

RÉPUBLIQUE 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.....*

**MÉMOIRE**

**PRÉSENTE POUR OBTENIR LE DIPLÔME DE MAGISTER**

**EN CHIMIE ORGANIQUE**

**OPTION**

**SYNTHÈSE ORGANIQUE**

**THÈME**

---

**SYNTHÈSE DES MOLÉCULES D'INTERET BIOLOGIQUE : ACIDES  
CARBOXYLIQUES, AMIDES ET DIHYDROPYRIDINES  
QUINOLÉIQUES**

---

**PAR**  
**Wassima GHALEM**

Soutenu le : 09 janvier 2007

Devant le jury :

<b>Mr. S. RHOUATI</b>	<b>prof</b>	<b>Univ. Mentouri</b>	<b>Président</b>
<b>Mr. A. DEBACHE</b>	<b>M. C</b>	<b>Univ. Mentouri</b>	<b>Rapporteur</b>
<b>Mr. D. BENACHOUR</b>	<b>prof</b>	<b>Univ. setif</b>	<b>Examineur</b>
<b>Mr. A. BELFAITAH</b>	<b>M. C</b>	<b>Univ. Mentouri</b>	<b>Examineur</b>

## *Dédicaces*

---

*A mes parents si chers et précieux*

*A mes frères et sœurs*

*A tous qui me sont chers au monde*

*A tous mes amis*

## *Avant propos*

---

Les travaux décrits dans ce manuscrit ont été effectués au sein du Laboratoire des Produits Naturels d'Origine Végétale et de Synthèse Organique du département de chimie de la faculté des sciences Exactes de l'université Mentouri-Constantine, sous la direction de monsieur **A. Debache**.

Je tiens tout particulièrement à lui exprimer ma profonde reconnaissance pour m'avoir accueillie au sein de son équipe et pour toute la confiance qu'il m'a accordée tout au long de ce travail. J'aimerais aussi le remercier pour l'intérêt qu'il a porté à mes travaux et pour sa passion pour la Synthèse Organique qu'il m'a fait partager. Je tiens à lui témoigner toute ma gratitude pour tous les conseils, orientations et encouragements qu'il n'a cessés de me prodiguer tout au long de la réalisation de ce travail.

Je tiens aussi à adresser tous mes remerciements à Monsieur **S. Rhouati**, professeur à l'université Mentouri-Constantine, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider le jury de soutenance.

Mes vifs remerciements sont également adressés à Monsieur **A. Belfaitah** maître de conférence à l'université Mentouri-Constantine, à Monsieur **D. Benachour** professeur à l'université de Setif pour avoir accepté de juger ce travail.

Mes remerciements s'adressent également à Mrs : B. Boumoud, A. Benameur.

Mes remerciements s'adressent également à Messieurs A. Haichour responsable de la spectrométrie de résonance magnétique nucléaire et A. Benhamoud chargé de la spectroscopie infra-rouge pour leur disponibilité.

Je remercie profondément tous les membres de ma promotion: Belbache, Belloum, Bensuisi, Boumaaraf, Chebbah, Tiba, Charwana, Saouda, Boutiti, kitouni, qui ont rendu très agréables ces quelques années passées en leur compagnie.

Un grand merci à ma voisine de paillasse, Ladraa pour sa bonne humeur et son encouragement, ainsi qu'à tous mes autres compagnons de laboratoire PHYSYNOR étudiants et enseignants particulièrement aux doctorants Amimour et Boulcina. Mes remerciements s'adressent également à Zahra pour son amitié et sa présence. Je souhaiterais également exprimer toute ma reconnaissance à monsieur Bouraiou qui a su me donner de précieux conseils et je lui souhaite bonne chance dans ses projets. Pour finir, je tiens à remercier mes parents pour tout l'amour et le soutien qu'ils m'apportent chaque jour.

## Notes Techniques

---

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

### **Spectrométrie de Résonance Magnétique Nucléaire : RMN**

L'appareil utilisé est :

Spectromètre à transformée de Fourier DP 250 (250 MHz pour le  $^1\text{H}$ , 62.9 MHz pour le  $^{13}\text{C}$ ) du département de Chimie de l'université Mentouri-Constantine.

Les déplacements chimiques  $\delta$  sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (TMS) utilisé comme référence interne pour la RMN du  $^1\text{H}$  et du  $^{13}\text{C}$ .

Les spectres sont enregistrés dans le DMSO deutéré ou le chloroforme deutéré  $\text{CDCl}_3$ .

Les constantes de couplage ( $J$ ) sont exprimées en Hertz (Hz) ; pour décrire la multiplicité des signaux, les abréviations suivantes ont été utilisées :

**s**: singulet ; **d**: doublet ; **dd**: doublet dédoublé; **ddd**: doublet de doublet dédoublé  
**m**: multiplet; **t** : triplet; **q** : quadruplet.

### **Spectrométrie Infra Rouge :**

Spectromètre Shimadzu F IR-8201 PC de l'université Mentouri-Constantine. Les composés solides sont greffés sur des pastilles en KBr. Les fréquences d'absorption sont données en  $\text{cm}^{-1}$ .

### **Point de fusion :**

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

### **Chromatographie :**

Les chromatographies sur colonne ont été effectuées sur du gel de silice 60 Merck (230-400 Mesh).

Les chromatographies analytiques (CCM) ont été effectuées sur des plaques Merck en aluminium recouvertes de gel de silice 60 F 254 (épaisseur 0,2 mm) et révélées par une lampe UV réglée sur 254 nm.

### **Les solvants et réactifs utilisés :**

La plupart des solvants sont distillés avant utilisation.

- L'oxychlorure de phosphore ( $\text{POCl}_3$ ) et le dichlorométhane ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), sont distillés sur le pentoxyde de phosphore ( $\text{P}_2\text{O}_5$ ).
- Le N,N-diméthylformamide (DMF) est conservé quelques heures sur le dichlorure de calcium ( $\text{CaCl}_2$ ) puis distillé et conservé sur tamis moléculaire (4 Å).
- Le toluène est distillé sur sodium en présence de benzophénone.
- Les réactifs commerciaux sont utilisés dans la majorité des cas sans purification préalable.

## *Abréviations utilisées*

---

<b>Ac<sub>2</sub>O</b>	Anhydride acétique
<b>AIBN</b>	$\alpha,\alpha'$ azobisisobutyronitrile
<b>CCM</b>	Chromatographie sur couche mince
<b>DMF</b>	N,N-diméthylformamide
<b>DMAP</b>	(Diméthylamino)pyridine
<b>DMSO</b>	Diméthylsulfoxyde
<b>DPPM</b>	bis(diphénylphosphino)méthane
<b>EDCI</b>	1-éthyl-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthyle carbodiimide
<b>Et</b>	Ethyl
<b>éq</b>	équivalent
<b>HOBT</b>	1-hydroxy-7-azabenzotriazole
<b>IR</b>	infra-rouge
<b>KHMDS</b>	potassiumhexaméthylidisilazane
<b>Me</b>	Méthyl
<b>mn</b>	minute
<b>POCl<sub>3</sub></b>	Oxychlorure de phosphore
<b>ppm</b>	partie par million
<b>Rdt</b>	Rendement
<b>R<sub>f</sub></b>	Facteur de rétention
<b>RMN</b>	Résonance Magnétique Nucléaire
<b>T.amb.</b>	Température ambiante
<b><i>t</i>-Bu</b>	<i>Tert</i> -butyl
<b>T.fus.</b>	Température de fusion
<b>TMEDA</b>	N,N,N',N'tétraméthyléthylenediamine
<b>TMS</b>	Tétraméthylsilane

## *Table des matières*

---

Introduction générale.....	01
Bibliographie.....	03

### **Chapitre I : Synthèse des dérivés de la quinoléine**

I-1- Introduction.....	04
I-2- Intérêts biologiques.....	05
I-3- Méthodes de synthèse des dérivés de la quinoléine.....	09
I-4- Résultat et discussion.....	16
I-5- Conclusion.....	20
Partie expérimentale.....	21
A) Synthèse des acétanilides.....	21
B) Synthèse des dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléine.....	23
Bibliographie.....	27

### **Chapitre II : Synthèse des dérivés de la quinoléinecarboxamide**

II-1- Introduction.....	29
II-2- Intérêts biologiques des acides quinoléiques.....	30
II-3- Intérêts biologiques des quinoléinecarboxamides.....	34
II-4- Méthodes de synthèse .....	38
A) Méthodes de synthèse des amides.....	38
B) Méthodes de synthèse des quinoléinecarboxamides.....	44
II-5- Résultats et discussion.....	49

C) Préparation des acides quinoléiques.....	49
D) préparation des amides.....	53
II-6- Conclusion.....	58
Partie expérimentale.....	59
E) Synthèse des acides quinoléiques.....	59
F) Synthèse des quinoléinecarboxamides.....	61
Bibliographie.....	66

### **Chapitre III : Synthèse des dérivés de 1,4-dihydropyridine**

III-1- Introduction.....	70
III-2- Intérêts biologiques.....	71
III-3- Méthodes de synthèse des dérivés de la 1,4 dihydropyridine.....	76
A) La synthèse de Hantzsch.....	76
B) La pyridine et le sel de pyridinium.....	83
III-4- Résultats et discussion.....	85
III-5- Conclusion.....	90
Partie expérimentale.....	91
Préparation des 4-quinolyl-1,4-dihydropyridines.....	91
Bibliographie.....	96
Conclusion générale.....	99
Annexes	





*Introduction*  
*Générale*

## *Introduction générale*

La chimiothérapie, étape fondamentale et incontournable de la médecine moderne ou traditionnelle, doit répondre, sans cesse, à des exigences de plus en plus variées et pointues. Elle doit, entre autre, faire face à l'apparition éventuelle de nouvelles maladies, lutter contre le développement de résistances à des drogues déjà existantes et les effets indésirables de certains médicaments et améliorer l'efficacité de molécules actives.

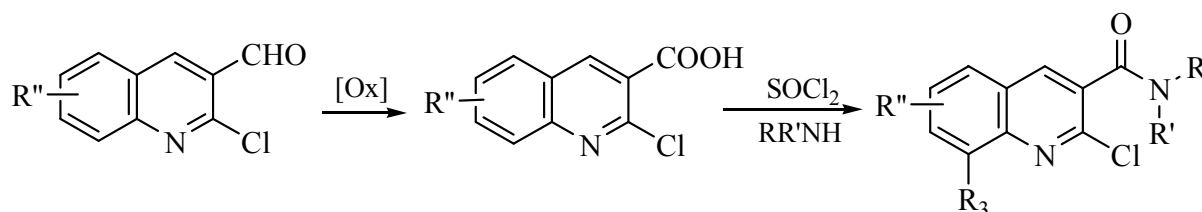
Pour cela, le Chimiste doit, en permanence, offrir au Thérapeute de nouvelles molécules par la recherche de nouveaux principes actifs, par les transformations chimiques de molécules actives connues ou par la construction de nouvelles structures.

Nous avons développé, dans notre laboratoire, un axe de recherche portant sur la synthèse et l'évaluation de l'activité biologique de dérivés originaux de la quinoléine dont les diverses activités biologiques sont avérées depuis fort longtemps <sup>(1)</sup>. Ainsi plusieurs dérivés de la quinoléine sont utilisés dans les divers schémas thérapeutiques : traitement du malaria <sup>(2)</sup> et des maladies cardiovasculaires, <sup>(3)</sup> comme anti-microbiens, <sup>(4)</sup> anti-fongiques, <sup>(5)</sup> antibiotiques <sup>(6)</sup> et anti-tumuraux <sup>(7)</sup>.

Le présent travail entre dans le cadre général de recherche de nouvelles propriétés biologiques ou l'amélioration de celles déjà avérées, par la synthèse de nouvelles molécules, analogues de celles dont les propriétés biologiques sont prouvées et utilisées en tant que telles.

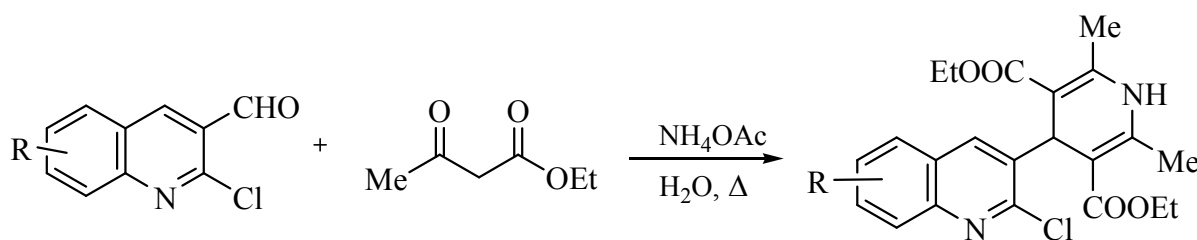
En effet nous avons préparé des acides carboxyliques quinoléiques, des quinoléinecarboxamides ainsi que quelques dérivés 1,4-dihydropyridines quinoléiques originaux : des analogues structuraux de ces trois classes de composés sont utilisés en chimiothérapie <sup>(8-10)</sup>.

Les stratégies de synthèse suivies tournent autour de deux schémas réactionnels essentiels. Le schéma 1 nous a permis de préparer les acides carboxyliques et les amides quinoléiques par oxydation chromique des aldéhydes quinoléiques suivie du traitement des intermédiaires obtenus à l'aide du chlorure de thionyle puis par des amines primaires ou secondaires : c'est une suite de réactions classiques, simples et dont les rendements restent intéressants.



**Schéma 1**

Le schéma réactionnel 2 nous a permis d'accéder aux dérivés du 2,6-diméthyl-1,4-dihydro-4-(2-chloroquinoléin-3-yl)-3,5-dicarboxylate de diéthyle par la synthèse de Hantzsch, réaction à composants multiples utilisant les dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléine, l'acétoacétate d'éthyle et l'acétate d'ammonium, en milieu aqueux.



**Schéma 2**

## Bibliographie

- 1) W. Solomon, «*The chemistry of alkaloids*», Van Nostrand Reinold. Ed. S. W. Pelletier New York, **1970**, p 301.
- 2) H. Breuer, «*Atlas de la chimie*», 1<sup>st</sup> Ed. Edition Pochothèque, France, **2000**, p 411.
- 3) H. Breuer, «*Atlas de la chimie*», 1<sup>st</sup> Ed. Edition Pochothèque, France, **2000**, p 412.
- 4) R. Khunt, N. Datta, F. Bharmal, A. R. Rarikh, *J. Ind. Chem. Soc.*, **2001**, 78, 47.
- 5) A. Korolhovas, J. H. Burckhaltre, «*Essentials of medicinal chemistry*», Ed. Wiley Interscience pub., New york, **1983**, p 404.
- 6) J. J. Poccidalo, «*les nouvelles quinolones* », Ed. Arnette, paris, **1985**.
- 7) J. C. Bergh, A. Lazovios, G. Somogyi, L. Lengyel, J. Feher, *Cancer invest*, **1997**, 15, 204.
- 8) R. Owen, P. Ambrose, *Med. Clin North Am.* **2000**, 84, 1.
- 9) H. Hayashi, Y. Miwa, I. Miki, N. Yodam, A. Ishum, F. Suzuki, *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 4893.
- 10) X. Manga, A. Nayyar, B. Vaitilingam, P. Palde, S. Jhanb, S. Kaur, P. Pal, *Bioorg. & Med. Chem.* **2004**, 12, 6465.

*Chapitre I*

*Synthèse des  
Dérivés de la  
Quinoléine*

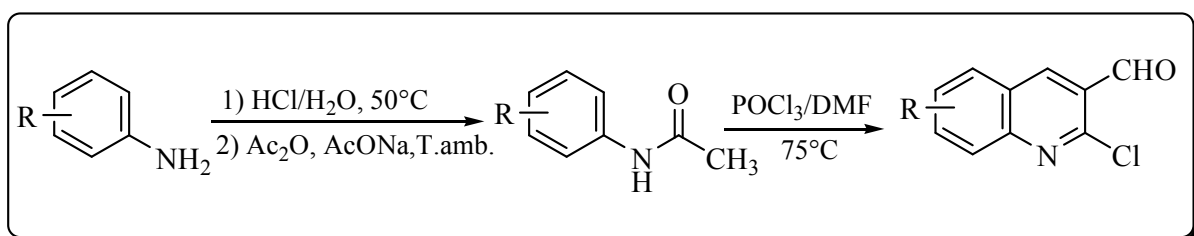
## I-1- Introduction

La présence d'une structure hétérocyclique dans le squelette de plusieurs produits naturels ou synthétiques peut être à l'origine de leurs propriétés biologiques; ce qui justifie le grand nombre de recherches effectuées durant les dernières années pour la synthèse et le développement de nouveaux composés hétérocycliques contenant un ou plusieurs hétéroatomes.

Diverses structures bicycliques, y compris les quinoléines, ont été utilisées comme structures chimiques de base <sup>(1,2)</sup> pour la création de nouveaux agents chimiothérapeutiques utilisés contre les bactéries, les champignons,<sup>(3)</sup> et dans le traitement des infections urinaires, <sup>(4)</sup> des tumeurs, <sup>(5)</sup> de l'asthme <sup>(6)</sup> ....

L'intérêt suscité par cette classe de composés nous a amené à développer, dans notre laboratoire, un axe de recherche consacré à la synthèse et l'évaluation biologique de nouveaux dérivés de la quinoléine<sup>(7-9)</sup>. Les différentes synthèses ont été réalisées selon la méthode de O. Meth-Cohn et collaborateurs <sup>(10)</sup> qui ont développé la réaction de Vilsmeier-Haach et ont pu accéder, par l'utilisation du réactif de Vilsmeier (POCl<sub>3</sub>/DMF), à une large variété de dérivés de la quinoléine différemment substitués.

Dans ce premier chapitre, nous donnerons un aperçu, à l'aide de quelques exemples, sur l'intérêt biologique des substances à noyau quinoléique ainsi que les différentes méthodes utilisées pour la préparation de ces dérivés. Nous décrirons dans la partie expérimentale la synthèse de quelques dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléine par l'utilisation de réactif de Vilsmeier selon le schéma suivant:



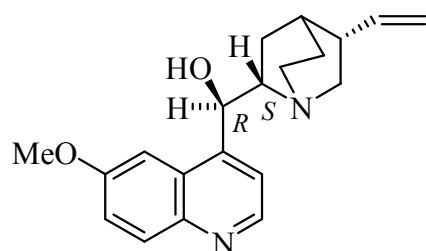
**Schéma réactionnel**

## I-2- Intérêts biologiques

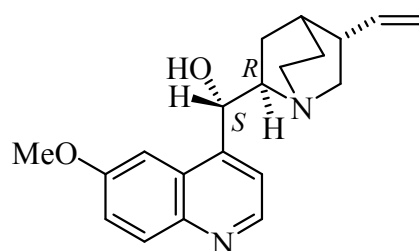
Les dérivés quinoléiques sont rencontrés en grand nombre dans la nature et sont pourvus d'une importante activité biologique.

La Quinine, meilleur remède connu contre le malaria, <sup>(11)</sup> est obtenue à partir de l'écorce de la racine séchée de *cinchona*. <sup>(12)</sup> Elle est également utilisée dans le traitement de certaines maladies cardiaques, car elle régularise la circulation sanguine coronarienne, et aussi dans le traitement de certaines maladies relatives aux muscles cardiaques. <sup>(13)</sup>

La Quinidine, énantiomère optique de la quinine, présente une activité pharmacologique vis-à-vis de certaines maladies relatives aux vaisseaux cardiaques. Elle est également utilisée dans le traitement de la malaria. <sup>(13-15)</sup>

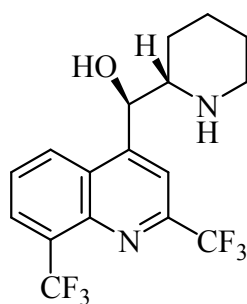


**(-)-Quinine**

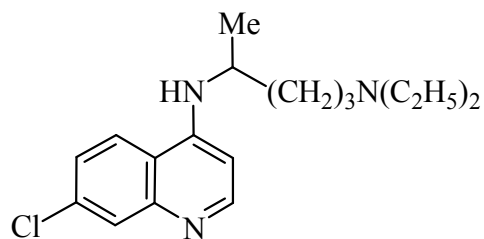


**(+)-Quinidine**

L'approvisionnement en *cinchona* étant devenu difficile pendant la seconde guerre mondiale, des anti-malariques de synthèse ont été mis aux points. Ils dérivent de la quinoléine et remplacent maintenant, de plus en plus, la quinine. On peut citer: la Méfloquine, le Chloroquine qui ont été utilisés pour traiter les soldats américains contre les souches multirésistantes du « *plasmodium flaciparum* ». <sup>(16)</sup>



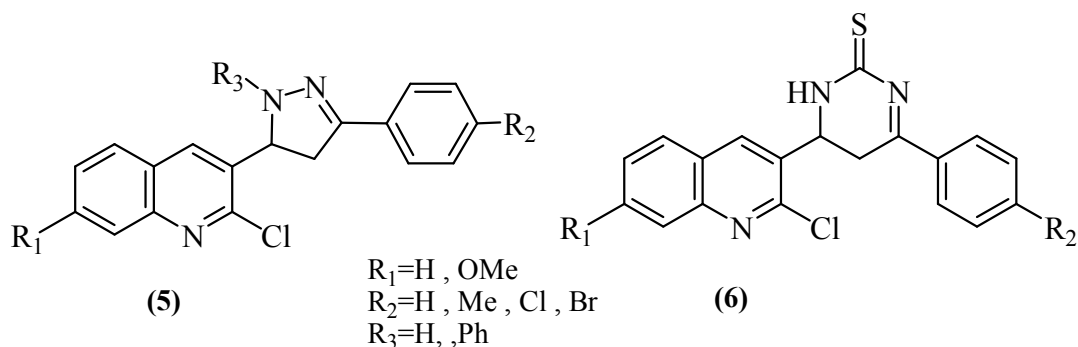
**Méfloquine**



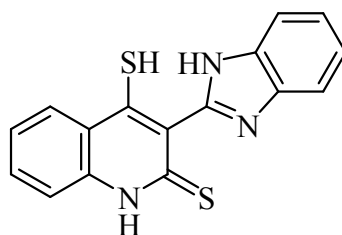
**Chloroquine**





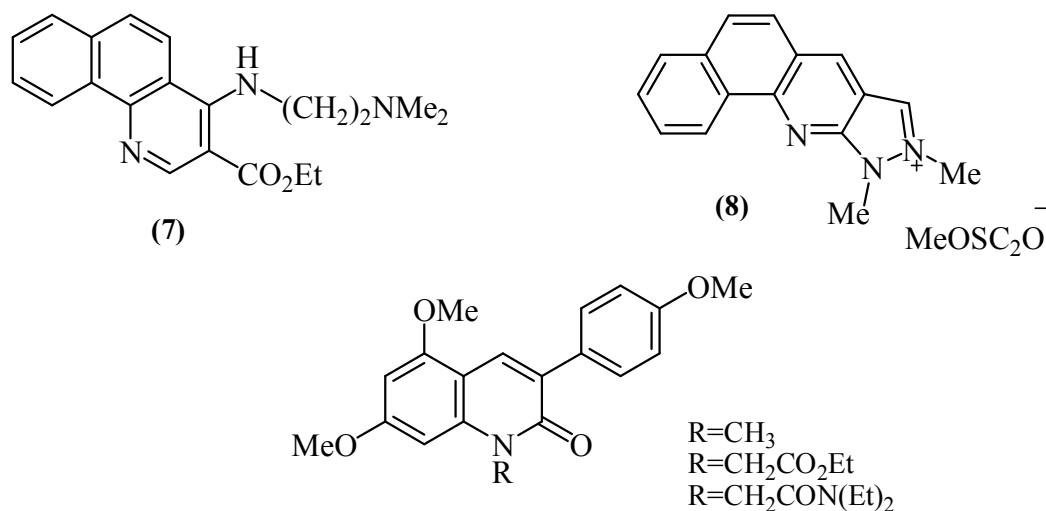


Le 3-(benzoimidazol-2-yl)-4-mércaptoquinoléin-2-thione a prouvé son efficacité thérapeutique dans le traitement de la pathologie thyroïdienne (anti-thyroïdien)<sup>(20)</sup>.



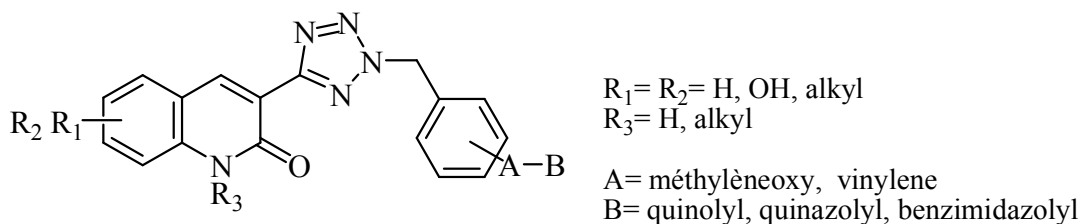
**3-(benzoimidazol-2-yl)-4-mércaptoquinoléine-2-thione**

Les Benzo[*h*]quinoléines (7,8), possèdent de nombreuses propriétés biologiques intéressantes. Ils sont connus comme inhibiteurs de la *topoisomérase* et comme agents anti-tumoraux<sup>(21)</sup>. Il est également rapporté que certains dérivés de 3-aryl-2-quinolone présentent aussi une activité anti-tumorale<sup>(22)</sup>.

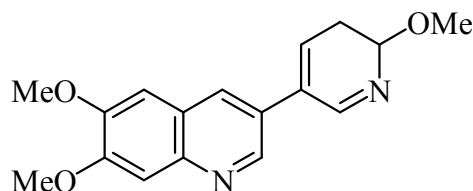


**3-aryl-2-quinolone**

Les dérivés du tétrazole (composés ci-dessous) utilisés comme agents anti-leukotriens et anti-histaminiques, sont également connus comme des agents prophylactiques ou thérapeutiques de l'asthme et d'autres maladies allergiques <sup>(23)</sup>.

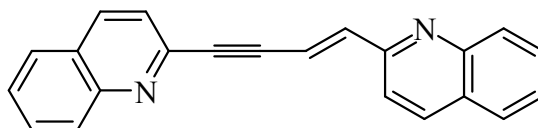


Le 6,7-diméthoxy-3-(6-méthoxy-5,6-dihydropyridin-3-yl)quinoléine, est un inhibiteur de la prolifération anormale des cellules. Il est aussi préconisé dans le traitement de certaines maladies telles le psoriasis, l'artériosclérose et l'occlusion vasculaire <sup>(24)</sup>.



**6,7-diméthoxy-3-(6-méthoxy-5,6-dihydropyridin-3-yl)quinoléine**

Les 2-substituées-quinoléines, isolées de la plante bolivienne *Galipéa Longiflorad*, possèdent en plus de leurs propriétés anti-protozoaires, un pouvoir anti-rétroviral pour les cellules transformées (*HIV-1*) et le (*HTLV-1*) <sup>(25)</sup>.



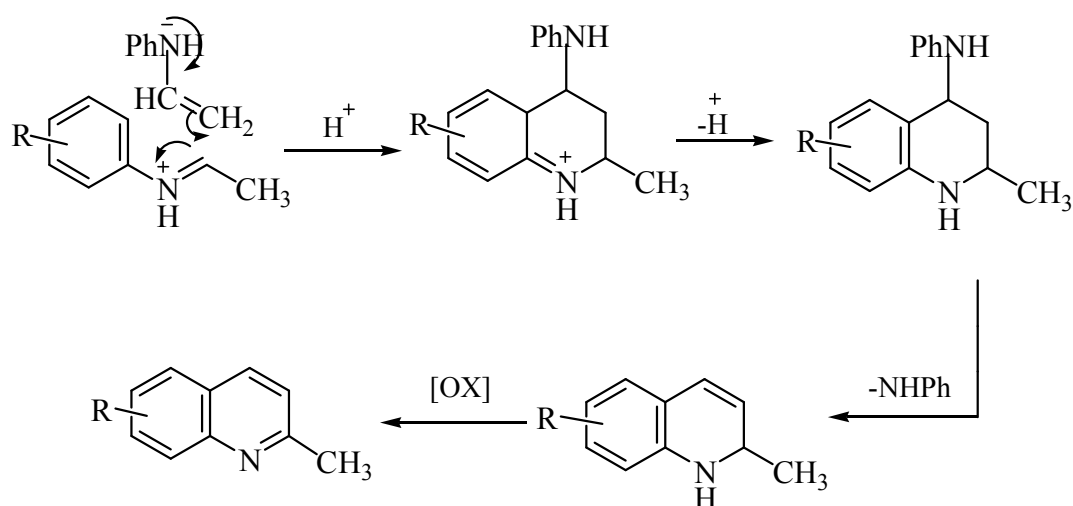
**2-(4-(quinoléin-2-yl)but-3-en-1-ynyl)quinoléine**

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

L'utilisation des amines aromatiques dans la synthèse des quinoléines est considérée comme étant la méthode la plus efficace mise en oeuvre jusqu'à nos jours. Plusieurs synthèses rapportent les démarches de la construction du noyau quinoléique dans lesquelles le groupement amine de l'amine aromatique utilisée, réagit avec l'un des groupements fonctionnels d'un réactif ajouté : cette opération sera suivie par une cyclisation intramoléculaire.

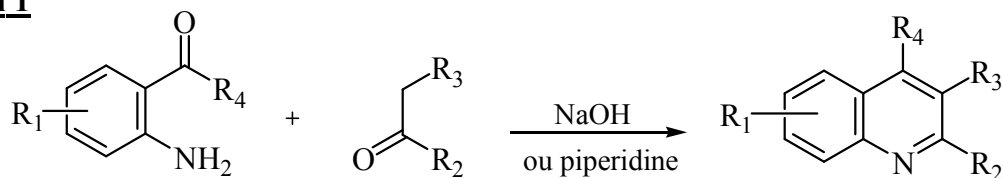
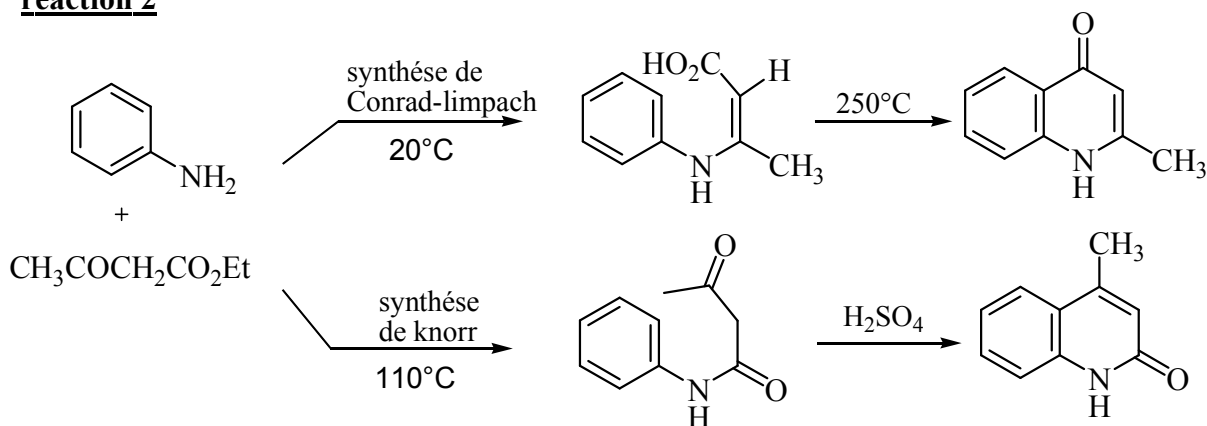
La synthèse la plus ancienne a été réalisée par Z. D. M. Skrap, <sup>(26)</sup> en 1880 est considérée comme un cas particulier de la synthèse de Doebner-Von Miller <sup>(27)</sup>.

Ces deux derniers ont fait réagir l'aniline ou ses dérivés avec les aldéhydes, en présence d'acide chlorhydrique ; les bases de Schiff ainsi formées se condensent pour donner les 2-méthyl-4-aniliny-1,2,3,4-tétrahydroquinoléines, qui par oxydation donne les 2-méthylquinoléines (**schéma 1**).

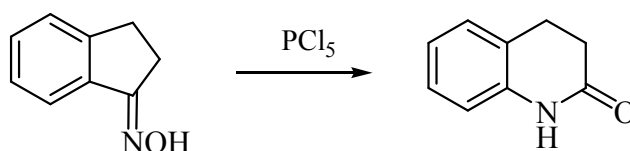


**Schéma 1**

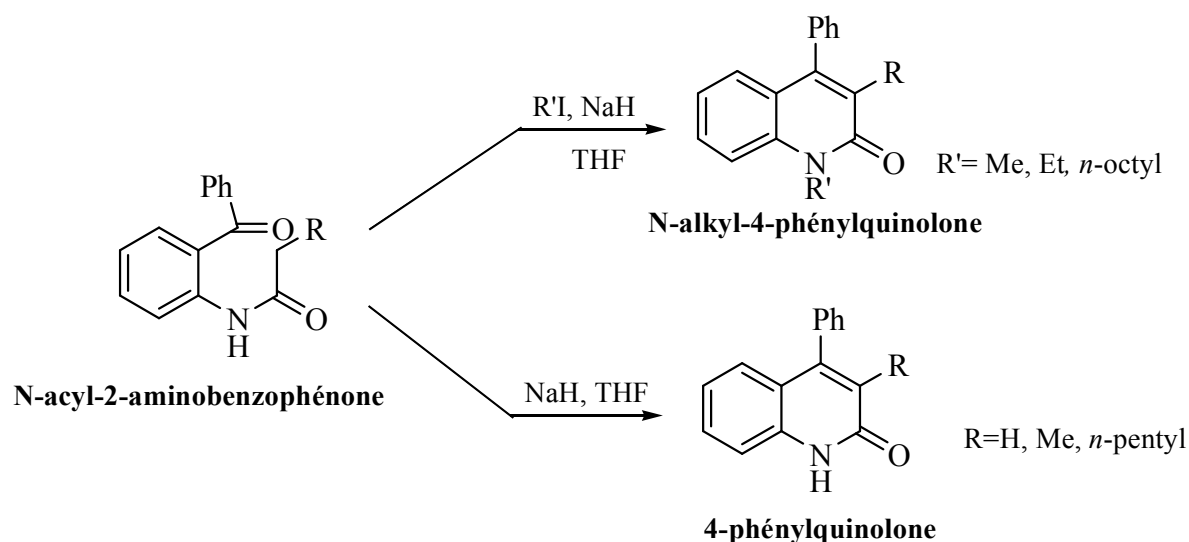
D'autres synthèses reposant sur le même principe ont été rapportées. On citera, par exemple, la synthèse de Friedlander <sup>(28)</sup> (**réaction 1**), la synthèse Conrad-Limpach, <sup>(29)</sup> la synthèse de Knorr <sup>(30)</sup> (**réaction 2**), la synthèse de Combes <sup>(31)</sup> (**schéma 2**).

**réaction 1****réaction 2****Schéma 2**

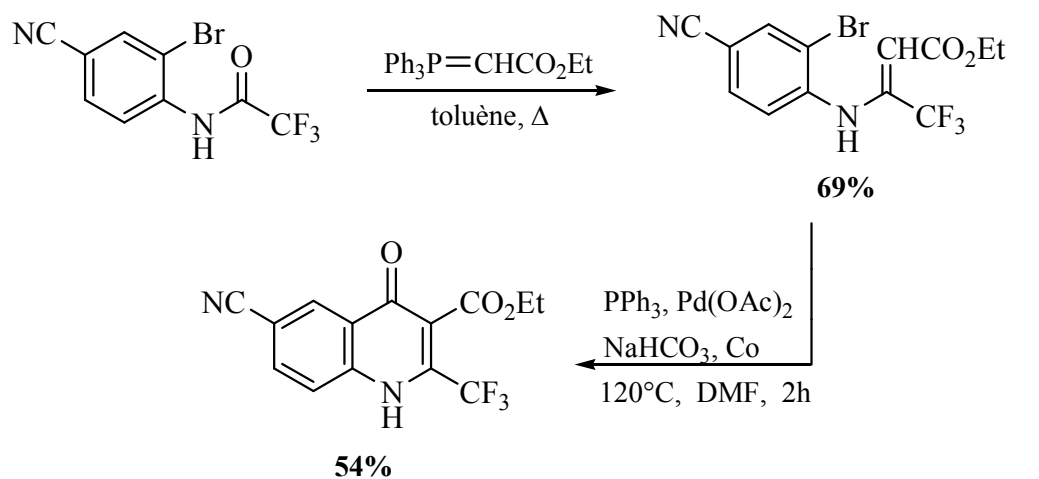
Sous l'action du pentachlorure de phosphore ( $\text{PCl}_5$ ), l'oxime indan-1-one subit un réarrangement de Beckmann pour donner le 3,4-dihydroquinol-2-one<sup>(32)</sup>. La réaction est illustrée dans le schéma suivant (**schéma 3**).

