

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

UNIVERSITÉ MENTOURI – CONSTANTINE  
FACULTÉ DES SCIENCES EXACTES  
DÉPARTEMENT DE CHIMIE

*N° d'ordre*.....

*Série*.....

**THESE EN COTUTELLE**  
**PRESENTEE A L'UNIVERSITE DE CONSTANTINE-MENTOURI**  
**POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR ES-SCIENCES DE**  
**L'UNIVERSITE MENTOURI-CONSTANTINE**  
**ET DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE RENNES I**  
**EN CHIMIE**

**OPTION**

*Chimie Organique*

**THEME**

---

**SYNTHESE D'HETEROCYCLES QUINOLEIQUES A VISEE  
THERAPEUTIQUE ET D'ANALOGUES STRUCTURAUX DE  
PRODUITS NATURELS**

---

**PAR**  
**Abdelmalek BOURAIYOU**

Soutenue le 27 Mai 2009 devant :

<b>Président</b>	A. DEBACHE	Professeur, U. Mentouri-Constantine ( <b>Algérie</b> )
<b>Directeur de Thèse</b>	A. BELFAITAH	M.C. U. Mentouri-Constantine ( <b>Algérie</b> )
<b>Co-directeur de thèse</b>	B. CARBONI	D.R. CNRS U. Rennes1 ( <b>France</b> )
<b>Examinateur</b>	J. MORTIER	Professeur, U. du Maine ( <b>France</b> )
<b>Examinatrice</b>	F. BERREE	M.C. U. Rennes1 ( <b>France</b> )
<b>Examinateur</b>	S. HACINI	Professeur, U. Es-Senia, Oran ( <b>Algérie</b> )
<b>Membre Invité</b>	S. BENAYACHE	Professeur. U. Mentouri-Constantine ( <b>Algérie</b> )

## Avant-propos

**C**e travail a été réalisé au sein du laboratoire des Produits Naturels d'Origine Végétale et de synthèse Organique (PHYSYNOR) de l'Université Mentouri-Constantine, dirigé par Monsieur le Professeur Rhouati Salah que je tiens à remercier pour m'avoir accueilli dans son laboratoire.

Mes plus vifs remerciements s'adressent au Docteur Ali BELFAITAH qui a initié, suivi et dirigé ce travail durant ces quatre années. Je le remercie tout particulièrement pour l'intérêt qu'il a porté à ce sujet, pour la confiance qu'il m'a accordé ainsi que pour les conseils avisés qu'il a su me prodiguer au cours de longues discussions qui ont été toujours fructueuses. Il a su me laisser prendre des initiatives et avec ses compétences, a contribué à ma formation scientifique.

Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance au Docteur Bertrand CARBONI, co-directeur de cette thèse, pour m'avoir accueilli au sein de son équipe, dans le cadre d'une formation alternée financée par l'Agence Universitaire de la Francophonie (AUF). Je tiens à lui exprimer mes plus sincères remerciements pour la chaleur de son accueil, la confiance qu'il m'a témoignée et le soutien constant accordé durant mes séjours à Rennes, ce qui m'a permis de réaliser une partie de ce travail dans d'excellentes conditions.

J'adresse mes remerciements à Mr. Le Professeur Abdelmadjid DEBACHE de l'université Mentouri-Constantine pour accepter de présider ce jury et juger ce travail, à Mr le Professeur Samir BENAYACHE de l'université Mentouri-Constantine, à Mr Le Professeur Salih HACINI de l'université Es-Senia d'Oran et Mme Fabienne BERREE Maître de conférences à l'université de Rennes I, à Mr le Professeur Jacques MORTIER de l'université du Maine pour avoir accepté de juger ce travail et pour l'intérêt qu'ils y ont porté.

Je remercie également l'ensemble des membres du laboratoire PHYSYNOR, étudiants et enseignants et particulièrement le Dr. B. Boumoud, Mr. A. Touil, Mr R. Boulcina, qui ont su créer et entretenir, par leur présence, une ambiance favorable à la recherche et par la même induire une émulation certaine et fructueuse

Je tiens à remercier également tous les membres du laboratoire ICMV (Laboratoire d'ingénierie Chimique et Molécules pour les Vivants) de l'université de Rennes I, que j'ai eu l'honneur de côtoyer durant mon passage à Rennes pour leur gentillesse, leur bonne humeur, leur sollicitude et leur disponibilité.

Mes remerciements s'adressent également à messieurs Haichour Ali responsable de la spectrométrie de résonance magnétique nucléaire et Benhamoud Abdelhamid chargé de la spectroscopie infra-rouge, du département de chimie de l'université Mentouri-Constantine pour leur disponibilité et leur sollicitude.

Que mes parents trouvent à travers cette thèse l'expression de ma profonde reconnaissance et ma gratitude éternelle pour l'amour qu'ils m'ont témoigné, le soutien indefectible et constant et pour la confiance qu'ils m'ont accordés durant toutes ces longues années d'étude. J'espère en avoir été digne ; mille fois Merci.

J'aimerais aussi faire un clin d'oeil particulier à mes amis : Zoheir, Tarek et surtout Raouf et Saber qui ont contribué à rendre l'ambiance de travail très agréable ainsi qu'à celles et à ceux qui ont fait un bout de chemin avec moi Nedjwa, Assia, Souheila, Salima, Mouna, Ahlem, Sofiane, Mansour, Nicolas, Asma, Anaeik,...

## Liste des abréviations

**Ac<sub>2</sub>O** : anhydride acétique

**AcCl** : chlorure d'acétyle

**AcONa** : acétate de sodium

**Ar** : aryle

**BINAP** : 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle

**(R,R,R,R)-BICP** : 1-(phényl((1*R*,2*R*)-2-((1*R*,2*R*)-2-(diphénylphosphino)cyclopentyl)cyclopentyl)phosphino)benzène.

**Bn** : benzyle

**(R)-Ph-BOX** : (*S*)-4,5-dihydro-2-(2-((*S*)-4,5-dihydro-4-phényloxazol-2-yl)propan-2-yl)-4-phényloxazole

**Bz** : benzoyle

**CoA** : Co-enzyme A

**COSY** : corrélation de signaux

**CCM** : chromatographie sur couche mince

**δ** : déplacement chimique

**DBU** : 1,8-diazabicyclo[5.4.0] undecène

**DCB** : 1,3-dicyanobenzène

**DIAN-Me** : (1*E*)-*N*-((*E*)-1-(phenylimino)acenaphthylen-2(1*H*)-ylidène)benzènamine

**DMAD** : acétylène dicarboxylate de diméthyle

**DMAP** : 4-diméthylaminopyridine

**DME** : 1,2-diméthoxyéthane

**DMF** : *N,N*-diméthylformamide

**DMSO** : diméthylsulfoxyde

**(R, R)-Me-DuPhos** : (-)-1,2-Bis((2*R*,5*R*)-2,5-diméthylphospholano) benzène

**ee** : excès énantiomérique

**eq.** : équivalent

**ESI** : Electro-Spray Ionisation

**Et<sub>3</sub>N** : triéthylamine

**FAP** : bis-ferrocényl amide phosphine

**FT IR** : Infra-rouge à transformée de Fourier

**GEA** : groupement électroattracteur (EWG) : CO<sub>2</sub>R, COR, CN...

**HMBC** : heteronuclear multiple bond correlation

**HRMS** : Spectrométrie de masse haute résolution

**HSQC** : heteronuclear single quantum correlation

**Hz**: hertz

**ID** : dose inhibitrice

**LDA** : di-*iso*-propyl amidure de lithium **MOM** : méthoxyméthyle

**MPa** : méga-Pascal (10<sup>6</sup> Pa)

**MW** : micro-ondes

**NaHMDS** : bis(triméthylsilyl)amidure de sodium

**NOESY** : Nuclear Overhauser spectroscopy

**PDL**: poly (D) leucine

**Ph** : phényle

**PLA**: poly (L) alanine

**PLL**: poly (L) leucine

**PMB** : *para*.méthoxybenzyle

***i*-Pr<sub>2</sub>NEt** : diisopropyléthylamine

**QUINAP** : 1-(2-diphénylphosphino-1-naphtyl)isoquinoléine

**Rdt** : rendement

**RMN** : résonance magnétique nucléaire

**RX** : Rayons X

**SEGPHOS** : 5-(diphénylphosphino)-4-(5-(diphénylphosphino)benzo[d][1,3]dioxol-4-yl)benzo[d][1,3]dioxole

**T.A** : température ambiante

**TFA** : acide trifluoroacétique

**T<sub>f</sub>** : triflate (trifluorométhanesulfonyle)

**THF** : tétrahydrofurane **ppm** : partie par million

**THP** : tétrahydro-2H-pyran

**TMEDA** : tétraméthyléthylènediamine

**TMS** : tétraméthylsilane

***p*.TsOH** : acide *para*-toluènesulfonique

**UHP** : urée hydrogénéopéroxyde

# Généralités expérimentales

## Résonance magnétique nucléaire:

Les spectres RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  ont été enregistrés à la température ambiante sur des appareils : Brüker avance DP 250 (**250 MHz**), Brüker Avance AC 300 (**300 MHz**) et Brüker Avance DMX300 (**300 MHz**). Seules les fréquences de ces appareils seront précisées dans les parties expérimentales.

Les déplacements chimiques sont donnés en échelle  $\delta$  et exprimés en partie par million (ppm), le TMS étant utilisé en référence interne ( $\delta = 0$ ). Les spectres sont enregistrés dans le chloroforme deutéré  $\text{CDCl}_3$  (sauf indication contraire) et extrapolés à dilution infinie.

Les abréviations suivantes ont été utilisées:

$J$  = constante de couplage en Hz.

q = quadruplet

s = singulet

dd = doublet de doublet

d = doublet

td = triplet dédoublé

t = triplet

m = multiplet

## Spectrométrie Infrarouge :

Les spectres IR ont été enregistrés sur un spectromètre Shimadzu F IR-8201 ainsi que sur un spectrophotomètre Perkin Elmer équipé du dispositif ATR (universal ATR sampling accessory). Les composés solides sont greffés sur des pastilles en KBr ou déposés sur un cristal ( $\text{ZnSe}$ ) de forme arrondie. Les fréquences d'absorption sont données en  $\text{cm}^{-1}$ .

## Point de fusion :

Les points de fusion ont été déterminés à l'aide d'un appareil pour point de fusion à capillaire «Fine Control Electrothermal Capillary » et «Electrothermal Digital Melting Points Apparatus IA 9200» et n'ont pas été corrigés.

## Diffraction des rayons X :

Les mesures des intensités diffractées sont réalisées sur un diffractomètre Nonius KappaCCD. La longueur d'onde utilisée est celle du molybdène ( $\lambda \text{K}\alpha = 0.71073 \text{ \AA}$ ).

## **Chromatographies :**

Les chromatographies sur colonne ont été effectuées sur du gel de silice Merck 60 (230-400 Mesh). Les chromatographies préparatives ont été effectuées sur plaques en verre recouvertes de gel de silice 60 F<sub>254</sub>. Les chromatographies analytiques (CCM) ont été effectuées sur plaques en aluminium recouvertes de gel de silice (Merck 60 F<sub>254</sub>, épaisseur : 0.2 mm) et ont été révélées à l'aide d'une lampe UV réglée à 254 nm.

## **Spectroscopie de masse (MS)**

Les masses exactes ainsi que les analyses élémentaires ont été effectuées au Centre Régional de Mesures Physiques de l'Ouest. (CRMPO) de Rennes.

### **A - Impact Électronique : EI**

- GC-MS de type Perkin ELMER : Clarus 500 Spectromètre avec une énergie de 70 eV. Les pics sont donnés en m/z et leur intensité relative par rapport au pic de base.

- Spectromètre de Masse Haute Résolution à double focalisation VARIAN MAT 311 (géométrie **BE** de NIER-JOHNSON inversée) du Centre Régional de Mesures Physiques de l'Ouest. L'énergie du faisceau électronique est de 70 eV, l'intensité du courant d'émission de 300 µA et la tension d'accélération des ions est de 3000 V.

### **B - Source Electrospray : ESI**

Spectromètre de Masse Haute Résolution MS/MS ZABSpec TOF de Micromass possédant une géométrie **EBE TOF** (Secteurs magnétique (1) et électriques (2) avec Temps de Vol orthogonal) du Centre Régional de Mesures Physiques de l'Ouest.

## **Analyses élémentaires : CHN**

Les analyses élémentaires CHN sont effectuées au Centre Régional de Mesures Physiques de l'Ouest (CRMPO) de Rennes (France).

### **Solvants et réactifs :**

- Le diméthoxyéthane (DME), le tétrahydrofurane (THF) et le toluène ont été distillés sur sodium/benzophénone, puis directement utilisés.
- Le diméthylformamide (DMF) est conservé quelques heures sur  $\text{CaCl}_2$  puis distillé sur tamis moléculaire (4 Å).
- La triéthylamine ( $\text{Et}_3\text{N}$ ) a été distillée sur hydrure de calcium et conservée sur KOH.
- L'oxychlorure de phosphore ( $\text{POCl}_3$ ), le dichlorométhane ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) et l'acétonitrile ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ) ont été distillés sur  $\text{P}_2\text{O}_5$  (pentoxyde de phosphore).
- L'éthanol ( $\text{EtOH}$ ) et le méthanol ( $\text{MeOH}$ ) sont distillés sur du magnésium en tournures, en présence d'iode.
- Les amines (aniline, *o*-toluidine, *m*-anisidine...) sont distillées sous  $\text{CaH}_2$ .
- Le benzaldéhyde a été purifié comme suit : au benzaldéhyde, on ajoute une quantité de carbonate de sodium anhydre. Le mélange est agité pendant 30 min sous atmosphère inerte puis filtré, séché sur  $\text{MgSO}_4$ . Le benzaldéhyde est ensuite distillé avant utilisation.
- Les autres produits commerciaux ont été, dans la majorité des cas, utilisés sans purification préalable.

## SOMMAIRE

Introduction générale	1
<b>CHAPITRE 1</b> <i>DIPOLAROPHILES ET DIPOLES</i>	
<b>I. Introduction</b>	4
<b>II. Intérêt des dérivés de la quinoléine : quelques exemples</b>	5
<b>III. Les dipôles-1,3</b>	9
<b>IV. Les ylures d'azométhine</b>	10
<b>V. Génération des ylures d'azométhine</b>	10
<b>V.1. A partir d'un l'aldéhyde</b>	11
<b>V. 1. 1. Condensation avec des <math>\alpha</math>-aminoesters N-substitués</b>	11
<b>V. 1. 2 Condensation avec des <math>\alpha</math>-aminoacides N-substitués</b>	12
<b>V. 1. 3. Condensation intramoléculaire</b>	14
<b>V.2. A partir d'une imine</b>	15
<b>V. 2. 1. La prototropie</b>	15
<b>V. 2. 2. Alkylation d'imine</b>	16
<b>V. 2. 3. Réaction de métallation</b>	18
<b>V.3. A partir d'aziridines</b>	19
<b>VI. Préparation des précurseurs : les aldéhydes quinoléiques</b>	20
<b>VII. Résultats et discussions</b>	22
<b>VII. 1. Préparation des dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléine</b>	22
<b>VII. 2. Préparation des dipolarophiles :</b>	23
<b>VII. 2. 1. La réaction d'aldolisation: préparation des chalcones quinoléiques</b>	24
<b>VII. 2. 2. La réaction de Horner-Wadsworth-Emmons: préparation des esters quinoléiques</b>	25
<b>VII. 2. 2. 1 Préparation des carbanions phosphonates :</b>	25
<b>VII. 2. 2. 2 Préparation des esters quinoléiniques <math>\alpha,\beta</math>-insaturés</b>	25
<b>VII. 2. 3. La réaction Wittig classique : Synthèse de dérivés de la méthylvinylcétone quinoléine</b>	27
<b>VII. 2. 4. La réaction Wittig classique : Synthèse des vinylquinoléiques</b>	27
<b>VII. 3. Synthèse des précurseurs de dipôle-1,3</b>	29
<b>VII. 3. 1 Préparation des aziridines :</b>	29
<b>VII. 3. 1. 1. Préparation des dérivés dibromés</b>	29
<b>VII. 3.1. 2. Formation de l'aziridine N-substituée</b>	30
<b>VII. 3. 1. 3. Etude cristallographique</b>	32
<b>VII. 3. 2. Préparation du benzylidène iminoester</b>	34
<b>VII. 3. 2. 1. Préparation du chlorhydrate du glycinate de méthyle :</b>	34
<b>VII. 3. 2. 2. Préparation de l'<math>\alpha</math>-iminoester</b>	35
<b>VIII. Conclusion :</b>	35
<b>IX. Partie expérimentale</b>	36



<b>CHAPITRE 2 :</b>	
<b><i>LA REACTION DE CYCLOADDITION 1,3-DIPOLAIRE :</i></b>	
<b><i>PREPARATION DE PYRROLIDINYL ET DE PYRROLYL QUINOLEINES</i></b>	
<b>I. Introduction</b>	73
<b>II. Génération de l'ylure d'azométhine à partir des iminoesters par voie thermique :</b>	74
<b>III. Génération de l'ylure d'azométhine N-métallé à partir des iminoesters</b>	76
<b>IV. L'ylure d'azométhine N-métallé dans la synthèse des dérivés de la pyrrolidine optiquement purs</b>	78
<b>IV. 1. Les réactions catalysées par le Cobalt (Co<sup>II</sup>)</b>	79
<b>IV. 2. Les réactions catalysées par le Manganèse (Mn<sup>II</sup>)</b>	81
<b>IV. 3. Les réactions catalysées par les sels d'argent (Ag<sup>I</sup>)</b>	81
<b>IV. 4. Les réactions catalysées par le Cuivre (Cu<sup>II</sup>)</b>	87
<b>IV. 5. Les réactions catalysées par le zinc (Zn<sup>II</sup>)</b>	90
<b>IV. 6. Les réactions catalysées par le lithium (Li<sup>I</sup>)</b>	91
<b>V. Génération de l'ylure d'azométhine à partir des aziridines</b>	93
<b>VI. Résultats et discussions :</b>	104
<b>VI. 1. Préparation des pyrrolidines (N-H) quinoléiques polysubstituées à partir d'ylures d'azométhine N-métallés</b>	104
<b>VI. 1. 1. Utilisation des esters <math>\alpha,\beta</math>-insaturés et des vinyles quinoléiques comme dipolarophiles</b>	104
<b>VI. 1. 2. Utilisation de cétones quinoléiques <math>\alpha,\beta</math>-insaturées comme dipolarophiles</b>	107
<b>VI. 1. 3. Etude cristallographique</b>	109
<b>VI. 2. Préparation des pyrrolidines (N-alkyl) quinoléiques polysubstituées à partir d'aziridine:</b>	112
<b>VII. Conclusion :</b>	114
<b>VIII. Partie expérimentale</b>	115
<b>CHAPITRE 3</b>	
<b><i>PREPARATION DE NOUVEAUX DERIVES DE CHROMANE ET CHROMONE</i></b>	
<b><i>QUINOLEINES ET LEURS AZA-ANALOGUES</i></b>	
<b>I. Introduction</b>	128
<b>II. les flavonoïdes</b>	129
<b>II.1. Structures et activités biologiques de quelques flavonoïdes</b>	129
<b>II. 2. Biosynthèse des flavonoïdes :</b>	132
<b>II. 3. Synthèse de flavonoïdes</b>	135
<b>II. 3. 1. Préparation des précurseurs : les hydroxychalcones</b>	136
<b>II. 3. 2. Synthèse des flavanones</b>	137
<b>II. 3. 3 Préparation des flavonols:</b>	142
<b>II. 3. 3. 1. Etude mécanistique de la réaction AFO</b>	143
<b>II. 3. 3. 1. Quelques exemples de préparation des flavonols</b>	144

<b>III. Les quinolones</b>	147
<b>III. 1. Intérêt des quinolones</b>	147
<b>III. 2. Synthèse des dérivés de 2,3-dihydro-2-phénylquinoléin-4(1H)-one</b>	149
<b>III.3. Méthode de préparation des dérivés de 2,3-dihydro-3-hydroxy-2-phénylquinoléin-4(1H)-one</b>	155
<b>IV. Résultats et discussion</b>	157
<b>IV. 1. Préparation d'analogues structuraux de flavonoïdes</b>	158
<b>IV. 1. 1. Préparation de dérivés de 2'-hydroxychalcone, précurseurs d'analogues de flavonoïdes</b>	158
<b>IV. 1. 2. Préparation de dérivés de 3-formyl-2-méthoxyquinoléines</b>	160
<b>IV. 1. 3. Préparation des 2-hydroxychalcones à partir de 3-formyl-2-méthoxyquinoléines</b>	160
<b>IV. 1. 4. Synthèse des dérivés de 2'-[3-(2-méthoxyquinolyl)] benzopyran-4'-one (flavanones)</b>	161
<b>IV. 1. 5. Préparation des flavonols quinoléiques</b>	162
<b>IV. 2. Préparation des dérivés du 2,3-dihydroquinoléin-4(1H)-ones</b>	163
<b>IV. 2. 1. Préparation des aminochalcones</b>	163
<b>IV. 2. 2. Préparation des 2-quinol-3-yl-2,3-dihydroquinoléin-4(1H)-ones</b>	164
<b>IV. 2. 2. 1. Réaction en présence de chlorure d'indium (InCl<sub>3</sub>) dans CH<sub>3</sub>CN</b>	164
<b>IV. 2. 2. 2. Réaction de cyclisation des 2-aminochalcones sous irradiation micro-ondes</b>	165
<b>A- Utilisation du MW : en présence de chlorure d'indium (InCl<sub>3</sub>) (support : gel de silice)</b>	165
<b>B- Utilisation du MW : en absence de chlorure d'indium (InCl<sub>3</sub>) (support: gel de silice)</b>	166
<b>C- Optimisation des résultats</b>	166
<b>IV. 2. 2. 3. Réaction de cyclisation des 2-aminochalcones par chauffage classique</b>	167
<b>IV. 2. 3. Synthèse de 2,3-disubstitués-3-hydroxy-2-phénylquinoléin-4(1H)-one</b>	168
<b>IV. 2. 3. 1. Préparation d'époxyaminochalcones</b>	168
<b>IV. 2. 3. 2. Synthèse de 2,3-disubstituées-1,2,3,4-tétrahydro-4-quinolones</b>	168
<b>V. Conclusion :</b>	169
<b>VI. Partie expérimentale :</b>	170
<b>Conclusion générale</b>	196
<b>annexe</b>	

# *INTRODUCTION GENERALE*

## INTRODUCTION GENERALE

**N**ous avons tous été témoins des évolutions importantes qui ont fait changer la façon d'aborder la recherche dans le monde du vivant. Il y a eu des révolutions technologiques dans quasiment toutes les disciplines des sciences de la vie. Les nouveaux outils disponibles s'affinent pour parer aux besoins non résolus, pour comprendre les processus biologiques complexes, pour concevoir de nouveaux concepts prometteurs, pour découvrir et produire de nouveaux principes actifs.

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

La modification des molécules constitutives du milieu vivant (protéines, acides nucléiques, lipides.....) constitue l'une des approches permettant de mieux comprendre un certain nombre de processus fondamentaux. Le remplacement dans la chaîne peptidique d'un ou plusieurs, acides aminés par des analogues, par exemple, a souvent été réalisé dans cet objectif.

Dans cette optique, il serait très intéressant de disposer de molécules de structure originale afin d'évaluer leur activité ou celle de leur dérivés. Les avantages de la synthèse par voie chimique sont multiples : le produit est pur ou à défaut la composition du mélange est parfaitement connue, le coût est souvent plus attractif comparativement à l'extraction du produit naturel et enfin une telle approche permet l'élaboration d'analogues structuraux forts utiles afin de mieux comprendre les propriétés physico-chimiques de la molécule native et ainsi développer des molécules potentiellement plus actives.

Des travaux antérieurs réalisés au laboratoire portant sur la synthèse des analogues structuraux de produits naturels à partir des dérivés de la quinoléine s'inscrivent dans cette stratégie<sup>1</sup> de même que le sujet de recherche qui m'a été confié.

L'intérêt suscité par cette classe de composés, les dérivés de la quinoléine, et leur efficacité en thérapeutique en tant que bactéricides, antibiotiques, antalgiques, anti-

---

<sup>1</sup> (a) : A. Belfaitah, S. Ladraa, A. Bouraiou, N. Benali-Cherif, A. Debache, S. Rhouati, *Acta Cryst.* **2006**, E62, o1355 ; (b) : H. Menasra, A. Kedjadja, A. Debache, S. Rhouati, B. Carboni, A. Belfaitah, *Synth. Commun.* **2005**, 35, 2779; (c) : R. Rezig, M. Chebah, S. Rhouati, S. Ducki, N. Lawrence, *J. Soc. Alger. Chim.* **2000**, 10, 111. (d) : F. Moussaoui, A. Belfaitah, A. Debache, S. Rhouati, *J. Soc. Alger. Chim.* **2002**, 12, 71.

inflammatoires, mais aussi dans le traitement de certaines allergies, de tumeurs cancéreuses...<sup>2</sup> nous a amené à développer un axe de recherche orienté principalement vers la synthèse de composés originaux contenant le motif quinolyle afin de les soumettre à une étude d'activité biologique, par la suite.

Dans ce cadre, nous avons envisagé l'élaboration de nouveaux composés associant différents hétérocycles tels que la pyrrolidine, le pyrrole, la chromone, la quinolone avec un noyau de base, la quinoléine.

La méthodologie envisagée consiste, à partir de molécules simples (amines aromatiques) et à l'aide du réactif de Vilsmeier (POCl<sub>3</sub> / DMF),<sup>3</sup> à préparer des dérivés de la quinoléine lesquels nous permettront d'accéder à des dérivés activés de structures diversifiées nouveaux tels des hétérocycles quinoléiniques, par exemple.

Pour la préparation des hétérocycles à cinq chaînons, en particulier les pyrrolidines, les pyrrolines ou les pyrroles, la cycloaddition 1,3-dipolaire de dipolarophiles (alcène ou alcyne) à des ylures d'azométhine (entité instable générée *in situ*) représente une méthode très efficace et d'une grande simplicité. Cette réaction concertée reste un des meilleurs moyens pour la création de nouveaux centres chiraux dans les molécules organiques, souvent de manière stéréospécifique.<sup>4</sup>

La chimie des flavonoïdes sera également abordée dans le cadre de cette thèse. Ubiquitaires dans le monde végétal, les flavonoïdes sont de plus en plus considérés comme les agents responsables de l'accroissement de l'espérance de vie chez les personnes ayant un régime alimentaire riche en fruits et légumes. La demande pour ce type de molécules pourrait croître de manière spectaculaire dans un avenir proche.<sup>5</sup> À l'heure actuelle, les produits disponibles sur le marché sont issus de l'extraction à partir de végétaux. Outre le fait que la purification et, par voie de conséquence, la détermination de la composition exacte de l'extrait est délicate, l'approvisionnement à partir d'extraits de produit naturels ne sera probablement pas suffisant pour faire face à l'extension de la demande.

---

<sup>2</sup> (a) : M. Balsubramanian, J. G. Keay, « *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II* ». A. R. Katritzky, C. W. Rees, E. F. V. Scriven, Eds. Pergamon Press: Oxford, **1996**, Vol. 5, p. 245. (b) : V. V. Kournetsov, L. Y. V. Mendez, C. M. M. Gomez, *Curr. Org. Chem.* **2005**, 9, 141.

<sup>3</sup> (a) : O. Meth-Cohn, B. Narine, B. Tarnowsky, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I.* **1981**, 1520. (b) : O. Meth-Cohn; D. N. Taylor, *Tetrahedron*, **1995**, 47, 12870. (c) : O. Meth-Cohn, S. Rhouati, B. Tarnowsky, A. Robinson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* **1981**, 1957. (d) : O. Meth-Cohn, B. Narine, B. Tarnowsky, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 33, 3211.

<sup>4</sup> (a) : K. V. Gothelf, In *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*; Kobayashi, S., Jørgensen, K. A., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2002**, Chap. 6. (b) : S. E. Denmark, L. Gomez, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 8015. (c) : M. Joucla, J. Mortier, J. Hamelin, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2775.

<sup>5</sup> (a) : I. M. Kooter, R. A. Steiner, B. W. Dijkstra, P. I. van Noort, M. R. Egmond, M. Huber, *Eur. J. Biochem.* **2002**, 269, 2971; (b) : M. G. Hertog, E. J. Feskens, P. C. Hollman, M. B. Katan, D. Kromhout, *Lancet.* **1993**, 342, 1007.

Notre approche repose sur la conception d'analogues nouveaux de flavonoïdes et de leurs aza-analogues qui contiennent une benzopyridine (quinoléine) comme entité de base. Ces derniers peuvent être des précurseurs essentiels pour la synthèse de nouveaux composés, notamment d'analogues azotés et oxygénés de dérivés connus pour leurs potentialités thérapeutiques.

L'étude, que nous avons entreprise dans le cadre de cette thèse, a pour objectif principal la préparation et l'identification structurale de molécules originales comportant le motif benzopyridine. Ces nouvelles espèces constituées d'hétérocycles associés à un motif quinolyne, seront mis à disposition des biologistes pour faire l'objet d'évaluations de l'activité biologique et d'une étude de la relation structure-activité.

Le travail réalisé est réparti en deux parties :

Dans la première partie, qui est subdivisée en deux chapitres, après un bref rappel sur l'intérêt des dérivés de la quinoléine ainsi que leurs méthodes de préparation, nous donnerons un aperçu bibliographique sur la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire et sur les différentes méthodes de génération des ylures d'azométhine. Nous rapporterons, dans le premier chapitre, les résultats auxquels nous sommes parvenus concernant la synthèse des différents types de dipolarophiles et autres précurseurs de dipôles.

Nous comparerons, également, les différentes voies de synthèse relatives à la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire, permettant d'accéder aux hétérocycles à cinq chaînons diversement substitués, à partir d'ylures d'azométhine. Les voies, qui seront jugées intéressantes et efficaces, seront ensuite exploitées pour la synthèse de composés pyrrolidiniques et autres pyrroliques contenant le motif quinolyne. Un exposé des résultats obtenus dans la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire, clôturera le second chapitre.

Dans la deuxième partie, qui sera consacrée aux analogues structuraux de flavonoïdes et à leurs aza-analogues, on exposera, outre les données bibliographiques les plus intéressantes, les différentes méthodes de synthèse utilisées pour accéder aux différents types de composés recherchés. Les résultats auxquels nous sommes parvenus, seront exposés et commentés.

Enfin, on terminera par une conclusion qui sera suivie par les perspectives engendrées par ce travail.

Cette thèse a fait l'objet de trois publications parues : **1** : *J. heterocyclic Chem*, **2** : *J. Soc. Alger. Chim* et **3** : *Acta.cryst* dont des copies figurent en annexe et de communications orales et affichées au cours de manifestations nationales et/ou internationales.

# **CHAPITRE 1**

## ***DIPOLAROPHILES ET DIPOLES***

## I. Introduction

L'apparition de maladies nouvelles et la résistante développée par certains agents pathogènes représentent des catalyseurs très efficaces pour la recherche scientifique. Le développement de nouvelles méthodologies de synthèse et la préparation de molécules à usage thérapeutique constituent un objectif majeur et une préoccupation permanente pour de nombreux chercheurs.

Certains dérivés naturels de la quinoléine ont montré un profil pharmacologique favorable et un pouvoir bactéricide confirmé sur des souches sensibles. D'autres, ont trouvé leurs applications dans divers domaines comme: herbicides, colorants, anti-malariques...<sup>6</sup>

D'autre part, les dérivés de la pyrrolidine présentent un intérêt remarquable en synthèse organique aussi bien du point de vue réactivité en tant qu'intermédiaire que de l'activité biologique. En effet, certains de ces composés ont trouvé une large utilisation dans le domaine médical comme bactéricides,<sup>7</sup> antibiotiques,<sup>8</sup> antalgiques et aussi dans le traitement de certaines tumeurs cancéreuses.<sup>9</sup>

Les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire constituent une voie de synthèse efficace pour la synthèse d'hétérocycles à cinq chaînons, en permettant la création de nouvelles liaisons carbone-carbone, souvent avec une grande stéréosélectivité.<sup>10</sup>

Les ylures d'azométhine représentent l'une des classes de dipôles les plus importantes utilisées dans les réactions de cycloadditions 1,3-dipolaire, pour la construction d'hétérocycles à cinq chaînons contenant l'azote.<sup>11</sup>

---

<sup>6</sup> (a): J. P. Michael, *Nat. Prod. Rep.* **1997**, *14*, 605; (b): C. W. Wright, J. Addac-Kyereme, A. G. Breen, J. E. Brown, M. F. Cox, S. L. Croft, Y. Gokcek, H. Kendrick, R. M. Phillips, P. L. Pollet, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3187. (c): N. S. Sahu, C. Pal, N. B. Mandal, S. Banerjee, M. Raha, A. P. Kundu, A. Basu, M. Ghosh, K. Roy, S. Bandyopadhyay, *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 1687.

<sup>7</sup> C. Y. Hong, Y. K. Kim, J. H. Chang, S. H. Kim, H. Choi, D. H. Nam, Y. Z. Kim, J. H. Kwak, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 3584.

<sup>8</sup> E. Gaudernak, J. Seipelt, A. Triendl, A. Grassauer, E. Kuechler, *J. Virol.* **2002**, *76*, 6004.

<sup>9</sup> A. Inda, H. Nishino, M. Kuchide, J. Takayasu, T. Mukainaka, Y. Nobukuni, M. Okuda, H. Tokuda, *Biol. Pharm. Bull.* **2001**, *24*, 1282.

<sup>10</sup> (a): S. Kobayashi, K. A. Jorgensen, « *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis* ». Ed. Wiley-VCH Verlag GmbH. **2001**. (b): R. Huisgen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1963**, *2*, 565 et 633. (c): W. Carruthers, « *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis* ». Eds. Pergamon: Oxford, U.K., **1990**, p. 269. (d): A. Padwa, « *Comprehensive Organic Synthesis* », B. M. Trost, I. Fleming, Eds. Pergamon: Oxford, U.K., **1991**, Vol. 4, p. 1069. (e): M. Joucla, J. Mortier, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *27*, 2973.

<sup>11</sup> (a): J. W. Lown, « *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry* », Ed. A. Padwa, Wiley: New York, **1984**, Vol. 1, p.1. et 653. (b): E. Vedejs, « *Advances in Cycloaddition* », D. P. Curran, Ed. JAI Press: Greenwich, CN, **1988**, Vol. 1, p. 33. (c): R. Grigg, *Chem. Soc. Rev.* **1987**, *16*, 89. (d): O. Tsuge, S. Kanemasa, « *Advances in*



L'objectif recherché à travers le travail entrepris est la synthèse d'hétérocycles pyrrolidinique originaux associés à un noyau quinoléine en vue d'études ultérieures de leurs activités biologiques et de toxicité.

Dans ce premier chapitre, nous donnerons un bref aperçu bibliographique qui portera essentiellement sur l'intérêt biologique de quelques dérivés quinoléiniques synthétiques ou extraits de plantes naturelles et qui sera suivi par un exposé, non exhaustif, des méthodes les plus utilisées pour la génération des dipôles 1-3, partenaires-clés dans la réaction de cycloaddition. Dans la partie résultats et discussions, on exposera les résultats auxquels nous sommes parvenus dans la synthèse des dipolarophiles quinoléiniques, ainsi que ceux obtenus dans la préparation des précurseurs de dipôles.

## II. Intérêt des dérivés de la quinoléine : quelques exemples

La Quinine **1.1**, extraite de *Cinchona succiruba* (*Rubiaceae*), est le plus ancien et le plus connu des dérivés de la quinoléine. Son utilisation comme un remède contre la malaria représente un grand pas dans l'histoire des antiparasites. Sous forme de chlorhydrate, elle a une bonne résorption au niveau de l'intestin grêle et possède une action aussi bien préventive que curative contre le paludisme. La quinine est également utilisée comme vasodilatateur coronarien.<sup>12</sup>

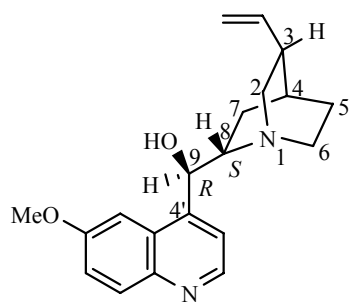
La quinidine **1.2**, énantiomère de la quinine, est un régulateur du rythme cardiaque. Elle a pour effet de freiner l'entrée du sodium dans la cellule et de réduire par conséquent, la vitesse de dépolarisation cellulaire. C'est une substance anti-arythmique, le sulfate de quinidine étant employé dans le traitement des tachycardies et de l'arythmie.<sup>13</sup>

---

*Heterocyclic Chemistry* », A. Katritzky, Ed. Academic Press: London, **1989**, Vol. 45, p. 231. (e): C. Najera, J. M. Sansano, *Curr. Org. Chem.* **2003**, 7, 1105.

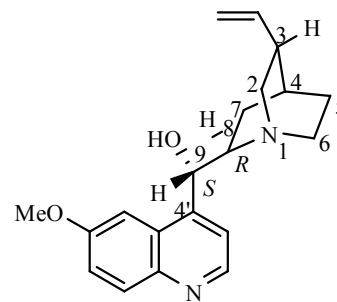
<sup>12</sup> (a) : W. Solomon, « *The Chemistry of Alkaloids* », Van Nostrand Reinhold. Ed. S. W. Pelletie, New York, **1970**, p. 301. (b) : A. Korolhovas, J. H. Burckhaltre, « *Essentials of Medicinal Chemistry* », Ed. Wiley Interscience Pub. New York, **1983**, p. 404. (c) : J. J. Wade, *J. Med. Chem.* **1978**, 21, 941. (d): F. Dorvault, « *L'officine* », XXI<sup>e</sup> Edition, Vigot, Paris, **1982**, p. 1331.

<sup>13</sup> 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.



Quinine (8S, 9R)

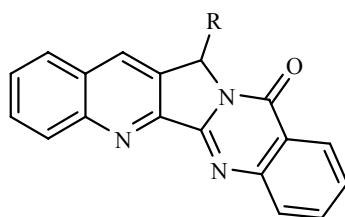
**1.1**



Quinidine (8R, 9S)

**1.2**

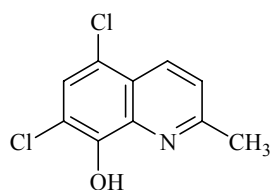
Les luotonins A (1.3) et B (1.4) sont de nouveaux alcaloïdes quinoléiques isolés de la partie aérienne de la plante *Peganum nigellastrum* qui est utilisée en médecine traditionnelle chinoise dans le traitement des rhumatismes et des inflammations. La luotonin A a montré une activité cytotoxique envers les cellules P-300.<sup>14</sup>



**1.3** Luotonin A: R=H

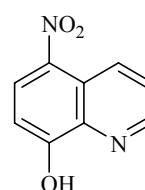
**1.4** Luotonin B: R=OH

Plusieurs dérivés du 8-hydroxyquinoléine possèdent des propriétés antibactériennes,<sup>15</sup> comme le Chloroquinaldol (5,7-dichloro-2-méthyl-8-quinolinol),<sup>16</sup> par exemple. Le plus connu de ces dérivés est le Nibiol (8-hydroxy-5-nitroquinoléine) qui est largement utilisé dans le traitement des infections urinaires.<sup>17</sup>



Chloroquinaldol

**1.5**



Nibiol

**1.6**

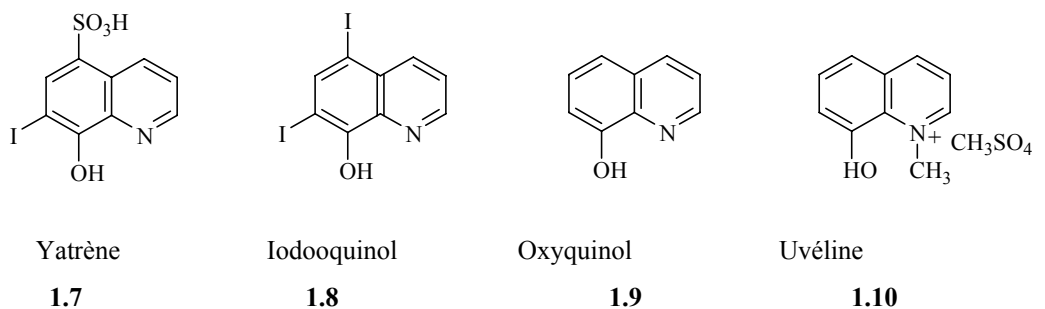
<sup>14</sup> Ma, Z. Z, Y. Hano, T. Nomura, Y. Chen, *J. Heterocyclic, Chem.* **1997**, 46, 541.

<sup>15</sup> F. Dorvault, « *L'Officine* », XXI<sup>e</sup> édition, Vigot, Paris, **1982**, p. 1017.

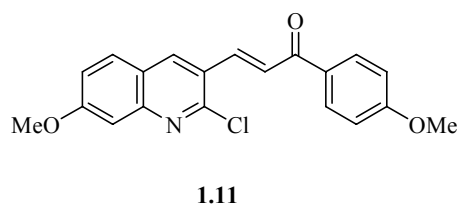
<sup>16</sup> F. Dorvault, « *L'Officine* », XXI<sup>e</sup> édition, Vigot, Paris, **1982**, p. 316.

<sup>17</sup> F. Dorvault, « *L'Officine* », XXI<sup>e</sup> édition, Vigot, Paris, **1982**, p. 346.

D'autres dérivés ont montré une excellente efficacité thérapeutique comme antiseptiques. Parmi ceux-ci on citera : l'Oxyquinol, le Yatrène et l'Iodoquinol.<sup>18</sup> L'Uvéline, par contre, a une utilisation plus spécifique, comme protecteur oculaire (yeux sensibles aux radiations ultraviolettes).<sup>19</sup>



Le 3-(2-chloro-7-méthoxyquinoléin-3-yl)-1-(4-méthoxyphényl)-propène-2-one **1.11**, préparé dans notre laboratoire, a montré une activité anticancéreuse (cytotoxicité) envers les cellules humaines K 562 (ID < 7.5 µg/mL).<sup>1c</sup>

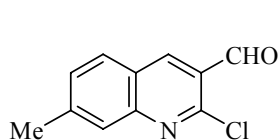


L'évaluation biologique des produits préparés (chalcones et autres aldéhydes) montre, que quelques uns d'entre eux possèdent certaines potentialités immunomodulatrices *in vivo* et qu'ils stimulent les macrophages de la muqueuse ainsi que d'autres cellules telles les lymphocytes. Une corrélation entre la structure de ces composés et leur activité immuno-stimulante a été mise en évidence avec un effet optimal pour le 7-méthyl-2-chloro-3-formylquinoléine **1.12**. Il a été également démontré que ce dernier possède de bonnes propriétés antioxydantes (effet scavenger > 85% à une concentration de 80 mM).<sup>20</sup>

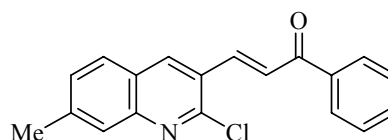
<sup>18</sup> G. W. A. Milne, « *Gardener's commercially Important Chemicals synonyms, Trade Names, and properties* ». John Wiley & Sons, Inc, Hoboken, New Jersey, **2005**, pp 289, 339 et 536.

<sup>19</sup> F. Dorvault, « *L'Officine* », XXI<sup>e</sup> édition, Vigot, Paris, **1982**, p. 1725.

<sup>20</sup> K. Laalaoui, D. Bendjeddou, H. Menasra, A. Belfaitah, S. Rhouati, D. Satta, *J. Egypt. Ger. Soc. Zool.* **2003**, *41A*, 255.



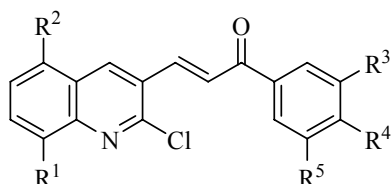
1.12



1.13

L'intérêt suscité par cette classe de composés et leur efficacité dans le domaine thérapeutique (antalgique, <sup>21</sup> traitement de tumeurs et autres... <sup>22</sup>), nous a amené à développer, depuis quelques années, un axe de recherche orienté principalement vers la synthèse et l'évaluation de l'activité biologique de dérivés nouveaux de la quinoléine.<sup>23</sup>

Dans ce cadre, nous avons récemment préparé toute une série de chalcones quinoléiques originales **1.14a-d** dont certains dérivés ont montré une activité antibactérienne sur certaines souches telles l'*Escherichia coli*, le *K. Pneumoniae* et le *Staphylococcus aureus*.<sup>24</sup>



**1.14 a** : R<sup>1</sup>= Me, R<sup>2</sup>= H, R<sup>4</sup>= R<sup>5</sup>= OMe

**b** : R<sup>1</sup>= Me, R<sup>2</sup>= H, R<sup>3</sup>= R<sup>4</sup>= R<sup>5</sup>= OMe. R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>= H

**c** : R<sup>3</sup>= R<sup>4</sup>= R<sup>5</sup>= OMe. R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>= H, R<sup>4</sup>= R<sup>5</sup>= OMe

**d** : R<sup>1</sup>= R<sup>2</sup>= OMe, R<sup>3</sup>= R<sup>4</sup>= R<sup>5</sup>= OMe

Ces résultats probants et encourageants nous ont amené à envisager l'utilisation de la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire pour la préparation de nouveaux dérivés. Les dipolarophiles quinoléiques seront préparés à partir des aldéhydes correspondants, lesquels sont obtenus par action de réactif de Vilsemeier (DMF/POCl<sub>3</sub>) sur des acétanilides.<sup>3</sup>

L'autre partenaire de la réaction de cycloaddition 1,3 dipolaire, sera l'ylure d'azométhine comme dipôle de type 1,3. Nous citerons dans ce qui suit les méthodes de génération de dipôles les plus utilisées.

<sup>21</sup> M. Schroderet, « *Pharmacology* », **1989**, Vol. I, pp. 636 et 747

<sup>22</sup> (a) : R. A. Katritzky, W. C. Rees, E. F. V. Scriven, « *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II* », 1<sup>st</sup> ed. Elsevier sciences Ltd, Oxford, **1996**, Vol. 5, p. 294. (b): G. D. Claylon, F. E. Clayton, « *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology, Part Toxicology* ». 4<sup>th</sup> ed. John Wiley & Sons, Inc, New York, **1994**, Vol. II, p. 3394. (c): J. C. Bergh, A. Iazovios, G. Somogyi, L. Lengyel, J. Feher, *Cancer Invest.* **1997**, 15, 204

<sup>23</sup> (a) : H. Menasra, A. Debache, S. Rhouati, A. Belfaitah, *J. Alger. Med.* **2004**, 13, 73. (b) : S. Benzerka, A. Bouraiou, A. Debache, S. Rhouati, A. Belfaitah, *J. Soc. Alger. Chim.* **2008**, 16(2), 171-183.

<sup>24</sup> (a) : A. Bouraiou, « *Mémoire de magistère* ». **2004**, Université Mentouri-Constantine (b) : F. Daoud, D. Bahi, « *Mémoire d'ingénieur d'état* ». **2005**. Université Mohamed Boudiaf. M'sila.

### III. Les dipôles-1,3:

Les dipôles-1,3 sont des entités qui contiennent principalement des éléments des groupes IV, V et VI et qui appartiennent à la deuxième ligne du tableau périodique. L'atome central est un atome d'azote ou un atome d'oxygène.<sup>25</sup> Ceci limite le nombre de structures qu'on peut préparer et, ces molécules, appelées dipôles 1,3, sont isoélectroniques de l'anion allyle. Elles possèdent quatre électrons  $\pi$  et chacune d'entre elles présente au moins une structure de résonance où les charges de signes opposés sont dans une relation de type 1,3. C'est cette caractéristique structurale qui a conduit à l'appellation réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire.<sup>26</sup> Ainsi l'addition de dipôle 1,3 tels les azides,<sup>27</sup> les oxydes de nitrile,<sup>28</sup> les diazocomposés<sup>29</sup> ou les nitrones,<sup>30</sup> 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 réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire sont exposés dans le tableau 1.1.

Tableau 1.1 : types de molécules aptes à la cycloaddition 1,3-dipolaire.

$\overset{+}{\text{N}}=\overset{\cdot\cdot}{\text{N}}-\overset{-}{\text{C}}\text{R}_2$	$\longleftrightarrow$	$\text{:N}\equiv\overset{+}{\text{N}}-\overset{-}{\text{C}}\text{R}_2$	Diazoalcane
$\overset{+}{\text{N}}=\overset{\cdot\cdot}{\text{N}}-\overset{\cdot\cdot}{\text{N}}\text{R}$	$\longleftrightarrow$	$\text{:N}\equiv\overset{+}{\text{N}}-\overset{\cdot\cdot}{\text{N}}\text{R}$	Azoture
$\text{RC}\equiv\overset{+}{\text{N}}-\overset{-}{\text{C}}\text{R}_2$	$\longleftrightarrow$	$\text{RC}=\overset{+}{\text{N}}-\overset{-}{\text{C}}\text{R}_2$	Ylure de nitrile
$\overset{+}{\text{RC}}=\overset{\cdot\cdot}{\text{N}}-\overset{\cdot\cdot}{\text{NR}}$	$\longleftrightarrow$	$\text{RC}\equiv\overset{+}{\text{N}}-\overset{\cdot\cdot}{\text{NR}}$	Imine de nitrile

<sup>25</sup> R. Huisgen, « *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry* », Padwa, A. (Ed.), Wiley, New York, **1984**, Vol. 1, p. 1.

<sup>26</sup> (a) : K. V. Gothelf, « *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis* », S. Kobayashi, K. A. Jørgensen, Eds. Wiley: New York, **2001**, p 212. R. Huisgen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1963**, *2*, 565 et 633. (b) : R. Huisgen, *J. Org. Chem.* **1976**, *11*, p.191.

<sup>27</sup> R. Huisgen, « *1,3-dipolar Cycloaddition Chemistry- Introduction, Survey, Mechanism* », Ed. A. Padwa, Wiley, New York, **1984**, p.1.

<sup>28</sup> (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.

<sup>29</sup> (a): R. H. Wallace, L. Jinchu, Zong. K. K. Eddings, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6791. (b): Y. Bassel, A. Hassner, *Synthesis*, **1997**, 309 et références citées.

<sup>30</sup> R. Annunziata, M. Benaglia, M. Cinquini, F. Cozzi, L. Raimondi, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1823.

---

$\text{RC} \overset{+}{=} \underset{\cdot\cdot}{\underset{\cdot\cdot}{\text{N}}} - \overset{-}{\underset{\cdot\cdot}{\text{O}}} \cdot \quad \longleftrightarrow \quad \text{RC} \equiv \overset{+}{\text{N}} - \overset{-}{\underset{\cdot\cdot}{\text{O}}} \cdot$	Oxyde de nitrile
$\text{R}_2\text{C} \overset{+}{-} \underset{\text{R}}{\underset{\cdot\cdot}{\text{N}}} - \overset{-}{\underset{\cdot\cdot}{\text{O}}} \cdot \quad \longleftrightarrow \quad \text{R}_2\text{C} = \overset{+}{\text{N}} - \overset{-}{\underset{\cdot\cdot}{\text{O}}} \cdot$	Nitronne
$\text{R}_2\text{C} \overset{+}{-} \underset{\text{R}}{\underset{\cdot\cdot}{\text{N}}} - \overset{-}{\text{CR}_2} \quad \longleftrightarrow \quad \text{R}_2\text{C} = \overset{+}{\text{N}} - \overset{-}{\text{CR}_2}$	Ylure d'azométhine
$\text{R}_2\text{C} \overset{+}{-} \overset{\cdot\cdot}{\underset{\cdot\cdot}{\text{O}}} - \overset{-}{\underset{\cdot\cdot}{\text{O}}} \cdot \quad \longleftrightarrow \quad \text{R}_2\text{C} = \overset{+}{\underset{\cdot\cdot}{\text{O}}} - \overset{-}{\underset{\cdot\cdot}{\text{O}}} \cdot$	Oxyde de carbonyle

---

#### IV. Les ylures d'azométhine

La réaction de cycloaddition d'ylures d'azométhine à des alcènes ou des alcynes, est très utilisée pour la préparation d'hétérocycles à cinq chaînons, tels les pyrrolidines, les dihydropyrroles et les pyrroles. L'ylure d'azométhine est, en général une entité instable, qui est générée *in situ* et qui réagit en présence d'un dipolarophile pour donner les pyrrolidines et/ou les pyrrolines avec une grande simplicité.<sup>31</sup>

L'ylure d'azométhine peut être décrit comme une entité chimique qui possède quatre électrons  $\pi$  répartis sur les trois atomes de l'unité C-N-C qu'on peut représenter sous la forme de zwitterions (quatre formes limites ont été proposées, voir schéma 1.1) ou de di-radicals. La représentation la plus communément admise est celle qui localise la charge positive sur l'atome d'azote et la charge négative répartie sur les deux atomes de carbones.<sup>32</sup>

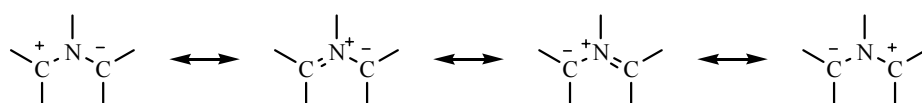


Schéma 1.1

#### V. Génération des ylures d'azométhine

Plusieurs méthodes de génération des ylures d'azométhine, à partir de précurseurs divers, sont décrites dans la littérature. Nous exposerons dans ce qui suit, de façon non exhaustive, quelques voies d'accès à ce type d'ylure. En règle générale, les ylures d'azométhine sont instables et sont générés *in situ*.

<sup>31</sup> A. Padwa, « *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry* », Ed. Wiley-Interscience, New York, **1984**. Vols. 1 et 2.

<sup>32</sup> I. Coldham, R. Hufton, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2765.

## V.1. A partir d'un aldéhyde

### V. 1. 1. Condensation avec des $\alpha$ -aminoesters N-substitués

L'une des approches des plus simples et des plus utilisées pour générer un ylure d'azométhine est, sans aucun doute, l'utilisation de la réaction de condensation d'une amine secondaire avec un aldéhyde. Si l'amine secondaire possède un groupement électroattracteur (par exemple un groupement ester) sur le carbone porteur de la fonction amine, l'ion iminium créé, peut subir une déprotonation pour donner l'ylure d'azométhine correspondant.<sup>33</sup> Cette méthode, rapportée par Confalone et Coll.,<sup>34</sup> a permis de préparer toute une variété de composés. Cette réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire utilise comme précurseur d'ylure d'azométhine, des aldéhydes différemment substitués et des amines secondaires, tel l'ester éthylique de la N-méthylglycine par exemple.

Le premier exemple rapporté dans ce contexte, est le chauffage de l'aldéhyde **1.15** avec le chlorhydrate de l'ester éthylique de la sarcosine (N-méthylglycine) en présence de carbonate de sodium. La cyclisation intramoléculaire de l'ylure d'azométhine **1.16**, généré *in situ*, conduit à la formation du composé **1.17** avec un rendement moyen.

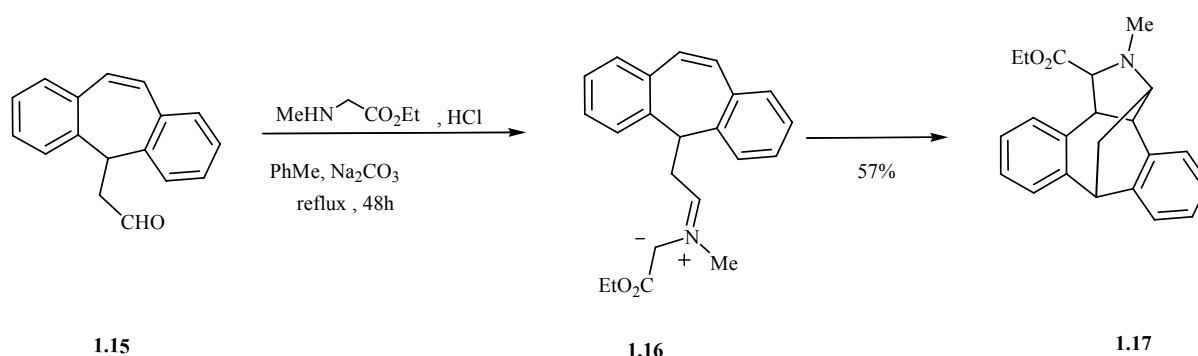


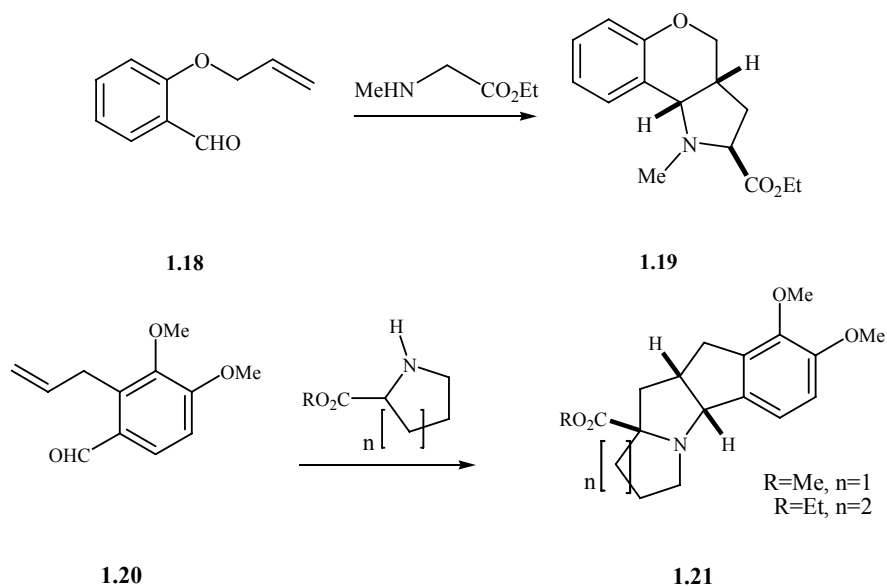
Schéma 1.2

Cette approche a été élargie à d'autres aldéhydes de structures particulières (aldéhydes **1.18** et **1.20**) et à des amines secondaires possédant en  $\alpha$  un groupement ester tel que : les esters éthyliques de la méthylglycine, de la proline ou de la pipécoline. La réaction de cycloaddition à ces ylures d'azométhine conduit à des composés polycycliques de structures originales avec d'excellents rendements (schéma 1.3).<sup>35</sup>

<sup>33</sup> (a) : O. Tsuge, S. Kanemasa, « *Advances in Heterocyclic Chemistry* », A. Katritzky, Ed. Academic Press: London, **1989**, Vol. 45, p. 231.

<sup>34</sup> (a) : P. N. Confalone, E. M. Huie, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 2994. (b) : P. N. Confalone, R. A. Earl, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 2695.

<sup>35</sup> P. N. Confalone, E. M. Huie, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 7175.



**Schéma 1.3**

La présence de groupement électroattracteur tel le groupement ester dans la structure de l'ylure est indispensable pour la stabilisation de cette dernière entité. La présence de cette fonction, qui apparaît dans la structure des adduits de la cycloaddition, peut être considérée dans certain cas, et selon l'objectif poursuivi, comme un inconvénient de cette méthode.

### V. 1. 2 Condensation avec des $\alpha$ -aminoacides N-substitués

Une autre variante de cette méthode consiste à utiliser des  $\alpha$ -aminoacides comme précurseurs d'ylures, ce qui évite l'apparition d'une fonction acide apparentée dans la structure des pyrrolidines préparées. La condensation thermique d' $\alpha$ -aminoacides N-substitués avec le *para*formaldéhyde conduit à des 5-oxazolidinones qui, par une réaction de décarboxylation, donnent accès aux ylures d'azométhine correspondants.

Cette méthode a été largement exploitée par Grigg et coll.<sup>36</sup> Le chauffage de l'aldéhyde **1.22** avec la phénylglycine ou la N-méthylglycine dans le DMF donne les cycloadduits **1.25** et **1.26** sous forme d'un seul isomère (schéma 1.4).

<sup>36</sup> (a): R. Grigg, S. Thianpatanagul, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 180. (b) : R. Grigg, M. F. Aly, V. Sridharan, S. Thianpatanagul, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 182. (c): H. Ardill, R. Grigg, V. Sridharan, S. Surendrakumar, *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 4953.



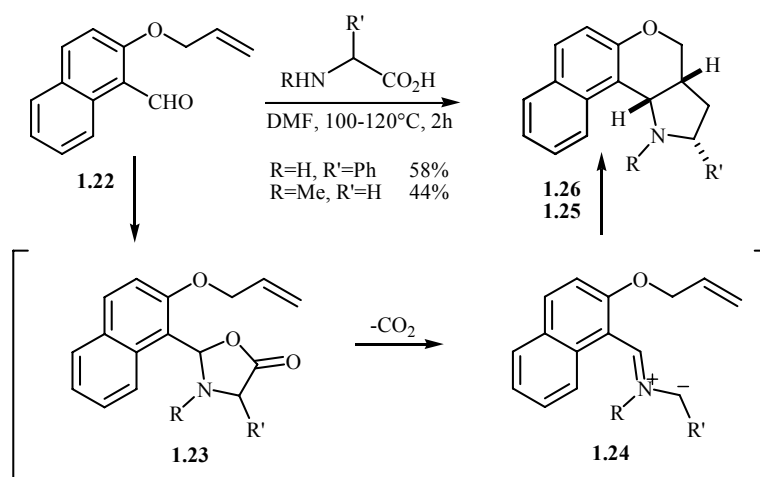


Schéma 1.4

La réaction de l' $\alpha$ -aminoacide avec un aldéhyde passe par un intermédiaire oxazolidinone **1.23** qui subit ultérieurement une décarboxylation pour donner l'ylure d'azométhine non stabilisé **1.24**.

Différents boronates  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturés dérivés du pinacol ont été préparés et engagés dans une réaction de cycloaddition de type 1,3-dipolaire, ce qui a permis l'accès à des pyrrolidines originales de géométrie contrôlée. L'hydrolyse des ces cycloadduits conduit à des analogues de  $\beta$ -proline, alors que leur oxydation conduit aux alcools correspondants (schéma 1.5).<sup>37</sup>

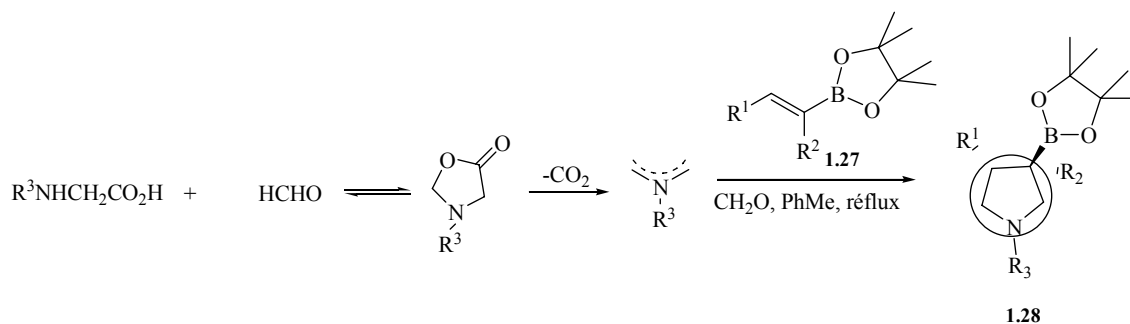
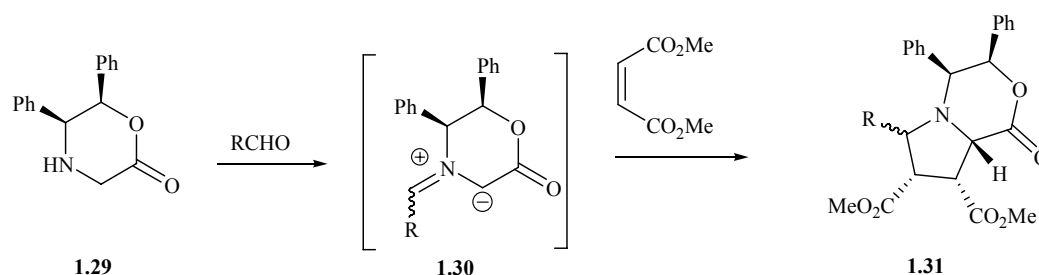


Schéma 1.5

La diastéréosélectivité de la réaction de cycloaddition de l'ylure d'azométhine **1.30**, généré à partir du composé (-)-**1.29** et d'aldéhydes, avec le diméthylmaléate est dépendante de la nature de l'aldéhyde utilisé. Par exemple, dans le cas de l'utilisation d'aldéhydes aromatiques ou aliphatiques de poids moléculaire élevé, on observe la formation d'un mélange avec une

<sup>37</sup> A. Belfaitah, M. Isly, B. Carboni, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 1969.

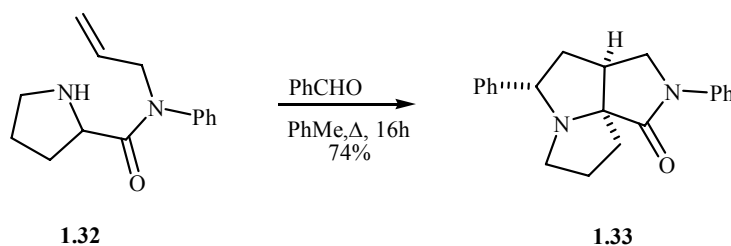
sélectivité *endo*, tandis que dans le cas de l'utilisation de l'isobutyraldéhyde, un seul isomère est obtenu.<sup>38</sup>



**Schéma 1.6**

### V.1.3. Condensation intramoléculaire

Seuls quelques exemples concernant la réaction de cycloaddition intramoléculaire d'un ylure d'azométhine, dérivé d'un aminoalcène secondaire et d'un aldéhyde, sont rapportés dans la littérature. Cette méthode nécessite, pour la génération de l'ylure d'azométhine, un groupement stabilisateur (ou un acide carboxylique pour la décarboxylation) sur le carbone en  $\alpha$  de l'atome d'azote. Ainsi le chauffage de l'amine **1.32** contenant un groupement amide sur le dipolarophile, avec le benzaldéhyde dans le toluène donne le produit tricyclique **1.33**.<sup>39</sup>



**Schéma 1.7**

Un des inconvénients de cette méthode est la difficulté liée à la préparation de l'amine secondaire pour la génération de l'ylure d'azométhine d'une part, et la présence de groupement alkyle sur l'atome d'azote d'autre part. Cette amine est généralement difficile à préparer, et la pyrrolidine ainsi formée contient un groupement alkyle sur l'atome d'azote.

<sup>38</sup> R. M. Williams, W. Zhai, D. J. Aldous, S. C. Aldous, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6527

<sup>39</sup> M. A. Marx, A. -L. Grillo, C. T. Louer, K. A. Beaver, P. A. Bartlett, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6153.

## V.2. A partir d'une imine

Diverses méthodes pour la génération de l'ylure d'azométhine à partir d'une amine sont rapportées dans la littérature. Nous citerons, dans ce qui suit, les méthodes les plus utilisées et qui seront illustrées par des exemples représentatifs.

### V.2.1. La prototropie

Cette méthode constitue une voie d'accès efficace aux pyrrolidines N-H. Elle consiste en l'utilisation d' $\alpha$ -iminoesters ou d' $\alpha$ -iminonitriles dont la forme tautomère donne thermiquement des réactions de cycloaddition avec des oléfines activées.<sup>40</sup>

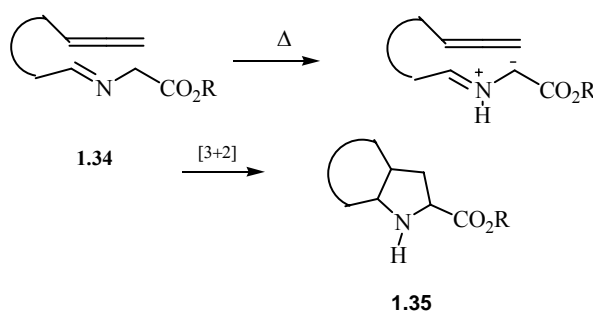


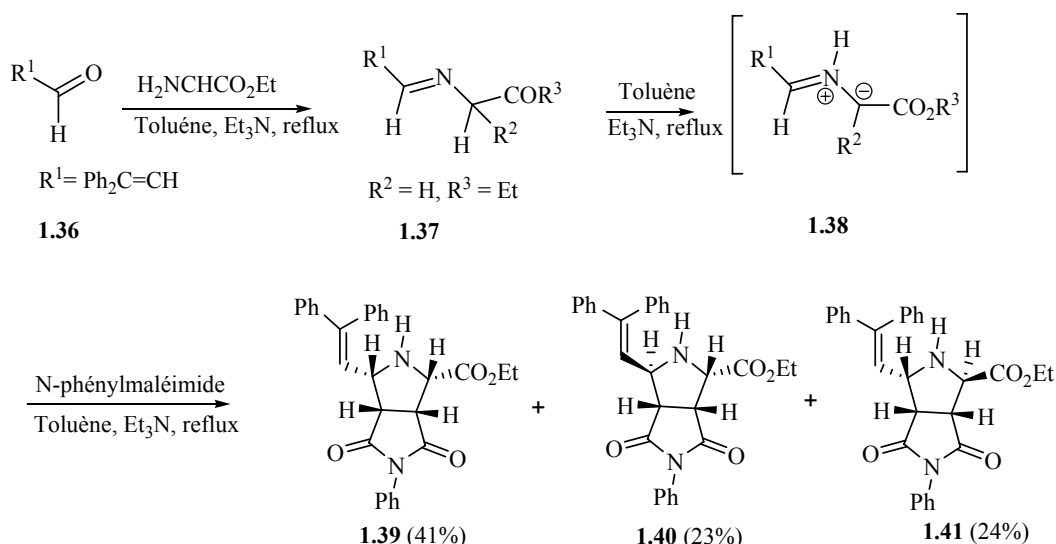
Figure 1.1

Lors du chauffage d'une solution de l'imine **1.37** en présence de la triéthylamine dans le toluène, l'ylure d'azométhine **1.38** est généré. Cette étape est confirmée par le piégeage de l'ylure d'azométhine par le *N*-phénylmaléimide.

La stéréochimie des cycloadduits **1.39-1.41** a été établie par expérience NOE et confirmée par une étude cristallographique des cycloadduits obtenus. Le dipôle **1.38** est généré par une prototropie 1,2 de l'aldimine correspondante, laquelle est aisément obtenue par une réaction de condensation de l'ester de la glycine avec l'aldéhyde **1.36**.<sup>41</sup>

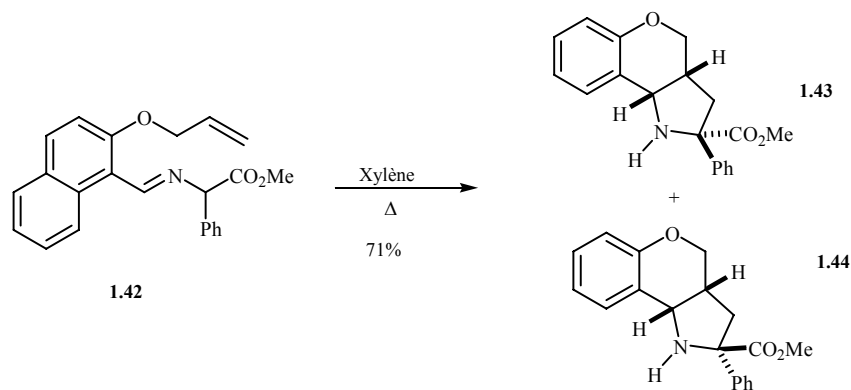
<sup>40</sup> O. Tsuge, S. Kanemasa, « *Advances in Heterocyclic Chemistry* », A. Katritzky Ed. Academic Press: London, **1989**, Vol. 45, p. 231.

<sup>41</sup> P. W. Groundwater, T. Sharif, A. Arany, D. E. Hibbs, M. B. Hursthouse, I. Garnett, M. Nyerges, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 2837.



**Schéma 1.8**

L'ylure d'azométhine intermédiaire est stabilisé par liaison hydrogène pour les  $\alpha$ -iminoesters, et par délocalisation dans le cas des  $\alpha$ -iminonitriles. Cette approche a été développée par R. Grigg et ses collaborateurs,<sup>42</sup> qui ont montré que le phénomène de prototropie 1,2 est initié par le chauffage de l'imine (obtenue à partir d'un aldéhyde aromatique et d'un  $\alpha$ -aminoester). La réaction de cycloaddition qui s'en suit donne un composé bicyclique. Par exemple, le chauffage de l'imine **1.42** dans le xylène donne un mélange de deux stéréoisomères **1.43** et **1.44**. La structure des composées a été établie par diffraction RX.



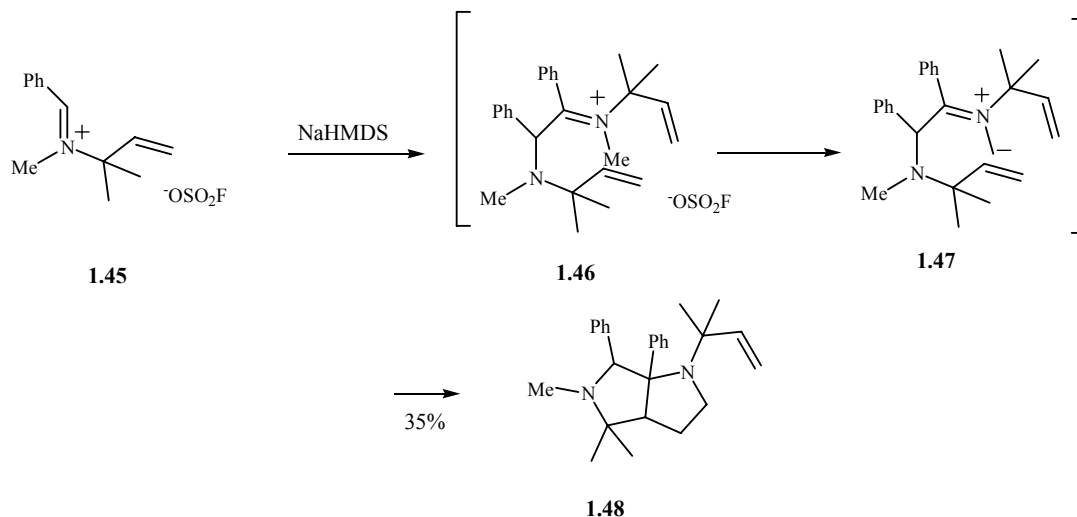
**Schéma 1.9**

### V.2.2. Alkylation d'imine :

L'alkylation de l'atome d'azote d'une imine représente une méthode de préparation originale de l'ylure. L'ion iminium formé donne, après déprotonation (ou désilylation), l'ylure d'azométhine.

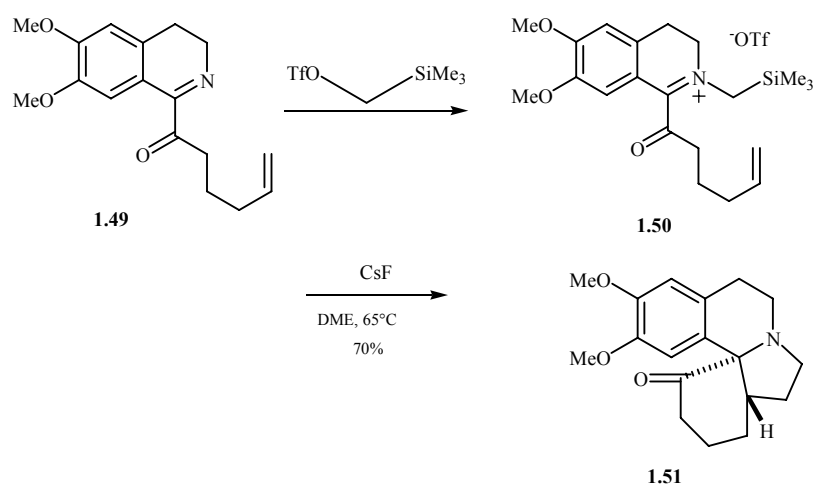
<sup>42</sup> R. Grigg, M. Jordan, J. F. Malone, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 3877.

Les premiers exemples relevés dans ce domaine, rapportent une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire intramoléculaire d'un ylure azométhine, formé à partir du sel d'iminium, lequel est obtenu à partir d'une imine aromatique et du MeOSO<sub>2</sub>F. Le traitement par une base forte, tel que le NaHMDS, conduit à l'adduit bicyclique (schéma 1.10).<sup>43</sup>



T. Livinghouse et coll.<sup>44</sup> utilisent le triflate du triméthylsilylméthane comme agent d'alkylation de l'imine pour la formation de l'ylure d'azométhine.

En effet l'alkylation de la dihydroisoquinoline **1.49** par le triflate de triméthylsilylméthane donne l'intermédiaire **1.50**. Le traitement de cet ion iminium avec le fluorure de Césium conduit au cycloadduit correspondant.



<sup>43</sup> C. L. Deyrup, J. A. Deyrup, M. Hamilton, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 3437.

<sup>44</sup> M. Westling, R. Smith, T. Livinghouse, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 1159.

L'inconvénient de cette méthode est la stabilité relativement élevée de l'imine et la limitation à l'utilisation d'imines aromatiques ou de formamidines.

### V.2.3. Réaction de métallation

Une des variantes de l'activation thermique des imines pour la formation d'ylures d'azométhine est l'addition d'un sel métallique.<sup>45</sup> Une imine possédant un groupement électroattracteur en position  $\alpha$  de l'azote, traitée avec un sel de métal tel le bromure de lithium (LiBr) ou l'acétate d'argent par exemple, donne en présence de la triéthylamine dans un solvant polaire et aprotique, l'ylure d'azométhine correspondant.<sup>46</sup>

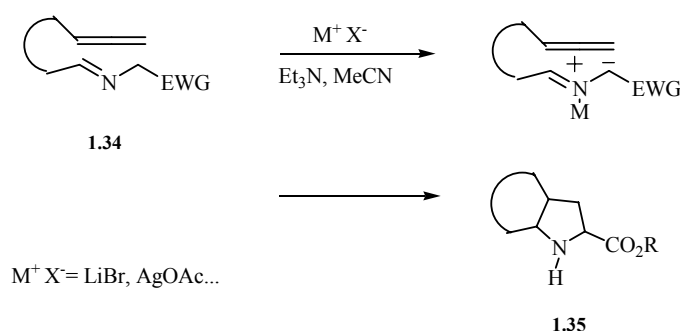


Figure 1.2

Grigg et coll.<sup>47</sup> ont rapporté la première réaction de cycloaddition intramoléculaire d'un ylure d'azométhine N-métallé. Le traitement des imines **1.52** avec l'acétate d'argent et en présence de la triéthylamine, à la température ambiante, donne les cycloadduits **1.53** avec de bons rendements.

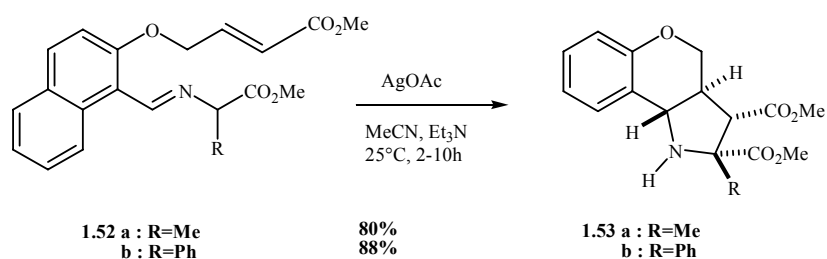


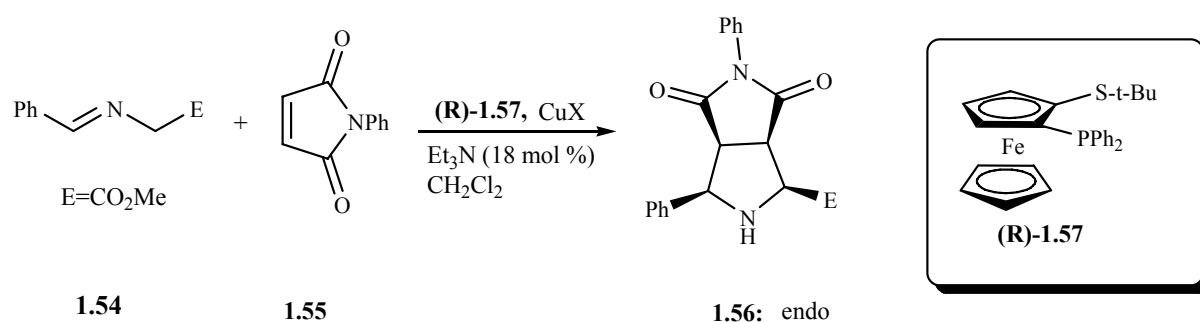
Schéma 1.12

<sup>45</sup> S. Kanemasa, O. Tsuge, « *Advances in Cycloaddition* », Curran, D., Ed. JAI Press: Greenwich, **1993**, Vol. 3, pp 99–159.

<sup>46</sup> P. Chwang Siek, M. Nyerges, *Bull. Korean Chem. Soc.* **1999**, 20, 633.

<sup>47</sup> D. A. Barr, R. Grigg, H. Q. N. Gunaratne, J. Kemp, P. Mc Meekin, V. Sridharan, *Tetrahedron*, **1988**, 44, 557.

La réaction de cycloaddition de l'ester méthylique de la N-benzylidène-glycine avec le N-phénylmaleimide **1.55** en présence d'une quantité catalytique de Et<sub>3</sub>N (18 mol %) et de 10 mol % du ligand (R)-**1.57** a été pris comme modèle dans l'étude de la réactivité de plusieurs sels à base de Cuivre (10 mol %). Pour cette transformation, il a été rapporté que l'utilisation du couple Cu(II)/complexe chiral de diphosphines, donne accès au cycloadduit majoritaire selon une approche *exo* avec une bonne énantiosélectivité, tandis que le cycloadduit issu de la sélectivité *endo* est isolé comme produit mineur avec un mauvais excès énantiomérique.<sup>48</sup>



**Schéma 1.13**

### V.3. A partir d'aziridines

Par irradiation ou dans des conditions thermiques, le cycle aziridine donne une ouverture de cycle qui génère l'ylure d'azométhine correspondant.<sup>49</sup> L'ouverture thermique d'aziridines a fait l'objet de plusieurs études,<sup>50</sup> suite aux travaux publiés par R. Huisgen<sup>51</sup> portant sur la relation entre la stéréochimie des pyrrolidines formées et celle des produits de départ lors de l'ouverture d'hétérocycles à trois chaînons.

L'irradiation ou le chauffage du β-aziridinylacrylonitrile **1.58a** ou de l'acrylate **1.58b** en présence d'un alcène pauvre en électrons donne, via une ouverture du cycle suivie d'une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire de type [3+2], les pyrrolidines 1, 2, 4-tri substituées **1.59** (schéma 1.14).<sup>52</sup>

<sup>48</sup> Y. Oderaotoshi, W. Cheng, S. Fujitomi, Y. Kasano, S. Minakata, M. Komatsu, *Org. Lett.* **2003**, 5, 5043.

<sup>49</sup> (a) : W. Eberbach, I. Heinze, K. Knoll, H. Fritz, F. Borle, *Helv. Chim. Acta*, **1988**, 71, 404. (b) : P. Garner, P. B. Cox, J. T. Anderson, J. Protasiewicz, R. Zaniewski, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 493.

<sup>50</sup> W. Caruthers, « *Cycloaddition Reaction in Organic synthesis* », Pergamon: Oxford, U.K., **1990**, p. 209-231.

<sup>51</sup> (a) : R. Huisgen, W. Scheer, H. Hüber, *J. Org. Chem.* **1967**, 89, 1753. (b) : R. Huisgen, W. Scheer, H. Mäder, E. Brunn, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, 8, 604.

<sup>52</sup> (a) : K. Ishii, Y. Shimada, S. Sugiyama, M. Noji, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **2000**, 3022. (b) : K. Ishii, T. Sone, Y. Shimada, T. Shigeyama, M. Noji, S. Sugiyama, *Tetrahedron*, **2004**, 60, 10887.

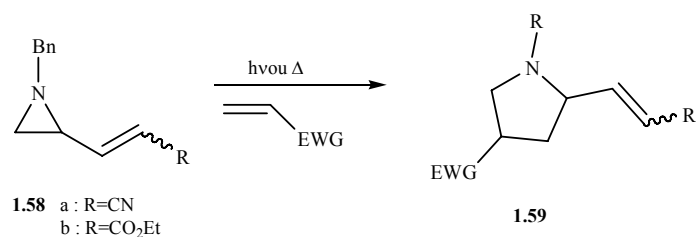


Schéma 1.14

## VI. Préparation des précurseurs : les aldéhydes quinoléiques

On recense, dans la littérature, plusieurs méthodes de préparation des dérivés quinoléiques.

Dans ce qui suit, nous citerons quelques exemples portant sur les méthodes de synthèse les plus significatives des dérivés de la quinoléine.

La première synthèse a été réalisée par Z. D. M. Skraup<sup>53</sup> en 1880. C'est une préparation classique des quinoléines, qui consiste à chauffer un mélange d'amine aromatique, de glycérol et d'acide sulfurique en présence de nitrobenzène. Le mécanisme réactionnel est détaillé dans le schéma 1.15:

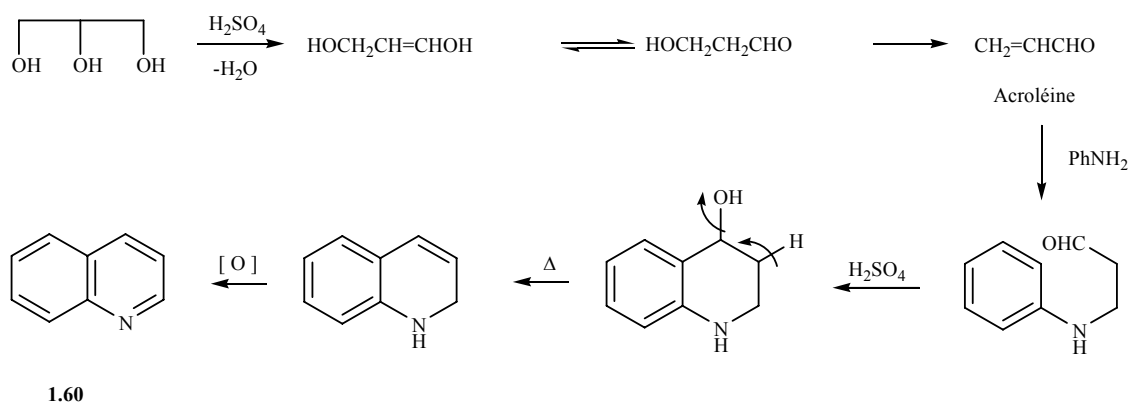


Schéma 1.15

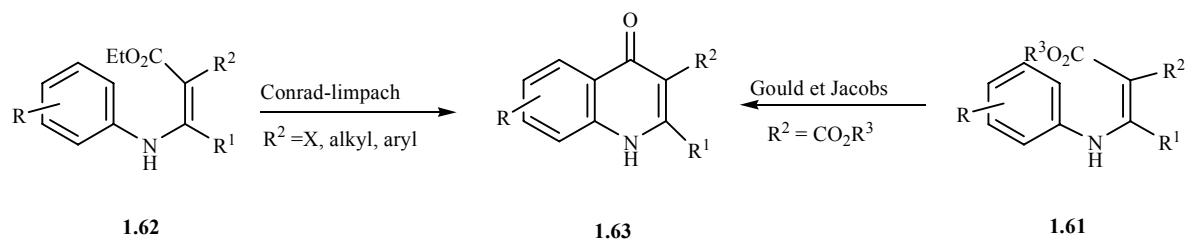
Parmi les méthodes les plus fréquemment utilisées pour la préparation de 4-quinolones, on citera la voie classique établie par Conrad-Limpach<sup>54</sup> et la modification

<sup>53</sup> Z. D. M. Skraup, *Ber.* **1880**, *13*, 2086.

<sup>54</sup> M. Conrad, L. Limpach, *Ber.* **1887**, *20*, 944. *Ibid.* **1891**, *24*, 2990.

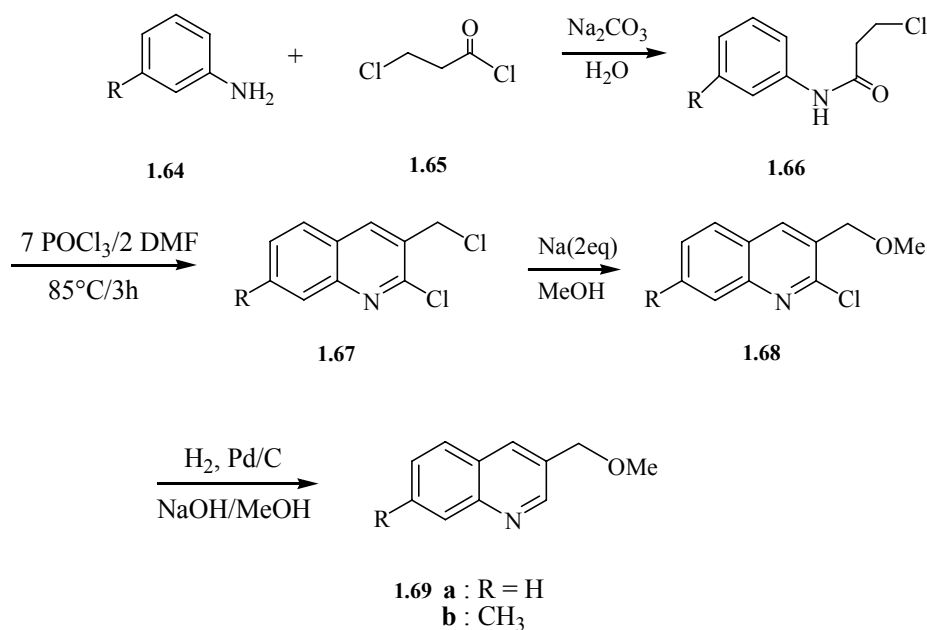


introduite par Gould et Jacobs.<sup>55</sup> Ces deux réactions sont réunies dans le schéma ci-dessous (schéma 1.16).



**Schéma 1.16**

Un processus efficace a été développé pour la préparation de 3-méthoxyméthylquinoléine. Par l'acylation, à la température ambiante et en présence de carbonate de sodium, les dérivés de l'aniline donnent accès au 3-chloro-*N*-arylpropionamide correspondant. Le traitement des produits obtenus par le réactif de Vilsmeier conduit au 2-chloro-3-méthoxyméthylquinoléine<sup>56</sup> (schéma 1.17).



**Schéma 1.17**

Les dérivés formylés en  $\beta$  de l'azote représentent les produits de départ utilisés pour l'ensemble du travail entrepris et décrit dans cette thèse. Tous les composés préparés sont constitués d'un noyau quinoléique portant en position 2 un atome de chlore, une fonction

<sup>55</sup> R. G. Gould, W. A. Jacobs, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 2890.

<sup>56</sup> J. R. Calvin, G. F. Hillstrom, J. Holland, P. E. Krieger, R. Murugan, E. F.V. Scriven, J. Yang. *Arkivoc* **2002** *Vi*, 257.

aldéhyde en position 3 et des substituants divers en position 5, 6, 7 et/ou 8. L'analyse des données de la littérature montre que l'utilisation du réactif de Vilsmeier ( $\text{POCl}_3/\text{DMF}$ ) est, sans aucun doute, la méthode de synthèse la plus utilisée et la plus adaptée pour la préparation de cette catégorie de composés.<sup>57</sup>

Les plus importants travaux apparus dans ce domaine sont ceux de Meth-Cohn et coll. qui ont préparé plusieurs produits à noyau quinoléique par l'action d'un mélange de  $\text{POCl}_3/\text{DMF}$  sur des dérivés de phénylacétamide. Ces auteurs ont montré également que la nature de la quinoléine formée est liée au rapport  $\text{POCl}_3/\text{DMF}$  utilisé. Selon ce rapport, on peut accéder : soit aux 2-chloro-3-formylquinoléines (rapport 7/3), soit aux 2-chloro-3-alkylquinoléines en présence de 1,1,2,2-tétrachloroéthane (rapport 3/1) ou à des 2-chloro-3-cyanoquinoléine en présence du chlorhydrate de l'hydroxylamine (rapport 1/1). Cette réaction avec ses variantes est résumée dans le schéma ci-dessous (schéma 1.18).<sup>3</sup>

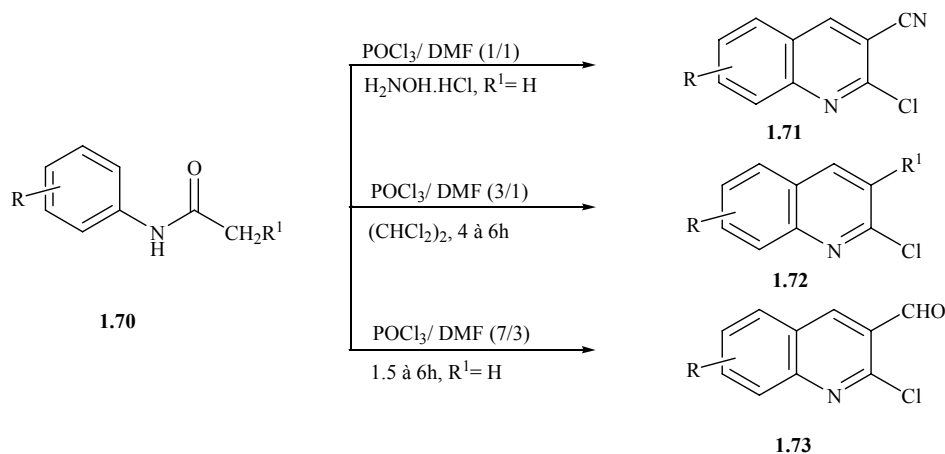


Schéma 1.18

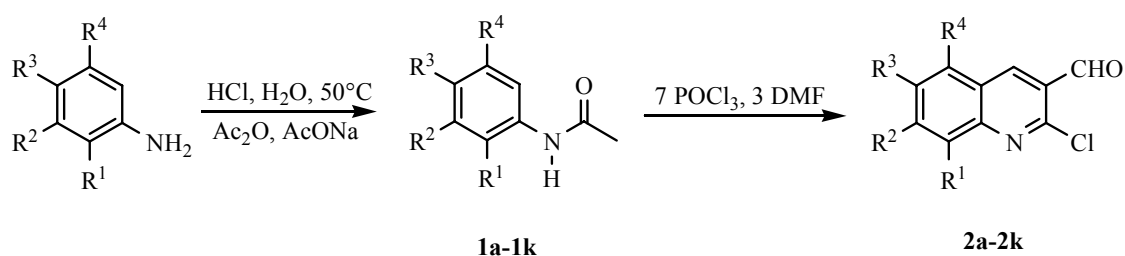
## VII. Résultats et discussions

### VII.1. Préparation des dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléine

La méthode décrite précédemment constitue donc une voie d'accès simple et efficace à cette catégorie de composés. Les dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléine **2a-2k** sont obtenus, suivant la méthode décrite par O. Meth-Cohn,<sup>3</sup> en deux étapes. La première consiste à préparer des acétanilides de type **1** par une réaction d'acylation d'amines aromatiques correspondants. L'addition du réactif de Vilsmeier ( $\text{POCl}_3/\text{DMF}$ ) dans un rapport 7/3 à l'acétanilide, constitue la deuxième étape. Cette réaction conduit au dérivé recherché **2** avec

<sup>57</sup> (a) : R. R. Amaresh, P. T. Perumal, *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 14327. (b) : K. Ashok, G. Srideir, y. Umaden, *Org. Lett.* **1993**, 623. (c) : P. Styra, M. Guptar, *Synlett*. **2000**, *8*, 1115.

des rendements acceptables. La réaction est représentée dans le schéma ci-dessous et les résultats sont réunis dans le tableau 1.2.



**Schéma 1.19**

**Tableau 1.2 : Préparation de dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléine**

Acétanilides	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Quinoléines	Rdt %*
<b>1a</b>	H	H	H	H	<b>2a</b>	60
<b>1b</b>	Me	H	H	H	<b>2b</b>	51
<b>1c</b>	H	H	Me	H	<b>2c</b>	65
<b>1d</b>	H	OMe	H	H	<b>2d</b>	62
<b>1e</b>	H	Cl	H	H	<b>2e</b>	35
<b>1f</b>	OMe	H	H	OMe	<b>2f</b>	66
<b>1g</b>	Me	H	H	Me	<b>2g</b>	55
<b>1h</b>	H	Me	H	H	<b>2h</b>	57
<b>1i</b>	H	Déoxyméthylène		H	<b>2i</b>	63
<b>1j</b>	H	H	MeO	H	<b>2j</b>	50
<b>1k</b>	H	Me	Me	H	<b>2k</b>	82

\*Rendement après recristallisation dans AcOEt.

Les résultats spectroscopiques ainsi que les propriétés physiques des composés préparés sont en bon accord avec les structures proposées et sont conformes à ceux décrits dans la littérature.<sup>3</sup>

## VII. 2. Préparation des dipolarophiles :

Les dipolarophiles quinoléiques sont accessibles par l'utilisation de réactions simples et de mise en œuvre facile telle que la réaction d'aldolisation ou la réaction de Wittig et autres réactions apparentées. Ces méthodes de synthèse sont répertoriées parmi les voies les plus efficaces et les plus utilisées pour la création de liaisons carbone-carbone.<sup>58</sup> Nous avons procédé à la synthèse de quelques dipolarophiles associés à un noyau quinoléique différemment substitué.

<sup>58</sup> F. A. Carey, R. J. Sundberg, « *Advanced Organic Chemistry, Part B: Reactions and Synthesis* », 5<sup>th</sup> edition, Springer Sciences, business media, 2007, p.63.

## VII. 2. 1. La réaction d'aldolisation: préparation des chalcones quinoléiques :

Par condensation de Claisen-Schmidt,<sup>59</sup> nous avons préparé des cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées (chalcones) par action de dérivés de l'acétophénone différemment substitués sur des dérivés du 2-chloro-3-formylquinoléine **2** en milieu basique (NaOH).

Dans cette réaction la formation de l'isomère *trans* est nettement favorisée.<sup>60,1b</sup> La réaction est illustrée dans le schéma qui suit (schéma 1.20).

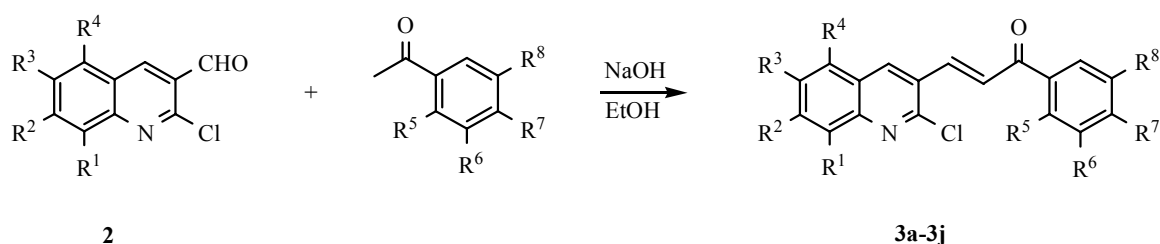


Schéma 1.20

Tableau 1.3 : Dérivés de chalcones quinoléiques préparés.

