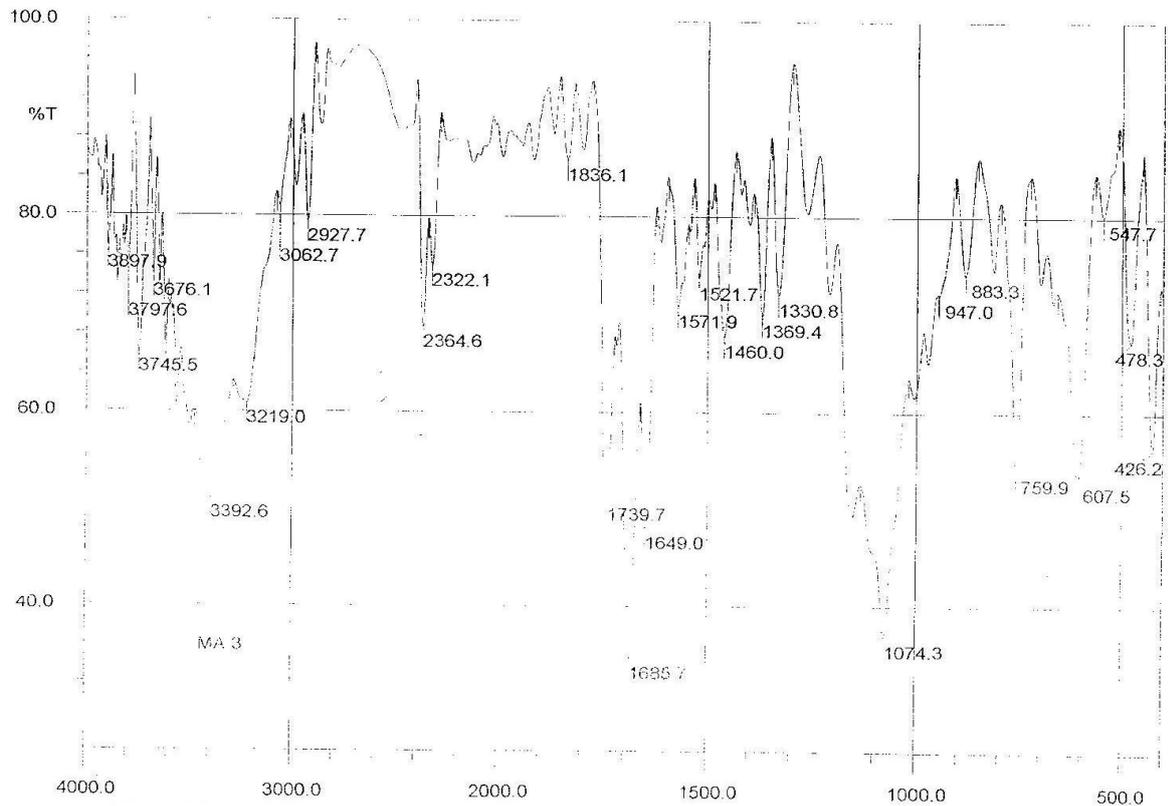
F2 - Acquisition Parameters
Date_    20010405
Time     14.06
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm QNP 1H/1
PULPROG  zg30
TD        32768
SOLVENT  CDCl3
NS        123
DS        2
SWH       8223.685 Hz
FIDRES    0.250967 Hz
AQ        1.9923444 sec
RG         912.3
DW         60.800 usec
DE         10.00 usec
TE         300.0 K
D1         2.00000000 sec
P1         8.00 usec
SFO1      400.1324710 MHz
NUC1       1H
FL1        -3.00 dB

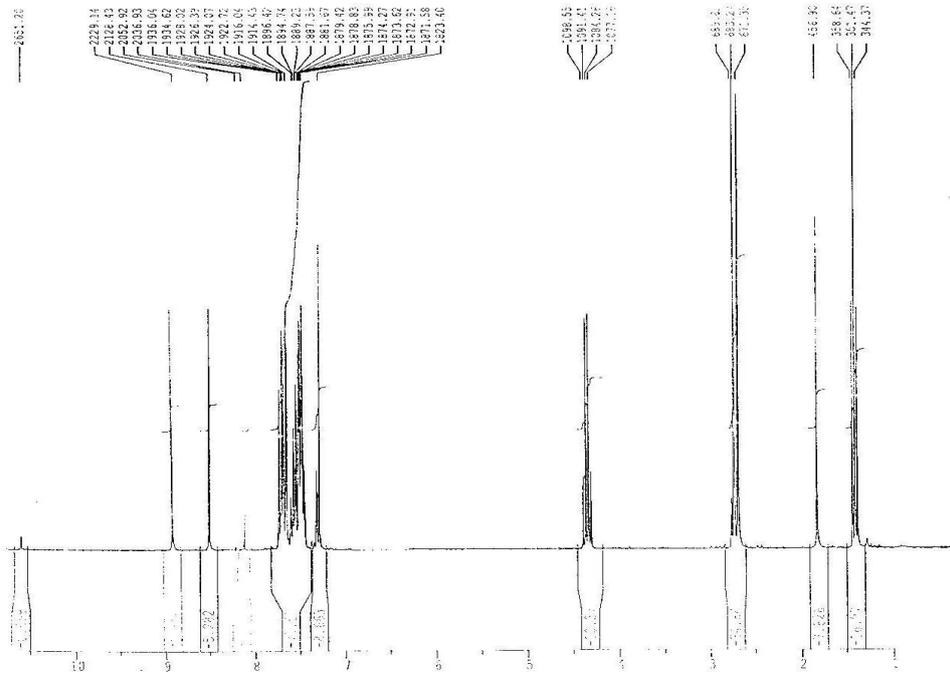
F2 - Processing parameters
SI         16384
SF         400.1300039 MHz
WDW        EM
SSB         0
LB         0.15 Hz
GB         0
PC         1.00

1D NMR plot parameters
CX         20.00 cm