**Schéma 3**

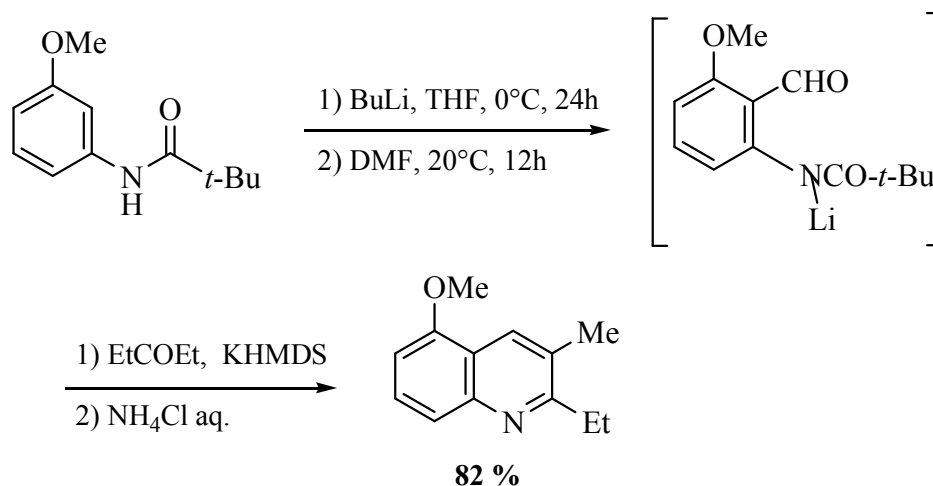
K. Koh-Park et J. Joolee<sup>(33)</sup> ont synthétisé, à partir des dérivés de N-acyl-*o*-aminobenzophénones, les 4-phénylquinoléin-2-ones avec des rendements variant entre 62% et 83% par l'utilisation de l'hydruire de sodium (NaH) comme base, et les N-alkyl-4-phénylquinolones avec des rendements de l'ordre de 75% à 95% en présence d'iodure d'alkyle (alkyle = méthyle, éthyle, *n*-octyle) suivant le schéma réactionnel représenté ci-après (**Schéma 4**).

**Schéma 4**

E. J. Lathan et S. P. Stanforth<sup>(34)</sup> ont préparé la 4-quinolone par l'action des ylures de phosphorane stabilisés sur le phénylacétamide selon la réaction de Wittig-Heck, suivie d'une cyclisation intramoléculaire en présence de l'acétate de palladium et de la triphénylphosphine. Cette réaction est illustrée dans le schéma suivant (**schéma 5**).

**Schéma 5**

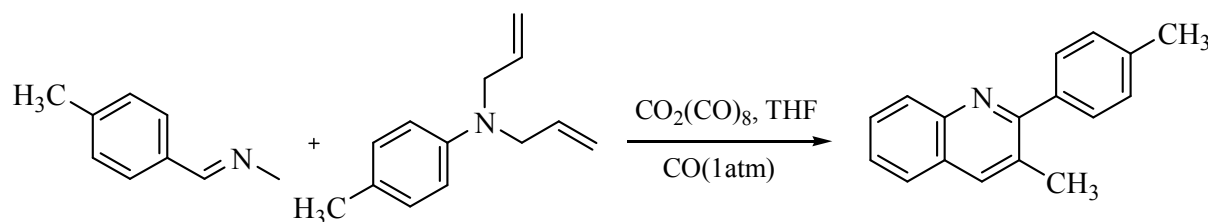
Une nouvelle voie de synthèse a été rapportée par J. I. Ubda et M. Villacompa<sup>(35)</sup>. Il s'agit d'une modification de la synthèse de Friedlander qui conduit à la 2-éthyl-5-méthoxy-3-méthylquinoléine (**schéma 6**).



KHMDS: potassium hexaméthylidisilazane.

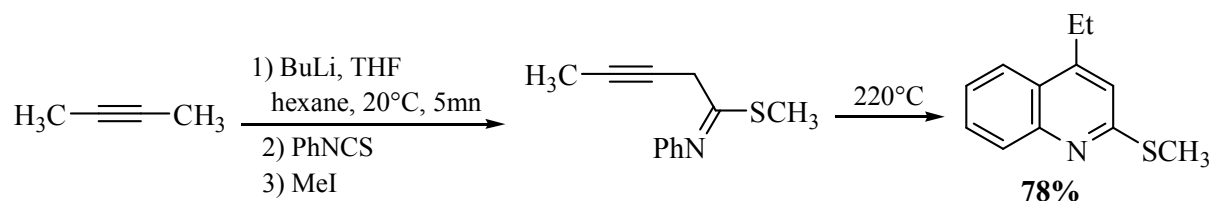
### Schéma 6

Les imines ont été également utilisées pour la préparation des quinoléines. En effet la conversion sélective de la N,N-diallylaniline et la N-benzylidèneméthylamine conduit à la 3-méthyl-2-*p*-tolylquinoléine<sup>(36)</sup> (**Schéma 7**).



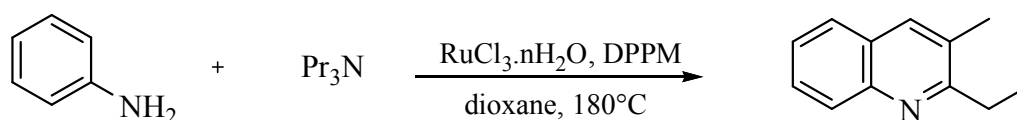
### Schéma 7

Une nouvelle approche de synthèse des quinoléines a été mise au point par F. Takirastgan et coll.<sup>(37)</sup>. Elle consiste à faire réagir le butyllithium (BuLi) avec le but-2-yne dans l'hexane, suivie par l'addition du phénylisothiocyanate pour obtenir la 2-thiométhyl-4-éthylquinoléine (**schéma 8**).

**Schéma 8**

L'utilisation des métaux de transition dans la synthèse des dérivés quinoléiques s'est révélée efficace<sup>(38-40)</sup>. La facilité d'utilisation et les rendements intéressants font que ces catalyseurs constituent une bonne alternative pour la formation des quinoléines.

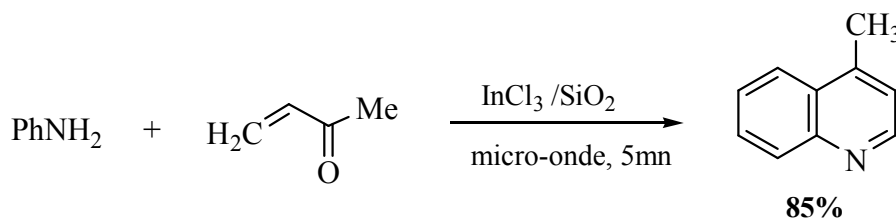
S. C. Chan et coll.<sup>(41)</sup> ont rapporté l'utilisation d'un nouveau catalyseur à base de chlorure de ruthénium dans une réaction d'échange entre une amine aromatique et une amine aliphatique (**schéma 9**).



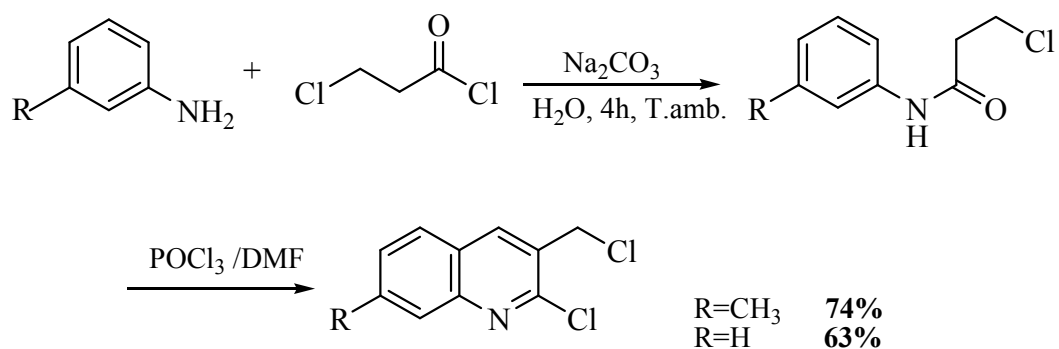
DPPM: bis(diphénylphosphino)méthane.

**Schéma 9**

La synthèse de la 4-méthylquinoléine a été réalisée à partir de l'aniline et de la méthylvinylcétone (**schéma 10**). La réaction se déroule sur une surface de gel de silice à des températures très élevées (à l'aide d'un micro-onde) et catalysée par le trichlorure d'indium ( $\text{InCl}_3$ )<sup>(42)</sup>.

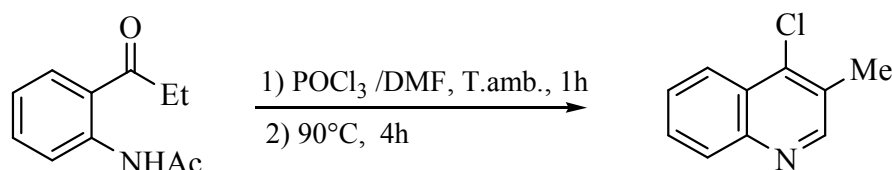
**Schéma 10**

L'acylation des dérivés de l'aniline en présence de carbonate de sodium donne accès aux 3-chloro-N-phénylpropionamides correspondants. Le traitement des produits obtenus par le réactif de Vilsmeier ( $\text{POCl}_3/\text{DMF}$ ) conduit aux 2-chloro-3-chlorométhylquinoléines <sup>(43)</sup> (**schéma 11**).



**Schéma 11**

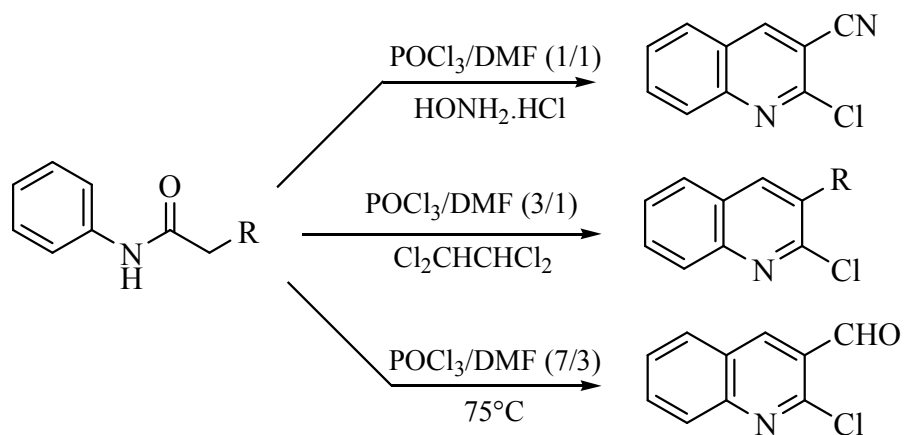
Récemment R. R. Ameresh et P. T. Pemmam <sup>(44)</sup> ont développé une méthode très efficace pour la préparation de la 4-chloro-3-méthylquinoléine à partir du N-(2-propionylphényl)acétamide en utilisant le réactif de Vilsmeier (**schéma 12**).



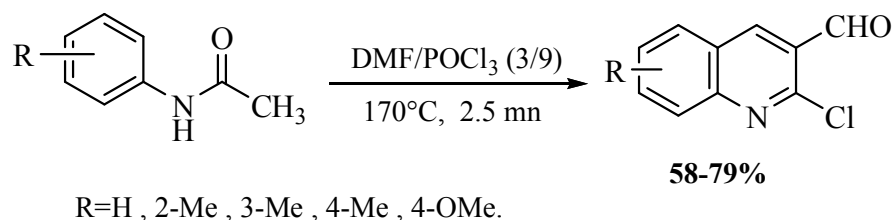
**Schéma 12**

Meth-Cohn et coll. ont publié plusieurs travaux sur la synthèse des quinoléines <sup>(45, 46)</sup> par l'action du réactif de Vilsmeier sur les acétanilides correspondants. Ils ont montré que la nature de la quinoléine formée est liée aux rapports  $\text{POCl}_3/\text{DMF}$ . Selon ces auteurs, on peut accéder, soit à la 2-chloro-3-cyanoquinoléine avec le rapport 1/1 en présence de chlorhydrate de l'hydroxylamine, soit aux 2-chloro-3-alkylquinoléines en présence du 1,1,2,2-tétrachloroéthane avec le rapport 3/1 ou bien à la 2-chloro-3-formylquinoléine avec le rapport 7/3. La séquence réactionnelle est résumée dans le schéma suivant <sup>(47)</sup> (**schéma 13**).



**Schéma 13**

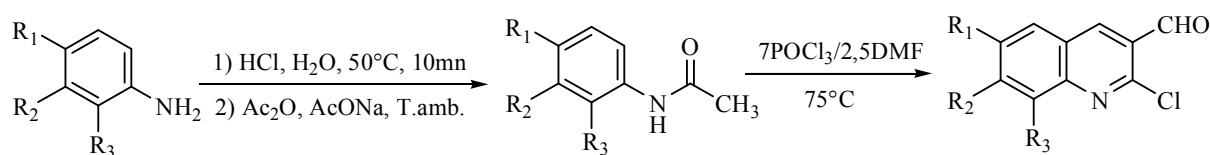
Les travaux de O-Meth-Cohn ont été repris par S. Paul et collaborateurs<sup>(48)</sup> et ce par l'utilisation du micro-onde. Ce qui a permis d'abrégier le temps de la réaction à quelques minutes et d'obtenir les dérivés de la 2-chloro-3-formylquinoléine avec des rendements quantitatifs (**schéma 14**).

**Schéma 14**

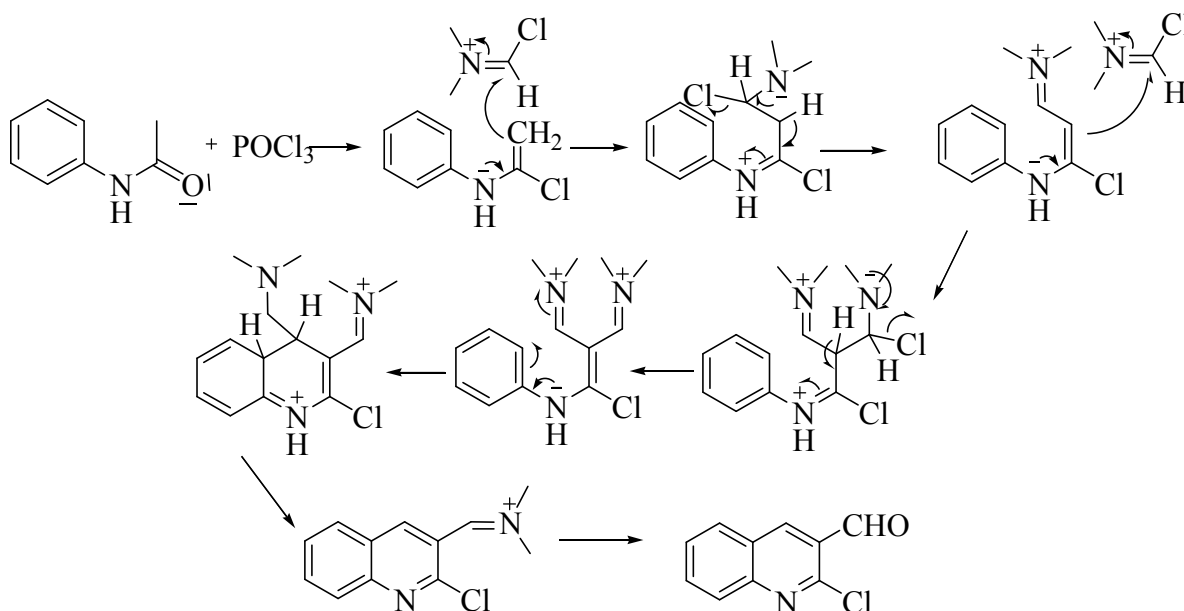
### I-4- Résultats et discussion

Les dérivés du 2-chloro-3-formylquinoléine sont aisément obtenus selon les procédures rapportées dans la littérature, en deux étapes. La première étape consiste à faire réagir les dérivés de l'aniline différemment substitués avec l'anhydride acétique en milieu aqueux pour obtenir les phénylacétamides correspondants, qui réagissent dans la deuxième étape, suivant la méthode de O. Meth-cohn et collaborateurs, <sup>(47)</sup> avec le réactif de Vilsmeier constitué d'un mélange POCl<sub>3</sub>/DMF selon le rapport 7/2,5 pour donner les dérivés de la 2-chloro-3-formylquinoléine désirés. La séquence réactionnelle est représentée dans le schéma suivant (**Schéma 15**).

Les dérivés de la 2-chloro-3-formylquinoléine obtenus ont été purifiés par recristallisation dans l'acétate d'éthyle.



#### Le mécanisme réactionnel



**Schéma 15**

Le tableau A rassemble les caractéristiques physiques et les rendements des produits obtenus :

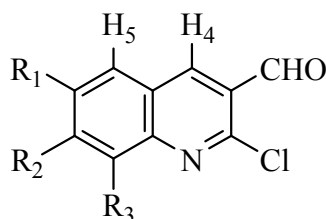
**Tableau A:** Propriétés physiques et rendements des quinoléines.

Acétanilides	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Quinoléines	T.fus. (°C)	Rdt* (%)
<b>1-a</b>	H	H	H	<b>2-a</b>	148	60
<b>1-b</b>	CH <sub>3</sub>	H	H	<b>2-b</b>	126	65
<b>1-c</b>	H	H	CH <sub>3</sub>	<b>2-c</b>	137	59
<b>1-d</b>	OCH <sub>3</sub>	H	H	<b>2-d</b>	146	56
<b>1-e</b>	H	OCH <sub>3</sub>	H	<b>2-e</b>	198	54

\* rendements après purification

Les structures des produits obtenus ont été bien établies par les méthodes spectroscopiques usuelles :

• **Spectroscopie RMN <sup>1</sup>H** : les résultats obtenus sont en accord avec ceux proposés <sup>(47)</sup> et sont rassemblés dans le tableau **B** :

**Tableau B:** RMN <sup>1</sup>H des dérivés du 2-chloro-3-formylquinoléine (δ ppm, J Hz).

**2-a)** R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=H.  
**2-b)** R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=H, R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub>.  
**2-c)** R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=H, R<sub>3</sub>=CH<sub>3</sub>.  
**2-d)** R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=H, R<sub>1</sub>=OCH<sub>3</sub>.  
**2-e)** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H, R<sub>2</sub>=OCH<sub>3</sub>.

Comp.	H <sub>4</sub>	H <sub>5</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	CHO
<b>2-a</b>	8.76, s, 1H	8.00, d, 1H <sup>3</sup> J=8.1	7.80, t, 1H <sup>3</sup> J=7.6	7.90, t, 1H <sup>3</sup> J=7.7	8.08, d, 1H <sup>3</sup> J=8.2	10.57, s, 1H
<b>2-b</b>	8.68, s, 1H	7.75, d, 1H <sup>4</sup> J=2.3	2.58, s, 3H CH <sub>3</sub>	7.71, dd, 1H <sup>3</sup> J=8.5 <sup>4</sup> J=2.4	7.98, d, 1H <sup>3</sup> J=8.5	10.56, s, 1H
<b>2-c</b>	8.76, s, 1H	7.84, dd, 1H <sup>3</sup> J=8.1 <sup>4</sup> J=2.3	7.56, dd, 1H <sup>3</sup> J=8.1 <sup>3</sup> J=7.2	7.75, dd, 1H <sup>3</sup> J=7.2 <sup>4</sup> J=2.4	2.82, s, 3H. CH <sub>3</sub>	10.61, s, 1H
<b>2-d</b>	8.58, s, 1H	7.15, d, 1H <sup>4</sup> J=2.8	3.94, s, 3H OCH <sub>3</sub>	7.48, dd, 1H <sup>3</sup> J=9.1 <sup>4</sup> J=2.8	7.92, d, 1H <sup>3</sup> J=9.2	10.51, s, 1H
<b>2-e</b>	8.68, s, 1H	7.86, d, 1H <sup>3</sup> J=9.0	7.29, dd, 1H <sup>3</sup> J=9.1 <sup>4</sup> J=2.5	4.00, s, 3H. OCH <sub>3</sub>	7.39, d, 1H <sup>4</sup> J=2.4	10.52, s, 1H

L'analyse spectrale en RMN du proton des composés obtenus montre les deux signaux caractéristiques attendus : un singulet à champ faible entre 10.61 et 10.51 ppm correspond au proton de la fonction aldéhyde, et un autre singulet dans l'intervalle [8.76 -8.58] ppm correspondant au proton H<sub>4</sub>, qui est le plus déblindé des protons aromatiques. Les groupements méthyles résonnent sous forme de singulet pour le composé **2-b** à 2.58 ppm et à 2.82 ppm pour le composé **2-c**, tandis que les groupements méthoxyles résonnent à 3.94 pour le composé **2-d** et à 4.00 ppm pour le composé **2-e**.

**2-a) 2-chloro-3-formylquinoléine:**

Pour le composé **2-a** les protons H<sub>5</sub> et H<sub>8</sub> apparaissent sous forme de doublets (d) à 8.00 et 8.08 ppm respectivement avec des constantes de couplage de l'ordre de  $^3J=8.1$  Hz et  $^3J=8.2$  Hz, alors que les deux protons H<sub>6</sub> et H<sub>7</sub> résonnent sous forme de deux triplets (t) à 7.8 ppm ( $^3J=7.6$  Hz) et à 7.90 ppm ( $^3J=7.7$  Hz) respectivement.

**2-b) 2-chloro-3-formyl-6-méthylquinoléine:**

H<sub>5</sub> et H<sub>8</sub> résonnent sous forme de doublets (d) respectivement à 7.75 ppm et 7.98 ppm avec  $^4J=2.3$  Hz et  $^3J=8.5$  Hz. On observe un doublet dédoublé (dd) à 7.71 ppm caractéristique au proton H<sub>7</sub> avec les deux constantes de couplage  $^3J=8.5$  Hz et  $^4J=2.4$  Hz.

**2-c) 2-chloro-3-formyl-8-méthylquinoléine:**

Les deux protons H<sub>5</sub> et H<sub>7</sub> résonnent sous forme de doublets dédoublés respectivement à 7.84 ppm avec  $^3J=8.1$  Hz et  $^4J=2.3$  Hz et à 7.75 ppm avec des constantes de couplage  $^3J=7.2$  Hz et  $^4J=2.4$  Hz, tandis que le proton H<sub>6</sub> apparaît sous forme d'un doublet dédoublé à 7.56 ppm avec des constantes de couplage  $^3J=8.1$  Hz et  $^3J=7.2$  Hz.

**2-d) 2-chloro-3-formyl-6-méthoxyquinoléine:**

Deux doublets à 7.15 et 7.92 ppm correspondent respectivement aux protons H<sub>5</sub> et H<sub>8</sub> avec les constantes de couplage  $^4J=2.8$  Hz et  $^3J=9.2$  Hz. A 7.48 ppm on observe un doublet dédoublé correspondant au proton H<sub>7</sub> avec les deux constantes de couplage  $^3J=9.1$  Hz et  $^4J=2.8$  Hz.

**2-e) 2-chloro-3-formyl-7-méthoxyquinoléine:**

Les deux protons H<sub>5</sub> et H<sub>8</sub> résonnent sous forme de deux doublets respectivement à 7.86 ppm avec  $^3J=9.0$  Hz et à 7.39 ppm avec  $^4J=2.4$  Hz alors que le proton H<sub>6</sub> apparaît sous forme d'un doublet dédoublé à 7.29 ppm avec les constantes de couplage  $^3J=9.1$  Hz et  $^4J=2.5$  Hz.

▪ **Spectroscopie RMN  $^{13}\text{C}$** : Les déplacements chimiques des principaux pics apparus dans les spectres RMN  $^{13}\text{C}$  sont rassemblés dans le **tableau C**.

**Tableau C**: données spectroscopiques en RMN  $^{13}\text{C}$  des dérivés du 2-chloro-3-formylquinoléine ( $\delta$  ppm).

Composé	CHO	$\text{C}_{\text{arom}}$	$\text{R}_1$	$\text{R}_2$	$\text{R}_3$
<b>2-a</b>	189.1	150.1-126.3	-	-	-
<b>2-b</b>	189.3	149.2-126.2	21.5	-	-
<b>2-c</b>	189.2	148.8-125.9	-	-	17.8
<b>2-d</b>	189.3	158.7-106.2	55.8	-	-
<b>2-e</b>	189.3	164.2-106.8	-	55.9	-

En RMN  $^{13}\text{C}$  le carbone de la fonction aldéhyde résonne vers 189.0 ppm, les carbones quaternaires et tertiaires du noyau aromatique résonnent à champ moyen entre 106.8 et 164.2 ppm, alors que les carbones des groupements méthyles des composés **2-b**, **2-c** apparaissent à 17.8 et 21.5 ppm. Les groupements méthoxyles des composés **2-d** et **2-e** résonnent respectivement à 55.8 et 55.9 ppm.

▪ **Spectroscopie IR**: Tous les composés préparés présentent en spectroscopie IR la bande caractéristique du groupement carbonyle  $\nu(\text{C}=\text{O})$  dans l'intervalle  $1683\text{-}1689\text{ cm}^{-1}$ .

### *I-5- conclusion*

Dans ce premier chapitre, nous avons cité quelques exemples qui justifient l'importance biologique et thérapeutique des dérivés du noyau quinoléique. On a également donné un rappel bibliographique concernant les méthodes les plus connues pour la préparation de ces dérivés.

Une série de la 2-chloro-3-formylquinoléine différemment substituée a été préparée; l'accès à ces composés a été réalisé en deux étapes à partir des amines aromatiques selon la synthèse décrite par O. Meth-Cohn et coll.

Les structures de ces composés ont été élucidées par des méthodes spectroscopiques usuelles (IR, RMN du proton et du carbone 13).

# *Partie expérimentale*

## Partie expérimentale

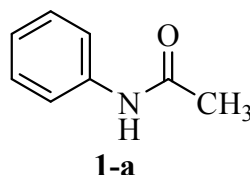
### A) Synthèse des acétanilides :

#### Mode opératoire général <sup>(47)</sup>

Dans un ballon de 500 ml muni d'un barreau magnétique, contenant 250 ml d'eau et 0.108 mol. (1.01 eq., 15 ml) d'acide chlorhydrique 25%, on ajoute 0.108 mol. (1eq.) du dérivé d'aniline. La solution est chauffée à 50°C pendant 10 mn.

A température ambiante, on ajoute 0.108 mol. (1eq., 10.3 ml) d'anhydride acétique Ac<sub>2</sub>O et 0.2 mol. (1.85 eq., 16.4 g) d'acétate de sodium AcONa. On maintient le mélange réactionnel sous agitation pendant 20 mn. Le solide formé est filtré, séché à l'air libre, recristallisé dans un mélange eau/éthanol: 80/20.

#### 1-a) N-Phénylacétamide:

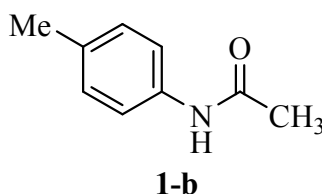


A partir de 10.05 g (0.108 mol) d'aniline, on obtient selon le mode opératoire général 12.40 g de l'acétanilide 1-a sous forme d'un solide de couleur blanche.

Rdt = 85 %.

T.fus. = 113 °C. (Litt. <sup>(47)</sup> T.fus = 111-115 °C).

#### 1-b) N-(4-méthylphényl)acétamide:

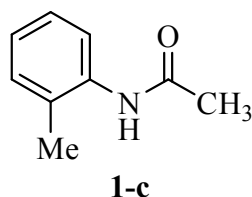


11.57 g (0.108 mol) de 4-méthylaniline, conduisent à la formation de 9.74 g de N-(4-méthylphényl)acétamide 1-b, solide de couleur blanche.

Rdt = 79 %.

T.fus. = 148°C

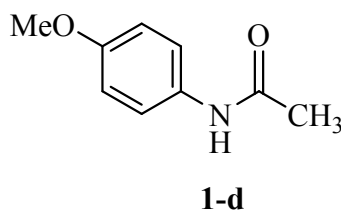


**1-c) N-(2-méthylphényl)acétamide:**

11.62 g de N-(2-méthylphényl)acétamide 1-c ont été obtenus à partir de 11.57 g (0.108 mol) de 2-méthylaniline, sous forme d'un solide blanc.

Rdt = 72 %.

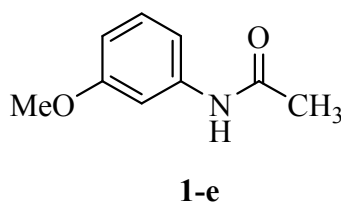
T.fus. = 111°C (Litt.<sup>(47)</sup> T.fus = 109-112 °C).

**1-d) N-(4-méthoxyphényl)acétamide:**

A partir de 13.30 g (0.108 mol) de 4-méthoxyaniline, on obtient suivant la méthode décrite précédemment 15.34 g de N-(4-méthoxyphényl)acétamide 1-d, solide blanc.

Rdt = 86 %.

T.fus. = 132°C. (Litt.<sup>(47)</sup> T.fus = 129-132 °C).

**1-e) N-(3-méthoxyphényl)acétamide:**

A partir de 13.30 g (0.108 mol) de 3-méthoxyaniline, on obtient selon la procédure générale 13.84 g de N-(3-méthoxyphényl)acétamide 1-e sous forme d'un solide blanc.

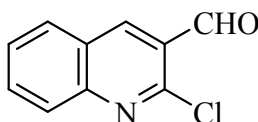
Rdt = 78 %.

T.fus. = 82°C.

**B) Synthèse des dérivés 2-chloro-3-formylquinoléines****Mode opératoire général**<sup>(47)</sup>

Dans un ballon bicol de 100 ml on place 0.135 mol. (2.5 eq. 10 ml) de N,N-diméthyl formamide (DMF) anhydre. On le refroidit à 0°C puis on ajoute 0.374 mol. (7eq. 34.8 ml) d'oxychlorure de phosphore (POCl<sub>3</sub>) pendant 30 mn de telle sorte à maintenir la température du mélange entre 0 et 10°C. A la fin de l'addition, le mélange est agité à température ambiante pendant 30 mn puis 0.054 mol. (1eq.) de l'acétanilide est ajouté, le mélange réactionnel est chauffé à 75°C pendant une nuit.

A température ambiante le contenu du ballon est versé lentement sur 200 ml d'un mélange eau-glace, en maintenant la température entre 0-10°C pendant 30 mn. Le solide formé est filtré, séché à l'air puis recristallisé dans l'acétate d'éthyle.

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

7.29 g (0.054 mol) de l'acétanilide 1-a donnent après recristallisation dans l'acétate d'éthyle 6.16 g de 2-chloro-3-formylquinoléine 2-a sous forme de cristaux jaunes.

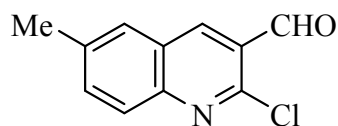
Rdt = 60 %. (Litt.<sup>(47)</sup> Rdt = 68 %).

T.fus. = 148°C. (Litt.<sup>(47)</sup> T.fus = 148-149 °C).

**IR (KBr):**  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 1687 (C=O).

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm, J Hz):** 10.57 (CHO, s, 1H); 8.76 (H<sub>4</sub>, s, 1H); 8.08 (H<sub>8</sub>, d, J=8.2, 1H); 8.00 (H<sub>5</sub>, d, J=8.1, 1H); 7.9 (H<sub>7</sub>, t, J=7.7, 1H); 7.80 (H<sub>6</sub>, t, J=7.6, 1H).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm):** 189.1 (CHO); 150.1 (C); 149.5 (C); 140.3 (CH); 133.6 (CH); 129.7 (C); 128.7 (CH); 128.1 (CH); 126.5 (CH); 126.3 (C).

**2-b) 2-chloro-3-formyl-6-méthylquinoléine:****2-b**

A partir de 8.05 g (0.054 mol) de 4-méthylacétanilide 1-b on obtient 7.28 g de 2-chloro-3-formyl-6-méthylquinoléine 2-b. cristaux jaunes

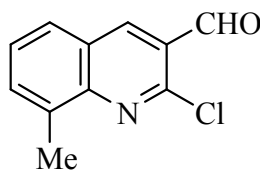
Rdt = 65 %. (Litt.<sup>(47)</sup> Rdt = 70 %).

T.fus. = 126°C. (Litt.<sup>(47)</sup> T.fus = 124.5 °C).

**IR (KBr):**  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 1689 (CO).

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm, *J* Hz):** 10.56 (CHO, s, 1H); 8.68 (H<sub>4</sub>, s, 1H); 7.98 (H<sub>8</sub>, d, *J*=8.5, 1H); 7.75 (H<sub>5</sub>, d, *J*=2.3, 1H); 7.71 (H<sub>7</sub>, dd, *J*=8.5, *J*=2.4, 1H); 2.58 (CH<sub>3</sub>, s, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm):** 189.3 (CHO); 149.2 (C); 148.1 (C); 139.6 (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-c) 2-chloro-3-formyl-8-méthylquinoléine:****2-c**

8.05 g (0.054 mol) de 2-méthylacétanilide 1-c, donnent après recristallisation dans l'acétate d'éthyle 6.45 g de 2-chloro-3-formyl-8-méthylquinoléine 2-c de couleur jaune.

Rdt = 59 %. (Litt.<sup>(47)</sup> Rdt = 68 %).

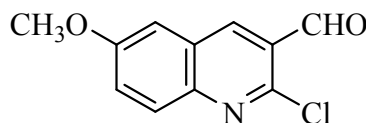
T.fus. = 137°C. (Litt.<sup>(47)</sup> T.fus = 137-138 °C).

**IR (KBr):**  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 1687 (CO).

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm, *J* Hz):** 10.61 (CHO, s, 1H); 8.76 (H<sub>4</sub>, s, 1H); 7.84 (H<sub>5</sub>, dd, *J*=8.1, *J*=2.3, 1H); 7.75 (H<sub>7</sub>, dd, *J*=7.2, *J*=2.4, 1H); 7.56 (H<sub>6</sub>, dd, *J*=8.1, *J*=7.2, 1H); 2.82 (CH<sub>3</sub>, s, 3H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm):** 189.2 (CHO); 148.8 (C); 148.5 (C); 140.4 (CH); 136.9 (C); 133.6 (CH); 127.8 (C); 127.5 (CH); 126.4 (CH); 125.9 (C); 17.8 ( $\text{CH}_3$ ).

**2-d) 2-chloro-3-formyl-6-méthoxyquinoléine:**



**2-d**

8.92 g (0.054 mol) de 4-méthoxyacétanilide 1-d, conduisent après recristallisation à la formation de 6.67 g de 2-chloro-3-formyl-6-méthoxyquinoléine 2-d, sous forme de cristaux jaunes.

Rdt = 56 %. (Litt.<sup>(47)</sup> Rdt = 56 %).

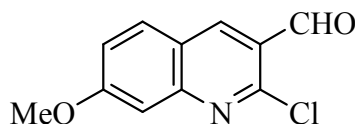
T.fus. = 146°C. (Litt.<sup>(47)</sup> T.fus = 145-146 °C).

**IR (KBr):**  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1683 (CO).

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm,  $J$  Hz):** 10.51(CHO, s, 1H); 8.58 ( $\text{H}_4$ , s, 1H); 7.92 ( $\text{H}_8$ , d,  $J=9.2$ , 1H); 7.48 ( $\text{H}_7$ , dd,  $J=9.2$ , 2.8, 1H); 7.15 ( $\text{H}_5$ , d,  $J=2.8$ , 1H); 3.94 ( $\text{CH}_3\text{O}$ , s, 3H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm):** 189.3 (CHO); 158.7 (C); 147.6 (C); 145.7 (C); 138.5 (CH); 129.8 (C); 127.6 (CH); 126.5 (C); 126.3 (CH); 106.2 (CH); 55.8 ( $\text{OCH}_3$ ).

**2-e) 2-chloro-3-formyl-7-méthoxyquinoléine:**



**2-e**

A partir de 8.92 g (0.054mol) de 3-méthoxyacétanilide 1-e on obtient, suivant le mode décrit, 6.45 g de 2-chloro-3-formyl-7-méthoxyquinoléine 2-e. Solide jaune.

Rdt = 54 %. (Litt.<sup>(47)</sup> Rdt = 65 %).

T.fus. = 198°C. (Litt.<sup>(47)</sup> T.fus = 197-198 °C).

**IR (KBr):**  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1689 (CO).

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm,  $J$  Hz):** 10.52 (CHO, s, 1H); 8.68 ( $\text{H}_4$ , s, 1H); 7.86 ( $\text{H}_5$ , d,  $J=9.0$ , 1H); 7.39 ( $\text{H}_8$ , d,  $J=2.4$ , 1H); 7.29 ( $\text{H}_6$ , dd,  $J=9.1$ ,  $J=2.5$ , 1H); 4.00 ( $\text{OCH}_3$ , s, 3H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm):** 189.3 (CHO); 164.2 (C); 151.9 (C); 146.1 (C); 139.5 (CH); 130.8 (C); 124.3 (CH); 121.7 (C); 121.6 (CH); 106.8 (CH); 55.9 ( $\text{OCH}_3$ ).

# *Bibliographie*

## Bibliographie

- 1) R. H. Prager, Y. Singh, B. Weber, *Aust. J. Chem.* **1994**, *47*, 1249.
- 2) F. Korodi, Z. Szabo, Z. Cziaky, *Heterocycl. Commun.* **1995**, *1*, 195.
- 3) R. Khunt, N. Datta, F. Bharmal, A. R. Rarikh, *J. Ind. Chem. Soc.* **2001**, *78*, 47.
- 4) G. Ragive, G. Avinash, P. Satya, P. L. Kachroo, *Ind. J. Chem.* **1998**, *37*, 1211.
- 5) J. C. Bergh, A. Lazovios, G. Somogyi, L. Lengyel, J. Feher, *Cancer invest.* **1997**, *15*, 204.
- 6) B. Joseph, F. Darro, A. Behard, *J. Med. Chem.* 2001, c-k.
- 7) R. Rezig, M. Chebah, S. Rhouati, S. Doucki, N. Lawrence, *J. Soc. Alg. Chem.* **2000**, *10*, 111.
- 8) A. Kedjadja, F. Moussaoui, A. Debache, S. Rhouati, A. Belfaitah, *J. Soc. Alger. Chim.* **2004**, *14*, 225.
- 9) K. Laalaoui, D. Bendjeddou, H. Menasra, A. Belfaitah, S. Rhouati, D. Satta, *J. Egypt. Ger. Soc. Zool.* **2003**, *41*, 255.
- 10) O. Meth-Cohn, B. Narine, B. Tarnowski, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *33*, 3111.
- 11) S. Al-khalil, A. Atkofahi, D. El-esawi, A. Shibib, *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 262.
- 12) A. B. Battersby, B. J. T. Harper, *J. Chem. Soc.* **1962**, 3526.
- 13) K. P. C. Vollhart, N. E. Schore, «*Traité de chimie organique*», 2<sup>nd</sup> edition, Ed. DeBoeck-Wesmael, DeBoeck-Université, Bruxelles, **1995**, p. 1007.
- 14) W. Solomon, «*The chemistry of alkaloids*», Van Nostrand Reinold. Ed. S. W. Pelletie New York, **1970**, p 301.
- 15) A. Korolhovas, J. H. Burckhaltre, «*Essentials of medicinal chemistry*», Ed. Wiley Interscience pub., New york, **1983**, p 404.
- 16) P. J. Schlagenhauf, *Travel. Med.* **1999**, *6*, 122.
- 17) R. Kunt, N. Datta, J. Neela, F. Bharmal, G. P. Mankad, A. R. Parikh, *Ind. J. Heterocyclic Chem.* **2000**, *10*, 97.
- 18) B. P. Kansagra, H. H. Bhatt, A. R. Parikh, *J. of the institution chemists (Ind.)*, **2000**, *72*, 68.
- 19) O. A. El-sayed, M. El-semmay, M. Khalil, *J. Pharm. Sci.* **1996**, *10*, 43.
- 20) I. V. Ukranets, S. G. Taran, O. V. Gorokhova, A. N. Marusenk, A. V. Turov, *Chem. Heterocycl Compd.* **1997**, *33*, 600.