Chalcones	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	Rdt %*
<b>3a</b>	Me	H	H	H	Me	H	H	H	94
<b>3b</b>	H	H	H	H	Me	H	H	H	88
<b>3c</b>	OMe	H	H	OMe	Me	H	H	H	87
<b>3d</b>	H	H	Me	H	Me	H	H	H	91
<b>3e</b>	Me	H	H	H	H	H	MeO	H	97
<b>3f</b>	H	H	Me	H	H	H	MeO	H	90
<b>3g</b>	Me	H	H	H	H	MeO	MeO	H	90
<b>3h</b>	Me	H	H	H	H	MeO	MeO	MeO	72
<b>3i</b>	H	H	Me	H	H	MeO	MeO	H	91
<b>3j</b>	H	Me	Me	H	Me	H	H	H	89

\* rendement en produit pur

Les résultats spectroscopiques, en résonance magnétique nucléaire à haut champ (RMN du proton et du carbone-13), sont en accord avec les structures proposées. Tous les composés préparés présentent en spectroscopie IR une bande caractéristique du groupement carbonyle  $\nu$  C=O dans l'intervalle [1645-1685]  $\text{cm}^{-1}$ .

<sup>59</sup> (a): J. P. Guthrie, J. Cossar, K. F. Taylor, *Can. J. Chem.* **1984**, *62*, 1958.(b): G. A. Hill and G. Bramann, *Org. Synth.* **1941**, *1*, 81. (c): S. C. Bunce, H. J. Dorsman, and F. D. Popp, *J. Chem. Soc.* **1963**, 303. (d): A. M. Islam and M. T. Zenaity, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 6023. (e): D. Meuche, H. Strauss, and E. Heilbronner, *Helv. Chim. Acta*, **1958**, *41*, 2220.

<sup>60</sup> R. Rezig, M. Chebah, S. Rhouati, S. Ducki, N. Lawrence, *J. Soc. Alg. Chem.* **2000**, *10*, 111.

L'analyse spectrale de ces composés en RMN  $^1\text{H}$  montre la présence d'un signal correspondant au proton éthylénique  $\text{H}_\alpha$  dans l'intervalle 7.05-7.60 ppm sous forme d'un doublet avec une constante de couplage de l'ordre de 15,5 Hz. Le proton  $\text{H}_\beta$  résonne dans l'intervalle [7.97-8.25] ppm, et exhibe la même multiplicité avec la même constante de couplage (d,  $J \approx 15.5$  Hz). Ces observations prouvent la stéréochimie *E* de la double liaison.

## VII. 2. 2. La réaction de Horner–Wadsworth–Emmons: préparation des esters quinoléiques

La deuxième méthode utilisée pour la préparation des dipolarophiles est la réaction de condensation de carbanions phosphonates stabilisés avec les dérivés du 2-Chloro-3-formylquinoléine. Cette réaction, qui est connue sous le nom de Horner-Wadsworth-Emmons (ou HWE), est une variante de la réaction de Wittig, et elle se déroule en deux étapes :

### VII. 2. 2. 1 Préparation des carbanions phosphonates :

Les carbanions phosphonates sont formés par l'action de l'hydruire de sodium sur les alkylphosphonates. Dans notre cas, les phosphonates sont obtenus par l'action de la triéthylphosphite sur le bromoacétate de méthyle (ou d'éthyle) selon la réaction de Michaëlis-Arbuzov.<sup>61</sup>

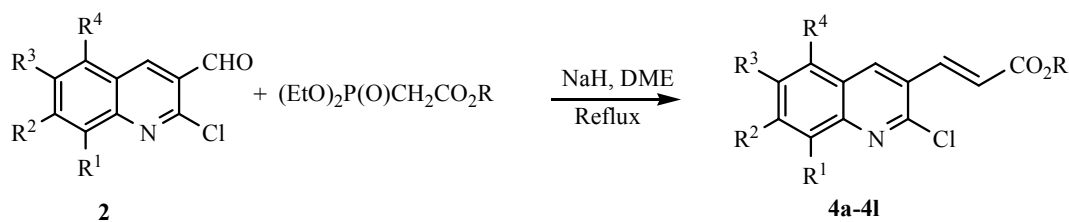


Schéma 1.21

### VII. 2. 2. 2 Préparation des esters quinoléiniques $\alpha,\beta$ -insaturés

Les dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléine se condensent avec les phosphonates  $[(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}]$  ( $\text{R} = \text{Me, Et}$ ) dans un rapport 1:1.1eq., au reflux du 1,2-diméthoxyéthane (DME), pour conduire à la formation d'esters quinoléiques  $\alpha,\beta$ -insaturés **4a-4l**. La réaction est illustrée dans le schéma 1.22 et les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau 1.4:

<sup>61</sup> (a): A. Michaelis, R. Kaehne, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, 31, 1048. (b): B. A. Arbuzov, *Pure Appl. Chem.* **1964**, 9, 307. (c): G. M. Kosolapoff, *Org. React.* **1951**, 6, 273.



**Schéma 1.22**

**Tableau 1.4 : Esters quinoléiniques  $\alpha,\beta$ -insaturés préparés**

Ester	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R	Rdt %*
<b>4a</b>	Me	H	H	H	Et	54
<b>4b</b>	H	H	H	H	Et	70
<b>4c</b>	Me	H	H	H	Me	91
<b>4d</b>	H	H	H	H	Me	66
<b>4e</b>	Me	H	H	Me	Me	93
<b>4f</b>	H	MeO	H	H	Me	74
<b>4g</b>	H	Me	H	H	Me	70
<b>4h</b>	H	H	Déoxyméthylene		Et	69
<b>4i</b>	H	H	Me	H	Me	87
<b>4j</b>	H	H	Me	H	Et	80
<b>4k</b>	H	Me	Me	H	Me	73
<b>4l</b>	H	Me	Me	H	Et	71

\* Rendement en produit pur.

Les esters  $\alpha,\beta$ -insaturés **4a-4l** sont obtenus avec une plus grande stéréosélectivité et pureté que ceux précédemment rapportés.<sup>1b</sup> L'avantage essentiel de la méthode consiste en l'obtention de sels  $(\text{EtO})_2\text{P-O}^-\text{Na}^+$  hydrosolubles donc facilement séparables alors que dans la procédure classique, la présence de l'oxyde de triphenylphosphine génère quelques difficultés dans son élimination.

Les structures des esters  $\alpha,\beta$ -insaturés ont été confirmées par les méthodes spectroscopiques usuelles (voir partie expérimentale) et sont conformes à celles attendues.

La spectroscopie IR montre une forte absorption dans l'intervalle  $1706\text{-}1725\text{ cm}^{-1}$  correspondant à la présence d'un groupement ester conjugué à une double liaison. Tous les spectres en RMN<sup>1</sup>H exhibent les deux signaux caractéristiques attendus. Un système AB correspondant aux protons éthyléniques CH=CH- (la valeur de 16 Hz de la constante de couplage confirme la configuration *E*). Le spectre du carbone -13 (DEPT) montre entre autre un signal à champ faible dans l'intervalle  $165.0\text{-}169.8\text{ ppm}$  correspondant au groupement carbonyle.

### VII. 2. 3. La réaction Wittig classique : Synthèse de dérivés de la méthylvinylcétone quinoléine

Nous avons utilisé le 1-triphénylphosphoranylidène-2-propanone pour la préparation de ce type de cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées. L'action du phosphorane stabilisé sur les dérivés du 2-chloro-3-formylquinoléine, au reflux du DME, conduit aux produits recherchés **5a-5b** avec des rendements acceptables. La séquence réactionnelle est représentée dans le schéma qui suit et les résultats obtenus sont réunis dans le tableau 1.5 :

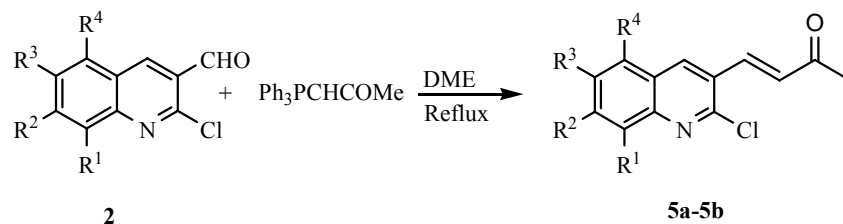


Schéma 1.23

Tableau 1.5 : Dérivés de la méthylvinylcétonequinoléine préparés

Cétones	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Rdt %*
<b>5a</b>	H	H	H	H	70
<b>5b</b>	H	H	Me	H	56

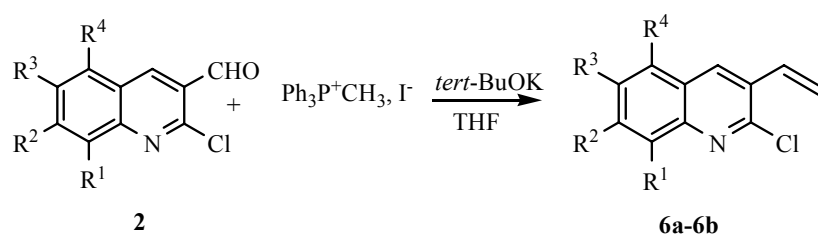
\* Rendements après purification

Les résultats spectroscopiques des deux composés préparés sont en bon accord avec les structures proposées. On relèvera, en spectroscopie Infra-Rouge (FT. IR), la présence d'une bande d'absorption caractéristique dans l'intervalle [1645-1651]  $\text{cm}^{-1}$  correspondant à la fonction cétone. L'analyse spectrale en résonance magnétique nucléaire du proton (RMN<sup>1</sup>H), montre, pour tous les composés préparés, deux signaux caractéristiques. Un signal sous forme d'un doublet, dans l'intervalle [6.75-6.80] ppm, correspondant au proton H <sub>$\alpha$</sub>  et un autre doublet entre 7.88 et 7.90 ppm caractéristique du proton H <sub>$\beta$</sub>  avec une constante de couplage  $J_{\text{H}\alpha-\text{H}\beta}=16.0$  Hz.

### VII. 2. 4. La réaction Wittig classique : Synthèse des vinylquinoléiques

Pour compléter notre étude sur la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire d'ylures d'azométhine mettant en jeu des dipolarophiles quinoléiques activés et autres précurseurs de dipôles 1,3, il nous a semblé intéressant de voir quel serait le comportement de dipolarophiles non activés vis-à-vis de la cycloaddition. Dans cet objectif, nous avons préparé quelques

dérivés vinyliques via la réaction de Wittig selon la procédure de A. Peruga et Coll.<sup>62</sup> Cette réaction consiste en l'utilisation du *tert*-BuOK comme base et le THF comme solvant pour la préparation des adduits vinyliques, conditions qui donnent, dans notre cas, de meilleurs résultats (un rendement de 68 et 74% en produit vinylique **6a-6b**). La réaction est représentée dans le schéma 1.24 et les résultats obtenus sont exposés dans le tableau 1.6.



**Schéma 1.24**

On notera cependant que la purification par chromatographie sur gel de silice des composés obtenus reste délicate. En effet, on constate une dégradation partielle du produit à purifier.

**Tableau 1.6 : Dérivés de 3-vinylquinoléine préparés**

Composé	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Rdt %*
<b>6a</b>	H	H	H	H	74
<b>6b</b>	H	H	Me	H	68

\* Rendements après purification

Les résultats spectroscopiques de ces composés sont en bon accord avec les structures proposées. L'analyse spectrale en résonance magnétique nucléaire du proton (RMN<sup>1</sup>H), montre, pour les deux composés préparés, trois signaux caractéristiques : un doublet, à environ 5.83 ppm, correspondant au proton du groupement vinylique, un autre signal sous forme d'un doublet à 5.50 ppm caractéristique au deuxième proton vinylique.

Le proton vinylique en position  $\alpha$  par rapport au noyau quinoléique résonne sous forme d'un doublet dédoublé à environ 7.18 ppm ( $J_{\text{H1H2}} = 17.6$  Hz,  $J_{\text{H1H2}'} = 11$  Hz). L'analyse des résultats en spectroscopie Infra-rouge (FT-IR) des composés synthétisés révèle la présence d'une bande caractéristique du groupement fonctionnel majeur correspondant au groupement vinylique à 1616 cm<sup>-1</sup>.

<sup>62</sup> A. Peruga, J. A. Mata, D. Sainz, E. Peris, *J. Organomet. Chem.* **2001**, 637, 191.



## VII. 3. Synthèse des précurseurs de dipôle-1,3:

Comme nous l'avons signalé précédemment, il existe plusieurs méthodes de génération de dipôles. Dans l'étude que nous avons entreprise, nous avons choisi deux approches. La première consiste en une ouverture thermique d'aziridines associées à un noyau quinoléique, tandis que la seconde portera sur l'utilisation d'une réaction de métallation d' $\alpha$ -iminoesters.

### VII.3.1 Préparation des aziridines :

Pour la préparation des aziridines, nous avons choisi une voie d'accès simple. En effet des dérivés de aroyl-2-(2-thionyl) aziridines ont été préparés en deux étapes par K. Matsumoto et J. W. Lown.<sup>63</sup> Pour notre part, nous avons utilisé la même la séquence réactionnelle : ajout du dibrome ( $\text{Br}_2$ ) aux dipolarophiles quinoléiques, suivi d'une réaction d'amination.<sup>64</sup>

#### VII.3.1.1. Préparation des dérivés dibromés :

La première étape consiste à faire réagir les dipolarophiles précédemment préparées (esters et cétones  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturées) avec le dibrome anhydre ( $\text{Br}_2$ ) pour préparer, selon une addition de type 1,2, les dérivés de la 2,3-dibromo-3-quinolylpropanoate d'alkyle. La réaction est illustrée dans le schéma qui suit (schéma 1.25).

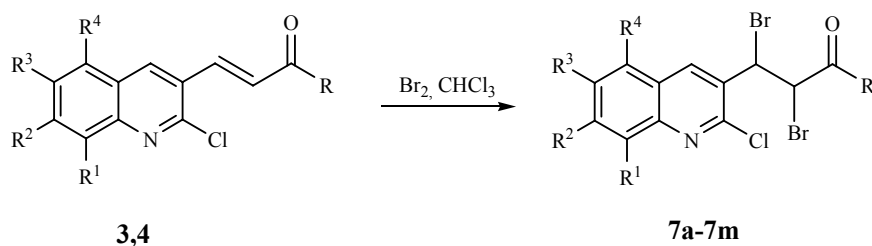


Schéma 1.25

Tableau 1.7 : Dérivés dibromés quinoléiques préparés

Dérivés dibromés	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R	Rdt %*
7a	H	H	H	H	OMe	64
7b	H	H	H	H	OEt	70
7c	H	Me	Me	H	OMe	93
7d	H	Me	Me	H	OEt	67
7e	H	OMe	H	H	OMe	85
7f	H	H	Me	H	OMe	79
7g	H	H	Me	H	OEt	78
7h	Me	H	H	H	OMe	81

<sup>63</sup> J. W. Lown, K. Matsumoto, *Can. J. Chem.* **1970**, 48, 2215.

<sup>64</sup> A. Bouraiou, H. Menasra, A. Debache, S. Rhouati, A. Belfaitah, *J. Soc. Alger. Chim.* **2006**, 16, 171.

<b>7i</b>	Me	H	H	H	OEt	76
<b>7j</b>	H	H	Me	H	2-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	88
<b>7k</b>	Me	H	H	H	2-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	74
<b>7l</b>	H	H	Me	H	3,4-diMeOC <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	85
<b>7m</b>	H	Me	Me	H	2-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	65

\* Rendements après purification

Les structures des dérivés dibromés **7a-7m** ont été confirmées par les méthodes spectroscopiques usuelles (IR, RMN <sup>1</sup>H et RMN <sup>13</sup>C). On retiendra particulièrement, par comparaison avec les chalcones et autres esters α,β-insaturés correspondants, la disparition des signaux des protons éthyléniques H<sub>α</sub> et H<sub>β</sub> et l'apparition de deux nouveaux signaux d'intégration 1 H sous forme de signaux larges, le premier dans l'intervalle 5.89-6.09 ppm ([6.30-6.35]) correspondant à H<sub>β</sub> et le second H<sub>α</sub> entre 4.94 et 5.10 ([5.84-5.98]) ppm pour les esters (chalcones).

### VII.3.1.2. Formation de l'aziridine N-substituée :

Les dérivés dibromés sont facilement convertis en aziridines correspondantes, dans des conditions douces, par l'action d'une amine primaire (cyclohexylamine) suivant la procédure décrite.<sup>63</sup> Les aziridines sont obtenues, avec des rendements variables, sous forme d'un mélange d'isomères *cis/trans* (60/40), rapport déterminé sur le spectre RMN<sup>1</sup>H du mélange isomérique. La réaction est résumée dans le schéma suivant (schéma 1.26) et les résultats obtenus sont exposés dans le tableau 1.8.

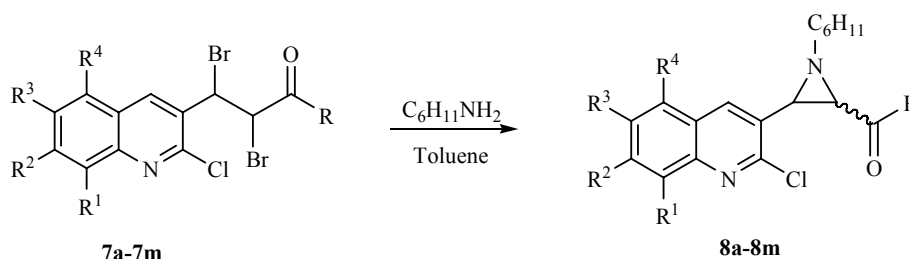


Schéma 1.26

Tableau 1.8 : Dérivés d'aziridines quinolesubstituées préparés

Aziridine	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R	Rdt %*
<b>8a trans</b>	H	H	H	H	OMe	58
<b>8a cis</b>	H	H	H	H	OMe	
<b>8b trans</b>	H	H	H	H	OEt	60
<b>8b cis</b>	H	H	H	H	OEt	
<b>8c trans</b>	H	Me	Me	H	OMe	70
<b>8c cis</b>	H	Me	Me	H	OMe	
<b>8d trans</b>	H	Me	Me	H	OEt	63
<b>8d cis</b>	H	Me	Me	H	OEt	
<b>8e</b>	H	OMe	H	H	OMe	50

<b>8f</b>	H	H	Me	H	OMe	65
<b>8g cis</b>	H	H	Me	H	OEt	35
<b>8h</b>	Me	H	H	H	OMe	74
<b>8i</b>	Me	H	H	H	OEt	54
<b>8j</b>	H	H	Me	H	2-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	45
<b>8k</b>	Me	H	H	H	2-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	63
<b>8l</b>	H	H	Me	H	3,4-diMeC <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	62
<b>8m trans</b>	H	Me	Me	H	2-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	50
<b>8m cis</b>	H	Me	Me	H	2-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	

\* pour le mélange cis / trans

On notera qu'on obtient un mélange de produits inséparables et que l'on n'a pas pu identifier, ou pas de réaction du tout, lors de l'utilisation d'autres amines tels : l'isopropylamine ou l'aniline en remplacement de la cyclohexylamine.

L'action de la cyclohexylamine sur le dérivé dibromé conduit, avec des rendements variables (45 à 74%), à un mélange d'aziridines *cis/trans*.

Les structures de tous les composés préparés ont été confirmées par les méthodes d'analyses usuelles (RMN<sup>1</sup>H, RMN<sup>13</sup>C) et sont en bon accord avec celles proposées.

On a procédé à la séparation des isomères *cis/trans* pour les composés **8a**, **8b**, **8c**, **8d** et **8m** en utilisant deux techniques: la recristallisation dans l'isopropyléther ou la séparation sur une colonne de gel de silice en utilisant comme éluant un mélange de cyclohexane / éther diéthylique dans un rapport 3/1.

La stéréochimie des aziridines est déduite principalement des valeurs des constantes de couplages entre les protons vicinaux H''<sub>2</sub> et H''<sub>3</sub> du petit cycle. La présence du groupement ester (composé **8a-8i**) nous a permis de visualiser correctement la multiplicité de deux protons de l'aziridine (deux doublets entre 2,68 et 3,61 ppm) et de mesurer les constantes de couplage pour les dérivés de stéréochimie *trans* (J=2,7Hz) ainsi que pour les composé de géométrie *cis* (J=6,7 Hz). Par contre dans les composés **8j-8m**, les protons H''<sub>2</sub> et H''<sub>3</sub> apparaissent sous forme d'un système ABq avec les constantes de couplage attendues  $J_{cis} = 6,7 \text{ Hz}$  et  $J_{trans} = 2,6 \text{ Hz}$ .

Le mélange isomérique **8d**, montre en spectroscopie RMN du proton les signaux attendus (voir partie expérimentale). Les constantes de couplages des protons vicinaux de deux aziridines (*cis* et *trans*) sont visualisées correctement.

Pour confirmer les résultats expérimentaux obtenus et définir sans équivoque la stéréochimie des aziridines obtenus, les deux isomères sont séparés par recristallisation fractionnée dans l'éther isopropylique. En effet l'évaporation lente du solvant, au bout de quelques heures, conduit à l'apparition de cristaux blancs nettement visualisables, lesquels

sont filtrés et séchés. Nous avons soumis cet isomère isolé du mélange **8d** à une étude cristallographique par diffraction des rayons X.

Les résultats expérimentaux obtenus, par cette technique d'analyse, montrent bien que l'isomère séparé est le *trans*-3-(2-chloro-6,7-diméthylquinoléin-3-yl)-1-cyclohexylaziridine-2-carboxylate d'éthyle **8d**.<sup>65</sup>

L'essentiel des résultats de cette analyse est exposé dans ce qui suit :

### VII.3.1.3. Etude cristallographique

Le mélange réactionnel **8d** (voir partie expérimentale) est obtenu avec un rendement de 70%, à partir du (2*E*)-3-(2-chloro-6,7-diméthylquinoléin-3-yl) acrylate d'éthyle **4l**. L'analyse du spectre RMN<sup>1</sup>H, montre qu'on obtient bien un mélange de deux isomères dans un rapport de 60/40 pour l'isomère *cis*.

Les monocristaux du composé **8d trans** ont été obtenus par une recristallisation (évaporation lente) dans l'éther isopropylique.

#### a- Etude préliminaire :

Un cristal adéquat pour la diffraction des rayons X mesurant approximativement 0.2×0.05×0.04 mm a été choisi.

#### b- Enregistrement des données de diffraction :

Les mesures des intensités diffractées sont réalisées sur un diffractomètre Nonius KappaCCD. La longueur d'onde utilisée est celle du molybdène ( $\lambda$  K $\alpha$  = 0.71073 Å).

Les intensités diffractées du composé **8d trans** sont traitées à l'aide des logiciels: DENZO, SCALEPACK. La structure a été résolue par les méthodes directes en utilisant SIR2002.

L'affinement de l'ensemble des paramètres structuraux a été réalisé par SHELXL97.

Les résultats (Tableau 1.9 et figure 1.3) ont été obtenues par utilisation de : ORTEP3, et DIAMOND. Les conditions d'enregistrement des intensités diffractées, les données cristallographiques ainsi que les résultats des affinements sont rassemblés dans le tableau 1.9.

---

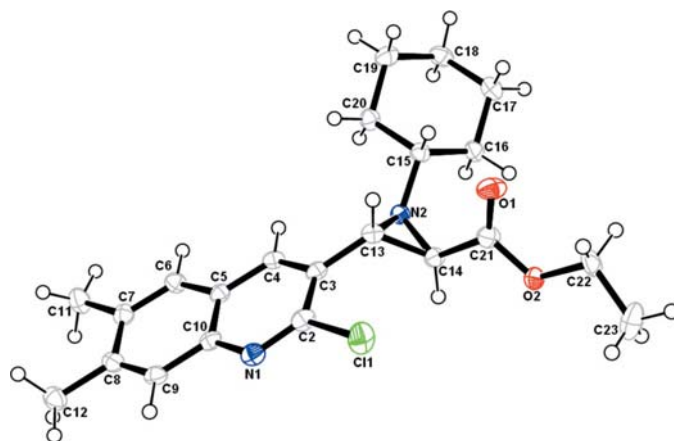
<sup>65</sup> A. Bouraiou, A. Belfaitah, S. Bouacida, P. Benard-Rocherulle, B. Carboni, *Acta Cryst.* **2007**, E63, o1626.

**Tableau 1.9 :** Données cristallographiques et conditions d'enregistrement

Paramètres structuraux	Conditions d'enregistrement	Condition d'affinement
$C_{22}H_{27}ClN_2O_2$ Mr. = 386.91 Triclinique, P1 $a = 9.8735 (8) \text{ \AA}$ $b = 10.5870 (2) \text{ \AA}$ $c = 11.5380 (2) \text{ \AA}$ $a = 68.421 (4)^\circ$ $\beta = 85.758 (4)^\circ$ $\gamma = 65.125 (3)^\circ$ $V = 1012.83 (10) \text{ \AA}^3$ $Z = 2$ Dimensions $0.3 \times 0.05 \times 0.04 \text{ mm}$	Diffractomètre KappaCCD Radiation $K\alpha \text{ Mo}$ , $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ 9080 réflexions mesurées. $T = 100 \text{ (K)}$	325 paramètres $R = 4.9 \%$ $R_w = 16.8 \%$ $S = 1.02$ $\mu = 0.21 \text{ mm}^{-1}$ $\Delta/\rho_{\text{max}} = 0.38 \text{ e \AA}^{-3}$ $\Delta/\rho_{\text{min}} = -0.45 \text{ e \AA}^{-3}$ 4083 réflexions utilisées pour l'affinement

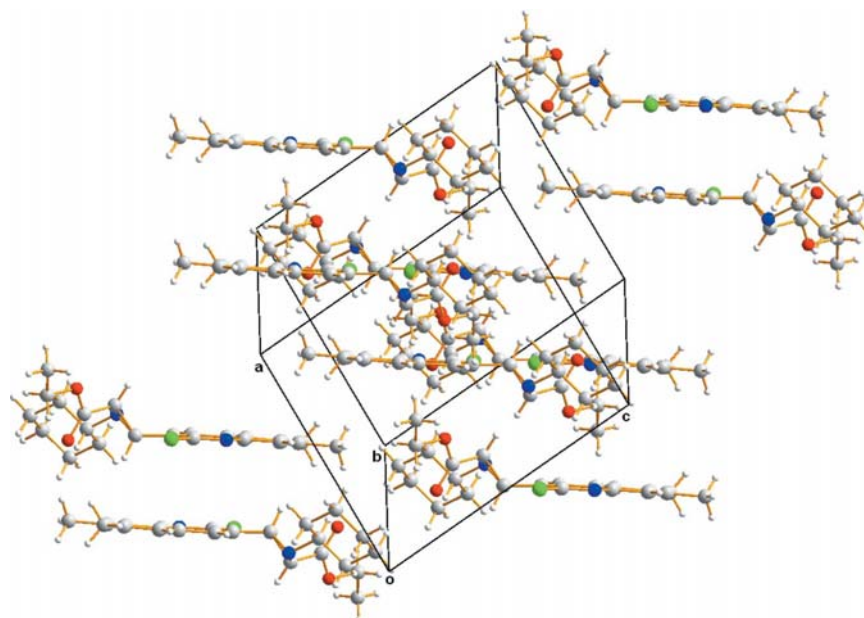
**c- Description de la structure :**

L'analyse des résultats obtenus montre que l'unité asymétrique cristallographique du composé **8d trans** contient un cycle aziridine lié en position 2 à un noyau quinoléique et à un groupement ester en position 3. Ces derniers adoptent une configuration *trans* comme le confirme la représentation graphique (fig. 1.3). La structure cristallographique montre que le groupement cyclohexyle adopte une configuration chaise. Les paramètres géométriques du composé **8d trans** (tableau 1.9) sont en bon accord avec ceux rapportés pour des structures similaires. L'aziridine forme un plan de dièdre de l'ordre de  $51.23$  avec le noyau 2-chloropyridine.



**Figure 1.3 :** ORTEP du composé **8d trans**.

La structure tridimensionnelle de composé **8d trans** est stabilisée via une multitude d'interactions de liaisons intramoléculaires de type hydrogène tel que C-H.....O. Les interactions sont représentées dans la figure 1.4. La structure cristalline peut être décrite par un empilement du noyau quinolyne intercalé entre le groupement cyclohexyle et le groupement ester (Fig. 1.4).



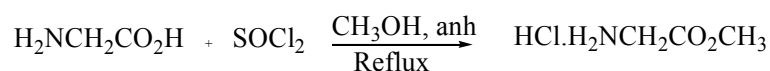
**Figure 1.4 :** Empilement de la structure

### VII.3.2.Préparation du benzylidène iminoester

Les ylures d'azométhine stabilisés sont aisément obtenus, selon les procédures rapportées, en deux étapes, à partir de la glycine. L'une des méthodes décrites et que nous avons choisie consiste à ajouter, à la température ambiante et dans des conditions douces, de la triéthylamine au mélange constitué de benzaldéhyde et de chlorhydrate du glycinate de méthyle en présence du MgSO<sub>4</sub>. La réaction se déroule en deux étapes : <sup>66</sup>

#### VII. 3. 2. 1. Préparation du chlorhydrate du glycinate de méthyle :

Le chlorhydrate de l'ester de l'acide α-aminé est préparé, selon la procédure classique (schéma 1.27), par action du chlorure de thionyle (1.2-1.5 eq.) sur la glycine, au reflux du méthanol anhydre.



**Schéma 1.27**

<sup>66</sup> G. Stork, A. W. Leong, A. M. Touzin, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3491.

### VII. 3. 2. 2. Préparation de l' $\alpha$ -iminoester

L'addition à 0°C, en présence de MgSO<sub>4</sub> anhydre, de triéthylamine fraîchement distillé sous CaH<sub>2</sub>, à un mélange de benzaldéhyde et de chlorhydrate de glycinate de méthyle, dans le dichlorométhane anhydre, conduit à la formation de l'imine correspondante pratiquement pure. Les rendements sont bons et le produit obtenu est directement utilisé dans l'étape suivante sans autre purification.

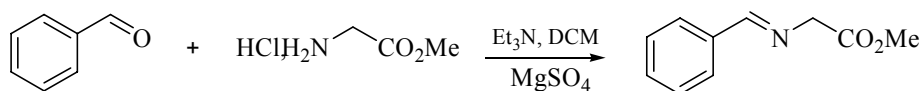


Schéma 1.28

### VIII. Conclusion :

Dans cette première partie, nous avons décrit la synthèse de différents dipolarophiles incorporant le noyau quinolyle dans leurs structures et nous avons utilisé plusieurs méthodes pour la synthèse de ces composés (réaction de Wittig, aldolisation, réaction de Horner-Wadsworth-Emmons). Deux approches ont été exploitées pour la préparation des précurseurs de dipôle-1,3 (ylures d'azométhine). Les aziridines qui sont des précurseurs de dipôle-1,3, sont obtenues selon une séquence réactionnelle bromation/amination. En effet, l'addition de dibrome anhydre aux esters et autres cétones quinoléiques  $\alpha,\beta$ -insaturés suivie d'une réaction d'amination (cyclohexylamine) conduit à un mélange d'aziridines cis/trans dans un rapport 60/40 avec des rendements variables (45 à 74%). La benzylidène aminoacétate de méthyle, l'autre précurseur d'ylure d'azométhine N-métallé, a été également préparé.

Dipolarophiles et dipôles-1,3, représentant les matériaux de base, seront utilisés dans la synthèse d'hétérocycles quinoléiques nouveaux et feront l'objet du prochain chapitre.

# *Partie expérimentale*



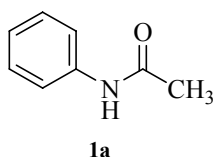
## IX. Partie expérimentale

### 1. Préparation des acétanilides <sup>3</sup>

#### Procédure générale :

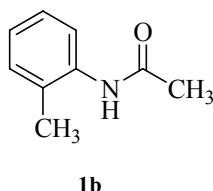
Dans un ballon de 500 mL, on introduit 250 mL d'eau distillée et 10.5 mL (109 mmol., 1.01 eq.) d'acide chlorhydrique concentré (32 %). On ajoute, sous agitation magnétique 108 mmol. (1.0 eq.) de dérivé de l'aniline puis le mélange réactionnel est chauffé à 50°C pendant 10 minutes. Une fois revenu à la 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) :*



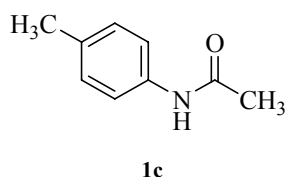
A partir de 10.06 g (108 mmol.) de l'aniline fraîchement distillée et suivant la procédure générale, on obtient 11.97 g de l'acétanilide correspondant (**1a**) sous forme d'un solide blanc. T.fus = 112-114 °C, Rdt = 82 %. **IR**  $\nu_{\max}$  (**KBr**) ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1645 (CO); 3215 (NH).

#### *2-méthylacétanilide (1b):*



11.57 g (108 mmol.) de *o*-toluidine conduisent à la formation de 12.56 g de 2-méthylacétanilide **1b**, sous forme d'un solide blanc. T.fus = 110-113 °C, Rdt = 77 %. **IR**  $\nu_{\max}$  (**KBr**) ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1662 (CO); 3294 (NH).

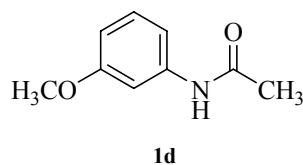
**4-méthylacétanilide(1c) :**



11.57 g (107 mmol.) de 4-méthylaniline, conduisent à la formation de 12.15 g (81 mmol.) de 4-méthylphénylacétamide **1c** correspond, sous forme d'un solide de couleur blanche.

T.fus = 149°C. Rdt = 75%. **IR**  $\nu_{\max}$  (**KBr**) ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1666 (CO); 3294 (NH).

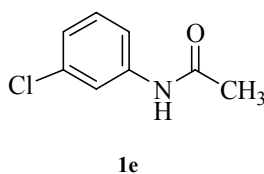
**3-méthoxyacétanilide (1d) :**



13.30 g (108 mmol.) de *m*-anisidine conduisent à 14.27 g de 3-méthoxyacétanilide **1d**, sous forme d'un solide grisâtre.

T.fus = 82-83 °C, Rdt = 80 %. **IR**  $\nu_{\max}$  (**KBr**) ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1654 (CO); 3309 (NH).

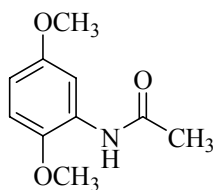
**3-chloroacétanilide (1e) :**



13.71 g (108 mmol.) de *m*-chloroaniline conduisent à 14.07 g de 3-chloroacétanilide **1e**, sous forme d'un solide blanc.

T.fus = 250 °C, Rdt = 77 %. **IR**  $\nu_{\max}$  (**KBr**) ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1655 (CO); 3323 (NH).

**2,5-diméthoxyacétanilide (1f):**

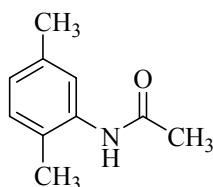


**1f**

15.16 g de 2,5-diméthoxyacétanilide **1f**, sous forme d'un solide bleu-brun, sont obtenus à partir de 16.52 g (108 mmol.) de 2,5-diméthoxyaniline.

T.fus = 70 °C, Rdt = 72 %. **IR**  $\nu_{\max}$  (**KBr**) ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1666 (CO); 3257 (NH).

**2,5-diméthylacétanilide (1g):**

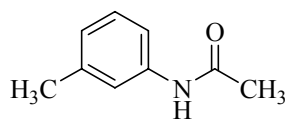


**1g**

13.08 g (108 mmol.) de 2,5-diméthylaniline conduisent à 13.46 g de 2,5-diméthylacétanilide **1g**, sous forme d'un solide blanc.

T.fus = 126 °C, Rdt = 76 %. **IR**  $\nu_{\max}$  (**KBr**) ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1689 (CO); 3428 (NH).

**3-méthylacétanilide (1h):**

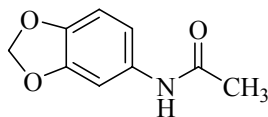


**1h**

11,57 g (0,107mol) de 3-méthylaniline conduit, après recristallisation dans un mélange Eau/éthanol 80/20, à la formation de 10,66g de 3-méthyl acétanilide **1h** sous forme d'un solide blanc.

T.fus. =67°C. Rdt = 66%. **IR**  $\nu_{\max}$  (**KBr**) ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1645 (C=O); 3305(NH).

**3, 4-(déoxyméthylène) acétanilide (1i):**

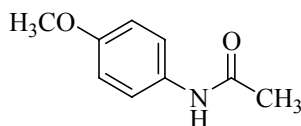


**1i**

14.79 g (0,108mol) de 3,4-déoxyméthylèneaniline conduit, après recristallisation dans un mélange Eau/éthanol 80/20, à la formation de 15.07 g de 3,4-déoxyméthylènacétanilide **1i** sous forme d'un solide blanc.

T.fus. = 126-127°C. Rdt = 78%, **IR**  $\nu_{\max}$  (**KBr**) ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1665.5(C=O); 3325.0 (NH).

**4-méthoxyacétanilide (1j):**

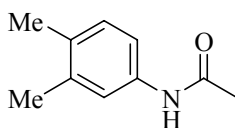


**1j**

Suivant la méthode utilisée précédemment, on obtient, sous forme d'un solide blanc, 15.85g de 4-méthoxyacétanilide **1j** à partir de 13.28 g (108 mmol.) de 4-méthoxyaniline.

T.fus = 132 °C, Rdt = 89 %. **IR**  $\nu_{\max}$ (**KBr**) ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1662 (CO) ; 3325 (NH).

**3,4-diméthylacétanilide (1k):**



**1k**

13.08 g (108 mmol.) de 3,4-diméthylaniline conduit à 11.63 g de 3,4-diméthylacétanilide **1k**, sous forme d'un solide blanc.

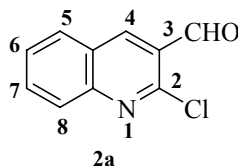
T.fus = 90 °C, Rdt = 65 %. **IR**  $\nu_{\max}$  (**KBr**) ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1697 (CO); 3428 (NH).

## 2. Préparation des dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléines<sup>3</sup>

### 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<sub>3</sub>). Lorsque l'addition est terminée, on abandonne le mélange à la température ambiante durant 30 minutes. On ajoute, ensuite, 54 mmol. (1.0 eq.) de l'acétanilide correspondant et on chauffe le mélange à 75°C pendant une période 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°C. Le précipité formé est filtré, puis lavé plusieurs fois à l'eau. Le produit solide est ensuite recristallisé dans l'acétate d'éthyle.

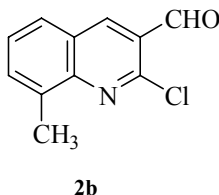
### 2-chloro-3-formylquinoléine (2a):



Rdt = 60 %. T.fus = 143 °C.

**IR**  $\nu_{\max}$ (KBr) (cm<sup>-1</sup>) = 1632 (CO, cétone); **RMN<sup>1</sup>H**  $\delta$  (ppm) (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 10.59 (CHO, s, 1H), 8.80 (H-4, s, 1H), 7.68-8.10 (m, 4H). **RMN<sup>13</sup>C**  $\delta$  (ppm) (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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-8-méthylquinoléine (2b):

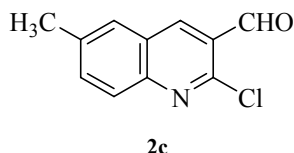


Rdt = 51 %. T.fus = 138 °C.

**IR**  $\nu_{\max}$ (KBr) (cm<sup>-1</sup>) = 1646 (CO, cétone); **RMN<sup>1</sup>H**  $\delta$  (ppm) (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 10.62 (CHO, s, 1H), 8.75 (H-4, s, 1H), 7.85 (H-5, dd, *J* = 8.1 et 2.4, 1H), 7.76 (H-7, dd, *J* = 7.2 et

2.4, 1H), 7.57 (H-6, dd,  $J = 8.1, 7.2$ , 1H), 2.84 (CH<sub>3</sub>, s, 3H). **RMN<sup>13</sup>C  $\delta$  (ppm) (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 189.3 (CHO), 148.8 (C), 148.5 (C), 140.3 (CH), 136.9 (C), 133.5 (CH), 127.7 (C), 127.6 (CH), 126.4 (CH), 125.9 (C), 17.8 (CH<sub>3</sub>).

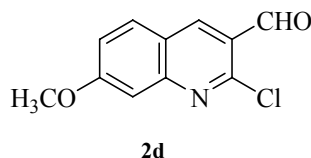
**2-chloro-3-formyl-6-méthylquinoléine (2c) :**



Rdt=65%. T.fus =126 °C.

**IR  $\nu_{\max}$  (KBr) (cm<sup>-1</sup>) =** 1645 (CO, cétone). **RMN<sup>1</sup>H  $\delta$  (ppm) (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 10.57 (CHO, s, 1H), 8.58 (H-4, s, 1H), 7.97 (H-8, d,  $J = 7.7$ , 1H), 7.75 (H-5, d,  $J = 2.3$ , 1H), 7.74 (H-7, dd,  $J = 7.7, 2.4$ , 1H), 2.57 (CH<sub>3</sub>, s, 3H). **RMN<sup>13</sup>C  $\delta$  (ppm) (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 189.3 (CO), 149.2 (C), 148.1 (C), 139.5 (CH), 138.4 (C), 135.9 (CH), 128.3 (C), 128.1 (CH), 126.5 (C), 126.2 (CH), 21.5 (CH<sub>3</sub>).

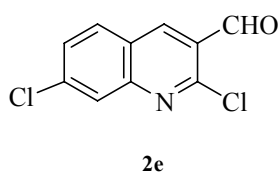
**2-chloro-3-formyl-7-méthoxyquinoléine (2d):**



Rdt = 62 %. T.fus = 193°C.

**IR  $\nu_{\max}$  (KBr) (cm<sup>-1</sup>) =** 1680 (CO, cétone). **RMN<sup>1</sup>H  $\delta$  (ppm) (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 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 (OCH<sub>3</sub>, s, 3H). **RMN<sup>13</sup>C  $\delta$  (ppm) (62.5, MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 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 (OCH<sub>3</sub>).

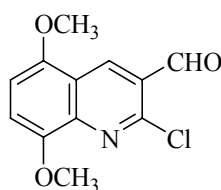
**2-chloro-3-formyl-7-chloroquinoléine (2e):**



Rdt = 21 %. T.fus = 250°C.

**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1686 ( $\text{CO}$ , cétone). **RMN<sup>1</sup>H**  $\delta$  (ppm) (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 10.57 (CHO, s, 1H), 8.76 (H-4, s, 1H), 8.10 (H-8, d,  $J = 2.0$ , 1H), 7.96 (H-5, d,  $J = 8.7$ , 1H), 7.64 (H-6, dd,  $J = 8.7, 2.1$ , 1H). **RMN<sup>13</sup>C**  $\delta$  (ppm) (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 188.8 (CHO), 151.3 (C), 148.0 (C), 140.1 (C), 130.8 (CH), 130.3 (CH), 128.9 (C), 128.6 (C), 126.7 (CH), 124.9 (CH).

**2-chloro-3-formyl-5,8-diméthoxyquinoléine (2f) :**

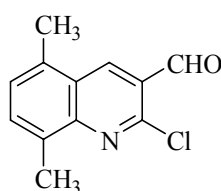


2f

Rdt = 66 %. T.fus = 178 °C.

**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1691 ( $\text{CO}$ , cétone). **RMN<sup>1</sup>H**  $\delta$  (ppm) (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 10.58 (CHO, s, 1H), 9.16 (H-4, s, 1H), 7.18 (H-7, d,  $J = 8.6$ , 1H), 6.86 (H-6, d,  $J = 8.6$ , 1H), 4.08 ( $\text{OCH}_3$ , s, 3H), 4.00 ( $\text{OCH}_3$ , s, 3H) ; **RMN<sup>13</sup>C**  $\delta$  (ppm) (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 189.3 (CHO), 150.1 (C), 148.2 (C), 141.0 (C), 136.0 (CH), 135.9 (CH), 125.7 (C), 120.0 (CH), 112.1 (C), 105.2 (C), 55.7 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.0 ( $\text{OCH}_3$ ).

**2-chloro-3-formyl-5,8-diméthylquinoléine (2g) :**

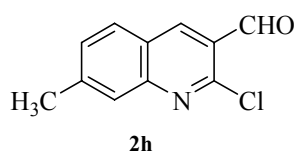


2g

Rdt = 55 %. T.fus = 178 °C.

**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1695 ( $\text{C}=\text{O}$ , cétone). **RMN<sup>1</sup>H**  $\delta$  (ppm) (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 10.59 (CHO, s, 1H), 8.48 (H-4, s, 1H), 7.61 (H-6, d,  $J = 7.5$ , 1H), 7.40 (H-7, d,  $J = 7.5$ , 1H), 2.78 ( $\text{CH}_3$ , s, 3H), 2.76 ( $\text{CH}_3$ , s, 3H). **RMN<sup>13</sup>C**  $\delta$  (ppm) (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 189.6 (CHO), 149.3 (C), 138.9 (CH), 138.2 (C), 136.0 (C), 135.2 (C), 135.1 (CH), 128.9 (CH), 127.7 (C), 125.0 (CH), 18.4 ( $\text{CH}_3$ ), 17.6 ( $\text{CH}_3$ ).

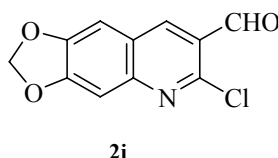
**2-chloro-3-formyl-7-méthylquinoléine (2h):**



Rdt = 57%. T.fus = 144 - 145 °C.

**IR  $\nu_{\max}$  (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ )** = 1643 (CO, cétone) ; **RMN<sup>1</sup>H  $\delta$  (ppm) (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: 10.56 (CHO, s, 1H), 8.77 (H-4, s, 1H), 8.03 (H-5, d, J=9.0, 1H), 7.72 (H-8, s, 1H), 7.50 (H-6, d, J=9.0, 1H), 2.19 (CH<sub>3</sub>, s, 3H). **RMN<sup>13</sup>C  $\delta$  (ppm) (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : 189.3 (C), 149.23 (C), 148.1 (C), 139.5 (C), 138.4 (CH), 135.9 (CH), 128.3 (CH), 128.1 (C), 126.5 (C), 126.2 (CH), 22.8 (CH<sub>3</sub>).

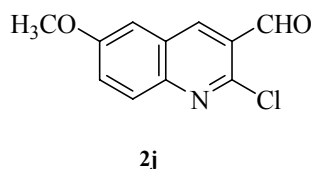
**2-chloro-3, 4-(déoxyméthylène)-3-formylquinoléine (2i):**



Rdt = 63%. T.fus = 226-228 °C.

**IR  $\nu_{\max}$  (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ )** = 1685.7 (CO, cétone) ; **RMN<sup>1</sup>H  $\delta$  (ppm) (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: 10.49 (CHO, s, 1H), 8.53 (H-4, s, 1H), 7.27 (H-5, s, 1H), 7.17 (H-8, s, 1H), 6.19 (OCH<sub>2</sub>O, s, 2H). **RMN<sup>13</sup>C  $\delta$  (ppm) (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : 189.3 (C), 149.2 (C), 148.9 (C), 145.4 (C), 138.4 (C), 135.9 (CH), 130.1 (C), 128.3 (CH), 105.3 (CH), 104.0 (CH), 102.6 (OCH<sub>2</sub>O).

**2-chloro-3-formyl-6-méthoxyquinoléine (2j) :**



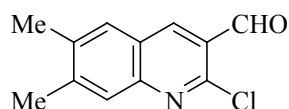
Rdt = 50 %. T.fus = 146 °C.

**IR  $\nu_{\max}$  (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ )** = 1639 (CO, cétone); **RMN<sup>1</sup>H  $\delta$  (ppm) (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: 10.55 (CHO, s, 1H), 8.58 (H-4, s, 1H), 7.79 (H-8, d, J = 9.2, 1H), 7.53 (H-7, dd, J = 9.2, 2.8, 1H),



7.18 (H-5, d,  $J=2.8$ , 1H), 3.94 (OCH<sub>3</sub>, s, 3H). **RMN<sup>13</sup>C  $\delta$  (ppm) (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : 189.3 (CHO), 158.6 (C), 147.5 (C), 145.6 (C), 138.5 (CH), 129.7 (C), 127.6 (CH), 126.5 (C), 126.2 (CH), 106.1 (CH), 55.7 (OCH<sub>3</sub>).

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



2k

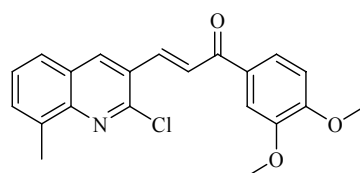
Rdt = 82 %. T.fus = 158-160 °C.

**IR  $\nu_{\max}$  (KBr) (cm<sup>-1</sup>)** = 1663 (CO, cétone); **RMN<sup>1</sup>H  $\delta$  (ppm) (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: 10.52 (CHO, s, 1H), 8.64 (H-4, s, 1H), 7.80 (H-8, s, 1H), 7.70 (H-5, s, 1H), 2.52 (CH<sub>3</sub>, s, 3H), 2.51 (CH<sub>3</sub>, s, 3H); **RMN<sup>13</sup>C  $\delta$  (ppm) (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : 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), 20.9 (CH<sub>3</sub>), 19.9 (CH<sub>3</sub>).

### 3. Préparation des chalcones quinoléiques

Dans un ballon de 100 mL, on introduit 5 mL d'éthanol 95% et (520 mg, 13 mmol) NaOH 10%. On refroidit le mélange réactionnel à 0°C puis on ajoute successivement 500 mg (2.61 mmol) de dérivé de 2-chloro-3-formylquinoléine et 1 eq. de dérivé de l'acétophénone (2.61 mmol) puis le mélange est ensuite abandonné à la température ambiante pendant 24 h. Le résidu obtenu est versé sur 100 mL de l'eau glacée, puis acidifié lentement avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique (1N) jusqu'à pH=1. Le précipité formé est alors filtré et séché à l'air libre.

**(E) -1-o-tolyl -3-(2-chloro-8-méthylquinoléin-3-yl) prop-2-en-1-one (3a) :**

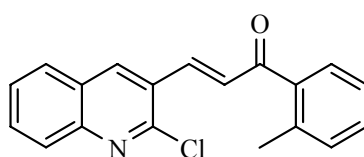


3g

Rdt = 94%. T.fus = 167°C.

**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1645 (CO, cétone); **RMN**  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.48 (s, 1H), 8.00 (d,  $J=16.1$ , 1H), 7.75 (d,  $J=8.88$ , 1H), 7.52 (dd,  $J=9.1$ , 2.4, 1H), 7.50-7.40 (m, 3H), 7.40 (td,  $J=9.0$ , 2.4, 1H), 7.25 (d,  $J=16.1$ , 1H), 6.89 (dd,  $J=9.1$ , 1.2, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.50 (s, 3H); **RMN**  $^{13}\text{C}$   $\delta$  (ppm) (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 195.2 (C=O), 149.1 (C), 147.1 (C), 140.5 (CH), 138.2 (C), 137.4 (C), 136.7 (CH), 136.4 (CH), 131.7 (C), 131.5 (CH), 130.9 (CH), 130.2 (C), 128.4 (CH), 127.4 (CH), 127.3 (C), 127.0 (CH), 125.8 (CH), 125.5 (CH), 20.4 (CH<sub>3</sub>), 17.7 (CH<sub>3</sub>). **HRMS (EI)**:  $m/z$  [ $\text{M}^+$ ] Calc. pour  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{NO}^{35}\text{Cl}$ : 321.09204; trouvé: 321.0928.

**(E)-1-o-tolyl -3-(2-chloroquinoléin-3-yl) prop-2-en-1-one (3b):**

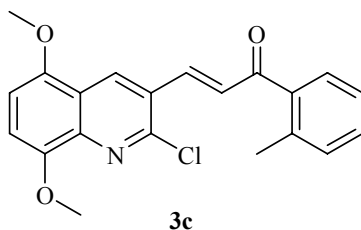


**3b**

Rdt = 88%. T.fus = 120°C.

**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1685 (CO, cétone); **RMN**  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.50 (s, 1H), 7.95 (d,  $J=16.0$ , 1H), 7.79 (dd,  $J=8.7$ , 8.4, 1H), 7.52 (dd,  $J=9.1$ , 2.2, 1H), 7.50-7.32 (4H, m), 7.37 (dd,  $J=9.4$ , 1.9, 1H), 7.29 (d,  $J=16.0$ , 1H), 6.82 (td,  $J=9.1$ , 2.2, 1H), 2.50 (s, 3H) ; **RMN**  $^{13}\text{C}$   $\delta$  (ppm) (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 195.2 (C=O), 150.2 (C), 147.8 (C), 140.1 (CH), 138.1 (C), 137.5 (C), 137.3 (CH), 136.1 (CH), 133.4(CH), 132.0 (CH), 131.6 (CH), 131.4 (CH), 131.3 (C), 130.6 (CH), 129.9 (CH), 127.2 (C), 125.5 (CH), 124.8 (CH), 20.4 (CH<sub>3</sub>). **HRMS (EI)**:  $m/z$  [ $\text{M}^+$ ] Calc. pour  $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{NO}^{35}\text{Cl}$ : 307.07639; trouvé: 307.0769.

**(E)-1-o-tolyl -3-(2-chloro-5,8-diméthoxyquinoléin-3-yl) prop-2-en-1-one (3c):**



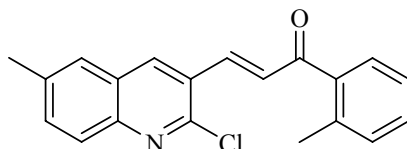
**3c**

Rdt = 87%. T.fus = 170 °C.

**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1672 (CO, cétone); **RMN**  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.90 (s, 1H), 7.97 (d,  $J=16.0$ , 1H), 7.60 (d,  $J=7.2$ , 1H), 7.49 (d,  $J=7.4$ , 1H), 7.19-7.42 (m, 3H), 7.05 (d,  $J=16.0$ , 1H), 6.89 (d,  $J=9.0$ , 1H), 4.04 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 2.51 (s, 3H) ; **RMN**  $^{13}\text{C}$   $\delta$  (ppm)

(75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 197.5 (C=O), 151.3 (C), 148.9 (C), 148.4 (C), 140.6 (CH), 138.7 (C), 135.6 (CH), 132.1 (C), 131.5 (C), 131.5 (CH), 130.9 (CH), 130.4 (C), 128.4 (CH), 127.9 (CH), 125.5 (CH), 121.8 (C), 109.8 (CH), 104.8 (CH), 56.2 (OCH<sub>3</sub>), 55.8 (OCH<sub>3</sub>), 20.4 (CH<sub>3</sub>). **HRMS (EI):** m/z [M<sup>+</sup>] Calc. pour C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>3</sub><sup>35</sup>Cl: 367.09752; trouvé: 367.0961.

**(E)-1-o-tolyl-3-(2-chloro-6-méthylquinoléin-3-yl) prop-2-en-1-one (3d):**

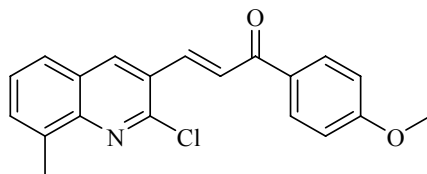


**3d**

Rdt = 91%. T.fus = 144 °C.

**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr) (cm<sup>-1</sup>) = 1654 (CO, cétone); **RMN** <sup>1</sup>H  $\delta$  (ppm) (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,41 (s, 1H), 7,90 (d, J=16,0, 1H), 7,90 (d, J=8,3, 1H), 7,60-7,55 (m, 5H), 7,32 (d, J=16,0, 1H), 7,00 (dd, J=8,4, 2,2, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,66 (s, 3H). **RMN** <sup>13</sup>C  $\delta$  (ppm) (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 197,8 (C=O), 150,1 (C), 146,6 (C), 140,5 (CH), 138,2 (C), 136,0 (C), 136,5 (CH), 135,4 (CH), 131,7 (C), 131,5 (CH), 130,9 (CH), 130,2 (C), 128,4 (CH), 128,1 (CH), 127,4 (C), 127,0 (CH), 125,6 (CH), 125,2 (CH), 20,4 (CH<sub>3</sub>), 18,1 (CH<sub>3</sub>). **HRMS (EI):** m/z [M<sup>+</sup>] Calc. pour C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>NO<sup>35</sup>Cl: 321.09204; trouvé: 321.0928.

**(E)-1-(4-méthoxyphényl)-3-(2-chloro-8-méthylquinoléin-3-yl)prop-2-en-1-one (3e):**



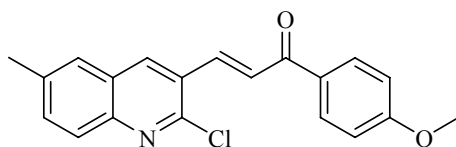
**3e**

Rdt = 97%. T.fus = 134 °C.

**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr) (cm<sup>-1</sup>) = 1662 (CO, cétone); **RMN** <sup>1</sup>H  $\delta$  (ppm) (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,50 (s, 1H), 8,15 (d, J=15,9, 1H), 8,14 (d, J=8,8, 2H), 7,77-7,67 (m, 3H), 7,60 (d, J=15,9, 1H), 7,00 (d, J=8,8, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,75 (s, 3H); **RMN** <sup>13</sup>C  $\delta$  (ppm) (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 187,7 (C=O), 163,6 (C), 149,7 (C), 149,3 (C), 147,0 (C), 138,7 (CH), 136,6 (CH), 136,3 (C), 131,5 (CH), 131,0 (CH), 130,5 (C), 130,3 (CH), 127,7 (2×CH), 127,3 (CH), 127,0 (C), 113,9

(2×CH), 55.5 (OCH<sub>3</sub>), 17.7 (CH<sub>3</sub>). **HRMS (EI):** m/z [M<sup>+</sup>] Calc. pour C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub><sup>35</sup>Cl: 337.08696; trouvé: 337.0869.

**(E)-1-(4-méthoxyphényl)-3-(2-chloro-6-méthoxyquinoléin-3-yl)prop-2-en-1-one (3f):**

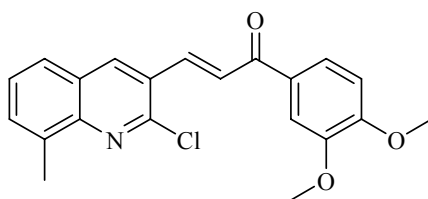


3f

Rdt = 90%. T.fus = 142°C.

**IR v<sub>max</sub> (KBr)** (cm<sup>-1</sup>) = 1653 (CO, cétone); **RMN <sup>1</sup>H δ (ppm) (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 8.56 (s, 1H), 8.21 (d, J=15.9, 1H), 7.57 (d, J=8.6, 1H), 7.55 (d, J=8.7, 2H), 7.22 (d, J=8.9, 1H), 7.15 (d, J=15.9, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.75 (d, J=8.6, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.73 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C δ (ppm) (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 195.8 (C=O), 162.5 (C), 155.4 (C), 142.7 (C), 142.5 (C), 137.9 (C), 134.4 (CH), 132.6 (C), 131.5 (CH), 131.8 (CH), 127.0 (CH), 126.2 (C), 125.9 (2xCH), 121.6 (CH), 113.1 (2xCH), 108.6 (CH), 55.5 (OCH<sub>3</sub>), 54.4 (OCH<sub>3</sub>). **HRMS (EI):** m/z [M<sup>+</sup>] Calc. pour C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>3</sub><sup>35</sup>Cl: 353.08187; trouvé: 353.0825.

**(E)-1-(3,4-diméthoxyphényl)-3-(2-chloro-8-méthylquinoléin-3-yl)prop-2-en-1-one(3g):**

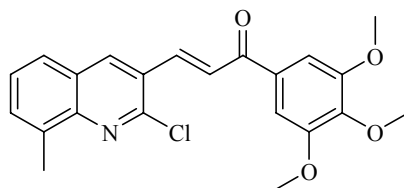


3g

Rdt = 90%. T.fus = 185°C.

**IR v<sub>max</sub> (KBr)** (cm<sup>-1</sup>) = 1658 (C=O, cétone); **RMN <sup>1</sup>H δ (ppm) (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 8.50 (s, 1H), 8.25 (d, J=15.7, 1H), 7.75-7.67 (m, 4H), 7.52 (d, J=15.7, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.00 (d, J=8.4, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 2.78 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C δ (ppm) (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 195.5 (C=O), 153.5 (C), 150.0 (C), 149.2 (C), 146.9 (C), 145.7 (CH), 138.7 (CH), 136.6 (C), 136.4 (CH), 136.3 (CH), 131.5 (C), 130.8 (CH), 128.6 (C), 127.7 (CH), 127.3 (C), 124.9 (CH), 110.7 (CH), 109.8 (CH), 56.2 (OCH<sub>3</sub>), 56.1 (OCH<sub>3</sub>), 17.7(CH<sub>3</sub>). **HRMS (EI):** m/z [M<sup>+</sup>] Calc. pour C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>3</sub><sup>35</sup>Cl: 367.09752; trouvé: 367.0997.

**(E)-1-(3,4,5-triméthoxyphényl)-3-(2-chloro-8-méthylquinoléin-3-yl)prop-2-en-1-one (3h):**

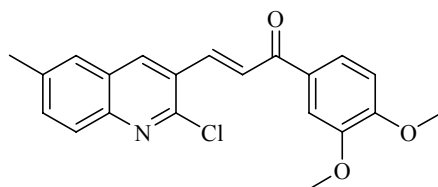


**3h**

Rdt = 72 %. T.fus = 125 °C.

**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1656 (CO, ketone); **RMN**  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.49 (s, 1H), 8.20 (d,  $J=15.5$ , 1H), 7.89 (d,  $J=7.1$ , 1H), 7.40 (d,  $J=7.4$ , 1H), 7.34 (d,  $J=7.1$ , 1H), 7.09 (d,  $J=15.5$ , 1H), 6.89 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.83 (s, 6H), 2.65 (s, 3H); **RMN**  $^{13}\text{C}$   $\delta$  (ppm) (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 195.0 (C=O), 151.7 (C), 148.9 (C), 144.3 (C), 143.5 (C), 136.3 (C), 136.2 (CH), 136.0 (C), 132.4 (C), 131.3 (CH), 130.4 (C), 128.9 (CH), 128.1 (CH), 127.4 (CH), 127.3 (C), 125.4 (CH), 105.6 (2 $\times$ CH), 59.9 (OCH<sub>3</sub>), 55.9 (OCH<sub>3</sub>), 54.9 (OCH<sub>3</sub>), 17.8 (CH<sub>3</sub>). **HRMS (EI):** m/z [ $\text{M}^+$ ] Calc. pour  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{NO}_4^{35}\text{Cl}$ : 367.09752; trouvé: 367.0997.

**(E)-1-(3,4-Diméthoxyphényl)-3-(2-chloro-6-méthylquinoléin-3-yl)prop-2-en-1-one (3i):**

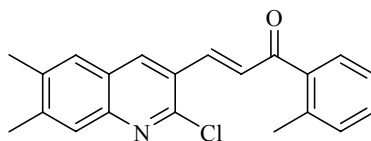


**3i**

Rdt = 91%. T.fus = 148°C.

**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1659 (C=O, cétone) ; **RMN**  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 8.40 (s, 1H), 8.25 (d,  $J=15.6$ , 1H), 7.95 (d,  $J=8.6$ ), 7.50-7.75 (m, 3H), 7.52 (d,  $J=15.6$ , 1H), 7.54 (s, 1H), 7.00 (d,  $J=8.9$ , 1H), 4.00 (s, 6H), 2.57 (s, 3H). **RMN**  $^{13}\text{C}$   $\delta$  (ppm) (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 196.0 (CO), 153.5 (C), 149.5 (C), 149.3 (C), 146.4 (C), 138.7 (CH), 138.5 (C), 137.7 (CH), 135.5 (C), 133.8 (CH), 130.7(CH), 128.0 (C), 127.0 (CH), 126.7 (C), 125.9 (CH), 123.3 (CH), 110.7 (CH), 109.9 (CH), 56.1 (OCH<sub>3</sub>), 56.0 (OCH<sub>3</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>).

**(E)-1-(2-méthylphényl)-3-(2-chloro-6,7-diméthylquinoléin-3-yl)prop-2-en-1-one (3j):**



**3j**

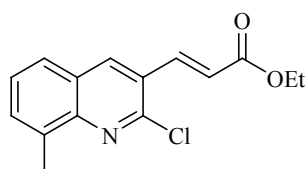
Rdt = 89%. T. fus = 150°C.

**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1658 (CO, cétone) ; **RMN**  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 8.38 (s, 1H), 7.91 (d, J=16.0, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.58-7.61 (m, 2H), 7.59 (m, 1H), 7.45 (td, J=7.5, 1.5, 1H), 7.38-7.30 (m, 3H), 7.22 (d, J=16.0, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.49 (s, 3H) . **RMN**  $^{13}\text{C}$   $\delta$  (ppm) (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 192,0 (C=O), 149,0 (C), 149,5 (C), 143,6 (C), 146,4 (C), 138,7 (CH), 138,5 (C), 137,7 (CH), 135,5 (C), 133,8 (CH), 130,7 (CH), 128,0 (C), 127,0 (CH), 125,7 (C), 125,1 (CH), 123,3 (CH), 118,9(CH), 115,9 (CH), 21,6 ( $\text{CH}_3$ ), 21,5 ( $\text{CH}_3$ ), 21,4 ( $\text{CH}_3$ ).

#### 4. Préparation des esters quinoléiques $\alpha$ , $\beta$ -insaturés

26.3 mg (1.1 mmol) d'une solution de 50% NaH, en suspension dans l'huile, dans 20 mL de DME sont ajoutés, à 0°C et sur une durée de 20 min, à (1.1 mmol) de diéthylphosphonoacetate de méthyle (éthyle). Le mélange est laissé sous agitation pendant 30 minutes, et 191.6 mg (1 mmol) de dérivé de 2-chloro-3-formylquinoléine sont additionnés, ensuite on porte au reflux du DME pendant 1.5 h. Une fois revenu à la température ambiante, on ajoute une petite quantité de l'eau et on extrait le produit recherché avec le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3×40mL). Les phases organiques sont réunies, séchées sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhydre et le solvant est ensuite éliminé à l'évaporateur rotatif.

**(2E)-3-(2-chloro-8-méthylquinoléin-3-yl) acrylate d'éthyle 4a.**



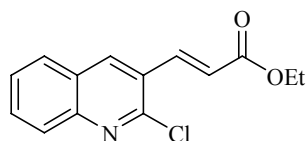
**4a**

Rdt = 54%. T. fus = 70°C.

**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1706 (CO, ester); **RMN**  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 8.35 (s, 1H), 8.15 (d, J=16.0, 1H), 7.70 (dd, J=8.0, 1.5, 1H), 7.61-7.68 (m, 1H), 7.49 (dd, J=8.0, 7.8,

1H), 6.58 (d, J=16.0, 1H), 4.34 (q, J=7.1, 2H), 2.82 (s, 3H), 1.39 (t, J=7.1, 3H). **RMN <sup>13</sup>C δ (ppm) (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : 165.9 (C=O), 148.8 (C), 139.4 (C), 136.5 (CH), 136.2 (CH), 136.1 (CH), 131.5 (CH), 127.3 (CH), 126.9 (C), 125.9 (CH), 125.8 (C), 122.2 (CH), 60.8 (OCH<sub>2</sub>), 17.7 (CH<sub>3</sub>), 14.2 (CH<sub>3</sub>). **MS m/z (E.I) (intensité rel. %)** 275 (M<sup>+</sup>, 12), 241 (5), 240 (34), 230 (10), 213 (13), 212 (100), 184 (24), 167 (7), 166 (29), 140 (17), 139 (20), 115 (9), 101 (8), 89 (5), 84 (14), 83 (14), 69(14).

**(2E)-3-(2-chloroquinoléin-3-yl) acrylate d'éthyle (4b):**

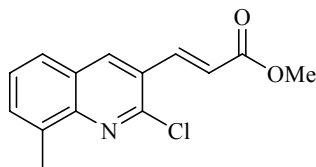


4b

Rdt=70% T.fus = 113°C.

**IR ν<sub>max</sub> (KBr) (cm<sup>-1</sup>)** = 1712 (C=O, ester); **RMN <sup>1</sup>H δ (ppm) (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : 8.37 (s, 1H), 8.12 (d, J=16.0, 1H), 8.08 (dd, J=8.3, 1.5, 1H), 7.85 (dd, J=8.3, 1.5, 1H), 7.76 (ddd, J=8.3, 7.2, 1.5, 1H), 7.62 (ddd, J=8.3, 7.2, 1.5, 1H), 6.57 (d, J=16.0, 1H), 4.32 (q, J=7.1, 2H), 1.37 (t, J=7.1, 3H). **RMN <sup>13</sup>C δ (ppm) (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : 165.9 (C), 149.9 (C), 147.7 (C), 139.1 (CH), 136.0 (CH), 131.5 (CH), 128.3 (C), 127.9 (CH), 127.6 (CH), 127.4 (CH), 126.9 (CH), 122.7 (C), 60.9 (OCH<sub>2</sub>), 14.2 (CH<sub>3</sub>). **MS m/z (E.I) (intensité rel. %)** 261 (M<sup>+</sup>, 9), 227(6), 226(43), 218 (5), 216 (15), 199 (12), 198 (100), 170 (28), 153(12), 152(64), 127(6), 126(11), 125(17), 108(5), 101(7), 99(5), 94(6), 77(8), 76(22), 75(9), 63(10), 51(5).

**(2E)-3-(2-chloro-8-méthylquinoléin-3-yl) acrylate de Méthyle (4c) :**



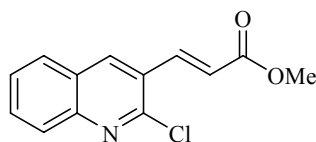
4c

Rdt = 91%. T.fus = 115°C.

**IR ν<sub>max</sub> (KBr) (cm<sup>-1</sup>)** = 1725 (CO, ester), **RMN <sup>1</sup>H δ (ppm) (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: 8.25 (s, 1H), 8.14 (d, J=16.0, 1H), 7.82 (dd, J=7.1, 2.3, 1H), 7.74 (dd, J=7.1, 2.4, 1H), 7.55 (t, J=7.1, 1H), 6.53 (d, J=16.0, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.75 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C δ (ppm) (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** :

166,4 (CO), 148,5 (C), 139,7 (C), 136,6 (CH), 136,2 (C), 131,6 (CH), 131,0 (CH), 127,3 (C), 126,9 (CH), 125,9 (CH), 125,8 (C), 121,8 (CH), 51,9 (OCH<sub>3</sub>), 17,7 (CH<sub>3</sub>),

**(2E)-3-(2-chloroquinoléin-3-yl) acrylate de méthyle (4d):**

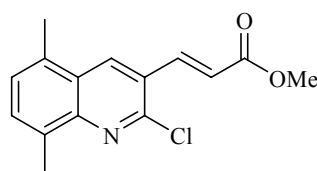


**4d**

Rdt = 66%. T.fus = 162-163°C.

**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr) (cm<sup>-1</sup>) = 1711 (CO, ester); **RMN** <sup>1</sup>H  $\delta$  (ppm) (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.30 (s, 1H), 8.05 (d, J=15.9, 1H), 7.90 (dd, J=8.4, 2.4 1H), 7.78 (dd, J=8.4, 2.4, 1H), 7.70 (dd, J=8.5, 2.4, 1H), 7.54 (dd, J=8.6, 2.4, 1H), 6.50 (d, J=15.9, 1H), 3.80 (s, 3H). **RMN** <sup>13</sup>C  $\delta$  (ppm) (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 165.3 (CO), 148.9 (C), 146.9 (C), 138.5 (CH), 135.0 (CH), 130.5 (CH), 127.4 (C), 126.9 (CH), 126.6 (CH), 126.3 (CH), 125.9 (C), 121.2 (CH), 52.2 (OCH<sub>3</sub>).

**(E)-3-(2-chloro-5,8-diméthylquinoléin-3-yl) acrylate de méthyle (4e):**



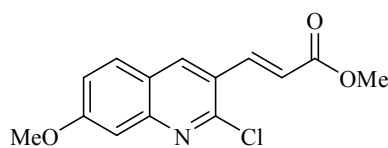
**4e**

Rdt= 93%. T.fus = 122°C.

**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr) (cm<sup>-1</sup>) = 1710 (CO, ester); **RMN** <sup>1</sup>H  $\delta$  (ppm) (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.51 (s, 1H), 8.19 (d, J = 16.0, 1H), 7.52 (d, J = 8.5, 1H), 7.30 (d, J = 8.5, 1H), 6.62 (d, J = 16.0, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.72 (s, 3H); **RMN** <sup>13</sup>C  $\delta$  (ppm) (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 166.4 (CO), 148.4 (C), 147.5 (C), 140.1 (CH), 136.6 (C), 134.5 (C), 132.9 (CH), 132.7 (C), 131.4 (CH), 127.8 (CH), 121.7 (CH), 126.2 (C), 52.0 (OCH<sub>3</sub>), 18.5 (CH<sub>3</sub>), 17.6 (CH<sub>3</sub>); **HRMS** (EI): m/z [M<sup>+</sup>] Calc.pour C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub><sup>35</sup>Cl: 275.0713; trouvé: 275.0711. **MS** m/z (EI) (intensité rel %) 275 (M<sup>+</sup>, 15), 244 (5), 241 (16), 240 (100), 225 (12), 224 (6), 212 (13), 197 (7), 180 (10), 154 (5), 153 (9), 152 (13), 151 (6), 127 (7), 115 (6), 101 (6), 90 (13), 89 (11), 77 (12), 76 (15), 75 (6), 63 (6).



**(2E)-3-(2-chloro-7-méthoxyquinoléin-3-yl) acrylate de méthyle (4f):**

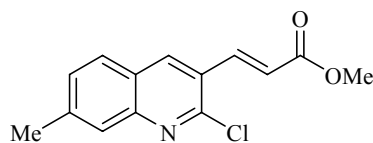


**4f**

Rdt = 74%. T.fus = 142-145°C.

**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1712 (CO, ester). **RMN**  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.26 (s, 1H), 8.09 (d,  $J=15.9$ , 1H), 7.70 (d,  $J=8.9$ , 1H), 7.50 (dd,  $J=8.9$ , 2.4, 1H), 7.29 (d,  $J=2.4$ , 1H), 6.50 (d,  $J=15.9$ , 1H), 3.94 (s, 3H), 3.85 (s, 3H). **RMN**  $^{13}\text{C}$   $\delta$  (ppm) (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 169.8 (CO), 161.1 (C), 151.8 (C), 149.2 (C), 141.3 (CH), 136.8 (CH), 133.6 (CH), 129.4 (C), 125.4 (CH), 123.1 (C), 121.0 (CH), 106.6 (CH), 56.0 ( $\text{OCH}_3$ ), 51.5 ( $\text{OCH}_3$ ). **HRMS (E.I)**  $[\text{M}]^+$ . Calc. pour  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{ClNO}_3 = 227.05057$ , trouvé 227.0511.

**(2E)-3-(2-chloro-7-méthylquinoléin-3-yl) acrylate de méthyle (4g):**

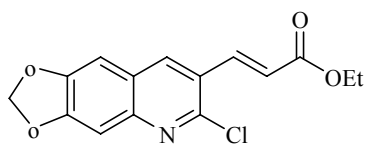


**4g**

Rdt = 70%. T.fus = 142°C.

**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1713 (CO, ester); **RMN**  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.60 (s, 1H), 8.24 (d,  $J=15.9$ , 1H), 7.80 (d,  $J=8.8$ , 1H), 7.80 (s, 1H), 7.42 (d,  $J=8.8$ , 1H), 6.58 (d,  $J=15.9$ , 1H), 3.88 (s, 3H), 2.55 (s, 3H). **RMN**  $^{13}\text{C}$   $\delta$  (ppm) (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 162.7 (CO), 148.5(C), 146.7(C), 138.0 (CH), 134.8 (CH), 130.6 (CH), 127.2 (C), 126.7 (CH), 126.3 (CH), 121.3 (C), 120.3 (CH), 116.3 (C), 52.0 ( $\text{OCH}_3$ ), 23.0 ( $\text{CH}_3$ ). **HRMS (E.I)**  $[\text{M}-\text{Cl}]^+$  calc. pour  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{ClNO}_2 = 226.08680$ , trouvé 226.0873.

**(2E)-3-(2-chloro-6,7-déoxyméthylènequinoléin-3-yl) acrylate d'éthyle (4h):**

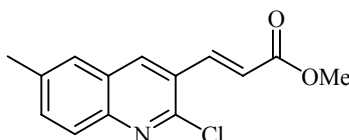


**4h**

Rdt = 64%. T.fus = 168-170°C.

**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1709 (CO, ester); **RMN**  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.01 (s, 1H), 7.94 (d,  $J=16.0$ , 1H), 7.14 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.38 (d,  $J=16.0$ , 1H), 6.06 (s, 2H), 4.21 (q,  $J=7.1$ , 2H), 1.28 (t,  $J=7.1$ , 3H). **RMN**  $^{13}\text{C}$   $\delta$  (ppm) (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 165.0 (CO), 151.4 (C), 147.6 (C), 146.9 (C), 145.5 (C), 138.2 (CH), 133.4 (CH), 124.0 (C), 123.0 (C), 120.4 (CH), 104.0 (CH), 101.6 (CH), 101.3 ( $\text{OCH}_2$ ), 59.8 ( $\text{OCH}_2$ ), 13.2 ( $\text{CH}_3$ ).

**(2E)-3-(2-chloro-6-méthylquinoléin-3-yl) acrylate de méthyle (4i):**

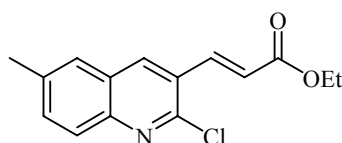


4i

Rdt=87%. T.fus = 135°C.

**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1712  $\text{cm}^{-1}$  (CO, ester); **RMN**  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.26 (s, 1H), 8.18 (d,  $J=16.0$ , 1H), 7.97(d,  $J=9.2$ , 1H), 7.75 (d,  $J=2.3$ , 1H), 7.74 (dd,  $J=9.2$ , 2.2, 1H), 6.58 (d,  $J=16.0$ , 1H), 3.98 (s, 3H), 2.50 (s, 3H). **RMN**  $^{13}\text{C}$   $\delta$  (ppm) (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 166.8 (CO), 149.4 (C), 146.8 (C), 140.0 (CH), 138.2 (C), 135.8 (CH), 134.2 (CH), 128.4 (CH), 127.5 (C), 127.3(C), 127.1(CH), 122.3 (CH), 52.4 ( $\text{CH}_3$ ), 21.9 ( $\text{CH}_3$ ). **MS m/z (E.I)** (intensité rel.%) 261 ( $\text{M}^+$ , 8), 227(14), 226(100), 211(6), 199(3), 198(26), 183(8), 167(6), 166(30), 164(3), 140(18), 139(14), 115(9), 113(3), 102(3), 101(12), 89(5), 84(11), 83(23), 69(15), 63(7).

**(2E) -3-(2-chloro-6-méthylquinoléin-3-yl) acrylate d'éthyle (4j):**



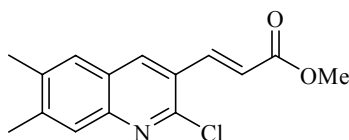
4j

Rdt = 80%. T.fus = 110°C.

**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1722 (CO, ester); **RMN**  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.28 (s, 1H), 8.10 (d,  $J=16.0$ , 1H), 7.89 (d,  $J=8.6$ , 1H), 7.60 (dd,  $J=8.6$ , 1.4, 1H), 7.54 (d,  $J=16.0$ , 1H), 4.32 (q,  $J=7.1$ , 2H), 2.54 (s, 3H), 1.38 (t,  $J=7.1$ , 3H). **RMN**  $^{13}\text{C}$   $\delta$  (ppm) (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :

165.9 (CO), 149.0 (C), 140.6 (C), 139.6 (C), 138.9 (CH), 138.9.7 (CH), 136.2 (CH), 133.4 (CH), 126.7 (CH), 122.4 (CH) 60.9 (OCH<sub>2</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>), 14.3 (CH<sub>3</sub>).

**(2E)-3-(2-chloro-6,7-diméthylquinoléin-3-yl) acrylate de méthyle (4k):**

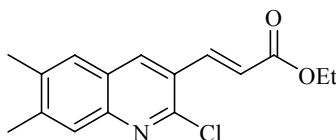


4k

Rdt = 73%. T.fus = 153°C.

**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr) (cm<sup>-1</sup>) = 1716 (CO, ester). **RMN** <sup>1</sup>H  $\delta$  (ppm) (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.15 (s, 1H), 8.11 (d, J=16.0, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.53 (d, J=16.0, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.44 (s, 3H). **RMN** <sup>13</sup>C  $\delta$  (ppm) (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 166.5 (CO), 149.0 (C), 146.5 (C), 143.8 (C), 140.0 (CH), 138.3 (C), 135.4 (CH), 127.8 (CH), 127.3 (C), 126.2 (CH), 125.4 (CH), 121.3 (C), 52.0 (CH<sub>3</sub>), 20.7 (CH<sub>3</sub>), 20.6 (CH<sub>3</sub>).

**(2E)-3-(2-chloro-6,7-diméthylquinoléin-3-yl) acrylate d'éthyle (4l):**



4l

Rdt = 71%. T.fus = 165°C.

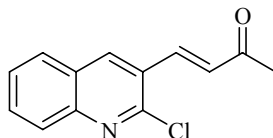
**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr) (cm<sup>-1</sup>) = 1709 (C=O, ester). **RMN** <sup>1</sup>H  $\delta$  (ppm) (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.09 (s, 1H), 8.06 (d, J=16.0, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.59 (d, J=16.0, 1H), 4.19 (q, J=7.2, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.30 (t, J=7.2, 3H). **RMN** <sup>13</sup>C  $\delta$  (ppm) (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 167.0 (CO), 148.1 (C), 145.7 (C), 142.6 (C), 141.6 (CH), 135.9 (C), 135.4 (CH), 128.9 (CH), 128.0 (C), 127.0 (CH), 124.7 (CH), 120.9 (C), 60.0 (OCH<sub>2</sub>), 21.1 (CH<sub>3</sub>), 20.6 (CH<sub>3</sub>), 13.2 (CH<sub>3</sub>).

## 5. Préparation des dérivés de méthyl(vinylquinoléine)cétone

1.1 mmol. (313 mg) de Ph<sub>3</sub>P=CHCOMe et 1.0 mmol (191.5 mg) du dérivé du 2-chloro-3-formylquinoléine dans le DME (10 mL) sont chauffés au reflux du solvant pendant 3 heures. Une fois revenu à la température ambiante, le mélange réactionnel est filtré et le filtrat

concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est ensuite purifié sur une colonne de gel de silice en utilisant le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> comme éluant.

**(E)-4-(2-chloroquinoléin-3-yl)but-3-en-2-one (5a):**

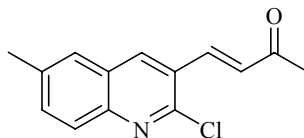


5a

Rdt = 70 %. T.fus = 177°C.

**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr) (cm<sup>-1</sup>) = 1651 (CO, cétone); **RMN** <sup>1</sup>H  $\delta$  (ppm) (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.42 (s, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.88 (d, J=7.3, 1H), 7.80 (t, J=7.3, 1H), 7.62 (t, J=7.3, 1H), 6.80 (d, J=16.2, 1H), 2.49 (s, 3H); **RMN** <sup>13</sup>C  $\delta$  (ppm) (75,4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 197.6 (C), 148.5 (C), 138.0 (CH), 136.1 (CH), 133.4 (C), 131.9 (C), 131.7 (CH), 131.0 (C), 128.4 (CH), 128.0 (CH), 127.7 (C), 126.4 (CH), 30.9 (COCH<sub>3</sub>). HRMS (EI): m/z [M<sup>+</sup>] Calc. pour C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>NO<sup>35</sup>Cl: 231.04509; trouvé: 231.0452.

**(E)-4-(2-chloro-6-méthylquinoléin-3-yl)but-3-en-2-one (5b):**



5b

Rdt = 56 %. T.fus = 74°C.

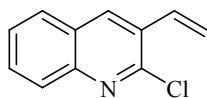
**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr) (cm<sup>-1</sup>) = 1645 (CO, cétone); **RMN** <sup>1</sup>H  $\delta$  (ppm) (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.25 (s, 1H), 7.90 (d, J=16.2, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.55 (m, 2H), 6.75 (d, J=16.2, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.45 (s, 3H); **RMN** <sup>13</sup>C  $\delta$  (ppm) (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 197.8 (C=O), 149.1 (C), 146.5 (C), 138.1 (CH), 137.9 (C), 135.4 (CH), 134.0 (CH), 130.8 (CH), 128.0 (CH), 127.1 (C), 127.0 (C), 126.8 (CH), 27.3 (COCH<sub>3</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>). HRMS (EI): m/z [M<sup>+</sup>] Calc. pour C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>NO<sup>35</sup>Cl: 245.06074; trouvé: 245.0607.

## 6. Préparation des vinylquinoléines

A une solution d'iodure de méthyltriphenylphosphonium (1.010 g, 2.5 mmol) dans le THF anhydre (5 mL), on ajoute 5.0 eq (561.1 mg, 5 mmol) de *tert*-butoxide de Potassium. On

laisse sous agitation pendant 5 minutes puis une solution de 2-chloroquinolyl-3-carbaldéhyde (191.5, 1 mmol) dans le THF (2 mL) est ajoutée lentement. Le mélange réactionnel est ensuite abandonné sous agitation durant 10 min, dilué avec 10 mL d'eau, puis extrait avec du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL). La phase organique est lavée successivement deux fois avec de l'eau (5 mL) et une solution de NaCl (5 mL), puis séchée sur du sulfate de sodium anhydre. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu obtenu est ensuite purifié par chromatographie moyenne pression (flash chromatographie) en utilisant comme support le gel de silice et comme éluant le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

**2-Chloro-3-vinylquinoléine (6a):**

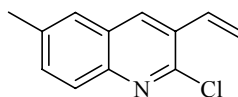


**6a**

Rdt = 74%. T.fus = 60°C.

**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr) (cm<sup>-1</sup>) = 1616, 1566, 918, 987; **RMN** <sup>1</sup>H  $\delta$  (ppm) (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 8.25 (s, 1H), 8.02 (d,  $J$  = 8.4, 1H), 7.80 (d,  $J$  = 7.2, 1H), 7.69 (ddd,  $J$  = 8.4, 7.2, 1.5, 1H), 7.58 (ddd,  $J$  = 8.5, 7.2, 1.5, 1H), 7.18 (1H, dd,  $J$  = 17.6, 11.0, CH=), 5.80 (1H, d,  $J$  = 17.3, =CH), 5.50 (1H, d,  $J$  = 11.2, =CH); **RMN** <sup>13</sup>C  $\delta$  (ppm) (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 149.8 (C), 146.9 (C), 138.8 (CH), 134.2 (CH), 132.3 (CH), 128.1 (C), 127.5 (CH), 127.3 (CH), 127.1 (CH), 122.3 (C), 118.6 (CH<sub>2</sub>); **HRMS (EI)**:  $m/z$  [M<sup>+</sup>] Calc. for C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>N<sup>35</sup>Cl: 189.0345; trouvé: 189.0342; **MS**:  $m/z$  (EI) ( intensité rel. %) = 191 (32), 190 (12), 189 (100), 155 (10), 154 (88), 153 (25), 152 (10), 128 (13), 127 (52), 126 (21), 101 (12), 99 (5), 95 (5), 77 (29), 76 (19), 75 (15), 64 (13), 63 (25), 51 (17), 50 (11).

**2-Chloro-6-méthyl-3-vinylquinoléine (6b):**



**6b**

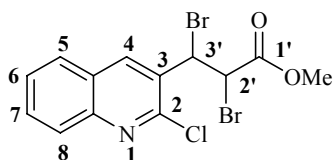
Rdt = 68%. T.fus = 120°C.

**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1724, 1694, 1654, 1691, 1521, 1173, 783; **RMN**  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 8.20 (s, 1H), 7.80 (d,  $J = 8.4$ , 1H), 7.60-7.50 (m, 2H), 7.20 (1H, dd,  $J = 17.6$ , 11.1, HC=), 5.83 (1H, d,  $J = 17.1$ , =CH), 5.50 (1H, d,  $J = 11.2$ , =CH), 2.55 (s, 3H); **RMN**  $^{13}\text{C}$   $\delta$  (ppm) (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 148.9 (C), 145.6 (C), 137.1 (CH), 133.6 (C), 132.5 (CH), 132.4 (C), 130.3 (CH), 127.8 (CH), 127.4 (CH), 126.3 (C), 118.2 ( $\text{CH}_2$ ), 21.5 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (EI):  $m/z$  [ $\text{M}^+$ ] Calc. pour  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}^{35}\text{Cl}$ : 203.0502; trouvé: 203.0493.

## 7. Préparation des composés dibromés

A une solution de 0.2 M de dérivé quinoléique  $\alpha,\beta$ -insaturé (esters, chalcones) dans 10 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhydre (exemple 1.80 mmol dans 10 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhydre) placée dans un bain de glace, est ajouté à l'aide d'une seringue, sur une période de 20 à 30 minutes, 1.0 à 1.1 eq. de dibrome anhydre. Le mélange est laissé sous agitation pendant une nuit. Le solvant est éliminé sous pression réduite et le résidu obtenu est purifié sur une colonne de gel de silice en utilisant le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  comme éluant.

### 2,3-dibromo(2-chloroquinoléin-3-yl) propanoate de méthyle (7a) :

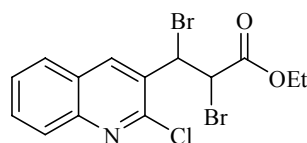


7a

Rdt = 64%. T.fus = 168°C.

**RMN**  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 8.25 (s, 1H), 7.30-8.00 (m, 4H), 6.05 ( $\text{H}_{2'}$ ,  $s_L$ , 1H), 5.09 ( $\text{H}_{3'}$ ,  $s_L$ , 1H), 4.00 (s, 3H); **RMN**  $^{13}\text{C}$   $\delta$  (ppm) (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 168.6 (C=O), 154.9(C), 143.3 (C), 143.0 (C), 136.2 (CH), 135.8 (CH), 129.2, (CH), 127.8 (C), 118.3 (CH), 107.3 (CH), 46.6 (CH), 45.3 (CH), 53.7 ( $\text{OCH}_3$ ).  $m/z$  (ESI)  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{NO}_2\text{Br}_2\text{Cl}$  calc. pour (MH+). 404.8; trouvé 405.9 (MH+).

### 2,3-dibromo(2-chloroquinoléin-3-yl) propanoate d'éthyle (7b) :

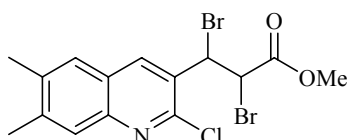


7b

Rdt = 70%. T.fus = 103°C.

**RMN <sup>1</sup>H δ (ppm) (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :** 8.35 (s, 1H), 7.35-8.08 (m, 4H), 6.10 (H<sub>2'</sub>, s<sub>L</sub>, 1H), 5.10 (H<sub>3'</sub>, s<sub>L</sub>, 1H), 4.29 (q, J=7.2, 2H), 1.40 (t, J=7.2, 3H). **RMN <sup>13</sup>C δ (ppm) (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :** 167.5 (C=O), 149.9 (C), 145.3 (C), 140.7 (C), 136.2 (CH), 135.0 (CH), 133.2, (CH), 130.9 (C), 120.4 (CH), 105.6 (CH), 45.6 (CH), 45.3 (CH), 59.8 (OCH<sub>2</sub>), 15.0 (CH<sub>3</sub>).

**2,3-dibromo(2-chloro-6,7-diméthylquinol éin-3-yl) propanoate de méthyle (7c):**

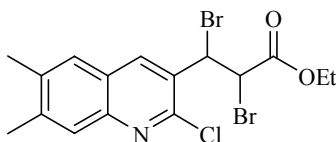


7c

Rdt = 93%. T.fus = 178-180 °C.

**IR ν<sub>max</sub> (KBr) (cm<sup>-1</sup>) =** 1747 (CO, ester) ; **RMN <sup>1</sup>H δ (ppm) (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :** 8.47 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 5.99 (H<sub>2'</sub>, s<sub>L</sub>, 1H), 5.02 (H<sub>3'</sub>, s<sub>L</sub>, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.46 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C δ (ppm) (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :** 167.8 (CO), 148.1(C), 142.2 (C), 137.0 (C), 136.5 (CH), 129.8 (CH), 128.2 (C), 128.1 (CH), 127.3 (C), 114.8 (CH), 53.6 (OCH<sub>3</sub>), 45.3 (CH), 45.3 (CH), 21.9 (CH<sub>3</sub>), 19.6 (CH<sub>3</sub>).

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

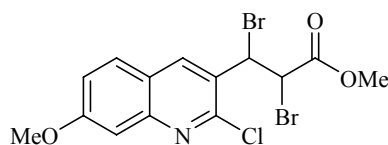


7d

Rdt = 67%. T.fus = 201 °C.

**IR ν<sub>max</sub> (KBr) (cm<sup>-1</sup>) =** 1754 (CO, ester) ; **RMN <sup>1</sup>H δ (ppm) (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :** 8.06 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 5.89 (H<sub>2'</sub>, s<sub>L</sub>, 1H), 4.94 (H<sub>3'</sub>, s<sub>L</sub>, 1H), 4.32 (q, J=7.1, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.32 (t, J=7.1, 3H). **RMN <sup>13</sup>C δ (ppm) (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :** 167.3 (C=O), 146.5(C), 142.5 (C), 138.0 (C), 136.7 (C), 127.7 (CH), 127.6 (CH), 126.9 (CH), 126.5 (C), 125.5 (C), 62.9 (OCH<sub>2</sub>), 45.6 (CH), 45.3 (CH), 20.6 (CH<sub>3</sub>), 20.0 (CH<sub>3</sub>), 13.8 (CH<sub>3</sub>).

**2,3-dibromo(2-chloro-7-méthoxyquinoléin-3-yl) propanoate de méthyle (7e) :**

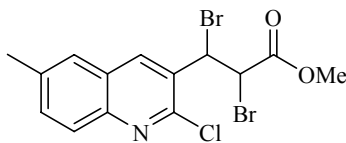


**7e**

Rdt = 85%. T.fus = 166 °C.

**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1732 (CO, ester) ; **RMN**  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.22 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.86 (d,  $J=9.0$ , 1H), 7.40 (d,  $J=9.0$ , 1H), 6.09 ( $\text{H}_2$ ,  $s_L$ , 1H), 5.00 ( $\text{H}_3$ ,  $s_L$ , 1H), 4.11 (s, 3H), 3.96 (s, 3H). **RMN**  $^{13}\text{C}$   $\delta$  (ppm) (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 167.7 (C=O), 158.7 (C), 145.9 (C), 133.4 (C), 132.4 (C), 131.5 (C), 130.9 (CH), 128.8 (CH), 128.3 (CH), 114.7 (CH), 57.1 ( $\text{OCH}_3$ ), 53.7 ( $\text{OCH}_3$ ), 42.4 (CH), 42.3 (CH).

**2,3-dibromo(2-chloro-6-méthylquinoléin-3-yl) propanoate de méthyle (7f) :**

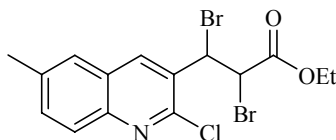


**7f**

Rdt=79%. T.fus = 149 C°.

**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1745 (C=O, ester) ; **RMN**  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.20 (s, 1H), 7.95 (d,  $J=9.1$ , 1H), 7.65 (m, 2H), 6.00 ( $\text{H}_2$ ,  $s_L$ , 1H), 5.10 ( $\text{H}_3$ ,  $s_L$ , 1H), 3.97 (s, 3H), 2.57 (s, 3H) ; **RMN**  $^{13}\text{C}$   $\delta$  (ppm) (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 167.8 (C), 148.2 (C), 146.6 (C), 138.0 (C), 137.2 (C), 134.0 (CH), 129.5 (C), 128.0 (CH), 126.9 (C), 126.6 (CH), 53.6 ( $\text{OCH}_3$ ), 45.2 (CH), 45.0 (CH), 21.6 ( $\text{CH}_3$ ).

**2,3-dibromo(2-chloro-6-méthylquinoléin-3-yl) propanoate d'éthyle (7g) :**



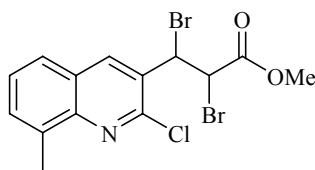
**7g**

Rdt=78%. T.fus = 155°C.



**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1734 (CO, ester) ; **RMN**  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.19 (s, 1H), 7.90 (d,  $J=8.6$ , 1H), 7.60-7.57 (m, 2H), 5.98 ( $\text{H}_{2'}$ ,  $s_L$ , 1H), 5.00 ( $\text{H}_{3'}$ ,  $s_L$ , 1H), 4.39 (q,  $J=7.1$ , 2H), 2.52 (s, 3H), 1.38 (s, 3H). **RMN**  $^{13}\text{C}$   $\delta$  (ppm) (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 167.2 (C=O), 148.2 (C), 145.9 (C), 138.0 (C), 137.0 (CH), 134.0 (CH), 128.8 (C), 128.0 (CH), 127.0 (C), 126.6 (CH), 62.9 ( $\text{OCH}_2$ ), 45.7 (CH), 44.9 (CH), 21.6 (CH), 13.9 ( $\text{CH}_3$ ).

**2,3-dibromo(2-chloro-8-méthylquinoléin-3-yl)propanoate de méthyle (7h) :**



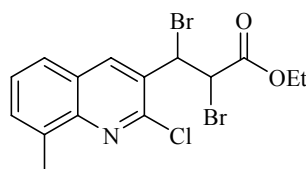
**7h**

Rdt = 81%. T.fus.=125°C.

**RMN**  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.25 (s, 1H), 7.45 (t,  $J=9.0$ , 1H), 7.50 (dd,  $J=9.0$ , 2.0, 1H), 7.60 (dd,  $J=8.9$ , 2.1, 1H), 6.07 ( $\text{H}_{2'}$ ,  $s_L$ , 1H), 5.10 ( $\text{H}_{3'}$ ,  $s_L$ , 1H), 4.00 (s, 3H), 2.75 (s, 3H).

**RMN**  $^{13}\text{C}$   $\delta$  (ppm) (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 167.8 (C=O), 146.6 (C), 136.7 (C), 136.6 (C), 131.7 (CH), 126.9 (CH), 126.8 (CH), 125.7 (C), 125.6 (C), 124.9 (CH), 44.3 (CH), 43.7 (CH), 50.9 ( $\text{OCH}_3$ ), 17.7 ( $\text{CH}_3$ ). **m/z** (ESI)  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{NO}_2\text{Br}_2\text{Cl}$  calc. pour ( $\text{MH}^+$ ); 419.0; trouvé: 420.1.