FIP        7.800 ppm
F1         3121.01 Hz
F2P        6.800 ppm
F2         2720.88 Hz
PEMCM      0.05000 ppm/cm
HZCM       20.00650 Hz/cm
    
```

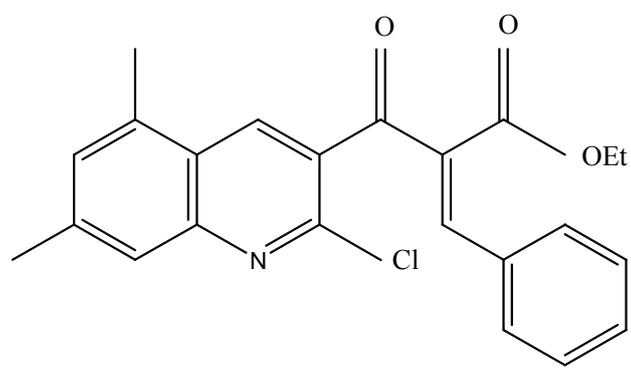


Spectre IR, RMN-¹H et RMN-¹³C du composé 7

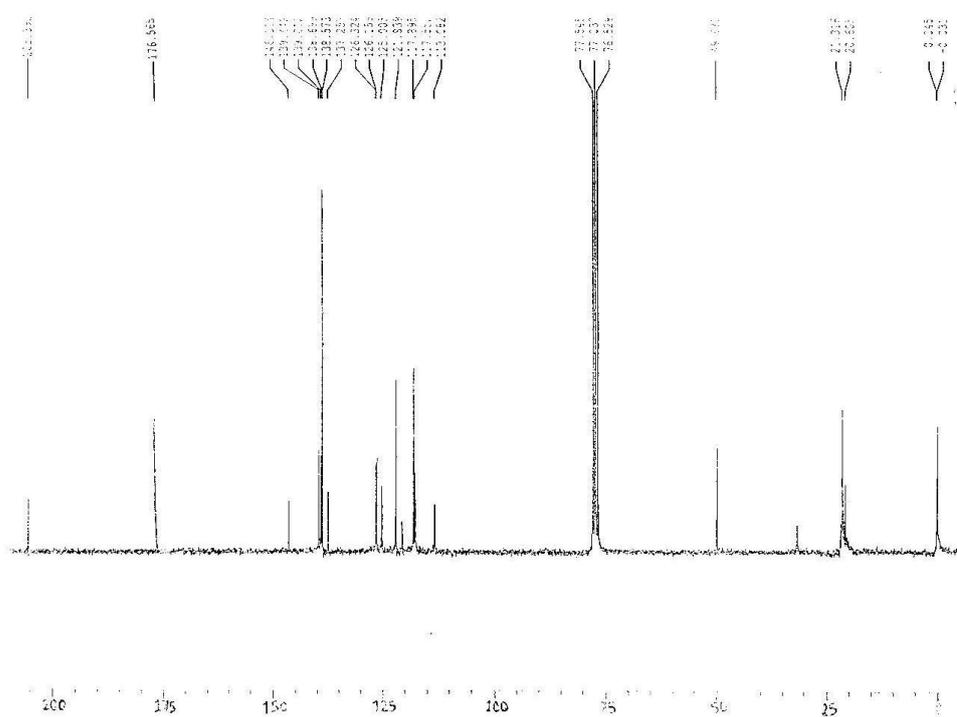




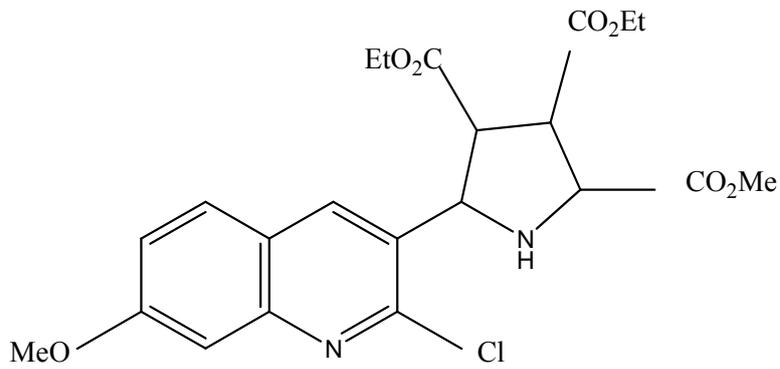
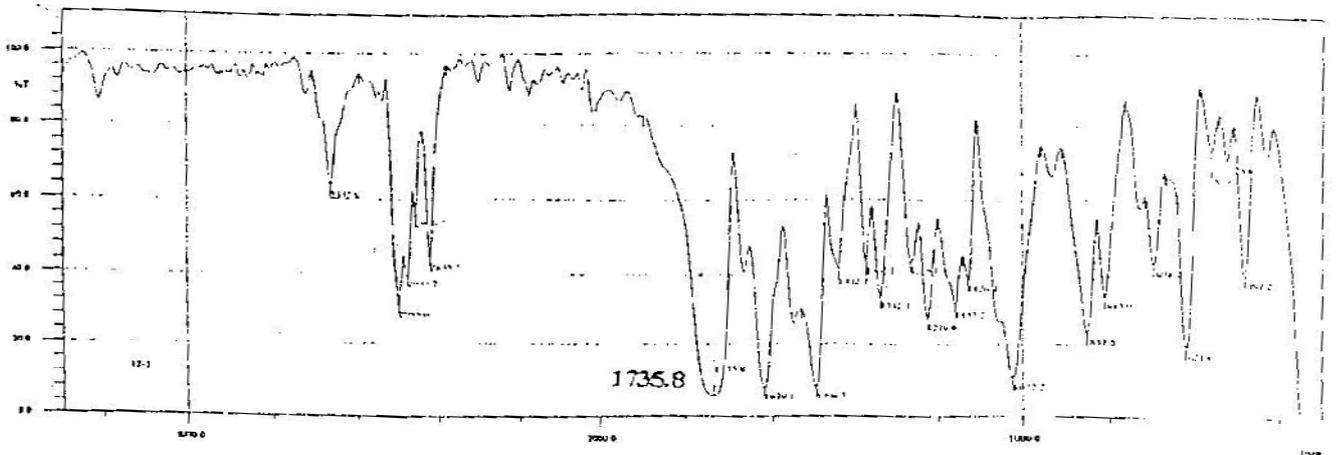
Current Data Parameters
 NAME arlab
 EXPNO 1
 PROCNO 1
 F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 500000
 Time 13.33
 INSTRUM spect
 PROBRW 5 mm QNP 1H
 PULPROG zgpg30
 TD 32768
 SOLVENT CDCl3
 NS 32
 DS 4
 SFO1 501.613 MHz
 FIDRES 0.166819 Hz
 AQ 2.3688000 sec
 RG 575.1
 DM 93.622
 DE 129.44
 AF 105.2
 Q1 1.00000000
 R1 11.25
 SF 129.63