- 21) A. M. Kerry, G. W. Boyd, P. S. Mackay, O. Meth-cohn, *J. Chem. Soc. Perkin trans 1*, **1999**, *16*, 2315.
- 22) J. Benoit, D. Francis, G. Gerald, K. Robert, F. Armand, *PCT Int. Appl.* **2000**, 175.
- 23) T. L. Wright, *Eur. Pat. Appl.* **1984**, 21.
- 24) A. P. Spada, P. M. Maguine, P. E. Persons, M. R. Myers, *PCT int. Appl.* **1992**, 61.
- 25) M. Seck, X. Frank, R. Hocquimiller, B. Figadère, J. F. Peyrat, O. Provot, J. D. Brion, M. Alami, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1881.
- 26) Z. D. M. Skaup, *Ber.* **1880**, *13*, 2068.
- 27) O. Doebner, W. Von Miller, *Ber.* **1881**, *14*, 2812.
- 28) P. Friedlander, *Ber.* **1882**, *15*, 2572.
- 29) M. Conrad, C. Limpach, *Ber.* **1888**, *21*, 523.
- 30) M. Knorr, *Ann.*, **1886**, 236, 69.
- 31) A. Combes, *Bull. Soc. Chem. France*, **1888**, *49*, 89.
- 32) J. S. Morley, J. C. E. Simpson, *J. Chem. Soc.* **1948**, 2024.
- 33) K. koh Park, J. Joo Lee, *Tetrahedron*, **2004**, *13*, 2993.
- 34) E. J. Lathan, S. P. Stanforth, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **1997**, *14*, 2059.
- 35) J. I. Ubda, M. Villacompa, C. Avandano, *Synlett.*, **1997**, *3*, 285.
- 36) J. Jacob, W. Jones, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3563.
- 37) F. Takhyrastgan, N. A. nedolya, L. Brandsma, R. J. Delang, B. A. Trofimov, *Dokl. Chem (Engl. Transl.)*, **1997**, 353, 39.
- 38) N. A. Crtese, C. B. Ziegler, B. J. Hrnjez, R. F. Heck, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2952.
- 39) S. E. Diamond, A. Szalkiewiez, F. Mares, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 490.
- 40) Y. Watanabe, Y. Tsuji, N. Suzuki, *Chem. Lett.* **1981**, 1067.
- 41) S. C. Chan, H. Byoung, S. K. Joon, K. Tae-Jeong, C. Sang, *Chem. Commun.* **2000**, 1885.
- 42) B. C. Ranu, A. Hajra. Jana, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 531.
- 43) E. F. Hillston, J. R. Calvin, J. Holland, P. E. Krieger, R. Murugan, E. F. V. Serven, J. Yang, *Arkivoc*, **2002**, *VI*, 257.
- 44) R. R. Ameresh, P. T. Pemmam, *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 337.
- 45) O. Meth-Cohn, D. L. Taylor, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *51*, 1287.
- 46) O. Meth-Cohn, *Heterocycle*, **1993**, *35*, 539.
- 47) O. Meth-Cohn, B. Narine, B. Tarnowski, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **1981**, 1520.
- 48) P. Satya, M. Gupta, R. Gupta, *Syn. Lett.* **2000**, *8*, 1115.



*Chapitre II*

*Synthèse des  
Dérivés de la  
Quinoléinecarboxamide*

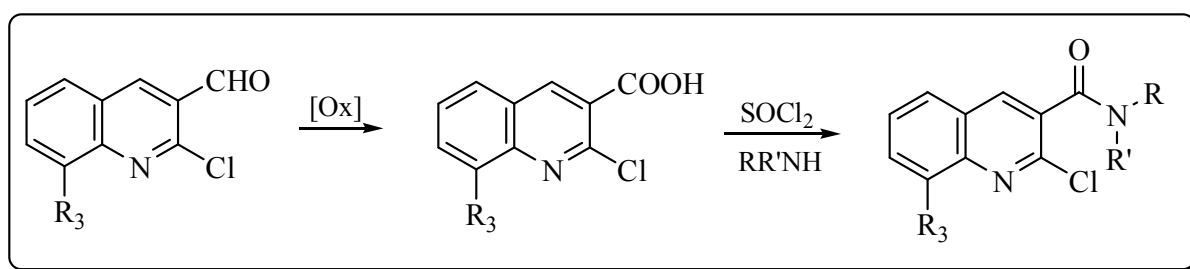
## II-1 Introduction

Les acides quinoléiques présentent un intérêt certain aussi bien en tant qu'intermédiaires de synthèse qu'en tant que produits biologiquement actifs. En effet, ils possèdent des propriétés pharmacologiques intéressantes, ce qui leur confère une bonne position parmi plusieurs substances bioactives. Parmi les plus connus, on peut citer l'acide Oxolinique, la Perfloxacin, qui sont des anti-bactériens, <sup>(1)</sup> la Flumequine, qui est un anti-infectieux urinaire <sup>(2)</sup>.

Les différentes applications de ces molécules ont suscité un intérêt grandissant d'un certain nombre de chimistes et qui s'est traduit par la recherche de nouvelles molécules biologiquement actives et par la mise au point de nouvelles méthodologies d'accès à cette classe de composés et à une variété de leurs dérivés.

Les amides quinoléiques, issus d'acides quinoléiques, constituent une autre classe de composés assez utilisée dans le domaine de la préparation des produits pharmaceutiques. Ils possèdent différentes propriétés pharmacologiques intéressantes. En effet, ils sont utilisés dans le traitement de la migraine, de la schizophrénie, <sup>(3)</sup> du rhumatisme <sup>(4)</sup> et d'autres maladies inflammatoires <sup>(5)</sup>. Des activités cytotoxique, <sup>(6)</sup> anti-microbienne <sup>(7)</sup> et anti-herpétique <sup>(8)</sup> ont été également prouvées.

Dans cette deuxième partie nous donnerons un aperçu général sur les différentes utilisations des acides et des amides quinoléiques dans le domaine pharmacologique les méthodes de synthèse les plus significatives ainsi que les résultats que nous avons obtenus concernant la synthèse d'une nouvelle classe de quinoléinecarboxamides originaux issus d'aldéhydes correspondants, en passant par les acides carboxyliques. La méthode suivie est donc une suite de réactions simples qui se font sans précautions particulières et qui donnent de bons rendements : Il s'agit d'une simple réaction d'oxydation classique des aldéhydes quinoléiques, suivie d'une amination afin d'aboutir aux dérivés de 2-chloroquinoléine-3-carboxamide selon le schéma représenté ci-dessous.

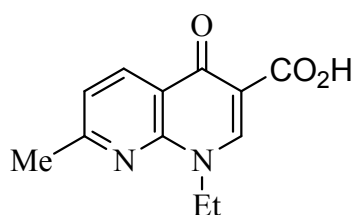


**Schéma réactionnel**

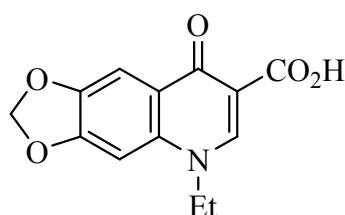
Les acides quinoléiques constituent une classe de composés hautement actifs dérivant de la quinoléine. Les plus importantes structures sont les quinolones et les fluoroquinolones, qui inhibent la *topo-isomérase*, et l'*ADN-gyrase* <sup>(9)</sup>.

Les acides quinoléiques sont des antibiotiques de synthèse. En effet, en 1958 les chercheurs s'étaient aperçus de l'activité bactéricide d'un produit secondaire obtenu lors de la synthèse de la chloroquine (connue depuis 1939), qui est la 7-chloroquinoléine <sup>(10)</sup>.

En 1962 le premier acide quinoléique vit le jour : l'acide Nalidixique, indiqué pour le traitement des infections du tractus urinaire par certains bacilles gram (-) <sup>(11)</sup>. L'acide Oxolinique, <sup>(12)</sup> qui dérive de l'acide Nalidixique, a un effet anti-bactérien sur quelques souches bactériennes telles que : *Escherichia coli*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Citrobactèr*...



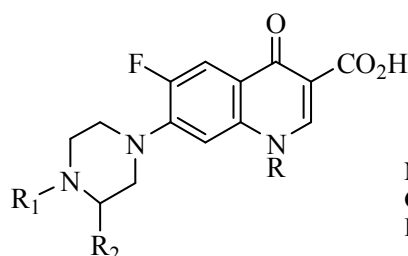
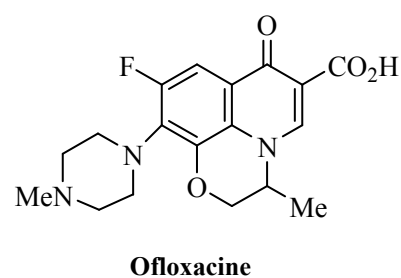
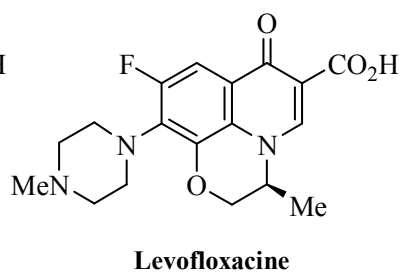
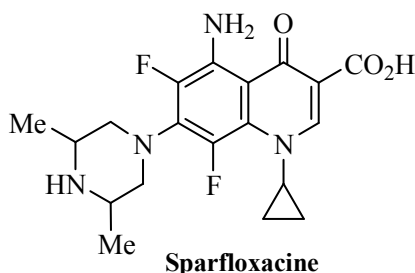
**Acide Nalidixique**



**Acide Oxolinique**

Ce n'est que dans les années quatre-vingt que virent le jour des fluoroacides quinoléiques tels la Norfloxaciné préparée en 1986, <sup>(13)</sup> la Ciprofloxacine en 1987, l'Ofloxacine en 1992 et la Pefloxacine <sup>(9,14)</sup>. (deuxième génération) qui agissent sur des infections générales (septicémie) ou à localisations diverses (méningée, respiratoire, ostéoarticulaire, urogénitale). Ces médicaments sont aussi utilisés en cas de cystite ou d'urétrite <sup>(15)</sup>.

La Sparfloxacine et la Lévofloxacine (troisième génération) mises au point aux Etats Unis en 1996, <sup>(16)</sup> ont une activité contre une plus grande gamme des bactéries gram (+) (*Pneumocoques*, CMI de 0.25-0.5 mg/l). Elles exercent également un bon effet sur les *streptocoques* (*S. Pneumoniae*, *S. Viridams*, *S. Pyrogenes*) y compris les souches résistantes à la pénicilline <sup>(17-18)</sup>. Ils sont aussi indiqués dans le traitement de la sinusite aiguë et les exacerbations aiguës des bronchites chroniques <sup>(19)</sup>.

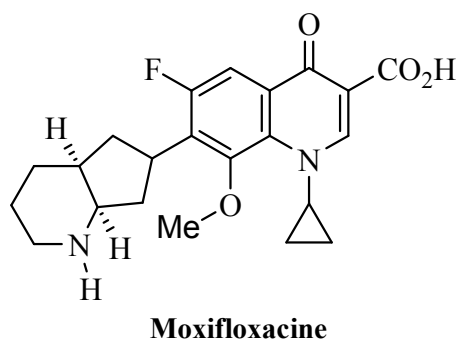
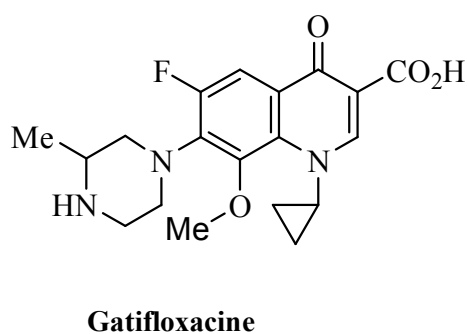


**Norfloxacin** R=Et, R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=Me

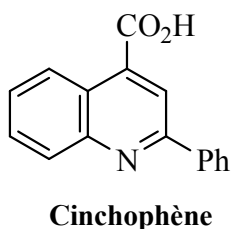
**Ciprofloxacin** R=cyclopropyl, R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=H

**Pefloxacin** R=Et, R<sub>1</sub>=Me, R<sub>2</sub>=H

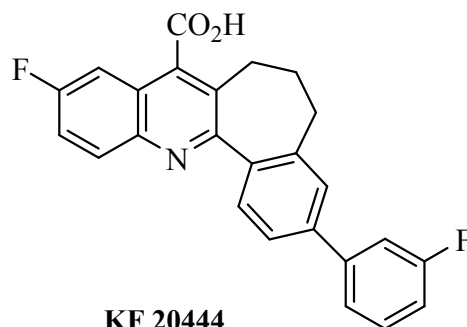
La Gatifloxacin et la Moxifloxacin sont des acides quinoléiques fluorés de la quatrième génération. Elles sont très efficaces par rapport aux autres agents, car elles inhibent les deux enzymes cibles : l'ADN gyrase et la topoisomérase IV, ainsi que leur activité contre la *mycobacterium tuberculosis*. Elles sont préconisées également dans le traitement de la tuberculose résistante<sup>(20,9)</sup>.



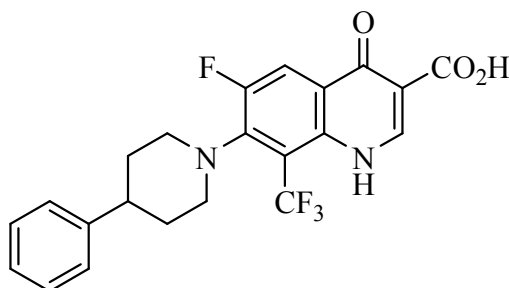
En raison de son action sur l'excrétion urinaire de l'acide urique, l'acide 2-phénylquinoléine-4-carboxylique ou Cinchophène est utilisé comme agent antirhumatismal<sup>(21)</sup>.



Utilisé comme immunosuppresseur, Le KF 20444 ou l'acide 6,7-dihydro-10-fluoro-3-(2-fluorophényl)-5H-benzo[6,7]cycloheptan[1,2-b]quinoléine-8-carboxylique, est également un inhibiteur de *dihydropyruvate dehydrogenase (DHO-DH)* <sup>(22-24)</sup>.

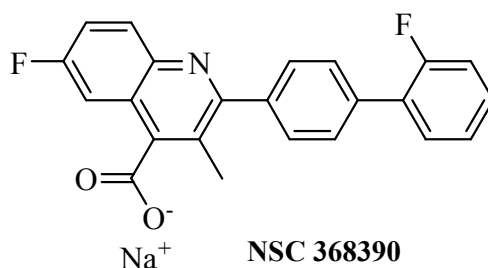


L'acide 6-fluoro-4-oxo-7-(4-phénylpiperidin-1-yl)-8-(trifluorométhyl)-1,4-dihydro quinoléine-3-carboxylique (composé ci-dessous) agit au niveau des cellules infectées chroniquement en inhibant de façon particulière la réplication du virus de SIDA (*HIV-1*) <sup>(25)</sup>.

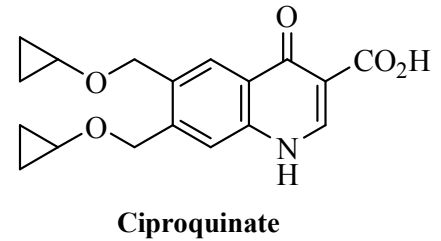
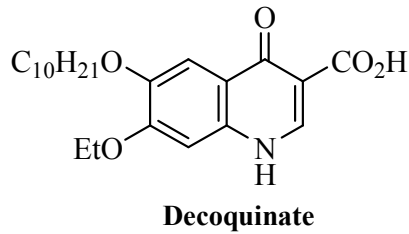
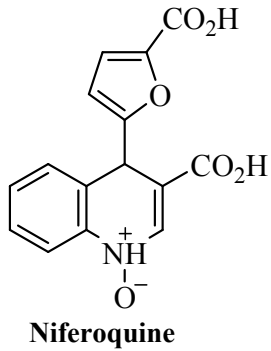


**acide 6-fluoro-4-oxo-7-(4-phénylpiperidin-1-yl)-8-(trifluorométhyl)-1,4-dihydro quinoléine-3-carboxylique**

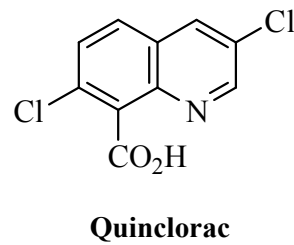
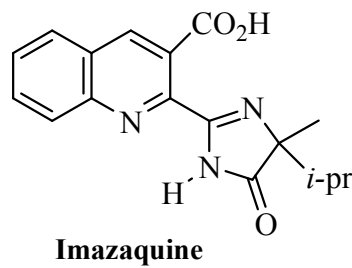
Le sel de sodium de l'acide 6-fluoro-2-(2'-fluoro-1,1-diphényl-4-yl)-3-méthylquinoléine-4-carboxylique connu sous le nom NSC 368390, synthétisé et testé au « National Cancer Institute's Developmental Therapeutics Program » a montré une bonne efficacité contre les tumeurs solides humaines <sup>(26)</sup>.



Dans le domaine de la médecine vétérinaire, certains dérivés des acides quinoléiques présentent également une activité biologique anti-bactérienne, on cite par exemple la Niferoquine. On trouve aussi les anti-parasites comme la Decoquinatate et la Ciproquinatate<sup>(27-31)</sup>.



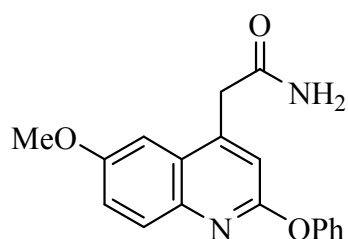
L'activité biologique des dérivés des acides quinoléiques a été largement exploitée dans le domaine de l'agrochimie : l' Imazaquine et la Quinclorac sont utilisés comme herbicides<sup>(32,33)</sup>.



### II-3- Intérêts biologiques des quinoléinecarboxamides

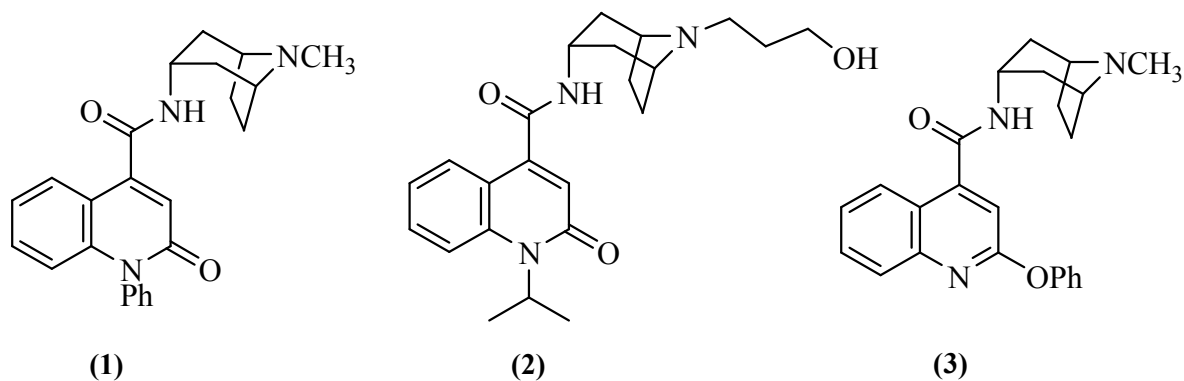
Les dérivés du quinoléinecarboxamide, comme la majorité des dérivés quinoléiniques, possèdent des propriétés biologiques et thérapeutiques intéressantes dont on citera quelques unes.

Yiug Liu et Collaborateurs <sup>(5)</sup> ont pu synthétiser le 2-(6-méthoxy-2-phénoxyquinoléin-4-yl)acétamide, désigné comme inhibiteur du *sPLA<sub>2</sub>* (sécrétion phospholipase A<sub>2</sub>). L'enzyme *PLA<sub>2</sub>* joue un rôle physiopathologique important contre l'arthrite, <sup>(34)</sup> le choc septique, <sup>(35)</sup> la pancréatite <sup>(36)</sup> et d'autres maladies inflammatoires.

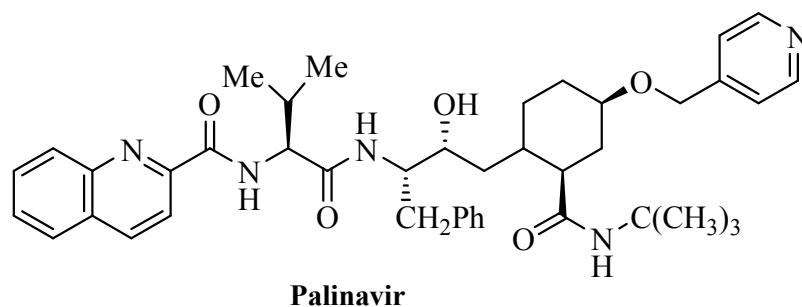


**2-(6-méthoxy-2-phénoxyquinoléin-4-yl)acétamide**

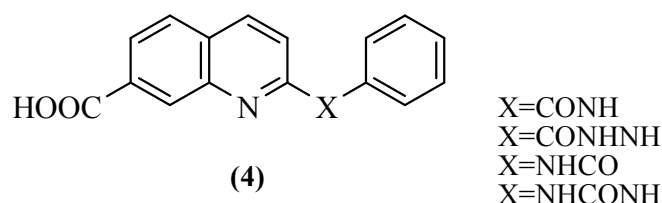
Les amides (1) <sup>(3)</sup> et (2) <sup>(37)</sup> issus des acides 1-alkyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxyliques ou (3) <sup>(3)</sup> de l'acide 2-phénoxyquinoléine-4-carboxylique sont des antagonistes des récepteurs sérotonine (*5-HT<sub>3</sub>* et *5-HT<sub>4</sub>*) présents dans le cerveau et le cœur : ils ont des rôles thérapeutiques en particulier dans le traitement de la migraine, la schizophrénie et l'anxiété.



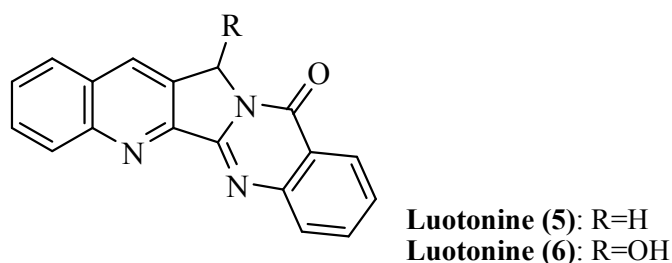
Le dérivé du quinoléinecarboxamide, connu sous le nom de Palinavir, est un inhibiteur puissant de *human immunodeficiency viry* type 1 (*HIV1*) et type 2 (*HIV 2*)<sup>(38)</sup>.



Une nouvelle série d'inhibiteurs de (*HIV*) (4),<sup>(39)</sup> a été synthétisée et testée *in vivo* et *in vitro*. Ces inhibiteurs sont le résultat d'assemblage de la quinoléine avec un noyau aromatique par les fonctions : amide, hydrazide ou l'urée.

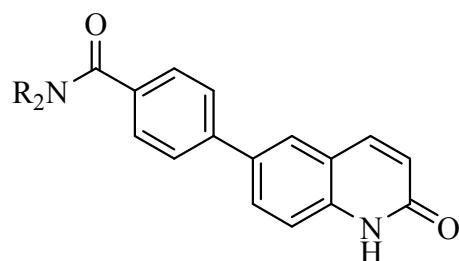


Les dérivés de Luotonin (5) et (6) sont deux nouveaux alcaloïdes quinoléiques isolés de la partie aérienne du *peganum nigellastrum*, utilisés dans la médecine traditionnelle chinoise dans le traitement des rhumatismes, et d'autres inflammations. La luotonine (5) a prouvé une activité cytotoxique envers les cellules leucémiques P-388<sup>(4)</sup>.

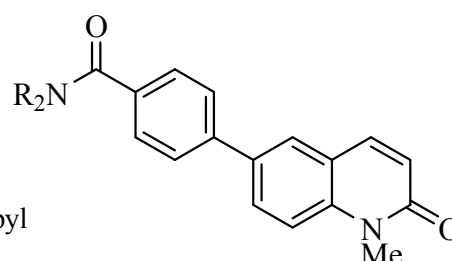


Le 6-[4-(N,N-diisopropylbenzène)carboxamide]-1*H*-quinoléin-2-one, montre *in vitro* une grande activité d'inhibition pour les stéroïdes 5α réductase, isozymes humains type 2. Les isozymes type 1 sont sélectivement inhibés par la 6-[4-(N,N-diisopropylbenzène)carboxamide]- N-méthylquinoléin-2-one<sup>(40)</sup>.





**6-(4-(N,N-diisopropylbenzène)carboxamide)  
-1H-quinoléin-2-one**

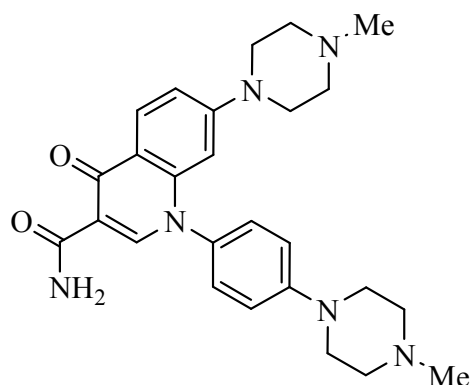


**6-(4-(N,N diisopropylbenzène)carboxamide)  
-N-méthylquinoléin-2-one**

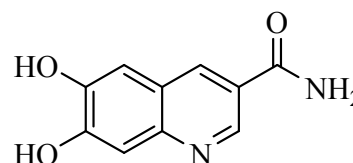
R=isopropyl

Une étude entreprenant la préparation d'inhibiteurs de *lymphocytes protein-tyrosine kinase*  $P56^{lck}$ , en employant le 3,4-dihydroxy- $\alpha$ -cynnamide, a montré que son analogue bicyclique, le 6,7-dihydroxyquinoléine-3-carboxamide, a le pouvoir d'inhiber l'autophosphorylation du  $P56^{lck}$  <sup>(41)</sup>.

Le 1,4-dihydro-7-(4-méthyl-1-piperaziny)-1-(4-(4-méthyl-1-piperaziny)phényl)-4-oxo-3-quinoléinecarboxamide a démontré une sélectivité particulière pour la *protéine kinase C* et la *protéine kinase A* <sup>(42)</sup>.

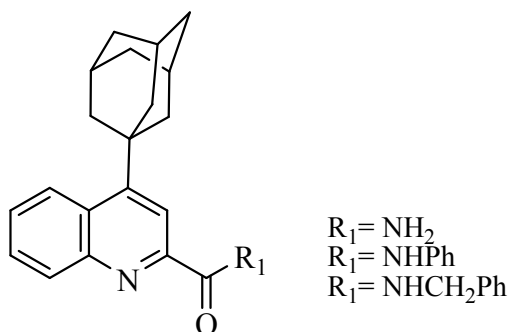


**1,4-dihydro-7-(4-méthyl-1-piperaziny)-1-(4-(4-méthyl-1-piperaziny)phényl)-4-oxo-3-quinoléinecarboxamide**



**6,7-dihydroxyquinoléine-3-carboxamide**

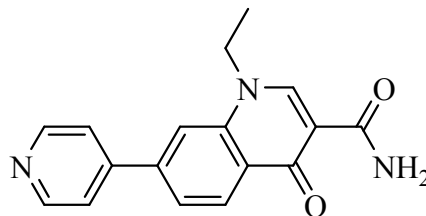
La synthèse de N-substitués-4-(1-adamantyl)-2-quinoléinecarboxamides (composé ci-dessous) a conduit à des nouveaux agents anti-microbiens possédant une excellente activité contre la *Mycobacterium tuberculosis H37Rv* <sup>(7)</sup> avec des concentrations comprises entre 6.25 et 3.12  $\mu\text{g/ml}$ .



**N-substitué-4-(1-adamantyl)-2-quinoléine  
carboxamide**

Le nouveau anti-herpétique, le 3-quinoléinecarboxamide, a été découvert au cours d'un programme de recherche, dont le but était l'identification des non-nucléosides agissant sur le virus *herpes simplex* qui résiste à l'acyclovir.

De même, le 1-éthyl-1,4-dihydro-4-oxo-7-(pyridin-4-yl)-3-quinoléinecarboxamide est une attractive substance montrant une activité anti-herpétique plus efficace que l'acyclovir<sup>(43)</sup>.



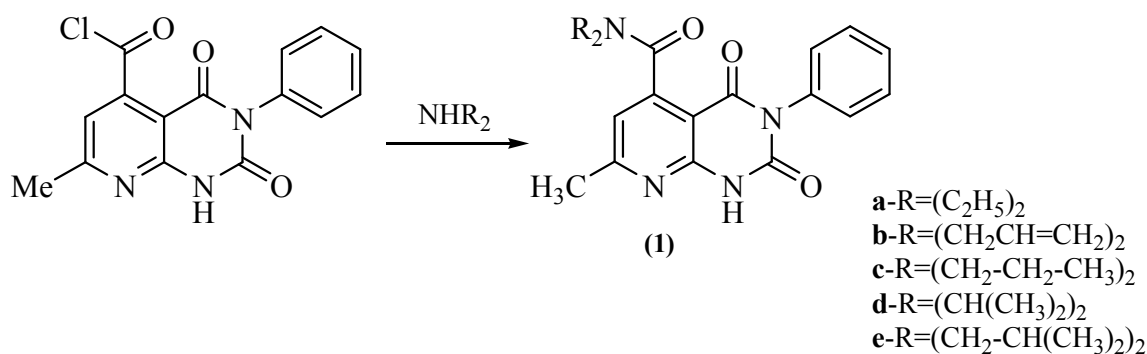
**1-éthyl-1,4-dihydro-4-oxo-7-(pyridin-4-yl)  
-3-quinoléinecarboxamide**

## II-4- Méthodes de synthèse

### A) Méthodes de synthèse des amides

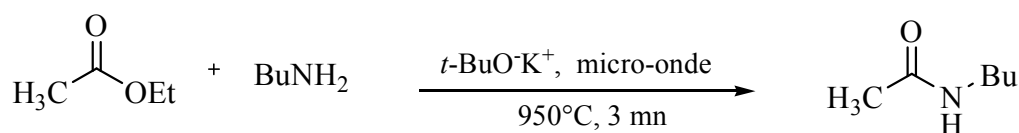
La méthode la plus courante pour la préparation des amides est la réaction de l'ammoniac ou d'une amine primaire ou secondaire avec l'un des réactifs acylants tels les halogénures d'acides carboxyliques, les anhydrides d'acides et les esters.

L'action des amines secondaires sur l'acide 7-méthyl-3-phényl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrido[2,3-*d*] pyrimidine-5-carboxylique, préparé antérieurement,<sup>(44)</sup> donne les amides correspondants (1 a-e) avec des rendements variant entre 49 et 60%<sup>(45)</sup> (**schéma 1**).



**Schéma 1**

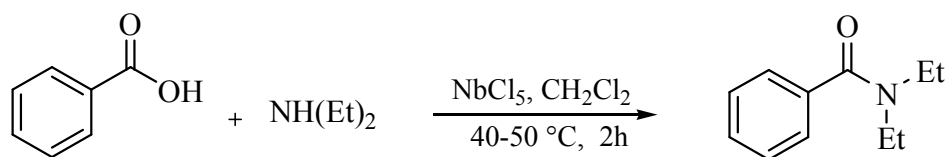
La synthèse des amides à partir des esters est également réalisable, mais elle est habituellement trop lente. L'utilisation du micro-onde a réduit énormément le temps de la réaction tout en gardant un très bon rendement<sup>(46)</sup> (**schéma 2**).



**Schéma 2**

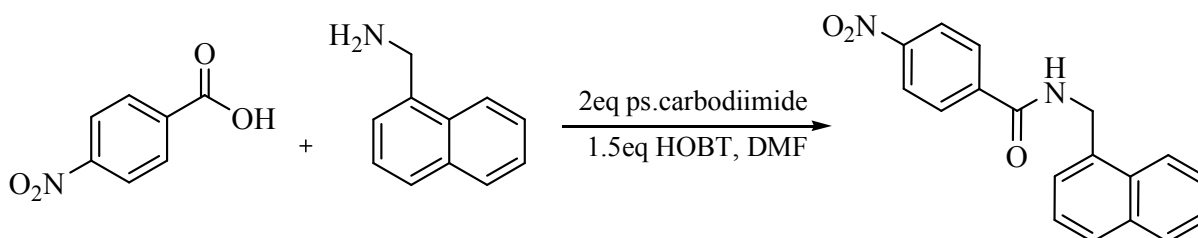
La conversion directe des acides carboxyliques en amides a été largement exploitée. Plusieurs procédures utilisant différents catalyseurs ont été développées:

M. S. Nery <sup>(47)</sup> et coll. ont préparé le N,N-diéthylbenzèncarboxamide à partir de l'acide benzoïque en présence du pentachlorure de niobium ( $\text{NbCl}_5$ ) comme catalyseur et de la diéthylamine, selon le schéma réactionnel suivant (schéma 3).



**Schéma 3**

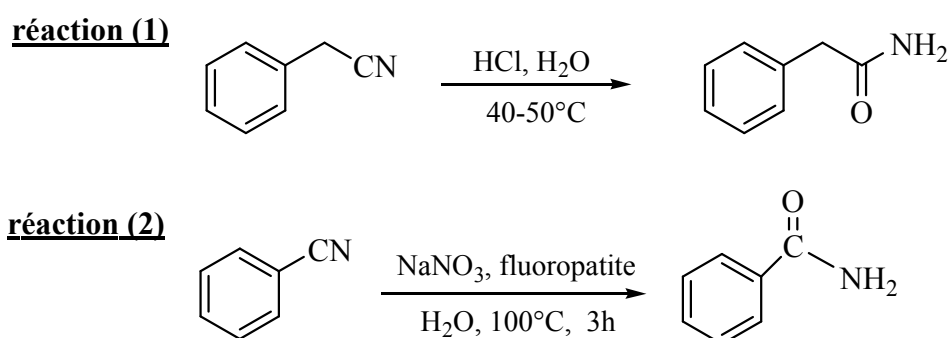
Une méthode très utile pour la préparation du N-(naphtalèn-1-ylméthyl)-4-nitrobenzamide, utilise des supports de polymères comme la ps-carbodiimide. L'incorporation de HOBT (1-hydroxy-7-azabenzotriazole) a amélioré la réactivité du support et a élargi le domaine d'application de cette réaction <sup>(48)</sup> (schéma 4).



**Schéma 4**

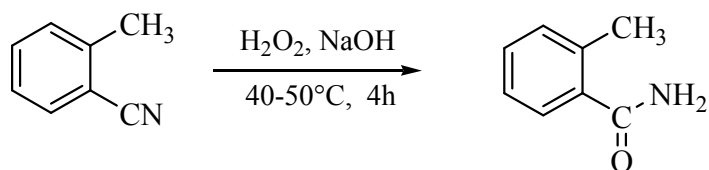
Les nitriles sont des précurseurs potentiels des amides primaires ; une hydrolyse partielle est parfois possible (schéma 5):

-L'hydrolyse peut se faire dans un milieu acide <sup>(49)</sup> (**réaction 1**). Comme on peut l'effectuer dans un milieu catalytique de nitrate de sodium modifié par fluorapatite, le catalyseur est préparé par l'imprégnation de fluorapatite avec une solution de nitrate de sodium ( $\text{NaNO}_3$ ), suivie d'une calcination à  $900^\circ\text{C}$  <sup>(50)</sup> (**réaction 2**).