**2,3-dibromo(2-chloro-8-méthylquinoléin-3-yl) propanoate d'éthyle (7i) :**



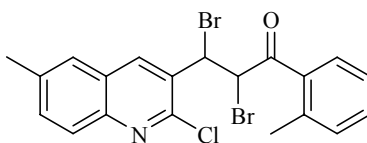
**7i**

Rdt = 76%. T.fus.=157°C.

**RMN**  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.19 (s, 1H), 7.95 (d,  $J=8.1$ , 1H), 7.74-7.62 (m, 2H), 6.00 ( $\text{H}_{2'}$ ,  $s_L$ , 1H), 5.00 ( $\text{H}_{3'}$ ,  $s_L$ , 1H), 4.41 (q,  $J=7.1$ , 2H), 2.56 (s, 3H), 1.42 (t,  $J=7.1$ , 3H).

**RMN**  $^{13}\text{C}$   $\delta$  (ppm) (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 168.5 (C=O), 145.9 (C), 138.0 (C), 132.2 (C), 134.0 (CH), 129.7 (C), 129.2 (C), 128.0 (CH), 127.0 (CH), 126.6 (CH), 62.9 ( $\text{OCH}_2$ ), 45.3 (CH), 45.2 (CH), 21.6 ( $\text{CH}_3$ ), 13.9 ( $\text{CH}_3$ ).

**2,3-dibromo-1-(2'-méthylphényl)-3-(2-chloro-6-méthylquinoléin-3-yl)propan-1-one (7j) :**

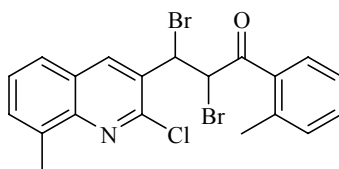


7j

Rdt=88%. T.fus = 142°C.

**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1688 (CO, cétone); **RMN**  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 8.30 (s, 1H), 8.00 (d,  $J=8.6$ , 1H), 7.92 (m, 1H), 7.70-7.62 (m, 2H), 7.51 (t,  $J=7.1$ , 1H), 7.41-7.45 (m, 2H), 6.32 ( $\text{H}_2'$ ,  $s_L$ , 1H), 5.84 ( $\text{H}_3'$ ,  $s_L$ , 1H), 2.61 (s, 3H), 2.56 (s, 3H). **RMN**  $^{13}\text{C}$   $\delta$  (ppm) (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 194.2 (CO), 145.7 (C), 140.3 (C), 140.1 (C), 138.1 (C), 137.9 (C), 135.1 (C), 134.1 (CH), 132.7 (CH), 132.2 (CH), 130.4 (CH), 128.2 (CH), 127.8 (CH), 127.1 (C), 126.6 (CH), 125.9 (CH), 48.6 (CH), 45.4 (CH), 21.0 ( $\text{CH}_3$ ), 17.7 ( $\text{CH}_3$ ). **m/z** (ESI)  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{NOBr}_2\text{Cl}$  calc. pour (MH<sup>+</sup>). 479.0; trouvé 481.9 (MH<sup>+</sup>).

**2,3-dibromo-1-(2'-méthylphényl)-3-(2-chloro-8-méthylquinoléin-3-yl)propan-1-one (7k):**

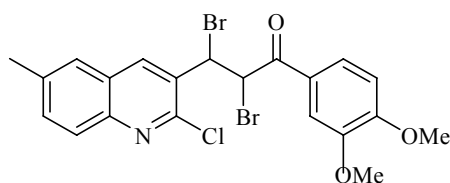


7k

Rdt = 74%. T.fus.=145.

**RMN**  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 8,30 (s, 1H), 7,25-7,90 (m, 7H), 6,30 ( $\text{H}_2'$ ,  $s_L$ , 1H), 5,89 ( $\text{H}_3'$ ,  $s_L$ , 1H), 2,75 (s, 1H), 2,57 (s, 3H). **RMN**  $^{13}\text{C}$   $\delta$  (ppm) (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 194.8 (C=O), 149.3 (C), 147.5 (C), 145.9 (CH), 137.2 (C), 136.8 (C), 136.5 (CH), 134.7 (CH), 133.6 (C), 132.6 (CH), 130.9 (C), 129.9 (CH), 127.3 (C), 127.0 (CH), 126.8 (CH), 124.5 (CH), 47.6 (CH), 45.0 (CH), 21.0 ( $\text{CH}_3$ ), 17.7 ( $\text{CH}_3$ ).

**2,3-dibromo -1-(3',4'-diméthoxyphényl)-3-(2-chloro-6-méthylquinoléin-3-yl) propan-1-one (7l) :**

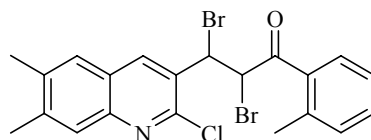


7l

Rdt= 85%. T.fus = 156°C.

**IR  $\nu_{\max}$  (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1686 (CO, cétone); RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :** 8.30 (s, 1H), 7.95 (dd,  $J=8,0, 2,0$ , 1H), 7.76 (d,  $J=2,0$ , 1H), 7.00-7.75 (m, 4H), 6.35 ( $\text{H}_{2'}$ ,  $s_L$ , 1H), 5.90 ( $\text{H}_{3'}$ ,  $s_L$ , 1H), 4.01 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 2.50 (s, 3H) ; **RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  (ppm) (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :** 198.2 (C=O), 154.5 (C), 149.6(2C), 145.7 (CH), 139.0 (C), 139.2 (C), 134.0 (CH), 127.9 (C), 127.0 (CH), 126.9 (CH), 126.9 (C), 126.6 (CH), 123.6 (C), 111,1 (CH), 110.1 (CH), 56.2 (OCH<sub>3</sub>), 56.1 (OCH<sub>3</sub>), 45.2 (CH), 44.6 (CH), 21.6 (CH<sub>3</sub>).

**2,3-dibromo-1-(2'-méthylphényl)-3-(2-chloro-6,7-diméthylquinoléin-3-yl)propan-1-one (7m) :**



7m

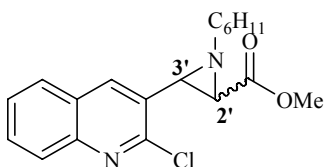
Rdt= 65 %. T.fus =130°C.

**IR  $\nu_{\max}$  (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1692 (CO, cétone); RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :** 8.35 (s, 1H), 7.82-7.61 (m, 7H), 6.35 ( $\text{H}_{2'}$ ,  $s_L$ , 1H), 5.98 ( $\text{H}_{3'}$ ,  $s_L$ , 1H), 2.50 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.48 (s, 3H) ; **RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  (ppm) (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :** 195.2 (C=O), 146.8 (C), 142.1 (C), 138.2 (C), 136.5 (CH), 135.2 (C), 135.0 (CH), 134.3 (C), 133.2 (CH), 132.1 (CH), 132.0 (C), 130.6 (CH), 127.0 (C), 126.8 (CH), 125.8 (C), 125.6 (CH), 47.0 (CH), 44.5 (CH), 20.7 (CH<sub>3</sub>), 20.3 (CH<sub>3</sub>), 19.9 (CH<sub>3</sub>).

## 8. Préparation des dérivés de quinoléinyl aziridines

Sur une période de 30 min, 11 eq. (0.51 g) de la cyclohexylamine sont ajoutés, à 0°C, à une solution (3.10<sup>-2</sup> M) de dérivé dibromé (0.2 g, 0.473 mmol. dans 15 mL de toluène anhydre). Le mélange est abandonné à la température ambiante pendant 48h (la réaction est suivie par CCM jusqu'à disparition de produit de départ). Le précipité formé (C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>NH<sub>3</sub><sup>+</sup>, Br<sup>-</sup>) est filtré et le solvant est éliminé sous pression réduite. L'huile obtenue est ensuite purifiée par chromatographie sur une colonne de gel de silice en utilisant le chloroforme comme éluant.

### *2-carbométhoxy-1-cyclohexyl-3-(2-chloroquinoléin-3-yl) aziridine cis/trans (8a) :*



8a

Rdt=58%, mélange *cis* / *trans* avec un rapport de 60/40.

**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr) (cm<sup>-1</sup>) = 1735 (CO, ester).

**HRMS (E.I)** [M-OCH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> calc. pour C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sup>35</sup>Cl = 313.11077, trouvé 313.1124, [M-HCl]<sup>+</sup> calc. pour C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> = 308.15248, trouvé 308.1538.

### *Cis 2-carbométhoxy-1-cyclohexyl-3-(2-chloroquinoléin-3-yl) aziridine*

T.fus = 131°C.

**RMN <sup>1</sup>H**  $\delta$  (ppm) (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 8.42 (s, 1H) , 8.01 (d, J=8.0, 1H), 7.89 (d, J=8.0, 1H), 7.71 (t, J=7.9, 1H), 7.56 (t, J=7.9, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.21 (H<sub>2'</sub>, d, J=6.7, 1H), 2.77 (H<sub>3'</sub>, d, J=6.6, 1H), 1.97-1.23 (m, N-CH, CH<sub>2</sub> cyclohexyle, 11H). **RMN <sup>13</sup>C**  $\delta$  (ppm) (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 168.3 (C=O), 149.7 (C), 146.9 (C), 139.1 (CH), 130.2 (CH), 128.2 (CH), 127.5 (CH), 127.3 (C), 126.9 (CH), 124.9 (C), 68.7 (N-CH cyclohexyle), 52.0 (OCH<sub>3</sub>), 45.0 (CH Aziridine), 43.9 (CH Aziridine), 33.2-22.8 (5x CH<sub>2</sub> cyclohexyle).

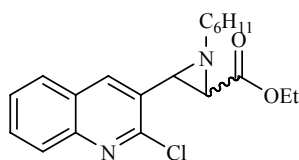
### *Trans 2-carbométhoxy-1-cyclohexyl-3-(2-chloroquinoléin-3-yl) aziridine*

T.fus = 118°C.

**RMN <sup>1</sup>H**  $\delta$  (ppm) (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 8.16 (s, 1H), 8.03 (d, J=8.2, 1H), 7.83 (d, J=8.2, 1H), 7.72 (t, J=7.3, 1H), 7.57 (t, J=7.2, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.58 (H<sub>2'</sub>, d, J=1.8, 1H), 2.84 (m, N-CH,

1H), 2.67 (H<sub>3</sub>, d, J=1.8, 1H), 1.91-1.14 (m, CH<sub>2</sub> cyclohexyle, 10H). **RMN <sup>13</sup>C δ (ppm) (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : 168.7 (C=O), 146.9 (C), 136.2 (CH), 131.0 (C), 130.2 (CH), 128.2 (CH), 127.5 (CH), 127.2 (C), 127.1 (CH), 58.3 (N-CH cyclohexyle), 52.4 (OCH<sub>3</sub>), 44.5 (CH Aziridine), 43.2 (CH Aziridine), 33.3-22.8 (5x CH<sub>2</sub> cyclohexyle).

**2-carboéthoxy-1-cyclohexyl-3-(2-chloroquinoléin-3-yl) aziridine cis/trans (8b) :**



**8b**

Rdt= 60% , mélange *cis* / *trans* avec un rapport de 60/40.

**IR v<sub>max</sub> (KBr) (cm<sup>-1</sup>)** = 1748 (CO, ester).

***Cis* 2-carboéthoxy-1-cyclohexyl-3-(2-chloroquinoléin-3-yl) aziridine:**

T.fus = 121°C.

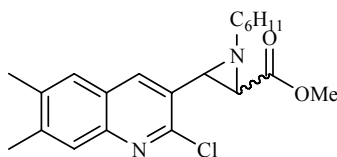
**RMN <sup>1</sup>H δ (ppm) (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : 8.48 (s, 1H), 8.00 (d, J=8.0, 1H), 7.88 (d, J=7.9, 1H), 7.71 (td, J=7.9, 1.5, 1H), 7.56 (td, J=7.9, 1.5, 1H), 3.94 (m, 2H), 3.21 (H<sub>2</sub>, d, J=6.8, 1H), 2.75 (H<sub>3</sub>, d, J=6.8, 1H), 1.97-1.25 (m, *N-CH*, CH<sub>2</sub> cyclohexyle, 11H), 0.95 (t, J=7.2, 3H); **RMN <sup>13</sup>C δ (ppm) (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : 168.0 (C=O), 149.8 (C), 146.9 (C), 139.2 (CH), 130.2 (CH), 128.1 (CH), 128.0 (C), 127.8 (CH), 127.0 (C), 126.9 (CH), 68.5 (*N-CH* cyclohexyle), 60.8 (OCH<sub>2</sub>), 44.8 (CH Aziridine), 44.1 (CH Aziridine), 32.4-24.5 (5x CH<sub>2</sub> Cyclohexyle), 13.9 (CH<sub>3</sub>).

***Trans* 2-carboéthoxy-1-cyclohexyl-3-(2-chloroquinoléin-3-yl) aziridine:**

T.fus = 110°C.

**RMN <sup>1</sup>H δ (ppm) (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : 8.16 (s, 1H), 8.02 (d, J=8.6, 1H), 7.83 (d, J=7.9, 1H), 7.62 (t, J=7.5, 1H), 7.56 (t, J=7.9, 1H), 4.30 (q, J=7.1, 2H), 3.57 (H<sub>2</sub>, d, J=1.9, 1H), 2.85 (m, *N-CH*, 1H), 2.65 (H<sub>3</sub>, d, J=2.2, 1H), 1.91-1.29 (m, CH<sub>2</sub> cyclohexyle, 10H), 1.35 (t, J=6.8, 3H); **RMN <sup>13</sup>C δ (ppm) (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : 168.2 (C=O), 150.1 (C), 146.9 (C), 136.2 (CH), 131.1 (C), 130.2 (CH), 128.2 (CH), 127.5 (CH), 127.2 (C), 127.1 (CH), 61.3 (OCH<sub>2</sub>), 58.3 (*N-CH* cyclohexyl), 44.4 (CH Aziridine), 43.5 (CH Aziridine), 33.3-24.3 (5x CH<sub>2</sub> cyclohexyle), 14.2 (CH<sub>3</sub>).

**2-carbométhoxy-1-cyclohexyl-3-(2-chloro-6,7-diméthylquinoléin-3-yl) aziridine (cis / trans) (8c) :**



8c

Rdt=70%, mélange *cis* / *trans* avec un rapport de 60/40.

**IR**  $\nu_{\max}$  (**KBr**) ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1732 (CO, ester).

***Cis* 2-carbométhoxy-1-cyclohexyl-3-(2-chloro-6,7-diméthylquinoléin-3-yl) aziridine :**

T.fus = 115-119°C.

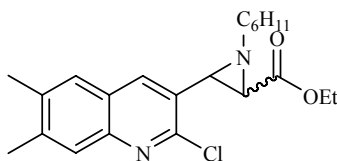
**RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 8.29 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.19 ( $\text{H}_2$ , d, J= 6.6, 1H), 2.74 ( $\text{H}_3$ , d, J= 6.6, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.98-0.95 (m,  $\text{N-CH}_2$ ,  $\text{CH}_2$  cyclohexyle, 11H). **RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  (ppm) (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :** 168.5 (C=O), 148.6 (C), 142.3 (C), 137.0 (C), 136.8 (CH), 128.6 (CH), 128.2 (C), 127.7 (C), 127.4 (C), 116.2 (CH), 68.3 ( $\text{N-CH}$  cyclohexyle), 51.9 ( $\text{OCH}_3$ ), 45.1 (CH aziridine), 44.0 (CH aziridine), 31.5-24.5 (5x  $\text{CH}_2$  cyclohexyle), 20.1 ( $\text{CH}_3$ ), 19.9 ( $\text{CH}_3$ ).

***Trans* 2-carbométhoxy-1-cyclohexyl-3-(2-chloro-6,7-diméthylquinoléin-3-yl) aziridine :**

T.fus = 127-129°C.

**RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 8.04 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.54 ( $\text{H}_2$ , d, J= 2.4, 1H), 2.90-2.76 (m,  $\text{N-CH}_2$ , 1H), 2.65 ( $\text{H}_3$ , d, J= 2.4, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.98-0.95 (m,  $\text{CH}_2$  cyclohexyle, 10H). **RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  (ppm) (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :** 168.5 (C=O), 148.6 (C), 142.3 (C), 137.0 (C), 136.8 (CH), 128.6 (CH), 128.2 (C), 127.7 (C), 127.4 (C), 116.2 (CH), 68.3 ( $\text{N-CH}$  cyclohexyle), 51.9 ( $\text{OCH}_3$ ), 45.1 (CH aziridine), 44.0 (CH aziridine), 31.5-24.5 (5x  $\text{CH}_2$  cyclohexyle), 20.1 ( $\text{CH}_3$ ), 19.9 ( $\text{CH}_3$ ).

**2-carboéthoxy-1-cyclohexyl-3-(2-chloro-6,7-diméthylquinoléin-3-yl) aziridine cis/trans (8d) :**



**8d**

Rdt= 63% , mélange *cis* / *trans* avec un rapport de 60/40.

**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1736 (CO, ester).

***Cis* 2-carboéthoxy-1-cyclohexyl-3-(2-chloro-6,7-diméthylquinoléin-3-yl) aziridine (8d) :**

T.fus = 158°C.

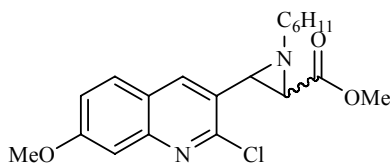
**RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :** 8.19 (s, 1H) , 7.65 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 3.83-3.76 (m, 2H), 3.08 ( $\text{H}_2$ , d,  $J=6.6$ , 1H), 2.61 ( $\text{H}_3$ , d,  $J=6.6$ , 1H), 2.36 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.86-1.19 (m,  $N\text{-CH}$ ,  $\text{CH}_2$  cyclohexyle, 11H), 0.83 (t,  $J=7.1$ , 3H); **RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  (ppm) (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :** 168.0 (C=O), 148.8 (C), 146.1 (C), 140.6 (C), 138.1 (CH), 136.9 (C), 127.4 (CH), 127.0 (CH), 126.8 (C), 125.5 (C), 68.5 ( $N\text{-CH}$  cyclohexyle), 60.7 ( $\text{OCH}_2$ ), 44.9 (CH Aziridine), 44.1 (CH Aziridine), 32.4-20.0 (5x  $\text{CH}_2$  cyclohexyle), 13.9 ( $\text{CH}_3$ ).

***Trans* 2-carboéthoxy-1-cyclohexyl-3-(2-chloro-6,7-diméthylquinoléin-3-yl) aziridine (8d) :**

T.fus = 121°C.

**RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :** 7.93 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 4.20 (q,  $J=7.1$ , 2H), 3.43 ( $\text{H}_2$ , d,  $J=1.5$ , 1H), 2.81-2.68 (m,  $N\text{-CH}$ , 1H), 2.45 ( $\text{H}_3$ , d,  $J=1.5$ , 1H), 2.34 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.80-1.21 (m,  $\text{CH}_2$  cyclohexyle, 10H), 1.26 (t,  $J=7.1$ , 3H); **RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  (ppm) (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :** 168.3 (C=O), 149.1 (C), 146.0 (C), 140.5 (C), 137.0 (C), 135.2 (CH), 129.9 (C), 127.5 (CH), 126.9 (C), 126.7 (CH), 61.2 ( $\text{OCH}_2$ ), 58.2 ( $N\text{-CH}$  cyclohexyle), 44.5 (CH Aziridine), 43.3 (CH Aziridine), 33.3-24.4 (5x  $\text{CH}_2$  cyclohexyle), 20.4 ( $\text{CH}_3$ ), 20.0 ( $\text{CH}_3$ ), 14.2 ( $\text{CH}_3$ ).

**2-carbométhoxy-1-cyclohexyl-3-(2-chloro-7-méthoxyquinoléin-3-yl) aziridine (cis / trans) (8e) :**

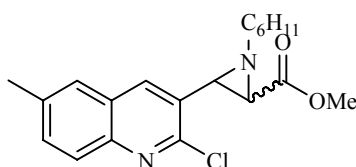


**8e**

Rdt = 58%. T.fus = 145°C.

**RMN <sup>1</sup>H δ (ppm) (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :** 8.34 (s, 1H *cis*) , 8.26 (s, 1H *trans*), 8.08 (s, 1H *cis*), 8.01 (s, 1H *trans*), 7.83 (d, J=8.1, 1H *cis*), 7.77 (d, J=8.1 *trans*), 7.32-7.30 (m, 2H *trans+cis*), 4.05 (s, 6H *cis+trans*), 3.82 (s, 3H *trans*), 3.54 (H<sub>2</sub>, *trans*, s, 1H), 3.52 (s, 3H *cis*), 3.19 (H<sub>2</sub>, *cis*, d, J=6.4, 1H), 2.73 (H<sub>3</sub>, *cis*, d, J=6.4, 1H), 2.63 (H<sub>3</sub>, *trans*, s, 1H), 2.50 (m, *N-CH* *trans*, 1H), 1.85-0.89 (m, *N-CH* *cis*, CH<sub>2</sub> cyclohexyle *cis+trans*, 21H) ; **RMN <sup>13</sup>C δ (ppm) (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :** 168.4 (C=O), 167.7 (C=O), 157.5 (C), 151.6 (C), 145.5 (C), 145.4 (C), 139.4 (C), 138.8 (C), 136.6 (C), 136.1 (C), 132.4 (CH), 130.9 (CH), 128.7 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 128.0 (CH), 126.5 (C), 126.3 (C), 123.2 (CH), 123.0 (CH), 68,5 (*N-CH* cyclohexyle), 68.1 (*N-CH* cyclohexyle), 58.2 (OCH<sub>3</sub>), 57.0 (OCH<sub>3</sub>), 52.4 (OCH<sub>3</sub>), 52.1 (OCH<sub>3</sub>), 44.8 (CH), 44.3 (CH aziridine), 44.0 (CH aziridine), 43.8(CH), 38.6-22.9 (10x CH<sub>2</sub> cyclohexyle).

**2-carbométhoxy-1-cyclohexyl-3-(2-chloro-6-méthylquinoléin-3-yl)aziridine (cis/trans) (8f) :**



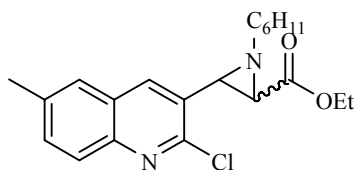
**8f**

Rdt = 65 %. T.fus = 117 °C.

**IR ν<sub>max</sub> (KBr) (cm<sup>-1</sup>) =** 1728 (CO, ester); **RMN <sup>1</sup>H δ (ppm) (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 8.33-7.65 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 3.51 (H<sub>2</sub>, *trans*, d, J=2.3, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.21 (H<sub>2</sub>, *cis*, d, J=6.7, 1H), 2.75 (H<sub>3</sub>, *cis*, d, J=6.7, 1H), 2.66 (H<sub>3</sub>, *trans*, d, J=2.3, 1H), 2.88-2.75 (m, *N-CH* *trans*, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.05-0.83 (m, *N-CH* *cis*, CH<sub>2</sub> cyclohexyle *cis +trans*, 21H); **<sup>13</sup> RMN <sup>13</sup>C δ (ppm) (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :** 168.4 (C=O), 148.8 (C), 145.5 (C), 138.5 (CH), 136.9 (CH), 132.9 (C), 128.0 (CH), 127.8 (CH), 127.6(C), 126.4 (C), 68.5 (*N-CH* cyclohexyle), 52.3 (OCH<sub>3</sub>), 44.6 (CH Aziridine), 43.9 (CH Aziridine), 33.3- 24.2 (5x CH<sub>2</sub> cyclohexyle), 21.5 (CH<sub>3</sub>). HRMS (E.I) [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> calc. pour C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Cl = 343.12133, trouvé 343.1243.



**Cis 2-carboéthoxy-1-cyclohexyl-3-(2-chloro-6-méthylquinoléin-3-yl) aziridine (8g) :**



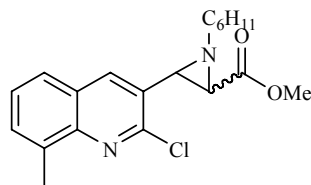
**8g**

Le composé **8g** est obtenu sous d'un seul isomère : le *cis*.

Rdt = 35 %. T.fus = 105°C.

**IR**  $\nu_{\max}$  (**KBr**) ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1745 (CO, ester); **RMN**  $^1\text{H}$   $\delta$  (**ppm**) (**300 MHz, CDCl<sub>3</sub>**): 8.32 (s, 1H), 7.88 (d, J=8.6, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.53 (d, J=8.6, 1H), 4.04-3.97 (m, 2H), 3.18 (H<sub>2</sub>, d, J=6.5, 1H), 2.73 (H<sub>3</sub>, d, J=6.5, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.86-1.27 (m, *N-CH*, CH<sub>2</sub> cyclohexyle 11H), 0.94 (t, J=7.1, 3H). **RMN**  $^{13}\text{C}$   $\delta$  (**ppm**) (**75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>**) : 168.0 (C), 148.9 (C), 145.5 (C), 138.6 (CH), 136.9 (C), 132.4 (CH), 130.8 (C), 128.8 (C), 127.7 (CH), 126.7 (CH), 68.1 (*N-CH* cyclohexyle), 60.8 (CH<sub>2</sub>), 44.9 (CH), 44.1 (CH), 38.7-21.6 (5x CH<sub>2</sub> cyclohexyle), 21.6 (CH<sub>3</sub>), 13.9 (CH<sub>3</sub>).

**2-carbométhoxy-1-cyclohexyl-3-(2-chloro-8-méthylquinoléin-3-yl)aziridine (cis/trans) (8h):**

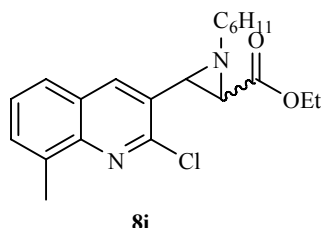


**8h**

Rdt= 74%. T.fus = 139°C.

**RMN**  $^1\text{H}$   $\delta$  (**ppm**) (**250 MHz, CDCl<sub>3</sub>**): 8.38 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.05-7.50 (m, H aromatique *cis+trans*), 3.80 (s, CH<sub>3</sub> *trans*, 3H), 3.57 (H<sub>2</sub>, *trans*, d, J=2.4, 1H), 3.54 (s, CH<sub>3</sub> *cis*), 3.25 (H<sub>2</sub>, *cis*, d, J=6.7, 1H), 2.82-2.74 (m, *N-CH trans*, 1H), 2.78-2.35 (m, H<sub>3</sub>, *cis*, 2 Me *cis+trans*, 7H), 2.67 (H<sub>3</sub>, *trans*, d, J=6.7, 1H), 1.25-2.00, ( m, *N-CH cis*, CH<sub>2</sub> cyclohexyle, 21H). **RMN**  $^{13}\text{C}$  (**62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>**)  $\delta$ : 168.5 (C=O), 148.7 (C), 148.9 (C), 139.3 (C), 136.4(CH), 136.2 (CH), 130.3 (C), 127.0 (CH), 125.7 (C), 125.4 (C), 68.6 (*N-CH* cyclohexyle), 52.2 (OCH<sub>3</sub>), 43.9 (CH aziridine), 45.1 (CH aziridine), 17.8 (CH<sub>3</sub>), 33.3 - 24.3 (CH<sub>2</sub> cyclohexyle). **HRMS (E.I)** [M]<sup>+</sup> calc. pour C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> <sup>35</sup>Cl = 358.14481, trouvé 358.1456.

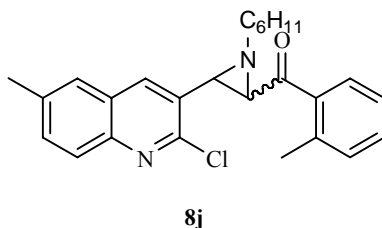
**2-carboéthoxy-1-cyclohexyl-3-(2-chloro-8-méthylquinoléin-3-yl)aziridine (cis/trans) (8i) :**



Rdt= 54%. T.fus = 88°C.

**RMN <sup>1</sup>H δ (ppm) (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 8.28 (s, 1H *cis*), 8.08 (s, 1H *trans*), 7.81-7.47 (m, H aromatiques *cis+trans*), 4.21-4.17 (m, OCH<sub>2</sub>- *cis*), 3.92-3.89 (m, OCH<sub>2</sub>- *trans*), 3.50 (H<sub>2</sub>, *trans*, s, 1H), 3.11 (H<sub>2</sub>, *cis*, d, J=6.4, 1H), 2.67 (H<sub>3</sub>, *cis*, d, J=6.4, 1H), 2.60 (H<sub>3</sub>, *trans*, s, 1H), 2.45 (s, 2CH<sub>3</sub> *cis+trans*, 6H), 1.81-1.28 (m, N-CH *cis*, CH<sub>2</sub> cyclohexyle *cis+trans*, 21H), 0.88 (s, 2CH<sub>3</sub> *cis+trans*, 6H) ; **RMN <sup>13</sup>C δ (ppm) (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :** 167.9 (C=O), 167.6 (C=O), 149.1 (C), 148.9 (C), 145.4 (C), 138.5 (CH), 138.4 (CH), 136.8 (C), 135.5 (C), 132.4 (CH), 130.8 (CH), 129.9 (CH), 128.7 (CH), 127.8 (C), 127.7 (CH), 126.9 (C), 126.6 (CH), 126.4 (C), 68.0 (N-CH cyclohexyle), 68.4 (N-CH cyclohexyle), 61.2 (OCH<sub>2</sub>), 60.7 (OCH<sub>2</sub>), 44.9 (CH aziridine), 44.4 (CH aziridine), 44.0 (CH aziridine), 43.4 (CH aziridine), 21.5 (CH<sub>3</sub>), 14.2 (CH<sub>3</sub>), 13.8 (CH<sub>3</sub>), 32.4-22.9 (CH<sub>2</sub> cyclohexyle).

**1-cyclohexyl-2-(2'-méthylbenzoyl)-3-(2-chloro-6-méthylquinoléin-3-yl) aziridine (cis/trans) (8j) :**

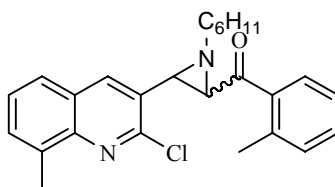


Rdt = 45%. T.fus = 158-159 °C.

**IR ν<sub>max</sub> (KBr) (cm<sup>-1</sup>) =** 1689 (CO, cétone); **RMN <sup>1</sup>H δ (ppm) (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 8.25 (s, 1H *cis*), 8.23 (s, 1H), 7.98-7.05 (m, H aromatique *cis+trans*), 3.50-3.33 (H<sub>2</sub>, *cis*, H<sub>2</sub>, *trans*, m, 2H), 3.40-3.35 (H<sub>3</sub>, *cis*, H<sub>3</sub>, *trans*, m, 2H), 2.98-2.95 (m, N-CH *trans*, 1H), 2.54 (s, 2CH<sub>3</sub> *cis+trans*, 6H), 2.12 (s, 2CH<sub>3</sub> *cis+trans*, 6H), 2.00-0.87 (m, N-CH *cis*, CH<sub>2</sub> cyclohexyle); **RMN <sup>13</sup>C δ (ppm) (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :** 196.2 (C=O), 150.6 (C), 144.9 (C), 139.8 (C), 138.7 (CH), 135.2 (C), 131.9 (CH), 131.2 (CH), 130.6 (C), 127.2 (CH), 127.0 (C), 125.4 (CH), 125.0 (CH), 68.8 (N-CH cyclohexyle), 47.7 (CH aziridine), 47.0 (CH aziridine), 33.4-

24.4 (CH<sub>2</sub> cyclohexyle), 21.4 (CH<sub>3</sub>), 17.8 (CH<sub>3</sub>). **HRMS (E.I)** [M-H<sub>2</sub>]<sup>+</sup>. Calc. pour C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sup>35</sup>Cl = 416.16554, trouvé 416.1654.

**1-cyclohexyl -2-(2'-méthylbenzoyl)-3-(2-chloro-8-méthylquinoléin-3-yl) aziridine (cis/trans) (8k) :**

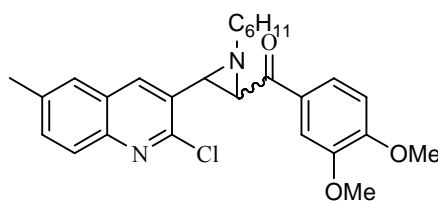


8k

Rdt = 63%. T.fus = 90°C.

**RMN <sup>1</sup>H δ (ppm) (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 8,30 (s, 1H *cis*), 8.18 (s, 1H *trans*), 7.99-7.07 (m, H aromatiques *cis+trans*), 4.02-3.94 (H<sub>2</sub> *trans*, m, 1H), 3.78 (H<sub>2</sub> *cis*, d, J=6.7, 1H), 3,70-3.61 (H<sub>3</sub> *cis*, H<sub>3</sub> *trans*, m, 2H), 3.06-2.98 (m, N-CH, 1H), 2.78-2.50 (m, 2 CH<sub>3</sub> *cis+trans*, 6H), 2,15 (s, 2CH<sub>3</sub> *cis+trans*, 6H), 2.00-1,25 (m, N-CH *cis*, CH<sub>2</sub> cyclohexyle, 21H) ; **RMN <sup>13</sup>C δ (ppm) (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :** 196.6 (C=O), 146.1 (C), 139.6 (C), 137.9 (C), 136.6 (CH), 136.0 (C), 131.6 (CH), 131.5 (CH), 131.2 (C), 127.4 (CH), 127.2 (C), 127.0 (CH), 126.8 (CH), 126.6 (CH), 125.9 (CH), 125.7 (CH), 68.8 (N-CH cyclohexyle), 47.7 (CH aziridine), 47.0 (CH aziridine), 33.4-24.4 (CH<sub>2</sub> cyclohexyle), 20.8 (CH<sub>3</sub>), 17.8 (CH<sub>3</sub>). **HRMS (E.I)** [M-H<sub>2</sub>]<sup>+</sup>. Calc. pour C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sup>35</sup>Cl = 416.16554, trouvé 416.1675.

**1-cyclohexyl-2-(3',4'-diméthoxybenzoyl)-3-(2-chloro-6-méthylquinoléin-3-yl)aziridine (8l) :**



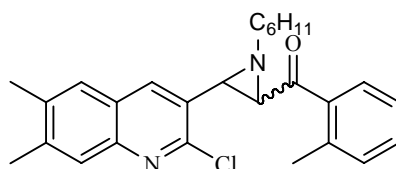
8l

Rdt=62%. T.fus= 147-149°C.

**IR ν<sub>max</sub> (KBr) (cm<sup>-1</sup>) =** 1686 (CO, cétone) ; **RMN <sup>1</sup>H δ (ppm) (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 8.31 (s, 1H *cis*), 7.91-6.95 (m, H aromatiques *cis +trans*), 3.88 (H<sub>2</sub> *cis*, d, J=6.6, 1H), 3.78-3.80 (m, OCH<sub>3</sub> *cis+trans*, 6H), 4.00-3.39 (m, H<sub>3</sub> *cis*, H<sub>2</sub> *trans*, H<sub>3</sub> *trans*, 3H), 2.52 (s, CH<sub>3</sub> *trans*, 3H), 2.53-2.50 (m, N-CH *trans*, 1H), 2.50 (s, CH<sub>3</sub> *cis*, 3H), 1.25-2.00 (m, N-CH *cis*, CH<sub>2</sub> cyclohexyle *cis+trans*, 21H) ; **RMN <sup>13</sup>C δ (ppm) (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :** 190.9 (C=O), 153.3 (C), 148.8 (C), 148.6 (CH), 145.3 (C), 138.3 (CH), 137.0 (CH), 136.9 (C), 132.4 (CH), 129.8

(CH), 127.5 (CH), 126.9 (C), 123.3 (CH), 123.1 (CH), 110.1 (C), 109.8 (C), 68.8 (*N*-CH cyclohexyle), 56.0 (OCH<sub>3</sub>), 55.8 (OCH<sub>3</sub>), 48.9 (CH aziridine), 46.8 (CH aziridine), 21.5 (CH<sub>3</sub>), 32.3-24.5 (CH<sub>2</sub> cyclohexyle). **HRMS (E.I)**[M-H<sub>2</sub>]<sup>+</sup>. Calc. pour C<sub>27</sub>H<sub>27</sub> N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Cl = 462.17102, trouvé 462.1705.

***1-cyclohexyl-2-(2'-méthylbenzoyl)-3-(2-chloro-6,7-diméthylquinoléin-3-yl)aziridine***  
***cis/trans (8m) :***



8m

Rdt=50 % de mélange cis / trans avec un rapport de 60/40.

**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr) (cm<sup>-1</sup>) = 1687 (CO, cétone).

***Cis 1-cyclohexyl-2-(2'-méthylbenzoyl)-3-(2-chloro-6,7-diméthylquinoléin-3-yl)aziridine***

T.fus= 153°C.

**RMN <sup>1</sup>H  $\delta$  (ppm) (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 8.26 (s, 1H), 7.83 (d, J=8.5, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.31-7.18 (m, 2H), 7.08 (d, J=7.1, 1H), 3.50 (H<sub>2</sub>', d, J=6.4, 1H), 3.37 (H<sub>3</sub>', d, J=6.4, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.91-1.30 (m, *N-CH*, CH<sub>2</sub> cyclohexyle, 11H); **RMN <sup>13</sup>C  $\delta$  (ppm) (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :** 196.7 (C=O), 148.6 (C), 146.0 (C), 140.6 (C), 138.3 (CH), 137.8 (C), 137.5 (C), 136.9 (C), 131.4 (CH), 131.1 (CH), 128.9 (CH), 127.3 (CH), 127.2 (CH), 126.0 (C), 125.6 (C), 125.3 (CH), 68.7 (*N*-CH cyclohexyle), 50.9 (CH aziridine), 47.7 (CH aziridine), 32.4- 22.8 (5x CH<sub>2</sub> cyclohexyle), 20.4 (CH<sub>3</sub>), 20.3 (CH<sub>3</sub>), 19.9 (CH<sub>3</sub>).

***Trans 1-cyclohexyl-2-(2'-méthylbenzoyl)-3-(2-chloro-6,7-diméthylquinoléin-3-yl)aziridine***

T.fus= 131°C.

**RMN <sup>1</sup>H  $\delta$  (ppm) (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 8.12 (s, 1H), 7.83 (d, J=7.5, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.40 (t, J=7.5, 1H), 7.31-7.29 (m, 2H), 3.79 (H<sub>2</sub>', d, J=1.8, 1H), 3.34 (H<sub>3</sub>', d, J=1.8, 1H), 2.94 (m, *N-CH*, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.92-1.27 (m, CH<sub>2</sub> cyclohexyle, 10H); **RMN <sup>13</sup>C  $\delta$  (ppm) (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :** 198.1 (C=O), 149.1 (C), 146.1 (C), 140.6 (C), 138.6 (C), 138.1 (C), 136.8 (C), 135.4 (CH), 131.9 (CH), 131.6 (CH), 130.5 (C), 128.9 (CH), 127.6 (CH), 126.7 (CH), 125.8 (C), 125.7 (CH), 68.3 (*N*-CH), 48.5 (CH), 47.1 (CH), 33.4- 24.3 (5x CH<sub>2</sub> cyclohexyle), 20.7 (CH<sub>3</sub>), 20.1 (CH<sub>3</sub>), 20.0 (CH<sub>3</sub>).

## 9. Préparation du Benzylidèneamino acétate de méthyle<sup>73</sup>

### 9.1 Préparation du chlorhydrate de glycinate de méthyle $\text{MeO}_2\text{CCH}_2\text{NH}_3^+$ , $\text{Cl}^-$

A 50 mmol. de glycine dissous dans 25 mL de méthanol anhydre, on ajoute, à 0°C et goutte à goutte, 1.2 eq. (60 mmol) de  $\text{SOCl}_2$ . Le mélange réactionnel est porté au reflux du solvant durant 1heure, puis l'alcool est éliminé sous pression réduite. Le chlorhydrate du glycinate de méthyle cristallise, il est lavé à l'éther, puis séché sous vide poussé durant 2 à 3 heures.

Rdt=98%. T.fus = 175°C.

**RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) (250 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):** 8.14 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 3.69 (s, 3H).

### 9.2 Préparation de base de Schif (imine) Benzylidèneaminoacétate de méthyle. $\text{Ph}=\text{CHNCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ :<sup>73</sup>

1.2 eq. de triéthylamine sont ajoutés, à 0°C et goutte à goutte, à une solution de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhydre contenant 1 eq. de benzaldéhyde, 1.5 eq. de chlorhydrate du glycinate de méthyle et du  $\text{MgSO}_4$  anhydre. On abandonne sous agitation et à la température ambiante, le milieu réactionnel durant 5 heures. On filtre sur Büchner le précipité formé et concentre le filtrat sous pression réduite sans chauffer. On reprend par l'éther et filtre rapidement le solide formé qui est lavé avec 2×5 mL d' $\text{Et}_2\text{O}$ . La phase étherée est lavée ensuite avec une solution saturée de  $\text{NaCl}$ , séchée sur  $\text{MgSO}_4$  anhydre et concentrée à l'évaporateur rotatif. On obtient l'imine recherchée pratiquement pure.

Une huile blanche, Rdt = 66%

**RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 8.35 (s, 1H), 7.42-7.31 (m, 5H), 4.35 (s, 2H), 3.76 (s, 3H).

# **CHAPITRE 2 :**

## ***LA REACTION DE CYCLOADDITION 1,3-DIPOLAIRE : PREPARATION DE PYRROLIDINYL ET DE PYRROLYL QUINOLEINES***

## I. Introduction

Les pyrrolidines apparaissent dans des molécules biologiquement actives dont quelques unes sont extraites de produits naturels. Elles possèdent également une grande réactivité ce qui en fait d'excellents intermédiaires largement utilisés en synthèse organique. Les différentes applications de ces molécules dans divers domaines ont 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 l'établissement de méthodologies de synthèse nouvelles.<sup>67</sup>

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 reste une des méthodes les plus efficaces, l'ylure d'azométhine étant, en général, une entité instable qui très souvent générée *in situ*. Le dipôle de type 1,3 réagit avec le dipolarophile selon un mécanisme concerté pour former l'hétérocycle à cinq chaînons (pyrrolidine, pyroline et autre pyrrole) avec une grande simplicité.

La préparation de pyrrolidines liées à un noyau quinoléique a été réalisée par des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire. En ce qui concerne la génération des dipôles 1,3, deux voies, qui reposent sur deux approches, ont été exploitées. La première voie est basée sur l'ouverture thermique d'aziridines quinoléiques qui donnera accès au dipôle contenant un noyau quinoléique, l'utilisation d'ylures d'azométhine N-métallés représente la deuxième voie, laquelle conduira à des dipôles fonctionnalisés.

Dans ce chapitre on exposera outre, les données bibliographiques les plus intéressantes, les différentes méthodes de synthèse des dérivés pyrrolidiniques utilisant des ylures d'azométhine N-métallés ainsi que ceux qui décrivent la génération de l'ylure d'azométhine par une réaction de thermolyse de l'aziridine. Les résultats auxquels nous sommes parvenus, concernant la préparation de dérivés pyrrolidiniques nouveaux associés au motif quinoléine, seront ensuite exposés et discutés.

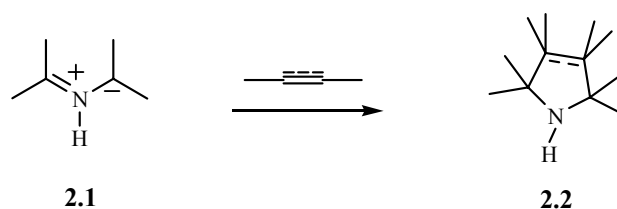
---

<sup>67</sup> (a): M. E. Fraley, G. D. Hartman, R. W. Hungate, WO 0162252, August 30, **2001**. (b): K. L. Arrington, M. T. Bilodeau, M. Fraley, G. D. Hartman, W. F. Hoffman, R. Hungate, Y. Kim, WO 0129025, April 26, **2001**. (c): M. E. Fraley, S. R. Hambaugh, R. W. Hungate, WO 0128993, April 26, **2001**. (d): 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. (e): D. V. Kravchenko, V. M. Kysil, S. E. Tkachenko, S. Maliarchouk, M. L. Okun Ilya, A. V. Ivachtchenko, *Euro. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 1377. (f): B. Alcaide, P. Almendros, *Angew. Chem. Int. Ed.Eng.* **2003**, *42*, 858.

## II. Génération de l'ylure d'azométhine à partir des iminoesters par voie thermique :

De nombreux travaux et études ont été consacrés à la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire depuis la découverte par R. Huisgen des dipôles 1,3, précurseurs indispensables de ces cycloadditions.<sup>68</sup> La réaction de cycloaddition reste le meilleur moyen pour la création de nouveaux centres chiraux dans les molécules organiques.<sup>69</sup>

L'ylure d'azométhine, représenté par la structure générale **2.1**, est un dipôle-1,3 de géométrie plane, composé d'un atome d'azote et deux atomes de carbones terminaux hybridés  $sp^2$  (Schéma 2.1). La réaction de cycloaddition des ylures d'azométhine à des dipolarophiles insaturés est considérée comme une voie directe et générale pour la synthèse des pyrrolidines.



**Schéma 2.1**

On notera également que la génération de l'ylure d'azométhine est sensible à l'acidité de l'hydrogène en position  $\alpha$  de l'azote ainsi qu'à la basicité de l'atome d'azote qui dépend de la structure de l'ylure (substitution).

Le chauffage des imines par exemple, préparées à partir des  $\alpha$ -aminoesters, donne accès par prototropie 1,2, et sous contrôle cinétique à l'ylure d'azométhine *E,E* **2.4** (Schéma 2.2).<sup>70</sup> En présence d'un dipolarophile, cet ylure peut conduire, par des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire, à un mélange de cycloadduits correspondants **2.5** et **2.6** selon un état de transition *endo* ou *exo*.

L'ylure d'azométhine *E,E*, généré thermiquement par une prototropie 1,2, peut être soumis à un processus de stéréomutation pour donner l'ylure d'azométhine *E,Z* **2.7** et l'ylure d'azométhine *Z,E* **2.8**. Ces derniers, en présence de dipolarophile approprié donnent lieu à une

<sup>68</sup> (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.

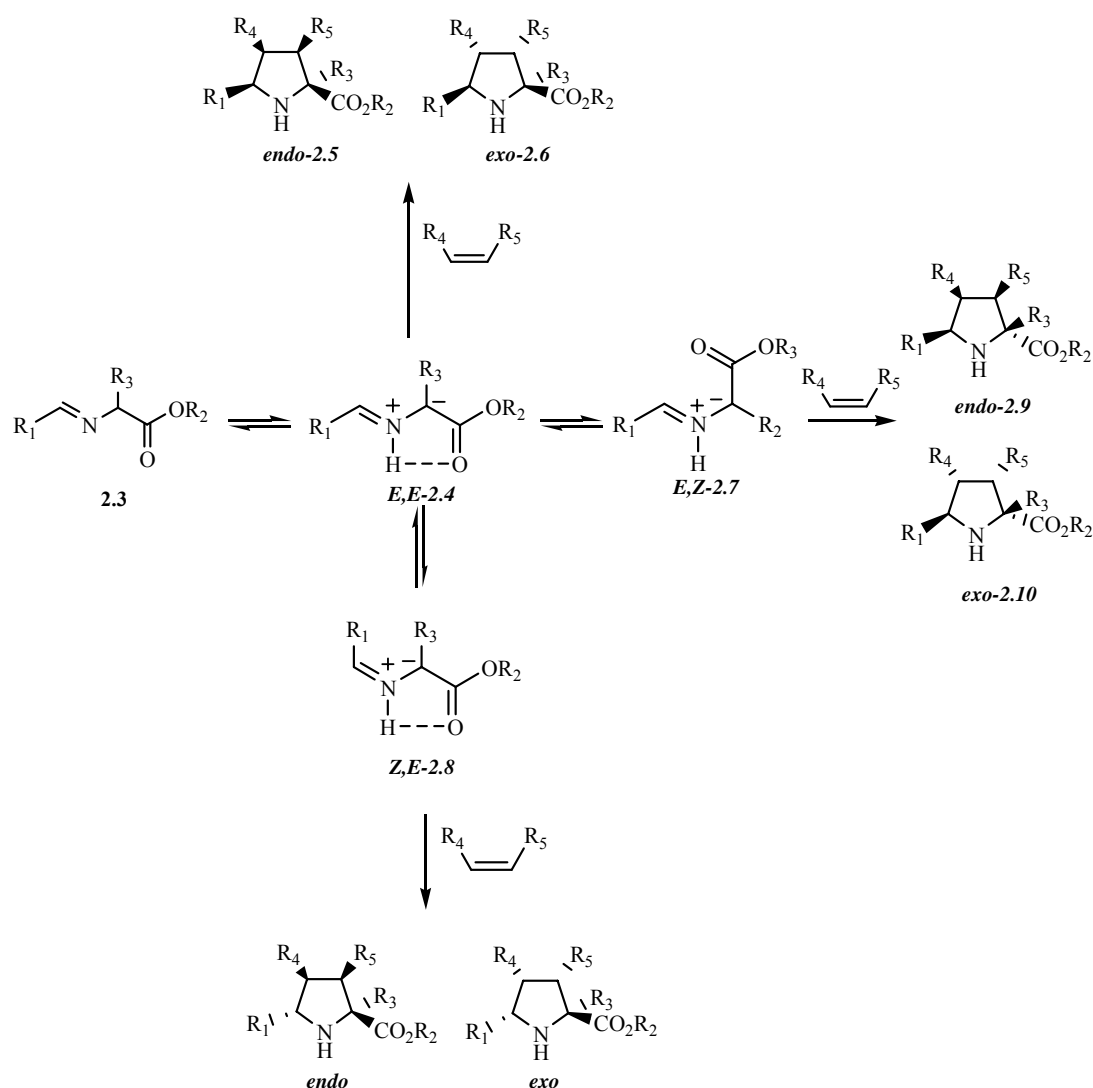
<sup>69</sup> (a): K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 863. (b): S. Karlsson, H. E. Högberg, *Org. Prep. Proceed. Int.* **2001**, 33, 103. (c): C. Najera, J. M. Sansano, *Curr. Org. Chem.* **2003**, 7, 1105.

<sup>70</sup> (a): R. Grigg, J. J. Kemp, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 109. (b): O. Tsuge, K. Ueno, K. Oe, *Chem. Lett.* **1979**, 1407. (c): O. Tsuge, K. Ueno, *Heterocycles*, **1982**, 19, 1411. (d): M. Joucla, J. Hamelin, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 2885.



réaction de cycloaddition de type 1,3-dipolaire conduisant ainsi à l'hétérocycle recherché (saturé ou insaturé). Les deux modes de cycloaddition *endo* et *exo* observés contribuent à la complexité de la réaction conduisant à un mélange de produits (Schéma 2.2).

La formation de l'ylure cinétiquement favorisé **2.4** est généralement liée à un certain nombre de facteurs tels que : la structure de l'imine, le solvant, la température de la réaction et la nature du dipolarophile utilisé dans la réaction de cycloaddition.<sup>71</sup>



<sup>71</sup> (a): J. J. G. S. Van Es, K. Jarrsveld, A. J. Van Der Gen, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4063. (b): J. J. G. S. Van Es, A. Wolde, A. J. van der Gen, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4069. (c): R. Grigg, M. W. Jordan, J. F. Malone, P. Armstrong, *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 3547. (d): R. Grigg, J. Kemp, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2461. (e): O. Tsuge, K. Ueno, S. Kanemasa, K. Yorozu, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, 1809.

### III. Génération de l'ylure d'azométhine N-métallé à partir des iminoesters :

Un second processus mettant en jeu le même phénomène de prototropie 1,2 et qui donne naissance à la formation de l'ylure d'azométhine, invoque la formation d'un ylure d'azométhine N-métallé.<sup>72</sup>

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 douces.<sup>73</sup>

O. Tsuge et Coll. d'une part, R. Grigg et son équipe d'autre part, ont montré que les ylures d'azométhine N- métallés, espèces hautement réactives à la température ambiante, s'additionnaient avec une régiosélectivité, voire une diastéréosélectivité remarquable pour donner des pyrrolidines polysubstituées.

La première étude qui concerne ce processus a été rapportée en 1970.<sup>74</sup> Dans cette dernière les auteurs ont montré qu'un complexe formé par l'imine, préparé à partir de l' $\alpha$ -aminoacide, ou de l' $\alpha$ -aminocétone, et le métal réagit avec des alcènes activés pour donner des pyrrolidines. Cependant, deux diastéréoisomères ont été isolés, ce qui suggère le passage par une double réaction de Michaël, dans le mécanisme de cette réaction. D'autres investigations menées dans le même contexte invoquent un processus  $[4\pi+2\pi]$  concerté.<sup>75</sup>

Les imines dérivés d' $\alpha$ -aminoacide ou les d' $\alpha$ -aminonitriles, donnent accès aux composés pyrrolidiniques en présence d'un alcène activé et d'une base forte tel que : NaOMe, NuLi, LDA, *t*-BuMgCl ou NaH.<sup>76,77</sup>

Tous ces efforts ont conduit au développement d'une voie très efficace pour la génération des ylures d'azométhine N-métallés, qui consiste en l'utilisation d'un acide de Lewis et une base relativement faible. La réaction d'une imine dérivée d' $\alpha$ -aminoacide avec des alcènes en présence d'un acide de Lewis et d'une base donne le composé pyrrolidinique

---

<sup>72</sup> R. Grigg, H. Q. N. Gunaratne, V. Sridharan, *Tetrahedron*, **1987**, 43, 5887.

<sup>73</sup> (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.

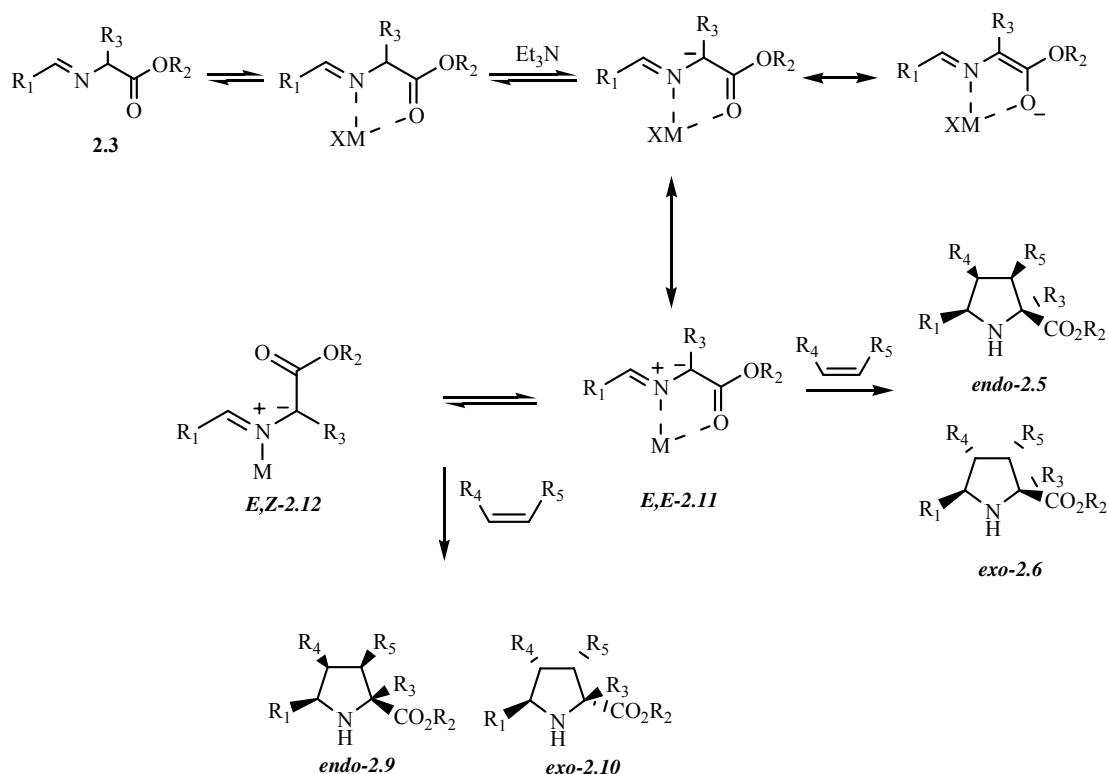
<sup>74</sup> (a) : L. Casella, M. Gulloti, A. Pasini, R. Pasaro, *Synthesis*, **1979**, 150. (b): L. Casella, M. Gulloti, E. J. Melani, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1982**, 1827.

<sup>75</sup> R. Grigg, V. Sridharan, S. J. Thianpatanagul, *Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1986**, 1669.

<sup>76</sup> (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.

<sup>77</sup> R. Grigg, H. Q. N. Gunaratne, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 384.

correspondant avec de bons rendements et une grande stéréosélectivité. Le mécanisme proposé est représenté dans le schéma 2.3.<sup>78</sup>



**Schéma 2.3**

La formation de deux diastéréoisomères peut trouver son explication dans la coordination entre le cation du sel métallique et l'iminoester, ce qui augmente l'acidité de l'hydrogène en position  $\alpha$ , facilitant ainsi la déprotonation par une base moyennement forte pour donner accès à l'ylure d'azométhine *E,E* cinétiquement favorisé. Dans ce processus l'atome d'hydrogène est remplacé par le cation du sel métallique utilisé.

Différents acides de Lewis peuvent être employés dans cette réaction, nous citerons par exemple : Ag<sup>I</sup>, Tl<sup>I</sup>, Li<sup>I</sup>, Mg<sup>II</sup>, Co<sup>II</sup>, Ti<sup>IV</sup>, Zn<sup>II</sup>, Cu<sup>II</sup> et le Sn<sup>IV</sup>, en présence d'une base, tel que la base de Hunig, Et<sub>3</sub>N, DBU, TMEDA, guanidine et le phosphazane.<sup>73b,78,</sup>

En absence d'une base, cette réaction nécessite un temps de réaction plus long et des températures plus élevées.

<sup>78</sup> S. Kanemasa, *Synlett*. **2002**, 1371.

On notera également que la régiochimie qui résulte de l'étape de la cycloaddition, peut être contrôlée par un acide de Lewis.<sup>79</sup>

L'ylure d'azométhine est généré dans des conditions douces, en particulier dans le cas des imines dérivés d' $\alpha$ -aminoacides et d'aldéhydes aromatiques où seul l'ylure d'azométhine *E,E* **2.11** est formé. La nature exacte de l'ylure d'azométhine N-métallé n'a pas encore été bien établie. L'étape de la cycloaddition passe sélectivement par le mode *endo* mais elle peut être influencée par les propriétés structurales du dipolarophile.

La stéréomutation de l'ylure **2.11** est généralement observée dans le cas d'une imine dérivée d'un aldéhyde aliphatique,<sup>80</sup> cependant elle pourrait être évitée par une sélection d'un acide de Lewis et d'un solvant approprié.

#### **IV. L'ylure d'azométhine N-métallé dans la synthèse des dérivés de la pyrrolidine optiquement purs:**

Les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire stéréosélectives d'ylures d'azométhine N-métallés peuvent être réalisées par diverses voies.<sup>81</sup>

Les approches les plus connues utilisent un auxiliaire chiral. Elles sont basées sur la présence d'une entité chirale amovible dans la structure de l'ylure d'azométhine ou du dipolarophile. Ces deux approches ont été largement examinées par l'utilisation des ylures d'azométhine N-métallés et dans les conditions de la prototropie 1,2.<sup>81</sup>

Une autre méthode efficace est celle qui utilise des acides de Lewis chiraux. Ils sont générés *in situ* dans la plupart des cas, et donnent lieu à des réactions énantiosélectives. Cette stratégie a été largement utilisée dans les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire. Ainsi, différents catalyseurs ont été utilisés dans cette réaction afin de mieux comprendre les facteurs qui influent et par conséquent orientent la stéréosélectivité.

---

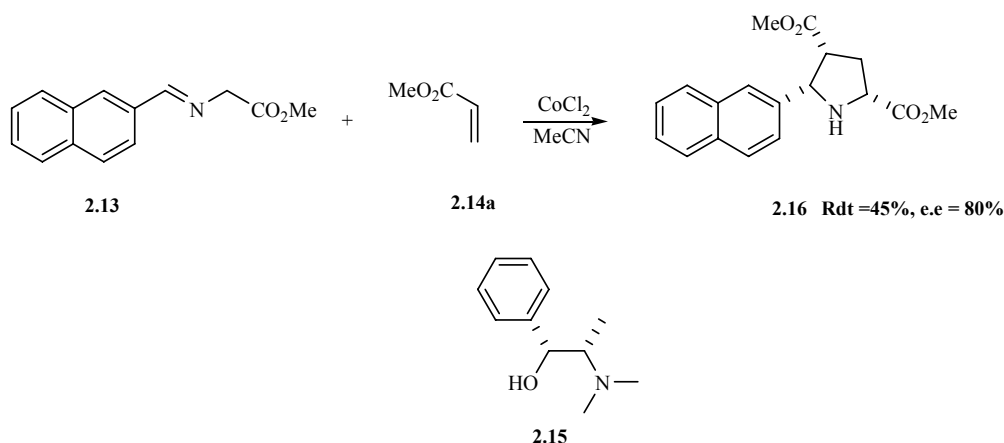
<sup>79</sup> (a): D. A. Barr, R. Grigg, V. Sridharan, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4727. (b): R. Grigg, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, *6*, 2475. (c): S. Kanemasa, O. Uchida, E. Wada, H. Yamamoto, *Chem. Lett.* **1990**, 105.

<sup>80</sup> R. Grigg, J. Montgomery, A. Somasunderam, *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 10431.

<sup>81</sup> (a): K. A. Ahrendt, R. M. Williams, *Org. Lett.* **2004**, *69*, 8537. (b): Y. G. Gu, X. Zhang, R. F. Clark, S. W. Djuric, Z. Ma, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3051. (c): T. Onishi, P. R. Sebahar, R. M. Williams, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3135. (d): J. L. G. Ruano, A. Tito, T. M. J. Peromingo, *Org. Chem.* **2003**, *68*, 10013. (e): S. Karlsson, H. E. Hoegberg, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 1076. (f): M. Patzel, G. Galley, P. G. Jones, A. Chrapkovsky, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5707. (g): H. Waldman, E. Blaser, M. Jansen, H. P. Letschert, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 150. (h): E. Keller, B. deLange, M. T. Rispens, B. L. Feringa, *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 8899. (i): B. H. Kim, D. P. Curran, *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 293.

## IV. 1. Les réactions catalysées par le Cobalt (Co<sup>II</sup>) :

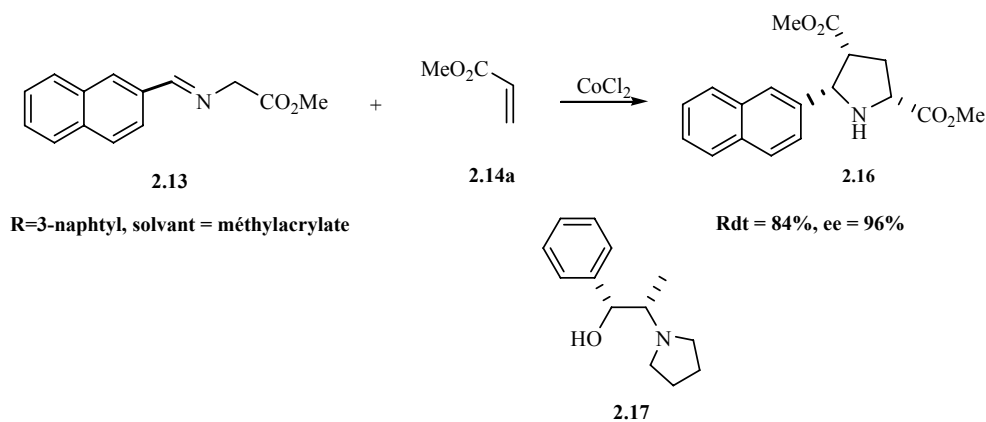
Le premier exemple d'une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire stéréosélective utilisant un ylure d'azométhine en présence d'un acide de Lewis et d'un ligand chiral a été rapporté en 1991.<sup>82</sup> La réaction de l'imine **2.13**, l'acrylate **2.14a** et du CoCl<sub>2</sub> en présence de l'éphédrine **2.15**, comme ligand chiral, donne le composé pyrrolidinique **2.16** avec un rendement de 45% et un excès énantiomérique de 80% (**Schéma 2.4**). Cet exemple montre clairement que la stéréochimie du produit obtenu résulte de celle du dipôle *E,E* invoquant un état de transition *endo* contrôlé par le CoCl<sub>2</sub> et l'éphédrine.



Le rendement relativement faible est probablement dû à une réaction d'hydrolyse de l'imine en présence de l'acide de Lewis ou de Bronsted généré à partir du sel métallique.

D'autres tentatives, utilisant de différents solvants tel que : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, MeCN, PhCN ou le THF pour améliorer le rendement et/ou la stéréosélectivité sont demeurés vaines.

Une autre réaction a été menée afin d'améliorer les rendements ainsi que la stéréosélectivité en utilisant le dipolarophile comme un solvant de la réaction (**Schéma 2.5**).

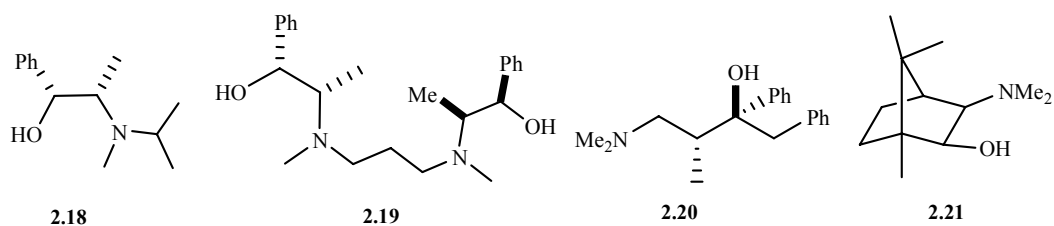


<sup>82</sup> P. Allway, R. Grigg, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5817.

Toutes les pyrrolidines préparées, dans les conditions qui utilisent l'acrylate de méthyle **2.14a** comme solvant, ont été isolées sous forme d'un seul diastéréoisomère avec de bons rendements et un excellent excès énantiomérique (voir schéma 2.5). On notera également, que dans ces conditions, une diminution de temps de la réaction est observée.

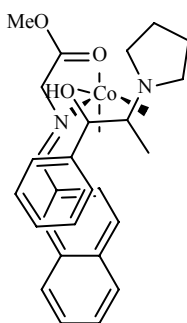
L'utilisation du dipolarophile comme solvant de la réaction n'est pas toujours souhaitable, particulièrement dans le cas d'un dipolarophile de structure complexe qui exige plusieurs étapes pour sa préparation. Un autre inconvénient est la quantité de l'acide de Lewis nécessaire pour la réaction (1 équivalent) ainsi que celle du ligand (2 équivalents).

On releva également que l'utilisation du  $\text{CoBr}_2$  dans l'acétonitrile donne de meilleurs rendements, cependant une diminution de l'excès énantiomérique (45%) a été relevée. L'utilisation du  $\text{CoF}_2$  génère une vitesse de réaction lente et une induction chirale faible. Différents ligands ont été testés pour cette transformation (**2.18-2.21**). Ils se sont montrés, dans les mêmes conditions, moins efficaces que le ligand **2.17**.



**Figure 2.1**

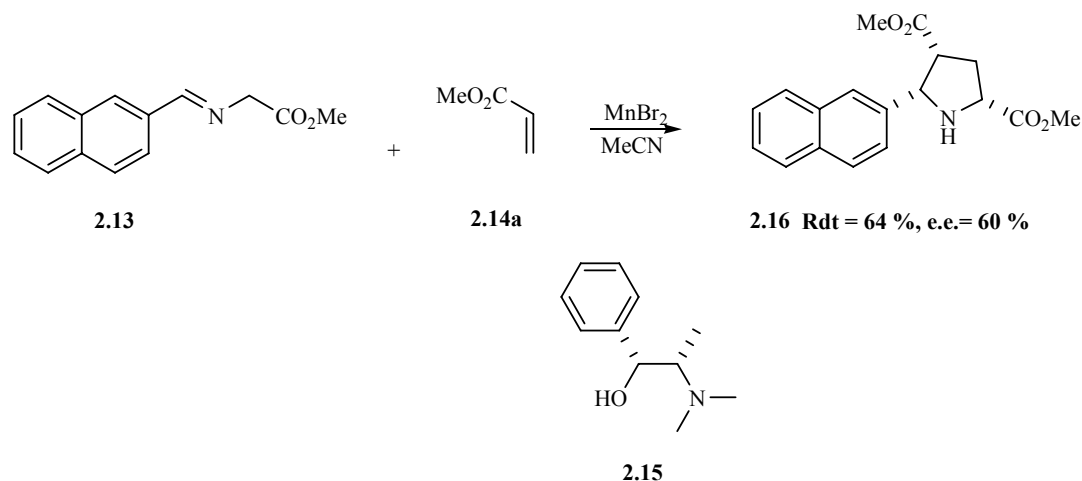
Pour essayer d'expliquer l'origine de l'énantiosélectivité de cette réaction, un modèle de l'état de transition a été proposé (figure 2.2). Il montre que le l'atome de  $\text{Co}^{\text{II}}$  entre dans la formation d'un complexe octaédrique qui contient le ligand ainsi que l'imine. Une face de l'imine est bloquée par le groupement phényle du ligand. L'arrangement proposé autour du métal est stabilisé par l'interaction  $\pi-\pi$  des deux groupements aromatiques.<sup>82</sup>



**Figure 2.2**

## IV. 2. Les réactions catalysées par le Manganèse (Mn<sup>II</sup>) :

Des tentatives pour utiliser le MnBr<sub>2</sub>, 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 Cobalt.<sup>82</sup> L'utilisation d'une quantité équimolaire du MnBr<sub>2</sub> et de 4 équivalents du ligand **2.15**, donne le composé pyrrolidinique avec un rendement de 64% et excès énantiomérique de 60% (Schéma 2.6).



**Schéma 2.6**

Comme il a été proposé pour la précédente réaction, la pyrrolidine est obtenu à partir de l'ylure d'azométhine *E,E* via un état de transition *endo*. L'utilisation d'autres ligands **2.18-2.21** en présence d'un sel de Mn<sup>II</sup> ne présente aucune amélioration.

## IV. 3. Les réactions catalysées par les sels d'argent (Ag<sup>I</sup>) :

Les catalyseurs les plus efficaces utilisés dans les réactions de cycloaddition les ylures d'azométhine N-métallés sont les sels à base d'argent (Ag<sup>I</sup>). Les temps de réaction dans ce cas sont généralement plus courts et les produits sont généralement obtenus avec de bons rendements. L'un des avantages induit par cette durée courte est l'inhibition de la réaction d'hydrolyse de l'imine observée avec d'autres acides de Lewis. La réactivité ainsi que la stabilité des complexes à base d'argent font de l'ion Ag<sup>I</sup> un acide de Lewis doux.<sup>83</sup>

<sup>83</sup> R. J. Lancashire, « *Comprehensive Coordination Chemistry* », Wilkinson, G., Ed.; Pergamon Press: Oxford, 1987, Vol. 5, pp 775-851.

La première réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire d'ylures d'azométhine qui a été considérée comme une réaction stéréosélective,<sup>84</sup> emploie le ligand biphosphine **2.23** en présence d'un sel d'Ag<sup>I</sup> (Schéma 2.7).

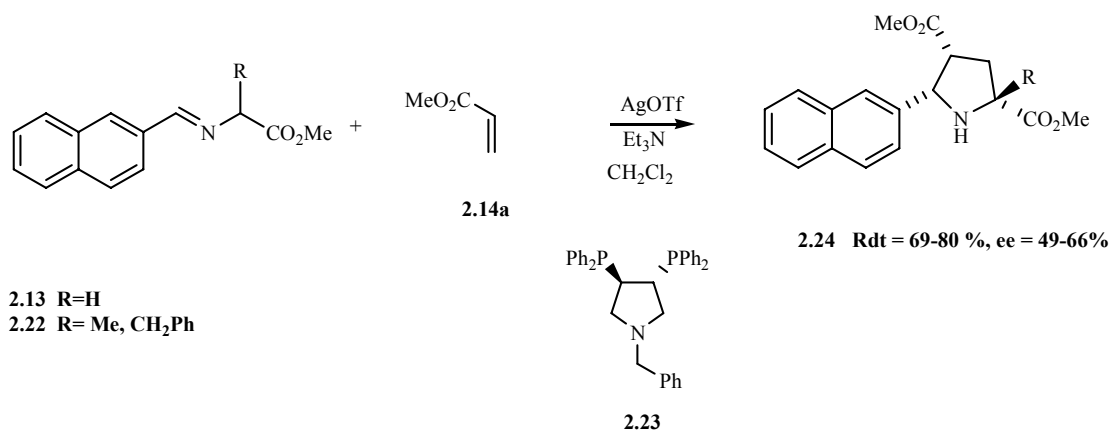


Schéma 2.7

La réaction est, en général, conduite dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> comme solvant, utilise 1 équivalent d'AgOTf, une quantité équimolaire du ligand et un excès de base (Et<sub>3</sub>N). Une large variété d'imines dérivées d' $\alpha$ -aminoesters, a été utilisée. Cette réaction conduit aux composés pyrrolidiniques avec des bons rendements et un excès énantiomérique modéré (49-66%). Ces derniers sont obtenus à partir du dipôle *E,E* via un état de transition *endo*.

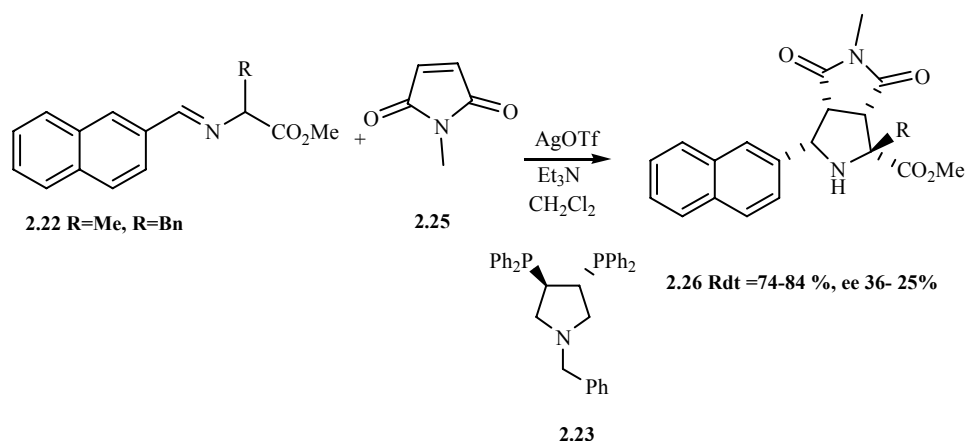
Il a été remarqué que l'incorporation d'un substituant en position  $\alpha$  de la structure de l'imine induit un faible impact sur l'énantiosélectivité.

D'autres études, concernant la nature de la base, ont montré que dans les mêmes conditions, l'utilisation d'une base forte tel que Et<sub>3</sub>N, DBU ou la guanidine, induit une faible énantiosélectivité (ee : 57%).

Le remplacement de l'acrylate de méthyle par le *N*-méthylmaléimide **2.25**, dans les mêmes conditions, conduit aux cycloadduits correspondants avec de bons rendements, mais avec un faible ee (schéma 2.8). La stéréochimie absolue du composé **2.26** n'a pas été clairement établie, cependant elle a été proposée par comparaison et en corrélation avec les résultats précédents qui invoquent le passage par état de transition *endo* à partir de l'ylure d'azométhine *E,E*.

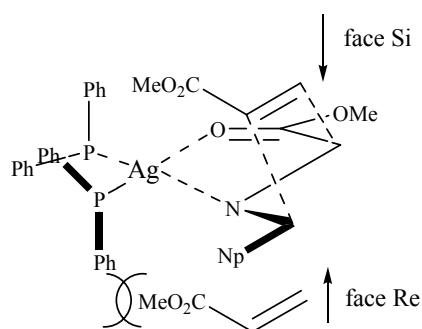
<sup>84</sup> (a) : V. Savic, « Ph.D thesis », Université de Leeds (UK), **1994**. (b) : U. Nagel, E. Kinzel, *Chem. Ber.* **1986**, *119*, 3326.





**Schéma 2.8**

Cet état de transition, proposé pour cette réaction de cycloaddition qui utilise le sel de l'Ag<sup>I</sup>, est représenté dans la figure 2.3 (le cycle pyrrolidinique du ligand n'est pas représenté pour des raisons de clarté).



**Figure 2.3**

Il est supposé que l'ion Ag<sup>I</sup> adopte une géométrie plane (plan carré) par des coordinations avec le ligand ainsi qu'avec l'imine (figure 2.3). L'orientation du dipolarophile par rapport à l'ylure d'azométhine N-métallé est contrôlée par la régiochimie de l'étape de la cycloaddition, cependant le ligand chiral contrôle la sélectivité faciale.

L'accès à la face *Re* de l'ylure d'azométhine via un état de transition *endo* est moins favorisé. Cela est très probablement lié à une interaction stérique entre le groupement phényle pseudo-axial porté par l'atome de phosphore du ligand, et le groupement ester du dipolarophile. La Face *Si* de l'ylure d'azométhine est moins encombrée de part l'orientation pseudo-équatoriale du groupement phényle.

Plusieurs progrès, aussi bien du point de vue quantitatif (rendement) que qualitatif (stéréosélectivité) ont été enregistrés dans les réactions de cycloadditions 1,3-dipolaire, suite à l'utilisation d'ylure d'azométhine catalysé par des sels de l'Ag<sup>I</sup>.<sup>85</sup>

Il a été démontré que le catalyseur le plus efficace pour la réaction de cycloaddition des ylures d'azométhine est AgOAc (1 mol %) en combinaison avec le PPh<sub>3</sub> (2 mol %). Bien que l'AgOAc soit insoluble dans plusieurs solvants organiques, l'addition de la triphénylphosphine favorise la formation d'un catalyseur soluble et très efficace.

En résumé, un grand nombre de ligands biphosphines chiraux, ont été testés dont l'intention de développer un processus énantiosélectif (figure 2.4), ce qui a donné naissance au ligand **2.27** qui est considéré comme le ligand le plus efficace dans cette série.

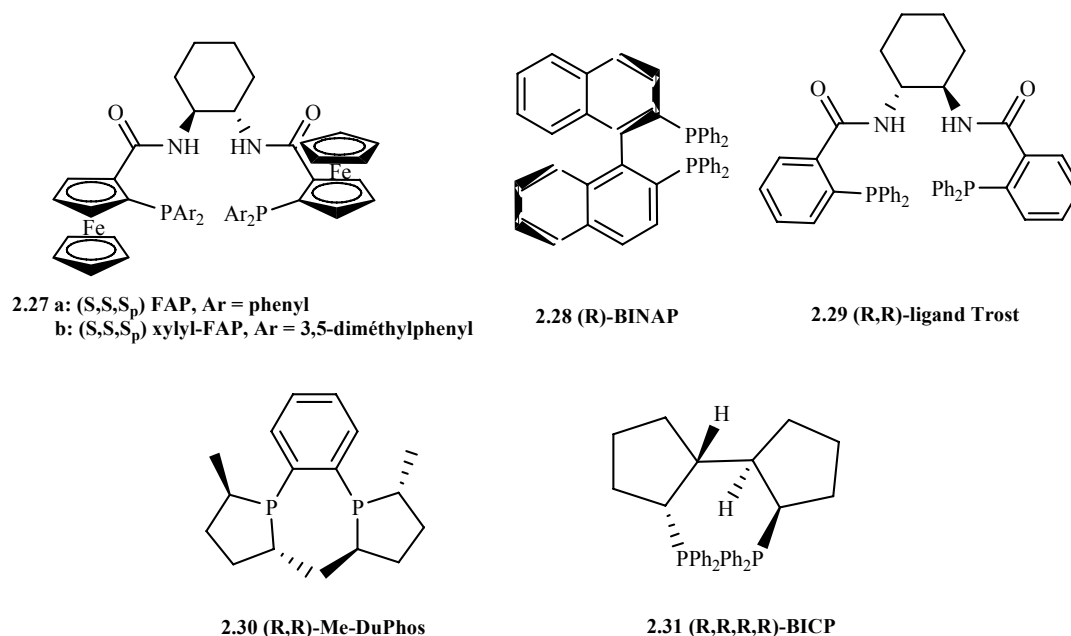


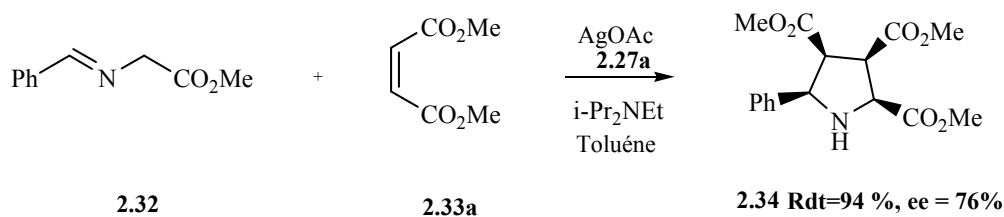
Figure 2.4

La réaction entre l'imine **2.32** et le maléate de méthyle, réalisée dans le toluène en présence d'AgOAc (3 mol %), du ligand **2.27a** (3.3 mol %) et de la base de Hunig (10 mol %), à la température ambiante, conduit à la pyrrolidine **2.34** sous forme d'un seul diastéréoisomère avec un rendement de 94 % et un ee de 76 % (Schéma 2.9).<sup>86</sup>

La substitution du ligand **2.27a** par le **2.27b** dans cette réaction s'accompagne d'une augmentation de l'excès énantiomérique (86%).

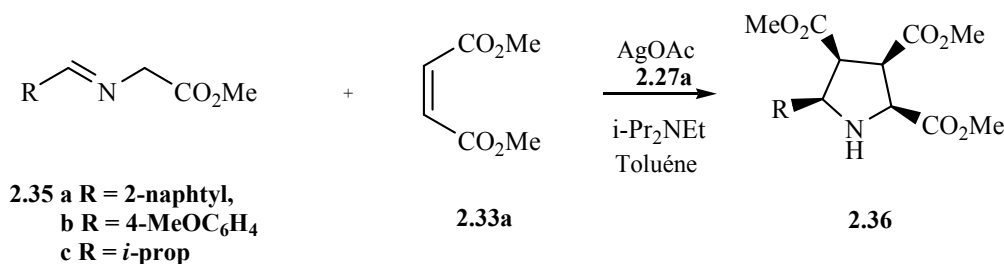
<sup>85</sup> J.M. Longmire, B. Wang, X. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13400.

<sup>86</sup> S. Husinec, V. Savic, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, *16*, 2047.



**Schéma 2.9**

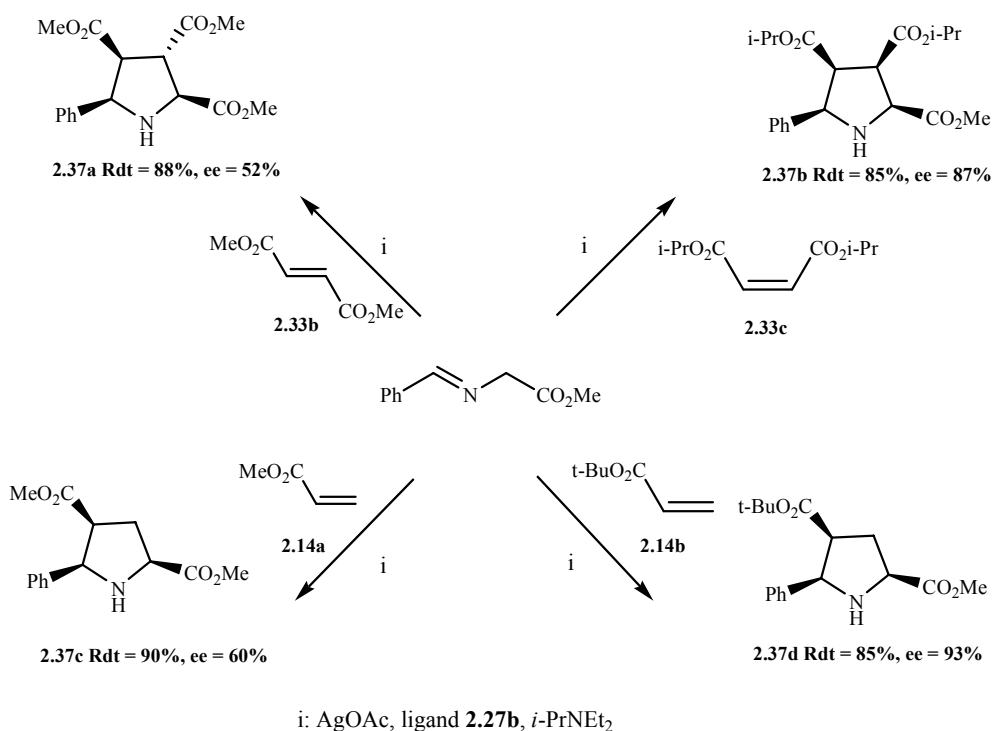
D'autres ligands ont été testés et se sont montrés moins efficaces. La réaction conduit au composé désiré sous forme d'un mélange de deux diastéréoisomères avec un faible ee. Dans le but de déterminer les limites de cette transformation, une large variété d'imines a été utilisée, dans les mêmes conditions (Schéma 2.10).



**Schéma 2.10**

Les résultats de cette étude montrent que tous les produits ont été isolés sous forme d'un seul diastéréoisomère avec de bons rendements. La construction du cycle se fait à partir du dipôle *E,E* via un état de transition *endo*. On notera également que l'imine possédant un groupement aryle donne les composés recherchés avec une bonne enantiosélectivité (Rdt = 98%, ee = 92%), alors que les alkylidènes imines, qui requièrent généralement un temps de réaction plus long, donnent un rendement et un ee moindres (Rdt=82%, ee=70%). Le meilleur résultat est obtenu avec le 2-naphtylidèneimine qui, dans la majorité des cas, donne de bons rendements et un excellent ee (Rdt = 98%, ee = 97%).<sup>86</sup>

Les mêmes auteurs ont étudié une autre variété de dipolarophiles. Ces derniers notent qu'il y a une différence significative entre les couples maléate/fumarate et acrylate de *tert*-butyle /acrylate de méthyle. Le maléate ainsi que l'acrylate de *tert*-butyle donnent les composés correspondants avec de meilleurs ee (Schéma 2.11).



**Schéma 2.11**

Le modèle de l'état de transition préconisé pour la réaction utilisant les sels d'Ag<sup>I</sup> et le ligand **2.27b** est en accord avec celui proposé dans la figure 2.3 p.83, avec l'introduction d'un facteur stérique supplémentaire généré par le cycle férrocène du ligand **2.27b**.<sup>86</sup>

En résumé, l'utilisation d'un dipolarophile contenant un substituant fortement encombré tel l'acrylate de *tert*-butyle, donne une meilleure énantio-discrimination, ce qui explique l'amélioration de l'énantiosélectivité obtenue avec le ligand **2.27b**, qui possède un substituant plus encombré, comparée à celle révélée lors de l'utilisation du ligand **2.27a**.

Une autre étude a été menée en utilisant le ligand (*S*)-QUINAP **2.39**.<sup>87</sup> Cette dernière a révélé que ce ligand réagit avec la même efficacité que le ligand **2.27b**, induisant un grand degré de stéréosélectivité (Schéma 2.12). Ces réactions sont conduites avec 3 mol % du catalyseur à -45°C et tous les composés sont isolés avec des bons rendements. On notera également que l'effet électronique, qui est contrôlé par le groupement phényle de l'arylidèneimine n'affecte pas significativement l'énantiosélectivité.

<sup>87</sup> C. Chen, X. Li, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 10174.

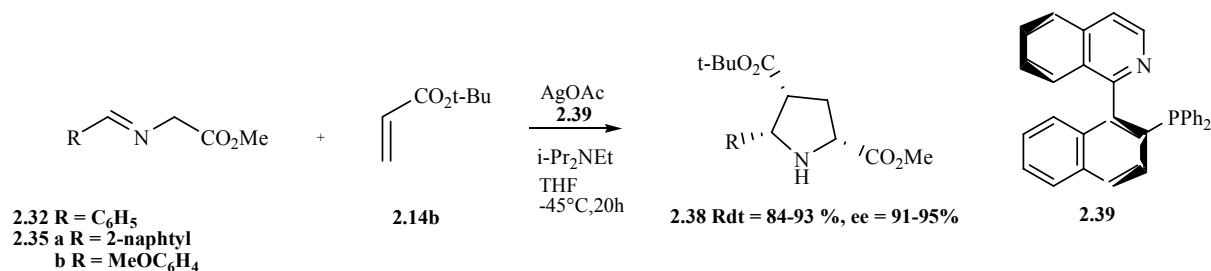


Schéma 2.12

Le maléate de méthyle **2.33a**, le crotonate de *tert*-butyle **2.40a** ainsi que le cinnamate de *tert*-butyle **2.40b** conduisent à un mélange de cycloadduits *endo* et *exo* dans un rapport 2 :1. D'autre part, l'énantiosélectivité dans la réaction avec le maléate est considérablement moindre que celle observée avec d'autres dipolarophiles (ee = 60%) (Schéma 2.13).

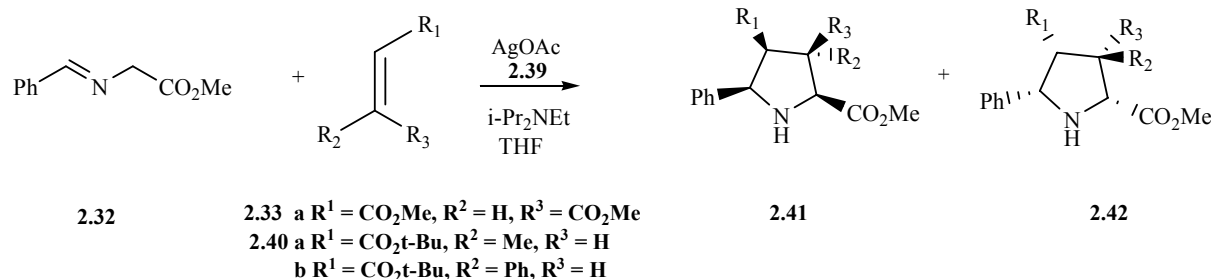


Schéma 2.13

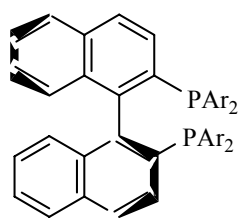
#### IV. 4. Les réactions catalysées par le Cuivre (Cu<sup>II</sup>) :

Les méthodes de synthèse utilisant des réactifs ou des acides de Lewis à base de Cuivre (Cu<sup>II</sup>) sont des voies de synthèse très utiles et qui ont trouvées leurs applications dans la synthèse de plusieurs molécules de structure complexe.

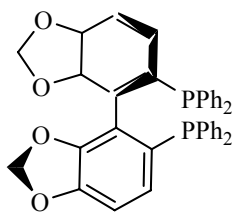
Récemment, des acides de Lewis à base de Cuivre, en combinaison avec des ligands bis-phosphine ont été utilisés dans les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire employant l'ylure d'azométhine comme dipôle.<sup>88</sup>

Une étude portant sur la réaction de la *N*-phénylmaléimide avec des dérivés d'arylidèneaminoacétate de méthyle utilisant Cu(OTf)<sub>2</sub> en présence de différents ligands (figure 2.5) et de la triéthylamine a été rapportée (Schéma 2.14).<sup>86</sup>

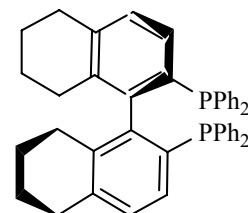
<sup>88</sup> Y. Oderaotoshi, W. Cheng, S. Fujitomi, Y. Kasano, S. Minakata, M. Komatsu, *Org. Lett.* **2003**, 4, 1441.



2.43 a. (R)-BINAP, Ar = Ph  
b. (R)-Toly-BINAP, Ar = p-Tolyl



2.44 (R)-SEGPHOS



2.45 (R)-H<sub>8</sub>-BINAP

Figure 2.5

Comme signalé précédemment, les réactions de cycloaddition des ylures d'azométhine *N*-métallés donnent, en général, les pyrrolidines correspondantes via un état de transition *endo*. Cependant, on notera que dans le cas de l'utilisation de Cu(OTf)<sub>2</sub> en présence des ligands **2.43**, **2.44** et **2.45**, on observe une addition à partir du dipôle *E,E* via un état de transition *exo*. La meilleure enantiosélectivité révélée pour le cycloadduit *exo* est obtenue avec le ligand (R)-SEGPHOS **2.44** (ee >72%).

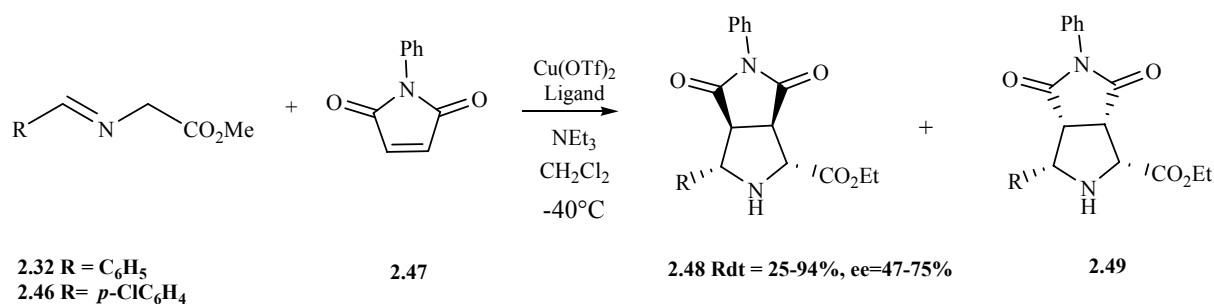


Schéma 2.14

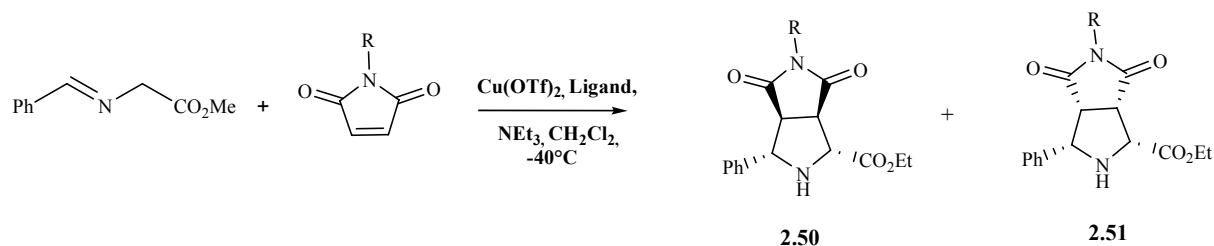
La possibilité d'orienter le mode d'approche *exo* ou *endo* du dipolarophile est liée à l'utilisation de catalyseurs adéquats qui permet de contrôler la stéréochimie du produit désiré, ce qui confère une grande importance au choix du ligand dans les réactions de cycloaddition de l'ylure d'azométhine pour la synthèse des pyrrolidines de géométrie contrôlée.

D'autres réactions avec diverses imines ont été explorées avec l'utilisation des ligands : (R)-BINAP **2.43a** et le (R)-SEGPHOS **2.44** en présence du Cu(OTf)<sub>2</sub> comme acide de Lewis.

Il a été remarqué une prédominance, voire une préférence, du mode d'approche *exo* dans toutes les réactions utilisant chacun des deux ligands.

L'investigation d'autres dipolarophiles a montré des résultats similaires. Lorsque le diéthylfumarate est utilisé comme dipolarophile, les cycloadduits ne sont obtenus qu'en présence du (R)-BINAP **2.43a**. Les systèmes catalytiques Cu<sup>II</sup>/(R)-SEGPHOS **2.44** ou

Cu<sup>II</sup> /(*R*)-BINAP **2.43a**, favorisent l'approche *exo* dans l'étape de cycloaddition de l'ylure d'azométhine.



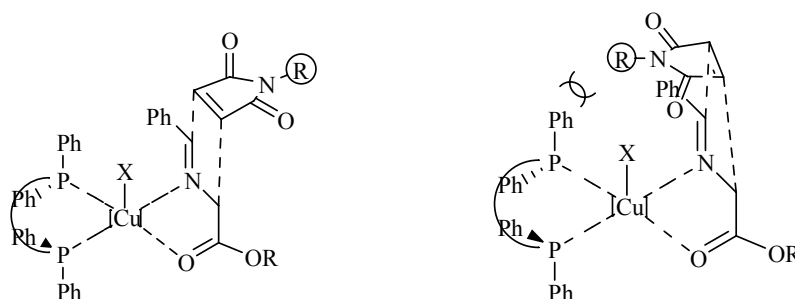
**2.50a** R = Ph, ligand = 2.43a, Rdt = 71%, ee = 64%  
**b** R = Ph, ligand = 2.44, Rdt = 78%, ee = 72%  
**c** R = Me, ligand = 2.43a, Rdt = 64%, ee = 55%  
**d** R = Me, ligand = 2.44, Rdt = 64%, ee = 62%

exo-2.50/ endo-2.51

95/5  
 89/11  
 72/28  
 86/14

**Schéma 2.15**

On notera, enfin que le *N*-méthylmaléimide montre également une préférence pour l'approche *exo*, bien que cette sélectivité soit faible par rapport à celle observée avec la *N*-phénylmaléimide. Dans le but de rationaliser l'observation faite avec le *N*-phénylmaléimide, l'état de transition représenté dans la figure 2.6 a été proposé.



**Figure 2.6**

L'approche *endo* du dipolarophile au complexe Cuivre-ligand-imine, est moins favorisée, cela est probablement dû aux interactions stériques générées par le groupement *N*-phényle du dipolarophile et le ligand **2.43a**. D'autres études mécanistiques de ce modèle ont confirmées le résultat obtenu avec le *N*-méthylmaléimide. Ce dipolarophile possède une liaison *N*-méthyle qui est stériquement moins astreignante (moins volumineuse), état qui en conséquence induit une sélectivité *exo/endo* moindre.<sup>86</sup>

## IV. 5. Les réactions catalysées par le zinc (Zn<sup>II</sup>) :

Les dérivés d'oxazoline sont largement utilisés comme des ligands chiraux dans plusieurs synthèses stéréosélectives qui utilisent un métal.<sup>89</sup> Ils sont généralement accessibles à partir d'aminoalcools et peuvent également être préparés à partir d' $\alpha$ -aminoacides.

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 Zn<sup>II</sup>.<sup>90</sup> Parmi les ligands qui ont été utilisés (figure 2.7), il a été démontré que le ligand **2.52a** est le plus efficace.