 SFO2 75.2653412 MHz
 NUC1 13C
 NUC2 1H
 F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 129.6340000 MHz
 WDM 1
 SGB 0
 CB 0
 CR 0
 F2 - NMR file parameters
 EX 22.32
 FID 21.144 Hz
 SI 32768
 F2F 0.265 Hz
 F2 75.265 Hz
 F2FMS 0.265 Hz
 SIZCM 124.91524 Hz



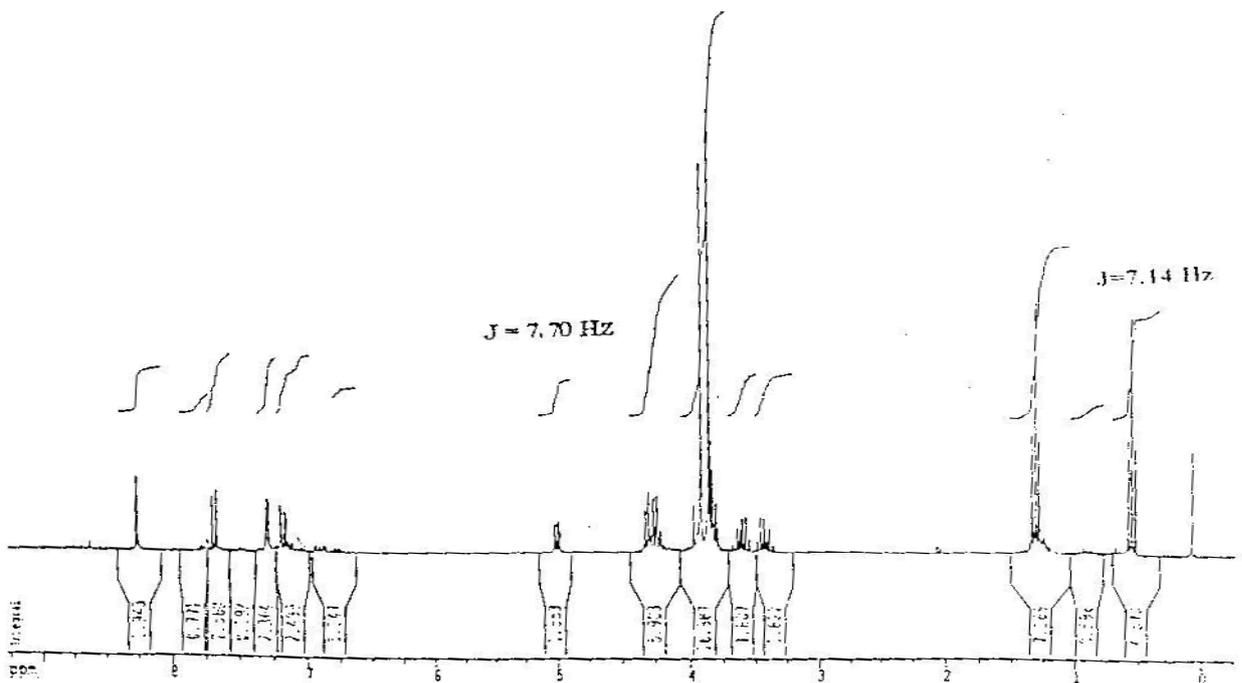
7



Spectre IR, RMN-¹H et RMN-¹³C du composé 4



4



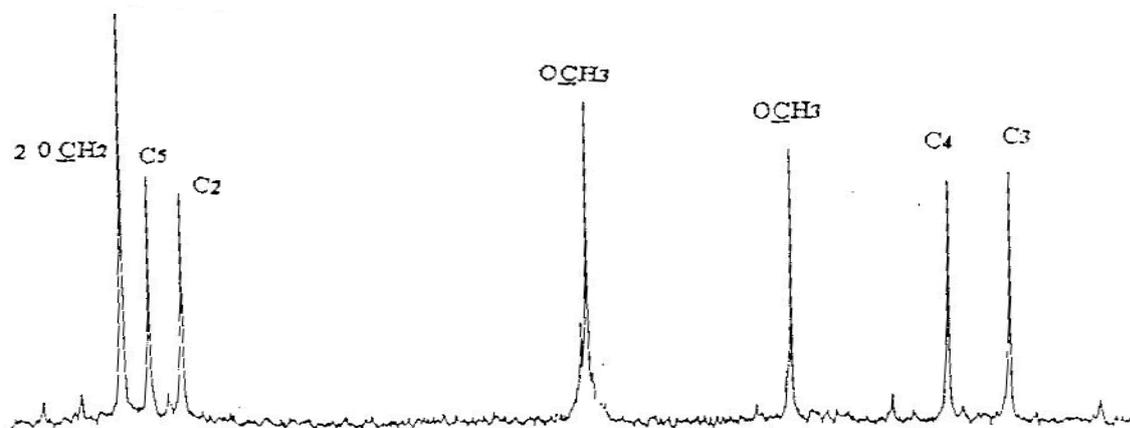
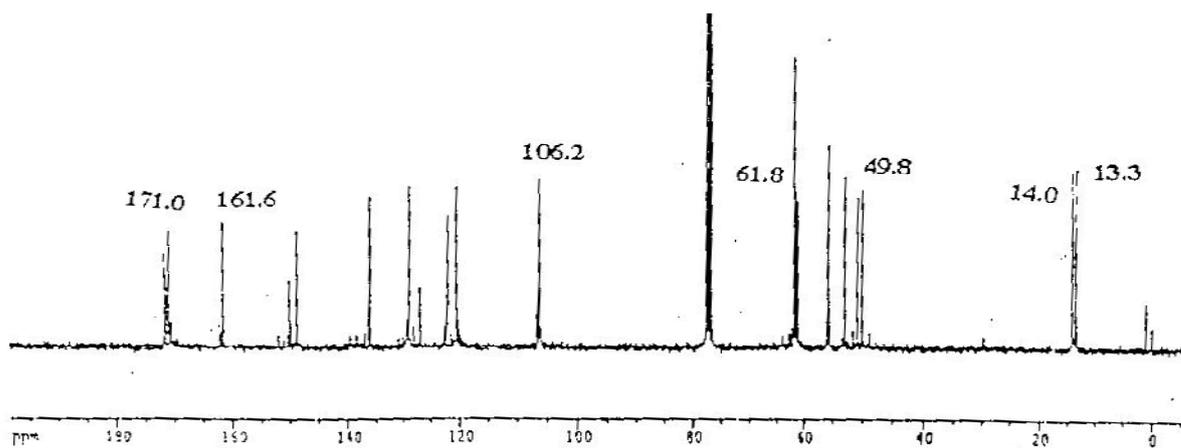
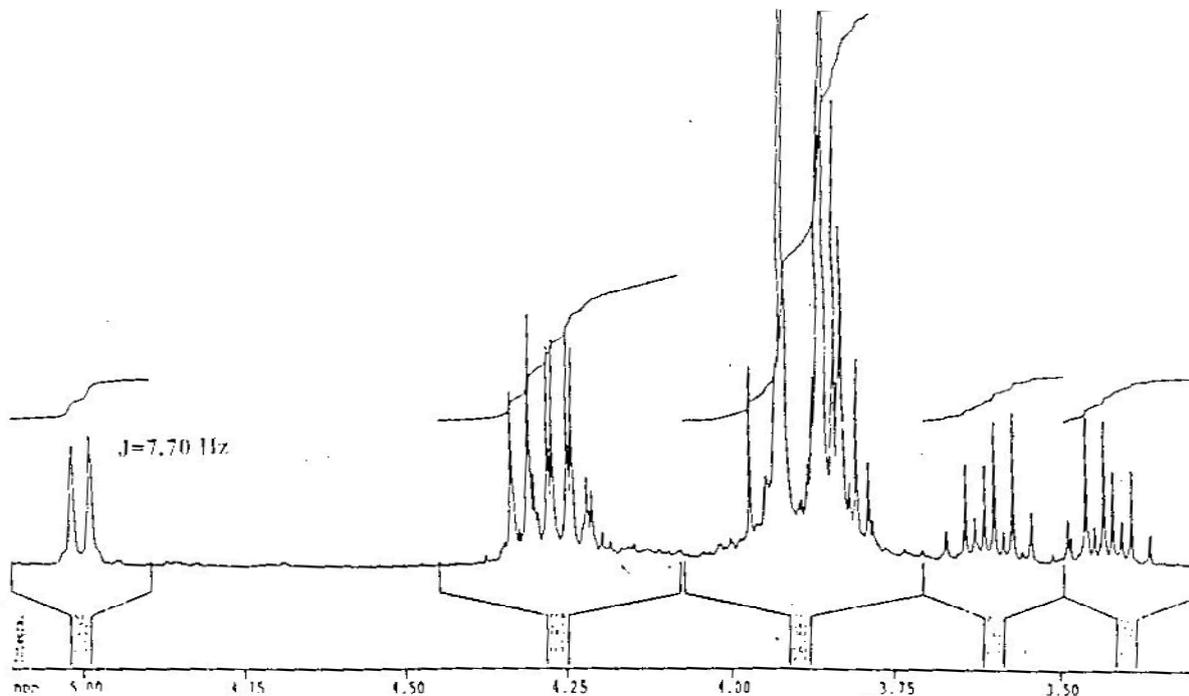


Table des matières

Introduction générale

CHAPITRE 1 : Intérêt des dérivés de la quinoléine

1.1-Introduction

1.2-Travaux antérieurs

1.2.1-Intérêt biologique des dérivés de la quinoléine

1.2.2-Méthodes de synthèse des quinoléines