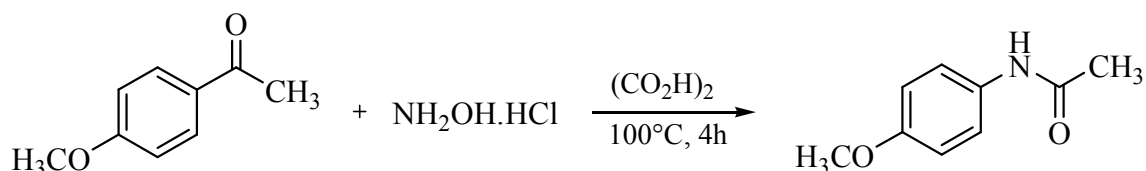


**Schéma 5**

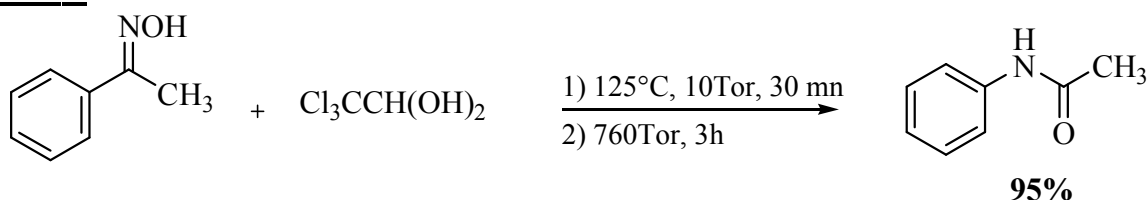
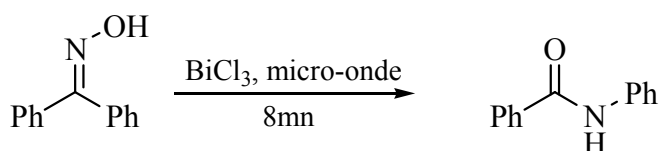
Dans une procédure plus douce mettant en jeu la réaction du 2-méthylbenzonitrile avec une solution de peroxyde dihydrogène (qui est fortement nucléophile). L'adduit résultant sera transformé en 2-méthylbenzamide<sup>(51)</sup> (**schéma 6**).

**Schéma 6**

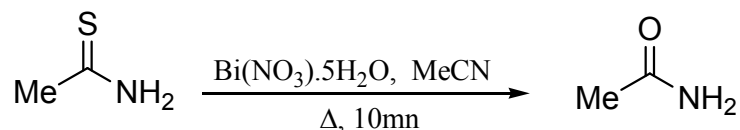
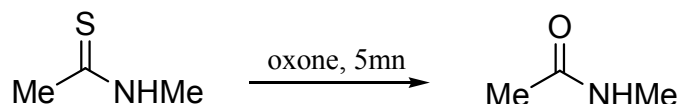
Les cétoximes obtenus par l'action d'hydroxylamine sur les cétones, traités en milieu acide conduisent exclusivement aux amides désirés. Cette réaction est connue sous le nom de « Réarrangement de Beckmann ». La transformation est appliquée sous différentes conditions: - S.chandrasekhan et K. Gopalaiah ont utilisé l'acide oxalique pour préparer le N-(4-méthoxy phényl)acétamide à partir du 1-(4-méthoxyphényl)éthanone<sup>(52)</sup> (**schéma 7**).

**Schéma 7**

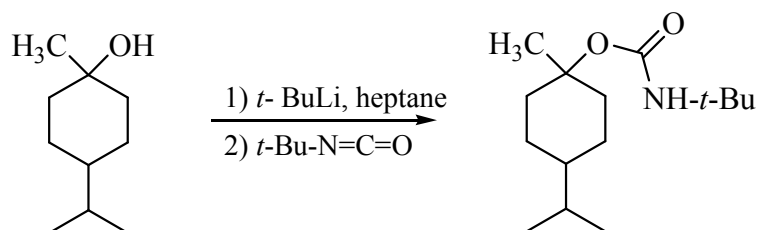
-Le milieu acide peut être remplacé par le 2,2,2-trichloroéthane-1,1-diol en milieu neutre et anhydre<sup>(53)</sup> (réaction 3). On peut également utiliser le trichlorure de bismuth (BiCl<sub>3</sub>) dans le micro-onde: cette réaction a permis d'obtenir de très bons résultats<sup>(54)</sup> (réaction 4) (**schéma 8**).

**réaction 3****réaction 4****Schéma 8**

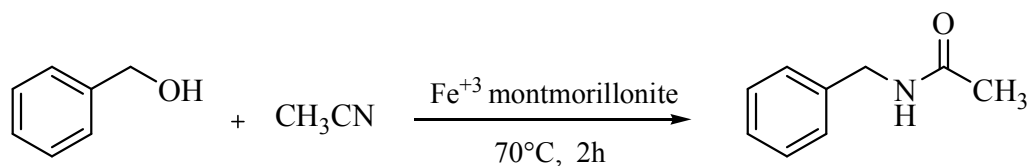
Le nitrate de bismuth (III) pentahydraté est un réactif convenable pour la conversion de thiocarbonyle en groupement carbonyle correspondant (**réaction 5**). Les mêmes résultats sont obtenus en utilisant l'oxone (**réaction 6**)<sup>(55,56)</sup> (**schéma 9**).

**réaction 5****réaction 6****Schéma 9**

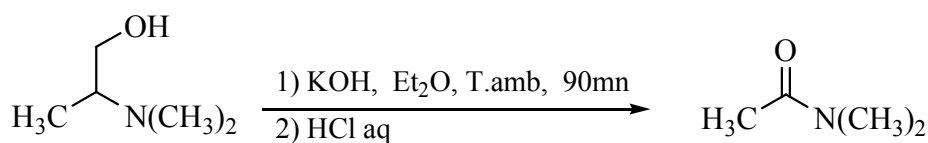
L'ion alcoolate obtenu par arrachement d'un proton par le *tert*-butyllitium, plus nucléophile que l'alcool, réagit sur la fonction isocyanate et conduit à l'amide correspondant<sup>(57)</sup> (**schéma 10**).

**Schéma 10**

L'ion ( $\text{Fe}^{+3}$ ) montmorillonite est un catalyseur utile pour l'amidation sélective du phénylméthanol avec l'acétonitrile, qui joue le rôle d'un nucléophile : la réaction est effectuée dans un milieu aqueux<sup>(58)</sup>, selon le **schéma 11**.

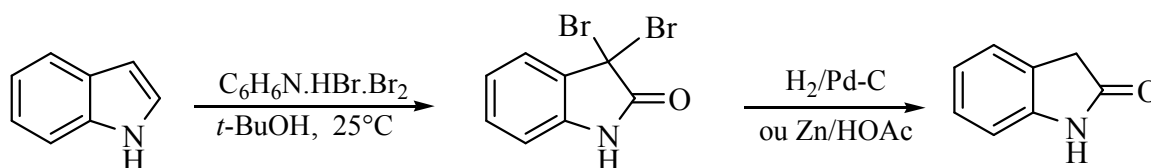
**Schéma 11**

Une autre procédure fait intervenir l'oxydation réductive d'un 1,2-aminoalcool pour obtenir le dialkylamide correspondant <sup>(59)</sup> (**schéma 12**).



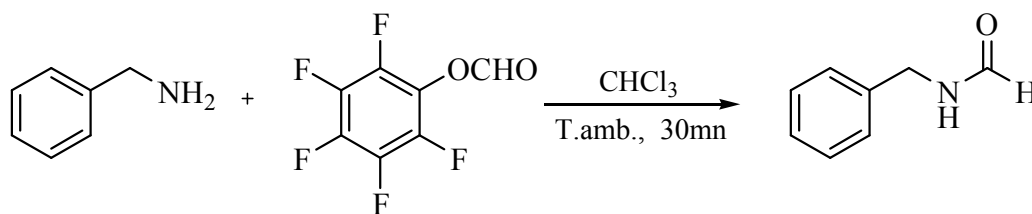
**Schéma 12**

L'oxydation de l'indole par le bromure de pyridinium perbromate ( $\text{C}_6\text{H}_5\text{N.HBr.Br}_2$ ) dans le *tertio*-butanol produit le 3,3-dibromooxindole qui sera converti en l'oxindole correspondant après une hydrogénation en présence de palladium (10% Pd-C) <sup>(60)</sup> (**schéma 13**).



**Schéma 13**

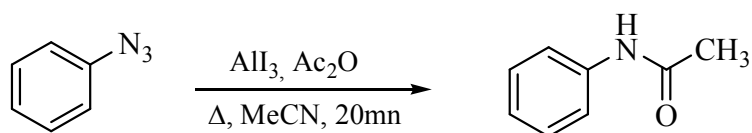
Une formylation rapide et sélective utilise la benzylamine, qui réagit comme nucléophile, sur le pentafluorophénylformiate, pour donner le dérivé N-benzylformamide <sup>(61)</sup> (**schéma 14**).



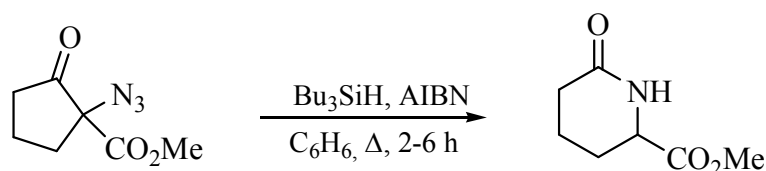
**Schéma 14**

Les azides sont des précurseurs très utilisés dans la synthèse des amides:

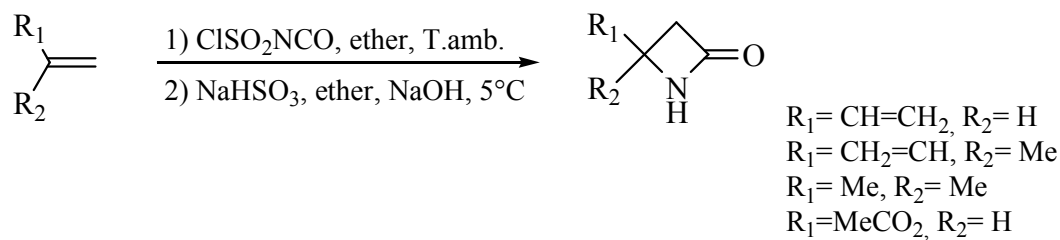
-L'acylation réductive des azides par l'iodure d'aluminium ( $\text{AlI}_3$ ) et l'anhydride acétique ( $\text{Ac}_2\text{O}$ ) s'est révélée très utile pour obtenir le N-phénylacétamide, **schéma 15** <sup>(62)</sup>.

**Schéma 15**

-La réaction d'  $\alpha$ -azido- $\beta$ -cétoester avec l'hydruure tributylsilane est une nouvelle méthode d'accès aux amides et aux lactames, avec l'insertion régiospécifique d'un atome d'azote <sup>(63)</sup> (schéma 16).

**Schéma 16**

La cycloaddition du chlorosulfonylisocyanate avec les oléfines est un procédé largement utilisé pour la préparation des azétidinones <sup>(64)</sup> (schéma 17)

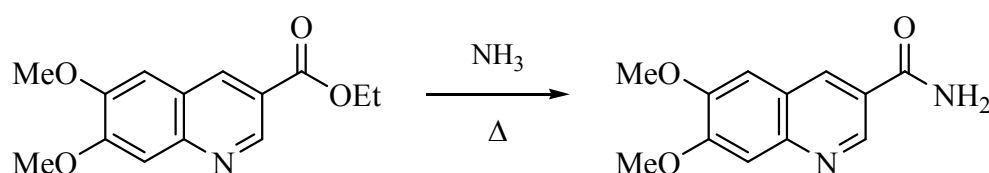
**Schéma 17**



## B) Méthodes de synthèse des quinoléinecarboxamides

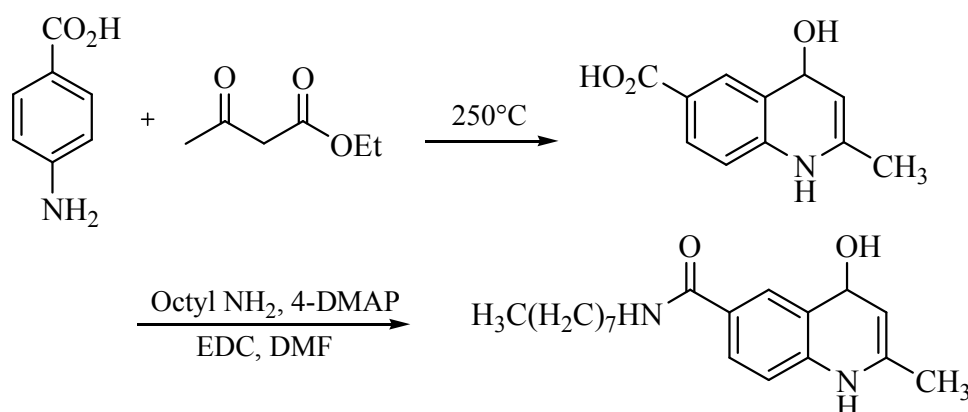
La préparation des quinoléinecarboxamides est basée sur les méthodes courantes de synthèse des amides. La plupart de ces réactions utilisent les acides ou l'un de leurs dérivés.

La réaction des esters avec l'ammoniac est une méthode très connue pour la synthèse des amides, T. R. Burke <sup>(65)</sup> l'a appliquée sur le 6,7-diméthoxyquinoléine-3-carboxylate d'éthyle pour obtenir le carboxamide correspondant selon le **schéma 18** ci-dessous.



**Schéma 18**

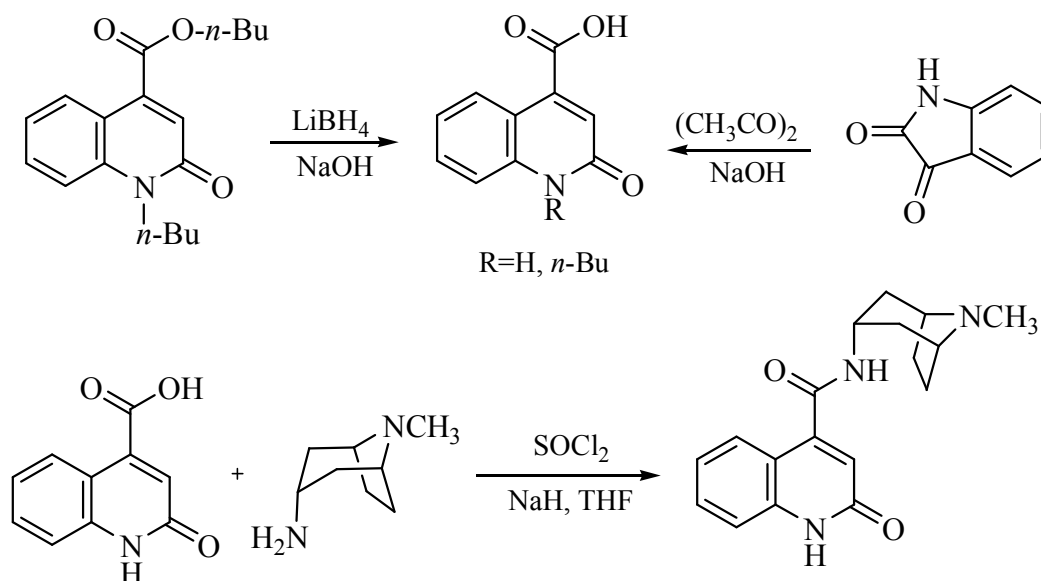
L'addition d'une solution de 4-(Diméthylamino)pyridine (4-DMAP), *n*-octylamine et le chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (EDC) sur une solution de l'acide 4-hydroxy-2-méthylquinoléine-6-carboxylique, à température ambiante, donne l'amide avec un très bon rendement (90%) <sup>(66)</sup>. L'acide quinoléique est synthétisé par la condensation de l'acide *para*-aminobenzoïque avec l'acétoacétate d'éthyle <sup>(67)</sup> (**schéma 19**).



**Schéma 19**

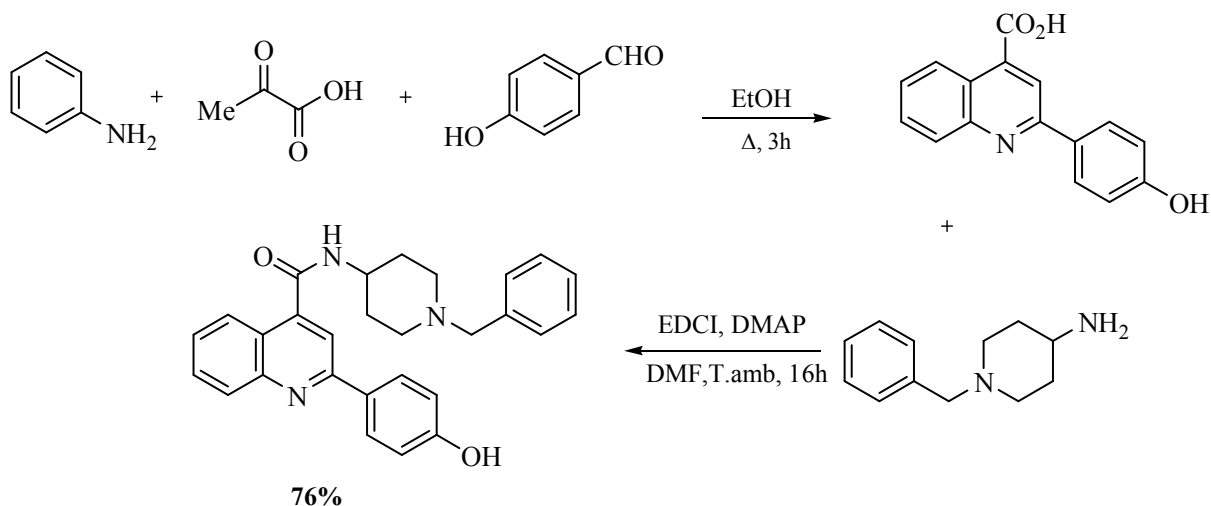
L'acide 2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylique est obtenu par réduction de 1-*n*-butyl-4-(*n*-butoxycarbonyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinoléine avec le tétrahydroborate de lithium (LiBH<sub>4</sub>). Il est aussi préparé par l'acylation de l'isatin (indoline-2,3-dione) suivie d'un traitement avec une solution de NaOH.

Le traitement de l'acide obtenu par le chlorure de thionyle ( $\text{SOCl}_2$ ), donne le chlorure d'acide, qui est converti en amide par sa réaction avec l'endo-8-méthyl-8-azabicyclo[1.2.3]oct-3-yl amine dans un milieu basique <sup>(68)</sup> (**schéma 20**).



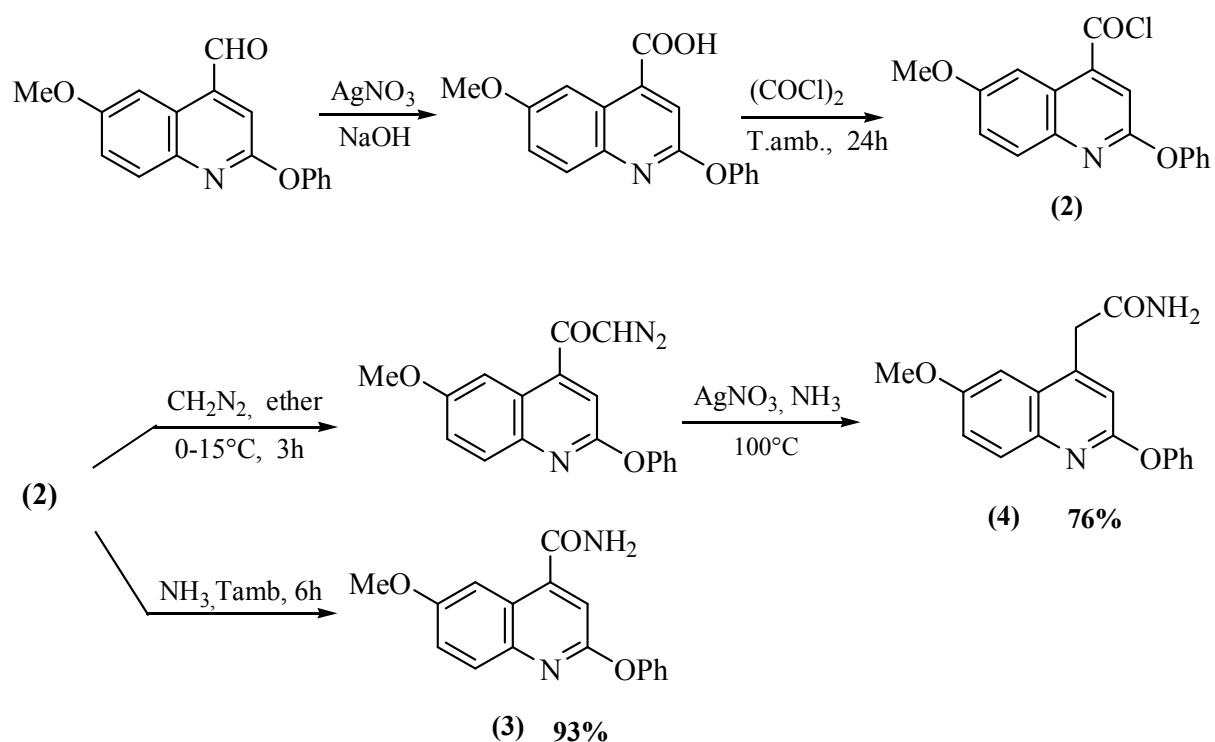
**Schéma 20**

Selon la réaction de Doebner, <sup>(69)</sup> l'acide 2-(4-hydroxyphényl)quinoléine-4-carboxylique est obtenu par la condensation de l'aniline, l'acide pyruvique et le 4-hydroxy benzaldéhyde ; <sup>(70)</sup> l'adduit résultant est associé à la 4-amino-1-benzylpipéridine utilisant le 1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide et la 4-diméthylaminopyridine (EDCI/DMAP) comme catalyseurs, pour obtenir le quinoléinecarboxamide correspondant avec un rendement de 76% <sup>(71)</sup> (**schéma 21**).



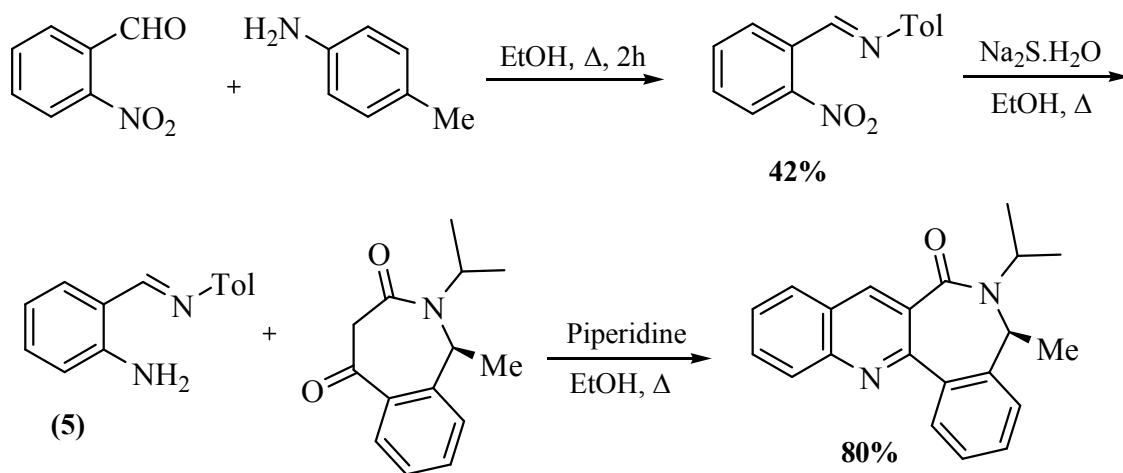
**Schéma 21**

L'acide 6-métoxy-2-phénoxyquinoléine-4-carboxylique, obtenu par oxydation, à l'aide du nitrate d'argent dans un milieu basique de l'aldéhyde correspondant, réagit avec le dichlorure d'oxalyle à température ambiante pour donner le chlorure d'acide correspondant (2), qui est utilisé comme intermédiaire réactionnel: sa condensation avec l'ammoniac conduit à l'amide (3) avec un rendement de 93%, tandis que sa réaction avec le diazométhane suivie par la réaction d'Arndt-Estert donne le composé (4) avec un rendement de 76%<sup>(5)</sup> (schéma 22).



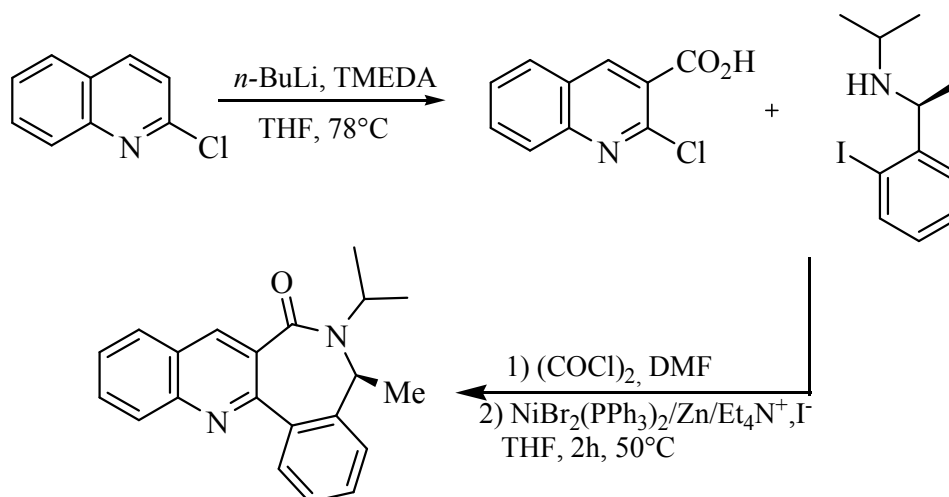
**Schéma 22**

L'aminoimine (5), préparée par la condensation du 2-nitrobenzaldéhyde avec la *p*-toluidine suivie d'une réduction, subit une réaction de cyclisation en présence de benzazépin-3,5-dione pour produire l'amide quinoléique correspondant avec un bon rendement<sup>(72)</sup> (schéma 23).

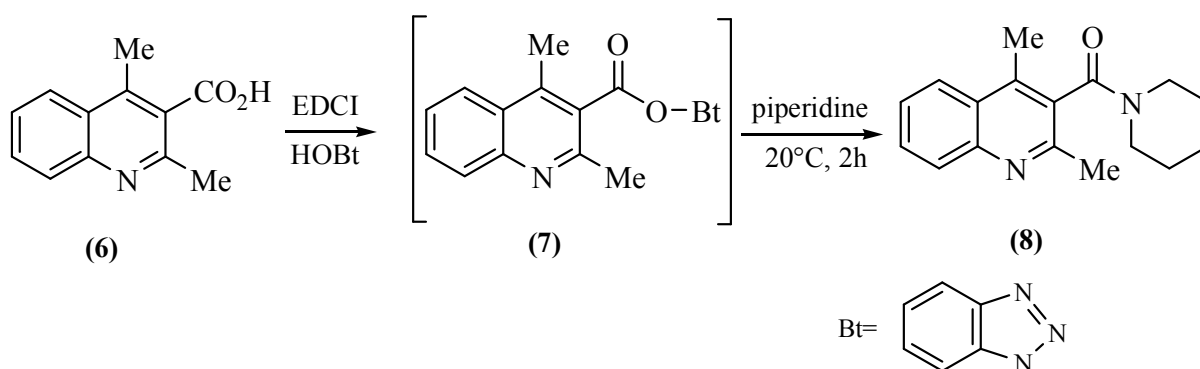
**Schéma 23**

Une nouvelle stratégie envisagée pour la préparation du même composé nécessite l'accès au 2-chloro-3-carboxyquinoléine, qui a été synthétisé par lithiation de 2-chloroquinoléine avec le *n*-butyllithium en présence de TMEDA ; l'intermédiaire obtenu est piégé par le dioxyde de carbone pour donner l'acide avec un rendement de 65%<sup>(73)</sup>.

La réaction du chlorure correspondant avec le (*S*)-*N*-(1-(2-iodophényl)éthyl)propan-2-amine suivie d'une cyclisation avec le zinc et le  $\text{NiBr}_2(\text{PPh}_3)_2$  en présence de  $\text{Et}_4\text{NI}$ <sup>(72)</sup> (**schéma 24**).

**Schéma 24**

S. Leleu et collaborateurs <sup>(72)</sup> ont réussi à synthétiser le quinoléinecarboxamide (8), en faisant réagir la 2,4-diméthyl-3-carboxyquinoléine (6) avec le 1-hydroxybenzotriazole (HOBt) en présence de 1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide (EDCI). L'ester formé (7) est soumis à l'action de la pipéridine pendant 2h à 20°C. La réaction est illustrée au **schéma 25**.



**Schéma 25**

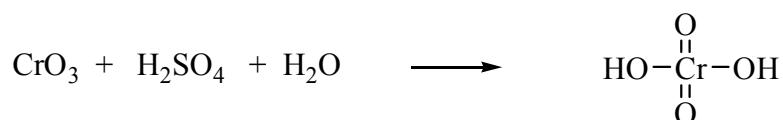
## II-5- Résultats et discussion

Dans cette deuxième partie nous avons préparé quelques quinoléinecarboxamides différemment substitués en deux étapes :

### C) Préparation des acides quinoléiques<sup>(74)</sup>:

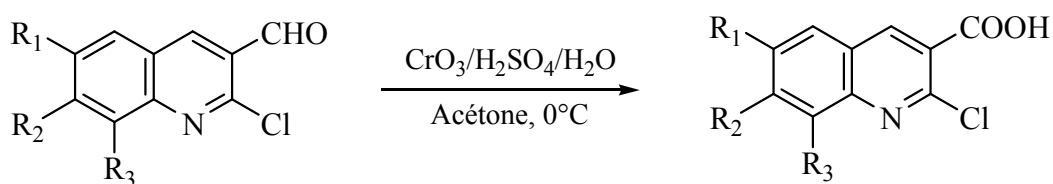
Nous avons procédé à la synthèse de quelques dérivés de 2-chloro-3-carboxy quinoléine, via la réaction d'oxydation des aldéhydes correspondants. Les 2-chloro-3-formyl quinoléines sont soumises à une réaction d'oxydation chromique,<sup>(74)</sup> en utilisant une solution aqueuse contenant l'acide sulfurique et l'anhydride chromique (appelée réactif de Jones), dans l'acétone.

Le mélange ( $\text{CrO}_3 / \text{H}_2\text{SO}_4 / \text{H}_2\text{O}$ ) permet la formation de l'acide chromique.

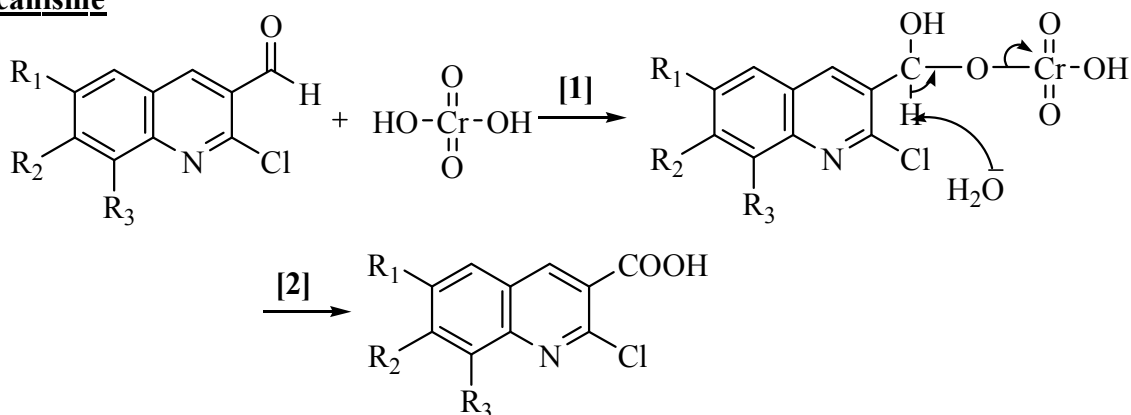


L'étape [1] consiste à faire réagir l'acide chromique sur l'aldéhyde pour donner le composé intermédiaire qui est transformé par la suite en acide carboxylique, étape [2].

La réaction est représentée dans le schéma ci-dessous (**schéma 26**).



#### Mécanisme



**Schéma 26**

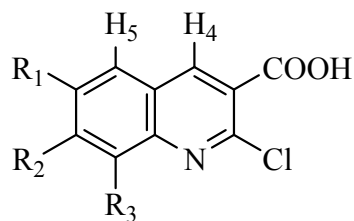
Les rendements et les propriétés physiques des acides quinoléiques préparés sont rassemblés dans le tableau A.

**Tableau A** : Propriétés physiques et rendements des acides quinoléiques

Composés	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	T.fus. (°C)	Rdt %
<b>3-a</b>	H	H	H	220	71
<b>3-b</b>	Me	H	H	260	70
<b>3-c</b>	H	H	Me	298	74
<b>3-d</b>	H	OMe	H	350	66

L'identification de ces composés a été effectuée par les méthodes spectroscopiques classiques.

- Spectroscopie RMN <sup>1</sup>H, RMN <sup>13</sup>C: les tableaux B et C regroupent les caractéristiques spectroscopiques en RMN <sup>1</sup>H et RMN <sup>13</sup>C des dérivés du 2-chloro-3-carboxyquinoléine préparés:



- 3-a)** R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=H.  
**3-b)** R<sub>1</sub>=Me, R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=H.  
**3-c)** R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=H, R<sub>3</sub>=Me.  
**3-d)** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H, R<sub>2</sub>=OMe

**Tableau B** : données spectroscopiques en RMN <sup>1</sup>H des dérivés de 2-chloro-3-carboxyquinoléine (δ ppm, J Hz).

Composés	H <sub>4</sub>	H <sub>5</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
<b>3-a</b>	8.89, s, 1H	8.00, d, 1H, <sup>3</sup> J=8.2	7.72, t, 1H, <sup>3</sup> J=7.0	7.92, t, 1H, <sup>3</sup> J=7.1	8.15, d, 1H, <sup>3</sup> J=8.0
<b>3-b</b>	8.75, s, 1H	7.88-7.85, m, 2H H <sub>5</sub> , H <sub>8</sub>	2.51, Me, s, 3H,	7.71, dd, 1H, <sup>3</sup> J=7.7, <sup>4</sup> J=2.1	7.88-7.85, m, 2H H <sub>5</sub> , H <sub>8</sub>
<b>3-c</b>	8.67, s, 1H	7.80, d, 1H, <sup>3</sup> J=7.9	7.48, t, 1H, <sup>3</sup> J=7.6	7.64, d, 1H, <sup>3</sup> J=6.8	2.05, Me, s, 3H
<b>3-d</b>	8.85, s, 1H	8.07, d, 1H, <sup>3</sup> J=8.9	7.36, dd, 1H <sup>3</sup> J=8.9, <sup>4</sup> J=2.4	3.95, OMe, s, 3H	7.41, d, 1H, <sup>4</sup> J=2.4

**Tableau C** : données spectroscopiques en RMN <sup>13</sup>C des dérivés de 2-chloro-3-carboxyquinoléine

Comp.	COOH	Carom	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
<b>3-a</b>	166.2	147.7-125.9	-	-	-
<b>3-b</b>	166.2	146.4-125.7	21.5	-	-
<b>3-c</b>	166.4	146.6-125.3	-	-	17.6
<b>3-d</b>	166.2	163.2-106.8	-	56.3	-



L'analyse des spectres RMN  $^1\text{H}$  des acides quinoléiques montre la disparition du proton caractéristique de la fonction aldéhyde. La partie des protons aromatiques est similaire à celles des aldéhydes quinoléiques.

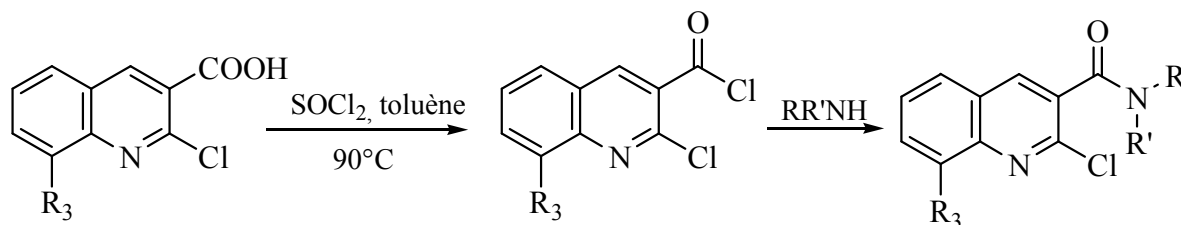
On distingue aisément le proton  $\text{H}_4$  qui résonne à champ faible entre 8.89 et 8.67 ppm sous forme d'un singulet, les autres protons aromatiques résonnent entre 8.07 et 7.36 ppm dont la multiplicité varie d'un composé à l'autre, les groupements méthyles des composés **3-b** et **3-c** apparaissent sous forme de singulet respectivement à 2.51 et à 2.05 ppm, tandis que le groupement méthoxyle du composé **3-d** résonne à 3.95 ppm.

Les spectres RMN  $^{13}\text{C}$ , montrent la présence d'un pic qui résonne dans la zone du champ faible à environ 166 ppm caractéristique du carbone de la fonction acide ( $\text{COOH}$ ) Les carbones du noyau quinoléique apparaissent dans l'intervalle [163.2 et 106.8]ppm. Les carbones primaires hybrides  $\text{sp}^3$  des groupements méthyles résonnent à 21.5 et 17.6 ppm, alors que le groupement méthoxyle résonne à 56.3ppm.

▪ **Spectroscopie IR** : la spectroscopie IR présente une forte absorption entre 1701 et 1732  $\text{cm}^{-1}$  correspondant à la présence d'un groupement carboxyle ( $\text{C=O}$ ), et une deuxième bande dans l'intervalle 3074 et 2972  $\text{cm}^{-1}$  caractéristique de la fonction hydroxyle ( $\text{O-H}$ ) qui présente la forme dimère des acides.

**D) Préparation des amides <sup>(75)</sup>:**

Nous avons synthétisé des dérivés d'amides secondaires et tertiaires contenant le noyau quinoléique en faisant réagir les chlorures d'acides avec des dérivés d'amines primaires et secondaires selon le schéma suivant (**schéma 27**). Les produits obtenus ont été purifiés par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/heptane : 1/1).

**Schéma 27**

Les rendements et les propriétés physiques des amides obtenus sont rassemblés dans le **tableau D**.