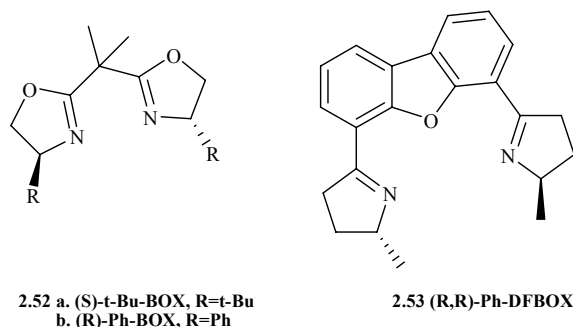


Figure 2.7

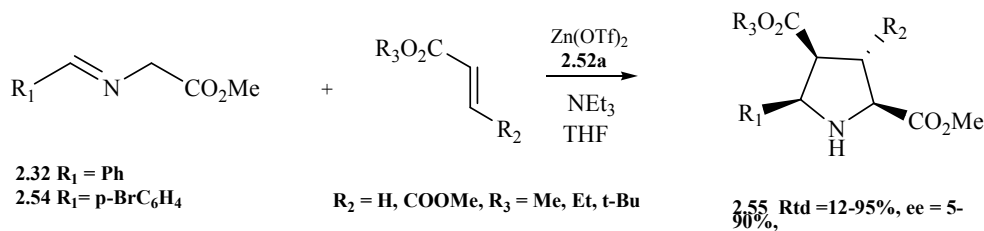
La réaction de l'imine **2.32** avec l'acrylate de méthyle **2.14a** en présence de Zn(OTf)<sub>2</sub>, du ligand **2.52a** et de Et<sub>3</sub>N, donne le cycloadduit **2.55a** avec un excès énantiomérique de 78% (Schéma 2.16).

L'étude détaillée des conditions et autres facteurs de la réaction a montré que l'utilisation d'un solvant peu polaire, tel Et<sub>2</sub>O, induit une diminution de l'excès énantiomérique de 25%. L'utilisation du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ou de l'acétonitrile donne un excès énantiomérique de 65%, quantité comparable à celle observée dans le cas de l'utilisation du THF, alors qu'une diminution de la température du milieu réactionnel, (-20°C), conduit à une augmentation de l'énantiosélectivité. On notera également, dans le cas de cette étude, que la variation de la quantité de Et<sub>3</sub>N n'a aucune influence sur la réaction.

<sup>89</sup> (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.

<sup>90</sup> A. S. Gothelf, K. V. Gothelf, R. G. Hazell, K. A. Jorgensen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2002**, *41*, 4236.



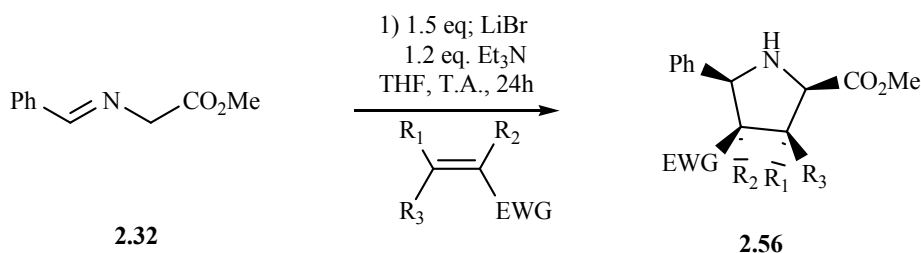


**Schéma 2.16**

Il a été démontré également, que le rendement ainsi que l'énantiosélectivité dépendent de la structure du dipolarophile.

#### IV. 6. Les réactions catalysées par le lithium (Li<sup>+</sup>) :

La condensation, à la température ambiante, de l'ylure d'azométhine N-méthylé **2.32**, obtenu par action de base (triéthylamine ou DBU) 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 **2.56** de stéréochimie bien définie.<sup>91</sup>

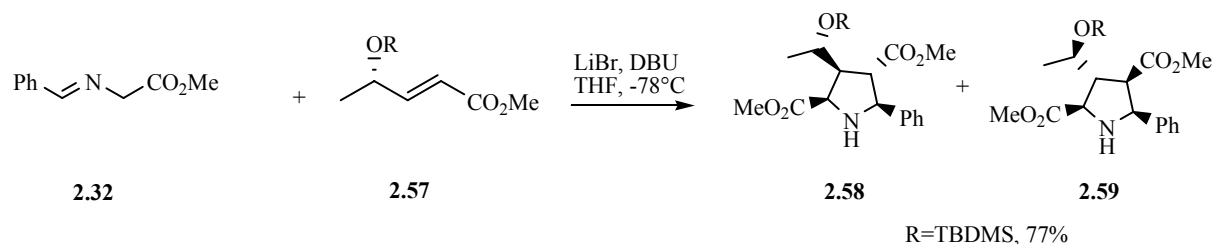


**Schéma 2.17**

L'addition, à très basse température (-78°C) dans le THF, de dipolarophiles chiraux **2.57** à des ylures d'azométhine stabilisés, obtenus par action de LiBr en présence de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undécène, sur l' $\alpha$ -iminoester **2.32** conduit à la formation de pyrrolidines polysubstituées avec de bons rendements (un seul régioisomère et deux diastéréoisomères **2.58** et **2.59** sont observés).<sup>92</sup>

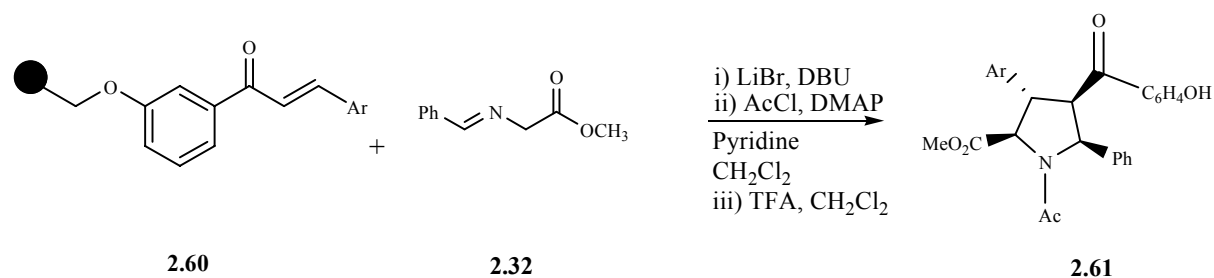
<sup>91</sup> O. Tsuge, S. Kanemasa, M. Yoshioka, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1384.

<sup>92</sup> R. Annunziata, M. Cinquini, F. Cozzi, L. Raimondi, T. Pilati, *Tetrahedron : Asymmetry*, **1991**, 2, 1329.



**Schéma 2.18**

S. P. Hollinhead<sup>93</sup> 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 NaOH, permet l'accès au dipolarophile **2.60**. L'addition de benzylidèneaminoacétate de méthyle en présence du DBU et de bromure de lithium conduit à la formation de la pyrrolidine correspondante **2.61** avec une grande diastéréosélectivité (un seul stéréoisomère est observé), mais avec un rendement moyen (45%) (Schéma 2.19).



**Schéma 2.19**

Lors de l'utilisation de l'imine **2.35**, il apparaît que l'addition de type Michaël avec la divinylsulfone est préférentiellement effectuée, avant la réaction de cycloaddition qui est activée par le bromure de lithium et la triéthylamine.<sup>94</sup> Le produit de Michael, préparé séparément, conduit au même produit que celui de la cycloaddition en présence du bromure de lithium et de la triéthylamine (schéma 2.20).

<sup>93</sup> S. P. Hollinshead, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 9157.

<sup>94</sup> D. A. Barr, G. Donegan, R. Grigg, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1*, **1989**, 1550.

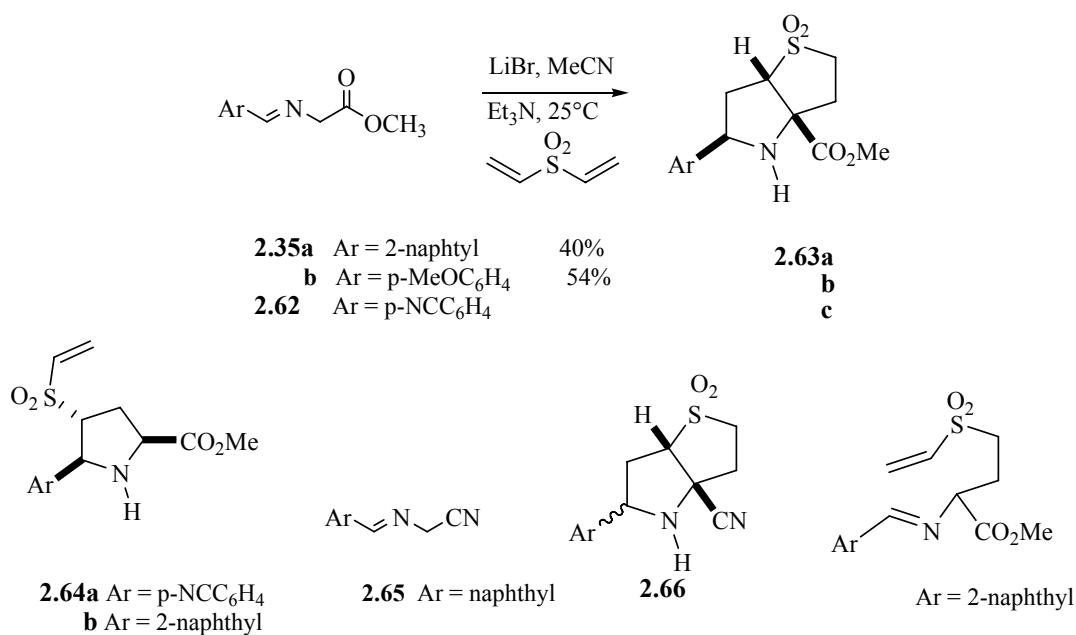


Schéma 2.20

Avec l'imine **2.62** on obtient un mélange de deux produits dans un rapport 1 :1. Le premier est le résultat de la cycloaddition attendue **2.63c**, le deuxième étant le cycloadduit **2.64a**. Le rendement de la réaction reste relativement faible (25%). L'imine **2.65** donne un mélange équimolaire de deux stéréoisomères du composé **2.66** avec un rendement de 20%.

Enfin on notera que l'utilisation de l'acétate d'argent dans le DMSO dans la réaction de l'imine **2.35a** avec la divinylsulfone donne préférentiellement le cycloadduit **2.64b** par rapport au produit de la cycloaddition **2.63a**.

En résumé, le choix du métal utilisé ainsi que la nature du solvant de la réaction peut orienter le cours de la réaction.

## V. Génération de l'ylure d'azométhine à partir des aziridines

Il est bien établi que les dérivés d'aziridine sont largement utilisés en synthèse organique comme entités de base et/ou comme intermédiaires synthétiques.<sup>95</sup> La tension du cycle liée à la structure de ces hétérocycles leur confère une très grande réactivité en présence

<sup>95</sup> (a): D. Tanner, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 599. (b): P. Wipf, S. Venkatraman, *Synlett.* **1997**, 1. (c): D. Tanner, L. Tedenborg, A. Almario, I. Pettersson, I. Csöreg, N. M. Kelly, P. G. Andersson, T. Högberg, *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 4857. (d): R. S. Coleman, J. S. Kong, T. E. Richardson, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9088. (e): P. Wipf, Y. Uto, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1037. (f): D. J. Lapinsky, S. C. Bergmeier, *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 7109. (g): J. M. Concello, E. Riego, I. A. Rivero, A. Ochoa, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6244. (h): M. G. Banwell, D. W. Lupton, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 213. (i): P. Li, C. D. Evans, M. M. Joullie, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5325. (j): M. A. Loreto, A. Migliorini, P. A. Tardella, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2163.

de nucléophiles divers (réaction d'ouverture).<sup>96</sup> L'aziridine, qui masque un dipôle 1,3, peut aussi être l'objet de réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire de type [3+2] avec une large variété de dipolarophiles pour conduire à la formation de cycles à cinq chaînons contenant l'azote comme hétéroatome.<sup>97</sup> Ce type d'hétérocycles entre également dans la structure de plusieurs produits naturels.<sup>98</sup>

La chimie des aziridines est donc 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'hétérocycles.<sup>99</sup> L'utilisation de ces ylures d'azométhine, générés *in situ* à partir des aziridines<sup>100</sup> s'est révélée efficace dans la synthèse de pyrrolidines.<sup>101</sup>

La cycloaddition peut être effectuée selon deux voies : soit par une rupture de la liaison carbone-carbone,<sup>102</sup> soit via une rupture de la liaison C-N<sup>103</sup> de l'aziridine, comme illustré dans le schéma qui suit (Schéma 2.21).

---

<sup>96</sup> (a): X. E. Hu, *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 2701. (b): G. D. K. Kumar, S. Baskaran, *Synlett*. **2004**, 1719. (c): S. Minakata, Y. Okada, Y. Oderaotoshi, M. Komatsu, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3509. (d): C. H. Ding, L. X. Dai, X. L. Hou, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 9586. (e): J. Wu, X. Sun, H. G. Xia, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4769. (f): W. Zhu, G. Cai, D. Ma, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5545. (g): J. Wu, X. Sun, Y. Li, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4271. (h) J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, B. Jyothirmai, M. S. R. Murty, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6385. (i): M. Pineschi, F. Bertolini, R. M. Haak, P. Crotti, F. Macchia, *Chem. Commun.* **2005**, 1426. (j): U. K. Nadir, R. V. Krishna, A. Singh, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 479.

<sup>97</sup> (a): T. Hiyama, H. Koide, S. Fujita, H. Nozaki, *Tetrahedron*, **1973**, *29*, 3137. (b): M. Bucciarelli, A. Forni, I. Moretti, F. Prati, G. Torre, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, *6*, 2073. (c): B. Zwanenburg, *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 423. (d): C. Papa, C. Tomasini, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1569. (e): J. M. Concellon, E. Riego, J. R. Suarez, S. Garcia-Granda, M. R. Diaz, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4499. (f): B. A. B. Prasad, G. Pandey, V. K. Singh, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1137. (g): V. K. Yadav, V. Sriramurthy, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16366. (h): I. Ungureanu, C. Bologa, S. Chayer, A. Mann, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5315. (i): S. C. Bergmeier, S. L. Fundy, P. P. Seth, *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 8025. (j): I. Ungureanu, P. Klotz, A. Mann, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 4615. (k): I. Ungureanu, P. Klotz, A. Schoenfelder, A. Mann, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6087.

<sup>98</sup> S. Takano, Y. Iwabuchi, K. Ogasawara, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5523.

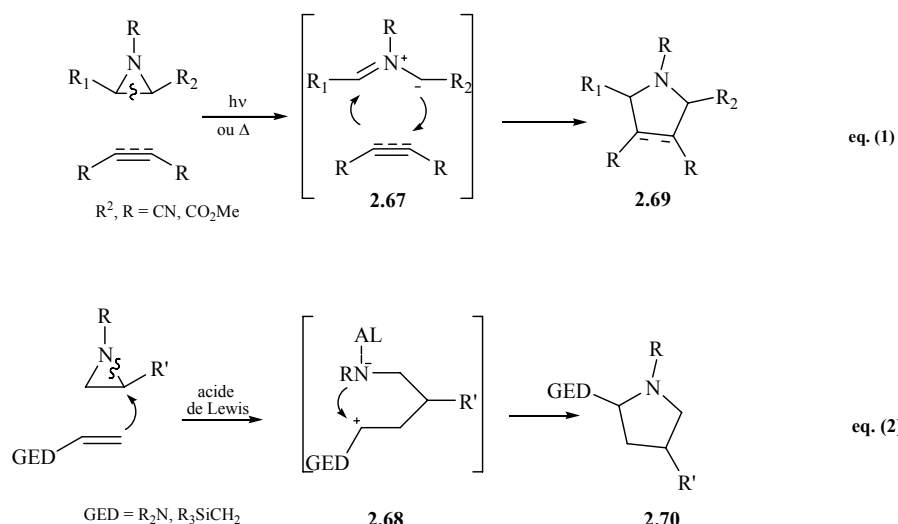
<sup>99</sup> (a): J. B. Sweeney, *Chem. Rev.* **2002**, *31*, 247. (b): V. H. Dahanukar, L. A. Zavialov, *Curr. Opin. Drug Discovery Dev.* **2002**, *5*, 918.

<sup>100</sup> (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. Zaniwski, *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 71.

<sup>101</sup> 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.

<sup>102</sup> (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.

<sup>103</sup> (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.



**Schéma 2.21**

L'activation thermique ou photochimique d'aziridines substituées par divers groupes tels : les nitriles, carbonyles et/ou esters, génère l'ylure d'azométhane **2.67** qui peut être piégé par une oléfine ou un alcyne pauvre en électrons pour conduire, selon une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire à l'hétérocycle recherché (Schéma 2.21, équation 1).<sup>104</sup> Ce système a été largement étudié et utilisé dans la synthèse des composés de structure compliquée contenant l'atome d'azote comme le Sarain-A, par exemple.<sup>105</sup>

Une autre approche consiste à générer l'intermédiaire zwitterionique **2.68** par l'utilisation d'un acide de Lewis (équation 2).<sup>106</sup> Cette méthode reste limitée à l'utilisation d'oléfines riches en électrons tel : l'allylsilane ou l'énamine, ce qui représente un certain désavantage pour cette méthode.

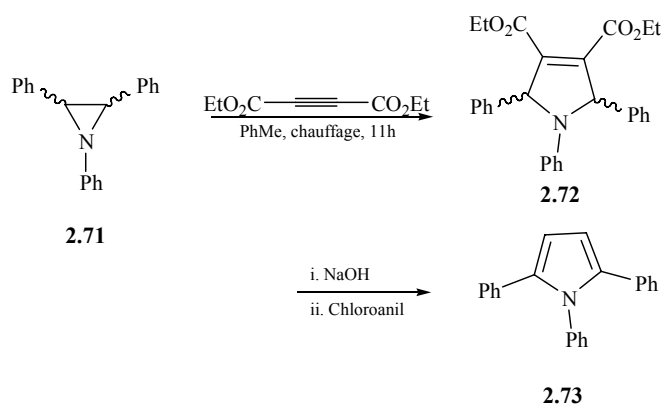
En 1965, H. Heine et coll.<sup>107</sup> ont montré, pour la première fois, que le chauffage de l'aziridine **2.71** en présence de l'acétylène dicarboxylate de diéthyle, au reflux du toluène, donne un produit cristallisé supposé être la pyrrolidine **2.72**, laquelle a été isolée avec un rendement de 98% (Schéma 2.22). L'hydrolyse du composé **2.72**, suivie d'une oxydation puis de décarboxylation à l'aide du chloranil donne le pyrrole **2.73**.

<sup>104</sup> (a): P. Metra, J. Hamelin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 1038. (b): C. Gaebert, C. Siegner, J. Mattay, M. Toubartz, S. Steenzen, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1998**, 2735. (c): L. R. Domingo, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3922. (d): K. Iwamoto, M. Kojima, N. Chatani, S. Murai, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 166.

<sup>105</sup> J. Sisko, S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3210.

<sup>106</sup> (a): M. Nakagawa, M. Kawahara, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 953. (b): J. Reniguntala, H. Chu-Chen, R. Liu, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4151.

<sup>107</sup> H. W. Heine, R. Peavy, R. *Tetrahedron Lett.* **1965**, 3123.



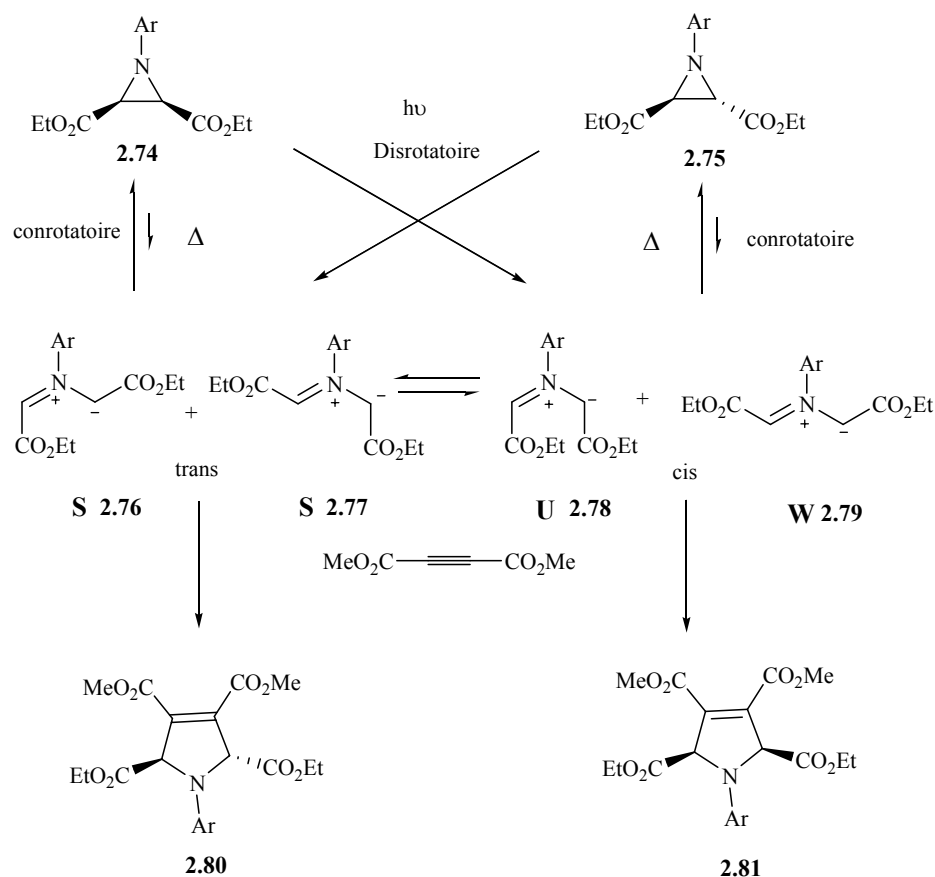
**Schéma 2.22**

On notera qu'aucune indication, ni autre observation relative au passage par un intermédiaire (ylure d'azométhine) n'a été mentionnée. Ces auteurs ont noté qu'une nouvelle réaction a eu lieu, suite à une rupture de la liaison carbone-carbone.

Une année après, Huisgen et coll.<sup>108</sup> ont établi que la thermolyse de l'aziridine génère un intermédiaire, l'ylure d'azométhine. L'étude de cette réaction a également démontré qu'il existait une relation entre la méthode utilisée pour la génération de l'ylure d'azométhine et la stéréochimie de l'adduit formé après ajout du dipolarophile. En effet, pour confirmer l'existence de l'intermédiaire ylure, R. Huisgen et Coll. ont placé les aziridines *cis* **2.74** et *trans* **2.75** (rapport 1 :1), dissout dans le CCl<sub>4</sub> dans un tube RMN et chauffé le mélange à 100°C. L'analyse du mélange réactionnel obtenu montre un changement dans le rapport des deux aziridines initiales qui devient 1 :4.

L'analyse de résultat obtenu montre qu'il y a eu interconversion des deux aziridines (rapport 1 :1 → 1 :4) et que cette conversion se fait via un intermédiaire : l'ylure d'azométhine.

<sup>108</sup> (a): R. Huisgen, W. Scheer, G. Szeimies, H. Huber, *Tetrahedron Lett.* **1966**, 397. (b): R. Huisgen, W. Scheer, H. Huber, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 1753.



Parallèlement aux travaux de R. Huisgen, R. B. Woodward et R. Hoffmann<sup>109</sup> dans leur analyse théorique des résultats de réactions électrocycliques et plus précisément sur la thermolyse de la *cis*-aziridine **2.74** (structure isoélectronique avec l'anion cyclopropyle), suggèrent une ouverture conrotatoire de l'hétérocycle. Cette ouverture du cycle génère une forme *trans* **2.76** et / ou **2.77** de l'intermédiaire ylure d'azométhine.

Dans cette forme ouverte (ylure), la libre rotation autour de la liaison C-N, étant permise, chacune des deux formes *trans* peut faire l'objet d'une interconversion et conduire aux isomères *cis* **2.78** et/ou **2.79**, lesquels par une réaction de fermeture de cycle donnent le deuxième stéréoisomère. En présence de dipolarophile, le taux d'interconversion (vitesse) des deux formes de l'ylure est relativement négligeable par rapport à la réaction de cycloaddition.

Ces observations se sont révélées exactes et ont été confirmées lors de l'utilisation de l'acétylènedicarboxylate de méthyle (DMAD) comme dipolarophile. En effet l'addition du DMAD à l'aziridine *cis* **2.74** donne exclusivement la pyrrolidine *trans* **2.80** alors qu'en présence de la *trans* aziridine **2.75**, il conduit à la *cis*-pyrrolidine **2.81**.

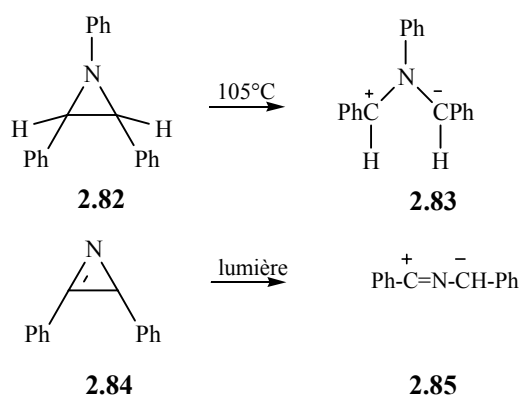
<sup>109</sup> R. B. Woodward, R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 395.

Dans une deuxième expérience, l'aziridine *trans* **2.75**, dissoute dans le dipolarophile et soumise à une irradiation photochimique à l'aide d'une lampe à mercure, conduit à la pyrrolidine *trans* **2.80** avec 40% de rendement.

L'ouverture du cycle aziridine *trans* **2.75**, dans ce cas n'est plus conrotatoire mais disrotatoire. La formation de la pyrrolidine *trans* invoque le passage par un intermédiaire ylure *trans* (**2.76** ou / et **2.77**). Ce résultat inverse à celui obtenu lors de la thermolyse est considéré comme la première expérience qui vérifié la théorie de Woodward-Hofmann concernant les réactions électrocycliques.

Des travaux postérieurs menés par H. W. Heine et R. Huisgen pour la réaction d'addition de différents dipolarophiles (alcènes, alcynes) à des aziridines ont confirmés les observations relevées dans l'étude de la réaction d'ouverture de ces hétérocycles à trois chaînons.<sup>110</sup>

Quelques exemples de formation de ces ylures d'azométhine par ouverture thermique d'aziridine et photochimique d'azirine sont représentés dans le schéma suivant :<sup>111</sup>



**Schéma 2.24**

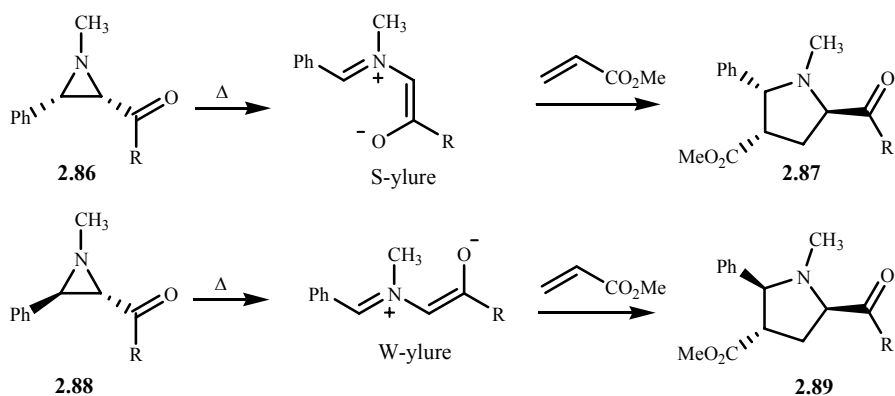
L'ouverture du cycle d'aziridine étant l'étape cinétiquement déterminante de la réaction, elle se trouve facilitée dans le cas d'aziridines porteuses de substituants attracteurs d'électrons. Un exemple de l'ouverture thermique de l'aziridine en ylure d'azométhine suivie de la réaction de cycloaddition est représenté dans le schéma ci-dessous<sup>112</sup>

<sup>110</sup> (a) : L. M. Harwood ; R. J. Vickers, « *Synthetic Application of 1,3-dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products* », Padwa, A., Pearson, W. H., Eds., Wiley: New York, **2003**, p. 169. (b): C. Najera, J. M. Sansano, *Curr. Org. Chem.* **2003**, 7, 1105.

<sup>111</sup> (a): P. Carriem, *Heterocycles*, **1980**, 14, 1529. (b) : H. W. Heine, R. Peavy, A. J. Durbetaki, *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 3924

<sup>112</sup> E. Vedejs, J. W. Grissom, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1882

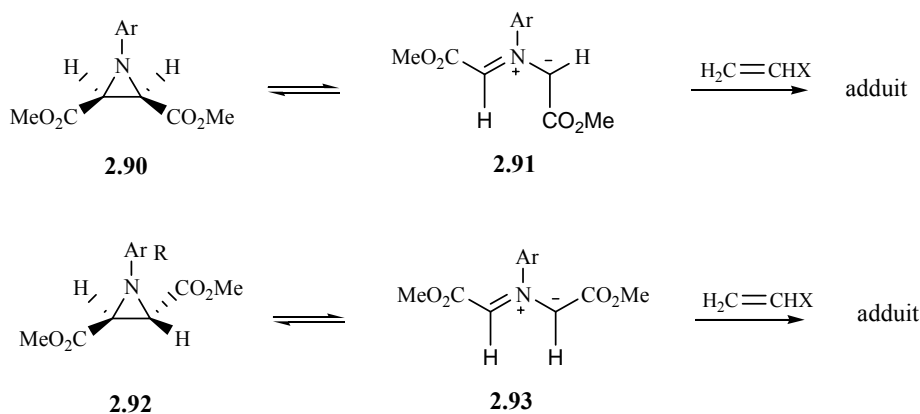




**Schéma 2.25**

Le S-Ylure est la forme la plus stable, sa cycloaddition est généralement la plus rapide.

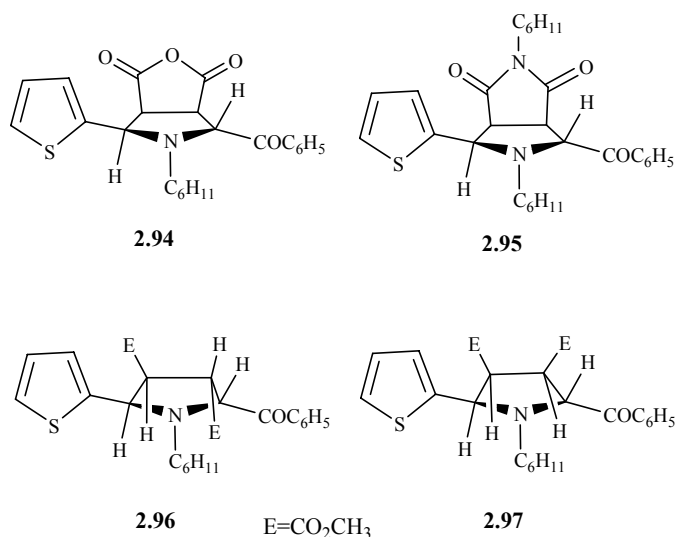
Les aziridines **2.90** et **2.92**, par exemple, donnent des adduits dérivés respectivement de la formation supposée des dipôles-1,3 intermédiaires **2.91** et **2.93**, schéma ci-dessous :<sup>113</sup>



**Schéma 2.26**

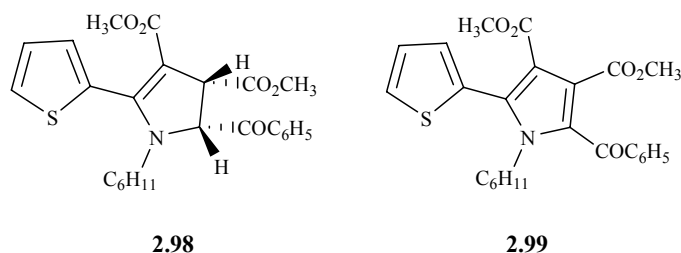
K. Matsumoto et Coll.<sup>63</sup> ont montré que la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire du *cis* 3-benzoyl-1-cyclohexyl-2-(2-thienyl) aziridine conduit, en présence de l'anhydride maléique, le phénylmaléimide, le fumarate de méthyle ou le maléate de méthyle, (le mélange réactionnel est porté au reflux du benzène pendant 16h), respectivement aux pyrrolidines correspondantes **2.94-2.97** avec de bons rendements (figure 2.9).

<sup>113</sup> R. Huisgen, H. Mader, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1777.



**Figure 2.9**

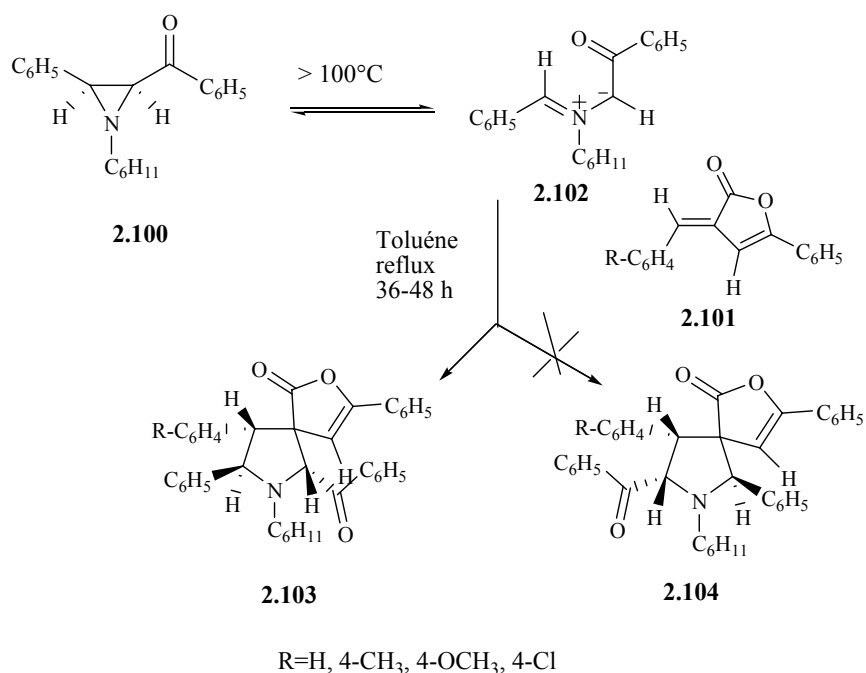
De même le *cis* 3-benzoyl-1-cyclohexyl-2-(thienyl) aziridine réagit également avec le DMAD (acétylènedicarboxylate de diméthyle) pour conduire à la formation de la pyrroline **2.98** et du pyrrole **2.99** :



**Figure 2.10**

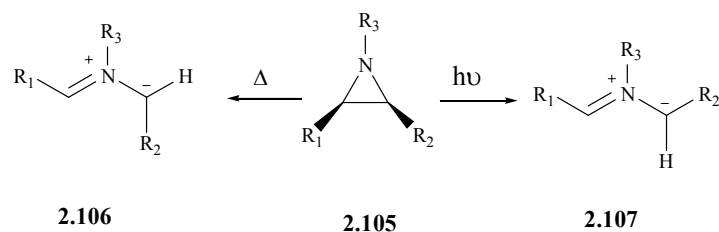
Ainsi le chauffage, au reflux du toluène, du *cis* 3-benzoyl-1-cyclohexyl-2-phénylaziridine **2.100** en présence d'une variété de dipolarophiles dérivés du (*E*)-3-arylidène-5-phénylbuténolide **2.101**, donne accès à une nouvelle famille de spiro[buténolide]pyrrolidines **2.103** (Schéma 2.27). L'ouverture conrotatoire de la *cis* aziridine **2.100** génère l'ylure d'azométhine **2.102**, qui s'additionne sur la double liaison exocyclique donnant ainsi les dérivés spiro[buténolide]pyrrolidines correspondants. Cette réaction a permis la préparation d'une nouvelle série de dérivés 3-aryl-5-benzoyl-1-cyclohexyl-2-phénylpyrrolidine-spiro[4.31]51-phénylbuténolides **2.103** uniquement (absence des régioisomères **2.104**).<sup>114</sup>

<sup>114</sup> A. A. Raj, R. Raghunathan, M. R. SrideviKumari, N. Raman, *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 407.



**Schéma 2.27**

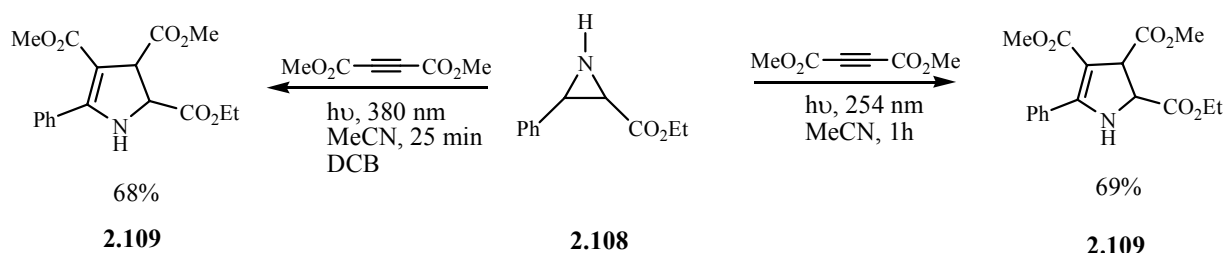
Les aziridines du type **2.105** peuvent donc être soumises à des réactions d'ouverture disrotatoire par irradiation ou à une ouverture conrotatoire par chauffage thermique, pour générer selon la méthode utilisée ( $h\nu$  ou  $\Delta$ ), l'ylure d'azométhine **2.106** ou **2.107** (Schéma 2.28).



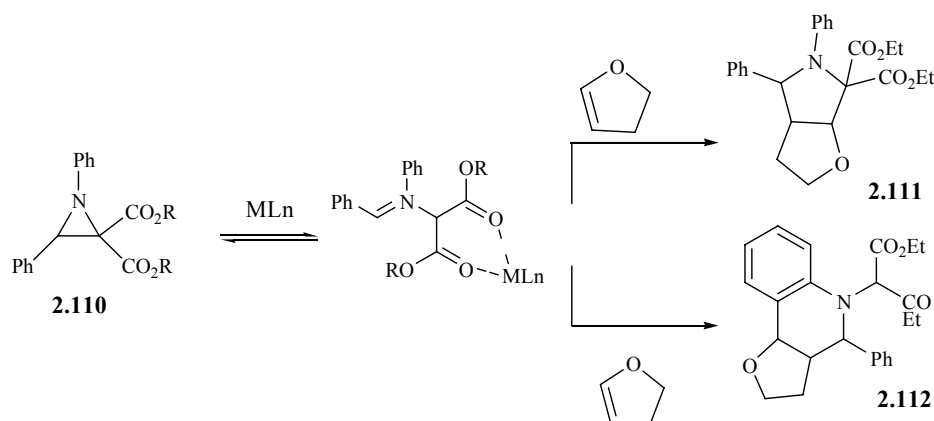
**Schéma 2.28**

La photolyse du 3-phénylaziridine-2-carboxylate d'éthyle **2.108** en présence du DMAD donne, après irradiation à l'aide d'une lampe à mercure à  $\lambda=254$  nm durant 1h, le 5-phényl-2,3-dihydro-1H-pyrrole-2,3,4-tricarboxylate **2.109** avec 69% de rendement. Soumis à une irradiation à  $\lambda=380$  nm (20 °C), le même produit conduit au même adduit avec un rendement similaire (68%) mais avec un temps de réaction plus court (25 minutes) (Schéma 2.29).<sup>115</sup>

<sup>115</sup> P. J. S. Gomes, C. M. Nunes, A. A. C. C. Pais, T. M. V. D. Pinhoe Melo, L. G. Arnaut, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 5475.



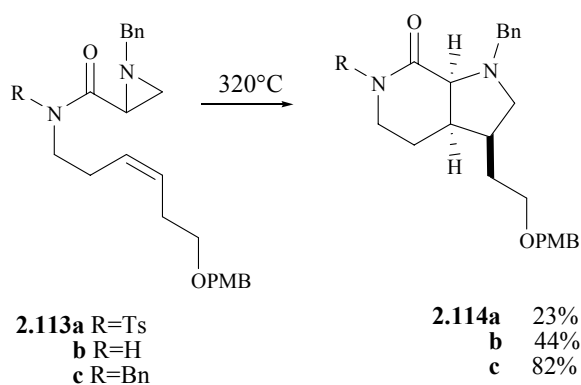
L'influence de la présence d'acides de Lewis sur la réaction de cycloaddition a été également explorée. Ainsi une variété d'acide de Lewis ( $\text{Mg}(\text{OTf})_2$ ,  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ ,  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ ,  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  et  $\text{SnCl}_2$ ) a été testée en présence du dihydrofurane comme dipolarophile. On obtient, en plus de la pyrrolidine **2.111**, qui résulte de la réaction de cycloaddition de types 3+2, le cycloadduit **2.112** qui est obtenu via une cycloaddition de type [4+2].<sup>116</sup>



D'autres études montrent que le chauffage de l'aziridine **2.113** dans l'*ortho*-dichlorobenzène dans un tube scellé à 320°C conduit à la formation des lactames **2.114** de manière stéréospécifique, mais avec des rendements faibles (Schéma 2.31). Le choix du groupement protecteur de l'atome d'oxygène terminal de la chaîne ainsi que de celui porté par l'azote de l'amide influe de manière significative sur le rendement de la réaction. En effet un rendement de 82% est obtenu en présence de PMB comme groupement protecteur de l'atome d'oxygène et du benzyle lié à l'azote de la fonction amide. La réaction est illustrée dans le schéma qui suit.<sup>117</sup>

<sup>116</sup> D. P. Pohlhaus, R. K. Bowman, J. S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 2294

<sup>117</sup> J. Sisko, J. R. Henry, S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4945.



PMB = *p*-méthoxybenzyl

### Schéma 2.31

En conclusion, dans ce chapitre nous avons exposé les différentes variantes utilisées pour la génération des ylures d'azométhine et procédé à une analyse, non exhaustive, des différents facteurs (avantages et inconvénients) qui influent sur la réaction de cycloaddition.

L'analyse de ces données montre que les  $\alpha$ -iminoesters sont des précurseurs efficaces pour la génération de l'ylure d'azométhine. Ils représentent un outil synthétique important pour la préparation de composés pyrrolidiniques de structures diverses et de géométrie bien définie. L'utilisation de différents catalyseurs dans ce type de transformations a été abordée. L'analyse de ces différents types d'outils montre que les plus intéressants et des plus utilisés dans les réactions de cycloaddition pour la génération de l'ylure d'azométhine *N*-métallé sont ceux à base d'argent ou de lithium. Pour notre part, le bromure de lithium (LiBr), qui possède une réactivité comparable à AgOAc, nous a semblé le catalyseur de choix et le plus approprié (non toxique, moins coûteux, stable à l'air et facile à manipuler et ne nécessite pas de conditions particulières).

Nous avons ensuite donné un résumé de quelques réactions qui utilisent les aziridines comme précurseurs d'ylures d'azométhine ainsi que les différents facteurs et autres conditions, qui influent d'une part sur le mode de génération de cet intermédiaire et d'autre part sur la stéréochimie des cycloadduits formés.

Ces deux approches méthodologiques différentes seront exploitées, les résultats obtenus seront exposés et discutés dans ce qui suit.

## VI. Résultats et discussions :

En nous basant sur des travaux antécédents développés par notre équipe,<sup>1b, 23b</sup> nous avons envisagé d'utiliser le même type de réaction (cycloaddition 1,3-dipolaire) pour la préparation d'une autre classe de composés possédant le motif quinolyne associé à un hétérocycle polysubstitué à cinq chaînons possédant l'azote comme hétéroatome. La réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire impliquera plusieurs types de dipolarophiles et utilisera deux méthodes de génération des dipôles, dans l'objectif de compléter et de finaliser l'étude antécédente. La génération de l'ylure d'azométhine N-métallé, à partir d' $\alpha$ -iminoesters en présence de LiBr et en milieu basique, constitue la première méthode. L'addition de dipolarophiles conduirait à des pyrrolidines NH polysubstituées. La seconde voie concerne la génération de l'ylure d'azométhine par ouverture du cycle aziridine. Dans ce cas, l'addition de dipolarophiles adéquats donnerait des dérivés pyrroliques. Les deux modes de génération de l'ylure d'azométhine (dipôle 1,3) sont représentés dans le schéma suivant :

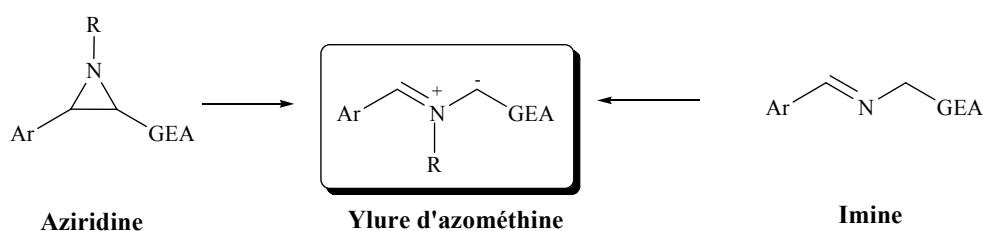


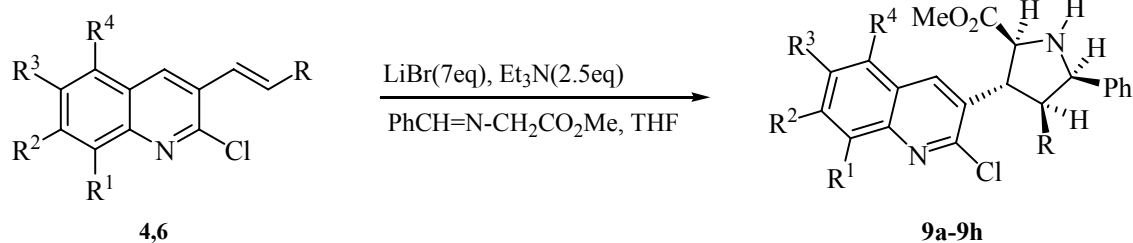
Schéma 2.32

### VI. 1. Préparation des pyrrolidines (NH) quinoléiques polysubstituées à partir d'ylures d'azométhine N-métallés :

#### VI. 1. 1. Utilisation des esters $\alpha,\beta$ -insaturés et des vinyloxyquinoléiques comme dipolarophiles

Les alcènes **4** (esters  $\alpha,\beta$ -insaturés et vinyl) ont été utilisés comme dipolarophiles, pour la préparation de dérivés de pyrrolidinylquinoléiques *via* la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire. Nous avons choisi d'utiliser 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 2.33). La réaction se déroule dans des conditions douces (dans le THF anhydre et à température ambiante) et conduit, dans le cas des esters  $\alpha,\beta$ -insaturés, à la formation de pyrrolidines (NH) **9a-9h** polysubstituées nouvelles, sous forme d'un seul diastéréoisomère (l'absence d'autres cycloadduits est vérifiée par spectroscopie RMN  $^1\text{H}$  et/ou par CCM) et avec de bons rendements.

Par contre l'utilisation de vinylquinoléines (R = H) **6a-6b** comme dipolarophiles, dans les mêmes conditions réactionnelles ne donne aucun résultat. Aucune évolution de la réaction n'a été décelée (aucun cycloadduit n'a été détecté) et le produit de départ est récupéré inchangé.



**Schéma 2.33**

Pour pouvons conclure, dans notre cas, que la présence du groupement ester est indispensable pour la réalisation de la réaction de cycloaddition.

Les résultats obtenus sont confinés dans le tableau 2.1

**Tableau 2.1 : Synthèse des dérivés de 3-pyrrolidinylnucléotyle :**

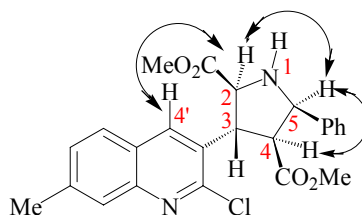
Pyrrolidine	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R	Rdt %*
<b>9a</b>	H	Me	H	H	CO <sub>2</sub> Me	74
<b>9b</b>	H	H	H	H	CO <sub>2</sub> Me	80
<b>9c</b>	H	OMe	H	H	CO <sub>2</sub> Me	82
<b>9d</b>	H	Déoxyméthylène	H	H	CO <sub>2</sub> Et	71
<b>9e</b>	Me	H	H	H	CO <sub>2</sub> Et	61
<b>9f</b>	Me	H	H	Me	CO <sub>2</sub> Me	50
<b>9g</b>	H	H	Me	H	CO <sub>2</sub> Me	79
<b>9h</b>	H	H	H	H	CO <sub>2</sub> Et	70
<b>9i</b>	H	H	H	H	H	Pas de réaction
<b>9j</b>	H	H	Me	H	H	Pas de réaction

\* Rendement après purification

L'analyse spectrale en RMN <sup>1</sup>H et RMN <sup>13</sup>C, ainsi que l'utilisation des techniques de la RMN bidimensionnelle (2D) à champ fort (HMBC, HSQC, COSY, et NOESY H, H), nous ont permis d'établir, sans aucune ambiguïté, la structure du composé **9a**.

Le blindage des protons du méthyle du groupement carboxylate en position 4 (δ= 3.17 ppm) par le groupement phényle adjacent (position 5) confirme la régiochimie attendue (structure 2,4-dicarboxylate) et démontre la configuration 4, 5-*cis*. La configuration relative des quatre centres asymétriques du cycle pyrrolidinique a été établie par les expériences <sup>1</sup>H<sup>1</sup>H-COSY et

NOESY. L'analyse du spectre NOESY pour le composé **9a** montre une configuration relative 2,4,5- *cis* des protons du cycle pyrrolidinique (tableau 2.2, figure 2.11).



**Figure 2.11**

**Tableau 2.2.** Déplacements chimiques significatifs en RMN  $^1\text{H}$  et RMN  $^{13}\text{C}$ , couplage NOE H-H et la connectivité HMBC pour le composé **9a**

	$\delta$ $^1\text{H}$ (m,J)	$\delta$ $^{13}\text{C}$	$^1\text{H}\{^1\text{H}\}$ n.O.e <sup>a</sup>	$^1\text{H}, ^1\text{H}$ COSY	$^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ HMBC
H-2	4.23 (d, 8.3)	66.7	H-5, H-4', 2-CO <sub>2</sub> Me	4.51	2-CO <sub>2</sub> , C-3', C-4, C-3
H-5	4.89 (d, 8.5)	65.5	H-2, H-6 Ar, H-2Ar	3.65	4-CO <sub>2</sub> , C-1Ar, C-4, C-3
H-4	3.65 (t, 8.0)	58.0	H-2, H-4'	4.51, 4.89	4-CO <sub>2</sub> , C-1Ar, C-3', C-2, C-5, C-3
H-3	4.51 (t, 7.7)	49.6	H-4'	4.23, 3.65	2-CO <sub>2</sub> , 4-CO <sub>2</sub> , C-2', C-4', C-3', C-2, C-5, C-4

<sup>a</sup> obtenu par spectroscopie 2D-NOESY.

La stéréochimie des autres dérivés de pyrrolidinylquinoléine **9b-9h** a été établie par analogie, et par comparaison, avec les spectres RMN  $^1\text{H}$  du composé **9a**.

Comme signalé précédemment, les réactions de cycloaddition des ylures d'azométhine N-métallés en présence de LiBr donnent, en général, les pyrrolidines correspondantes via un état de transition *endo*. On notera, dans notre cas, que les dipolarophiles quinoléiques montrent également une préférence pour l'approche *endo*. Les deux énantiomères obtenus résultent d'une approche des dipolarophiles quinoléiques par les deux faces (*Re* et *Si*) de l'ylure d'azométhine *E,E* (figure 2.12).



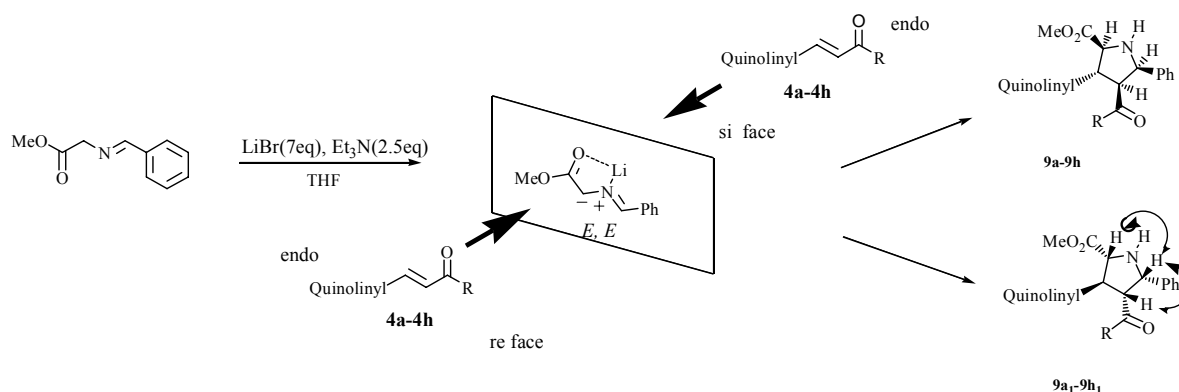


Figure 2.12

## VI. 1. 2. Utilisation de cétones quinoléiques $\alpha,\beta$ -insaturées comme dipolarophiles

Suite aux résultats obtenus avec les esters quinoléiques  $\alpha,\beta$ -insaturés, nous avons étendu notre étude, sur la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire, aux cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées. Les dipolarophiles de configuration  $E$  (cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées) **3** ( $R=\text{Ar}$ ) et **5** ( $R=\text{Me}$ ) réagissent avec l'ylure d'azométhine, généré à partir du benzylidèneimine du glycinate de méthyle, en présence de  $\text{LiBr}$  et de la triéthylamine, dans le THF et à température ambiante, pour donner les pyrrolidines correspondantes. (Schéma 2.34).

Les résultats obtenus sont conformes à ceux rapportés dans la littérature,<sup>118</sup> la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire de l'ylure d'azométhine  $N$ -métallé, se déroule avec une grande régio et stéréosélectivité.

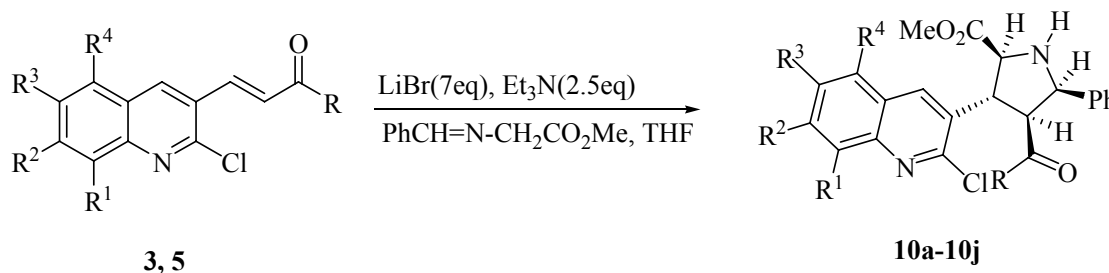


Schéma 2.34

<sup>118</sup> (a): R. N. Butler, D. M. Farrell, *J. Chem. Research (S)*, **1998**, 2, 82. (b): L. Coldham, A. J. Collis, R. J. Mould, D. E. Robinson, *Synthesis*, **1995**, 9, 1147. (c): C. Wittland, M. Arend, N. Rish, *Synthesis*, **1996**, 3, 367.

Tous les exemples rapportés montrent que les pyrrolidines, préparées selon cette méthode, sont obtenues avec une conservation de la stéréochimie de l'alcène de départ.<sup>119</sup> Dans notre cas les pyrrolidines ont été obtenues sous forme d'un seul diastéréoisomère (absence totale de l'autre diastéréoisomère). Comme on peut le constater, la plupart de ces composés sont obtenus avec des rendements, après purification, relativement bons (de 53 à 71%). Les résultats sont rassemblés dans le tableau 2.3 :

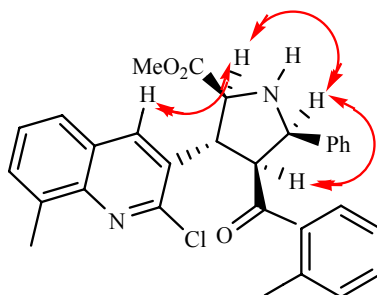
**Tableau 2.3:** Synthèse des dérivés de 3-pyrrolidinylquinoléine.

Pyrrolidines	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R	*Rdt %
<b>10a</b>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	2-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	70
<b>10b</b>	H	H	H	H	2-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	58
<b>10c</b>	OCH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	71
<b>10d</b>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	2-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	62
<b>10e</b>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	4-OCH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	60
<b>10f</b>	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	4-OCH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	65
<b>10g</b>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	3,4-diMeOC <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	53
<b>10h</b>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	3,4,5-triMeOC <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	54
<b>10i</b>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	Me	67
<b>10j</b>	H	H	H	H	Me	59

\* Rendement après purification

La structure du composé **10a** a été établie sans ambiguïté suite à l'analyse des spectres RMN <sup>1</sup>H et RMN <sup>13</sup>C et aux résultats obtenus par les méthodes spectroscopiques bidimensionnelles (HSQC, COSY, et NOESY <sup>1</sup>H, <sup>1</sup>H). Les données spectrales du composé **10a** les plus significatives sont rassemblées dans le tableau 2.4.

Le blindage des protons du groupement méthyle ( $\delta = 1.83$  ppm) de l'aroyle en position 4, par le groupement phényle en position 5, confirme la configuration *cis* pour les substituants en position 4 et 5.



**Figure 2.13 :** composé 10a

<sup>119</sup> (a): G. Galley, J. Liebsher, M. Pätzelt, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5005. (b): M. Joucla, J. Mortier, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1988**, *3*, 579. (c): J. Mortier, "Thèse de Doctorat" Université de Rennes 1, **1987**

**Tableau 2.4 :** Déplacements chimiques significatifs RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$ , couplage NOE  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  sélectionné du composé **10a**.

	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$ (m, J)	$^1\text{H}\{^1\text{H}\}_n\text{O.e}^a$	$^1\text{H},^1\text{H}$ cosy
H-2	66.5	4.40 (d, 7.9)	H-5, H-4 Qui, 2-CO <sub>2</sub> Me	4.69
H-5	66.4	4.96 (d, 8.1)	H-2, H-6 Ar, H-2 Ar	4.77
H-4	60.8	4.77 (t, 8.0)	H-2, H-4 Qui	4.69, 4.96
H-3	50.5	4.69 (t, 8.0)	H-4 Qui	4.40, 4.77

<sup>a</sup>: obtenu par la spectroscopie 2D-NOESY

La stéréochimie relative 2, 4, 5-*cis* des pyrrolidines se trouve confirmée par l'étude des interactions NOE des deux paires (H-2 et H-5) et (H-2 et H-4).

La stéréochimie des autres cycloadduits a été déterminée par comparaison avec les résultats obtenus suite à l'étude des spectres NOE du composé **10a**, prit comme exemple représentatif.

### VI. 1. 3. Etude cristallographique

Le composé **10e** (voir partie expérimentale) est obtenu avec un rendement de 60 %, à partir de (*E*)-1-(4-méthoxyphenyl)-3-(2-chloro-8-méthylquinoléin-3-yl) prop-2-en-1-one **3e** selon la procédure rapportée. L'analyse du spectre RMN $^1\text{H}$ , montre qu'on obtient bien un seul diastéréoisomère. Les monocristaux du composé **10e** ont été obtenus par une recristallisation (évaporation lente) dans le chloroforme.

#### a- Etude préliminaire :

Un cristal adéquat pour la diffraction des rayons X mesurant approximativement 0.2×0.2×0.1 mm a été choisi.

#### b- Enregistrement des données de diffraction :

Les mesures des intensités diffractées sont réalisées sur un diffractomètre Enraf–Nonius KAPPA CCD à 293 K. La longueur d'onde utilisée est celle du molybdène ( $\lambda$  K $\alpha$  = 0.71073 Å).

Un cristal adéquat, immergé au préalable dans une huile hydrocarbonée puis placé sur une tige en verre, est introduit dans le diffractomètre. En utilisant les scans psi et oméga, un nombre de 67238 réflexions ont été mesurées, qui sont réduit à 12732 réflexion unique, avec  $F_o > 2\sigma(F_o)$ . La structure est résolue en utilisant une méthode directe (SIR2004) (Burla, M. C., Caliendo, R., Camalli, M., Carrozzini, B., Cascarano, G. L., De Caro, L., Giacovazzo, C., Polidori, G. & Spagna, R. (2005). J. Appl. Cryst. 38, 381- 388) et 5915 réflexions ont été utilisées pour l'affinement des moindres carrés sur F2 avec les paramètres thermiques anisotropiques pour les atomes autres que l'hydrogène. Les atomes d'hydrogène ont été

localisés sur les cartes de fourrier. L'affinement de l'ensemble des paramètres structuraux a été réalisé par SHELXL97.

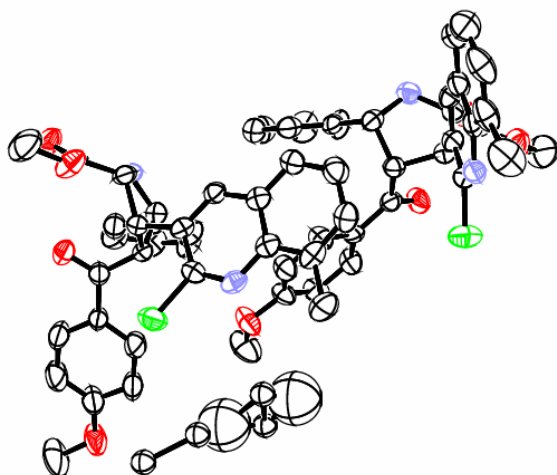
Les résultats (tableaux et dessins) ont été obtenus par utilisation des logiciels: ORTEP3 et DIAMOND. Les conditions d'enregistrement des intensités diffractées, les données cristallographiques ainsi que les résultats des affinements sont rassemblés dans le tableau 2.5.

**Tableau 2.5** : Données cristallographiques et conditions d'enregistrement

Paramètres structuraux	Conditions d'enregistrement	Condition d'affinement
$C_{65}H_{60}N_4O_6Cl$	Diffractomètre Nonius	R = 0.0264
Mr. = 1029.59	KappaCCD	Rw = 0.0582
Triclinique, $P_1$	Radiation $K\alpha$ Mo, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$	$\Delta/\rho_{max} = 0.32 \text{ e \AA}^{-3}$
a (Å) 12.498(5)	67238 réflexions mesurées.	$\Delta/\rho_{min} = -0.45 \text{ e \AA}^{-3}$
b (Å) 13.647 (4)		Dcalc (g/cm <sup>3</sup> ) 1.223
c (Å) 18.306 (5)		
$\alpha$ (°) 110.71		
$\beta$ (°) 105.65 (3)		
$\gamma$ (°) 89.97		
V = 2796.7 Å <sup>3</sup>		
Z = 4		
Dimensions 0.20 × 0.20 × 0.10 mm		

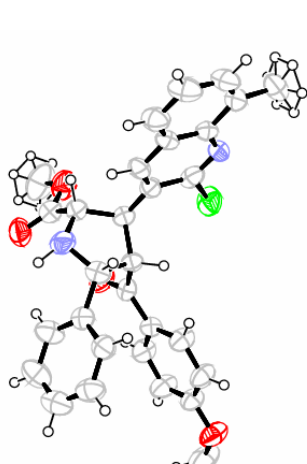
### c- description de la structure :

L'étude cristallographique du composé **10e** (figure 2.14) montre la présence d'une unité asymétrique qui contient deux molécules indépendantes et une molécule de solvant de recristallisation.

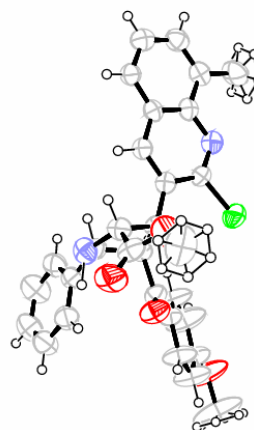


**Figure 2.14** : ORTEP du composé **10e**.

Les deux molécules constituant l'unité asymétrique (rapport 1 :1) sont illustrés séparément (figure 2.14.1) pour une meilleure clarification des structures permettant ainsi la détermination des configurations absolues des carbones du cycle pyrrolidinique.



Molécule A-vue suivant 010



Molécule B-vue suivant 010

**Fig. 2.14.1**

L'analyse conformationnelle de chacun des deux stéréoisomères (molécules A et B) montre que la configuration absolue des quatre centres asymétriques est (2*S*, 3*R*, 4*S*, 5*R*) pour le premier et (2*R*, 3*S*, 4*R*, 5*S*) pour la deuxième molécule.

La figure 2.15 représente l'empilement de la structure :

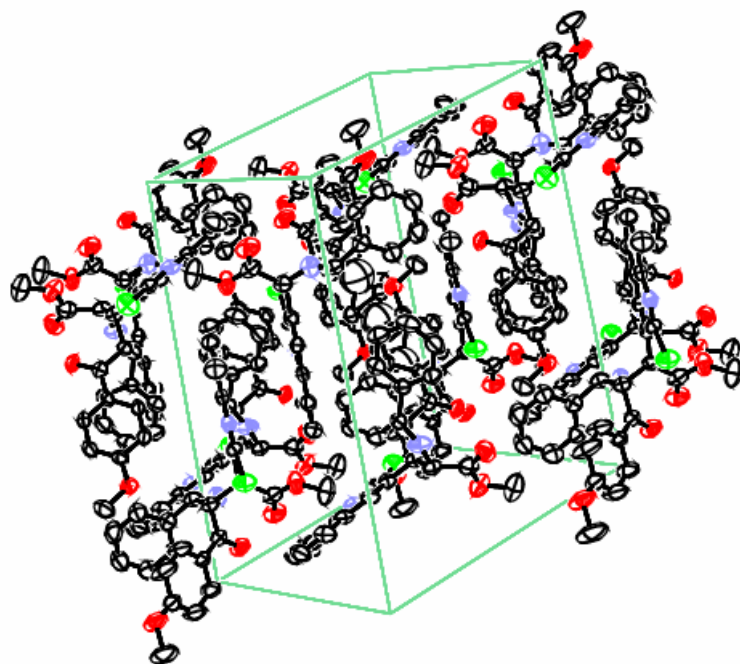


Figure 2.15 : Empilement de la structure

## VI. 2. Préparation des pyrrolidines (N-alkyl) quinoléiques polysubstituées à partir d'aziridine:

Dans un travail précédemment effectué dans notre laboratoire, la synthèse des dérivés quinoléiques liés à des pyrroles fonctionnalisés a été abordée.<sup>1b, 23b</sup> L'objectif poursuivi, pour notre part, est de compléter ce travail par la synthèse de dérivés nouveaux, et d'étudier la réactivité des aziridines vis-à-vis de la réaction de cycloaddition dipolaire, en utilisant le DMAD comme dipolarophile, par exemple.

Nous avons noté, dans la littérature, que différents dipolarophiles sont utilisés pour effectuer cette extension de cycle. Nous avons donc commencé notre étude par une réaction de cycloaddition d'aziridine au diméthylmaléate comme dipolarophile. L'addition de l'aziridine **8a cis** au diméthylmaléate, dans le toluène, montre qu'on obtient deux diastéréoisomères (pyrrolidines quinoléiques) dans un rapport 50/50.

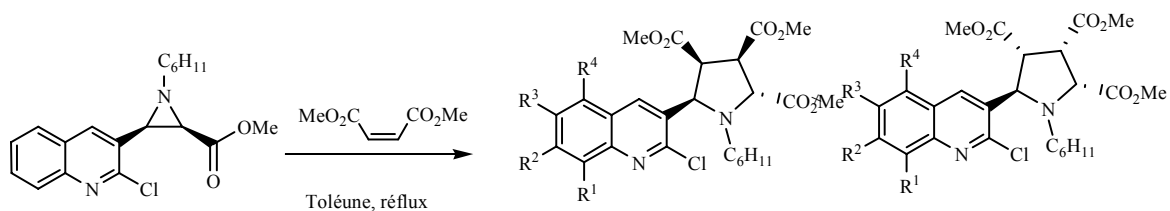


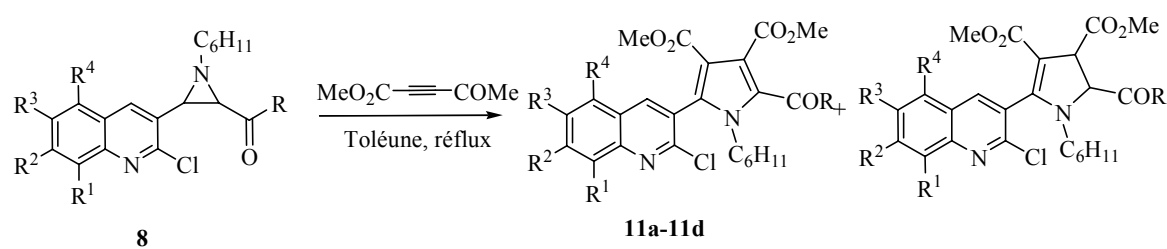
Schéma 2.35

La stéréochimie de ces diastéréoisomères a été déduite par comparaison avec les résultats des études mécanistiques portant sur les réactions d'ouverture thermique des aziridines et conformément à l'observation bien établie qui stipule que lors des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire, celles-ci se font toujours avec conservation de la stéréochimie de l'alcène de départ (dipolarophile).

On observe en RMN (pour le mélange) une discrimination entre certains protons (déplacements chimiques et constantes de couplage) et certains carbones (appartenant et/ou lié au cycle pyrrolidinique) de chacun des deux diastéréoisomères. Cependant, la séparation des deux diastéréoisomères n'a pas été réalisée (difficultés liées à la séparation).

D'autres essais de réaction de cycloaddition telle que l'utilisation du méthylpropiolate, ou du diméthylfumarate comme dipolarophiles ont été réalisés mais ne sont pas rapportés dans le cadre de cette thèse, les résultats obtenus n'ayant pas été jugés satisfaisants.

Afin d'exploiter au mieux cette réaction, et éviter l'obtention de mélanges inséparables, nous avons restreint notre étude, sur la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire, à l'utilisation du diméthylacétylènedicarboxylate, l'ylure d'azométhine étant généré *in situ* par simple chauffage de l'aziridine correspondante. Les produits obtenus sont similaires, du point de vue structural, à ceux décrits dans des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire impliquant des 2-(2-thiényl) aziridines.<sup>63</sup> On obtient bien un mélange de  $\Delta^1$ -pyrroline et du dérivé pyrrolique correspondants. La séquence réactionnelle est représentée dans le schéma 2.36.



**Schéma 2.36**

L'analyse du spectre RMN <sup>1</sup>H du mélange montre que le produit majoritaire est le dérivé pyrrolique. La pyrroline obtenue, en faible proportion, gêne la détermination structurale de chacun des deux adduits. Le mélange est purifié sur plaque CCM de gel de silice en utilisant comme éluant le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, et seul le dérivé pyrrolique a été isolé et analysé.

**Tableau 2.6 : Dérivés pyrroliques préparés :**

pyrrole	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R	Rdt %*
<b>11a</b>	H	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	45
<b>11b</b>	H	H	H	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	38
<b>11c</b>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	51
<b>11d</b>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	48

On retiendra de l'analyse des spectres RMN du proton des dérivés pyrroliques isolés, la présence de signaux attribués aux protons des trois groupements (OCH<sub>3</sub> et OCH<sub>2</sub>-) qui résonnent dans l'intervalle attendu (entre 3.50 et 4.33 ppm), alors que les signaux correspondants aux protons des groupements méthylènes du cyclohexyle apparaissent à champ fort, entre 0.89 et 2.02 ppm.

On retiendra de l'analyse des spectres RMN du proton des mélanges d'adduits obtenus (avant séparation), la disparition des protons caractéristiques de l'aziridine de départ et l'apparition de deux nouveaux signaux sous forme de doublet, à respectivement 4,80 et 5,92 ppm avec une constante de couplage de l'ordre de 4,3 Hz caractéristique de dérivé  $\Delta^1$ -pyrroline. On notera également l'apparition de deux nouveaux signaux correspondants aux méthyles des groupements esters CO<sub>2</sub>Me dans l'intervalle [3,68-3,90] ppm.

On ne remarque pas de changement notable des déplacements chimiques des autres protons par rapport à ceux relevés dans les produits de départ correspondants (noyau quinolye).

## VII. Conclusion :

Dans ce deuxième chapitre de la première partie de cette thèse, qui a été consacré à la préparation des pyrrolidines quinoléiques différemment substituées par la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire, deux voies ont été explorées et exploitées. La première approche concerne la génération de l'ylure d'azométhine N-métallé, à partir d' $\alpha$ -iminoesters en présence de LiBr et en milieu basique. L'addition de dipolarophiles activés s'effectue correctement et conduit aux pyrrolidines N-H polysubstituées correspondantes. La seconde voie a trait à la génération de l'ylure d'azométhine par ouverture du cycle aziridine, qui réagit avec le DMAD pour conduire à la formation de *N*-alkylpyrroles et de  $\Delta^2$ -pyrrolines correspondants.



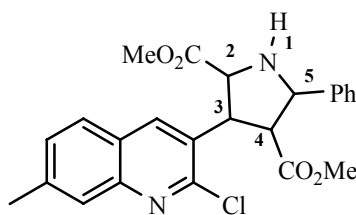
# *Partie expérimentale*

## VIII. Partie expérimentale

### 1. Procédure de préparation des dérivés de quinolyrrolidine (N-H)

A 1.5 eq. de bromure de lithium (LiBr) dissous dans le THF anhydre (0.5 g dans 40 mL par exemple) est ajouté, sous agitation magnétique et à la température ambiante, 1 eq. de benzylidèneimine du glycinate de méthyle, 1 eq. de dipolarophile (ester ou cétone quinoléique  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturé) et 1.2 eq. de Et<sub>3</sub>N 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<sub>4</sub> 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<sub>3</sub>.

**Diméthyl (2*S*\*,3*R*\*,4*S*\*,5*R*\*)-3-(2-chloro-7-méthylquinoléin-3-yl)-5-phénylpyrrolidine-2,4-dicarboxylate (9a) :**

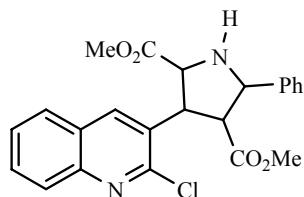


**9a**

Rdt =74%. T.fus =159 °C.

**IR (ATR)  $\nu$  cm<sup>-1</sup>:** 1718, 1710, 1627, 1494, 1433, 1251, 1194, 1038, 734. **RMN <sup>1</sup>H  $\delta$  (ppm) (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 8.16 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.72 (d,  $J = 8.5$ , 1H), 7.28-7.42 (m, 6H), 4.89 (d,  $J = 8.5$ , 5-H), 4.51 (t,  $J = 7.7$ , 3-H), 4.23 (d,  $J = 8.3$ , 2-H), 3.75 (s, 3H), 3.65 (t,  $J = 7.8$ , 4-H), 3.17 (s, 3H), 3.17 (s<sub>L</sub>, NH), 2.65 (s, 3H); **RMN <sup>13</sup>C  $\delta$  (ppm) (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :** 173.1 (C, 2-CO<sub>2</sub>), 172.2 (C, 4-CO<sub>2</sub>), 151.1 (C, C-2'), 147.3 (C, C-9'), 141.5 (C, C-7'), 139.2 (C, C-1Ar), 137.0 (CH, C-4'), 131.2 (C, C-3'), 130.0 (CH, C-6'), 128.7 (2xCH, C-3 Ar, C-5 Ar), 128.5 (CH, C-4 Ar), 128.3 (CH, C-8'), 127.6 (CH, C-5'), 127.3 (2xCH, C-2 Ar, C-6 Ar), 125.7 (C, C-10'), 66.7 (CH, C-2), 65.5 (CH, C-5), 58.0 (CH, C-4), 52.9 (2-OCH<sub>3</sub>), 51.9 (4-OCH<sub>3</sub>), 49.6 (CH, C-3), 22.3 (CH<sub>3</sub>). **HRMS (EI):**  $m/z$  [M<sup>+</sup>] Calcd. for C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub><sup>35</sup>Cl: 438.1346; found: 438.1358. **MS (ESI):**  $m/z$  439.1 (MH<sup>+</sup>, 100), 407 (31), 379 (64), 347 (17), 319 (43), 283 (8), 230 (5), 178 (4), 121 (46).

**Diméthyl (2*S*\*,3*R*\*,4*S*\*,5*R*\*)-3-(2-chloroquinoléin-3-yl)-5-phénylpyrrolidine-2,4-dicarboxylate (9b) :**

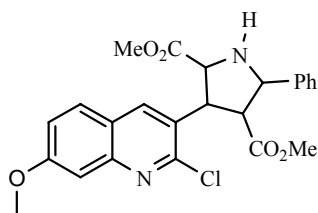


**9b**

Rdt =80%. T.fus =128-129°C .

**IR (ATR)  $\nu$  cm<sup>-1</sup> :** 3413 (NH),1728 et 1712 (CO, esters); **RMN <sup>1</sup>H  $\delta$  (ppm) (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :** 8.35 (s, 1H), 8.10 (d,  $J = 8.4$ , 1H), 7.85 (d,  $J = 8.4$ , 1H), 7.75 (t,  $J = 8.4$ , 1H), 7.64 (t,  $J = 8.4$ , 1H), 7.40-7.30 (m, 5H), 4.96 (d,  $J = 8.4$ , 5-H), 4.59 (t,  $J = 8.1$ , 3-H), 4.35 (d,  $J = 8.5$ , 2-H), 4.08 (s<sub>L</sub>, NH), 3.79 (s, 3H), 3.71 (t,  $J = 8.4$ , 4-H), 3.20 (s, 3H); **RMN <sup>13</sup>C  $\delta$  (ppm) (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :** 173.2 (C=O), 171.6 (C=O), 151.9 (C), 148.3 (C), 139.4 (C), 138.4 (CH), 135.4 (C), 132.8 (C), 131.7 (CH), 131.2 (CH), 128.6 (2xCH), 128.3 (CH), 127.8 (2xCH), 127.4 (CH), 127.5 (CH), 65.5 (CH, C-2 ), 64.4 (CH, C-5), 56.7 (CH, C-4), 52.7 (OCH<sub>3</sub>), 51.8 (OCH<sub>3</sub>), 48.4 (CH, C-3). **HRMS (EI):** m/z [M<sup>+</sup>] Calculé pour C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub><sup>35</sup>Cl: 424.1189; trouvé: 424.1191.

**Diméthyl (2*S*\*,3*R*\*,4*S*\*,5*R*\*)-3-(2-chloro-7-méthoxyquinoléin-3-yl)-5-phénylpyrrolidine-2,4-dicarboxylate (9c) :**



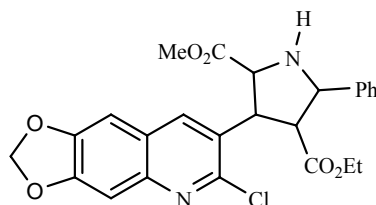
**9c**

Rdt =82%. T.fus =124-125°C.

**IR (ATR)  $\nu$  cm<sup>-1</sup> :** 3413 (NH), 1739 and 1717 (CO, esters); **RMN <sup>1</sup>H  $\delta$  (ppm) (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :** 8.40 (s, 1H), 7.72 (d,  $J = 8.9$ , 1H), 7.60 (d,  $J = 2.5$ , 1H), 7.48-7.23 (m, 5H), 7.20 (dd,  $J = 8.9$ , 2.5, 1H), 5.00 (d,  $J = 8.4$ , 5-H), 4.54-4.48 (m, 3-H), 4.36 (d,  $J = 8.2$ , 2-H), 3.94 (s<sub>L</sub>, NH), 3.94 (s, 3H) 3.75 (s, 3H), 3.85-3.78 (m, 4-H), 3.25 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C  $\delta$  (ppm) (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :** 173.2 (C=O), 171.0 (C=O), 151.2 (C), 148.9 (C), 146.7 (C), 141.4 (C), 136.7 (CH), 131.9 (CH), 130.1 (C), 129.7 (C), 128.6 (2xCH), 128.4 (CH), 127.2 (2xCH), 125.2 (CH), 106.2 (CH), 65.5 (CH), 64.4 (CH), 56.7 (CH), 55.5 (OCH<sub>3</sub>), 52.7 (OCH<sub>3</sub>), 51.8

(OCH<sub>3</sub>), 48.4 (CH). **HRMS (EI):** m/z [M<sup>+</sup>] Calculé pour C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub><sup>35</sup>Cl: 454.1295; trouvé: 454.1305.

**4-Ethyl-2-méthyl (2S\*,3R\*,4S\*,5R\*)-3-(6-chloro[1,3]dioxolo[4,5-g]quinoléin-7-yl)-5-phénylpyrrolidine-2,4-dicarboxylate (9d):**

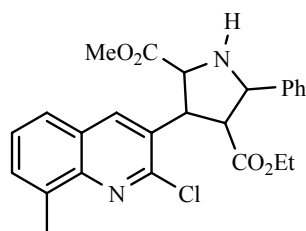


9d

Rdt =71%. T.fus =134-136 °C.

**IR (ATR)  $\nu$  cm<sup>-1</sup>:** 1739, 1714, 1457, 1172, 1040, 952, 745, 696; **RMN <sup>1</sup>H  $\delta$  (ppm) (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :** 7.99 (s, 1H), 7.28-7.35 (m, 6H), 7.06 (s, 1H), 6.13 (s, 2H), 4.89 (d, *J* = 8.5, 5-H), 4.46 (t, *J* = 7.9, 3-H), 4.20 (d, *J* = 8.5, 2-H), 3.75 (s, 3H), 3.60-3.66 (m, OCH<sub>2</sub>-, 4-H, 3H), 2.85 (s<sub>L</sub>, NH), 0.77 (t, *J* = 7.1, 3H); **RMN <sup>13</sup>C  $\delta$  (ppm) (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :** 173.1 (C=O), 171.7 (C=O), 151.9 (C), 148.9 (C), 145.4 (C), 139.3 (C), 136.1 (C), 130.1 (C), 128.7 (2xCH), 128.3 (CH), 127.5 (2xCH), 124.8 (C), 105.3 (CH), 102.7 (CH), 102.4 (CH), 101.2 (CH<sub>2</sub>), 66.6 (CH, C-2), 65.8 (CH, C-5), 61.1 (CH<sub>2</sub>), 57.9 (CH, C-4), 52.9 (OCH<sub>3</sub>), 49.6 (CH, C-3), 13.9 (CH<sub>3</sub>). **HRMS (EI):** m/z [M<sup>+</sup>] Calculé pour C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub><sup>35</sup>Cl: 482.1244; trouvé: 482.1240.

**4-Ethyl-2-méthyl (2S\*,3R\*,4S\*,5R\*)-3-(2-chloro-8-méthylquinoléin-3-yl)-5-phénylpyrrolidine-2,4-dicarboxylate (9e) :**



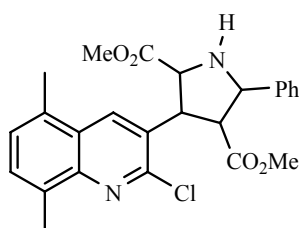
9e

Rdt =61%. T.fus =163°C .

**IR (ATR)  $\nu$  cm<sup>-1</sup>:** 1738, 1715, 1458, 1356, 1175, 1058, 722, 654; **RMN <sup>1</sup>H  $\delta$  (ppm) (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :** 8.20 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.7, 1H), 7.58 (d, *J* = 6.9, 1H), 7.28-7.50 (m, 6H), 4.93 (d, *J* = 8.4, 5-H), 4.55 (t, *J* = 7.8, 3-H), 4.28 (d, *J* = 8.5, 2-H), 3.77 (s, 3H), 3.55- 3.77 (m, OCH<sub>2</sub>-, 4-H, 3H), 3.43 (s<sub>L</sub>, NH), 2.78 (s, 3H), 0.79 (t, *J* = 7.1, 3H). **RMN <sup>13</sup>C  $\delta$  (ppm) (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :** 173.1 (C=O), 171.6 (C=O), 150.2 (C), 146.3 (C), 139.1 (C), 137.5 (CH),

136.9 (C), 131.9 (C), 130.9 (CH), 128.8 (2xCH), 128.3 (CH), 127.7 (C), 127.5 (2xCH), 127.5 (CH), 125.6 (CH), 66.6 (CH, C-2), 65.5 (CH, C-5), 61.1 (CH<sub>2</sub>), 58.1 (CH, C-4), 53.0 (OCH<sub>3</sub>), 49.6 (CH, C-3), 18.1 (CH<sub>3</sub>), 13.9 (CH<sub>3</sub>). **HRMS (EI):** m/z [M<sup>+</sup>] Calculé pour C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub><sup>35</sup>Cl: 452.1502; trouvé: 452.1514. **MS (ESI):** m/z 453.4 (MH<sup>+</sup>, 100%), 407 (41), 393 (39), 379 (15), 347 (18), 319 (39), 283 (6), 230 (3), 178 (3), 121 (44), 91 (1).

**Diméthyl (2S\*,3R\*,4S\*,5R\*)-3-(2-chloro-5,8-diméthylquinoléin-3-yl)-5-phénylpyrrolidine-2,4-dicarboxylate (9f) :**

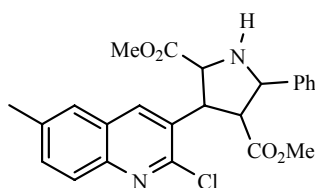


9f

Rdt =50%. T.fus =126°C .

**IR (ATR)  $\nu$  cm<sup>-1</sup>:** 1741, 1713, 1584, 1431, 1378, 1169, 1093, 828, 757, 701; **RMN <sup>1</sup>H  $\delta$  (ppm) (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :** 8.31 (s, 1H), 7.28-7.45 (m, 7H), 4.95 (d, *J* = 8.5, 5-H), 4.54 (t, *J* = 8.1, 3-H), 4.32 (d, *J* = 8.6, 2-H), 3.77 (s, 3H), 3.76 (t, *J* = 8.1, 4-H), 3.19 (s, 3H), 3.15 (s, NH), 2.74 (s, 3H), 2.68 (s, 3H); **RMN <sup>13</sup>C  $\delta$  (ppm) (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :** 173.1 (C=O), 172.1 (C=O), 149.6 (C), 146.7 (C), 139.3 (C), 134.7 (C), 132.3 (C), 131.0 (C), 130.7 (CH), 128.8 (2xCH), 128.4 (CH), 128.0 (CH), 127.6 (CH), 127.4 (2xCH), 127.1 (C), 66.7 (CH, C-2), 65.5 (CH, C-5), 58.1 (CH, C-4), 52.9 (OCH<sub>3</sub>), 51.9 (OCH<sub>3</sub>), 49.9 (CH, C-3), 19.0 (CH<sub>3</sub>), 18.1 (CH<sub>3</sub>). **HRMS (EI):** m/z [M<sup>+</sup>] Calculé pour C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub><sup>35</sup>Cl: 452.1502; trouvé: 452.1514. **MS (ESI):** m/z 453.3 (MH<sup>+</sup>, 100%), 421 (39), 393 (62), 361 (20), 333 (34), 297(7), 244(3), 178(2), 121 (43), 91 (1).

**Diméthyl (2S\*,3R\*,4S\*,5R\*)-3-(2-chloro-6-méthylquinoléin-3-yl)-5-phénylpyrrolidine-2,4-dicarboxylate (9g) :**

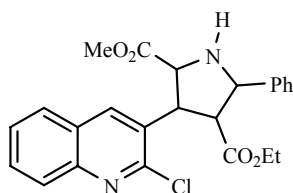


9g

Rdt =79%. T.fus =50°C.

**IR (ATR)  $\nu$  cm<sup>-1</sup>:** 1740, 1727, 1592, 1434, 1166, 1042, 823, 760, 694; **RMN <sup>1</sup>H  $\delta$  (ppm) (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :** 8.13 (s, 1H), 7.92 (d,  $J$  = 8.5, 1H), 7.64-7.53 (m, 2H), 7.41-7.32 (m, 5H), 4.90 (d,  $J$  = 8.5, 5-H), 4.52 (t,  $J$  = 7.3, 3-H), 4.25 (d,  $J$  = 8.3, 2-H), 3.76 (s, 3H), 3.66 (dd,  $J$  = 8.4, 7.1, 4-H), 3.18 (s, 3H), 2.98 (s<sub>L</sub>, NH), 2.55 (s, 3H); **<sup>1</sup> RMN <sup>13</sup>C  $\delta$  (ppm) (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :** 173.1 (C=O), 172.1 (C=O), 150.2 (C), 145.7 (C), 139.2 (C), 137.8 (C), 136.7 (CH), 133.2 (CH), 132.1 (C), 128.8 (2xCH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 127.7 (C), 127.3 (2xCH), 126.6 (CH), 66.6 (CH, C-2), 65.5 (CH, C-5), 58.0 (CH, C-4), 52.9 (OCH<sub>3</sub>), 51.9 (OCH<sub>3</sub>), 49.6 (CH, C-3), 22.0 (CH<sub>3</sub>). **HRMS (EI):** m/z [M<sup>+</sup>] Calculé pour C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub><sup>35</sup>Cl: 438.1346; trouvé: 438.1358.

**Ethylméthyl (2S\*,3R\*,4S\*,5R\*)-3-(2-chloroquinoléin-3-yl)-5-phénylpyrrolidine -2,4-dicarboxylate (9h) :**

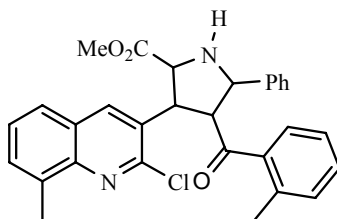


**9h**

Rdt =70%. T. fus = 95°C.

**IR (ATR)  $\nu$  cm<sup>-1</sup> :** 1740, 1712, 1563, 1489, 1364, 1172, 1028, 746; **RMN <sup>1</sup>H  $\delta$  (ppm) (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :** 8.23 (s, 1H), 8.03 (d,  $J$  = 8.1, 1H), 7.85 (d,  $J$  = 7.3, 1H), 7.74 (td,  $J$  = 7.7, 1.5, 1H), 7.59 (td,  $J$  = 7.7, 1.1, 1H), 7.28-7.44 (m, 5H), 4.91 (d,  $J$  = 8.5, 5-H), 4.55 (t,  $J$  = 7.9, 3-H), 4.24 (d,  $J$  = 8.3, 2-H), 3.76 (s, 3H), 3.61-3.67 (m, OCH<sub>2</sub>-, 4-H, 3H), 3.10 (s<sub>L</sub>, NH), 0.78 (t,  $J$  = 7.1, 3H); **RMN <sup>13</sup>C  $\delta$  (ppm) (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :** 173.0 (C=O), 171.6 (C=O), 151.3 (C), 147.1 (C), 139.2 (C), 137.3 (CH), 132.4 (C), 130.9 (CH), 128.7 (2xCH), 128.3 (CH), 127.8 (2xCH), 127.7 (C), 127.5 (CH), 127.4 (2xCH), 66.7 (CH, C-2), 65.5 (CH, C-5), 61.1 (CH<sub>2</sub>), 58.1 (CH, C-4), 52.9 (OCH<sub>3</sub>), 51.9 (CH<sub>3</sub>), 49.6 (CH, C-3), 13.9 (CH<sub>3</sub>). **HRMS (EI):** m/z [M<sup>+</sup>] Calculé pour C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub><sup>35</sup>Cl: 438.1346; trouvé: 438.1315.

**Méthyl (2S\*,3R\*,4S\*,5R\*)-4-(2-méthylbenzoyl)-3-(2-chloro-8-méthylquinoléin-3-yl)-5-phénylpyrrolidine-2-carboxylate (10a) :**

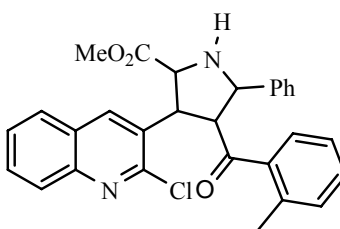


**10a**

Rdt =70%. T.fus = 76°C.

**IR (ATR)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ :** 3332, 2953, 1737, 1678, 1574, 1479, 1455, 1372, 1335, 1239, 753; **RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :** 8.26 (s, 1H), 7.69 (d,  $J=8.1$ , 1H), 7.57 (d,  $J=6.9$ , 1H), 7.53-7.42 (m, 2H), 7.27 (td,  $J=7.5$ ,  $J=1.3$ , 1H), 7.16-7.02 (m, 6H), 6.99 (d,  $J=7.5$ , 1H), 4.96 (d,  $J=8.1$ , 1H), 4.77 (t,  $J=8.0$ , 1H), 4.69 (t,  $J=8.0$ , 1H), 4.40 (d,  $J=7.9$ , 1H), 3.80 (s, 3H), 3.00 (s<sub>L</sub>, 1H), 2.80 (s, 3H), 1.83 (s, 3H). **RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  (ppm) (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :** 202.0 (C=O), 173.3 (C=O), 150.0 (C), 146.3 (C), 139.8 (C), 139.0 (C), 137.9 (C), 137.8 (CH), 136.9 (C), 132.4 (C), 132.2 (CH), 131.8 (CH), 130.9 (CH), 129.0 (CH), 128.7 (2 $\times$ CH), 128.1 (CH), 127.8 (C), 127.7 (2 $\times$ CH), 127.5 (CH), , 125.7 (CH), 125.6 (CH), 66.5 (CH, C-2), 66.4 (CH, C-5), 60.8 (CH, C-4), 52.9 (OCH<sub>3</sub>), 50.5 (CH, C-3), 21.0 (CH<sub>3</sub>), 18.1 (CH<sub>3</sub>). **MS (ESI):** m/z 499.1 (MH<sup>+</sup>, 100), 439 (10), 394 (3), 322 (30), 178 (77), 119 (21), 91 (5), 60 (5).

**Méthyl (2S\*,3R\*,4S\*,5R\*)-4-(2-méthylbenzoyl)-3-(2-chloroquinoléin-3-yl)-5-phénylpyrrolidine-2-carboxylate (10b):**



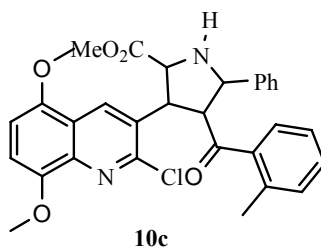
**10b**

Rdt =58%. T.fus =81°C.

**IR (ATR)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ :** 3347, 2926, 1735, 1676, 1567, 1488, 1454, 1331, 1202, 1133, 731; **RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :** 8.31 (s, 1H), 8.04 (d,  $J=8.5$ , 1H), 8.86 (d,  $J=8.1$ , 1H), 7.72 (td,  $J=7.7$ , 1.1, 1H), 7.59 (t,  $J=7.4$ , 1H), 7.46 (d,  $J=7.7$ , 1H), 7.24 (t,  $J=7.6$ , 1H), 7.17-7.11 (m, 6H), 6.99 (d,  $J=7.5$ , 1H), 4.96 (d,  $J=8.2$ , 1H), 4.81 (t,  $J=8.1$ , 1H), 4.70 (t,  $J=8.1$ , 1H), 4.37 (d,  $J=8.3$ , 1H), 3.79 (s, 3H), 2.88 (s<sub>L</sub>, 1H), 1.83 (s, 3H). **RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  (ppm) (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :** 201.7 (C=O), 173.2 (C=O), 151.3 (C), 147.1 (C), 139.9 (C), 139.0 (C), 138.4 (C), 137.8

(C), 137.5 (CH), 132.8 (C), 132.2 (CH), 131.9 (CH), 130.9 (CH), 129.0 (CH), 128.7 (2xCH), 128.6 (CH), 128.6 (CH), 128.1 (CH), 127.7 (2xCH), 127.7 (CH), 125.8 (CH), 66.6 (CH, C-2), 66.3 (CH, C-5), 61.0 (CH, C-4), 53.0 (OCH<sub>3</sub>), 50.2 (CH, C-3), 21.0 (CH<sub>3</sub>). **MS (ESI):** m/z 485.2 (MH<sup>+</sup>, 100), 425 (8), 380 (5), 308 (28), 178 (75), 146 (7), 119 (56), 91 (8), 60(7).

**Méthyl (2S\*,3R\*,4S\*,5R\*)-4-(2-méthylbenzoyl)-3-(2-chloro-5,8-diméthoxyquinoléin-3-yl)-5-phénylpyrrolidine-2-carboxylate (10c):**

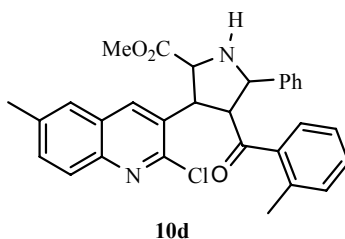


Rdt =71%. T.fus =153°C.

**IR (ATR)  $\nu$  cm<sup>-1</sup>:** 3339, 2953, 1733, 1674, 1617, 1592, 1481, 1330, 1263, 1014, 725 cm;

**RMN <sup>1</sup>H  $\delta$  (ppm) (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :** 8.66 (s, 1H), 7.39 (d, J=7.7, 1H), 7.24 (td, J= 7.4, 1.2, 1H), 7.15-7.11 (m, 6H), 7.04-6.94 (m, 2H), 6.78 (d, J=8.5, 1H), 4.96 (d, J=8.1, 1H), 4.73 (t, J=7.9, 1H), 4.72 (t, J=8.0, 1H), 4.35 (d, J=8.2, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.23 (s<sub>L</sub>, 1H), 1.80 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C  $\delta$  (ppm) (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :** 202.14 (C=O), 173.2 (C=O), 151.3 (C), 148.9 (C), 148.6 (C), 139.7 (C), 139.1 (C), 139.0 (C), 138.0 (C), 132.7 (C), 132.1 (CH), 131.8 (CH), 128.9 (CH), 128.7 (2xCH), 128.0 (CH), 127.7 (2xCH), 127.4 (CH), 125.7 (CH), 121.1 (C), 108.6 (CH), 104.9 (CH), 67.1 (CH, C-2), 66.5 (CH, C-5), 61.0 (CH, C-4), 56.5 (OCH<sub>3</sub>), 56.1 (OCH<sub>3</sub>), 52.9 (OCH<sub>3</sub>), 51.0 (CH, C-3), 20.9 (CH<sub>3</sub>). **MS (ESI):** m/z 545.1 (MH<sup>+</sup>, 100), 509 (10), 485 (5), 368 (38), 332 (3), 178 (38), 119 (15), 91 (1), 60 (1).

**Méthyl (2S\*,3R\*,4S\*,5R\*)-4-(2-méthylbenzoyl)-3-(2-chloro-6-méthylquinoléin-3-yl)-5-phénylpyrrolidine-2-carboxylate (10d):**



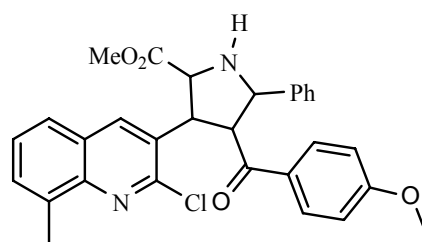
Rdt =62%. T.fus = 83°C.