1.2.3-Réactif de vilsmeier

1.3-Conclusion

1.4-Références bibliographiques

CHAPITRE 2 : Intérêt des dérivés de la pyrrolidine

2.1-Introduction

2.2-Travaux antérieurs

2.2.1-Intérêt biologique des dérivés de la pyrrolidine

2.2.2-Rappel bibliographique sur les Méthodes de synthèse des pyrrolidines

2.2.2.1- Réactions d'élimination sur les dérivés d'amines tertiaires

2.2.2.3- Réactions des α -aminoacides avec les composés carbonylés

A- Réactions intermoléculaires

B- Réactions intramoléculaires

2.2.2.4- Réactions des α -aminoesters avec les composés carbonylés

A- Réactions intramoléculaires

B- Réactions intermoléculaires

2.2.2.5- Réactions des α -iminoesters avec les dipolarophiles

A- Les réactions catalysées par les sels d'argent (AgI)

B- Les réactions catalysées par Manganèse (MnII)

C- Les réactions catalysées par le cuivre (CuII)

D- Les réactions catalysées par le zinc (ZnII)

E- Les réactions catalysées par le lithium (Li I)

2.3-Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire

2.3.1-Ylures d'azométhine

2.4- Discussion des résultats

2.4.1- Préparation des dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléine

2.4.2- Préparation d'imine quinoléique

2.4.3-Préparation de 5-quinolylpyrrolidine

2.5- Partie expérimentale

2.6-Conclusion

2.7- Références bibliographiques

CHAPITRE 3 :Synthèse des chalcones quinoléiques par la condensation de Knoevenagel

3.1- Introduction

3.2- Travaux antérieurs

3.2.1- Intérêt des dérivés de la chalcone

3.2.2- Méthodes de préparation des chalcones

A-Condensation aldolique

B-Réaction de Perkin

C-Réaction de Knoevenagel

3.2.3- Intérêt des chalcones en tant qu'intermédiaires de synthèse

3.3- Discussion des résultats

3.3.1- Préparation de 3-hydroxy-3-quinolylpropanoate d'éthyle

3.3.2- Préparation de 3-oxo-3-quinolylpropanoate d'éthyle

3.3.3- Préparation des chalcones quinoléiques

3.4- Conclusion

3.5-Partie expérimentale

3.5.1- Préparation de 3-hydroxy-3-quinolylpropanoate d'éthyle

3.5.2- Préparation de 3-oxo-3-quinolylpropanoate d'éthyle

3.5.3- Préparation des chalcones quinoléiques

3.6- Références bibliographiques

Conclusion générale

Enregistrements spectroscopiques