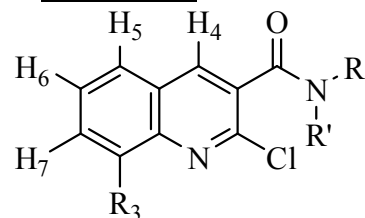
**Tableau D:** propriétés physiques et rendements des quinoléinecarboxamides

Composés	R	R'	R <sub>3</sub>	R <sub>f</sub>	T.fus. (°C)	Rdt (%)
4-a	CH(Me) <sub>2</sub>	H	H	0.54	149	57
4-b	CH(Me) <sub>2</sub>	H	Me	0.52	186	56
4-c	CH <sub>2</sub> Ph	H	H	0.46	176	66
4-d	CH <sub>2</sub> Ph	H	Me	0.39	202	55
4-e	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		H	0.51	138	54
4-f	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		Me	0.48	160	53

Les produits obtenus ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques suivantes:

- **Spectroscopies RMN <sup>1</sup>H** : Les déplacements chimiques et les constantes de couplage des différents protons relatifs aux amides sont rassemblés dans le **tableau E** :

**Tableau E :** RMN <sup>1</sup>H des dérivés de la quinoléinecarboxamide



- 4-a)** R=CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, R'=H, R<sub>3</sub>=H  
**4-b)** R=CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, R'=H, R<sub>3</sub>=Me  
**4-c)** R=CH<sub>2</sub>Ph, R'=H, R<sub>3</sub>=H  
**4-d)** R=CH<sub>2</sub>Ph, R'=H, R<sub>3</sub>=Me  
**4-e)** RR'=- (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-, R<sub>3</sub>=H  
**4-f)** RR'=- (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-, R<sub>3</sub>=Me

Comp.	H <sub>4</sub>	H <sub>5</sub>	H <sub>6</sub>	H <sub>7</sub>	R <sub>3</sub>	R', R		
<b>4-a</b>	8.17, s, 1H	7.72, dd, 1H <sup>3</sup> J=6.8 <sup>4</sup> J=1.3	7.49, ddd, 1H <sup>3</sup> J=7.8 <sup>3</sup> J=6.8 <sup>4</sup> J=1.2	7.67, ddd, 1H <sup>3</sup> J=7.8 <sup>3</sup> J=8.8 <sup>4</sup> J=1.3	7.86, dd, 1H <sup>3</sup> J=8.9 <sup>4</sup> J=1.1	6.73, d, 1H, NH J=7,4	4.29 – 4.15 m, 1H, CH	1.26, d, 6H, 2Me J=6.6
<b>4-b</b>	8.29, s, 1H	7.57, d, 1H <sup>3</sup> J=6.8	7.46, dd, 1H <sup>3</sup> J=8.3 <sup>3</sup> J=6.8	7.56, d, 1H <sup>3</sup> J=8.5	2.71, s, 3H. CH <sub>3</sub>	6.62, d, 1H, NH J=7.2	4.36 – 4.23 m, 1H, CH	1.31, d, 6H, 2Me J=6.6
<b>4-c</b>	8.54, s, 1H	8.09 – 7.90, m, 5H				7.14, large s, 1H NH	4.73, d, 2H, CH <sub>2</sub> J=5.5	7.46 – 7.21 m, H <sub>arom</sub> , 5H
<b>4-d</b>	8.61, s, 1H	7.74, d, 1H <sup>3</sup> J=7.9	7.55, t, 1H <sup>3</sup> J=7.9	7.67, d, 1H <sup>3</sup> J=6.5	2.78, s, 3H Me	6.93, large s, 1H NH.	4.75, d, 2H, CH <sub>2</sub> J=5.6	7.46 – 7.34 m, H <sub>arom</sub> , 5H
<b>4-e</b>	8.12, s, 1H	7.86, d, 1H <sup>3</sup> J=8.1	7.63, t, 1H <sup>3</sup> J=7.5	7.8, t, 1H <sup>3</sup> J=7.7	8.07, d, 1H <sup>3</sup> J=8.4	3.87 – 3.82 m, 2H, CH <sub>2</sub>	3.38 – 3.19 m, 2H, CH <sub>2</sub>	1.79 – 1.61 m, 6H, 3CH <sub>2</sub>
<b>4-f</b>	8.08, s, 1H	7.69, d, 1H <sup>3</sup> J=8.4	7.51, t, 1H <sup>3</sup> J=7.5	7.64, d, 1H <sup>3</sup> J=7.0	2.79, s, 3H Me	3.86-3.82 m, 2H, CH <sub>2</sub>	3.38 – 3.18 m, 2H, CH <sub>2</sub>	1.83 – 1.62 m, 6H, 3CH <sub>2</sub>

L'examen des résultats obtenus en spectroscopie RMN  $^1\text{H}$  des composés préparés révèle la présence à champ faible entre 8.61 et 8.08 ppm d'un signal singulet correspondant au proton  $\text{H}_4$ , les autres protons aromatiques du noyau quinoléique résonnent entre 8.07 ppm et 7.46 ppm avec la même allure décrite précédemment. Le groupement méthyle lié au noyau quinoléine résonne sous forme d'un singulet dans l'intervalle [2.79-2.71] ppm.

**4-a/4-b) 2-chloro-N-isopropyl-8-alkylquinoléine-3-carboxamide:**

Le proton du groupement CH du radical isopropyl apparaît sous forme de multiplet dans l'intervalle [4.36-4.15] ppm, suivi d'un doublet d'intégration correspondant à 6H situé à champ fort à 1.26 et 1.31 ppm avec la même constante de couplage  $J= 6.6$  Hz, attribué aux groupements méthyle, alors que les protons du NH apparaissent sous forme d'un doublet à 6.73 ppm avec  $J= 7.4$  Hz pour le composé **4-a** et à 6.62 ppm avec  $J= 7.2$  Hz pour le composé **4-b**.

**4-c/4-d) N-benzyl-2-chloro-8-alkylquinoléine-3-carboxamide:**

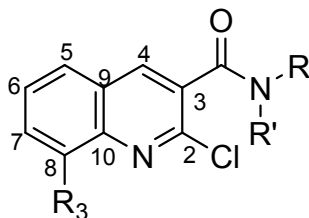
On distingue sur les spectres un singulet large à 7.14 et 6.93 ppm correspondant au proton de groupement NH, les protons des groupements méthylènes ( $\text{CH}_2$ ) résonnent sous forme d'un doublet à 4.75 et 4.73 ppm avec une constante de couplage qui égale approximativement 5.5 Hz, tandis que les protons du noyau aromatique du radical benzyl sortent sous forme d'un multiplet de l'intégration 5H entre [7.46-7.21] ppm pour le composé **4-c** et entre [7.46-7.34] ppm pour le composé **4-d**.

**4-e/4-f) (2-chloro-8-alkylquinoléine-3-yl)(piperidiny)méthanone:**

Les protons du groupement  $\text{CH}_2$  liés à l'atome d'azote sortent sous forme de multiplet pour chacun ; l'un entre 3.87-3.82 ppm et l'autre entre 3.38-3.19 ppm pour le composé **4-e**, cependant ils résonnent entre 3.86- 3.82 ppm et entre 3.38-3.18 ppm pour le composé **4-f**, les protons des trois autres groupements  $\text{CH}_2$  apparaissent à un champ intermédiaire [1.79-1.61] ppm pour **4-e** et [1.83-1.62] ppm pour **4-f** sous forme d'un multiplet.

▪ **Spectroscopie RMN  $^{13}\text{C}$**  : l'attribution des principaux signaux des spectres RMN  $^{13}\text{C}$  sont portés dans le **tableau F**.

**Tableau F** : RMN  $^{13}\text{C}$  des quinoléinecarboxamides



- 4-a)**  $\text{R}=\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{R}'=\text{H}$ ,  $\text{R}_3=\text{H}$   
**4-b)**  $\text{R}=\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{R}'=\text{H}$ ,  $\text{R}_3=\text{Me}$   
**4-c)**  $\text{R}=\text{CH}_2\text{Ph}$ ,  $\text{R}'=\text{H}$ ,  $\text{R}_3=\text{H}$   
**4-d)**  $\text{R}=\text{CH}_2\text{Ph}$ ,  $\text{R}'=\text{H}$ ,  $\text{R}_3=\text{Me}$   
**4-e)**  $\text{RR}'=-(\text{CH}_2)_5-$ ,  $\text{R}_3=\text{H}$   
**4-f)**  $\text{RR}'=-(\text{CH}_2)_5-$ ,  $\text{R}_3=\text{Me}$

Comp.	CO	Carom.	R-R'					R <sub>3</sub>	
			CH	Me	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>		3CH <sub>2</sub>
4-a	164.3	147.3-126.0	42.4	22.4	-	-			-
4-b	164.4	146.8-125.9	42.5	22.5					17.8
4-c	165.7	147.3-126.7	-		49.5	-			-
4-d	165.9	146.5-125.8			49.8				17.6
4-e	165.1	147.4-126.5	-		-	48.1	42.8	26.2-24.4	-
4-f	165.3	146.6-125.6				48.1	42.8	26.2-24.4	17.7

En RMN  $^{13}\text{C}$ , on enregistre la présence d'un pic caractéristique, celui du carbone de groupement amide ( $\text{C}=\text{O}$ ) entre 165.9 et 164.3 ppm, suivi par des carbones de la partie aromatique qui apparaissent entre 146.5 et 125.6 ppm. Le signal observé à environ 17 ppm est attribué au carbone du groupement méthyle du noyau quinolyne.

Les deux composés préparés **4-a** et **4-b** présentent un signal à champ fort à 22.4 et 22.5 ppm correspond aux deux groupements méthyles équivalents, alors que les carbones hybridés  $\text{sp}^3$  du groupement CH sortent respectivement à 42.4 et 42.5 ppm.

Les carbones méthyléniques ( $\text{CH}_2$ ) des composés **4-c** et **4-d** apparaissent à 49.5 et 49.8, les autres carbones aromatiques résonnent avec les carbones du noyau quinoléine dans l'intervalle 147.3-125.8 ppm.

Pour les deux composés **4-e** et **4-f**, les carbones du groupement  $\text{CH}_2$ , les plus déblindés (lié à l'atome d'azote), sortent à 48.1 et 42.8 ppm, les autres groupements  $\text{CH}_2$  sortent entre 26.2 et 24.4 ppm.

▪ **Spectroscopies IR** : L'analyse des résultats en spectroscopie Infra-rouge (FT-IR) de tous les composés synthétisés révèle la présence d'une bande caractéristique de groupement fonctionnel correspondant à la fonction carbonyle  $\nu_{\text{C}=\text{O}}$  entre  $1701\text{-}1622\text{ cm}^{-1}$ , et une deuxième bande de fréquence  $\nu(\text{NH})$  à environ  $3415\text{ cm}^{-1}$ . Une troisième bande attribuée au groupement apparaît CN entre  $1288\text{-}1263\text{ cm}^{-1}$ .

## *II-6- Conclusion*

Dans ce chapitre nous avons donné un rappel bibliographique englobant les différentes applications sur le plan biologique des acides et des amides quinoléiques ainsi que les méthodes de synthèse les plus significatives relatives aux deux classes de composés.

Nous avons également présenté les résultats que nous avons obtenus dans la préparation de quelques amides quinoléiques originaux par l'action d'amines primaires ou secondaires sur les chlorures des dérivés de 2-chloro-3-carboxyquinoléine obtenus par une méthode d'oxydation simple. Les structures des différents produits synthétisés ont été élucidées par les méthodes spectroscopiques usuelles (RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$ , IR).

# *Partie expérimentale*



## Partie expérimentale

### E) Synthèse des acides quinoléiques :

#### Mode opératoire général <sup>(74)</sup>

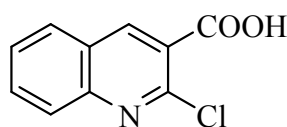
##### -Préparation du réactif de Jones:

Dans une fiole jaugée, on place 13.36 g d'anhydride chromique (CrO<sub>3</sub>). A 0 °C on ajoute, goutte à goutte 11.5 ml d'acide sulfurique concentré (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) et on complète avec de l'eau jusqu'à 50 ml puis on agite jusqu'à l'obtention d'une solution homogène.

##### -Oxydation:

Dans un bicol de 500 ml muni d'un agitateur magnétique, et d'une ampoule à brome contenant le réactif de Jones, on place 26 m.mol. d'un dérivé de la quinoléine dissout dans l'acétone. On refroidit le ballon dans un bain de glace puis on ajoute 19.6 ml du réactif de Jones de telle sorte à maintenir la température du mélange réactionnel à 0 °C. Lorsque l'addition est terminée, on maintient sous agitation pendant 3h. On filtre sous vide et on lave le résidu avec de l'eau jusqu'à l'obtention d'une poudre blanche.

##### 3-a) 3-carboxy-2-chloroquinoléine:



3-a

A partir de 5.0 g (26.0 mmol.) de 2-chloro-3-formylquinoléine **2-a**, et de 19.6 ml du réactif de Jones, on obtient selon le mode opératoire général 3.83 g de 3-carboxy-2-chloroquinoléine **3-a** sous forme d'un solide blanc.

Rdt = 71 %.

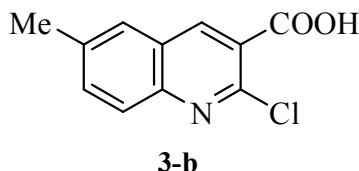
T.fus. = 220°C.

IR (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3074 (O-H), 1732 (C=O).

RMN <sup>1</sup>H: (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm, J Hz): 8.89 (H<sub>4</sub>, s, 1H); 8.15 (H<sub>8</sub>, d, J=8.0, 1H); 8.00 (H<sub>5</sub>, d, J=8.2, 1H); 7.92 (H<sub>7</sub>, t, J=7.1, 1H); 7.72 (H<sub>6</sub>, t, J=7.0, 1H).

**RMN  $^{13}\text{C}$ : (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm):** 166.2 (COOH); 147.7 (C); 146.8 (C); 141.6 (CH); 133.2 (CH); 129.3 (C); 128.5 (CH); 128.0 (CH); 126.2 (CH); 125.9 (C).

**3-b) 3-carboxy-2-chloro-6-méthylquinoléine :**



1.81 ml du réactif de Jones sont ajoutés à 0.5 g (2.4 mmol.) de 2-chloro-3-formyl-6-méthylquinoléine **2-b** pour donner 0.38 g de l'acide **3-b** sous forme de poudre blanche.

Rdt = 70 %.

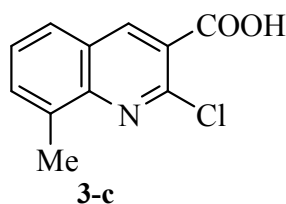
T.fus. = 260°C.

**IR (KBr):**  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3072 (O-H); 1732 (C=O).

**RMN  $^1\text{H}$ : (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm,  $J$  Hz):** 8.75 ( $\text{H}_4$ , s, 1H); 7.88-7.85 ( $\text{H}_8$ ,  $\text{H}_5$ , m, 2H); 7.71 ( $\text{H}_7$ , dd,  $J=7.7$ , 2.1, 1H); 2.51 ( $\text{CH}_3$ , s, 3H)..

**RMN  $^{13}\text{C}$ : (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm):** 166.2 (COOH); 146.4 (C); 146.0 (C); 140.9 (CH); 138.0 (C); 135.0 (CH); 127.8 (CH); 127.7 (CH); 126.2 (C); 125.7 (C); 21.5 ( $\text{CH}_3$ ).

**3-c) 3-carboxy-2-chloro-8-méthylquinoléine:**



1.5 g (7.3 mmol) de 2-chloro-3-formyl-8-méthylquinoléine **2-c**, et 5.5 ml du réactif de Jones conduisent à la formation de 1.2 g de 3-carboxy-2-chloro-8-méthylquinoléine **3-c** solide blanc.

Rdt = 74 %.

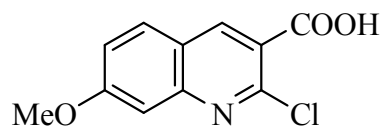
T.fus. = 298 °C.

**IR (KBr):**  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3050 (O-H); 1709 (C=O).

**RMN  $^1\text{H}$ :** (DMSO- $\text{d}_6$ ,  $\delta$  ppm,  $J$  Hz): 8.67 ( $\text{H}_4$ , s, 1H); 7.8 ( $\text{H}_5$ , d,  $J=7.9$ , 1H); 7.64 ( $\text{H}_7$ , d,  $J=6.8$ , 1H); 7.48 ( $\text{H}_6$ , t,  $J=7.6$ ); 2.05 ( $\text{CH}_3$ , s, 3H).

**RMN  $^{13}\text{C}$ :** (DMSO- $\text{d}_6$ ,  $\delta$  ppm): 166.4 (COOH); 146.6 (C); 145.7 (C); 141.7 (CH); 135.8 (CH); 133 (C); 128.2 (C); 126.9 (CH); 126.0 (CH); 125.3 (C); 17.6 ( $\text{CH}_3$ ).

3-d) **3-carboxy-2-chloro-7-méthoxyquinoléine:**



3-d

A partir de 0.5 g (2.2 mmol) du 2-chloro-3-formylquinoléine **2-e** et de 1.66 ml du réactif de Jones on obtient selon la procédure décrite 0.35 g de l'acide **3-d** sous forme de poudre blanche.

Rdt = 66 %.

T.fus. = 350 °C.

**IR (KBr):**  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3012 (O-H); 1706 (C=O).

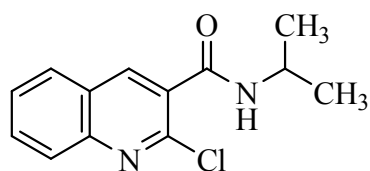
**RMN  $^1\text{H}$ :** (DMSO- $\text{d}_6$ ,  $\delta$  ppm,  $J$  Hz): 8.85 ( $\text{H}_4$ , s, 1H); 8.1 ( $\text{H}_5$ , d,  $J=8.9$ , 1H); 7.64 ( $\text{H}_8$ , d,  $J=2.4$ , 1H); 7.36 ( $\text{H}_6$ , dd,  $J=8.9, 2.4$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$ :** (DMSO- $\text{d}_6$ ,  $\delta$  ppm): 166.2 (COOH); 163.2 (C); 150.0 (C); 147.6 (C); 141.5 (C); 130.6 (CH); 123.1 (C); 121.4 (CH); 121.1 (CH); 106.8 (CH); 56.3 ( $\text{OCH}_3$ ).

**F) Synthèse des quinoléinecarboxamides:**

Mode opératoire général<sup>(75)</sup>

Dans un bicol de 100 ml, muni d'un réfrigérant, on dissout 1 éq. de l'acide quinoléique dans 20 ml de toluène sec, on ajoute sous agitation 1.5 éq. de chlorure de thionyle ( $\text{SOCl}_2$ ) et on chauffe à 90°C pendant 3 h. On laisse refroidir et à température ambiante on additionne 2 éq. de l'amine et on laisse la réaction pendant une nuit. Après évaporation du solvant, le produit brut obtenu est purifié sur une colonne de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/heptane : 1/1).

**4-a) 2-chloro-N-isopropylquinoléine-3-carboxamide :****4-a**

2.0 g (9.6 mmol) de l'acide 3-carboxy-2-chloroquinoléine 3-a réagissent avec 1.04 ml (14.4 mmol.) de  $\text{SOCl}_2$  et 1.65 ml (19.2 mmol.) de l'isopropylamine et donnent après purification 1.37 g de l'amide 4-a sous forme de cristaux jaune.

Rdt = 57.5 %.

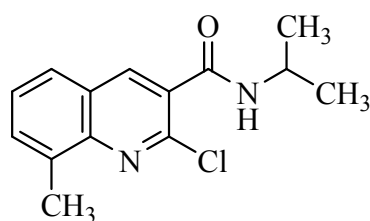
T.fus. = 149 °C.

$R_f$  = 0.54.

**IR (KBr):**  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3415 (N-H); 1655 (C=O); 1288 (C-N).

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm,  $J$  Hz):** 8.17 ( $\text{H}_4$ , s, 1H); 7.86 ( $\text{H}_8$ , dd,  $J=8.9, 1.1$ , 1H); 7.72 ( $\text{H}_5$ , dd,  $J=6.8, 1.3$ , 1H); 7.67 ( $\text{H}_7$ , ddd,  $J=7.8, 8.7, 1.3$ , 1H); 7.49 ( $\text{H}_6$ , ddd,  $J=7.8, 6.8, 1.2$ , 1H); 6.73 (NH, d,  $J=7.4$ , 1H); 4.29-4.15 (CH, m, 1H); 1.26 (2 Me, d,  $J=6.6$ , 6H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm):** 164.3 (CO); 147.3 (C); 145.9 (C); 138.8 (CH); 131.6 (C); 129.5 (CH); 128.0 (C); 127.9 (CH); 127.6 (CH); 126.0 (C); 42.4 (CH); 22.4 ( $\text{CH}_3$ ).

**4-b) 2-chloro-N-isopropyl-8-méthylquinoléine-3-carboxamide:****4-b**

A partir de 0.6 g (2.7 mmol) de l'acide 3-carboxy-2-chloro-8-méthylquinoléine 3-c, 0.3 ml (4.1 mmol) de  $\text{SOCl}_2$  et 0.46 ml (5.4 mmol) de l'isopropylamine on obtient après purification 0.39 g de l'amide 4-b sous forme de cristaux jaune.

Rdt = 56 %.

T.fus. = 186°C.

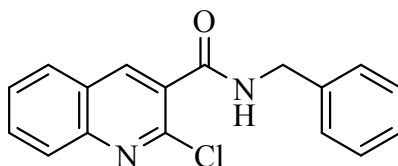
$R_f$  = 0.52.

**IR (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>)= 3414 (N-H); 1701 (C=O); (C-N) = 1271 cm<sup>-1</sup>**

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm, *J* Hz):** 8.29 (H<sub>4</sub>, s, 1H); 7.59- 7.54 (H<sub>5</sub>, H<sub>7</sub>, m, 2H); 7.46 (H<sub>6</sub>, dd, *J*=8.3, 6.8, 1H); 6.62 (NH, d, *J*=7.2, 1H); 4.36-4.23 (CH, m, 1H); 2.71 (CH<sub>3</sub>, s, 3H); 1.31 (2Me, d, *J*=6.6, 6H).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm):** 164.3 (CO); 146.8 (C); 144.6 (C); 139.7 (CH); 136.4 (C); 131.7 (CH); 128.9 (C); 127.4 (CH); 126.3 (CH); 125.9 (C); 42.5 (CH); 22.5 (CH<sub>3</sub>); 17.7 (CH<sub>3</sub>).

**4-c) N-benzyl-2-chloroquinoléine-3-carboxamide:**



**4-c**

On part de 0.5 g (2.4 mmol) de l'acide 3-carboxy-2-chloroquinoléine **3-a**, 0,26 ml (3.6 mmol) de SOCl<sub>2</sub> et 0.52 ml (4.8 mmol) du benzylamine, on obtient 0.46 g de l'amide **4-c** cristaux Blanc.

Rdt = 66 %.

Tfus.= 176°C.

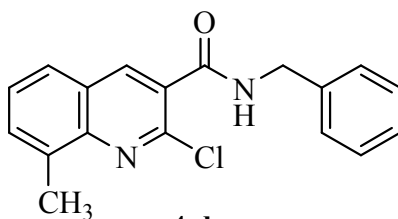
R<sub>f</sub> = 0.46.

**IR (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>)= 3414 (N-H); 1650 (C=O); 1284 (C-N).**

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm, *J* Hz):** 8.54 (H<sub>4</sub>, s, 1H); 8.09-7.90 (H<sub>qui</sub>, m, 5H); 7.46-7.21 (H<sub>arom</sub>, m, 5H); 7.14 (NH, large s, 1H); 4.73 (CH<sub>2</sub>, d, *J*=5.5, 2H).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm):** 165.7 (CO); 147.3-126.7 (Carom); 49.5 (CH<sub>2</sub>).

**4-d) N-benzyl-2-chloro-8-méthylquinoléine :**



**4-d**

Selon le mode décrit précédemment, 0.5 g (2.2 mmol) de l'acide 3-carboxy-2-chloro-8-méthylquinoléine **3-c**, réagissent avec 0.24 ml (3.3 mmol) de SOCl<sub>2</sub> et 0.48 ml

(4.8 mmol.) du benzylamine et conduisent à la formation de 0.37 g de l'amide **4-d**. de couleur blanche (cristaux).

Rdt = 55 %.

T.fus. = 202°C.

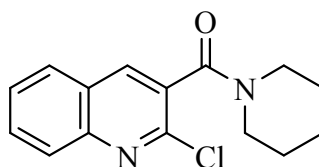
R<sub>f</sub> = 0.39.

**IR (KBr):**  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3416 (N-H); 1647 (C=O); 1264 (C-N).

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm, *J* Hz):** 8.61 (H<sub>4</sub>, s, 1H); 7.74 (H<sub>5</sub>, d, *J*=7.9, 1H); 7.67 (H<sub>7</sub>, d, *J*=6.5, 1H); 7.55 (H<sub>6</sub>, t, *J*=7.9, 1H); 7.46-7.34 (H<sub>arom</sub>, m, 5H); 6.93 (NH, large s, 1H); 4.75 (CH<sub>2</sub>, d, *J*=5.6, 2H); 2.78 (CH<sub>3</sub>, s, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C ( $\delta$  ppm):** 165.9 (CO); 146.5 (C); 145.4 (C); 138.3 (C); 138.2 (CH); 136.1 (C); 131.5 (CH); 130.0 (C); 128.4 (2CH); 127.6 (2CH); 127.3 (CH); 127.2 (CH); 126.1 (C); 125.8 (CH); 49.8 (CH<sub>2</sub>); 17.6 (CH<sub>3</sub>).

**4-e** (2-chloroquinoléine-3-yl)(piperidiyl)méthanone :



**4-e**

0.5 g (2.4 mmol) de 3-carboxy-2-chloroquinoléine **3-a**, 0.26 ml (3.6 mmol) de SOCl<sub>2</sub> et 0.48 ml (4.8 mmol) du pipéridine donnent 0.35 g de l'amide **4-e** sous forme de cristaux blanc.

Rdt = 54 %.

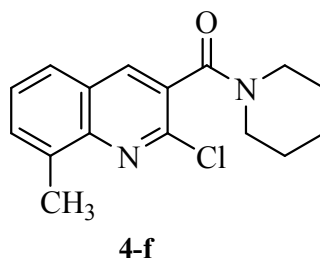
Tfus. = 138 °C.

R<sub>f</sub> = 0.51.

**IR (KBr):**  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 1622 (C=O); 1259 (C-N).

**RMN <sup>1</sup>H ( $\delta$  ppm, *J* Hz):** 8.12 (H<sub>4</sub>, s, 1H); 8.07 (H<sub>8</sub>, d, *J*=8.4, 1H); 7.86 (H<sub>5</sub>, d, *J*=8.1, 1H); 7.8 (H<sub>7</sub>, t, *J*=7.7, 1H); 7.63 (H<sub>6</sub>, t, *J*=7.5, 1H); 3.87-3.82 (CH<sub>2</sub>, m, 2H); 3.38-3.19 (CH<sub>2</sub>, m, 2H); 1.79-1.61 (CH<sub>2</sub>, m, 6H).

**RMN <sup>13</sup>C ( $\delta$  ppm):** 165.1 (CO); 147.4 (C); 146.3 (C); 136.4 (CH); 131.2 (CH); 130.4 (C); 128.5 (CH); 127.7 (CH); 127.5 (C); 126.5 (CH); 48.1 (CH<sub>2</sub>); 42.8 (CH<sub>2</sub>); 26.2 (CH<sub>2</sub>); 25.4 (CH<sub>2</sub>); 24.4 (CH<sub>2</sub>).

**4-f) (2-chloro-8-méthylquinoléine-3-yl)(piperidiyl)méthanone :**

0.32 g de l'amide 4-f sous forme de cristaux blanc, sont obtenus à partir de 0.5 g (2.4 mmol) de l'acide 3-carboxy-2-chloro-8-méthylquinoléine 3-c, 0.26 ml (3.6 mmol) de  $\text{SOCl}_2$  et 0.48 ml (4.8 mmol) du pipéridine.

Rdt = 53 %.

T.fus. = 160°C.

$R_f$  = 0.48.

**IR (KBr):**  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1624 (C=O); 1263 (C-N).

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$  ppm,  $J$  Hz):** 8.08 ( $\text{H}_4$ , s, 1H); 7.69 ( $\text{H}_5$ , d,  $J=8.4$ , 1H); 7.64 ( $\text{H}_7$ , d,  $J=7.0$ , 1H); 7.51 ( $\text{H}_6$ , t,  $J=7.7$ , 1H); 3.85-3.82 ( $\text{CH}_2$ , m, 2H); 3.38-3.18 ( $\text{CH}_2$ , m, 2H); 2.79 ( $\text{CH}_3$ , s, 3H); 1.72 ( $\text{CH}_2$ , m, 6H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm):** 165.3 (CO); 146.6 (C); 145.2 (C); 136.7 (C); 136.6 (CH); 131.2 (CH); 130.1 (C); 127.4 (CH); 126.5 (C); 125.6 (CH); 48.1 ( $\text{CH}_2$ ); 42.8 ( $\text{CH}_2$ ); 26.2 ( $\text{CH}_2$ ); 25.4 ( $\text{CH}_2$ ); 24.4 ( $\text{CH}_2$ ); 17.7 ( $\text{CH}_3$ ).

# *Bibliographie*





## Bibliographie

- 1) D. J. Mac Carty, G. f. Carrer, *J. Med. As. Soc.* **1982**, 248, 1718.
- 2) R. Owen, P. Ambrose, *Med. Clin North Am.* **2000**, 84, 1.
- 3) H. Hayashi, Y. Miwa, I. Miki, N. Yodam, A. Ishum, F. Suzuki, *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 4893.
- 4) Ma. Z. Z, Y. Mano, T. Nomma, Y. Chen, *J. Heterocycles*, **1997**, 46, 541.
- 5) Y. Liu, Y. Feng, R. Wang, Y. Gao, L. Lai, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, 11, 1639
- 6) J. Zhang, X. Ke, C. Tu, J. Lin, J. Ding, L. Lin, H. Fun, X. You, Z. Guo, *Biometals*, **2003**, 16, 485.
- 7) X. Manga, A. Nayyar, B. Vaituilingam, P. Palde, S. Jhanb, S. Kaur, P. Pal, *Bioorg. & Med. Chem.* **2004**, 12, 6465
- 8) M. Wentland, J. Carlson, P. Dorrf, S. Aldous, R. Perni, D. Young, M. Woods, S. Kingsley, A. Ryan, D. Rosi, *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 2541.
- 9) P. Allain, «*Les médicaments*», 3<sup>ème</sup> Ed., CDM edition, France, Novembre **2000**.
- 10) G. Lescher, E. Froelich, M. Gruet, H. Bailey, R. Brundage, *J. Med. & Pharm. Chem.* **1962**, 5, 1063.
- 11) R. Mannhold, *Drugs. Future*, **1986**, 11, 89.
- 12) P. R. Mac Guirk, M. R. Jefson, D. D. Mann, N. C. Elliot, P. Chang, *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 611.
- 13) U. B. Schaad, M. A. Salam, Y. Aujard, *Pediatr. Infect. Dis. J.* **1995**, 14, 1
- 14) D. Gendrel, F. Moulin, *Paediatrics Drugs*, **2001**, 3, 365.
- 15) D. Gendrel, *Med. Trop*, **2002**, 62, 185.
- 16) R. C. Allen, *Annu. Rep. Med. Chem.* **1984**, 22, 117.
- 17) C. S Pinorin, *Annu. Rev. Microbiol.* **1989**, 43, 601.
- 18) L. Langtry, *Levofloxacin Drugs*, **1998**, 56, 490.
- 19) E. D. Cheriq, *Mol Pharmacol.* **2000**, 57, 833.
- 20) C. Culey, L. M. Klutman, B. Edwards, *Am. J. Health Sys. Pharm.* **2001**, 58, 379.
- 21) F. Daurvault, «*L'Officine*», XXI<sup>e</sup> Ed, Ed Vigot, Paris, **1982**, p 35.
- 22) M. Zhao, J. Li., Z. Song, R. Desmond, D. M. Tschaen, E. J. J. Grabowski, P. J. Reider, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5323.
- 23) R. Mazitschek, M. Mülbauer, A. Giannis, *Angrew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, 41, 4059.

- 24) H. Mori, A. Mori, Q. Xu, Y. Souma, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7871.
- 25) K. S. Webb, S. Ruszkay, *Tetrahedron Lett.* 1998, *54*, 401.
- 26) D. L. Dexter, D. P. Hesson, R. J. Ardecky, G. V. Rao, D. L. Tippett, B. A. Dusak, K. D. Paull, J. Plowman, B. M. DeLarco, V. L. Narayanan, *Cancer Res.* **1985**, *45*, 5563.
- 27) C. I. Chiriac, F. Tamaza, M. Anciu, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3579.
- 28) A. R. Katritzky, D. Oader, L. Xie, *Synthesis*, **1996**, 1425.
- 29) S. Gurunath, A. Smdalai, *Synlett*, **1995**, *5*, 559.
- 30) T. H. Bennur, N. N. Joshi, *Ind. J. Chem.* **2003**, *42*, 670.
- 31) K. Takai, T. Ueda, H. Kaibara, Y. Sunami, T. Moriwake, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8728.
- 32) W. C. M. C. Kokke, F. A. Varkvisser, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1535.
- 33) L. L. Van Eerd, G. R. Stephenson, J. Kwiatkowski, K. Grossmann, J. C. Hall, *J. Agric. Food Chem.* **2005**, *53*, 1144.
- 34) J. S. Bamalaski, M. A. Clark, *Arthritis Rheum.* **1993**, *36*, 190.
- 35) P. Vadas, *Biochim. Biophys. Acta*, **1997**, *193*, 1346.
- 36) M. Buchler, P. Malfertheiner, H. Schadlich, T. J. Nevelainem, H. Fries, H. Berger, *Gastroenterology*, **1989**, *97*, 1521.
- 37) M. Muramatsu, M. Suzuki, Y. Ohuchi, H. Asanuma, T. Kaneko, S. Yokomori, L. Ito, Y. Isobe, *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, *49*, 29.
- 38) D. Lamarre, G. Croteau, E. Wandrop, L. Bourgon, D. Thibeault, C. Clouette, M. Vaillancourt, E. Cohen, C. Pargelis, C. Yoakim, P. Anderson, *Antimicrobiol Agent & Chemotherapy*, **1997**, *41*, 965.
- 39) C. Bénard, F. Zouhiri, M. Normand-Bayle, M. Danet, D. Desmaële, H. Leh, J. F. Mouscadet, G. Mbemba, C. Thomas, S. Bonenfant, M. Le Bret, J. Angelo, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 2473.
- 40) F. Baston, A. Paluszak, R. W. Hartman, *J. Med. Chem.* 2000, *35*, 931.
- 41) T. R. Brker, B. Lim, V. E. Marquez, Z. H. Li, J. B. Bolen, I. Stefanova, I. D. Horak, *J. Med. Chem.* 1993, *36*, 425-432.
- 42) C. Faltynek, S. Wang, D. Miller, P. Manvais, B. Gauvin, J. Reid, W. Xie, S. Hockstra, P. Juniewicz, J. Sarup, *Enzyme Inhib.* **1995**, *9*, 111.
- 43) S. Aldous, P. Carabateas, E. Bacon, R. Kullnig, D. Young, M. Woods, M. Wentland, R. Perni, P. Dorf, R. Brundage, M. Castaldi, J. Carlson, Bailey, *Drugs Dess. Discov.*, **1997**, *15*, 25.

- 44) H. Sladowska, M. Siecklucka-Dziuba, G. Rajtar, M. Sadowski, Z. Kleinrok, *Farmaco*, **1999**, *54*, 773.
- 45) H. Sladowska, A. Sabiniarz, B. Filipek, M. Kardasz, *Il Farmaco*, **2003**, *58*, 25.
- 46) F. Z. Zradni, J. Hamelin, A. Derdour, *Synth. Comm.* **2002**, *32*, 3525.
- 47) M. S. Nery, R. P. Ribeiro, C.C. Lopes, R. S. Lopes, *Synthesis*, **2003**, *2*, 272.
- 48) M. Lannuzel, M. Lamothe, M. Perez, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6703.
- 49) W. Wenner, *Org. Synth. Coll.* **1963**, *Vol IV*, 760.
- 50) A. Solhy, A. Sonchi, E. El Badaoui, B. El Badaoui, A. Amoukal, S. Sebti, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4031.
- 51) C. R. Noller, *Org. Synth. Coll.* **1943**, *vol II*, 586.
- 52) S.Chandrasekhar, K, Gopalaiah, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7437.
- 53) S.Chandrasekhar, K, Gopalaiah, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 755.
- 54) A. J. Thakur, A. Boruah, D. Prajapati, J. S. Sandhu, *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 2105.
- 55) I. M. Baltork, M. M. Khodaei, K. Nikoofar, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 591.
- 56) I. M. Baltork, M. M. Sadeghi, K. Esmailpour, *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 953.
- 57) A. Nikifurov, L. Jirovetz, G. Buchbauer, *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 489.
- 58) M. M. Lakouraj, B. Movassagh, J. Fasihi, *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 821.
- 59) M. G. Ververde, R. Pedrosa, M. Vicente, *Synlett*, **2002**, *12*, 2092.
- 60) A. Marfat, M. P. Carta, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4027.
- 61) L. Kisfaludy, L. J. Otvos, *Synthesis*, **1987**, 510.
- 62) B. Gharashyam, *Chem. Inform.* **2003**, 34,
- 63) L. Benati, D. Danni, C. Sangiorgi, P. Spagnolo, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7836.
- 64) F. M. Hauser, S. R. Ellenberger, *Synthesis*, **1987**, 324.
- 65) T. R. Burke, B. Lim, V. E. Marquez, Z. H. Li, J. B. Bolen, I. Stefanova, I. D. Horak, *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 425.
- 66) T. J. Lanza, P. L. Durette, T. Rollins, S. Siciliano, D. N. Cianciarulo, S. V. Kobayashi, C. G. Caldwell, M. S. Springer, W. K. Hagmann, *J. Med. Chem.*, **1992**, *35*, 252.
- 67) R. u. Schock, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1672.
- 68) H. Hayashi, y. Miwa, I. Miki, S. Ichikawa, N. Yoda, A. Ishi, M. Kono, M. S. Springer, F. Suzuki, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 4893.
- 69) O. Doebner, *Ber*, **1883**, *16*, 2357.
- 70) G. J. Awell, B. C. Baguley, W. A. Denny, *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 396.
- 71) S. J. Uin, S. Park, C. H. Park, B. Chang, J. Yoon, H. S. Sin, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2003**, *24*, 677.