**IR (ATR)  $\nu$  cm<sup>-1</sup>:** 3336, 2952, 1736, 1677, 1597, 1494, 1338, 1215, 1129, 1044, 731; **RMN <sup>1</sup>H  $\delta$  (ppm) (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :** 8.21 (s, 1H), 7.93 (d, J=8.6, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.57 (dd,



J=8.7, 1.7, 1H), 7.43 (d, J=7.7, 1H), 7.26 (td, J= 7.4, 1.2, 1H), 7.17-7.14 (m, 6H), 6.99 (d, J=7.5, 1H), 4.95 (d, J=8.0, 1H) 4.78 (t, J=8.0, 1H), 4.67 (t, J=8.1, 1H), 4.37 (d, J=7.9, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.78 (s<sub>L</sub>, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.83 (s, 3H); **RMN <sup>13</sup>C δ (ppm) (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : 201.8 (C=O), 173.3 (C=O), 150.3 (C), 145.7 (C), 139.8 (C), 139.0 (C), 137.8 (C), 137.8 (C), 136.9 (CH), 133.1 (CH), 132.6 (C), 132.2 (CH), 131.9 (CH), 129.0 (CH), 128.7 (2xCH), 128.3 (CH), 128.1 (CH), 127.8 (C), 127.7 (2xCH), 126.6 (CH), 125.7 (CH), 66.4 (CH, C-2), 66.3 (CH, C-5), 61.0 (CH, C-4), 52.9 (OCH<sub>3</sub>), 50.2 (CH, C-3), 22.0 (CH<sub>3</sub>), 21.0 (CH<sub>3</sub>).

**Méthyl (2S\*,3R\*,4S\*,5R\*)-4-(4-méthoxybenzoyl)-3-(2-chloro-8-méthylquinoléine-3-yl)-5-phénylpyrrolidine-2-carboxylate (10e):**

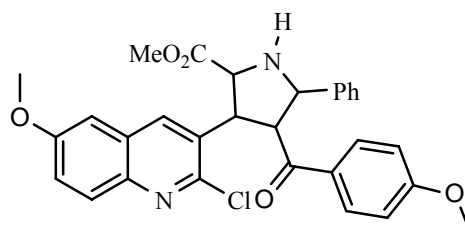


10e

Rdt =60%. T.fus = 108°C.

**IR (ATR) ν cm<sup>-1</sup>**: 3342, 2924, 1740, 1656, 1595, 1512, 1433, 1374, 1227, 1024, 749, 697; **RMN <sup>1</sup>H δ (ppm) (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : 8.26 (s, 1H), 7.69 (d, J=8.1, 1H), 7.57-7.50 (m, 3H), 7.48 (t, J=7.7,1H), 7.18-7.08 (m, 5H), 6.72 (d, J=8.8, 2H), 4.98 (d, J=8.1, 1H), 4.72 (t, J=7.9, 1H), 4.56 (t, J=7.9, 1H), 4.43 (d, J=8.0, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.22 (s<sub>L</sub>, 1H), 2.78 (s, 3H); **RMN <sup>13</sup>C δ (ppm) (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : 197.6 (C=O), 173.6 (C=O), 163.6 (C), 150.3 (C), 146.3 (C), 138.6 (C), 137.4 (CH), 136.8 (C), 132.9 (C), 130.8 (2xCH), 130.6 (C), 129,5 (CH), 128.6 (2xCH), 128.1 (CH), 127.7 (C),127.6 (2xCH), 127.5 (CH), 125.7 (CH), 113.7 (2xCH), 66.8 (CH, C-2), 66.0 (CH, C-5), 58.8 (CH, C-4), 55.7 (OCH<sub>3</sub>), 53.0 (OCH<sub>3</sub>), 50.4 (CH, C-3), 18.14 (CH<sub>3</sub>). **MS (ESI)**: m/z 515.3 (MH<sup>+</sup>, 85), 455 (10), 410 (8), 338 (24), 178 (100), 135 (21), 118 (10), 91 (3), 60 (3).

**Méthyl (2S\*,3R\*,4S\*,5R\*)-4-(4-méthoxybenzoyl)-3-(2-chloro-6-méthoxyquinoléin-3-yl)-5-phénylpyrrolidine-2-carboxylate (10f):**

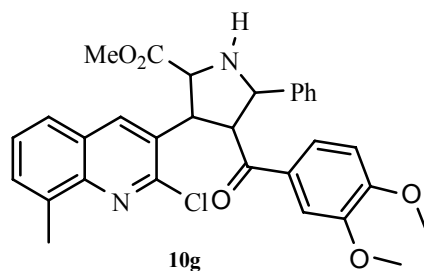


10f

Rdt =65%. T.fus = 100°C.

**IR (ATR)  $\nu$  cm<sup>-1</sup>:** 3354, 2952, 1734, 1655, 1596, 1494, 1353, 1223, 1170, 907, 700; **RMN <sup>1</sup>H  $\delta$  (ppm) (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :** 8.19 (s, 1H), 7.91 (d, J=9.0, 1H), 7.55 (d, J=8.8, 2H), 7.36 (dd, J=9.1, 2.6, 1H), 7.18-7.05 (m, 6H), 6.70 (d, J=8.8, 2H), 4.97 (d, J=8.1, 1H), 4.68 (t, J=8.0, 1H), 4.40 (t, J=8.0, 1H), 4.39 (d, J=7.9, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.10 (s, 1H). **RMN <sup>13</sup>C  $\delta$  (ppm) (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :** 197.6 (C=O), 175.6 (C=O), 163.6 (C), 158.7 (C), 148.6 (C), 143.1 (C), 138.5 (C), 136.0 (CH), 133.4 (C), 130.8 (2xCH), 130.6 (C), 129.9 (CH), 128.8 (C), 128.6 (2xCH), 128.2 (CH), 127.6 (2xCH), 123.5 (CH), 113.7 (2xCH), 105.3 (CH), 66.7 (CH, C-2), 66.0 (CH, C-5), 58.6 (CH, C-4), 56.0 (OCH<sub>3</sub>), 55.7 (OCH<sub>3</sub>), 53.0 (OCH<sub>3</sub>), 50.3 (CH, C-3). **MS (ESI):** m/z 531.3 (MH<sup>+</sup>, 73), 471 (7), 426 (7), 366 (5), 354 (28), 178 (100), 135 (24), 118 (17), 91 (8), 60 (7).

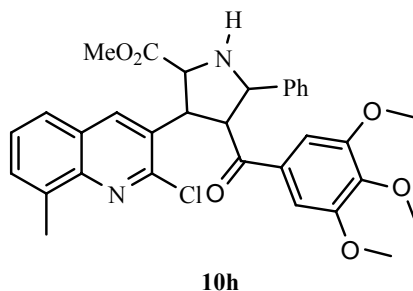
**Méthyl (2S\*,3R\*,4S\*,5R\*)-4-(3,4-diméthoxybenzoyl)-3-(2-chloro-8-méthylquinoléin-3-yl)-5-phénylpyrrolidine-2-carboxylate (10g):**



Rdt =53%. T.fus = 115°C.

**IR (ATR)  $\nu$  cm<sup>-1</sup>:** 3350, 1758, 1653, 1586, 1492, 1850, 709; **RMN <sup>1</sup>H  $\delta$  (ppm) (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :** 8.29 (s, 1H), 7.64-7.00 (m, 10H), 6.71 (d, J=8.0, 1H), 5.00 (d, J=8.0, 1H), 4.78 (t, J=8.0, 1H), 4.60 (t, J=8.2, 1H), 4.53 (d, J=8.0, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.78 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C  $\delta$  (ppm) (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :** 197.2 (C=O), 173.2 (C=O), 153.0 (C), 150.0 (C), 148.6 (C), 145.8 (C), 137.9 (CH), 36.9 (C), 136.4 (C), 133.4 (C), 130.4 (CH), 129.6 (C), 128.2 (2xCH), 127.8 (CH), 127.3 (C), 127.2 (2xCH), 127.1 (CH), 125.3 (CH), 122.9 (CH), 110.0 (CH), 109.5 (CH), 66.2 (CH), 65.4 (CH), 58.4 (CH), 55.9 (OCH<sub>3</sub>), 55.7 (OCH<sub>3</sub>), 52.6 (OCH<sub>3</sub>), 49.1 (CH), 17.7 (CH<sub>3</sub>). **HRMS (ESI):** m/z [MH<sup>+</sup>] Calculé pour C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub><sup>35</sup>Cl : 545.18433; trouvé: 545.1843.

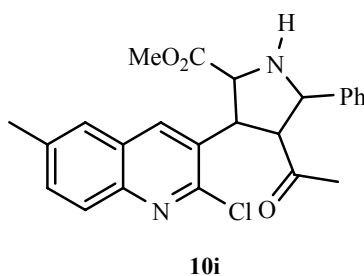
**Méthyl (2S\*,3R\*,4S\*,5R\*)-4-(3,4,5-triméthoxybenzoyl)-3-(2-chloro-8-méthylquinoléin-3-yl)-5-phénylpyrrolidine-2-carboxylate (10h):**



Rdt =54%. T.fus = 210°C.

**IR (ATR)  $\nu$  cm<sup>-1</sup>:** 3354, 2949, 1732, 1648, 1494, 1250, 1185, 915, 708; **RMN <sup>1</sup>H  $\delta$  (ppm) (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :** 8.28 (1H, s), 7.71 (d, J=7.9, 1H), 7.59 (d, J=7.9, 1H), 7.48 (t, J=7.9, 1H), 7.16-7.10 (m, 5H), 6.77 (s, 2H), 4.95 (d, J=8.1, 1H), 4.71 (t, J=8.0, 1H), 4.42-4.44 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.76 (s, 6H), 3.30 (s, 3H), 2.78 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C  $\delta$  (ppm) (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :** 198.0 (C=O), 173.4 (C=O), 152.5 (C), 149.8 (C), 145.9 (C), 142.4 (C), 137.9 (C), 136.8 (CH), 136.4 (C), 132.4 (C), 132.2 (C), 130.5 (CH), 128.3 (2×CH), 128.0 (CH), 127.3 (2×CH), 127.2 (C), 127.2 (CH), 125.3 (CH), 105.8 (2×CH), 66.4 (CH), 65.3 (CH), 60.8 (OCH<sub>3</sub>), 58.8 (CH), 56.2 (OCH<sub>3</sub>), 52.7 (OCH<sub>3</sub>), 50.0 (CH), 17.7 (CH<sub>3</sub>). **HRMS (ESI):** m/z [MH<sup>+</sup>] Calculé pour C<sub>32</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub><sup>35</sup>Cl: 575.19489; trouvé: 575.1917.

**Méthyl (2S\*,3R\*,4S\*,5R\*)-4-(méthylcétone)-3-(2-chloro-6-méthylquinoléin-3-yl)-5-phénylpyrrolidine-2-carboxylate (10i):**

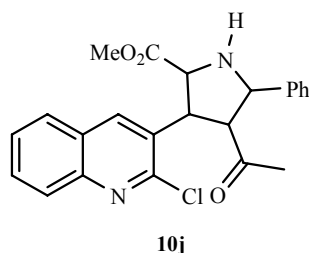


Rdt =67%, huile jaune.

**IR (ATR)  $\nu$  cm<sup>-1</sup>:** 3350, 2957, 1732, 1657, 1285, 1226, 1085, 910, 695; **RMN <sup>1</sup>H  $\delta$  (ppm) (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :** 8.24 (s, 1H), 7.94 (d, J=8.5, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.60 (dd, J=8.5, J=1.6, 1H), 7.37-7.25 (m, 5H), 4.87 (d, J=8.0, 1H), 4.53 (t, J=8.1, 1H), 4.35 (d, J=7.9, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.60 (dd, J=7.9, J=4.8, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.50 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C  $\delta$  (ppm) (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :** 208.0 (C=O), 172.6 (C=O), 149.6 (C), 145.0 (C), 137.4 (C), 136.8 (CH), 135.9 (C), 132.8 (CH), 132.2 (C), 128.8 (2×CH), 128.4 (CH), 127.5 (CH), 127.3 (C), 126.9

(2×CH), 126.4 (CH), 64.8 (CH), 64.3 (CH), 63.9 (CH), 52.7 (OCH<sub>3</sub>), 49.0 (CH), 28.3 (OCH<sub>3</sub>), 21.4 (CH<sub>3</sub>). **HRMS (EI):** m/z [M<sup>+</sup>] Calculé pour C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>35</sup>Cl: 421.13190; trouvé: 421.1329.

**Méthyl (2S\*,3R\*,4S\*,5R\*)-4-(méthylcétone)-3-(2-chloroquinoléin-3-yl)-5-phénylpyrrolidine-2-carboxylate (10j) :**



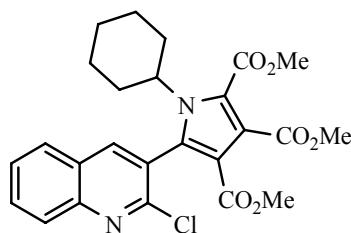
Rdt =59%, Huile jaune.

**IR (ATR)  $\nu$  cm<sup>-1</sup>:** 3367, 1739, 1651, 1342, 1237, 1110; **RMN <sup>1</sup>H  $\delta$  (ppm) (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :** 8.29 (s, 1H), 8.08 (d, J=8.4, 1H), 7.90 (d, J=8.1, 1H), 7.73 (t, J=7.0, 1H), 7.61 (t, J=7.1, 1H), 7.30-7.45 (m, 5H), 4.85 (d, J=8.0, 1H), 4.51(t, J=8.0, 1H), 4.32 (d, J=7.9, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.61 (dd, J=8.0, J=4.8, 1H). **RMN <sup>13</sup>C  $\delta$  (ppm) (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :** 207.8 (C=O) , 172.8 (C=O), 150.6 (C), 146.6 (C), 139.2 (C), 137.3 (CH), 136.7 (CH), 132.7 (C), 130.6 (CH), 128.9 (2xCH), 128.4 (CH), 128.1 (CH), 127.5 (CH), 127.3 (C), 127.0 (2xCH), 65.2 (CH), 65.1 (CH), 52.7 (OCH<sub>3</sub>), 49.2 (CH), 31.2 (CH), 28.3 (CH<sub>3</sub>). **HRMS (EI):** m/z [M<sup>+</sup>] Calculé pour C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>35</sup>Cl: 408.12407; trouvé: 408.1221.

## 2. Procédure de préparation des dérivés de quinolyrrole N-cyclohexyle

A 130 mg d'aziridine dissous dans 15 mL de toluène anhydre, on ajoute sous un courant d'azote, 51,48 mg (1eq) de diméthylacétylènedicarboxylate. Le mélange réactionnel est porté au reflux du toluène durant 24h. On évapore le solvant sous pression réduite. On obtient un résidu huileux dont les composants sont séparés par chromatographie sur plaques préparatives en utilisant comme éluant le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Seul le produit pyrrolique a été isolé et identifié.

**Triméthyl 5-(2-chloroquinoléin-3-yl)-1-cyclohexyl-1H-pyrrole-2,3,4-tricarboxylate (11a):**

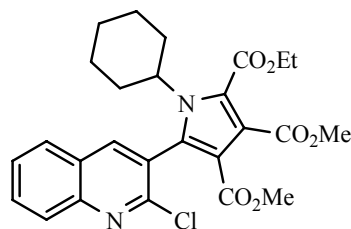


**11a**

Rdt = 45%, Huile jaune.

**RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 8.14-8.08 (m, 2H), 7.89-7.83 (m, 2H), 7.66 (t, J= 7.1, 1H), 4.44-4.35 (m, N-CH, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 2.02-0.89 (m,  $\text{CH}_2$  cyclohexyle, 10H). **RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  (ppm) (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 165.5 (C=O), 161.4 (C=O), 159.1 (C=O), 149.4 (C), 146.6 (C), 139.4 (CH), 136.4 (C), 130.6 (CH), 127.6 (CH), 126.9 (CH), 126.6 (CH), 125.6 (C), 125.0 (C), 124.3 (C), 120.2 (CH), 112.5 (C), 59.6 (N-CH cyclohexyle), 51.7 (OCH<sub>3</sub>), 51.2 (OCH<sub>3</sub>), 50.6 (OCH<sub>3</sub>), 31.0-24.6 ( $\text{CH}_2$  cyclohexyle).

**2-Ethyl 3,4-diméthyl5-(2-chloroquinolin-3-yl)-1-cyclohexyl-1H-pyrrole-2,3,4-tricarboxylate (11b):**

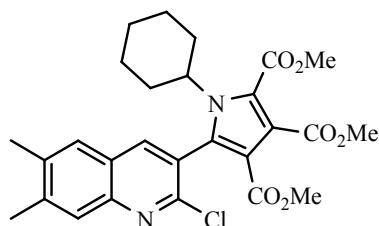


**11b**

Rdt = 38%, Huile jaune.

**RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 8.16-8.06 (m, 2H), 7.90-7.77 (m, 2H), 7.65 (t, J= 7.1, 1H), 4.39-4.30 (m, N-CH, OCH<sub>2</sub>, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 2.02-0.89 (m, CH<sub>3</sub>,  $\text{CH}_2$  cyclohexyle, 13H). **RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  (ppm) (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 165.5 (C=O), 161.4 (C=O), 158.6 (C=O), 149.4 (C), 146.6 (C), 139.4 (CH), 136.3 (C), 130.6 (CH), 127.6 (CH), 126.9 (CH), 126.6 (CH), 125.5 (C), 125.0 (C), 124.4 (C), 120.4 (CH), 112.5 (C), 60.3 (CH<sub>2</sub>), 59.5 (N-CH cyclohexyle), 51.5 (OCH<sub>3</sub>), 50.6 (OCH<sub>3</sub>), 30.0-23.6 ( $\text{CH}_2$  cyclohexyle), 12.9 (CH<sub>3</sub>).

**Trimethyl 5-(2-chloro-6,7-dimethylquinoléin-3-yl)-1-cyclohexyl-1H-pyrrole-2,3,4-tricarboxylate (11c):**

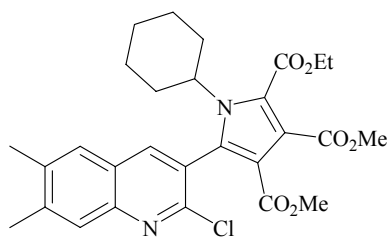


**11c**

Rdt = 45%, Huile jaune.

**RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 7.94 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 4.36 (m, *N-CH*), 3.97 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.00-1.03 (m,  $\text{CH}_2$  cyclohexyle, 10H). **RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  (ppm) (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 168.7 (C=O), 164.6 (C=O), 162.2 (C=O), 151.4 (C), 148.9 (C), 144.4 (C), 141.5 (C), 141.4 (C), 139.9 (CH), 139.8 (C), 130.0 (C), 129.1 (C), 129.0 (C), 127.9 (CH), 127.3 (CH), 123.2 (C), 62.6 (*N-CH* cyclohexyle), 54.8 (OCH<sub>3</sub>), 54.3 (OCH<sub>3</sub>), 53.7 (OCH<sub>3</sub>), 31.0-24.6 ( $\text{CH}_2$  cyclohexyle), 20.5 (CH<sub>3</sub>), 19.9 (CH<sub>3</sub>).

**2-Ethyl 3,4-diméthyl 5-(2-chloro-6,7-diméthylquinoléin-3-yl)-1-cyclohexyl-1H-pyrrole-2,3,4-tricarboxylate (11d):**



**11d**

Rdt = 48%, Huile jaune.

**RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 7.94 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 4.38-4.30 (m, *N-CH*, OCH<sub>2</sub>, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.01-1.02 (m, CH<sub>3</sub>,  $\text{CH}_2$  cyclohexyle, 13H). **RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  (ppm) (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 165.6 (C=O), 161.5 (C=O), 158.7 (C=O), 148.3 (C), 145.8 (C), 141.3 (C), 138.4 (CH), 136.8 (C), 136.7 (C), 126.9 (CH), 126.0 (CH), 125.5 (C), 123.6 (C), 123.2 (CH), 120.2 (CH), 112.4 (C), 60.3 (OCH<sub>2</sub>), 59.4 (*N-CH* cyclohexyle), 51.5 (OCH<sub>3</sub>), 50.5 (OCH<sub>3</sub>), 30.0-23.6 ( $\text{CH}_2$  cyclohexyle), 19.6 (CH<sub>3</sub>), 19.0 (CH<sub>3</sub>), 12.9 (CH<sub>3</sub>).

# **CHAPITRE 3**

***PREPARATION DE NOUVAUX  
DERIVES DE CHROMANE ET  
CHROMONE QUINOLEINES ET  
LEURS AZA-ANALOGUES***

## I. Introduction

La chimie hétérocyclique est une partie importante de la chimie organique puisque les hétérocycles sont très présents dans la nature (acides nucléiques, hormones, vitamines ou alcaloïdes...). Quant aux hétérocycles synthétiques, ils sont largement utilisés dans des domaines très variés tels les herbicides, fongicides, insecticides, colorants, conducteurs organiques... et, bien sûr, les produits pharmaceutiques. Sur les 20 millions de produits chimiques enregistrés actuellement, plus de la moitié contiennent un système hétérocyclique.

L'adage qui stipule qu'« il vaut mieux prévenir que guérir », prend tout son sens dans la lutte contre des maladies parfois incurables comme le cancer. Plutôt que de développer de nouvelles thérapies toujours très coûteuses en temps et en argent, il est admis qu'une action efficace en amont permettrait de prévenir la moitié des décès liés à cette maladie dans le monde (estimés à 6 millions par an). Consommation de tabac, régime alimentaire pauvre ou peu varié, faible activité physique sont autant de comportements à risque favorisant l'apparition d'un cancer. En plus d'un régime alimentaire équilibré, de nombreuses études tendent à prouver que la consommation de vin rouge et de thé vert s'accompagne d'une baisse significative du risque de développer une tumeur. L'activité *in vivo* observée n'est pas le résultat d'une molécule unique mais plus certainement d'une famille de composés, les polyphénols, présente dans ces deux boissons.

Les composés polyphénoliques montrent un large spectre d'activité biologique. Les flavonoïdes polyphénoliques sont parmi les plus importants groupes de produits naturels, en raison de leurs propriétés biologiques et de leur diversité structurale.

D'autre part, les quinolones sont des substances principalement issues de la synthèse organique qui ont été largement étudiées, et qui pour la plupart possèdent des activités biologiques intéressantes.

L'étude, que nous avons entreprise dans le cadre de cette thèse, a pour objectif principal l'accès à une nouvelle gamme de molécules, analogues du point de vue structural à des produits naturels, de structures diversifiées et qui contiennent le motif quinolyle. Nous avons dans un premier temps limité notre étude aux benzopyranes (motif structural rencontré dans la classe des flavonoïdes), et aux tétrahydroquinolones qui peuvent être visualiser comme des aza-analogues de flavonoïdes.



## II. les flavonoïdes

### II.1. Structures et activités biologiques de quelques flavonoïdes

Les flavonoïdes constituent une classe de produits naturels présentant une grande diversité structurale. Leurs propriétés biologiques, aussi variées que leurs structures, continuent à être bénéfiques dans les traitements de différentes maladies et/ou de dysfonctionnements de l'organisme humain.<sup>120</sup> Ils sont rencontrés principalement dans les graines du citron, l'huile d'olive, le thé et dans le vin rouge.

Le terme flavonoïde rassemble une très large gamme de composés naturels appartenant à la famille des polyphénols. Leur fonction principale semble être la coloration des plantes (au-delà de la chlorophylle, des caroténoïdes et des bétalaïnes).

Le squelette de base des flavonoïdes est constitué de 15 atomes de carbone, répartis sur deux noyaux benzéniques qui sont reliés par une chaîne linéaire de 3 atomes de carbone.<sup>121</sup>

Les différents sous-groupes dérivés des flavonoïdes sont représentés dans la figure qui suit :

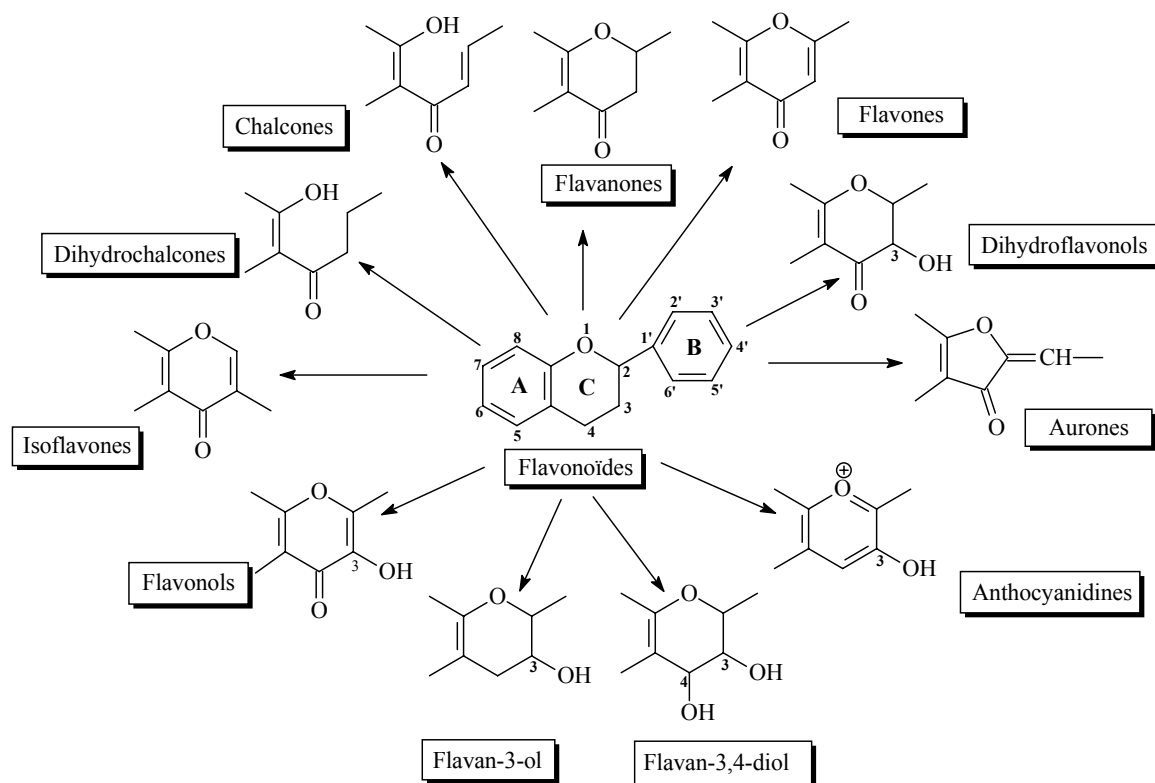


Figure 3.1 : Sous-groupes dérivés de flavonoïdes

<sup>120</sup> (a): L. Van Hoof, D. A. Vanden Berghe, G. M. Hatfield, A. J. Vlietinck, *Planta Medica*, **1984**, 50, 513; (b) : T. Brasseur, *J. Pharm. Belg.* **1989**, 44, 235.

<sup>121</sup> J. Bruneton, « *Pharmacognosie, Phytochimie, Plantes médicinales* », Ed. Lavoisier Technique & Documentation. Paris. **1999**.

En pharmacologie, les flavonoïdes sont des composés naturels de la famille des polyphénols présents en quantités importantes dans une grande variété de fruits et de légumes consommés quotidiennement par l'homme.<sup>122</sup>

La contribution au régime alimentaire humain des flavonoïdes est très importante : de 50 à 800 mg/jour en fonction de la consommation de fruits et légumes, mais aussi de boissons comme le thé ou le vin rouge (environ 200 mg par verre ou tasse).<sup>123</sup> On trouve également des flavonoïdes dans de nombreuses plantes médicinales et des préparations à base de plantes contenant de flavonoïdes sont utilisées en médecine traditionnelle partout dans le monde.<sup>124</sup>

La plupart des ces composés présentent des activités biologiques intéressantes telles que l'activité anticancéreuse, anti virale, anti inflammatoire et/ou antifongique.<sup>125</sup>

L'effet biologique remarquable des flavonoïdes est principalement attribué à la présence du groupement phénolique, qui possède une grande affinité pour les protéines et donc joue le rôle d'inhibiteur enzymatique. En effet, par complexation avec des enzymes spécifiques, les flavonoïdes sont notamment capables de métaboliser le dioxygène.<sup>126</sup>

Afin de donner un aperçu des différentes structures, nous présenterons dans ce qui suit un bref descriptif de quelques flavonoïdes parmi les plus connus et qui sont biologiquement intéressants.

La Quercétine **3.1**, largement rencontrée dans les plantes en quantité importante, est un agent antioxydant puissant, un chélateur de métal et qui possède la propriété d'inhibiteur de radicaux (effet Scavenger élevé), ce qui confère à cette molécule une activité remarquable dans la prévention de l'oxydation des lipoprotéines de faible densité.<sup>127</sup>

---

<sup>122</sup> P. C. H. Hollman, J. M. P. van Trijp, M. N. C. P. Buysman, M. S. V. D. Gaag, M. J. B. Mengelers, J. H. M. Vries, M. B. Katan, *FEBS Lett.* **1997**, *418*, 152.

<sup>123</sup> P. Pietta, *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 1035.

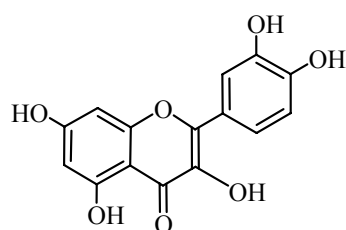
<sup>124</sup> P. C. H. Hollman, *J. Sci. Food Agr.* **2001**, *81*, 842.

<sup>125</sup> (a): E. Middleton Jr., C. Kadasnami, « *The Flavonoids, Advances in research since 1986* », éd. J. B. Harborne, Chapman and Hall, London, **1993**, pp. 617-652. (b): E. N. Frankel, A. L. Waterhouse et P. L. Teissedre, *J. Agric. Food. Chem.* **1995**, *43*, 221. (c): D. S. Leake, « *Phytochemistry of Fruits and Vegetables* », éd. F. A. Tomás-barberán, R. J. Robins, Clarendon Press, Oxford, **1997**, 287.

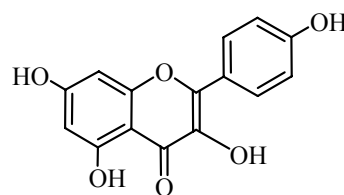
<sup>126</sup> (a): W. Bors, W. Heller, C. Michel, M. Saran, *Methods Enzymol.* **1990**, *186*, 343. (b): N. Salah, N. J. Miller, G. Paganga, L. Tijburg, G. P. Bolwell, C. Rice- Evans, *Arch. Biochem. Biophys.* **1995**, *322*, 339. (c): G. Di Carlo, N. Mascolo, A. A. Izzo, F. Capasso, *Life Sci.* **1999**, *65*, 337. (d): J. Peterson, J. Dwyer, *Nutr. Res.* **1998**, *18*, 1995. (e): J. M. Geleijnse, L. J. Launer, D. A. M. van der Kurp, A. Hofman, J. C. M. Witteman, *Am. J. Clin. Nutr.* **2002**, *75*, 880.

<sup>127</sup> (a): B. Havsteen, *Biochem. Pharmacol.* **1983**, *32*, 1141. (b): K. J. Herman, *Food Technol.* **1976**, *11*, 443. (c): J. Terao, M. Piskula, Q. Yao, *Arch. Biochem. Biophys.* **1994**, *308*, 278. (d): D. Metodiewa, A. K. Jaiswal, N. Cenas, E. Dickanait, J. Segura-Aguilar, *Free Radical Biol. Med.* **1999**, *26*, 107. (e): M. J. Loughton, B. Halliwell, P. J. Evans, J. R. S. Hoult, *Biochem. Pharmacol.* **1989**, *38*, 2859.

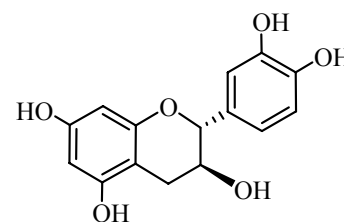
La Quercétine **3.1**, le Kaempferol **3.2**, les anthocyanidines et la Catéchine **3.3** qu'on retrouve dans le thé par exemple, possèdent également une activité antioxydante.<sup>128</sup>



**3.1**  
Quercetine

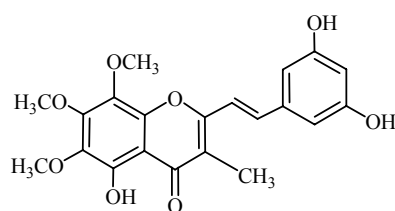


**3.2**  
Kaempferol

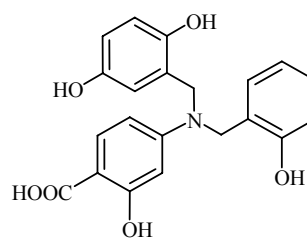


**3.3**  
(+)-Catechine

Les dérivés du 2-styrylchromone sont rarement rencontrés dans la nature. Quelques uns d'entre eux, isolés à partir d'algues bleu-vert puis identifiés, ont montré une cytotoxicité envers les cellules KB. L'hormothamnione **3.4** est un analogue de styrylchromone qui possède aussi une activité cytotoxique.<sup>129</sup> Parallèlement, la Lavendustin A **3.5**, un métabolite du *Streptomyces griseolavendus*, a montré une activité inhibitrice de la protéine tyrosine kinase envers les cellules A-431 (inhibe leur croissance).<sup>130</sup>



**3.4**  
hormothamnione



**3.5**  
Lavendustin A

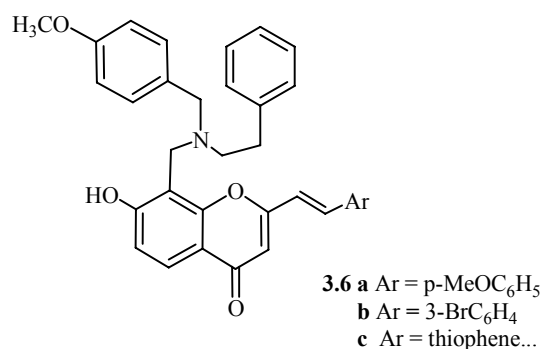
On notera également que toute une série d'analogues du composé **3.6**, qui incorporent à la fois la structure du styrylchromone et celle du Lavendustin A, a été préparée et la toxicité des produits obtenus envers des cellules tumorales a été évaluée. La plupart des composés synthétisés montrent une activité cytotoxique modérée à une concentration de 100 µg/ml envers les cellules de type KB et SKMEL-2. Cependant ils présentent une cytotoxicité significative envers les cellules tumorales de type A-549 et HCT-15.<sup>131</sup>

<sup>128</sup> (a): W. E. Bronner, G. R. Beecher, G.R. *J. Chromatography A*. **1995**, 705, 247. (b): P. C. H. Hollman, M. G. L. Hertog, M. B. Katan, *Food Chem.* **1996**, 57, 43. (c): A. Crozier, E. Jensen, M. E. J. Lean, M. S. McDonald, *J.Chromatography A*. **1997**, 761, 315.

<sup>129</sup> (a): W.H. Gerwik, A. Lopez, G.D. Van Duyne, J. Clardy, W. Ortiz and A. Baez, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 1979. (b): W.H. Gerwik, *J. Nat. Prod.* **1989**, 52, 252. (c): R. Alonso, A. Brossi, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 735.

<sup>130</sup> T. Onoda, H. Iinuma, Y. Sasaki, M. Hamada, K. Isshiki, H. Naganawa, T. Takeuchi, *J. Nat. Prod.* **1989**, 52, 1252.

<sup>131</sup> Ki Y. Lee , D. H. Nam , C. S. Moon , S. H. Seo, J. Y. Lee , Y. S. Lee , *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, 41, 991.



## II. 2. Biosynthèse des flavonoïdes :

Dans la nature, les chalcones jouent le rôle de précurseurs pour une large variété de flavonoïdes rencontrés dans les plantes. Plusieurs d'entre elles possèdent un hétérocycle à six chaînons, formé suite à par une attaque nucléophile intramoléculaire de type Michaël du groupement hydroxyle du phénol sur la cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée donnant ainsi la flavanone, (cas de la Naringénine par exemple). Cette isomérisation peut avoir lieu par voie chimique, les conditions acides favorisent la flavanone, alors que, dans des conditions basiques, la forme chalcone est favorisée. Dans la nature, cette réaction, catalysée enzymatiquement, donne stéréospécifiquement la flavanone de géométrie contrôlée.

Les flavonoïdes sont souvent hydroxylés en positions 3, 5, 7, 3', 4' et/ou 5'. Un ou plusieurs de ces groupes hydroxyles sont fréquemment méthylés, acétylés, prénylés ou sulfatés. Dans les plantes, les flavonoïdes sont souvent présents sous forme C- ou O-glycosylés, les formes libres, (exemptes de glucides) sont appelées génines. Les O-glycosides, de loin les plus fréquents, sont liés aux groupements hydroxyles de la génine, alors que pour les C-glycosides, la liaison se fait directement avec un carbone de la génine, les C-6 et/ou C-8. En effet, la formation de la (ou des) liaison(s) hétérosidique(s) est liée à des enzymes *transférases* très spécifiques, à la nature du substrat et à la position d'osylation.<sup>121</sup>

La biosynthèse des flavonoïdes se fait à partir d'un précurseur commun, la 4,2',4',6'-tétrahydroxychalcone **3.7** (Schéma 3.1).<sup>132</sup> Sous l'action d'enzymes, cette chalcone de couleur jaune, est métabolisée en différentes classes de flavonoïdes: flavanone **3.8**, aurone (jaune) **3.12**, 2,3-dihydroflavonol ou flavanonol **3.9**, flavone **3.13** (ivoire), anthocyanidine **3.11** (rouge-bleu), flavonol **3.14** (jaune), catéchine **3.15**... Des étapes ultérieures, surtout la

<sup>132</sup> (a): W. Heller, G. Forkmann, « *The Flavonoids, Advances in research since 1986* ». Ed. J. B. Harborne, Chapman & Hall, London, **1993**, pp.499-535. (b): H. Grisebach, « *Anthocyanins as Food Colors* ». Ed. P. Markakis, Academic Press, New York, **1982**, pp. 69-92.

glycosylation et l'acylation, confèrent aux flavonoïdes leur forme définitive, structure dans laquelle ils se trouvent *in vivo*.<sup>133</sup>

Les composés de chaque sous-classe se distinguent entre-eux par le nombre, la position et la nature des substituants (groupements hydroxyles, méthoxyles et autres) sur les deux cycles aromatiques A et B et sur la chaîne intermédiaire. A l'état naturel, on trouve très souvent les flavonoïdes sous forme de glycosides sur une ou plusieurs de leurs fonctions hydroxyles.

---

<sup>133</sup> M. Gábor, « *Plants Flavonoids in Biology and Medicine II: Biochemical, Cellular and Medicinal Properties* » Eds. V. Cody, E. Middleton Jr., J. B. Harborne, A. Beretz; A. R. Liss, Inc., New York, **1988**, pp. 1-15.

Phénylalanine + 4-coumaryl-CoA

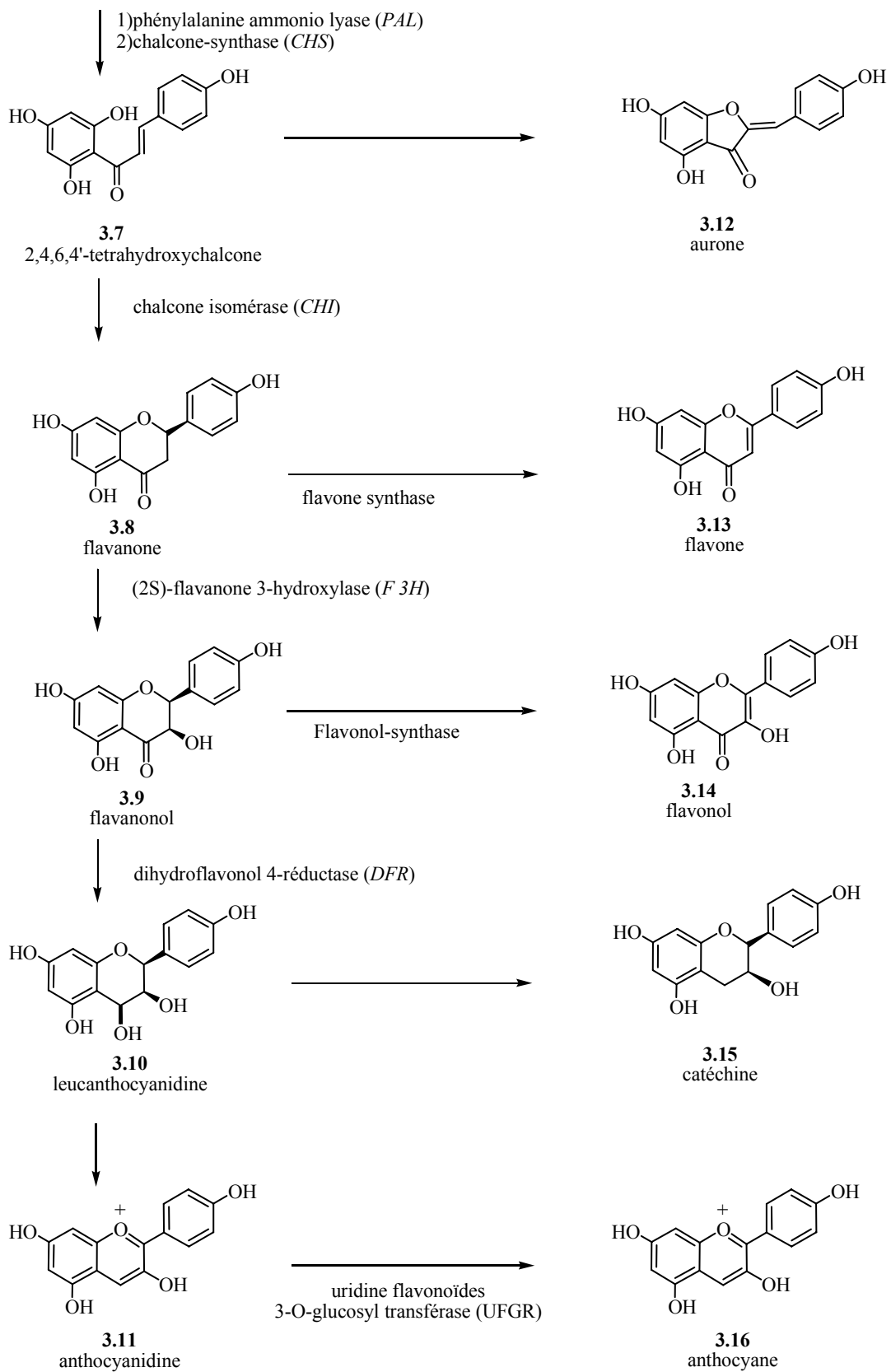
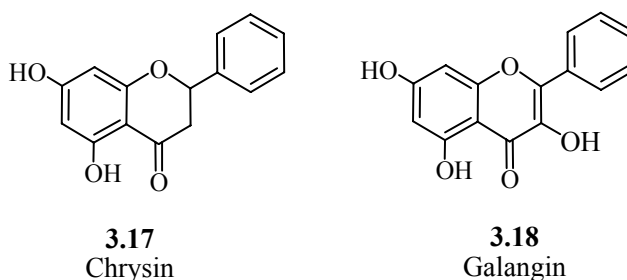


Schéma 3.1

Le monde animal est lui aussi concerné par les flavonoïdes. On trouve par exemple de la Chrysin **3.17**,<sup>134</sup> de la Quercétine **3.1**, de la Galangine **3.18** dans la propolis des abeilles. Ces insectes fabriquent les flavonoïdes à partir des sécrétions des bourgeons de nombreux arbres comme le bouleau, l'aulne, l'épicéa, le sapin, le saule ou l'orme, et les modifient grâce à leurs enzymes salivaires. Les abeilles mettent instinctivement en œuvre les propriétés antifongiques et antibactériennes des polyphénols pour aseptiser leur ruche et en colmater les fentes. Les propriétés cicatrisantes et anti-infectieuses de la propolis étaient, entre autres, connues et utilisées depuis l'antiquité, par les civilisations égyptienne, grecque et romaine.



## II. 3. Synthèse de flavonoïdes

En synthèse organique, la 2'-hydroxychalcone est un intermédiaire très important et un précurseur très efficace dans la synthèse des flavonoïdes. On peut, à partir de cet intermédiaire, accéder à des sous-groupes de structure flavonoïdique tels les flavanones, les flavones, flavanols..., par une réaction d'oxydation en milieu basique (NaOH/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). On citera, entre autres, les réactions d'Algar-Flynn-Oyamada,<sup>135</sup> de Gowan-Hayden-Wheeler,<sup>136</sup> de Rasoda-Limaye<sup>137</sup> et de Emilewicz-Von- Kostanecki.<sup>138</sup> La figure ci-dessous illustre les exemples les plus représentatifs.

<sup>134</sup> (a) : A. Marfak, « *Thèse de doctorat* », université de Limoges, **2003**. (b) : C. Raynal-Cartabas, « *Apithérapie et médecine chinoise - Guérir avec les abeilles* ». Ed. G. Trédaniel, **2005**, p. 171.

<sup>135</sup> (a): J. Algar, J. P. Flynn, *Proc. Roy. Irish. Acad.* **1934**, *42B*, 1. (b): T. Oyamada, *J. Chem. Soc. Jpn* **1934**, *55*, 1256. (c) T. Oyamada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1935**, *10*, 182.

<sup>136</sup> J. E. Gowan, P. M. Hayden, T. S. Wheeler, *J. Chem. Soc.* **1955**, 862.

<sup>137</sup> (a): S. D. Limaye, *Rasayanam*, **1955**, *2*, 55. (b): Ibid. **1950**, *2*, 1. (c): K.G. Marathe, K. R. Chandorkar, S. D. Limaye, *Rasayaman*, **1952**, *2*, 48.

<sup>138</sup> (a): S. von Kostanecki, A. Rozycki, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, *34*, 102. (b): T. Emilewicz, St. v. Kostanecki, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, *31*, 696. (c): Ber. T. Emilewicz, St. v. Kostanecki, J. Tambor, *Dtsch. Chem.. Ges.* **1899**, *32*, 2448.

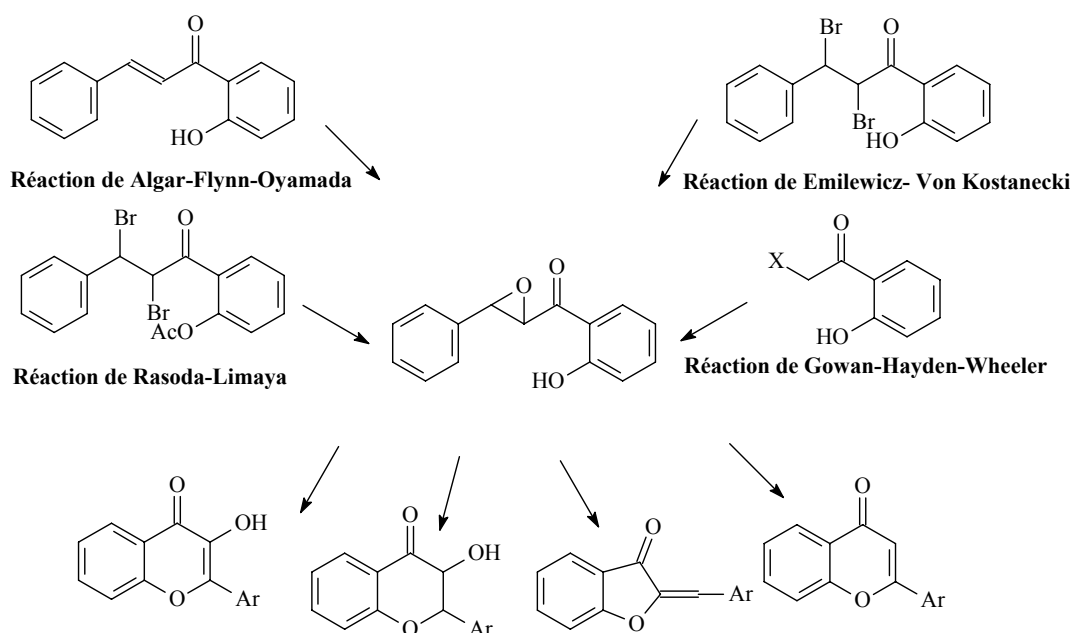


Figure 3.2

### II. 3. 1. Préparation des précurseurs : les hydroxychalcones

La réaction d'aldolisation croisée entre une cétone et un aldéhyde, pour former la chalcone, constitue la pierre angulaire de la chimie des polyphénols (Schéma 3.3). La protection des phénols n'étant pas toujours nécessaire, cette réaction a été rapportée dès les années 1920<sup>139</sup> et reste à l'heure actuelle incontournable.

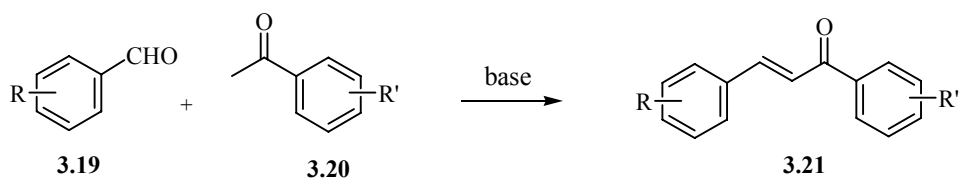


Schéma 3.3

Les efforts de synthèse de dérivés de flavonoïdes, à partir de ces intermédiaires se sont surtout concentrés sur l'époxydation de la double liaison C-C qui permet un accès rapide aux dihydroflavonols et flavonols naturels ainsi qu'aux flavanones.

<sup>139</sup> (a): H. F. Dean, M. Nierenstein, *J. Chem. Soc.* **1925**, 47, 1676. (b): R. L. Shriner and E. C. Kleiderer, *J. Am. Chem. Soc.* **1929**, 51, 1267.



## II. 3. 2. Synthèse des flavanones

Les dérivés de la flavanone représentent des intermédiaires importants dans la synthèse de composés possédant une activité anticancéreuse, anti-inflammatoire, antibactérienne et anti-SIDA. Une flavanone peut être préparée par une réaction de condensation de type Claisen-Schmidt entre la 2-hydroxyacétophenone et les dérivés du benzaldéhyde suivie d'une isomérisation de l'intermédiaire, la 2-hydroxychalcone.

Cette réaction de cyclisation intramoléculaire peut être catalysée par des acides ou des bases en milieu homogène. D'autres voies de synthèse qui font appel à l'électrochimie, la photochimie ou l'isomérisation thermique sont également utilisées.

La condensation aldolique d'aldéhydes aromatiques et de dérivés de l'acétophenone différemment substitués en présence de NaOH constitue la procédure classique utilisée pour accéder aux chalcones.<sup>140</sup> Par cette réaction, toute une série de chalcones **3.24** et de flavanones ont été préparées et leurs activités anti tumorales ont été évaluées envers différentes cellules. Ainsi, la condensation de la 2'-hydroxyacétophenone avec des dérivés d'aldéhydes aromatiques différemment substitués a permis de préparer une variété de chalcones de lipophilités différentes.<sup>141</sup>

Les flavanones **3.25** sont obtenues par chauffage des dérivés la 2-hydroxychalcone correspondants en milieu acide (AcOH). La séquence réactionnelle est illustrée dans le schéma 3.4.

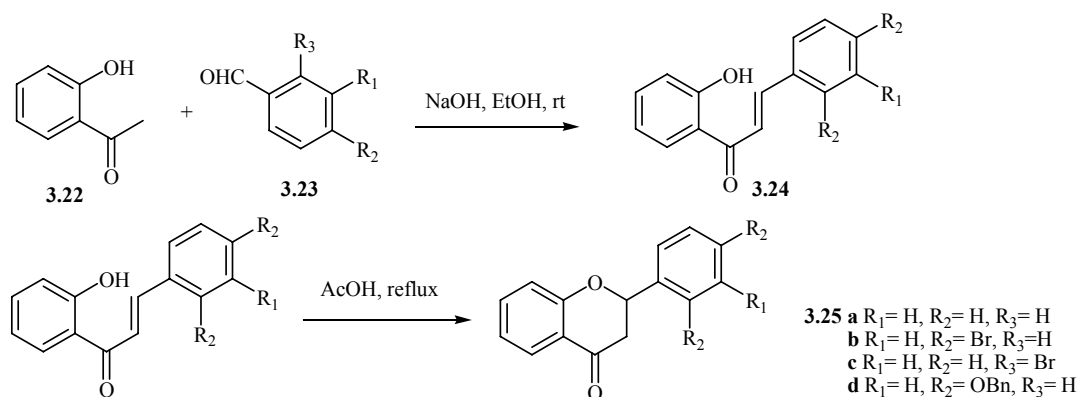


Schéma 3.4

<sup>140</sup> (a): L. L. Song, J. W. Kosmeder, S. K. Lee, C. Gerhäuser, D. Lantvit, R. C. Moon, R. B. Moriarty, J. M. Pezzuto, *Cancer Res.* **1999**, *59*, 578. (b): S. J. Won, C. T. Liu, L. T. Tsao, J. R. Weng, H. H. Ko, J. P. Wang, C. N. Lin, *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 103. (c): Y. Xia, Z. Yang, P. Xia, K. F. Bastow, Y. Nakanishi, K. Lee, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 699.

<sup>141</sup> M. Cabrera, M. Simoens, G. Falchi, M. L. Lavaggi, O. E. Piro, E. E. Castellano, A. Vidal, A. Azqueta, A. Monge, A. Lopez de Cerain, G. Sagrera, G. Seoane, H. Cerecetto, M. Gonzalez, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 3356.

Dans la synthèse totale de la 2,2',4,4',6'-pentahydroxychalcone **3.30**, une méthode efficace a été mise au point (schéma 3.5).<sup>142</sup> La chalcone **3.28** a été préparée selon la réaction de Claisen-Schmidt par condensation de la 2'-hydroxyacétophénone avec le benzaldéhyde en milieu basique. Le chauffage de la chalcone obtenue en milieu acide (HCl / MeOH) conduit à la formation de la flavanone **3.29**.

La reconversion de la flavanone **3.29** en chalcone correspondante **3.30** (2,2',4,4',6'-pentahydroxychalcone) est obtenue avec un rendement de 91% en milieu alcalin (EtOH, NaOH, 4M), avec une régénération des fonctions hydroxyles.

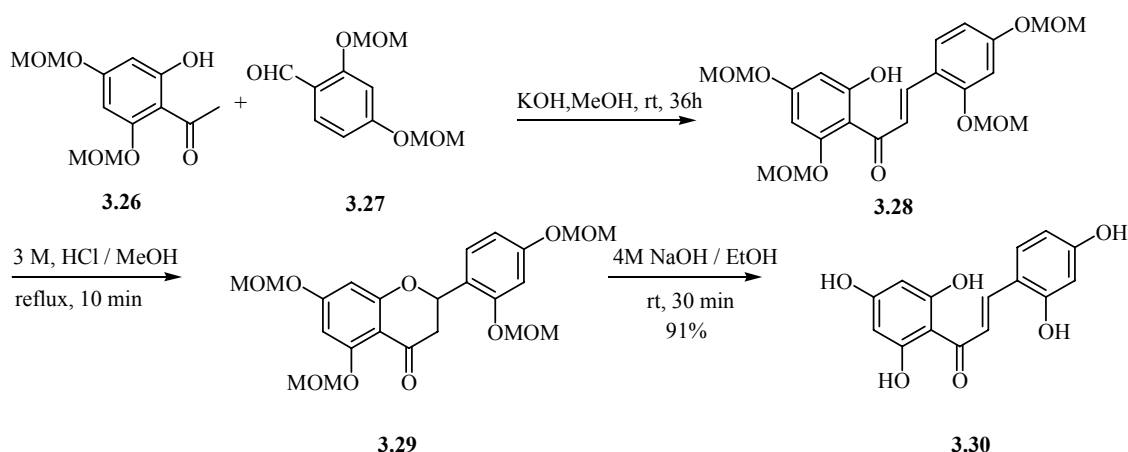


Schéma 3.5

Une variété de flavonoïdes (flavones, flavanones, 2-hydroxychalcones et flavan-4-ols) différemment substitués a été préparée dans le but d'évaluer leur activité antiproliférative envers les cellules tumorales du sein MCF-7. La relation structure-activité de ces composés a été étudiée. Les meilleurs résultats enregistrés ont été obtenus avec les dérivés de la 2'-hydroxychalcone et aussi avec les flavanones méthoxylées. Les flavanones **3.32a-b** sont obtenues, avec des rendements modérés, par la cyclisation de la 2'-hydroxychalcone **3.31** en milieu méthanolique et en présence d' $H_2SO_4$ .<sup>143</sup>

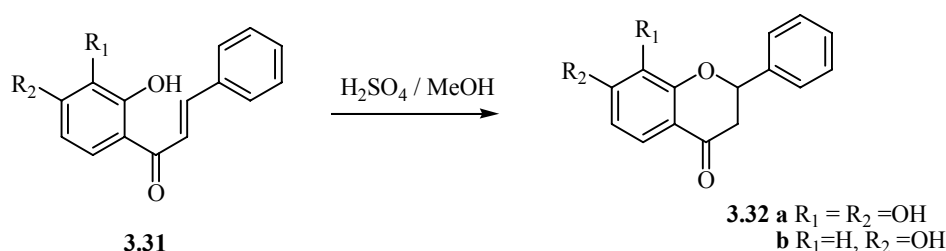
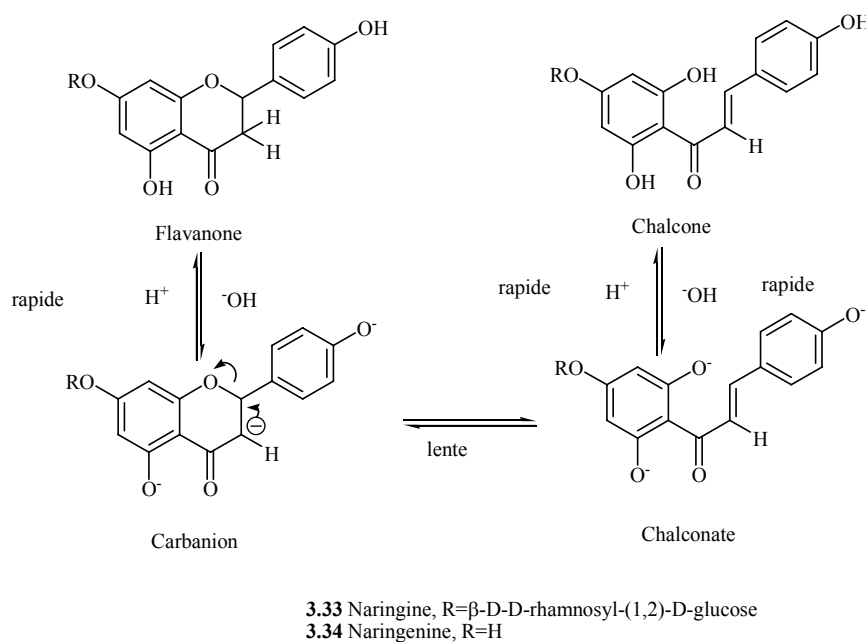


Schéma 3.6

<sup>142</sup> N. Jun, G. Hong, K. Jun, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 2396.

<sup>143</sup> C. Pouget, F. Lauthier, A. Simon, C. Fagnere, J.P. Basly, C. Delage, A. J.Chulia, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 3095.

L'étude de la bibliographie montre que les flavanones sont stables en milieu acide ou neutre en présence d'un solvant protique. Cependant beaucoup d'entre elles sont en équilibre avec leurs isomères (chalcones correspondantes), qui possèdent un système conjugué. Dans un milieu protique basique (NaOH/EtOH/Eau), l'isomère « chalcone » est prépondérant (cas de la Naringine). La séquence réactionnelle représentée dans le schéma 3.7, montre le passage par un intermédiaire carbanion (produit par déprotonation de l'hydrogène en C3) qui provoque une ouverture du cycle pyranique avec régénération de la chalcone.<sup>134a</sup>



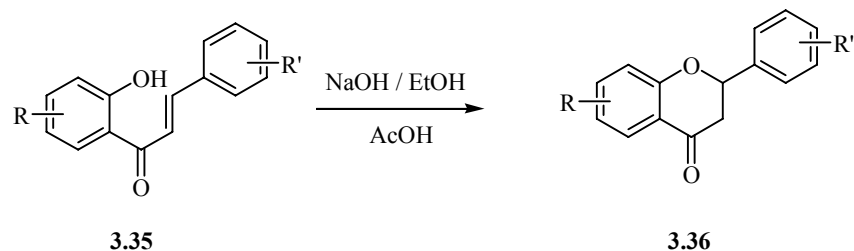
**Schéma 3.7**

Nous donnerons, dans ce qui suit, quelques exemples sur le phénomène d'isomérisation de chalcones en dérivés flavonoïdiques.

Les flavanones sont généralement préparées par une fermeture du cycle de la chalcone correspondante, la réaction pouvant être catalysée par des bases ou des acides. L'isomérisation de la 2-hydroxychalcone en flavanone correspondante est rarement complète, ce qui représente un inconvénient de ces méthodes (catalyse acide ou basique).

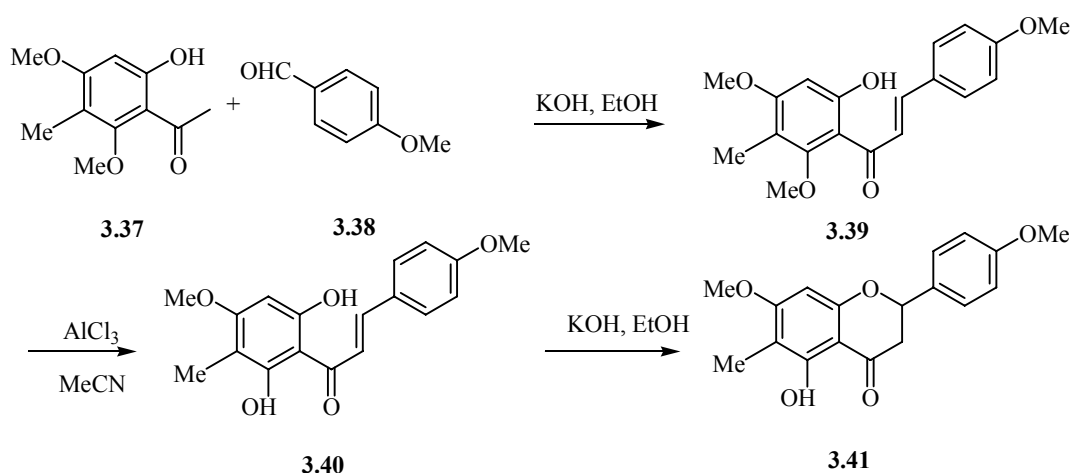
L'isomérisation en milieu basique éthanolique de dérivés de chalcones, en présence d'une quantité de 1% d'hydroxyde de sodium par fonction hydroxyle, donne la flavanone correspondante. La réaction est conduite au reflux de l'éthanol et la flavanone est obtenue après addition d'acide acétique.<sup>144</sup>

<sup>144</sup> T. A. Geissmanan, D. R. O. Clinton, *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, 68, 697.



**Schéma 3.8**

La condensation en milieu alcalin de la 2-hydroxy-3,5-diméthoxy-4-méthylacétophénone **3.37** avec l'anisaldehyde donne un bon rendement en chalcone, qui se cyclise pour donner la flavanone correspondante. Cette flavanone est instable et donne lieu à une réouverture du cycle reformant ainsi la chalcone de départ **3.39** lors de la recristallisation ou de la purification par chromatographie. Une déméthylation sélective de la chalcone à l'aide du chlorure d'aluminium, confère à la flavanone (6-C-méthyl-7,4'-di-O-méthylnaringénine) **3.41** une plus grande stabilité (on n'observe pas de reconversion en chalcone). Cette réaction donne également de bons rendements.<sup>145</sup>

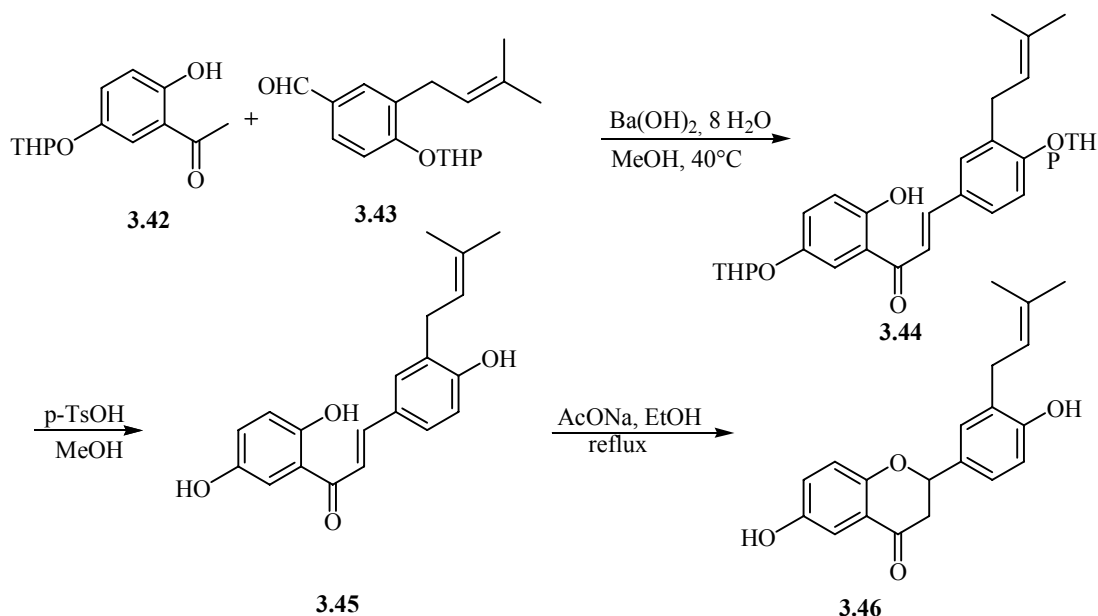


**Schéma 3.9**

Une approche facile et efficace dans la synthèse de dérivés de flavonoïdes prénylés a été décrite. Le traitement du composé **3.42** en présence de l'aldéhyde **3.43** avec le Ba(OH)<sub>2</sub>·8H<sub>2</sub>O dans le méthanol donne le 1-(2-hydroxy-4-(tétrahydro-pyran-2-yloxy) phényl)-3-(3-méthyl-but-2-ényl)-4-(tétrahydro-pyran-2-yloxy)-phényl propénone **3.44** avec un rendement de 40%. La déprotection du groupement -OTHP effectuée par le *p*-TsOH, conduit au 1-(2,4-dihydroxyphényl)-3-(4-hydroxy-3-(3-méthyl-but-2-énylphényl) propénone **3.45**.

<sup>145</sup> A. C. Jain, P. Lal, T. R. Seshadri, *Tetrahedron*, **1965**, 25, 283.

La cyclisation, réalisée à l'aide du couple AcONa/MeOH, donne, après une purification par chromatographie sur colonne, le 7-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-(3-méthyl-but-2-enyl)-phényl) chroma-4-one **3.46** (Abyssinone II) sous forme d'un solide jaune.<sup>146</sup>

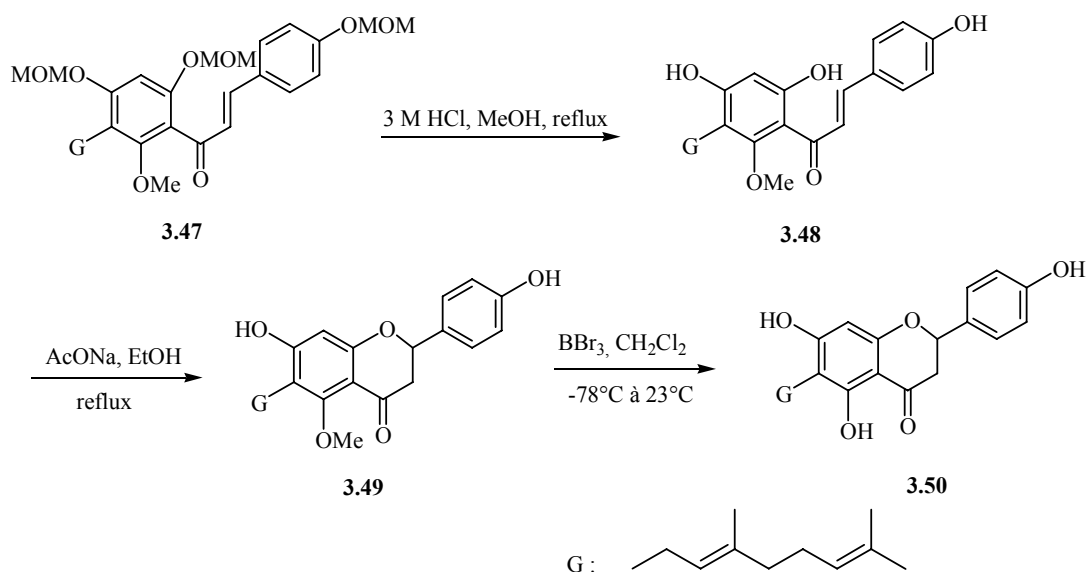


**Schéma 3.10**

Le (±)bonannione **3.50** est un agent antibactérien isolé de la plante *Bonannia greasa*. La synthèse totale du bonannione A (schéma 3.11) a été réalisée par Y. Wang et Coll.<sup>147</sup> Le clivage du groupement MOM (déprotection de l'oxygène), réalisée à l'aide d'une solution d'HCl (3M) donne la chalcone **3.48** qui, en présence de l'acétate de sodium et au reflux du méthanol conduit, par une réaction de cyclisation intramoléculaire, à la flavanone **3.49**. La transformation du groupe méthoxy en OH est réalisée par ajout de BBr<sub>3</sub> dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> à -78°C, le rendement obtenu dans cette réaction est excellent (92%). La séquence réactionnelle est représentée dans le schéma ci-dessus :

<sup>146</sup> R. M. Moriarty, S. Grubjesic, B. C. Surve, S. N. Chandrasekera, O. Prakash, R. Naithani, *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, *41*, 263.

<sup>147</sup> Y. Wang, W. Tan, W. Z. Li, Y. Li *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 196.



**Schéma 3.11**

### II. 3. 3 Préparation des flavonols:

De nombreux flavonols ont été isolés et dont les structures ont été élucidées. Beaucoup d'entre eux ont montré une activité biologique.<sup>148</sup> De ce fait, beaucoup d'efforts ont été consacrés à la synthèse des ces flavonols naturels,<sup>149</sup> mais aussi à la synthèse et à l'étude de la relation structure-activité des dérivés de flavonols.<sup>150</sup>

L'une des méthodes de préparation de flavonols est la conversion de la 2'-hydroxychalcone en 2-aryl-3-hydroxy-4H-1benzopyran-4-one (flavonol) en milieu alcalin et en présence de peroxyde d'hydrogène (NaOH/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). Cette méthode est connue sous le nom de la réaction de Algar-Flynn-Oyamada (AFO) ou l'oxydation AFO.<sup>151</sup>

<sup>148</sup> (a): E. Wollenweber, « *The Flavonoids: Advances in Research* ».Eds. Harborne, J. B.; Mabry, T. J., EMS; Chapman & Hall: New York, **1982**, p. 189. (b): Wollenweber, E. « *The Flavonoids: Advances in Research since 1986* », Eds. Harborne, J. B., Ed.; Chapman and Hall: New York, **1994**, p 259. (c): B. A. Bohrn, T.F. Stuessy, « *Flavonoids of the Sunflower Family (Asteraceae)*», Eds. Springer-Verlag NViem: New York, **2001**.

<sup>149</sup> H. Wagner, L. Farkas, In «*The Flavonoids*». Eds. Harborne, J. B.; Mabry, T. J.; Mabry H., Eds.; Academic Press: New York, **1975**, p 127.

<sup>150</sup>(a): K. Raut, S. H. Wender, *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 50. (b): V. S. Rao, N. V. S. Rao, *Indian J. Chem.* **1969**, *7*, 1091. (c): E. V. S. B. Rao, K. S. R. K. M. Rao, N. V. S. Rao, *Curr. Sci.* **1973**, *42*, 498. (d): G. Wurm, *Arch. Pharm.* **1973**, *306*, 299. (e): K. A. Thakar, P. R. Muley, *J. Indian Chem. Soc.* **1975**,*52*, 243. (f): K. A. Thakar, R. C. Joshi, *J. Indian Chem. Soc.* **1980**, *57*, 1106. (g): M. D. Ankiwala, H. B. Naik, *J. Indian Chem. Soc.* **1989**, *66*, 482. (h): C. J. Bennett, S. T. Caldwell, D. B. McPhail, P. C. Morrice, G. G. Duthie, R. C. Hartley, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 2079.

<sup>151</sup> (a): T.S. Wheeler, *Rec. of Chem. Prog.* **1957**, *18*. 133. (b): D. M. X. Donnelly, J. F. K. Eades, E. M. Philipin, T. S. Wheeler, *Chem. Ind. (London)* **1961**, 1453. (c): B. Cummins, D. M. X. Donnelly, J. F. Eades, H. Fletcher, F. OCinntide, E. M. Philipin, J. Swirski, T. S. Wheeler, R. K. Wilson, *Tetrahedron*, **1963**, *19*, 499.

### II. 3. 3. 1. Etude mécanistique de la réaction AFO :

T. A. Geismann et D. K. Fukushima<sup>152</sup> ont proposé un mécanisme qui transite nécessairement et primordialement par un intermédiaire époxyde **3.52**, lequel subit une attaque nucléophile interne de l'anion phénolate, conduisant ainsi à la cyclisation. Cette attaque peut être effectuée selon deux voies. L'addition nucléophile en position  $\beta$  du groupement cétoépoxyde donne accès à un intermédiaire qui est le dihydroflavonol **3.53** qui est ensuite oxydé pour donner le flavonol **3.55**, alors que, l'attaque du groupement phénolate en  $\alpha$  du groupement cétoépoxyde donne l'aurone **3.54**.

Une autre hypothèse concernant le mécanisme de cette réaction a été proposée par J. B. Schlenoff et Coll.<sup>153</sup> qui, en se basant sur leurs travaux axés sur les aza-analogues de 3-hydroxyflavonol, confirment que l'époxyde **3.52** représente un intermédiaire clé dans le mécanisme de cyclisation intramoléculaire. En effet ils ont pu isoler et identifier cet intermédiaire (époxyde) dans le cas des aminochalcones.

Plusieurs travaux ont été consacrés à l'étude du mécanisme de la réaction AFO. F. M. Dean<sup>154</sup> et A. J. Burke<sup>155</sup> proposent deux voies possibles pour la formation du dihydroflavonol **3.53**. La première consiste en une déprotonation de la fonction OH (composé **A** : formation d'ion phénoxyde), suivie d'une addition intramoléculaire conjuguée de type 1,4 conduisant ainsi à l'énolate **B**, ce dernier réagit avec le peroxyde d'hydrogène pour former le dihydroflavonol **3.53**. La deuxième voie préconisée, suggère une addition de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> au composé **A**, suivie d'une cyclisation spontanée avec formation du composé **3.53** (il n'y a pas de formation de l'énolate **B**).

---

<sup>152</sup> T. A. Geisman, D. K. Fukushima, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 1686.

<sup>153</sup> F. Gao, K. F. Johnson, J. B. Schlenoff, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1996**, 269.

<sup>154</sup> F. M. Dean V. Podimuang, *J. Chem. Soc.* **1965**, 3978.

<sup>155</sup> (a): B. A. Brady, W. I. O'Sullivan, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1970**, 1435. (b): T. R. Gonnley, W. I. O'Sullivan, *Tetrahedron*, **1973**, 29, 369. (c): M. Bennett, A. J. Burke, W. I. O'Sullivan, *Tetrahedron*, **1996**, 52, 7163.

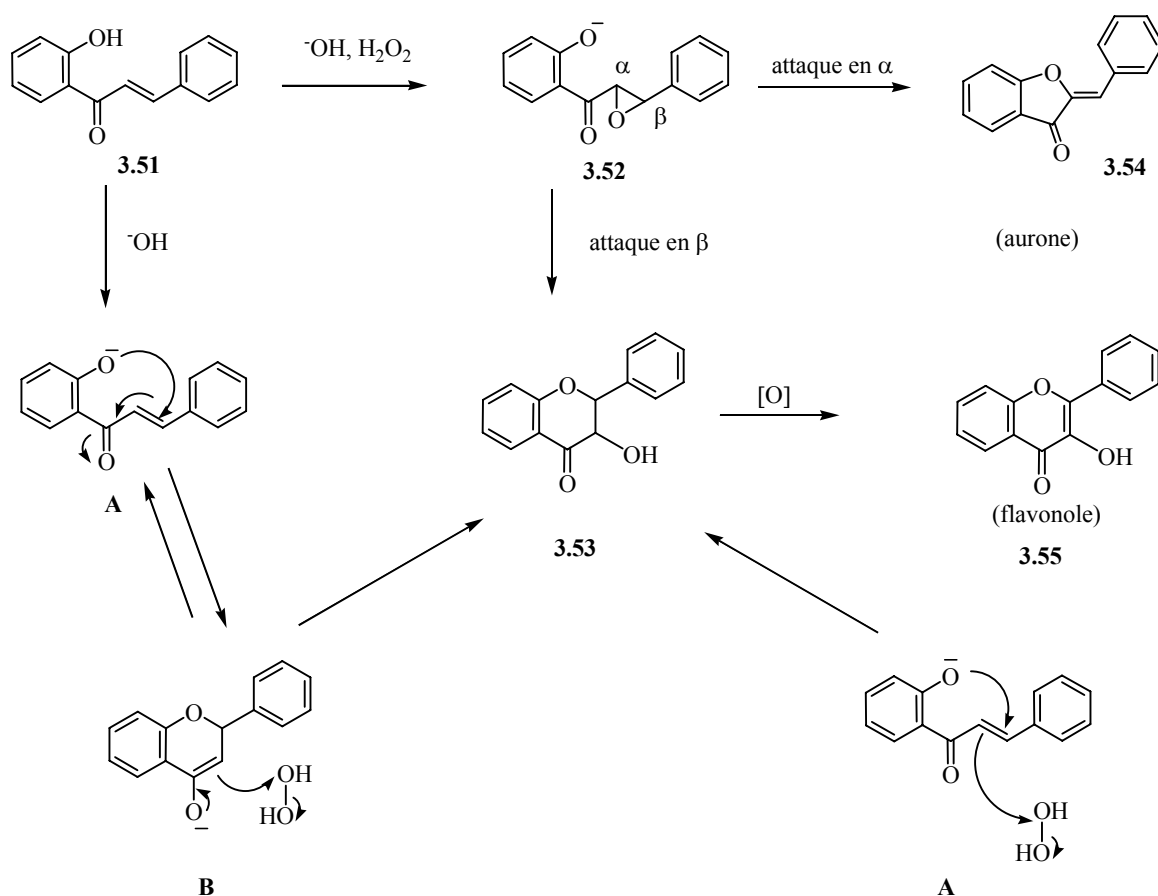


Figure 3.4

### II. 3. 3. 1. Quelques exemples de préparation de flavonols :

Nous citerons dans ce qui suit quelques exemples de synthèse des dérivés de flavonols basés sur la réaction AFO.

K. Fukui et Coll.<sup>156</sup> utilisent la réaction AFO pour la synthèse de deux agents : l'Eupatoretine **3.58** et l'Eupatine **3.59** qui possèdent une activité cytotoxique. La chalcone **3.56** est traitée avec le peroxyde d'hydrogène à 30% en présence d'hydroxyde de potassium, pour donner le flavonol **3.57** avec 18% de rendement, mais on relèvera, en particulier, la courte durée de cette réaction (1 minute). L'hydrogénolyse du composé obtenu **3.57** donne l'Eupatoretine **3.58**, qui conduit à l'Eupatine **3.59** via une déméthylation sélective.

<sup>156</sup> K. Fukui, T. Matsumoto, S. Imai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 1698.



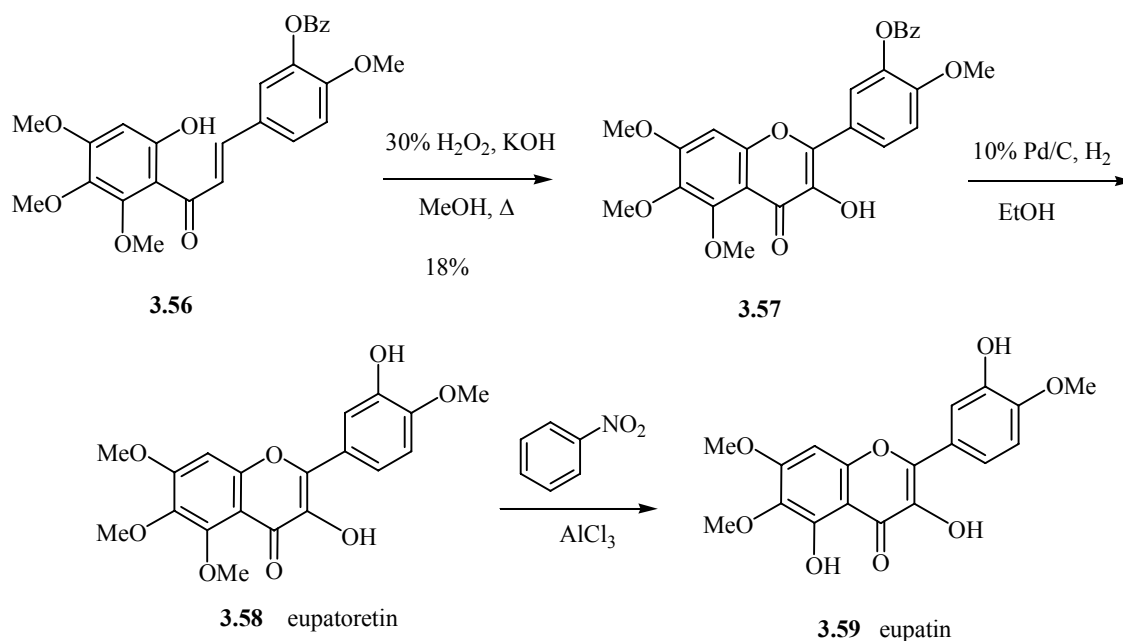


Schéma 3.15

Dans l'exemple qui suit, D. K. Bhardwaj et coll.<sup>157</sup> ont préparé le composé **3.58** selon le schéma synthétique suivant : la triméthoxy *o*-hydroxyacétophenone **3.60** et le 3,4-diméthoxybenzaldéhyde sont condensés en milieu basique pour donner la chalcone correspondante **3.61** avec 73% de rendement. Sous les conditions AFO, la chalcone est convertie en flavonol mais avec un rendement de 19%. Une réaction de déméthylation sélective du composé **3.62** donne l'Eupatoretine **3.58**.

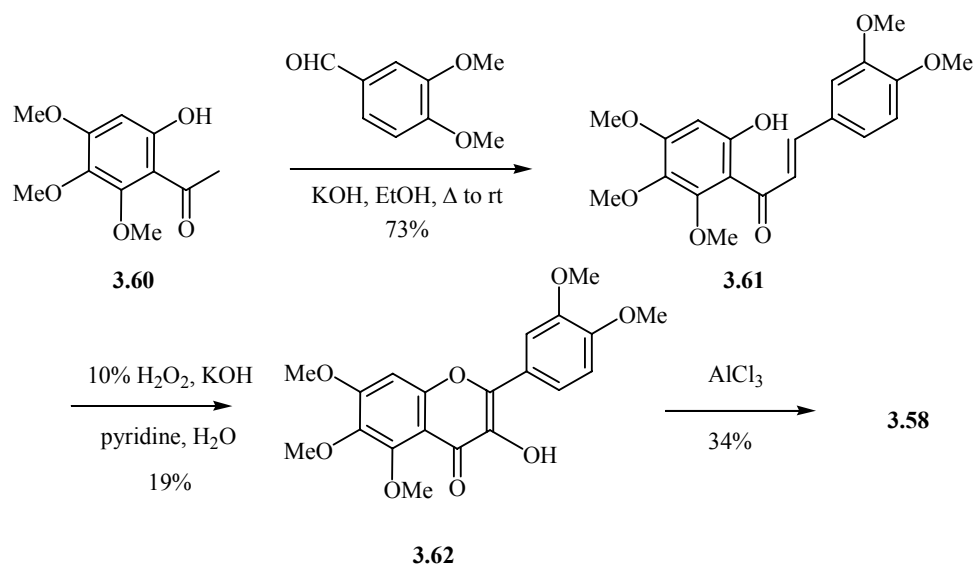
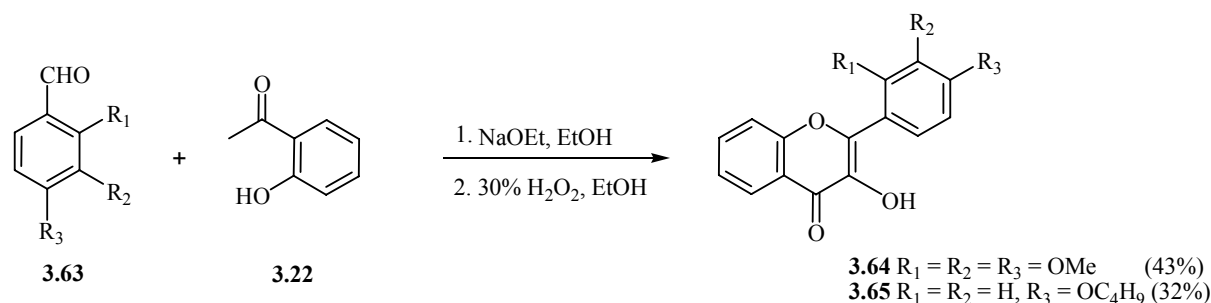


Schéma 3.16

<sup>157</sup> D. K. Bhardwaj, S. C. Jain, G. C. Sharma, *Indian J. Chem., Sec. B*, **1977**, Z5B, 860.

G. K. E. Scriba et coll.<sup>158</sup> pour leur part, ont montré l'utilité de la réaction AFO par la synthèse d'une série de flavonols qui possèdent une activité anti-inflammatoire (schéma 3.17). Deux exemples sont donnés dans ce qui suit. L'aldéhyde **3.63** est condensé avec la 2-hydroxyacétophénone **3.22**, dans des conditions anhydres, pour donner la chalcone correspondante qui réagit immédiatement avec le peroxyde d'hydrogène dans EtOH, pour donner les flavonols correspondants **3.64** et **3.65** avec des rendements de 43% et 32% respectivement.

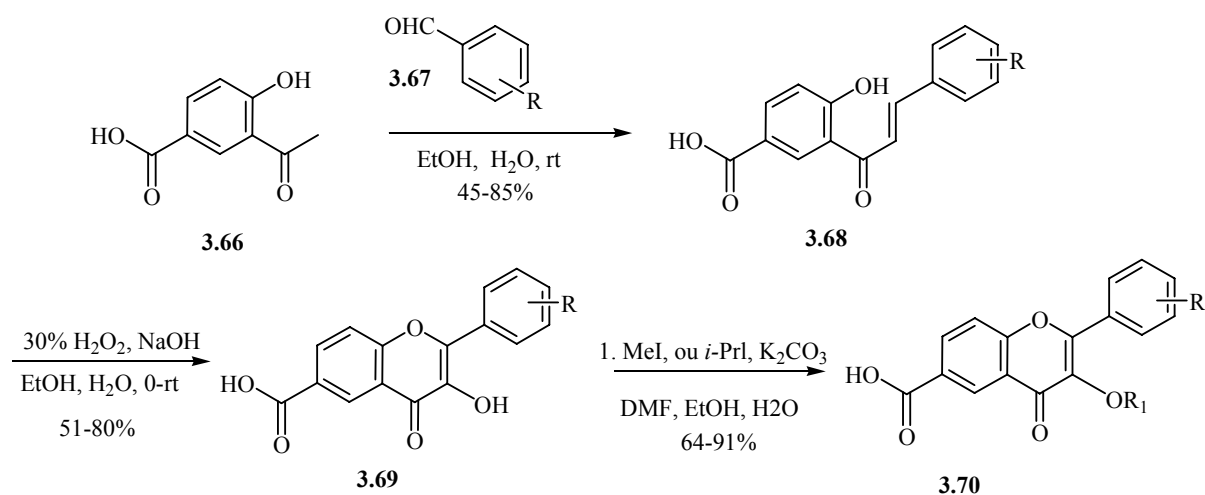


**Schéma 3.17**

Nous terminerons cet aperçu bibliographique par une description condensée des travaux réalisés par J. R. Pfister et coll.<sup>159</sup>, qui ont préparé des dérivés de l'acide 3-hydroxyflavon-6-oïque **3.70** par une réaction de condensation de l'acide 3-acétyl-4-hydroxybenzoïque **3.66** avec variété d'aldéhydes en milieu basique, suivie d'une réaction AFO. Les flavonols de type **3.69** correspondants sont obtenus avec des rendements de 51 à 80%. L'alkylation du composé **3.69** par l'utilisation de l'iodure de méthyle ou d'isopropyle donne le composé désiré **3.70**.

<sup>158</sup> (a) : A.M. Sobottka W. Werner, G. Blaschke, W. Kiefer, U. Nowe, G. Dannhardt, E. E. S. Schapoval, E. P. Schenkel, G. K. E. Scriba, *Arch. Pharm.* **2000**, 333, 205.

<sup>159</sup> J. R. Pfister, W. E. Wymann, M. E. Schuler, A. P. Roszkowski, *P. J. Med. Chem.* **1980**, 23, 335.



**Schéma 3.18**

Une autre approche a également fait l'objet de notre intérêt. Nous avons pensé à étendre cette réaction à d'autres analogues structuraux de flavonoïdes. En effet, une variante de la réaction AFO conduit aux aza-analogues de flavonoïdes.

Nous aborderons dans ce qui suit, par un bref aperçu, une autre classe de composés analogues du point de vue structural aux flavonoïdes avec comme hétéroatome l'azote: les dérivés de la 2,3-tétrahydroquinoléin-4(1*H*)-one.

### III. Les quinolones

#### III. 1. Intérêt des quinolones

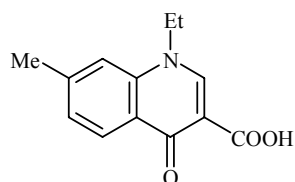
Les dérivés de la 2-phényl-1,2,3,4-tétrahydro-4-quinolone, composé de structure similaire à celle de la quinolone, sont peu décrits dans la littérature. Certains d'entre-eux sont des antibiotiques puissants obtenus par voie chimique.<sup>160</sup> Dans l'objectif d'élargir cette classe de composés, nous avons pensé à incorporer une nouvelle entité (le motif quinolyyle) dans la structure de dérivés de 1,2,3,4-tétrahydro-2-phényl-4-quinolone.

L'objectif recherché est de préparer de nouveaux composés possédant à la fois le motif quinolyyle et le noyau 2,3-dihydro-4-quinolin-4(1*H*)-one.

Les dérivés du 2,3-dihydro-4-quinolin-4(1*H*)-one montrent une ressemblance structurale avec les 4-quinolones. Cette « similitude » pourrait, éventuellement, leur conférer des propriétés biologiques similaires, sinon comparables. Quelques exemples portant sur l'intérêt des quinolones sont illustrés dans ce qui suit :

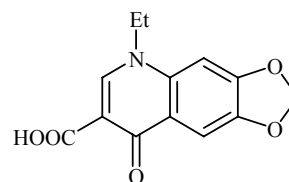
<sup>160</sup> P. Allain, « *Les médicaments* », 2000, 3<sup>rd</sup> Edition, CdM Editions.

L'acide nalidixique est l'une des premières molécules biologiquement actives connues. Ce composé et certains dérivés proches tel l'acide oxolinique, par exemple, possèdent un effet antibactérien sur certaines souches telles que : l'*Eschérichia coli* ou le *Proteus Enterobacter*.<sup>161</sup>



3.71

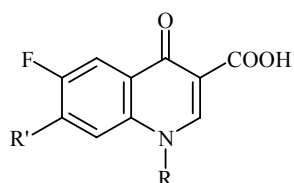
Acide nalidixique



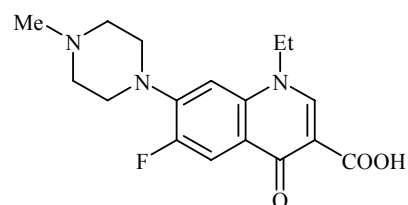
3.72

Acide oxolinique

De même, les quinolones comportant un atome de fluor (les fluoroquinolones) telles : la Pefloxacin 3.74, la Norfloxacin 3.73a, la Cyprofloxacin 3.73b et autres Danofloxacin 3.83c, ont montré un profil pharmacocinétique très intéressant. Elles possèdent une très grande activité vis-à-vis de plusieurs germes tels : les salmonelles, les colibacilles et autres streptocoques<sup>162</sup> et sont utilisées dans le traitement des infections générales (septicémies) ou à localisations diverses (méningées, respiratoires ...) en raison de leur très bonne diffusion cellulaire. La plupart des nouvelles fluoroquinolones sont actives contre la mycobactérie tuberculosis.<sup>3</sup>



3.73 a Norfloxacin (R=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R'= 1-piperazinyle).  
 b Cyprofloxacin (R=C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, R'= 1-piperazinyle).  
 c Danofloxacin (R=cyclopropyle, R'= 1-piperazinyle).



3.74 Pefloxacin

<sup>161</sup> (a): K. E. Brighty, T. D. Gootz, « *The Quinolones: Chemistry and mechanism of action of quinolones antibacterial* », V. T. Andriole, ed., 3<sup>rd</sup> ed. Academic press, London, 2000, pp.36-37. (b): A. Worcel, « *Studies on the folded chromosome of E. Coli : Mechanism and Regulation of DNA Replication* ». A. R. Kolber and M. Kohiyama, eds. Plenum, New York and London, 1974, pp. 201–224. (c) : R. Stahlmann, C. Förster, D. van Sickle, *Drug Saf.* 1993, 9, 397–403. (d) : R. Stahlmann, H. Lode, *Drugs*, 1999, 58 (Suppl. 2), 37.(e): F. Dorvault, « *L'Officine* », XXI<sup>e</sup> édition, Vigot, Paris, 1982, p. 1065. (f): P. Ball, « *The Quinolones : History and Overview* », V. T. Andriole, ed., 3<sup>rd</sup> ed. Academic Press, London, 2000, pp.2-3.

<sup>162</sup> P. R. Mc Guirk, M. R. Jefson, D. D. Mann, N. C. Elliot, P. Chang, *J. Med. Chem.* 1992, 35, 611.

### III. 2. Synthèse des dérivés de 2,3-dihydro-2-phénylquinoléin-4(1H)-one

Les dérivés du 2,3-dihydro-2-phénylquinoléin-4(1H)-one montrent, pour leur part, différentes activités pharmacologiques. Ils jouent un important rôle comme précurseurs de plusieurs substances médicamenteuses,<sup>163</sup> cependant, l'accès à cette catégorie de composés reste généralement délicat.

La première synthèse de dérivés du 2,3-dihydro-2-phénylquinoléin-4(1H)-one a été rapportée en 1945 par H. De Diebach et H. Kramer.<sup>164</sup> Ces derniers ont montré qu'il existait une certaine ressemblance (structure et réactivité) entre le 2-aryl-1,2,3,4-tétrahydro-4-quinolone et la flavanone.

Les dérivés de 2,3-dihydro-2-phénylquinoléin-4(1H)-one peuvent être préparés à partir des 2-aminochalcones correspondantes, par des réactions catalysées par des acides, des bases ou par irradiation microonde sur supports solides.

Une variété de chalcones différemment substituées **3.75** réagit dans un milieu contenant l'acide phosphorique et l'acide acétique, pour donner les 2-aryl-2,3-dihydroquinolin-4(1H)-ones (schéma 3.19).<sup>165</sup>

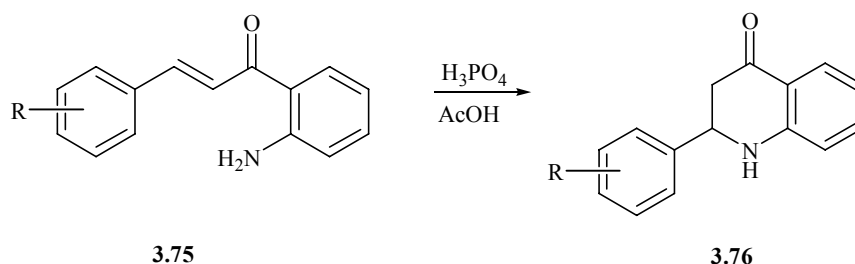


Schéma 3.19

L'isomérisation de la 2'-aminochalcone **3.77** en 2-aryl-1,2,3,4-tétrahydro-4-quinolone **3.78** nécessite l'utilisation de l'azoture de triméthylsilane comme catalyseur et de l'acide trifluoroacétique comme solvant (schéma 3.20),<sup>166</sup> Cependant, cette méthode conduit à un mélange de 2-aryl-1,2,3,4-tétrahydro-5H-1,4-benzodiazépin-5-one **3.79**, 2-aryl-2,3-dihydro-

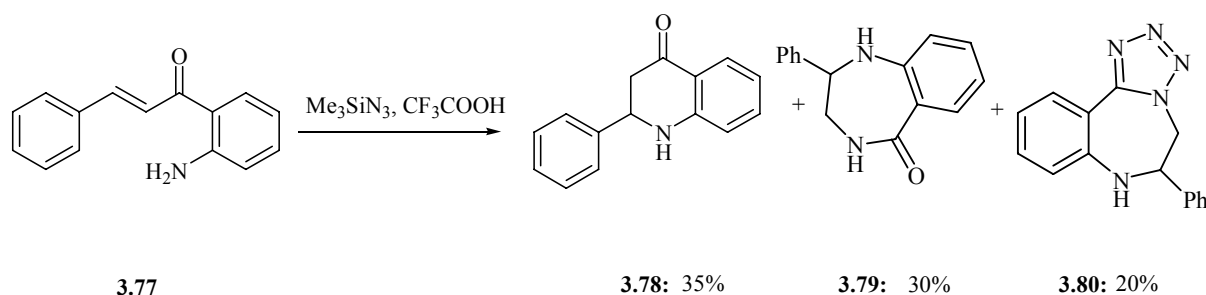
<sup>163</sup> (a): O. Prakash, D. Kumar, R. K. Saini, S. P. Singh, *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 2167. (b): O. V. Singh, R. S. Kapil, *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 277. (c): V. N. Kalinin, M. V. Shostakovsky, A. B. Ponomaryov, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 373. (d): Y. Xia, Z. -Y. Yang, P. Xia, K. F. Bastow, Y. Tachibana, S. C. Kuo, E. Hamel, T. Hackl, K. -H. Lee, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1155. (e): T. Osawa, H. Ohata, K. Akimoto, K. Harada, H. Soga, Y. Jinno, *Eur. Pat Appl.* EP 343547; *Chem. Abstr.* **1990**, *112*, 235197g.

<sup>164</sup> H. de Diesbach, H. Kramer, *Helv. Chim. Acta.* **1945**, *28*, 1399.

<sup>165</sup> A. L. Tökés, G. Janzsó, *Synthetic Commun.* **1989**, *19*, 3159.

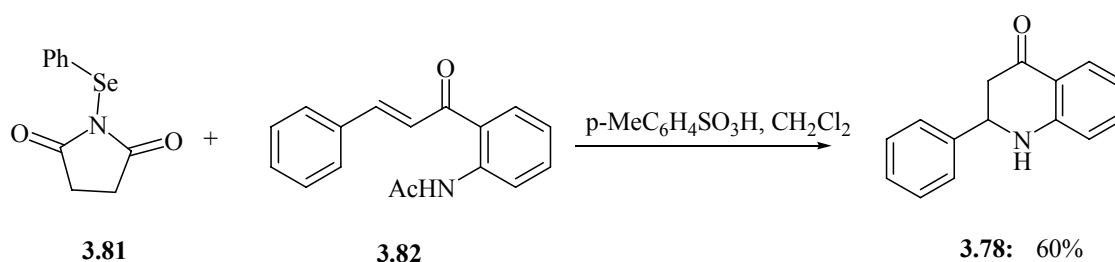
<sup>166</sup> L. Tökés, G. Litkei, *Synthetic Commun.* **1993**, *23*, 895

4H-tétrazolo [1,5-d]-1*H*-1,4-benzodiazépine **3.80** et de 2-aryl-1,2,3,4-tétrahydro-4-quinolone désiré **3.78**.



**Schéma 3.20**

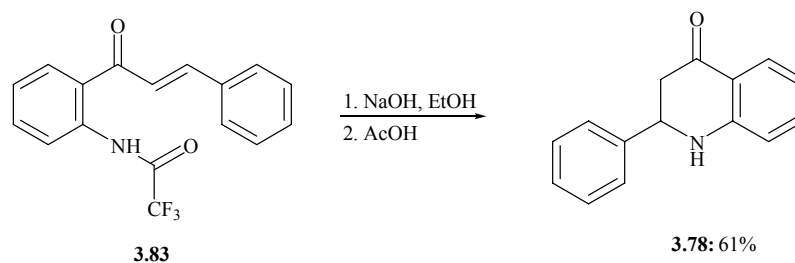
La réaction de dérivés du 1-(2-aminophényl)-3-phényl-2-propèn-1-one **3.82** avec le *N*-phénylsélénosuccinimide (N-PSS) donne accès aux dérivés du 2-aryl-1,2,3,4-tétrahydro-4-quinolone **3.78**. La réaction se déroule en milieu acide (acide *p*-toluène sulfonique) dans le dichlorométhane comme solvant.<sup>167</sup>



**Schéma 3.21**

Une autre voie de synthèse de cette catégorie de composés, consiste à utiliser des bases pour la cyclisation des 2'-aminochalcones en 2,3-dihydro-2-phénylquinoléin-4(1*H*)-ones.

La réaction de la 2'-aminochalcone *N*-protégée **3.83** en présence du NaOH dans l'éthanol suivie d'un traitement avec l'acide acétique donne le dérivé 2,3-dihydro-2-phénylquinoléin-4(1*H*)-one **3.78** avec un rendement relativement bon.<sup>168</sup>

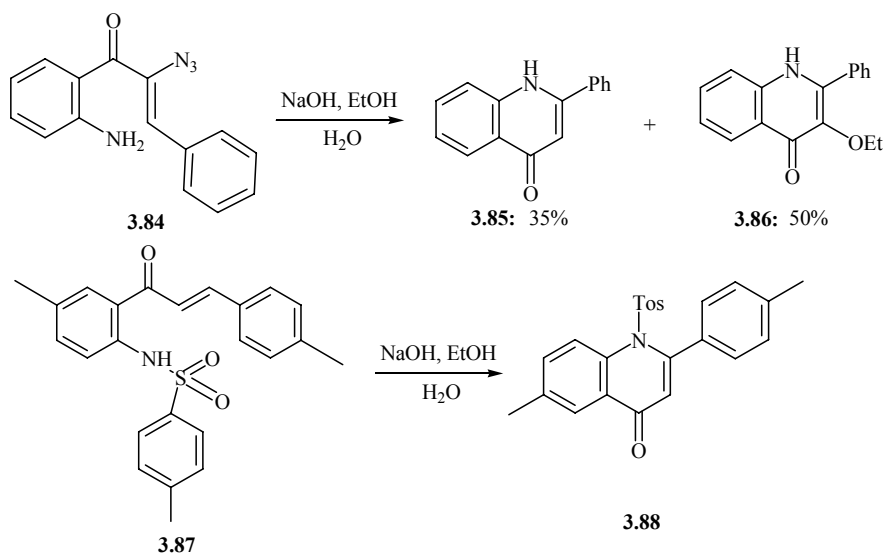


**Schéma 3.22**

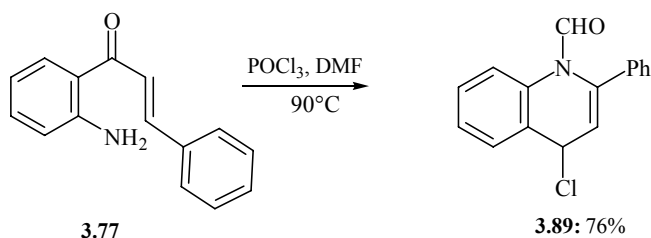
<sup>167</sup> T. Izumi, N. Morihita, *J. Heterocyclic Chem.* **1994**, 31, 145.

<sup>168</sup> N. G. Kundu, J. S. Mahanty, P. Das, B. Das, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1625.

La 2'-amino- $\alpha$ -azidochalcone **3.84** réagit en présence de NaOH dans un mélange H<sub>2</sub>O/EtOH pour donner un mélange de deux produits: le 1-aryl-2-éthoxyquinoléin-4(1*H*)-one **3.86** et 2-arylquinoléin-4(1*H*)-one **3.85**. La 2-aminochalcone protégée par un groupement tosylo donne, dans les mêmes conditions, le 2-phénylquinolones N-tosyle **3.88**.<sup>169</sup>



La cyclisation à l'aide du réactif de Vilsmeier des 2-aminochalcones est une méthode « one pot » (à une seule étape), utilisée pour la préparation des 2-aryl-4-chloro-N-formyl-1,2-dihydroquinoléines **3.89**. Cette réaction a été élargie à la synthèse de la quinoléine, par le remplacement de la 2-aminochalcone par la 2-azidochalcone. Le rendement obtenu lors de cette réaction est bon.<sup>170</sup>



En résumé, on remarque que la majorité des méthodes décrites nécessite l'utilisation de réactifs corrosifs tels que, l'acide *ortho*-phosphorique, l'acide acétique ou des bases fortes. De plus, plusieurs de ces méthodes présentent des limites d'application et certains

<sup>169</sup> L. Tökés, Gy. Litkei, L. Szilágyi, *Synthetic Commun.* **1992**, 22, 2433.

<sup>170</sup> S. Akila, S. Selvi, K. Balasubramanian, *Tetrahedron*, **2001**, 57, 3465.

inconvenients tels que : des rendements faibles, un temps de réaction long, utilisation de grandes quantités de catalyseurs ou de solvants, et dans certains cas des substrats bien appropriés.

Pour palier à ces inconvenients, l'utilisation de la catalyse métallique peut s'avérer, dans certains cas, nettement plus efficace.

### Autres catalyseurs utilisés :

En effet, l'utilisation de catalyseurs métalliques a permis la préparation de dérivés du 2,3-dihydro-2-phénylquinoléin-4(1*H*)-one, non accessibles par d'autres voies. Les résultats obtenus lors de l'utilisation du Pd(II) comme catalyseur pour la réaction d'hétérocyclisation réductive de la 2'-nitrochalcone, montrent qu'on obtient un mélange de deux composés avec des rendements médiocres : le 2-aryl-2,3-dihydroquinoléin-4(1*H*)-one **3.91** et le 2-arylquinoléin-4(1*H*)-one **3.92** avec des rendements de 10% et 20% respectivement. Cette réaction se déroule à 170°C en présence du monoxyde de carbone (3 MPa) et de PdCl<sub>2</sub>(PhCN)<sub>2</sub>.<sup>171</sup>

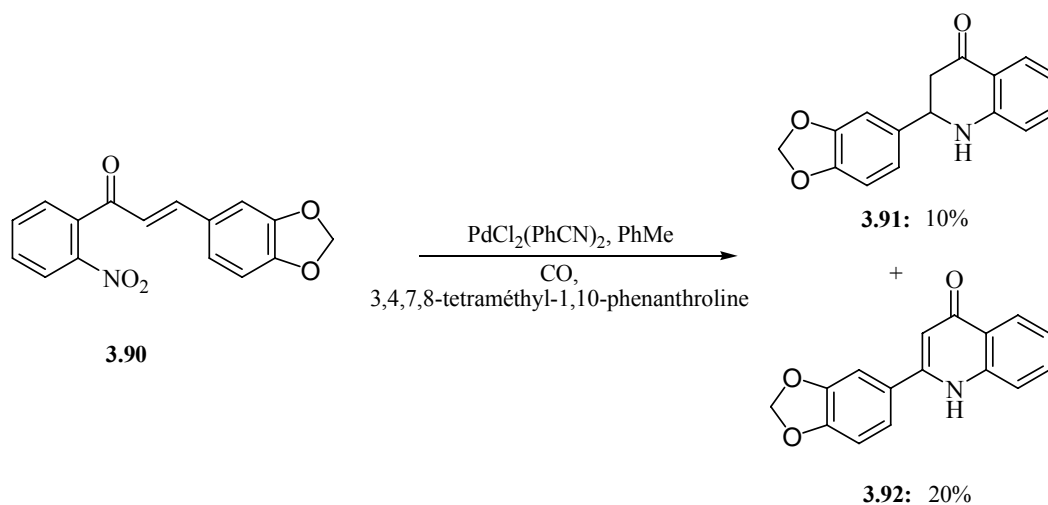


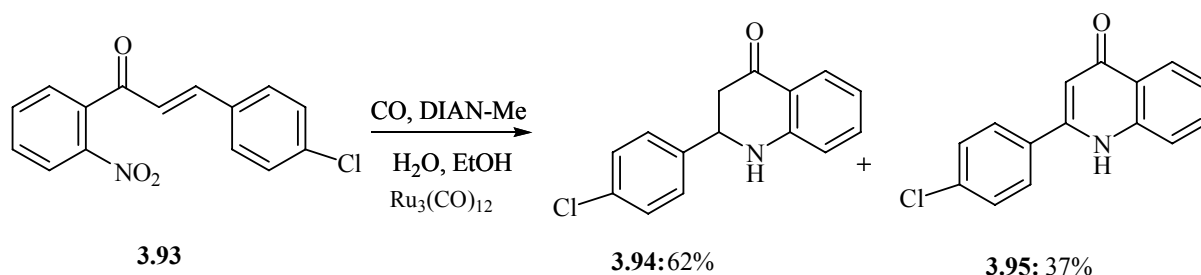
Schéma 3.25

Les dérivés de la 4-quinolone **3.95** et le 2-aryl-2,3-dihydroquinoléin-4(1*H*)-one **3.94** ont été obtenus par réduction de la 2-nitrochalcone **3.93**, à l'aide du monoxyde de carbone à 170 °C sous une pression de 30 atm en présence du Ru<sub>3</sub>(CO)<sub>12</sub> et d'une α-diimine et comme co-catalyseur, le DIAN-Me par exemple, dans un mélange éthanol-eau.<sup>172</sup>

<sup>171</sup> R. Annunziata, S. Cenini, G. Palmisano, S. Tollari, *Synthetic Commun.* **1996**, 26, 495.

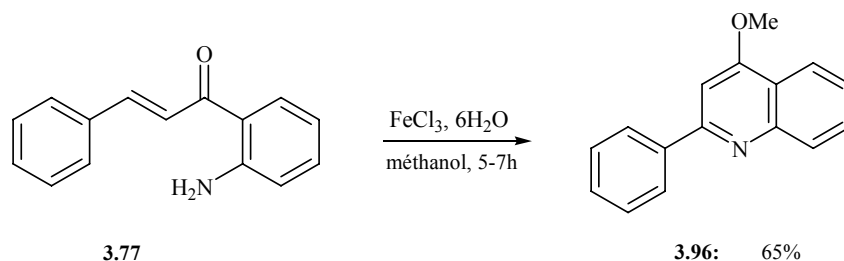
<sup>172</sup> S. Tollari, S. Cenini, F. Ragaini, L. Cassar, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1994**, 15, 1741.





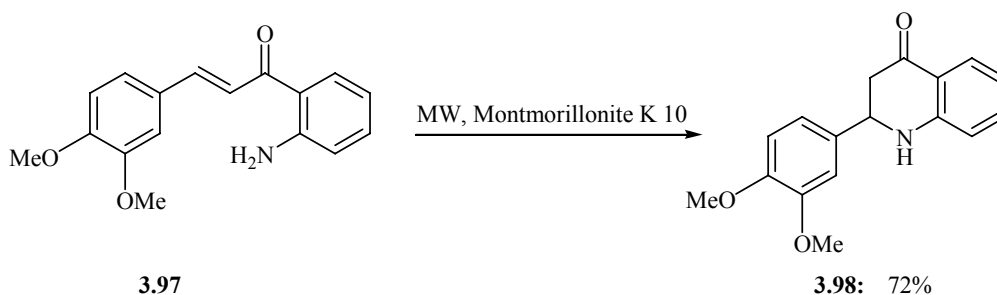
**Schéma 3.26**

La cyclisation oxydative de la 2-aminochalcone **3.77**, en présence de  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  dans le méthanol, conduit à la 4-méthoxy-2-arylquinoléine **3.96**, avec un rendement acceptable (schéma 3.27). Cette méthode simple et peu coûteuse donne des rendements relativement satisfaisants.<sup>173</sup>



**Schéma 3.27**

Cette chimie a été élargie, par la suite, au domaine des microondes en utilisant un support solide. Seuls, deux articles à notre connaissance qui utilisent la montmorillonite K10 comme un support solide, ont été rapportés<sup>174</sup> (schéma 3.28). Cette méthode est considérée, selon la littérature, comme une méthode moyennement efficace.



**Schéma 3.28**

<sup>173</sup> K. Hemanth Kumar, P. T. Perumal, *Tetrahedron*, **2007**, 63, 9531.

<sup>174</sup> (a): R. S. Varma, R. K. Saini, *Synlett*. **1997**, 7, 857. (b): R. S. Varma, *J. Heterocyclic. Chem.* **1999**, 36, 1565.

La recherche de nouveaux supports et de nouveaux catalyseurs induit un développement de nouvelles procédures efficaces et qui donnent des rendements meilleurs. Dans ce cadre, une autre variante a été décrite. Elle consiste en l'utilisation d'un catalyseur de type acide de Lewis ( $\text{ZnCl}_2$ ,  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{BiCl}_3$ ,  $\text{CuCl}$  ...) adsorbé sur un support de gel de silice. Il a été également rapporté que l' $\text{InCl}_3$  adsorbé sur le gel de silice est le système le plus adapté et le plus efficace dans la réaction de cyclisation des 2-aminochalcones **3.77** en 2,3-dihydro-2-phénylquinoléin-4(1*H*)-one **3.78**. Les avantages de cette méthode sont : le temps de réaction (2 min), l'absence de produits secondaires et la simplicité de mise en œuvre.<sup>175</sup>

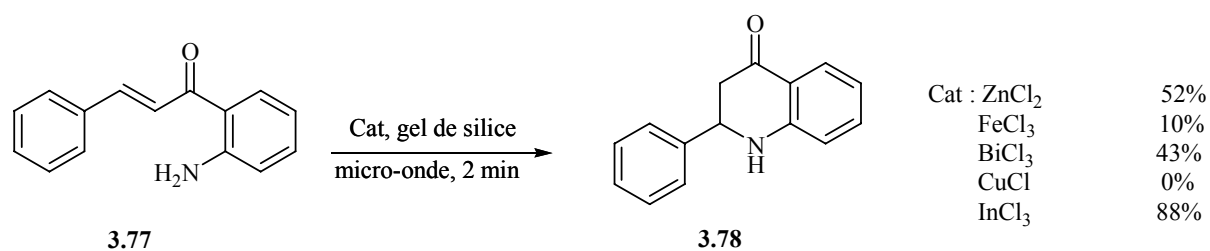


Schéma 3.29

Récemment, le bromure de Tantale ( $\text{TaBr}_5$ ) sur gel de silice, qui est considéré comme un nouveau support, s'est révélé un catalyseur efficace dans l'isomérisation de 2-aminochalcones en 2,3-dihydro-2-phénylquinoléin-4(1*H*)-one correspondantes. La préparation du support est facile et ce dernier est stable et peut être utilisé dans de bonnes conditions environnementales.<sup>176</sup>

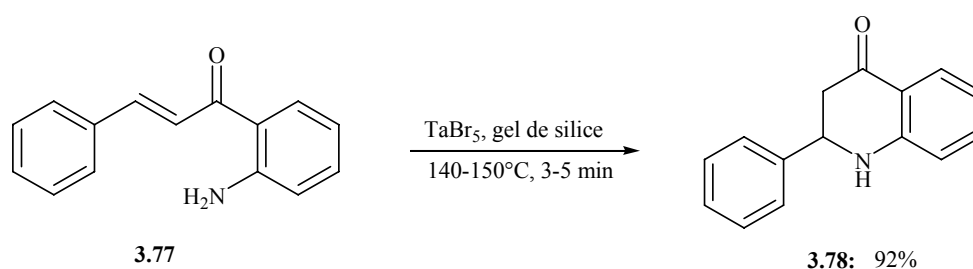


Schéma 3.30

<sup>175</sup> K. Hemanth Kumar, D. Muralidharan, P. T. Perumal, *Synthesis*, **2004**, 1, 63.

<sup>176</sup> N. Ahmed, J. E. Van Lier, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 2725.

### III.3. Méthode de préparation des dérivés de 2,3-dihydro-3-hydroxy-2-phénylquinoléin-4(1H)-one

Peu de dérivés du type 2,3-dihydro-3-hydroxy-2-phénylquinoléin-4(1H)-one, préparés à partir des 2'-aminochalcones correspondantes, sont rapportés dans la littérature.<sup>177</sup>

Les deux exemples les plus intéressants du point de vue facilité de mise en œuvre, sont donnés dans ce qui suit :

La 2'-aminochalcone réagit en présence de l'hydrogénéperoxyde en milieu alcalin pour donner l'époxychalcone **3.99**. Le chauffage de cette dernière au reflux de l'acide acétique, conduit à la *cis*-2,3-dihydro-3-hydroxy-2-phénylquinoléin-4(1H)-one **3.100**.<sup>177d</sup>

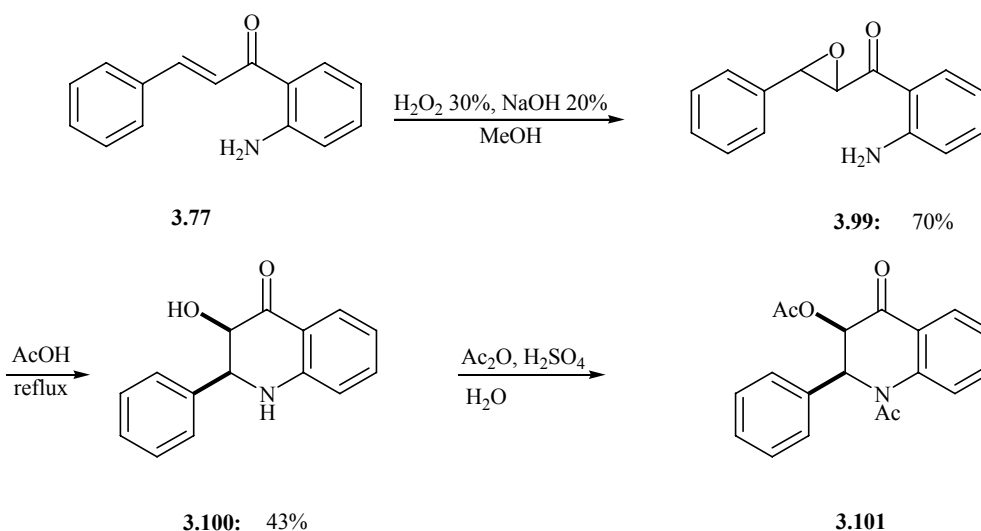


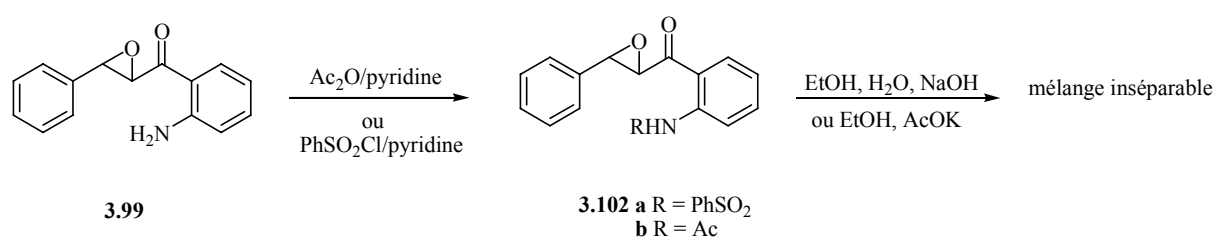
Schéma 3.31

La stéréochimie de la quinolone obtenue n'a pas pu être déterminée à partir du spectre RMN<sup>1</sup>H. Les déplacements chimiques des deux protons H<sub>2</sub> et H<sub>3</sub> ne présentent pratiquement pas de discrimination suffisante permettant de déterminer leurs positions respectives et relatives, sans ambiguïté. Devant cette problématique, la 3-hydroxyquinolone a été transformée en acétate correspondant **3.101**. L'analyse spectrale de cet analogue montre une discrimination nette des déplacements chimiques des protons H<sub>2</sub> et H<sub>3</sub> qui présentent une constante de couplage de l'ordre de 2.3 Hz, valeur jugée appropriée à une configuration relative *cis*.

<sup>177</sup> (a): C. Mannich, M. Dannehl, *Ber.* **1938**, 71, 1899. (b): G. Janzso, E. M. Philbin, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 3075. (c): F. Gao, K. F. Johnson, J. B. Schlenoff, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1996**, 269. (d): J. A. Donnelly, D. F. Farrell, *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 1757.

De même, l'acétylation et la sulfonylation de l'époxyde de la 2'-aminochalcone (schéma 3.32), en utilisant l'anhydride acétique/pyridine (ou le chlorure de benzène sulfonique/pyridine), donne l'époxyde de la 2'-acétamidochalcone **3.102b** (ou l'époxyde de la 2'-benzenesulfonamidochalcone **3.102a**).

Ces dérivés ont été préparés dans le but d'étudier la réactivité des aminochalcones dans un milieu alcalin. En effet les deux époxydes **3.102a** et **3.102b** réagissent respectivement en milieu éthanolique aqueux et en présence d'hydroxyde de sodium, ou dans un milieu éthanolique anhydre et en présence de l'acétate de potassium, pour donner, dans les deux cas, un mélange de produits inséparables.



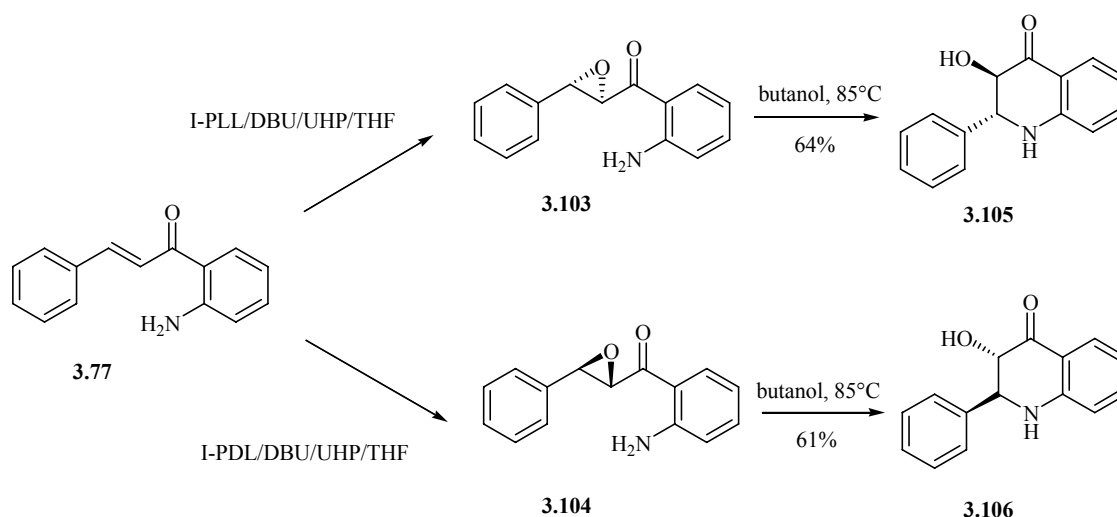
**Schéma 3.32**

On notera que l'isolement de l'époxyde de la 2-hydroxychalcone, dans plusieurs cas, n'est pas observé. Cependant l'époxyde de la 2-aminochalcone est décelable et facilement isolable.

Une variation asymétrique de cette méthode consiste à utiliser la poly-(L) leucine (I-PLL) ou la poly (D)-leucine (I-PDL) dans des conditions biphasiques pour préparer l'époxyde **3.103** et **3.104** avec des rendements respectifs de 81 et 84% et un excellent excès énantiomérique (ee > 98%).

Le chauffage de cet époxyde au reflux du butanol donne les 2,3-disubstitués-1,2,3,4-tétrahydro-4-quinolones **3.105** et **3.106** avec de bons rendements et une diastéréosélectivité de 98%.<sup>178</sup> Ce processus est représenté dans le schéma 3.33:

<sup>178</sup> W.P. Chen, A. L. Egar, M. B. Hursthouse, K.M. Abdul Malik, J. E. Mathews, M. Stanley, I. Roberts, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8495.



**Schéma 3.33**

L'analyse bibliographique, dont nous avons relaté les réactions et autres paramètres réactionnels les plus significatifs, nous a permis de sélectionner les méthodes les mieux adaptées aux objectifs poursuivis.

Nous exposerons, dans ce qui suit, l'essentiel de nos résultats concernant la préparation des analogues structuraux de flavonoïde : flavanone, et flavonol quinoléiques nouveaux en utilisant les dérivés de la 2-hydroxychalcone comme précurseurs.

La synthèse de dérivés analogues de 4-quinolone associés au motif quinolyle (2,3-dihydroquinoléin-4(1*H*)-one, 3-hydroxy-2,3-dihydroquinoléin-4(1*H*)-one) sera également abordée.

#### **IV. Résultats et discussion :**

Dans cette partie portant sur la préparation de dérivés analogues du point de vue structural aux flavonoïdes et aux 2,3-dihydro-3-hydroxy-2-phénylquinoléin-4(1*H*)-one et qui possèdent un noyau quinoléique, différentes réactions ont été explorées, dont principalement la réaction de Algar-Flynn-Oyamada, qui donne accès aux dérivés de flavonol et aux 2-quinolyl-3-hydroxy-2,3-dihydroquinoléin-4(1*H*)-ones.

## IV.1. Préparation d'analogues structuraux de flavonoïdes

### IV. 1. 1. Préparation de dérivés de 2'-hydroxychalcone, précurseurs d'analogues de flavonoïdes :

Fort des résultats obtenus antérieurement, nous avons soumis quelques dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléine à l'action de la 2-hydroxyacétophénone en présence de NaOH, l'objectif recherché étant la préparation de 2-hydroxychalcones, précurseurs directs de flavanones.

La 2-hydroxyacétophénone réagit avec les dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléine dans l'éthanol en présence de NaOH, selon la valeur du pH du milieu réactionnel, pour conduire à un mélange de deux produits qu'on a pu séparer et identifier. Après analyse nous avons identifié ces produits comme le céto-1,3 et la chalcone correspondante : 1- [2'-hydroxyphényl]-3-[3-(2-chloro-6-méthylquinoly)] prop-2-èn-1-one (schéma 3.34).

L'observation de deux taches prépondérantes en CCM, nous a conduit à mener des investigations portant sur l'influence du groupement hydroxyle de l'acétophénone d'une part (la formation du céto-1, 3 n'étant pas observée dans les autres cas de condensation) et aussi sur la relation entre le pH de la solution et la sélectivité globale de la réaction.

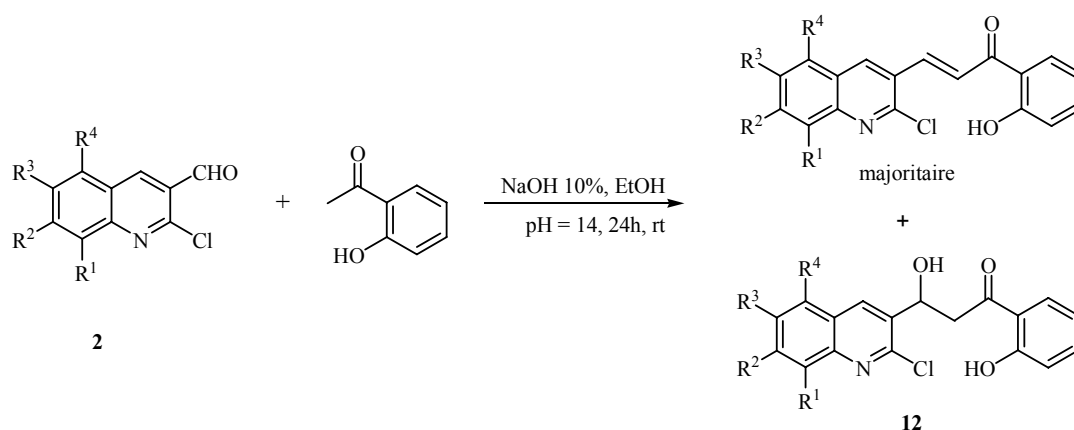
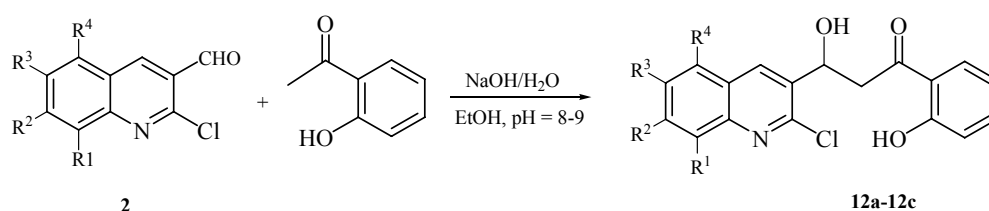


Schéma 3.34

Malgré tous les efforts fournis, les résultats obtenus non pas été jugés satisfaisants, ce qui nous a amené à opérer des changements dans les conditions opératoires (température, solvant, temps de réaction, base utilisée). Les observations relevées dans cette étude ainsi que les résultats obtenus sont résumés dans ce qui suit :

- A une valeur de pH=14, le 2-chloro-3-formyl-5,8-diméthylquinoléine ( $R^1=R^4=CH_3$ ,  $R^2=R^3=H$ ) réagit avec le 2'-hydroxyacétophénone pour donner deux produits dont les structures respectives ont été confirmées par la RMN du proton. On obtient le céto-1,3 de type **12** (intermédiaire dans la réaction d'aldolisation) et la 2'-hydroxychalcone **5**.

- Nous avons également analysé les résultats obtenus dans un milieu EtOH/H<sub>2</sub>O/NaOH à une valeur de pH=8. Le produit largement majoritaire obtenu est le céto 1,3. Dans le but de confirmer ce résultat, trois autres essais ont été effectués. Ces derniers se sont avérés concluants : la formation de céto-1,3 reste prépondérante. Le suivi par CCM montre qu'un temps de réaction long (entre 18 et 24 jours) favorise la formation du céto-1,3 avec un bon rendement (le produit obtenu ne nécessite pas de purification). La réaction est représentée dans le **schéma 3.35** et les résultats sont rassemblés dans le tableau 3.1.



**Schéma 3.35**

**Tableau 3.1 : Dérivés de céto-1,3- quinoléiques préparés**

Céto-1,3	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Rdt %*
<b>12a</b>	H	H	H	H	68
<b>12b</b>	Me	H	H	H	82
<b>12c</b>	H	H	Me	H	71

\* rendement en produit pur

Les rendements obtenus sont satisfaisants et l'identification des molécules préparées est conforme aux structures proposées.

L'objectif tracé étant la préparation de dérivés de la 2-hydroxychalcone, précurseurs directs de flavanones, nous avons poursuivi nos investigations dans ce sens. Après évaluation des résultats obtenus, nous avons émis l'hypothèse d'une influence probable du groupement chlore dans l'orientation de la réaction vers la formation du céto-1,3. Nous avons donc procédé à la transformation de ce dernier (Cl) en groupement méthoxyle (OMe).

#### IV. 1. 2. Préparation de dérivés du 3-formyl-2-méthoxyquinoléines

Les dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléine, portés, au reflux du méthanol et en présence de NaOH, conduisent aux produits recherchés avec d'excellents rendements.<sup>179</sup> La réaction est représentée dans le schéma ci-dessous et les résultats obtenus dans le tableau 3.2.

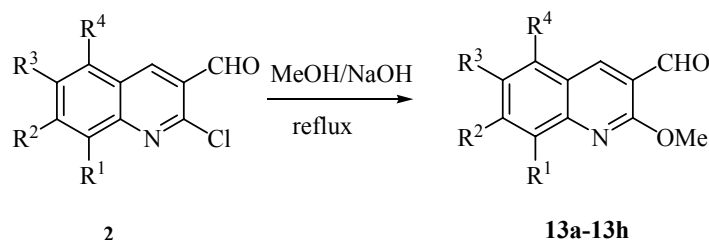


Schéma 3.36

Tableau 3.2: Dérivés de la 2-méthoxyquinoléine préparés :

2-méthoxyquinoléines	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Rdt %*
13a	H	H	H	H	80
13b	CH <sub>3</sub>	H	H	H	72
13c	H	H	CH <sub>3</sub>	H	82
13d	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	76
13e	H	Cl	H	H	69
13f	OCH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	88
13g	H	Déoxy	H	H	83
13h	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	91

\* Rendement en produit pur.

Les rendements obtenus sont satisfaisants et les structures des molécules préparées ont été confirmées par les méthodes spectroscopiques usuelles (F.T.IR, RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C).

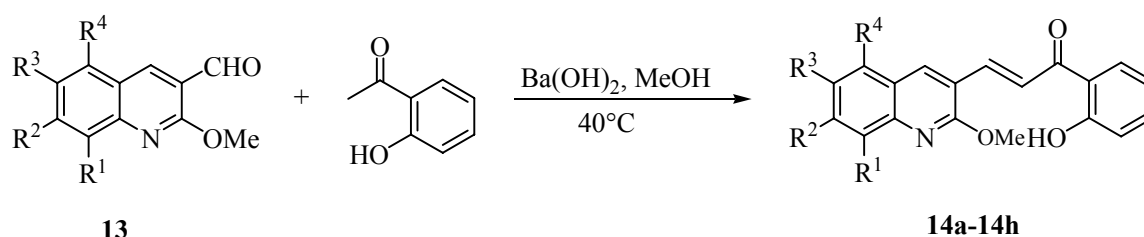
#### IV. 1. 3. Préparation des 2-hydroxychalcones à partir de 3-formyl-2-méthoxyquinoléines

Le 2'-hydroxyacétophénone réagit avec les dérivés de la 3-formyl-2-méthoxyquinoléine dans le méthanol en présence de Ba(OH)<sub>2</sub> suivant la réaction de Claisen-Schmidt pour conduire, après traitement avec une solution aqueuse de HCl (1N) jusqu'à pH = 6, à la formation des produits recherchés : les dérivés de 1-(2'-hydroxyphényl)-3-(3-(2-méthoxyquinolyl) prop-2-èn-1-one (2-hydroxychalcones), précurseurs de flavonoïdes.<sup>146</sup>

<sup>179</sup> R. Gatti, V. Cavrini, P. Roveri, *Eur. J. Med. Chem. - Chem. Ther.* **1984**, 19, 468.



Cette approche nous a permis de préparer une nouvelle gamme de produits, les dérivés de la 2'-hydroxychalcone, qui sont considérés comme des précurseurs de choix pour la préparation d'analogues structuraux de flavonoïdes, les flavanones. La réaction est illustrée dans le schéma qui suit (schéma 3.37) et les résultats sont exposés dans le tableau 3.3.



**Schéma 3.37**

**Tableau 3.3 : Dérivés des 2'-hydroxychalcones préparés**

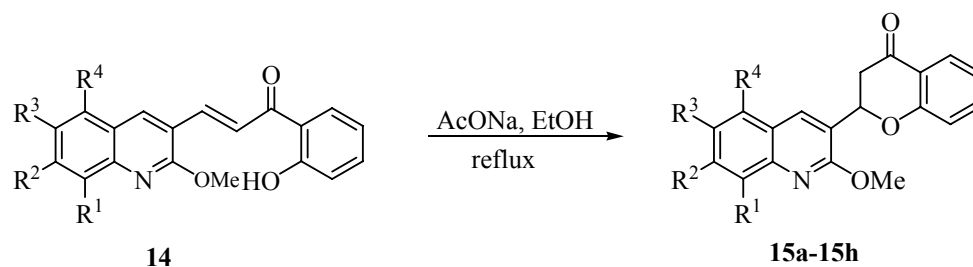
2'-hydroxychalcone	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Rdt %*
<b>14a</b>	H	H	H	H	90
<b>14b</b>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	78
<b>14c</b>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	85
<b>14d</b>	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	73
<b>14e</b>	H	Cl	H	H	86
<b>14f</b>	OCH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	69
<b>14g</b>	H	Déoxyméthylène		H	74
<b>14h</b>	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	76

\*rendement en produit pur

Les rendements sont satisfaisants et la structure de tous les composés préparés a été confirmée par les méthodes spectroscopiques usuelles (F.T.IR, RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C).

#### **IV. 1. 4. Synthèse des dérivés de 2'-[3-(2-méthoxy quinolyl)] benzopyran-4'-one (flavanones).**

A la 2-hydroxychalcone, dissoute dans le méthanol, on ajoute 5 eq. d'acétate de sodium. A la fin de la réaction et après traitement, l'analogue quinoléique de flavanones est obtenu avec des rendements qui varient entre 45 et 55 %. On récupère également un second produit identifié à la 2'-hydroxychalcone (peut être probablement due à une isomérisation).<sup>146</sup> La purification des composés a été réalisée sur une colonne de gel de silice en utilisant comme éluant un mélange CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> /pentane. La réaction est représentée dans le schéma qui suit :



**Schéma 3.38**

**Tableau 3.4 : Dérivés de flavanone quinoléinique préparés :**

<b>flavanone</b>	<b>R<sup>1</sup></b>	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>R<sup>3</sup></b>	<b>R<sup>4</sup></b>	<b>Rdt %*</b>
<b>15a</b>	H	H	H	H	50
<b>15b</b>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	47
<b>15c</b>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	45
<b>15d</b>	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	56
<b>15e</b>	H	Cl	H	H	48
<b>15f</b>	OCH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	55
<b>15g</b>	H	Déoxyméthylène		H	51
<b>15h</b>	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	67

\* rendement en produit pur

Les essais de cyclisation effectués se sont avérés concluants. Les rendements obtenus sont acceptables et les dérivés préparés (analogues structuraux de flavanones) ont été identifiés par les méthodes d'analyse usuelles et sont conformes à ceux attendus.

#### **IV. 1. 5. Préparation des flavonols quinoléiniques**

Comme une suite logique à nos travaux précédents sur les flavanones quinoléiniques, nous nous sommes intéressés à la réactivité de la 2'-hydroxychalcone en présence de l'hydroperoxyde d'hydrogène.<sup>146</sup>

L'action de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> sur les 2-hydroxychalcones précédemment préparées dans un mélange THF/MeOH en présence de NaOH, selon une réaction de type AFO, donne accès aux dérivés de flavonol quinoléinique. La purification des composés a été réalisée sur une colonne de gel de silice en utilisant comme éluant le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La réaction est représentée dans le schéma qui suit :

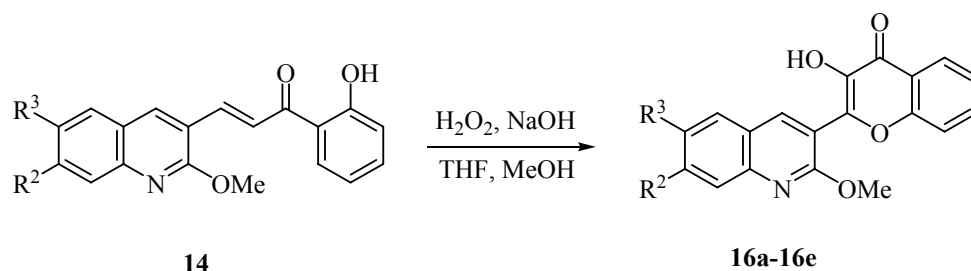


Schéma 3.39

Tableau 3.5 : préparation des dérivés de flavonols quinoléiques

flavonols	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	*Rdt %
16a	H	H	H	H	49
16b	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	45
16c	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	61
16d	H	Déoxyméthylène		H	30
16e	H	Cl	H	H	50

\* rendement en produit pur

Les résultats spectroscopiques de ces composés sont en bon accord avec les structures proposées. Les rendements (30-61%) sont moyens à bons.

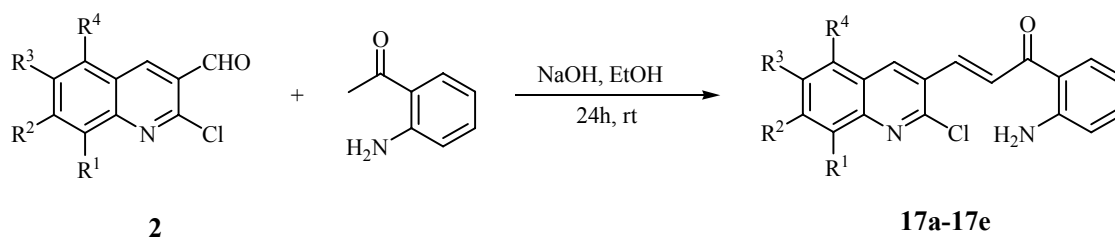
Le second objectif de notre travail sera d'élargir cette famille d'analogues structuraux de flavonoïdes à des aza-analogues contenant le motif quinolyle, à partir des 2-aminochalcones. Plusieurs tentatives seront décrites dont l'objectif est la mise au point d'une synthèse efficace qui permettrait d'accéder à une nouvelle famille de composés, analogue du point de vue structurale aux flavanones (réaction classique, réaction micro-onde). Une variante de la réaction AFO sera appliquée sur les 2-aminochalcones pour donner des analogues azotés du 3-hydroxyflavonol via une époxycétone.

## IV. 2. Préparation des dérivés du 2,3-dihydroquinoléin-4(1H)-ones

### IV. 2. 1. Préparation des aminochalcones

Dans ce qui suit, nous donnerons les résultats obtenus dans l'étude de la réaction de cyclisation des dérivés de la 2-aminochalcone possédant un noyau quinoléyle, soit en présence du chlorure d'indium dans CH<sub>3</sub>CN ou par irradiation microondes (MW) sur support solide, l'objectif recherché étant la préparation de dérivés de 2-quinol-3-yl-2,3-dihydroquinoléin-4(1H)-one.

Les dérivés du 2-chloro-3-formylquinoléine réagissent avec la 2-aminoacétophénone dans l'éthanol en présence de NaOH suivant la réaction de Claisen- Schmidt, pour conduire aux dérivés de 1-(2-aminophényl)-3-(3-(2-chloroquinolyl) prop-2-ène-1-one correspondants (les chalcones). Cinq composés ont été préparés par cette méthode. La réaction est illustrée dans le schéma qui suit:



**Schéma 3.40**

Les résultats obtenus sont réunis dans le tableau suivant :

**Tableau 3.6:** Dérivés de 2-aminochalcones quinoléiques préparés

2-aminochalcone	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Rdt %*
17a	H	H	H	H	80
17b	Me	H	H	H	70
17c	H	H	Me	H	74
17d	H	Me	Me	H	87
17e	Me	H	H	Me	78

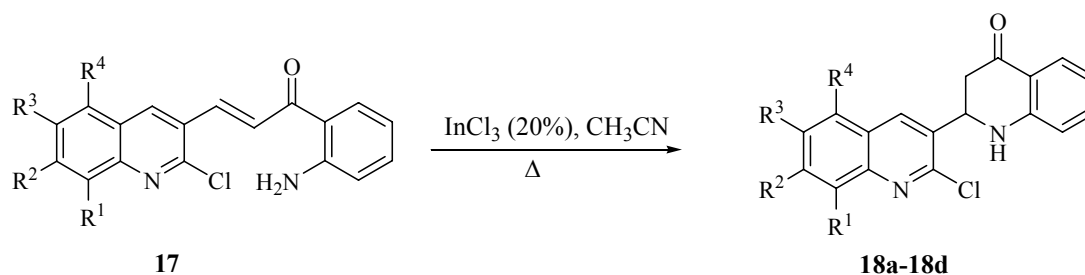
\* rendement en produit pur

Les résultats spectroscopiques de ces composés sont en bon accord avec les structures proposées.

## IV. 2. 2. Préparation des 2-quinol-3-yl-2,3-dihydroquinoléin-4(1H)-ones

### IV. 2. 2. 1. Réaction en présence du chlorure d'indium dans CH<sub>3</sub>CN

Les dérivés d'aminochalcone sont convertis en 2-quinoléin-3-yl-2,3-dihydroquinoléin-4(1H)-ones correspondants après 7 jours, en présence de InCl<sub>3</sub> (20%) et au reflux de l'acétonitrile, avec des rendements, après purification sur colonne de gel de silice (éluant: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), relativement acceptables (43%-51%).



**Schéma 3.42**

Les rendements moyens obtenus (voir tableau 3.7) ainsi que la durée de la réaction relativement longue, nous a amené à rechercher une autre méthode plus efficace qui nous permettrait d'obtenir un meilleur rendement.

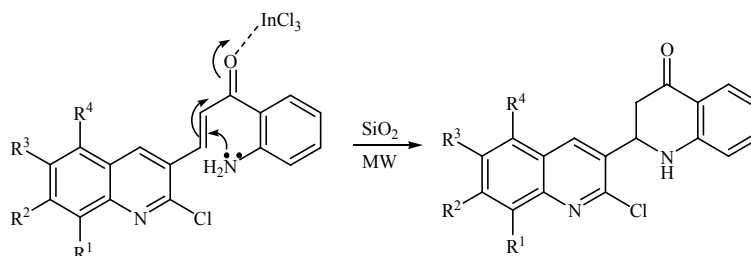
Une analyse de la bibliographie montre que l'utilisation de ce type de réaction de cyclisation intramoléculaire sous irradiation microondes constitue une alternative.

#### IV. 2. 2. 2. Réaction de cyclisation des 2-aminochalcones sous irradiation micro-ondes

Nous avons procédé à l'utilisation des microondes dans la réaction de cyclisation des dérivés d'aminochalcones en 2-quinol-3-yl-2,3-dihydroquinoléin-4(1*H*)-ones. Deux voies ont été explorées, l'une en présence de catalyseur ( $\text{InCl}_3$ ), l'autre en absence de ce catalyseur.

##### A- Utilisation du MW : en présence de l' $\text{InCl}_3$ (support : gel de silice)

Le mode opératoire suivant a été réalisé. 20% mole d' $\text{InCl}_3$  sont adsorbés sur une quantité adéquate de gel de silice, les dérivés de la 2-aminochalcone dissous dans le minimum de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , sont ensuite ajoutés. Après évaporation du solvant, le mélange adsorbé est transvasé dans un tube à hémolyse de diamètre 0.5 cm. Le tube à hémolyse est ensuite introduit dans un bain (diamètre 8 cm) d'alumine ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ) puis le système est irradié pendant 5 minutes.



**Schéma 3.43**

Les rendements obtenus selon cette méthode sont relativement bons (57-76%). Le mécanisme préconisé est une addition intramoléculaire de type Michaël du groupement amine à la cétone

$\alpha$ ,  $\beta$ -insaturée après activation du carbonyle par le catalyseur, suivie d'une cyclisation en présence d' $\text{InCl}_3$ /gel de silice.

### B- Utilisation du MW : en absence de l' $\text{InCl}_3$ (support: gel de silice)

Suivant la procédure décrite précédemment il apparaît que cette méthode constitue donc une voie d'accès simple et efficace pour cette catégorie de composés.

Dans un deuxième temps et dans le but d'étudier l'influence et le mode d'action de l' $\text{InCl}_3$  sur les dérivés de 2-aminochalcones, nous avons pensé à irradier des 2-aminochalcones adsorbées sur gel de silice comme support, en absence du chlorure d'indium.

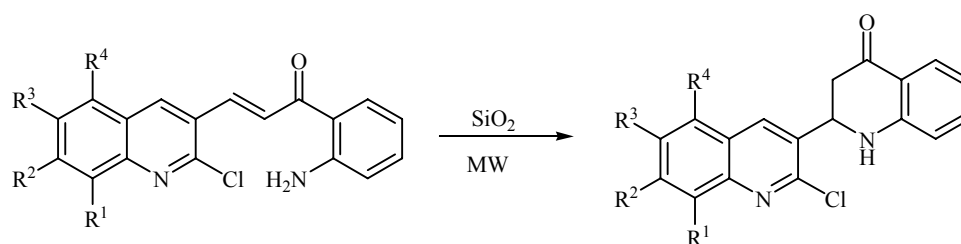


Schéma 3.44

L'analyse des résultats montre qu'on obtient les mêmes adduits que ceux observés en présence d' $\text{InCl}_3$  et avec des rendements, après purification, similaires (58-71%). Cette observation nous amène à conclure que la présence de ce type de catalyseur dans notre type de réaction n'est pas nécessaire, dans les conditions utilisées.

Tableau 3.7: Dérivés de 2-quinol-3-yl-2,3-dihydroquinoléin-4(1H)-ones préparées

Dihydroquinoléin-4(1H)-ones	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Rdt (%) <sup>a</sup>	Rdt (%) <sup>b</sup>	Rdt (%) <sup>c</sup>
<b>18a</b>	H	H	H	H	51	65	58
<b>18b</b>	Me	H	H	H	40	68	71
<b>18c</b>	H	H	Me	H	43	76	69
<b>18d</b>	H	Me	Me	H	35	57	63

a : réaction en présence du chlorure d'indium dans  $\text{CH}_3\text{CN}$

b : utilisation du MW : en présence de l' $\text{InCl}_3$  sur support de gel de silice

c : utilisation du MW : en absence de l' $\text{InCl}_3$  (support: gel de silice)

### C- Optimisation des résultats

A fin d'optimiser les rendements de la réaction, nous avons utilisé la même méthode que celle décrite précédemment mais en procédant à une irradiation discontinue, qui par la même nous permettra d'effectuer un suivi dans le temps de la réaction.

Le dérivé de la 2-aminochalcone **17b** dissout dans le minimum du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , est ajouté sur une quantité de gel de silice. Le solvant est évaporé, puis le mélange est transvasé dans un tube à hémolyse (diamètre de 0.5 cm). Le récipient est ensuite introduit dans un bain (diamètre 8 cm) contenant l'alumine ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ). Le tout est irradié pendant 5 min, avec un arrêt d'irradiation chaque minute (prélèvement d'une quantité pour le suivi de la réaction et la mesure de la température du bain). A la fin de la réaction et après traitement, la 2-(8-méthylquinoléin-3-yl)-2,3-dihydroquinoléin-4(1*H*)-one est obtenue avec un rendement évalué à 81%, donc nettement supérieur à celui lors de l'irradiation continue.

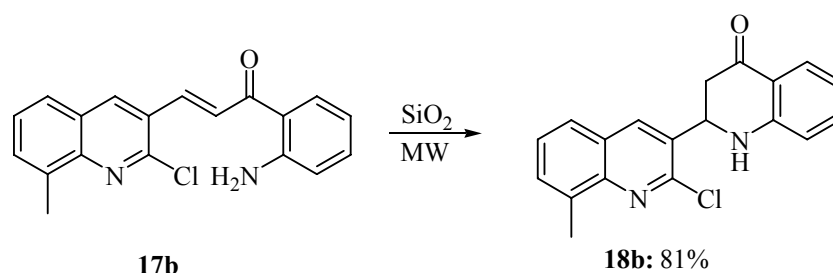


Schéma 3.45

#### IV. 2. 2. 3. Réaction de cyclisation des 2-aminochalcones par un chauffage classique

De même l'influence de la température (chauffage) sur cette réaction a été étudiée. Nous avons utilisé la même température que celle relevée dans la réaction sous irradiation microonde (en fin de réaction) mais en utilisant un bain d'huile. Le chauffage de la (*E*)-1-(aminophényl)-3-(2-chloro-8-méthylquinol-3-yl) prop-2-èn-1-one, adsorbée sur une quantité de gel de silice à 190 °C, donne le produit désiré mais avec seulement un rendement de 40%. Les inconvénients de cette méthode sont le rendement relativement faible et la longue durée du temps de la réaction (45 minutes) par rapport à ceux relevés dans la réaction qui utilise le MW (81%, 5 minutes).

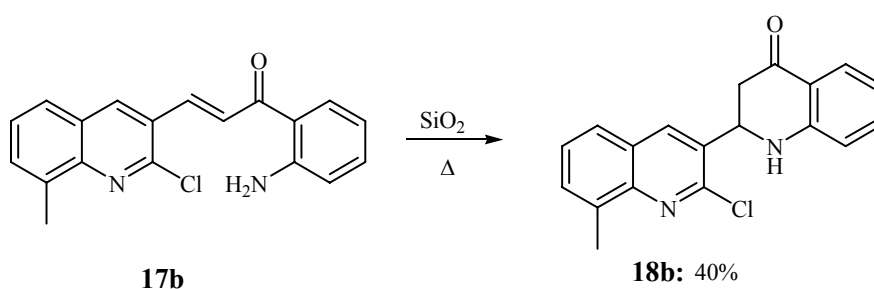


Schéma 3.46

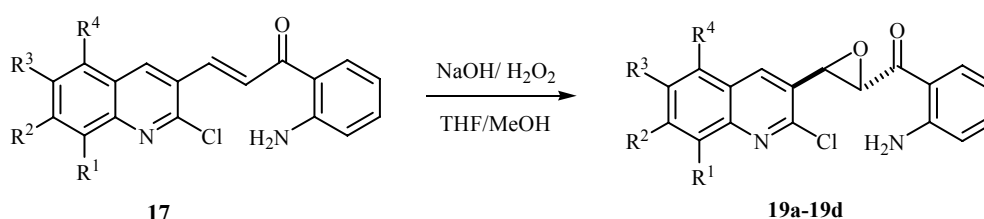
Les résultats spectroscopiques de ces composés sont en bon accord avec les structures proposées.

### IV. 2. 3. Synthèse de 2,3-disubstitués-3-hydroxy-2-phénylquinoléin-4(1H)-one:

Relativement peu de publications rapportent la préparation des dérivés de la 2,3-disubstitués-1,2,3,4-tétrahydro-4-quinolone. Une des méthodes les plus simples, consiste à utiliser de L'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> pour accéder à cette classe de composés, à partir des 2-aminochalcones.

#### IV. 2. 3. 1. Préparation d'époxyaminochalcones

Les aminochalcones obtenus ont été soumises à une étude de comportement vis-à-vis de la réaction d'oxydation par le couple H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/NaOH. Dans cette partie, la réaction, conduite dans un milieu THF/H<sub>2</sub>O, donne, après traitement, l'époxyde correspondant avec de bons rendements et une grande stéréosélectivité,<sup>178</sup> seule l'époxyde *trans* est obtenu. La réaction est illustrée dans le schéma qui suit et les résultats obtenus sont réunis dans le tableau 3.8 :



**Tableau 3.8:** Dérivés d'époxychalcones quinoléiques préparés

Epoxychalcone	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Rdt %*
19a	H	H	H	H	81
19b	Me	H	H	H	70
19c	H	H	Me	H	77
19d	Me	H	H	Me	89

\* Rendement en produit pur

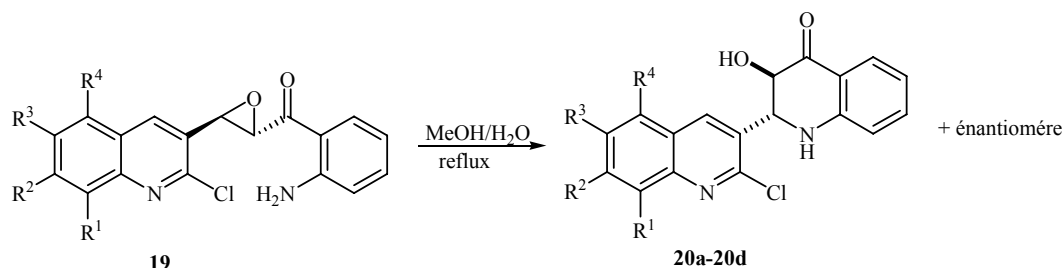
Les résultats spectroscopiques de ces composés sont en bon accord avec les structures proposées.

### IV. 2. 3. 2. Synthèse de 2,3-disubstitués-3-hydroxy-2-phénylquinoléin-4(1H)-one:

Plusieurs tentatives de cyclisation par un chauffage à 85°C dans le butanol de l'époxyde, se sont avérées infructueuses. Cette procédure s'étant révélée inefficace, nous avons pensé à utiliser un autre solvant (ou milieu) qui présente les mêmes propriétés que le butanol (Teb. élevée, protique). L'utilisation d'un mélange MeOH/H<sub>2</sub>O, s'est avérée concluante et a permis de préparer les dérivés de la 3-hydroxy-2-quinolyl-1,2,3,4-tétrahydro-4-quinolone recherchés. Le cycle 1,2,3,4-tétrahydro-4-quinolone n'ont fait l'objet d'aucune réaction d'oxydation, comme il a été rapporté dans le cas de la 2-hydroxychalcone (voir figure 3.4), le chauffage, au reflux du mélange MeOH/H<sub>2</sub>O (7/3), de l'époxyde est suffisant pour



produire la cyclisation. La réaction est représentée dans le schéma 3.48 et les résultats obtenus sont confinés dans le tableau 3.9.



**Schéma 3.48**

**Tableau 3.9 :** Dérivés de 2-(quinol-3-yl)-3-hydroxy-2,3-dihydroquinoléin-4(1*H*)-ones préparés

3-hydroxyquinolones	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	*Rdt %
<b>20a</b>	H	H	H	H	56
<b>20b</b>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	49
<b>20c</b>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	51
<b>20d</b>	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	53

\* Rendement en produit pur

Cette réaction conduit diastéréosélectivement à la formation des 2-aryl-3-hydroxy-2,3-dihydroquinoléin-4(1*H*)-ones de configuration 2,3-*trans* ( $J_{H2-H3} = 12.5$  Hz) avec des rendements moyens (49-56%). Le spectre RMN <sup>1</sup>H du brut ne révèle pas de traces détectables de l'isomère *cis*. L'analyse montre que le nouveau noyau (2,3-dihydroquinoléin-4(1*H*)-one) est créé avec une inversion de configuration sur le carbone C-2 (schéma 3.47).<sup>178</sup>

Les conditions réactionnelles sont relativement douces (chauffage à 85°C) et le mode opératoire est extrêmement simple. Le solvant d'extraction est évaporé puis le résidu est purifié par chromatographie sur silice en utilisant comme éluant le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Les résultats spectroscopiques de ces composés sont en bon accord avec les structures proposées.

## V. Conclusion :

Nous avons préparé quelques analogues structuraux de flavonoïdes contenant le noyau quinolyle à partir de précurseurs directs : les 2-hydroxy ou les 2-aminochalcones correspondantes. Ces composés conduisent à différentes classes de composés analogues du point de vue structural aux flavanones, flavonols, et aux 3-hydroxy-2,3-dihydroquinoléin-4-ones. Une nouvelle approche utilisant l'irradiation micro-ondes, a été également explorée et utilisée avec succès dans la préparation de dérivés de 1,2,3,4-tétrahydroquinolone.

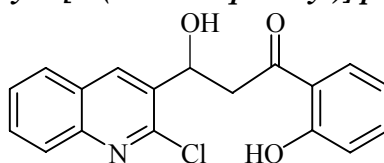
# *Partie expérimentale*

## VI. Partie expérimentale :

### 1. Préparation des cétoles-1,3 :

149 mg (1.1 mmol) de la 2'-hydroxyacétophénone et 191 mg (1 mmol) de la 2-chloro-3-formylquinoléine sont dissous dans 10 mL d'un mélange éthanol/eau/NaOH (pH=8). Le mélange réactionnel est ensuite abandonné à la température ambiante. A la fin de la réaction, (le développement de la réaction est suivi par CCM) le résidu obtenu est versé dans 100 mL d'eau glacée, puis acidifié lentement avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique (1N) jusqu'à pH acide. Le précipité formé est alors filtré, puis séché à l'air libre.

#### *1- [2'-hydroxyphényl]-3-hydroxy-3-[3-(2-chloroquinolyl)] propan-1-one (12a):*

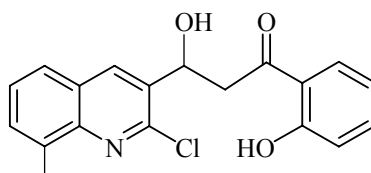


12a

Rdt = 68%. T.fus = 152°C.

**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1634 (CO, cétone); **RMN**  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) (250MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 12.02 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.02 (dd,  $J=8.6, 1.9$ , 1H), 7.90-7.65 (m, 4H), 7.61 (dd,  $J=8.5, 8.4$ , 1H), 7.03 (dd,  $J=8.4, 2.0$ , 1H), 6.95 (td,  $J=8.5, 2.1$ , 1H), 5.82 (d,  $J=9.3$ , 1H), 3.85 (dd,  $J=17.7, 1.7$ , 1H), 3.85 (s, 1H), 3.25 (dd,  $J=17.7, 9.4$ , 1H). **RMN**  $^{13}\text{C}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 203.7 (CO), 161.0 (C), 147.5 (C), 145.7 (C), 140.3 (CH), 133.3 (CH), 129.7 (C), 128.5 (CH), 128.1 (CH), 126.5 (CH), 126.3 (C), 130.7 (CH), 127.6 (C), 127.4 (CH), 121.2 (C), 117.9 (CH), 65.6 (-CH-OH), 47.0 ( $\text{CH}_2$ ).

#### *1- [2'-hydroxyphényl]-3-hydroxy-3-[3-(2-chloro-8-méthylquinolyl)]propan-1-one (12b):*



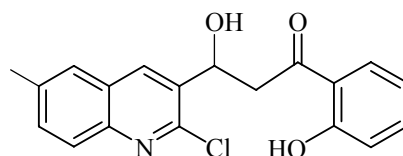
12b

Rdt = 82%. T.fus = 142-145°C.

**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1693 (CO, cétone); **RMN**  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 12.04 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.75 (d,  $J=8.8$ , 1H), 7.70 (dd,  $J=8.7, 2.0$ , 1H), 7.65 (dd,  $J=8.8, 2.0$ , 1H), 7.55 (td,  $J=8.8, 1.7$ , 1H), 7.50 (d,  $J=8.9$ , 1H), 7.05 (dd,  $J=9.1, 1.5$ , 1H), 6.91 (td,  $J=8.2, 1.3$ ,

1H), 5.80 (d, J=9.0, 1H), 3.81 (dd, J=17.7, 2.0, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.22 (dd, J=17.7, 9.0, 1H), 2.8 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 203.7 (CO), 161.0 (C), 147.5 (C), 145.7 (C), 137.2 (CH), 136.8 (C), 136.5 (CH), 135.6 (C), 131.4 (CH), 130.7 (CH), 127.6 (C), 127.4 (CH), 126.2 (CH), 121.2 (C), 119.5 (CH), 117.9 (CH), 66.0 (-CH-OH), 47.3 (CH<sub>2</sub>), 17.7 (CH<sub>3</sub>).

**1- [2'-hydroxyphényl]-3-hydroxy-3-[3-(2-chloro-6-méthylquinolyl)]propan-1-one (12c):**



12c

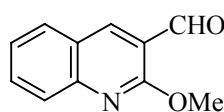
Rdt = 71%. T.fus = 136 °C.

**IR  $\nu_{\text{max}}$  (KBr) (cm<sup>-1</sup>)** = 1658 (CO, cétone); **RMN <sup>1</sup>H δ (ppm) (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : 12.00 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.00 (dd, J=8.6, 1.5, 1H), 7.90 (d, J=8.5, 1H), 7.70 (d, J=3.0, 1H), 7.61 (dd, J=8.5, 8.4, 1H), 7.55 (dd, J= 8.4, 2.9, 1H), 7.03 (dd, J=8.4, 1.0, 1H), 6.95 (td, J=8.5, 2.1, 1H), 5.80 (dd, J=9.4, 1.9, 1H), 3.80 (dd, J=17.7, 2.0, 1H), 3.80 (s, 1H), 3.25 (dd, J=17.7, 9.4, 1H), 2.80 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C δ (ppm) (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : 205.2 (CO), 162.6 (C), 146.7 (C), 146.2 (C), 137.2 (CH), 136.5 (C), 136.3 (CH), 133.8 (C), 130.5 (CH), 130.1 (CH), 127.5 (C), 127.1 (CH), 125.6 (CH), 119.3 (C), 119.1 (CH), 118.7 (CH), 66.4 (-CH-OH), 45.4 (CH<sub>2</sub>), 21.2 (CH<sub>3</sub>).

**2. Préparation de dérivés du 3-formyl-2-méthoxyquinoléines :**

1 eq. (383 mg, 2 mmol.) de dérivé de la 2-chloro-3-formylquinoléine est ajouté à une solution de 10 mL de méthanol contenant 4 mmol. (160 mg) d'hydroxyde de sodium puis la solution est portée au reflux du méthanol pendant 4h. Le mélange réactionnel est versé sur un mélange glace-eau (200 mL), le précipité formé est ensuite filtré, puis séché à l'air libre. Les dérivés de la 3-formyl-2-méthoxyquinoléine sont utilisés dans l'étape qui suit sans autre purification.

**3-formyl-2-méthoxyquinoléine (13a):**

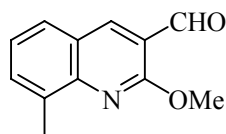


13a

Rdt =80%. T.fus = 103°C.

**IR**  $\nu_{\max}$  (**KBr**) ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1680 (CO, cétone); **RMN**  $^1\text{H}$   $\delta$  (**ppm**) (**300 MHz, CDCl<sub>3</sub>**) : 10.47 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.88-7.84 (m, 2H), 7.74 (t, J=7.2, 1H), 7.44 (t, J=7.4, 1H), 4.19 (s, 3H). **RMN**  $^{13}\text{C}$   $\delta$  (**ppm**) (**75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>**) : 189.3 (CHO), 161.2 (C), 148.9 (C), 140.0 (C), 132.5 (CH), 129.7 (CH), 127.2 (CH), 125.0 (CH), 124.3 (C), 120.0 (C), 53.8 (OCH<sub>3</sub>). **HRMS (EI)**: m/z [ $\text{M}^+$ ] Calculé pour C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>: 187.06333; trouvé: 187.0627.

**3-formyl-2-méthoxy-8-méthylquinoléine (13b):**

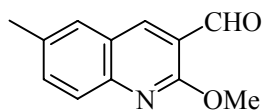


13b

Rdt =72%. T.fus = 112°C.

**IR**  $\nu_{\max}$  (**KBr**) ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1691 (CO, cétone); **RMN**  $^1\text{H}$   $\delta$  (**ppm**) (**300 MHz, CDCl<sub>3</sub>**) : 10.47 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.68 (d, J=7.9, 1H), 7.59 (d, J=7.6, 1H), 7.33 (t, J=7.7, 1H), 4.19 (s, 3H), 2,70 (s, 3H); **RMN**  $^{13}\text{C}$   $\delta$  (**ppm**) (**75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>**) : 189.5 (CHO), 160.1 (C), 147.7 (C), 140.7 (C), 140.3 (CH), 135,5 (C), 132.7 (CH), 127.5 (CH), 124.6 (CH), 124.1 (C), 119.5 (C), 53.5 (OCH<sub>3</sub>), 17,6 (CH<sub>3</sub>). **HRMS (EI)**: m/z [ $\text{M}^+$ ] Calculé pour C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>: 201.07898; trouvé: 201.0789.

**3-formyl-2-méthoxy-6-méthylquinoléine (13c):**

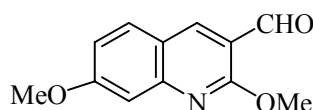


13c

Rdt =82%. T.fus = 99°C.

**IR**  $\nu_{\max}$  (**KBr**) ( $\text{cm}^{-1}$ ) =1685 (CO, cétone); **RMN**  $^1\text{H}$   $\delta$  (**ppm**) (**300 MHz, CDCl<sub>3</sub>**) : 10.46 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.79 (d, J=8.2, 1H), 7.66-7.53 (m, 2H), 4.17 (s, 3H), 2.50 (s, 3H). **RMN**  $^{13}\text{C}$   $\delta$  (**ppm**) (**75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>**) : 189.5 (CHO), 165.8 (C), 147.3 (C), 139.4 (CH), 134.7 (CH), 130.0 (CH), 128.7 (C), 128.6 (CH), 126.9 (C), 124.3 (C), 53.7 (OCH<sub>3</sub>), 21.2 (CH<sub>3</sub>). **HRMS (EI)**: m/z [ $\text{M}^+$ ] Calculé pour C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>: 201.07898; trouvé: 201.0778.

**3-formyl-2,7-diméthoxyquinoléine (13d):**

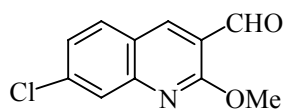


13d

Rdt =76%. T.fus = 152°C.

**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1687 (CO, cétone); **RMN**  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 10.40 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.68 (d,  $J=8.7$ , 1H), 7.18 (s, 1H), 7.04 (dd,  $J=8.6, 1.5$ , 1H), 4.16 (s, 3H), 3.96 (s, 3H). **RMN**  $^{13}\text{C}$   $\delta$  (ppm) (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 189.1 (CHO), 163.5 (C), 161.9 (C), 151.3 (C), 139.4 (CH), 130.8 (CH), 119.2 (C), 117.7 (CH), 117.7 (C), 106.2 (C), 55.6 ( $\text{OCH}_3$ ), 53.7 ( $\text{OCH}_3$ ). **HRMS (EI):**  $m/z$  [ $\text{M}^+$ ] Calculé pour  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_3$ : 217.07389; trouvé: 217.0732.

**7-Chloro-3-formyl-2-méthoxyquinoléine (13e):**

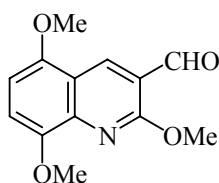


13e

Rdt =69%. T.fus > 300°C.

**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1675 (CO, cétone); **RMN**  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 10.45 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.78 (d,  $J=8.0$ , 1H), 7.39 (d,  $J=8.0$ , 1H), 4.18 (s, 3H). **RMN**  $^{13}\text{C}$   $\delta$  (ppm) (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 188.9 (CHO), 161.9 (C), 149.3 (C), 139.5 (CH), 138.7 (C), 130.7 (C), 126.6 (CH), 126.0 (CH), 122.7 (C), 120.0 (C), 54.0 ( $\text{OCH}_3$ ). **HRMS (EI):**  $m/z$  [ $\text{M}^+$ ] Calculé pour  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{NO}_2^{35}\text{Cl}$ : 221.02436; trouvé: 221.0244.

**3-formyl-2,5,8-triméthoxyquinoléine (13f):**



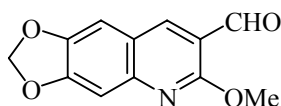
13f

Rdt =88%. T.fus = 152°C.

**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1681 (CO, cétone); **RMN**  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 10.47 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 7.09 (d,  $J=8.5$ , 1H), 6.67 (d,  $J=8.6$ , 1H), 4.25 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 3.96 (s, 3H). **RMN**  $^{13}\text{C}$   $\delta$  (ppm) (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 189.3 (CHO), 161.1 (C), 150.9 (C), 147.9 (C),

140.7 (C), 136.0 (CH), 119.0 (C), 117.6 (C), 112.8 (CH), 102.4 (C), 56.8 (OCH<sub>3</sub>), 55.7 (OCH<sub>3</sub>), 53.8 (OCH<sub>3</sub>). **HRMS (EI):** m/z [M<sup>+</sup>] Calculé pour C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>: 247.08446; trouvé: 247.0848.

**6, 7-déoxyméthylene-3-formyl-2-méthoxyquinoléine (13g):**

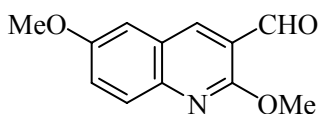


13g

Rdt = 83%. T.fus > 300°C.

**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr) (cm<sup>-1</sup>) = 1684 (CO, cétone); **RMN** <sup>1</sup>H  $\delta$  (ppm) (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 10.41 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.12 (s, 2H), 4.13 (s, 3H). **RMN** <sup>13</sup>C (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 189.2 (CHO), 160.8 (C), 153.3 (C), 148.0 (C), 146.6 (C), 138.0 (CH), 120.4 (C), 117.5 (C), 104.7 (CH), 104.5 (CH), 102.0 (CH<sub>2</sub>), 53.6 (OCH<sub>3</sub>). **HRMS (EI):** m/z [M<sup>+</sup>] Calculé pour C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>4</sub>: 231.05316; trouvé: 231.0540.

**3-formyl-2, 6-diméthoxyquinoléine (13h):**



13h

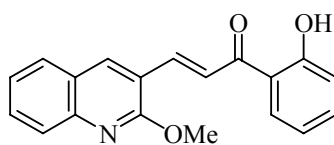
Rdt = 91%. T.fus = 148°C.

**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr) (cm<sup>-1</sup>) = 1679 (CO, cétone); **RMN** <sup>1</sup>H  $\delta$  (ppm) (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 10.61 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.0, 1H), 7.54 (dd, J = 8.0, J = 2.7, 1H), 7.22 (d, J = 2.7, 1H), 4.30 (s, 3H), 4.06 (s, 3H). **RMN** <sup>13</sup>C  $\delta$  (ppm) (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 189.9 (CHO), 160.5 (C), 157.0 (C), 145.1 (C), 139.0 (CH), 128.9 (C), 125.3 (C), 125.2 (CH), 120.3 (CH), 107.6 (CH), 56.0 (OCH<sub>3</sub>), 54.0 (OCH<sub>3</sub>). **HRMS (EI):** m/z [M<sup>+</sup>] Calculé pour C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>: 217.07389; trouvé: 217.0734.

### 3. Préparation des dérivés de 2'-hydroxychalcone quinoléiques

421.6 mg (3.1 mmol.) de la 2'-hydroxyacétophénone et 551 mg (3 mmol.) de la 2-méthoxy-3-formylquinoléine sont dissous dans 10 mL de méthanol puis 347 mg (1.1 mmol.) de Ba(OH)<sub>2</sub>.8H<sub>2</sub>O sont ensuite ajoutés. Le mélange réactionnel est chauffé à 40°C pendant 18h. Le résidu obtenu est versé dans 100 mL d'eau glacée, puis acidifié lentement avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique (1N) jusqu'à pH acide. Le précipité formé est alors filtré, puis séché à l'air libre.

**(E)-1-(2'-hydroxyphényl)-3-(2-méthoxyquinoléin-3-yl)prop-2-èn-1-one (14a):**

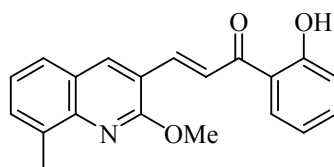


14a

Rdt = 90%. T.fus = 250°C.

**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1665 (CO, cétone); **RMN**  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 12.87 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.18-7.98 (m, 3H), 7.88-7.81 (m, 2H), 7.70 (t, J=7.1, 1H), 7.54 (t, J=7.1, 1H), 7.44 (t, J=7.1, 1H), 7.07 (d, J=8.3, 1H), 7.00 (d, J=8.3, 1H), 4.24 (s, 3H). **RMN**  $^{13}\text{C}$   $\delta$  (ppm) (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 194.0 (C=O), 163.6 (C), 160.2 (C), 146.9 (C), 140.0 (CH), 139.7 (CH), 136.4 (CH), 131.0 (CH), 129.8 (CH), 128.1 (CH), 127.1 (CH), 124.9 (C), 123.2 (CH), 120.0 (C), 119.9 (C), 118.9 (CH), 118.6 (CH), 53.9 (OCH<sub>3</sub>). **HRMS (EI):** m/z [ $\text{M}^+$ ] Calculé pour  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ : 305.10519; trouvé: 305.1060.

**(E)-1-(2'-hydroxyphényl)-3-(2-méthoxy-8-méthylquinolin-3-yl)prop-2-èn-1-one (14b):**

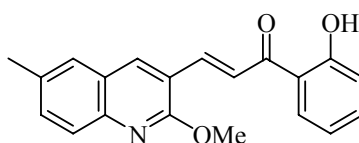


14b

Rdt = 85%. T.fus = 143°C.

**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1671 (CO, cétone); **RMN**  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 12.92 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.11-8.01 (m, 3H), 7.63 (d, J=7.9, 1H), 7.58-7.51 (m, 2H), 7.38-7.28 (m, 1H), 7.06 (d, J=8.0, 1H), 6.99 (t, J=7.9, 1H), 4.22 (s, 3H), 2.71 (s, 3H). **RMN**  $^{13}\text{C}$   $\delta$  (ppm) (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 194.0 (C=O), 163.6 (C), 159.1 (C), 145.7 (C), 140.1 (CH), 136.4 (CH), 135.3 (C), 131.2 (C), 129.8 (CH), 125.9 (CH), 125.9 (CH), 124.7 (C), 124.4 (CH), 122.9 (CH), 120.1 (C), 119.3 (CH), 118.8 (CH), 118.6 (CH), 53.77 (OCH<sub>3</sub>), 17.6 (CH<sub>3</sub>). **HRMS (EI):** m/z [ $\text{M}^+$ ] Calculé pour  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ : 319.12084; trouvé: 319.1207.

**(E)-1-(2'-hydroxyphényl)-3-(2-méthoxy-6-méthylquinoléin-3-yl)prop-2-èn-1-one (14c):**



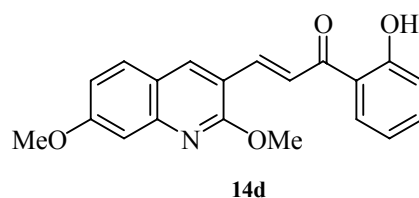
14c



Rdt =85%. T.fus = 134°C.

**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1675 (CO, cétone); **RMN**  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 12.89 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.12-8.01 (m, 3H), 7.77 (d,  $J=8.3$ , 1H), 7.53-7.50 (m, 3H), 7.06 (d,  $J=8.2$ , 1H), 6.99 (t,  $J=8.1$ , 1H), 4.21 (s, 3H), 2.51 (s, 3H). **RMN**  $^{13}\text{C}$   $\delta$  (ppm) (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 194.0 (C=O), 163.6 (C), 159.8 (C), 145.3 (C), 140.2 (CH), 139.3 (CH), 136.4 (CH), 134.4 (C), 133.2 (CH), 129.8 (CH), 127.1 (CH), 126.8 (CH), 124.9 (C), 123.0 (CH), 120.1 (C), 119.7 (C), 118.9 (CH), 118.6 (CH), 53.8 ( $\text{OCH}_3$ ), 21.3 ( $\text{CH}_3$ ). **HRMS (EI)**:  $m/z$  [ $\text{M}^+$ ] Calculé pour  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ : 319.12084; trouvé: 319.1207.

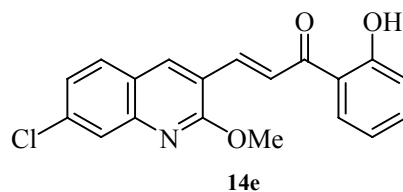
**(E)-1-(2'-hydroxyphényl)-3-(2,7-diméthoxyquinoléin-3-yl)prop-2-èn-1-one (14d):**



Rdt =73%. T.fus = 230°C.

**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1676 (CO, cétone); **RMN**  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 12.95 (s, 1H), 8.09 (d,  $J=15.4$ , 1H), 7.96-7.90 (m, 2H), 7.63 (d,  $J=8.6$ , 1H), 7.51 (t,  $J=7.5$ , 1H), 7.20 (d,  $J=2.2$ , 1H), 7.07-7.03 (m, 2H), 6.97 (t,  $J=7.9$ , 1H), 4.20 (s, 3H), 3.96 (s, 3H). **RMN**  $^{13}\text{C}$   $\delta$  (ppm) (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 193.9 (C=O), 163.6 (C), 162.4 (C), 160.8 (C), 149.0 (C), 140.2 (CH), 139.3 (CH), 136.2 (CH), 129.7 (CH), 129.2 (CH), 121.7 (CH), 120.1 (C), 119.7 (C), 118.8 (CH), 118.5 (CH), 117.2 (C), 106.2 (CH), 55.5 ( $\text{OCH}_3$ ), 53.8 ( $\text{OCH}_3$ ). **HRMS (EI)**:  $m/z$  [ $\text{M}^+$ ] Calculé pour  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ : 335.11576; trouvé: 335.1174.

**(E)-3-(7-chloro-2-méthoxyquinoléin-3-yl)-1-(2-hydroxyphényl) prop-2-èn-1-one (14e):**

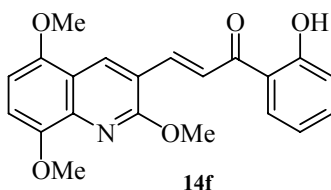


Rdt =86%. T.fus = 191°C.

**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1670 (CO, cétone); **RMN**  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 12.82 (s, 1H), 8.08-7.96 (m, 3H), 7.87 (s, 1H), 7.72 (d,  $J=8.6$ , 1H), 7.54 (t,  $J=7.5$ , 1H), 7.38 (d,  $J=8.6$ ,

1H), 7.06 (d, J=8.2, 1H), 6.99 (t, J=7.5, 1H), 4.21 (s, 3H); **RMN <sup>13</sup>C δ (ppm) (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 193.8 (C=O), 163.6 (C), 160.8 (C), 147.4 (C), 139.4 (CH), 136.9 (C), 136.5 (CH), 129.7 (CH), 129.1 (CH), 126.4 (CH), 125.7 (CH), 123.5 (CH), 123.3 (C), 120.1 (C), 120.0 (C), 118.9 (CH), 118.6 (CH), 54.1 (OCH<sub>3</sub>). **HRMS (EI):** m/z [M<sup>+</sup>] Calculé pour C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>N O<sub>3</sub><sup>35</sup>Cl: 339.06622; trouvé: 339.0650.

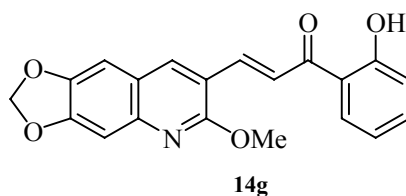
**(E)-1-(2'-hydroxyphényl)-3-(2,5,8-triméthoxyquinoléin-3-yl)prop-2-èn-1-one (14f):**



Rdt =69%. T.fus = 159°C.

**IR v<sub>max</sub> (KBr) (cm<sup>-1</sup>)** = 1669 (CO, cétone); **RMN <sup>1</sup>H δ (ppm) (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :** 12.90 (s, 1H), 8.18 (d, J=15.4, 1H), 8.04-7.99 (m, 2H), 7.53 (t, J=7.1, 1H), 7.07-6.97 (m, 3H), 6.67 (d, J=8.6, 1H), 4.28 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.00 (s, 3H); **RMN <sup>13</sup>C δ (ppm) (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :** 194.0 (C=O), 163.6 (C), 160.0 (C), 149.8 (C), 148.1 (C), 140.0 (CH), 136.3 (CH), 134.7 (CH), 129.8 (CH), 123.0 (CH), 120.1 (C), 118.9 (C), 118.6 (CH), 117.9 (C), 111.1 (CH), 102.3 (CH), 56.8 (OCH<sub>3</sub>), 55.7 (OCH<sub>3</sub>), 53.9 (OCH<sub>3</sub>). **HRMS (EI):** m/z [M<sup>+</sup>] Calculé pour C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub>: 365.12632; trouvé: 365.1259.

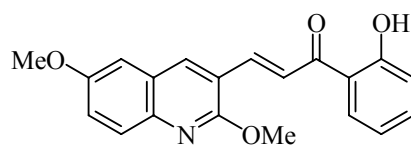
**(E)-1-(2'-hydroxyphényl)-3-(6-méthoxy-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinoléin-7-yl)prop-2-èn-1-one (14g):**



Rdt =74%. T.fus = 157°C.

**IR v<sub>max</sub> (KBr) (cm<sup>-1</sup>)** = 1674 (CO, cétone); **RMN <sup>1</sup>H δ (ppm) (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :** 12.85 (s, 1H), 8.06-7.83 (m, 4H), 7.44 (t, J = 7.5, 1H), 7.15 (d, J=15.6, 1H), 6.85-6.98 (m, 3H), 6.02 (s, 2H), 4.08 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C δ (ppm) (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :** 194.9 (C=O), 164.0 (C), 159.9 (C), 152.3 (C), 146.8 (C), 145.8 (CH), 140.7 (CH), 138.9 (CH), 136.7 (CH), 130.1 (CH), 122.4 (CH), 121.2 (C), 119.2 (CH), 119.0 (CH), 117.5 (C), 105.1 (CH), 103.7 (CH), 102, 2 (CH<sub>2</sub>), 54.1 (OCH<sub>3</sub>). **HRMS (EI):** m/z [M<sup>+</sup>] Calculé pour C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>5</sub>: 349.09502; trouvé: 349.0945.

**(E)-1-(2'-hydroxyphenyl)-3-(2,6-diméthoxyquinoléin-3-yl) prop-2-èn-1-one (14h):**



14h

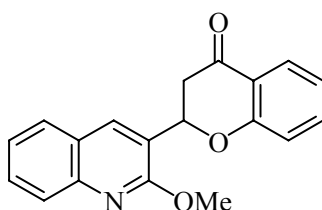
Rdt =76%. T.fus =143°C.

**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1670 (CO, cétone); **RMN**  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 12.87 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.17-8.04 (m, 1H), 8.00 (t, J=7.5, 1H), 7.94-7.88 (m, 1H), 7.81 (d, J = 9.0, 1H), 7.54-7.51 (m, 1H), 7.35 (dd, J = 9.0, 2.3, 1H), 7.12-6.97 (m, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.94 (s, 3H). **RMN**  $^{13}\text{C}$   $\delta$  (ppm) (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 194.0 (C=O), 160.6 (C), 158.3 (C), 147.2 (C), 139.9 (C), 139.0 (CH), 138.3 (CH), 137.1 (CH), 126.9 (CH), 125.3 (CH), 121.7 (CH), 121.1 (C), 121.9 (C), 120.7 (CH), 119.7 (CH), 120.2 (C), 107.2 (CH), 55.5 ( $\text{OCH}_3$ ), 53.8 ( $\text{OCH}_3$ ). **HRMS (EI):** m/z [ $\text{M}^+$ ] Calculé pour  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}_4$  : 335.11576; trouvé: 335.1141.

**4. Préparation des dérivés de 2'-[3-(2-méthoxyquinoly)] benzopyran-4'-one (flavanones) :**

305 mg de dérivé de la (E)-1-(2-hydroxyphényl)-3-(méthoxyquinoléin-3-yl) prop-2-èn-1-one et 18 eq. d'acétate de sodium (1.467 mg, 18 mmol.) sont placés dans 10 mL d'EtOH puis le mélange est porté au reflux du solvant pendant 48h (le développement de la réaction est suivie par CCM). Une fois le mélange revenu à la température ambiante, il est versé dans un mélange glace-eau (50 mL) puis extrait avec 2 fois 50 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Les phases organiques sont réunies, séchées puis le solvant est éliminé à l'évaporateur rotatif. Le résidu obtenu est ensuite purifié sur une colonne de gel de silice en utilisant comme éluant un mélange pentane- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6/3).

**2-(2-méthoxyquinoléin-3-yl) chroman-4-one (15a):**

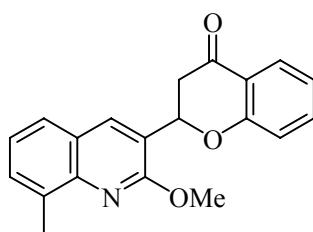


15a

Rdt =50%. T.fus = 160°C.

**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1686 (CO, cétone); **RMN**  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 8.36 (s, 1H), 7.99 (dd,  $J=8.5, 1.5$ , 1H), 7.90 (d,  $J=8.3$ , 1H), 7.82 (d,  $J=8.2$ , 1H), 7.67 (td,  $J=8.3, 1.5$ , 1H), 7.57 (td,  $J=8.0, 1.5$ , 1H), 7.44 (td,  $J=7.9, 1.2$ , 1H), 7.17-7.09 (m, 2H), 5.84 (dd,  $J=13.1, 2.4$ , 1H), 4.13 (s, 3H), 3.20 (dd,  $J=16.9, 2.6$ , 1H), 2.90 (dd,  $J=17.0, 13.1$ , 1H). **RMN**  $^{13}\text{C}$   $\delta$  (ppm) (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 192.0 (C=O), 161.6 (C), 146.0 (C), 136.1 (CH), 135.2 (C), 134.9 (CH), 129.8 (CH), 127.7 (CH), 127.2 (CH), 127.0 (CH), 125.0 (C), 124.4 (CH), 123.7 (C), 121.8 (CH), 121.0 (C), 118.1 (CH), 74.8 (CH), 53.7 (OCH<sub>3</sub>), 43.5 (CH<sub>2</sub>). **HRMS (EI)**:  $m/z$  [ $\text{M}^+$ ] Calculé pour  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ : 305.10519; trouvé: 305.1034.

**2-(2-méthoxy-8-méthylquinoléin-3-yl) chroman-4-one (15b):**

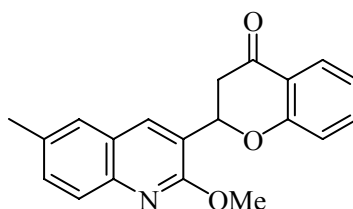


15b

Rdt =47%. T.fus = 164°C.

**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1679 (CO, cétone); **RMN**  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 8.33 (s, 1H), 7.99 (dd,  $J=7.9, 2.0$ , 1H), 7.67 (d,  $J=7.9$ , 1H), 7.57-7.52 (m, 2H), 7.34 (t,  $J=7.8$ , 1H), 7.17-7.09 (m, 2H), 5.84 (dd,  $J=13.9, 2.0$ , 1H), 4.14 (s, 3H), 3.23 (dd,  $J=16.9, 3.0$ , 1H), 2.91 (dd,  $J=16.9, 13.2$ , 1H), 2.74 (s, 3H). **RMN**  $^{13}\text{C}$   $\delta$  (ppm) (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 192.1 (C=O), 161.6 (C), 144.8 (C), 139.5 (C), 136.1 (CH), 135.2 (CH), 135.1 (C), 129.9 (CH), 127.1 (CH), 125.5 (CH), 124.8 (C), 124.0 (CH), 123.0 (C), 121.7 (CH), 121.0 (C), 118.1 (CH), 74.8 (CH), 53.4 (OCH<sub>3</sub>), 43.5 (CH<sub>2</sub>), 17.6 (CH<sub>3</sub>). **HRMS (EI)**:  $m/z$  [ $\text{M}^+$ ] Calculé pour  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}_3$  : 319.12084; trouvé: 319.1207.

**2-(2-méthoxy-6-méthylquinoléin-3-yl) chroman-4-one (15c):**

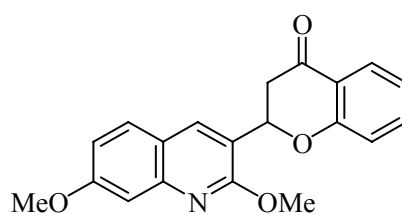


15c

Rdt =45%. T.fus = 184°C.

**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1689 (CO, cétone); **RMN**  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 8.26 (s, 1H), 7.99 (dd,  $J=8.3, 1.5$ , 1H), 7.79 (d,  $J=8.6$ , 1H), 7.58-7.48 (m, 3H), 7.16-7.09 (m, 2H), 5.82 (dd,  $J=13.8, 2.7$ , 1H), 4.11 (s, 3H), 3.19 (dd,  $J=17.4, 2.9$ , 1H), 2.89 (dd,  $J=17.7, 13.9$ , 1H), 2.53 (s, 3H). **RMN**  $^{13}\text{C}$   $\delta$  (ppm) (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 192.1 (C=O), 161.6 (C), 158.1 (C), 144.3 (C), 136.1 (CH), 134.4 (CH), 134.0 (C), 131.8 (CH), 127.2 (CH), 126.8 (CH), 126.7 (CH), 125.0 (C), 123.5 (C), 122.1 (C), 121.0 (C), 118.0 (CH), 74.8 (CH), 53.5 ( $\text{OCH}_3$ ), 43.5 ( $\text{CH}_2$ ), 21.3 ( $\text{CH}_3$ ). **HRMS (EI)**:  $m/z$  [ $\text{M}^+$ ] Calculé pour  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ : 319.12084; trouvé: 319.1207.

**2-(2,7-diméthoxyquinoléin-3-yl) chroman-4-one (15d):**

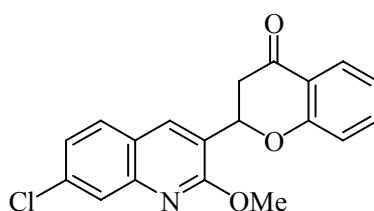


15d

Rdt =56%. T.fus = 126°C.

**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1687 (CO, cétone); **RMN**  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 8.25 (s, 1H), 7.98 (dd,  $J=8.2, 1.5$ , 1H), 7.68 (d,  $J=8.7$ , 1H), 7.54 (td,  $J = 8.7, 1.8$ , 1H), 7.29-7.22 (m, 1H), 7.15-7.06 (m, 1H), 5.80 (dd,  $J = 13.0, 2.2$ , 1H), 4.11 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.15 (dd,  $J = 13.2, 3.0$ , 1H), 2.91 (dd,  $J = 17.0, 13.2$ , 1H). **RMN**  $^{13}\text{C}$   $\delta$  (ppm) (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 192.1 (C=O), 162.1 (C), 161.6 (C), 159.5 (C), 140.7 (C), 136.5 (CH), 135.1 (CH), 129.1 (CH), 127.5 (CH), 125.6 (C), 123.7 (C), 122.1 (C), 121.4 (CH), 121.1 (C), 118.4 (CH), 106.6 (CH), 75.2 (CH), 55.9 ( $\text{OCH}_3$ ), 54.2 ( $\text{OCH}_3$ ), 43.5 ( $\text{CH}_2$ ). **HRMS (EI)**:  $m/z$  [ $\text{M}^+$ ] Calculé pour  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ : 335.11576; trouvé: 335.1174.

**2-(7-chloro-2-méthoxyquinoléin-3-yl) chroman-4-one (15e):**

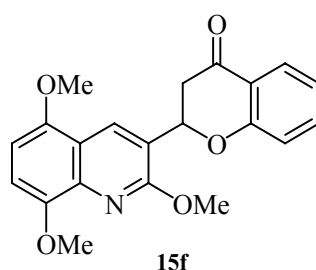


15e

Rdt =48%. T.fus = 176°C.

**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1689 (CO, cétone); **RMN**  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 8.32 (s, H), 8.99 (dd,  $J=7.9$ , 2.0, 1H), 7.90 (d,  $J=2.0$ , 1H), 7.74 (d,  $J=7.9$ , 1H), 7.57 (td,  $J=7.9$ , 2.0, 1H), 7.39 (dd,  $J=8.6$ , 2.0, 1H), 7.16-7.09 (m, 2H), 5.80 (dd,  $J=13.4$ , 2.5, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.20 (dd,  $J=16.9$ , 2.6, 1H), 2.86 (dd,  $J=16.9$ , 13.5, 1H). **RMN**  $^{13}\text{C}$   $\delta$  (ppm) (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 191.8 (C=O), 161.5 (C), 159.2 (C), 146.6 (C), 136.2 (CH), 135.2 (C), 134.6 (CH), 128.8 (CH), 127.2 (CH), 126.3 (CH), 125.3 (C), 123.9 (C), 123.4 (C), 121.9 (CH), 121.0 (C), 118.1 (CH), 74.6 (CH), 53.8 ( $\text{OCH}_3$ ), 43.4 ( $\text{CH}_2$ ). **HRMS** (EI):  $m/z$  [ $\text{M}^+$ ] Calculé pour  $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{NO}_3^{35}\text{Cl}$ : 339.06622; trouvé: 339.0664.

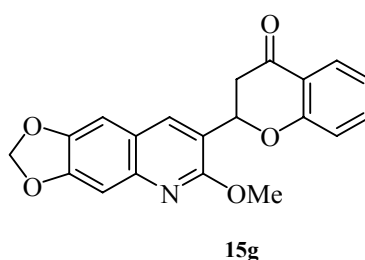
**2-(2,5,8-triméthoxyquinoléin-3-yl) chroman-4-one (15f):**



Rdt =55%. T.fus = 230°C.

**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1691 (CO, cétone); **RMN**  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 8.76 (s, H), 7.98 (dd,  $J=7.9$ , 2.0, 1H), 7.54 (td,  $J=7.9$ , 2.0, 1H), 7.17 (d,  $J=8.0$ , 1H), 7.10 (t,  $J=7.9$ , 1H), 6.99 (d,  $J=8.0$ , 1H), 6.69 (d,  $J=8.0$ , 1H), 5.86 (dd,  $J=13.5$ , 2.6, 1H), 4.18 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.15 (dd,  $J=16.9$ , 2.6, 1H), 2.90 (dd,  $J=16.9$ , 13.5, 1H). **RMN**  $^{13}\text{C}$   $\delta$  (ppm) (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 192.1 (C=O), 161.7 (C), 158.4 (C), 149.4 (C), 148.1 (C), 138.1 (C), 136.1 (CH), 130.3 (CH), 127.1 (CH), 122.8 (C), 121.7 (CH), 121.0 (C), 118.2 (CH), 117.9 (C), 109.4 (CH), 102.2 (CH), 74.8 (CH), 56.7 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.7 ( $\text{OCH}_3$ ), 53.6 ( $\text{OCH}_3$ ), 43.5 ( $\text{CH}_2$ ). **HRMS** (EI):  $m/z$  [ $\text{M}^+$ ] Calculé pour  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}_5$ : 365.12632; trouvé: 365.1259.

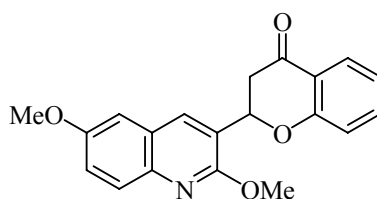
**2-(6-méthoxy-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinoléin-7-yl) chroman-4-one (15g):**



Rdt =51%. T.fus = 199°C.