- 72) S. Leleu, C. Papamicael, F. Marsais, G. Dupas, V. Levacher, *Tetrahedron Asymmetry*, **2004**, *15*, 3919.
- 73) F. Marsais, A. Godard, G. Quéguiner, *J. Heterocycl. Chem.* **1989**, *26*, 1589.
- 74) A. Debache, « thèse de magister », université Méntouri-Constantine, **1985**.
- 75) C. R. Noller, *Org. Synth. Coll.* **1943**, *Vol III*, 339.

*Chapitre III*

---

*Synthèse des  
Dérivés de la  
1,4-dihydropyridine*

### III-1- Introduction

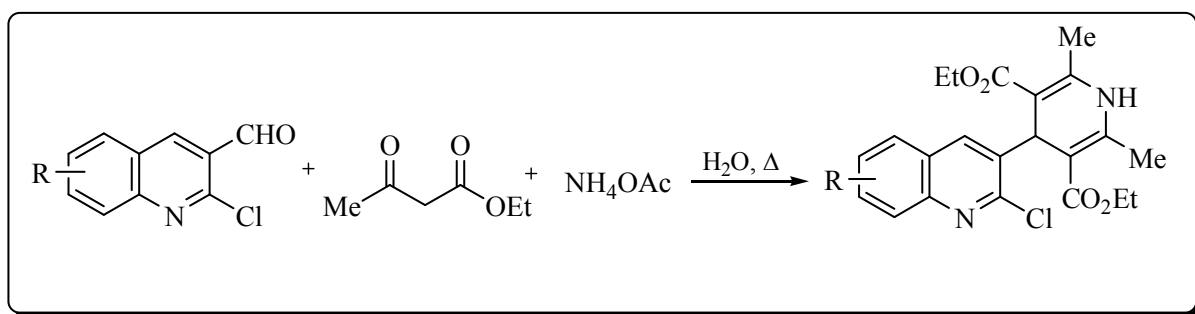
La dihydropyridine est un motif structural appartenant aux hétérocycles à six chaînons dont l'atome d'azote occupe l'un des sommets. C'est une substance synthétique qui a trouvé son application dans divers domaines tels la biologie, la médecine....

Après la synthèse de A. Hantzsch, <sup>(1)</sup> les études pharmacologiques ont montré que la dihydropyridine et ses dérivés possèdent le pouvoir de contrôler l'influx du calcium aux cellules, ce qui a amené à les utiliser dans le traitement de l'hypertension artérielle et les angines de poitrine <sup>(2,3)</sup>. Récemment, d'autres activités pharmacologiques, qui n'ont pas un rapport avec les canaux calciques, ont été prouvées : il s'agit de propriétés anti-amnésique, anti-convulsant, antidiabétique, anti-inflammatoire <sup>(4-8)</sup>....

En plus de leur importance biologique, ils sont également des partenaires clés largement utilisés en synthèse organique comme intermédiaires dans plusieurs réactions d'oxydation, de réduction, d'alkylation <sup>(9-11)</sup>....

Dans les perspectives d'obtenir une activité biologique éventuelle de molécules analogues, nous avons préparé de nouveaux dérivés de la 1,4-dihydropyridine contenant le motif quinoléique, suivant la synthèse de Hantzsch, et selon les modifications rapportées par Jing-Jing Xia et coll <sup>(12)</sup>.

Dans ce troisième chapitre, nous décrivons donc la synthèse de quelques dérivés du 2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de diéthylequinolye à partir des dérivés de 2-chloro quinoléine-3-formaldéhyde, selon le schéma ci-dessous.

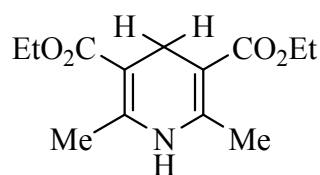


**Schéma réactionnel**

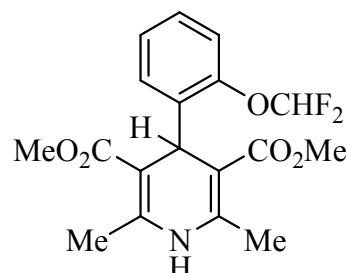
### III-2- Intérêts biologiques

Parmi les différents isomères de la dihydropyridine, les dérivés 1,4-dihydropyridines méritent une attention spéciale, non seulement pour leurs propriétés chimiques mais particulièrement pour leur importance pharmacologique croissante.

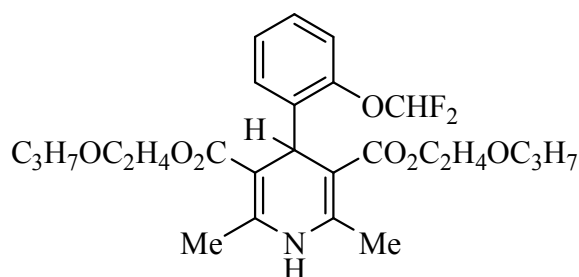
Le Diludine, le Foridone, le Cérébrocrast et la Glutapirone sont des substances développées au laboratoire de « Membrane Active Compounds and  $\beta$ -diketones of Latvian Institute of Organic Synthesis » Université de Wageningen <sup>(13)</sup>.



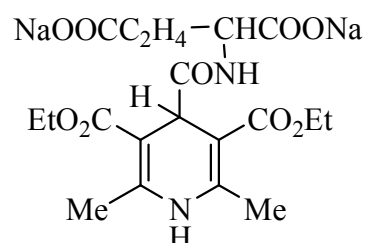
**Diludine**



**Foridone**



**Cerebrocrast**



**Glutapirone**

-Le Diludine est un antioxydant <sup>(14)</sup>. Vu sa propriété radio-protective, il est couramment utilisé pour diminuer les effets secondaires de la radiothérapie dans le traitement des maladies cancéreuses <sup>(15-17)</sup>.

-Le Foridone (riodipine) est un anti-hypertensif, anti-anginal, utilisé plus particulièrement quand les maladies cardiovasculaires s'accompagnent d'asthme et d'hypertension pulmonaire <sup>(18)</sup>.

-Le Cérébrocrast est un nouveau composé très actif. Il a un effet neurotropic (antiamnésique, ...), anti-hypoxique, antidiabétique, et anti-inflammatoire <sup>(19,8)</sup>.

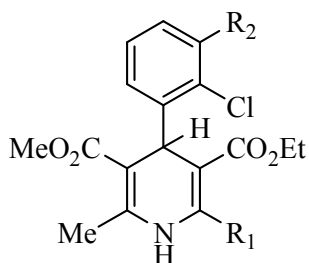


-La Glutapyrone, sel de sodium de l'acide 2-(2,6-diméthyl-3,5-diéthoxycarbonyl-1,4-dihydropyridine-4-carboxamide glutarique, possède une large variété d'activités biologiques : neuromodulateur, neurorégulateur, anti-convulsant, anti-arythmique <sup>(20,21)</sup>.

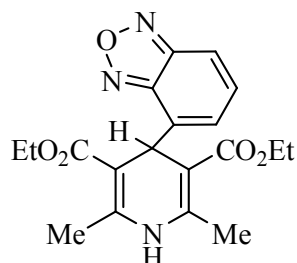
Décrits depuis plus d'un siècle par A. Hantzsch, <sup>(1)</sup> les 1,4-dihydro-2,6-diméthylpyridin-3,5-dicarboxylates de dialkyle, ont été utilisés comme des médicaments vitaux dans le traitement des maladies cardiovasculaires telles que l'hypertension artérielle, l'angine de poitrine et l'arythmie cardiaque.

Par la suite, plusieurs autres médicaments dérivant de la 1,4-dihydropyridine ont été commercialisés tels que : l'Amlodipine, le Felodipine, l'Isradipine, le Lacidipine (première génération), le Nicardipine, le Nitrendipine, le Nimodipine (deuxième génération) et le Nifedipine (troisième génération) <sup>(22)</sup>.

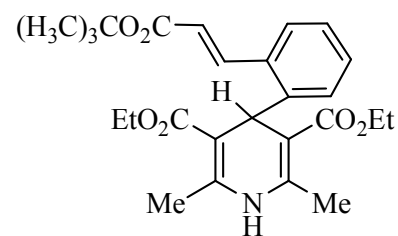
Le succès thérapeutique de ces différentes molécules est lié à leur capacité à diminuer le passage transmembranaire du calcium aux fibres lisses vasculaires avec une longue période de relaxation, et aussi au muscle cardiaque avec réduction de contraction cardiaque <sup>(23 - 24)</sup>.



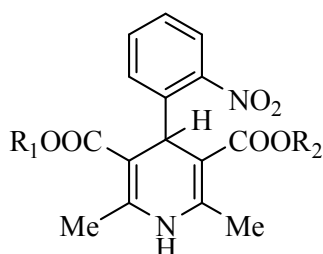
**Amlodipine**  $R_1 = \text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ ,  $R_2 = \text{H}$   
**Felodipine**  $R_1 = \text{Me}$ ,  $R_2 = \text{Cl}$



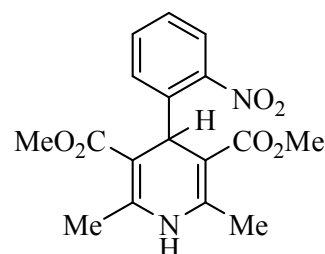
**Isradipine**



**Lacidipine**

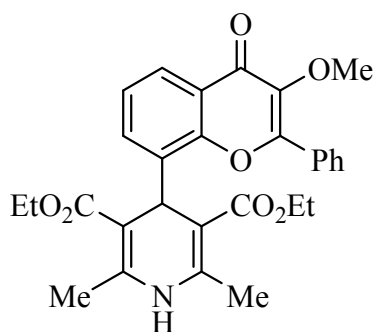


**Nicardipine**  $R_1 = \text{CH}_3$ ,  $R_2 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2\text{Ph}$   
**Nitrendipine**  $R_1 = \text{CH}_3$ ,  $R_2 = \text{CH}_2\text{CH}_3$   
**Nimodipine**  $R_1 = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $R_2 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$



**Nifedipine**

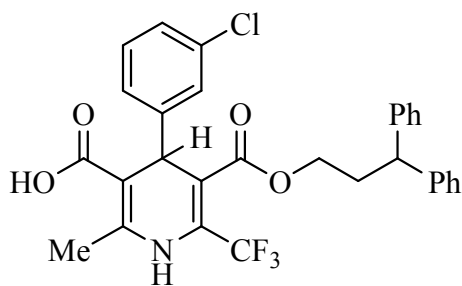
F. Bossert et ses collaborateurs, ont montré que l'introduction d'un motif flavonoïde en quatrième position de la dihydropyridine (analogue à la nifédipine) conduit au diéthyl-4-(3-méthoxy-4-oxo-2-phenyl-4*H*-chromen-8-yl)-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate qui a une activité sélective sur les canaux calciques de type L situés au niveau des tissus cardiaques, et une capacité de moduler l'activité chronotrope par rapport à l'activité inotropique <sup>(25)</sup>.



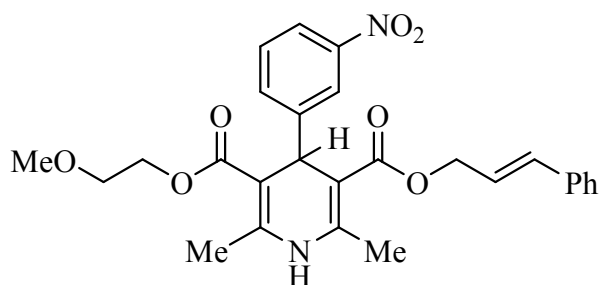
**diéthyl-4-(3-méthoxy-4-oxo-2-phenyl-4*H*-chromen-8-yl)-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate**

Un nouveau constituant bioactif, la Cilnédipine, possède un effet neuroprotecteur et analgésique lié à son pouvoir d'inhiber les canaux calciques de type N et L.

Dans le but de trouver des inhibiteurs spécifiques aux canaux calciques de type N avec les moindres effets sur le système cardiovasculaire, T. Yamamoto et coll. ont étudié le 2-triflorométhyl-1,4-dihydropyridine **(1)** qui a montré un effet analgésique *in vivo*, avec une activité 1600 fois moindre active que la Cilnédipine envers les canaux calciques de type L <sup>(26)</sup>.



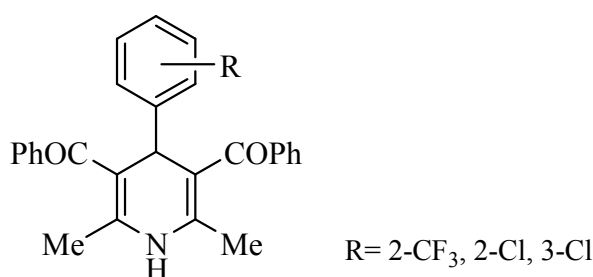
**(1)**



**Cilnédipine**

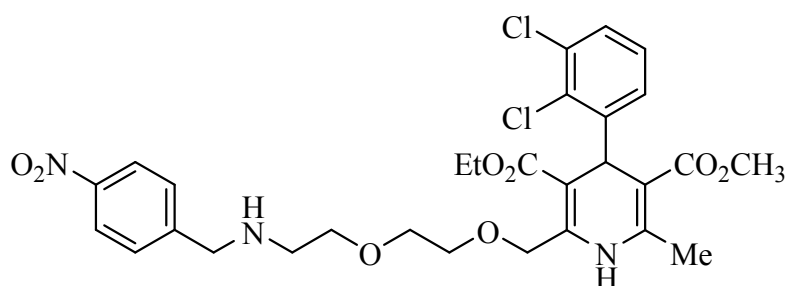
Les dérivés de la 4-aryl-3,5-dibenzoyl-1,4-dihydropyridine ont été synthétisés et leurs propriétés cytotoxiques testés et aussi pour la résistance multi-médicamenteuse (MDR). Ils ont montré une bonne activité cytotoxique sur le *carcinome squameux orale (HSC-2)* ( $IC_{50} = 7.0-8.7 \mu M$ ).

La 3,5-dibenzoyl-4-(3-chlorophényl)-1,4-dihydro-2,6-diméthylpyridine pourrait être un nouveau médicament pour le traitement du cancer multi-résistant <sup>(27)</sup>.



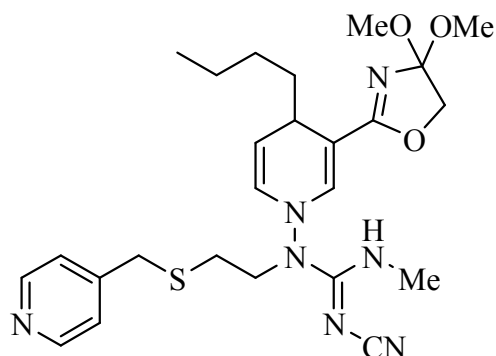
#### 4-aryl-3,5-dibenzoyl-1,4-dihydro-2,6-diméthylpyridine

La substitution en position deux du noyau dihydropyridinique a conféré à cette molécule d'autres applications thérapeutiques, de même la 3-éthyl-5-méthyl-2-((2-(4-nitrobenzoylamino)éthoxy)éthoxy)méthyl)-4-(2,3-dichlorophényl)-6-méthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate a montré son pouvoir cytotoxique et sa capacité d'augmenter la sensibilité des cellules tumorales aux agents anti-tumoraux <sup>(28)</sup>.

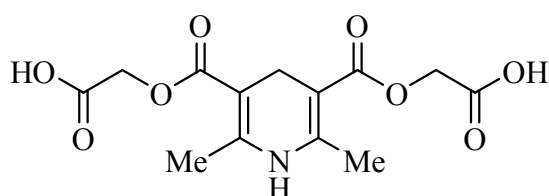


#### 3-éthyl-5-méthyl-2-((2-(2-(4-nitrobenzoylamino)éthoxy)éthoxy)méthyl)-4-(2,3-dichlorophényl)-6-méthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate

La dihydropyridine comportant le noyau oxazole tel que la 1-(2-[(4-pyridylméthylthio)éthylamino])-1-(1-[3-(4,4-diméthoxyoxazolin-2yl)-4-*n*-butyl-1,4-dihydropyridine)-2,2-cyanomine (composé ci-après) est un analogue de la Cimetidine, qui a prouvé un effet antagoniste des récepteurs d'histamine H-2 <sup>(29)</sup>.

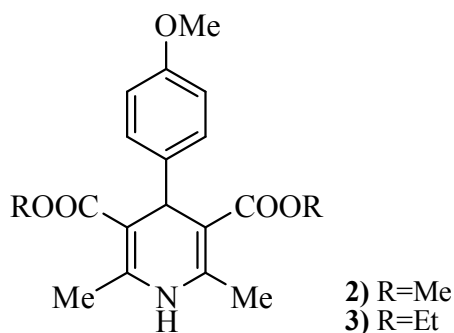


D'autres dérivés ont montré une excellente efficacité thérapeutique comme antimétastatique avec une basse toxicité <sup>(30)</sup>. Parmi ceux-ci on, citera la carbatone qui agit contre le virus *herpes suplex*, même dans le cas de la résistance à l'aciclovir <sup>(31)</sup>.



**carbatone**

Récemment, une nouvelle série de dihydropyridines a été préparée et dont certains dérivés **(2,3)** ont montré une activité anti-microbienne contre les agents pathogènes *aspergillus funigatus* et *cauldid Albicos*. Cette dernière est attaquée sélectivement par le composé **(2)** <sup>(32)</sup>.



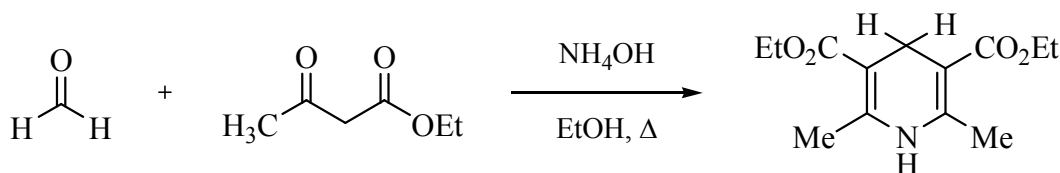
**dialkyl-4-(4-méthoxyphenyl)-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridine  
-3,5-dicarboxylate**

**III-3- Méthodes de synthèse des dérivés de la 1,4-dihydropyridine**

On relève dans la littérature plusieurs articles qui traitent des méthodes de synthèse et les propriétés chimiques des dérivés de la dihydropyridine depuis 1881<sup>(1,33-35)</sup>. Nous décrirons dans ce qui suit les méthodes de synthèse les plus significatives.

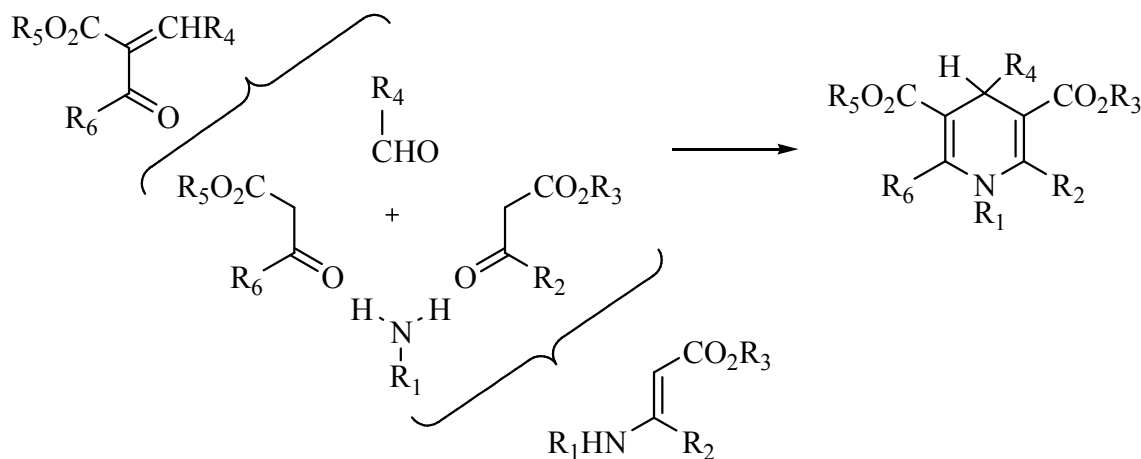
**A) La synthèse de Hantzsch :**

La première synthèse de la 1,4-dihydropyridine a été performée par Arthur Hantzsch en 1882<sup>(1,34,37)</sup>. Il a préparé le 1,4-dihydro-2,6-diméthylpyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle. Cette réaction implique une cyclocondensation d'un aldéhyde, un carbonyle à méthylène activé (acétoacétate d'éthyle) et l'ammoniac. Ces composés sont portés au reflux de l'éthanol pendant plusieurs heures. La réaction est illustrée dans le **schéma 1** suivant.

**Schéma 1**

La synthèse de Hantzsch reste jusqu'à nos jours, la méthode la plus exploitée pour la préparation des différents dérivés de la 1,4-dihydropyridine.

Diverses modifications de cette méthode ont été rapportées. Les principaux accès à ces dérivés sont illustrés au **schéma 2**.

**Schéma 2**

La même structure de la 1,4-dihydropyridine peut être également obtenue par différentes méthodes. Par exemple, une énamine combinée avec un composé à méthylène activé, peut être utilisée pour la préparation de 1,4-dihydropyridine. Par ailleurs, un aldéhyde se condense sur un composé à méthylène activé pour donner une cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée, qui pourra réagir sur une énamine pour former la 1,4-dihydropyridine.

J. Stetinova et coll. <sup>(38)</sup> ont appliqué cette méthode pour la préparation des dérivés de 1-alkyl-4-formyl-1*H*-pyrrol-2-carboxylate d'alkyle, en utilisant l'acétoacétate de méthyle dans le méthanol la séquence réactionnelle est illustrée dans le **schéma 3**.

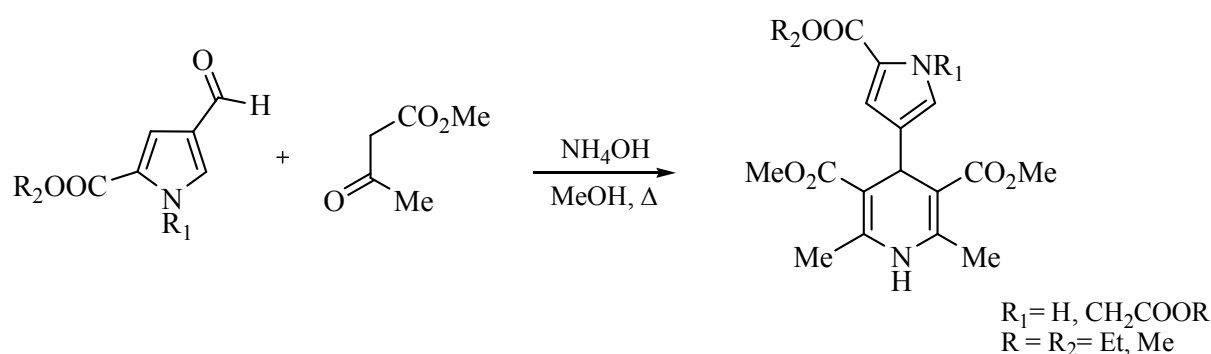


Schéma 3

Manipulant différents dérivés de l'acétoacétate d'alkyle et le 1-(4-nitrobenzyl)-2-alkyl-1*H*-imidazol-5-carboxaldehyde selon la condensation classique de Hantzsch, les dérivés 1,4-dihydropyridine (**1,2**) différemment substitués sont obtenus avec des rendement entre 25 et 56% <sup>(39)</sup>. (**Schéma 4**)

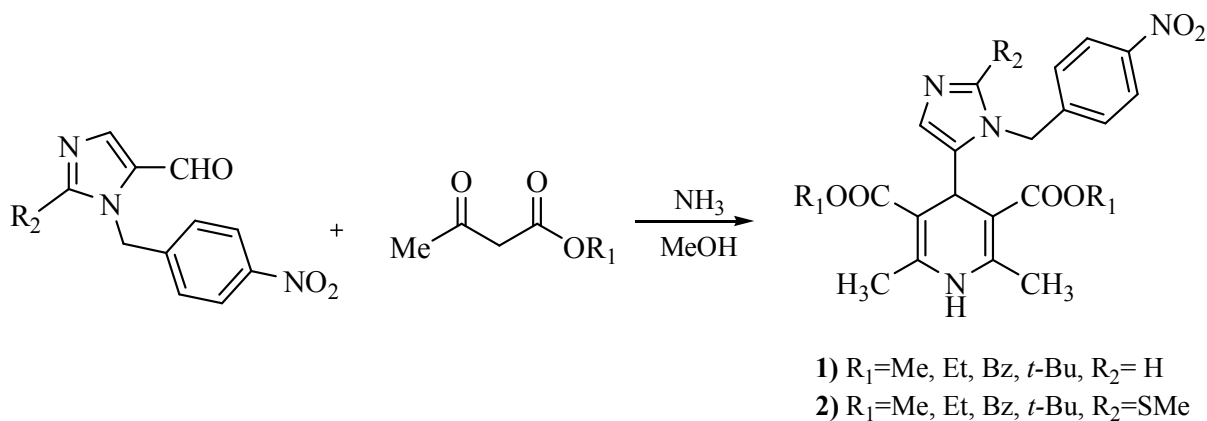
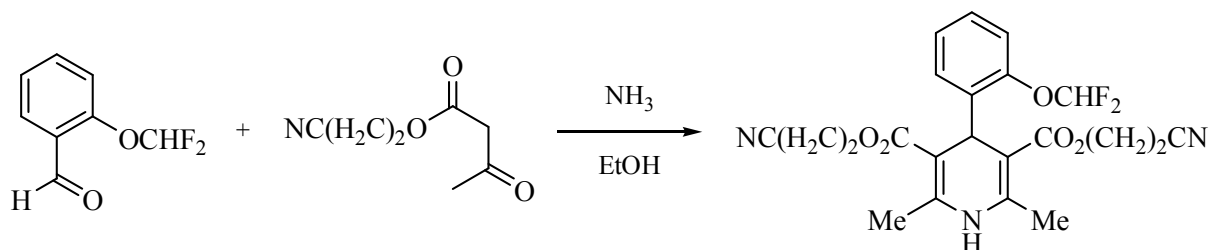


Schéma 4

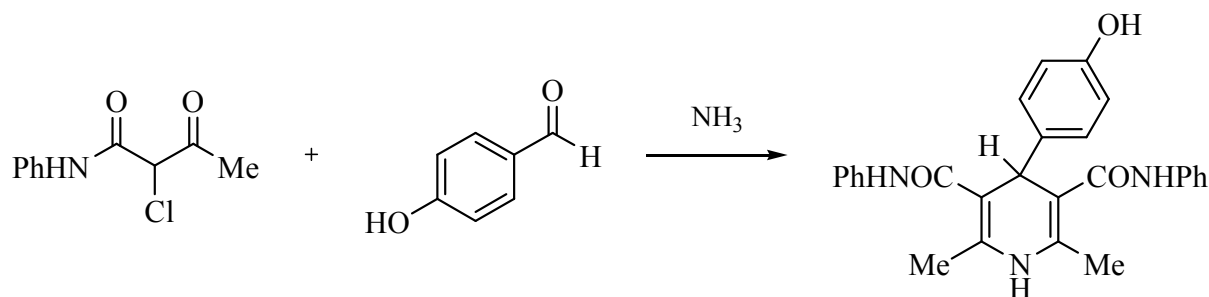
De même d'autres analogues d'acétoacétate d'alkyle ont été employés pour obtenir les dérivés 1,4-dihydropyridines différemment substitués :

-L'action de 2-cyanoéthyl-3-oxobutanoate en présence de 2-(difluorométhoxy) benzaldéhyde et de l'ammoniac donne le bi(2-cyanoéthyl)-4-(2-difluorométhoxy)phényl)-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate, <sup>(40)</sup> le schéma réactionnel est représenté ci-dessous. (**Schéma 5**).



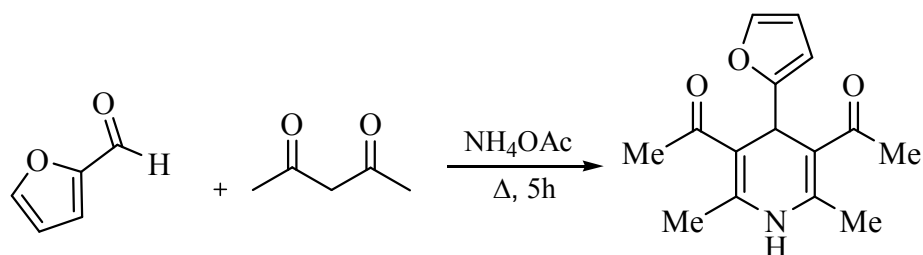
**Schéma 5**

-Le 2-chloroacétoacétanilide réagit avec l'hydroxybenzaldéhyde, l'adduit résultant soumis à l'action de l'ammoniac, donne le 4-(4-hydroxyphényl)-2,6-diméthyl-N,N-diphényl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxamide <sup>(13)</sup> (**schéma 6**).



**Schéma 6**

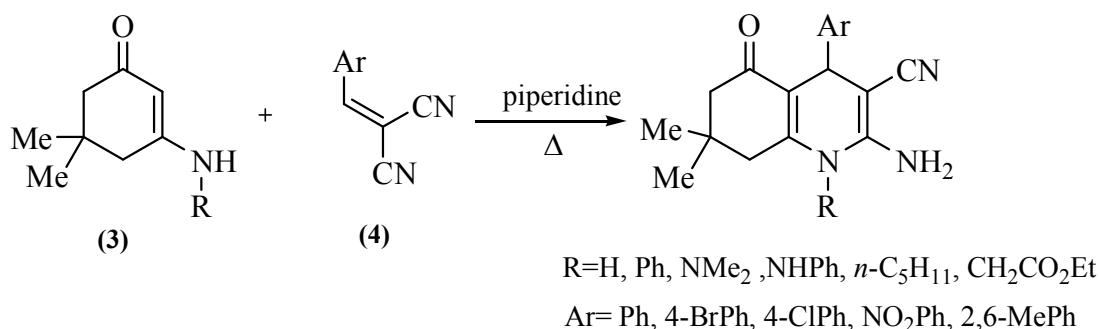
-L'acétylacétone a été utilisée par A. Younessi et collaborateurs, <sup>(41)</sup> pour préparer le dérivé 4-furyl-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridine, à partir du 2-furaldéhyde et de l'acétate d'ammonium comme source d'ammoniac (**schéma 7**).



**Schéma 7**

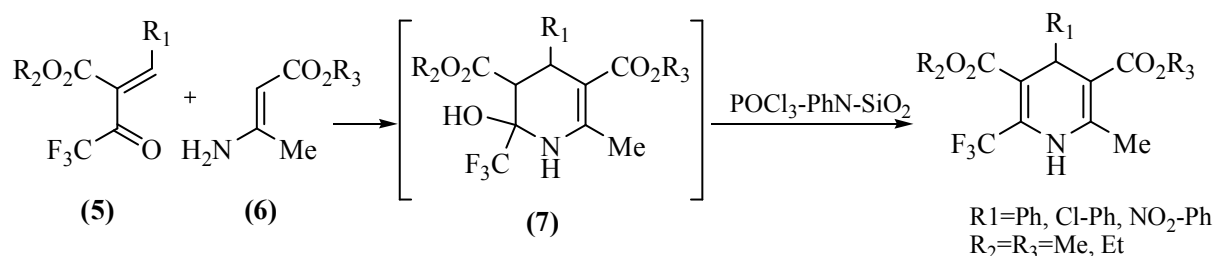
La condensation de Hantzsch est de type Knoevenagel entre l'aldéhyde et l'acétoacétate d'alkyle pour donner la cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée, qui réagit avec une énamine et conduit aux dérivés 1,4-dihydropyridiniques.

On se basant sur cette approche M. Krayushkin et coll. <sup>(42)</sup> ont obtenu des différents dérivés du polydihydropyridine par réaction entre les dérivés d'énamine cyclique **(3)** et les dérivés l'arylidène de malonitrile **(4)** (**schéma 8**).



**Schéma 8**

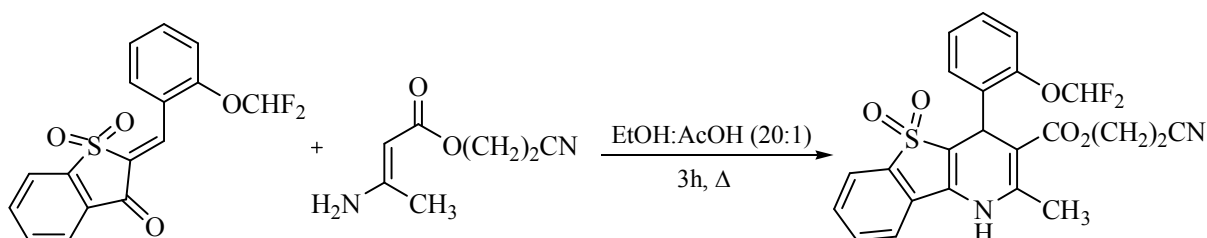
Une nouvelle méthode pour accéder à ce type de composé a été développée par I. Katsuyama et coll. <sup>(43)</sup>. Le traitement d'une cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée **(5)** par le  $\beta$ -aminocrotonate **(6)**, donne le 2-hydroxy-6-méthyl-2-trifluorométhyl-1,2,3,4-tétrahydropyridine **(7)**, qui subit une déshydratation sous l'action de l'oxychlorure de phosphore-pyridine absorbé sur le gel de silice, et donne les dérivés de 6-méthyl-2-trifluorométhyl-1,4-dihydropyridines avec de bons rendements (73-91%) (**Schéma 9**).



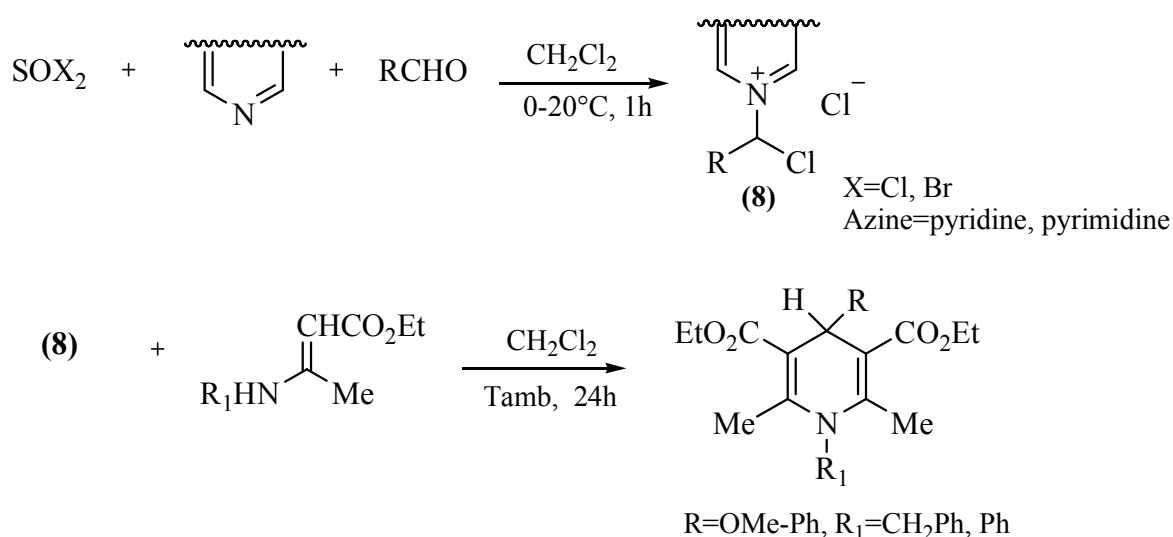
**Schéma 9**

La condensation du benzo[*b*]thiophen-3-(2*H*)one-1,1-dioxyde avec le 2-difluoro méthoxybenzaldéhyde, suivie d'une cyclisation de type Hantzsch donne le 1,4-dihydropyridine correspondant<sup>(44)</sup> (**Schéma 10**).

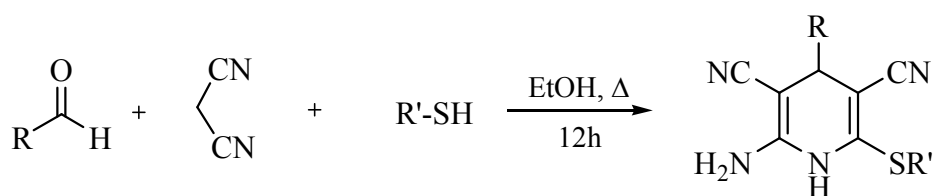


**Schéma 10**

Depuis une décennie, un groupe de l'université Mon-Hainaut (Belgique) a préparé pour la première fois le sel halogénure de N-(haloalkyl)azinium (8) à partir des halogénures de thionyle, d'une azine et d'un aldéhyde. La réactivité de ce sel pouvait être utilisée dans la synthèse de Hantzsch et ce par la réaction avec un aminoester afin d'aboutir au dérivé de la nifédipine<sup>(45)</sup> (schéma 11).