**IR**  $\nu_{\max}$  (**KBr**) ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1680 (CO, cétone); **RMN**  $^1\text{H}$   $\delta$  (**ppm**) (**300 MHz, CDCl<sub>3</sub>**) : 8.15 (s, 1H), 7.97 (dd,  $J=7.9, 1.5$ , 1H), 7.55 (td,  $J = 8.2, 1.8$ , H), 7.22 (s, 1H), 7.14-7.08 (m, 2H), 6.15 (s, 2H), 5.79 (dd,  $J = 13.5, 2.3$ , 1H), 4.06 (s, 3H), 3.14 (dd,  $J = 17.0, 2.6$ , 1H), 2.89 (dd,  $J = 17.0, 13.5$ , 1H). **RMN**  $^{13}\text{C}$   $\delta$  (**ppm**) (**75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>**) : 192.2 (C=O), 161.7 (C), 157.6 (C), 150.7 (C), 146.1 (C), 143.9 (C), 136.1 (CH), 134.1 (C), 134.0 (CH), 127.1 (CH), 121.7 (CH), 121.0 (C), 120.8 (C), 118.0 (CH), 104.6 (CH), 103.4 (CH), 101.5 (CH<sub>2</sub>), 74.8 (CH), 53.4 (OCH<sub>3</sub>), 43.5 (CH<sub>2</sub>). **HRMS (EI)**:  $m/z$  [ $\text{M}^+$ ] Calculé pour C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>5</sub>: 349.09502; trouvé: 349.0945.

**2-(2,6-diméthoxyquinolin-3-yl) chroman-4-one (15h):**



**15h**

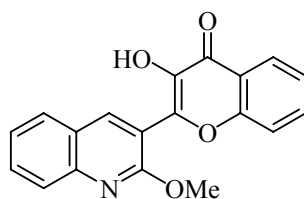
Rdt =67%. T.fus = 148°C.

**IR**  $\nu_{\max}$  (**KBr**) ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1691 (CO, cétone); **RMN**  $^1\text{H}$   $\delta$  (**ppm**) (**300 MHz, CDCl<sub>3</sub>**) : 8.27 (s, 1H), 7.99 (dd,  $J=8.3, 1.9$ , 1H), 7.81 (d,  $J=8.5$ , 1H), 7.54 (td,  $J = 8.7, 1.5$ , 1H), 7.34-7.28 (m, 1H), 7.16-7.09 (m, 3H), 5.82 (dd,  $J = 13.0, 2.8$ , 1H), 4.09 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.20 (dd,  $J = 17.0, 2.8$ , 1H), 2.87 (dd,  $J = 17.0, 13.0$ , 1H). **RMN**  $^{13}\text{C}$   $\delta$  (**ppm**) (**75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>**) : 192.1 (C=O), 161.6 (C), 157.2 (C), 156.3 (C), 141.4 (C), 136.1 (CH), 133.9 (CH), 128.3 (CH), 127.2 (CH), 125.6 (C), 123.7 (C), 121.7 (C), 121.4 (CH), 121.0 (C), 118.0 (CH), 106.3 (CH), 74.8 (CH), 55.5 (OCH<sub>3</sub>), 54.5 (OCH<sub>3</sub>), 43.9 (CH<sub>2</sub>). **HRMS (EI)**:  $m/z$  [ $\text{M}^+$ ] Calculé pour C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>: 335.11576; trouvé: 335.1174.

## 5. Préparation des dérivés de flavonol quinoléiques

A 1 eq. de la 2'-hydroxychalcone (305 mg, 1 mmol) dissout dans un mélange THF-H<sub>2</sub>O (5 mL de chaque) est ajouté 1 mL d'une solution de NaOH 16% puis, à 0°C, 2 mL d'une solution de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30%) sont ajoutés goutte à goutte. Le mélange réactionnel est abandonné à la température ambiante pendant 36h. À la fin de la réaction, 20 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> sont ajoutées puis la phase organique est isolée et séchée sur MgSO<sub>4</sub>. Le solvant est évaporé et le résidu obtenu est purifié sur colonne de gel de silice en utilisant le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> comme éluant.

**3-hydroxy-2-(2-méthoxyquinoléin-3-yl)-4H-chromèn-4-one (16a):**

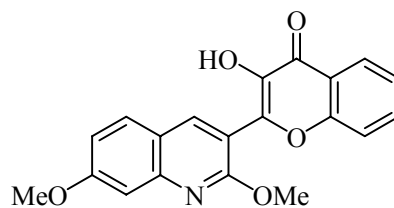


16a

Rdt = 49%. T.fus = 234°C.

**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1622 (CO, cétone); **RMN**  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 8.41 (s, 1H), 8.31 (d,  $J = 8.3$ , 1H), 7.93 (d,  $J = 8.3$ , 1H), 7.83 (d,  $J = 8.0$ , 1H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.57 (d,  $J = 8.3$ , 1H), 7.49-7.41 (m, 2H), 5.31 (s, 1H), 4.14 (s, 3H). **RMN**  $^{13}\text{C}$   $\delta$  (ppm) (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 170.1 (C=O), 154.9 (C), 161.3 (C), 159.0 (C), 156.0 (CH), 140.9 (C), 139.2 (C), 136.2 (CH), 133.6 (CH), 131.0 (CH), 128.2 (CH), 127.1 (CH), 125.5 (CH), 124.6 (C), 124.5 (C), 124.2 (CH), 121.2 (C), 115.9 (C), 53.9 ( $\text{OCH}_3$ ).

**3-hydroxy-2-(2,7-diméthoxyquinoléin-3-yl)-4H-chromèn-4-one (16b):**



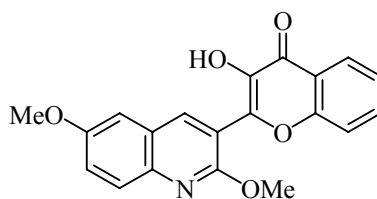
16b

Rdt = 45%. T.fus = 204°C.

**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1624 (CO, cétone); **RMN**  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 8.33-8.30 (m, 2H), 7.73-7.70 (m, 2H), 7.57 (d,  $J = 7.9$ , 1H), 7.46 (t,  $J = 7.8$ , 1H), 7.28 (s, 1H), 7.12 (dd,  $J = 7.7$ , 1H), 6.50 (s, 1H), 4.13 (s, 3H), 4.00 (s, 3H). **RMN**  $^{13}\text{C}$   $\delta$  (ppm) (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 172.1 (C=O), 161.2 (C), 158.5 (C), 154.9 (C), 148.2 (C), 143.4 (CH), 139.4 (CH), 138.1 (CH), 132.4 (CH), 128.2 (C), 124.5 (C), 123.4 (CH), 120.2 (CH), 118.0 (C), 117.4 (CH), 116.0 (CH), 111.5 (C), 105.2 (C), 54.5 ( $\text{OCH}_3$ ), 52.8 ( $\text{OCH}_3$ ). **HRMS (EI):**  $m/z$  [ $\text{M}^+$ ] Calculé pour  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{NO}_5$ : 349.09502; trouvé: 349.0980.



**3-hydroxy-2-(2,6-diméthoxyquinoléin-3-yl)-4H-chromèn-4-one (16c):**

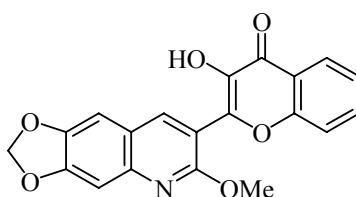


16c

Rdt = 61%. T.fus = 153°C.

**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1630 (CO, cétone); **RMN**  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 8.33-8.30 (m, 2H), 7.83 (d, J = 9.0, 1H), 7.71 (t, J = 9.0, 1H), 7.57 (d, J = 8.9, 1H), 7.46 (t, J = 8.3, 1H), 7.39 (dd, J = 8.2, 3.0, 1H), 7.14 (d, J = 3.0, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.94 (s, 3H). **RMN**  $^{13}\text{C}$   $\delta$  (ppm) (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 171.9 (C=O), 162.2 (C), 157.5 (C), 153.9 (C), 149.3 (C), 145.7 (CH), 140.2 (CH), 134.0 (CH), 128.9 (CH), 125.9 (C), 124.9 (C), 123.4 (CH), 120.2 (CH), 118.9 (C), 117.4 (CH), 117.0 (CH), 112.4 (C), 106.8 (C), 56.0 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.3 ( $\text{OCH}_3$ ). **HRMS (EI):** m/z [ $\text{M}^+$ ] Calculé pour  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{NO}_5$  : 349.09502; trouvé: 349.0945.

**3-hydroxy-2-(6-méthoxy-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinoléin-7-yl)-4H-chromèn-4-one (16d):**

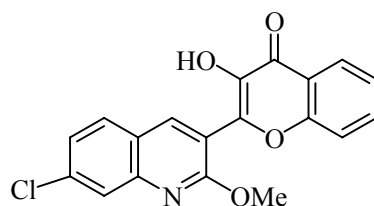


16d

Rdt = 30%. T.fus = 281°C.

**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1620 (CO, cétone); **RMN**  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 8.31 (d, J = 8.0, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.73 (t, J = 8.2, 1H), 7.57 (d, J = 8.0, 1H), 7.45 (t, J = 7.9, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.13 (s, 2H), 4.09 (s, 3H). **RMN**  $^{13}\text{C}$   $\delta$  (ppm) (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 173.5 (C=O), 157.7 (C), 154.9 (C), 151.6 (C), 146.0 (C), 145.2 (CH), 144.5 (CH), 139.8 (CH), 139.4 (CH), 133.6 (C), 124.9 (C), 124.5 (CH), 121.9 (CH), 119.7 (C), 118.3 (CH), 112.7 (C), 103.8 (C), 103.6 (C), 102.0 ( $\text{CH}_2$ ), 53.5 ( $\text{OCH}_3$ ). **HRMS (EI):** m/z [ $\text{M}^+$ ] Calculé pour  $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{NO}_6$ : 363.07429; trouvé: 363.0764.

**2-(7-chloro-2-méthoxyquinoléin-3-yl)-3-hydroxy-4H-chromèn-4-one (16e):**



16e

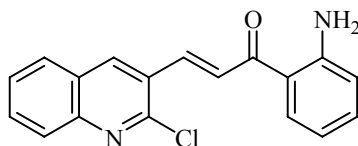
Rdt =50%. T.fus = 220°C.

**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1628 (CO, cétone); **RMN**  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 8.38 (s, 1H), 8.31 (dd,  $J = 8.7, 1.5$ , 1H), 7.94 (d,  $J = 1.9$ , 1H), 7.78-7.75 (m, 2H), 7.58 (d,  $J = 8.6$ , 1H), 7.49-7.40 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 4.13 (s, 3H). **RMN**  $^{13}\text{C}$   $\delta$  (ppm) (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 171.4 (C=O), 154.9 (C), 146.7 (C), 142.4 (C), 139.5 (CH), 138.2 (C), 135.9 (C), 132.7 (CH), 128.2 (CH), 125.4 (CH), 124.5 (CH), 124.4 (CH), 123.6 (CH), 121.5 (C), 120.1 (C), 117.5 (CH), 115.7 (C), 114.5 (C), 53.1 (OCH<sub>3</sub>). **HRMS (EI):**  $m/z$  [ $\text{M}^+$ ] Calculé pour  $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{NO}_4^{35}\text{Cl}$ : 353.04549; trouvé: 353.0465.

## 6. Synthèse des dérivés des 2-aminochalcones quinoléiques

Dans un ballon de 100 mL, on introduit 20 mL d'éthanol et 2mL de NaOH 10%. On refroidit le mélange réactionnel à 0°C puis on ajoute successivement 500 mg (2.61 mmol) de la 2-chloro-3-formylquinoléine et 1 eq. de la 2-aminoacétophénone (2.61mmol). Le mélange est ensuite abandonné à la température ambiante pendant 24 h. Le résidu obtenu est versé sur 100 mL d'eau glacée. Le précipité formé est ensuite filtré, et séché à l'air libre.

**(E)-1-(2-aminophényl)-3-(2-chloroquinoléin-3-yl) prop-2-èn-1-one (17a) :**



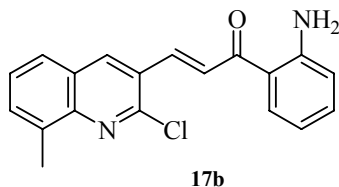
17a

Rdt =80%. T.fus = 203°C.

**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1653 (CO, cétone); **RMN**  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 8.49 (s, 1H), 8.15 (d,  $J = 15.5$ , 1H), 8.04 (d,  $J = 8.3$ , 1H), 7.92-7.89 (m, 2H), 7.81-7.71 (m, 2H), 7.62 (t,  $J = 7.9$ , 1H), 7.34 (t,  $J = 7.9$ , 1H), 6.76-6.71 (m, 2H), 6.44 (s, 2H). **RMN**  $^{13}\text{C}$   $\delta$  (ppm) (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 190.6 (C=O), 151.3 (C), 150.4 (C), 147.7 (C), 137.4 (CH), 135.9 (C), 134.7

(C), 131.3 (CH), 131.1 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 127.9 (CH), 127.4 (CH), 127.0 (C), 118.4 (C), 117.4 (CH), 115.9 (C).

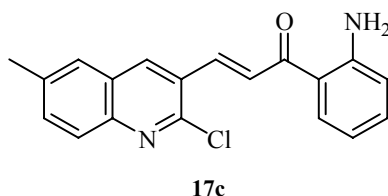
**(E)-1-(2-aminophényl)-3-(2-chloro-8-méthylquinoléin-3-yl) prop-2-èn-1-one (17b) :**



Rdt = 70%. T.fus = 197°C.

**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1647.1 (CO, cétone); **RMN**  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 8.35 (s, 1H), 8.08 (d,  $J = 15.8$ , 1H), 7.81 (d,  $J = 8.2$ , 1H), 7.65-7.60 (m, 2H), 7.52 (d,  $J = 7.6$ , 1H), 7.40 (d,  $J = 7.7$ , 1H), 7.24 (t,  $J = 8.1$ , 1H), 6.66-6.62 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 2.70 (s, 3H). **RMN**  $^{13}\text{C}$   $\delta$  (ppm) (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 190.7 (C=O), 151.2 (C), 149.3 (C), 147.0 (C), 137.7 (CH), 136.7 (CH), 136.1 (CH), 134.6 (CH), 131.4 (CH), 131.0 (CH), 128.0 (C), 127.3 (CH), 127.1 (CH), 127.0 (C), 125.8 (CH), 118.5 (C), 117.3 (CH), 115.9 (CH), 17.7 ( $\text{CH}_3$ ).

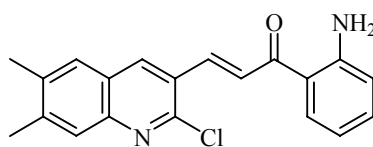
**(E)-1-(2-aminophényl)-3-(2-chloro-6-méthylquinoléin-3-yl) prop-2-èn-1-one (17c) :**



Rdt = 74%. T.fus = 178°C.

**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1640 (CO, cétone); **RMN**  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 8.26 (s, 1H), 8.03 (d,  $J = 15.4$ , 1H), 7.83-7.78 (m, 2H), 7.62-7.48 (m, 3H), 7.23 (t,  $J = 8.2$ , 1H), 7.65-6.61 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 2.46 (s, 3H). **RMN**  $^{13}\text{C}$   $\delta$  (ppm) (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 190.6 (C=O), 151.3 (C), 149.3 (C), 137.7 (C), 137.6 (CH), 135.2 (CH), 134.6 (CH), 133.6 (CH), 131.0 (CH), 128.2 (CH), 128.0 (CH), 127.9 (C), 127.2 (C), 127.1 (CH), 126.7 (CH), 118.5 (C), 117.4 (CH), 115.9 (CH), 21.6 ( $\text{CH}_3$ ).

**(E)-1-(2-aminophényl)-3-(2-chloro-6,7-diméthylquinoléin-3-yl) prop-2-èn-1-one (17d) :**

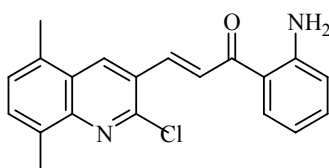


17d

Rdt = 87%. T.fus = 201°C.

**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1643 (CO, cétone); **RMN**  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 8.30 (s, 1H), 8.10 (d,  $J = 16.0$ , 1H), 7.87 (dd,  $J = 8.2, 1.8$ , 1H), 7.75-7.57 (m, 3H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.44-7.38 (m, 1H), 2.49 (s, 6H). **RMN**  $^{13}\text{C}$   $\delta$  (ppm) (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 190.7 (C=O), 151.2 (C), 149.5 (C), 146.8 (C), 142.2 (CH), 137.7 (CH), 137.7 (C), 134.8 (CH), 134.6 (CH), 131.0 (C), 127.7 (CH), 127.2 (C), 127.0 (CH), 126.4 (CH), 125.6 (CH), 118.5 (C), 117.3 (CH), 115.8 (C), 20.6 ( $\text{CH}_3$ ), 20.0 ( $\text{CH}_3$ ).

**(E)-1-(2-aminophényl)-3-(2-chloro-5,8-diméthylquinoléin-3-yl) prop-2-èn-1-one (17e) :**



17e

Rdt = 78%. T.fus = 156°C.

**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1645 (CO, cétone); **RMN**  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 8.32 (s, 1H), 8.18 (d,  $J = 16.0$ , 1H), 7.76 (d,  $J = 7.9$ , 1H), 7.66 (d,  $J = 8.1$ , 1H), 7.64-6.60 (m, 2H), 7.59 (d,  $J = 16.0$ , 1H), 7.43-7.57 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.69 (s, 1H). **RMN**  $^{13}\text{C}$   $\delta$  (ppm) (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 191.0 (C=O), 151.0 (C), 148.6 (C), 147.8 (C), 139.0 (CH), 135.0 (CH), 134.9 (CH), 133.7 (C), 132.4 (CH), 129.6 (C), 128.3 (C), 127.2 (CH), 127.1 (CH), 127.0 (C), 126.9 (CH), 118.4 (C), 117.3 (CH), 115.4 (CH), 21.3 ( $\text{CH}_3$ ), 20.9 ( $\text{CH}_3$ ).

## **7. Préparation des dérivés du 2-quinol-3-yl-2,3-dihydroquioléin-4(1H)-ones:**

### **Méthode A : Réaction en présence du chlorure d'indium dans CH<sub>3</sub>CN :**

Dans un ballon de 100 mL, on introduit 10 mL d'acétonitrile. 1 eq. de l'aminochalcone quinoléique, puis 20% de chlorure d'indium (InCl<sub>3</sub>) sont ajoutés. Le mélange est ensuite chauffé au reflux de l'acétonitrile (le développement de la réaction est suivi par CCM). A la fin de la réaction, l'acétonitrile est évaporé puis le résidu obtenu est purifié sur colonne de gel de silice par l'utilisation du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> comme éluant.

### **Méthode B : Utilisation du MW : en présence de InCl<sub>3</sub> sur support de gel de silice**

Une quantité de 20% de chlorure d'indium (InCl<sub>3</sub>) dissoute dans le minimum du THF est ajoutée à 2.0 g de gel de silice (activé préalablement par chauffage à 150°C pendant 4h). On ajoute ensuite 1eq. de la 2-aminochalcone dissous dans le minimum de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Le mélange est homogénéisé par agitation pendant 5 minutes. Après évaporation du solvant, le mélange adsorbé est transvasé dans un tube à hémolyse de diamètre 0.5 cm. Ce dernier est ensuite introduit dans un bain (diamètre 8 cm) d'alumine (100 g, 65-350 mesh) puis le tout est irradié pendant 5 minutes au microonde domestique (90W). Le mélange réactionnel est ensuite placé dans une colonne de gel de silice puis élué avec du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

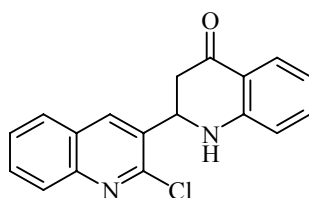
### **Méthode C : Utilisation du MW dans la cyclisation des 2-aminochalcones en absence de InCl<sub>3</sub> (support: gel de silice)**

1eq. de la 2-aminochalcone dissous dans le minimum de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> est ajouté à 2.0 g de gel de silice (activé par un chauffage à 150°C pendant 4h). Le mélange est homogénéisé par agitation pendant 5 minutes. Après évaporation, le mélange adsorbé est transvasé dans un tube à hémolyse de diamètre 0.5 cm. Ce dernier est ensuite introduit dans un bain (diamètre 8 cm) d'alumine (100 g, 65-350 mesh) puis le tout est irradié pendant 5 minutes au micro-onde domestique (90 Watt). A la fin, le mélange réactionnel est chargé dans une colonne de gel de silice puis élué par le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

**Méthode D : Utilisation d'un chauffage dans la réaction de cyclisation des dérivés de 2-aminochalcone en absence de  $\text{InCl}_3$  (support: gel de silice) :**

1eq. de la 2-aminochalcone dissous dans le minimum de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  est ajouté à 2.0 g de gel de silice (préalablement activé par chauffage à  $150^\circ\text{C}$  pendant 4h). Le mélange est homogénéisé par agitation pendant 5 minutes. Après évaporation du solvant, le mélange adsorbé est transvasé dans un ballon de 50 mL. Le mélange est ensuite chauffé à  $190^\circ\text{C}$  dans un bain d'huile (l'évolution de la réaction est suivie par CCM). A la fin de la réaction, le mélange réactionnel est placé dans une colonne de gel de silice puis chromatographié en utilisant le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  comme éluant.

**2,3-dihydro-2-(2-méthoxyquinoléin-3-yl)quinoléin-4(1H)-one (18a):**

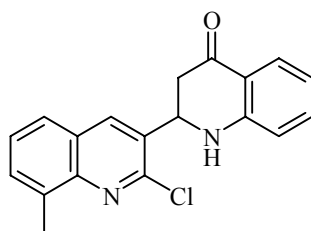


**18a**

Rdt = [méthode a : 51%, méthode b : 65%, méthode c : 58%] T.fus =  $186^\circ\text{C}$ .

**IR  $\nu_{\text{max}}$  (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ )** = 1670 (CO, cétone); **RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** : 8.42 (s, 1H), 8.04 (d,  $J = 8.1$ , 1H), 7.94-7.28 (m, 5H), 6.89-6.80 (m, 2H), 5.32 (dd,  $J = 11.0$ , 4.2, 1H), 4.83 (s, 1H), 3.16 (dd,  $J = 16.2$ , 3.3, 1H), 2.86 (dd,  $J = 16.2$ , 11.0, 1H). **RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  (ppm) (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**: 192.1 (C=O), 151.0 (C), 149.0 (C), 147.0 (CH), 136.1 (C), 135.5 (CH), 132.6 (CH), 131.0 (CH), 130.8 (C), 130.4 (CH), 128.1 (CH), 128.0 (CH), 127.6 (C), 127.5 (C), 119.0 (CH), 115.2 (CH), 54.0 (CH), 43.8 ( $\text{CH}_2$ ).

**2,3-dihydro-2-(2-chloro-8-méthylquinoléin-3-yl)quinoléin-4(1H)-one (18b):**

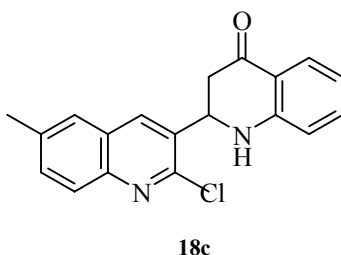


**18b**

Rdt : [méthode a : 40%, méthode b : 68%, méthode c : 71%] ; T.fus =  $215^\circ\text{C}$ .

**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1660 (CO, cétone); **RMN**  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 8.39 (s, 1H), 7.93 (dd,  $J = 8.1, 1.5$ , 1H), 7.70-7.60 (m, 2H), 7.52-7.28 (m, 2H), 6.90-6.81 (m, 2H), 5.34 (dd,  $J = 11.1, 4.3$ , 1H), 4.77 (s, 1H), 3.18 (dd,  $J = 16.1, 4.3$ , 1H), 2.88 (dd,  $J = 16.1, 11.1$ , 1H), 2.79 (s, 3H). **RMN**  $^{13}\text{C}$   $\delta$  (ppm) (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 192.2 (C=O), 150.9 (C), 147.9 (C), 146.3 (C), 136.5 (C), 136.2 (CH), 135.6 (CH), 132.2 (CH), 133.9 (CH), 127.6 (C), 127.3 (CH), 127.2 (CH), 125.5 (C), 119.1 (C), 119.0 (CH), 116.1 (CH), 54.0 (CH), 43.8 ( $\text{CH}_2$ ), 17.7 ( $\text{CH}_3$ ).

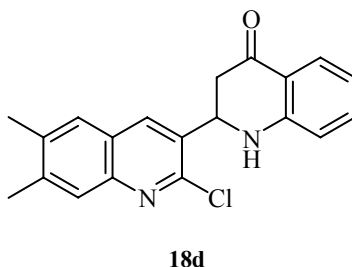
**2,3-dihydro-2-(2-chloro-6-méthylquinoléin-3-yl)quinoléin-4(1H)-one (18c):**



Rdt : [méthode a : 43%, méthode b : 76%, méthode c : 69%] ; T.fus = 209°C.

**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1672 (CO, cétone); **RMN**  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 8.29 (s, 1H), 7.90 (d,  $J = 8.1$ , 1H), 7.59-7.55 (m, 2H), 7.40 (t,  $J = 8.8$ , 1H), 6.87-6.75 (m, 2H), 5.28 (dd,  $J = 11.2, 4.0$ , 1H), 4.90 (s, 1H), 3.12 (dd,  $J = 16.0, 4.0$ , 1H), 2.82 (dd,  $J = 16.0, 11.2$ , 1H), 2.52 (s, 3H). **RMN**  $^{13}\text{C}$   $\delta$  (ppm) (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 192.3 (C=O), 151.0 (C), 148.0 (C), 145.5 (C), 137.6 (C), 135.4 (CH), 133.1 (CH), 132.4 (CH), 127.8 (C), 127.7 (CH), 127.5 (CH), 127.1 (CH), 126.5 (C), 119.0 (C), 118.9 (CH), 116.2 (CH), 53.9 (CH), 43.8 ( $\text{CH}_2$ ), 21.6 ( $\text{CH}_3$ ). **HRMS (EI):** m/z [ $\text{M}^+$ ] Calculé pour  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}^{35}\text{Cl}$ : 322.08729; trouvé: 322.0864.

**2,3-dihydro-2-(2-chloro-6,7-diméthylquinoléin-3-yl)quinoléin-4(1H)-one (18d):**



Rdt : [méthode a : 35%, méthode b : 57%, méthode c : 63%] ; T.fus = 206°C.

**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1669 (CO, cétone); **RMN**  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 8.21 (s, 1H), 7.87 (d,  $J = 6.8$ , 1H), 7.70 (s, 1H), 7.44-7.29 (m, 2H), 6.87-6.82 (m, 2H), 5.19-5.06 (m,

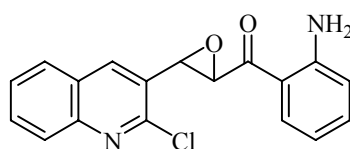
2H), 3.05 (d, J = 16.3, 1H), 2.76 (dd, J = 16.3, 12.8, 1H), 2.42 (s, 6H). **RMN <sup>13</sup>C δ (ppm) (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : 192.4 (C=O), 151.2 (C), 147.2 (C), 145.9 (C), 141.5 (C), 137.7 (CH), 135.6 (CH), 135.2 (C), 131.4 (C), 127.4 (CH), 127.1 (CH), 126.7 (CH), 125.6 (C), 118.9 (C), 118.7 (CH), 116.3 (CH), 53.9 (CH), 43.8 (CH<sub>2</sub>), 20.5 (CH<sub>3</sub>), 20.0 (CH<sub>3</sub>).

## 8. Préparation des époxyaminochalcones quinoléiques :

Le mode opératoire est identique à celui réalisé pour la préparation des dérivés du flavonol quinoléique.

A 1 eq. de la 2'-aminochalcone (303 mg, 1 mmol) dissoute dans un mélange THF-H<sub>2</sub>O (5 mL de chaque) est ajouté 1 mL d'une solution de NaOH 16% puis, à 0°C, 2 mL d'une solution de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30%) sont ajoutées goutte à goutte. Le mélange réactionnel est abandonné à la température ambiante pendant 36h. A la fin de la réaction, 20 mL du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> sont ajoutés puis la phase organique est isolée puis séchée sur MgSO<sub>4</sub>. Le solvant est évaporé, et le solide obtenu est utilisé directement pour la préparation des 3-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydro-4-quinolones, sans aucune autre forme de purification.

**(2-aminophényl)(3-(2-méthoxyquinoléin-3-yl)oxiran-2-yl) méthanone (19a):**



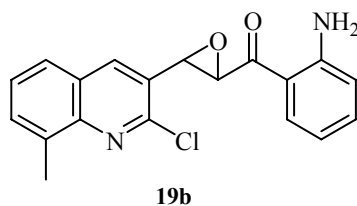
19a

Rdt = 81%. T.fus = 192°C.

**IR  $\nu_{\max}$  (KBr) (cm<sup>-1</sup>)** = 1622 (CO, cétone); **RMN <sup>1</sup>H δ (ppm) (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : 8.25 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.2, 1H), 7.91-7.77 (m, 3H), 7.63 (t, J = 8.0, 1H), 7.35 (t, J = 8.0, 1H), 6.75 (d, J = 8.2, 1H), 6.66 (t, J = 8.0, 1H), 6.39 (s, 2H), 4.50 (d, J = 1.6, 1H), 4.25 (d, J = 1.6, 1H). **RMN <sup>13</sup>C δ (ppm) (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : 192.2 (C=O), 150.9 (C), 148.6 (C), 147.4 (C), 135.5 (CH), 135.1 (CH), 130.9 (CH), 130.5 (CH), 128.7 (C), 128.3 (CH), 127.7 (CH), 127.6 (CH), 127.0 (C), 117.5 (CH), 116.5 (C), 116.1 (CH), 60.5 (CH), 56.2 (CH).



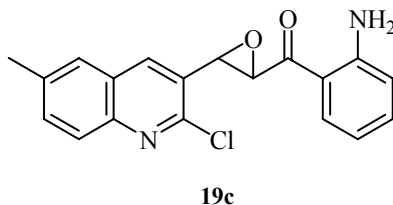
**(2-aminophényl)(3-(2-chloro-8-méthylquinoléin-3-yl) oxiran-2-yl) méthanone (19b):**



Rdt = 70%. T.fus = 156°C.

**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1635 (CO, cétone); **RMN**  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 8.09 (s, 1H), 7.73 (d, J = 7.9, 1H), 7.62 (d, J = 7.9, 1H), 7.52 (d, J = 7.1, 1H), 7.44-7.38 (m, 1H), 7.25 (t, J = 8.6, 1H), 6.64 (d, J = 7.9, 1H), 6.57 (t, J = 7.1, 1H), 6.46 (s, 2H), 4.38 (d, J = 1.8, 1H), 4.13 (d, J = 1.8, 1H), 2.70 (s, 3H). **RMN**  $^{13}\text{C}$   $\delta$  (ppm) (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 192.4 (C=O), 150.8 (C), 147.5 (C), 146.6 (C), 136.6 (C), 135.5 (CH), 135.3 (CH), 131.0 (CH), 130.6 (CH), 128.2 (C), 127.3 (CH), 127.0 (C), 125.6 (CH), 117.3 (CH), 116.5 (CH), 116.1 (CH), 60.6 (CH), 56.3 (CH), 17.8 ( $\text{CH}_3$ ).

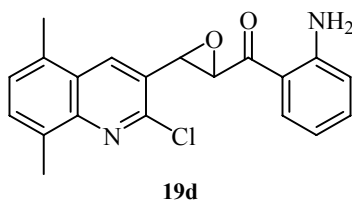
**(2-aminophényl)(3-(2-chloro-6-méthylquinoléin-3-yl) oxiran-2-yl) méthanone (19c):**



Rdt = 77%. T.fus = 162°C.

**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1624 (CO, cétone); **RMN**  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 8.06 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.5, 1H), 7.75 (d, J = 8.7, 1H), 7.56-7.52 (m, 2H), 7.26 (td, J = 8.2, 1.5, 1H), 6.65 (d, J = 8.2, 1H), 6.59 (t, J = 7.9, 1H), 6.36 (s, 2H), 4.38 (d, J = 1.8, 1H), 4.14 (d, J = 1.8, 1H), 2.48 (s, 3H). **RMN**  $^{13}\text{C}$   $\delta$  (ppm) (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 191.3 (C=O), 149.8 (C), 146.7 (C), 144.9 (C), 136.7 (C), 134.5 (CH), 133.5 (CH), 132.2 (CH), 129.6 (CH), 127.5 (C), 126.9 (CH), 126.0 (C), 125.6 (CH), 116.3 (CH), 115.5 (C), 115.1 (CH), 59.5 (CH), 55.2 (CH), 20.6 ( $\text{CH}_3$ ).

*(2-aminophényl)(3-(2-chloro-5,8-diméthylquinoléin-3-yl) oxiran-2-yl) méthanone (19d):*



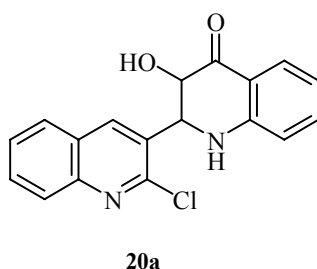
Rdt =89%. T.fus = 172°C.

**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1634 (CO, cétone); **RMN**  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 8.34 (s, 1H), 7.86 (d,  $J = 8.0$ , 1H), 7.51 (d,  $J = 8.0$ , 1H), 7.38-7.31 (m, 2H), 6.74 (d,  $J = 7.9$ , 1H), 6.68 (t,  $J = 8.0$ , 1H), 6.39 (s, 2H), 4.51 (d,  $J = 1.7$ , 1H), 4.23 (d,  $J = 1.7$ , 1H), 2.76 (s, 3H), 2.69 (s, 3H). **RMN**  $^{13}\text{C}$   $\delta$  (ppm) (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 191.3 (C=O), 149.8 (C), 146.1 (C), 146.0 (C), 134.4 (CH), 133.3 (C), 131.6 (C), 130.9 (CH), 129.7 (CH), 129.6 (CH), 126.7 (CH), 126.5 (C), 125.4 (C), 116.3 (CH), 115.5 (C), 115.0 (CH), 59.7 (CH), 55.4 (CH), 17.6 ( $\text{CH}_3$ ), 16.7 ( $\text{CH}_3$ ).

### 9. Synthèse des 3-hydroxy-2-quinol-3-yl-2,3-dihydroquinoléin-4(1H)-ones:

Le dérivé de la (2-aminophényl)(3-(2-chloroquinoléin-3-yl)oxiran-2-yl)méthanone est dissout dans un mélange MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL, (dans un rapport de 70/30). Le mélange est chauffé au reflux du solvant pendant 24h. Une fois revenu à la température ambiante, le mélange est extrait avec 50 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Le solvant est ensuite éliminé puis le résidu obtenu est chromatographié sur une colonne de gel de silice en utilisant le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  comme éluant.

*2,3-dihydro-3-hydroxy-2-(2-chloroquinol-3-yl)quinoléin-4(1H)-one (20a) :*

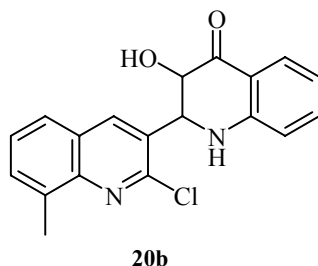


Rdt =56%. T.fus = 168°C.

**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1671 (CO, cétone); **RMN**  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 8.48 (s, 1H), 7.94 (d,  $J = 8.0$ , 1H), 7.82 (dd,  $J = 7.9, 1.2$ , 1H), 7.76 (d,  $J = 8.0$ , 1H), 7.69 (td,  $J = 8.1, 1.5$ , 1H), 7.51 (t,  $J = 8.0$ , 1H), 7.36 (t,  $J = 8.0$ , 1H), 6.82 (t,  $J = 8.0$ , 1H), 6.72 (d,  $J = 8.3$ , 1H), 5.18 (d,  $J = 13.8$ , 1H), 4.62-4.58 (m, 2H), 3.87 (s, 1H). **RMN**  $^{13}\text{C}$   $\delta$  (ppm) (75.4 MHz,

**CDCl<sub>3</sub>**) : 193.2 (C=O), 150.3 (C), 149.5 (C), 146.3 (C), 137.0 (CH), 135.3 (CH), 130.1 (CH), 128.7 (CH), 127.2 (CH), 126.9 (CH), 126.8 (C), 126.4 (CH), 126.0 (C), 118.3 (CH), 115.6 (C), 115.0 (CH), 73.9 (CH), 59.3 (CH).

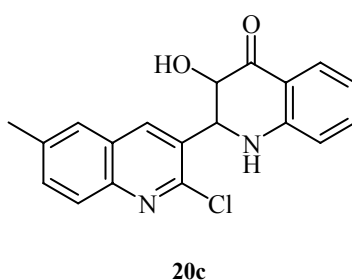
**2,3-dihydro-3-hydroxy-2-(2-chloro-8-méthylquinol-3-yl)quinoléin-4(1H)-one (20b):**



Rdt =49%. T.fus = 178°C.

**IR**  $\nu_{\max}$  (**KBr**) ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1665 (CO, cétone); **RMN** <sup>1</sup>H  $\delta$  (**ppm**) (**300 MHz, CDCl<sub>3</sub>**) : 8.54 (s, 1H), 7.95 (dd, J = 7.9, 1.3, 1H), 7.72-7.62 (m, 2H), 7.52-7.43 (m, 2H), 6.92 (t, J = 7.7, 1H), 6.82 (d, J = 7.9, 1H), 5.24 (d, J = 13.0, 1H), 4.74-4.69 (m, 2H), 3.94 (s, 1H), 2.80 (s, 3H). **RMN** <sup>13</sup>C  $\delta$  (**ppm**) (**75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>**) : 194.4 (C=O), 151.3 (C), 144.2 (C), 141.9 (C), 138.1 (CH), 136.5 (C), 136.3 (CH), 131.1 (CH), 129.2 (C), 127.9 (CH), 127.2 (CH), 127.1 (CH), 125.6 (C), 119.3 (CH), 116.6 (C), 116.0 (CH), 74.9 (CH), 42.7 (CH), 17.8 (CH<sub>3</sub>).

**2,3-dihydro-3-hydroxy-2-(2-chloro-6-méthylquinol-3-yl)quinoléin-4(1H)-one (20c):**

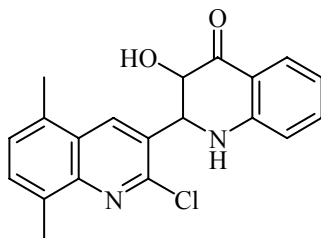


Rdt =51%. T.fus = 172°C.

**IR**  $\nu_{\max}$  (**KBr**) ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1670 (CO, cétone); **RMN** <sup>1</sup>H  $\delta$  (**ppm**) (**300 MHz, CDCl<sub>3</sub>**) : 8.43 (s, 1H), 7.89 (m, 2H), 7.59-7.29 (m, 3H), 6.90-6.83 (m, 2H), 5.15 (d, J = 12.8, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.67 (d, J = 12.8, 1H), 3.75 (s, 1H), 2.53 (s, 3H). **RMN** <sup>13</sup>C  $\delta$  (**ppm**) (**75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>**) : 194.3 (C=O), 151.4 (C), 145.7 (C), 137.7 (C), 137.5 (C), 137.4 (C), 136.3 (CH), 133.4 (CH), 129.5 (C), 128.2 (CH), 127.9 (CH), 127.6 (CH), 126.6 (C), 119.2 (C), 116.5 (CH), 116.0 (C),

74.9 (CH), 60.2 (CH), 21.6 (CH<sub>3</sub>). **HRMS (EI):** m/z [M<sup>+</sup>] Calculé pour C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>35</sup>Cl: 338.08221; trouvé: 338.0820.

**2,3-dihydro-3-hydroxy-2-(2-chloro-5,8-diméthylquinol-3-yl)quinoléin-4(1H)-one (20d):**



**20d**

Rdt = 53%. T.fus = 209°C.

**IR**  $\nu_{\max}$  (KBr) (cm<sup>-1</sup>) = 1678 (CO, cétone); **RMN** <sup>1</sup>H  $\delta$  (ppm) (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.57 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.3, 1H), 7.43-7.34 (m, 2H), 7.19-7.18 (m, 1H), 6.83 (t, J = 8.4, 1H), 6.76 (d, J = 8.3, 1H), 5.20 (d, J = 13.2, 1H), 4.71-4.63 (m, 2H), 3.82 (s, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.57 (s, 3H).

**RMN** <sup>13</sup>C  $\delta$  (ppm) (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 193.3 (C=O), 150.3 (C), 148.0 (C), 143.5 (C), 140.2 (C), (C), 135.3 (CH), 133.6 (CH), 133.3 (C), 131.4 (CH), 129.8 (CH), 127.6 (CH), 126.9 (C), 126.6 (C), 118.3 (CH), 115.7 (C), 115.0 (CH), 74.2 (CH), 59.6 (CH).

# *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-2k**), qui constituent notre matériau de base, sont aisément obtenus par réaction de cyclisation d'anilides correspondants en présence du réactif de Vilsmeier (DMF/POCl<sub>3</sub>), 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 d'analogues structuraux de produits naturels (flavonoïdes et leurs aza-analogues).

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. Deux approches ont été développées dans la première partie de ce manuscrit.

Une série de dérivés nouveaux de pyrrolidines polysubstituées *N*-hydrogénées fonctionnalisés de géométrie relative contrôlée, associée au motif quinoléine a été préparée. Ces composés (**9a-10j**) sont obtenus avec de bons rendements (50-82%) par une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire d'ylure d'azométhine stabilisé *N*-métallé, formé *in situ* par action de la triéthylamine sur le benzylidène aminoacétate de méthyle en présence de LiBr, à des dipolarophiles de structures diverses. En effet, les esters (**4a-4L**) et les cétones (**5a,5b**) quinoléiques  $\alpha,\beta$ -insaturés obtenus par des réactions de type Wittig ou apparentées (Horner–Wadsworth–Emmons), ou les dérivés de la 1-(phényl)-3-(2-chloroquinoléin-3-yl)prop-2-èn-1-one (chalcones **3a-3j**) obtenus par une réaction de condensation de Claisen-Schmidt (addition en milieu basique de dérivés de l'acétophénone aux 2-chloro-3-formylquinoléines), s'effectuent correctement et conduisent aux dérivés de la 3-(quinoléin-3-yl)pyrrolidine (NH) polysubstitués correspondants. On notera cependant que, dans la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire d'ylure d'azométhine aux divers dipolarophiles utilisés, la présence de groupement activant électroattracteur (ester ou cétone) en  $\alpha$  de la double liaison est indispensable pour la réaction de cyclisation.

La deuxième approche consiste en la génération *in situ* de l'ylure d'azométhine par une réaction de thermolyse d'aziridines *N*-alkylées. Ces précurseurs de dipôle-1,3, sont obtenus selon la séquence réactionnelle bromation/amination. En effet, l'addition de dibrome anhydre

aux esters et autres cétones quinoléiques  $\alpha,\beta$ -insaturées suivie d'une réaction d'amination (cyclohexylamine) conduit à un mélange d'aziridines *cis/trans* (**8a-8m**) dans un rapport 60/40 avec des rendements variables (de 45 à 74%). Portés au reflux du toluène en présence de DMAD, la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire conduit à un mélange de  $\Delta^2$ -pyrroline et de dérivé pyrrolique (**11a-11d**). On notera également qu'on obtient un mélange inséparable ou pas de réaction du tout, lors de l'utilisation d'autres amines tels : l'isopropylamine ou l'aniline en remplacement de la cyclohexylamine.

La deuxième partie de cette thèse porte sur la préparation de dérivés comportant le motif quinolye et analogues du point de vue structural aux flavonoïdes. Deux classes de composés ont été ciblées : Les analogues de flavonoïdes (flavanones et flavonols) et leurs aza-analogues. Ces deux types de composés sont obtenus par une réaction de cyclisation intramoléculaire de précurseurs directs, les 2'-hydroxychalcones ou les 2'-aminochalcones.

L'addition de dérivés de la 2-chloro-3-formylquinoléine à la 2-hydroxyacétophénone en présence de NaOH en milieu méthanolique conduit à un mélange de trois produits identifiés au céto-1,3 correspondant, à la 1-(2-hydroxyphényl)-3-(2-chloroquinolin-3-yl)prop-2-èn-1-one et au dérivé flavonoïdique correspondant (analogue de flavanone). L'objectif recherché étant la préparation de précurseurs directs, les 2'-hydroxychalcones, nous avons transformé les 2-chloro-3-formylquinoléines (**2a-2k**) en 2-méthoxy-3-formylquinoléines (**13a-13h**). Dès lors, l'addition de la 2-hydroxyacétophénone à ces composés en présence de Ba(OH)<sub>2</sub>/MeOH conduit aux 2'-hydroxychalcones correspondantes avec d'excellents rendements (73-90%).

L'addition d'acétate de sodium (5 eq.) aux dérivés de la 2'-hydroxychalcone (**14a-14h**) conduit, par une réaction de cyclisation intramoléculaire, à la formation de composés similaires du point de vue structural aux flavanones : les analogues de chroman-4-ones (**15a-15h**), alors qu'une réaction de type AFO (Algar-Flynn-Oyamada) mène aux analogues de 3-hydroxychromèn-4-ones (**16a-16e**) avec des rendements variables (30-61%).

Par contre, dans la deuxième approche, la préparation des aza-analogues, quelques dérivés de la 2-chloro-3-formylquinoléine ont été, directement et aisément convertis, en présence de la 2-aminoacétophénone, en 2'-aminochalcones (**17a-17e**) correspondantes, précurseurs directs des aza-analogues de flavonoïdes, avec de très bons rendements (74-87%). Soumises aux conditions de la réaction AFO (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/NaOH/ aq./THF), les 2'-aminochalcones sont transformées en 2,3-époxy-2'-aminochalcones correspondantes de géométrie *trans* (**19a-19d**) avec des rendements de 70 à 89%. Ces derniers, portés au reflux d'un mélange méthanol/eau (2/1), conduisent, par une réaction de cyclisation intramoléculaire, et avec des rendements de 49 à 56%, aux dérivés de la 3-hydroxy-2-(quinoléin-3-yl)-2,3-dihydroquinoléin-4(1H)one

(**20a-20d**) correspondantes. On notera également que ces composés présentent une stéréochimie relative 2,3-*trans* ( $J_{H_2H_3}=12.5\text{Hz}$ ).

Nous avons également exploré la réactivité des 2'-aminochalcones en présence de chlorure d'Indium comme catalyseur selon la procédure classique (chauffage au reflux du solvant et chauffage sur support solide « free solvent ») et sous irradiation micro-ondes sur support de gel de silice (solide) en présence du catalyseur ou sans.

Les résultats obtenus montrent, dans notre cas, une nette amélioration des rendements de la réaction de cyclisation intramoléculaire lors de l'utilisation de l'irradiation sur support solide.

En effet, un mélange de dérivé de la 2'-aminochalcone (**17a-17d**) et de gel de silice imprégné de chlorure d'Indium (20mol %, voir partie expérimentale), irradié dans un four à micro-ondes domestique ( $P = 90\text{ W}$ ) durant 5 minutes, conduit aux dérivés de la 2(-quinoléin-3-yl)-2,3-dihydroquinoléin-4(1H)-one correspondants (**18a-18-d**) avec un rendement notable (57-76%). Selon la procédure classique (chauffage au reflux de  $\text{CH}_3\text{CN}$ ), les rendements obtenus sont moindres (35-51%). On notera également, que la réaction sous irradiation micro-ondes sur gel de silice en absence de chlorure d'Indium donne des rendements similaires à ceux observés en présence de ce catalyseur.

Les structures de tous les composés préparés ont été élucidées par les méthodes spectroscopiques usuelles (IR, RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$ , MS), et par l'utilisation de techniques et autres méthodes d'analyse complémentaires tel que : HMBC, HMQC, NOESY ; ou la diffraction des Rayons X quand celles ci s'avèrent nécessaires pour la détermination de la stéréochimie des composés préparés.

Les résultats obtenus ouvrent de larges perspectives dans la préparation d'autres analogues de produits naturels de structures diversifiées (polyhydroxylés, aza-analogues...)

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 dans notre université.



# *Annexe*

## الملخص:

يهدف هذا العمل إلى الاصطناع العضوي لمركبات كينولينية جديدة تحتوي على حلقات غير متجانسة مثل: الأزريدين، البيروليدين، البيرول و تحضير بعض المشتقات الكينولينية ذات البنية الكيميائية المشابهة لمركبات طبيعية (الفلافانون، الفلافونون و الكينولون المشع). تهدف الإستراتيجية المتبعة إلى تحضير مركبات جديدة بإمكانها إظهار فعالية بيولوجية و تقييم مدى و طبيعة هذه الفعالية من خلال بحوث أخرى.

في الجزء الأول من هذا البحث تعرضنا إلى كيفية اصطناع مختلفه الديبولاروفيلات التي تحتوي على نواة الكينولين. في هذا الصدد قمنا بإتباع عدة طرق للحصول على هذه الوسائط ذات الوظيفة الألسنية. كما تم أيضا تحضير نوعين من بشارت ثنائيات القطب 1، 3 (إلير الأزوميتين). هذه المجموعة من الديبولاروفيلات و المركبات ثنائية القطب تعتبر المواد الأولية التي سيتم استعمالها لغرض تحضير المشتقات البيروليدينية.

مواصلة و تكميلا للأعمال السابقة التي قام بها فريق من مخبرنا، قمنا بتحضير مشتقات تحتوي على نواة الكينولين مرتبطة بحلقة خماسية المتعددة الاستبدال تحتوي على ذرة غير متجانسة (البيروليدين) عن طريق تفاعلات الإضافة الحلقية ثنائية القطب حيث قمنا بالاعتماد طريقتين لتشكل إلير الأزوميتين: الطريقة الأولى تعتمد على اصطناع إلير الأزوميتين انطلاقا من  $\alpha$ -أمينوأستر في وجود بروم الليثيوم في وسط قاعدي. إضافة الديبولاروفيل الكينولينية تؤدي إلى البيروليدينيات المستبدلة ذات الرابطة  $N-H$ .

تعتمد الطريقة الثانية على تشكيل إلير الأزوميتين انطلاقا من مشتقات الأزريدين الكينولينية و ذلك عن طريق فتح حلقة الأزريدين بواسطة التسخين. يتفاعل إلير الأزوميتين المتشكل مع الأستيلان ثنائي الميثيل أستر معطيا البيرول الموافق.

في الجزء الثاني من هذا البحث، قمنا بتحضير بعض المركبات ذات البنية الكيميائية المشابهة للفلافونويدات و التي تحتوي على نواة الكينولين. تم اصطناع الوسائط ذات الصيكل 2-امينوشالكون و 2-ميدروكسي شالكون انطلاقا من المركبات الكينولينية ذات الوظيفة الألدسيدية المعصرة في الفصل الأول. قمنا بمفاعلات هذه الوسائط و بالاعتماد على تفاعلات بسيطة للحصول على عدة أقسام من مركبات مشابهة للفلافونويدات (فلافانون، فلافونول و 3-ميدروكسي-2،3-ديميدروكينولي-4-أون).

في نفس السياق، قمنا بالاعتماد على طريقة جديدة لتحضير مشتقات 1، 2، 3، 4-تيترا ميدروكينولي-4-أون عبر تفاعل التحليق باستعمال تأثير الموجات المتوسطة المدى.

**مناقشة اللفظ:** الكينولين، تفاعلات الإضافة الحلقية ثنائية القطب، إلير الأزوميتين، فلافونويدات، المشابهات النترولوجينية للفلافونويدات، الفعالية البيولوجية.

## Résumé :

L'essentiel de ce travail repose sur la synthèse et l'élucidation structurale de dérivés nouveaux de la quinoléine associés à différents hétérocycles tels : l'aziridine, la pyrrolidine ou le pyrrole. Quelques analogues structuraux de produits naturels (flavanones, flavonols et tétrahydroquinolones), ont été préparés. L'objectif recherché est, d'une part de préparer des composés originaux potentiellement actifs et d'autre part, d'évaluer leur activité biologique.

Dans la première partie, nous avons décrit la synthèse de différents dipolarophiles incorporant le noyau quinolyle dans leurs structures. Plusieurs méthodes ont été adaptées à la préparation de ces intermédiaires synthétiques de type alcènyle. Deux précurseurs de dipôle-1,3 (ylure d'azométhine) ont, également, été préparés. Dipolarophiles et dipôles-1,3 représentent les matériaux de base pour l'ensemble du travail décrit dans ce premier volet.

En nous basant sur des travaux antécédents développés par notre équipe et des résultats obtenus, nous avons utilisé la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire pour la préparation d'autres classes de composés possédant le motif quinolyle associé à un hétérocycle à cinq chaînons polysubstitué possédant l'azote comme hétéroatome.

Dans ce contexte, nous avons développé deux méthodes. La génération de l'ylure d'azométhine N-métallé, à partir d' $\alpha$ -iminoesters en présence de LiBr et en milieu basique, constitue la première méthode. L'addition de dipolarophiles conduit à des pyrrolidines N-H polysubstituées. La seconde voie concerne la génération de l'ylure d'azométhine par ouverture du cycle aziridine, qui réagit avec le DMAD pour conduire à la formation de N-alkylpyrroles et de  $\Delta^2$ -pyrrolines correspondants.

Dans la deuxième partie, nous avons préparé quelques analogues structuraux de flavonoïdes contenant le noyau quinolyle à partir de précurseurs directs : les 2-hydroxy ou les 2-aminochalcones correspondantes. Ces composés conduisent, suivant une séquence réactionnelle adéquate mise au point préalablement, à différentes classes de composés analogues du point de vue structural aux flavanones, flavonols, et aux 3-hydroxy-2,3-dihydroquinoléin-4(1H)-ones. Une nouvelle approche utilisant l'irradiation micro-ondes, a été également explorée et utilisée avec succès dans la préparation de dérivés de 2,3-dihydroquinoléin-4(1H)-one quinoléïques.

**Mots clé :** quinoléine, cycloaddition 1,3-dipolaire, ylure d'azométhine, flavonoïdes, aza-analogues, activité biologique.

## Abstract

This manuscript describes the synthesis and structural elucidation of new quinoline derivatives associated to different heterocyclic eg. aziridine, pyrrolidine or pyrrole. Some structural analogues products of natural product (flavanones, flavonols and tetrahydroquinolones) have been prepared. The main objective of this work is the preparation of some new heterocyclic compounds with medicinal potential. The pharmacological actions of the new compounds will be inspected afterwards.

In the first part, we have described the synthesis of some dipolarophiles incorporating the quinoline moiety. Several methods were applied for the preparation of these synthetic intermediates. Two kinds of azomethine ylides have also been prepared. The dipolarophile and dipoles are the starting materials of our next investigations.

Our group have described the synthesis of some 3-pyrrolidinylquinoline derivatives from quinolyl  $\alpha,\beta$ -unsaturated esters. According to these results, we have prepared some new five membered heterocyclic derivatives linked to quinolyle unit that exploit [3 + 2] cycloaddition reactions of new azomethine ylides.

In this context, we have developed two methods. The first one consists on the generation of the *N*-metalated azomethine ylide from a  $\alpha$ -iminoesters in presence of LiBr in basic medium. The second one is based on the generation of azomethine ylides from the thermolysis of the aziridine ring, this entity react with DMAD to offer the corresponding *N*-alkylpyrroles.

In second part, we have reported the synthesis of new heterocyclic compounds with likely flavonoïd structures, by combining structures of chroman-4-one, 3-hydroxychromone, 2,3-dihydroquinoléin-4(1*H*)-one and 3-hydroxy-2,3-dihydroquinoléin-4(1*H*)-one with quinoline unit. The coupling of the above chemical entities with quinoline moiety might as well be envisioned to bring with some biological activities.

The synthesis of 2-hydroxy or 2-aminochalcones have been achieved from the quinoline derivatives prepared in the first part. These intermediates were utilized as synthetics precursors for the preparation of some new compounds that have a similar structure of the flavonoïds class (flavanone, flavonol, 3-hydroxy-2,3-dihydroquinoléin-4(1*H*)-one).

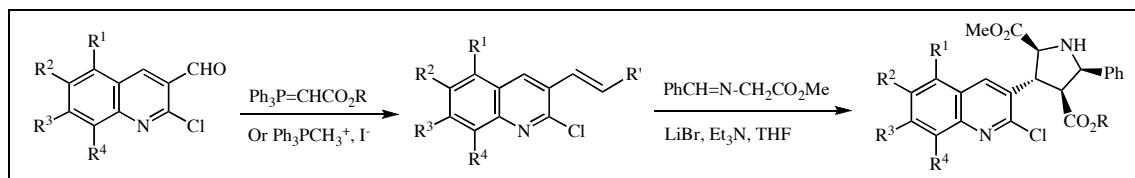
Next we have explored a new synthetic approach concerning the preparation of 2,3-dihydroquinolin-4-one derivatives through an intramolecular cyclization using a microwave irradiation.

**Key word:** quinoline, 1,3-dipolar cycloaddition, azomethine ylide, flavonoïds, aza-analogues, biological activities.

Abdelmalek Bouraiou<sup>1</sup>, Abdelmadjid Debache<sup>1</sup>, Salah Rhouati<sup>1</sup>, Bertrand Carboni<sup>2</sup>, Ali Belfaitah\*<sup>1</sup><sup>1</sup>Laboratoire des Produits Naturels d'Origine Végétale et de Synthèse Organique, Campus de Chaabat Ersas, Université Mentouri, Constantine, Algérie.<sup>2</sup>Sciences Chimiques de Rennes, UMR 6226 CNRS-Université de Rennes 1, Bat 10 A, Campus de Beaulieu, 35042 Rennes CEDEX, France.

E-mail: Bertrand.Carboni@univ-rennes1.fr

Received January 29, 2007



Some new polysubstituted 3-pyrrolidinylquinoliny derivatives were prepared by 1,3 dipolar cycloadditions of an azomethine ylide, generated *in situ* from benzylideneimine of methylglycinate and triethylamine in the presence of LiBr, to quinolyl  $\alpha,\beta$ -unsaturated esters

*J. Heterocyclic Chem.*, **45**, 329 (2008).

## INTRODUCTION

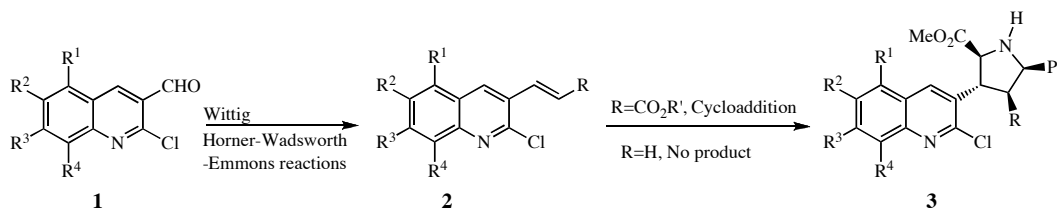
Quinolines are an important group of heterocyclic compounds, in which 2-chloro-3-formylquinolines occupy a prominent position as key intermediates for further annelation and various functional group interconversion [1]. In recent years, significant advances were made in this area, mainly in relation with the biological activities of quinoline derivatives as antibiotic [2], anti-inflammatory [3], analgesic [4] and antitumoral [5]. On the other hand, 1,3-dipolar cycloaddition is one of the simplest approaches for the construction of five-membered rings [6]. The ease of generation of these 1,3-dipoles, coupled with a high regio and stereoselectivity, led to a number of syntheses which utilize such a reaction as the key step. In particular, the *in situ* generated N-metallated azomethine ylides are high reactive species, which react with suitably activated dipolarophiles to afford the corresponding polysubstituted N-H pyrrolidine derivatives [7]. Asymmetric versions of these [3+2] cycloadditions have been also recently reported [8]. In recent years, we have developed a program devoted to the

synthesis and biological evaluation of quinoliny derivative [9]. In a continuation of our efforts in this area, we report here an efficient and straightforward procedure for the preparation of polysubstituted 3-pyrrolidinylquinolines *via* a 1,3-dipolar cycloaddition of stabilized N-metallated azomethine ylides to the corresponding quinolyl  $\alpha,\beta$ -unsaturated esters (Scheme 1) [10].

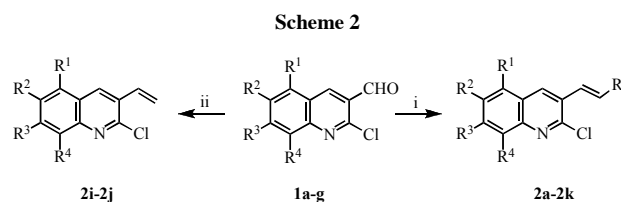
## RESULTS AND DISCUSSION

The syntheses of the starting (*E*)-quinoliny  $\alpha,\beta$ -unsaturated ester derivatives **2a-2h** were carried out from the aldehydes **1** *via* a Horner-Wadsworth-Emmons reaction using trialkylphosphonoacetates. Higher yields and purities were obtained compared with those previously reported with stabilized phosphonium ylides (Scheme 2) [10,11]. The rapid entry and the high stereoselectivity of this method demonstrate the utility of this variant, which has the additional advantage of producing a water-soluble phosphate salt  $\text{PO}(\text{OR})_2\text{ONa}$  as by-product, easily removed *via* aqueous extraction [12]. Compounds **2i-2j** were obtained from triphenylmethylene phosphorane by a modification of the previously reported procedure [13].

Scheme 1



Synthesis of 3-pyrrolidinylquinolines derivatives



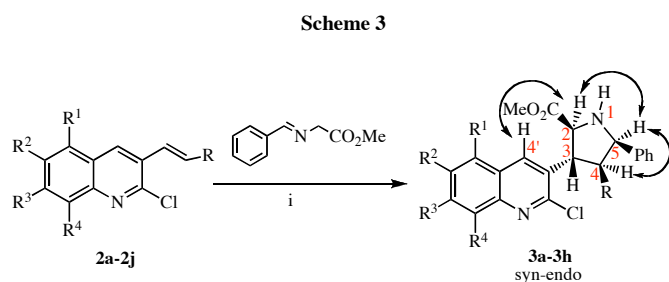
**Reagents and conditions:** (i)  $(EtO)_2POCH_2R$ , NaH, Dimethoxyethane, 1.5h, reflux; (ii)  $Ph_3PCH_3^+I^-$ , *tert*-BuOK, THF, rt.

**Table 1**  
Synthesis of alkenyl quinolines derivatives

Entry	Compound	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R	Yield (%) <sup>a</sup>
1	<b>2a</b>	H	H	Me	H	CO <sub>2</sub> Me	70
2	<b>2b</b>	H	H	H	H	CO <sub>2</sub> Me	66
3	<b>2c</b>	H	H	OMe	H	CO <sub>2</sub> Me	74
4	<b>2d</b>	H	OCH <sub>2</sub> O	H	H	CO <sub>2</sub> Et	69
5	<b>2e</b>	H	H	H	Me	CO <sub>2</sub> Et	54
6	<b>2f</b>	Me	H	H	Me	CO <sub>2</sub> Me	93
7	<b>2g</b>	H	Me	H	H	CO <sub>2</sub> Me	87
8	<b>2h</b>	H	H	H	H	CO <sub>2</sub> Et	70
9	<b>2i</b>	H	H	H	H	H	74
10	<b>2j</b>	H	Me	H	H	H	68

<sup>a</sup> Yields of isolated products.

Having in hand the starting alkenes **2**, we then turned our attention to the synthesis of the cycloadducts. Among the various routes available to prepare N-metalled azomethine ylides, we choose an *in situ* generation from benzylidene-imine of methyl glycinate [14], lithium bromide as catalyst and triethylamine as a base (Scheme 3) [15]. The reaction was conducted at room temperature in dry THF and afforded new pyrrolidines **3a–3g** in good yields as single diastereoisomer, with no evidence in the crude products of any others by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy or by T.L.C. The presence of the ester group is essential, since no adducts were detected with the monosubstituted alkene **2h–2i** (Table 2).



**Reagents and conditions:** (i) LiBr, Et<sub>3</sub>N, THF, rt.

The structure of compound **3a** was elucidated by detailed NMR studies. The <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR assignments were made on the basis of high-field one and two-dimensional methods (HMBC, HSQC, COSY, and NOESY H, H). The shielding of the protons of the C-4-CO<sub>2</sub>Me ( $\delta = 3.17$  ppm) by the adjacent phenyl group

confirms the regiochemistry (2, 4-dicarboxylate structure) and demonstrated the 4, 5-*cis* configuration relationship. The relative configurations of the other carbon atoms were established by <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H-COSY and NOESY experiments. The intensive NOESY cross-peaks proved the 2, 4, 5 *cis* configuration of the pyrrolidinyl ring protons (Scheme 3). The stereochemical course of this cycloaddition is therefore in agreement with an *endo* cycloadduct of the *syn* form of N-lithiated azomethine ylide [15, 16].

**Table 2**  
Synthesis of 3-pyrrolidinylquinolines derivatives

Entry	Pyrrolidine	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R	Yield (%) <sup>a</sup>
1	<b>3a</b>	H	H	Me	H	CO <sub>2</sub> Me	74
2	<b>3b</b>	H	H	H	H	CO <sub>2</sub> Et	70
3	<b>3c</b>	H	H	OMe	H	CO <sub>2</sub> Me	82
4	<b>3d</b>	H	OCH <sub>2</sub> O	H	H	CO <sub>2</sub> Et	71
5	<b>3e</b>	H	H	H	Me	CO <sub>2</sub> Et	61
6	<b>3f</b>	Me	H	H	Me	CO <sub>2</sub> Me	50
7	<b>3g</b>	H	Me	H	H	CO <sub>2</sub> Me	79
8	<b>3h</b>	H	H	H	H	H	0
9	<b>3i</b>	H	Me	H	H	H	0

<sup>a</sup> Yields of isolated products.

The configurations of the other quinolyl derivatives **3b–3g** were established by analogy and by comparison of their <sup>1</sup>H NMR spectra with those of **3a**.

In summary, we have reported a practical and efficient synthesis of 3-pyrrolidinylquinoline derivatives in good yields. Careful structural analysis confirms an *endo* approach during the cycloaddition step. The presence of the versatile ester and iminochloride functionalities would be of great help for further annelation processes. Work is currently being undertaken in our laboratory to explore the scope and limitation of this route for the construction of new enantioenriched pyrrolidinylquinolines and derivatives.

**Table 3**

Significant <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C NMR chemical shifts, selected H-H coupling NOE and HMBC connectivities for **3a**.

	$\delta^1H$ (mJ)	$\delta^{13}C$	<sup>1</sup> H{ <sup>1</sup> H} n.O.e <sup>a</sup>	<sup>1</sup> H, <sup>1</sup> H COSY	<sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C HMBC
H-2	4.23 (d,8.3)	66.7	H-5, H-4', 2-CO <sub>2</sub> Me	4.51	2-CO <sub>2</sub> , C-3', C-4, C-3
H-5	4.89 (d,8.5)	65.5	H-2, H-6 Ar, H-2Ar	3.65	4-CO <sub>2</sub> , C-1Ar, C-4, C-3
H-4	3.65 (t, .8)	58.0	H-2, H-4'	4.51, 4.89	4-CO <sub>2</sub> , C-1Ar, C-3', C-2, C-5, C-3
H-3	4.51 (t,7.7)	49.6	H-4'	4.23, 3.65	2-CO <sub>2</sub> , 4-CO <sub>2</sub> , C-2', C-4', C-3', C-2, C-5, C-4

<sup>a</sup>: Obtained by 2D-NOESY spectroscopy.

**Acknowledgements.** We thank ANDRS (Agence National pour le Développement de la Recherche en Santé) and MESRES (Ministère de l'enseignement supérieur de la recherche scientifique) for partial financial support.

## EXPERIMENTAL

THF was freshly distilled from sodium/benzophenone, POCl<sub>3</sub> and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> from P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, DMF was kept for few hours over CaCl<sub>2</sub> and distilled from CaO and dimethoxyethane from NaH. Melting points were determined on a Electrothermal Digital Melting Points Apparatus IA 9200 and are uncorrected. IR spectra were performed on Shimadzu FT IR-8201 PC spectrophotometer and Perkin Elmer Spectrum One (FT-IR) spectrophotometer with a universal ATR sampling accessory. NMR spectra were recorded in CDCl<sub>3</sub> on a Bruker Avance DPX250 or Bruker Avance DMX300 spectrometer. Chemical shifts ( $\delta$ ) are given in ppm and J values in Hertz (Hz). Flash column chromatography was performed on Merck silica gel (60, particle size 0.063-0.2 mm) using CHCl<sub>3</sub> or CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> as eluent. Thin layer chromatography (TLC) was carried out on precoated Merck silica gel aluminium sheets 60 F<sub>254</sub>. HRMS data were obtained on spectrometer MAT 311 (Centre Régional de Mesures Physiques de l'Ouest). Low resolution mass spectra were recorded on a Finnigan PolarisQ ion trap mass spectrometer using electron impact (EI) ionization mode at 70 eV and a Finnigan LCQ ion trap mass spectrometer (ESI).

Substituted 2-chloroquinolyl-3-carbaldehydes **1a-1g** have been synthesized according to reported methods [9].

**Preparation of quinolinyl  $\alpha,\beta$ -unsaturated esters 2a-2h via Horner-Wadsworth-Emmons reactions.** To a suspension of 50 % sodium hydride dispersion in mineral oil (26 mg, 1.1 mmol) placed in 20 mL of 1, 2-dimethoxyethane, was added, at 0°C through the pressure-equalizing dropping funnel and over a 20 minutes period, (231 mg, 1.1 mmol) of methyl-diethylphosphonoacetate. The ice bath was then removed, and the contents were allowed to cool to room temperature. The reaction mixture was kept, under stirring at room temperature, for 30 minutes and (192 mg, 1 mmol) of 2-chloro-3-formylquinoline **1a** was added in one portion. The mixture was refluxed for 1.5 hours. After cooling, water was added and the residue was extracted threefold with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 mL). The organic layers were separated and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The solvent was removed under reduced pressure to afford the desired  $\alpha,\beta$ -unsaturated ester derivative.

Spectroscopic results and physical properties of **2a-2e** and **2g-2h** are in full agreement with those previously described [9, 10].

**Methyl (E)-3-(2-chloro-5, 8-dimethylquinolin-3-yl)acrylate (2f).** 150 mg (0.54 mmol) of compound **2f** was prepared according to the general procedure and obtained as white solid; mp 122°C; ir (KBr): 1710 cm<sup>-1</sup> (C=O, ester); <sup>1</sup>H nmr (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.51 (1H, s, Ar), 8.19 (1H, d, *J* = 16.0,  $\beta$ -H), 7.52 (1H, d, *J* = 8.9, Ar), 7.30 (1H, d, *J* = 8.5, Ar), 6.62 (1H, d, *J* = 16.0,  $\alpha$ -H), 3.96 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 2.75 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.72 (3H, s, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C nmr (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  166.4 (CO), 148.4 (C), 147.5 (C), 140.1 (CH), 136.6 (C), 134.5 (C), 132.9 (CH), 132.7 (C), 131.4 (CH), 127.8 (CH), 121.7 (CH), 126.2 (C), 52.0 (CH<sub>3</sub>), 18.5 (CH<sub>3</sub>), 17.6 (CH<sub>3</sub>). HRMS (EI): *m/z* [M<sup>+</sup>] Calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub>Cl: 275.0713; found: 275.0711. MS *m/z* (EI) (rel. intensity %) 275 (M<sup>+</sup>, 15), 244 (5), 241 (16), 240 (100), 225 (12), 224 (6), 212 (13), 197 (7), 180 (10), 154 (5), 153 (9), 152 (13), 151 (6), 127 (7), 115 (6), 101 (6), 90 (13), 89 (11), 77 (12), 76 (15), 75 (6), 63 (6). Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub>Cl: C, 65.34; H, 5.12; N, 5.08. Found: C, 65.08; H, 5.51; N, 4.80.

**General procedure for preparation of vinylquinolines 2i-2j.** To a suspension of methyltriphenylphosphonium iodide (1.010 g, 2.5 mmol) in dry THF (5 mL) was added (561 mg, 5

mmol) of potassium *tert*-butoxide. After 5 minutes, a solution of 2-chloroquinolyl-3-carbaldehyde **1a** (192 mg, 1 mmol) in THF (2ml) was added dropwise. The resulting mixture was stirred at room temperature for 10 minutes, then diluted with water (10 mL) and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL). The organic layer was washed twice with water (5 mL), brine (5 mL) and dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated *in vacuo* to give a residue which was purified by flash chromatography on silica gel using CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> as eluent.

**2-Chloro-3-vinylquinoline (2i).** mp 60°C; IR (KBr): 1616, 1566, 918, 987 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H nmr (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.25 (1H, s, Ar), 8.02 (1H, d, *J* = 8.4, Ar), 7.80 (1H, d, *J* = 7.2, Ar), 7.69 (1H, ddd, *J* = 8.4, 7.2, 1.5, Ar), 7.58 (1H, ddd, *J* = 8.5, 7.2, 1.5, Ar), 7.18 (1H, dd, *J* = 17.6, 11, CH=), 5.80 (1H, d, *J* = 17.3, =CH), 5.50 (1H, d, *J* = 11.2, =CH); <sup>13</sup>C nmr (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  149.8 (C), 146.9 (C), 138.8 (CH), 134.2 (CH), 132.3 (CH), 128.1 (C), 127.5 (CH), 127.3 (CH), 127.1 (CH), 122.3 (C), 118.6 (CH<sub>2</sub>). HRMS (EI): *m/z* [M<sup>+</sup>] Calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>N<sup>35</sup>Cl: 189.0345; found: 189.0342; MS: *m/z* (EI) (rel. intensity %) = 191 (32), 190 (12), 189 (100), 155 (10), 154 (88), 153 (25), 152 (10), 128 (13), 127 (52), 126 (21), 101 (12), 99 (5), 95 (5), 77 (29), 76 (19), 75 (15), 64 (13), 63 (25), 51 (17), 50 (11). Calcd for C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>NCl: C, 69.67; H, 4.25; N, 7.39. Found: C, 69.72; H, 4.68; N, 7.03.

**2-Chloro-6-methyl-3-vinylquinoline (2j).** mp 120°C °C; IR (KBr): 1724, 1694, 1654, 1691, 1521, 1173, 783 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H nmr (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.20 (1H, s, Ar), 7.80 (1H, d, *J* = 8.4, Ar), 7.60-7.50 (2H, m, Ar), 7.20 (1H, dd, *J* = 17.6, 11.1, HC=), 5.83 (1H, d, *J* = 17.1, =CH), 5.50 (1H, d, *J* = 11.2, =CH), 2.55 (3H, s, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C nmr (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  148.9 (C), 145.6 (C), 137.1 (CH), 133.6 (C), 132.5 (CH), 132.4 (C), 130.3 (CH), 127.8 (CH), 127.4 (CH), 126.3 (C), 118.2 (CH<sub>2</sub>), 21.5 (CH<sub>3</sub>). Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>NCl: C, 70.77; H, 4.95; N, 6.88. Found: C, 71.28; H, 5.22; N, 6.71.

**Synthesis of quinolinyl pyrrolidine derivatives 3a-3h.** To lithium bromide (130 mg, 1.5 mmol) dissolved in dry THF (20 mL) were added, under stirring at room temperature, benzylideneimine of methyl glycinate (177 mg, 1 mmol) [14], freshly distilled Et<sub>3</sub>N (101 mg, 1.2 mmol) and alkenylquinoline **2** (1 mmol). The reaction mixture was kept, under stirring at room temperature, for 48 hours (the progress of the reaction was monitored by TLC). Ether (15 mL) was added followed by 10 mL of saturated aqueous solution of NH<sub>4</sub>Cl. The organic layer was separated and dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography on silica gel using CHCl<sub>3</sub> as eluent.

**Dimethyl (2S\*,3R\*,4S\*,5R\*) 3-(2-chloro-7-methylquinolin-3-yl)-5-phenylpyrrolidine-2,4-dicarboxylate (3a).** mp 159 °C; IR (ATR): 1718, 1710, 1627, 1494, 1433, 1251, 1194, 1038, 734 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H nmr (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.16 (1H, s, Ar), 7.79 (1H, s, Ar), 7.72 (1H, d, *J* = 8.5, Ar), 7.28-7.42 (6H, m, Ar), 4.89 (1H, d, *J* = 8.5, 5-H), 4.51 (1H, t, *J* = 7.7, 3-H), 4.23 (1H, d, *J* = 8.3, 2-H), 3.75 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.65 (1H, t, *J* = 7.8, 4-H), 3.17 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.17 (1H, br s, NH), 2.65 (3H, s, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C nmr (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  173.1 (C, 2-CO<sub>2</sub>), 172.2 (C, 4-CO<sub>2</sub>), 151.1 (C, C-2'), 147.3 (C, C-9'), 141.5 (C, C-7'), 139.2 (C, C-1Ar), 137.0 (CH, C-4'), 131.2 (C, C-3'), 130.0 (CH, C-6'), 128.7 (2xCH, C-3 Ar, C-5 Ar), 128.5 (CH, C-4 Ar), 128.3 (CH, C-8'), 127.6 (CH, C-5'), 127.3 (2xCH, C-2 Ar, C-6 Ar), 125.7 (C, C-10'), 66.7 (CH, C-2), 65.5 (CH, C-5), 58.0 (CH, C-4), 52.9 (2-OCH<sub>3</sub>), 51.9 (4-OCH<sub>3</sub>), 49.6 (CH, C-3), 22.3 (CH<sub>3</sub>); HRMS (EI): *m/z* [M<sup>+</sup>]

Calcd. for  $C_{24}H_{23}N_2O_4^{35}Cl$ : 438.1346; found: 438.1358. MS (ESI):  $m/z$  439.1 ( $MH^+$ , 100), 407 (31), 379 (64), 347 (17), 319 (43), 283 (8), 230 (5), 178 (4), 121 (46). Calcd for  $C_{24}H_{23}N_2O_4Cl$ : C, 65.68; H, 5.28; N, 6.38. Found: C, 65.41; H, 5.44; N, 6.05.

**4-Ethyl-2-methyl (2S\*,3R\*,4S\*,5R\*) 3-(2-chloroquinolin-3-yl)-5-phenylpyrrolidine-2,4-dicarboxylate (3b)**. mp 95°C; IR (ATR): 1740, 1712, 1563, 1489, 1364, 1172, 1028, 746  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  nmr (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.23 (1H, s, Ar), 8.03 (1H, d,  $J = 8.1$ , Ar), 7.85 (1H, d,  $J = 7.3$ , Ar), 7.74 (1H, td,  $J = 7.7, 1.5$ , Ar), 7.59 (1H, td,  $J = 7.7, 1.1$ , Ar), 7.28-7.44 (5H, m, Ar), 4.91 (1H, d,  $J = 8.5, 5-H$ ), 4.55 (1H, t,  $J = 7.9, 3-H$ ), 4.24 (1H, d,  $J = 8.3, 2-H$ ), 3.76 (3H, s,  $OCH_3$ ), 3.61-3.67 (3H, m,  $-CH_2-$ , 4-H), 3.10 (1H, br s, NH), 0.78 (3H, t,  $J = 7.1, CH_3$ );  $^{13}C$  nmr (75.4 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  173.0 (C=O), 171.6 (C=O), 151.3 (C), 147.1 (C), 139.2 (C), 137.3 (CH), 132.4 (C), 130.9 (CH), 128.7 (2xCH), 128.3 (CH), 127.8 (2xCH), 127.7 (C), 127.5 (CH), 127.4 (2xCH), 66.7 (CH, C-2), 65.5 (CH, C-5), 61.1 ( $CH_2$ ), 58.1 (CH, C-4), 52.9 ( $OCH_3$ ), 51.9 ( $CH_3$ ), 49.6 (CH, C-3), 13.9 ( $CH_3$ ). Calcd for  $C_{24}H_{23}N_2O_4Cl$ : C, 65.68; H, 5.28; N, 6.38. Found: C, 65.36; H, 5.35; N, 6.25.

**Dimethyl (2S\*,3R\*,4S\*,5R\*) 3-(2-chloro-7-methoxyquinolin-3-yl)-5-phenylpyrrolidine-2,4-dicarboxylate (3c)**. mp 124-125°C; IR (ATR): 3413 (NH), 1739 and 1717 (CO, esters)  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  nmr (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.40 (1H, s, Ar), 7.72 (1H, d,  $J = 8.9$ , Ar), 7.60 (1H, d,  $J = 2.5$ , Ar), 7.48-7.23 (5H, m, Ar), 7.20 (1H, dd,  $J = 8.9, 2.5$ , Ar), 5.00 (1H, d,  $J = 8.4, 5-H$ ), 4.50 (1H, m, 3-H), 4.36 (1H, d,  $J = 8.2, 2-H$ ), 3.94 (1H, br s, NH), 3.94 (3H, s,  $OCH_3$ ), 3.75 (3H, s,  $OCH_3$ ), 3.80 (1H, m, 4-H), 3.25 (3H, s,  $OCH_3$ );  $^{13}C$  nmr (75.4 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  173.2 (C=O), 171.0 (C=O), 151.2 (C), 148.9 (C), 146.7 (C), 141.4 (C), 136.7 (CH), 131.9 (CH), 130.1 (C), 129.7 (C), 128.6 (2xCH), 128.4 (CH), 127.2 (2xCH), 125.2 (CH), 106.2 (CH), 65.5 (CH), 64.4 (CH), 56.7 (CH), 55.5 ( $OCH_3$ ), 52.7 ( $OCH_3$ ), 51.8 ( $OCH_3$ ), 48.4 (CH); HRMS (EI):  $m/z$  [ $M^+$ ] Calcd. for  $C_{24}H_{23}N_2O_5^{35}Cl$ : 454.1295; found: 454.1305. Calcd for  $C_{24}H_{23}N_2O_5Cl$ : C, 63.37; H, 5.10; N, 6.16. Found: C, 63.02; H, 5.58; N, 5.85.

**4-Ethyl 2-methyl-(2S\*,3R\*,4S\*,5R\*)-3-(6-chloro[1,3]dioxolo-[4,5-g]quinolin-7-yl)-5-phenylpyrrolidine-2,4-dicarboxylate (3d)**. mp 134-136°C; IR (ATR): 1739, 1714, 1457, 1172, 1040, 952, 745, 696  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  nmr (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.99 (1H, s, Ar), 7.28-7.35 (6H, m, Ar), 7.06 (1H, s, Ar), 6.13 (2H, s,  $O-CH_2-O$ ), 4.89 (1H, d,  $J = 8.5, 5-H$ ), 4.46 (1H, t,  $J = 7.9, 3-H$ ), 4.20 (1H, d,  $J = 8.5, 2-H$ ), 3.75 (3H, s,  $OCH_3$ ), 3.60-3.66 (3H, m,  $O-CH_2-$ , 4-H), 2.85 (1H, br s, NH), 0.77 (3H, t,  $J = 7.1, CH_3$ );  $^{13}C$  nmr (75.4 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  173.1 (C=O), 171.7 (C=O), 151.9 (C), 148.9 (C), 145.4 (C), 139.3 (C), 136.1 (C), 130.1 (C), 128.7 (2xCH), 128.3 (CH), 127.5 (2xCH), 124.8 (C), 105.3 (CH), 102.7 (CH), 102.4 (CH), 101.2 ( $CH_2$ ), 66.6 (CH, C-2), 65.8 (CH, C-5), 61.1 ( $CH_2$ ), 57.9 (CH, C-4), 52.9 ( $OCH_3$ ), 49.6 (CH, C-3), 13.9 ( $CH_3$ ). Calcd for  $C_{25}H_{23}N_2O_6Cl$ : C, 62.18; H, 4.80; N, 5.80. Found: C, 62.38; H, 4.92; N, 5.65.

**4-Ethyl-2-methyl-(2S\*,3R\*,4S\*,5R\*)-3-(2-chloro-8-methylquinolin-3-yl)-5-phenyl pyrrolidine-2,4-dicarboxylate (3e)**. mp 163°C; IR (ATR): 1738, 1715, 1458, 1356, 1175, 1058, 722, 654  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  nmr (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.20 (1H, s, Ar), 7.68 (1H, d,  $J = 7.7$ , Ar), 7.58 (1H, d,  $J = 6.9$ , Ar), 7.28-7.50 (6H, m, Ar), 4.93 (1H, d,  $J = 8.4, 5-H$ ), 4.55 (1H, t,  $J = 7.8, 3-H$ ), 4.28 (1H, d,  $J = 8.5, 2-H$ ), 3.77 (3H, s,  $OCH_3$ ), 3.55-3.77 (3H, m,  $O-CH_2-$ , 4-H), 3.43 (1H, br s, NH), 2.78 (3H, s,  $CH_3$ ), 0.79 (3H, t,  $J = 7.1, CH_3$ );  $^{13}C$  nmr (75.4 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  173.1 (C=O), 171.6 (C=O), 150.2 (C), 146.3 (C), 139.1 (C), 137.5 (CH), 136.9

(C), 131.9 (C), 130.9 (CH), 128.8 (2xCH), 128.3 (CH), 127.7 (C), 127.5 (2xCH), 127.5 (CH), 125.6 (CH), 66.6 (CH, C-2), 65.5 (CH, C-5), 61.1 ( $CH_2$ ), 58.1 (CH, C-4), 53.0 ( $OCH_3$ ), 49.6 (CH, C-3), 18.1 ( $CH_3$ ), 13.9 ( $CH_3$ ); HRMS (EI):  $m/z$  [ $M^+$ ] Calcd. for  $C_{25}H_{25}N_2O_4^{35}Cl$ : 452.1502; found: 452.1514. MS (ESI):  $m/z$  453.4 ( $MH^+$ , 100%), 407 (41), 393 (39), 379 (15), 347 (18), 319(39), 283 (6), 230 (3), 178 (3), 121 (44), 91 (1). Calcd for  $C_{25}H_{25}N_2O_4Cl$ : C, 66.30; H, 5.56; N, 6.18. Found: C, 66.36; H, 5.70; N, 6.36.

**Dimethyl-(2S\*,3R\*,4S\*,5R\*)-3-(2-chloro-5,8-dimethylquinolin-3-yl)-5-phenylpyrrolidine-2,4-dicarboxylate (3f)**. mp 126°C; IR (ATR): 1741, 1713, 1584, 1431, 1378, 1169, 1093, 828, 757, 701  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  nmr (300MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.31 (1H, s, Ar), 7.28-7.45 (7H, m, Ar), 4.95 (1H, d,  $J = 8.5, 5-H$ ), 4.54 (1H, t,  $J = 8.1, 3-H$ ), 4.32 (1H, d,  $J = 8.6, 2-H$ ), 3.77 (3H, s,  $OCH_3$ ), 3.76 (1H, t,  $J = 8.1, 4-H$ ), 3.19 (3H, s,  $OCH_3$ ), 3.15 (1H, br s, NH), 2.74 (3H, s,  $CH_3$ ), 2.68 (3H, s,  $CH_3$ );  $^{13}C$  nmr (75.4 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  173.1 (C=O), 172.1 (C=O), 149.6 (C), 146.7 (C), 139.3 (C), 134.7 (C), 132.3 (C), 131.0 (C), 130.7 (CH), 128.8 (2xCH), 128.4 (CH), 128.0 (CH), 127.6 (CH), 127.4 (2xCH), 127.1 (C), 66.7 (CH, C-2), 65.5 (CH, C-5), 58.1 (CH, C-4), 52.9 ( $OCH_3$ ), 51.9 ( $OCH_3$ ), 49.9 (CH, C-3), 19.0 ( $CH_3$ ), 18.1 ( $CH_3$ ); HRMS (EI):  $m/z$  [ $M^+$ ] Calcd. for  $C_{25}H_{25}N_2O_4^{35}Cl$ : 452.1502; found: 452.1514. MS (ESI):  $m/z$  453.3 ( $MH^+$ , 100%), 421 (39), 393 (62), 361 (20), 333 (34), 297(7), 244(3), 178(2), 121 (43), 91 (1).  $C_{25}H_{25}N_2O_4Cl$ : C, 66.30; H, 5.56; N, 6.18. Found: C, 66.17; H, 5.71; N, 6.03.

**Dimethyl-(2S\*,3R\*,4S\*,5R\*)-3-(2-chloro-6-methylquinolin-3-yl)-5-phenylpyrrolidine-2,4-dicarboxylate (3g)**. mp 50°C; IR (ATR): 1740, 1727, 1592, 1434, 1166, 1042, 823, 760, 694  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  nmr (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.13 (1H, s, Ar), 7.92 (1H, d,  $J = 8.5$ , Ar), 7.58 (2H, m, Ar), 7.35 (5H, m, Ar), 4.90 (1H, d,  $J = 8.5, 5-H$ ), 4.52 (1H, t,  $J = 7.3, 3-H$ ), 4.25 (1H, d,  $J = 8.3, 2-H$ ), 3.76 (3H, s,  $OCH_3$ ), 3.66 (1H, dd,  $J = 8.4, 7.1, 4-H$ ), 3.18 (3H, s,  $OCH_3$ ), 2.98 (1H, br s, NH), 2.55 (3H, s,  $CH_3$ );  $^{13}C$  nmr (75.4 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  173.1 (C=O), 172.1 (C=O), 150.2 (C), 145.7 (C), 139.2 (C), 137.8 (C), 136.7 (CH), 133.2 (CH), 132.1 (C), 128.8 (2xCH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 127.7 (C), 127.3 (2xCH), 126.6 (CH), 66.6 (CH, C-2), 65.5 (CH, C-5), 58.0 (CH, C-4), 52.9 ( $OCH_3$ ), 51.9 ( $OCH_3$ ), 49.6 (CH, C-3), 22.0 ( $CH_3$ ). Calcd for  $C_{24}H_{23}N_2O_4Cl$ : C, 65.68; H, 5.28; N, 6.38. Found: C, 66.05; H, 5.58; N, 6.13.

## REFERENCES

- [1] (a) Larsen R.-D.; Cai, D. in *Science of Synthesis*, Black, D. Ed., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2005, Vol 15, pp 389-550; (b) Michael, J.-P. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 650. (c) Kouznetsov, V.-V.; Mendez, L.-Y.; Gomez, C.-M. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 141. (d) Meth-Cohn, O. *Heterocycles* **1993**, *35*, 539.
- [2] (a) Mahamoud, A.; Chevalier, J.; Davin-Regli, A.; Barbe, J.; Pages, J. M. *Curr. Drug Targ.* **2006**, *7*, 843. (b) Phillips, O.-A. *Curr. Op. Invest. Drugs* **2005**, *6*, 768. (c) Segev, S.; Rubinstein, E. *Handbook Exper. Pharm.* **1998**, *127*, 454. (d) Jackson, A.; Meth-Cohn, O. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1995**, 1319. (e) Kansagra, B.-P.; Bahatt, H.-H.; Parikh, A.-R. *Indian J. Heterocycl. Chem.* **2000**, *10*, 5.
- [3] (a) Chen, Y.-L.; Zhao, Y.-L.; Lu, C.-M.; Tzeng, C.-C.; Wang, J.-P. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 4373. (b) Jaroch, S.; Rehwinkel, H.; Schaecke, H.; Schmees, N.; Skuballa, W.; Schneider, M.; Huebner, J.; Petrov, O. WO 2006050998, 2006; *Chem. Abstr.* **2006**, *144*, 488536. (c) Broka, C.-A.; Kim, W.; McLaren, K.-L.; Smith, D.-B. WO 2002012192, 2002; *Chem. Abstr.* **2002**, *136*, 183715. (d) Matzke, M.; Beckermann, B.; Fruchtmann, R.; Fugmann, B.; Gardiner, P.-J.; Goossens, J.



- Hatzelmann, A.; Junge, B.; Keldenich, J.; Kohlsdorfer, C.; Mohrs, K.-H.; Muller-Peddinghaus, R.; Raddatz, S. *Eur. J. Med. Chem.* **1995**, *30*, 441S.
- [4] (a) Brown, D.-G.; Xiao, W.; Urbanek, R.-A.; Murphy, M.; Bare, T.-M. WO 2001047923, 2001; *Chem. Abstr.* **2001**, *135*, 92641. (b) Brown, W.; Walpole, C. WO 2001045637, 2001; *Chem. Abstr.* **2001**, *135*, 76889. (c) Chapdelaine, M.; Kemp, L.; McCauley, J. WO 2002036567, 2002; *Chem. Abstr.* **2002**, *136*, 369614. (d) Solomon, W. *Chemistry of the Alkaloids*, Pelletier, S.-W. Ed., Van Nostrand Reinhold, New York, 1970, pp.301-353.
- [5] (a) Rodríguez-Loaiza, P.; Quintero, A.; Rodríguez-Sotres, R.; Solano, J.-D.; Lira-Rocha, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, *39*, 5. (b) Daniel, K.-G.; Chen, D.; Yan, B.; Dou, Q.-P. <http://www.bioscience.org/2007/v12/af/2054/fulltext.htm> *Frontiers in Bioscience* **2007**, *12*, 135. (c) Davidson, A.-H.; Drummond, A.-H.; Davies, S. WO 2006117570, 2006; *Chem. Abstr.* **2006**, *145*, 489563. (d) Rasoul-Amini, S.; Khalaj, A.; Shafiee, A.; Daneshalab, M.; Madadkar-Sobhani, A.; Fouladdel, S.; Azizi, E. *Int. J. Canc. Res.* **2006**, *2*, 102. (e) Chen; L.; Chen; S.; Sidduri, A.; Lou, J. WO 2006029861, 2006; *Chem. Abstr.* **2006**, *144*, 312080. (f) Rudas, M.; Nyerges, M.; Töke, L.; Groundwater, P. W. *Heterocycles*, **2003**, *60*, 817.
- [6] (a) Padwa, A. in "1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry", John Wiley and sons, New York, 1984, Vols. 1 and 2. (b) Tsuge, O.; Kanemasa, S. in "Advances in Heterocyclic Chemistry", A. Katritzky, Ed., Academic Press, Inc. New York, 1989, Vol 45, p. 232-349.
- [7] (a) Butler, R.-N.; Farrell, D.-M. *J. Chem. Research (S)*. **1998**, *2*, 82. (b) Coldham, L.; Collis, A.-J.; Mould, R.-J.; Robinson, D.-E. *Synthesis* **1995**, *9*, 1147. (c) Annunziata, R.; Cinquina, M.; Cozzi, M.; Raimondi, L.; Pilati, T. *Tetrahedron Asymmetry* **1991**, *2*, 1329 and references therein.
- [8] Husinec, S.; Savic, V. *Tetrahedron Asymmetry* **2005**, *16*, 2047 and references therein.
- [9] (a) Rezig, R.; Chebah, M.; Rhouati S.; Ducki, S.; Lawrence, N. *J. Soc. Alger. Chim.* **2000**, *10*, 111. (b) Moussaoui, F.; Belfaitah, A.; Debache, A.; Rhouati, S. *J. Soc. Alger. Chim.* **2002**, *12*, 71. (c) Lalaoui, K.; Bendjeddou, D.; Menasra, H.; Belfaitah, A.; Rhouati S.; Satta, D. *J. Egypt. Ger. Soc. Zool.* **2003**, *41A*, 255. (d) Kedjadja, A.; Moussaoui, F.; Debache, A.; Rhouati, S.; Belfaitah, A. *J. Soc. Alger. Chim.* **2004**, *14*, 225.
- [10] For a similar approach using azomethine ylides generated from N-alkylamino acids and formaldehyde, see: Menasra, H.; Kedjadja, A.; Rhouati, S.; Carboni, B.; Belfaitah, A. *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 2779.
- [11] (a) Nithyadevi, V.; Sampathkumar, N.; Rajendran, S.-P. *Asian J. Chem.* **2004**, *16*, 1594; (b) Nithyadevi, V.; Rajendran, S.-P. *J. Heterocycl. Chem.* **2006**, *43*, 755.
- [12] Jorgenson, M.-J.; Thacher, A.-F. in *Org. Synth.*, John Wiley and sons, New York, 1973, Coll. Vol. **5**, pp 509-513.
- [13] Peruga, A.; Mata, J.-A.; Sainz, D.; Peris, E. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *637*, 191.
- [14] Stork, G.; Leong, A.-W.; Touzin, A. M. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3491.
- [15] Grigg, R.; Montgomery, J.; Somasunderam, A. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 10431.
- [16] Siek Pak, C.; Nyerges, M. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1999**, *20*, 633.

Acta Crystallographica Section E

**Structure Reports**

**Online**

ISSN 1600-5368

Editors: **W. Clegg** and **D. G. Watson**

## **Ethyl *trans*-3-(2-chloro-6,7-dimethylquinolin-3-yl)-1-cyclohexyl-aziridine-2-carboxylate**

**Abdelmalek Bouraiou, Ali Belfaitah, Sofiane Bouacida, Patricia Benard-Rocherulle and Bertrand Carboni**

Copyright © International Union of Crystallography

Author(s) of this paper may load this reprint on their own web site provided that this cover page is retained. Republication of this article or its storage in electronic databases or the like is not permitted without prior permission in writing from the IUCr.

Abdelmalek Bouraiou,<sup>a</sup> Ali Belfaitah,<sup>a</sup> Sofiane Bouacida,<sup>b\*</sup> Patricia Benard-Rocherulle<sup>c</sup> and Bertrand Carboni<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Laboratoire des Produits Naturels, d'Origine Végétale et de Synthèse Organique, PHYSYNOR, Université Mentouri-Constantine, 25000 Constantine, Algeria, <sup>b</sup>Département de Chimie, Faculté des Sciences et Sciences de l'Ingénieur, Université A. Mira de Béjaïa, Route Targua Ouzmour 06000 Béjaïa, Algeria, and <sup>c</sup>UMR 6226 CNRS Sciences Chimiques de Rennes, Université de Rennes I, France

Correspondence e-mail:  
bouacida\_sofiane@yahoo.fr

#### Key indicators

Single-crystal X-ray study  
 $T = 100\text{ K}$   
Mean  $\sigma(\text{C}-\text{C}) = 0.004\text{ \AA}$   
 $R$  factor = 0.049  
 $wR$  factor = 0.168  
Data-to-parameter ratio = 12.6

For details of how these key indicators were automatically derived from the article, see <http://journals.iucr.org/e>.

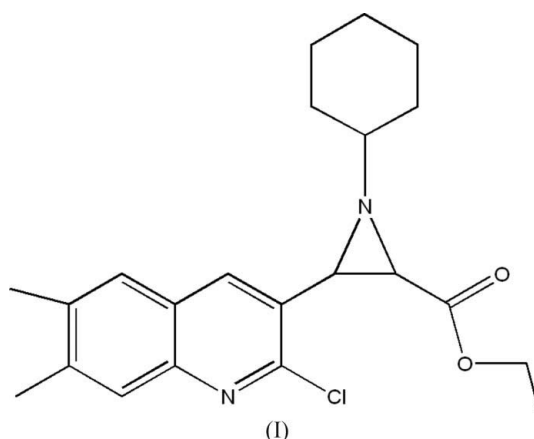
## Ethyl *trans*-3-(2-chloro-6,7-dimethylquinolin-3-yl)-1-cyclohexylaziridine-2-carboxylate

The molecule of the title compound,  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_2$ , contains a quinolyl unit linked to a functionalized aziridine system with a 2,3-*trans* arrangement of the substituents. The cyclohexyl ring adopts a chair conformation. The aziridine plane forms a dihedral angle of  $51.23(6)^\circ$  with the 2-chloropyridine ring of the 2-chloro-6,7-dimethylquinolyl group. The molecular structure is stabilized by intramolecular  $\text{C}-\text{H}\cdots\text{O}$  hydrogen bonds.