**Schéma 11**

Un autre procédé a été utilisé pour la préparation des dérivés de la 2-amino-3,5-dicyano-6-sulfinylaryl-4-aryl-1,4-dihydropyridine, par une réaction à trois composants. Cette réaction consiste à faire réagir le malonitrile (composé à méthylène activé) avec une série d'aldéhydes et des thiols différemment substitués<sup>(46)</sup> (schéma 12).



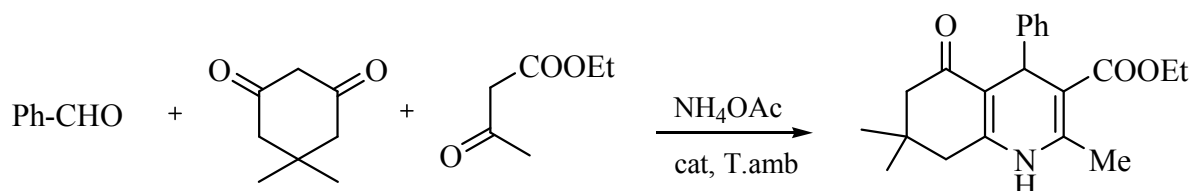
1) R'= Ph, 2,4,6-MePh; R=2,6-ClPh

2) R'=Ph; R=2-ClPh, 6-FPh

### Schéma 12

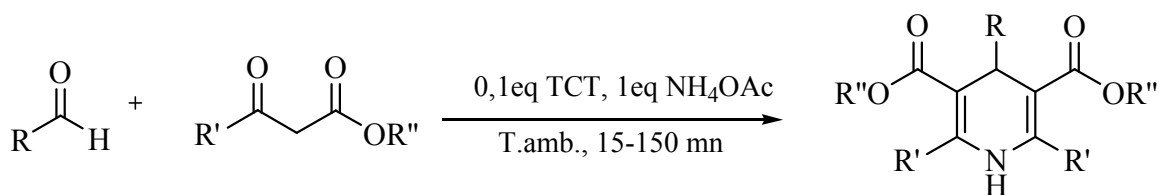
Dans le but d'améliorer les conditions opératoires et de diminuer les temps de la réaction, les travaux ont été orientés vers l'utilisation de catalyseurs.

L'iode moléculaire ( $I_2$ )<sup>(47)</sup> et le triflate d'ytterbium  $Yb(OTf_3)$ <sup>(48)</sup>, ont été utilisés pour catalyser la réaction de Hantzsch : cette variante a donné de bons rendements lors de la réaction entre la 5,5-diméthylcyclohexane-1,3-dione, l'acétoacétate d'éthyle et un benzaldéhyde, réalisée à température ambiante dans le méthanol (**schéma 13**).



### Schéma 13

Récemment, l'acide chlorhydrique (HCl) produit *in situ* à partir du 2,4,6-trichloro[1,3,5]triazine (TCT) a été utilisé aussi comme catalyseur dans la réaction de Hantzsch. En absence de solvant et à température ambiante, les dérivés de la 1,4-dihydropyridine ont été obtenus avec de bons rendements<sup>(49)</sup> (**schéma 14**).

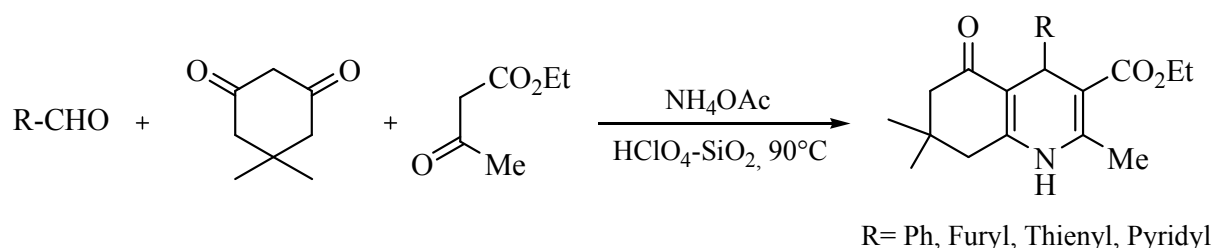


1) R=Ph, R'=Me, R''=Et

2) R=CH<sub>2</sub>Ph, R'=CF<sub>3</sub>, R''=Et

### Schéma 14

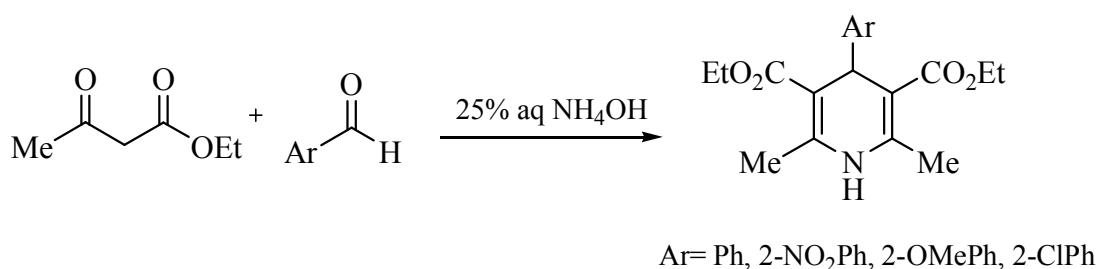
L'efficacité du couple  $\text{HClO}_4/\text{SiO}_2$  comme catalyseur dans la réaction d'acétylation d'alcools et de phénols, a encouragé C. Ventaka et coll. à l'appliquer dans la synthèse de Hantzsch. En effet, les dérivés de la 1,4-dihydropyridine sont obtenus après quelques minutes avec d'excellents rendements (81-96%)<sup>(50)</sup> (**schéma 15**).



**Schéma 15**

Suite aux travaux publiés par Alajin et coll.<sup>(51)</sup> en 1992, L. Ohberg et coll.<sup>(52)</sup> ont employé pour la première fois le micro-onde dans la synthèse des dérivés 1,4-dihydropyridiniques.

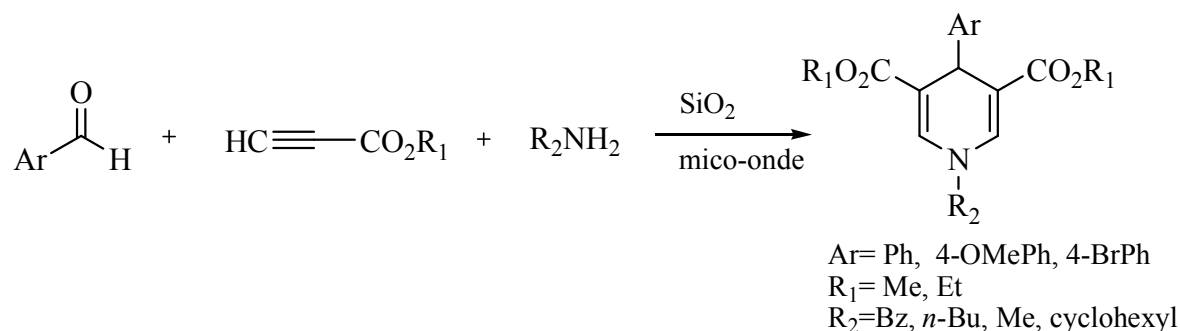
La condensation habituelle de l'acétoacétate d'éthyle avec les différents dérivés d'aldéhydes aromatiques et l'hydroxyde d'ammonium, nécessite le reflux pendant 12 h et donne le 1,4-dihydropyridine avec un rendement entre 15-61 %. Par contre l'utilisation du micro-onde a réduit le temps de la réaction à 10-15mn et amélioré les rendements jusqu'à 51-92%<sup>(53)</sup> (**schéma 16**).



**Schéma 16**

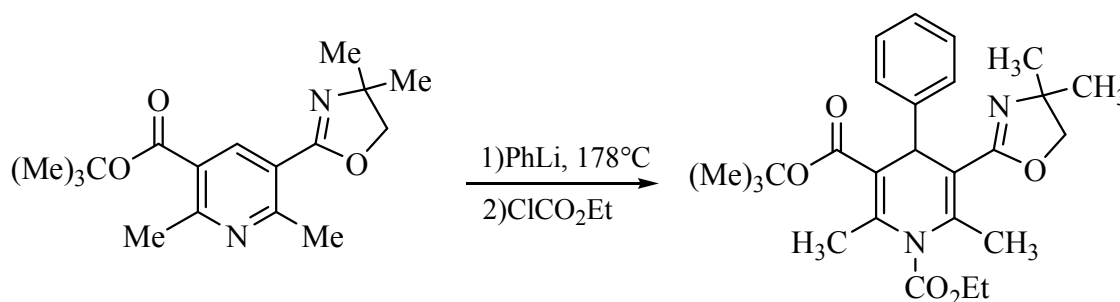
L'utilisation des dérivés acétyléniques avec l'aldéhyde et l'ammoniac ou une amine primaire est une autre méthode pour synthétiser les 1,4-dihydropyridines.

Cette méthode a été appliquée sous irradiation du micro-onde, à partir des dérivés du benzaldéhyde, le propionate d'éthyle et la benzylamine sur un support de gel de silice. Les 1,4-dihydropyridines ont été obtenus avec d'excellents rendements (62-90%)<sup>(54)</sup> (**schéma 17**).

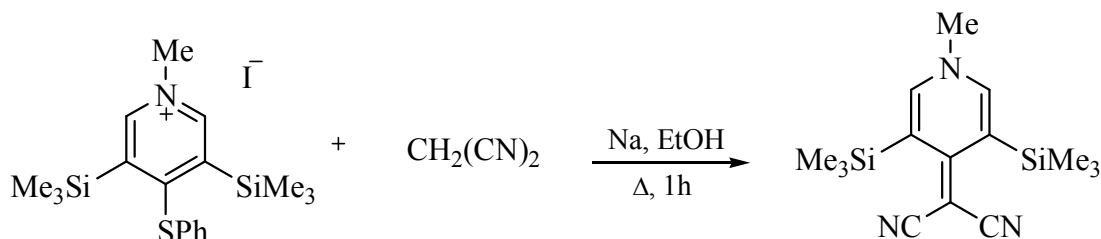
**Schéma 17****B) La pyridine et le sel de pyridinium :**

L'accès aux dérivés 1,4-dihydropyridiniques, partant du noyau pyridinique, ou du sel de pyridinium est une autre voie qui a été suivie dans plusieurs procédures.

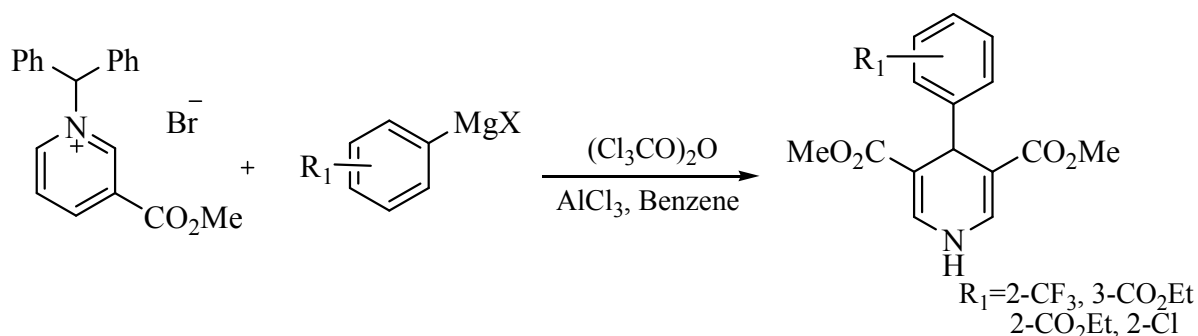
L'attaque nucléophile du phényllitium en position quatre de la pyridine, suivie d'une acylation donne le 5-(4,4-diméthyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)-2,6-diméthyl-4-phénylnicotinate de *tert*-butyle, avec un rendement de 67%<sup>(55)</sup> (**schéma 18**).

**Schéma 18**

L'iodure de 3,5-Bis(triméthylsilyl)-1-méthyl-4-thiophénylpyridinium, additionné à un mélange de malonitrile et l'éthanolate de sodium dans l'éthanol, donne le 1,4-dihydropyridine correspondant<sup>(56)</sup>, selon le **schéma 19**.

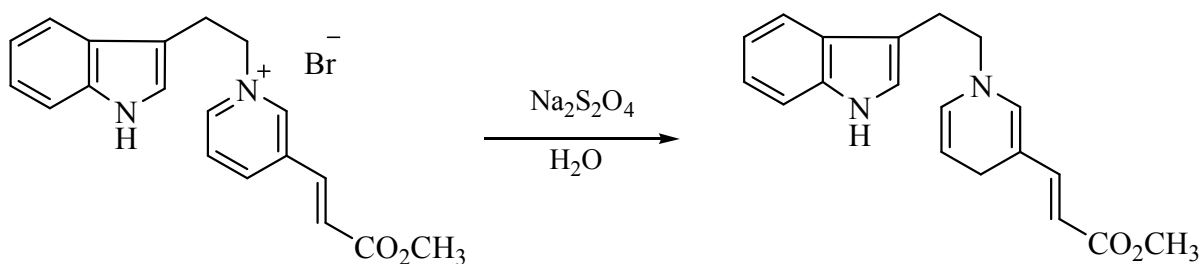
**Schéma 19**

La réaction d'un organométallique (réactif de Grignard) sur le sel de pyridinium, suivie d'une acylation par l'anhydride du trichloroacétyle, donnent après déprotonation le 4-aryl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de diméthyle correspondant <sup>(57)</sup> (**schéma 20**).



**Schéma 20**

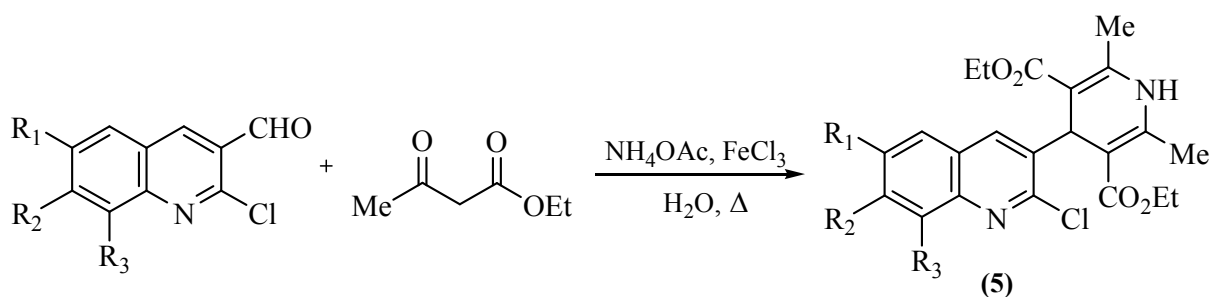
La réduction du sel de pyridinium a été aussi employée pour obtenir la 1,4-dihydropyridine : l'utilisation de dithionite de sodium ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ ) sur le sel 3-éthylindole pyridinium conduit à la 1,4-dihydropyridine correspondante <sup>(58)</sup> selon le **schéma 21**.



**Schéma 21**

### III-4- Résultats et discussion

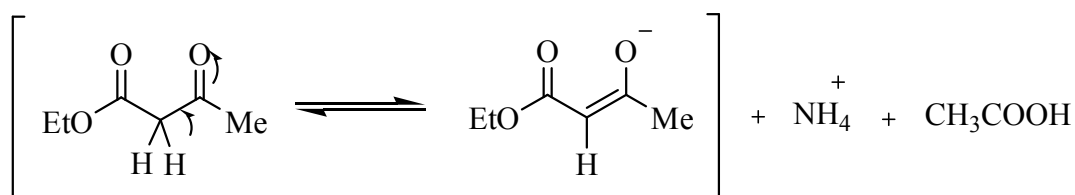
Les dérivés du 2,6-diméthyl-1,4-dihydro-4-(2-chloroquinoléin-3-yl)-3,5-dicarboxylate de diéthyle sont obtenus suivant la synthèse de Hantzsch, et selon les modifications rapportées par Jing-Jing Xia.<sup>(12)</sup> Il s'agit d'une réaction à composants multiples utilisant les dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléine, l'acétoacétate d'éthyle et l'acétate d'ammonium en présence de chlorure de fer dans un milieu aqueux. Cette réaction conduit aux dérivés **5** avec des rendements acceptables (entre 35 et 70%). La séquence réactionnelle est représentée dans le **schéma 22** suivant :



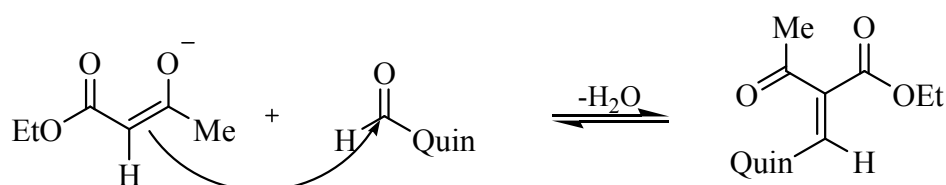
**Schéma 22**

Le mécanisme réactionnel est détaillé dans le **schéma 23** suivant :

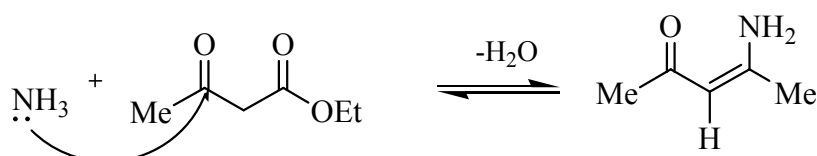
L'acétoacétate d'éthyle est en équilibre entre la forme énolique et la forme cétonique :



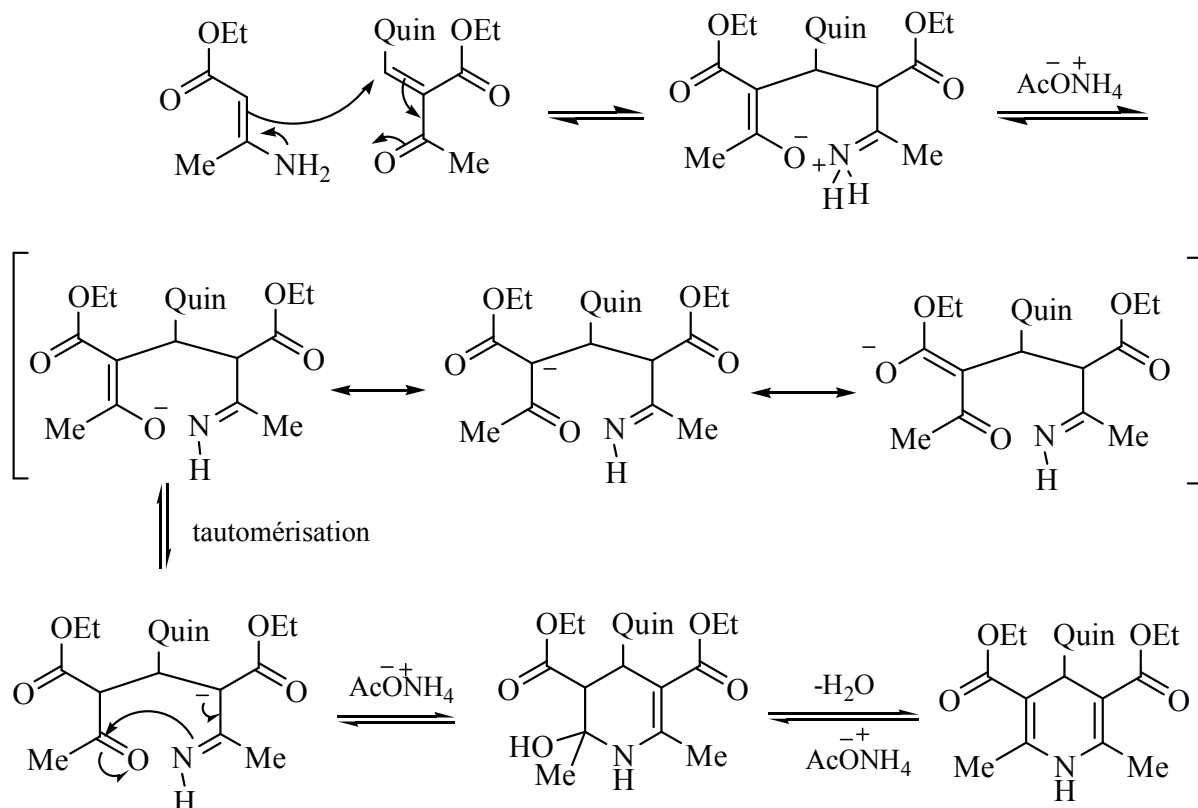
a) Le carbonyle quinoléine est attaqué par la double liaison de la forme énolique de l'acétoacétate d'éthyle :



b) La forme cétonique peut réagir avec l'ammoniac. Le carbonyle se fait attaquer par la paire



libre de  
l'azote:



Les caractéristiques physiques et les rendements des produits obtenus sont rassemblés dans le **tableau A** :

**Tableau A** : Propriétés physiques et rendements des 1,4-dihydropyridines

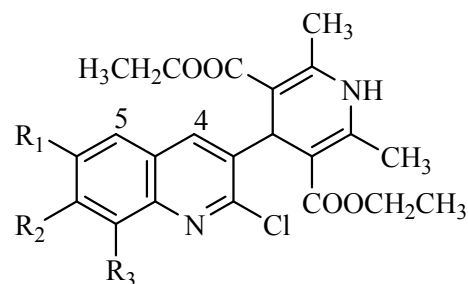
Comp.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>f</sub>	T.fus. (°C)	Rdt*%
<b>3-a</b>	H	H	H	0.46	208	70
<b>3-b</b>	CH <sub>3</sub>	H	H	0.32	191	35
<b>3-c</b>	H	H	CH <sub>3</sub>	0.60	235	49
<b>3-d</b>	OCH <sub>3</sub>	H	H	0.48	210	41
<b>3-e</b>	H	OCH <sub>3</sub>	H	0.38	206	45

\* rendements après purification

Les structures des produits obtenus ont été bien établies par les méthodes spectroscopiques suivantes :

▪ **Spectroscopie RMN <sup>1</sup>H** : les données spectroscopiques en RMN <sup>1</sup>H sont en accord avec les structures proposées et sont rassemblées dans le **tableau B** :

**Tableau B** : données spectroscopiques en RMN  $^1\text{H}$  des dérivés de 4-(substituéquinoly)-1,4-dihydropyridine ( $\delta$  ppm, J Hz)



**5-a)**  $R_1=R_2=R_3=H$

**5-b)**  $R_2=R_3=H, R_1=CH_3$

**5-c)**  $R_1=R_2=H, R_3=CH_3$

**5-d)**  $R_2=R_3=H, R_1=OCH_3$

**5-e)**  $R_1=R_3=H, R_2=OCH_3$

Co mp.	$H_4$	$H_5$	$R_1$	$R_2$	$R_3$	NH	$H_{4'}$	$OCH_2CH_3$		$CH_3$
								$OCH_2$	$CH_3$	
<b>5-a</b>	8.19, s, 1H	7.74, d, 1H $^3J=7.9$	7.45, t, 1H $^3J=7.5$	7.62, t, 1H $^3J=7.4$	7.93, d, 1H $^3J=8.5$	6.99, s, 1H	5.51, s, 1H	4.06, q, 4H $J=7.1$	1.16, t, 6H $J=7.1$	2.30, s, 6H
<b>5-b</b>	8.06, s, 1H	7.64, d, 1H $^4J=1.8$	2.51, s, 3H $CH_3$	7.59, dd, 1H $^3J=8.4, ^4J=1.9$	8.00, d, 1H $^3J=8.5$	5.82, s, 1H	5.50, s, 1H	4.08, q, 4H $J=7.1$	1.20, t, 6H $J=7.1$	2.37, s, 6H
<b>5-c</b>	8.12, s, 1H	7.60, d, 1H $^3J=8.0$	7.38, t, 1H $^3J=7.5$	7.50, d, 1H $^3J=6.6$	2.75, s, 3H $CH_3$	6.15, s, 1H	5.50, s, 1H	4.08, q, 4H $J=7.1$	1.20, t, 6H $J=7.1$	2.34, s, 6H
<b>5-d</b>	8.04, s, 1H	7.01, d, 1H $^3J=2.7$	3.92, s, 3H $OCH_3$	7.32, dd, 1H $^3J=9.3, ^4J=2.8$	7.86, d, 1H $^3J=9.2$	5.90, s, 1H	5.50, s, 1H	4.09, q, 4H $J=7.2$	1.20, t, 6H $J=7.2$	2.37, s, 6H
<b>5-e</b>	8.05, s, 1H	7.61, d, 1H $^3J=9.0$	7.13, dd, 1H $^3J=8.9, ^4J=2.5$	3.90, s, 3H $OCH_3$	7.29, d, 1H $^3J=2.4$	6.13, s, 1H	5.47, s, 1H	4.07, q, 4H $J=7.1$	1.19, t, 6H $J=7.1$	2.34, s, 6H



Les dérivés de la 1,4-dihydropyridine obtenus sont caractérisés en RMN  $^1\text{H}$  par la disparition du proton de la fonction aldéhyde et l'apparition des protons du noyau 1,4-dihydropyridine formé :

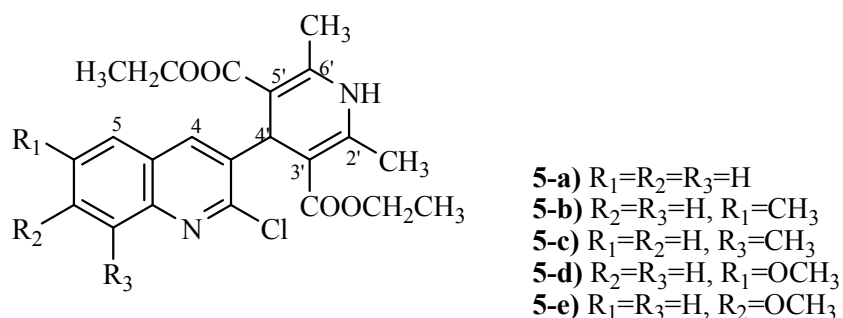
Le proton  $\text{H}_4$  résonne sous forme de singulet à environ 8.10 ppm suivi par les protons du noyau quinoléine dans l'intervalle [8.00-7.01] ppm dont la multiplicité varie d'un composé à l'autre suivant les substituants du noyau quinoléine, les groupements méthyle et méthoxy liés au noyau quinoléine résonnent sous forme de singulet entre 3.92-2.51 ppm.

Le plus déblindé du noyau 1,4-dihydropyridine est le proton NH qui apparaît sous forme de singulet ou de singulet large entre 6.99 et 5.82 ppm.

Le proton  $\text{H}_{4'}$  résonne sous forme d'un singulet à environ 5.50 ppm ; on notera également l'apparition de deux nouveaux signaux correspondants aux groupements méthylène et méthyle de la fonction ester, l'un sous forme de quadruplet entre 4.09-4.06 ppm et l'autre sous forme de triplet entre 1.20-1.16 ppm avec la même constante de couplage  $J=7.1$  Hz, suivie d'un singulet de l'intégration 6H caractéristique des deux groupements méthyle dans l'intervalle [2.37-2.30] ppm.

▪ **Spectroscopie RMN  $^{13}\text{C}$**  : l'attribution des principaux signaux des spectres RMN  $^{13}\text{C}$  sont portés dans le tableau C.

**Tableau C** : RMN  $^{13}\text{C}$  des dérivés 1,4-dihydropyridine:



Comp.	CO	Carom	$\text{C}_{3'}, \text{C}_{5'}$	$\text{C}_{4'}$	$\text{OCH}_2\text{CH}_3$		$\text{CH}_3$	$\text{R}_1$	$\text{R}_2$	$\text{R}_3$
					$\text{OCH}_2$	$\text{CH}_3$				
<b>4-a</b>	167.5	150.3-126.6	103.0	38.2	59.9	14.3	19.2	-	-	-
<b>4-b</b>	166.6	157.1-125.3	103.4	29.7	61.5	13.5	23.5	21.6	-	-
<b>4-c</b>	167.5	149.2-125.1	103.3	38.3	59.9	14.3	19.6	-	-	17.9
<b>4-e</b>	167.3	157.2-105.1	103.6	38.1	61.5	13.5	22.9	55.6	-	-
<b>4-f</b>	167.4	161.0-106.1	103.4	38.0	60.1	14.3	19.5	-	55.5	-

En spectroscopie de résonance magnétique nucléaire du carbone 13 (RMN  $^{13}\text{C}$ ), l'analyse spectrale des composés préparés montre l'existence d'un signal à champ magnétique faible entre 166.6 et 167.5 ppm correspondant au groupement carbonyle de la fonction ester (CO), les autres carbones aromatiques apparaissent dans la zone habituelle entre 161.0-105,1 ppm, alors que les deux carbones quaternaires équivalents  $\text{C}_3'$  et  $\text{C}_5'$  résonnent à environ 103.0 ppm, suivis par d'autres signaux correspondant aux carbones qui sont situés à champs fort, sont ceux des groupements : méthoxyles à 55.5 et 61.5 , méthyles dans l'intervalle [19.2-23.5] celui lié au noyau 1,4 DHP, et à 17.9, 21.6 ppm celui lié au cycle aromatique. Le signal observé entre 55.6-61.5 ppm est celui du groupement  $\text{CH}_2$  de  $\text{CO}_2\text{Et}$ , leur méthyle résonne à 14.3 et 13.5 ppm.

L'analyse des résultats spectroscopiques (IR et RMN) montre un parfait accord avec ceux rapportés dans la littérature.

▪ **Spectroscopie IR** : les spectres IR présentent une forte absorption entre  $1701\text{-}1676\text{ cm}^{-1}$  indique la présence d'un groupement carbonyle conjugué à une double liaison, et une deuxième bande dans l'intervalle  $3294\text{-}3192\text{ cm}^{-1}$  correspond à la présence de la fonction NH.

### *III-5- conclusion*

Dans ce chapitre nous avons donné un rappel bibliographique englobant l'intérêt de certains dérivés de la 1,4-dihydropyridine utilisés dans le domaine médical et thérapeutique ainsi que les différentes méthodes de synthèse les plus significatives, rapportées dans la littérature.

Nous avons préparé cinq dérivés de 4-quinolyl-1,4-dihydropyridine analogues à la Nifedipine par réaction de l'acétoacétate d'éthyle avec les 2-chloro-3-formylquinoléines en présence de l'acétate d'ammonium. Les produits obtenus ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques connues (RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$ , IR).

# *Partie expérimentale*

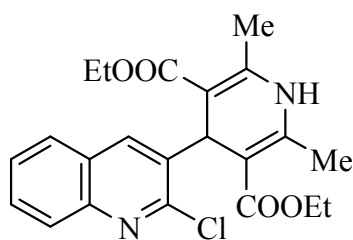
## Partie expérimentale

### Préparation des dérivés de la 4-quinolyl-1,4-dihydropyridine :

#### Mode opératoire général <sup>(57)</sup>

Dans un ballon de 50 ml muni d'un barreau magnétique, on introduit 0.5 mmol. (1.0 éq.) des dérivés du 2-chloro-3-formylquinoléine, on ajoute 1.5 mmol. (3.0 éq., 195.2 mg) de l'acétoacétate d'éthyle et 2 mmol. (4.0 éq., 154.2 mg) de l'acétate d'ammonium dans 2 ml d'eau. La solution est portée à reflux sous vive agitation jusqu'à disparition de l'aldéhyde (suivi par CCM). Ensuite, on ajoute 1mmol (2.0 éq., 270.3 mg) de trichlorure de fer (FeCl<sub>3</sub>) et on maintient le reflux pendant une à deux heures. Après refroidissement du mélange, on le neutralise avec une solution saturée de carbonate de sodium Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> et on fait l'extraction avec l'acétate d'éthyle, les phases organiques réunies sont lavées à l'eau et séchées sur (MgSO<sub>4</sub>). Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant comme éluant l'acétate d'éthyle/ heptane (2/3).

#### **5-a)** diéthyl-4-(2-chloroquinoléin-3-yl)-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate:



**5-a**

308.4 mg (4.0 mmol.) de l'acétate d'ammonium dissous dans 4 ml d'eau sont ajoutés à un mélange de 191.6 mg (1.0 mmol.) de 2-chloro-3-formylquinoléine **2-a** et de 390.4 mg (3.0 mmol.) de l'acétoacétate d'éthyle, on obtient 290.2 mg du composé **5-a** sous forme de solide jaune.

Rdt = 70%.

T.fus. = 208 °C

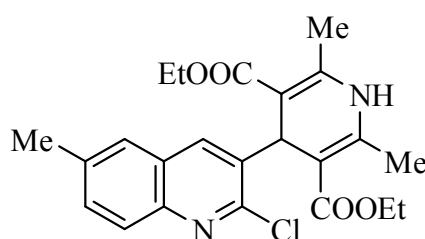
R<sub>f</sub> = 0.46

**IR (KBr):**  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3192 (NH); 1701 (C=O); 1631 (C=C).

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm,  $J$  Hz):** 8.19 ( $\text{H}_4$ , s, 1H); 7.93 ( $\text{H}_8$ , d,  $J=8.5$ , 1H); 7.74 ( $\text{H}_5$ , d,  $J=7.9$ , 1H); 7.62 ( $\text{H}_7$ , t,  $J=7.4$ , 1H); 7.45 ( $\text{H}_6$ , t,  $J=7.5$ , 1H); 6.99 (NH, large s, 1H); 5.51 ( $\text{H}_{4'}$ , s, 1H); 4.06 ( $\text{OCH}_2$ , q,  $J=7.1$ , 4H); 2.30 ( $\text{CH}_3$ , s, 6H); 1.16 ( $\text{CH}_3$ , t,  $J=7.1$ , 6H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm):** 167.5 (CO); 150.3 (C); 146.1 (C); 145.2 (C); 140.7 (C); 140.1 (CH); 129.9 (CH); 127.8 (CH); 127.7 (C); 127.3 (CH); 126.6 (CH); 103.0 (C); 59.9 ( $\text{OCH}_2$ ); 38.2 (CH); 19.2 ( $\text{CH}_3$ ); 14.3 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

**5-b) diéthyl-4-(2-chloro-6-méthylquinoléin-3-yl)-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate:**



**5-b**

75.5 mg du composé **5-b** sont obtenus sous forme de poudre jaune, à partir de 103.0 mg (0.5 mmol.) de 2-chloro-3-formyl-6-méthylquinoléine **2-b**, 195.2 mg (1.5 mmol.) de l'acétoacétate d'éthyle et d'une solution de 154.2 mg (2.0 mmol.) de l'acétate d'ammonium dans 2 ml d'eau.

Rdt = 35 %.

T.fus. = 191 °C.

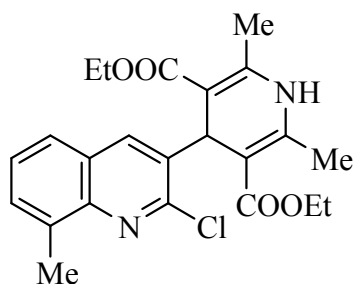
$R_f = 0.32$

**IR (KBr):**  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3294 (NH); 1683 (C=O); 1627 (C=C).

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm,  $J$  Hz):** 8.06 ( $\text{H}_4$ , s, 1H); 8.00 ( $\text{H}_8$ , d,  $J=8.5$ , 1H); 7.64 ( $\text{H}_5$ , d,  $J=1.8$ , 1H); 7.59 ( $\text{H}_7$ , dd,  $J=8.4$ ,  $J=1.9$ , 1H); 5.82 (NH, s, 1H); 5.50 ( $\text{H}_{4'}$ , s, 1H); 4.08 ( $\text{OCH}_2$ , q,  $J=7.1$ , 4H); 2.51 ( $\text{CH}_3$ , s, 3H); 2.37 ( $\text{CH}_3$ , s, 6H); 1.20 ( $\text{CH}_3$ , t,  $J=7.1$ , 6H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm):** 166.6 (CO); 157.1-125.3 (Carom); 103.4 (C); 61.5 ( $\text{OCH}_2$ ); 29.7 (CH), 23.5 ( $\text{CH}_3$ ); 21.6 ( $\text{CH}_3$ ); 13.5 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

**5-c) diéthyl-4-(2-chloro-8-méthylquinoléin-3-yl)-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate:**



**5-c**

A partir de 103.0 mg de 2-chloro-3-formyl-8-méthylquinoléine **2-c**, 195.2 mg (1.5 mmol.) de l'acétoacétate d'éthyle et d'une solution de 154.2 mg (2.0 mmol.) de l'acétate d'ammonium dans 2 ml d'eau on obtient 131.1 mg du composé **5-c** sous forme de poudre jaune.

Rdt = 49 %.

T.fus. = 235 °C.

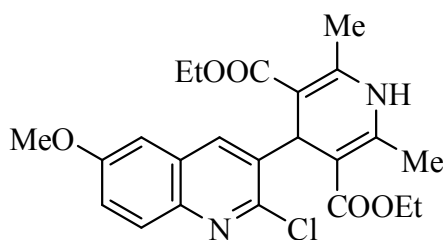
R<sub>f</sub> = 0.60

**IR (KBr):**  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3290 (NH); 1697 (C=O); 1645 (C=C).

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm, *J* Hz):** 8.12 (H<sub>4</sub>, s, 1H); 7.60 (H<sub>5</sub>, d, *J*=8.0, 1H); 7.50 (H<sub>7</sub>, d, *J*=6.6, 1H); 7.38 (H<sub>6</sub>, t, *J*=7.5, 1H); 6.15 (NH, s, 1H); 5.53 (H<sub>4'</sub>, s, 1H); 4.08 (OCH<sub>2</sub>, q, *J*=7.1, 4H); 2.75 (CH<sub>3</sub>, s, 3H); 2.34 (CH<sub>3</sub>, s, 6H); 1.20 (CH<sub>3</sub>, t, *J*=7.1, 6H).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm):** 167.5 (CO); 149.2 (C); 145.6 (C); 144.5 (C); 140.3 (CH); 139.7 (C); 136.1 (C); 129.8 (CH); 127.7 (C); 126.3 (CH); 125.1 (CH); 103.3 (C); 59.9 (OCH<sub>2</sub>); 38.3 (CH), 19.5 (CH<sub>3</sub>); 17.9 (CH<sub>3</sub>); 14.3 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**5-d) diéthyl-4-(2-chloro-6-méthoxyquinoléin-3-yl)-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate:**



**5-d**

111.0 mg (0.5 mmol.) de 2-chloro-3-formyl-6-méthoxyquinoléine **2-d**, 195.2 mg (1.5 mmol.) de l'acétoacétate d'éthyle et d'une solution de 154.2 mg (2.0 mmol.) de l'acétate d'ammonium dans 2 ml d'eau, conduisent à la formation de 91.1 mg du composé **5-c** sous forme de solide jaune.