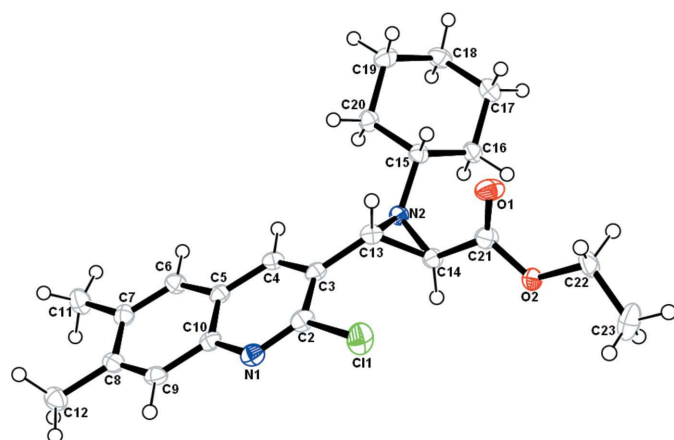
Received 5 February 2007  
Accepted 1 March 2007

#### Comment

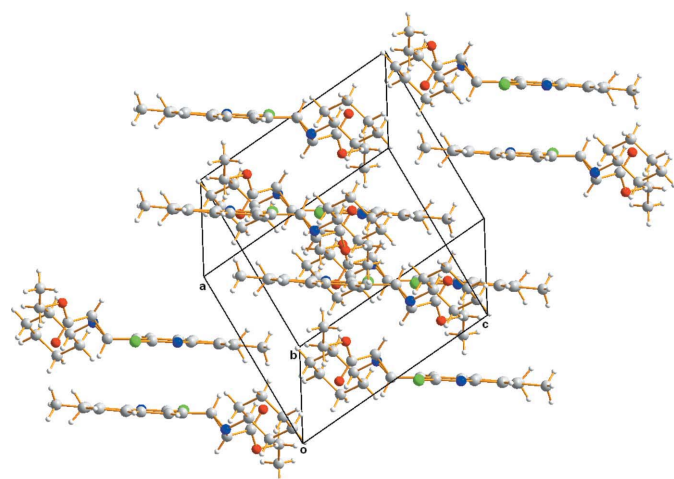
2-Chloroquinolines and their derivatives, 2-aminoquinolines, 2-alkoxyquinolines or quinolin-2-(1*H*)-ones, occupy a prominent position in organic synthesis as key intermediates for further annelation and various functional group inter-conversions (Larsen & Cai, 2005). In addition, they have also attracted considerable attention due to their important biological activities as antibiotics (Mahamoud *et al.*, 2006), anti-inflammatories (Chen *et al.*, 2006) and antitumorals (Rodriguez-Loaiza *et al.*, 2004). To our knowledge, no example of an aziridinoquinoline has hitherto been reported in the literature. Aziridines are known to be useful electrophilic synthetic intermediates due to their high reactivity (Osborn & Sweeney, 1997; Atkinson, 1999) and appear as subunits in many biologically active molecules and natural products (Jones & Rapoport, 1990).



As part of our ongoing studies aimed at the synthesis and the biological evaluation of quinoline derivatives (Rezig *et al.*, 2000; Moussaoui *et al.*, 2002; Lalaoui *et al.*, 2003; Kedjadja *et al.*, 2004; Menasra *et al.*, 2005; Belfaitah *et al.*, 2006; Bouraiou *et al.*, 2006), we report here the synthesis and crystal structure of a new compound, (I), which contains a quinolyl group linked to a functionalized aziridine system. The study of the



**Figure 1**  
The molecular structure of (I), showing the atomic labelling scheme. Displacement ellipsoids are drawn at the 50% probability level.



**Figure 2**  
A packing diagram of (I).

reactivity of this compound and its analogues toward nucleophilic reagents in 1,3-dipolar cycloadditions is currently underway in our laboratory.

The molecular geometry and the atom-numbering scheme of (I) are shown in Fig. 1. In the aziridine ring, the quinoline group at C-2 and the ester group at C-3 adopt a 2,3-*trans* arrangement. The cyclohexyl ring attached to the N atom adopts a chair conformation. The aziridine plane forms a dihedral angle of 51.23 (6)° with the 2-chloropyridine ring.

The molecular structure is stabilized by C—H...O intramolecular hydrogen bonds (Table 2). The crystal structure can be described as being formed by layers of 2-chloro-6,7-dimethylquinolyl rings intercalated by cyclohexyl and ethyl ester groups (Fig. 2).

## Experimental

Compound (I) was prepared from ethyl (2*E*)-3-(2-chloro-6,7-dimethylquinolin-3-yl)acrylate in two steps according to a literature method (Lown *et al.*, 1970). The dibromide (1 mmol), obtained by bromine addition to the double bond, was easily converted into the

corresponding aziridine (70% yield) at room temperature by treatment with cyclohexylamine (1.1 g, 11 mmol) in toluene (10 ml), giving a mixture of *cis/trans* aziridine derivatives in a 60:40 ratio (determined from <sup>1</sup>H NMR spectra of the crude product). Crystals of (I) suitable for X-ray analysis were obtained by slow evaporation of a diisopropyl ether solution.

### Crystal data

$C_{22}H_{27}ClN_2O_2$	$\gamma = 65.125 (3)^\circ$
$M_r = 386.91$	$V = 1012.83 (10) \text{ \AA}^3$
Triclinic, $P\bar{1}$	$Z = 2$
$a = 9.8735 (8) \text{ \AA}$	Mo $K\alpha$ radiation
$b = 10.5870 (2) \text{ \AA}$	$\mu = 0.21 \text{ mm}^{-1}$
$c = 11.5380 (2) \text{ \AA}$	$T = 100 (2) \text{ K}$
$\alpha = 68.421 (4)^\circ$	$0.30 \times 0.05 \times 0.04 \text{ mm}$
$\beta = 85.758 (4)^\circ$	

### Data collection

Nonius KappaCCD diffractometer	4083 independent reflections
Absorption correction: none	2618 reflections with $I > 2\sigma(I)$
9080 measured reflections	$R_{\text{int}} = 0.054$

### Refinement

$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.049$	325 parameters
$wR(F^2) = 0.168$	H-atom parameters constrained
$S = 1.02$	$\Delta\rho_{\text{max}} = 0.38 \text{ e \AA}^{-3}$
4083 reflections	$\Delta\rho_{\text{min}} = -0.45 \text{ e \AA}^{-3}$

**Table 1**

Selected geometric parameters ( $\text{\AA}$ ,  $^\circ$ ).

O2—C21	1.336 (3)	N2—C14	1.482 (3)
O2—C22	1.458 (3)	O1—C21	1.206 (3)
N2—C13	1.453 (3)	C13—C14	1.499 (4)
N2—C15	1.472 (3)		
C13—N2—C14	61.41 (18)	N2—C14—C13	58.34 (16)
N2—C13—C14	60.25 (17)		
C15—N2—C13—C3	135.3 (2)	C3—C13—C14—C21	−141.0 (3)
C15—N2—C14—C21	5.1 (4)		

**Table 2**

Hydrogen-bond geometry ( $\text{\AA}$ ,  $^\circ$ ).

$D-H \cdots A$	$D-H$	$H \cdots A$	$D \cdots A$	$D-H \cdots A$
C13—H13...O1	0.98	2.55	2.908 (4)	101
C15—H15...O1	0.98	2.37	2.995 (4)	121

All H atoms were located in a difference Fourier map but were introduced in idealized positions and treated as riding on their parent C atom, with C—H = 0.93–0.98  $\text{\AA}$  and  $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.2U_{\text{eq}}(\text{CH})$  or  $1.5U_{\text{eq}}(\text{methyl C})$ .

Data collection: *COLLECT* (Nonius, 1998); cell refinement: *SCALEPACK* (Otwinowski & Minor, 1997); data reduction: *SCALEPACK* and *DENZO* (Otwinowski & Minor, 1997); program(s) used to solve structure: *SIR2002* (Burla *et al.*, 2003); program(s) used to refine structure: *SHELXL97* (Sheldrick, 1997); molecular graphics: *ORTEP-3* (Farrugia, 1997) and *DIAMOND* (Brandenburg & Berndt, 2001); software used to prepare material for publication: *WinGX* (Farrugia, 1999).

The authors thank Dr Thierry Roisnel, Centre de Diffraction *X* (CDIFX) de Rennes, Université de Rennes 1, France, for his technical assistance in single-crystal X-ray data collection. AB thanks the Agence Universitaire de la Francophonie (AUF) for financial support.

### References

- Atkinson, R. S. (1999). *Tetrahedron*, **55**, 1519–1559.
- Belfaitah, A., Ladraa, S., Bouraiou, A., Benali-Cherif, N., Debache, A. & Rhouati, S. (2006). *Acta Cryst.* **E62**, o1355–o1357.
- Bouraiou, A., Menasra, H., Debache, A., Rhouati, S. & Belfaitah, A. (2006). *J. Soc. Alger. Chim.* **16**, 171–183.
- Brandenburg, K. & Berndt, M. (2001). *DIAMOND*. Version 3.1e. Crystal Impact, Bonn, Germany.
- Burla, M. C., Camalli, M., Carrozzini, B., Cascarano, G. L., Giacovazzo, C., Polidori, G. & Spagna, R. (2003). *J. Appl. Cryst.* **36**, 1103.
- Chen, Y.-L., Zhao, Y.-L., Lu, C.-M., Tzeng, C.-C. & Wang, J.-P. (2006). *Bioorg. Med. Chem.* **14**, 4373–4378.
- Farrugia, L. J. (1997). *J. Appl. Cryst.* **30**, 565.
- Farrugia, L. J. (1999). *J. Appl. Cryst.* **32**, 837–838.
- Jones, R. J. & Rapoport, H. (1990). *J. Org. Chem.* **55**, 1144–1146.
- Kedjadja, A., Moussaoui, F., Debache, A., Rhouati, S. & Belfaitah, A. (2004). *J. Soc. Alger. Chim.* **14**, 225–233.
- Lalaoui, K., Bendjaddou, D., Menasra, H., Belfaitah, A., Rhouati, S. & Satta, D. (2003). *J. Egypt. Ger. Soc. Zool.* **41A**, 255–264.
- Larsen, R. D. & Cai, D. (2005). *Sci. Synth.* **15**, 389–549.
- Lown, J. W. & Matsumoto, K. (1970). *Can. J. Chem.* **48**, 2215–2226.
- Mahamoud, A., Chevalier, J., Davin-Regli, A., Barbe, J. & Pages, J. M. (2006). *Curr. Drug Targets*, **7**, 843–847.
- Menasra, H., Kedjadja, A., Rhouati, S., Carboni, B. & Belfaitah, A. (2005). *Synth. Commun.* **35**, 2779–2788.
- Moussaoui, F., Belfaitah, A., Debache, A. & Rhouati, S. (2002). *J. Soc. Alger. Chim.* **12**, 71–78.
- Nonius (1998). *COLLECT*. Nonius BV, Delft, The Netherlands.
- Osborn, H. M. I. & Sweeney, J. (1997). *Tetrahedron Asymmetry*, **8**, 1693–1715.
- Otwinowski, Z. & Minor, W. (1997). *Methods in Enzymology*, Vol. 276, *Macromolecular Crystallography*, Part A, edited by C. W. Carter Jr & R. M. Sweet, pp. 307–326. New York: Academic Press.
- Rezig, R., Chebah, M., Rhouati, S., Ducki, S. & Lawrence, N. (2000). *J. Soc. Alger. Chim.* **10**, 111–120.
- Rodríguez-Loaiza, P., Quintero, A., Rodríguez-Sotres, R., Solano, J. D. & Lira-Rocha, A. (2004). *Eur. J. Med. Chem.* **39**, 5–10.
- Sheldrick, G. M. (1997). *SHELXL97*. University of Göttingen, Germany.

## SYNTHESIS OF SOME FUNCTIONALIZED QUINOLYL AZIRIDINE DERIVATIVES

A. BOURAIOU, H. MENASRA, A. DEBACHE, S. RHOATI, A. BELFAITAH\*

*Laboratoire des Produits Naturels d'Origine Végétale et de Synthèse Organique. Faculté des Sciences, Campus de Chaabat Ersas, Université Mentouri-Constantine.25000. ALGERIE*

(Reçu le 07/12/05, accepté le 19/04/06)

**ملخص:** تم اصطناع بعض المشتقات الجديدة للمركبات الأزيريدينية المحتوية على نواة الكينولين على شكل مزيج ايزوميري مقرون/مفروق 60 : 40 و بمرودود جيد و هذا بتفاعل البروم الجاف مع مشتقات كيتونية (استيرية) كينولينية  $\alpha,\beta$ - غير مشبعة مستبدلة عند درجة 0 م ، متبوعا بإضافة زيادة من الهيكزيل أمين الحلقي .

**Abstract :** Some new functionalized aziridine derivatives containing quinolyl moieties were prepared as mixtures cis/trans in the ratio 60/40 in good yields by action of dry bromine on quinolyl  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones or esters at 0°C, followed by an amination reaction.

**Key words :** Vilsmeier reagent, quinoline, Wittig reaction, aldolisation, aziridines.

**Résumé :** Quelques dérivés d'aziridines fonctionnalisés nouveaux contenant le motif quinoléine ont été préparés. Ces composés sont obtenus sous forme de mélange isomérique cis/trans (60/40) par addition de dibrome à 0°C sur des dérivés de cétones (esters) quinoléiniques  $\alpha,\beta$  insaturés, suivi d'une réaction d'amination.

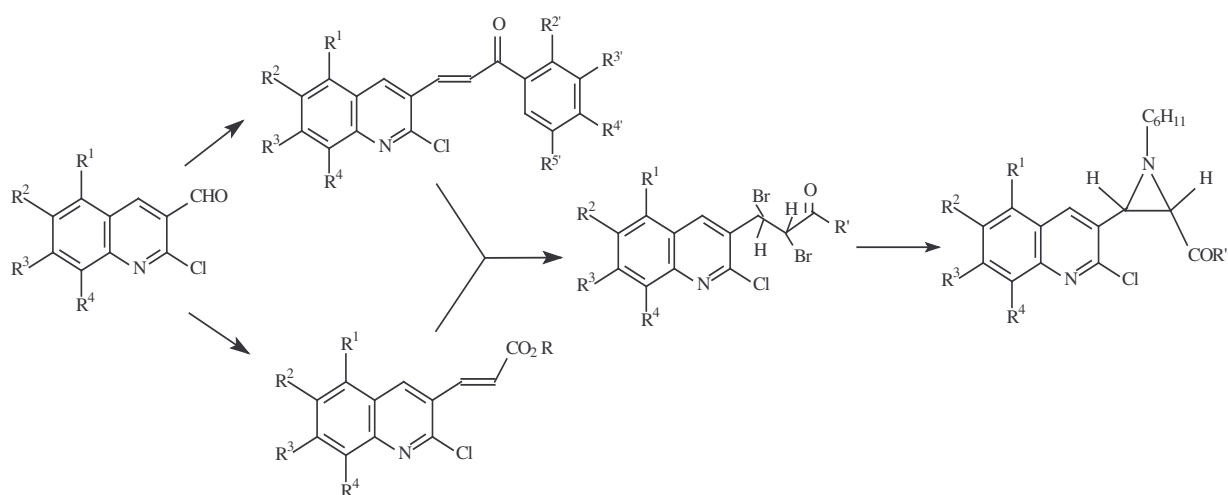
**Mots-clés :** Réactif Vilsmeier, quinoline, réaction de Wittig, aldolisation, aziridines.

## INTRODUCTION

Aziridines, which have a structure like epoxides, present a high reactivity and are known as excellent synthetic intermediates largely used in organic synthesis.[1] They appear in many biologically active molecules [2] and in natural products as **in** Azicemicin A [3]. Chiral aziridines were widely used as chiral auxiliaries in asymmetric synthesis [4] to obtain biologically active molecules as  $\beta$ -lactams [5] alkaloids [6] .... Numerous studies have been reported for the construction of three membered ring containing Nitrogen in convergent manner. [7] J. W. Lown and co-workers [8] have reported a relatively easy access to aryl thienyl aziridines derivatives by treatment of aryl thienyl  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones with bromine followed by amination. The quinoline moiety has also appeared in many biologically active molecules [9] and in natural products. [10-12]

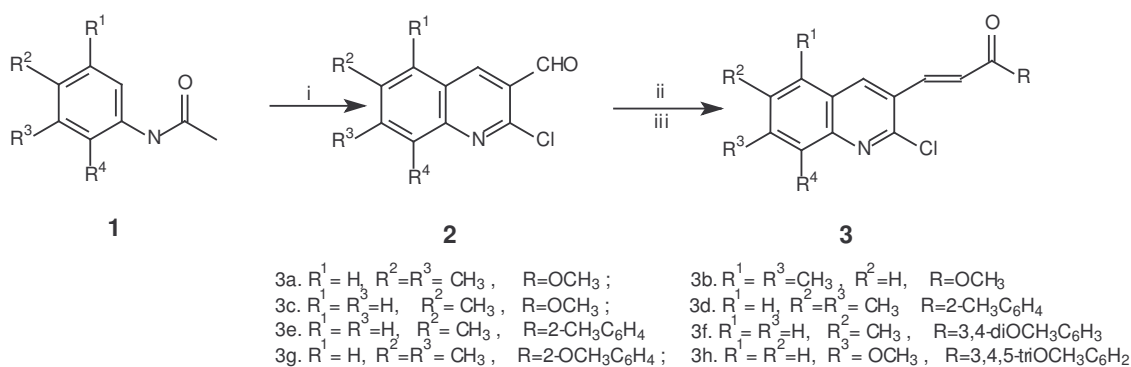
In the course of our on going studies aimed at the synthesis and the biological evaluation of quinoline derivatives, [13,14] we report, here, the synthesis of some new compounds containing a quinolyl moiety linked to a functionalized aziridine system. We aim to investigate the reactivity of these compounds towards nucleophilic reagents and in 1,3-dipolar cycloadditions in the future.

Activated quinolyl aziridine derivatives were prepared from the corresponding *E* configured quinolyl  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones or esters in two steps: bromine addition and amination reaction. The general synthetic scheme is shown below :



## RESULTS AND DISCUSSION

According to published works, [13,15-16] we have prepared some 2-chloroquinolyl-3-carbaldehyde derivatives **2** (R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=CH<sub>3</sub>, R<sup>1</sup>=R<sup>3</sup>=CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup>=CH<sub>3</sub>, R<sup>3</sup>=OCH<sub>3</sub>) as starting materials. The addition reaction of 1.1 eq. of stabilized phosphonium ylides (Ph<sub>3</sub>P=CHCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) to substituted 2-chloroquinolyl-3-carbaldehydes in refluxing 1,2-dimethoxyethane (DME) led to the corresponding quinolyl  $\alpha,\beta$ -unsaturated esters **3a-c**. [17] Following an established method, [15] aryl quinolyl  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones **3d-h** have been synthesized by condensation of the corresponding substituted 3-formyl-2-chloroquinoline with aryl methyl ketone derivatives in ethanol and in the presence of an excess of NaOH. These reactions occurred in good yields with high regio and stereo selectivity. (scheme 1)

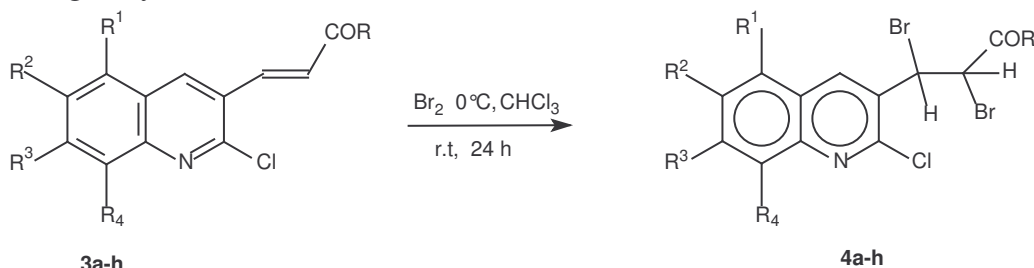


i : 7  $POCl_3$  / 3 DMF, 90°C, 4 hrs. ii : 1.1 eq.  $P(C_6H_5)_3=CHCO_2CH_3$ , DME, reflux 3hrs.  
 iii : 1) 1.0 eq. Arylmethylketone, aqueous NaOH (10%), reflux ethanol. 2)  $H_2O$ , HCl (10%)

### Scheme 1

Physical properties and spectroscopic results (IR,  $^1H$  NMR) of quinolyl  $\alpha,\beta$ -unsaturated ester derivatives 3a and 3b were identical to those published in reference [17] and compound 3c is novel. Substituted (*E*)- aryl quinolyl  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones 3d-h were prepared by established methods involving an aldol type condensation to form chalcones.[13] Physical properties and spectroscopic results are in agreement with literature report. [15] Compounds 3e and 3f are new quinolines.

The smooth and selective bromination of the conjugated double bond of ketone and ester derivatives afforded the corresponding dibromide compounds in good yields. The representative experimental procedure is as follows: by the aid of a syringe, 1.0 eq. of dry bromine was added under stirring at 0°C, to a solution of quinolyl  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones and esters **3a-h** in anhydrous chloroform. The corresponding dibromide products were obtained in good yields.(scheme 2). Results are collected in **table 1**.



### Scheme 2

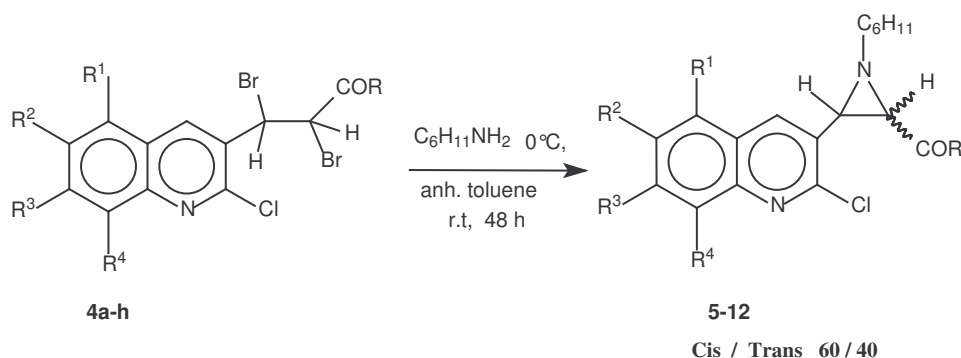
**Table 1** : Dibromide products prepared

Compound	$R^1$	$R^2$	$R^3$	R	m.p.°C	Yield* %
<b>4a</b>	H	$CH_3$	$CH_3$	$OCH_3$	178-180	<b>93</b>
<b>4b</b>	$CH_3$	H	$CH_3$	$OCH_3$	125-127	<b>94</b>
<b>4c</b>	H	$CH_3$	H	$OCH_3$	149	<b>79</b>
<b>4d</b>	H	$CH_3$	$CH_3$	2'- $MeC_6H_4$	130	<b>65</b>
<b>4e</b>	H	$CH_3$	H	2'- $MeC_6H_4$	128	<b>88</b>
<b>4f</b>	H	$CH_3$	H	3',4'-di $OCH_3C_6H_3$	156	<b>85</b>
<b>4g</b>	H	$CH_3$	$CH_3$	2'- $OCH_3C_6H_4$	150	<b>93</b>
<b>4h</b>	H	H	$OCH_3$	3',4',5'- tri $OCH_3C_6H_2$	155	<b>80</b>

\* Isolated yield of pure product.



Dibromide products **4a-h** were easily converted into the corresponding aziridines **5-12** under mild conditions by treatment with cyclohexylamine. [8] Several new aziridines have been prepared by this procedure, giving a mixture of *cis* / *trans* aziridine derivatives in the ratio of 60 / 40 (stereoisomer ratio are determined from  $^1\text{H}$  NMR spectra of the crude product) in moderate to good yields (45-84%). Representative pairs of isomeric aziridines (**5a**, **5b** and **6a**, **6b** from compounds **5** and **6** respectively) were separated by thin layer chromatography using heptane/ethyl acetate /methylene chloride (65 / 15 / 20) as eluent. The assignments of their relative stereochemistry were made on the basis of the aziridine protons coupling constants given by literature reports. [8,18] Results are summarized in **table 2** and scheme 3.



Scheme 3

Table 2 : *cis/trans* quinolyl aziridine derivatives prepared

aziridines	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R	m.p °C	*Yield %
<b>5a (trans)</b>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	127-129	<b>70</b>
<b>5b (cis)</b>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	115-119	
<b>6a (trans)</b>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	113*	<b>73</b>
<b>6b (cis)</b>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>		
<b>7(cis/trans)</b>	H	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	117*	<b>65</b>
<b>8(cis/trans)</b>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2'-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	180-182*	<b>50</b>
<b>9(cis/trans)</b>	H	CH <sub>3</sub>	H	2'-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	158-159*	<b>45</b>
<b>10(cis/trans)</b>	H	CH <sub>3</sub>	H	3',4'-OCH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	147-149*	<b>62</b>
<b>11 (cis/trans)</b>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	3'-OCH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	138-140*	<b>84</b>
<b>12 (cis/trans)</b>	H	H	OCH <sub>3</sub>	3',4',5'-OCH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	153-155*	<b>71</b>

\* for mixture *cis/trans*

The structures of 3-quinolylaziridine derivatives were assigned on the basis of their  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra by comparison with similar reported compounds. [8] Proton patterns in the range  $\delta = 3.8-3.5$  ppm and  $\delta = 2.7-2.4$  ppm correspond to the *trans* H<sub>2</sub> and H<sub>3</sub> aziridine's protons respectively whereas others appeared at (3.2-2.7) ppm are attributed to the *cis* protons. Furthermore the values of coupling constants  $J_{\text{H}_2-\text{H}_3} = 2.4$  Hz and  $J_{\text{H}_2-\text{H}_3} = 6.7$  Hz are very close to those measured respectively from the *trans* and the *cis* configurations of aroyl thienyl aziridines.[8] The proton patterns appeared at higher field (0.8-2.0 ppm) as multiplets were

attributed to methylene protons of the cyclohexyle moiety. The typical quinolyl proton pattern corresponding to H<sub>4</sub> always appears at lower field as a singlet and a first-order for the others aromatic protons. From the DEPT <sup>13</sup>C it was observed two significant peaks in the range (49-44) ppm corresponding to cyclic carbons of aziridine and another signal in the range  $\delta = 68.8-68.1$  ppm corresponding to the cyclohexyl carbon attached to the Nitrogen.

Actually, we got an inseparable mixture or no reaction at all, when we used other amines such as isopropylamine or aniline instead of cyclohexylamine, under similar conditions.

## CONCLUSION

In summary, we have prepared some new functionalized quinolyl aziridine derivatives under mild conditions from the corresponding *E* configured 2-chloroquinolyl  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones and esters, by treatment with dry bromine then followed by amination reaction in fair to good yields. This method is convenient for the synthesis of activated acyclic and cyclic amines containing quinolyl moieties.

Some investigations related to the reactivity of these aziridine derivatives towards nucleophilic reagents and in 1,3-dipolar cycloaddition reaction are going on, furthermore other studies involving similar products are in progress in our laboratory.

## ACKNOWLEDGMENTS

ANDRS (Agence Nationale pour le Développement de la Recherche en Santé) and MESRES (Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique) are gratefully acknowledged for their financial support.

## EXPERIMENTAL

All IR spectra were performed on a Shimadzu FT.IR-8201 PC spectrophotometer and only significant absorption band frequencies are cited. <sup>1</sup>H-NMR and <sup>13</sup>C-NMR spectra were recorded in deuteriochloroform on a Bruker Avance DPX 250 spectrometer at 250 MHz for proton and at 62.9 MHz for Carbon-13. Chemical shifts ( $\delta$ ) are given in ppm and J values in Hertz (Hz). High-resolution mass spectra were obtained on a Varian MAT 311 (electron impact) or Micromass ZABSpec TOF [LSIMS or electrospray (CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O), spectrometers by the "Centre Régional de Mesures Physiques", Université de Rennes 1, France. Flash column chromatography was performed on Merck silica gel (60, particle size 0.063-0.2 mm) using CHCl<sub>3</sub> as eluent. Thin layer chromatography (TLC) was carried out on precoated Merck silica gel Aluminium sheets 60 F<sub>254</sub>. Melting points were determined on an Electrothermal capillary fine control apparatus and are uncorrected. Commercial grade reagents were used as supplied. All solvents were freshly distilled before use. Toluene from sodium / benzophenone, POCl<sub>3</sub> and CHCl<sub>3</sub> from P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, DMF was kept for few hours over CaCl<sub>2</sub> and distilled from CaO, DME from NaH. Dibromide is washed with concentrated H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and separated before use.

### I. Preparation of starting materials **2** and **3**

2-chloro-3-formylquinoline derivatives **2** have been synthesized according to the literature procedures [12]. Spectroscopic results and physical properties are in full agreement with literature reports. [12,13]

#### *Substituted quinolyl $\alpha,\beta$ -unsaturated esters **3a-3c***

Quinolyl  $\alpha,\beta$ -unsaturated ester derivatives were easily obtained by Wittig reaction condensation from the corresponding 2-chloroquinolyl-3-carbaldehydes and stabilized phosphonium ylides [17]. Physical properties and spectroscopic results (IR, <sup>1</sup>H NMR) were identical to those published in reference [17] and compound **3c** is novel.

**General procedure:** 10 mmol of substituted 2-chloroquinolyl-3-carbaldehyde derivative **2** was added, under magnetic stirring, to 1.1 eq. (11 mmol) of stabilized phosphonium ylide dissolved in an appropriate quantity of dry DME (50 ml ~  $2 \cdot 10^{-1}$  M solution). The reaction mixture was refluxed for 4-5 hours (the progress of the reaction was monitored by TLC until disappearance of starting materials). The oil bath was then removed and the mixture was allowed to come to room temperature. The solvent was evaporated under vacuum and the residue was washed with a mixture of pentane / ether (50 / 50). The precipitate ( $\text{OPPh}_3$ ) was filtered off and the filtrate was concentrated under reduced pressure to give a residue, which was subjected to flash column chromatography (silica gel, eluent:  $\text{CHCl}_3$ ) to afford a pure crystalline product.

*Methyl (2E)-3-(2-chloroquinolin-3-yl)acrylate 3a :*

66%. mp=162-163°C. (lit. 66%. mp=162-163°C)

IR  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  (KBr) and  $^1\text{H}$  NMR were identical with those published in reference [17].

*Methyl (2E)-3-(2-chloro-5,7-dimethylquinolin-3-yl) acrylate 3b :*

70%. mp =167-168°C. (lit. 70%, m.p=167-168)

IR  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  (KBr) and  $^1\text{H}$  NMR were identical with those published in reference [17].

*Methyl (2E)-3-(2-chloro-6-methylquinolin-3-yl) acrylate 3c :*

According to the established method, [17] 1.0 g (4.86 mmol, 1 eq.) of 2-chloro-3-formyl-6-methylquinoline was reacted with 1.787 g (1.1 eq.) of  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{CH}_3$  in refluxing 1,2-dimethoxyethane. Purification by column chromatography using chloroform as eluent ( $R_f=0.76$ ), gave 1.113 g (87%) of the title compound as white crystals. mp.145°C, IR  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  (KBr): 1712 (CO, ester).

$^1\text{H}$ -NMR ( $\delta$  ppm, J Hz) : 8.26 ( $\text{H}_4$ , s, 1H), 8.18 ( $\text{H}_\beta$ , d, J=16.0, 1H), 7.97 ( $\text{H}_8$ , d, J=9.2, 1H), 7.75 ( $\text{H}_5$ , d, J=2.3, 1H), 7.73 ( $\text{H}_7$ , dd, J= 9.2 and 2.3, 1H), 6.58 ( $\text{H}_\alpha$ , d, J=16.0, 1H), 3.98 ( $\text{OCH}_3$ , s, 3H), 2.50 ( $\text{CH}_3$ , s, 3H).  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\delta$  ppm) : 166.8 (CO), 149.4 (C), 146.8 (C), 140.0 (C), 140.0, 138.2 (C), 135.8 (CH), 134.2 (CH), 128.4 (CH), 127.5 (C), 127.3 (C), 127.1 (CH), 122.3 (CH), 52.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 21.9 ( $\text{CH}_3$ ).

*Condensation of chloroquinoline carbaldehyde with methyl aryl ketones*

Substituted (*E*)- aryl quinolyl  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones **3d-3h** were prepared by established methods involving aldol type condensation to form chalcones [12,13]. Physical properties and spectroscopic results (IR,  $^1\text{H}$  NMR) were identical to those published in reference [15]. Two of them **3e** and **3f** are new ones.

**General method :** To an aqueous solution (20 mL) of sodium hydroxide (10 %) were added; acetophenone derivatives (85 mmol dissolved in 5 ml of ethanol) and chloroquinoline carbaldehyde (85 mmol., 1.0 eq.) dissolved in ethanol. The mixture was either stirred at room temperature for 90 minutes or refluxed for 10 minutes: a gelatinous product was formed. The reaction mixture was diluted with water (10 ml), acidified (pH 6) with aqueous hydrochloric acid (10 %) and extracted with chloroform (2x20 mL). The organic layer was separated, washed with water (2x10 mL) and dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ . The solvent was then evaporated to give the pure quinolyl aryl  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones, [12,13, 15] in most cases.

*1-(2'-methylphenyl)-3-[3-(2-chloro-6,7-dimethylquinolyl)] prop-2-en-1-one 3d.*

78%. mp =145°C. (lit. 78%. mp =145°C).

IR  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  (KBr) and  $^1\text{H}$  NMR were identical with those published in reference [15]

(3'-methoxyphenyl) - 3-(-2-Chloro-6,7-dimethyl quinolyl) ]prop-2-en-1-one **3g**

81%. mp =156°C. (lit. 81%. mp =156°C).

IR  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  (KBr) and  $^1\text{H}$  NMR were identical with those published in reference [15].

(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-3-[3-(-2-Chloro-7-methoxyquinolyl)]prop-2-en-1-one **3h**.

83%. mp =182-183°C. (lit. 83%. mp =182-183°C)

IR  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  (KBr) and  $^1\text{H}$  NMR were identical with those published in reference [15].

1-(2'-methylphenyl)-3-[3-(2-chloro-6-methylquinolyl)]prop-2-en-1-one **3e** :

0.326 g (2.43 mmol. 1.0 eq.) of 2-methylacetophenone and 0.500 g (1.0 eq.) of 2-chloro-3-formyl-6-methylquinoline, gave 710 mg of the title compound in 94 % yield. It was recrystallized from ethylacetate-petroleum ether (40-60°C) to give white crystals, mp.176-177 °C, IR  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  (KBr): 1645 (CO).

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 8.41 ( $\text{H}_4$ , s, 1H), 7.90 ( $\text{H}_\beta$ , d, J=16.0, 1H), 7.90 ( $\text{H}_8$ , d, J=8.3, 1H), 7.60-7.55 ( $\text{H}_5$ ,  $\text{H}_7$ ,  $\text{H}'_4$ ,  $\text{H}'_5$ ,  $\text{H}'_6$ , m, 5H), 7.25 ( $\text{H}_\alpha$ , d, J=16.0, 1H), 7.32 ( $\text{H}'_3$ , dd, J=8.4 and 2.2, 1H), 2.66 ( $\text{CH}_3$ , s, 3H), 2.43 ( $\text{CH}_3$ , s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 197.8 (CO), 150.1 (C), 146.6 (C), 140.5 (CH), 138.2 (C), 136.5 (CH), 136.0 (C), 135.4 (CH), 131.5 (CH), 130.9 (CH), 130.2 (C), 128.4 (CH), 128.1 (CH), 127.4 (C), 127.0 (CH), 125.6 (CH), 125.2 (C), 20.4 ( $\text{CH}_3$ ), 18.1 ( $\text{CH}_3$ ).

1-(3',4'-dimethoxyphenyl)-3-[3-(2-chloro-6-methylquinolyl)]prop-2-en-1-one **3f** :

The title compound (818 mg, 91%) is obtained from 3',4'-dimethoxyacetophenone (437 mg, 2.43 mmol.) and 1.0 eq. (500 mg) of 2-chloro-3-formyl-6-methylquinoline. It was recrystallized from ethylacetate-petroleum ether (40-60°C) to give yellow crystals, mp.148 °C, IR  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  (KBr): 1659 (CO).

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 8.40 ( $\text{H}_4$ , s, 1H), 8.25 ( $\text{H}_\beta$ , d, J=15.8, 1H), 7.95 ( $\text{H}_8$ , d, J=8.5, 1H), 7.75-7.50 ( $\text{H}_5$ ,  $\text{H}_7$ ,  $\text{H}'_5$ , m, 3H), 7.54 ( $\text{H}'_2$ , s, 1H), 7.52 ( $\text{H}_\alpha$ , d, J=15.8, 1H), 7.00 ( $\text{H}'_6$ , d, J=8.9, 1H), 4.00 ( $2\text{OCH}_3$ , s, 6H), 2.57 ( $\text{CH}_3$ , s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 196.0 (CO), 153.5 (C), 149.5 (C), 149.3 (C), 146.4 (C), 138.7 (CH), 138.5 (C), 137.7 (CH), 135.5 (C), 133.8 (CH), 130.7 (CH), 128.0 (C), 127.0 (CH), 126.7 (C), 125.9 (CH), 123.2 (CH), 110.7 (CH), 109.9 (CH), 56.1 ( $\text{OCH}_3$ ), 56.0 ( $\text{OCH}_3$ ), 21.6 ( $\text{CH}_3$ ).

## II. Synthesis of dibromide derivatives **4a-h**

**General procedure:** To a 0.2 M solution of substituted 2-chloroquinolyl  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketone or ester (e.g.1.80 mmol., in 10 ml of dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) cooled in ice bath to 0°C, was added dropwise with a micro-syringe, over a period of 20 to 30 minutes, 1.0 to 1.1eq of dry bromine (~0.1 ml) and the mixture allowed to stand under stirring over night. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash column chromatography on silicagel using  $\text{CHCl}_3$  as eluent to afford pure product.

Methyl -2,3-dibromo-3-[3(-2-Chloro-6,7-dimethyl quinolyl)]propanoate **4a** :

To 1.89 mmol (0.520 g) of methyl-3-[3(-2-Chloro-6,7-dimethyl quinolyl)]prop-2-enoate **3a** dissolved in 10 ml of anhydrous chloroform was added dropwise 1.89 mmol. (~0.1 ml) of dry bromine to afford, in accordance with the general procedure, after purification by flash chromatography ( $R_f = 0.64$ ), 0.765 g as colorless crystals of the title compound (93% yield), m.p.=178-180 °C. I.R (KBr) :  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1747 (CO, ester)

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.47 ( $\text{H}_4$ , s, 1H), 8.16 ( $\text{H}_5$ , s, 1H), 7.82 ( $\text{H}_8$ , s, 1H), 5.99 ( $\text{H}_{2'}$ , b, 1H), 5.02 ( $\text{H}_{3'}$ , b, 1H), 3.96 ( $\text{OCH}_3$ , s, 3H), 2.49 ( $\text{CH}_3$ , s, 3H), 2.46 ( $\text{CH}_3$ , s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR

(CDCl<sub>3</sub>): 167.8 (CO), 148.1(C), 142.2 (C), 137.0 (C), 136.5 (CH), 129.8 (CH), 128.2 (C), 128.1 (CH), 127.3 (C), 114.8 (CH), 53.6 (OCH<sub>3</sub>), 45.3 (CH), 45.3 (CH), 21.9 (CH<sub>3</sub>), 19.6 (CH<sub>3</sub>).

*Methyl- 2,3-dibromo-3- [3 (-2-Chloro-5,7-dimethyl quinolyl) ] propanoate 4b :*

This product was prepared from *methyl-3-[3 (-2-Chloro-5,7-dimethyl quinolyl) ] prop-2-enoate* (1.89 mmol., 0.520 g) and bromine (1.89 mmol., ~0.1ml). It was then purified by flash chromatography (R<sub>f</sub> = 0.59) giving a white solid (0.770 g, 94 %), m.p.=125-127°C. I.R (KBr) :  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 1747 (CO, ester).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.34 (H<sub>4</sub>, s, 1H), 7.57 (H<sub>6</sub>, s, 1H), 7.19 (H<sub>8</sub>, s, 1H), 5.97 (H<sub>2'</sub>, b, 1H), 5.12 (H<sub>3'</sub>, b, 1H), 3.91 (OCH<sub>3</sub>, s, 3H), 2.62 (CH<sub>3</sub>, s, 3H), 2.44 (CH<sub>3</sub>, s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): 167.8 (CO), 148.6 (C), 142.1 (C), 141.2 (C), 133.1 (C), 130.5 (CH), 129.4 (C), 124.5 (CH), 124.5 (CH), 124.4 (C), 53.6 (OCH<sub>3</sub>), 45.3 (CH), 45.2 (CH), 21.9 (CH<sub>3</sub>), 18.5 (CH<sub>3</sub>).

*Methyl-2,3-dibromo -3-[(2-chloro-6-methylquinolyl)] propanoate 4c :*

The title compound was obtained from *methyl-3-[3 (-2-Chloro-6-méthylquinolyl) ] prop-2-enoate* (200 mg, 0,764 mmol) and bromine (0,764mmol, 121,2 mg). It was purified (R<sub>f</sub> = 0.65) giving a white solid (0.253 g, 79%), m.p.=149 C° . I.R (KBr) :  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 1745 (CO, ester).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 8.20 (H<sub>4</sub>, s, 1H), 7.95 (H<sub>8</sub>, d, J=9,1, 1H), 7.65 (H<sub>5</sub>, H<sub>7</sub>, m, 2H), 6.00 (H<sub>2'</sub>, b, 1H), 5.10 (H<sub>3'</sub>, b, 1H), 3.97 (OCH<sub>3</sub>, s, 3H), 2.57 (CH<sub>3</sub>, s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): 167.8 (C), 148.2 (C), 146.6 (C), 138.0 (C), 137.2 (C), 134.0 (CH), 129.5 (C), 128.0 (CH), 126.9 (C), 126.6 (CH), 53.6 (OCH<sub>3</sub>), 45.2 (CH), 45.0 (CH), 21.6 (CH<sub>3</sub>).

*2,3-dibromo-1-(2'-methylphenyl) - 3-(-2-Chloro-6,7-dimethyl quinolyl) ] propan-1-one 4d :*

This product was prepared from *1-(2'-methylphenyl) -3-[3 (-2-Chloro-6,7-dimethylquinolyl)] prop-2-en-1-one* (1.55 mmol., 520 mg ) and 1.1 eq. of dry bromine. It was then purified (R<sub>f</sub> = 0.6) giving a yellow solid (1.004 mmol., 0.498 g ) in 65 % yield , m.p.=130°C. I.R (KBr) :  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 1692 (CO, ketone)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 8.35 (H<sub>4</sub>, s, 1H), 7.82-7.61 (H aromatics, m, 7H), 6.35 (H<sub>2'</sub>, b, 1H), 5.98 (H<sub>3'</sub>, b, 1H), 2.50 (CH<sub>3</sub>, s, 3H), 2.49 (CH<sub>3</sub>, s, 3H), 2.48 (CH<sub>3</sub>, s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): 195.2 (CO), 146.8 (C), 142.1 (C), 138.2 (C), 136.5 (CH), 135.2 (C), 135.0 (CH), 134.3 (C), 133.2 (CH), 132.1 (CH), 132.0 (C), 130.6 (CH), 127.0 (C), 126.8 (CH), 125.8 (C), 125.6 (CH), 47.0 (CH), 44.5 (CH), 20.7 (CH<sub>3</sub>), 20.3 (CH<sub>3</sub>), 19.9 (CH<sub>3</sub>).

*2,3-dibromo-1-(2'-methylphenyl)-3-[3-(2-chloro-6-methylquinolyl)] propan-1-one 4e :*

This compound was prepared from *1-(2'-methylphenyl)-3-[3 (-2-Chloro-6-methylquinolyl)] prop-2-en-1-one* (0.672 mmol, 200 mg) and 1.0 eq. (0,672 mmol, 107.4 mg) of dry bromine. It was then purified (R<sub>f</sub> = 0,65) giving a white solid in 88% yield (226,6 mg), m.p.= 128°C. I.R (KBr) :  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 1688 (CO, ketone).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 8.30 (H<sub>4</sub>, s, 1H), 7.98-7.92 (H<sub>8</sub>, H<sub>7</sub>, m, 2H), 7.55-7.30 (H<sub>5</sub>, H<sub>3'</sub>, H<sub>4'</sub>, H<sub>5'</sub>, H<sub>6'</sub>, m, 5H), 6.30 (H<sub>2'</sub>, b, 1H), 5.80 (H<sub>3'</sub>, b, 1H), 2.62 (CH<sub>3</sub>, s, 3H), 2.58 (CH<sub>3</sub>, s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): 195.9 (CO), 150.9 (C), 145.0 (C), 140.6 (CH), 139.6 (CH), 138.6 (C), 136.2 (CH), 135.1 (C), 132.2 (CH), 131.8 (CH), 131.2 (C), 130.0 (CH), 125.2 (C), 125.0 (CH), 124.3 (CH), 48.6 (CH), 45.4 (CH), 21.0 (CH<sub>3</sub>), 17.7 (CH<sub>3</sub>).

*2,3-dibromo -1-(3',4'-dimethoxyphenyl)-3-[3-(2-chloro-6-methylquinolyl)]propan-1-one 4f :*

It was prepared from *1-(3',4'-dimethoxyphenyl) -3-[3 (-2-Chloro-6-methylquinolyl) ] prop-2-en-1-one* (0.559 mmol, 200 mg)) and 1.0 eq. (0.559 mmol, 89.4 mg), of dry bromine. It was

purified ( $R_f = 0.68$ ) giving 245.1mg of a white solid (85%), m.p.= 156°C. IR (KBr) :  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1686 (CO, ketone).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 8.30 ( $\text{H}_4$ , s, 1H), 7.95 ( $\text{H}_8$ , dd,  $J=8.0$  and 2.0, 1H), 7.76 ( $\text{H}'_2$ , d,  $J=1.6$ , 1H), 7.00-7.75 ( $\text{H}'_5$ ,  $\text{H}_7$ ,  $\text{H}_5$ ,  $\text{H}'_6$ , m, 4H), 6.35 ( $\text{H}_2$ , b, 1H), 5.90 ( $\text{H}_3$ , b, 1H), 4.01 ( $\text{OCH}_3$ , s, 3H), 4.00 ( $\text{OCH}_3$ , s, 3H), 2.50 ( $\text{CH}_3$ , s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 198.2 (C), 154.5 (C), 149.6 (2C), 145.7 (CH), 139.0 (C), 139.2 (C), 134.0 (CH), 127.9 (C), 127.0 (CH), 126.9 (CH), 126.9 (C), 126.6 (CH), 123.6 (C), 111.1 (CH), 110.1 (CH), 56.2 ( $\text{OCH}_3$ ), 56.1 ( $\text{OCH}_3$ ), 45.2 (CH), 44.6 (CH), 21.6 ( $\text{CH}_3$ ).

**2,3-dibromo-1-(3'-methoxyphenyl) - 3-(-2-Chloro-6,7-dimethyl quinolyl) ]propan-1-one 4g :**

To 1.42 mmol (0.500 g) of 1-(3'-methoxyphenyl) -3-[3(-2-Chloro-6,7-dimethyl quinolyl)] prop-2-en-1-one **3g** dissolved in 10 ml of anhydrous chloroform was added dropwise 1.44 mmol. of dry bromine to afford, after purification ( $R_f = 0.61$ ), 1.32 mmol. (677 mg) of a pale yellow solid (93%), m.p.=150°C. IR (KBr) :  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1685 (CO, ketone)

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.37 ( $\text{H}_4$ , s, 1H), 7.83-7.20 (H aromatics, m, 7H), 6.45 ( $\text{H}_2$ , b, 1H), 5.98 ( $\text{H}_3$ , b, 1H), 3.90 ( $\text{OCH}_3$ , s, 3H), 2.50 ( $\text{CH}_3$ , s, 3H), 2.49 ( $\text{CH}_3$ , s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 192.4 (CO), 160.1 (C), 148.1 (C), 146.5 (C), 142.5 (C), 138.0 (CH), 135.4 (C), 130.0 (C), 127.5 (C), 126.8 (CH), 126.6 (CH), 126.5 (CH), 125.6 (CH), 124.2 (C), 121.2 (CH), 120.8 (C), 113.3 (CH), 55.6 ( $\text{OCH}_3$ ), 47.0 (CH), 44.5 (CH), 20.7 ( $\text{CH}_3$ ), 20.1 ( $\text{CH}_3$ ).

**2,3-dibromo-1-(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-3-[3(-2-Chloro-7-methoxyquinolyl)]propan-1-one 4h :**

This product was prepared from 1-(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-3-[3(-2-Chloro-6,7-dimethyl quinolyl)] prop-2-en-1-one (1.69 mmol., 700 mg ) and bromine (1.89 mmol., ~0.1ml). It was then purified ( $R_f = 0.78$ ) giving a yellow solid in 80 % yield (1.52 mmol , 868 mg ), m.p.= 155°C. IR (KBr) :  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1682 (CO, ketone)

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.38 ( $\text{H}_4$ , s, 1H), 7.60-7.30 (H aromatics, m, 7H), 6.32 ( $\text{H}_2$ , d,  $J=11.2$ , 1H), 6.15 ( $\text{H}_3$ , d,  $J=11.2$ , 1H), 4.08 ( $\text{OCH}_3$ , s, 3H), 4.02 (2 $\text{OCH}_3$ , s, 6H), 3.96 ( $\text{OCH}_3$ , s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 189.1 (CO), 162.4 (C), 153.9 (C), 152.0 (C), 151.8 (C), 149.0 (C), 141.3 (CH), 139.7 (C), 132.7 (C), 132.6 (C), 129.0 (C), 125.1 (CH), 122.1 (C), 121.0 (C), 106.6 (CH), 106.2 (CH), 56.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 56.2 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.6 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 47.0 (CH), 44.5 (CH).

### III. Preparation of quinonyl aziridines derivatives **5-12** [8]

**General method:** Over a period of thirty minutes, 11 eq-g. ( e.g 0.51 g ) of cyclohexylamine was added dropwise to a  $3.10^{-2}$  M solution of dibromide derivative cooled to 0°C (e.g. 0.2 g, 0.473 mmol., in 15 ml of dry toluene). The mixture was allowed to stand under stirring during 48 hours at room temperature (the progress of the reaction was monitoring by TLC until disappearance of starting materials). The solvent was removed under vacuo and the residue was purified by flash chromatography on silicagel using hexane / ethyl acetate in ration 70 / 30 or  $\text{CHCl}_3$  as eluent to afford a mixture of cis / trans aziridine derivatives.

**3-carbomethoxy-1-cyclohexyl-2-[3(-2-chloro-6,7-dimethyl quinolyl)] aziridine (cis / trans) 5:**

In accordance with the general procedure, 0.510 g (11 eq-g.) of cyclohexylamine was added to 0.200 g (0.473 mmol) of dibromide product **4a** dissolved in 15 ml of anhydrous toluene to afford, after first purification by flash chromatography (eluent: hexane / ethyl acetate 70/30), 124 mg (0.331mmol., 70%) of a mixture of cis / trans aziridine derivatives (60/40). IR (KBr) :  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1732 (CO, ester). The two isomers were separated by thin layer chromatography using heptane/ethyl acetate/ dichloromethane (65 / 20 / 15) as eluent to afford white solids.

*Trans 3-carbomethoxy-1-cyclohexyl-2-[3-(2-chloro-6,7-dimethyl quinolyl)] aziridine 5a :*

m.p. = 127-129°C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 8.04 (H<sub>4</sub>, s, 1H), 7.89 (H<sub>5</sub>, s, 1H), 7.68 (H<sub>8</sub>, s, 1H), 3.96 (OCH<sub>3</sub>, s, 3H), 3.54 (H<sub>2</sub>', d, J= 2.4, 1H), 2.90-2.76 (N-CH cyclohexyl, m, 1H), 2.65 (H<sub>3</sub>', d, J= 2.4, 1H), 2.46 (CH<sub>3</sub>, s, 3H), 2.43 (CH<sub>3</sub>, s, 3H), 1.98-0.95 (C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>, m, 10H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): 168.5 (CO), 148.6 (C), 142.3 (C), 137.0 (C), 136.8 (CH), 128.6 (CH), 128.2 (C), 127.7 (C), 127.4 (C), 116.2 (CH), 68.3 (N-CH cyclohexyl), 51.9 (OCH<sub>3</sub>), 45.1 (CH), 44.0 (CH), 31.5-24.5 (CH<sub>2</sub> cyclohexyl), 20.1 (CH<sub>3</sub>), 19.9 (CH<sub>3</sub>).

*Cis 3-carbomethoxy-1-cyclohexyl-2-[3-(2-chloro-6,7-dimethyl quinolyl)] aziridine 5b :*

m.p. = 115-119°C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 8.29 (H<sub>4</sub>, s, 1H), 7.74 (H<sub>5</sub>, s, 1H), 7.71 (H<sub>8</sub>, s, 1H), 3.96 (OCH<sub>3</sub>, s, 3H), 3.19 (H<sub>2</sub>', d, J= 6.6, 1H), 2.90-2.76 (N-CH cyclohexyl, m, 1H), 2.74 (H<sub>3</sub>', d, J= 6.6, 1H), 2.46 (CH<sub>3</sub>, s, 3H), 2.43 (CH<sub>3</sub>, s, 3H), 1.98-0.95 (C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>, m, 10H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): 168.5 (CO), 148.6 (C), 142.3 (C), 137.0 (C), 136.8 (CH), 128.6 (CH), 128.2 (C), 127.7 (C), 127.4 (C), 116.2 (CH), 68.3 (N-CH cyclohexyl), 51.9 (OCH<sub>3</sub>), 45.1 (CH), 44.0 (CH), 31.5-24.5 (CH<sub>2</sub> cyclohexyl), 20.1 (CH<sub>3</sub>), 19.9 (CH<sub>3</sub>).

*3-carbomethoxy-1-cyclohexyl-2-[3-(2-chloro-5,7-dimethyl quinolyl)] aziridine (cis / trans) 6 :*

128 mg (73 % yield) of a mixture of cis/trans aziridine derivative **6** were obtained from **4b** (0.473 mmol, 0.200 g) and 0.510 g (11 eq-g) of cyclohexylamine, after purification by flash chromatography (CHCl<sub>3</sub> as eluent, R<sub>f</sub> = 0.68) as a pale yellow solid. m.p.= 113 °C. IR (KBr) : ν (cm<sup>-1</sup>) = 1729 (CO, ester). The two isomers were separated by thin layer chromatography using heptane/ethyl acetate/ dichloromethane (65 / 20 / 15) as eluent to afford colorless crystals.

*Trans 3-carbomethoxy-1-cyclohexyl-2-[3-(2-chloro-5,7-dimethyl quinolyl)] aziridine 6a :*

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 8.25 (H<sub>4</sub>, s, 1H), 7.56 (H<sub>6</sub>, s, 1H), 7.24 (H<sub>8</sub>, s, 1H), 3.86 (OCH<sub>3</sub>, s, 3H), 3.50 (H<sub>2</sub>', d, J= 2.4, 1H), 2.86-2.75 (N-CH cyclohexyl, m, 1H), 2.72 (H<sub>3</sub>', d, J= 2.4, 1H), 2.68 (CH<sub>3</sub>, s, 3H), 2.47 (CH<sub>3</sub>, s, 3H), 2.01-0.74 (C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>, m, 10H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): 161.3 (CO), 148.6 (C), 141.9 (C), 141.0 (C), 135.5 (C), 131.9 (CH), 128.8 (C), 128.2 (CH), 125.2 (CH), 125.0 (C), 68.5 (N-CH cyclohexyl), 53.8 (OCH<sub>3</sub>), 45.1 (CH), 44.0 (CH), 32.1-24.5 (CH<sub>2</sub> cyclohexyl), 20.3 (CH<sub>3</sub>), 19.5 (CH<sub>3</sub>).

*Cis 3-carbomethoxy-1-cyclohexyl-2-[3-(2-chloro-5,7-dimethyl quinolyl)] aziridine 6b :*

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 8.42 (H<sub>4</sub>, s, 1H), 7.54 (H<sub>6</sub>, s, 1H), 7.23 (H<sub>8</sub>, s, 1H), 3.75 (OCH<sub>3</sub>, s, 3H), 3.14 (H<sub>2</sub>', d, J= 6.6, 1H), 2.86-2.75 (N-CH cyclohexyl, m, 1H), 2.74 (H<sub>3</sub>', d, J= 6.6, 1H), 2.65 (CH<sub>3</sub>, s, 3H), 2.48 (CH<sub>3</sub>, s, 3H), 2.01-0.74 (C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>, m, 10H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): 161.3 (CO), 148.6 (C), 141.9 (C), 141.0 (C), 135.5 (C), 131.9 (CH), 128.8 (C), 128.2 (CH), 125.2 (CH), 125.0 (C), 68.5 (N-CH cyclohexyl), 51.9 (OCH<sub>3</sub>), 45.1 (CH), 44.0 (CH), 32.1-24.5 (CH<sub>2</sub> cyclohexyl), 20.3 (CH<sub>3</sub>), 19.5 (CH<sub>3</sub>).

*3-carbomethoxy-1-cyclohexyl-2-[3-(2-chloro-6-methyl quinolyl)] aziridine (cis/trans) 7 :*

111.0 mg (65 %) of this mixture as a white solid, m.p.= 117 °C, were obtained, after purification (CHCl<sub>3</sub> as eluent, R<sub>f</sub> = 0.75) from **4c** (0.493 mmol, 200 mg) and (5.423 mmol, 59 mg) 11 eq-g of cyclohexylamine. IR (KBr) : ν (cm<sup>-1</sup>) = 1728 (CO, ester). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 8.33-7.65 (H<sub>aromatics</sub>, m, 4H), 3.84 (OCH<sub>3</sub>, s, 3H), 3.51 (H<sub>2</sub>'', d, J=2.3, 1H), 3.49 (OCH<sub>3</sub>, s, 3H), 3.21 (H<sub>2</sub>'', d, J=6.7, 1H), 2.75 (H<sub>3</sub>'', d, J=6.7, 1H), 2.66 (H<sub>3</sub>'', d, J=2.3, 1H), 2.88-2.75 (N-CH cyclohexyl, m, 1H), 2.53 (CH<sub>3</sub>, s, 3H), 2.05-0.83 (C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>, m, 10H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>

): 168.4 (C), 148.8 (C), 145.5 (C), 138.5 (CH), 136.9 (CH), 132.9 (C), 128.0 (CH), 127.8 (CH), 127.6(C), 126.4 (C), 68.5 (N-CH<sub>cyclohexyl</sub>), 52.3 (OCH<sub>3</sub>), 44.6 (CH), 43.9 (CH), 33.3-24.2 (CH<sub>2 cyclohexyl</sub>), 21.5 (CH<sub>3</sub>). HRMS (E.I) [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> calcd for C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Cl = 343.12133, found 343.1243.

*1-cyclohexyl-3-(2'-methylbenzoyl)-2-[3-(2-chloro-6,7-dimethylquinolyl)]aziridine(cis/trans)*

**8**

A mixture of cis/trans aziridine derivatives (210 mg, 50 %) were obtained from **4d** (0.097 mmol, 0.500 g) and 0.110 g (0.01 mmol., 11 eq-g) of cyclohexylamine, in accordance with the general procedure, after purification (CHCl<sub>3</sub> as eluent) as a colorless solid. m.p.= 182 °C. IR (KBr) :  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 1686 (CO, ketone) <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 8.41-7.23 (H<sub>aromatics</sub>, m, 7H), 3.81 (H<sub>2</sub>'', s, 1H), 3.64-3.52 (H<sub>2</sub>'', H<sub>3</sub>'', ABq, 2H J=6.7 *cis*), 2.60-2.38 (H<sub>3</sub>'', N-CH<sub>cyclohexyl</sub>, m, 2H), 2.48 (CH<sub>3</sub>, s, 3H), 2.47 (CH<sub>3</sub>, s, 3H), 2.18 (CH<sub>3</sub>, s, 3H), 1.98-0.84 (CH<sub>2 cyclohexyl</sub>, m, 10H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): 192.6 (CO), 167.7 (C), 157.9 (C), 148.0 (CH), 146.0 (C), 138.1 (CH), 136.7 (C), 133.0 (CH), 132.4 (CH), 130.8 (C), 128.9 (CH), 128.7 (C), 128.1 (CH), 127.6 (C), 125.6 (C), 125.5 (CH), 68.1 (N-CH<sub>cyclohexyl</sub>), 49.1 (CH), 47.2 (CH), 31.2- 24.3 (CH<sub>2 cyclohexyl</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>), 19.5 (CH<sub>3</sub>).

*1-cyclohexyl-3-(2'-methylbenzoyl)-2-[3-(2-chloro-6-methylquinolyl)] aziridine(cis/ trans)* **9**:

38.9 mg (45%) of the title compound were obtained as a white solid, m.p.= 1158-159 °C, after purification (CHCl<sub>3</sub> as eluent, R<sub>f</sub> =0.76) from **4e** (0.219 mmol, 100 mg) and 11 eq-g of cyclohexylamine (2.409 mmol, 239 mg). IR (KBr) :  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 1689 (CO, ketone). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 8.28-7.00 (H<sub>aromatics</sub>, m, 8H), 3.86 (H<sub>2</sub>'', s, 1H), 3.55-3.35 (m, 2H), 2.64-2.51 (H<sub>3</sub>'', N-CH<sub>cyclohexyl</sub>, m, 2H), 2.54 (CH<sub>3</sub>, s, 3H), 2.12 (CH<sub>3</sub>, s, 3H), 2.00-0.87 (C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>, m, 10H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): 196.2 (CO), 150.6 (C), 144.9 (C), 139.8 (C), 138.7 (CH), 135.2 (C), 131.9 (CH), 131.2 (CH), 130.6 (C), 127.2 (CH), 127.0 (C), 125.4 (CH), 125.0 (CH), 68.8 (N-CH<sub>cyclohexyl</sub>), 47.7 (CH), 47.0 (CH), 33.4-24.4 (CH<sub>2 cyclohexyl</sub>), 21.4 (CH<sub>3</sub>), 17.8 (CH<sub>3</sub>). HRMS (E.I) [M-H<sub>2</sub>]<sup>+</sup> calcd for C<sub>26</sub>H<sub>25</sub> N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Cl = 416.16554, found 416.1636.

*1-cyclohexyl-3-(3',4'-dimethoxybenzoyl)-2-[3-(2-chloro-6-methylquinolyl)]aziridine*

(*cis/trans*) **10** :109.3 mg (62% ) of cis/trans aziridine derivatives **10** were obtained from **4f** (0.387 mmol, 200 mg) and (4.267 mmol, 423 mg) 11 eq-g of cyclohexylamine, in accordance with the general procedure, after purification by chromatography (CHCl<sub>3</sub> as eluent, R<sub>f</sub> =0.78) as a white solid. m.p.= 147-149 °C. IR (KBr) :  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 1688 (CO, ketone).HRMS (E.I) [M-H<sub>2</sub>]<sup>+</sup> calcd for C<sub>27</sub>H<sub>27</sub> N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Cl = 462.17102, found 462.1705.

*1-cyclohexyl-3-(3'-methoxybenzoyl)-2-[3-(2-chloro-6,7-dimethylquinolyl)]aziridine(cis/trans)*

**11** : After purification by flash chromatography (CHCl<sub>3</sub> as eluent, R<sub>f</sub> =0.71), 0.304 g (84 %) of the title compound were obtained as a colorless solid, m.p.= 140 °C from **4g** (0.807 mmol, 0.400 g) and 0.950 mg (9.57 mmol.) of cyclohexylamine. IR (KBr) :  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 1688 (CO, ketone) <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 8.41-7.01 (H<sub>aromatics</sub>, m, 7H), 3.88 (H<sub>2</sub>'', d, J= 2.5, 1H), 3.86 (OCH<sub>3</sub>, s, 3H), 3.62- 3.52 (H<sub>2</sub>'', H<sub>3</sub>'', ABq, 2H, J= 6.8, *cis*), 2.55-2.40 (H<sub>3</sub>'', N-CH<sub>cyclohexyl</sub>, m, 2H), 2.47 (CH<sub>3</sub>, s, 3H), 2.46 (CH<sub>3</sub>, s, 3H), 2.02-0.93 (CH<sub>2 cyclohexyl</sub>, m, 10H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): 192.2 (CO) , 159.8 (C), 149.2 (C), 146.4 (C), 142.1 (CH), 138.5 (CH), 137.1 (C), 130.0 (C), 128.5 (CH), 128.2 (CH), 127.9 (C), 126.9 (C), 121.6 (CH), 120.0 (CH), 112.0 (CH), 68.8 (N-CH<sub>cyclohexyl</sub>), 55.3 (OCH<sub>3</sub>), 49.2 (CH), 47.3 (CH), 32.3-24.3 (CH<sub>2 cyclohexyl</sub>), 21.5 (CH<sub>3</sub>), 19.6 (CH<sub>3</sub>).

*1-cyclohexyl-3-(3',4',5'-trimethoxybenzoyl)-2-[3-(2-chloro-7-methoxyquinolyl)]aziridine(cis/trans)* **12** : 315 mg (0.61 mmol.,71 %) of **12** were obtained from **4h** (0.875 mmol., 0.500 g)



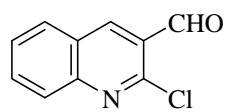
and 0.960 g (9.6 mmol 11 eq-g) of cyclohexylamine, after purification by flash chromatography (CHCl<sub>3</sub> as eluent, R<sub>f</sub>=0.8) as a colorless solid. m.p.= 155 °C. I.R (KBr) : ν (cm<sup>-1</sup>) = 1687 (CO, ketone). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 8.42-7.08 (H<sub>aromatics</sub>, m, 7H), 3.82 (H<sub>2</sub>'', s, 1H), 4.06 (OCH<sub>3</sub>, s, 3H), 4.02 (OCH<sub>3</sub>, s, 3H), 3.98 (OCH<sub>3</sub>, s, 3H), 3.87 (OCH<sub>3</sub>, s, 3H), 3.65-3.50 (H<sub>2</sub>'', H<sub>3</sub>'', ABq, 2H, J=7.0, *cis*), 2.58-2.42 (H<sub>3</sub>'', N-CH<sub>cyclohexyl</sub>, m, 2H), 2.01-0.85 (CH<sub>2</sub><sub>cyclohexyl</sub>, m, 10H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): 192.6 (CO), 161.2 (C), 152.1 (C), 150.8 (C), 149.3 (C), 142.4 (C), 139.5 (C), 135.7 (CH), 132.9 (C), 129.0 (CH), 125.3 (C), 125.2 (C), 122.1 (CH), 121.2 (CH), 106.6 (CH), 106.2 (CH), 68.8 (N-CH<sub>cyclohexyl</sub>), 56.3 (OCH<sub>3</sub>), 56.1 (OCH<sub>3</sub>), 55.6 (OCH<sub>3</sub>), 55.3 (OCH<sub>3</sub>), 49.2 (CH), 47.3 (CH), 31.6-23.8 (CH<sub>2</sub><sub>cyclohexyl</sub>).

## REFERENCES

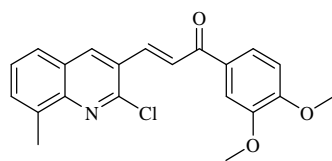
1. A. Padwa,; L. Hamilton, *Tetrahedron Lett.*, 1965, 4363. H. W. Heine; R. E. Peavy; A. J. Durbetaki, *J. Org. Chem.*, 1966, **31**, 3924. R. Huisgen; W. Scheer; G. Szeimies; H. Huber, *Tetrahedron Lett.*, 1966, 397. J. W. Lown; J. P. Moser; R. Westwood, *Can. J. Chem.* 1969, **47**, 4335. J. W. Lown, In " *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*", 1984, Vol.1, p.1. T. N. Caruthers In " *Cycloaddition Reaction in Organic Synthesis* ", 1990, p.209-231. D. W. McCullough; T. Cohen, *Tetrahedron Lett.*, 1988, 27. H. Shargim; H. Naeimi, *Synlett.*, 1998, **12**, 1343.
2. A. R. Katritzky; C. W. Rees, In " *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II* ". Ed Albert Padwa USA, 1996, VII, p.169-171 and 223-230.
3. O. Meth-Cohn, *Heterocycles*, 1993, **53**, 539. A. R. Katritzky; C. W. Rees, In " *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II* ". Ed Albert Padwa USA, 1996, VII, p.7-92.
4. D. Tanner, *Ang. Chem. Int. Ed.*, 1994, **33**, 599.
5. D. Tanner; P. Somfai, *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 1211. D. Tanner; P. Somfai, *Tetrahedron*, 1988, **44**, 619.
6. W. Oppolser; E. Flaskamp, *Helv. Chem. Acta*, 1977, **60**, 204.
7. J. E. G Kemp In " *Comprehensive Organic Synthesis*" Vol. 7, Ed. Trost, B. M. Pergamon Press, Oxford, 1991, p.229. L. Dubois; B. H. Dodd, *Tetrahedron*, 1993, **49**, 901. A. Johnson; K. B. Sharpless, In " *Comprehensive Organic Synthesis*" Vol. 7, Ed. Trost, B. M. Pergamon Press, Oxford, 1991, p.389. J. Legters; L. Thijs; B. Zwanenburg, *Tetrahedron Lett.*, 1989, **30**, 4881. M. Jazouli; B. Carboni; R. Carrié; M. Soufiaoui; L. Toupet, *Heteroatom.*, 1994, **5**, 513. T. Fujisawa; R. Hayakawa; M. Shimizu, *Tetrahedron Lett.* 1992, **33**, 7903. N. Furukawa, T. Yoshimura; M. Ohtsu, *Tetrahedron*, 1980, 73. H. Takemaya; T. Namoto, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1982, 408. R. Bengelmas; L. Benadjila-Iguertsira; J. Chastenet; G. Negron; G. Roussi, *Can. J. Chem.* 1985, **63**, 725.
8. J. W. Lown; K. Matsumoto, *Can. J. Chem.*, 1970, **48**, 2215 and refernces cited therein.
9. T. L. Gilchrist, In " *Heterocyclic Chemistry*" 3 rd ed., 1997, Addison Weylesley Longman, Eglanad, 231. B. Joseph; F. Darro; A. Behard; B. Lesur; F. Collignon; C. Decaestecker; A. Frydman; G. Guillaumet; R. Kiss, *J. Med. Chem.*, 2002, **45**, 2543 and references therein. B. P. Kansagra; H. H. Bhatt; R. R. Parikh, *Indian J. Heterocycl. Chem.*, 2000, **10**, 5.
10. D. O. Hagan, *Nat. Prod. Rep.*, 2000, **17**, 435.
11. S. Ducki; J. A. Haldfield; N. J. Lawrence; X. Zhang, *Planta Medica*, 1996, **62**, 185.
12. O. Meth-Cohn; D. N. Taylor, *Tetrahedron*, 1995, **47**, 12870. O. Meth-Cohn; S. Rhouati; B. Tartnowsky; A. Robinson, *J. Chem. Soc. Perkins Trans. I*, 1981, 1957. O. Meth-Cohn; B. Narine; B. Tartnowsky, *Tetrahedron lett.*, 1979, **33**, 3211.

13. R. Rezig; M. Chebah; S. Rhouati; S. Ducki; N. J. Lawrence, *J. Soc. Alger. Chim.*, 2000, 10, 111.
14. K. Lalaoui; D. Bendjaddou; H. Menasra; A. Belfaitah; S. Rhouati; D. Satta, *J. Egypt. Ger. Soc. Zool.*, 2003, Vol. 41A, 255.
15. F. Moussaoui ; A. Belfaitah ; A. Debache ; S. Rhouati, *J. Soc. Alger. Chim.*, 2002, 12(1), 73.
16. A. Kedjadja; F. Moussaoui; A. Debache; S. Rhouati; A. Belfaitah, *J. Soc. Alger. Chim.*, 2004, 14(2), 225.
17. H. Menasra; A. Kedjadja; A. Debache; S. Rhouati; B. Carboni; A. Belfaitah, *Synthetic Comm.*, 2005, 35, 2779.
18. Pohland, A. E.; Bragger, R. C.; Cromwell, N. H. *Tetrahedron Lett.*, 1965, 4369. Turner, A. B; Heine, H. W.; Irwing, J.; Bush, J. B. *J. Am. Chem. Soc.*, 1965, 9, 1050.

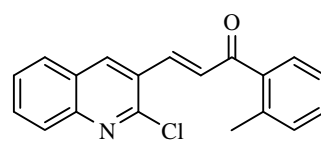
# Formulaire



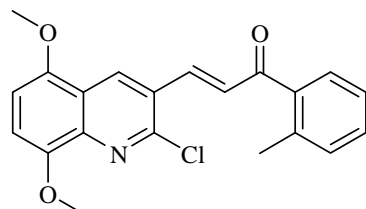
2a



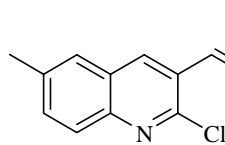
3g



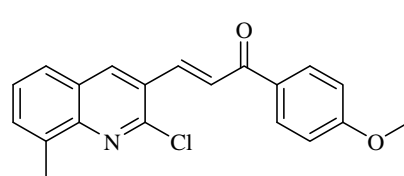
3b



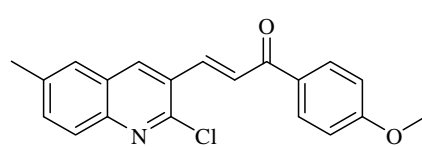
3c



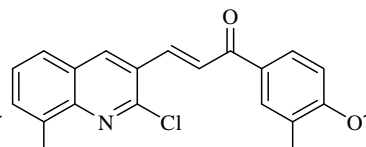
3d



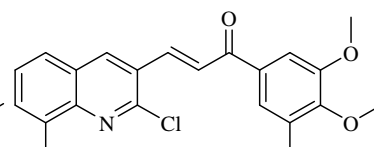
3e



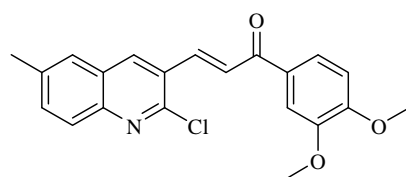
3f



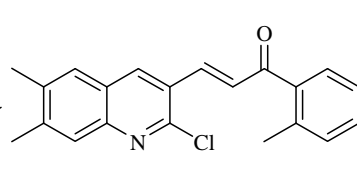
3g



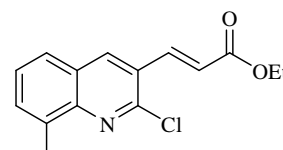
3h



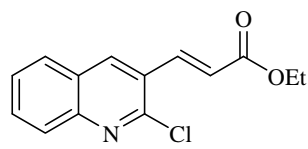
3i



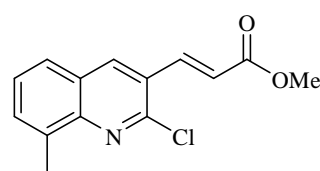
3j



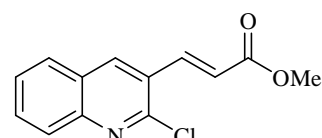
4a



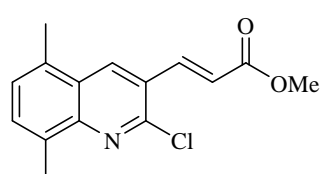
4b



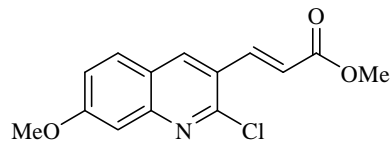
4c



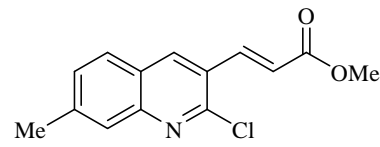
4d



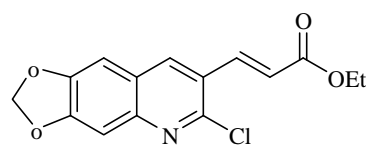
4e



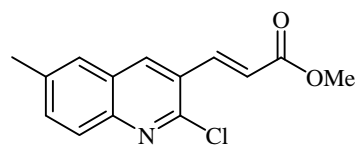
4f



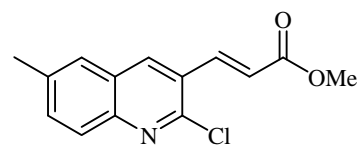
4g



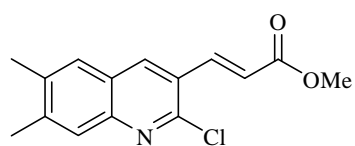
4h



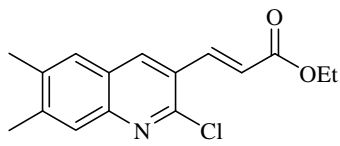
4i



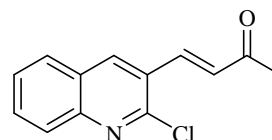
4i



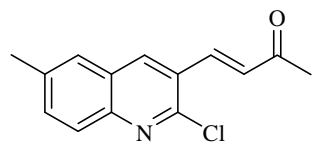
4k



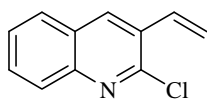
4l



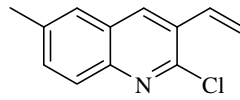
5a



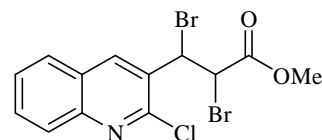
5b



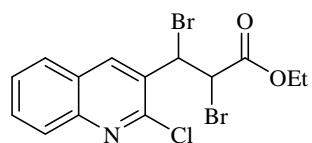
6a



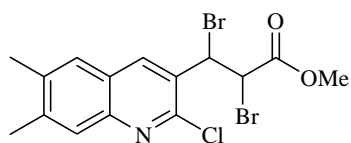
6b



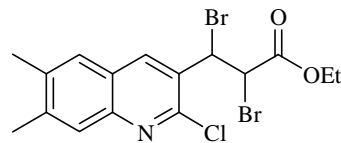
7a



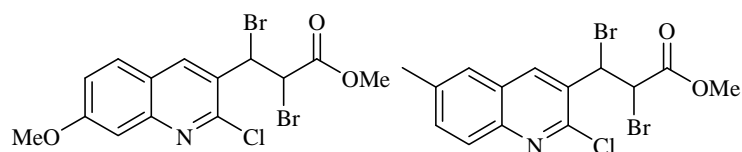
7b



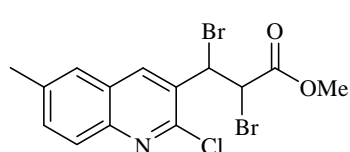
7c



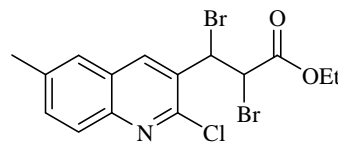
7d



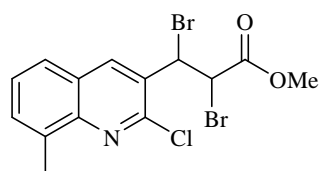
7e



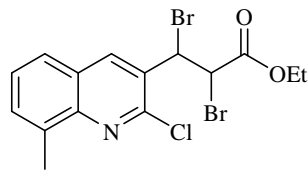
7f



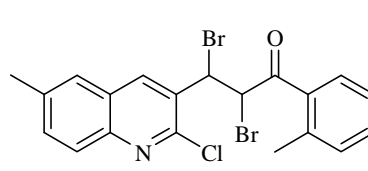
7g



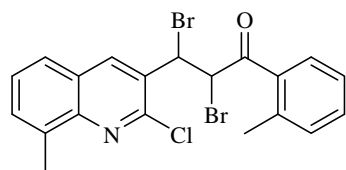
7h



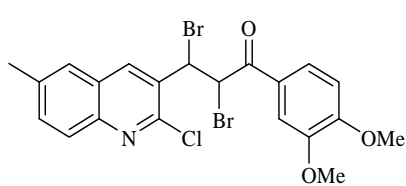
7i



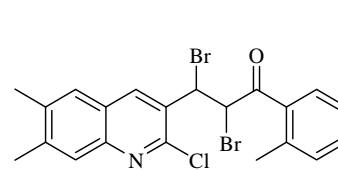
7j



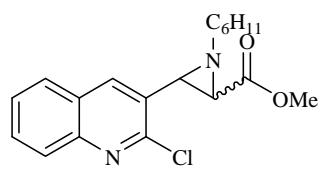
7k



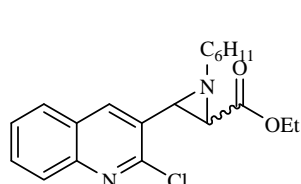
7l



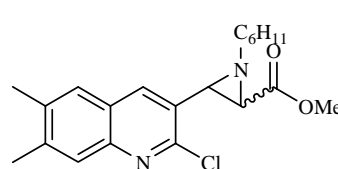
7m



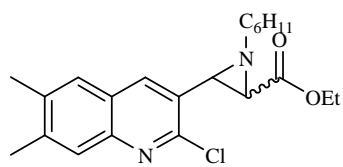
8a



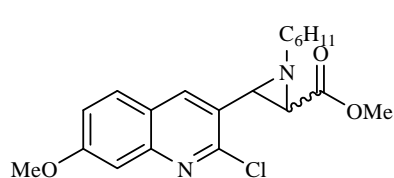
8b



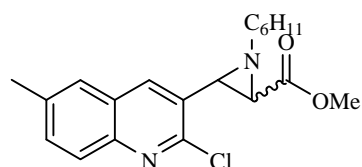
8c



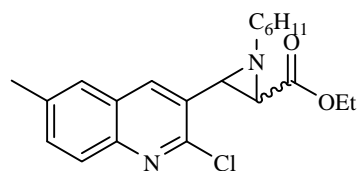
8d



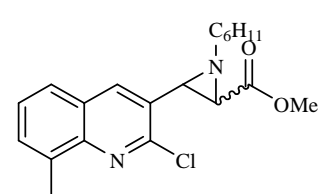
8e



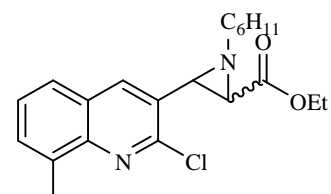
8f



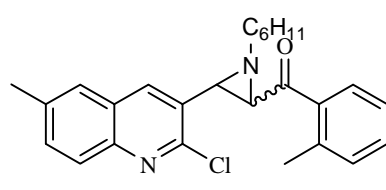
8g



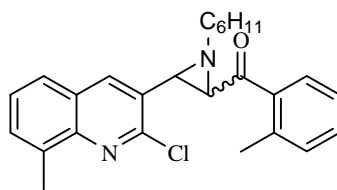
8h



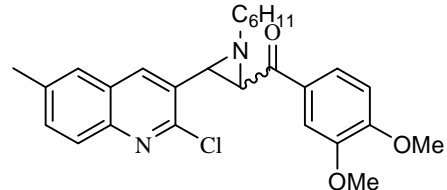
8i



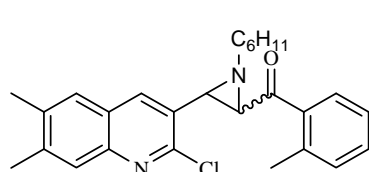
8j



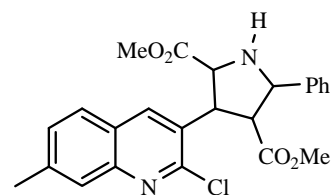
8k



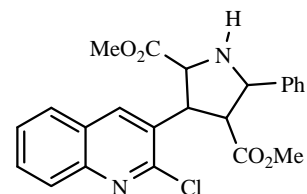
8l



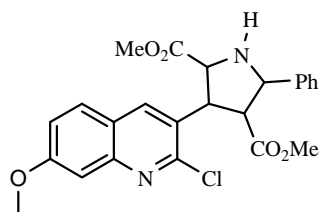
8m



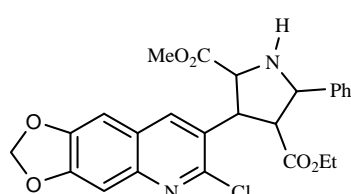
9a



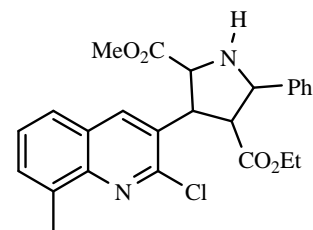
9b



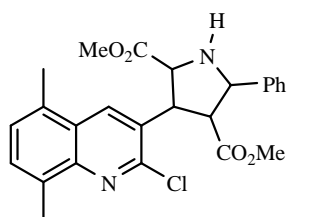
9c



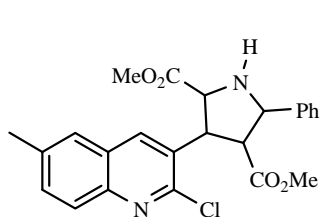
9d



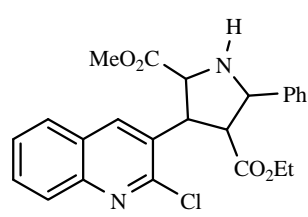
9e



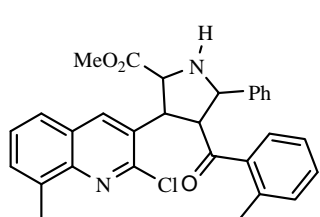
9f



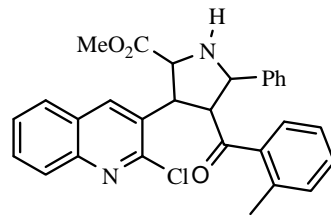
9g



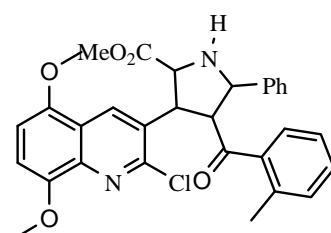
9h



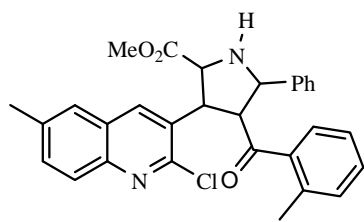
10a



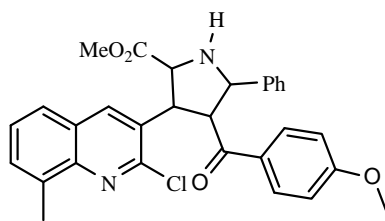
10b



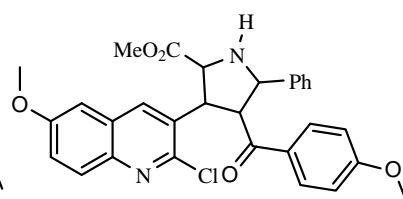
10c



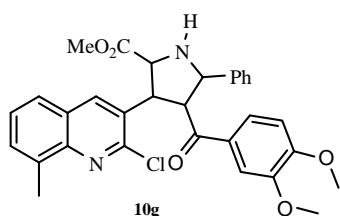
10d



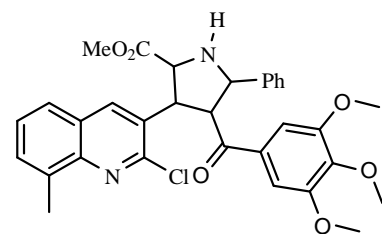
10e



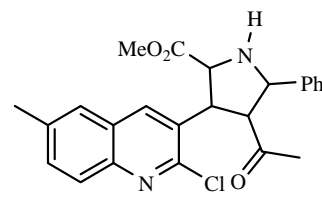
10f



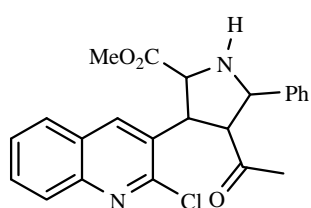
10g



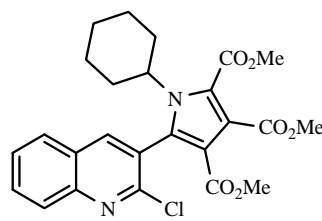
10h



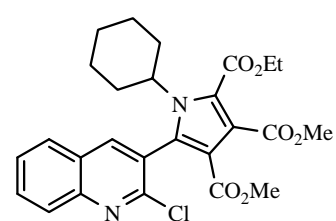
10i



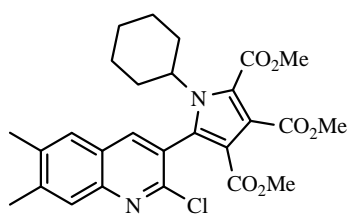
10j



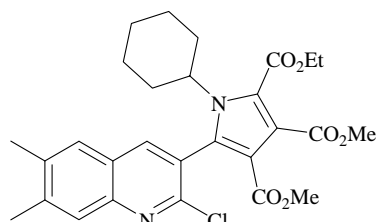
11a



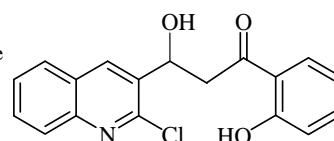
11b



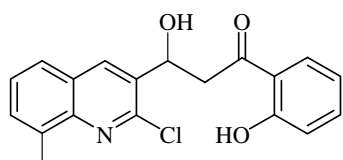
11c



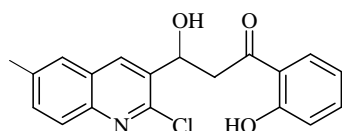
11d



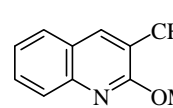
12a



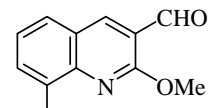
12b



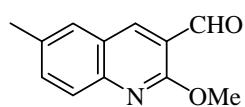
12c



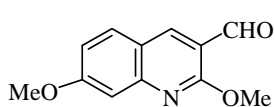
13a



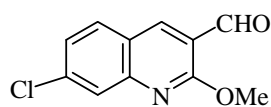
13b



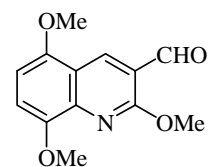
13c



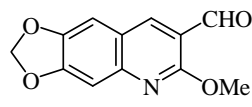
13d



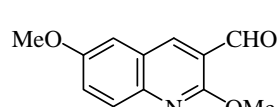
13e



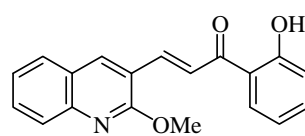
13f



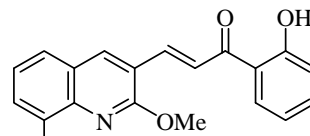
13g



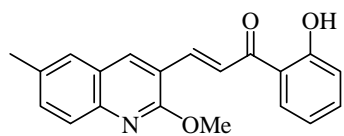
13h



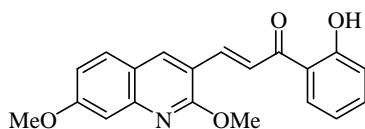
14a



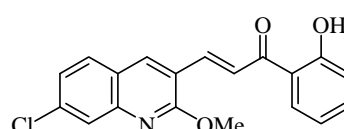
14b



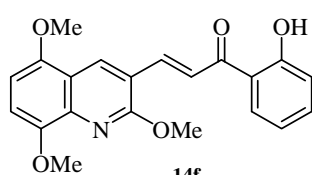
14c



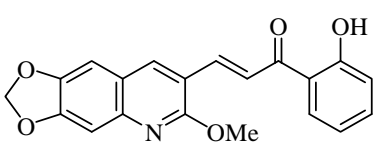
14d



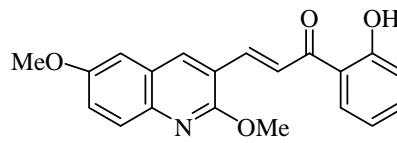
14e



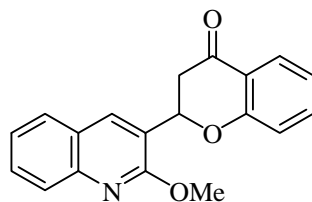
14f



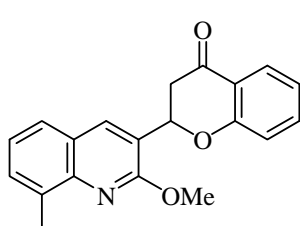
14g



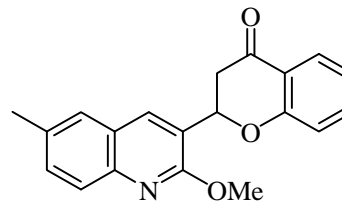
14h



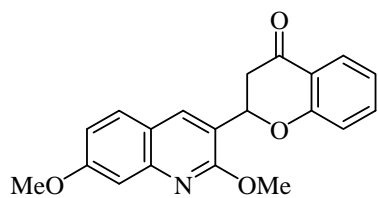
15a



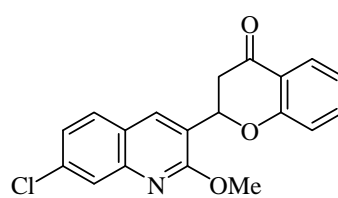
15b



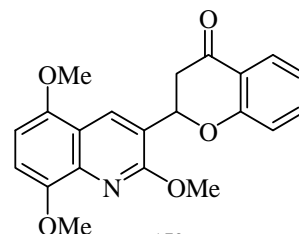
15c



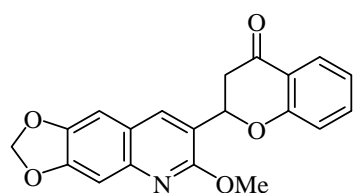
15d



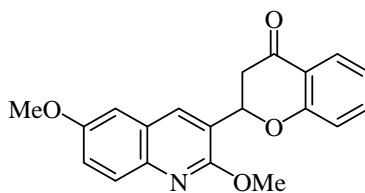
15e



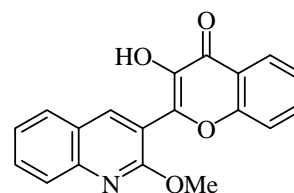
15f



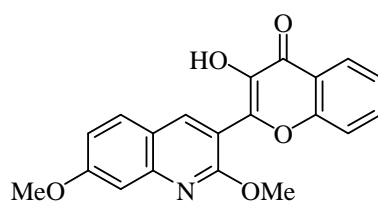
15g



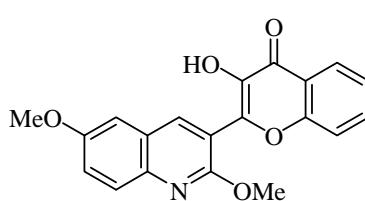
15h



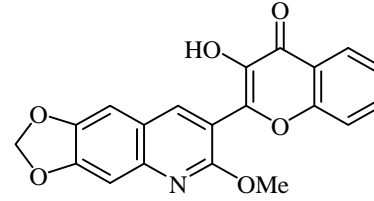
16a



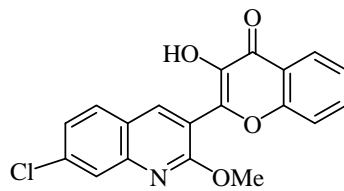
16b



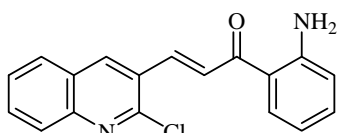
16c



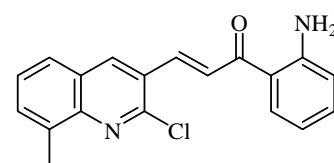
16d



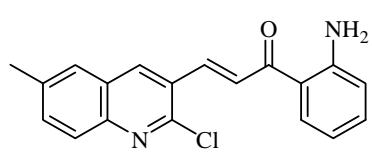
16e



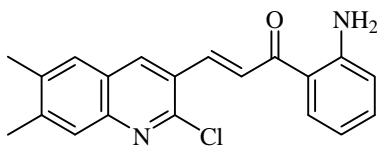
17a



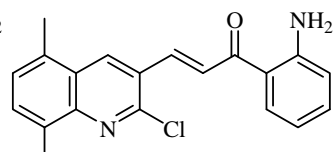
17b



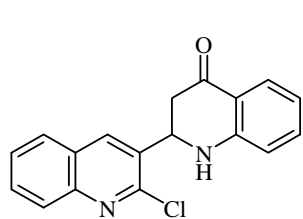
17c



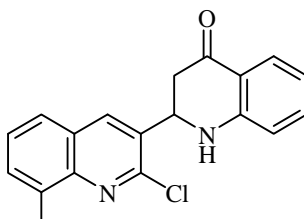
17d



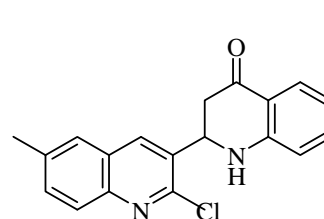
17e



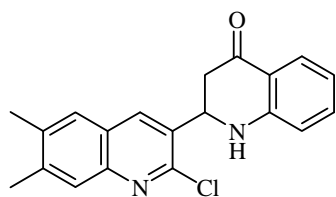
18a



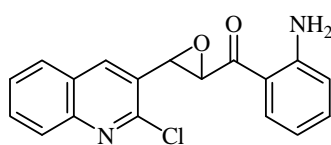
18b



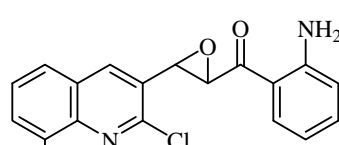
18c



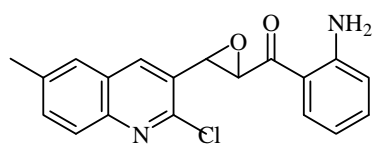
18d



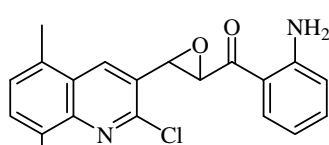
19a



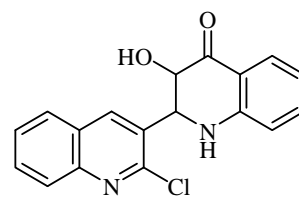
19b



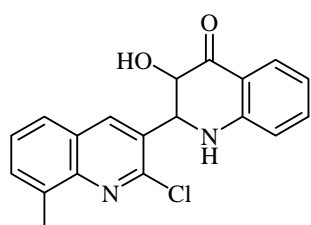
19c



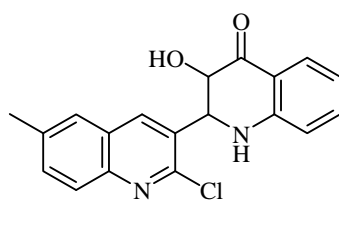
19d



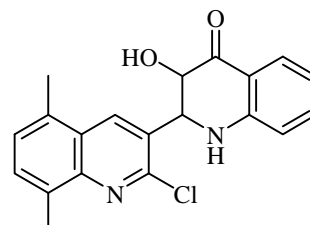
20a



20b



20c



20d