Rdt = 41 %.

T.fus. = 210 °C.

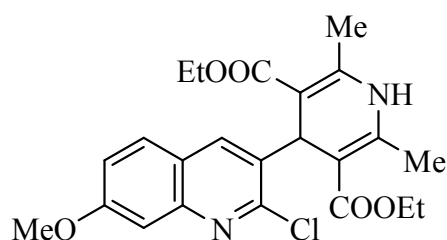
R<sub>f</sub> = 0.48

**IR (KBr):**  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3292 (NH); 1676 (C=O); 1620 (C=C).

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm, *J* Hz):** 8.04 (H<sub>4</sub>, s, 1H); 7.86 (H<sub>8</sub>, d, *J*=9.2, 1H); 7.32 (H<sub>7</sub>, dd, *J*=9.3, 2.8, 1H); 7.01 (H<sub>5</sub>, d, *J*=2.7, 1H); 5.90 (NH, s, 1H); 5.50 (H<sub>4'</sub>, 1, 1H); 4.09 (OCH<sub>2</sub>, q, *J*=7.2, 4H); 3.92 (CH<sub>3</sub>, s, 3H); 2.37 (CH<sub>3</sub>, s, 6H); 1.20 (CH<sub>3</sub>, t, *J*=7.2, 6H).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm):** 167.3 (CO); 158.5 (C); 157.2 (C); 144.2 (C); 138.7 (CH); 136.6 (CH); 130.9(CH); 129.7 (CH); 123.7 (CH); 122.5 (C); 105.1 (CH); 103.6 (C); 61.5 (OCH<sub>2</sub>); 55.6 (OCH<sub>3</sub>); 38.1 (CH), 22.9 (CH<sub>3</sub>); 13.5 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**5-e** diéthyl-4-(2-chloro-7-méthoxyquinoléin-3-yl)-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate:



**5-e**

Sous forme de solide jaune, 50.0 mg du composé **5-e** sont obtenus à partir de 55.4 mg (0.25 mmol.) de 2-chloro-3-formyl-7-méthoxyquinoléine **2-e**, 97.6 mg (0.75 mmol.) de l'acétoacétate d'éthyl et d'une solution de 77.1 mg (1.0 mmol.) de l'acétate d'ammonium dans 2 ml d'eau.

Rdt = 45 %.

T.fus. = 208 °C

R<sub>f</sub> = 0.38



**IR (KBr):**  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3286 (NH); 1689 (C=O); 1624 (C=C).

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm,  $J$  Hz):** 8.05 ( $\text{H}_4$ , s, 1H) ; 7.61 ( $\text{H}_5$ , d,  $J=9.0$ , 1H) ; 7.29 ( $\text{H}_8$ , d,  $J=2.4$ , 1H) ; 7.13 ( $\text{H}_6$ , dd,  $J=8.9, 2.5$ , 1H); 6.13 (NH, s, 1H); 5.47 ( $\text{H}_{4'}$ , s, 1H) ; 4.07 ( $\text{OCH}_2$ , q,  $J=7.1$ , 4H); 3.90 ( $\text{OCH}_3$ , s, 1H); 2.34 ( $\text{CH}_3$ , s, 6H); 1.19 ( $\text{CH}_3$ , t,  $J=7.1$ , 6H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm):** 167.4 (CO); 161.0 (C); 150.4 (C); 148.0 (C); 144.4 (C); 139.6 (CH); 137.8 (C); 128.2 (CH); 122.9 (C); 119.7 (CH); 106.1 (CH); 103.4 (C); 60.1 ( $\text{OCH}_2$ ); 55.5 ( $\text{OCH}_3$ ); 38.0 (CH); 19.5 ( $\text{CH}_3$ ); 14.3 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

# *Bibliographie*

## Bibliographie

- 1) A. Hantzsch, *Ber.* **1881**, *14*, 1637.
- 2) R. Peri, S. Padmanabhan, A. Rutledge, S. Singh, D. J. J. Triggler, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2906.
- 3) R. A. Arin, J. J. Vaquero, J. Alvares-Builla, M. Pastor, C. Sunkel, M. F. Casa-Juana, J. Priego, P. R. Statkow, J. S. Aparicio, I. Fonseca, *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 2830.
- 4) I. Misane, V. Klusa, M. Dambrova, S. Germane, G. Duburs, E. Bisenieks, R. Rimondini, S. O. Orgen, *Eur. Neuropsychopharmacol.* **1998**, *8*, 329.
- 5) A. Krause, S. Germane, O. Eberlins, I. Sturms, V. Klusa, G. Duburs, *Eur. J. Med. Chem.* **1999**, *34*, 301.
- 6) V. Klusa, *Drugs of the future*, **1995**, *20*, 135.
- 7) L. M. Tarasenko, K. S. Neporada, V. Klusa, *bull. Exp. Biol. Med.* **2002**, *133*, 369.
- 8) A. Klegeris, E. Liutkevicius, G. Mikalauskiene, G. Duburs, P. L. McGeer, V. Klusa, *Eur. J. Pharmacol.* **2002**, *441*, 203.
- 9) J. Khutane, A. Kurfurst, *Ind. Eng. Chem. Pro. Res. Dev.* **1982**, *21*, 191.
- 10) U. Eisner, J. Khutane, *J. Chem. Rev.* **1972**, *72*, 1.
- 11) A. E. Sausins, V. K. Lasis, G. J. Dubur, J. Beilis, *J. Khem. Geterotsikl. soed.* **1978**, 1508.
- 12) J. J. Xia, G. W. Wang, *Synthesis*, **2005**, *14*, 2379.
- 13) A. Sobolev, "Thèse de Doctorat d'état", Wageningen University, **2003**.
- 14) G. Tirzitis, I. Kirule, G. Duburs, *Fat. Sci. Technol.* **1988**, *90*, 411.
- 15) E. I. Koslov, R. A. Ivanova, G. J. Dubur, J. R. Uldrikis, *Kim. Farm. Zh.* **1978**, *12*.
- 16) A. E. Bisenieks, J. R. Uldrikis, I. E. Kirule, G. D. Tirzit, G. J. Dubur, *J. Khem. Geterotsikl. Soed.* **1982**, 1528.
- 17) E. V. Ivanov, T. V. Ponomarjeva, G. N. Merkusev, G. J. Dubur, A. E. Bisenieks, A. Z. Dauvarte, E. M. Pilscik, *Radiobiol. Radiother.* **1990**, *31*, 69.
- 18) V. J. Parinov, A. J. Odinec, A. P. Gilev, G. J. Dubur, D. Muceniece, J. J. Ozol, V. D. Shatz, M. P. Gavars, A. B. Vigante, *Arzeim-Forsh, Drug. Res.* **1985**, *35*, 808.
- 19) J. Briede, D. Daija, M. Stivrina, G. Duburs, *Cell. Biochem. Func.* **1999**, *17*, 89.
- 20) V. Klusa, G. Duburs, *Acta Medica Baltica*, **1996**, *3*, 104.
- 21) V. Klusa, S. Germane, S. Scaned, *J. Lab. Anim. Sci.* **1996**, *23*, 403.

- 22) P. Dorosz, "guide pratique des médicaments", 23<sup>e</sup> Edition, Ed Maloine, Paris, **2003**, p 390.
- 23) B. Love, M. Goodman, K. Snader, R. Tedeschi, E. Macko, *J. Med. Chem.*, **1974**, *17*, 956.
- 24) F. Bossert, H. Meyer, E. Wehinger, *Angew. Chem.* **1981**, *20*, 762.
- 25) R. Budriesi, A. Bisi, P. Ioam, A. Rampa, S. Gobbi, F. Belluti, L. Piazzzi, P. Valenti, A. Chiarini, *Bioorg. & Med. Chem.* **2005**, *13*, 3423.
- 26) T. Yamamoto, S. Niwa, S. Ohno, T. Onishi, H. Matsueda, H. Koganei, H. Uneyama, S. Fujita, T. Takeda, M. Kito, Y. Ono, Y. Saitou, A. Takahara, S. Iwata, M. Shoji, *Bioo. & Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 798.
- 27) M. Kawase, A. Shah, H. Gaveriya, N. Motohashi, H. Sakagami, A. Varga, J. Molnár, *Bioo. & Med. Chem.* **2002**, *10*, 1051.
- 28) J. Vilaine, N. Guilbaud, L. K. Berthier, A. Pierre, A. Ghanem, *US. Patent*, **1995**, *5*, 255.
- 29) V. K. Agrawal, S. B. Tang, M. W. Wolowyk, E. E. Knaus, *Drug Des Deliv.* **1990**, *6*, 101.
- 30) Y. Uldrikis, I. E. Preisa, G. Duburs, A. Zeidermane, E. Bisneiex, G. Tirzitz, *Chem. Abst.* **1980**, *93*, 168135
- 31) I. E. Preisa, R. Meskys, K. Hraujlies, G. Duburs, *Biomedical Lett.* **1999**, *60*, 39.
- 32) A. K. Chillar, P. Arya, C. Mukherjee, P. Kumar, Y. Yadav, A. K. Shorma, V. Yadav, J. Gupta, R. Dabur, H. N. Jha, A. C. Watterson, V. S. Parmar, A. K. Prasad, *Bioorg. & Med. chem.* **2006**, *14*, 973.
- 33) J. Kuthan, A. Furfurst, *Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev.* **1982**, *21*, 191.
- 34) R. Fosshein, K. Savarteng, A. Mostar, C. Roemming, E. Sheffter, D. Triggle, *J. Med. chem.* **1982**, *25*, 126.
- 35) H. Kooijman, A. L. Spek, A. Sobolev, H. Jongejane, M. Franssen, *acta. Crystallogr. Sect. E.* **2002**, *E58*, 532.
- 36) A. Hantzsch, *Justus liebig's Ann. Chem.* **1882**, *1*, 215.
- 37) N. R. Natale, *Chemical Innovation*, **2000**, *30*, 22.
- 38) J. Stetinov, V. Malata, N. Pronayova, O. Petro, A. artovic, *Arkivoc*, **2005**, *I05*, 127.
- 39) M. JorJani, H. Rastegar, F. Roshanzamic, M. Varmaziari, M. Abdellahi, A. Zarghi, *Ind. J. Pharmac. Res.* **2003**, 43.
- 40) L. Srinivasam, S. M. Anandalwar, J. S. Prasad, D. Manvar, R. Loriya, G. Patel, A. Shah, *Analytical sciences*, **2005**, *21*, 189.

- 41) A. Younessi, G. D. Krapavin, *Molbank*, **2003**, M344.
- 42) B. V. Lichitsky, A. A. Dudinov, M. M. Krayuchkir, *Arkivoc*, **2001**, I09, 73.
- 43) I. katsuyama, K. funabiki, M. Matsui, H. Muramatsu, K. Schibata, *Tetrahedron Lett*, **1996**, 37, 4177.
- 44) R. R. Dubure, B. A. Vigauti, J. J. Ozol, G. J. Dubur, G.I. rozentale, *kem. Geterotskil. Soed.* **1986**, 1563
- 45) J. J. V. Eynde, A. Mayence, O. N. Kataeva, I. A. Litvinov, E. Anders, *Arkivoc*, **2000**, I01, 63.
- 46) N. M. Evdokimov, I. N. Magdov, A. S. kireen, A. Kornirenko, *Org. Lett.* **2006**, 8, 899.
- 47) K. Shengkai, M. N. V. Sastry, Chunchi Lin, Ching-Fa Yao, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 5771.
- 48) L. Wang, J. Sheng, L. Zhang, J. W. Han, Z. Fan, H. Tian, C. Quian, *Tetrahedron*, **2005**, 61, 1539.
- 49) G. V. M. Sharma, K. L. Reddy, P. S. Lakshmi, P. R. Trishama, *Synthesis*, **2006**, 55.
- 50) H. Maheswara, V. Siddaich, G. Vasantha, C. V. Rao, *Arkivoc*, **2006**, I02, 201.
- 51) R. Alajarin, J. J. Vaquero, J. L. Garcia Navio, J. Alvarez-Builla, *Synlett.* **1992**, 297.
- 52) L. Ohberg, J. Westman, *Synlett.* **2001**, 1296.
- 53) J. Jacques, V. Eynde, *Molecules*, **2003**, 8, 381.
- 54) S. Balalaie, E. Kowsari, "Fifth International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry" 1-30 September **2001**, E0026, Bale Suisse.
- 55) V. Eynde, J. J. Mayence, A. Maquestio, A. Anders, *Synth. Comun.* **1992**, 22, 3291.
- 56) A. J. Kay, A. D. Woolhouse, *Molecules*, **2001**, 6, M242.
- 57) M. L. Bennasar, T. Roca, M. Monneris, J. Bosh, *Tetrahedron*, **2002**, 58, 8099.
- 58) R. Jokela, J. Miettinen, M. Lounasmaa, *Heterocycles*, **1991**, 32, 511.



*Conclusion  
Générale*

## *Conclusion Générale*

La quinoléine et ses dérivés présentent des propriétés biologiques variées. En effet, ils sont utilisés dans plusieurs domaines de la médecine en tant qu'antimalariques, antimicrobiens, antitumoraux .... et ils font toujours l'objet de recherches multiples.

Dans les perspectives d'obtenir de nouvelles propriétés biologiques ou d'améliorer celles déjà avérées, le présent travail a été consacré à la synthèse de plusieurs séries de nouvelles molécules analogues à des dérivés de la quinoléine dont les activités biologiques ont été démontrées.

Nous avons d'abord préparé quelques acides carboxyliques quinoléiques originaux, en trois étapes, à partir de l'aniline et ses dérivés. La première étape consiste en une N-acylation de l'aniline et ses dérivés suivis par l'action du réactif de Vilsmeier (**POCl<sub>3</sub>/DMF**) ; les 2-chloro-3-formylquinoléines résultants sont oxydés en acides carboxyliques correspondants par le réactif de Jones (**CrO<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/H<sub>2</sub>O**).

Nous avons ensuite synthétisé quelques amides quinoléiques également originaux par traitement des acides carboxyliques quinoléiques par le chlorure de thionyle suivi de l'action d'une amine primaire ou secondaire.

Nous avons en fin procédé à la préparation d'une série des dérivés de la 1,4-dihydropyridine qui contiennent le groupe « quinolyte ». Cette série originale a été obtenue, en une seule étape, par une réaction à composants multiples connue sous le nom de réaction de Hantzsch, entre les aldéhydes quinoléiques, l'acétoacétate d'éthyle et l'acétate d'ammonium, en présence de chlorure de fer. Cette série de molécules est particulièrement intéressante car des analogues structuraux sont largement utilisés dans le traitement des maladies cardiovasculaires

L'ensemble des réactions utilisées tout au long de notre travail sont des réactions simples qui se déroulent dans des conditions relativement douces et sans précautions particulières et les rendements sont globalement satisfaisants.

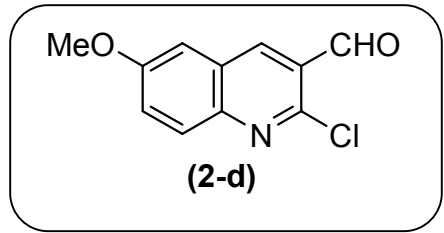
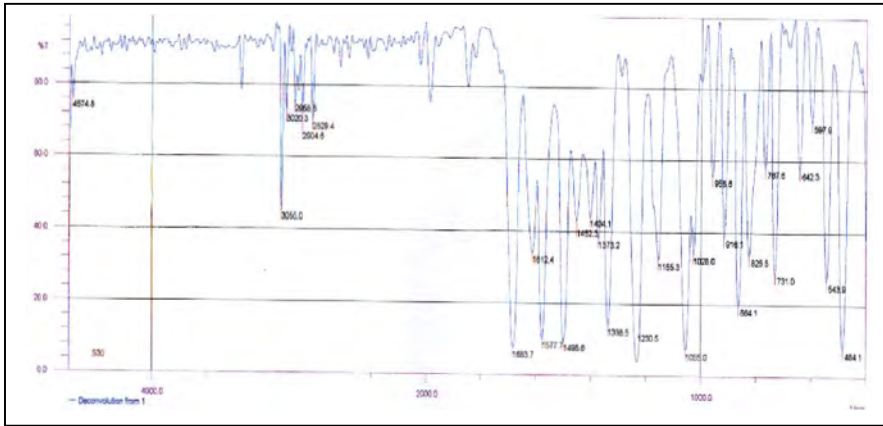
Toutes les structures des molécules préparées ont été élucidées sans difficultés par les méthodes classiques d'analyse que sont la RMN du proton, la RMN du carbone 13 ainsi que l'IR et sont toutes conformes à ce qui est attendu.

La suite de ce travail sera certainement consacrée à des essais d'activités biologiques en collaboration avec les laboratoires et les services hospitaliers concernés.

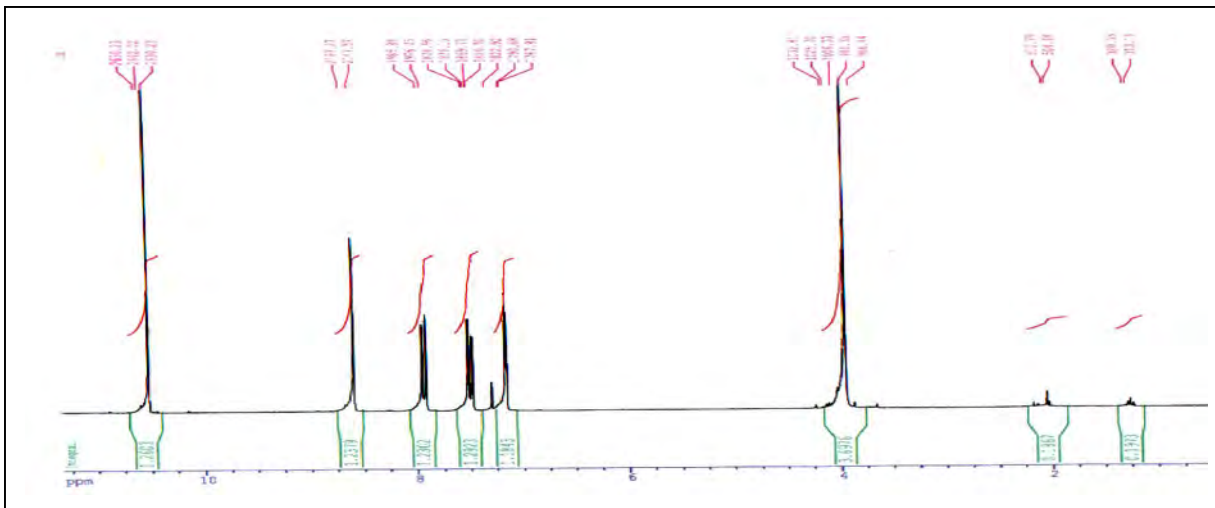


# *Annexes*

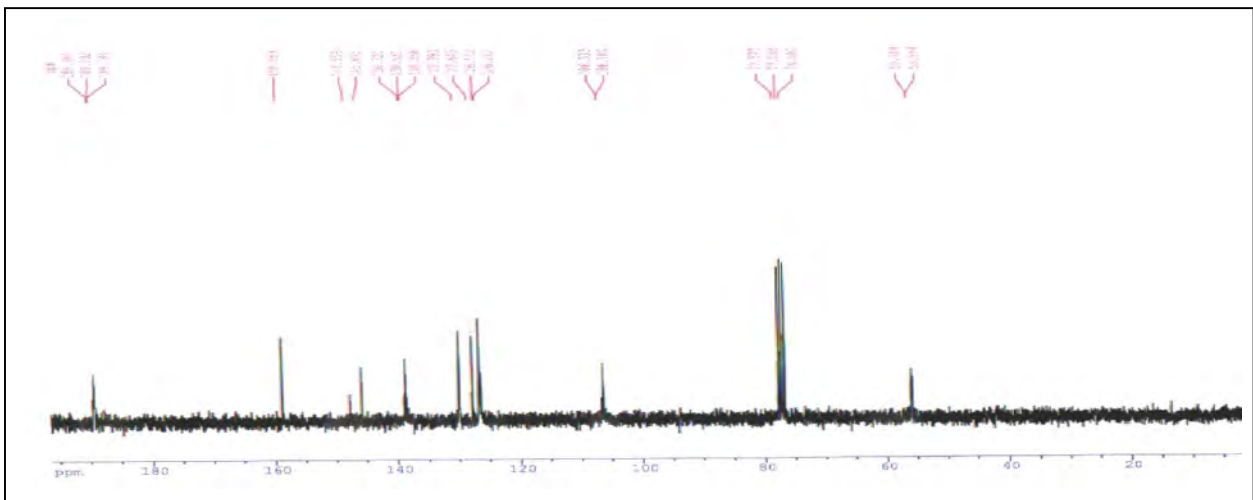




Spectre IR

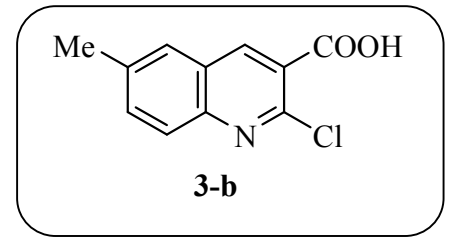
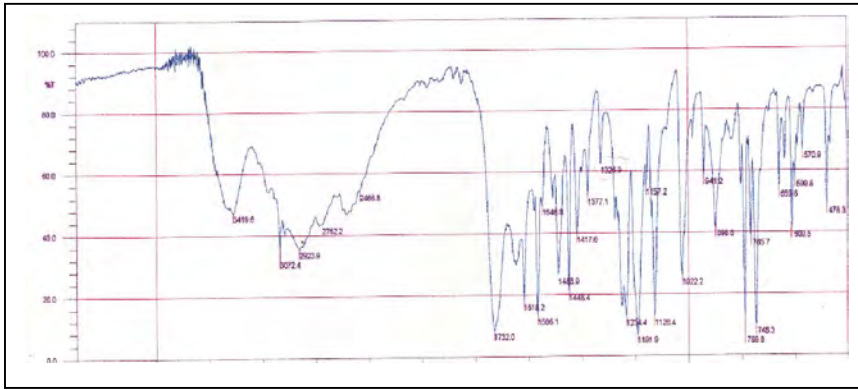


Spectre RMN<sup>1</sup>H

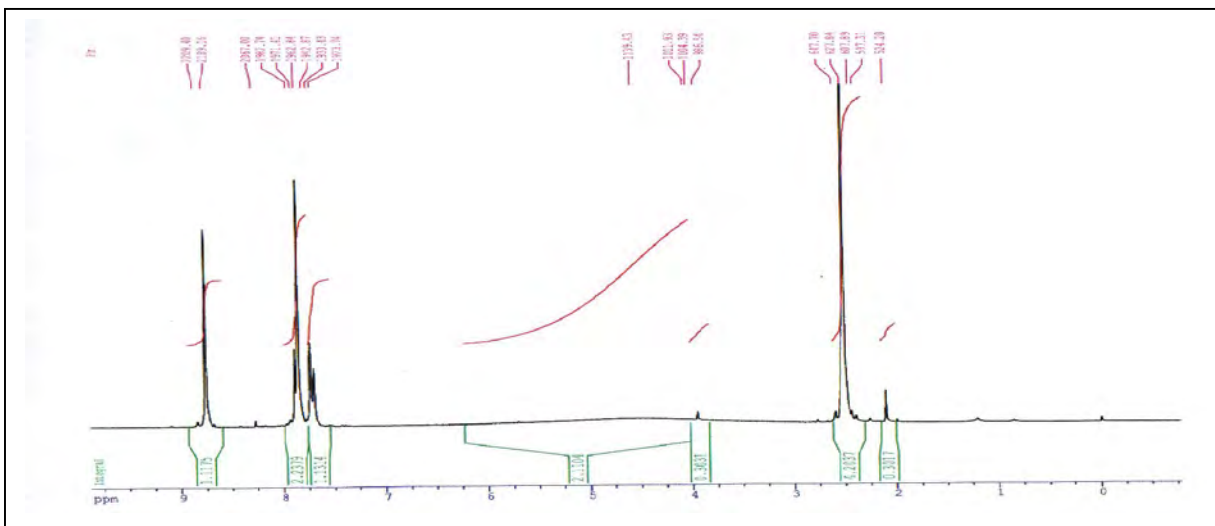


Spectre RMN<sup>13</sup>C

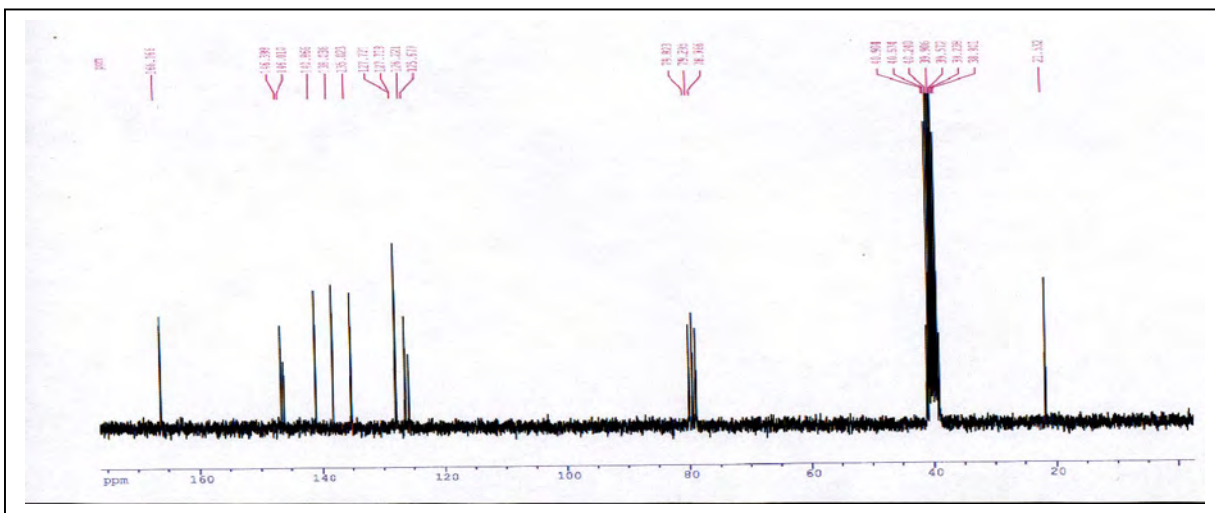




Spectre IR



Spectre RMN<sup>1</sup>H



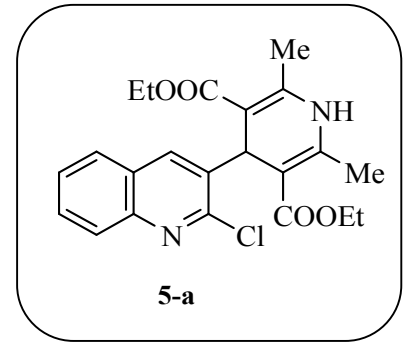
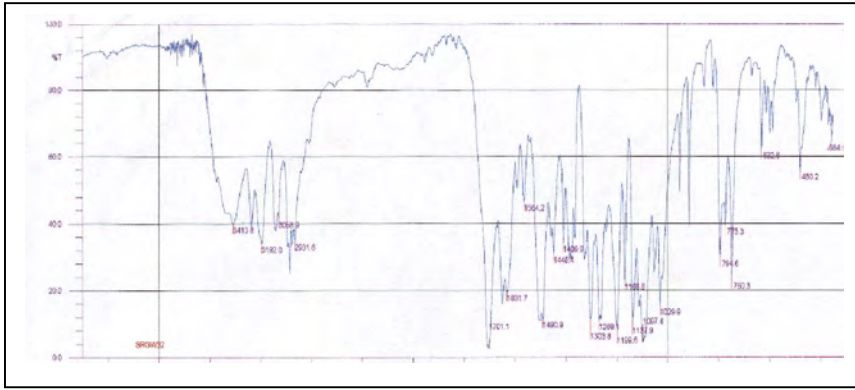
Spectre RMN<sup>13</sup>C



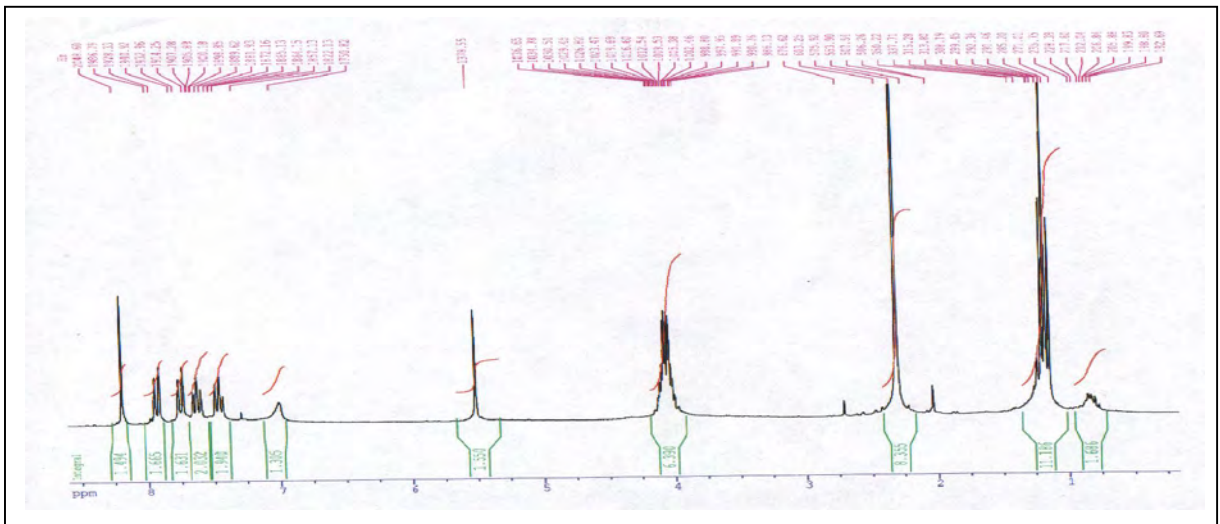




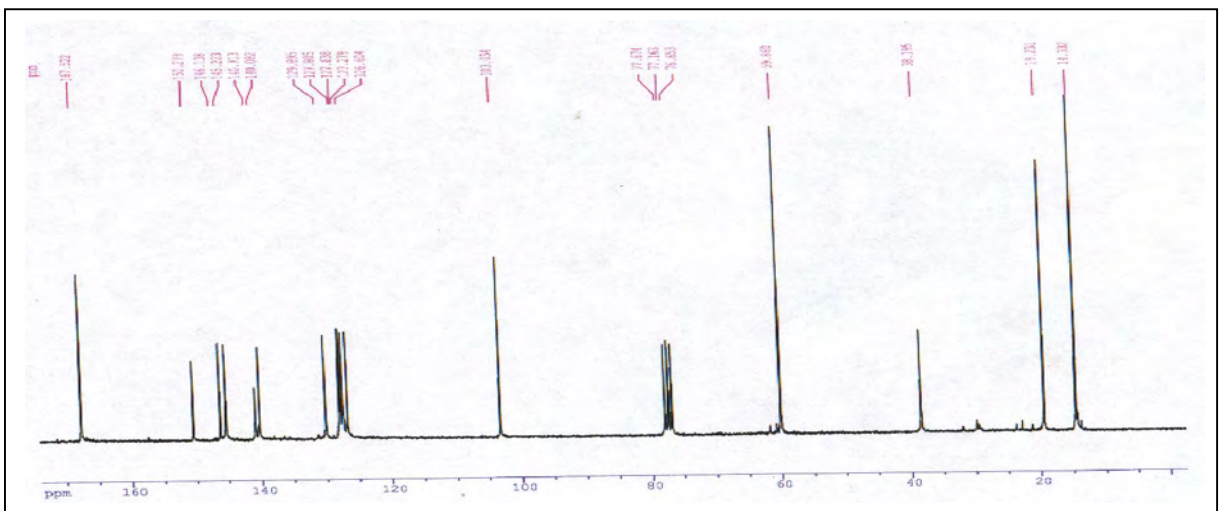




Spectre IR



Spectre RMN<sup>1</sup>H



Spectre RMN<sup>13</sup>C



## Résumé

---

La synthèse et l'évaluation de l'activité biologique de dérivés quinoléiques originaux, un des axes de recherche développé dans notre laboratoire depuis quelques années, on a pour objectif principal la préparation et l'identification structurale de molécules originales comportant le motif quinoléique.

Le premier chapitre porte sur la synthèse des dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléine préparés par N-acylation de l'aniline ou ses dérivés suivie par l'action du réactif de Vilsmeier ( $\text{POCl}_3/\text{DMF}$ ) selon la méthode de O. Meth-Cohn. Nous avons préparé cinq dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléine.

Dans le deuxième chapitre nous décrivons la synthèse des amides quinoléiques suivant une procédure simple en deux étapes. La première étape consiste en la synthèse des acides quinoléiques par oxydation des aldéhydes correspondants par le réactif de Jones ( $\text{CrO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4/\text{H}_2\text{O}$ ) et nous avons obtenu cinq nouveaux dérivés de 2-chloro-3-carboxyquinoléine. Dans la deuxième étape nous avons préparé six nouveaux dérivés des quinoléinecarboxamides par traitement des acides carboxyliques quinoléiques par le chlorure de thionyle suivi de l'action d'une amine primaire ou secondaire.

Le troisième chapitre est consacré à la préparation d'une série de dérivés de la 1,4-dihydropyridine portant le noyau quinoléine en utilisant la réaction à trois composants de Hantzsch et selon la procédure rapportée par J. J. Xia et coll. Cette série originale a été obtenue, par une réaction des 2-chloro-3-formylquinoléines, acétoacétate d'éthyle et l'acétate d'ammonium en présence de chlorure de fer dans un milieu aqueux.

**Mots clés :** Quinoléine, réactif de Vilsmeier, acétanilide, réactif de Jones, 1,4-dihydropyridines, Hantzsch.

## *Abstract*

---

The synthesis and the evaluation of the biological activity of quinoline derivatives, is one of the axes of research developed in our laboratory since some years. We have for main objective the preparation and the structural identification of original molecules including the quinoline moiety.

The first chapter deals with the synthesis of 2-chloro-3-formylquinoléine derivatives prepared by N-acylation of the aniline or its derivatives followed by the action of the reagent of Vilsmeier (**POCl<sub>3</sub>/DMF**) according to the method of O. Meth-Cohn. We prepared five derivatives of 2-chloro-3-formylquinoléine.

In the second chapter, we will describe the synthesis of the amide quinoléiques following a simple procedure in two stages. The first stage consists the synthesis of the quinoline acid by oxidation of the corresponding aldehyde by Jones' reagent (**CrO<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/H<sub>2</sub>O**) and we got five new derivatives of 2-chloro-3-carboxyquinoline. In the second stage we prepared six new derivatives of the quinoléinecarboxamides by treatment of the quinoline carboxylic acid with thionylchloride followed by the action of a primary or secondary amine.

The third chapter is devoted to the preparation of new derivatives of 1,4 - dihydropyridine carrying the quinoline moiety while using the reaction to three components of Hantzsch and according to the procedure reported by J. J. Xia and all. This original derivative was obtained, by a reaction of the 2-chloro-3-formylquinoléines, ethyl acetoacetate and ammonium acetate in presence of iron chloride in an aqueous environment.

**Key words:** Quinoline, Vilsmeier reagent, acetanilide, Jones' reagent, 1,4 - dihydropyridine, Hantzsch.

## المُلخَص

إصطناع و تطوير الفعالية البيولوجية لمشتقات الكينولين هي أحد محاور البحث المنشأة في مخبرنا منذ عدة سنوات، واستكمالاً لهذا المخطّط قمنا بإصطناع مركبات جديدة تحتوى على حلقة الكينولين لها فعالة كيميائية و قابلية إظهار فعالية بيولوجية.

يتضمن الفصل الأول تحضير مركبات 2-كلورو-3-فورميل كينولين، وذلك بأسالة (acylation) الأنيلين أو أحد مشتقاته متبوعاً بتأثير مفاعل فيلزماير (POCl<sub>3</sub>/DMF) تبعا لطريقة O. Meth-Cohn حيث حضرنا خمسة مستبدلات ل2-كلورو-3-فورميل كينولين.

الفصل الثاني يخص إصطناع الأميدات الكينولينية عبر مرحلتين: في المرحلة الأولى قمنا بإصطناع الأحماض الكربوكسيلية بواسطة مفاعل Jones (CrO<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/H<sub>2</sub>O) وحصلنا على خمسة مشتقات جديدة ل2-كلورو-3-كربوكسي كينولين، أما في المرحلة الثانية وبتفاعل هذه الأحماض مع مختلف الأمينات الأحادية والثنائية حصلنا على ستة أميدات كينولينية جديدة.

الفصل الثالث خصص لتحضير بعض مشتقات 1,4-dihydropyridine والتي تحتوى على حلقة الكينولين وذلك باستخدام تفاعل Hantzsch حيث استعملنا 2-كلورو-3-فورميل كينولين مع إيتيل أسيتوأسيتات وأسيتات الامونيوم في وجود ثلاثي كلورالحديد.

**مفاتيح اللفظ:** كينولين، مفاعل فيلزماير، الاستانيليدات، مفاعل Jones ، 1,4-dihydropyridine، Hantzsch.